

Literatur

- 1) H. Lee, Y.-C. Cheng, G. Fleming, *Science* 2007, 316, 1462.
- 2) D. Marx, J. Hutter, *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*, Cambridge University Press, Cambridge, 2009.
- 3) M. Rapacioli, R. Barthel, T. Heine, G. Seifert, *J. Chem. Phys.* 2007, 126, 124103.
- 4) A. M. Virshup *et al.*, *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 3280.
- 5) V. May, O. Kühn, *Charge and Energy Transfer in Molecular Systems*, Wiley-VCH, Berlin, 2004.
- 6) A. Damjanović, I. Kosztin, U. Kleinekathöfer, K. Schulten, *Phys. Rev. E* 2002, 65, 031919.
- 7) L. Chen, R. Zheng, Q. Shi, Y. Yan, *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 094502.
- 8) L. V. Schäfer, G. Groenhof, M. Boggio-Pasqua, M. Robb, H. Grubmüller, *PLoS Comp. Biol.* 2008, 4, e1000034.
- 9) S. V. Kilina, D. S. Kilin, O. V. Prezhdo, *ACS Nano* 2009, 3, 93.
- 10) A. Bastida, J. Zuniga, A. Requena, B. Miguel, *J. Chem. Phys.* 2008, 129, 154501.
- 11) H. Dammak, Y. Chalopin, M. Laroche, M. Hayoun, J.-J. Greffet, *Phys. Rev. Lett.* 2009, 103, 190601.
- 12) H. Zhu, B. Röder, V. May, *Chem. Phys.* 2009, 362, 19.
- 13) M. Kobus, R. D. Gorbunov, P. Nguyen, G. Stock, *Chem. Phys.* 2008, 347, 208.
- 14) T. L. C. Jansen, J. Knoester, *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 1405.
- 15) A. Paarmann, T. Hayashi, S. Mukamel, R. J. Miller, *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 191103.
- 16) J. R. Reimers, *et al.*, *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 5692.
- 17) S. Kohler, P. Hänggi, *Nat. Nanotech.* 2007, 2, 675.
- 18) C. Benesch *et al.*, *J. Phys. Chem. C* 2008, 112, 9880.
- 19) T. Kubař, U. Kleinekathöfer, M. Elstner, *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 13107.
- 20) P. B. Woiczikowski *et al.*, *J. Chem. Phys.* 2009, 130, 215104.
- 21) E. R. Cruz-Chu, A. Aksimentiev, K. Schulten, *J. Phys. Chem. C* 2009, 113, 1850.
- 22) S. Pezeshki, C. Chimere, A. Bessenov, M. Winterhalter, U. Kleinekathöfer, *Biophys. J.* 2009, 97, 1898.
- 23) D. Bucher, L. Guidoni, U. Röthlisberger, *Biophys. J.* 2007, 93, 2315.

Quantenchemie für Moleküle mit 1000 und mehr Atomen

◆ Seit Einführung der Schrödinger-Gleichung im Jahre 1926 ist zumindest im Prinzip bekannt, wie molekulare Systeme und ihre Eigenschaften im nicht-relativistischen Sinne exakt beschrieben werden können. Zwar ist für die meisten chemisch-interessanten Moleküle eine analytische Lösung der Schrödinger-Gleichung nicht möglich, jedoch wurden seit 1926 eine Vielzahl hierarchischer Näherungen entwickelt, die eine systematische (und prinzipiell beliebig genaue) Annäherung der exakten Lösung der Schrödinger-Gleichung erlauben.

Gleichzeitig ist die Quantenchemie ein verhältnismäßig junges und sehr dynamisches Forschungsgebiet, welches sich mittlerweile zu einem breit einsetzbaren und wichtigen Werkzeug der molekularen Wissenschaften entwickelt hat. Die Berechnungen können nicht nur experimentelle Studien ergänzen und die Interpretation experimenteller Daten erleichtern, sondern auch Einblicke in molekulare Vorgänge liefern, die durch experimentelle Studien nicht oder nur sehr schwer zugänglich sind.

Eine zentrale Schwierigkeit der genäherten Lösung der Schrödinger-Gleichung ist der in konventionellen Formulierungen stark mit der Molekülgröße (M) ansteigende Rechenaufwand (Abbildung): Selbst die einfachsten Methoden wie Hartree-Fock (HF) oder die Dichtefunktional-Theorie (DFT) skalieren beispielsweise für die Energieberechnung asymptotisch kubisch mit der Molekülgröße. Bei genaueren Methoden wie der Coupled-Cluster(CC)-Theorie liegt der Anstieg bei mindestens M^6 , und wächst mit zunehmender Genauigkeit der gewählten Hierarchiestufe weiter. Zudem kann sich der Aufwand weiter erhöhen, je nachdem welche Eigenschaft berechnet werden soll.

Daher ist es für die Berechnung großer Moleküle essenziell, das Skalenverhalten des Rechenaufwandes mit der Molekülgröße zu reduzieren.

Ein erster hierfür entscheidender Schritt wurde bereits in den 80er Jahren für die HF-Methode durch die Einführung direkter Verfahren durch Almlöf¹⁾ sowie effizienter Integralabschätzungen durch Ahlrichs²⁾ erzielt: Der formal mit M^4 skalierende Aufwand zur Berechnung der Fock-Matrix reduziert sich damit auf M^2 .

Eine weitere Reduktion nicht nur für HF sondern auch für viele andere quantenchemische Näherungsverfahren, konnte durch die Entwicklung neuer Methoden in den letzten 10 bis 15 Jahren erzielt werden, deren Rechenaufwand asymptotisch lediglich linear mit der Molekülgröße skaliert. Dadurch lässt sich heute mit konventionellen Einprozessor-Computern, die Energetik von Molekülen mit mehr als 1000 Atomen und 10 000 Basisfunktionen auf HF- und DFT-Niveau sowie auf störungstheoretischem Niveau (MP2: Møller-Plesset zweite Ordnung Störungstheorie) berechnen. Zudem können auf HF- und DFT-Niveau bereits heute weitere Moleküleigenschaften für derart große Moleküle berechnet werden.

Gemeinsamer Grundgedanke der meisten dieser linear-skalierenden Ab-initio-Methoden ist die Ausnutzung der elektronisch-lokalen Struktur von Molekülen. Dabei unterscheiden sich allerdings die Vorgehensweisen für die verschiedenen Teilschritte der Berechnungsmethoden zum Teil stark. Insgesamt haben sich insbesondere Methoden durchgesetzt, die das lokale Verhalten der Elektronen rigoros oder möglichst genau abschätzen und ausnutzen. Dabei werden weiterhin alle signifikanten Kopplungen der Elektronen untereinander im Rahmen der quantenchemischen Näherung berücksichtigt, so dass die Genauigkeit und Vorhersagekraft für die Eigenschaften des Gesamtmoleküls erhalten bleibt. Ein dabei entscheidender genereller Aspekt linear-skalierender Methoden ist die Vermeidung der in konventionellen Ab-initio-Formulierungen auftretenden kanonischen, delokalisierten Molekülorbitale. Allerdings existieren deutliche Unterschiede in der Vorgehensweise für Neuformulierungen von HF- und DFT-Methoden sowie von wellenfunktions-

basierten Korrelationsmethoden wie MP2- oder CC-Theorien.

Über die letzten Jahrzehnte gab es Beiträge vieler Forschungsgruppen, wobei hier lediglich ein allgemeiner Überblick gegeben sei, mit einer Beschränkung auf einige wenige Zitate überwiegend des vergangenen Jahres.

Linear-skalierende HF- und DFT-Methoden

◆ Um linear-skalierende HF- oder DFT-Methoden zu erhalten, wurden beispielsweise Formulierungen über die Einteilchen-Dichtematrix eingeführt. Die Dichtematrix verknüpft dabei die typischerweise als Basis verwendeten Gauß-Funktionen mit der Elektronendichte des Moleküls, so dass es sich bei ihr (für Moleküle mit elektronisch lokaler Struktur) um eine lokale Größe handelt. Die Anzahl signifikanter Elemente in der Dichtematrix wächst folglich asymptotisch lediglich linear mit der Molekülgröße. Ein direktes Lösen der Gleichungen für die Dichtematrix ermöglicht linear-skalierende Formulierungen, so dass nicht nur Energetik und Energiegradienten mit linear-skalierendem Aufwand berechnet werden können, sondern auch viele molekulare Eigenschaften wie beispielsweise NMR-Verschiebungen oder statische und dynamische Polarisierbarkeiten. So sind Moleküle mit 1000 Atomen zugänglich (z. B. Lit. ³⁻⁶).

Linear-skalierende wellenfunktionsbasierte Korrelationsmethoden

◆ Auch bei der Entwicklung linear-skalierender wellenfunktionsbasierter Methoden zur Beschreibung der Elektronenkorrelation gab es über die letzten Jahrzehnte bedeutende Fortschritte zur Reduktion des Skalensverhaltens. Dabei wird typischerweise das stark lokale Verhalten der Elektronenkorrelation ausgenutzt – man denke nur an das asymptotische $1/R^6$ -Verhalten dispersiver Wechselwirkungen. Entscheidend geprägt durch Arbeiten von Pulay und Saebø in den 80er Jahren und nachfolgenden wichtigen Beiträgen von Werner, Schütz, Scuseria, und vielen anderen

(siehe z. B. Sonderband⁷ und Trendbericht⁸) konnte das Skalensverhalten durch lokale Näherungen für MP2 und einige CC-Ansätze auf linear reduziert werden. Zwar gibt es eine Vielzahl unterschiedlichster Ansätze, ihnen gemeinsam ist jedoch die Verwendung lokaler Größen entweder in Form lokalisierter Orbitale⁸⁻¹³ oder natürlich lokaler Atomorbitale (Gauß-Funktionen).¹⁴ In beiden Fällen sind aufwändige Neuformulierungen und -implementierungen der Korrelationstheorien notwendig.^{7,8} Desweiteren kann man hier zwei Ansätze unterscheiden, die entweder über eine Wahl von Domänen und Einschränkung zugelassener Anregungen vorgehen⁸⁻¹¹ oder versuchen die Reichweite elektronischer Wechselwirkungen möglichst rigoros vorabzuschätzen und so numerisch vernachlässigbare Beiträge zu eliminieren.¹⁴ Die bislang größte wellenfunktionsbasierte Korrelationsrechnung wurde vor kurzem für ein RNA-System mit 1664 Atomen und 19182 Basisfunktionen auf MP2-Niveau (Laplace-basiert in einem Scaled-opposite-spin-Ansatz) durchgeführt.¹⁵

Kombination linear-skalierender QM- mit MM-Methoden (QM/MM)

◆ Zwar eröffnen linear-skalierende Methoden neue Möglichkeiten für die quantenchemische Berechnung großer Moleküle mit zur Zeit etwa 1000 Atomen, dennoch sind viele Biomoleküle sehr viel größer. Eine pragmatische Ergänzung bietet hier die Kopplung quantenmechanischer Methoden (QM) mit einfachen klassischen Methoden der Molekülmechanik (MM) in QM/MM-Verfahren.¹⁶ Diese kombinieren die Stärken beider Methoden: zum einen die hohe Vorhersagekraft der (ab-initio) QM-Methoden, zum anderen den geringen Rechenaufwand der stark von (problematischen) Parametrisierungen abhängigen MM-Methoden. Letztere lassen sich leicht auf Moleküle mit mehreren hunderttausend Atomen anwenden. Auf diese Weise kann beispielsweise ein aktives Zentrum in einem Enzym über QM-Methoden beschrieben werden und die weniger schwer zu beschreibende

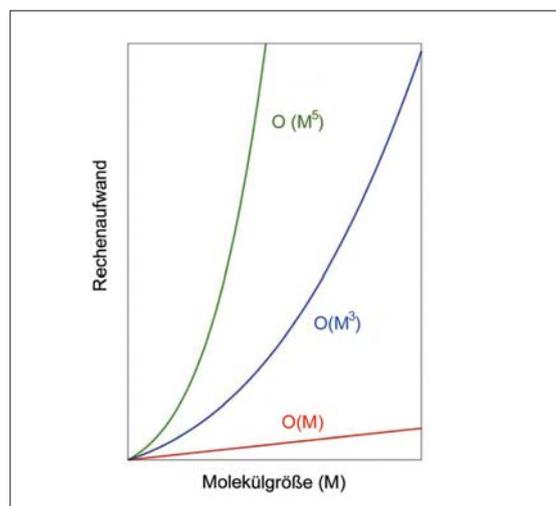


Abb. 1. Bedeutung der Linearisierung des Skalensverhaltens quantenchemischer Methoden für die Berechnung großer Moleküle.

Umgebung über MM-Verfahren. Vom physikalischen Standpunkt ist die Kopplung von QM- und MM-Verfahren sicherlich nicht ideal, es haben sich jedoch über die letzten Jahrzehnte sehr erfolgreiche Vorgehensweisen etabliert,¹⁶ die beeindruckende Studien komplexer Systeme ermöglichen (z. B. Lit. ¹⁶⁻¹⁹).

Trotz der Vereinfachung von Berechnungen durch QM/MM-Verfahren bleibt häufig die Schwierigkeit der Wahl der Größe des QM-Ausschnittes. Hier können linear-skalierende Methoden Abhilfe schaffen, indem sie eine systematische Vergrößerung des QM-Bereiches erlauben und die physikalisch nicht-triviale Brücke zur MM-Methode in weniger wichtige Bereiche des Molekülsystems verdrängt wird. So können zuverlässigere Resultate erzielt werden.²⁰ Für die Beschreibung von Enzymen mit klar definiertem aktiven Zentrum sind einige hundert Atome im QM-Bereich sicherlich ausreichend, jedoch können für komplexe und großflächige Wechselwirkungsbereiche, wie sie beispielsweise zwischen Proteinen oder zwischen Virus und Zellrezeptor auftreten, leicht mehrere 1000 Atome für den QM-Bereich notwendig sein, um eine zuverlässige Berechnung zu ermöglichen.

Weitere notwendige Methodenentwicklungen

◆ Trotz der Erfolge linear-skalierender Methoden zur Berechnung großer

Moleküle verbleiben, neben der Entwicklung linear-skalierender Methoden für noch genauere quantenchemische Näherungen und bislang nicht zugängliche Moleküleigenschaften, viele Herausforderungen und Verbesserungsmöglichkeiten:

1.) So ist die Reduktion der Vorfaktoren quantenchemischer Berechnungen ein generell sehr wichtiges Ziel in der Quantenchemie, insbesondere auch bei Verwendung großer Basissätze. Aktuelle Ansätze schließen hier die Verwendung von Auxiliärbasen (resolution of the identity oder density fitting),^{10–12,21,22)} von Cholesky-Zerlegungen^{12,21,23)} oder von pseudospektralen Ansätzen²⁴⁾ ein. Reduzierte Vorfaktoren zur Berechnung großer Moleküle sind insbesondere auch für linear-skalierende Methoden von großer Bedeutung, da sich hier jeglicher Geschwindigkeitsgewinn direkt in die berechenbare Molekülgröße umsetzt.

2.) Das hier beschriebene lineare Skalungsverhalten bezieht sich auf den Anstieg der Rechenzeit bei Vergrößerung des Moleküls bei gleichbleibender Qualität der Basisentwicklung. Wird lediglich die Basis bei gleichzeitig konstanter Molekülgröße vergrößert, steigt der Aufwand typischerweise nicht linear, so dass neue Entwicklungen notwendig sind. In den letzten Jahren wurde versucht auch den Anspruch an die Basis zu verringern: hier sind R12- und F12-Methoden zu erwähnen, die z. T. auf ältere Arbeiten von Kutzelnigg bzw. Klopper zurückgehen und in den letzten Jahren neue Impulse erhalten haben.^{7,10,25)}

3.) Desweiteren gab es in den letzten Jahren, initiiert durch Arbeiten von Grimme, zahlreiche Bestrebungen, die Qualität der einfachsten wellenfunktionsbasierten Näherung zur Berechnung der Elektronenkorrelation, des MP2-Ansatzes, durch Skalierung der verschiedenen MP2-Beiträge auf pragmatische Weise zu verbessern.^{26–29)} Dies erhöht indirekt die Möglichkeiten große Systeme zu beschreiben.

4.) Das Skalungsverhalten zahlreicher „linear-skalierender“ Methoden steigt typischerweise für Systeme mit stark delokalisierten Elektronenstruktur wieder an, so dass auch hier noch zahlreiche Fragen offen sind.

5.) Zuletzt sei die effiziente Beschreibung der Moleküldynamik erwähnt, die für viele und insbesondere auch große Moleküle von immenser Bedeutung ist. Dabei ist eine zentrale Schwierigkeit die Genauigkeit der zugrundeliegenden Potenzialhyperfläche, die typischerweise on-the-fly zu berechnen ist. Somit steht hier wiederum die Frage nach der Effizienz der quantenchemischen Berechnung von Energie und Energiegradienten (aber auch von anderen molekularen Eigenschaften) im Vordergrund.

Fazit und Ausblick

◆ Linear-skalierende Methoden ermöglichen heutzutage bereits auf einfachen Workstation-Computern die Berechnung der Energetik (und teils anderer Eigenschaften) von Molekülen mit mehr als 1000 Atomen und 10000 Basisfunktionen auf HF-, DFT- und sogar MP2-Niveau. Zwar ist klar, dass aufgrund des linearen Skalungsverhaltens im Prinzip jeglicher Zuwachs an Rechnergeschwindigkeit sich nunmehr direkt in die berechenbare Molekülgröße umsetzt, dennoch verbleiben viele Herausforderungen und ein Bedarf an methodischen Entwicklungen. Die beeindruckenden Fortschritte der quantenchemischen Methoden über die letzten Jahrzehnte zeigen deutlich, dass eine immer genauere und effizientere Lösung der zentralen Schrödinger-Gleichung möglich ist und hier auch noch in den nächsten Jahren viel zu erwarten ist.

Christian Ochsenfeld, Jahrgang 1968, ist seit Februar 2010 Lehrstuhlinhaber an der LMU München, nachdem er von 2002 bis 2010 Professor für Theoretische Chemie an der Universität Tübingen war. Er studierte Chemie in Karlsruhe und promovierte dort 1994 bei Reinhart Ahlrichs. Nach Forschungsaufenthalten in Berkeley (USA) und Mainz folgte er einem Ruf nach Tübingen. Im Jahr 2009 folgten fünf Rufe an die Universitäten FU Berlin, Konstanz, LMU München, Uppsala und Wien. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung und Anwendung quantenchemischer Methoden zur Berechnung großer Molekülsysteme.



christian.ochsenfeld@uni-tuebingen.de

Literatur

- 1) J. Almlöf, K. Faegri Jr., K. Korsell, *J. Comput. Chem.* 1982, 3, 385.
- 2) M. Häser, R. Ahlrichs, *J. Comput. Chem.* 1989, 10, 104.
- 3) M. Beer, C. Ochsenfeld, *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 221102.
- 4) E. Rudberg, E. H. Rubensson, P. Salek, *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 184106.
- 5) T. Kjaergaard, P. Jørgensen, J. Olsen, S. Coriani, T. Helgaker, *J. Chem. Phys.* 2008, 129, 054106.
- 6) J. Zienau, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, *Mol. Phys.* 2010, doi:10.1080/002689709.03476647.
- 7) H.-J. Werner, P. Gill, *Sonderband Editorial*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 3318.
- 8) M. Schütz, *Nachr. Chem.* 2003, 51, 328.
- 9) D. Kats, D. Usvyat, M. Schütz, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 3430.
- 10) T. B. Adler, H.-J. Werner, F. R. Manby, *J. Chem. Phys.* 2009, 130, 054106.
- 11) C. Pisani, L. Maschio, S. Casassa, M. Halo, M. Schütz, D. Usvyat, *J. Comput. Chem.* 2008, 29, 2113.
- 12) J. Zienau, L. Clin, B. Doser, C. Ochsenfeld, *J. Chem. Phys.* 2009, 130, 204112.
- 13) F. Neese, A. Hansen, D. G. Liakos, *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 064103.
- 14) B. Doser, D. S. Lambrecht, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, *J. Chem. Phys.* 2009, 130, 064107.
- 15) B. Doser, J. Zienau, L. Clin, D. S. Lambrecht, C. Ochsenfeld, *SPP1145-Sonderband 2010, Zeitschrift für Physikalische Chemie, im Druck*.
- 16) H. M. Senn, W. Thiel, *Angew. Chem.* 2009, 121, 1220.
- 17) R. A. Mata, H.-J. Werner, S. Thiel, W. Thiel, *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 025104.
- 18) K. Sadeghian, M. Boccola, M. Schütz, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12501.
- 19) M. Mladenovic, K. Junold, R. F. Fink, W. Thiel, T. Schirmeister, B. Engels, *J. Phys. Chem. B* 2008, 112, 5458.
- 20) C. V. Sumowski, C. Ochsenfeld, *J. Phys. Chem. A* 2009, 113, 11734.
- 21) F. Weigend, M. Kattannek, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* 2009, 130, 164106.
- 22) Y. M. Rhee, D. Casanova, M. Head-Gordon, *J. Chem. Theory Comput.* 2009, 5, 1224.
- 23) T. B. Pedersen, F. Aquilante, R. Lindh, *Theor. Chim. Acta* 2009, 124, 1.
- 24) F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, U. Becker, *Chem. Phys.* 2009, 356, 98.
- 25) D. P. Tew, W. Klopper, C. Neiss, C. Hättig, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2007, 9, 1921.
- 26) F. Neese, T. Schwabe, S. Kossmann, B. Schirmer, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* 2009, 5, 3060.
- 27) A. Hellweg, S. A. Grün, C. Hättig, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 4119.
- 28) A. Tkatchenko, R. A. DiStasio, Jr., M. Head-Gordon, M. Scheffler, *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 094106.
- 29) O. Marchetti, H.-J. Werner, *J. Phys. Chem. A* 2009, 113, 11580.