

Theoretische Chemie – mehr als Quantenchemie

mit Beiträgen von H.-G. Bartel, D. Haase, P.E. John, G. Kirsten, A. Klamt, E.K. Peter,
erschienen in den *Nachrichten aus der Chemie* 2018, 66, 19-22

VORBEMERKUNG

Auf den Gebieten der Quantenchemie und molekularen Dynamik, Teildisziplinen der theoretischen Chemie, hat während der letzten Jahrzehnte eine bedeutende Fortentwicklung der Methoden und Algorithmen stattgefunden, unter anderem gewürdigt durch die Nobelpreise 1998 an Walter Kohn und John Pople und 2013 an Martin Karplus, Michael Levitt und Arieh Warshel. Diese Entwicklung zusammen mit dem eindrucksvollen Fortschritt der Computertechnik hat zu neuen Einsichten und weitreichenden Resultaten geführt, hat die theoretische Chemie selbst für industrielle Herausforderungen attraktiv gemacht und hat die Computerchemie als eigene Teildisziplin der theoretischen Chemie entstehen lassen. Auf dem Gebiet der mathematischen Chemie als weiterer Teildisziplin haben neuartige Anwendungen mathematischer und physikalischer Theorien wie der Gruppen- und Darstellungstheorie, der Theorie der Graphen, Fraktale und Knoten sowie moderner Quantentheorie auf Probleme der Chemie ebenfalls wesentliche Fortschritte erbracht. Mit der erfolgreichen Entwicklung ist das Interesse an einer größeren Vielfalt der in der theoretischen Chemie eingesetzten Methoden wieder gestiegen, und die lange währende Beschränkung auf die Quantenchemie ist der Berücksichtigung auch anderer Entwicklungsrichtungen gewichen. Trendberichte, wie sie in den *Nachrichten aus der Chemie* oder andernorts publiziert werden, spiegeln die zunehmende Akzeptanz, Nutzung und Weiterentwicklung der theoretischen Chemie wider.

Der vorliegende Sammelartikel soll – wenn auch nur in geringem Umfang möglich – die Breite des Faches durch eine Auswahl von Themen demonstrieren, die in der Chemie-Ausbildung nur selten diskutiert werden: Die *Graphentheorie* ist eine schon seit dem 19. Jhd. auf die Strukturlehre der Chemie angewandte Methode und hat inzwischen Einzug bis in die Chemoinformatik gefunden; das in der Chemie grundlegende Problem der *Chiralität* hat vielfältige theoretische Aspekte, die mit ebenso vielfältigen Methoden behandelt werden; die Untersuchung der *Proteinfaltung* ist für das Verständnis des Lebens elementar und die Themen *Moleküle in Lösungsmitteln* und *computergestützte Syntheseplanung* sind für industrielle Verfahren und für die Wirkstoffentwicklung höchst attraktive Forschungszweige. Nach einer Übersicht über die wichtigsten Themenkomplexe der theoretischen Chemie werden Literaturhinweise, Anmerkungen und Ergänzungen zu den einzelnen Beiträgen angegeben.

INHALT	Referenz
Einleitung	[1]
D. Haase	
Graphentheorie in der Chemie	[10A]
H.-G. Bartel, P.E. John	
Chiralität in der Chemie	[11]
D. Haase	
Proteinfaltung und Simulationsmethoden	[21]
E.K. Peter	
Moleküle in Lösungsmitteln	[62]
A. Klamt	
Computergestützte Syntheseplanung	[66]
G. Kirsten	
Autoren	

Einleitung

Dietrich Haase

[1] Theoretische Chemie - Ein Überblick

Theoretische Chemie

- im weitesten Sinne – behandelt Probleme der Chemie mit Mitteln der theoretischen Physik und Mathematik und entwickelt dabei eigene Methoden,
- im eingeschränkten Sinne – behandelt Probleme der Chemie auf molekularer Ebene.

Die molekulare theoretische Chemie hat sich im Laufe der Zeit von der physikalischen Chemie emanzipiert und zu einer eigenständigen Wissenschaft weit über die Teildisziplin Quantenchemie hinaus entwickelt (bereits 1962 Gründung der Zeitschrift *Theoretica Chimica Acta*). Sie ist auf dem Weg zu einer molekularen Theorie der Chemie, je mehr begriffliche, formale und logisch begründete Zugänge zur Chemie sie umfasst. Die theoretische Chemie auf molekularer Ebene wird hier zunächst in folgende Teildisziplinen gegliedert unter Angabe wesentlicher Themenschwerpunkte:

Quantenchemie

Studium von Molekülen bezüglich ihrer Elektronenstruktur, chemischen Bindung, Geometrie, Eigenschaften, Wechselwirkung mit Strahlung und elektronischen Spektren mit Mitteln der Quantentheorie (nichtrelativistisch, relativistisch) und Entwicklung von ab initio-, Dichtefunktional-, semiempirischen und semiklassischen Methoden wie Kraftfeldmethoden. Die Methoden finden auch Anwendung auf Cluster, Oberflächen, Festkörper und Polymere.

Molekulare Dynamik

Studium der intramolekularen Dynamik und Molekülspektroskopie sowie der intermolekularen Dynamik und chemischen Reaktionsdynamik mit Mitteln der Quantentheorie, halbklassischer und klassischer Näherungen. Spezielle Themen sind: Ladungs- und Energietransfer in Molekülen, laserinduzierte Dynamik, Wellenpaketdynamik, Dynamik jenseits der Born-Oppenheimer-Näherung, Dynamik offener Quantensysteme.

Computerchemie (auch Computergestützte Chemie oder Computational Chemistry)

Numerische Behandlung quantenchemischer und molekulardynamischer Probleme unter Verwendung von o.g. Methoden und Simulationen von Vielteilchensystemen (Statistik, Thermodynamik) und – im Rahmen der sog. **Chemoinformatik** – Behandlung chemischer Probleme wie Syntheseplanung, Bestimmung von Struktur-Eigenschafts/Aktivitätsbeziehungen sowie Wirkstoffentwicklung mittels spezieller mathematischer Verfahren, speziell daten- und informationsverarbeitender Verfahren.

Mathematische Chemie ^{a)}

Studium symmetriebedingter Eigenschaften von Molekülen und Festkörpern mittels Gruppen- und Darstellungstheorie, Bestimmung topologischer Indizes mittels Graphentheorie, Isomerenabzählung, Klassifizierung von Molekülen nach ihrer Knotenstruktur und von molekularen Aggregaten nach ihrer fraktalen Struktur, algebraische Behandlung der Quantentheorie von Molekülen, algebraische Modelle chemischer Reaktionen.

^{a)} Im Rahmen der molekularen theoretischen Chemie umfasst die mathematische Chemie die Methoden, die der direkten Lösung chemischer Probleme auf molekularer Ebene dienen ohne Rückgriff auf Methoden der vorgenannten Teildisziplinen (vgl. die unten angegebene Literatur zum Stichwort mathematische Chemie).

Diese Einteilung der molekularen theoretischen Chemie ist vergleichbar mit der Einteilung der theoretischen Physik in die Grunddisziplinen Mechanik, Elektrodynamik, Quantentheorie u.a. sowie die Disziplinen Computerphysik und mathematische Physik. Die angegebenen Disziplinen überschneiden sich teilweise, beispielsweise Quantenchemie und molekulare Dynamik in den Methoden; die für die numerische Auswertung quantenchemischer Methoden erforderlichen Algorithmen werden vielfach der Quantenchemie zugerechnet, nicht der Computerchemie. Die Lösung mancher Probleme profitiert von mehreren der Disziplinen, wie Fragestellungen der theoretischen Molekülspektroskopie zeigen. Die mathematische Chemie wird in ihrer Bedeutung für die theoretische Chemie bisweilen nicht ausreichend zur Kenntnis genommen, obwohl auch sie für die Chemie grundlegende Fragen behandelt.

Die theoretische Chemie auf molekularer Ebene kann mit weiteren Disziplinen der theoretischen Physik (z.B. der klassischen und Quantenelektrodynamik, Thermodynamik, Festkörpertheorie), der Mathematik, Biochemie und Medizin verknüpft werden. Sie lässt sich damit in eine allgemeine **Molekülwissenschaft** (molecular science) einbetten, die inzwischen die traditionellen Grenzen von Physik und Chemie überschritten und sich auf die biologischen, medizinischen und Materialwissenschaften ausgedehnt hat, auf Kristallographie und andere Gebiete wie molekulare Elektronik, Katalyse, Flüssigkeiten und Festkörper, Astrophysik und Astrochemie (vgl. die unten angegebene Ref. S. Wilson et al., Vol.1, pp.3-14). Erwähnt seien Disziplinen wie die molekulare Biochemie und molekulare Biophysik, die mathematische Biochemie und die Bioinformatik, die Gemeinsamkeiten mit den entsprechenden o.g. Fachgebieten haben. Spezielle Themen, deren Behandlung sich aus mehreren Teilgebieten einschließlich der in ihrer Effizienz inzwischen gesteigerten Rechenverfahren speist und die immer stärker in den Vordergrund rücken, betreffen **große Moleküle** wie Proteine und **Moleküle in materieller Umgebung** wie in Flüssigkeiten, auf Oberflächen oder in Kristallkäfigen. Bei beiden Themen spielen statistische und thermodynamische Methoden sowie Computersimulationen mit Monte-Carlo- oder Moleküldynamik-Verfahren eine entscheidende Rolle;

Zur Abgrenzung der theoretischen Chemie

Physikalische Chemie

Qualitative und quantitative Behandlung der Eigenschaften und des Verhaltens von makroskopischen Systemen wie Gasen, Flüssigkeiten, Festkörpern, Oberflächen, Polymeren und Clustern, vornehmlich mittels Methoden der chemischen Thermodynamik, Kinetik, Katalyse und Elektrochemie. Statistische Mechanik, die Theorie der Phasenübergänge, Markov-Prozesse, Datenverarbeitung und verwandte Gebiete bilden Brücken zwischen theoretischer und physikalischer Chemie.

Verwandte Disziplinen der Physik

Molekülphysik

Behandlung der Struktur und Dynamik von Molekülen sowie ihrer Wechselwirkung mit verschiedenartigen Umgebungen auf quantentheoretischer Grundlage und mittels experimenteller Methoden; die Disziplin stellt die Grundlagen für entsprechende Probleme der theoretischen Chemie bereit.

Chemische Physik

Mit der physikalischen Chemie vergleichbare Disziplin, die jedoch die physikalischen Prinzipien betont.

Hier werden zunächst einige ausgewählte Monographien/Lehrbücher und Sammelwerke angegeben, in denen die wichtigen Methoden und Rechenverfahren der genannten Disziplinen zusammengestellt und die mit ausführlichen Literaturverzeichnissen versehen sind. Spezielle Literatur wird in den weiteren Anmerkungen dieser Einleitung angegeben und danach zu den einzelnen Beiträgen des Sammelartikels.

Literatur und Nobelpreise

L. Zülicke, *Molekulare Theoretische Chemie – Eine Einführung*, Springer Spektrum, 2015. (Erstmalige Berücksichtigung der Breite der molekularen theoretischen Chemie in einem Lehrbuch durch ausführliche Darstellung der Grundlagen und Anwendungen der Quantenchemie, molekularen Dynamik und Computerchemie, jedoch ohne Themen der mathematischen Chemie.)

zur Quantenchemie

A. *Ausgewählte Monographien/Lehrbücher*

H. Hellmann, *Einführung in die Quantenchemie*, Deuticke, 1937. (Im gleichen Jahr auf Russisch und Deutsch erschienene erste Monographie zur Quantenchemie incl. Diskussion von Kernbewegungen; angesichts der bedeutenden Beiträge von Hellmann zur Quantenchemie Neuauflage mit biografischen Notizen von H. Hellmann jr., hrsg. von D. Andrae, Springer Spektrum, 2015.)

H. Eyring, J. Walter, G.E. Kimball, *Quantum Chemistry*, Wiley, 1944. (Klassisches Werk der Grundlagen)

H. Primas, U. Müller-Herold, *Elementare Quantenchemie*, 2. Aufl., Teubner, 1990. (Eine ‚mathematisch elementare, begrifflich moderne Einführung‘ mit kritischen Anmerkungen zur traditionellen Quantenchemie.)

I.N. Levine, *Quantum Chemistry*, 7th ed., Pearson, 2013. (Einschließlich ausführlicher Diskussion moderner Näherungsverfahren der Quantenchemie.)

L. Zülicke, loc. cit., S.1-216 (Teil 1: *Grundlagen*), S. 217-496 (Teil 2: *Chemische Bindung und Struktur*).

R. McWeeny, *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, 2nd ed., Academic Press, 1989. (Ausführliche Berücksichtigung moderner Methoden der Quantentheorie der Moleküle.)

W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd ed., Wiley-VCH, 2001.

- M. Reiher, A. Wolf, *Relativistic Quantum Chemistry: The Fundamental Theory of Molecular Science*, 2nd ed., Wiley, 2014.
- R.A. Evarestov, *Quantum Chemistry of Solids – LCAO Treatment of Crystals and Nanostructures*, 2nd ed., Springer, 2012.

B. Sammelwerke

- J. Grotendorst (Ed.), *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry*, 2nd ed., John von Neumann Institute for Computing (NIC), 2000.
- S. Wilson, P.F. Bernath, R. McWeeny (Eds.), *Handbook of Molecular Physics and Quantum Chemistry*, Vol.1: *Fundamentals*, Vol.2: *Molecular Electronic Structure*, Vol.3: *Molecules in the Physico-chemical Environment: Spectroscopy, Dynamics and Bulk Properties*, Wiley, 2003.
- P. Schwerdtfeger (Ed.), *Relativistic Electronic Structure Theory*, Part 1: *Fundamentals*, Part 2: *Applications*, Elsevier, 2002/2004.
- W. Liu (Ed.), *Handbook of Relativistic Quantum Chemistry*, Springer, 2017.

C. Nobelpreise [Zitate siehe www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates]

- L.C. Pauling, 1954, „for his research into the nature of the chemical bond and its application to the elucidation of the structure of complex substances“.
- R.S. Mulliken, 1966, „for his fundamental work concerning chemical bonds and the electronic structure of molecules by the molecular orbital method“.
- K. Fukui, R. Hoffmann 1981, “for their theories ... concerning the course of chemical reactions“.
- W. Kohn, 1998, „for his development of the density-functional theory“.
- J.A. Pople, 1998, „for his development of computational methods in quantum chemistry“ (siehe auch Nobelpreise für Computerchemie).

D. Zur Entwicklung der Quantenchemie

- K. Buttker, *Widersprüche der Entwicklung – Entwicklung der Widersprüche: Die Herausbildung der Quantenchemie im Blickfeld philosophischer Analyse*, VEB Dt. Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988.

zur molekularen Dynamik

A. Ausgewählte Monographien/Lehrbücher

- R.D. Levine, R.B. Bernstein, *Molekulare Reaktionsdynamik* (nach der Ausg. von 1989 aus dem Englischen von C. Schlier), Teubner, 1991.
- J.Z.H. Zhang, *Theory and Application of Quantum Molecular Dynamics*, World Scientific, 1999.
- D.J. Tannor, *Introduction to Quantum Mechanics – A Time-Dependent Perspective*, Univ. Science Books, 2007.
- V. May, O. Kühn, *Charge and Energy Transfer Dynamics in Molecular Systems*, 3rd ed., Wiley-VCH, 2011.
- L. Zülicke, loc. cit., S. 497-763 (Teil 3: *Molekulare Bewegungen und Prozesse*).

B. Sammelwerke

- V. Sundström (Ed.), *Femtochemistry and Femtobiology: Ultrafast Reaction Dynamics at Atomic-Scale Resolution*, Nobel Symposium 101, Imperial College Press, 1997. Darin pp. 80-318 :
J. Manz, *Molecular Wavepacket Dynamics: Theory for Experiments 1926-1996*.
- J. Manz, L. Wöste (Eds.), *Femtosecond Chemistry*, Vols. 1-2, VCH, 1995.
- R.E. Wyatt, J.Z.H. Zhang (Eds.), *Dynamics of Molecules and Chemical Reactions*, Dekker, 1996.
- M. Quack, F. Merkt (Eds.), *Handbook of High-Resolution Spectroscopy, Fundamentals and Theory*, Vols.1-3, Wiley, 2011.

C. Nobelpreise [Zitate siehe www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates]

- R.A. Marcus, 1992, „for his contributions to the theory of electron transfer reactions in chemical systems“.
- M. Karplus, M. Levitt, A. Warshel, 2013, „for the development of multiscale models for complex chemical systems ... [they] successfully developed methods that combined quantum and classical mechanics to calculate the course of chemical reactions using computers“ (siehe auch Nobelpreise für Computerchemie).

zur Computerchemie

A. Ausgewählte Monographien/Lehrbücher

- F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 3rd ed., Wiley, 2017.
- D. Marx, J. Hutter, *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*, Cambridge Univ. Press,

2009.

- L. Zülicke, loc. cit., S. 497-763 (Teil 4: *Modellierung und Simulation molekularer Systeme, Computerchemie* mit den Themen: Quantenchemische Modellierung molekularer Elektronenhüllen, molekulare Kraftfeldmodelle, Simulation von Vielteilchensystemen, Chemoinformatik, Chemodesign).
- N. Trinajstić, S. Nikolić, J.V. Knop, W.R. Müller, K. Szymanski, *Computational Chemical Graph Theory – Characterization, Enumeration and Generation of Chemical Structures by Computer Methods*, Ellis Horwood, 1991.

B. Sammelwerke

- P.v.R. Schleyer, N.L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P.A. Kollman, H.F. Schaefer III, P.R. Schreiner (Eds.), *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vols. 1-5, Wiley, 1998.
- J. Leszczynski (Ed.), *Handbook of Computational Chemistry*, Vols. 1-3, Springer, 2012.

- J. Gasteiger, T. Engel, (Eds.), *Chemoinformatics – A Textbook*, Wiley-VCH, 2003.
- J. Gasteiger (Ed.), *Handbook of Chemoinformatics – From Data to Knowledge in 4 Volumes*, Wiley-VCH, 2003.
- J.-L. Faulon, A. Bender (Eds.), *Handbook of Chemoinformatics Algorithms*, Chapman&Hall/CRC, 2010.

C. Nobelpreise [Zitate siehe www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates]

- J.A. Pople, 1998 (siehe auch Nobelpreise für Quantenchemie).
- M. Karplus, M. Levitt, A. Warshel, 2013 (siehe auch Nobelpreise für molekulare Dynamik).

zur mathematischen Chemie

Eine Fachencyklopädie der mathematischen Chemie existiert noch nicht. Zur Rolle der Mathematik in der Chemie siehe

- P.-O. Löwdin, *Mathematics in Chemistry and in Mathematical Chemistry*, *J. Math. Chem.* 4 (1990) 3-14.
- A.T. Balaban, *Reflections about Mathematical Chemistry*, *Found. Chem.* 7 (2005) 289-306.
- G. Restrepo, *To mathematize, or not to mathematize chemistry*, *Found. Chem.* 15 (2013) 185-197.

Zur Rolle der Mathematik in der Chemie vgl. die Sicht des Organikers I. Ugi und anderer in

- J. Bauer, E. Fontain, I. Ugi, *IGOR and RAIN – The First Mathematically Based Multi-purpose Problem-solving Computer Programs for Chemistry and their Use as Generators of Constitutional Formulas*, *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.* 27 (1992) 31-47.

Zu einer kurzen Einführung in Themen wie Fraktale, Knoten und klassische Größen in der Chemie siehe

- A. Amann, W. Gans, *Theoretical Chemistry en route to a Theory of Chemistry*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 268-276.

A. Ausgewählte Monographien/Lehrbücher

- H. Primas, *Chemistry, Quantum Mechanics and Reductionism*, 2nd ed., Springer, 1983. (Enthält Themen wie *Pioneer Quantum Mechanics and its Interpretation*, *Beyond Pioneer Quantum Mechanics*, *A Framework for Theoretical Chemistry*; Ziel einer algebraischen Quantentheorie ist unter anderem die Definition von „klassischen Observablen“ wie der „Chiralität“ mit den Eigenwerten ± 1 bei Anwendung auf die Energieeigenzustände chiraler Moleküle; vgl. dazu den Beitrag zur *Chiralität*.)

F.A. Cotton, *Chemical Applications of Group Theory*, 3rd ed., Wiley, 1990.

S. Fujita, *Symmetry and Combinatorial Enumeration in Chemistry*, Springer, 1991.

N. Trinajstić, *Chemical Graph Theory*, Vols. 1-2, CRC Press, 1983.

W.G. Rothschild, *Fractals in Chemistry*, Wiley, 1998.

H.-G. Bartel, [Diskrete] *Mathematische Methoden in der Chemie*, Spektrum Akad. Verlag, 1996.

A. Kerber, R. Laue, M. Meringer, C. Rücker, E. Schymanski, *Mathematical Chemistry and Chemoinformatics – Structure Generation, Elucidation and Quantitative Structure-Property Relationships*, de Gruyter, 2014.

B. Sammelwerke

N. Trinajstić (Ed.), *Mathematics and Computational Concepts in Chemistry*, Ellis Horwood/Wiley, 1985.

A. Amann, L. Cederbaum, W. Gans (Eds.), *Fractals, Quasicrystals, Chaos, Knots and Algebraic Quantum Mechanics*, Kluwer, 1988.

D. Avnir (Ed.), *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry – Surfaces, Colloids, Polymers*, Wiley, 1989.

P. Hansen, P. Fowler, M. Zheng (Eds.), *Discrete Mathematical Chemistry*, Am. Math. Soc. (Verlag), 2000. (Vol. 51 aus der Reihe DIMACS – Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science)

S.C. Basak, G. Restrepo, J.L. Villaveces (Eds.), *Advances in Mathematical Chemistry and Applications*, Vols. 1-2, Elsevier, 2015.

Weitere Literatur zu den Themen Symmetrie, Graphen, Knoten und Fraktale in der Chemie siehe unten.

C. *Nobelpreise* [Zitate siehe www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates]

J. Karle, H.A. Hauptman, 1985, „for their outstanding achievements in the development of direct methods for the determination of crystal structures“

[2] JENSEITS DER STANDARD-QUANTENCHEMIE

Allgemeines

H. Primas, loc. cit. (Enthält u.a. das Grundgerüst einer algebraischen Quantentheorie, die klassische Begriffe der Chemie wie Chiralität als Operatoren zu beschreiben gestattet.)

R. Berger, *Parity-Violation Effects in Molecules*, in: P. Schwerdtfeger, loc. cit., Part 2, pp. 188-288.

M. Schlosshauer, *Decoherence and the Quantum-to-Classical Transition*, 2nd ed., Springer, 2007.

E. Joos, H.D. Zeh, C. Kiefer, D. Giulini, J. Kupsch, I.-O. Stamatescu, *Decoherence and the Appearance of a Classical World in Quantum Theory*, 2nd ed., Springer, 2010. (Nach der Dekohärenztheorie wird die Entstehung klassischer Eigenschaften eines Quantensystems durch die Wechselwirkung mit der Umgebung hervorgerufen.)

Weitere Anmerkungen zu diesen Referenzen im Beitrag *Chiralität in der Chemie*.

Zum Problem der molekularen Struktur

R.G. Woolley, *Quantum Mechanical Aspects of the Molecular Structure Hypothesis*, Israel J. Chem. 19 (1980) 30-46.

P. Claverie, S. Diner, *The Concept of Molecular Structure in Quantum Theory: Interpretation Problems*, Israel J. Chem. 19 (1980) 54-81.

H. Primas, loc. cit., pp. 335-342: *Molecular structure as an asymptotic pattern*.

B.T. Sutcliffe, *Molecular Shape*, in: W. Gans, A. Amann, J.C.A. Boeyens (Eds.), *Fundamental Principles of Molecular Modeling*, Plenum Press, 1996, pp. 11-39.

A. Amann, *Can Quantum Mechanics Account for Chemical Structures?*, in: Gans, Amann, Boeyens, loc. cit., pp. 55-97.

Ausgewählte Untersuchungen zum Thema

1. Nach einer Mitteilung von M. Reiher konnte in den letzten Jahren, aufbauend auf den Ideen von Woolley, Primas, Sutcliffe und anderen Autoren, die zu ihrer Zeit keine numerischen Ergebnisse zur Untersuchung ihrer Konzepte erzielt haben, ein Programm entwickelt werden, das die Schrödingergleichung ohne Verwendung der Born-Oppenheimer-Näherung mit hoher Genauigkeit zu lösen gestattet. In nicht-relativistischer Näherung können damit Strukturen kleinerer Moleküle vorhergesagt werden. Im relativistischen Fall ergeben sich gesonderte Schwierigkeiten. Bisherige Ergebnisse finden sich in den Arbeiten:

E. Mátyus, J. Hutter, U. Müller-Herold, M. Reiher, *On the emergence of molecular structure*, Phys. Rev. A83 (2011) 052512 (1-5).

E. Mátyus, J. Hutter, U. Müller-Herold, M. Reiher, *Extracting elements of molecular structure from the all-particle wave function*, J. Chem. Phys. 135 (2011) 204302 (1-12).

E. Mátyus, M. Reiher, *Molecular structure calculations: A unified quantum mechanical description of electrons and nuclei using explicitly correlated Gaussian functions and the global vector representation*, J. Chem. Phys. 137 (2012) 024104 (1-17).

B. Simmen, E. Mátyus, M. Reiher, *Relativistic kinetic-balance condition for explicitly correlated basis functions*, J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys. 48 (2015) 245004 (1-13).

2. J. Manz et al. untersuchen dagegen mittels quantendynamischer Berechnungen die zeitliche Entwicklung von Kern- und Elektronendichten und entsprechenden Stromdichten und finden dabei (in nicht-relativistischer und Born-Oppenheimer-Näherung) das schwingende nicht-rotierende H_2^+ als pulsierende Quantenblase im Unterschied zur üblichen Betrachtung der Struktur als lineares oder hantelförmiges schwingendes Objekt:

J. Manz, J.F. Pérez-Torres, Y. Yang, *Vibrating H_2^+ ($^2\Sigma_g^+$, $JM = 00$) Ion as a Pulsating Quantum Bubble in the Laboratory Frame*, J. Phys. Chem A 118 (2014) 8411-8425.

[3] CHIRALITÄT IN DER CHEMIE

Siehe den Beitrag zur *Chiralität* in diesem Artikel.

[4] GRUPPEN- UND DARSTELLUNGSTHEORIE IN DER CHEMIE

Symmetriegruppen und ihre Darstellungen sind in der Chemie (wie in der Physik) von grundsätzlicher und weitreichender Bedeutung. Molekulare Gleichgewichtsstrukturen werden mittels *Punktgruppen* klassifiziert, Molekülorbitale, Kernschwingungsfunktionen und Wellenfunktionen nach den irreduziblen Darstellungen dieser Gruppen. Die Darstellungen sind von großem Nutzen in der Spektroskopie (Auswahlregeln), Quantenchemie (Integralberechnungen), Ligandenfeldtheorie (Aufspaltung von Elektronentermen in symmetrischer Umgebung, Jahn-Teller-Effekt), Reaktionstheorie (Korrelationsdiagramme, Woodward-Hoffmann-Regeln). Die Bändertheorie von Festkörpern auf der Basis von *Raumgruppen* und ihren Darstellungen, die Analyse von Röntgenstrukturen und Tensoreigenschaften von Kristallen sind weitere Beispiele für die Kraft von Symmetriebetrachtungen.

Permutationsgruppen, speziell die symmetrische Gruppe, und die *unitäre Gruppe* sind ebenfalls von großer Bedeutung für die Chemie. Permutationsgruppen werden verwendet bei der Konstruktion von Mehr-elektronenfunktionen, zur Abzählung von Isomeren und Spinisomeren, für die Beschreibung typischer Probleme der dynamischen Stereochemie wie Umlagerungsreaktionen. Diese Gruppen dienen auch – in Verallgemeinerung der Punktgruppen – der Untersuchung nicht-starrer Moleküle mit identischen Atomen und der NMR-Spektren von Molekülen mit magnetisch äquivalenten Kernen. Die unitäre Gruppe spielt beispielsweise für effiziente Algorithmen zur Berechnung von Matrixelementen bei der Verwendung von Konfigurationenüberlagerungen (CI-Ansätzen) der Quantenchemie eine wichtige Rolle.

Die algebraische Analyse physikalischer Eigenschaften von Molekülen in Abhängigkeit von Art und Verteilung der Substituenten auf ein Molekülgerüst – von zentralem Interesse in der Chemie und mit dem Ziel von Näherungsansätzen und deren semiempirischem Nutzen – profitiert ebenfalls von Symmetriebetrachtungen. Die numerische Quantenchemie kann solche Einsichten allenfalls exemplarisch vermitteln, da für sie jedes Molekül ein Spezialproblem darstellt.

Literatur

Gruppen- und Darstellungstheorie

Grundlagen und Anwendungen auf Atome und Moleküle

E.P. Wigner, *Group Theory and its Application to the Quantum Mechanics of Atomic Spectra*, Academic Press, 1959.

V. Heine, *Group Theory in Quantum Mechanics – An Introduction to its Present Usage*, Pergamon Press, 1960.

M. Hamermesh, *Group Theory and its Application to Physical Problems*, Addison-Wesley, 1962.

M. Tinkham, *Group Theory and Quantum Mechanics*, McGraw-Hill, 1964.

R. McWeeny, *Symmetry – An Introduction to Group Theory and its Applications*, Pergamon Press, 1963.

S.L. Altmann, P. Herzig, *Point-Group Theory Tables*, Oxford Univ. Press, 1994.

Nach einer systematischen Reform der traditionellen Darstellungstheorie werden Punkt- und Raumgruppen, die Permutationsgruppe und unitäre Gruppen sowie die Drehgruppe einschließlich ihrer Darstellungen behandelt in

J.-Q. Chen, J. Ping, F. Wang, *Group Representation Theory for Physicists*, 2nd ed., World Scientific, 2002.

Symmetrie und molekulare Struktur

F.A. Cotton, *Chemical Applications of Group Theory*, Wiley, 1990³ (1963¹).

R.L. Flurry, Jr., *Symmetry Groups – Theory and Chemical Applications*, Prentice Hall, 1980.

G.S. Ezra, *Symmetry Properties of Molecules*, Springer, 1982.

D. Steinborn, *Symmetrie und Struktur in der Chemie*, VCH, 1993.

Symmetrie und Spektroskopie

Klassische Texte

G. Herzberg, *Molecular Spectra and Molecular Structure*, Vol. I – Spectra of Diatomic Molecules, 2nd ed., 1950, Vol. II – Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules, 1945, Vol. III – Electronic Spectra and Electronic Structure of Polyatomic Molecules, 1966, Van Nostrand Reinhold; Nachdrucke, teilweise mit Korrekturen und Zusätzen, Krieger Publ., 1989-1991.

E.B. Wilson, Jr., J.C. Decius, P.C. Cross, *Molecular Vibrations – The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*, McGraw-Hill, 1955.

Ferner

J.C. Donini (Ed.), *Recent Advances in Group Theory and Their Application to Spectroscopy*, Plenum Press, 1979; darin S. 249-328: R.L. Flurry, Jr., T.H. Siddall III, *Group Theory and the NMR Problem*.

W.G. Harter, *Principles, Symmetry, Dynamics, and Spectroscopy*, Wiley, 1993.

Berücksichtigung der Permutations(inversions)symmetrie

D. Papoušek, M.R. Aliev, *Molecular Vibrational-Rotational Spectra – Theory and Applications of High Resolution Infrared, Microwave and Raman Spectroscopy of Polyatomic Molecules*, Elsevier, 1982.

P.R. Bunker, P. Jensen, *Molecular Symmetry and Spectroscopy*, 2nd ed., NRC Res. Press, 2006.

Bunker/Jensen, Papoušek/Aliev und Ezra verwenden einen "permutational approach", zurückgehend auf J.T. Hougen und H.C. Longuet-Higgins, indem als Symmetriegruppe eines Moleküls nicht die molekulare Punktgruppe – als Gruppe der geometrischen Gleichgewichtskonfiguration –, sondern die sog. molecular symmetry group oder Permutations(inversions)gruppe gewählt wird, die – als Untergruppe der vollständigen Symmetriegruppe des Hamiltonoperators – die Permutationen identischer Kerne und ggf. die Inversion enthält. So können Effekte der molekularen Rotation und des Tunnelns nicht-starrer Moleküle (wie des Inversionstunnelns von NH₃) berücksichtigt werden; dazu beispielsweise

T. Grohmann, M. Leibscher, *Quantum-dynamical consequences of the permutation symmetry of methyl groups*, J. Chem. Phys. 132 (2010) 234301, 1-14.

Spektrenerzeugende oder dynamische Gruppen

F. Iachello, R.D. Levine, *Algebraic Theory of Molecules*, Oxford Univ. Press, 1995.

J. Paldus, *Dynamical Groups*, in: G.W.F. Drake, *Handbook of Atomic, Molecular, and Optical Physics*, Springer, 2006, pp. 87-100.

Symmetrie und Komplexverbindungen

H.L. Schläfer, G. Gliemann, *Einführung in die Ligandenfeldtheorie*, Akad. Verlagsges., 1967.

W. Haberditzl, *Komplexverbindungen* (Quantenchemie, Ein Lehrgang, Bd.4), Hüthig, 1979.

Symmetrie und molekulare Eigenschaften

E. Ruch, A. Schönhofer, *Theorie der Chiralitätsfunktionen*, Theor. Chim. Acta 19 (1970) 225-287.

E. Ruch, *Algebraic Aspects of the Chirality Phenomenon in Chemistry*, Acc. Chem. Res. 5 (1972) 49-56.

C.A. Mead, *Permutation Groups, Symmetry and Chirality in Molecules*, Top. Curr. Chem. 49 (1974) 1-88.

D. Haase, *Cluster expansion of molecular tensor properties: electric dipole moments of methane derivatives*, Chem. Phys. 161 (1991) 403-418.

Symmetrie und Festkörper

C.J. Bradley, A.P. Cracknell, *The Mathematical Theory of Symmetry in Solids – Representation theory for point groups and space groups*, Clarendon Press, 1972.

W.A. Wooster, *Tensors and group theory for the physical properties of crystals*, Clarendon Press, 1973.

S.L. Altmann, *Band Theory of Solids: An Introduction from the Point of View of Symmetry*, Clarendon Press, 1994.

Symmetrie und Stereochemie (siehe auch die Literatur zur Permutationsgruppe)

S. Fujita, *Symmetry and Combinatorial Enumeration in Chemistry*, Springer, 1991.

J. Brocas, M. Gielen, R. Willem, *The Permutational Approach to Dynamic Stereochemistry*, McGraw-Hill, 1983.

Symmetrie und Reaktionen (siehe auch Brocas et al.)

R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, 1970.

E.A. Halevi, *Orbital Symmetry and Reaction Mechanism – The OCAMS View*, Springer, 1992.

Spezielle Gruppen in der Chemie

A. Die Permutationsgruppe

J. Hinze (Ed.), *The Permutation Group in Physics and Chemistry*, Springer, 1979.

R. Pauncz, *The Symmetric Group in Quantum Chemistry*, CRC Press, 1995.

B. Die unitäre Gruppe

J. Hinze (Ed.), *The Unitary Group for the Evaluation of Electronic Energy Matrix Elements*, Springer, 1981.

F.A. Matsen, R. Pauncz, *The Unitary Group in Quantum Chemistry*, Elsevier, 1986.

C. Kurze Einführung

S. Wilson, *The Symmetric Group*, in: S. Wilson et al., loc. cit., Vol.1, pp. 369-379; id., *The Unitary Group*, ibid., pp. 380-389.

Aktuelles

Zu einigen aktuell verwendeten gruppentheoretischen Methoden in der theoretischen Chemie siehe

D. Andrae (Ed.), *Workshop on Theoretical Chemistry: Advanced Group Theoretical Methods in Theoretical Chemistry*, Febr. 2016, <http://www.ptc.tugraz.at/wtc-mariapfarr/wtc-data2016/>; enthält folgende Beiträge mit ausführlichen Literaturangaben:

A. Alijah, *Symmetry Groups and Quantum Dynamics of Rigid and Non-Rigid Molecules*,

D. Andrae, *Permutation Groups in the Study of Complete Classes of Compounds*,

T. Fleig, *Finite Double Groups, Lie Groups and the Structure of Matter*,

V. Staemmler, *Electronic Structure and Symmetry in Periodic Systems*,

P.G. Szalay, *Permutation and Unitary Symmetries of Many-Electron Wavefunctions*.

Zu hier nicht angesprochenen Themen wie dem der *Quasikristalle* und der Verwendung von *Quaternionen* siehe beispielsweise R.B. King, *Symmetry in Chemistry*, in: R.v.R. Schleyer et al., loc. cit., Vol.4, 2915-2929.

[5] GRAPHENTHEORIE IN DER CHEMIE

Siehe den gleichnamigen Beitrag in diesem Artikel.

[6] KNOTEN UND FRAKTALE IN DER CHEMIE

L. Amann, L. Cederbaum, W. Gans (Eds.), *Fractals, Quasicrystals, Chaos, Knots and Algebraic Quantum Mechanics*, Kluwer, 1988.

C.C. Adams, *Das Knotenbuch – Einführung in die mathematische Theorie der Knoten* (aus dem Amerikanischen von H. Gollek), Spektrum Akad. Verl., 1995, Kap.7: Biologie, Chemie und Physik.

D. Andrae, *Molecular knots, links, and fabrics: prediction of existence and suggestion of a synthetic route*, New J. Chem. 30 (2006) 873-882.

T. Castle, M.E. Evans, S.T. Hyde, *Ravels: knot-free but not free. Novel entanglements of graphs in 3-space*, New J. Chem. 32 (2008) 1484-1492. (Außer Knoten und Verschlingungen (knots and links) könnten sich auch andere topologische Objekte als Molekülstrukturen „realisieren“ lassen.)

R.S. Forgan, J.-P. Sauvage, J.F. Stoddart, *Chemical Topology: Complex Molecular Knots, Links, and Entanglements*, Chem. rev. 111 (2011) 5434-5464.

D.W. Sumners, *DNA Knots: Theory and Experiments*, Progress Theor. Phys. Suppl. 191 (2011) 1-19.

- L. Avnir (Ed.), *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry – Surfaces, Colloids, Polymers*, Wiley, 1989.
- A. Blumen, H. Schnörrer, *Fraktale und hierarchische Modelle in der Polymerforschung*, Angew. Chem. 102 (1990) 158-170.
- L. Ainsworth, *Cells go fractal – Mathematical patterns rule the behavior of molecules in the nucleus*, published online 4 September 2009, doi: 10.1038/news.2009.880.
- D. Nieckarz, P. Szabelski, *Simulation of the self-assembly of simple molecular bricks into Sierpiński triangles*, Chem. Commun. 50 (2014) 6843-6845.
- J. Shang, Y. Wang, M. Chen, J. Dai, X. Zhou, J. Kuttner, G. Hilt, X. Shao, J.M. Gottfried, K. Wu, *Assembling molecular Sierpiński triangle fractals*, Nature Chem. 7 (2015) 389-393. (Zitat: “Such a series of molecular STs is the first molecular fractal family achieved by a molecular self-assembly at surfaces.”)X.
- Zhang, N. Li, L. Liu, G. Gu, C. Li, H. Tang, L. Peng, S. Hou, Y. Wang, *Robust Sierpiński triangle fractals on symmetry-mismatched Ag(100)*, Chem. Commun. 52 (2016) 10578-10581.

[7] GROSSE MOLEKÜLE

Siehe den Beitrag über *Proteinfaltung* in diesem Artikel.

Zur Einführung siehe F. Jensen, loc. cit., pp.446-475 (*Simulation Techniques*). Vgl. auch C. Peter, *Multiskalensimulation von Bio- und Biomaterialsystemen*, Nachr. Chem. 65 (2017) 345-347.

Weitere Anmerkungen und Literaturangaben von Bettina.G. Keller, FU Berlin:

Die chemischen Eigenschaften großer Moleküle werden häufig durch ihre Konformationsdynamik bestimmt. Diese Dynamik ist experimentell allerdings nur schwierig aufzuklären. Atomistische molekulardynamische (MD) Simulationen haben sich als wertvolles Komplement zu strukturchemischen Experimenten etabliert. Inzwischen können MD-Simulationen für Systeme mit mehr als einer Million Atome durchgeführt werden (wobei in der Regel Lösungsmittelmoleküle explizit dargestellt werden). Die Herausforderung, vor der die theoretische Chemie steht, ist daher nicht mehr unbedingt die eigentliche Durchführung der Simulation, sondern die statistische Analyse des resultierenden hochdimensionalen Datensatzes. Zunächst kann man MD-Simulationen als eine Methode auffassen, die die Boltzmannverteilung im Konformationsraum abtastet. Um diese hochdimensionale Funktion verständlich zu machen und daraus chemische Konzepte abzuleiten, haben sich **Clusteralgorithmen** und Algorithmen zur **Dimensionsreduktion** wie die Hauptkomponentenanalyse oder Diffusion-Map-Ansätze als nützlich erwiesen. Auf die Frage, über welche Pfade und Zwischenzustände eine Konformation in die andere übergeht, können Methoden zum Auffinden von **Reaktionskoordinaten** Aufschluss geben. Schließlich kann man mittels der MD-Daten auch Modelle parametrisieren, die die Dynamik im kompletten Konformationsraum wiedergeben. Insbesondere **Markov-Modelle**, bei denen die Konformationsdynamik als Sprungprozess zwischen disjunkten konformationellen Zuständen angenähert wird, sind auf diesem Gebiet seit einigen Jahren von großem Nutzen. Kürzlich wurden **variationelle Markov-Modelle** vorgestellt. Hierbei macht man sich zu Nutze, dass der zu Grunde liegende Operator (Transferoperator) sowohl selbst-adjungiert ist als auch ein beschränktes Eigenwertspektrum hat. Damit kann man ein Variationsprinzip für diesen Operator formulieren und die Dynamik bezüglich eines beliebigen Basissatzes diskretisieren. Diese Herangehensweise erlaubt es, deutlich genauere Modelle der Konformationsdynamik zu konstruieren.

Dimensionsreduktion und Clusteralgorithmen

- A. Amadei, A.B.M. Linssen, H.J.C. Berendsen, *Essential Dynamics of Proteins*, Proteins: Struct., Func., Genetics, 17 (1993), 412-425.
- O.F. Lange, H. Grubmüller, *Full correlation analysis of conformational protein dynamics*, Proteins: Struct., Func., Bioinf., 70 (2008), 1294–1312.
- A. Altis, M. Otten, P. H. Nguyen, R. Hegger, G. Stock, *Construction of the free energy landscape of biomolecules via dihedral angle component analysis*, J. Chem. Phys. 128 (2008), 245102.
- J. Shao, S.W. Tanner, N. Thompson, T.E. Cheatham III, *Clustering Molecular Dynamics Trajectories: 1. Characterizing the Performance of Different Clustering Algorithms*, J. Chem. Theory Comput. 3 (2007), 2312–2334.
- B. Keller, X. Daura, W.F. van Gunsteren, *Comparing geometric and kinetic cluster algorithms for molecular simulation data*, J. Chem. Phys. 132 (2010), 074110.
- P. Das, M. Moll, H. Stamati, L.E. Kaviraki, C. Clementi, *Low-dimensional, free-energy landscapes of protein-folding reactions by nonlinear dimensionality reduction*, Proc. Nat. Acad. Sci USA 103 (2006), 9885–9890.
- A.L. Ferguson, A.Z. Panagiotopoulos, I.G. Kevrekedis, P.G. Debenedetti, *Nonlinear dimensionality reduction in*

molecular simulation: The diffusion map approach, Chem. Phys. Lett. 509 (2011), 1-11.
G.A. Tribello, M. Ceriotti, M. Parrinello, *Using sketch-map coordinates to analyze and bias molecular dynamics simulations*, Proc. Nat. Acad. Sci USA 109 (2012), 5196–5201.

Reaktionskoordinaten

P.G. Bolhuis, C. Dellago, D. Chandler, *Reaction coordinates of biomolecular isomerization*, Proc. Nat. Acad. Sci USA 97 (2000), 5877–5882.
P.G. Bolhuis, D. Chandler, C. Dellago, P.L. Geissler, *Transition path sampling: Throwing ropes over rough mountain passes, in the dark*, Annu. Rev. Phys. Chem. 53 (2002), 291-318.
A. K. Faradjian, R. Elber, *Computing time scales from reaction coordinates by milestoning*, J. Chem. Phys. 120 (2004), 10880.
R.B. Best, G. Hummer, *Reaction coordinates and rates from transition paths*, Proc. Nat. Acad. Sci USA 102 (2004), 6732–6737.

Markov state models – Theoretische Grundlagen

C. Schütte, W. Huisinga, P. Deuffhard, *Transfer Operator Approach to Conformational Dynamics in Biomolecular Systems*, ZIB Report (1999)
W.C. Swope, J.W. Pitera, *Describing Protein Folding Kinetics by Molecular Dynamics Simulations. 1. Theory*, J. Phys. Chem. B. 108 (2004), 6571-6581.
J.D. Chodera, N. Singhal, V.S. Pande, K.A. Dill, W.C. Swope, *Automatic discovery of metastable states for the construction of Markov models of macromolecular conformational dynamics*, J. Chem. Phys. 126 (2007), 155101.
N.-V. Buchete, G. Hummer, *Coarse master equations for peptide folding dynamics*, J. Phys. Chem. B. 112 (2008), 6057-6069.
J.-H. Prinz, H. Wu, M. Sarich, B. Keller, M. Senne, M. Held, J.D. Chodera, C. Schütte, F. Noé, *Markov models of molecular kinetics: Generation and validation*, J. Chem. Phys. 134 (2011), 174105

Variationelle Markov-Modelle

F. Nüske, B.G. Keller, G. Pérez-Hernández, A.S.J.S. Mey, F. Noé, *Variational Approach to Molecular Kinetics*, J. Chem. Theory Comput. 10 (2014), 1739–1752.
F. Vitalini, F. Noé, B.G. Keller, *A Basis Set for Peptides for the Variational Approach to Conformational Kinetics*, J. Chem. Theory Comput. 10 (2014), 1739–1752.
C.R. Schwantes, V.S. Pande, *Modeling Molecular Kinetics with tICA and the Kernel Trick*, J. Chem. Theory Comput. 11 (2015), 600-608.
G. Pérez-Hernández, F. Paul, T. Giorgino, G. de Fabritiis, F. Noé, *Identification of slow molecular order parameters for Markov model construction*, J. Chem. Phys. 139 (2013), 015102.
O. Lemke, B.G. Keller, *Density-based cluster algorithms for the identification of core sets*, J. Chem. Phys. 145 (2016), 164104.

[8] MOLEKÜLE IN MATERIELLER UMGEBUNG

Siehe den Beitrag *Moleküle in Lösungsmitteln* in diesem Artikel.

Zur Einführung siehe beispielsweise

I.N. Levine, loc. cit., pp.510-518 (*Solvent Effects*) and pp.648-652 (*Empirical and Semiempirical Treatments of Solvent Effects*).

F. Jensen, loc. cit., pp. 475-486 (*Solvation Models*).

In Ergänzung der Literatur zum Thema *Große Moleküle* siehe auch

M. Heyden, *Biomoleküle im Kontext ihrer molekularen Umgebung*, Forschungsbericht Chemie 2015 – Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, <https://www.mpg.de/8908322/JB> .

Zur Wechselwirkung von Molekülen mit materieller und elektromagnetischer Umgebung vgl. Anmerkungen und Literatur im Beitrag *Chiralität*. Grundsätzliches dazu auch in

B.T. Sutcliffe, *The Molecule and Its Environment*, in: W. Gans, J.C.A. Boeyens, *Intermolecular Interactions*, Plenum Press, 1998.

[9] CHEMOINFORMATIK

Siehe den Beitrag über *Syntheseplanung* in diesem Artikel.

Zur Einführung siehe beispielsweise L. Zülicke, loc. cit., S. 931-950 (Kap. 20: *Chemoinformatik und Chemodesign*). Weitere Literatur siehe unter Ref.[1] zum Stichwort: *Literatur zur Computerchemie*.

Die Aktualität der Themen *Syntheseplanung* und *Wirkstoffentwicklung* wird durch folgende Publikationen unterstrichen:

M.H.S. Segler, M.P. Waller, *Modelling Chemical Reasoning to Predict Reactions*, <https://arxiv.org/abs/1608.07117>, 25. Aug. 2016.

M. Segler, M. Preuß, M.P. Waller, *Towards "AlphaChem": Chemical Synthesis Planning with Tree Search and Deep Neural Network Policies*, <https://arxiv.org/abs/1702.00020>, 31. Jan. 2017.

Siehe auch den Bericht in den Chemical & Engineering News (c&en):

J. Kemsley, E.K. Wilson, R. Mullin, *New directions for machine learning – Algorithms that have changed daily life move into the lab*, c&en 95(4) (23. Jan. 2017) 28.

E.K. Wilson, *Chemists pin hopes on deep learning for drug discovery – Pharma scientists are exploring what the algorithm behind voice and face recognition can do for chemistry*, c&en 95(4) (23. Jan. 2017) 29-30.

R. Mullin, *Pharma partnership applies deep learning to very big data – GlaxoSmithKline teams with government labs on computational models for drug discovery*, c&en 95(4) (23. Jan. 2017) 31-32.

J. Kemsley, *Chemists turn to machine learning to get the most out of data – Publishers and others apply standard artificial intelligence techniques to synthesis planning and education*, c&en 95(4) (23. Jan. 2017) 33-34.

Zur Syntheseplanung siehe ferner das Programmpaket *Chematica* von Grzybowski Scientific Inventions (GSI), gegründet von B.A. Grzybowski. Informationen unter <http://chematica.net/#/>.

Zu speziellen Fragen der Beziehung zwischen diskreter Mathematik und Chemoinformatik siehe den in Ref. [1], Abschnitt „Literatur zur mathematischen Chemie“, zitierten Sammelband von Hansen et al. Dort finden sich Beiträge wie

A. Kerber, R.Laue, T. Wieland, *Discrete Mathematics for Combinatorial Chemistry*, loc. cit., 225-234.

DANKSAGUNG

Für zahlreiche Anmerkungen und Literaturangaben bezüglich der in Klammern angegebenen Themenkomplexe danke ich Privatdozent D. Andrae, Freie Universität (FU) Berlin, [4,6], Junior-Professorin B. G. Keller, FU Berlin, [7], und den Professoren M. Gottfried, Philipps-Universität Marburg, [6], J. Manz, FU Berlin/Shanxi University, [1,2], M. Reiher, ETH Zürich, [2,9], und P. Schwerdtfeger, Massey University Auckland, [3]. Mein besonderer Dank gilt J. Manz für viele hilfreiche Kommentare.

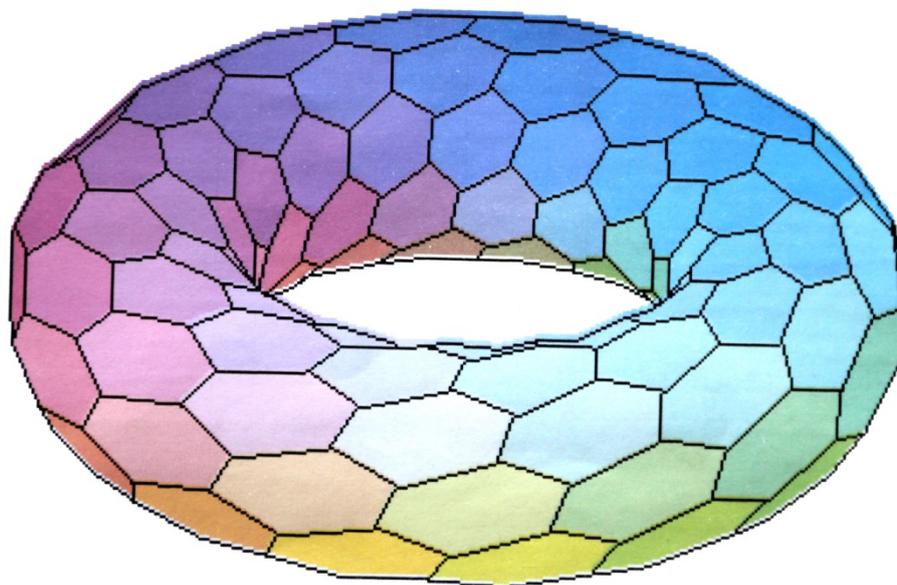
Graphentheorie in der Chemie

Hans-Georg Bartel, Peter E. John

[10 A] Zu Inhalt, Aufgaben und Möglichkeiten der Graphentheorie im Zusammenhang mit der Chemie

Die Interpretation von Molekülformeln als (ungerichtete) Graphen (Atome bzw. Atomgruppen als Ecken oder Knotenpunkte, Bindungen als Kanten) und von Reaktionsschemata als (gerichtete) Graphen (Start- und Zielknotenpunkt) ermöglicht die ertragreiche Anwendung zahlreicher Methoden der Graphentheorie⁽¹⁻⁸⁾ auf Probleme der Chemie. Zur Darstellung der Geschichte der Graphentheorie bis 1936 sei auf⁽⁹⁾ verwiesen. Hier sollen einige Anwendungsbereiche genannt werden.

Beginnen wir zunächst mit der Einführung von Maßzahlen, den topologischen Indizes^(8, 10-14) (kurz: TI, auch als graphentheoretische Indizes, topologische Deskriptoren bekannt) für semiempirische Struktur-Eigenschafts-Beziehungen. Unter einem TI eines Graphen wird eine (reelle) Zahl verstanden, welche aus der Struktur des Graphen abgeleitet wird. Dabei kommt es darauf an, dass für den TI sowohl lokale wie auch globale Eigenschaften des Graphen berücksichtigt werden und dass der TI sich möglichst einfach berechnen lässt. Bisher ist eine große Anzahl von TI bekannt⁽¹⁴⁾, von denen hier drei vielseitig genutzte Indizes genannt seien: der *Randić-Index* (1975, auch als *connectivity index*, *branching index* bezeichnet), der *Balaban distance connectivity index* (1982) und der *Hosoya-Z-Index* (1971). Mit diesen Indizes ist es möglich, viele physiko-chemische Eigenschaften, biologische und toxikologische Aktivitäten von Molekülen, Resonanzenergien und Bindungsabstände bzw. Bindungsordnungen organischer Verbindungen (mit und ohne Hetero-Atom) recht gut zu beschreiben.



Seit 1980 wurden verstärkt ungesättigte aromatische Kohlenwasserstoffe mittels graphentheoretischer Methoden untersucht⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. So sind zunächst einfach handhabbare und effektive Algorithmen zur Berechnung der Anzahl von Kekulé-Strukturen (und der Pauling'schen Bindungsordnungen) für benzenoide Kohlenwasserstoffe (cata- und perikondensiert) publiziert worden. Mit der Synthese des Buckminsterfullerens (C₆₀, H. W. Kroto) begann nach 1990 ein stürmischer Aufschwung der Kohlenstoffchemie (Fullerene, Nanotuben und toroidale Strukturen). Zur Untersuchung dieser (mitunter doch recht großen) Moleküle erwies sich die Hückel-Methode als guter theoretischer Zugang. Sie ist für die Anwendung graphentheoretischer Hilfsmittel insbesondere für größere Moleküle günstig, da zwischen der Hückel-Matrix eines Moleküls und der Adjazenzmatrix des dem Molekül entsprechenden Graphen ein eindeutiger Zusammenhang besteht. Dieser gestattet es, den Eigenwerten/Eigenvektoren der Adjazenzmatrix bzw. des Graphen die Elektronenergien/Molekülorbitale des gegebenen Moleküls zuzuordnen. Unter Ausnutzung der Struktur des Moleküls ist es somit möglich, die Berechnungen mit Hilfe von geeigneten Algorithmen drastisch zu reduzieren.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass auch Heteroatome mit speziellen Gewichten berücksichtigt werden können. Dabei kann die Rechnung mitunter umfangreicher werden. Mit den ermittelten Größen ist es nun möglich, signifikante Voraussagen über Eigenschaften von Fullerenen, Nanotuben und toroidalen Kohlenstoffstrukturen (s. Abb.) zu erhalten. Auf diesem Gebiet hat P. W. Fowler⁽²⁰⁾ (Universität Sheffield) in Zusammenarbeit mit vielen international bekannten Kollegen einen sehr großen Beitrag geleistet. Ebenso wurden mit Hilfe der Graphentheorie erfolgreich molekulare Umlagerungen⁽²¹⁾ untersucht.

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Graphentheorie findet man in der Chemoinformatik⁽²²⁻²³⁾. Sie gestattet es unter anderem, die Syntheseplanung sowie die Wirksamkeit von Arzneimitteln computergestützt durchzuführen bzw. zu prüfen. Sie erstellt Datenbanken, in denen Stoffe nach entsprechenden Gesichtspunkten gespeichert werden. Das wiederum ist z. B. für die Arzneimittelforschung interessant.

Untersuchungen zur Reaktionskinetik⁽²⁴⁻²⁹⁾ müssen ebenfalls erwähnt werden. Hierbei wird zunächst einem Reaktionsgraphen ein gerichteter Graph zugeordnet, wobei dessen gerichteten Gerüste¹⁾ interessant sind. Jedem Gerüst wird eine Gleichung zugeordnet. Mit Hilfe dieser Gleichungen und bekannter Maßzahlen für entsprechende Teilreaktionen kann, nach geeigneter Normierung, die gesuchte kinetische Größe berechnet werden.

Abschließend sei auf das Programm MOLGEN⁽³⁰⁾ verwiesen, welches zu einer gegebenen molekularen Summenformel alle Strukturformeln ermittelt. Dabei kann die An- bzw. Abwesenheit von Teilstrukturen berücksichtigt werden, so dass dieses Programm für den theoretisch arbeitenden Chemiker in Forschung und Industrie gleichermaßen von Interesse ist.

Literatur

- (1) Bartel, H-G.: Mathematische Methoden in der Chemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford 1996
- (2) Bonchev, D. and D. H. Rouvray: Chemical Graph Theory, Introduction and Fundamentals, Abacus Press, Gordon and Beach Science Publishers, New York – Philadelphia [u. a.] 1990
- (3) Clark, J. und D. A. Holton: Graphentheorie, Grundlagen und Anwendungen, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg – Berlin – Oxford 1994
- (4) Cvetković, D. M., M. Doob and H. Sachs: Spectra of Graphs, Theory and Applications, 3rd revised and enlarged edition, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg – Leipzig 1995
- (5) Dimitriev, I. S.: Moleküle ohne chemische Bindungen? Topologie, Graphentheorie und Struktur der Moleküle, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1982
- (6) Gutman, I. and O. E. Polansky: Mathematical Concepts in Organic Chemistry, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg [u. a.] 1986
- (7) König, D.: Theorie der endlichen und unendlichen Graphen, Mit einer Abhandlung von L. Euler, Teubner-Archiv zur Mathematik (H. Sachs, Hrsg.), BSB B. G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig 1986
- (8) Trinajstić, N.: Chemical Graph Theory (2 Vols.), Chemical Rubber Co. Press, Boca Raton, Florida, 1983
- (9) Biggs, N. L., E. K. Lloyd and R. J. Wilson: Graph Theory 1736 – 1936, Oxford, University Press, 1976
- (10) Bonchev, D.: Information Theoretic Indices for Characterization of Chemical Structures, Research Studies Press, Chichester, U. K., 1983
- (11) Diudea, M. V. (Ed): QSPR/QSAR Studies by Molecular Descriptors, Nova, Huntington, N. Y., 2001
- (12) Kier, L. B. and L. H. Hall: (i) Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research, Acad. Press, New York 1976, (ii) Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis, Research Studies Press, Letchworth, U. K., 1986

- (13) Li, X. and I. Gutman, Mathematical Aspects of Randić-Type Molecular Structure Descriptors, Mathematical Chemistry Monographs No.1, Kragujevac, 2006.
- (14) Todeschini, R. and V. Consonni: Handbook of Molecular Descriptors, WILEY-VCH, Weinheim [u. a.] 2000
- (15) Fowler, P. W. and D. E. Manolopoulos: An Atlas of Fullerene, Clarendon Press, Oxford 1995
- (16) Gutman, I and S. J. Cyvin: Introduction to the Theory of Benzenoid Hydrocarbons, Springer-Verlag, Berlin [u. a.] 1989
- (17) Gutman, I and S. J. Cyvin (Eds.): Advances in the Theory of Benzenoid Hydrocarbons, In: Topics in Current Chemistry 153, Springer-Verlag, Berlin [u. a.] 1990
- (18) Hansen, P., P. Fowler and M. Zheng (Eds.): Discrete Mathematical Chemistry, DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, Volume 51, 2000
- (19) Zander, M.: Polycyclische Aromaten, Kohlenwasserstoffe und Fullerene, B. G. Teubner, Stuttgart 1995
- (20) https://www.sheffield.ac.uk/chemistry/staff/profiles/patrick_fowler
- (21) Plath, P. J.: Diskrete Physik molekularer Umlagerungen, Teubner-Texte zur Physik, B. G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig 1988 (Verbandsstruktur chemischer Reaktionen, molekulare Ordnungsstrukturen)
- (22) Gasteiger J. and T. Engel (Eds.): Chemoinformatics: A Textbook, John Wiley & Sons, Wiley-VCH, Weinheim 2003
- (23) Leach, A. R. and V.J. Gillet: An Introduction to Chemoinformatics, Kluwer Academic Publishers, 2003
- (24) Bisswanger, H.: Enzymkinetik Theorie und Methoden, 2. Auflage, VCH ,Weinheim [u. a.] 1994
- (25) Boudart, M.: Kinetics of Chemical Processes, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey 1968
- (26) Cornils, B., W. A. Herrmann, R. Schlögl and C.-H. Wong: Catalysis from A to Z – A concise encyclopedia, Wiley-VCH, Weinheim 2003
- (27) Marin, G. B. and G. S. Yablonsky: Kinetics of Chemical Reactions – Decoding complexity, Wiley-VCH, Weinheim 2011
- (28) Merrifield, R. E. and H. E. Simmons: Topological Methods in Chemistry, John Wiley & Sons, New York [u. a.] 1989
- (29) Bonchev, D. and D. H. Rouvray: Chemical Graph Theory Reactivity and Kinetics, Taylor & Francis, 1992
- (30) Gugisch, R., Kerber, A., Kohnert, A., Laue, R., Meringer, M., Rücker, Ch. Und A. Wassermann: MOLGEN-Structure Elucidation, 2009, im Internet unter „molgen.de“

Weitere Literatur

- Balaban, A. T. (Ed.), Chemical Applications of Graph Theory, Academic Press, London 1976
- Bonchev, D. and O. G. Mekenyan (Eds.): Graph Theoretical Approaches to Chemical Reactivity, Springer Science & Business Media, Dordrecht 1994
- Cvetković, D. M., M. Doob and H. Sachs: Spectra of Graphs, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1980/81; Academic Press, New York 1980; J.A. Barth Verlag, Heidelberg- Leipzig 1995.
- Graovać, A., I. Gutman and N. Trinajstić: Topological Approach to the Chemistry of Conjugated Molecules Springer, Berlin 1977

Janežić, D., A. Milicevic, S. Nikolic and N. Trinajstić: Graph Theoretical Matrices in Chemistry, , Mathematical Chemistry Monographs, Kragujevac University Faculty of Science, 2007

King, R. B.: A Graph Theoretical and Topological Approach to Chemical Structure, Reactivity and Dynamics U.S. Office of Naval Research I Contract N00014-84-K-0365 FINAL REPORT Project Period: May 15, 1984 to September 30, 1988

(https://www.google.de/?gfe_rd=cr&ei=9Db9Vt3_Cl_b8Afgma_gAw&gws_rd=ssl#q=chemical+rearrangement+graphs&start=10)

King, R. B. and D. H. Rouvray (Eds.): Graph Theory and Topology in Chemistry, Elsevier, Amsterdam – Oxford – New York –Tokyo 1987

Randić, M., M. Novic and D. Plavsic: Solved and Unsolved Problems of Structural Chemistry, CRC Press

Trinajstić, N, (Ed.):, Applications of Mathematical Concepts to Chemistry, E. Horwood, Chichester 1986

Einige Zeitschriften in denen viele Artikel zu dieser Thematik enthalten sind

Croatia Chemica Acta,
International Journal of Quantum Chemistry,
Iranian Journal of Mathematical Chemistry,
Journal of Chemical Information and Computer Science,
Journal of Mathematical Chemistry,
MATCH communications in mathematical chemistry.

Fußnote

¹⁾ Ein Gerüst eines zusammenhängenden Graphen ist ein kreisloser und zusammenhängender Untergraph des Graphen; man findet ein Gerüst, indem man sukzessive (gerichtete) Kanten aus dem Graphen löscht, so dass keine Kreise übrig bleiben und alle Knotenpunkte des Graphen auch im Gerüst vorkommen.

[10 B] Anmerkung zur Geschichte der Beziehung von Graphentheorie und Chemie

Wenn man Alexander von Humboldts (1769–1859) Feststellung „Zwei Formen der Abstraction beherrschen die ganze Masse der Erkenntniß, quantitative, Verhältnißbestimmungen nach Zahl und Größe, und qualitative, stoffartige Beschaffenheiten. Die erstere, zugänglichere Form gehört dem mathematischen, die zweite dem chemischen Wissen an.“ (Humboldt 1845) zugrundelegt und berücksichtigt, dass die für die Chemie fundamentalen Veränderungen solche der betrachteten Objekte selbst, im Sinne Georg Wilhelm Friedrich Hegels (1770–1831) also qualitativer Natur sind (Hegel 1812, 1840), so verwundert es nicht, dass die 1736 von Leonhard Euler (1707–1783) begründete Graphentheorie eine Methode von höchster Bedeutung zur mathematischen Behandlung theoretischer Grundlagen der Chemie darstellt. Tatsächlich hatte Euler betont, dass das von ihm gelöste Problem der „Geometrie der Lage“ (*geometria situs*) angehört, in der nur die Lage von Bedeutung ist und „Größen ausser acht gelassen werden und das Rechnen mit Größen nicht angewendet werden“ sollen (Original: (Euler 1736: 128), Übersetzung von Andreas Speiser (1885–1970) in (Speiser 1925: 127)).

Als sich nach der Mitte des 19. Jahrhunderts die chemische Strukturlehre herausbildete, wandten sich dieser auch Mathematiker zu, wobei gerade die von Euler ausgegangene Theorie zur Weiterentwicklung und Anwendung kam. Hervorzuheben sind hier insbesondere die diesbezüglichen „pioneering contributions“ (Rouvray 1989) von Arthur Cayley (1821–1895) (Cayley 1874, 1875) und James Joseph Sylvester (1814–1897), der den Begriff „Graph“ in die Wissenschaft eingeführt hat (Sylvester 1877/78, 1878). Dénes König (1884–1944) betonte sogar: „Für Cayley und Sylvester war größtenteils die Chemie der Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen über Graphen“ (König 1936).

Es kann Erich Hückel (1896–1980) als Verdienst angerechnet werden, mit seiner HMO-Theorie (Hückel 1930) ein ursprünglich quantentheoretisches Problem auf topologisch-graphentheoretische Beziehungen in Molekülen zurückgeführt zu haben. Insbesondere zu der Beziehung dieser Theorie mit den nach dem Begründer der Ilmenauer Graphentheorieschule Horst Sachs (1927–2016) benannten Graphen (Sachs 1964) siehe z.B. (Dias 1992) und (Bartel 1996).

Der erste Band der von Oskar Engelbert Polansky (1919–1989) 1975 begründeten Reihe *Informal Communications in Mathematical Chemistry (MATCH)* (Match 1975) war ausschließlich Anwendungen der Graphentheorie in der Chemie gewidmet und zeigte, dass diese Forschungsrichtung der Theoretischen Chemie zu diesem Zeitpunkt zumindest in der Bundesrepublik Deutschland, in Jugoslawien, Rumänien, Bulgarien, der Schweiz, Österreich und England etabliert war. Auch in der DDR wurden in Ilmenau und an anderen Orten derartige Forschungen betrieben (Bartel 1988).

Literatur

- Bartel, H.-G. (1988): Graphen in der Chemie. *Wissenschaft und Fortschritt* **38**, 131–134.
- Bartel, H.-G. (1996): Hückel-Theorie und Sachs-Graphen. In: [Diskrete] *Mathematische Methoden in der Chemie*. Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, Oxford, S. 126–135.
- Cayley, A. (1874): On the mathematical theory of isomers. *Philosophical Magazine* **47**, 444–446.
- Cayley, A. (1875): On the analytical forms called trees, with application to the theory of chemical combinations. *Report of the British Association for the Advancement of Science*, 257–305.
- Dias, J. R. (1992): An example molecular orbital calculation using the Sachs graph method. *Journal of Chemical Education* **69**, 695–700.
- Euler, L. (1736): Solutio problemata ad geometriam situs pertinentis. *Commentarii academiae scientiarum Petropolitanae* **8**, 128–140.
- Hegel, G. W. F. (1812): *Wissenschaft der Logik, Erster Band* [1. Buch]: *Die objektive Logik*. Johann Leonhard Schrag: Nürnberg, S. 69–71.
- Hegel, G. W. F. (1840): *Encyclopädie der philosophischen Wissenschaften im Grundrisse, Erster Theil: Die Logik*. Duncker und Humblot: Berlin, § 99, S. 196–197.
- Hückel, E. (1930): Zur Quantentheorie der Doppelbindungen. *Zeitschrift für Physik* **60**, 423–456.
- Humboldt, A. v. (1845): *Kosmos. Entwurf einer physischen Weltbeschreibung. Erster Band*. Cotta'scher Verlag: Stuttgart, Tübingen, S. 67.
- König, D. (1936): *Theorie der endlichen und unendlichen Graphen – Kombinatorische Topologie der Streckenkomplexe*. Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, S. VI.
- Match (1975): Polansky, O. E., Balaban, A. T., Dreiding, A., Kerber, A. (eds.): *informal communications in mathematical chemistry (match), number 1*. Institut für Strahlenchemie im Max-Planck-Institut für Kohlenforschung: Mülheim an der Ruhr.
- Rouvray, D. H. (1989): The pioneering contributions of Cayley and Sylvester to the mathematical description of chemical structure. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **185**, 1–14.
- Sachs, H. (1964) Beziehungen zwischen den in einem Graph enthaltenen Kreisen und seinem charakteristischen Polynom. *Publicationes Mathematicae Debrecen* **11**, 119–134.
- Speiser, A. (1925): L. Euler. Das Königsberger Brückenproblem. In: *Klassische Stücke der Mathematik*. Orell Füssli: Zürich, Leipzig, S. 127–138.
- Sylvester, J. J. (1877/78): Chemistry and Algebra. *Nature* **17**, 284.

Sylvester, J. J. (1878): On an application of the new atomic theory to the graphical representation of the invariants and covariants of binary quantities, with three appendices. *American Journal of Mathematics* **1**, 64–125.

Chiralität in der Chemie

Dietrich Haase

[11] EINFÜHRUNG

G.H. Wagnière, *On Chirality and the Universal Asymmetry – Reflections on Image and Mirror Image*, Wiley-VCH, 2007.

R. Janoschek (Ed.), *Chirality – From Weak Bosons to the α -Helix*, Springer, 1991.

P.G. Mezey (Ed.), *New Developments in Molecular Chirality*, Kluwer, 1991.

M. Gardner, *The New Ambidextrous Universe: Symmetry and Asymmetry from Mirror Reflections to Superstrings*, 3rd rev. ed., Dover, 2005.

A.J. Rüger, J. Kramer, S. Seifermann, M. Busch, T. Müller, S. Bräse, *Bild und Spiegelbild im Alltag: Händigkeit – leben in einer chiralen Welt*, Chem. Unserer Zeit 46 (2012) 294-301.

[12] THEORIEN DER OPTISCHEN AKTIVITÄT

E. Hückel, *Sammelreferat: Die Theorien der natürlichen optischen Aktivität gasförmiger und flüssiger isotroper Stoffe*, Z. Elektrochem. 50 (1944) 13-34.

L.D. Barron, *Molecular Light Scattering and Optical Activity*, Cambridge UP, 1982.

[13] HUNDS PARADOXON DER OPTISCHEN ISOMEREN

F. Hund, *Zur Deutung der Molekelspektren. III. Bemerkungen über das Schwingungs- und Rotationsspektrum bei Molekeln mit mehr als zwei Kernen*, Z. Physik 43 (1927) 805-826.

In traditioneller Quantentheorie ergibt der Schnitt durch die Born-Oppenheimer-Hyperfläche für die optischen Antipoden L, R eines chiralen Moleküls entlang einer Inversionskoordinate ein symmetrisches *) Zweimuldenpotential mit endlicher Barrierenhöhe. Die Energieniveaus eines solchen Systems sind nicht-entartet (vgl. L.D. Barron, a.a.O., S. 169, Fig.4.4) und haben definierte Parität (wegen der Vertauschbarkeit des Hamiltonoperators H mit dem Operator P der räumlichen Inversion) im Widerspruch zur Erfahrung: Danach ist das tiefste Energieniveau eines chiralen Moleküls zweifach entartet und die zugehörigen Zustände müssen eine Lokalisierung in der rechten oder linken Potentialmulde widerspiegeln, sind also nicht stationär und verletzen die Paritätserhaltung („Paradoxon der optischen Isomeren“, F. Hund).

*) abgesehen von gewissen Biomolekülen mit bevorzugter Händigkeit

In Formeln: Grund- und erster angeregter Zustand, Ψ_0 , Ψ_1 , des Zweimuldensystems mit $H\Psi_0 = E_0\Psi_0$ und $H\Psi_1 = E_1\Psi_1$, $E_0 < E_1$, haben als Eigenzustände von P die Parität +1 und -1: $P\Psi_0 = +\Psi_0$, $P\Psi_1 = -\Psi_1$. Chirale Zustände wie $\Psi_L = (\Psi_0 + \Psi_1)/\sqrt{2}$, $\Psi_R = (\Psi_0 - \Psi_1)/\sqrt{2}$ mit $P\Psi_L = \Psi_R$, $P\Psi_R = \Psi_L$ sind also weder Eigenzustände von H noch von P.

Das führt u.a. zur Frage

A. Warum übernehmen Ψ_L und Ψ_R die Rolle von stationären Zuständen?

und zusammen mit dem Superpositionsprinzip der Quantentheorie zu

B. Warum werden keine Superpositionen von Ψ_L und Ψ_R beobachtet?

Unabhängig davon hat F. Hund die *Stabilität* chiraler Moleküle (wenn sie einmal existieren) durch Betrachtung der Tunnelzeiten beschrieben. Ergebnis: Die Dauer des Tunnelns $\Psi_L \rightleftharpoons \Psi_R$ durch die Barriere kann so lang sein (bis zur vielfachen Dauer des Weltalters), dass nur Ψ_L oder Ψ_R beobachtbar ist. Vgl. auch

F. Hund, *Theorie des Aufbaues der Materie*, Teubner, 1961, S. 127-129.

Zur Kritik an der „Lösung“ des Paradoxons durch F. Hund und andere Autoren vgl. z.B. P. Pfeifer, Ref [16].

Zum grundlegenden Superpositionsprinzip der Quantentheorie siehe z.B.

P.A.M. Dirac, *The Principles of Quantum Mechanics*, 4th ed., Clarendon, 1995, Chap. I.

H.D. Zeh in E. Joos et al. (s. Ref. [17]), S. 7-11.

M. Schlosshauer (s. Ref. [17]), S. 20-28.

[14] WEITERES ZU HUNDS PARADOXON IN DER STANDARD-QUANTENTHEORIE

- B.R. Fischer, P. Mittelstaedt, *Chirality as a quasi-classical property of molecular systems*, Phys. Lett. A 147 (1990) 411-416.
- V.M. Pérez-García, I. Gonzalo, J.L. Pérez-Díaz, *Theory of the stability of the quantum chiral state*, Phys. Letters A 167 (1992) 377-382.
- A.Koschany, J. Kuffer, G.M. Obermair, K. Plessner, *On the stability of chiral molecules in a nonlinear wave-mechanics*, Phys. Letters A 185 (1994) 412-416.
- H. Schachner, *Das Hund'sche Paradoxon – Weiterführende Ansätze der Standard-Quantenmechanik*, Diss., Univ. Regensburg, 2001, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bvb:355-opus-575>.
- R. Weindl, *Chiralität und Chaos – Optische Aktivität und HUND'sches Paradoxon in einem nichtlinearen dynamischen System*, Diss., Univ. Regensburg, 2002, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bvb:355-opus-1042>.

Die hier verwendeten Ansätze zur Stabilität können nicht die Verletzung des Superpositionsprinzips klären.

[15] SCHWACHE WECHSELWIRKUNG UND CHIRALITÄT

Zur Erklärung der Paritätsverletzung in Molekülen kann im Rahmen der Störungstheorie ein paritätsverletzendes Potential (abgeleitet aus der Theorie der fundamentalen schwachen Wechselwirkung) berücksichtigt werden. Es könnte zu einem weit größeren Energieunterschied zwischen Ψ_L und Ψ_R als dem durch die Barriere verursachten zwischen Ψ_0 und Ψ_1 führen und damit zu chiraler Struktur, so dass Tunneln vernachlässigbar wäre. Berechnungen, Interpretation und experimentelle Bestätigung der Größenordnung des Effekts an chiralen Molekülen sind noch nicht abgeschlossen. Frage B bliebe unbeantwortet. Für die Erklärung der biomolekularen Homochiralität, d.h. der Bevorzugung der L- oder R-Form für gewisse Biomoleküle, ist die Berücksichtigung der schwachen Wechselwirkung von besonderem Interesse.

- M. Quack, *How Important is Parity Violation for Molecular and Biomolecular Chirality ?*, Angew. Chem. Int. Ed. 41 (2002) 4618-4630.
- R. Berger, *Parity-Violation Effects in Molecules*, in: P. Schwerdtfeger (Ed.), *Relativistic Electronic Structure Theory, Part 2: Applications*, Elsevier, 2004, S. 188-288.
- P. Schwerdtfeger, *The Search for Parity Violation in Chiral Molecules*, in: J. Grunenberg (Ed.), *Computational Spectroscopy – Methods, Experiments and Applications*, Wiley-VCH, 2010, S. 201-221.
- M. Quack, *Fundamental Symmetries and Symmetry Violations from High-resolution Spectroscopy*, in: M. Quack, F. Merkt (Eds.), *Handbook of High-Resolution Spectroscopy*, Bd.1, Wiley, 2011, S. 659-722.
- M. Quack, *Die Asymmetrie des Lebens und die Symmetrieverletzungen der Physik: Molekulare Paritätsverletzung und Chiralität*, in: K. Al-Shamery, *Moleküle aus dem All ?*, Wiley-VCH, 2013, S. 277-310.

Die Berücksichtigung der schwachen Wechselwirkung allein hebt zwar die Invarianz des Hamiltonoperators unter räumlicher Inversion auf, klärt aber ebenfalls nicht das Problem der Nicht-Anwendbarkeit des Superpositionsprinzips.

[16] STRAHLUNGSFELD UND CHIRALITÄT

- P. Pfeifer, *Chiral Molecules – a Superselection Rule Induced by the Radiation Field*, Diss., ETH Zürich, No. 6551, ok Gotthard S+D AG, Zürich, 1980.

Außer dem statischen Coulombfeld wird hier das „Strahlungsfeld, wie es von der Molekel selbst erzeugt wird“ (S. 142), als „minimale Umgebung“ berücksichtigt. Pfeifer findet unter gewissen Näherungen für einen Energieunterschied von Grund- und erstem angeregten Zustand des isolierten Moleküls, der kleiner als eine vorgegebene Schranke ist, dass der Modell-Hamiltonoperator des Systems (Molekül+Strahlungsfeld) zwei chirale Grundzustände zur gleichen Energie hat. Sie erweisen sich als Zustände verschiedener Superauswahl-Sektoren des Hilbertraumes, so dass Superpositionen von Ψ_L und Ψ_R nicht realisierbar sind. Demgemäß existiert die „klassische“ Observable „Chiralität“ mit den Eigenwerten ± 1 . Beide in Ref. [13] genannten Fragen A und B werden hier beantwortet. Für das isotopen-substituierte NHDT trifft das Schrankenkriterium nicht zu in Übereinstimmung mit dem Befund, dass das Molekül nicht in chiralen Zuständen auftritt.

Zu den mathematischen Approximationen in der Arbeit von Pfeifer, Einschränkungen der Ergebnisse und Vergleich mit anderem Vorgehen siehe z.B.

A.S. Wightman, N. Glaser, *Superselection Rules in Molecules*, Nuc. Phys. B (Proc. Suppl.) 6 (1989), 202-206.

A. Amann, *Chirality as a Classical Observable in Algebraic Quantum Mechanics*, in: A. Amann, L. Cederbaum, W. Gans (Eds.), *Fractals, Quasicrystals, Chaos, Knots and Algebraic Quantum Mechanics*, Kluwer 1988, S. 305-325.

A. Amann, Review. *Chirality: A Superselection Rule Generated by the Molecular Environment ?*, J. Math. Chem. 6 (1991) 1-15. (Zitat, S.11: "The discussion of ground states of the full Hamiltonian for the joint system (molecule and environment) is difficult and unsettled up to now. Hence the question ... [Does the radiation field generate molecular superselection rules?] remains open.")

Zur Interpretation der chiralen Zustände im Strahlungsfeld als „dressed states“ siehe

H. Primas, *Chemistry, Quantum Mechanics and Reductionism*, 2nd ed., Springer, 1983, S.304 f.

H.D. Zeh, in: E. Joos et al. (s. Ref. [17]) S.104, 387 f.

[17] DEKOHÄRENZ UND CHIRALITÄT

Allgemeines zur Dekohärenz

N. Nestle, C. Kiefer über den Begriff *Dekohärenz* im Beitrag *Kohärenz* in: Lexikon der Physik, Spektrum Akad. Verlag, Bd. 3, 1999, S. 255-257: „Dekohärenz bezeichnet die im allgemeinen irreversible Entstehung klassischer Eigenschaften eines Quantensystems durch die unvermeidliche Wechselwirkung mit den Freiheitsgraden seiner Umgebung.“ In der Dekohärenztheorie werden zur Umgebung eines Moleküls die umgebenden Moleküle und Photonen gerechnet (nicht das molekuleigene Strahlungsfeld wie in Ref. [16]). Die entscheidende Rolle bei der Dekohärenz spielt die „Verschränkung“ der Zustände des Systems und der quantenmechanisch behandelten Umgebung.

W.H. Zurek, *Decoherence and the Transition from Quantum to Classical*, Physics Today, Oct. 1991, S. 36-44.

Ph. Blanchard, D. Giulini, E. Joos, C. Kiefer, I.-O. Stamatescu (Eds.), *Decoherence: Theoretical, Experimental, and Conceptual Problems*, Springer, 2000.

M. Tegmark, J.A. Wheeler, *100 Jahre Quantentheorie*, Spektrum d. Wissenschaft, April 2001, S. 68-76.

M. Schlosshauer, *Decoherence and the Quantum-to-Classical Transition*, Springer, 2007.

E. Joos, H.D. Zeh, C. Kiefer, D. Giulini, J. Kupsch, I.-O. Stamatescu, *Decoherence and the Appearance of a Classical World in Quantum Theory*, 2nd ed., Springer, 2010.

Molekulare Umgebung und Chiralität

Die Aussage der Dekohärenztheorie bezüglich der Chiralität lautet: Die chiralen Zustände Ψ_L , Ψ_R sind „robust“ gegen die Wechselwirkung mit der Umgebung und zeigen „klassischen“ Charakter; Dekohärenz kann ihnen „nichts anhaben“, während sie ihre Superpositionen in Ψ_L oder Ψ_R zwingt. Die Fragen A und B werden damit beantwortet. Vgl. dazu M. Tegmark et al., loc.cit., S. 71-75.

P. Claverie, G. Jona-Lasinio, *Instability of tunneling and the concept of molecular structure in quantum mechanics: The case of pyramidal molecules and the enantiomer problem*, Phys. Rev. A 33 (1986) 2245-2253. (Als Störung durch die Umgebung wird hier das Reaktionsfeld betrachtet. „If a molecule gets localized by a fluctuation, the reaction of the neighboring molecules to the local symmetry breaking tends to stabilize it.“)

M. Quack, *Struktur und Dynamik chiraler Moleküle*, Angew. Chem. 101 (1989) 588-604; Angew. Chem. Int. Ed. 28 (1989) 571-586. (Hier werden mögliche Experimente vorgestellt, mit deren Hilfe die Einflüsse des Strahlungsfeldes, der Stoßstabilisierung und der schwachen Wechselwirkung unterschieden werden könnten.)

A. Amann, *Molecules Coupled to their Environment*, in: W. Gans, A. Blumen, A. Amann (Eds.), *Large-Scale Molecular Systems – Quantum and Stochastic Aspects, Beyond the Simple Molecular Picture*, Plenum, 1991, S. 3-22; id., *Theories of Molecular Chirality: A Short Review*, ibid., S. 23-32.

E. Joos, *Decoherence Through Interaction with the Environment*, in: E. Joos et al., loc. cit., S. 41-180, vgl. insbesondere S. 99-106.

J. Trost, K. Hornberger, *Hund's Paradox and the Collisional Stabilization of Chiral Molecules*, Phys. Rev. Letters 103(2) (2009) 023202(4).

I. Gonzalo, P. Bargueno, *Stabilization of chiral molecules by decoherence and environment interactions in the gas phase*, Phys. Chem. Chem. Phys. 13 (2011) 17130-17134.

T. Bredtmann, J. Manz, J.-M. Zhao, *Concerted Electronic and Nuclear Fluxes During Coherent Tunnelling in Asymmetric Double-Well Potentials*, J Phys. Chem. A 120 (2016) 3142-3154. (Hier wird die Vermutung angestellt: „... electric fields may suppress tunneling between two forms (R and S or D and L) of enantiomers, e.g., between D- and L-alanine. Instead, they should induce localizations of enantiomers in either one or the other form ...”)

[18] ALGEBRAISCHE ASPEKTE DER CHIRALITÄT

Zur algebraischen Analyse der Chiralität von Molekülen in Abhängigkeit von Art und Verteilung der Substituenten auf ein Molekülgerüst siehe

E. Ruch, A. Schönhofer, *Theorie der Chiralitätsfunktionen*, Theor. Chim. Acta 19 (1970) 225-287.

E. Ruch, *Algebraic Aspects of the Chirality Phenomenon in Chemistry*, Acc. Chem. Res. 5 (1972) 49-56.

Zur Homochiralität: Für eine Klasse von Molekülen mit gemeinsamem (achiralen) Molekülgerüst, in der der Übergang von R nach L über keine *achirale* Situation gehen *muss*, ist eine Nomenklatur wie die von Cahn, Ingold und Prelog nicht ohne Willkür.

C.A. Mead, *Permutation Groups, Symmetry and Chirality in Molecules*, Top. Curr. Chem. 49 (1974) 1-88.

R.B. King, *Chirality Algebra*, in: P.G. Mezey, loc. cit., S. 131-164.

[19] BIOMOLEKULARE HOMOCHIRALITÄT

R. Wesendrup, J.K. Laerdahl, R.N. Compton, P. Schwerdtfeger, *Biomolecular Homochirality and Electroweak Interactions. I. The Yamagata Hypothesis*, J. Phys. Chem. 107 (2003) 6668-6673. (Zitat: „Yet the origin of specific biomolecular homochirality remains a mystery and is still a subject of intense debate.” Die Aussage ist weiterhin gültig.)

U. Meierhenrich, *Amino Acids and the Asymmetry of Life*, Springer, 2008.

D.G. Blackmond, *The Origin of Biological Homochirality*, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010; 2: a002147.

Siehe auch die Literatur in Ref. [15] sowie die Ausführungen von G.H. Wagnière., loc. cit., zum Thema *The Primary Origin of Absolute Enantiomeric Excess* (S. 200-202) sowie zu *Prebiotic Evolution: Extraterrestrial Origins* (S. 209-211).

[20] AKTUELLES

B.A. McGuire, P.Brandon Carroll, R.A. Loomis, I.A. Finneran, P.R. Jewell, A.I. Remijan, G.A. Blake, *Discovery of the interstellar chiral molecule propylene oxide (CH₃CHCH₂O)*, Science 352 (2016) 1449-1452.

Aktuell ist auch die jüngst verbesserte Analyse in

M. Schnell, *Chirale Analyse komplexer Molekülmischungen*, Nachr. Chem. 64 (2016) 313-316.

DANKSAGUNG

Ich möchte Professor P. Schwerdtfeger, Auckland, für Anmerkungen und Hinweise auf Literatur zu den Themenkomplexen „Schwache Wechselwirkung und Chiralität“ [15] und „Biomolekulare Homochiralität“ [19] danken.

Proteinfaltung und Simulationsmethoden

Emanuel Karl Peter

- [21] A. Lauria, M. Tutone, M. Ippolito, L. Pantano, A. M. Almerico, *Curr. Med. Chem.*, **17**, 3142-3154 (2010).
- [22] J. D. Durrant, J. A. McCammon, *BMC Biology*, **9**, 1-9 (2011).
- [23] N. F. Dupuis, C. Wu, J-E. Shea, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 7240-7243 (2011).
- [24] B. Urbanc, L. Cruz, F. Ding, D. Sammond, S. Khare, S. V. Buldryrev, H. E. Stanley, N. V. Dokholyan, *Biophys. J.* **87**, 2310-2321 (2004).
- [25] K. Lindorff-Larsen, P. Maragakis, S. Piana, M. P. Eastwood, R. O. Dror, D. E. Shaw, *PLoS ONE*, **7**, e32131 (2012).
- [26] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, *J. Chem. Phys.*, **81**, 3684 (1984).
- [27] M. Parrinello, A. Rahman, *J. Appl. Phys.*, **52**, 7182 (1981).
- [28] S. Nosè, M. L. Klein, *Mol. Phys.* **50**, 1055 (1983).
- [29] H. C. Andersen, *J. Chem. Phys.* **72**, 2384 (1980).
- [30] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5179-5197 (1995).
- [31] W. Yu, X. He, K. Vanommeslaeghe, A. D. MacKerell Jr., *J. Comput. Chem.* **33**, 2451-2468 (2012).
- [32] "The Nobel Prize in Chemistry 2013", (Press release). Royal Swedish Academy of Sciences, Oct. 9, 2013 (2013).
- [33] D. E. Shaw, P. Maragakis, K. Lindorff-Larsen, S. Piana, R. O. Dror, M. P. Eastwood, J. A. Bank, J. M. Jumper, J. K. Salmon, Y. Shan, W. Wriggers, *Science*, **330**, 341-346 (2010).
- [34] A. F. Voter, *J. Chem. Phys.*, **106**, 4665-4677 (1997).
- [35] A. Laio, M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 12562-12566 (2002).
- [36] Y. Sugita, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.*, **314**, 141-151 (1999).
- [37] C. Bartels, M. Karplus, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 865-880 (1998).
- [38] E. K. Peter, J-E. Shea, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **16**, 6430-6440 (2014).
- [39] E. K. Peter, I. V. Pivkin, J-E. Shea, *J. Chem. Phys.*, **142**, 144903 (2015).
- [40] E. K. Peter, "Enhanced Sampling Techniques in Protein Folding Simulations", *Bunsenmagazin* 1/2016 (2016).
- [41] R. D. Hills, L. Lu, G. A. Voth, *PloS Comput. Biol.*, **6**, e1000827 (2010).
- [42] N. Schaudinnus, B. Lickert, M. Biswas, G. Stock, *J. Chem. Phys.*, **145**, 184114 (2016).
- [43] N. Schaudinnus, A. J. Rzepiela, R. Hegger, G. Stock, *J. Chem. Phys.*, **138**, 204106 (2013).
- [44] H. Grubmüller, *Phys. Rev. E*, **52**, 2893-2906 (1995).

- [45] T. Huber, A. E. Torda, W. F. van Gunsteren, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **8**, 695-708 (1994).
- [46] A. C. Pan, T. M. Weinreich, S. Piana, D. E. Shaw, *J. Chem. Theory Comput.*, **12**, 1360-1367 (2016).
- [47] P. Shaffer, O. Valsson, M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **113**, 1150-1155 (2016).
- [48] P. Tiwary, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, **111**, 230602 (2013).
- [49] A. Ardevol, F. Palazzesi, G. A. Tribello, M. Parrinello, *J. Chem. Theory Comput.*, **12**, 29-35 (2016).
- [50] K. Ostermeir, M. Zacharias, *J. Comput. Chem.* **35**, 150-158 (2014).
- [51] R. C. Bernardi, M. C. Melo, K. Schulten, *Biochim. Biophys. Acta*, **1850**, 872-877 (2015).
- [52] A. C. Fogarty, R. Potestio, K. Kremer, *J. Chem. Phys.*, **142**, 195101 (2015).
- [53] A. Debnath, S. Wiegand, H. Paulsen, K. Kremer, C. Peter, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 22054-22063 (2015).
- [54] J. Smiatek, A. Heuer, *J. Comput. Chem.*, **32**, 2084-2092 (2011).
- [55] S. Kmiecik, D. Gront, M. Kolinski, L. Wieteska, A. E. Dawid, A. Kolinski, *Chem. Rev.*, **116**, 7898-7936 (2016).
- [56] A. Barducci, M. Bonomi, M. Parrinello, *Comput. Mol. Sci.*, **1**, 826-843 (2011).
- [57] L. Wang, Y. Wu, Y. Deng, B. Kim, L. Pierce, G. Krilov, D. Lupyán, S. Robinson, M. K. Dahlgren, J. Greenwood, D. L. Romero, C. Masse, J. L. Knight, T. Steinbrecher, T. Beuming, W. Damm, Ed Harder, W. Sherman, M. Brewer, R. Wester, M. Murcko, L. Frye, R. Farid, T. Lin, D. L. Mobley, W. L. Jorgensen, B. J. Berne, R. A. Friesner, R. Abel, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 2695-2703 (2015).
- [58] P. L. Freddolino, A. S. Arkipov, S. B. Larson, A. McPherson, K. Schulten, *Structure* **14**, 437-449 (2006).
- [59] G. Zhao, J. R. Perilla, E. L. Yufenyuy, X. Meng, B. Chen, J. Ning, J. Ahn, A. M. Gronenborn, K. Schulten, C. Aiken, P. Zhang, *Nature* **497**, 643-646 (2013).
- [60] R. O. Dror, R. M. Dirks, J. P. Grossman, H. Xu, D. E. Shaw, *Annu. Rev. Biophys.* **41**, 429-452 (2012).
- [61] E. H. Lee, J. Hsin, M. Sotomayor, G. Comellas, K. Schulten, *Structure* **17**, 1295-1306 (2009).

Moleküle in Lösungsmitteln

Andreas Klamt

[62] Ein Nachteil dieser Modelle liegt im Zeitaufwand für das Sampling der großen Zahl möglicher Lösungsmittelkonfigurationen mittels Molekulardynamik oder Monte-Carlo-Verfahren.

[63] PCM = Polarizable Continuum Model

Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., *Quantum Mechanical Continuum Solvation Models*, Chem. Rev. 105 (2005) 2999–3094.

Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J., *Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of ab Initio Molecular Potentials for the Prediction of Solvent Effects*. Chem. Phys. 55(1981) 117–129.

[64] COSMO = Conductor-like Screening Model

A. Klamt, G. Schüürmann, *COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1993) 799 – 805.

[65] COSMO-RS = COSMO for Realistic Solvation;

A. Klamt, *Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Effects*, J. Phys. Chem. 99 (1995) 2224.

A. Klamt, *COSMO-RS from Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design*; Elsevier, 2005.

Computergestützte Synthesep lanung

Guido Kirsten

- [66]** Die Größe von aus Markushstrukturen enumerierten Bibliothek ergibt sich aus dem Binominalkoeffizienten aus Anzahl der Bindestellen und Größe der Fragmentdatenbanken. Dieser Umstand macht diese Handhabung auch am Computer schwierig. Deshalb wurden Methoden entwickelt um Teilmengen zu erzeugen. Die Auswahl der Teilmengen kann dabei durch Computermodelle auf Diversität, Aktivität oder andere Auswahlkriterien optimiert werden.

Leland, B. A.; Christie, B. D.; Nourse, J. G.; Grier, D. L.; Carhart, R. E.; Maffet, T.; Welford, S. M.; Smith, D. H. Managing the combinatorial explosion. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1997, 37 62-70.

Brown RD, Hassan M, Waldman M., Combinatorial library design for diversity, cost efficiency, and drug-like character, *J Mol Graph Model* 2000;18:427-37.

- [67]** Eine Abschätzung der synthetischen Zugänglichkeit kann man durch retrosynthetische Zerlegung des Moleküls anhand einer Auswahl von Reaktionen erhalten. Die Zerlegung liefert eine Liste von Edukten, die in Datenbanken lieferbarer Chemikalien gesucht werden können. Je mehr Edukte nicht in gefunden werden, umso skeptischer ist die Synthetisierbarkeit zu beurteilen.

Molecular Operating Environment (MOE), 2016.08; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbrooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2016.

- [68]** Der RECAP Algorithmus zerlegt aktive Moleküle retrosynthetisch in Bausteine. Der Reaktionstyp wird dabei mit dem Fragment gespeichert. Neue Moleküle werden dann erzeugt, indem Fragmente mit kompatiblen Bindungsstellen rekombiniert werden.

Beim DOGS Algorithmus wird mit Hilfe einer Fitnessfunktion eine Reaktion aus einer Datenbank ausgewählt. Diese wird dann auf das Grundgerüst und alle verfügbaren Bausteine angewendet. Dieser Schritt wird iterativ wiederholt, bis die gewünschte Molekülgröße erreicht ist.

Andere Ansätze gewinnen die Reaktionsfolge durch Data Mining in elektronischen Laborjournalen.

Die Reaktionen werden dabei als Reaction Vectors, SMIRKS oder RDF Dateien definiert. Vorteil des RDF Formats ist, dass zusätzlich zur Reaktionsgleichung noch weitere Informationen (unter den Reaktionsbedingungen instabile Gruppen usw.) gespeichert werden können

Lewell, X.Q., Judd, D.B., Watson, S.P., Hann, M.M.; RECAP - Retrosynthetic Combinatorial Analysis Procedure: A Powerful New Technique for Identifying Privileged Molecular Fragments with Useful Applications in Combinatorial Chemistry, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 38 (1998) 511-522.

Fechner U, Schneider G, Flux (1): a virtual synthesis scheme for fragment-based de novo design. *J Chem Inf Model* 2006(46): 699–707.

Hartenfeller M, Zettl H, Walter M, Rupp M, Reisen F, Proschak E, et al. DOGS: Reaction-Driven de novo Design of Bioactive Compounds. *PLoS Comput Biol* 8(2): e1002380.

Patel H, Bodkin MJ, Chen B, Gillet VJ. Knowledge-based approach to de novo design using reaction vectors. *J Chem INF Model.* 2009; 49(5):1163–1184.

Christ C. D., Zentgraf M., Kriegl J. M. Mining electronic laboratory notebooks: analysis, retrosynthesis, and reaction based enumeration. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 1745–1756.

Kirsten, G., Reaction Oriented Workflows, In preparation

- [69]** Die Methoden zum Austausch des Grundgerüsts werden als Scaffold Hopping zusammengefasst. Im industriellen Umfeld werden diese Methoden auch oft benutzt, um von Konkurrenten patentierte Substrukturen zu umgehen.

Lauri, G., Bartlett, P. A.; CAVEAT: A Program to Facilitate the Design of Organic Molecules; *J. Comp. Aid. Mol. Des.* 8 (1994) 51–66.

Maass, P., Schulz-Gasch, T., Stahl, M., Rarey, M.; Recore: A Fast and Versatile Method for Scaffold Hopping Based on Small Molecule Crystal Structure Conformations; *J. Chem. Inf. Model.* 47 (2007) 390–399.

Wirth, M.; Zoete, V.; Michielin, O.; Sauer, W. SwissBioisostere: a database of molecular replacements for ligand design. *Nucleic Acids Research* 2012.

Ein weiterer Anwendungsbereich ergibt sich in Kombination mit der Multi Fragment Search. Bei diesem Ansatz werden Fragmente in der Bindetasche plaziert und mit Hilfe von Scoringfunktionen die effektivsten Posen ausgewählt. Mit den Scaffold Replacement Algorithmen kann dann ein Grundgerüst gesucht werden, mit dem man die Fragmente zu einem Molekül verbinden kann.

Miranker, A., Karplus, M.; Functionality Maps of Binding Sites: A Multiple Copy Simultaneous Search Method; *Proteins: Structure, Function, and Genetics* 11 (1991) 29–34.

Komplett ohne Rückgriff auf Fragmentbibliotheken kommt der BREED Algorithmus aus. Dabei werden Moleküle überlagert und entlang überlappender Bindungen kreuzverbunden. Durch rekursive Anwendung können so alle Kombinationen der in den Ausgangsmolekülen vorhandenen Fragmente erzeugt werden.

Pierce, A.C., Rao, G., Bemis, G.W.; BREED: Generating Novel Inhibitors through Hybridization of Known Ligands. Application to CDK2, P38 and HIV Protease; *J. Med. Chem.* 47 (2004) 2768–2775

- [70]** Neben dem Originalprogramm stehen heute weitere Implementierungen zur Verfügung, die sich teilweise stark durch die Auswahl der Transformationen unterscheiden.

Stewart, K. D., Shiroda, M. and James, C. A.; Drug Guru: A Computer Software Program for Drug Design using Medicinal Chemistry Rules; *Bioorganic Med. Chem.* (2006) 7011–7022.

- [71]** Hier wären neben den schon angesprochenen QSAR und Pharmakophormodellen vor allem Docking- und FEP-Methoden zu nennen.

J Gasteiger, T Engel, *Chemoinformatics*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2003.

G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach and R. Taylor, Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking, *J. Mol. Biol.* 267 (1997) 727-748.

Rarey M., Kramer B., Lengauer T., and Klebe G., A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm, *J Mol Biol.* 1996 Aug 23; 261(3):470-489.

Friesner, R. A.; Banks, J. L.; Murphy, R. B.; Halgren, T. A.; Klicic, J. J.; Mainz, D. T.; Repasky, M. P.; Knoll, E. H.; Shaw, D. E.; Shelley, M.; Perry, J. K.; Francis, P.; Shenkin, P. S., "Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy," *J. Med. Chem* 47 (2004) 1739–1749.

L. Wang, Y. Wu, Y. Deng, B. Kim, L. Pierce, G. Krilov, D. Lupyán et al. Accurate and reliable prediction of relative ligand binding potency in prospective drug discovery by way of a modern free-energy calculation protocol and force field, *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (2015) 2695–2703.

- [72]** research – Das Bayer-Forschungsmagazin, Ausgabe 30, Nov. 2016, S. 38-41: Eine Krake für Millionen Moleküle – Vollautomatische Wirkstoffsuche mit Höchstgeschwindigkeit,

Autoren

Hans-Georg Bartel
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
Humboldt-Universität zu Berlin
Rudower Chaussee 25
D-12489 Berlin
hg.bartel@yahoo.de

Studium der Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin
Promotion bei Werner Haberditzl an der Humboldt-Universität zu Berlin über Anwendung der Spieltheorie in der Quantenchemie
Habilitation an der Humboldt-Universität zu Berlin zu Themen zur Theorie der Magnetochemie und zur Anwendung der Spieltheorie in der Theoretischen Chemie
Forschungsgebiete: Diskrete mathematische Methoden in der Chemie und Archäometrie, Wissenschaftsgeschichte, Ägyptologie

Dietrich Haase
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustr. 3
D-14195 Berlin
dhaase@zedat.fu-berlin.de

Univ.-Prof. a.D. für Theoretische Chemie an der FU Berlin
Studium der Physik an der FU Berlin und Universität Marburg (Theor. Phys. bei Günther Ludwig)
Promotion bei Ernst Ruch an der FU Berlin mit einem Thema zur Chiralität
Habilitation an der FU Berlin im Fach Theoretische Chemie mit einem Thema der quantenmechanischen Störungstheorie
Lehrstuhlvertretung in Theoretischer Physik an der Universität Oldenburg
Forschungsgebiete: Algebraische Methoden in der Chemie, Quantentheorie, Chiralität

Peter E. John
Institut für Mathematik
Technische Universität Ilmenau
Weimarer Str. 25
D-98693 Ilmenau
ep.john@kabelmail.de

Studium der Mathematik und Chemie
Promotion bei Klaus Möckel an der PH Erfurt-Mühlhausen in Allgemeiner Chemie
Habilitation an der TU Ilmenau im Fach Anwendungen der Graphentheorie
Forschungsgebiete: Graphentheoretische Methoden in Physik und Chemie

Guido Kirsten
Chemical Computing Group
Kaiser-Wilhelm-Ring 11
D-50672 Köln
guido@dr-kirsten.de

Chemical Computing Group, Köln
Mitglied der GDCh-Fachgruppe CIC (Chemie-Information-Computer)
Studium der Chemie an der Universität des Saarlandes
Promotion bei Wilhelm F. Maier am MPI für Kohlenforschung über Kombinatorische Methoden zur Entwicklung von Materialbibliotheken

Forschungsgebiete: Molecular Modelling, Chemoinformatik und Bibliotheksdesign
Andreas Klamt
COSMOlogic GmbH&CoKG
Imbacher Weg 46
D-51379 Leverkusen
und
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
Universität Regensburg
klamt@cosmologic.de

Honorar-Professor am Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
der Universität Regensburg
Studium der theoretischen Metallphysik an der Universität Göttingen
Promotion am Max-Planck-Institut für Metallforschung und der Universität Stuttgart
Habilitation in Physikalischer und Theoretischer Chemie
12 Jahre als Computational Chemist bei der Bayer AG
Forschungsgebiete: Computational Chemistry mit Schwerpunkt Flüssigphasenthermodynamik

Emanuel Karl Peter
Institute for Biotechnology CAS, IBT, BIOCEV
Czech Academy of Sciences
Prumyslova 595, 252 50 Vestec
Czech Republic
emanuel1.peter@chemie.uni-regensburg.de

Studium der Chemie an der Universität Regensburg
Promotion am Institut für Theoretische und Physikalische Chemie, Universität Regensburg
Forschungsgebiete: Molekulardynamiksimulationen (MD-Simulationen) von Proteinsystemen, Entwicklung
von Simulationsalgorithmen zur Erhöhung der Effizienz von MD-Simulationen