



中国科学院大学  
University of Chinese Academy of Sciences

## 本科生毕业论文（设计）开题报告

论文题目 实时密度泛函方法计算手性分子的电子圆二色谱

学生姓名 杨阳 学号 2017K8009915047

指导教师 孟胜 职称 研究员

导师单位 中国科学院物理研究所

学位类别 工学学士

专 业 材料科学与工程

学院（系） 材料科学与光电技术学院

填表日期 2020 年 12 月 29 日

中国科学院大学制

## 填 表 说 明

1. 本表内容须真实、完整、准确。
2. “学位类别”名称：填写理学学士、工学学士等。
3. “专业”名称：填写专业全称。
4. “课题类型”：选填论文、设计。
5. “课题性质”：选填基础研究、应用研究、综合研究及其它。
6. “课题来源”从下列项目中选填：

<input type="checkbox"/> 973、863 项目	<input type="checkbox"/> 国家社科规划、基金项目
<input type="checkbox"/> 教育部人文、社会科学研究项目	<input type="checkbox"/> 国家自然科学基金项目
<input type="checkbox"/> 中央、国家各部门项目	<input type="checkbox"/> 省（自治区、直辖市）项目
<input type="checkbox"/> 国际合作研究项目	<input type="checkbox"/> 与港、澳、台合作研究项目
<input type="checkbox"/> 企、事业单位委托项目	<input type="checkbox"/> 外资项目
<input type="checkbox"/> 学校自选项目	<input type="checkbox"/> 国防项目
<input type="checkbox"/> 非立项	<input type="checkbox"/> 其他
7. 该表填写完毕后，须请指导教师审核，并签署意见。
8. 本表格不够可自行扩页。

毕业论文（设计）开题报告

题目	实时密度泛函方法计算手性分子的电子圆二色谱		
课题类型	论文	课题性质	综合研究
课题来源	非立项		
<b>选题的背景及意义：</b> <p>手性在自然界中广泛存在，在诸多基础科学领域及其相关的应用领域中有着重要的性质与意义。在化学中，手性是有机分子研究中不可忽视的重要特性，互为手性异构体的两个分子具有不同的旋光性以及催化特性；在生命科学中，手性在遗传科学中有着重要意义，例如 DNA 双螺旋结构具有右手征性而氨基酸具有左手征性(Makkonen et al., 2020)；在制药学中，手性分子的 R 对映体与 S 对映体往往具有截然相反的药理学作用(Tokunaga et al., 2018)。手性其实并不仅存在于分子当中，但手性最常见于分子，是其他体系手性研究的基础，也是目前最容易得到大规模应用的体系。分子手性构型的确定则是分子手性研究的基础课题。</p> <p>手性分子对左旋圆偏振光和右旋圆偏振光的吸收程度不同，表现出圆二色性(CD, circular dichroism)，基于这一点发展出的电子圆二色(ECD, electronic circular dichroism)光谱法突破了经典的实验方法如 XRD 与 NMR 法中样品制备困难的局限性，使得分子手性构型的确定更易实现。但根据测定的电子圆二色谱判断分子构型需要与已知构型的分子的圆二色谱进行对比，较为依赖经验规律与已有的数据，不能确保正确给出未知分子的绝对构型(Berova et al., 2007)。</p> <p>近二十年来，随着计算能力的飞跃式提升，量子力学理论计算方法在分子手性构型的确定中得到了广泛的应用。从第一性原理出发计算出的分子的电子圆二色谱不受经验规律的束缚，为实验提供了良好的参照，使分子手性构型的确定更为准确迅速。这一领域中涌现出了大量的计算方法，如 ZINDO、MRCI、CC2、DFT 以及 TDDFT 等(Diedrich &amp; Grimme, 2003)，以及各类泛函与基组，如 BH&amp;HLYP、B3LYP、PBE0 等泛函和 PW、NAO 等基组，总体呈现出高精度与低计算成本相结合的发展趋势。发展高精度、低计算成本以及高普适性的圆二色谱计算方法对分子手性构型的确定乃至更复杂体系（如固体电子相）手性的研究具有重要意义。</p>			

### 国内外本学科领域的发展现状与趋势：

目前常用的计算电子圆二色谱 (ECD spectrum) 的方法大体上可分为 Hartree-Fock 法、基于波函数理论的相关方法 (WFT, wavefunction-based theory correlation method) 和 Kohn-Sham 法 (Srebro-Hooper & Autschbach, 2017)。

Hartree-Fock 方法利用平均场近似，在考虑多体系统中的电子交换作用 (electron exchange) 的情况下近似求解多体薛定谔方程，是各种第一性原理方法的理论基础。虽然它只考虑了单组态多体波函数 (Raghavachari, 1991) 和电子交换作用而没有考虑动态的电子相关作用，在 ECD 谱计算中常常高估激发能 (Pecul et al., 2004) (Crawford, 2006)，但在特定体系的计算中能作为较好的参考，且在杂化泛函中常常需要适当增加 HF 交换成分来准确计算激发能。

WFT 相关方法用多体波函数不同组态的相关作用来考虑 Hartree-Fock 方法中忽略的自旋相反的运动电子间的电子相关能 (electron correlation energy) (Raghavachari, 1991)，逼近体系的真实哈密顿量。这类方法的精度极限由全组态相互作用法 (FCI, Full Configuration Interaction) 给出 (Helgaker et al., 2012)。WFT 相关方法需要与运动方程 (EOM, Equation of Motion) 和线性响应函数 (LR, Linear Response) 相结合来计算激发能进而计算 ECD 谱，前者包含非含时处理，后者考虑体系对外场扰动的含时响应 (Helgaker et al., 2012)。

近年来 ECD 谱计算中最常用的 WFT 方法有各阶耦合簇方法 (CC, coupled cluster)、多组态自洽场方法 (MCSCF, multiconfiguration self-consistent field)、微扰法 (MP2, Moller-Plesset Perturbation) 以及组态相互作用法 (CI, configuration interaction) 等。耦合簇方法早在上世纪 60 年代就被 Cizek 和 Paldus 引入电子结构理论中，经过数十年的发展，衍生出一大类量子化学计算方法，包括 LCCD、CCD、CCSD、CCSDT 等。这类方法被广泛认为是最准确和可靠的 WFT 方法，其中，CC2 甚至一度被认为是 ECD 计算的“黄金标准” (Crawford & Stephens, 2008; Helgaker et al., 2012; Srebro-Hooper & Autschbach, 2017)。多组态自洽场方法通常不会直接用于 ECD 谱计算，而是为考虑动态相关作用的方法，如微扰法和组态相互作用法提供考虑了静态相关作用的参考态波函数，以获得更精确的结果 (Helgaker et al., 2012)。多组态自洽场方法包括 CASSCF 和 RASSCF 方法。虽然耦合簇、微扰以及组态相互作用法本身是单参考方法 (single-reference)，但对实际计算中一些需要更多考虑静态相关作用的情况，比如需要多个行列式来进行精确的零阶表示的态 (Bartlett, 1989) 以及多激发态的情况，除使用 MCSCF 提供的参考态波函数，还可以引入多参考方法 (multireference)，由此衍生出了 MRCC、MRMP2 (Grimme & Waletzke, 2000) 和

MRCI 等方法。WFT 这一大类方法基本能保证最好的计算精度 (Srebro-Hooper & Autschbach, 2017), 但计算成本的增加随着体系大小的增加非常迅速, 目前无法用于大分子计算, 常用于小分子 ECD 谱计算和提供计算参考。

Kohn-Sham 法是密度泛函理论 (DFT, Density Functional Theory) 的基础, 建立在 Hartree-Fock 理论的基础上, 通过引入交换关联泛函 (xc functional) 来准确描述多体相互作用和体系哈密顿量, 核心在于对交换关联泛函的近似和准确形式的确定。基于自洽求解 KS 方程的 DFT 方法和 TDKS (Time-Dependent Kohn-Sham) 方程的含时密度泛函理论 (TDDFT, Time-Dependent Density Functional Theory) 方法被广泛应用于 ECD 谱计算中 (Diedrich & Grimme, 2003)。

DFT 计算激发能也需要用到线性响应理论, 基于 DFT 的广泛适用性, 理论上可以计算各种体系的 ECD 谱。DFT 和 TDDFT 方法计算 ECD 谱受基组与泛函的选取影响巨大, 常用的基组有由 WFT 相关方法衍生出的相关自洽基组如 aug-cc-pVXZ、daug-cc-pVXZ、taug-cc-pVXZ ( $X = D, T, Q, 5$ ), 原子轨道基组如 TZVP、LAO、GTO (6-31G\*, 6-31G\*\*, 6-311G+\*\*\*等), 平面波基组 (PW) 以及将不同类型基组相结合的基组如 GAPW (Mattiat & Luber, 2019)。在 ECD 谱的计算中, DFT 乃至 TDDFT 最常用的泛函是 B3LYP、BH&HLYP 和 PBE0 等杂化泛函 (Li et al., 2010)。相比于 TDDFT, DFT 的计算量更小, 能计算更大的体系, 但是精度无法与 TDDFT 相比 (Berova et al., 2007)。

近年来受到较多关注的 TDDFT 方法有线性响应含时密度泛函方法 (LR-TDDFT)、sTDDFT (simplified TDDFT) 和实时含时密度泛函方法 (RT-TDDFT)。LR-TDDFT 方法将线性响应理论应用到 TDDFT 中, 在频率空间求解 TDKS 方程, 取得了良好的计算精度和计算速度。但对于涉及到多态跃迁的大分子体系, LR-TDDFT 的计算量随体系尺寸的五到六次方增长 (Goings & Li, 2016; Makkonen et al., 2020), 因而限制了其在更大体系 ECD 谱计算中的应用。sTDDFT 基于简化 Tamm-Dancoff 近似 (sTDA) (Bannwarth & Grimme, 2014), 能提高跃迁偶极矩计算精度, 更好地描述高度共轭的体系, 成为了大体系 ECD 谱计算的有力方法之一 (Pescitelli & Bruhn, 2016; Srebro-Hooper & Autschbach, 2017)。RT-TDDFT 方法直接在时间空间求解 TDKS 方程, 给出了体系波函数在初始微扰后随时间的实时演化, 能够得到与 LR-TDDFT 相近的信息, 以及 LR-TDDFT 不具有的非线性光谱信息。RT-TDDFT 的计算量随体系尺寸的二次方增长, 计算更大分子体系 ECD 谱较 LR-TDDFT 更有优势 (Makkonen et al., 2020)。

在基组与泛函选取适当的情况下, TDDFT 方法的计算精度可以与 CC2 方法的计算精度相媲美。TDDFT 计算 ECD 谱的主要局限在于无法准确描述电荷转移态

(charge-transfer) 以及由于自相互作用误差而严重低估弥散态和里德堡态的激发能 (Crawford, 2006; Diedrich & Grimme, 2003; Pescitelli & Bruhn, 2016)。前者可以通过调试泛函中 Hartree-Fock 交换作用的成分来解决, 后者则需要在基组中加入弥散函数来改善。另外, DFT 乃至 TDDFT 都存在转动强度 (rotatory strength) 计算在长度规范 (length gauge) 下受坐标原点位置影响的问题, 针对这一点, 人们发展出了在长度规范下具有坐标原点不变性的基组 (Pecul et al., 2004) 和在速度规范 (velocity gauge) 下计算转动强度的方法 (Mattiat & Lubner, 2019)。

除以上列出的方法外, 还有一些将不同方法结合以提升对特定体系 ECD 谱计算精度的方法, 如 DFT/MRCI 方法等 (Grimme & Waletzke, 1999), 在此不一一详述。

总体而言, ECD 谱的计算与其他理论计算领域的发展趋势一致, 在计算能力一定的前提下, 都追求计算成本与计算精度的平衡, 即高计算成本-计算精度转化效率, 以及计算方法的普适性, 即同一计算方法对不同体系计算精度的稳定性。在这一标准下, RT-TDDFT 等 TDDFT 方法无疑具有良好的发展前景。

**课题主要研究内容、预期目标：**

本课题旨在利用课题组自主发展的基于 Quantum Espresso 程序，使用了 RT-TDDFT 方法和平面波基组的 TDPW 程序(Lian et al., 2020)计算两种氨基酸分子和一种手性药物分子的电子圆二色谱 (ECD spectrum)，测试程序代码的完备性与可用性、不同泛函搭配平面波基组的实际计算效果，为 TDPW 的推广应用打下基础。

## 拟采用的研究方法、技术路线、实验方案及其可行性分析：

### 研究对象：

本课题拟计算丙氨酸(Alanine)、苯丙氨酸(Phenylalanine)和沙利度胺(Thalidomide)的 ECD 谱。前两者是重要的常见氨基酸，沙利度胺则是一种著名的手性药物分子。

### 研究方法：

上述几种手性分子的 ECD 谱计算遵循文献中常见的计算方法流程(Pescitelli & Bruhn, 2016)：

1. 构象搜索：使用 Spartan 程序搜索室温下每个手性分子能量较低的几个构象。Spartan 程序使用 MMFF 力场方法找出所有可能存在的构象，并进行粗略的几何结构优化，给出每个构象的能量和它们的 Boltzmann 分布概率；
2. 构象几何结构优化+单点频率计算：从上一步给出的构象中选出处于最低能量范围的构象，用 VASP/GAUSSIAN 程序进行进一步的几何结构优化，然后进行单点频率计算给出零点矫正的总能。这一步的几何结构优化和单点计算需要用精度更高的基组和泛函设置以尽可能精确地计算出构象能量以及它们的 Boltzmann 分布概率，必要时还可以考虑 PCM、COSMO 和 SMD 等溶剂化效应的影响；
3. 构象 ECD 谱计算：在计算上一步几何结构优化后的构象的 ECD 谱之前，可以先将同一手性分子室温下各构象的含量和该手性分子室温下 NMR 的实验数据进行比较（如果存在可对比的实验数据的话），确保搜索到的构象能量合理。本课题中手性分子 ECD 谱的计算方法参照前人的方法 (Makkonen et al., 2020; Varsano et al., 2009)，使用 RT-TDDFT 方法，通过求体系轨道角动量的傅立叶变换得到磁偶极矩进而计算出转动强度和 ECD 谱。TDPW 程序设置中使用 B3LYP/PBE0/BL&LYP/CAM-B3LYP+PW 的泛函基组配置，分别用这四种配置计算出各构象的 ECD 谱，和实验对比确定计算这几个手性分子 ECD 谱的合适配置。需要说明的是，这四种泛函中前三种泛函是杂化泛函 (Hybrid Functional)，泛函中 Hartree-Fock 交换势的成分递增，后一种是范围分离泛函 (Range-Separated Functional)，都是得到计算验证的适宜 ECD 谱计算的泛函，且过去经验表明范围分离泛函更适合 ECD 谱计算 (Srebro-Hooper & Autschbach, 2017)。另外，使用 PW 基组的好处在于可以减弱原点位置选取对转动强度计算的影响。直接计算出的 ECD 谱需



要使用高斯型函数给出峰的展宽；

4. 对各构象的 ECD 谱进行 Boltzmann 加权平均；
5. 将加权平均后的 ECD 谱和实验谱以及其他计算谱进行比较。

可行性分析：

上述研究方法设计初步分析是合理可行的，理由有以下三点：

1. 计算流程和方法的可行性与科学性已被文献验证归纳 (Berova et al., 2007; Bruhn et al., 2013; Konecny et al., 2019; McCann & Stephens, 2006; Pescitelli & Bruhn, 2016; Repisky et al., 2020)；
2. 计算的手性分子不大，手性分子数不多，所用泛函基组合数量合理；
3. 各步骤计算成本合理，计算量最大的第三步在使用了 Kohn-Sham 轨道基组(小基组)的条件下计算量也可接受，预计消耗的总计算时间合理。

**已有研究基础与所需的研究条件：**

**已有研究基础：**

1. TDPW 程序中已写入一种 ECD 谱计算方法 (Makkonen et al., 2020; Varsano et al., 2009);
2. 笔者有使用 VASP/GAUSSIAN 进行分子几何结构优化和单点计算的基础;
3. 课题组提供 SUANPAN 高性能集群, 和常用第一性原理计算软件进行计算;

**所需研究条件：**

1. 学习使用 Spartan 14 程序进行手性分子构象搜索;
2. 学习使用 TDPW 程序计算 ECD 谱。

## 研究工作计划与进度安排：

初步安排如下：

1.5-1.20：ECD 谱 RT-TDDFT 计算理论方法学习 (Makkonen et al., 2020; Varsano et al., 2009)+TDPW/Spartan 程序学习

1.21-2.5：丙氨酸 ECD 谱计算测试（根据测试结果调整后续研究计划）

2.5-2.20：其他手性分子构象搜索+初步几何结构优化+构象分析+高精度几何结构优化+单点计算

2.20-3.31：其他手性分子各构象 ECD 谱计算

4.1-4.4：各手性分子 ECD 谱 Boltzmann 加权拟合

4.5-4.30：整理分析计算数据并与文献结果对比+论文撰写

**参考文献：**

- Bannwarth, C., & Grimme, S. (2014). A simplified time-dependent density functional theory approach for electronic ultraviolet and circular dichroism spectra of very large molecules. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1040–1041, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2014.02.023>
- Bartlett, R. J. (1989). Coupled-cluster approach to molecular structure and spectra: A step toward predictive quantum chemistry. *Journal of Physical Chemistry*, 93(5), 1697–1708. <https://doi.org/10.1021/j100342a008>
- Berova, N., Di Bari, L., & Pescitelli, G. (2007). Application of electronic circular dichroism in configurational and conformational analysis of organic compounds. *Chemical Society Reviews*, 36(6), 914–931. <https://doi.org/10.1039/b515476f>
- Bruhn, T., Schaumlöffel, A., Hemberger, Y., & Bringmann, G. (2013). SpecDis: Quantifying the Comparison of Calculated and Experimental Electronic Circular Dichroism Spectra. *Chirality*, 25(4), 243–249. <https://doi.org/10.1002/chir.22138>
- Crawford, T. D. (2006). Ab initio calculation of molecular chiroptical properties. *Theoretical Chemistry Accounts*, 115(4), 227–245. <https://doi.org/10.1007/s00214-005-0001-4>
- Crawford, T. D., & Stephens, P. J. (2008). Comparison of time-dependent density-functional theory and coupled cluster theory for the calculation of the optical rotations of chiral molecules. *Journal of Physical Chemistry A*, 112(6), 1339–1345. <https://doi.org/10.1021/jp0774488>
- Diedrich, C., & Grimme, S. (2003). Systematic investigation of modern quantum chemical methods to predict electronic circular dichroism spectra. *Journal of Physical Chemistry A*, 107(14), 2524–2539. <https://doi.org/10.1021/jp0275802>
- Goings, J. J., & Li, X. (2016). An atomic orbital based real-time time-dependent density functional theory for computing electronic circular dichroism band spectra. *Journal of Chemical Physics*, 144(23). <https://doi.org/10.1063/1.4953668>
- Grimme, S., & Waletzke, M. (1999). A combination of Kohn-Sham density functional theory and multi-reference configuration interaction methods. *Journal of Chemical Physics*, 111(13), 5645–5655. <https://doi.org/10.1063/1.479866>
- Grimme, S., & Waletzke, M. (2000). Multi-reference Moller-Plesset theory: Computational strategies for large molecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2(10), 2075–2081. <https://doi.org/10.1039/b000177p>

- Helgaker, T., Coriani, S., Jørgensen, P., Kristensen, K., Olsen, J., & Ruud, K. (2012). Recent advances in wave function-based methods of molecular-property calculations. *Chemical Reviews*, 112(1), 543–631.  
<https://doi.org/10.1021/cr2002239>
- Konecny, L., Repisky, M., Ruud, K., & Komorovsky, S. (2019). Relativistic four-component linear damped response TDDFT for electronic absorption and circular dichroism calculations. *Journal of Chemical Physics*, 151(19).  
<https://doi.org/10.1063/1.5128564>
- Li, X.-C., Ferreira, D., & Ding, Y. (2010). Determination of Absolute Configuration of Natural Products: Theoretical Calculation of Electronic Circular Dichroism as a Tool. *Current Organic Chemistry*, 14(16), 1678–1697.  
<https://doi.org/10.2174/138527210792927717>
- Lian, C., Zhang, S. J., Hu, S. Q., Guan, M. X., & Meng, S. (2020). Ultrafast charge ordering by self-amplified exciton–phonon dynamics in TiSe<sub>2</sub>. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13672-7>
- Makkonen, E., Rossi, T. P., Larsen, A. H., Lopez-Acevedo, O., Rinke, P., Kuisma, M., & Chen, X. (2020). *Real-Time Time-Dependent Density Functional Theory Implementation of Electronic Circular Dichroism Applied to Nanoscale Metal-Organic Clusters*. 1–8. <http://arxiv.org/abs/2007.08560>
- Mattiat, J., & Lubner, S. (2019). Electronic circular dichroism with real time time dependent density functional theory: Propagator formalism and gauge dependence. *Chemical Physics*, 527(May), 110464.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2019.110464>
- McCann, D. M., & Stephens, P. J. (2006). Determination of absolute configuration using density functional theory calculations of optical rotation and electronic circular dichroism: Chiral alkenes. *Journal of Organic Chemistry*, 71(16), 6074–6098. <https://doi.org/10.1021/jo060755+>
- Pecul, M., Ruud, K., & Helgaker, T. (2004). Density functional theory calculation of electronic circular dichroism using London orbitals. *Chemical Physics Letters*, 388(1–3), 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.03.008>
- Pescitelli, G., & Bruhn, T. (2016). Good Computational Practice in the Assignment of Absolute Configurations by TDDFT Calculations of ECD Spectra. *Chirality Forum*, 474(February), 466–474. <https://doi.org/10.1002/chir>
- Raghavachari, K. (1991). Electron correlation techniques in quantum chemistry:

Recent advances. *Annual Review of Physical Chemistry*, 42(1), 615–642.

<https://doi.org/10.1146/annurev.pc.42.100191.003151>

Repisky, M., Komorovsky, S., Kadek, M., Konecny, L., Ekström, U., Malkin, E.,

Kaup, M., Ruud, K., Malkina, O. L., & Malkin, V. G. (2020). ReSpect:

Relativistic spectroscopy DFT program package. *The Journal of Chemical*

*Physics*, 152(18), 184101. <https://doi.org/10.1063/5.0005094>

Srebro-Hooper, M., & Autschbach, J. (2017). Calculating Natural Optical Activity of

Molecules from First Principles. *Annual Review of Physical Chemistry*, 68,

399–420. <https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-052516-044827>

Tokunaga, E., Yamamoto, T., Ito, E., & Shibata, N. (2018). Understanding the

Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Scientific Reports*, 8(1), 6–12.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6>

Varsano, D., Espinosa-Leal, L. A., Andrade, X., Marques, M. A. L., Di Felice, R., &


Rubio, A. (2009). Towards a gauge invariant method for molecular chiroptical

properties in TDDFT. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11(22), 4481–4489.

<https://doi.org/10.1039/b903200b>

指导教师意见（课题难度是否适中、工作量是否饱满、进度安排是否合理、工作条件是否具备、是否同意开题等）：

杨阳的本科毕业论文选取基于量子态含时演化的一种新方法计算手性分子和凝聚态体系的电子激发光谱，在本领域内还十分少见，且具有能够进行大规模计算、能够包含高阶非线性效应、能够处理原子核量子运动的影响等诸多优势，十分值得探索。他对基本理论方法已进行充分的调研，下一步的任务是聚焦该问题，进行实际计算，探索最新的前沿。课题难度适中，既有很大学术意义，又有很高的可行性。工作条件充足，进度安排合理，期望做出有学术价值的成果。同意开题。

指导教师签名：\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_

2020 年 12 月 30 日

学院（系）意见：

审 查 结 果：☐ 同 意      ☐ 不 同 意

学院（系）负责人签名：\_\_\_\_\_

年      月      日