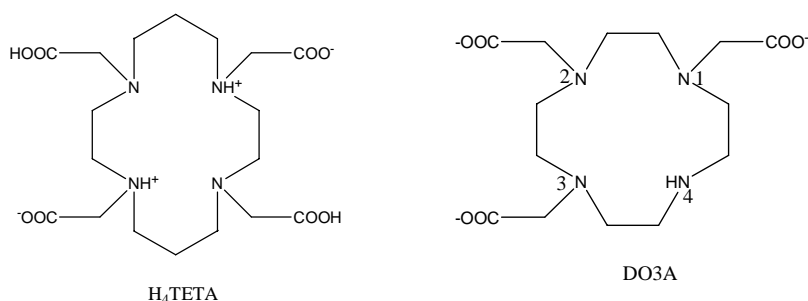


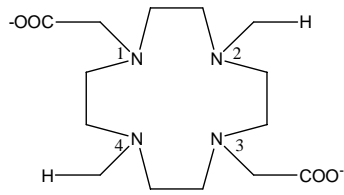
## 第五章 模擬計算結果

### 5.1 在 CHARMM 中模擬多胺基多酸基大環配位子於不同環境下及不同質子化位置之結構最佳化

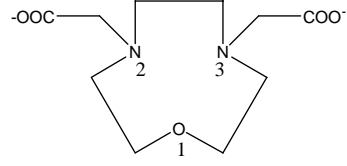
在不同的 pH 值條件下，大環配位子的氮上會有質子化 (protonation) 現象，而不同的質子化位置會影響到大環配位子的結構，因此我們選擇於 pH 7 的條件下模擬多胺基多酸基大環配位子在不同質子化位置之最佳化結構。透過分析分子模擬所預測之結構，探討在真空及水溶液狀態下其不同位置之質子化與多胺基多酸基大環配位子之間預組裝 (preorganization) 的關係，由模擬出來的結果討論何者為實驗中最可能出現之質子化位置，並計算其能量。

以下我們對不同員環的多胺基多酸基大環配位子之預測結果分為三部分加以討論與分析。首先是有結晶結構的分子，我們利用結晶結構為標準，測試不同數目的原子構成之大環配位子其基本模擬條件與狀況；當模擬出的結構能夠與結晶結構近似時，其模擬參數將用以模擬相似之多胺基多酸基大環配位子。第二與第三部分則預測沒有結晶結構之大環配位子，討論不同員環及不同數目之質子化位置所構成的多胺基多酸基大環配位子之結構與其特性。將欲討論不同員環之多胺基多酸基大環配位子圖示如下：

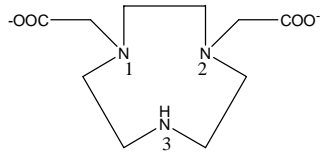




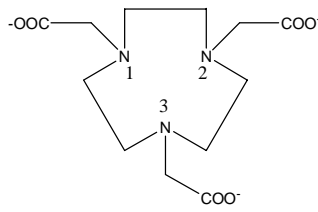
DO2A



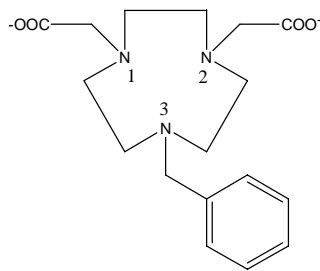
ONO2A



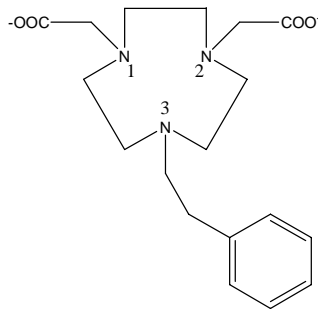
NO2A



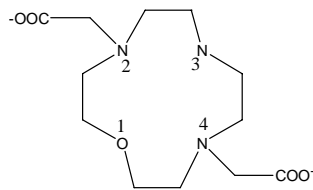
NOTA



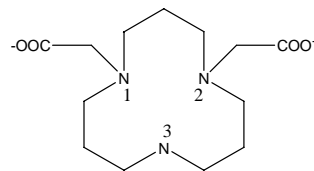
BzNO2A



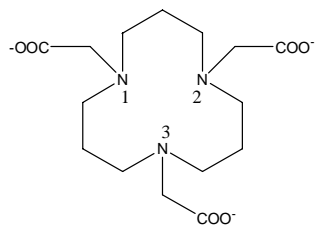
PhNO2A



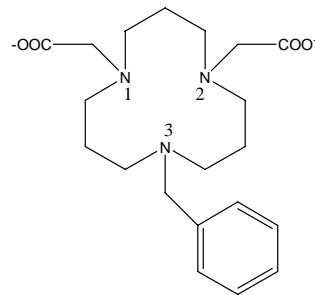
ODO2A



12N32A



12N3TA



Bz12N32A

圖 5-1、不同員環之多胺基多酸基大環配位子示意圖。

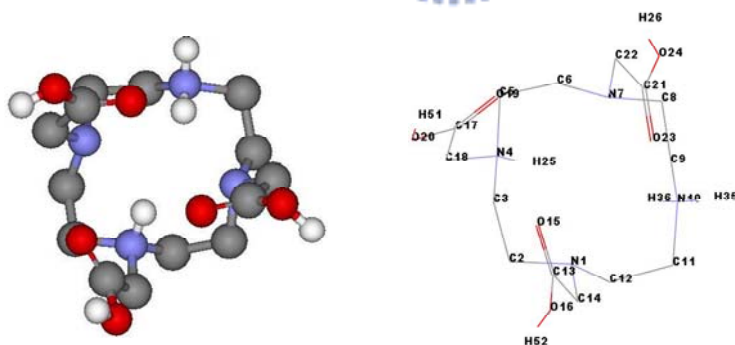
### 5.1.1 由結晶結構作為起始結構之大環配位子之模擬

為得到模擬最適化的方法與參數條件，我們利用已知的結晶結構當作初始結構來進行計算，將所得到的最佳化結構經過與結晶結構的比對，比較兩者之間之 RMSD (root-mean-square deviation)、鍵長與二面角。當模擬出來的最佳化結構與結晶結構差距大時，即再修改最適化的方法與參數條件，以其得到與結晶結構有最佳的重疊結構出現，此即為我們想得到之最佳化分子結構。

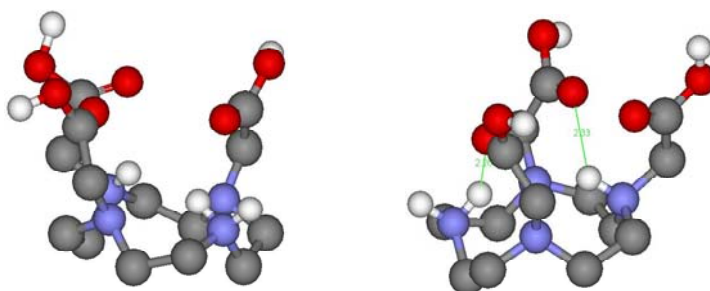
利用已知的結晶結構當作標準來執行模擬計算的方式，更是讓我們瞭解模擬預測軟體的可行性及適用性，並從中得知模擬預測軟體的準確度與其限制。

#### 1,4,7-10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid ( $H_3DO3A$ )

利用前人發表過已知的  $H_2(DO3A)SO_4$  結晶作為初始結構<sup>53</sup>。 $H_2(DO3A)SO_4$  結晶去除  $SO_4^{2-}$  離子後如圖 5-2 所示 (氫原子部分不標示出來，只標出氮上的氫與 carboxymethyl group 上的氫)。



(a)



(b)

圖5-2、 $\text{H}_2(\text{DO3A})\text{SO}_4$  結晶去除  $\text{SO}_4^{2-}$  離子後之結構。(a) top view ; (b) side view。

由圖 5-2 之 top view 我們可以得知， $\text{H}_2(\text{DO3A})\text{SO}_4$  結晶去除  $\text{SO}_4^{2-}$  離子後之結構為 [3,3,3,3] 結構，而由 side view 可得知為 syn 的構型，即 carboxymethyl group 的方向皆指向同一個方向。在二級氮及其對位接有 carboxymethyl group 之氮上是被質子化的，且這兩個質子化的氮會各與旁邊氮上 carboxymethyl group 的氧形成氫鍵，其距離分別為 2.26 及 2.33 Å。

我們並可觀察到  $\text{H}_2(\text{DO3A})^{2-}$  與  $\text{Gd}(\text{HP-D03A})$  錯合物的結晶可以重疊在一起，rms = 0.14 Å，如下圖 5-3 所示<sup>53</sup>。 $\text{H}_2(\text{DO3A})^{2-}$  其氮上的氫、質子化氫以及 lone pair 之位置皆是朝同一方位，亦即朝向可能與金屬鍵結的方位，故推論具有 preorganization 現象。

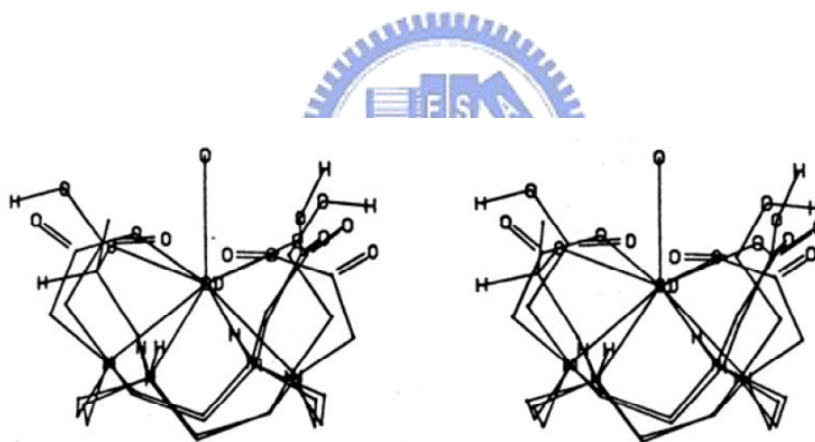


圖 5-3、 $\text{Gd}(\text{HP-D03A})$  錯合物的結晶與沒有金屬且具有 preorganization 的  $\text{H}_2(\text{DO3A})^{2-}$  結晶之立體重疊圖。

為模擬  $\text{H}_2(\text{DO3A})\text{SO}_4$  結晶在 pH 7 的條件，將 carboxymethyl group 上的氫拿掉來進行最佳化結構的預測。 $\text{H}_2\text{DO3A}^{2-}$  之初始結構如圖 5-4 所示 (只標出氮上的氫)。

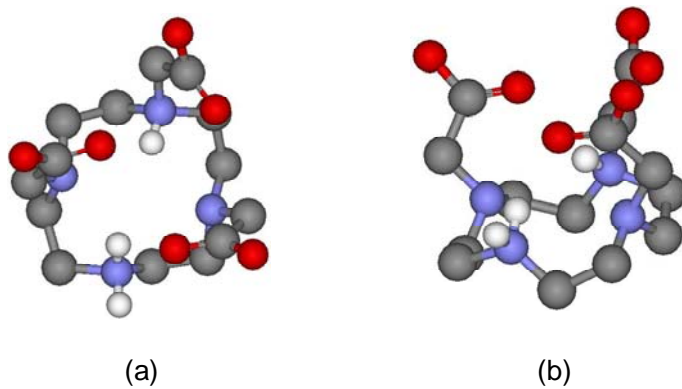


圖5-4、欲模擬之  $H_2(DO3A)^{2-}$  初始結構。(a) top view；(b) side view。

之後利用 CHARMM 進行結構最佳化預測，選擇並調整 minimize 跟 dynamics 之方法與參數值，使預測分子之最佳化結構與結晶相較下有最佳的 RMSD (root-mean-square deviation)、鍵長與二面角。用 CHARMM 做完 minimize 跟 dynamics 後的結構及其位能圖如圖 5-5。

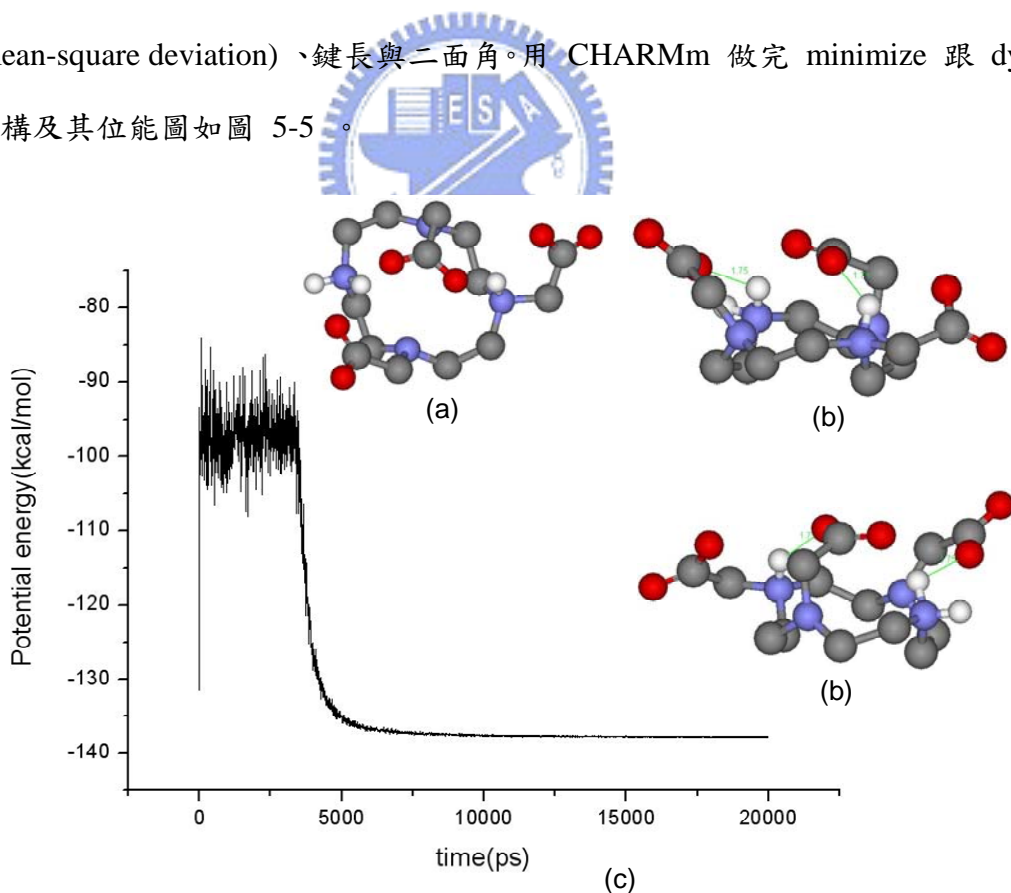


圖 5-5、模擬後之  $H_2(DO3A)^{2-}$  最佳化結構。(a) top view；(b) side view；(c)位能能量收斂圖。

由圖 5-5 (c) 位能圖可看出能量已有收斂趨勢，並可計算出 CHARMM 所算出的 potential energy 為 -137.837 kcal/mol。將結晶與 CHARMM 做完最佳化後的結構疊合起來，如圖 5-6 所示，綠色的代表結晶，而粉紅色是代表最佳化的結構。

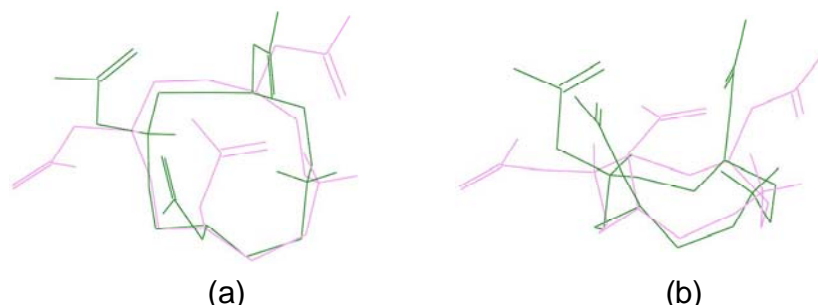


圖5-6、 $\text{H}_2(\text{DO3A})^{2-}$  結晶與模擬後最佳化結構之重疊比較。(a) top view；(b) side view。

我們將此大環分子的結構與  $\text{H}_2(\text{DO3A})\text{SO}_4$  的結晶重疊作比較，發現其大環部分的結構與  $\text{H}_2(\text{DO3A})\text{SO}_4$  結晶相似，可視為 [3,3,3,3] 結構。模擬後的兩個質子化氫是朝同一個方向（朝上），而另外兩個氮上所接的 lone pair 也是朝上，亦即朝向可能與金屬鍵結的方位，符合 preorganization 現象。不過發現氮上的 carboxymethyl group 方位於結晶與 CHARMM 做完最佳化後的方位不相同，然而我們知道 carboxymethyl group 是個很容易轉動的官能基，故在此 carboxymethyl group 的方位並不是最重要的考慮因素。在圖 5-5 (b) 中我們可觀察到兩個質子化的氫會各與旁邊氮上 carboxymethyl group 的氧形成兩組距離分別為 1.71 及 1.75 Å 的氫鍵，氫鍵的距離跟結晶比較是變短了，這由 CHARMM 做完最佳化後的其中一個 carboxymethyl group 位置是朝向大環內，而非像結晶之三個 carboxymethyl group 位置皆是朝向大環外。

比較結晶與 CHARMM 做完最佳化後結構的RMSD (root-mean-square deviation) 為 1.396 Å、鍵長與二面角如表 5-1 所表示。

表 5-1、 $\text{H}_2(\text{DO3A})^{2-}$  結晶與模擬後最佳化結構之鍵長與二面角比較。

鍵長	結晶 (angstrom)	最佳化後的結構 (angstrom)	$\Delta$ (angstrom)
N(1)-C(2)	1.474	1.477	-0.003
C(2)-C(3)	1.507	1.554	-0.047
C(3)-N(4)	1.516	1.496	0.02
N(4)-C(5)	1.513	1.498	0.015
C(5)-C(6)	1.502	1.558	-0.056
C(6)-N(7)	1.471	1.486	-0.015
N(7)-C(8)	1.464	1.482	-0.018
C(8)-C(9)	1.504	1.536	-0.032
C(9)-N(10)	1.487	1.481	0.006
N(10)-C(11)	1.494	1.480	0.014
C(11)-C(12)	1.516	1.559	-0.043
C(12)-N(1)	1.471	1.474	0.003
N(4)-H(25)	1.003	1.051	-0.048
N(10)-H(35)	1.016	1.015	0.001
N(10)-H(36)	0.972	1.052	-0.08

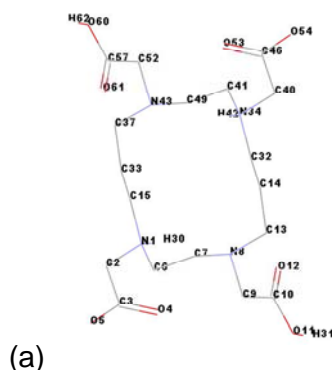
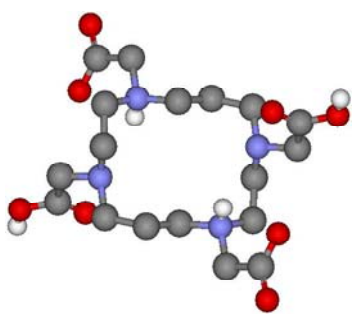
  

二面角	結晶 (degree)	最佳化後的結構 (degree)
N(1)-C(2)-C(3)-N(4)	-64.2	-74.4
C(2)-C(3)-N(4)-C(5)	162	145.2
C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	-70.6	-25.8
N(4)-C(5)-C(6)-N(7)	-49.1	-63.6
C(5)-C(6)-N(7)-C(8)	163.7	144.7
C(6)-N(7)-C(8)-C(9)	-90	-111.7
N(7)-C(8)-C(9)-N(10)	-61.1	-56.9
C(8)-C(9)-N(10)-C(11)	166.2	157.2
C(9)-N(10)-C(11)-C(12)	-76.6	-45.6
N(10)-C(11)-C(12)-N(1)	-51.4	-51.7
C(11)-C(12)-N(1)-C(2)	159.5	142.6
C(12)-N(1)-C(2)-C(3)	-90.1	-106.8

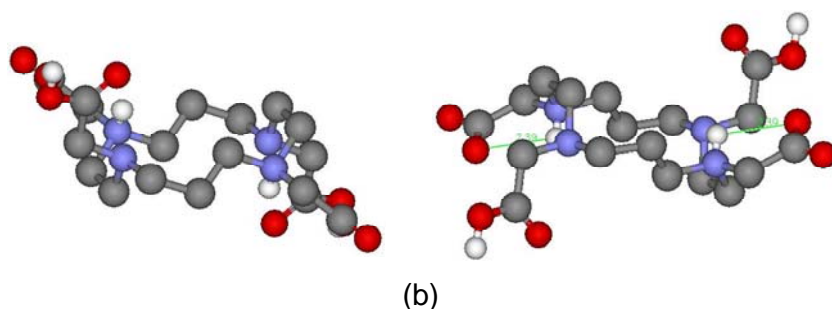


### 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic acid ( $\text{H}_4\text{TETA}$ )

利用前人發表過已知的  $\text{H}_4\text{TETA} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  結晶來作為初始結構<sup>54</sup>。 $\text{H}_4\text{TETA} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  結晶去除六個水後之結構如圖 5-7 所示 (氮原子不標示出來, 只標出氮上的氫與羧基上的氫)。







圖七、 $H_4TETA \cdot 6 H_2O$  結晶去除六個水後之結構。(a) top view；(b) side view。

由 top view 我們可以得知， $H_4TETA$  結晶為一個具有  $C_i$  對稱的結構，且為矩形 [3,4,3,4] 結構，其中一個三級氮跟對位接有 carboxymethyl group 之三級氮上是被質子化的，且這兩個質子化的氮會各與自己氮上 carboxymethyl group 的氧形成氫鍵，其距離皆為  $2.39 \text{ \AA}$ 。另外，我們亦觀察得知，由於  $H_4TETA$  結晶裡面的 N1 跟 O11 有被質子化，而 N2 跟 O5 沒有被質子化，這性質可說明此分子為兩性離子 (zwitterion)。另外，由 side view 可得知  $H_4TETA$  結晶為 anti 構型。在  $H_4TETA$  結晶中，兩個三級氮上之質子化氮是在不同方位，一個朝上，一個朝下，而另兩個氮上所接的 lone pair 之位置也是朝不同方位，一個朝上，一個朝下，亦即皆沒有朝向可能與金屬鍵結的方位，故推論不具有 preorganization 現象。

因要模擬  $H_4TETA \cdot 6 H_2O$  結晶在 pH 7 的條件下，故要將 carboxymethyl group 上的氮拿掉來進行結構最佳化的預測，故  $H_2TETA^{2-}$  之初始結構如圖 5-8 所示 (只標出氮上的氮)。

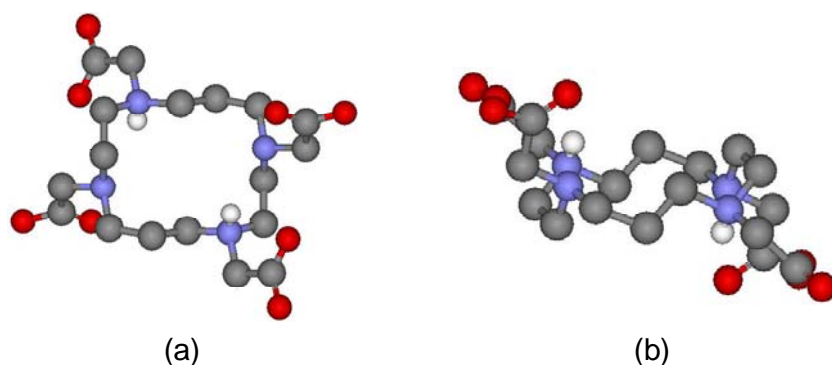




圖 5-8、欲模擬之  $\text{H}_2\text{TETA}^{2-}$  初始結構。(a) top view；(b) side view。

之後利用 CHARMM 進行結構最佳化預測，選擇並調整 minimize 跟 dynamics 之方法與參數值，使預測分子之最佳化結構與結晶相較下有最佳的 RMSD (root-mean-square deviation)、鍵長與二面角。用 CHARMM 做完 minimize 跟 dynamics 後的結構及其位能圖如圖 5-9 所示。

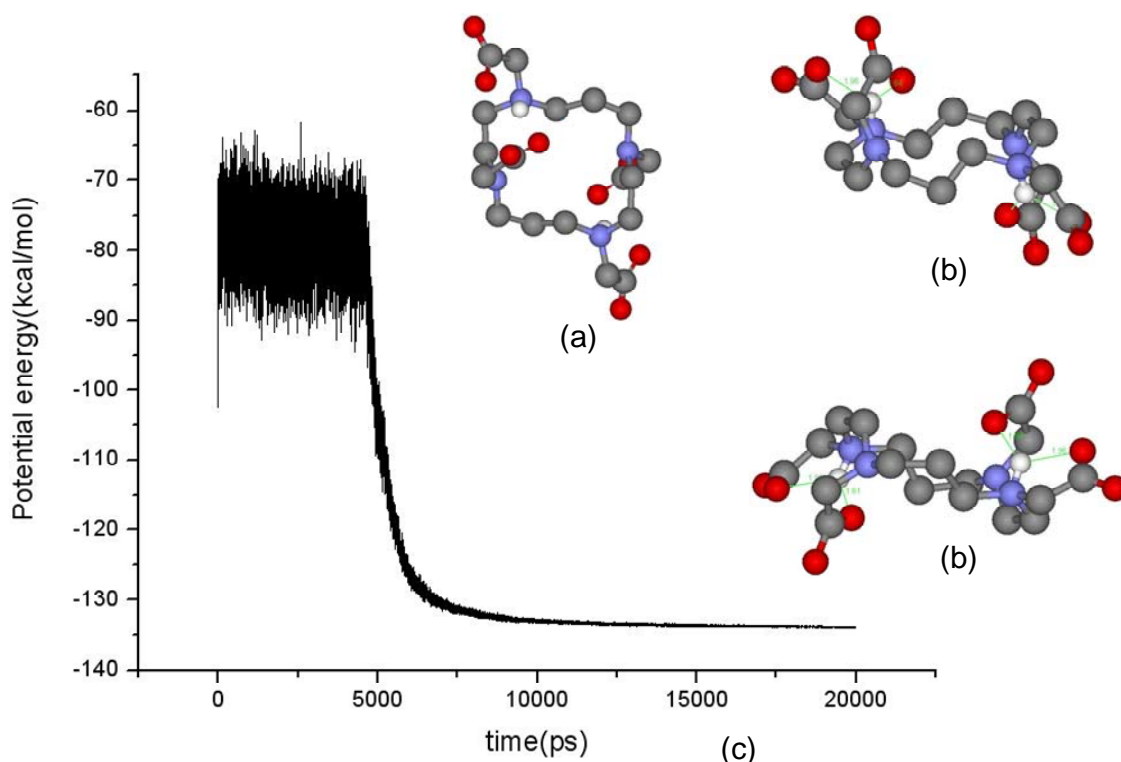


圖 5-9、模擬後之  $\text{H}_2\text{TETA}^{2-}$  最佳化結構。(a) top view；(b) side view；(c)位能能量收斂圖。

由圖 5-9 (c) 位能圖可看出能量已有收斂趨勢，並可計算出 CHARMM 所算出的 potential energy 為  $-133.652 \text{ kcal/mol}$ 。將結晶與 CHARMM 做完最佳化後的結構疊合起來，如下圖 5-10 所示，綠色的代表結晶，而粉紅色是代表最佳化的結構。

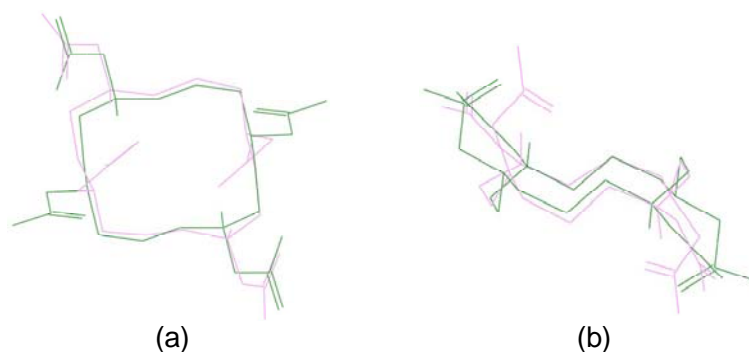


圖 5-10、 $\text{H}_2\text{TETA}^{2-}$  結晶與模擬後最佳化結構之重疊比較。(a) top view；(b) side view。

我們將模擬出來的大環分子結構與  $\text{H}_4\text{TETA}$  的結晶相比較，發現其大環部分結構與  $\text{H}_4\text{TETA}$  結晶相似，可視為 [3,4,3,4] 結構。

由模擬出來的結果，我們觀察到兩個三級氮上的質子化氫是朝不同方向，一個朝上，一個朝下，而另外兩個氮上所接的 lone pair 也是一個朝上，一個朝下，亦即不符合 preorganization 現象。另外，我們可發現氮上 carboxymethyl group 的方向於結晶與 CHARMM 做完最佳化後的方位會有些不相同，然而我們知道 carboxymethyl group 是個很容易轉動的官能基，故在此 carboxymethyl group 的方向並不是最重要的考慮因素。由圖 5-9 (b) 中我們可觀察到會形成氫鍵，但是發現到與結晶結構的結果不一樣，最佳化後的結構兩個質子化的氫較不易各與質子化氮上 carboxymethyl group 的氧形成氫鍵，因與質子化氮上 carboxymethyl group 的氧形成氫鍵的距離分別為 1.91 及 1.96 Å，由於沒有被質子化的那兩邊 carboxymethyl group 會朝向大環內，導致兩個質子化的氫與旁邊沒有被質子化之氮上 carboxymethyl group 的氧形成氫鍵的距離分別為 1.61 Å 及 1.94 Å，因此最佳化後的氫鍵形成傾向於後者。

比較結晶與 CHARMM 做完最佳化後結構的 RMSD 為 1.228 Å、鍵長與二面角表 5-2 所表示。

表5-2、H<sub>2</sub>TETA<sup>2-</sup> 結晶與模擬後最佳化結構之鍵長與二面角比較。

鍵長	結晶 (angstrom)	最佳化後的結構 (angstrom)	Δ (angstrom)
N(1)-C(6)	1.511	1.475	0.036
C(6)-C(7)	1.509	1.592	-0.083
C(7)-N(8)	1.465	1.462	0.003
N(8)-C(13)	1.473	1.448	0.025
C(13)-C(14)	1.525	1.510	0.015
C(14)-C(32)	1.509	1.586	-0.077
C(32)-N(34)	1.512	1.493	0.019
N(34)-C(41)	1.511	1.514	0.003
C(41)-C(49)	1.509	1.565	-0.056
C(49)-N(43)	1.465	1.476	-0.011
N(43)-C(37)	1.473	1.443	0.03
C(37)-C(33)	1.525	1.533	-0.008
C(33)-C(15)	1.509	1.535	-0.026
C(15)-N(1)	1.512	1.512	0
N(1)-H(30)	0.938	1.002	-0.064
N(34)-H(42)	0.938	1.028	-0.09

二面角	結晶 (degree)	最佳化後的結構 (degree)
N(1)-C(6)-C(7)-N(8)	-54.8	-52.2
C(6)-C(7)-N(8)-C(13)	171.1	178.9
C(7)-N(8)-C(13)-C(14)	-64.5	-79.5
N(8)-C(13)-C(14)-C(32)	-61.3	-45.6
C(13)-C(14)-C(32)-N(34)	173.2	172.9
C(14)-C(32)-N(34)-C(41)	-176.4	-170.0
C(32)-N(34)-C(41)-C(49)	67.3	42.1
N(34)-C(41)-C(49)-N(43)	54.8	58.8
C(41)-C(49)-N(43)-C(37)	-171.1	-175
C(49)-N(43)-C(37)-C(33)	64.5	80.7
N(43)-C(37)-C(33)-C(15)	61.3	62.4
C(37)-C(33)-C(15)-N(1)	-173.2	172.5
C(33)-C(15)-N(1)-C(6)	174.6	155.3
C(15)-N(1)-C(6)-C(7)	-67.3	-49.1

由以上的結晶結構的預測可推論 CHARMM 的 force field 參數之計算對於氫鍵之產生是較有利的，因此結構最佳化後的 carboxymethyl group 位置會與結晶的 carboxymethyl group 位置不甚相同，且會朝向產生氫鍵較有利的條件進行；另外，由於結晶為 solid-state，故與在真空或水溶液下的結構不盡相同，因此最佳化後的結構會與結晶結構有所差異。

### 5.1.2 多胺基多酸基大環配位子於不同環境下雙質子化位置之最佳化結構

我們利用模擬結果來推測，在真空及水溶液下是由哪兩個質子化位置是最可能發生的，並從中得到其最佳化結構且計算其能量。由於能量較低者表示其穩定性較高，因此我們依能量高低來判斷多胺基多酸基大環配位子兩個不同質子化位置於不同環境下結構最佳化的穩定性。

## ONO2A

4,7-bis(carboxymethyl)-1-oxa-4,7-diazacyclononane，簡寫為 ONO2A。在 pH 7 時，其質子化位置只有一組，是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 2,3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

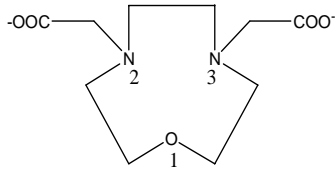


圖 5-1、ONO2A 2D 結構。

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-11 所示。

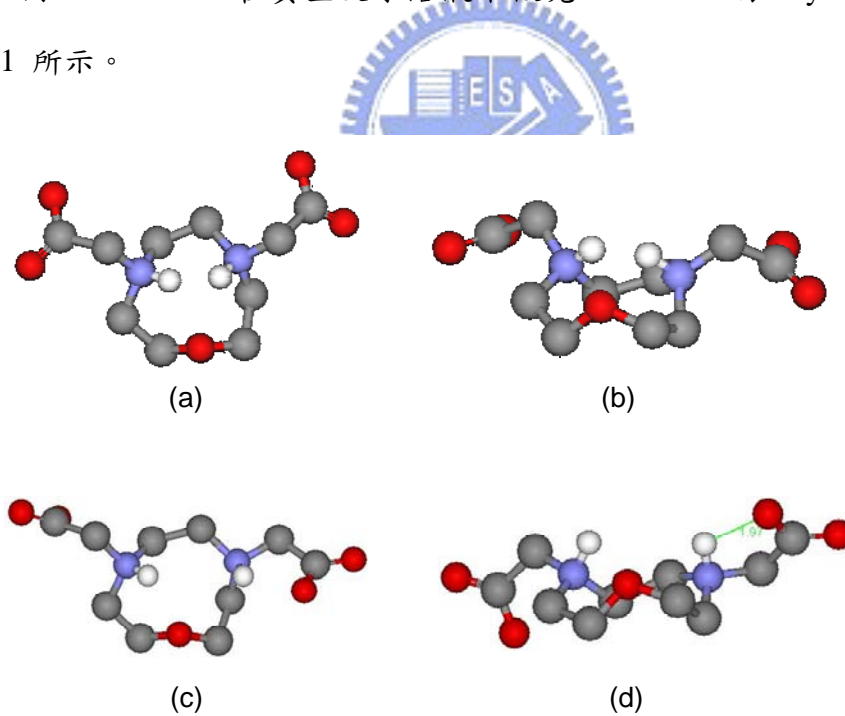


圖 5-11、ONO2A 在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-11 (a) 和 (b) 我們可以觀察到 ONO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構。兩個三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，且氧原子的 lone pairs 方位跟兩個三級氮上的質子化氫一樣，也是朝上，故符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型；但卻發現並沒有分子內氫鍵的存在。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -97.111 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-11 (c) 和 (d) 我們亦可觀察到 ONO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構。兩個三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，且氧原子上的 lone pair 也是朝上，故符合 preorganization 現象；亦可發現，兩個氮上所接的 carboxymethyl group 的方位在不同邊，表示為 anti 構型。另外，可以得到一組分子內氫鍵，是由一個三級氮上的質子化氫與 carboxymethyl group 上的氧所形成的，約為 1.97 Å，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 ONO2A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -620.453 kcal/mol。



## NO2A

1,4-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazacyclononane，簡寫為 NO2A。在 pH 7 時，其質子化位置有兩組：一組是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；另一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及二級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

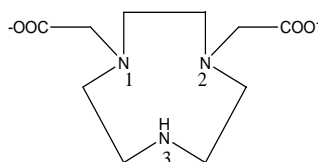


圖 5-1、NO2A 2D 結構。

### (1) 1,2 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-12 所示。

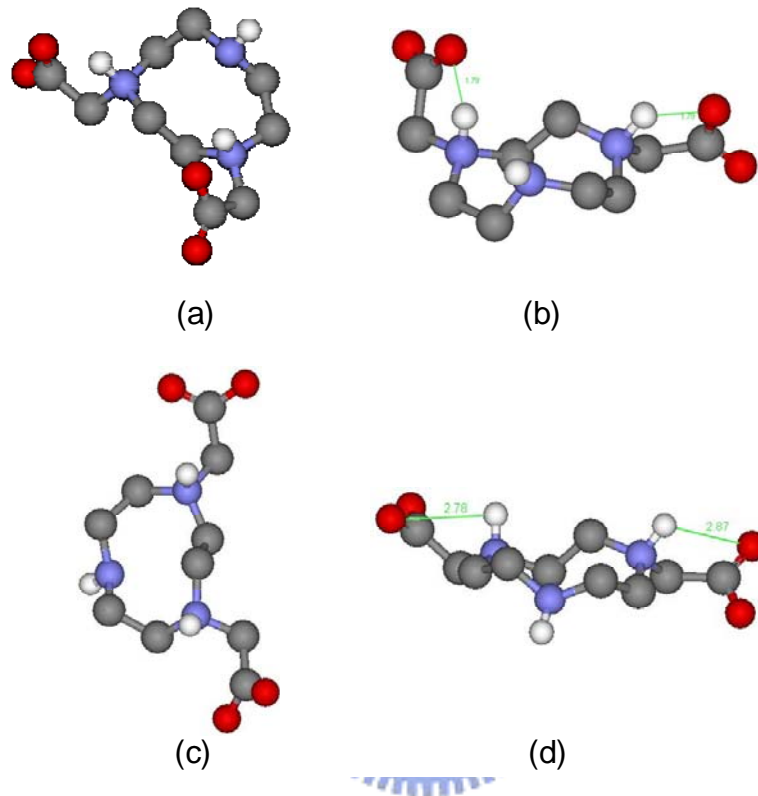


圖 5-12、NO2A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-12 (a) (b) 我們可以觀察到 NO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構。兩個三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另一個二級氮上的 lone pair 及氫也是朝上，表示有 preorganization 現象；而兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離皆為 1.79 Å 的分子內氫鍵，為兩個三級氮上的質子化氫與 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential



energy 為  $-78.242$  kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-12 (c) (d) 我們可以觀察到 NO<sub>2</sub>A 的結構為似 boat-shaped 的結構。兩個三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另一個二級氮上的 lone pair 及氫是朝下的，即不符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在同一邊，為 syn 構型。另外，可以得到兩組分子內氫鍵，是由兩個三級氮上的質子化氫與 carboxymethyl group 上的氧所形成的，約為  $2.78$  及  $2.87$  Å，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 NO<sub>2</sub>A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為  $-602.147$  kcal/mol。

## (2) 1,3 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-13 所示。

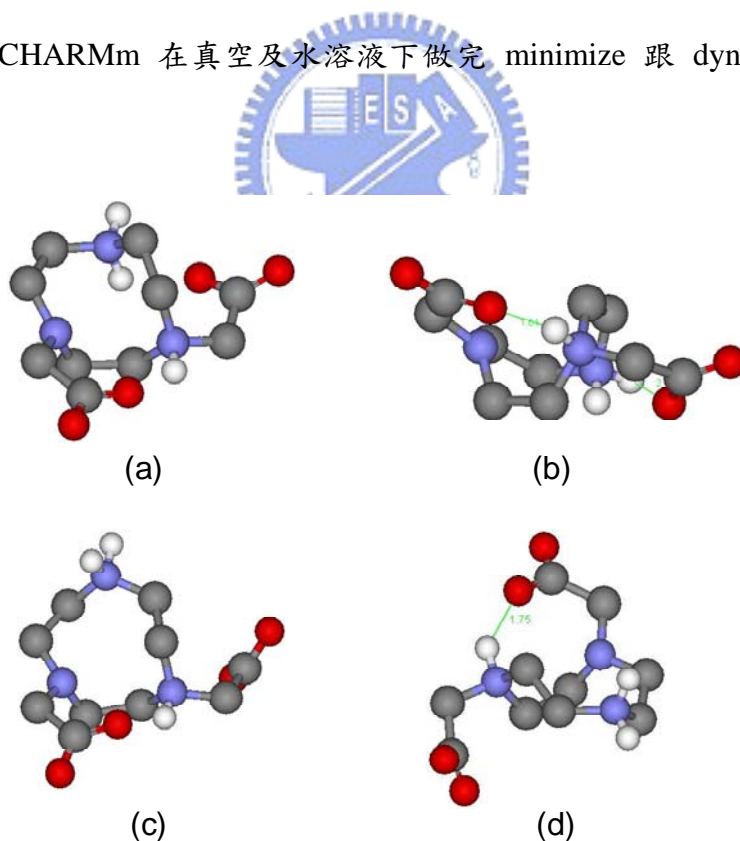


圖 5-13、NO<sub>2</sub>A 1,3 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-13 (a) (b) 我們可以觀察到 NO<sub>2</sub>A 的結構為似 boat-shaped 的結構。三級氮上的質子化氫及 lone pair 分別朝不同方向，一個朝上，一個朝下，另一個二級氮上的 lone pair 及氫皆是朝上的，表示不符合 preorganization 現象。又可得知會形成兩組距離為 1.61 Å 及 2.02 的分子內氫鍵，一組由一個三級氮上的質子化氫與另一個三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成，另一組為二級氮上的質子化氫 (或氫) 與接有質子化氫的那個 carboxymethyl group 上之氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -73.818 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-13 (c) (d) 我們可以觀察到 NO<sub>2</sub>A 的結構為似 boat-shaped 的結構。三級氮上的質子化氫及 lone pair 是朝同一個方向，皆是朝上，另一個二級氮上的 lone pair 及氫則是一個朝下一個朝下的，整體仍符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在不同邊，為 anti 構型。另外，可以得到一組分子內氫鍵，是由三級氮上的質子化氫與另一個三級氮之 carboxymethyl group 上的氧所形成的，約為 1.75 Å，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 NO<sub>2</sub>A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -631.199 kcal/mol。

由模擬所計算之 potential energy 可得知，在真空下是以 1,2 位置質子化位置較穩定，而在水溶液下，則是以 1,3 位置質子化位置較穩定。

根據 Sherry 之前對於 NOTA 的研究顯示，NOTA 前兩個質子化的地方為大環上的三級氮，後兩個質子化的位置為乙酸根上<sup>97</sup>。根據本實驗室蔡政憲學弟合成之 NO<sub>2</sub>A · 2HCl 滴定實驗所得之滴定曲線圖，我們推測 NO<sub>2</sub>A 第一個質子化位置應為二級氮上，再來是三級氮上，最後是兩個乙酸根上，而推測第一個質子化位置在二級氮是由於二級氮的鹼度高於三級氮，且二級氮上的立體阻礙也較三級氮上來的小，因此在質子化時會先質子化在二級氮上，之後才是三級氮上，推測 NO<sub>2</sub>A 之質子化順序如圖 5-14 所表示。

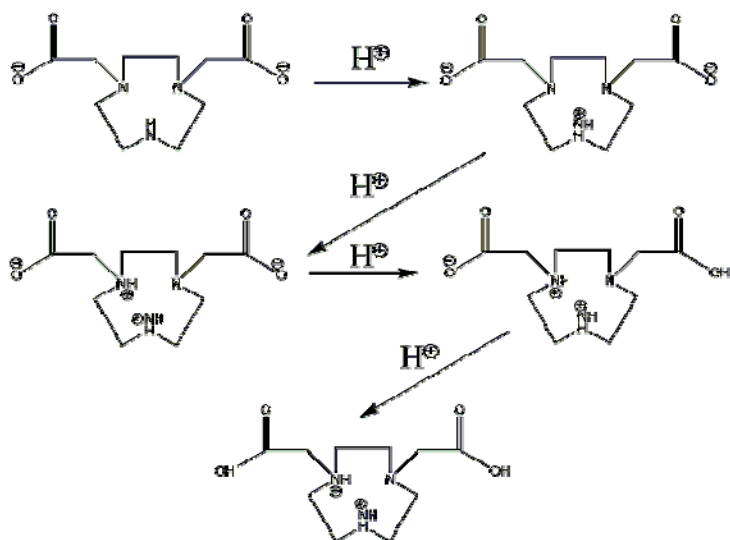


圖 5-14、推測 NO2A 之質子化順序。

由圖 5-15 之 NO2A · 2HCl 的滴定曲線及圖 5-14 為所推測之質子化順序，可發現 NO2A 具有三個緩衝區域，先是兩個 carboxymethyl group 上的氫離子解離形成第一個緩衝區域在 pH=3-5 之間，之後是三級氮上的氫離子形成另一緩衝區域在 pH=5-8 之間，最後二級氮上的氫離子形成 pH=9-11 之間的緩衝區域。

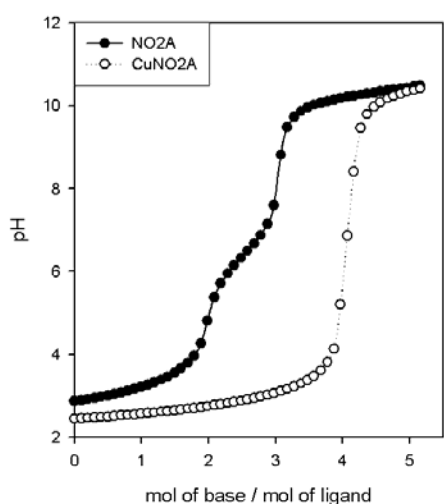


圖 5-15、NO2A 與 CuNO2A 之滴定圖。

由此推論，當質子化在兩個位置時，會以質子化在一個二級氮和一個三級氮上是比较穩定的，而我們模擬出來的結果與實驗可相互印證。

## NO3A

1,4,7-tri(carboxymethyl)-1,4,7-triazacyclononane，簡寫為 NO3A。在 pH 7 時，其質子化位置只有一組，在大環上任兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 (或 1,3) 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

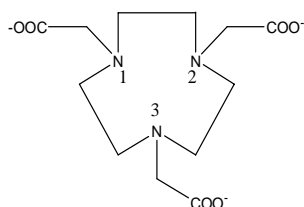


圖 5-1、NO3A 2D 結構。

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-16 所示。

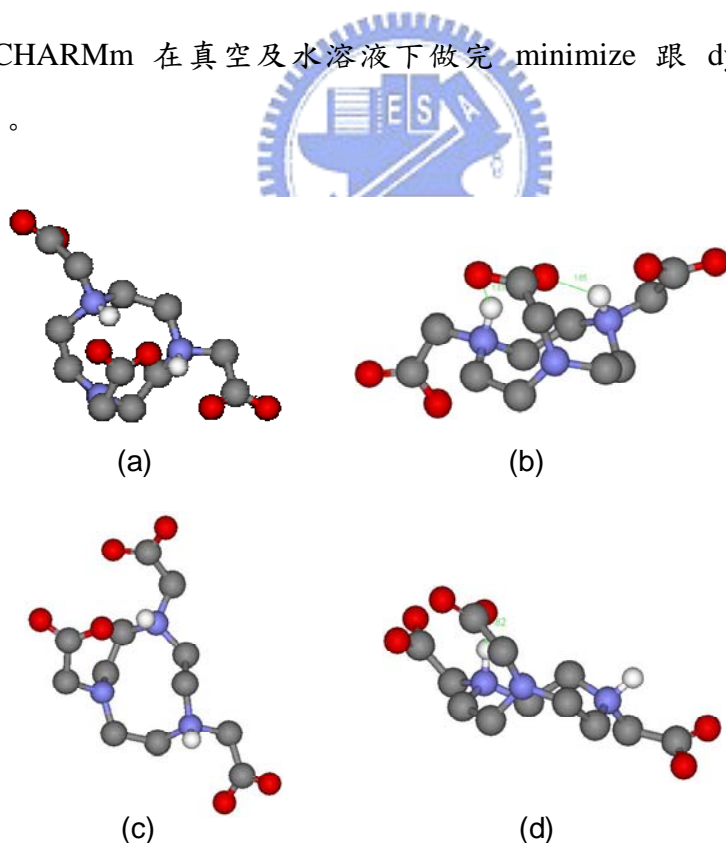


圖 5-16、NO3A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-16 (a) (b) 我們我們可以觀察到 NO3A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝同一方向，皆是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 也是朝上的，表示符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 會是 syn 構型，但是這兩個 carboxymethyl group 對另一個 carboxymethyl group 是 anti 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.65 和 1.85 Å 的分子內氫鍵，由兩個三級氮上的質子化氫與另一個三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成的。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -148.867 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-16 (c) (d) 我們可以觀察到 NO3A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝同一方向，皆是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 也是朝上的，表示符合 preorganization 現象；另外亦可發現，其中兩個 carboxymethyl group 會是 syn 構型，但是這兩個 carboxymethyl group 對另一個 carboxymethyl group 是 anti 構型。另外，可以得到一組分子內氫鍵，是由三級氮上的質子化氫與另一個三級氮之 carboxymethyl group 上的氧所形成的，約為 1.82 Å，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 NO3A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -630.842 kcal/mol。

## BzNO2A

1-benzyl-4,7-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazacyclononane，簡寫為 BzNO2A。在 pH 7 時，其質子化位置有兩組：一組是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；另一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及接有 benzyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

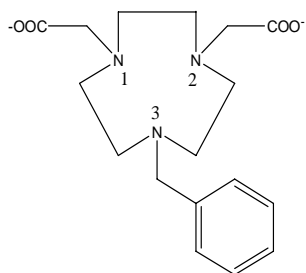


圖 5-1、BzNO2A 2D 結構。

### (1) 1,2 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-17 所示。

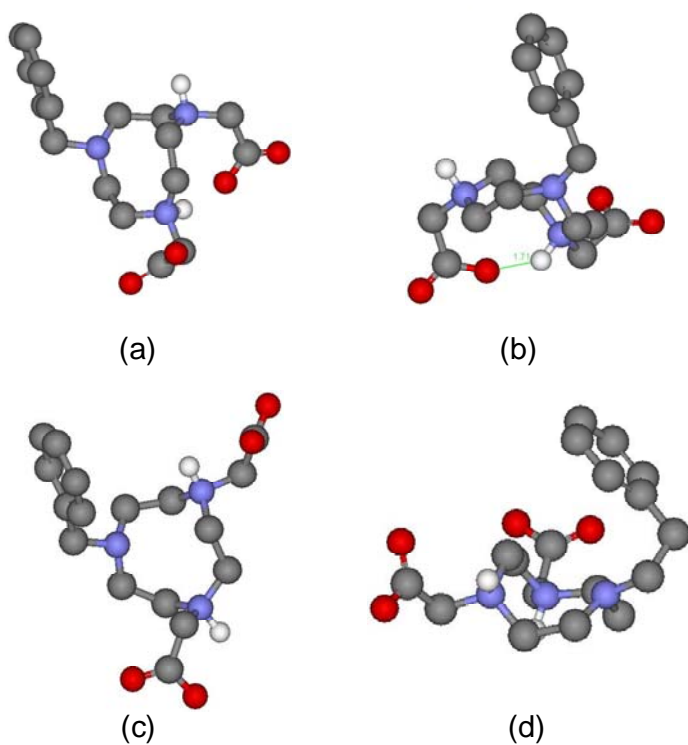


圖5-17、BzNO2A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

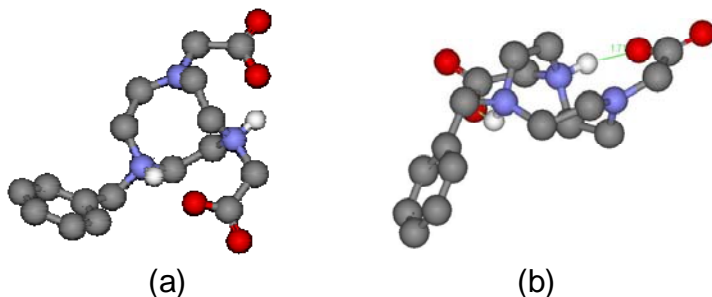


在真空的條件下，由圖 5-17 (a) (b) 我們可以觀察到 BzNO<sub>2</sub>A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 anti 構型。又可得知會形成一組距離為 1.71 Å 的分子內氫鍵，由一個三級氮上的質子化氫與另一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -80.418 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-17 (c) (d) 我們可以觀察到 BzNO<sub>2</sub>A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於同方向，是 syn 構型。另外，可以發現並無形成分子內氫鍵，但在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，這些氫鍵亦是讓整個 BzNO<sub>2</sub>A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -831.663 kcal/mol。

## (2) 1,3 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-18 所示。



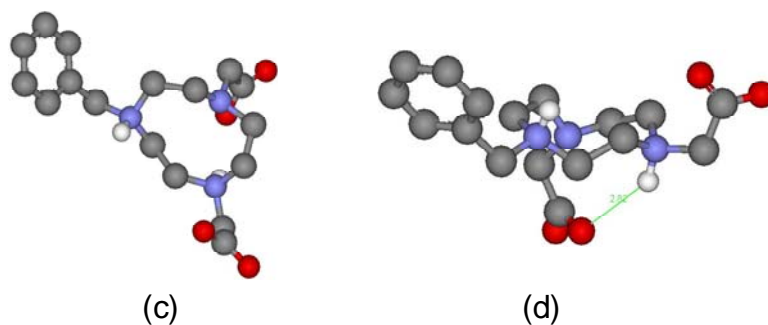


圖5-18、BzNO<sub>2</sub>A 1,3 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-18 (a) (b) 我們可以觀察到 BzNO<sub>2</sub>A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 anti 構型。又可得知會形成兩組距離分別為 1.71 和 1.73 Å 的分子內氫鍵，一組是由一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的質子化氫與另一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成，另一組是由接有 benzyl group 三級氮上的質子化氫與接有 carboxymethyl group 之質子化三級氮上之 carboxymethyl group 上的氧所形成的。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -68.076 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-18 (c) (d) 我們可以觀察到 BzNO<sub>2</sub>A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 anti 構型。另外，可以發現會形成一組鍵長為 2.82 Å 之分子內氫鍵，由一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的質子化氫與另一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成的，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，這些氫鍵亦是讓整個

BzNO2A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -781.789 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，真空下是以 1,2 位置質子化位置較穩定，而在水溶液下，亦是以 1,2 位置質子化位置較穩定。

## PhNO2A

1-phenethyl-4, 7-bis(carboxymethyl)-1, 4, 7-triazacyclononane，簡寫為 PhNO2A。在 pH 7 時，其質子化位置有兩組：一組是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；另一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及接有 phenethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

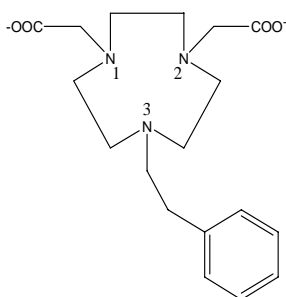


圖 5-1、PhNO2A 2D 結構。

### (1) 1,2 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-19 所示。

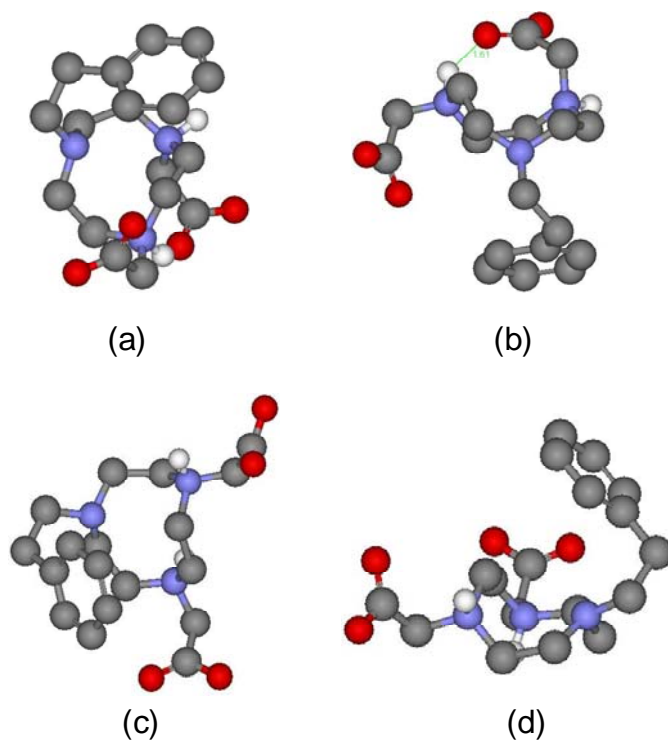


圖5-19、PhNO2A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-19 (a) (b) 我們可以觀察到 PhNO2A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝下的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 anti 構型。又可得知會形成一組距離為 1.61 Å 的分子內氫鍵，由一個三級氮上的質子化氫與另一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -85.106 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-19 (c) (d) 我們可以觀察到 PhNO2A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個

carboxymethyl group 位於同方向，是 syn 構型。另外，可以發現並無形成分子內氫鍵，但在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，這些氫鍵亦是讓整個 PhNO<sub>2</sub>A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -908.507 kcal/mol。

## (2) 1,3 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-20 所示。

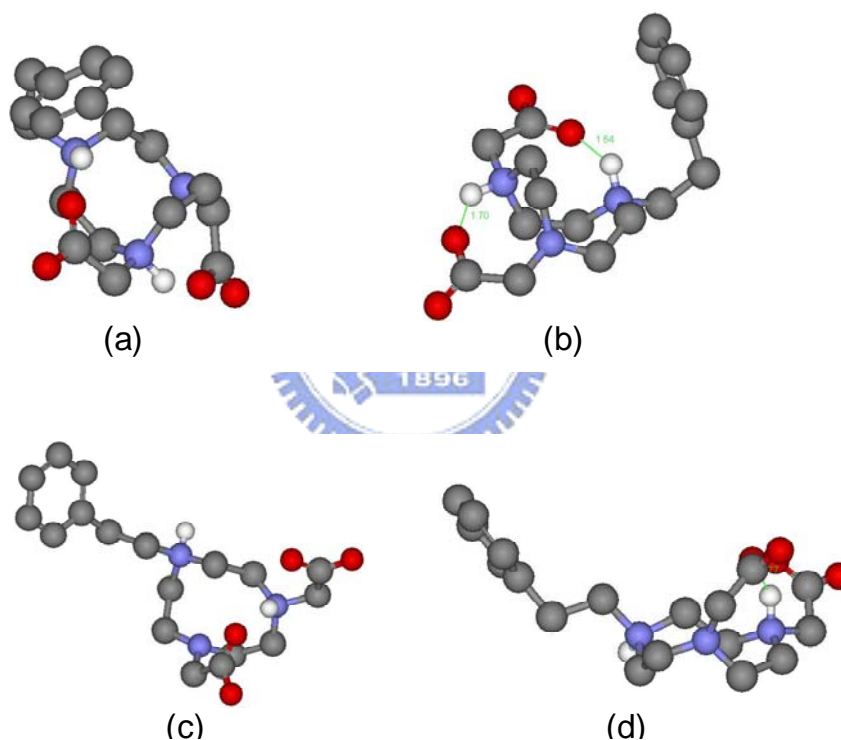


圖5-20、PhNO<sub>2</sub>A 1,3 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-20 (a) (b) 我們可以觀察到 PhNO<sub>2</sub>A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，

另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於同一方向，為 syn 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.64 和 1.70 Å 的分子內氫鍵，分別由一組為一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的質子化氮與接有 carboxymethyl group 三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成，另一組是由接有 phenethyl group 三級氮上的質子化氮與接有 carboxymethyl group 之質子化三級氮上之 carboxymethyl group 上的氧所形成的。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -74.072 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-20 (c) (d) 我們可以觀察到 PhNO<sub>2</sub>A 的結構似 boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氮朝不同一個方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 syn 構型。另外，又可得知會形成一組距離為 11.77 Å 的分子內氫鍵，是由一個接有 carboxymethyl group 三級氮上的質子化氮與接有 carboxymethyl group 三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，這些氫鍵亦是讓整個 PhNO<sub>2</sub>A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -857.867 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，真空下是以 1,2 位置質子化位置較穩定，而在水溶液下，亦是以 1,2 位置質子化位置較穩定。

而在質子化順序上，因為 PhNO<sub>2</sub>A 不似 NO<sub>2</sub>A 有二級氮，且因分子內氫鍵的影響，推測質子化的順序為前兩個是接有乙酸根的三級氮，後兩個是在乙酸根上。推測 NO<sub>2</sub>A 之質子化順序如圖 5-21 所表示。

已知 PhNO<sub>2</sub>A · 2HCl 的滴定曲線與 NO<sub>2</sub>A · 2HCl 極為相似，綜合滴定曲線與質子化順序的推測，配位子 PhNO<sub>2</sub>A 兩個乙酸根上的氮離子先解離形成第一個緩衝區域在 pH=3-5 之間，之後是一個三級氮上的氮離子形成另一緩衝區域在 pH=5-7 之間，最後另一三級氮上的氮離子形成 pH=9-11 之間的緩衝區域。



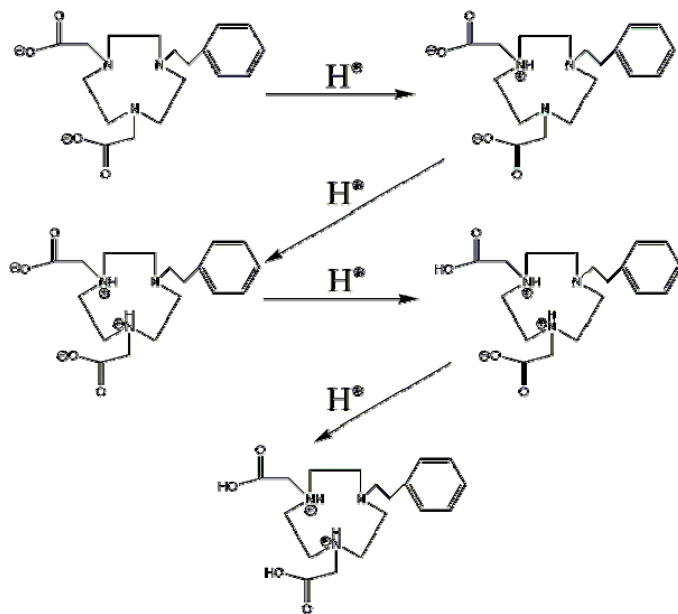


圖 5-21、推測 PhNO2A 之質子化順序。

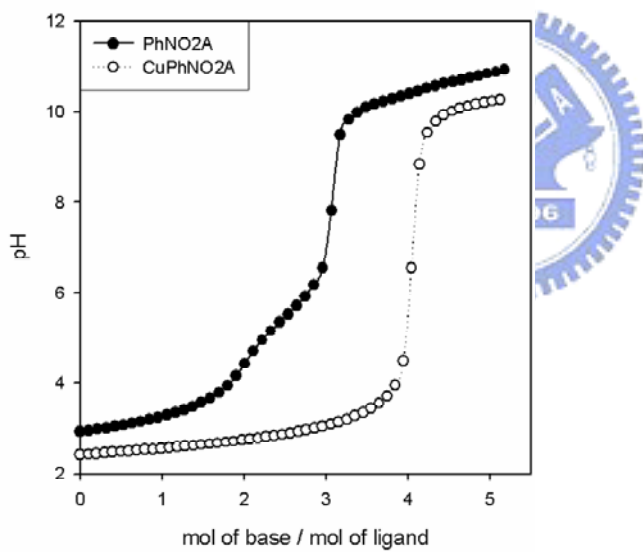


圖 5-21、PhNO2A 與 CuPhNO2A 之滴定圖。

由此推論，當質子化在兩個位置時，會以質子化在一個二級氮和一個三級氮上比較穩定的，而我們模擬出來的結果與實驗可相互印證。

## ODO2A

4,10-bis(carboxymethyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclododecane，簡寫為 ODO2A。在 pH 7 時，其質子化位置有兩組：一組是在一個接有二級氮及一個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 2,3 位置有質子化；另一組是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 2,4 位置有質子化。其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

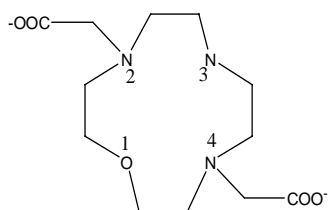


圖 5-1、ODO2A 2D 結構。

### (1) 2,3 位置有質子化



用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-22 所示。

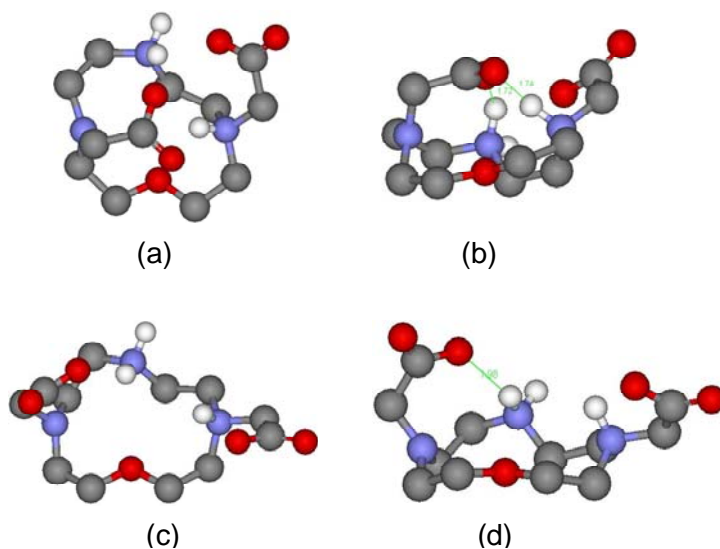


圖 5-22、ODO2A 2,3 位置有質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下

之 top view ; (b) 在真空下之 side view ; (c) 在水溶液下之 top view ; (d) 在水溶液下之 side view 。

在真空的條件下，由圖 5-22 (a) (b) 我們可以觀察到二級氮和三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，且氧原子的 lone pairs 方位及另一個三級氮上的 lone pair 跟兩個質子化氫的方位一樣，也是朝上，故符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。另外，可以得知會產生兩組鍵長為 1.72 和 1.74Å 的分子內氫鍵，一組是由三級氮上的質子化氫與接有 carboxymethyl group 二級氮的 carboxymethyl group 上之氧所形成，另一組是由二級氮上的質子化氫與接有 carboxymethyl group 二級氮的 carboxymethyl group 上之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -117.434 kcal/mol 。

水溶液的條件下，由圖 5-22 (c) (d) 我們可觀察到 ODO2A 的結構為似 flat-boat-shaped 的結構。二級氮和三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，且氧原子的 lone pairs 方位及另一個三級氮上的 lone pair 跟兩個質子化氫的方位一樣，也是朝上，故符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。另外，可以得到一組分子內氫鍵，是由二級氮上的質子化氫與接有 carboxymethyl group 二級氮的 carboxymethyl group 上之氧所形成，約為 1.98 Å，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 ODO2A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -840.093 kcal/mol 。

## (2) 2,4 位置有質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-23 所示。

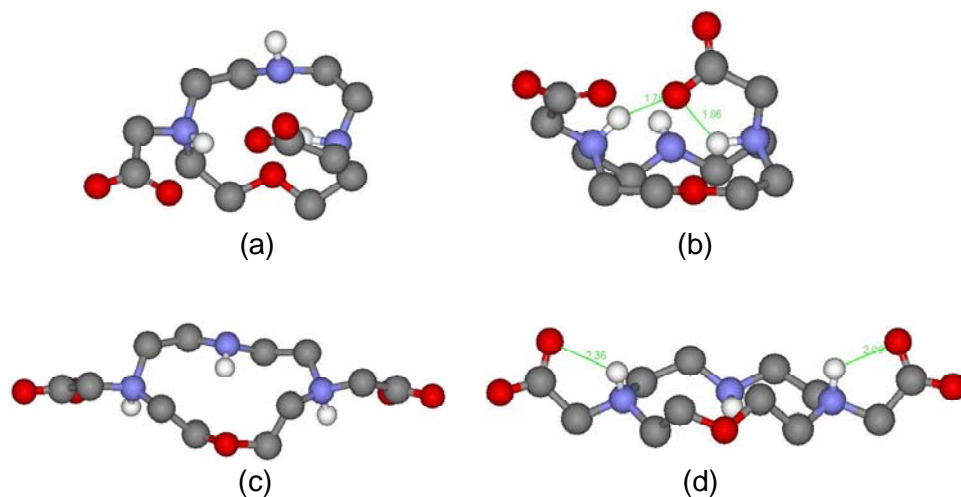


圖 5-23、ODO2A 2,4 位置有質子在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-23 (a) (b) 我們可觀察到 ODO2A 的結構為似 flat-boat-shaped 的結構。兩個三級氮上的質子化氫是朝同方向，皆是朝上，但氧原子的 lone pairs 方位及另一個三級氮上的 lone pair (或氫) 跟兩個質子化氫的方位卻不一樣，是朝下，故不符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。另外，可以得知會產生兩組分子內氫鍵，其鍵長分別為 1.78 和 1.86 Å，是由兩個三級氮上的質子化氫分別與其 carboxymethyl group 上的氧原子，以及一個接有 carboxymethyl group 質子化三級氮上 carboxymethyl group 的氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -111.066 kcal/mol。

水溶液的條件下，由圖 5-23 (c) (d) 我們可觀察到 ODO2A 的結構為似 flat-boat-shaped 的結構。兩個三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，且氧原子的 lone pairs 方位及另一個三級氮上的 lone pair (或氫) 跟兩個質子化氫的方位一樣，也是朝上，故不符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。另外，可以得知會產生兩組分子內氫鍵，其鍵長分別為 2.09 和

2.36 Å，是由兩個三級氮上的質子化氫分別與其 carboxymethyl group 上的氧原子所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -879.649 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，真空下是以 2,3 位置質子化位置較穩定，而在水溶液下，則是以 2,4 位置質子化位置較穩定。由相關文獻得知，由於二級氮上的鹼性比三級氮上較鹼，且二級氮上的立體阻礙也較三級氮上來的小，因此在質子化時會先質子化在二級氮上，之後才是三級氮上；由此推論，當質子化在兩個位置時，會以質子化在一個二級氮和一個三級氮上是比較穩定的。因此理論上 ODO2A 應該是以 2,3 位置質子化位置較穩定，但為何 ODO2A 是以 2,4 位置質子化位置較穩定呢？我們推測一開始的確會先質子化在二級氮上，而當第二個質子會質子化在二級氮旁的三級氮上時，由於為使質子跟質子之間的斥力最小化，此時二級氮上質子就會轉移到另一個三級氮上，形成兩個對位的三級氮被質子化，這種現象即所謂的 microscopic 與 macroscopic 的差別。



### 12N32A

1,5-bis(carboxymethyl)-1,5,9-triazacyclododecane，簡寫為 12N32A。在 pH 7 時，其質子化位置有兩組：一組是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；另一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及二級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

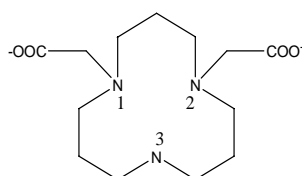


圖 5-1、12N32A 2D 結構。

### (1) 1,2 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-24 所示。

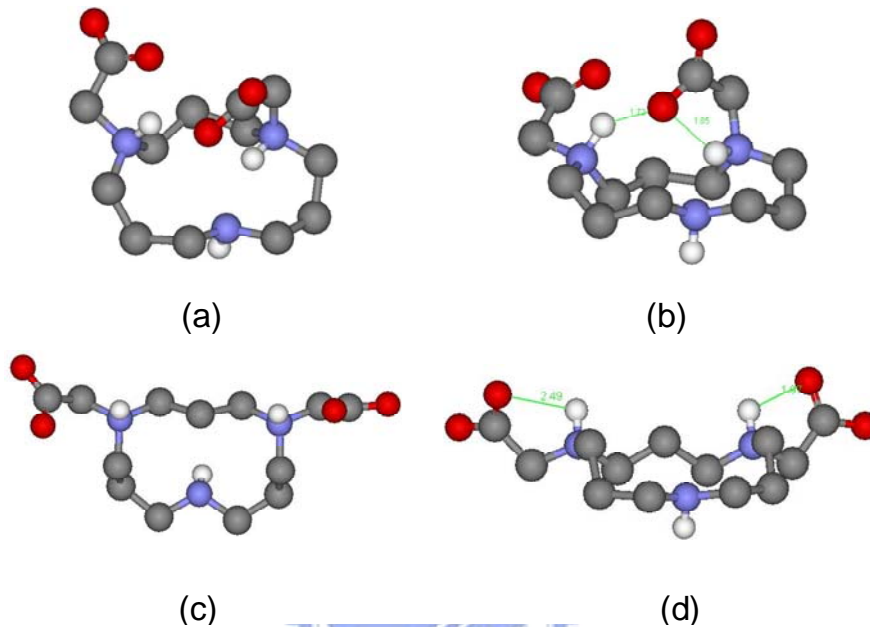


圖 5-24、12N32A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-24 (a) (b) 我們可以觀察到 12N32A 的結構為似 flat-boat-shaped 的結構，倘若忽略 carboxymethyl group 及氫而只看大環基本骨架結構，會發現具有 Cs 對稱。兩個三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，而二級氮上的 lone pair 或氫卻是朝下，表示不符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。我們可得知會產生兩組氫鍵，其距離為 1.72 和 1.85 Å，分別是由一個三級氮上的質子化氫與其 carboxymethyl group 上的氧所形成，以及一個三級氮上的質子化氫與另一個 carboxymethyl group 上的氧所形成的。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -80.260 kcal/mol。



在水溶液的條件下，由圖 5-24 (c) (d) 我們可以觀察到 12N32A 的結構比較扁平，倘若忽略 carboxylate group 及氫而只看大環基本骨架結構，會發現具有 Cs 對稱。兩個三級氮上的質子化氫是朝同一方向，兩個皆朝上，而二級氮上的 lone pair 或氫也是朝上，故符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。我們可得知會產生兩組氫鍵，其距離為 1.97 和 2.49 Å，分別是三級氮上的質子化氫與其 carboxymethyl group 上的氧所形成的，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 12N32A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -882.8206 kcal/mol。

## (2) 1,3 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-25 所示。

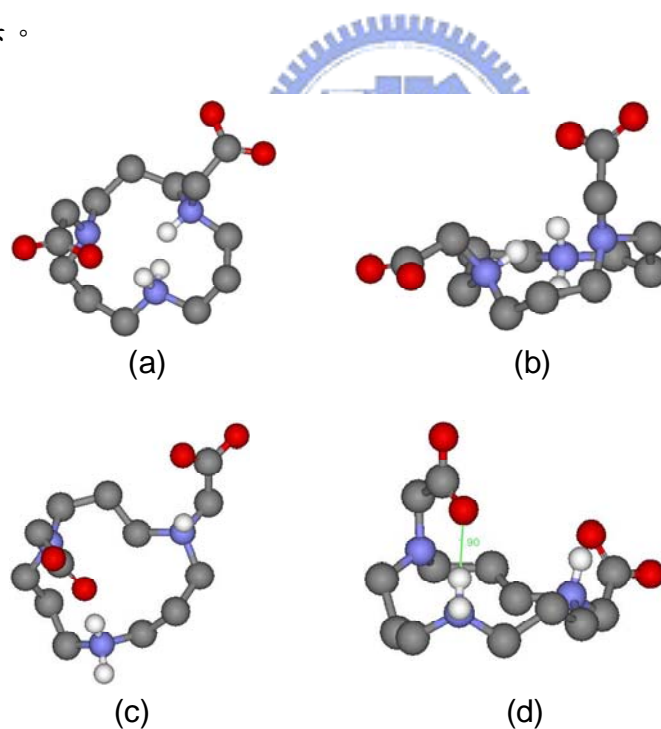


圖 5-25、12N32A 1,3 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-25 (a) (b) 我們可以觀察到 12N32A 的結構比較扁

平。三級氮上的質子化氫及二級氮上的質子化氫 (或氫) 是朝同一方向，兩者皆朝上，而另一個三級氮上的 lone pair 也是朝上，故符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位不在同一邊，表示為 anti 構型。我們又發現此結構不會產生氫鍵。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 13.736 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-25 (c) (d) 我們可以觀察到 12N32A 的結構比較扁平。三級氮上的質子化氫及二級氮上的質子化氫 (或氫) 是朝同一方向，兩者皆朝上，而另一個三級氮上的 lone pair 也是朝上，故符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 方位在同一邊，表示為 syn 構型。我們可得知會產生一組氫鍵，其距離為 1.90 Å，分別是二級氮上的質子化氫與接有 carboxymethyl group 上的氧所形成的，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 12N32A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -863.288 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，真空下是以 1,2 位置質子化位置較穩定，而在水溶液下，則是以 1,2 位置質子化位置較穩定。

### 12N33A

1,5,9-tri(carboxymethyl)-1,5,9- triazacyclododecane，簡寫為 12N33A。在 pH 7 時，其質子化位置只有一組，在大環上任兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 (或1,3) 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

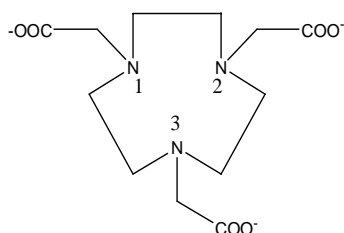


圖 5-1、12N33A 2D 結構。

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-26 所示。

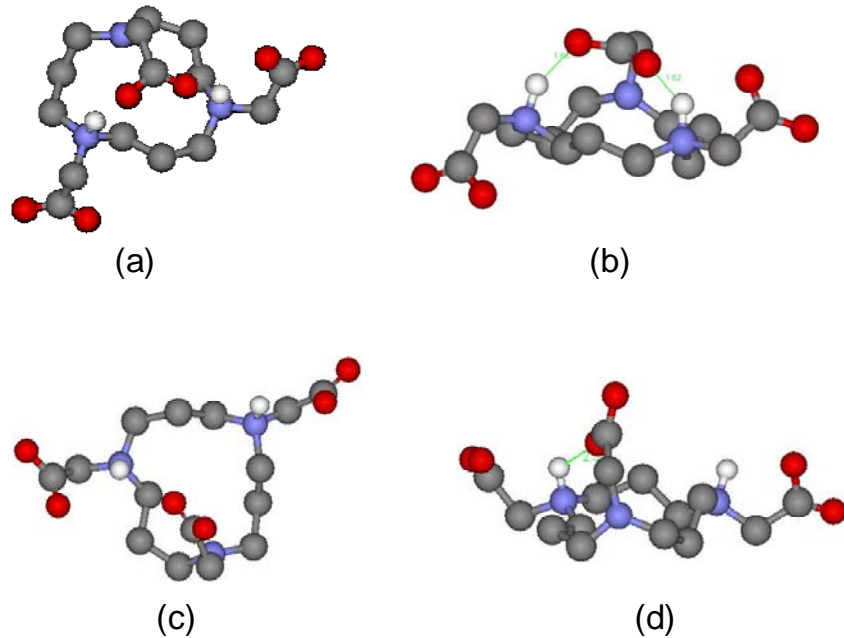


圖 5-26、12N33A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-26 (a) (b) 我們我們可以觀察到 12N33A 的結構比較扁平。兩個三級氮上的質子化氫朝同一方向，皆是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 是朝下的，表示不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 會是 syn 構型，但是這兩個 carboxymethyl group 對另一個 carboxymethyl group 卻是 anti 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.62 和 1.68 Å 的分子內氫鍵，分別是由兩個三級氮上的質子化氫與另一個三級氮上的 carboxymethyl group 上之氧所形成的。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -132.213 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-26 (c) (d) 我們可以觀察到 12N33A 的結構比較扁

平。兩個三級氮上的質子化氫朝同一方向，皆是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 也是朝上的，表示符合 preorganization 現象；另外亦可發現，其中兩個 carboxymethyl group 會是 syn 構型，而兩個 carboxymethyl group 對第三個 carboxymethyl group 也是 syn 構型。另外，可以得到一組分子內氫鍵，是由三級氮上的質子化氫與另一個沒有質子化氫的三級氮之 carboxymethyl group 上的氧所形成的，約為 2.32 Å，且在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，可得知這些氫鍵是讓整個 12N33A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -832.160 kcal/mol。

### Bz12N32A

1-benzyl-1,5,9-tri(carboxymethyl)-1,5,9-triazacyclododecane，簡寫為 Bz12N32A。在 pH 7 時，其質子化位置有兩組：一組是在兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；另一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及接有 benzyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

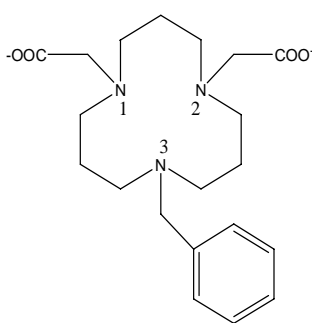


圖 5-1、Bz12N32A 2D 結構。

#### (1) 1,2 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-27 所示。

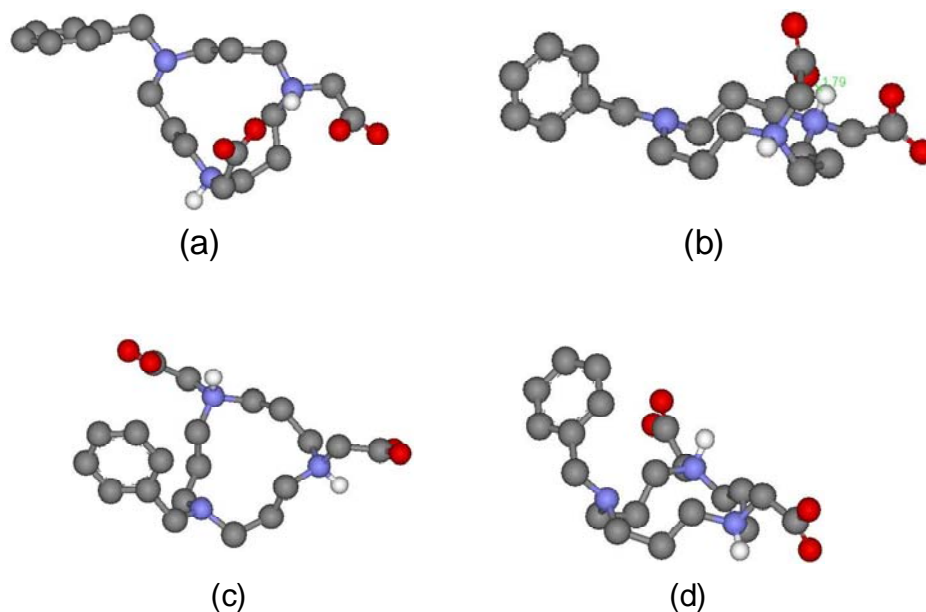


圖5-27、Bz12N32A 1,2 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-27 (a) (b) 我們可以觀察到 Bz12N32A 的結構似 flat boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，故不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於同方向，是 syn 構型。又可得知會形成一組距離為 1.79 Å 的分子內氫鍵，由一個三級氮上的質子化氫與另一個 carboxymethyl group 上之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -61.914 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-27 (c) (d) 我們可以觀察到 Bz12N32A 的結構似 flat boat-shaped 結構，且忽略 carboxymethyl group，benzyl group 及氫，可以發現大環結構會有近似  $C_s$  對稱。兩個三級氮上的質子化氫朝不同方向，一個朝上，一個朝下，

另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，故不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 anti 構型。另外，可以發現並無形成分子內氫鍵，但在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，這些氫鍵亦是讓整個 Bz12N32A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -765.440 kcal/mol。

## (2) 1,3 位置質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-28 所示。

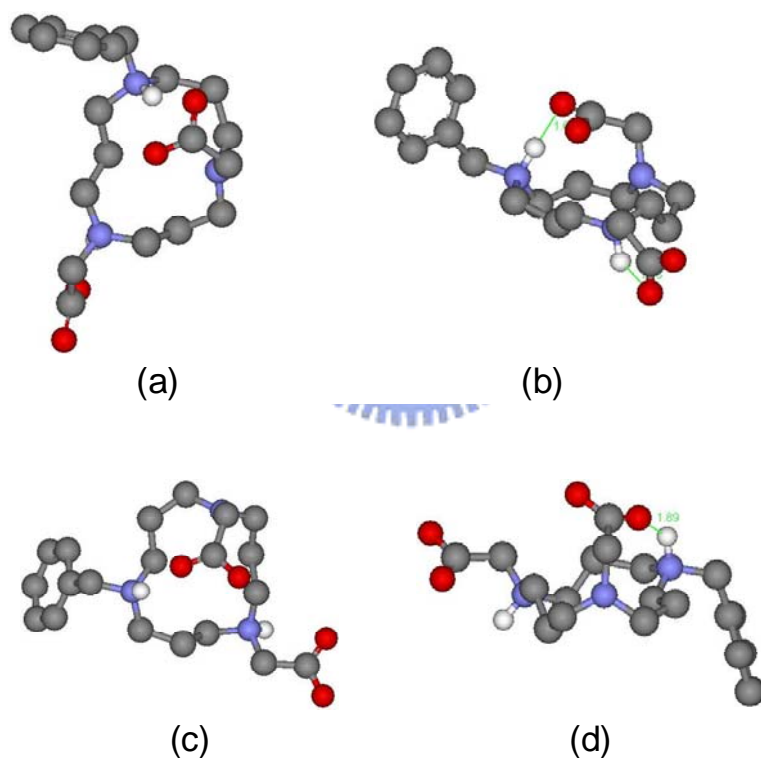


圖5-28、Bz12N32A 1,3 位置質子化在不同環境下之最佳化結構。(a) 在真空下之 top view；(b) 在真空下之 side view；(c) 在水溶液下之 top view；(d) 在水溶液下之 side view。

在真空的條件下，由圖 5-28 (a) (b) 我們可以觀察到 Bz12N32A 的結構似 flat



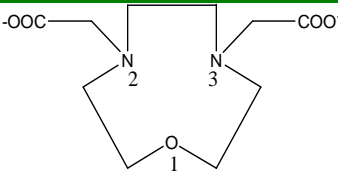
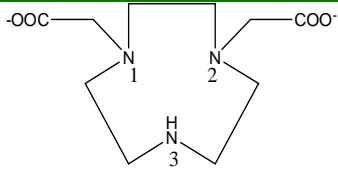
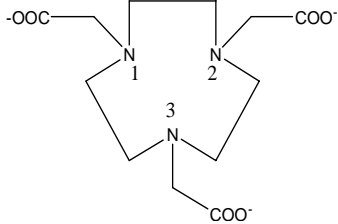
boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，故不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於不同方向，是 anti 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.67 和 1.78 Å 的分子內氫鍵，分別是由一個三級氮上的質子化氫與其 carboxymethyl group 上之氧所形成的，另一個接有 benzyl group 三級氮上的質子化氫與另一個接有 carboxymethyl group 上之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -58.355 kcal/mol。

在水溶液的條件下，由圖 5-28 (c) (d) 我們可以觀察到 Bz12N32A 的結構似 flat boat-shaped 結構。兩個三級氮上的質子化氫朝不同方向，一個朝上，一個朝下，另一個三級氮上的 lone pair 是朝上的，故不符合 preorganization 現象；其中兩個 carboxymethyl group 位於同方向，是 syn 構型。另外，可以產生一組分子內氫鍵，距離為 1.89 Å，是由接有 benzyl group 三級氮上的質子化氫與另一個接有 carboxymethyl group 上之氧所形成的，但在水溶液中，由於水分子會與大環配位子會形成多組分子間氫鍵，這些氫鍵亦是讓整個 Bz12N32A 結構穩定的原因之一。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -716.167 kcal/mol。

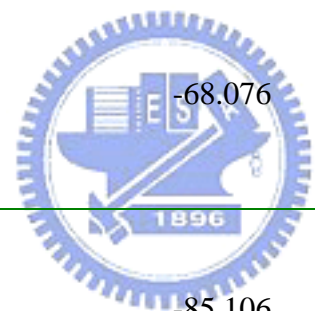
從 potential energy 的計算得知，真空下是以 1,2 位置質子化位置較穩定，而在水溶液下，則是以 1,2 位置質子化位置較穩定。

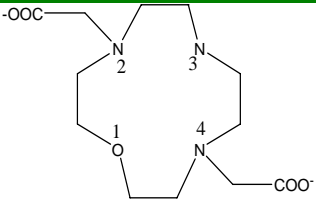
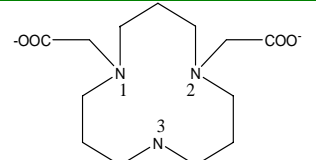
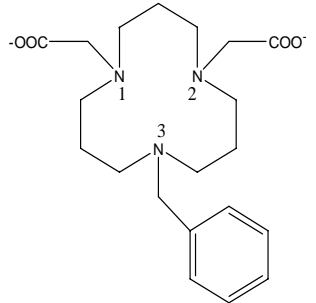
將多胺基多酸基大環配位子於不同環境下（真空及水溶液）不同質子化位置之最佳化結構後是否有 pre-organization 與其總位能整理詳列於表 5-3，而其各項能量的比較整理於表 5-4。由於計算各能量項會有些許誤差出現，故總位能與各項能量所總加之總位能會有所差異。

表 5-3、多胺基多酸基大環配位子於不同環境下及不同質子化位置結構最佳化後所計算出來的位能 (kcal/mol)。

大環配位子	質子化位置	真空		水溶液	
		pre-organization	Potential energy (kcal/mol)	pre-organization	Potential energy (kcal/mol)
 ONO2A	2, 3	O	-97.111	O	-620.453
 NO2A	1, 2	O	-78.242	X	-602.147
	1, 3	X	-73.818	O	-631.199
 NO3A	1, 2	O	-148.867	O	-630.842

大環配位子	質子化位置	真空		水溶液	
		pre-organization	Potential energy (kcal/mol)	pre-organization	Potential energy (kcal/mol)
 BzNO2A	1, 2	X	-80.418	X	-831.663
	1, 3	X	-68.076	X	-781.789
 PhNO2A	1, 2	X	-85.106	X	-908.507
	1, 3	X	-74.072	X	-857.867



大環配位子	質子化位置	真空		水溶液	
		pre-organization	Potential energy (kcal/mol)	pre-organization	Potential energy (kcal/mol)
 ODO2A	2, 3	O	-117.434	O	-840.093
	2, 4	X	-111.066	X	-879.649
 12N32A	1, 2	X	-80.260	O	-882.8206
	1, 3	O	-65.653	O	-863.288
 Bz12N32A	1, 2	X	-61.914	X	-765.440
	1, 3	X	-58.355	X	-716.167

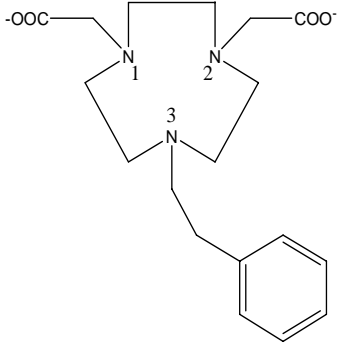
大環配位子	質子化位置	真空		水溶液	
		pre-organization	Potential energy (kcal/mol)	pre-organization	Potential energy (kcal/mol)
 12N33A	1, 2	X	-132.213	O	-832.160

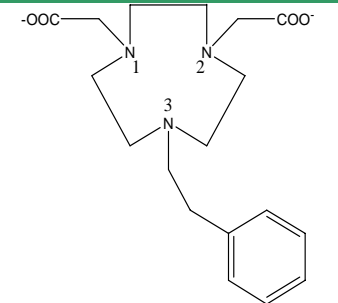


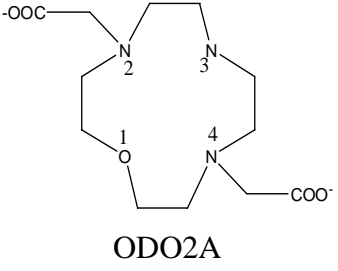
表 5-4、多胺基多酸基大環配位子於不同環境下及不同質子化位置結構最佳化後所計算出來的各能量項 (kcal/mol)。

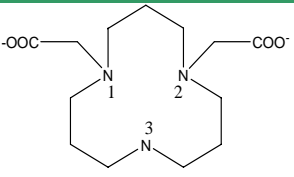
大環配位子	質子化位置	preorganization	真空						Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	
 ONO2A	2,3	O	2.237	13.758	16.322	0.205	3.942	-133.560	-97.094
 NO2A	1,2	O	1.731	9.362	20.015	0.190	1.540	-111.353	-78.523
	1,3	X	2.040	14.355	21.716	2.350	0.420	-114.785	-73.799
 BzNO2A	1,2	X	2.482	13.257	15.740	0.297	0.962	-113.102	-80.371
	1,3	X	3.162	14.806	20.827	0.326	4.718	-111.887	-68.041

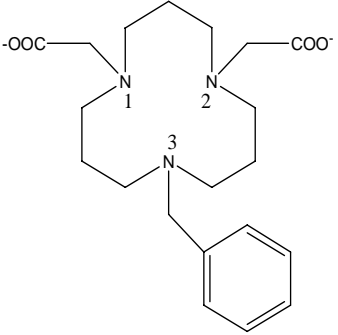


 PhNO2A	1,2	X	2.765	16.774	21.405	1.323	-3.809	-123.518	-85.067
	1,3	X	3.214	14.495	23.001	0.178	2.741	-117.681	-74.068

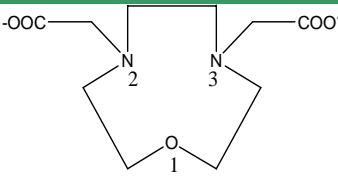
大環配位子	質子化位置	preorganization	真空							Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec		
 PhNO2A	1,2	X	2.765	16.774	21.405	1.323	-3.809	-123.518	-85.067	
	1,3	X	3.214	14.495	23.001	0.178	2.741	-117.681	-74.068	

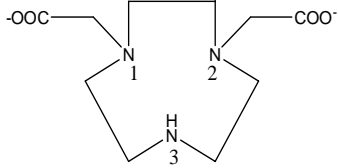
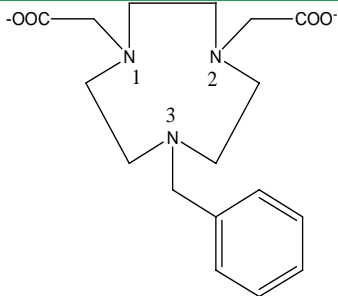
 <p>ODO2A</p>	2,3	O	2.973	14.061	19.104	0.052	3.3391	158.550	-117.342
	2,4	X	1.713	11.32	16.33	0.253	-5.136	-137.162	-112.820

大環配位子	質子化位置	preorganization	真空						
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	Potential energy
 <p>12N32A</p>	1,2	X	2.978	14.209	24.555	0.452	-2.887	-118.927	-79.617
	1,3	O	2.361	14.160	26.519	3.218	-3.061	-108.841	-65.645

	1,2	X	3.634	13.419	23.923	0.483	-1.495	-101.871	-61.910
	1,3	X	2.923	13.241	26.221	2.254	-1.991	-101.023	-58.372
Bz12N32A									

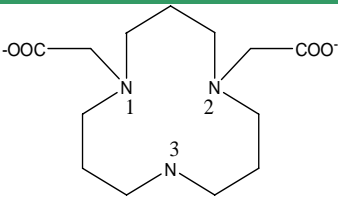
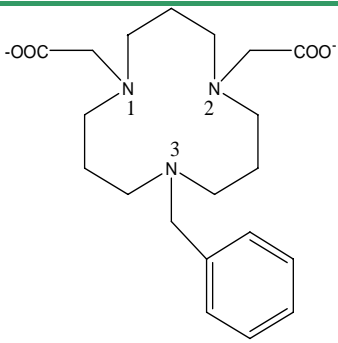


大環配位子	質子化位置	preorganization	水溶液						Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	
	2,3	O	11.050	19.168	16.932	0.104	26.254	-693.216	-620.459
ONO2A									

 <p>NO2A</p>	1,2	X	10.1331	19.5228	18.0005	0.0624	8.7718	-658.6552	-602.583
	1,3	O	12.367	17.739	17.881	0.393	19.17	-698.033	-631.447
 <p>BzNO2A</p>	1,2	X	17.931	29.462	20.755	0.179	11.563	-911.552	-831.923
	1,3	X	15.7685	22.5277	18.2974	0.223	8.2358	-846.774	-781.789



大環配位子	質子化位置	preorganization	水溶液						Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	
 PhNO2A	1,2	X	18.781	29.153	18.895	0.206	27.022	-1001.152	-907.073
	1,3	X	17.722	24.206	22.532	0.135	7.297	-924.82	-852.828
 ODO2A	2,3	O	26.198	24.293	16.434	0.311	13.875	-919.871	-838.786
	2,4	X	17.517	22.757	19.152	0.287	17.498	-955.755	-878.526

大環配位子	質子化位置	preorganization	水溶液						Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	
 12N32A	1,2	O	21.188	24.179	22.161	0.008	13.576	-963.956	-882.845
	1,3	O	21.208	22.807	23.467	0.529	28.218	-959.520	-863.288
 Bz12N32A	1,2	X	17.200	22.118	25.001	0.162	17.112	-847.191	-765.596
	1,3	X	18.233	21.923	23.688	0.332	17.497	-797.355	-715.680



由上述大環配位子在真空及水溶液中之位能可得知，在水溶液中由於介電常數的影響，會使得在真空下之位能遠比在水溶液下的位能更低；然而更可以從同一大環配位子其不同質子化位置結構最佳化後所計算出來的各能量項發現，各能量項間差異較大者大多僅為靜電作用力或凡得瓦力之影響；又由 CHARMM 能量計算的原理可知，在 CHARMM 中其氫鍵的計算是以靜電作用力及凡得瓦力表現出來，因此對於同一大環配位子其雙質子化位置的預測中，我們可推測是以靜電作用力或凡得瓦力影響較多。



### 5.1.2 多胺基多酸基大環配位子單質子化位置於不同環境下之最佳化結構

在上一節當中，我們利用模擬結果來推測在水溶液下是哪兩個位置會被質子化，而在這節中我們將探討哪一個位置會先被質子化，並可得到其最佳化結構且計算其能量。由於能量較低者表示其穩定性較高，因此我們依能量高低來判斷多胺基多酸基大環配位子一個不同質子化位置於水溶液下結構最佳化的穩定性。

#### ONO2A

4,7-bis(carboxymethyl)-1-oxa-4,7-diazacyclononane，簡寫為 ONO2A。一個質子化的位置只有一種情形，即接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 2 (或 3) 位置有質子化。其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

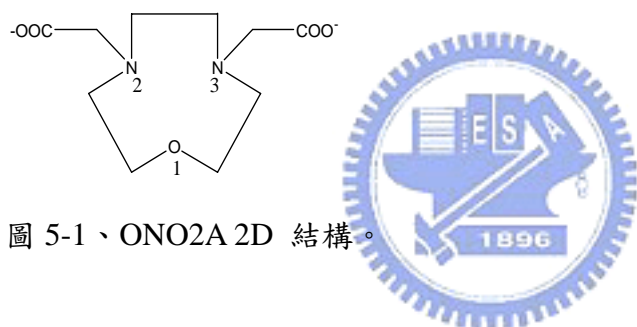


圖 5-1、ONO2A 2D 結構。

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-29 所示。

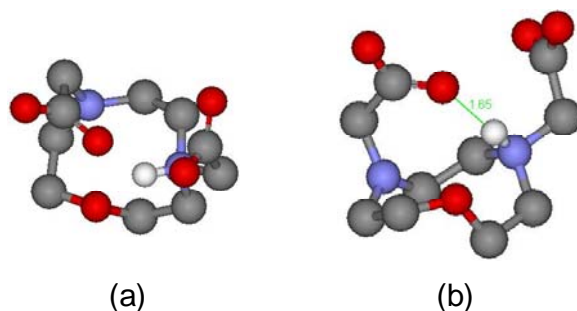


圖 5-29、ONO2A 位置 2 (或 3) 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-29 (a) (b) 我們可以觀察到 ONO2A 的結構為似

boat-shaped 的結構。一個三級氮上的質子化氫是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 及二級氮上的 lone pair 也都是朝上的，符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在同一邊，為 syn 構型。另外，可以發現會產生一組分子內氫鍵，為 1.65 Å，是由質子化的氫與另一個 carboxymethyl group 上的氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -513.465 kcal/mol。

## NO2A

1,4-bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazacyclononane，簡寫為 NO2A。一個質子化的位置會有兩種情形：一個是在接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1 (或 2) 位置有質子化；另一個是在二級氮上被質子化，在此標示為 3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

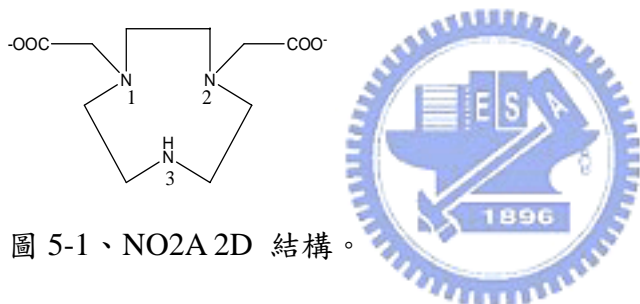


圖 5-1、NO2A 2D 結構。

### (1) 位置 1 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-30 所示。

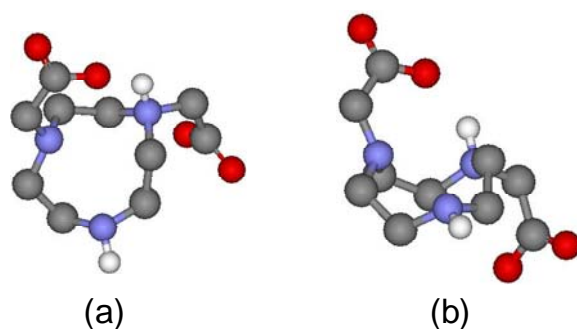


圖 5-30、NO2A 位置 1 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-30 (a) (b) 我們可以觀察到 NO<sub>2</sub>A 的結構為似 boat-shaped 的結構。一個三級氮上的質子化氫是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 及二級氮上的 lone pair 也都是朝上的，符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在不同邊，為 anti 構型。另外，可以發現並無產生分子內氫鍵。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -479.689 kcal/mol。

## (2) 位置 3 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-31 所示。

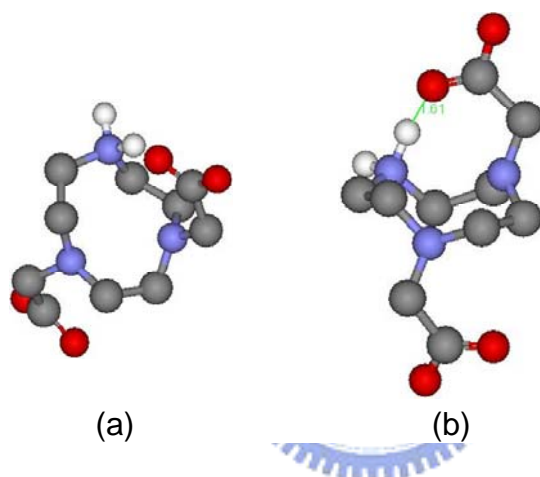


圖 5-31、NO<sub>2</sub>A 位置 3 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-31 (a) (b) 我們可以觀察到 NO<sub>2</sub>A 的結構為似 boat-shaped 的結構。一個二級氮上的質子化氫 (或氫) 是朝上，而一個三級氮上的 lone pair 也是朝上，但另一個三級氮上的 lone pair 卻是朝下的，表示不符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在不同邊，為 anti 構型。另外，可以發現會產生一組分子內氫鍵，鍵長為 1.61 Å，是由二級氮上的質子化氫 (或氫) 與一個 carboxymethyl group 上的氧形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -487.822 kcal/mol。

## BzNO2A

1-benzyl-4, 7-bis(carboxymethyl)-1, 4, 7-triazacyclononane，簡寫為 BzNO2A。一個質子化的位置會有兩種情形：一個是在接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1 (或 2) 位置有質子化；另一個是在接有 benzyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

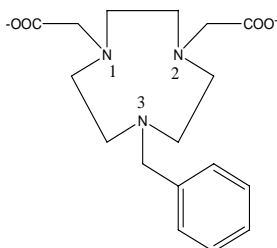


圖 5-1、BzNO2A 2D 結構。

### (1) 位置 1 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-32 所示。

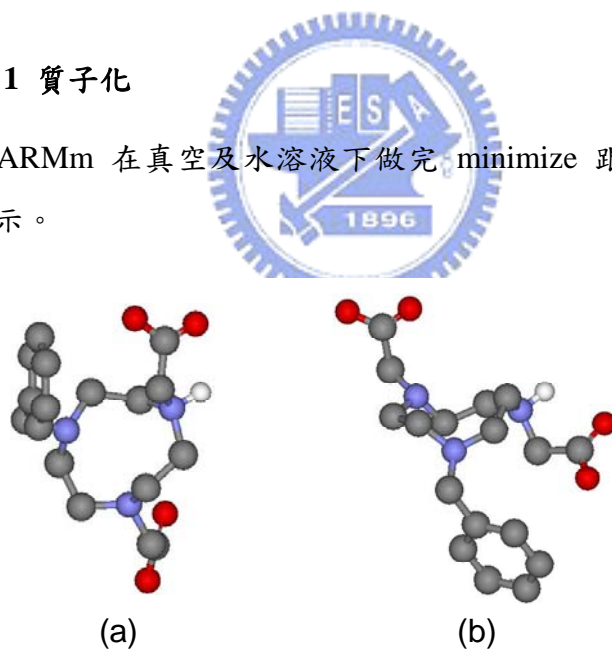


圖 5-32、BzNO2A 位置 1 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-32 (a) (b) 我們可以觀察到 BzNO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構。一個三級氮上的質子化氫是朝上，另一個接有 carboxymethyl group 之三級氮上的 lone pair 是朝上，但接有 benzyl group 的三

級氮上之 lone pair 卻是朝下的，故不符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位不在同邊，為 anti 構型。另外，可以發現並無產生分子內氫鍵。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -750.496 kcal/mol。

## (2) 位置 3 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-33 所示。

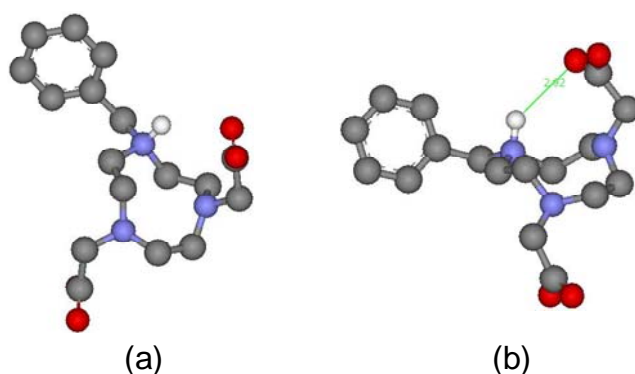


圖 5-33、BzNO<sub>2</sub>A 位置 3 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-33 (a) (b) 我們可以觀察到 BzNO<sub>2</sub>A 的結構為似 boat-shaped 的結構。一個三級氮上的質子化氫是朝上，另一個接有 carboxymethyl group 之三級氮上的 lone pair 是朝上，但接有 benzyl group 之三級氮上之 lone pair 卻是朝下的，故不符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位不在同邊，為 anti 構型。另外，可以發現會產生一組微弱的分子內氫鍵，為 2.92 Å，是由質子化的氫與一個 carboxymethyl group 上的氧形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -711.446 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，在水溶液下是以 1 位置質子化位置比 3 位置質子化位置較為穩定。



## PhNO2A

1-phenethyl-4, 7-bis(carboxymethyl)-1, 4, 7-triazacyclononane，簡寫為 PhNO2A。一個質子化的位置會有兩種情況：一個是在接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1 (或 2) 位置有質子化；另一個是在接有 phenethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

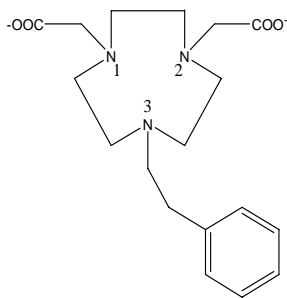


圖 5-1、PhNO2A 2D 結構。

### (1) 位置 1 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-34 所示。

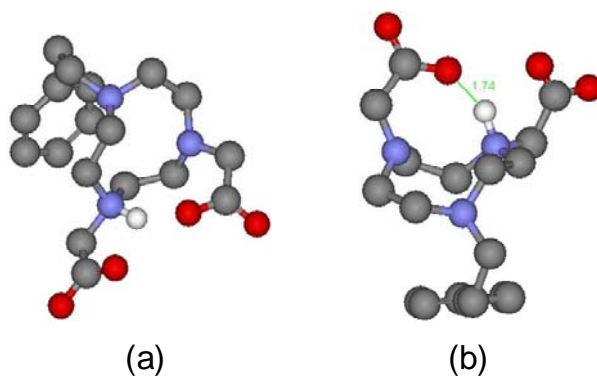


圖 5-34、PhNO2A 位置 1 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-34 (a) (b) 我們可以觀察到 PhNO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構。一個三級氮上的質子化氫是朝上，另一個接有

carboxymethyl group 之三級氮上的 lone pair 是朝上，但接有 phenethyl group 之三級氮上之 lone pair 卻是朝下的，故不符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位是在同邊，為 syn 構型。另外，可以發現會產生一組分子內氫鍵，為 1.74 Å，是由質子化的氮與一個 carboxymethyl group 上的氧形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -719.440 kcal/mol。

## (2) 位置 3 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-35 所示。

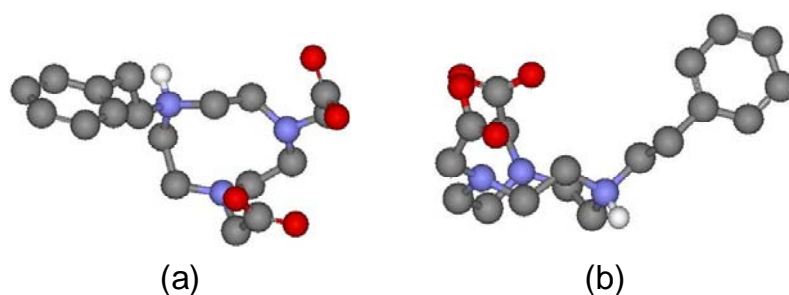


圖 5-35、PhNO2A 位置 3 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-35 (a) (b) 我們可以觀察到 PhNO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構。一個三級氮上的質子化氮是朝下，另兩個接有 carboxymethyl group 之三級氮上的 lone pair 皆是朝上，表示不符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位是在同邊，為 syn 構型。另外，另外，可以發現並無產生分子內氫鍵。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -678.120 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，在水溶液下是以 1 位置質子化位置比 3 位置質子化位置較為穩定。

## ODO2A

4,10-bis(carboxymethyl)-1-oxa-4,7,10-triazacyclododecane，簡寫為 ODO2A。一個質子化的位置會有兩種情況：一個是在接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 2 (或 4) 位置有質子化；另一個是在二級氮上被質子化，在此標示為 3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

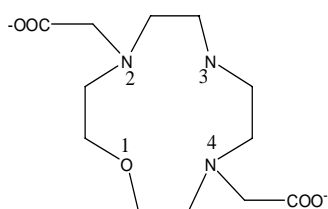


圖 5-1、ODO2A 2D 結構。

### (1) 位置 2 (或 4) 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-36 所示。

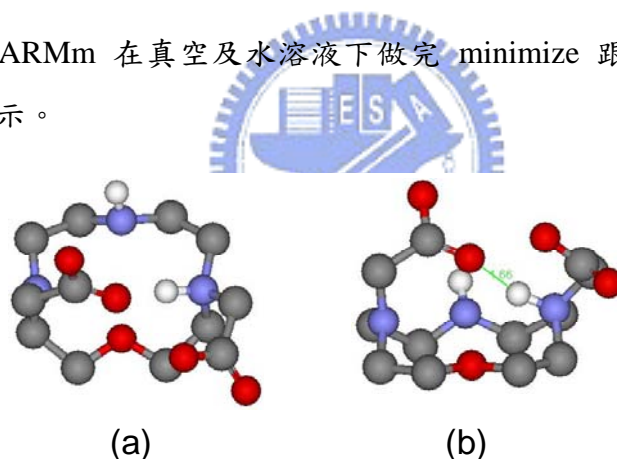


圖 5-36、ODO2A 位置 2 (或 4) 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-36 (a) (b) 我們可以觀察到 ODO2A 的結構為似 flat-boat-shaped 的結構，且倘若忽略 carboxymethyl group 及氫，大環結構有近似  $C_s$  的對稱。三級氮上的質子化氫是朝上，另一個接有 carboxymethyl group 之三級氮上的 lone pair 皆是朝上，而二級氮上的 lone pair 和氧上面的 lone pair 皆是朝上，表示符合 preorganization 現象；兩個 carboxymethyl group 的方位是在同邊，為 syn 構型。另外，可以發現會產生一組分子內氫鍵，距離

為  $1.66 \text{ \AA}$ ，是由質子化的氫與另一個 carboxymethyl group 之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為  $-772.401 \text{ kcal/mol}$ 。

## (2) 位置 3 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-37 所示。

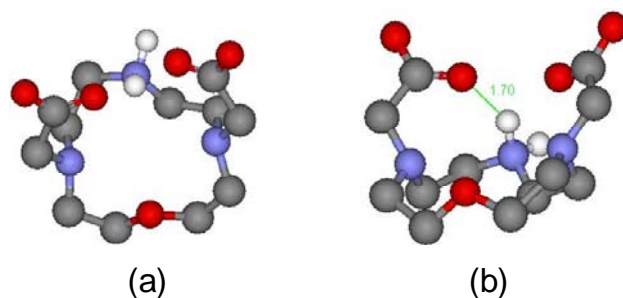


圖 5-37、ODO2A 位置 3 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-37 (a) (b) 我們可以觀察到 ODO2A 的結構似 boat-shaped 的結構。二級氮上的質子化氫是朝上，另兩個接有 carboxymethyl group 之三級氮上的 lone pair 皆是朝上，而氧上面的 lone pair 亦是朝上，表示符合 preorganization 現象；而兩個 carboxymethyl group 的方位是在同邊，為 syn 構型。另外，可以發現會產生一組分子內氫鍵，距離為  $1.70 \text{ \AA}$ ，是由質子化的氫與一個 carboxymethyl group 之氧所形成。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為  $-782.910 \text{ kcal/mol}$ 。

從 potential energy 的計算得知，在水溶液下是以 3 位置質子化位置比 2(或 4) 位置質子化位置較為穩定。由相關文獻得知，由於二級氮上的鹼性比三級氮上較鹼，且二級氮上的立體阻礙也較三級氮上來的小，因此在質子化時會先質子化在二級氮上，之後才是三級氮上；由此推論，當質子化在一個位置時，會以質子化在二級氮比三級氮為較穩定。而我們模擬出來的結果與實驗可相互印證。

## 12N32A

1,5-bis(carboxymethyl)-1,5,9-triazacyclododecane，簡寫為 12N32A。一個質子化的位置會有兩種情形：一個是在接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1 (或 2) 位置有質子化；另一個是在二級氮上被質子化，在此標示為 3 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

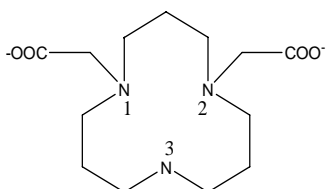


圖 5-1、12N32A 2D 結構。

### (1) 位置 1 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-38 所示。

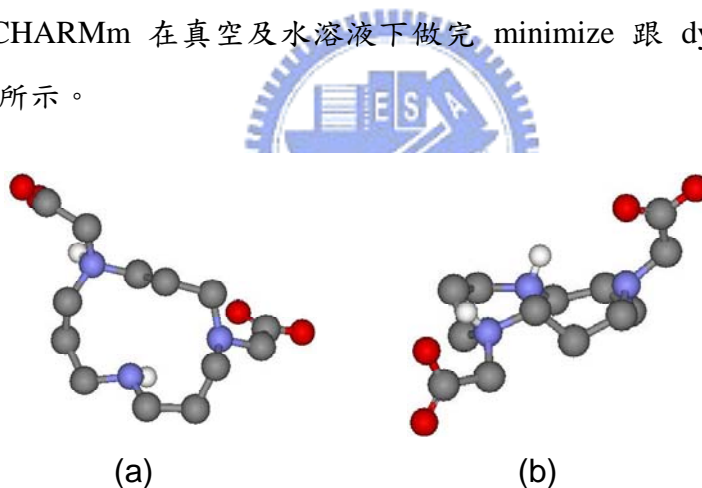


圖 5-38、12N32A 位置 1 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

在水溶液的條件下，由圖 5-38 (a) (b) 我們可以觀察到 12N32A 的結構比較扁平。一個三級氮上的質子化氫是朝上，另一個三級氮上的 lone pair 及二級氮上的 lone pair 也都是朝上的，符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在同一邊，為 syn 構型。另外，可以發現並無產生分子內氫鍵。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -793.059

kcal/mol。

## (2) 位置 3 質子化

用 CHARMM 在真空及水溶液下做完 minimize 跟 dynamics 後的結構如圖 5-39 所示。

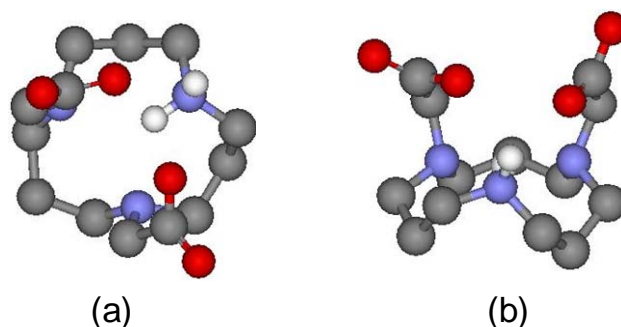


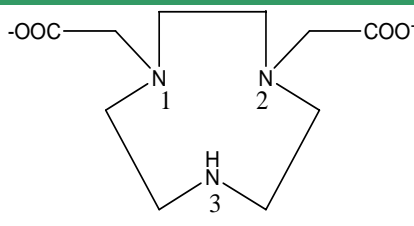
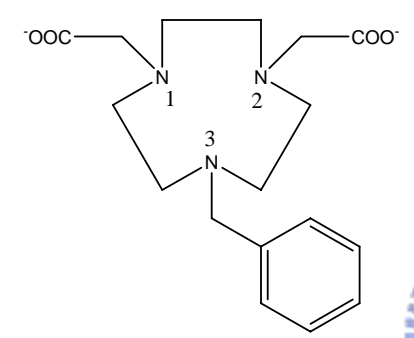
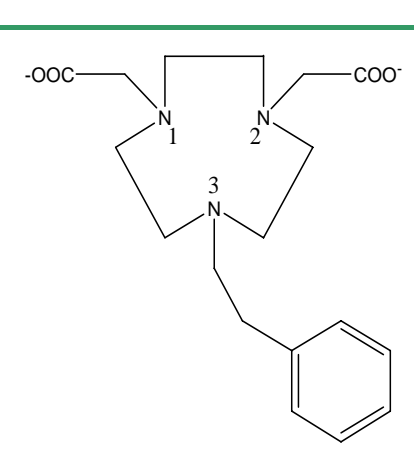
圖 5-39、12N32A 位置 3 質子化在水溶液下之最佳化結構。(a) 在水溶液下之 top view；(b) 在水溶液下之 side view。

水溶液的條件下，由圖 5-39 (a) (b) 我們可以觀察到 12N32A 的結構似 boat-shaped 的結構。二級氮上的質子化氫（或氫）是朝上，另兩個三級氮上的 lone pair 也都是朝上的，符合 preorganization 現象；另外亦可發現，兩個 carboxymethyl group 的方位在同一邊，為 syn 構型。另外，可以發現並無產生分子內氫鍵。由 CHARMM 計算所得到的 potential energy 為 -789.316 kcal/mol。

從 potential energy 的計算得知，在水溶液下是以 3 位置質子化位置比 1 位置質子化位置較為穩定。

比較多胺基多酸基大環配位子於水溶液下，質子化位置先後之順序，並比較最佳化結構後是否有 pre-organization 與其總位能整理詳列於表 5-5，而其各項能量的比較整理於表 5-6。由於計算各能量項會有些許誤差出現，故總位能與各項能量所總加之總位能會有所差異。

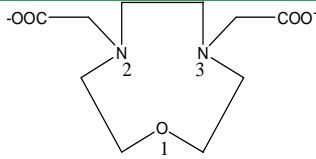
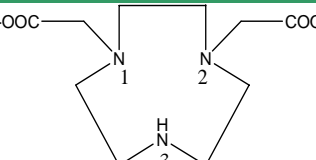
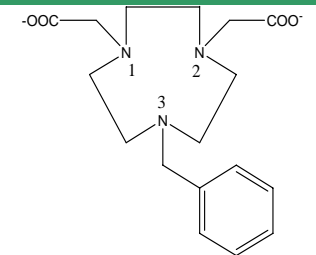
表 5-5、多胺基多酸基大環配位子於水溶液下不同質子化位置結構最佳化後所計算出來的位能 (kcal/mol)。

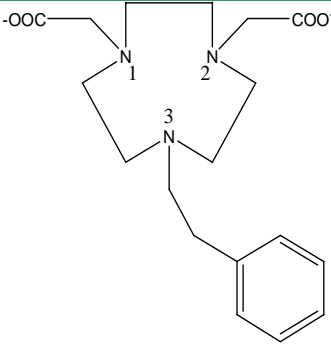
大環配位子	質子化位置	水溶液	
		pre-organization	Potential energy (kcal/mol)
 NO2A	1	O	-479.689
	3	X	-487.822
 BzNO2A	1	X	-750.496
	3	X	-711.446
 PhNO2A	1	X	-719.440
	3	X	-678.120

<p>ONO2A</p>	2	O	-513.465
<p>ODO2A</p>	2	O	-772.401
<p>12N32A</p>	3	O	-782.910
<p>12N32A</p>	3	O	-793.059
<p>12N32A</p>	3	O	-789.316



表 5-6、多胺基多酸基大環配位子於不同環境下及不同質子化位置結構最佳化後所計算出來的各能量項 (kcal/mol)。

大環配位子	質子化位置	preorganization	水溶液						Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	
 ONO2A	2	O	10.964	16.150	15.429	0.081	27.635	-583.688	-513.428
 NO2A	1	O	11.762	14.291	17.136	0.087	35.759	-558.363	-479.324
	3	X	13.755	14.322	16.557	0.022	20.869	-552.670	-487.144
 BzNO2A	1	X	20.933	21.200	20.282	0.049	30.027	-842.14	-749.652
	3	X	22.257	22.137	16.687	0.120	32.999	-804.989	-710.786

大環配位子	質子化位置	preorganization	水溶液						Potential energy
			Ebond	Eangl	Edihe	Eimpr	Evdw	Eelec	
 PhNO2A	1	X	21.390	19.654	19.164	0.277	24.705	-803.631	-718.438
	3	X	28.696	20.676	22.294	0.139	25.090	-774.16	-677.267

由上述大環配位子在水溶液中之位能可得知，同一大環配位子其不同質子化位置結構最佳化後所計算出來的各能量項發現，各能量項間差異較大者為靜電作用力或凡得瓦力之影響；又由 CHARMM 能量計算的原理可知，在 CHARMM 中其氫鍵的計算是以靜電作用力及凡得瓦力表現出來，因此對於同一大環配位子其單質子化位置的預測中，我們可推測也是以靜電作用力或凡得瓦力影響較大。



## 5.2 在 Gaussian 03 中模擬 DO3A 與 DO2A 於不同質子化位置之結構最佳化

由於四氮十二員環有 [3,3,3,3]，[2,3,3,4]，[2,3,4,3]，以及 [2,4,2,4] 四種能量非常相近的結構，因此在 CHARMM 軟體執行能量最小化與結構最佳化時，每一次模擬所產生出來的結構其重複性非常低，即使利用給予較高溫度，也很難使再現性的機率提高。且我們得知四氮十二員環是非常容易彎曲的，因此我們猜測其 ring conformation exchange 是非常快速的。為此我們利用較高準確性的量化軟體 Gaussian 03 來做結構最佳化的預測。

### DO3A

1,4,7-tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane，簡寫為 DO3A。在 pH 7 時，其質子化位置有四組：一組是在相鄰兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；第二組是相對位置兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化；第三組一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及相鄰二級氮上被質子化，在此標示為 1,4 位置有質子化；最後一組是在一個接有 carboxymethyl group 的三級氮及相對位置二級氮上被質子化，在此標示為 2,4 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

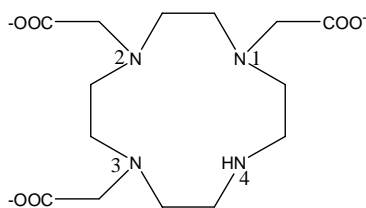


圖 5-1、DO3A 2D 結構。

### (1) 1,2 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-40 所示。

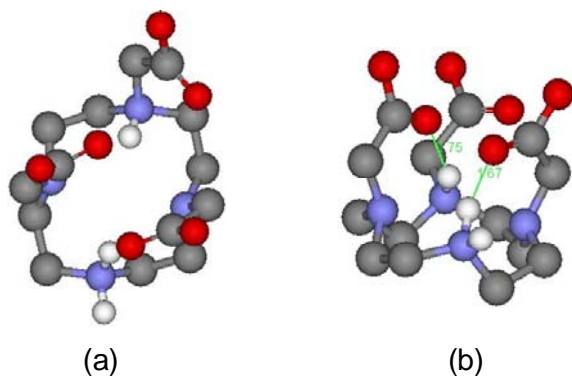


圖 5-40、DO3A 1,2 位置質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view；

(b) side view。

在真空的條件下，由圖 5-40 (a) (b) 我們可以觀察到 DO3A 的結構為似 boat-shaped 的結構，為 [3,3,3,3] 構型。一個二級氮和三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另兩個三級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.67 和 1.75 Å 的分子內氫鍵，為三級氮上的質子化氫與旁邊 carboxymethyl group 上的氧所形成的，另一組為二級氮上的質子化氫 (或氫) 與旁邊 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -1213.0611486 Hartree。

### (2) 1,3 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-41 所示。

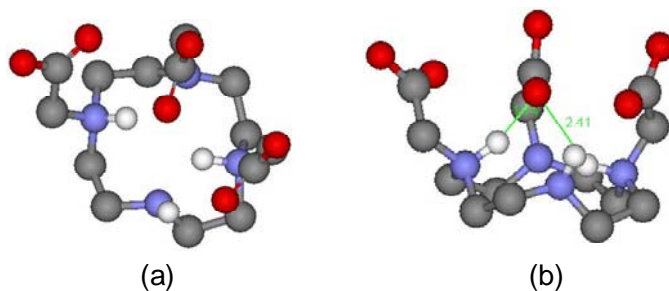


圖 5-41、DO3A 1,3 位置質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view；  
(b) side view。

在真空的條件下，由圖 5-41 (a) (b) 我們可以觀察到 DO3A 的結構為似 boat-shaped 的結構，為 [3,3,3,3] 構型。兩個三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另一個二級氮和三級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.74 和 2.41 Å 的分子內氫鍵，為兩個三級氮上的質子化氫與為質子化三級氮上 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -1213.056327 Hartree。

### (3) 1,4 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-42 所示。

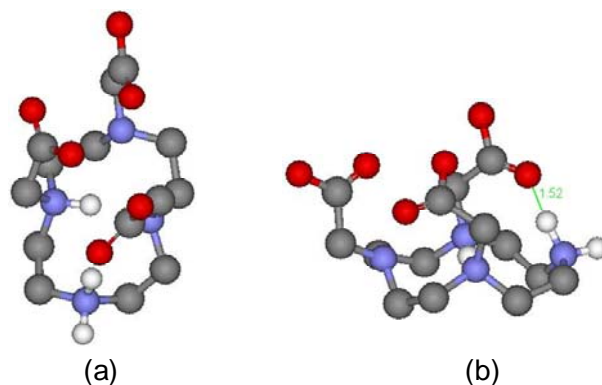


圖 5-42、DO3A 1,4 位置質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view ;  
(b) side view 。

在真空的條件下，由圖 5-42 (a) (b) 我們可以觀察到 DO3A 的結構為似 boat-shaped 的結構，為 distorted [3,3,3] 構型。一個二級氮和三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另兩個三級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成一組距離為 1.52 Å 的分子內氫鍵，二級氮上的質子化氫 (或氫) 與旁邊沒有質子化 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -1213.0670049 Hartree 。

#### (4) 2,4 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-43 所示。

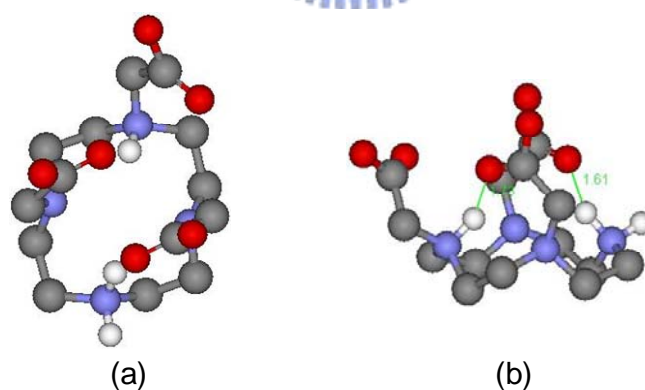


圖 5-43、DO3A 2,4 質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view ; (b) side view 。

在真空的條件下，由圖 5-43 (a) (b) 我們可以觀察到 DO3A 的結構為

似 boat-shaped 的結構，為 [3,3,3,3] 構型。一個二級氮和三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另兩個三級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.61 和 1.73 Å 的分子內氫鍵，一組為二級氮上的質子化氫旁邊沒有質子化 carboxymethyl group 上的氧所形成的，另一組為三級氮上的質子化氫與旁邊沒有質子化 carboxymethyl group 上的氧所形成的，氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -1213.069257 Hartree。

從 Gaussian 03 所計算的能量可得到，質子化在 2,4 位置是最穩定的。且由  $\text{H}_2(\text{DO3A})^{2-}$  結晶得知，其兩個質子化位置在一個二級氮及與二級氮相對位置之三級氮上，這與我們模擬得知結果相同<sup>1</sup>。

## DO2A



1,7-dicarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane，簡寫為 DO2A。在 pH 7 時，其質子化位置有三組：一組是在相鄰二級氮和三級氮上被質子化，在此標示為 1,2 位置有質子化；第二組是相對位置兩個接有 carboxymethyl group 的三級氮上被質子化，在此標示為 1,3 位置有質子化；第三組相鄰兩個二級氮上被質子化，在此標示為 2,4 位置有質子化，其 2D 結構如前述圖 5-1 所示。

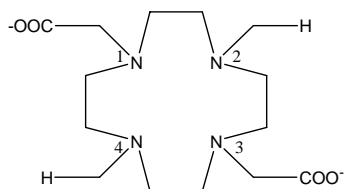


圖 5-1、DO2A 2D 結構。



### (1) 1,2 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-44 所示。

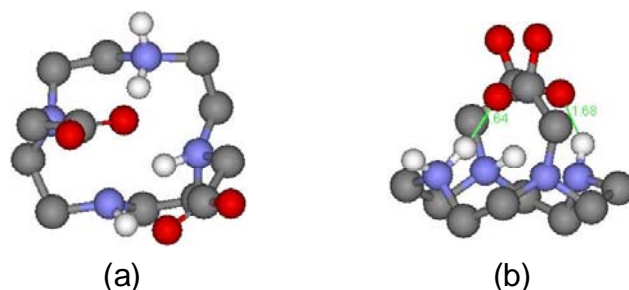


圖 5-44、DO2A 1,2 位置質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view；

(b) side view。

在真空的條件下，由圖 5-44 (a) (b) 我們可以觀察到 DO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構，為 [3,3,3,3] 構型。一個二級氮和三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另外二級氮和三級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.64 和 1.68 Å 的分子內氫鍵，為二級氮上的質子化氫與旁邊 carboxymethyl group 上的氧所形成的，另一組為二級氮上的氫與有質子化三級氮上 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -986.5095913 Hartree。

### (2) 1,3 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-45 所示。

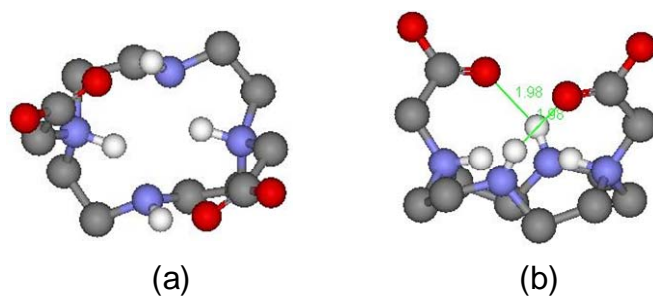


圖 5-45、DO2A 1,3 位置質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view ; (b) side view。

在真空的條件下，由圖 5-45 (a) (b) 我們可以觀察到 DO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構，為略微 distorted [3,3,3,3] 構型。兩個三級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另外兩個二級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離皆為 1.98 Å 的分子內氫鍵，為兩個二級氮上的氫各與旁邊三級氮上質子化之 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -986.5105075 Hartree。

### (3) 2,4 位置質子化

用 Gaussian 03 在真空做完 optimization 後的結構如圖 5-46 所示。

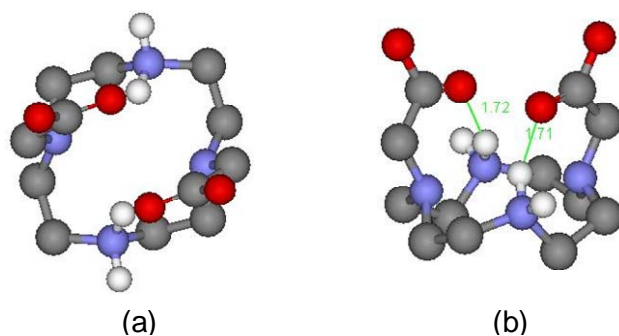


圖 5-46、DO2A 2,4 位置質子化在真空下之最佳化結構。(a) top view ;

(b) side view。

在真空的條件下，由圖 5-46 (a) (b) 我們可以觀察到 DO2A 的結構為似 boat-shaped 的結構，為[3,3,3,3] 構型。兩個二級氮上的質子化氫皆是朝同一個方向，皆是朝上，另外兩個三級氮上的 lone pair 也是朝上，表示有 preorganization 現象；而三個 carboxymethyl group 方位皆在同一邊，屬於 syn 構型。又可得知會形成兩組距離為 1.71 和 1.72 Å 的分子內氫鍵，為兩個二級氮上的質子化氫各與旁邊三級氮上之 carboxymethyl group 上的氧所形成的，此兩組氫鍵也是讓整個結構穩定的原因之一。由 Gaussian 03 計算所得到的能量為 -986.5121111 Hartree。

從 Gaussian 03 所計算的能量可得到，質子化在 2,4 位置是最穩定的。且由我們實驗室之前學長的論文得知，其兩個質子化位置在兩個二級氮上是可以發現到的，這與我們模擬得知結果相同<sup>98</sup>。

### 5.3 鑷系金屬離子錯合物之最佳化結構

利用 Gaussian 03 量化軟體預測鑷系金屬與大環配位子形成錯合物後最可能之結構。結構最佳化使用 HF 方法，搭配 3-21 G\* 基底函數對碳、氫、氧原子進行計算，而鑷系金屬則引用 Stuttgart RSC 1997 ECP 基底函數，並以其模型位能代替內層電子。選擇 Stuttgart RSC 1997 ECP 基底函數是由於其計算時間較快且與結晶結構比較，其誤差值也不高，故選用此基底函數。

#### Eu(TETA)<sup>-</sup>

Eu(TETA)<sup>-</sup> 結晶為八配位，四個配位在氮上，另四個配位在 carboxymethyl group 之氧上，因此沒有配位水，具有 C<sub>2</sub> 對稱性。由於 Eu<sup>3+</sup> 具有六個未成對電子，故 Eu(TETA)<sup>-</sup> 之 multiplicity 可能有 1 或是 7 的情況。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-47 及圖 5-48 所示。

當 S=1 時：

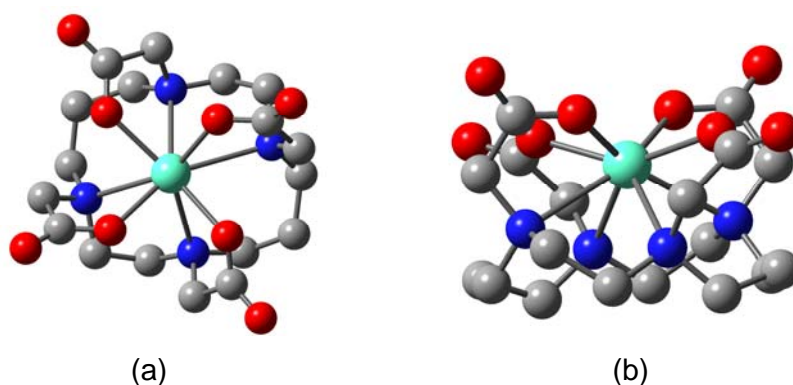


圖 5-47、Eu(TETA)<sup>-</sup> 之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

當  $S=7$  時：

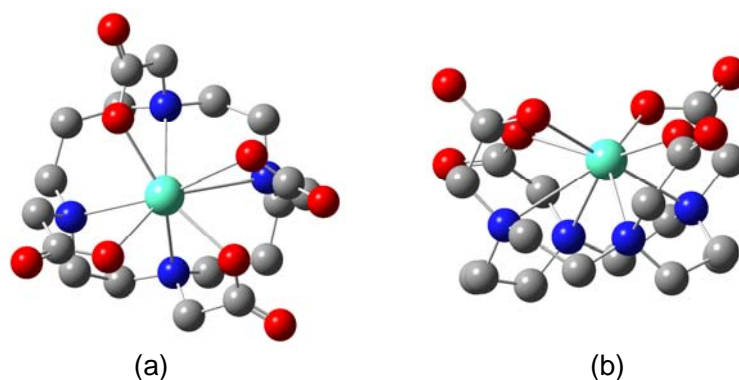


圖 5-48、 $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

結構最佳化後，我們可以得到  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  中金屬-氮及金屬-氧之鍵長整理為下表 5-7 及表 5-8 所示。

表 5-7、當  $S=1$  時  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  結構最佳化的鍵長 (angstrom)。

鐳系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均(angstrom)
$\text{Eu}(\text{TETA})^-$					
Eu-N	2.797	2.744	2.795	2.744	2.770
Eu-O (carboxylate)	2.265	2.297	2.265	2.296	2.280
Eu-O plane					0.976
Eu-N plane					1.327

表 5-8、當  $S=7$  時  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  結構最佳化的鍵長 (angstrom)。

鐳系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均(angstrom)
$\text{Eu}(\text{TETA})^-$					
Eu-N	2.846	2.719	2.889	3.129	2.895
Eu-O (carboxylate)	2.445	2.428	2.467	2.682	2.505
Eu-O plane					1.029
Eu-N plane					1.672

## EuDOTA(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>

EuDOTA(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> 結晶為九配位，因此會有一個配位水。由於 Eu<sup>3+</sup> 具有六個未成對電子，故 Eu(TETA)<sup>-</sup> 之 multiplicity 可能有 1 或是 7 的情況。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-49 及圖 5-50 所示。

當 S=1 時：

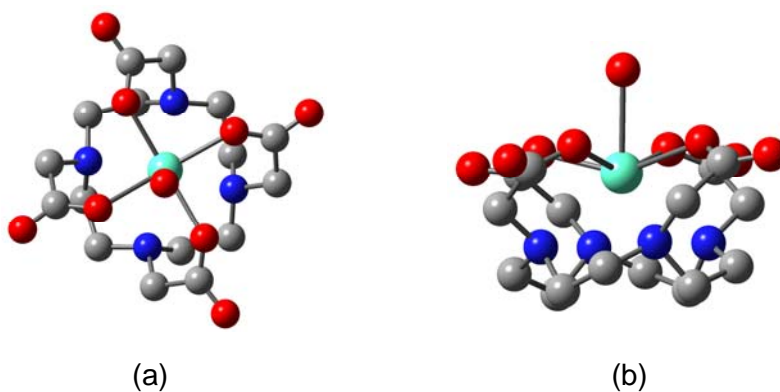


圖 5-49、EuDOTA(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> 之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

當 S=7 時：

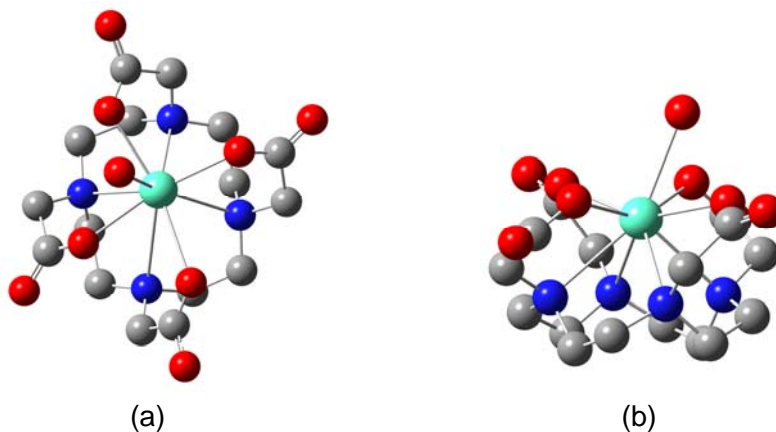


圖 5-50、EuDOTA(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> 之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top

view ; (b) 忽略氫原子的 side view 。

結構最佳化後，我們可以得到  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  中金屬-氮及金屬-氧之鍵長整理為下表 5-9 及表 5-10 所示。

表 5-9、當  $S=1$  時  $\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

鑷系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均(angstrom)
$\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})$	鍵角 (degree)				
Eu-N	2.703	2.740	2.761	2.742	2.737
Eu-O (carboxylate)	2.293	2.358	2.360	2.291	2.326
Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.492				
Eu-O plane					0.608
Eu-N plane					1.722
O ( $\text{COO}^-$ )-Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	65.62	85.18	65.09	83.91	

表 5-10、當  $S=7$  時  $\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

鑷系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均
$\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})$	鍵角 (degree)				(angstrom)
Eu-N	2.741	2.803	3.185	2.818	2.866
Eu-O (carboxylate)	2.482	2.527	2.732	2.433	2.543
Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.492				
Eu-O plane					0.713
Eu-N plane					1.898
O ( $\text{COO}^-$ )-Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	63.46	90.37	62.60	92.41	



與  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  及  $\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$  結晶對照<sup>55, 56</sup>，將金屬與氮、氧之鍵長及金屬與氮、氧平面之距離做比較，整理如表 5-11 及 5-12。

表 5-11、當  $S=1$  時結晶結構與最佳化結構之對照。

鑷系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均 (angstrom)	與結晶結構相比較 <sup>55,56</sup>
<b>Eu(TETA)<sup>-</sup></b>						
Eu-N	2.797	2.744	2.795	2.744	2.770	2.60
Eu-O (COO <sup>-</sup> )	2.265	2.297	2.265	2.296	2.280	2.31
Eu-O plane					0.976	1.168
Eu-N plane					1.327	1.310
<b>Eu(DOTA)(H<sub>2</sub>O)</b>						
Eu-N	2.760	2.742	2.703	2.740	2.736	2.680
Eu-O (COO <sup>-</sup> )	2.292	2.357	2.360	2.290	2.324	2.393
Eu-O (H <sub>2</sub> O)	2.491					2.463
Eu-O plane					0.608	0.713
Eu-N plane					1.721	1.651

由上述表格的結果得知，在  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  中，Eu-O plane 的距離約是 0.976 Å，而 Eu-N plane 的距離約是 1.327 Å，而在  $\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$  中，Eu-O plane 的距離約是 0.608 Å，而 Eu-N plane 的距離約是 1.722 Å，表示在  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  中的 Eu(III) 會比在  $\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$  更陷入環穴中。證明了十四員環的 TETA，因具有較大的環穴，故會使鑷系金屬會更深入其環穴中。

表 5-12、當 S=7 時結晶結構與最佳化結構之對照。

鑷系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均 (angstrom)	與結晶結構相 比較 <sup>55,56</sup>	
<b>Eu(TETA)<sup>-</sup></b>							
Eu-N	2.846	2.719	2.889	3.129	2.895	2.60	
Eu-O (COO <sup>-</sup> )	2.445	2.428	2.467	2.682	2.505	2.31	
Eu-O plane					1.029	1.168	
Eu-N plane					1.672	1.310	
<b>Eu(DOTA)(H<sub>2</sub>O)</b>							
Eu-N	2.741	2.803	3.185	2.818	2.866	2.680	
Eu-O (COO <sup>-</sup> )	2.482	2.527	2.732	2.433	2.543	2.393	
Eu-O (H <sub>2</sub> O)	2.656						2.463
Eu-O plane					0.713	0.713	
Eu-N plane					1.898	1.651	

由上述表格的結果得知，在 Eu(TETA)<sup>-</sup> 中，Eu-O plane 的距離約是 1.029 Å，而 Eu-N plane 的距離約是 1.672 Å，而在 Eu(DOTA)(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> 中，Eu-O plane 的距離約是 0.713 Å，而 Eu-N plane 的距離約是 1.898 Å，表示在 Eu(TETA)<sup>-</sup> 中的 Eu(III) 會比在 Eu(DOTA)(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> 更陷入環穴中。證明了十四員環的 TETA，因具有較大的環穴，故會使鑷系金屬會更深入其環穴中。

### Eu(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub><sup>+</sup>

推測 Eu(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub><sup>+</sup> 為九配位，因此會有三個配位水。由於 Eu<sup>3+</sup> 具有六個未成對電子，故 Eu(TETA)<sup>-</sup> 之 multiplicity 可能有 1 或是 7 的情況。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-51 及圖 5-52 所示。

當 S=1 時：

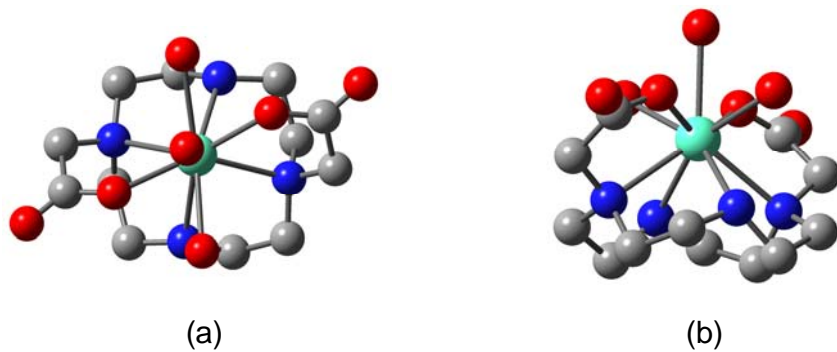


圖 5-51、 $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

當  $S=7$  時：

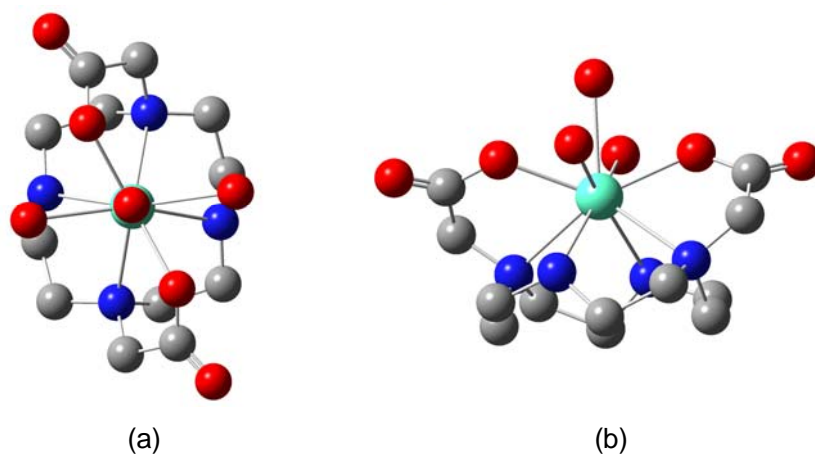


圖 5-52、 $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

由圖中我們可以觀察到  $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  最佳化結構具有  $C_2$  對稱，我們  
 們可以算出  $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  中金屬和氮及金屬和氧之鍵長，整理為下表 5-13  
 及表 5-14 所示。

表 5-13、當 S=1 時  $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長( angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

鐳系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均
	鍵角 (degree)				(angstrom)
<b><math>\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+</math></b>					
Eu-N	2.627	2.596	2.627	2.596	2.611
Eu-O (carboxylate)	2.278	2.278			2.278
Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.560	2.560			2.56
Eu-O(apical $\text{H}_2\text{O}$ )	2.483				
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	4.723				
O (apical $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.794	2.795			2.794
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	134.56				
O (apical $\text{H}_2\text{O}$ )-Eu-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	67.28	67.28			
Eu-O plane					1.060
Eu-N plane					1.440

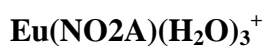
由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Eu-N 距離為 2.627 Å 的 N 為三級氮，而另兩個 Eu-N 距離為 2.596 Å 的 N 則是二級氮。而在  $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  中，Eu-O plane 的距離約是 1.060 Å，而 Eu-N plane 的距離約是 1.440 Å，表示在  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  中的 Eu(III) 亦比在  $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  更陷入環穴中。

表 5-14、當 S=7 時  $\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長( angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

鐳系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均
	鍵角 (degree)				(angstrom)
<b><math>\text{Eu}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+</math></b>					
Eu-N	2.637	2.598	2.637	2.598	2.617
Eu-O(carboxylate)	2.285	2.285			2.285
Eu-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.553	2.553			2.553
Eu-O(apical $\text{H}_2\text{O}$ )	2.500				

O(H <sub>2</sub> O)-O(H <sub>2</sub> O)	4.699		
O(apical H <sub>2</sub> O)-O(H <sub>2</sub> O)	2.788	2.788	2.788
O(H <sub>2</sub> O)-Eu-O(H <sub>2</sub> O)	133.92		
O(apical H <sub>2</sub> O)-Eu-O(H <sub>2</sub> O)	66.96	66.96	66.96
Eu-O plane			0.93
Eu-N plane			1.58

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Eu-N 距離為 2.637 Å 的 N 為三級氮，而另兩個 Eu-N 距離為 2.598 Å 的 N 則是二級氮。而在 Eu(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub><sup>+</sup> 中，Eu-O plane 的距離約是 0.93 Å，而 Eu-N plane 的距離約是 1.58 Å，表示在 Eu(TETA)<sup>-</sup> 中的 Eu(III) 亦比在 Eu(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub><sup>+</sup> 更陷入環穴中。



推測 Eu(NO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub><sup>+</sup> 為八配位，因此會有三個配位水。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-53 及圖 5-54 所示。

當 S=1 時：

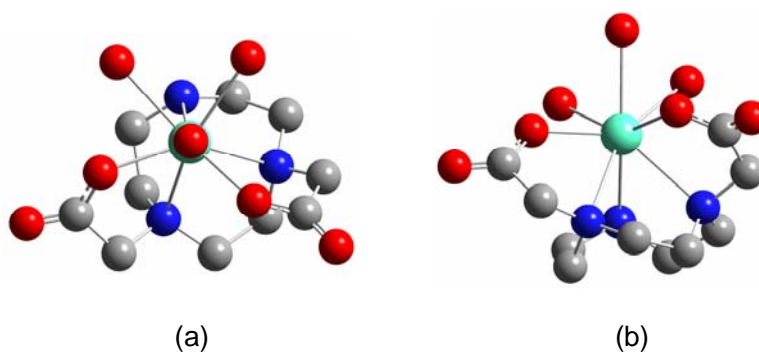


圖 5-53、Eu(NO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub><sup>+</sup> 之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

當 S=7 時：

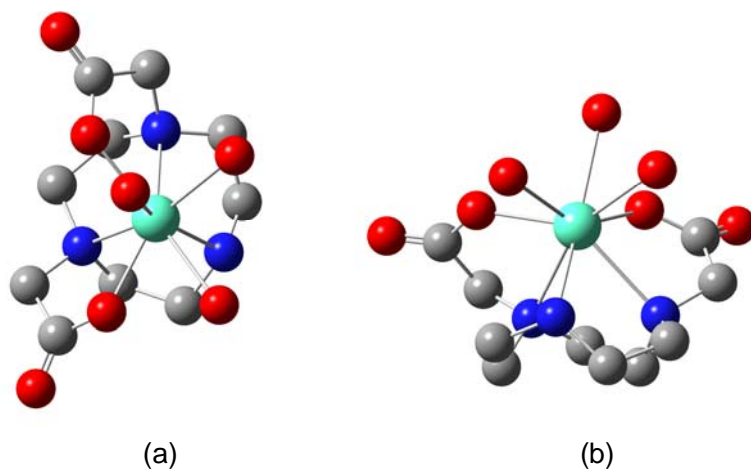


圖 5-54、 $\text{Eu}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

$\text{Eu}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree) 整理如表 5-15 及表 5-16。

表 5-15、當 S=1 時  $\text{Eu}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

鑷系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)			平均
	鍵角 (degree)			(angstrom)
<b><math>\text{Eu}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+</math></b>				
Eu-N	2.596	2.553	2.530	2.447
Eu-O (carboxylate)	2.246	2.231		2.238
Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.448	2.451	2.525	2.474
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.634	3.167	3.349	3.050
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-Eu-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	63.90	80.56	84.67	
Eu-O plane				0.74
Eu-N plane				1.92

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Eu-N 距離分別為 2.596 Å 及 2.553 Å 的 N 為三級氮，而另一個 Eu-N 距離為 2.530 Å 的 N 則是二級氮。

表 5-16、當 S=7 時  $\text{Eu}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長( angstrom)及與水分子之鍵角 (degree)。

鐳系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)			平均
	鍵角 (degree)			(angstrom)
<b><math>\text{Eu}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+</math></b>				
Eu-N	2.536	2.595	2.561	2.564
Eu-O(carboxylate)	2.254	2.236		2.245
Eu-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.550	2.440	2.454	2.481
O( $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.608	3.362	3.173	3.047
O( $\text{H}_2\text{O}$ )-Eu-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	62.96	84.37	80.81	
Eu-O plane				0.75
Eu-N plane				1.92

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Eu-N 距離分別為 2.595 Å 及 2.561 Å 的 N 為三級氮，而另一個 Eu-N 距離為 2.536 Å 的 N 則是二級氮。

由上述模擬結果，我們可發現在  $\text{Eu}(\text{TETA})^-$  及  $\text{Eu}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$  中，雖由實驗結果可以得知  $\text{Eu}^{3+}$  的 multiplicity 為 7，但是由模擬結果得知，是以 S=1 最佳化後的結構與結晶較 S=7 更為近似。

### **$\text{Ce}(\text{DO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$**

推測  $\text{Ce}(\text{DO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  為九配位，因此會有三個配位水。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-55 所示。



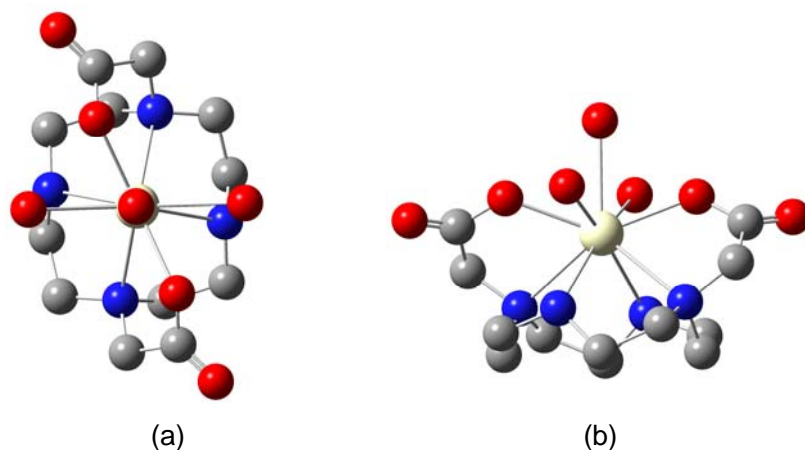


圖 5-55、 $\text{Ce}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

$\text{Ce}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree) 整理如表 5-17。

表 5-17、 $\text{Ce}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長(angstrom)及與水分子之鍵角(degree)。

鑰系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均 (angstrom)
	鍵角 (degree)				
<b><math>\text{Ce}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+</math></b>					
Ce-N	2.739	2.691	2.691	2.739	2.715
Ce-O (carboxylate)	2.345	2.345			2.345
Ce-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.655	2.655			2.655
Ce-O(apical $\text{H}_2\text{O}$ )	2.576				
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	4.937				
O (apical $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.941	2.941			3.185
O (apical $\text{H}_2\text{O}$ )-Ce-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	68.40	68.40			
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-Ce-O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	136.80				
Ce-O plane					0.90
Ce-N plane					1.71

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Ce-N 距離為 2.739 Å 的 N 為三級氮，而另兩個 Ce-N 距離為 2.691 Å 的 N 則是二級氮。



推測  $\text{Ce}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  為八配位，因此會有三個配位水。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-56 所示。

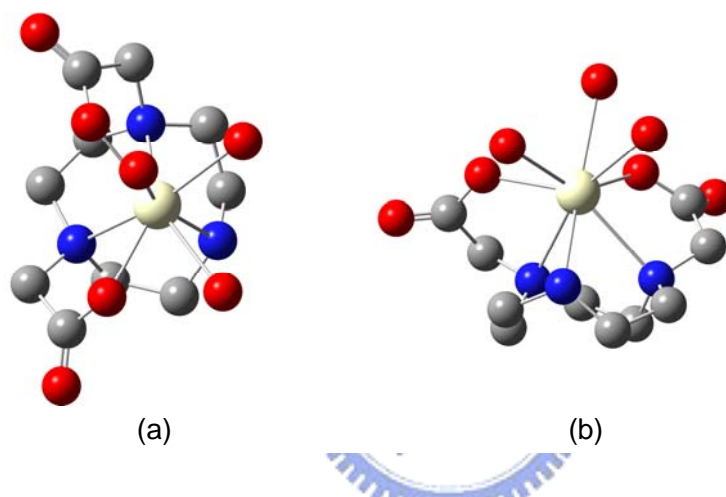


圖 5-52、 $\text{Ce}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

$\text{Ce}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree) 整理如表 5-18。

表 5-18、 $\text{Ce}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長 (angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

銻系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)	平均
	鍵角 (degree)	(angstrom)
$\text{Ce}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$		

Ce-N	2.664	2.633	2.695	2.664
Ce-O(carboxylate)	2.298	2.302		2.300
Ce-O(H <sub>2</sub> O)	2.619	2.541	2.546	2.568
O(H <sub>2</sub> O)-O(H <sub>2</sub> O)	2.656	3.238	3.442	3.112
O(H <sub>2</sub> O)-Ce-O(H <sub>2</sub> O)	83.58	61.93	79.06	
Ce-O plane				0.959
Ce-N plane				2.045

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Ce-N 距離分別為 2.664 Å 及 2.695 Å 的 N 為三級氮，而另一個 Ce-N 距離為 2.633 Å 的 N 則是二級氮。

### Yb(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup>

由過去文獻利用 NMR 及雷射光譜得知 Yb(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup> 為八配位，因此會有兩個配位水。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-57 所示。

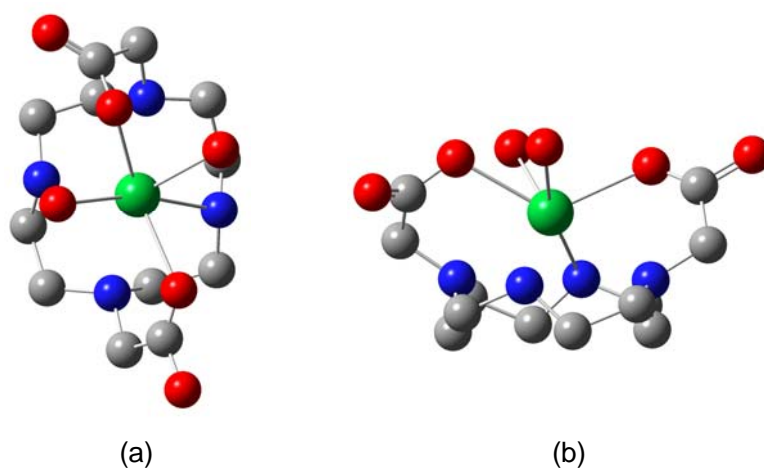


圖 5-57、Yb(DO2A)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub><sup>+</sup> 之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

$\text{Yb}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_2^+$  結構最佳化的鍵長 ( angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree) 整理如表 5-19。

表 5-19、 $\text{Yb}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_2^+$  結構最佳化的鍵長 ( angstrom) 及與水分子之鍵角 (degree)。

鑿系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)				平均
	鍵角 (degree)				(angstrom)
<b><math>\text{Yb}(\text{DO2A})(\text{H}_2\text{O})_2^+</math></b>					
Yb-N	2.531	2.736	2.549	2.600	2.604
Yb -O (carboxylate)	2.410	2.469			2.439
Yb -O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.432	2.436			2.434
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	3.863				
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )- Yb -O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	105.03				
Yb -O plane					1.35
Yb -N plane					1.51

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Yb-N 距離分別為 2.736 Å 及 2.600 Å 的 N 為三級氮，而另兩個 Yb-N 距離分別為 2.531 Å 及 2.549 Å 的 N 則是二級氮。

### $\text{Yb}(\text{NO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$

推測  $\text{Yb}(\text{NO2A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  為八配位，因此會有三個配位水。

用 Gaussian 03 做完 optimization 後的結構如圖 5-58 所示。

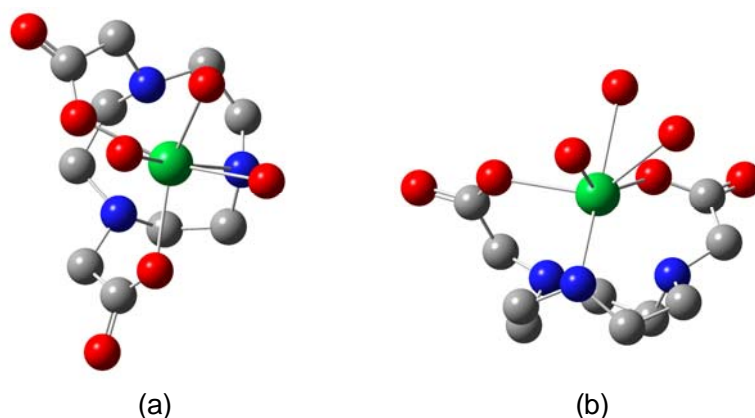


圖 5-58、 $\text{Yb}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  之最佳化結構。(a) 忽略氫原子的 top view；(b) 忽略氫原子的 side view。

$\text{Yb}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長(angstrom)及與水分子之鍵角 (degree)整理如表 5-20。

表 5-20、 $\text{Yb}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+$  結構最佳化的鍵長(angstrom)及與水分子之鍵角 (degree)。

鑰系金屬離子錯合物	鍵長 (angstrom)			平均 (angstrom)
	鍵角 (degree)			
<b><math>\text{Yb}(\text{NO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})_3^+</math></b>				
Yb -N	2.525	2.565	2.675	2.588
Yb -O (carboxylate)	2.460	2.337		2.398
Yb -O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	2.434	2.537	2.619	2.530
O( $\text{H}_2\text{O}$ )-O( $\text{H}_2\text{O}$ )	3.534	2.632	2.547	2.904
O ( $\text{H}_2\text{O}$ )- Yb -O ( $\text{H}_2\text{O}$ )	63.90	88.66	59.18	
Yb -O plane				0.98
Yb -N plane				1.95

由結構最佳化後所得到的鍵長可知，兩個 Yb-N 距離分別為 2.565 Å 及 2.675 Å 的 N 為三級氮，而另一個 Yb-N 距離分別為 2.525 Å 的 N 則是二級氮。

我們發現最佳化後的金屬與氮、氧之鍵長及金屬與氮、氧平面之距離仍與結晶結構有所差異，這與我們選用的 basis sets 及結晶狀態有關，因結晶為 solid-state，故會與在真空或水溶液下的結構不盡相同。

另外，依所計算的 Eu(III)、Ce(III) 及 Yb(III) 這三個鑷系金屬離子與 DO2A 及 NO2A 所形成的錯合物，觀察其配位水之間的鍵長及配位水與金屬之間的鍵角，推測可能與切割 BNPP 的效率及速度有關係，且又可觀察到這三個鑷系金屬離子與 DO2A 及 NO2A 配位子所形成的錯合物中，由於 DO2A 的環穴比 NO2A 大，因此鑷系金屬離子會比較深入 DO2A 的環穴中，即距離 N 平面較近。

