

東 海 大 學
化 學 研 究 所

碩士論文

2-溴嘧啶、5-溴嘧啶及 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶
形共振與核激共振

Shape and Core-Excited Resonances of 2-Bromopyrimidine,
5-Bromopyrimidine, and 6-aza-2-thiothymine

研究生：林承融

指導教授：鄭秀瑤教授

中 華 民 國 一 百 〇 七 年 六 月

東 海 大 學
化 學 研 究 所

碩士論文

2-溴嘧啶、5-溴嘧啶及 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶
形共振與核激共振

Shape and Core-Excited Resonances of 2-Bromopyrimidine,
5-Bromopyrimidine, and 6-aza-2-thiothymine

研究生：林承融

指導教授：鄭秀瑤教授

中 華 民 國 一 百 〇 七 年 六 月

摘要

嘧啶衍生物是癌症放射治療的重要放射增敏劑。其暫陰離子態的表徵對於理解鍵解離過程至關重要。暫陰離子態可以分為形共振和核激共振。本研究藉由遠程校正密度泛函理論框架下之穩定庫氏定理研究 2-溴嘧啶，5-溴嘧啶和 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶的形共振，並由穩定遠程校正含時密度泛函理論研究核激共振。使用我們的方法，可以成功辨識先前暫陰離子態實驗結果，並提供更詳細的核激共振分析。肯定會幫助我們理解癌細胞的放射增敏特性。

關鍵字：暫陰離子態、形共振、核激共振、穩定庫氏定理、含時密度泛函理論、溶劑效應、放射增敏劑。

Abstract

Pyrimidine derivatives are known to be important radiosensitizers in the radiation treatment of cancer. The characterization of their temporary anion states (TASs) is crucial for the understanding of the bond dissociation process. TASs can be classified as shape resonances (SRs) and core-excited resonances (CERs). In this study, the SRs of 2-bromopyrimidine, 5-bromopyrimidine, and 6-Aza-2-thiothymine are studied via stabilized Koopmans theorem in the framework of long range corrected density functional theory and the CERs are studied via stabilized long range corrected time-dependent density functional theory. Using our approach, previous experimental results of TASs can be successfully identified, and provides more detailed analysis of the CERs. It will definitely help us in understanding the radiosensitizing properties in cancer cells.

Keyword: temporary anion states, shape resonance, core-excited resonance, stabilized Koopmans' Theorem, time-dependent density functional theory, solvent effect, radiosensitizer.

致謝

本論文得已完成，首先誠摯感謝指導教授鄭秀瑤老師，兩年以來每天都悉心督促及嚴謹地教導理論化學，使我精益求精的完成課題，事事在討論之中都得以迎刃而解。每次討論都有新的方向與啟發，也對電腦化學領域有更進一步的了解。

也感謝我的父母在這幾年來對我的鼓勵以及支持，使我求學階段順利無負擔，得以專心在學校完成學業。感謝身邊的同學也影響我甚多，學長姐的照顧和提拔以及同學間的扶持也成為我在學樑柱，沒有他們的支持我的在學生活也不會這麼精彩。感謝科技部讓我有這機會在實驗室學習更新的技術。最後感謝兩位賴金宏教授和梁碧峯教授口試委員在百忙之中抽空前來指導。

目錄

摘要.....	i
Abstract.....	ii
致謝.....	iii
目錄.....	iv
圖目錄.....	v
表目錄.....	vi
專有名詞對應表.....	vii
第一章 緒論.....	1
第二章 理論與方法.....	4
2-1 密度泛函理論.....	4
2-2 含時密度泛函理論.....	6
2-3 庫氏定理.....	10
2-4 穩定法.....	11
2-5 基組與基底函數.....	13
2-6 計算方法.....	14
第三章 結果與討論.....	15
3-1 2-溴嘧啶與 5-溴嘧啶.....	15
3-2 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶.....	24
第四章 結論.....	27
參考文獻.....	43

圖目錄

圖 1. 2-溴嘧啶的前沿軌域圖。所有軌域的等值面 (isosurface) 值為 0.02。	28
圖 2. 使用 SKT ^{ωB97XD} 的 2-溴嘧啶穩定圖。(a) a ₁ , (b) a ₂ , (c) b ₁ , 及 (d) b ₂ 虛擬軌域能量對α作圖。	29
圖 3. 使用 SKT ^{ωB97XD} 的 5-溴嘧啶穩定圖。(a) a ₁ , (b) a ₂ , (c) b ₁ , 及 (d) b ₂ 虛擬軌域能量對α作圖。	30
圖 4. 使用 S-TD ωB97XD 的 2-溴嘧啶穩定圖。(a) ² A ₁ , (b) ² A ₂ , (c) ² B ₁ , 及 (d) ² B ₂ 陰離子態能量對α作圖。	31
圖 5. 使用 S-TD ωB97XD 的 5-溴嘧啶穩定圖。(a) ² A ₁ , (b) ² A ₂ , (c) ² B ₁ , 及 (d) ² B ₂ 陰離子態能量對α作圖。	32
圖 6. 使用 S-TD ωB97XD 的 2-溴嘧啶(aq)穩定圖。(a) ² A ₁ , (b) ² A ₂ , (c) ² B ₁ , 及(d) ² B ₂ 陰離子態能量對α作圖。	33
圖 7. 使用 S-TD ωB97XD 的 5-溴嘧啶(aq)穩定圖。(a) ² A ₁ , (b) ² A ₂ , (c) ² B ₁ , 及 (d) ² B ₂ 陰離子態能量對α作圖。	34
圖 8. 使用 SKT ^{ωB97XD} 的 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶穩定圖。(a) a"及(b) a'虛擬軌域能量對α作圖。	35
圖 9. 使用 S-TD ωB97XD 的 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶穩定圖。(a) ² A" 及(b) ² A' 陰離子態能量對 α 作圖。	35

表目錄

表 1：使用 SKT ^{ωB97XD} 計算 2-溴嘧啶及 5-溴嘧啶之 AEs (eV)。	36
表 2：使用 S-TD ω B97XD 計算 2-溴嘧啶及 5-溴嘧啶陰離子態之 AEs (eV) ^a 。	37
表 3：使用 S-TD ω B97XD 計算 2-溴嘧啶及 5-溴嘧啶陰離子態共振能量與寬度 (E_R and Γ) ^a (eV)。	40
表 4：使用 SKT ^{ωB97XD} 計算 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶之 AEs (eV)。	41
表 5：使用 S-TD ω B97XD 計算 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶陰離子態之 AEs (eV)。	42

專有名詞對應表

2-溴嘧啶 (2-bromopyrimidine, 2-BrPy)

5-溴嘧啶 (5-bromopyrimidine, 5-BrPy)

6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶 (6-Aza-2-thiothymine, 6n-2tThy)

解離電子附著(dissociative electron attachment, DEA)

垂直附著能(vertical attachment energies, VAEs)

密度泛函理論(density functional theory, DFT)

虛軌域 (virtual orbital, VO)

暫陰離子態(temporary anion state, TAS)

形共振 (shape resonance)

核激共振(core-excited resonance)

交換相關(exchange-correlation)

局部密度近似(local density approximation, LDA)

廣義梯度近似(generalized gradient approximation, GGA)

遠程校正(long-range correction, LC)

庫式理論(Koopmans' theorem)

穩定法(stabilization method)

穩定庫式理論(stabilized Koopmans' theorem, SKT)

基組 (basis set)

基底函數(basis function)

離散連續(discretized continuum, DC)

態密度(density of states, DOS)

溶劑效應(solvent effect)

第一章 緒論

鹵代嘧啶 (halopyrimidine) 及硫代胸腺嘧啶 (thiothymine) 為治療癌症之重要光敏劑，輻射增敏劑為可增強對腫瘤輻射損傷的藥物 [1]。其效能與其電子親和力 (electron affinity) 及解離電子附著 (dissociative electron attachment, DEA) 之易度相關。由於溴嘧啶 (bromopyrimidine) 可取代 DNA 中的胸苷 (thymidine)。在化療/放療法，經由能量在 9-10 eV [1c] 區間輻射產生的次要電子可以附著 DNA 的亞基 (subunits)，而形成暫陰離子態。暫陰離子態會衰退成為解離電子附著通道及解離電子激發態 (dissociating electronically excited state)。在這當中它會形成鹵素陰離子 (X^-) 與具反應性之鹼基。最後會讓 DNA 斷鍵，斷開股鍊內與鍊間交聯 (interstrand and intrastrand DNA cross-links) 也會誘發 DNA-蛋白質交聯 [2]。

為了合適表徵鹵代嘧啶暫陰離子態，需要實驗測量和理論計算加以驗證。實驗測量方面，電子穿透光譜 (electron transmission spectroscopy, ETS) [3] 為確定暫陰離子態能量的重要工具。Modelli 等學者曾使用 ETS 及解離電子附著光譜儀 (dissociative electron attachment spectroscopy, DEAS) 及簡易庫氏定理搭配經驗式求出嘧

啉 (pyrimidine) 及鹵代嘧啉暫陰離子態能量 [4]。Barbosa 和 Bettega 使用 Schwinger 多通道 (Schwinger multichannel, SMC) 方法報導低能電子和 2-ClPy, 2-溴嘧啉 (2-bromopyrimidine, 2-BrPy) 及 5-溴嘧啉 (5-bromopyrimidine, 5-BrPy) 之彈性散射的截面 (cross sections for elastic scattering) [5]。至於 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啉 (6-Aza-2-thiothymine, 6n-2tThy), 一種硫代胸腺嘧啉類似物 (thiothymine analogue), Pshenichnyuk 等學者 [6] 使用 ETS 技術報導在 0.40、2.98 和 4.69 eV 處的三個峰。使用縮放的 (scaled) 虛軌域能量 -0.20 (π_1^*)、0.20 (π_2^*)、3.42 (π_3^*)、與 4.81 (π_4^*) eV, 他們將三個峰分配為 π_2^* 、 π_3^* 與 π_4^* 形共振。儘管如此, 對於硫醇化核鹼基 (thiolated nucleobases) 暫陰離子態 (Temporary Anion States, TASS) 的研究仍然很少。

暫陰離子態 [3a, 7] 可由電子附著於中性分子所造成。暫陰離子態依據其中性分子親態 (parent state) 分為形共振 (shape resonance) 及核激共振 (core-excited resonance) 兩類。前者是電子附著在中性分子基態未佔有軌域, 後者為電子附著於中性分子激發態未佔有軌域。暫陰離子態具負電子親和力 (electron affinity, EA) ($EA < 0$)。由於暫陰離子態非常不穩定, 生命期 (lifetime) 很短, 約為 10^{-13} 到 10^{-15} 秒之間。Sanche 與 Schulz 使用 ETS 研究暫陰離子態 [3a]。利

用低能量電子與分子碰撞時，碰撞截面積 (cross section) 在未佔有軌域能量區有明顯改變，截面積變化量最大時所對應的能量就是共振能量 (E_R)，而光譜寬度與暫陰離子態衰敗生命期相關。暫陰離子態能量為複數能量， E^* 。定義為 $E^* = E_R - i\Gamma/2$ 。 Γ 為能量寬度 (width)，衰敗生命期 τ 為 \hbar/Γ ， \hbar 為約化普朗克常數 (reduced Planck constant, $\hbar = h/2\pi$)。由於 ETS 只能判斷出共振能量，不能確定其對稱物種及共振類別，必須藉由計算方法來幫助判定。再則，核激共振會導致很難被修復的雙鏈斷裂 (double-strand breaks)。然而目前 ETS 光譜有關核激共振訊號仍缺乏詳細解釋。

有關溴嘧啶形共振及核激共振之研究將我們分別使用先前提出之遠程校正密度泛函理論框架下之穩定庫氏定理 (SKT^{LC-DFT}) 及穩定遠程校正含時密度泛函理論 (S-LC-TDDFT) 方法 [8]。也將利用結合 SKT^{LC-DFT} 及 S-LC-TDDFT 能量計算結果搭配使用態密度 (density of states, DOS) [9] 方法計算暫陰離子態共振能量和生命期。並利用積分方程形式極化連續介質模型 (integral equation formalism for polarizable continuum model, IEFPCM) [10] 考慮水的溶劑效應。相信鹵代嘧啶及硫代胸腺嘧啶藥物分子暫陰離子態之研究可以幫助我們理解鹼基類似物抗癌藥物斷鏈、電子轉移過程及溶劑效應等資訊。

第二章 理論與方法

2-1 密度泛函理論

密度泛函理論概念源於 Thomas-Fermi 解決多體問題的理论模型，1964 年 Hohenberg-Kohn 定理 (Hohenberg-Kohn theorems) [11] 證明基態系統能量及其他物理性質僅是電子密度 (ρ) 的泛函 (functional)。1965 年 Kohn 和 Sham 建立 Kohn-Sham 方程，使密度泛函理論的實用化。Kohn-Sham 方程核心為使用無相互作用粒子 (non-interacting particles) 模型代替有相互作用粒子 (interacting particles) 哈密頓 (Hamiltonian) 量中的相應項，將有相互作用粒子的複雜項歸於交換相關 (exchange-correlation) 相互作用泛函中，從而得出單電子方程。密度泛函的總能量表示為 $E = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$ 。其中 E^T 、 E^V 、 E^J 、 E^{XC} 分別為電子動能、核與電子位能、電子間排斥力、以及交換相關能。而交換相關能可進一步分為交換能 (E^X) 及相關能 (E^C) 兩部分，即 $E^{XC} = E^X + E^C$ 。密度泛函理論依序可分為局域密度近似 (local density approximation, LDA)、廣義梯度近似 (generalized gradient approximation, GGA)、含動能密度的廣義梯度近似 (meta-GGA)、超-廣義梯度近似 (hyper-GGA)。

由於傳統密度泛函庫氏定理有關暫陰離子態的錯誤可以是幾個

電子伏特 (electron volt, eV)。為了補救，可以使用各種漸近校正 (asymptotic correction) 方案。在遠程校正 (LC) 方案中，庫倫算符 (coulomb operator) 通過使用標準誤差函數 (standard error function) 分為短程(short-range, SR) 和遠程 (long-range, LR) 兩部分。遠程校正密度泛函[12]包含 ω B97XD，LC- ω PBE，CAM-B3LYP 和 LC-M06L 等泛函。我們所使用的 ω B97XD [13]泛函包括一小部分 LR HF 交換，SR HF 交換，改進的 B97 SR 交換，B97 相關密度泛函，和經驗色散修正 (empirical dispersion corrections)。

2-2 含時密度泛函理論

含時密度泛函理論 (Time-dependent density-functional theory, TDDFT) [14]類似基態 (ground state) 密度泛函理論，計算依賴近似交換相關泛函 (approximate exchange-correlation functionals) 的使用。TDDFT 主要為 Runge-Gross 定理，將 Hohenberg-Kohn 定理泛化至含時哈密爾頓 (Hamiltonian) 函數，證明含時外勢 (external time-dependent potential) $v_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t)$ 和含時電子密度 (time-dependent electronic) $n(\mathbf{r}, t)$ 之間的對應關係。此定理於有效含時外勢的非相互作用電子系統構建含時 Kohn-Sham 方法：

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}}([n]; \mathbf{r}, t) \right] \phi_i(\mathbf{r}, t) = i \frac{\partial}{\partial t} \phi_i(\mathbf{r}, t) \quad (2-1)$$

產生由 Kohn-Sham 軌域構建的精確電子密度

$$n(\mathbf{r}, t) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r}, t)|^2 \quad (2-2)$$

Kohn-Sham 有效勢為

$$\begin{aligned} v_{\text{eff}}([n]; \mathbf{r}, t) \\ = v_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t) + \int \frac{n(\mathbf{r}', t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{\text{xc}}([n]; \mathbf{r}, t) \end{aligned} \quad (2-3)$$

右式中第一項是外勢 (external potential)，第二項考慮電子之間的靜電相互作用 (electrostatic interaction between the electrons)，最後一項是交換相關勢 (exchange-correlation potential)。需要注意的是含時

Kohn-Sham 勢 (time dependent Kohn-Sham potential) 與基態 Kohn-Sham 勢之密度泛函不同，含時 Kohn-Sham 勢等於作用量 (action) 泛函交換相關的導數 (functional derivative)。

類似基態 DFT 方法，TDDFT 中唯一基本近似是含時交換相關勢，該結果主要取決於此近似的量。最簡單的近似是所謂的絕熱近似 (adiabatic approximation)：

$$v_{XC}^{\text{adiab}}([n]; \mathbf{r}, t) = v_{XC}^{\text{gs}}([n]; \mathbf{r})|_{n=n(\mathbf{r}, t)} \quad (2-4)$$

其中 v_{XC}^{gs} 是基態交換相關勢。故絕熱近似假設自洽勢 (self-consistent potential) 為時間局域和瞬間響應 (response)。

了解系統如何對微含時擾動 (time-dependent perturbation) 響應，激發能量可以由 TDDFT 計算獲得。關鍵量是線性密度響應函數 (linear density response function) χ ， χ 可測量因外勢微擾所引起的系統密度變化

$$\delta n_{\sigma}(\mathbf{r}, \omega) = \int d\mathbf{r}' \chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \delta v_{\text{ext}}(\mathbf{r}', \omega) \quad (2-5)$$

並允許我們計算動態極化率 (dynamic polarizability)，存取光吸收截面 (photoabsorption cross section)。經由含時 Kohn-Sham 方案 (公式 2-1 至 2-3)，可以重寫密度變化為

$$\delta n_{\sigma}(\mathbf{r}, \omega) = \int d\mathbf{r}' \chi_{KS}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \delta v_{\text{ext}}(\mathbf{r}', \omega) \quad (2-6)$$

其中 χ_{KS} 是非相互作用 Kohn-Sham 電子的密度響應函數 (density

response function), χ_{KS} 可以寫成無擾時間無關 (unperturbed time-independent) 的 Kohn-Sham 軌域。其後，使用交換相關勢 (公式 2-2) 的定義，可以得到勢的線性變化為

$$\begin{aligned} \delta v_{\text{eff}}(\mathbf{r}, \omega) &= \delta v_{\text{ext}}(\mathbf{r}, \omega) \\ &+ \int d\mathbf{r}' \chi \left[\frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + f_{XC}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \right] \delta n(\mathbf{r}', \omega) \end{aligned} \quad (2-7)$$

其中 $f_{XC}([n]; \mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega)$ 是交換相關傅里葉變換核心 (Fourier transform of the exchange-correlation kernel) :

$$f_{XC}([n]; \mathbf{r}, \mathbf{r}', t - t') = \frac{\delta v_{XC}([n]; \mathbf{r}, t)}{\delta n(\mathbf{r}', t')} \quad (2-8)$$

結合公式 2-5 至 2-7，可得類戴森 (Dyson-like) 響應函數方程

$$\begin{aligned} \chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) &= \chi_{KS}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \\ &+ \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{r}' \chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \left[\frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \right. \\ &\left. + f_{XC}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \right] \chi_{KS}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \end{aligned} \quad (2-9)$$

如果已知確切交換相關內核(exchange-correlation kernel)，則由自洽解產生交互系統響應 χ 。透過一系列代數操作，可就所謂的 Casida's equations 重新表示線性響應 TDDFT，其中響應函數極點， $\Omega = E_m - E_0$ ，由非 Hermitian 特徵值問題 (non-Hermitian eigenvalue problem) 解決定：

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{B} & \mathbf{A} \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \vec{X} \\ \vec{Y} \end{pmatrix} = \Omega \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \vec{X} \\ \vec{Y} \end{pmatrix} \quad (2-10)$$

其中矩陣 \mathbf{A} 和 \mathbf{B} 為

$$\begin{aligned}
A_{ia,i'a'} &= \delta_{ii'aa'}(\epsilon_a - \epsilon_i) + K_{ia,i'a'} , \\
B_{ia,i'a'} &= K_{a'i'} = \left(ia \left| \frac{1}{r-r'} \right| a'i' \right) + (ia|f_{xc}|a'i')
\end{aligned}
\tag{2-11}$$

這些公式的特徵值給出激發能 (excitation energy) 和特徵向量 (eigenvectors)，可以用來計算振子強度(oscillator strength)。

2-3 庫氏定理

Koopmans 在 1933 年提出在閉殼層 (closed shell) Hartree-Fock 架構下分子游離能 (Ionization potential, IP) 等同於其佔有軌域 (occupied orbital) 能量之負值。而分子電子親和力 (Electron affinity, EA) 等於未佔有軌域 (unoccupied orbital) 能量之負值。庫氏定理 (Koopmans' Theorem, KT) [15] 為

$$IP \approx -\varepsilon_{(\text{occupied orbital})} \quad (2-12)$$

$$EA \approx -\varepsilon_{(\text{unoccupied orbital})} \quad (2-13)$$

2-4 穩定法

穩定法是由 Taylor 等學者提出 [16]，其中垂直附著能 (vertical attachment energies, VAEs) 與中性分子的暫時陰離子態穩定能量有關。穩定法可以區分暫陰離子態及虛離散連續 (discretized continuum, DC) 解。穩定化是藉由改變適當擴散函數 (diffuse functions) 的指數 (exponents) 來完成的。穩定圖 (stabilization graph) 由繪製計算得到能量對尺度因子 (scale factor) 作圖而得。如果暫陰離子和離散連續解之間發生避交，則圖中的避交 (avoided crossing, AC) 區的兩個本徵能量值的平均值為暫陰離子態的共振能量 E_R 。如果該曲線有穩定平線 (stabilized plateau)，可取穩定值當作該共振能 [17]。

本文穩定圖是由繪製計算所得垂直附著能 $E(\alpha)$ 對尺度因子 α 作圖而得。當使用 SKT 近似時， $E(\alpha)$ 等於在 α 之未佔有軌域能量。至於 S-LC TDDFT 方法， $E(\alpha)$ 是由垂直陰離子 $E_{N+1}(\alpha)$ 和基態中性 (ground neutral) $E_{N,0}(\alpha)$ 總能量之差來獲得，亦即， $E(\alpha) = E_{N+1}(\alpha) - E_{N,0}(\alpha)$ 。而 $E_{N+1}(\alpha) - E_{N,0}(\alpha)$ 也可以寫成 $\left(\left(E_{N+1}(\alpha) - E_{N+1,0}(\alpha) \right) + \left(E_{N+1,0}(\alpha) - E_{N,0}(\alpha) \right) \right)$ ，其中 $E_{N+1,0}(\alpha)$ 基垂直陰離子 (ground vertical anion) 總能。因此，對於激發垂直陰離子 $E(\alpha)$ 等於從基垂直陰離子到激發的垂直陰離子態激發能，

$(E_{N+1}(\alpha) - E_{N+1,0}(\alpha))$ 和基垂直陰離子和基中性狀態 (ground neutral state) 總能量差， $(E_{N+1,0}(\alpha) - E_{N,0}(\alpha))$ 的總和。

態密度 (Density of state, DOS) [61-67] 法可從穩定圖避交區估計共振寬度 (resonance width) (Γ)。首先計算穩定圖的每個本徵態的穩定平線附近的共振態密度 ($|d\alpha/dE|$)。然後通過洛倫茲擬合 (Lorentzian fitting) 確定 Γ 值。寬度與生命期 τ 有關 ($\tau = \hbar/\Gamma$)。

2-5 基組與基底函數

分子軌域 (molecular orbital, MO) 可用基底函數的線性組合表示。基底函數通常中心位於原子核，且類似原子軌域個別分子軌域可定義為

$$\Phi_i = \sum_{r=1}^N C_{ri} \chi_r \quad (2-14)$$

其中系數 C_{ri} 是分子軌域展開系數，而基底函數 $\chi_1 \dots \chi_N$ 正規化。高斯 (Gaussian) 軟體使用高斯形式 (gaussian-type) 原子軌域當作基底函數。高斯函數形式為

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (2-15)$$

原始高斯 (primitive gaussian) 函數線性組合用來形成實際基底函數；後者稱為壓縮高斯 (contracted gaussians)，其形式為

$$\chi_r = \sum_p d_{rp} g_p \quad (2-16)$$

壓縮高斯函數亦已正規化。

2-6 計算方法

採用 Gaussian 09 [18]、Gaussian 16 [19] 與 Gamess [20]等軟體計算分子能量及軌域分析。圖形介面使用 Gauss View。DOS 分析使用 Origin 等軟體進行曲線擬合。

所有的中性分子均使用 B3LYP/6-31+G(d,p) 幾何優選，氣態與液態 2-溴嘧啶、5-溴嘧啶為 C_{2v} 對稱；氣態 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶則為 C_s 對稱性計算。溶劑效應則使用 IEFPCM。之後再使用穩定庫氏法搭配 ω B97XD [13] 泛函。

穩定法計算採用自訂義基組，其中碳、氮、氧、氫原子採用 6-311++G(d,p) 修正基組。溴與硫原子採用 6-311++G(3d,p) 修正基組。修正基組之修正方式為針對 '+' 與 α 相乘。

第三章 結果與討論

本文分別使用穩定庫氏定理結合 ω B97XD (SKT $^{\omega$ B97XD) 計算形共振，以及穩定法結合 TD ω B97XD (S-TD ω B97XD) 計算核激共振，能量計算結果繪製為能量對尺度因子 (E vs α) 之穩定圖。首先探討 2-溴嘧啶 (2-BrPy) 與 5-溴嘧啶 (5-BrPy) 在氣態與液態下的形共振與核激共振。其次探討 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶 (6n-2tThy) 在氣態下的形共振與核激共振。

3-1 2-溴嘧啶與 5-溴嘧啶

2-溴嘧啶與 5-溴嘧啶同屬 C_{2v} 點群，兩個分子有 19 個 a_1 、2 個 a_2 、6 個 b_1 、及 11 個 b_2 佔有軌域。以 2-溴嘧啶為例， $4b_1$ 、 $2a_2$ 、 $5b_1$ 、及 $6b_1$ 軌域依序為 π_1 - π_4 軌域。 $3a_2$ 為 π_1^* 未佔有軌域，而 $7b_1$ 與 $8b_1$ 分別為 π_2^* 與 π_3^* 未佔有軌域。 $18a_1$ 為 σ_{C-Br} 軌域。而 $20a_1$ 軌域為 σ_{C-Br}^* 未佔有軌域。 $10b_2$ 為溴的未鍵結 (non-bonding) 軌域 ($n(Br)$)。 $11b_2$ 及 $19a_1$ 為兩個氮的未鍵結軌域 ($n(N_-)$ 及 $n(N_+)$)。圖 1 顯示上述由 ω B97XD/6-31G 計算得出的前沿軌域 (frontier orbitals)，所有軌域的等值面 (isosurface) 值為 0.02。

圖 2(a-d) 為使用 SKT $^{\omega$ B97XD 方法計算 2-溴嘧啶 a_1 、 a_2 、 b_1 和 b_2 虛軌域的穩定圖。本文圖中由下往上數之第 n 條能量曲線標記為

$E_n(\alpha)$ ，其中 n 代表由下往上數第 n 個最低能量。而由 $E_i(\alpha)$ 及 $E_j(\alpha)$ 耦合產生之避交 α 位置則以 $\alpha_{ac}(i,j)$ 表示。在圖 2(a)中 $E_1(\alpha)$ 對應第一個 DC 解， $E_1(\alpha)$ 隨 α 值的增加而增加。位於 $0.8 < \alpha < 1.8$ 之 $E_2(\alpha)$ 曲線為穩定平線，其主要是 $20a_1(\sigma_{C-Br}^*)$ 軌域解。 $\alpha < 0.8$ 的 $E_2(\alpha)$ 曲線和 $\alpha > 0.8$ 的 $E_3(\alpha)$ 曲線主要來自第二個 DC 解。 $E_2(\alpha)$ 和 $E_3(\alpha)$ 的避交位於 $\alpha_{ac}(2,3) = 0.8$ 。在 $\alpha_{ac}(2,3) = 0.8$ 時， $20a_1(\sigma_{C-Br}^*)$ 軌域得到的能量為 1.72 eV。圖 2(b) 中 $E_1(\alpha)$ 穩定平線是 $3a_2(\pi_1^*)$ 軌域解。 $3a_2$ 軌域能量值為 -0.04 eV。圖 2(c) 中有兩個 $b_1(\pi^*)$ 形共振解。 $E_1(\alpha)$ 穩定平線主要來自 $7b_1(\pi_2^*)$ 軌域解。 $7b_1(\pi_2^*)$ 軌域能量為 0.38 eV。接下來 $8b_1(\pi_3^*)$ 在 $\alpha_{ac}(2,3) = 2.2$ 避交得到能量為 4.83 eV，在 $\alpha_{ac}(3,4) = 1.5$ 避交得到能量為 4.76 eV，而在 $\alpha_{ac}(6,7) = 0.6$ 得到能量為 5.05 eV。圖中由於 $\alpha_{ac}(5,6) = 0.9$ 的避交為兩個 DC 耦合的結果，故被排除。將上述三個避交區所得能量的平均值定義為 $8b_1$ 軌域的能量。故 $8b_1(\pi_3^*)$ 能量為 4.88 eV。

圖 3(a-d) 為使用 SKT^{@B97XD} 方法計算 5-溴嘧啶 a_1 、 a_2 、 b_1 和 b_2 虛軌域的穩定圖。5-溴嘧啶形共振的分析方式與 2-溴嘧啶相似。圖 3(a) 中獲得的 $20a_1(\sigma_{C-Br}^*)$ 能量為 0.98 eV。圖 3(b) 中獲得的 $3a_2(\pi_1^*)$ 能量為 -0.04 eV。圖 3(c) 中 $7b_1(\pi_2^*)$ 和 $8b_1(\pi_3^*)$ 獲得的能量

分別為 0.34 eV 和 5.08 eV。

到目前為止對於 2-溴嘧啶與 5-溴嘧啶之形共振共得出 $\sigma_{\text{C-Br}}^*$ 及三個 π^* 形共振能量結果。至於其他形共振，在所有對稱中，能量大於 9 eV 的避交都包含大量的 Br(4d) 特徵。而在 A_1 和 B_2 對稱中，發現低於約 9eV 的避交主要來自 σ_{CH}^* 和/或 σ_{ring}^* 軌域。對於這些軌域，幾乎找不到任何穩定平線，其 $E(\alpha)$ 值變化會很大。這代表這些共振態可能有顯著的寬度。根據我們對這些形共振共振寬度計算的結果，它們幾乎全部有 ≥ 1 eV 的寬度和短暫的生命期($\leq 0.7\text{fs}$)。因此，它們可能不會在 ETS 中被觀測到。

表 1 列出使用 SKT^{oB97XD} 計算 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶的垂直附著能和其實驗值。從表 1 結果中看出，2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶的最低未佔分子軌域 (lowest unoccupied molecular orbital, LUMO) 都是 $3a_2(\pi_1^*)$ ，能量計算結果 (-0.04 eV) 皆小於零。先前 ETS 研究未觀察到此陰離子態。SMC 方法計算值是 0.1 eV [5]。對於 π_2^* 和 $\sigma_{\text{C-Br}}^*$ 的能量，SKT^{oB97XD} 計算結果也與之前實驗和理論研究結果 [4-5] 一致。至於 π_3^* 軌域，計算值 (~5 eV) 和實驗值 (~3.8 eV) 之間有落差。計算高估 π_3^* 軌域能量的主要原因是因為有核激共振相混合，這將在後面討論。最後，為了解釋 5-溴嘧啶的 $\sigma_{\text{C-Br}}^*$ 軌域的能量 (0.98 eV) 比 2-溴嘧啶的 $\sigma_{\text{C-Br}}^*$ 軌域能量 (1.72 eV) 低，故用

ω B97XD/6-31G(3d) 方法進行密立根居量分析 (Mulliken population analysis) [21]。對於 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶，C-Br 部分 (moiety) 的碳原子電荷分別為 0.37 e 和 0.08 e，而溴原子電荷分別為 0.13 e 和 0.10 e。由此看出，5-溴嘧啶的 C-Br 部分比 2-溴嘧啶的 (-0.22 e) 帶更多正電 (0.02 e)。因此，帶正電的 C-Br 可以穩定 5-溴嘧啶的 $\sigma_{\text{C-Br}}^*$ 共振。參考文獻 [5] 中亦提出相同解釋。

為了解釋核激共振，本文採用穩定遠程校正含時密度泛函理論方法計算垂直陰離子。圖 4 與圖 5 分別為使用 S-TD ω B97XD 計算 2-溴嘧啶與 5-溴嘧啶的 2A_1 、 2A_2 、 2B_1 和 2B_2 陰離子態之穩定圖。對於 2-溴嘧啶，圖 4(a) 中的 2A_1 態， $E_2(\alpha)$ 曲線的穩定平線區域源自 $1^2A_1(\sigma_{\text{C-Br}}^*)$ 形共振解。 1^2A_1 在 $\alpha_{ac}(2,3) = 1.2$ 獲得的能量為 1.89 eV。同樣地， 2^2A_1 - 13^2A_1 態獲得的能量分別為 4.43、4.82、6.63、7.08、7.52、7.62、8.00、8.20、8.42、9.06、9.32 和 9.50 eV。經分析， 2^2A_1 - 4^2A_1 、 6^2A_1 、 7^2A_1 和 9^2A_1 態為 $n - \pi^*$ 核激共振； 5^2A_1 、 8^2A_1 和 10^2A_1 為 $\pi - \sigma^*$ 核激共振；而 11^2A_1 - 13^2A_1 歸因於 $\sigma - \pi^*$ 核激共振。圖 4(b) 中的 2A_1 狀態， $E_1(\alpha)$ 曲線的穩定平線來自 $1^2A_2(\pi_1^*)$ 陰離子基態。 $E_2(\alpha)$ 和 $E_3(\alpha)$ 曲線位於約 4.5 eV 的穩定平線是從 $2^2A_2(\pi - \pi^*)$ 核激共振獲得。 1^2A_2 和 2^2A_2 獲得的能量分別為 0.05 和 4.52 eV。同樣地， 3^2A_2 - 10^2A_2 態獲得的能量值分別

為 6.22、6.70、6.80、7.40、7.41、8.37、8.73 和 9.23 eV。根據我們的分析， 2^2A_2 - 4^2A_2 和 6^2A_2 代表 $\pi - \pi^*$ 核激共振。 5^2A_2 和 7^2A_2 可歸因於 $n - \sigma^*$ 核激共振， 8^2A_2 - 9^2A_2 是 $\pi - \pi^*$ 核激共振和 Br(4d) 形共振的混合物，而 10^2A_2 可歸因於 $\sigma - \sigma^*$ 核激共振。圖 4(c) 中的 2B_1 態， $E_1(\alpha)$ 的穩定平線為 $1^2B_1(\pi_2^*)$ 陰離子態獲得的解。在約 4.2 eV 時， $E_2(\alpha)$ 和 $E_3(\alpha)$ 穩定平線是從 2^2B_1 陰離子態所得的解。 1^2B_1 和 2^2B_1 態獲得的能量值分別為 0.52 和 4.16 eV。而 3^2B_1 - 11^2B_1 態獲得的能量值分別為 5.47、5.61、5.68、6.29、6.39、7.01、7.51、8.52 和 9.85 eV。根據分析， 1^2B_1 態是 π_2^* 形共振， 2^2B_1 態為 π_3^* 形共振與 $\pi - \pi^*$ 核激共振的混合物， 3^2B_1 、 6^2B_1 和 9^2B_1 - 11^2B_1 態代表 $\pi - \pi^*$ 核激共振，而 4^2B_1 、 5^2B_1 、 7^2B_1 和 8^2B_1 代表 $n - \sigma_{C-Br}^*$ 核激共振。圖 4(d) 中的 2B_2 狀態，約 4.8 eV 的 $E_2(\alpha)$ - $E_7(\alpha)$ 穩定平線之 1^2B_2 陰離子態獲得的能量為 4.85 eV。相同地， 2^2B_2 - 11^2B_2 態獲得的能量分別為 5.69、5.75、6.24、6.56、7.81、8.30、8.42、9.08、9.42 和 9.56 eV。這裡 1^2B_2 、 2^2B_2 、 5^2B_2 和 8^2B_2 態為 $n - \pi^*$ 核激共振； 3^2B_2 、 4^2B_2 、 6^2B_2 和 7^2B_2 態為 $\pi - \sigma_{C-Br}^*$ 核激共振； 9^2B_2 - 11^2B_2 代表 $\sigma - \pi^*$ 核激共振。

同樣對於 5-溴嘧啶，圖 5(a) 中的 1^2A_1 - 13^2A_1 態，獲得的能量分別為 1.27、4.41、4.71、6.29、6.56、7.76、7.92、7.95、8.15、

8.28、9.23、9.65 和 9.71 eV。圖 5(b) 中的 1^2A_2 - 10^2A_2 態獲得的能量分別為 0.06、4.69、6.31、6.75、7.04、7.65、7.95、8.96、9.31 和 9.57 eV。對於 1^2B_1 - 11^2B_1 態，圖 5(c) 獲得的能量分別為 0.51、4.31、5.45、5.62、5.91、6.35、6.45、7.08、7.48、8.81 和 9.50 eV。圖 5(d) 的 1^2B_1 - 11^2B_1 態獲得的能量分別 4.84、5.08、5.62、6.03、6.35、7.42、8.02、8.73、9.02、9.34 和 9.60 eV。檢查發現， 1^2A_1 陰離子態為 σ_{C-Br}^* 形共振； 2^2A_1 - 4^2A_1 、 7^2A_1 、 9^2A_1 和 10^2A_1 態代表 $n-\pi^*$ 核激共振； 5^2A_1 、 6^2A_1 和 8^2A_1 可歸因於 $\pi-\sigma^*$ 核激共振； 11^2A_1 - 13^2A_1 歸因於 $\sigma-\pi^*$ 核激共振。而 1^2A_2 陰離子態為 π_1^* 形共振， 2^2A_2 - 4^2A_2 和 6^2A_2 態代表 $\pi-\pi^*$ 核激共振。 5^2A_2 和 7^2A_2 可歸因於 $n-\sigma^*$ 核激共振； 8^2A_2 - 9^2A_2 是 $\pi-\pi^*$ 核激共振和 Br(4d) 形共振的混合物；而 10^2A_2 是 $\sigma-\sigma^*$ 核激共振。至於 2^2B_1 態， 1^2B_1 是 π_2^* 形共振； 2^2B_1 是 π_3^* 形共振與 $\pi-\pi^*$ 核激共振混合物； 4^2B_1 、 6^2B_1 和 9^2B_1 - 11^2B_1 代表 $\pi-\pi^*$ 核激共振。 3^2B_1 、 5^2B_1 、 7^2B_1 和 8^2B_1 是 $n-\sigma_{CBr}^*$ 核激共振。而 1^2B_2 、 4^2B_2 、 5^2B_2 和 8^2B_2 態是 $n-\pi^*$ 核激共振； 2^2B_2 、 3^2B_2 、 6^2B_2 和 7^2B_2 態代表 $\pi-\sigma_{C-Br}^*$ 核激共振；而 9^2B_2 - 11^2B_2 代表 $\sigma-\pi^*$ 核激共振。

為了能夠更加理解人體內的生物效應，所以考慮水的溶劑效應是合適的。基於氣相 S-TD ω B97XD 方法的成功，故使用相同的 S-

TD ωB97XD 計算研究在水中的 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶陰離子態。圖 6 與圖 7 顯示使用 IEFPCM 之 S-TD ωB97XD 計算水溶液中 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶的 2A_1 、 2A_2 、 2B_1 和 2B_2 垂直陰離子態。用與前面類似的方式分析圖 6 與圖 7 穩定圖。表 2 列出經 S-TD ωB97XD 方法計算 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶氣態和水溶液下的垂直附著能和實驗值。從表中可以看出 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶有好幾個 $\pi - \pi^*$ 、 $\pi - \sigma^*$ 、 $n - \pi^*$ 、 $n - \sigma^*$ 、 $\sigma - \pi^*$ 和 $\sigma - \sigma^*$ 核激共振。而氣相及水中的 σ 型 (type) 核激共振分別位於 ~ 9 eV 及 ~ 7 eV 以上。另外，對於氣相 (水中) 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶， $\pi - \pi^*$ 和 $n - \pi^*$ 核激共振大約為 4.2-9.9 (2.2-7.7) 和 4.3-9.5 (2.4-7.3) eV，而 $\pi - \sigma_{C-Br}^*$ 、 $n - \sigma_{C-Br}^*$ 和 $\sigma - \sigma_{C-Br}^*$ 核激共振約為 6.5-10.2 (4.5-8.3)、5.6-9.2 (3.7-7.2) 和 5.1-9.6 (3.2-7.7) eV。兩種溴嘧啶共振能接近鹵代嘧啶衍生物電子受激脫附 (electron stimulated desorption, ESD) 的訊號 6-9 eV [22]。因此，我們的能量結果說明 ESD Br^- 的訊號很可能來自核激共振。

眾所周知氣相陰離子到水溶液會穩定。本研究證實當考慮溶劑效應時，所有暫陰離子態在水中會穩定 (約降 1.4-2.4 eV)。 π_1^* 和 π_2^* 陰離子態 (1A_2 和 1B_1) 在水中為束縛態 (AEs < 0)。再則，由於穩定自由基陰離子可以在水中產生質子化反應 (protonation reaction)，因此 C-Br 鍵的裂解可能會受到抑制 [23]。根據表 2，從

氣相到水溶液中的 AEs 狀態 $1^2A_2 (\pi_1^*)$ 、 $1^2B_1 (\pi_2^*)$ 、 $2^2B_2 (\pi_3^*$ 和 $\pi - \pi^*$ 的混合物)和 $1^2A_1 (\sigma_{C-Br}^*)$ ；對 2-溴嘧啶分別對應 -2.06、-1.94、-1.96 和 -1.71 eV；同時對 5-溴嘧啶分別對應 -2.07、-1.96、-1.94 和 -1.37 eV。因此 σ^* 和 π^* 暫陰離子態都有不同的穩定程度。

最後，考慮由前述 DOS 方法獲得的共振寬度 (Γ)。在計算 Γ 值時，如果一個共振狀態有多個穩定平線之穩定值，則使用平均值。表 3 列出 S-TD ω B97XD 計算 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶垂直陰離子態的共振能量和寬度。從 2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶之氣相結果可以看出，計算的前三個暫陰離子態 (1^2B_1 、 1^2A_1 和 2^2B_1) 的共振能與先前的 ETS 研究 [4] 一致。ETS 觀察到在 0.5 eV 的共振可以指定為 $1^2B_1 (\pi_2^*)$ 形共振。2-溴嘧啶在 1.80 eV 附近和 5-溴嘧啶在 1.12 eV 附近檢測到的共振可以指定為 $1^2A_1 (\sigma_{C-Br}^*)$ 形共振。關於 2^2B_1 陰離子態， π_3^* 形共振和 $\pi - \pi^*$ 核激共振的混合物分別對應 2-溴嘧啶在 2.72 和 5-溴嘧啶 3.84 eV 處觀察到的共振。從表 1 和表 3 可以看出，當 2^2B_1 暫陰離子態被解釋為表 3 中 π_3^* 形共振與 $\pi - \pi^*$ 核激共振的混合物時，2-溴嘧啶和 5-溴嘧啶的計算結果與表 1 中計算的 π_3^* 純形共振 (4.88 和 5.08 eV) 和 ETS 實驗值 (3.72 和 3.84 eV) 之間的差異已經縮小 (4.16 和 4.31 eV)。

至於共振寬度，從氣相到水溶液沒有顯著變化。本計算表明對於 2^2A_1 、 3^2A_1 和 1^2B_2 之 $n-\pi^*$ 和 3^2B_1 之 $\pi-\pi^*$ 核激共振， Γ 的值小於 0.05 eV [24]，即 $\tau > 13$ fs。對於 2^2A_2 ($\pi-\pi^*$) 核激共振，寬度在 0.09-0.12 eV 之間，即 $5 < \tau < 8$ fs。至於 1^2A_1 和 2^2B_1 狀態，氣相寬度都大於 0.31 eV，即 $\tau < 3$ fs。因為核激共振通常比形共振或兩種共振混合有更長的生命期，故上述結果頗為合理。總結形共振和核激共振的共振能量和生命期，對於 0-4 eV 之能量， 1^2A_1 (σ_{C-Br}^*) 形共振的短生命期 ($\tau < 3$ fs) 不足以發生 DEA。而對於 4-10 eV 之能量，核激共振具有更長的生命期 ($\tau > 13$ fs)，所以它們可以更容易衰變至 DEA 通道，並分解電子激發態，最後可以誘導 DNA 的單鏈或雙鏈斷裂。

3-2 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶

6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶屬 C_s 點群，該分子有 30a' 及 7a'' 佔有軌域。2a''-7a'' 軌域為 $\pi_1 - \pi_6$ 軌域；8a''-11a'' 是 $\pi_1^* - \pi_4^*$ 軌域；而 π_4^* 軌域主要來自 -CH₃ 之垂直分子面的碳上 2p 及兩個氮 s 軌域所組成的偽 (pseudo) π^* 。29a' 和 30a' 軌域主要來自 n_0 和 n_s 軌域。28a' 軌域主要來自 σ_{C-S}^* 軌域。該分子的陰離子基態為 $^2A''$ 對稱。同樣，使用 SKT $^{\omega B97XD}$ 計算形共振，以及 S-TD $\omega B97XD$ 計算核激共振亦會畫成穩定圖並分別探討。

對於 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶，圖 8 為使用 SKT $^{\omega B97XD}$ 的穩定圖，圖 9 為使用 S-TD $\omega B97XD$ 的穩定圖。關於圖 8 a'' 及 a' 軌域，圖 8(a) 中有兩條明顯 $E_1(\alpha)$ 與 $E_2(\alpha)$ 穩定平線分別來自 8a'' (π_1^*) 和 9a'' (π_2^*) 軌域解。它們的能量分別為 -0.59 和 0.22 eV。而在 ~ 4 eV 為 10a'' (π_2^*) 軌域，有數個避交取其平均得 4.01 eV。在 $\alpha_{ac}(10,11) = 1.0$ 時，11a'' (π_4^*) 軌域得到的能量為 7.13 eV。圖 8(b) 中， $E_4(\alpha)$ 與 $E_5(\alpha)$ 兩曲線避交 $\alpha_{ac}(4,5) = 1.5$ 之能量 2.74 eV，經分析其特徵為 28a' (σ_{C-S}^*)。表 4 列出使用 SKT $^{\omega B97XD}$ 計算 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶的垂直附著能和理論值與實驗值 [6] 作為比較。可以看到表 4 中，以 SKT $^{\omega B97XD}$ 方法所計算 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶的 π_1^* 與 π_2^* 軌域 (-0.59 與 0.22 eV) 不僅符合先前的研究結果

(-0.39 與 0.20 eV)，同時也符合實驗值 (< 0 與 0.40 eV)。然而 π_3^* 與 π_4^* 軌域，與先前研究 (3.42 與 4.81 eV) 做為比較，SKT $^{\omega B97XD}$ 方法 (4.01 與 7.13 eV) 過度高估。兩者數據差異之會這麼大其原因是沒有考慮核激共振的混合。

至於來的圖 9 為 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶的 ${}^2A''$ 與 ${}^2A'$ 垂直陰離子態。使用前述分析方法，圖 9(a) 中 $1^2A''$ (π_1^*) 與 $2^2A''$ (π_2^*) 的能量分別 -0.60 與 0.32 eV。 $3^2A''$ - $7^2A''$ 為 $\pi - \pi^*$ 與 π_3^* 、 π_4^* 之混合，能量分別為 3.12、4.03、4.57、4.64 與 5.51 eV。 $8^2A''$ ($n - \sigma_{C-S}^*$) 能量為 5.20 eV；而 $9^2A''$ ($\pi_1^* - \sigma_{C-S}^*$) 能量為 9.43 eV。圖 9(b) 中 $1^2A'$ (σ_{C-S}^*) 能量為 3.06 eV； $2^2A'$ - $6^2A'$ 特徵為 $n - \pi^*$ ；其能量分別對應 3.81、4.00、4.12、4.60 與 4.71 eV。 $7^2A'$ ($\pi - \sigma_{C-S}^*$) 能量為 5.81 eV；最後 $8^2A'$ ($\sigma_{C-S} - \pi^*$) 能量為 7.89 eV。

表 5 列出圖 9 使用 S-TD- $\omega B97XD$ 方法的 AEs。與表 4 的 SKT $^{\omega B97XD}$ 方法比較，可以看到 π_1^* 、 π_2^* 和 σ_{C-S}^* 的能量值很接近。而 π_3^* 與 π_4^* 形共振因為有與 $\pi - \pi^*$ 混合成為核激共振，所以與表 4 結果有落差。最後將 ETS 實驗結果與 S-TD- $\omega B97XD$ 計算結果進行比較，ETS 中的 0.4 eV 特徵可歸因於 π_2^* 形共振；2.98 eV 的特徵可以與第一個混合共振 ($\pi - \pi^*$, π_3^* , π_4^*) 和 σ_{C-S}^* 形共振關聯。至於在 4.69 eV 附近觀察到的共振，它可以與幾個 ($\pi - \pi^*$, π_3^* ,

π_4^*) 混合共振和 $n - \pi^*$ 核激共振關聯。

最後，為了解氮雜硫取代核鹼基如何增強 DEA 過程，我們採用 S-TD-xB97XD 計算胸腺嘧啶 (Thy) 的 π_1^* 、 π_2^* 、第一個混合共振 ($\pi - \pi^*$ 與 π^*) 及第一個 $n - \pi^*$ 態。計算 AE 分別為 0.46、2.03、4.70 和 5.92 eV。與表 5 的 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶 AE 相比，氮雜硫取代 Thy 將穩定 π_1^* 、 π_2^* 、第一個混合共振 ($\pi - \pi^*$ 與 π^*) 及第一個 $n - \pi^*$ 態為 1.06-1.71 eV。由於 Thy 的氮雜硫取代可以使 π_1^* 和 π_2^* 形共振， $n - \pi^*$ 核激共振和混合共振 ($\pi - \pi^*$ 與 π^*) 穩定到不同程度。同時，大約 > 3 eV 會出現大量的混合共振和核激共振，這會增加衰變 (decay) 至 DEA 通道 (channel) 並導致 DNA 斷鏈增強。

第四章 結論

本研究使用穩定庫氏法與穩定遠程校正含時密度泛函方法計算 2-溴嘧啶、5-溴嘧啶與 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶的暫陰離子態能量。採用穩定法能區分分子暫陰離子態解與 DC 解。

關於 2-溴嘧啶與 5-溴嘧啶，若將其 2^2B_1 暫陰離子態解釋為 π_3^* 形共振與 $\pi - \pi^*$ 核激共振混合時，計算值和 ETS 實驗值之間的差異可以大為降低。當穩定遠程校正含時密度泛函結合 IEFPCM 計算溶劑效應，水中兩分子的 π^* 與 σ^* 暫陰離子態有不同穩定程度。至於 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶，計算結果顯示能量較高的 π_3^*/π_4^* 暫陰離子態實為其與 $\pi - \pi^*$ 核激共振混合物。而氮雜硫取代效應能有效降低 π_1^* 和 π_2^* 形共振、 $n - \pi^*$ 核激共振和 ($\pi - \pi^*$ 與 π^*) 混合共振能量。此外也發現 2-溴嘧啶、5-溴嘧啶與 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶之 $\pi - \pi^*$ 、 $\pi - \sigma^*$ 、 $n - \pi^*$ 、 $n - \sigma^*$ 、 $\sigma - \pi^*$ 和 $\sigma - \sigma^*$ 核激共振可以衰變至 DEA 通道。深信研究結果可以提供合理抗癌藥物設計更多訊息。

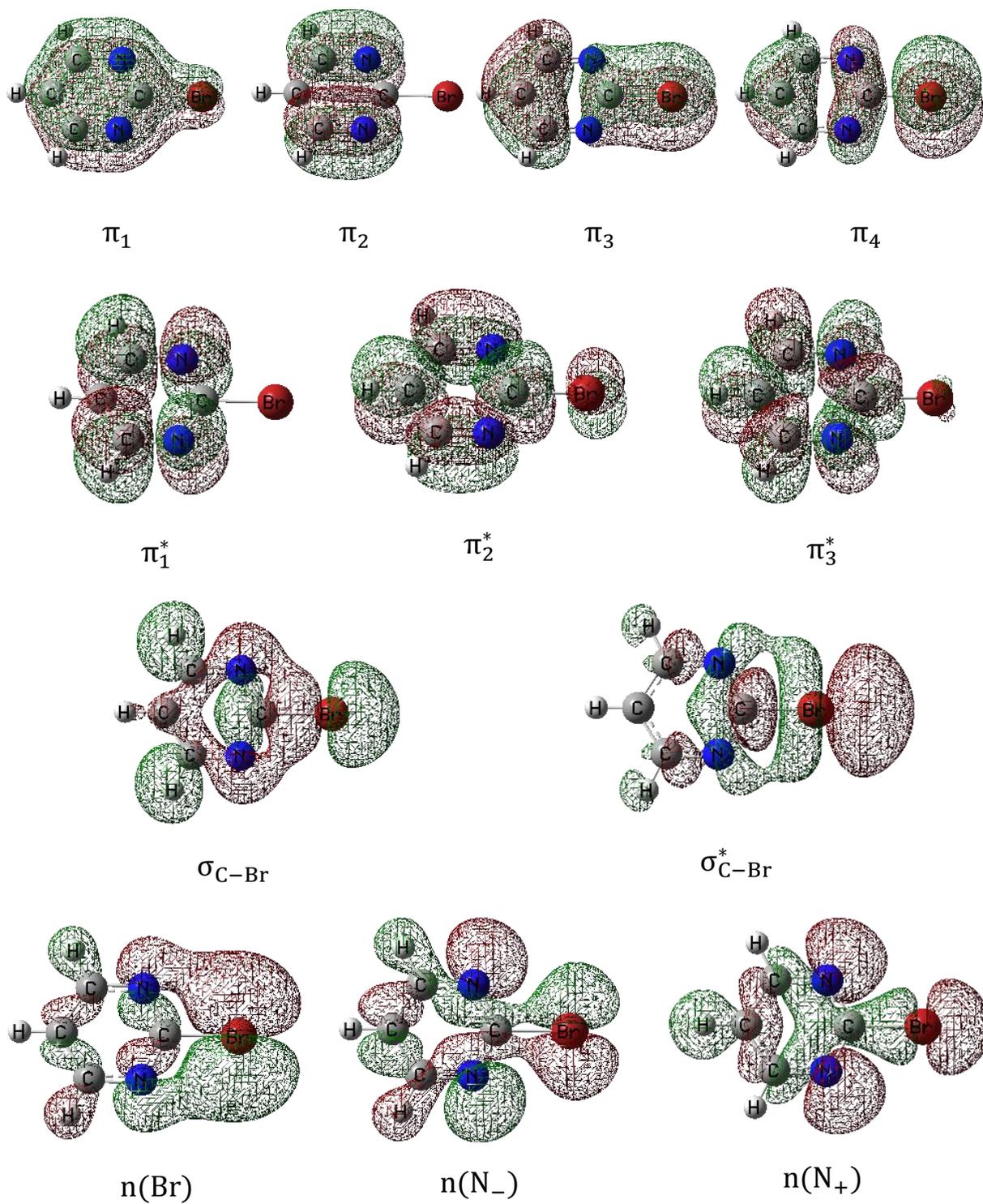


圖 1.2-溴嘧啶的前沿軌域圖。所有軌域的等值面 (isosurface) 值為 0.02。

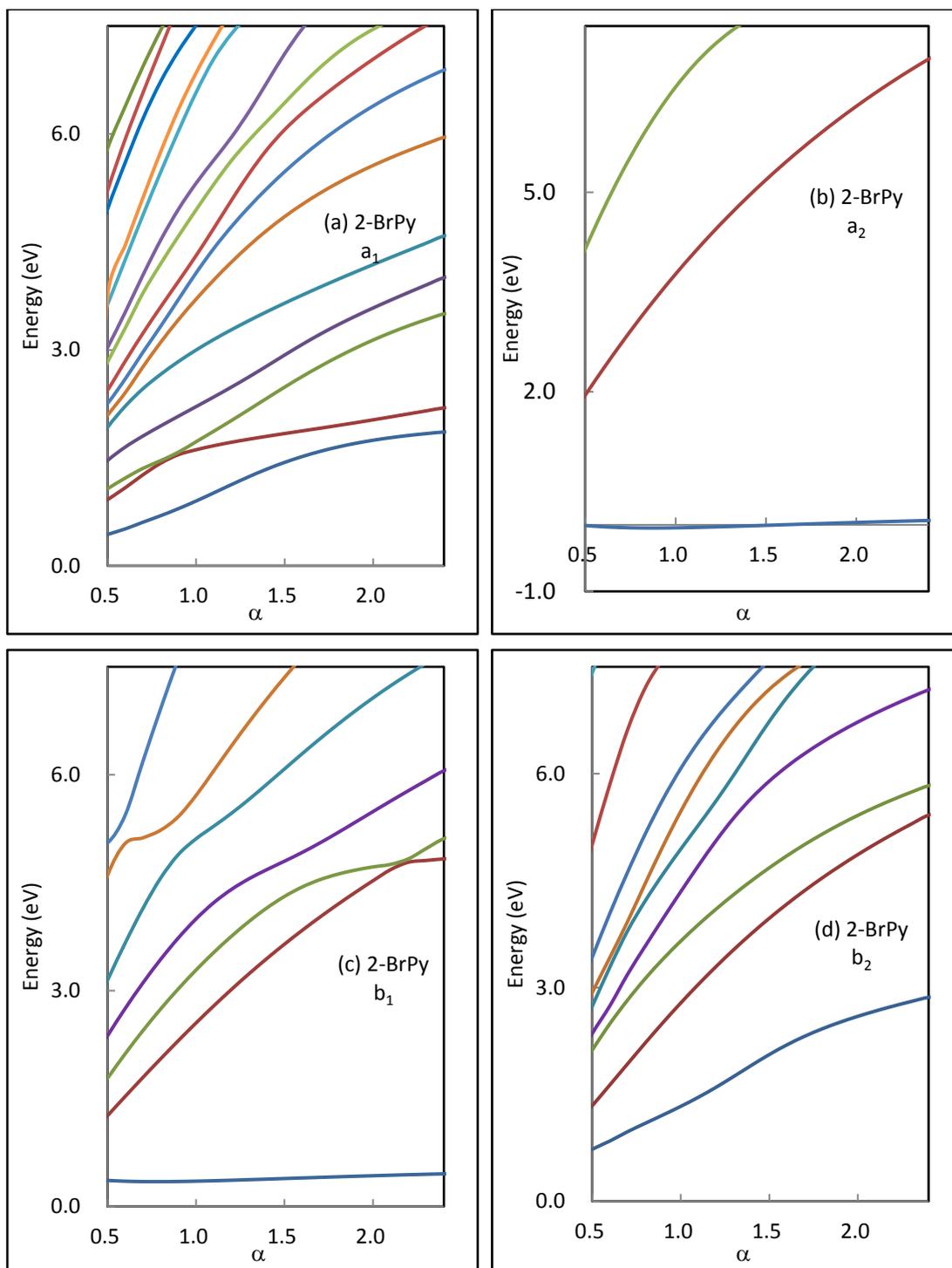


圖 2. 使用 SKT^{ωB97XD} 的 2-溴嘧啶穩定圖。(a) a_1 ，(b) a_2 ，(c) b_1 ，及 (d) b_2 虛擬軌域能量對 α 作圖。

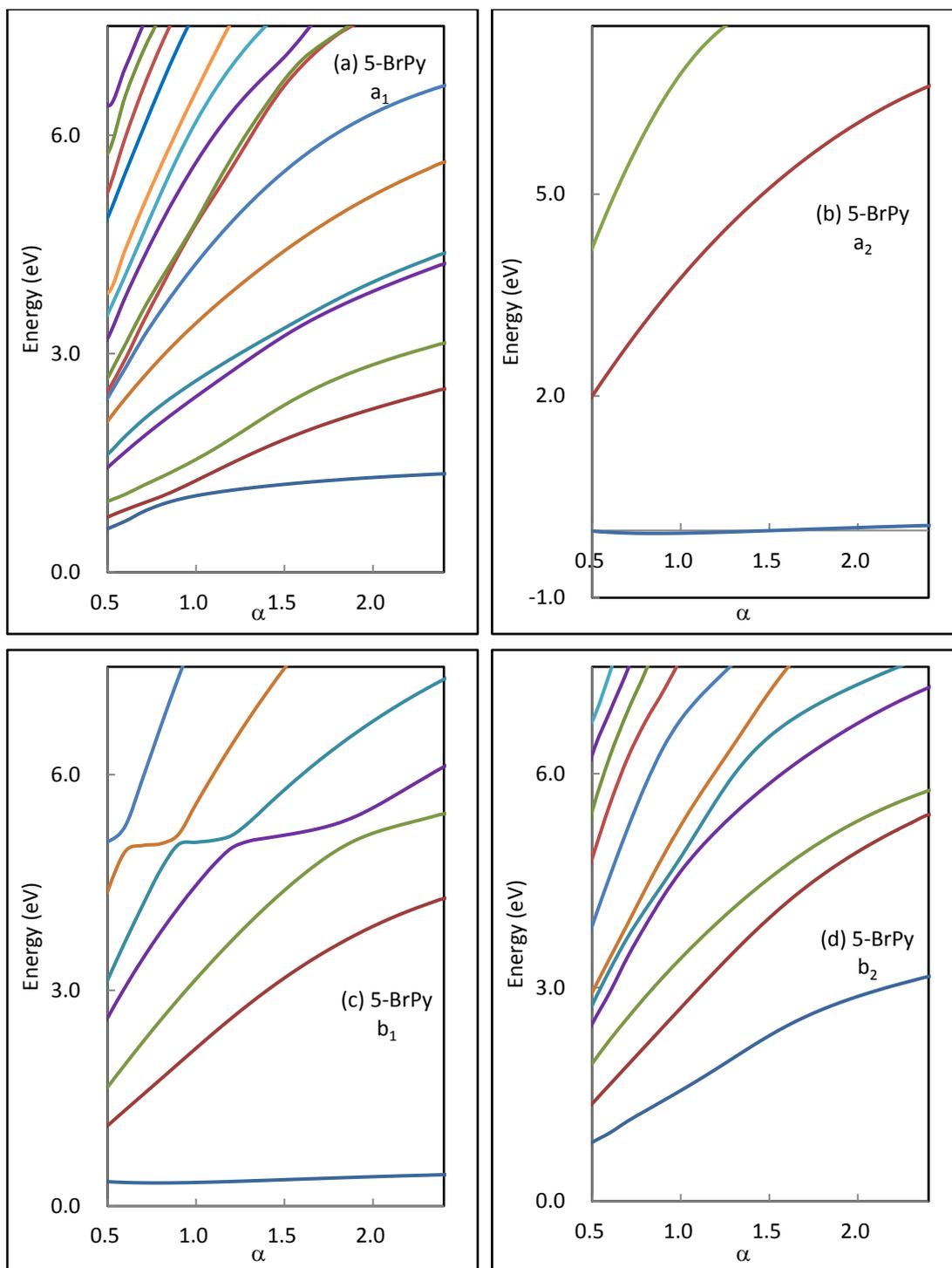


圖 3. 使用 SKT^{ωB97XD} 的 5-溴嘧啶穩定圖。(a) a_1 ，(b) a_2 ，(c) b_1 ，及 (d) b_2 虛擬軌域能量對 α 作圖。

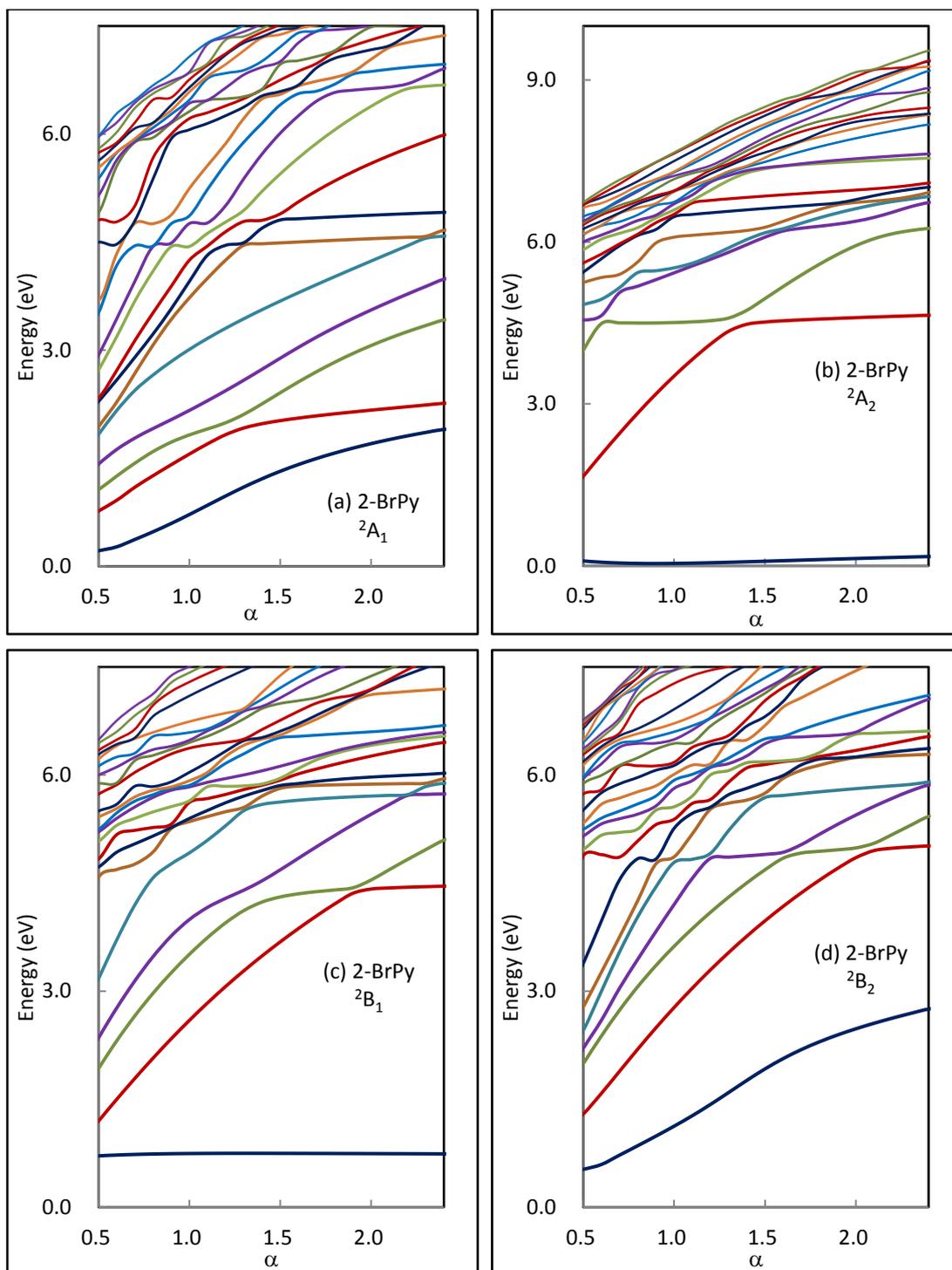


圖 4. 使用 S-TD ω B97XD 的 2-溴嘧啶穩定圖。(a) 2A_1 ，(b) 2A_2 ，(c) 2B_1 ，及 (d) 2B_2 陰離子態能量對 α 作圖。

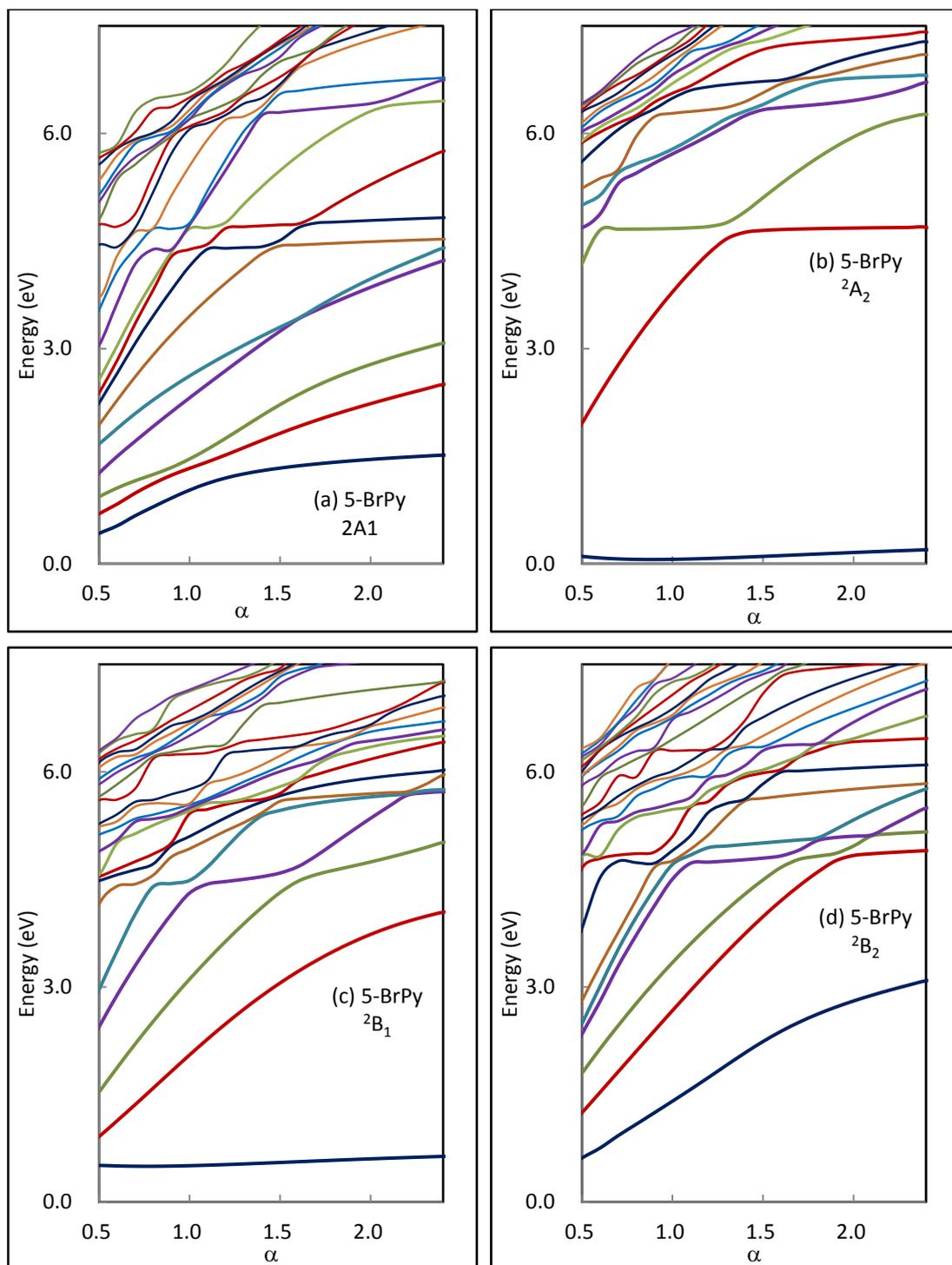


圖 5. 使用 S-TD ω B97XD 的 5-溴嘧啶穩定圖。(a) 2A_1 ，(b) 2A_2 ，(c) 2B_1 ，及 (d) 2B_2 陰離子態能量對 α 作圖。

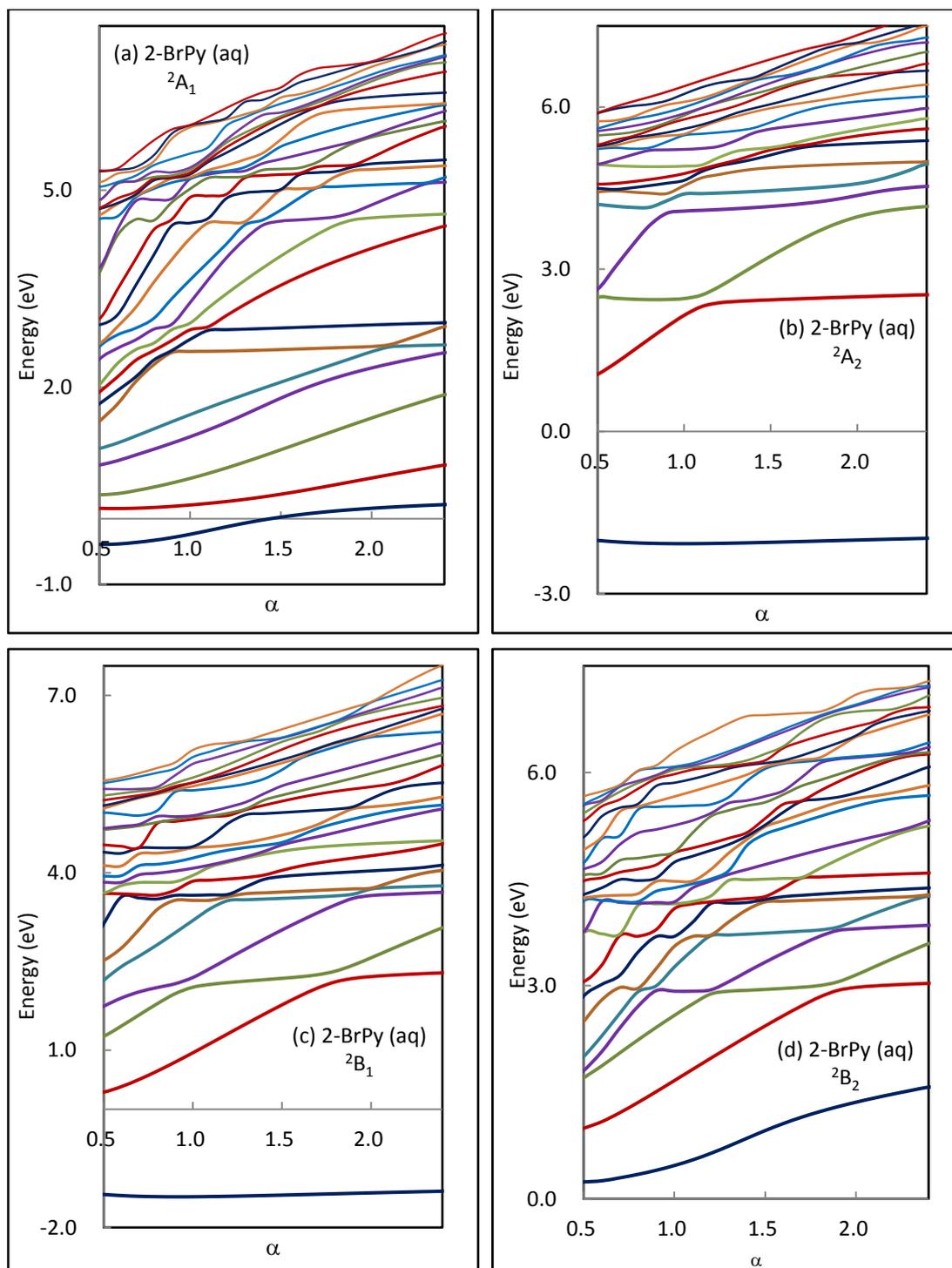


圖 6. 使用 S-TD ω B97XD 的 2-溴嘧啶(aq)穩定圖。(a) 2A_1 ，(b) 2A_2 ，(c) 2B_1 ，及(d) 2B_2 陰離子態能量對 α 作圖。

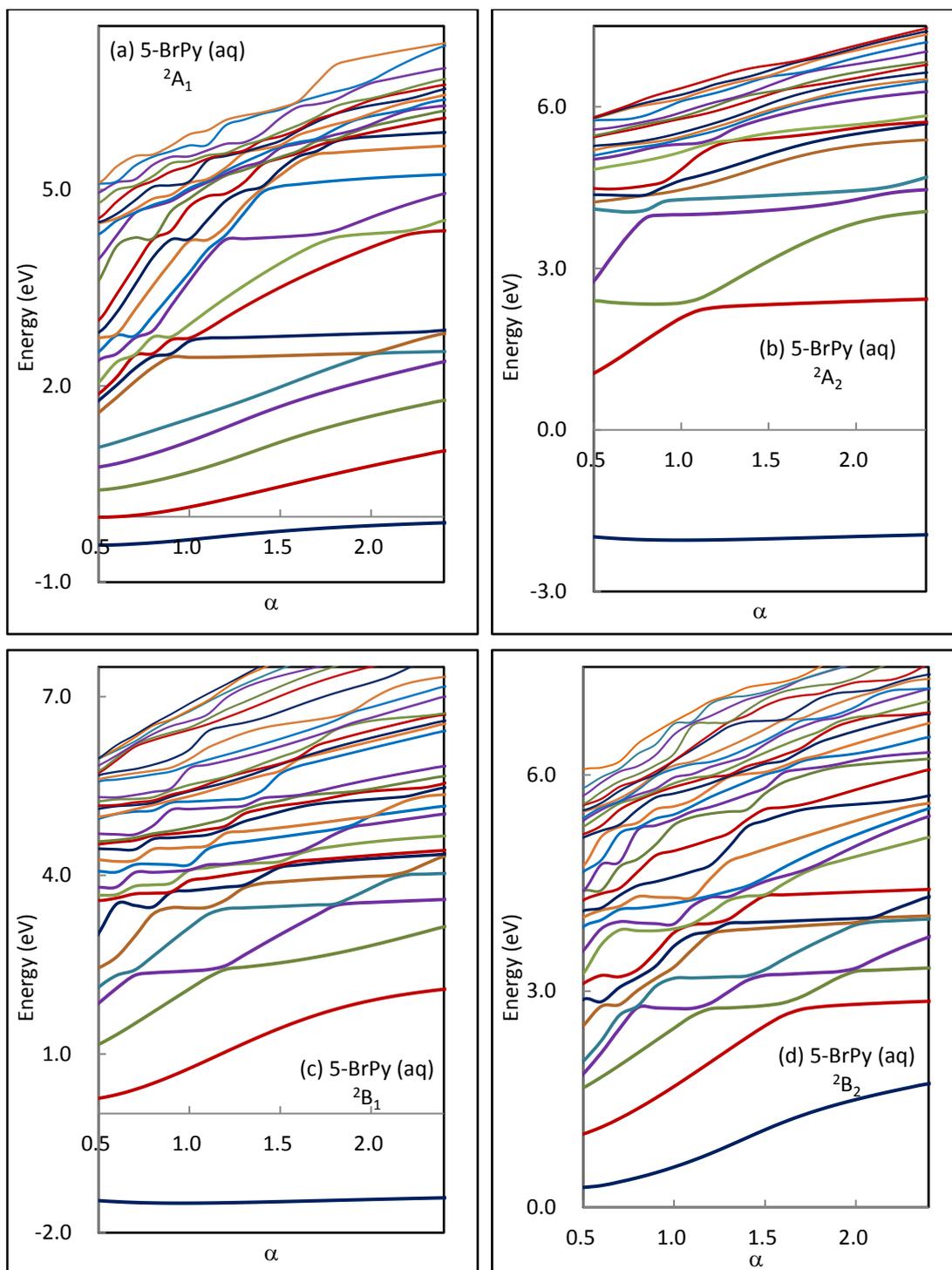


圖 7. 使用 S-TD ω B97XD 的 5-溴嘧啶(aq)穩定圖。 (a) 2A_1 ，(b) 2A_2 ，(c) 2B_1 ，及 (d) 2B_2 陰離子態能量對 α 作圖。

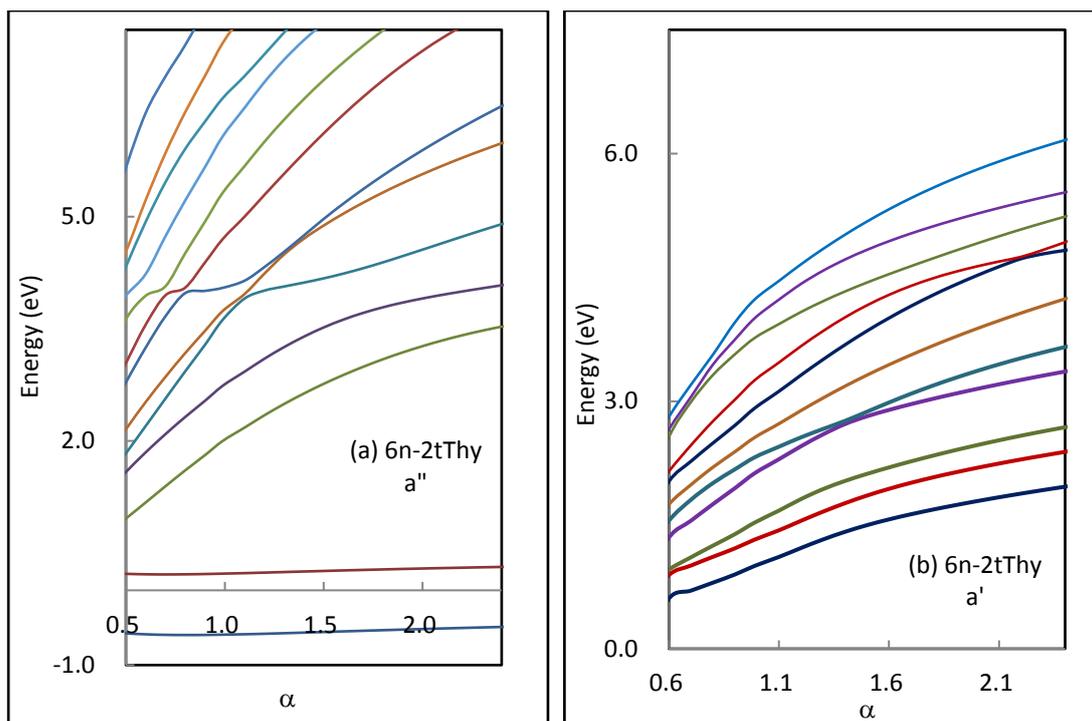


圖 8. 使用 SKT^{ωB97XD} 的 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶穩定圖。(a) a''及(b) a'虛擬軌域能量對 α 作圖。

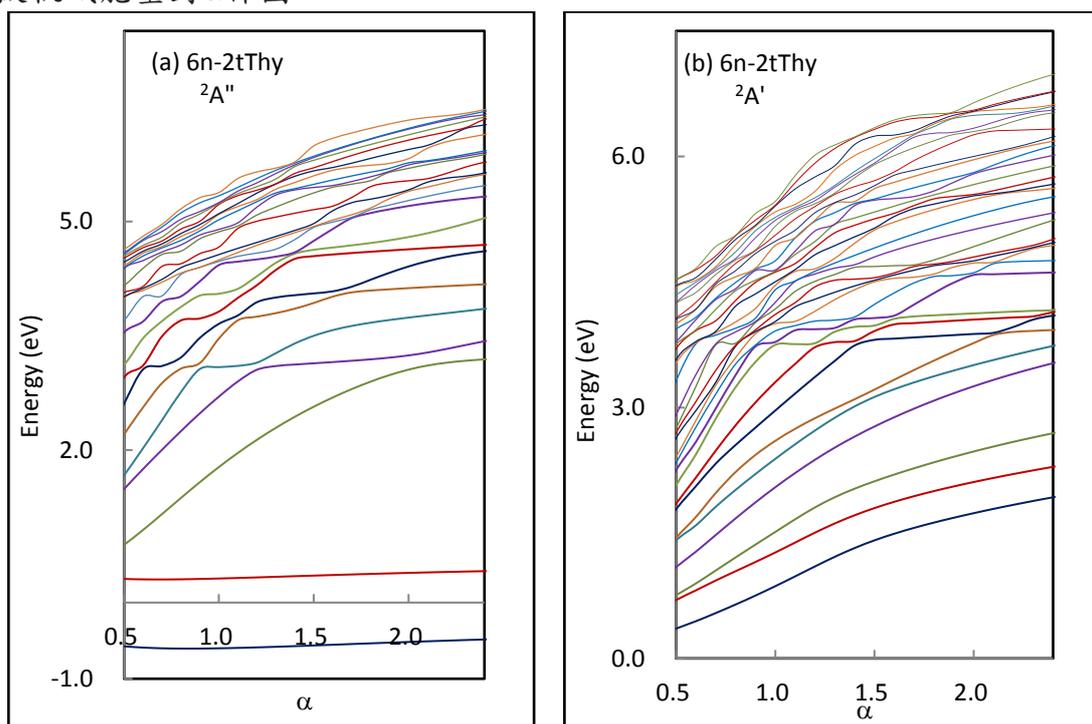


圖 9. 使用 S-TD ^{ωB97XD} 的 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶穩定圖。(a) ²A'' 及 (b) ²A' 陰離子態能量對 α 作圖。

表 1：使用 SKT^{ωB97XD} 計算 2-溴嘧啶及 5-溴嘧啶之 AEs (eV)。

		SKT ^{ωB97XD}	Expt ^a	Theory ^b
2-溴嘧啶	$3a_2 (\pi_1^*)$	-0.04	-	0.05
	$7b_1 (\pi_2^*)$	0.38	0.5	0.52
	$20a_1 (\sigma_{C-Br}^*)$	1.72	1.8	-
	$8b_1 (\pi_3^*)$	4.88	3.72	5.00
5-溴嘧啶	$3a_2 (\pi_1^*)$	-0.04	-	0.09
	$7b_1 (\pi_2^*)$	0.34	0.48	0.52
	$20a_1 (\sigma_{C-Br}^*)$	0.98	1.12	-
	$8b_1 (\pi_3^*)$	5.08	3.84	5.10

^aRef. [4], ^b Table 3 in Ref. [5] (SEP (S) 計算能量值)

表 2：使用 S-TD ω B97XD 計算 2-溴嘧啶及 5-溴嘧啶陰離子態之 AEs (eV)^a。

陰離子態	本質	2-溴嘧啶	5-溴嘧啶	
2A_1	$\pi_1^* - \sigma_{C-Br}^*$	1.89(0.18)	1.27(-0.10)	
	$n - \pi^*$	4.43(2.58)	4.41(2.48)	
		4.82(2.92)	4.71(2.76)	
		6.63(4.54)	6.29(4.33)	
		$\pi - \sigma_{C-Br}^*$	7.08(4.98)	6.56(5.06)
	$n - \pi^*$	7.52(5.26)	7.92(5.66)	
		7.62(5.33)	8.15(5.86)	
		8.20(6.39)	8.28(6.12)	
	$\pi - \sigma_{C-Br}^*$	8.00(6.27)	7.76(6.22)	
		8.42(6.56)	7.95(6.39)	
	$\sigma - \pi^*$	9.06(7.32)	9.23(7.25)	
		9.32(7.43)	9.65(7.41)	
		9.50(7.70)	9.71(7.80)	
	2A_2	π_1^*	0.05(-2.01)	0.06(-2.01)
		$\pi - \pi^*$	4.52(2.42)	4.69(2.35)
6.22(4.54)			6.31(4.05)	
6.70(4.90)			6.75(4.46)	

		7.40(5.28)	7.65(5.71)
	$n - \sigma_{C-Br}^*$	6.80(4.90)	7.04(5.68)
		7.41(5.53)	7.95(6.15)
	$\pi - \pi^*$	8.37(6.25)	8.96(6.66)
		8.73(6.65)	9.31(6.88)
	$\sigma - \sigma_{C-Br}^*$	9.23(7.20)	9.57(7.70)
2B_1	$\pi_1^* - \pi_2^*$	0.52(-1.42)	0.51(-1.45)
	$\pi_1^* - \pi_3^*$ 與 $\pi - \pi^*$	4.16(2.20)	4.31(2.37)
	$\pi - \pi^*$	5.47(3.58)	5.62(3.50)
		6.29(4.28)	6.35(4.23)
	$n - \sigma_{C-Br}^*$	5.61(3.68)	5.45(4.03)
		5.68(3.98)	5.91(4.38)
		6.39(4.45)	6.45(4.65)
	$\pi - \pi^*$	7.51(5.44)	7.48(5.54)
	$n - \sigma_{C-Br}^*$	7.01(5.04)	7.08(5.36)
	$\pi - \pi^*$	8.52(6.29)	8.81(6.70)
9.85(7.70)		9.50(7.33)	
2B_2	$n - \pi^*$	4.85(2.95)	4.84(2.81)
		5.69(4.21)	6.03(3.94)

		6.56(4.53)	6.35(4.33)
	$\pi - \sigma_{C-Br}^*$	5.75(3.74)	5.08(3.24)
		6.24 (4.26)	5.62(3.97)
		7.81(5.67)	7.42(5.46)
		8.30(6.36)	8.02(6.20)
		$n - \pi^*$	8.42(6.39)
	$\sigma - \pi^*$	9.08(6.82)	9.02(6.77)
		9.42(7.22)	9.34(7.16)
		9.56(7.31)	9.60(7.28)

^a 括弧中數值為溶劑效應結果。

表 3：使用 S-TD ω B97XD 計算 2-溴嘧啶及 5-溴嘧啶陰離子態共振能量與寬度 (E_R and Γ)^a (eV)。

陰離子態	本質(nature)	共振能量與寬度	2-溴嘧啶	5-溴嘧啶
1^2A_2	π_1^*	E_R	0.05 (-2.01)	0.06 (-2.01)
		Γ	-	-
1^2B_1	π_2^*	E_R	0.52 (-1.42)	0.51 (-1.45)
		Γ	0.08 (-)	0.10 (-)
1^2A_1	σ_{C-Br}^*	E_R	1.89 (0.18)	1.27 (-0.10)
		Γ	0.99(0.15)	0.43 (-)
2^2B_1	π_3^* 與 $\pi - \pi^*$	E_R	4.16 (2.16)	4.31 (2.37)
		Γ	0.37 (0.16)	0.31 (0.14)
2^2A_1	$n - \pi^*$	E_R	4.48 (2.58)	4.41 (2.48)
		Γ	0.02 (0.03)	0.03 (0.02)
2^2A_2	$\pi - \pi^*$	E_R	4.52 (2.42)	4.64 (2.35)
		Γ	0.12 (0.09)	0.12 (0.10)
3^2A_1	$n - \pi^*$	E_R	4.82 (2.92)	4.71 (2.76)
		Γ	0.03 (0.04)	0.03 (0.03)
1^2B_2	$n - \pi^*$	E_R	4.85 (2.95)	4.84 (2.81)
		Γ	0.03 (0.03)	0.04 (0.05)
3^2B_1	$\pi - \pi^*$	E_R	5.47 (3.59)	5.55 (3.44)
		Γ	0.04 (0.02)	0.03 (0.04)

^a 括弧中數值為溶劑效應結果。

表 4：使用 SKT ω B97XD 計算 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶之 AEs (eV)。

	SKT ω B97XD	Expt ^a	Theory ^a
8a" (π_1^*)	-0.59	<0	-0.39
9a" (π_2^*)	0.22	0.4	0.20
28a' (σ_{C-S}^*)	2.74	2.98	4.06
10a" (π_3^*)	4.01	4.69	3.42
11a" (π_4^*)	7.13	-	4.81

^aRef [6].

表 5：使用 S-TD ω B97XD 計算 6-氮雜-2-硫代胸腺嘧啶陰離子態之 AEs (eV)。

陰離子態	本質	AE
${}^2A''$	π_1^*	-0.60
	π_2^*	0.32
	$\pi - \pi^*$ and π_3^* 、 π_4^*	3.12
		4.03
		4.57
		4.64
		5.51
	$n - \sigma_{C-S}^*$	5.20
	$\sigma_{C-S} - \sigma_{C-S}^*$	9.43
${}^2A'$	σ_{C-S}^*	3.06
	$n - \pi^*$	3.81
		4.00
		4.12
		4.60
		4.71
	$\pi - \sigma_{C-S}^*$	5.81
	$\sigma_{C-S} - \pi^*$	7.89

參考文獻

1. (a) Djordjevic, B.; Szybalski, W., *J. Exp. Med.* **1960**, *112* (3), 509-531; (b) Dewey, W.; Humphrey, R., *Radiat. Res.* **1965**, *26* (4), 538-553; (c) Kinsella, T. J.; Dobson, P. P.; Mitchell, J. B.; Fornace, A. J., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1987**, *13* (5), 733-739.
2. (a) Brem, R.; Zhang, X.; Xu, Y. Z.; Karran, P., *J. Photochem. Photobiol., B* **2015**, *145*, 1-10; (b) Wojcik, A., et al., *J Photoch Photobio B* **2006**, *84* (1), 15-20; (c) Willis, M. C.; Hicke, B. J.; Uhlenbeck, O. C.; Cech, T. R.; Koch, T. H., *Science* **1993**, *262* (5137), 1255-1257; (d) Dextraze, M. E., et al., *Biochemistry-Us* **2009**, *48* (9), 2005-2011; (e) Zdrawowicz, M.; Michalska, B.; Zyllich-Stachula, A.; Rak, J., *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118* (19), 5009-5016; (f) Rak, J., et al., *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119* (26), 8227-8238; (g) Boudaiffa, B.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Huels, M. A.; Sanche, L., *Science* **2000**, *287* (5458), 1658-1660; (h) Cecchini, S.; Girouard, S.; Huels, M. A.; Sanche, L.; Hunting, D. J., *Biochemistry-Us* **2005**, *44* (6), 1932-1940; (i) Luo, X. L.; Zheng, Y.; Sanche, L., *J. Chem. Phys.* **2014**, *140* (15), 155101; (j) Kumar, A.; Sevilla, M. D., Low-Energy Electron (LEE)-Induced DNA Damage: Theoretical Approaches to Modeling Experiment. In *Handbook of Computational Chemistry*, Leszczynski, J., Ed. Springer: 2012; pp 1215-1249.
3. (a) Sanche, L.; Schulz, G. J., *Phys. Rev. A* **1972**, *5* (4), 1672-1683; (b) Jordan, K. D.; Burrow, P. D., *Chem. Rev.* **1987**, *87* (3), 557-588.
4. Modelli, A.; Bolognesi, P.; Avaldi, L., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (39), 10775-10782.
5. Barbosa, A. S.; Bettega, M. H., *J. Chem. Phys.* **2013**, *139* (21), 214301.
6. Pshenichnyuk, S. A.; Gallup, G. A.; Burrow, P. A., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (46), 11837-11842.
7. (a) Sanche, L., *Eur. Phys. J. D* **2005**, *35* (2), 367-390; (b) Pimblott, S. M.; LaVerne, J. A., *Radiat. Phys. Chem.* **2007**, *76* (8-9), 1244-1247.
8. (a) Cheng, H. Y.; Huang, Y. S., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (47), 26306-26313; (b) Cheng, H.-Y.; Chen, Y.-C.; Lin, C.-J.; Liu, W.-C.; Hsieh, S.-H., *Comput. Theor. Chem.* **2016**, *1075*, 18-29.
9. (a) Mandelshtam, V. A.; Ravuri, T. R.; Taylor, H. S., *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *70* (13),

- 1932-1935; (b) Mandelshtam, V. A.; Taylor, H. S.; Ryaboy, V.; Moiseyev, N., *Phys. Rev. A* **1994**, *50* (3), 2764-2766; (c) Tan, S. S.; Ho, Y. K., *Chin. J. Phys.* **1997**, *35*, 701-707.
10. (a) Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, *106* (12), 5151-5158; (b) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, *107* (8), 3032-3041; (c) Mennucci, B.; Cancès, E.; Tomasi, J., *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101* (49), 10506-10517; (d) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999-3093; (e) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E., *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, *464* (1-3), 211-226.
11. Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133-A1138.
12. Tawada, Y.; Tsuneda, T.; Yanagisawa, S.; Yanai, T.; Hirao, K., *J. Chem. Phys.* **2004**, *120* (18), 8425-8433.
13. Chai, J. D.; Head-Gordon, M., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (44), 6615-6620.
14. (a) Runge, E.; Gross, E. K. U., *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52* (12), 997-1000; (b) Zaccheddu, M. Ab initio study of the optical properties of Green Fluorescent Protein. Institute Lorentz, Faculty of Science, Leiden university, 2008.
15. Koopmans, T., *Physica* **1934**, *1* (1-6), 104-113.
16. (a) Hazi, A. U.; Taylor, H. S., *Phys. Rev. A* **1970**, *1* (4), 1109-1120; (b) Fels, M. F.; Hazi, A. U., *Phys. Rev. A* **1972**, *5* (3), 1236-1249; (c) Taylor, H. S.; Hazi, A. U., *Phys. Rev. A* **1976**, *14* (6), 2071-2074.
17. (a) Juang, C. Y.; Chao, J. S. Y., *J. Phys. Chem.* **1994**, *98* (51), 13506-13512; (b) Herbert, J. M., The Quantum Chemistry of Loosely-Bound Electrons. In *Rev. Comput. Chem.*, Parrill, A. L.; Lipkowitz, K. B., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: 2015; Vol. 28, pp 391-517.
18. Frisch, M. J., et al. *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
19. Frisch, M. J., et al. *Gaussian 16, Revision A.03*, Wallingford, CT, 2016.
20. Schmidt, M. W., et al., *J. Comput. Chem.* **1993**, *14* (11), 1347-1363.

21. Mulliken, R. S., *J. Chem. Phys.* **1955**, *23* (10), 1833-1840.
22. (a) Polska, K.; Rak, J.; Bass, A. D.; Cloutier, P.; Sanche, L., *J. Chem. Phys.* **2012**, *136* (7), 075101; (b) du Penhoat, M. A. H.; Huels, M. A.; Cloutier, P.; Jay-Gerin, J. P.; Sanche, L., *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108* (44), 17251-17260.
23. Zhang, C.; Bu, Y., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (30), 19797-19805.
24. Jordan, K. D.; Voora, V. K.; Simons, J., *Theor. Chem. Acc.* **2014**, *133* (3), 1-15.