

第一章 绪 言

1.1 分子设计的含义

目前在杂志上发表的文章中，分子设计这个词出现十分频繁，但分子设计实际上还未形成一门学科，也没有真正的定义或专著。分子设计一词颇具吸引力，在英语中为 Molecular Design。可以说大凡设计都与创新相关，据说分子设计一词原先由美国麻省理工学院材料科学专业的霍恩·贝尔教授在 20 世纪 70 年代提出。

分子设计的第一种理解是指用计算机借助于经验或理论设计一种具特定性能分子，也就是分子是可以设计出来的。以前未合成过，设计出的分子具有某种性质 可以是药物、材料或其他 第二种理解是从分子、电子水平上通过数据库等大量实验数据 结合现代的理论方法 如量子力学等 设计新的分子 第三种理解是依据具体作用对象，借用可靠的先进理论通过计算机图形学等技术设计出分子，设计出的分子具有先导化合物的功能。

在第一、第二种理解基础上的分子设计，设计的分子往往是同系物的结构改造，第三种分子设计能获得全新结构类型的分子。

计算机图形学技术主要是 20 世纪 70 年代后期才发展起来的，分子设计主要也是随它而诞生的。对于分子设计还有其他一些说法，往往都冠以“分子设计”，所以分子设计一词的使用目前尚欠规范。我们粗略地说：分子设计就是应用一定的理论方法或实验的积累构造出具有某种特质的新分子。当然有时候设计出的分子是一种复合物或不具分子意义的东西（如催化剂等）。

分子有大有小 大的像蛋白质、酶 因而范围很广、结构很复杂。对于相对分子质量较小的蛋白质，依据其性能设计出 60% 左右正确的氨基酸序列结构已是十分高超的工作了。因此分子设计具有很大的难度，但成功的例子已有许多报道。

目前分子设计主要集中在药物分子设计中，原因在于药物分子一般是有机物分子，有机物分子的计算等相对较为成熟，有机物分子的合成也容易进行；材料分子的设计相对较少，如果材料是有机物分子，那么与药物分子的设计类似，如果是无机物等分子，不易设计。因为它们与晶体中原子占据的位置、晶格中的缺陷以及分子的堆积等密切相关，所以进行分子设计难度很大。

1.2 分子设计的意义

分子设计的意义主要是提高寻找具有特定性质分子的命中率、节省人力财力、提高效益。例如，国外大的实验室进行有机合成往往先是在计算机上走通路线再合成，这样可以少走弯路，节省人力、财力。像氟哌酸这样的药物就是通过分子设计产生的，1980年到现在还在生产，已产生了巨大的经济效益。

21世纪不管从什么角度讲，都是与生命科学有关的一个世纪，因而分子生物学、量子生物学等就应运而生了。这些学科与分子设计紧密相关，分子设计在生命科学中可以大显身手。

1.3 分子设计的过程

分子设计以药物分子设计为例，其基本过程为：

(1) 数据收集 数据可靠性是设计的关键，只有确保数据的可靠，设计的结果才有意义。要求样本数目不能少，一般不少于 10 个，10 个以下样本一般意义不大，样本数越多越好。但很多的样本，处理的难度增大。如果是进行 QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) 的研究，取代基的变化要丰富(吸电子、推电子基 体积大、体积小的取代基尽量均包含在内)对于同一实验室的同一课题组的数据，时间差距大时不能用，因为可能有耐药性出现等问题。所以同一样本对于不同的人所得到的数据可能不一样，这很正常，因为菌种、菌量等可能有一定的差异。数据的活性要有一定的分布，有强的、有弱的，同时活性分布值要宽。所以要符合上述要求的可用数据不好收集。

(2) 确定药物发挥药效机理的作用方式并找出药效团 这或多或少可从已有的研究中获取一些信息。所以考察作用机理，仅仅是分子设计中的一步，分子设计的最终目的是得到 QSAR 关系式，以进行预测，设计新分子。作用机理的正确把握是提取关键影响因素的重要环节。作用机理可以从已有的研究中获取一些信息，可以由实验得来，也可以由理论研究而来。

(3) 参数提取与建模方法的选择 参数可以从实验得来，也可以是从理论计算而来。理论计算参数的优点是没有人为的影响因素。

(4) 模型建立 要想设计分子，一定要建立模型。无论做什么分子设计，最终就是设计分子，那必须建立模型。研究作用机制等都是为更好地建立模型服务的。定量模型是设计新分子的主要依据。建立模型时，样本数至少是参数的 5 倍以上。同时为使建立预测力强的模型，可以删除一些异常样本，但要遵循的一个原则是：删除样本不能超过总样本数的 10%；同时对这些删除的样本要仔

细剖析，尤其是在删除强的活性或弱的活性的样本，而这些样本又会强烈影响活性的分布宽度时，更要仔细剖析、慎重处理。在删除样本过程中，还有一点值得注意：一次删除多个样本与逐次删除一个样本是会导致不同的结果的。

(5) 随机检验（防止过拟合）检验建立的定量模型是本质关系的反映，还是随机相关的，这一步确保模型的可信性，十分重要。从设计新分子的角度讲，模型的预测能力越强、相关系数越大越好；但由于实验数据的误差，非常高的相关性可能是过拟合的结果，可能是对本质关系扭曲的反映。因此这是一对矛盾，现在未有专著对此有很好的阐明。

(6) 设计新分子 分子设计的最终目的是设计性能优异的新分子，进行设计新分子主要依据的是已建立的定量模型。合成化学家的经验在进行分子设计时也是必不可少的，因为设计出的新分子要能合成，合成尽可能地简便、经济。

(7) 合成及性能测试以反馈给分子设计者 这要视情况从(1)~(6)步进行多轮反复。

第二章 量子化学从头计算与半经验计算

量子化学分为基础理论和应用两大部分。基础理论包含多体理论和计算方法两类。多体理论中有化学键理论（价键理论、分子轨道理论和配位场理论等）、密度矩阵理论和传播子理论等。分子轨道计算方法包含从头计算与半经验量子化学计算。从头计算法被认为是量子化学计算方法中理论上最为严格的方法，但是与相对精确的实验相比仍有一定的计算误差。

2.1 量子化学从头计算 (ab initio)

2.1.1 从头计算法

量子化学从头计算方法仅仅利用 Planck 常量、电子质量、电量三个基本物理常数以及元素的原子序数，不再借助于任何经验参数，计算体系全部电子的分子积分求解 Schrödinger 方程。一般所说的量子化学从头计算是建立在三个基本近似基础上的计算方法，对于三个基本近似进行各种校正的计算方法是高级从头计算。从头计算方法中的三个基本近似为：

(1) 非相对论近似 认为电子质量等于其静止质量，即 m_e (电子质量) = $m_{e,0}$ (静止质量) 并认为光速接近无穷大。

(2) Born-Oppenheimer 近似 (也叫绝热近似) 即将核运动和电子运动分离开来处理。由于原子核质量一般比电子的质量约大 $10^3 \sim 10^5$ 倍，分子中核的运动比电子的运动要慢近千倍。因此在电子运动时，可以把核近似看作不动。

(3) 轨道近似 (又叫单电子近似，由 Hartree 提出) 轨道一词是从经典力学中借用来的概念，在量子化学中指单电子波函数，原子的单电子波函数称为原子轨道，分子的单电子波函数称为分子轨道。轨道近似是把 N 个电子体系的总波函数写成 N 个单电子函数的乘积：

$$\psi(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N) = \psi_1(\chi_1) \cdot \psi_2(\chi_2) \cdot \dots \cdot \psi_N(\chi_N)$$

其中每一个电子波函数 $\psi_i(\chi_i)$ 只与一个电子坐标 χ_i 有关。

从头计算方法基于上述三个基本近似后，不再作任何近似来求解 Schrödinger 方程，这三个基本近似即为从头计算方法的头，而 Schrödinger 方程在引入三个近似后的具体表达形式为 Hartree-Fock-Roothaan 方程。Hartree-

Fock 的工作在于对 Schrödinger 方程求解时引入了自洽场方法，对分子轨道进行迭代求解，但由于每次迭代均要改变分子轨道，这样需对大量的函数积分进行计算，给求解带来困难。而 Roothaan 的贡献在于将分子轨道再向一组基函数展开，这样把对函数的迭代变为对分子轨道组合系数的迭代，可使方程求解过程大大简化。有时为了强调 Roothaan 的这一贡献，亦将 Hartree-Fock-Roothaan 方程称为 Roothaan 方程。求解 Roothaan 方程的困难所在是要计算大量的积分，积分的数目同方程阶数的 4 次方成正比，而且所计算的积分是较难处理的多中心积分。

进行量子化学从头计算首先要选定一组合适的原子轨道基函数。最常见的是 STO-GTO 系基函数。STO 即 Slater 型轨道；GTO 即 Gauss 型轨道。STO-GTO 基组是以 STO 作为自洽场的基函数，而每个 STO 用若干个 GTO 来逼近，解出的分子轨道仍用 STO 的线性组合来表示，而 GTO 不作为原子轨道，仅作为中间数学工具。常用的三种 STO-GTO 系基组为：

(1) STO-NG 型极小基组 每个占据的原子轨道只对应一个 STO 而每一个 STO 又用 N 个 GTO 来逼近， N 一般取 1~6。

(2) N -31G 型双 ζ 混合基组 每一个原子内层轨道用 N 个 GTO 组合成单 ζ 的 STO 基函数的表示，而每一个原子的价层轨道则劈成指数 ζ' 和 ζ'' 的两个 STO 基函数，分别用 N' 个 GTO 和 N'' 个 GTO 来组合表示。

(3) 双 ζ 扩展基组 例如 6-31** 基组表示由 6-31* 基中令每一个氢原子都加上 p 轨道的 GTO 极化函数集而成。

2.1.2 量子化学标准态(量子化学零点能参比点)

多电子和多原子核体系的 Hamilton 算符能清晰地估计电子和原子核之间各种可能的相互作用。当所有电子和原子核都无限分离时，总 Hamilton 算符本征值（即总能量）为零。无限分离实际相当于完全分离，因此量子化学标准态就是所有电子从原子核附近分离到无限远的状态，此状态作为零点能参比点。对于原子就是把电子完全剥离，如 $H^+ + e^-$ 零点能 $E = 0.0000$ kJ/mol。所有原子的能量都是负值，原子的能量值表示原子同无限远离和裸露核相比所具有的稳定程度（越稳定，其能量值越负），原子能量的绝对值等于所有电子的电离能 I_i 的总和：

$$E_{\text{原子}} = - \sum_{i=1}^{\text{所有电子}} I_i$$

$E_{\text{原子}}$ 可以用实验测定，例如： $E(H) = -1312.7$ kJ/mol, $E(He) = -7623.6$ kJ/mol, $E(Li) = -19629.3$ kJ/mol。

分子的能量不能直接测定，但可以测定原子化能量，即所有键解离能 D_i 的总和：

$$E_{\text{原子化}} = - \sum_{i=1}^{\text{所有键}} D_i$$

分子的能量也不能低于其零点振动能 (E_{zpv})：

$$E_{\text{zpv}} = \frac{1}{2} h \sum_{i=1}^{\text{所有简正模式}} \nu_i$$

式中： h 为 Planck 常量， ν_i 是简正振动频率。由此可见，进行量子化学计算作比较的实验分子能量为：

$$E_{\text{分子}} = E_{\text{原子}} + E_{\text{原子化}} - E_{\text{zpv}}$$

2.1.3 各种分子轨道法中能量的表示方式

在 HMO 法中处理 HMO 矩阵时能量以碳原子的 Coulomb 积分为起点，以碳原子间的共振积分为单位， β 为负数。

能量的原子单位 a.u. (atomic unit) 称为 Hartree (E_h)，等于两电子间相距一个 Bohr 半径 (a_0) 时的排斥能， $E_h = 27.21 \text{ eV} = 2625.4 \text{ kJ/mol}$ 。Bohr 半径 (a_0) 则取为长度的单位， $a_0 = 52.9177 \text{ pm}$ 。在 X_α 方法中，常采用 Rydberg 为能量单位 $1 \text{ Rydberg} = \frac{1}{2} \text{ Hartree} = 13.60 \text{ eV} = 2.180 \times 10^{-18} \text{ J}$ 。

分子的能量表示成电子能量和核间排斥能的总和。对于单原子分子仅有电子能量，为各级电离能总和的负值。 H^+ 没有电子，能量为零。分子的能量总是负值。

分子的能量除了电子能和核间排斥能外，还有分子的移动能、转动能和振动能等。在 0 K 进行能量比较时，则移动能和转动能都不存在，但振动能仍然存在，也就是零点能。在精确计算中，应考虑零点能。即使是 CO 那样简单的分子，其零点能也达到了 12 kJ/mol 。即使是较精确的从头计算，电子总能的计算误差仍比零点能大得多（电子相关能、相对论效应都会造成误差）。

单个分子的能量要算准到化学精度 (4 kJ/mol) 是极为困难的。只有对电子结构相差不太远的不同分子进行比较而计算其能量差，才有可能接近这一精度。MINDO/3 和 MNDO 等方法还把分子的能量换算成生成热，所有的经验参数均是实验值（生成热等）拟合而得。MNDO 中使用的生成热计算公式为：

$$\Delta_f H_m^{\text{mol}} = E_{\text{tot}}^{\text{mol}} - \sum_A E_{\text{el}}^A + \sum_A \Delta_f H_m^A$$

式中 $\Delta_f H_m^A$ 是分子中原子的实验生成热：

$$E_{\text{tot}}^{\text{mol}} = E_{\text{el}} + \sum_A \sum_B E_{\text{AB}}^{\text{core}}$$

式中： $E_{\text{tot}}^{\text{mol}}$ 为分子总能量， E_{el} 为电子能量的加和， $E_{\text{AB}}^{\text{core}}$ 为AB原子间的排斥能。因此，MNDO计算结果已把基集合的非完备性、电子相关能和零点能等都包含到经验参数中去了，计算出的生成热数据与实验数据具有可比性。

2.1.4 量子化学从头计算的误差

三个基本近似，给自洽场从头计算带来一定的误差：

(1) 相对论误差由Virial定理可知，内层电子势能的绝对值较大，因而其动能也较大。所以对于内层电子，尤其是重原子及其所组成的体系的内层电子，相对论效应尤为显著。随着核电荷的增加，相对论效应愈来愈明显。对于重原子及含重原子的分子、原子簇的化学、光谱等性质相对论效应有实质的影响。

(2) 轨道近似的误差（即电子相关能的误差）这是由单组态（即独立电子模型）带来的，特别是把自旋相反的电子交换积分视为零，相关能就考虑不够。

(3) Born-Oppenheimer近似带来的误差 能量最优化时，把核视为不动，则核的零点振动能 E_{zpv} 未考虑。Born-Oppenheimer近似很容易校正。当两个电子能级的间隔比振动能级的间隔大得多时，Born-Oppenheimer近似在能量计算中引进的相对误差非常小，估计等于：

$$\left(\frac{m_e}{m_p + m_a} \right) \left(\frac{d_{\text{振动}}}{d_{\text{电子}}} \right) \approx 1 \times 10^{-7}$$

式中： m_e 为电子的[静]质量， m_p 为质子的[静]质量， m_a 为中子的[静]质量， $m_p + m_a$ 为原子核的[静]质量， $d_{\text{振动}}$ 为振动能级的间隔， $d_{\text{电子}}$ 为电子能级的间隔。因此三个基本近似主要误差为相对论误差和轨道近似误差这两项，它们都使体系能量升高。

分子体系的理论总能量（不同的目的，有不同的表达方式）：

$$E = E_{\text{RHF}} + E_{\text{C}} + E_{\text{R}}$$

式中： E_{RHF} 是SCF-RHF极限值， E_{C} 为电子相关能， E_{R} 为相对论能量。要得到这个极限计算值，必须使用无限大的基集，但实际计算中每个原子轨道只能采用3~5个基。随着原子序数的增加，由于电子的运动速率随原子序数增大而显著增大，因而相对论效应在总能量中所占的比例上升，而相关能所占比例相对下降。例如，He原子的相对论校正项可以忽略，相关能约占总能量的1.5%；第二周期Li→Ne，相对论能量所占的比例为0.01%~0.1%，相关能为0.8%~0.3%；第三周期Si的相对论能量占总能量的0.2%；原子序数82号铅的相对论能量超过相关能，相对论校正项为 3.649×10^6 kJ/mol，占总能量的7%，比相关

能大 100 多倍。电子相关能的存在一般使 Hartree-Fock 能量的误差约 1% ,一般分子的总能量的绝对值大致为 1×10^5 kJ/mol, 1% 的误差则大于 1×10^3 kJ/mol, 而化学键键能大致为 500 kJ/mol。

CO 总能量的实验值与从头计算值比较 (单位: kJ/mol)

能量项	实验值	能量项	计算值
原子总能量	-296 609.816	HF 能量极限值	-296 108.365
解离能	-1084.290	相关能	-1446.595
零点能	-26.254	相对能	-165.400
总能量	-297 720.360	总能量	-297 720.360

从上表可见, HF 的能量高于原子总能量, 计算不理想, 让人会得出 C—O 键能为负值的错误结论, 所以对于非同系物的稳定性比较, 量子化学结果的应用要慎重, 但对于同系物的稳定性的比较能说明问题。量子化学从头计算与半经验方法不同的是: 从头计算方法误差的来源是完全确定的, 其数量级也可正确估计。量子化学的能量计算误差比较大, 例如从头计算 CO 的解离能同实验值相差约为 376 kJ/mol, 而讨论化学平衡和动力学问题要求误差在 4 kJ/mol 以下。由于计算方法与计算机技术的发展, 近几年来利用量子化学高级从头计算, 在化学反应能量的计算方面, 对于简单的反应, 计算值与实验值的差异不少已在 40 kJ/mol 以下。

从头计算方法用小基组 (例如 STO-3G) 计算化学反应常得出不可靠的结果, 例如计算乙炔三聚成苯的能量比实验值低 280 kJ/mol; 而当增大基组时所耗用的计算机时间要迅速增加, 很快达到计算机无法承受的程度。原因是由于分子在反应途径及过渡态附近的电子结构与在稳定态时不相同, 单行列式波函数已经不能再正确地描写这种状态, 增大基组并加上适当的电子相关处理是必不可少的了。即使如此, 目前最严格的从头计算仍然可以给出一定的计算误差。例如, 对乙烯和丁二烯的 Diels-Alder 反应的详细研究, 使用 Cray 超级计算机, 计算用时二年。除此之外, 还要计算机有大的内存。例如, Dewar 等用从头计算方法研究 1,5-己二烯重排反应 (Cope 重排) 在 Cray 机上未能完成, 初步试验要 1G 以上的内存。

量子化学从头计算对于分子基态性质的研究一般是可靠的, 但在研究化学反应时目前所有可用的理论方法都存在一个可靠性问题, 主要原因是没有一种简便的方法可以计算电子相关能, 而这对研究化学反应问题又特别重要。

2.1.5 量子化学从头计算的误差校正

相对论误差的校正可采用微扰法或相对论 Hartree-Fock 理论。对化学问

题，相对论校正并不重要，因为相对论能量的贡献主要是由内层电子提供，而化学反应过程主要是由外层（价）电子起决定作用，内层电子的变化不大。所以，可以认为在化学反应前后，相对论误差没有改变，在计算原子化能量时相对论误差可基本抵消。相对论效应分为质速校正、Darwin 校正、自旋 - 轨道校正、自旋 - 自旋相互作用以及 Breit 相互作用等。

量子化学计算主要是校正电子相关能，这构成了当今量子化学理论和计算中的专门课题。现主要用的校正方法为：

(1) 组态相互作用 (CI)。

(2) 自旋非限制性 Roothaan 方程。

CI 的出发点是用多 Slater 行列式波函数的线性组合代替单 Slater 行列式波函数作为分子的近似波函数。非限制性 Roothaan 方程令 α β 电子各占一组完全独立的轨道，对电子相关能部分地校正，但对闭壳层体系，此法对电子相关能校正无效。

2.1.6 量子化学在现代化学各分支学科中起重要作用

对量子化学也有不同的看法，彭恒武先生对量子化学有一段评论：“我对量子化学也是一直不满意。因为量子化学是物理学家做的，而物理学家并不知道化学的真正要求所在。就拿化学反应中键能的变化来说，量子化学不管分子的大小，一概当成一个物理问题来计算电子的能量，直到原子内部 K 壳层的能量都一视同仁。于是一个电子的能量就高达上百电子伏，可化学键键能不过在电子伏的数量级，在化学反应中键能变换的差别就更小了，还不到 1 eV 结果是每个电子能量都算出来相加，再用总能量相减，变成大数相减，其误差便可想而知。再有，基函数选得如何连自己也不知道精确度怎样估计，又引进了误差因素。因此这样算出来的很多东西都是不可靠的。实际上这方面只要计算键能、计算差别，而内层电子的能量并不重要。因此我认为应当将量子力学与物理化学结合起来，建立量子物理化学^①”。

2.2 量子化学半经验计算

由于量子化学从头计算方法耗时，需要大的内存和磁盘空间，因此人们设法对量子化学计算依据的 Roothaan 方程加以近似，以减少计算量。量子化学半经验计算方法，在三个层次上对 Roothaan 方程进行了简化：

(1) 波函数。(2) Hamilton 算符。(3) 积分。

^① 郝柏林等主编，理论物理与生命科学，上海：上海科学技术出版社，1997，p.276~277。

由此形成三类近似计算方法：

(1) 单电子近似 完全不考虑双电子的作用而挑选的等效 Hamilton 量,如 EHMO 法等。

(2) 用统计平均模型计算交换位能的 X_σ 方法。

(3) 以零微分重叠 (ZDO) 近似为基础的计算方法 例如 CNDO/2, INDO, NDDO 改进的 MINDO, MNDO 以及 AM1, PM3 等。

2.2.1 HMO 方法 (非自洽 Hückel Molecular Orbital Method)

HMO 方法是由 Hückel 于 1931 年提出。HMO 法在三个基本近似的基础上又引入了许多近似。

(1) π 电子近似 π 电子可以从各原子实和内层电子和 σ 电子所构成的分子骨架中分离出来,单独处理,也叫 Hückel 近似。实践证明:在平面共轭分子中,π 电子近似是合理和可用的。

(2) 独立电子近似 共轭分子中,每个 π 电子是各自独立地在分子实的势场中运动。用 LCAO (原子轨道线性组合) 作为 π 分子轨道的近似。

(3) 用变分法求 Schrödinger 方程中又作了一些近似 重叠积分:

$$S_{rs} = \int \phi_r \phi_s d\tau$$

当 $r \neq s$ 时, $S_{rs} = 0$; 当 $r = s$ 时, $S_{rr} = 1$ 。库仑积分:

$$H_{rr} = \int \phi_r \hat{H} \phi_r d\tau$$

式中: $H_{rr} = \alpha$ (不同分子或相同分子中的碳原子等库仑积分均相同)。键积分: $H_{rs} (r \neq s) = 0$ (r 不与 s 相连), $H_{rs} = \beta$ (r 与 s 相连)。α, β 是实验值,一般 α 近似地取原子轨道能量;对共轭体系,β 取双键所增加能量的二分之一。HMO 对 H_{rr} 和 H_{rs} 所作的假定是有别于其他理论的特殊基本假定,它是考虑了分子中相互作用的最主要因素,忽略了次要因素。

这样看来 HMO 理论似乎不可信,但实际上并非如此。HMO 理论在有机化学理论研究中一直起重要作用,处理实际问题很成功,迄今未能完全说清楚其本质原因。HMO 理论在实际应用中得到了 $4m + 2$ 规则、前线轨道理论等重要规律性结论。HMO 理论现在仍在不断发展中,如图形理论等;可以说 HMO 理论对于总结定性规律性结论仍能发挥作用。

2.2.2 EHMO (Extended Hückel Molecular Orbital Method)

1963 年 Hoffmann R. 提出 EHMO 方法,在预见相对构象能和有利的反应途径方面很成功。EHMO 法是对 HMO 法的扩展,在以下几方面作了改进:

(1) 可应用于非共轭体系 方程中要考虑全部价电子, 在 LCAO 中应包括所有的价轨道。

(2) 对所有重叠积分 S_{ij} 都要进行计算 计算时原子轨道一般取 Slater 函数。

(3) 考虑到所有原子之间的相互作用 所以交换积分不是简单地取 1 或 0, 而用

$$H_{ij} = K \left[\frac{H_{ii} + H_{jj}}{2} \right] \cdot S_{ij}$$

代替, 式中 H_{ii} 和 H_{jj} 近似地取 i 和 j 原子轨道的能量, 常数 K 取 1.75~2.00 之间的值 (要计算重叠积分, 轨道相互作用用经验参数, 不考虑核之间的相互作用)。

EHMO 的主要弱点是完全忽略电子之间的相互作用。没有双电子积分项, 不能提供电子的激发能。但就单电子项的效应在许多化学问题中处于支配地位这一点来说, 已经证实了这个方法是个很有效的工具。在解决实际问题时往往并不是越复杂、越先进的方法最恰当, 而应该是对解决实际问题的程度来衡量。例如, Woodward 在合成维生素 B₁₂ 时发现在共轭己三烯的衍生物环化时, 并不产生预期的多种异构体, 而是具有明显的立体专一性。Woodward 和 Hoffmann 利用 EHMO 等方法作出了合理解释, 并提出了分子轨道对称守恒原理。1981 年 Hoffmann 因此获诺贝尔化学奖。

2.2.3 PCILO 法 (Perturbation Configuration Interaction Using Localized Orbital)

PCILO 方法是 Diner S. 等人建议的方法, 基于 CNDO 近似, 采用微扰组态相互作用法。选择一组合理的定域在化学键上的成键轨道与反键轨道, 成键轨道用于构建完全定域的行列式, 激发态的计算用反键轨道来构建。CI 矩阵的本征值计算用 Rayleigh-Schrödinger 法。PCILO 方法一开始就选取类似的定域键轨道, 但采用近似表示式, 并把电子成对地填入这些轨道, 这些键轨道是反对称行列式函数。Pullman 等人用此法计算了大量的生物分子。对其他分子的计算报道不多。

2.2.4 X_α 法

X_α 方法 1951 年由 Slater J.C. 提出。从 Schrödinger 方程出发 波函数用单 Slater 行列式表示, 应用变分法得到相应 Hartree-Fock-Roothaan 方程:

$$hU_K + V_e U_K + V_X U_K = \epsilon_K U_K$$

式中：功能 h 和库仑作用能的非交换部分 V_e 可用量子力学方法严格计算，但库仑作用能的交换部分计算很困难，采用 Thomas-Fermi 模型的统计平均方法求解：

$$V_{X_e} = -3\alpha \left(\frac{3}{8\pi} \rho \right)^{1/3}$$

由于表达式的比例系数中含有 α 因而称为 X_e 方法。以后 Johnson 对此进行了发展并实现了程序化。 X_e 方法主要用于原子簇和配合物的计算。优点是省时、计算结果较好，对于非共轭体系有点群对称性的分子，计算结果很好。缺点是只能得到多重态平均能量，对于有孤对电子的平衡几何构型效果很差；若引入重叠球近似，结果有所改进。目前 X_e 是计算大分子、含重原子的大分子及研究催化剂、催化反应、材料科学、固态物理和表面化学等的重要工具。

2.2.5 CNDO 和 INDO 法

CNDO 法：Complete Neglect of Differential Overlap Method；INDO 法：Intermediate Neglect of Differential Overlap Method。CNDO 和 INDO 法对于所有三中心和四中心积分都加以忽略，只剩下单中心和双中心积分，采用忽略微分重叠近似 (Neglecting Differential Overlap, NDO)。相邻原子间的核实积分当作参量，用半经验方法加以确定。只考虑价电子而把内层电子和核一起看作是个不变的原子实。若单中心排斥积分中，同一原子的 AO (原子轨道) 间的微分重叠不予忽略，但在双中心电子排斥积分中的微分重叠仍予忽略，则为 INDO 法。一个 CNDO 计算的完全确定，需要重叠积分 $S_{\mu\nu}$ ，实 Hamilton 量元素 $U_{\mu\mu}$ 、 V_{AB} ，电子排斥积分 γ_{AB} 和成键参量 β_{AB}^0 的数值。CNDO 按参量化方案的不同又可分为 CNDO/1, CNDO/2, CNDO/SW, CNDO/BW (成键能), CNDO/S (电子光谱) 等。CNDO/1 计算从分子总能量极小位置来改变键长，定出的理论键长偏短，结合能比实验值高许多，所以 CNDO/1 几乎已无人使用 (Pople-Segal 提出)。CNDO/2 (Pople 提出) 对键长、键角、偶极矩和电子密度等的计算比较正确，对于角力常数重复了实验结果，但对拉伸力常数的计算比实验值高 2~3 倍。

所以 CNDO/2, INDO 最成功的方面是得到的平衡键长、偶极矩与实验值相当符合。CNDO/2, INDO 计算的结果十分相似。对于电离势、结合能、拉伸力常数的计算与实验值不符合，尤其是结合能、电离势的数值普遍太高。结果表明键角的计算一般对于包含单中心交换积分的贡献反映不灵敏。CNDO, INDO 方法的计算结果虽相似但有一些差别。例如，对亚甲基的计算：对于线型的 CH_2 电子组态为 $(2\sigma_g)^2(1\sigma_u)^2(1\pi_u)^2$ 产生 $^3\Sigma_g^-, ^1\Delta_g$ 和 $^3\Sigma_g^+$ 态，因 CNDO 方法忽略了单中心交换积分，它不能预言态的分裂。INDO 引进了这种交换的影响，但是预言的单态和三重态均为弯曲构型，而实验事实是三重态亚甲基为线型 (180°)。

INDO 与 CNDO 法相比,INDO 法更适用于自由基性质的计算。用 CNDO/2 计算的体系能量与实验值差别比较大,但从 CNDO/2 得到的能级次序无论与实验还是与从头计算法相比都是较为一致的。

MCNDO 法:Wiberg 法 改进的 CNDO 法。计算的键角与实验值相当符合,但键长计算值比 CNDO/2 法差,对相对原子化热计算与实验值相当符合。Whitehead,Boyd-Whitehead 等法(改进的 CNDO 法):对分子成键能的计算与实验值很符合。类似的 CNDO 改进方法有很多。

INDO 法计算并不明显优于 CNDO/2 计算电子光谱 INDO 法也并没有显示出优越性。INDO 法的优越性表现在计算那些明显依赖于交换相互作用的数量 因此用 INDO 法比 CNDO 法更多地用于计算顺磁性化合物的自旋密度,以及用 ESR 谱测定的各向同性超精细偶合常数等。CNDO 与 INDO 的使用一般是这样:计算分子的平衡几何(键长、键角)、偶极矩等可以采用 CNDO/2,CNDO/S,INDO 法;为了准确计算含杂原子分子的成键能可以采用 CNDO/SW 或 CNDO/BW 法;要计算芳香化合物电子光谱应当用 CNDO/S 法;涉及自旋密度性质的计算最好是采用 INDO 法。

使用半经验分子轨道法解决一些定性问题是成功的,属于这类课题的有:判定有关某种物理化学性质的假设的真伪、研究同系物中的一些性质的变化规律等。在解决某些定性问题时,半经验方法的误差往往是不重要的。例如,尽管 CNDO/2 法得到的分子总能量有明显的误差,但是,人们还是广泛应用该方法去讨论有机物分子的稳定构型等问题。

2.2.6 MINDO/3 法(Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap Method)

Dewar M.J.S. 力图全面计算分子的基态性质,力图尽可能地得到计算结果与实验测量的各种性质符合。依据参数化不同 Dewar 在 1969~1975 年分别提出了 MINDO/1,MINDO/2,MINDO/3 等。MINDO 的一些基本假定为:保留全部单中心排斥积分;双电子排斥积分选成 $\langle \mu_A \mu_A | \nu_B \nu_B \rangle = \gamma_{AB}$ 。单中心核实矩阵元为:

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} Z_B \gamma_{AB}$$

双原子核实积分取为:

$$H_{\mu\nu}^{AB} = \beta_{\mu\nu}^{AB}$$

MINDO/1,MINDO/2 有一些不成功之处,已很少有人使用。MINDO/3 对于分子基态性质计算较为成功。Dewar 计算了 100 多个化合物,计算的生成热

与实验值偏差为 ± 21 kJ/mol 键长的误差为 0.002 nm、键角误差小于 4° 用于分子的第一电离势、偶极矩、极化率、ESCA 化学位移和气相酸碱性等的计算结果令人满意。对自由基稳定性与实验结果也较接近。但对于芳香化合物的生成热计算偏小，对于含三重键的化合物计算又偏负。

2.2.7 MNDO 法 (Modified Neglect of Diatomic Overlap Method)

基于忽略双原子微分重叠 (NDDO) 方法有 MNDO 法和 AM1 法。这是最接近原始 HFR 方程的近似分子轨道法。NDDO 法和 INDO 法的主要区别在于对双中心排斥积分和双中心核实 - 电子吸引积分的处理。NDDO 法提供了对完整 HF 矩阵的最相近的处理。因此从理论上说，MNDO 在处理分子中成键方向性起重要作用的问题时，一定优于基于 INDO 的 MINDO/3 等方法。计算表明，多数基态性质的平均绝对误差 MNDO 比 MINDO/3 计算大约可减少一半，所以 MNDO 比 MINDO/3 有更广的应用范围。

近千种分子的平均绝对误差

比较项	MNDO 计算结果	MINDO/3 计算结果
键长/nm	0.0014	0.0022
键角/ $^\circ$	2.8	5.16
偶极矩/D	0.30	0.49
第一电离势/kJ·mol ⁻¹	46.31	68.51
生成热/kJ·mol ⁻¹	26.4	46.0

$$1D = 3.335 \times 10^{-30} \text{ C}\cdot\text{m}$$

MNDO 与 MINDO/3 相比，一些具体特点表现在：

(1) 对不饱和分子生成热的计算 MNDO 明显优于 MINDO/3。如对芳香化合物、含叁键的化合物计算值均很好。

(2) 对含孤对电子邻接键的分子（如 NH_2NH_2 等）。MINDO/3 计算的生成热很小，键长很短，但 MNDO 的计算值接近实验值。

(3) MNDO 的键角计算明显优于 MINDO/3。

(4) MNDO 计算出的分子轨道次序比 MINDO/3 更符合光电子能谱数据，对包含杂原子的化合物用 MINDO/3 计算会出现一些问题。

MNDO 的主要不足如下：

(1) 对空间拥挤的分子计算结果太不稳定，例如季戊烷。

(2) 对四元环的分子计算结果太稳定，例如立方烷。

(3) 对氢键处理不恰当，例如对水的二聚体。

- (4) 对高价态化合物计算结果太不稳定，例如硫酸。
- (5) 计算出的活化能垒普遍太高。
- (6) 相对于经典的结构，预测非经典结构是不稳定的，实际并非都如此，例如乙基自由基。
- (7) 对芳环上的氧化取代计算结果为非平面的，但实际并不如此，例如硝基苯。
- (8) 对过氧键计算结果系统偏短约 0.017 nm。
- (9) 对在醚中的 C—O—C 键角计算结果约比实验值大 9°。

2.2.8 AM1(Austin Model 1)

由于 MNDO 在计算中产生一些明显的局限性，为此 Dewar 提出 AM1 方法加以改进。AM1 的计算时间与 MNDO 相当。量子化学有关计算方法的计算时间大致如下：

CNDO,INDO	MINDO/3	MNDO,AM1	STO-3G	6-31G	6-31G**
1	~1.1~1.2	~1.4	~30	~180	~1000

AM1 是对 MNDO 中的核-核排斥函数(CRF)进行了修正：

$$CRF(AB) = Z_A Z_B \gamma_{ss} [1 + F(A) + F(B)]$$

其余式子与 MNDO 相同。

AM1 的参量化 :Dewar 的 AM1 由大量实验数据参量化，而在参量化时又未用 CI，故其参数中包含了一定的电子相关的考虑。所以对一般化学反应问题只要不涉及非动态相关起重要作用的情况，AM1 的研究可以不必再加 CI 计算。MNDO,AM1 的参量化较之用 CNDO,INDO 等计算可靠性大为改善，CNDO,INDO 等一般只用了一些小分子的低水平从头计算数据以及少量光谱数据作参量化依据。但若经过仔细参量化后 CNDO 等方法的可靠性也是应该信赖的。

AM1 参量化的固定 :Dewar 的 AM1 中各种参数是不能由使用者随意改动以适合他所处理问题的，这与 EHMO, X_α CNDO 和 INDO 等的参量化不同，之所以这样做的目的是力图保证计算结果的一致性、可靠性和可比性。

AM1 与 MNDO 相比计算结果有显著的改进，主要的改进有：

- (1) AM1 计算出的水的二聚体的氢键的强度为 23.0 kJ/mol 与实验一致。
 - (2) 对于反应活化能垒的计算显著好于 MNDO。
 - (3) 高价磷化合物 AM1 的计算与 MNDO 相比有一定的改进。
 - (4) 一般 AM1 计算出的 Δ_rH 值较用 MNDO 方法的计算值误差低约 40%。
- Dewar 用 AM1 计算了大量分子 并比较了 MNDO,MINDO/3 的计算结果。

通过比较发现 AM1 也有一些明显的不足，主要表现在：

(1) AM1 计算中磷在 0.30 nm 处有一个假的、非常尖锐的位能垒，它系统地扭曲了磷的几何构型并引入了假的活化能垒。一个生动的例子是 P_4O_6 ，实际上相等的 P—P 键长由 AM1 预测相互差异可达 0.04 nm。这是 AM1 最大的局限性。

(2) 对烷基有系统误差，原因是 CH_2 的生成热计算值太负，约低 8.4 kJ/mol。

(3) 对于硝基化合物，尽管比 MNDO 有改进，但对能量的计算值仍系统偏正。

(4) 对于过氧键的计算值仍系统偏小约 0.017 nm。

Dewar 用 AM1 计算生成热的一些结果 (单位: kJ/mol)

Dewar 计算的分子数	AM1	MNDO	MINDO/3
58 个碳氢分子	21.22	24.57	40.60
80 个含氮氧的分子	24.61	27.80	48.93

具体对 Dewar 的一些计算结果进行分析，以加深对 AM1 方法的整体了解：

(1) AM1 对碳氢化合物的计算 对于新戊烷和叔丁基胺则 AM1 的计算误差还很大 (见下表，能量单位 kJ/mol)：

计算的分子	AM1	实验值
新戊烷	-137.3	-168.07
叔丁基胺	-88.7	-120.98

对于亚甲基茂 (富烯) 及二环丁烷 AM1 的生成热计算误差大于 MNDO，见下表 (单位: kJ/mol)：

计算的分子	AM1	MNDO	实验值
亚甲基茂	262.5	224.8	198.8
二环丁烷	326.9	268.3	217.2

对于环戊烷和环己烷等很稳定的分子，AM1 的计算误差也很大。

(2) AM1 对含 N、O 的化合物计算 对于吡咯、甲基异氰化物生成热的计算误差也较大。一般而言对于含氧的比含氮化合物的计算误差会更大。AM1 对于双原子分子的计算误差也很大，这碰到了与 MNDO 同样的问题。例如 (下表能量单位: kJ/mol)：

计算分子	AM1	MNDO	3-21G	6-31G	实验值
H ₂	-21.8	2.9	-24.7	-30.1	0
N ₂	46.9	34.7	7.9	30.5	0
O ₂	2.9	50.6	82.0	87.4	92.1
CO	-23.8	-24.7	-72.0	-54.0	-110.5

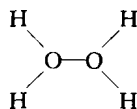
由此可见,AM1,MNDO对于双原子分子的计算不适合。对于O₃的生成热计算结果为:AM1为158.2 kJ/mol,MNDO为203.0 kJ/mol,3-21G为262.9 kJ/mol,6-31G为245.3 kJ/mol 实验值为143.2 kJ/mol。因此如果用AM1研究O₃的臭氧化机理是很合适的,其他方法都不合适。对于同时含O,N的分子AM1的计算与实验值均有较大的出入。对硝基苯AM1预测是平面型结构,MNDO计算结果则为:取代基垂直于环平面。AM1不能处理乙基阳离子的 π 配合物的结构形式。AM1对于双原子分子自由基,与CO₂等电子的NO₂⁺,NO,NO₂计算结果很差(见下表 单位:kJ/mol):

计算分子	AM1	实验值
NO	5.78	90.42
NO ₂	-61.45	33.07
NO ₂ ⁺	925.0	975.34
OH·	4.48	39.77

对于阴离子OH⁻、吡咯基阴离子AM1计算值太正,见下表(单位:kJ/mol):

	AM1	实验值
OH ⁻	-59.02	-138.98
吡咯基阴离子	117.63	81.63

对于氢键的处理AM1给出了正确的结果:如CNDO/2计算H₂O形成二聚体:



而AM1计算出H₂O与H₂O分子是弱的吸引(形成了氢键(如前所述))用AM1