Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

CHEMIE

Quantenmechanik, Chemie und Computer: Von der Grundlagenforschung zur industriellen Anwendung.

Chemische Prozesse spielen in allen Lebensbereichen eine zentrale Rolle, sei es bei der Herstellung von maßgeschneiderten Materialien oder der Entwicklung von hochspezifischen Wirkstoffen in der Medizin oder dem Pflanzenschutz. Um die gewünschten Produkte zu erhalten, müssen chemische Reaktionen äußerst fein kontrolliert werden. Es ist daher bei der Entwicklung von neuen Materialien und Wirkstoffen immer wichtiger geworden, präzise Vorhersagen über ihre Eigenschaften und mögliche Synthesewege oder Seitenreaktionen zu treffen. Atomare Umlagerungen unterliegen allerdings den Gesetzen der Quantenmechanik. Um also chemische und biochemische Prozesse vorherzusagen, ist es notwendig, die zugehörigen quantenmechanischen Gleichungen zu lösen, die das Verhalten von Elektronen und Kernen beschreiben. Die Disziplin der Quantenchemie hat in den vergangenen Jahren spektakuläre Fortschritte gemacht und dadurch in allen Zweigen der Chemie große Bedeutung erlangt.

Prof. Dr. **Frank Neese** (Jahrgang 1967) studierte Biologie an der Universität Konstanz, wo er 1997 bei Prof. Kroneck promoviert wurde. Nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Stanford University habilitierte er sich 2001 für die Fächer Bioanorganische Chemie und Theoretische Chemie in Konstanz. Anschließend arbeitete er bis 2006 als Wissenschaftler am MPI für Bioorganische Chemie (heute MPI für chemische Energiekonversion, CEC) in Mühlheim a. d. Ruhr. Zwischen 2006 und 2011 war er W3-Professor für Theoretische Chemie an der Universität Bonn und ab 2008 zugleich Fellow des MPI für Bioanorganische Chemie, dessen Direktor er von 2011 bis 2017 war. Seit 2018 ist er Direktor des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung.
Schwerpunkte seiner Arbeit sind die Quantenchemie, einschließlich der Entwicklung quantenchemischer Methoden, die Computerchemie, Molekulare Theorie und Spektroskopie. Neese wurde vielfach ausgezeichnet. 2005 erhielt der den Karl-Arnold-Preis der Akademie der Wissenschaften des Landes Nordrhein-Westfalen und den Hans-Hellmann-Preis der Arbeitsgemeinschaft für Theoretische Chemie. 2008 wurde ihm der Klung-Wilhelmy-Weberbank-Preis für Chemie und 2010 der mit 2,5 Mio. Euro dotierte Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG zuerkannt. Seit 2016 ist Neese Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und seit 2018 Mitglied der Academia Europaea.

Max-Planck-Institut für Kohleforschung.
Kaiser-Wilhelm-Platz 1. 45470 Mülheim an der Ruhr.

Die Chemie ist die Kunst der gezielten Synthese, mit der wir Materie manipulieren können, bis dahin, einzelne Atome an eine bestimmte Stelle in einem Molekül zu bringen. Die Möglichkeiten zur Herstellung komplexer Moleküle gewinnt durch die Quantenchemie eine neue Dimension, denn es geht um das Verstehen der Wechselwirkungen kleinster Teile, bei biologisch relevanten Molekülen z.B. um die gezielte Beeinflussung und Stärkung gewünschter Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen“, begann Professor Neese seinen Vortrag und zitierte Paul Dirac, den britischen Physiker, Nobelpreisträger und Mitbegründer der Quantenphysik (Abb. 1), und gibt ihm Recht.

„Zumindest soweit wir das heute sagen können, beschreibt die Quantenmechanik die materielle Welt vollständig perfekt und in beliebiger Genauigkeit. Und in der Tat sind die Gesetze der Quantenmechanik auch so kompliziert, dass sie unmöglich exakt auf die Chemie angewendet werden können.“

Die grundlegenden physikalischen Gesetze zur mathematischen Behandlung großer Teile der Physik und der gesamten Chemie sind vollständig bekannt.
Die Schwierigkeit besteht nur darin, dass die exakte Anwendung dieser Gesetze zu Gleichungen führt, die viel zu kompliziert sind, als dass man sie lösen könnte.

Paul Dirac (1902 – 1984)

Abb. 1. Paul Dirac – mit Heisenberg und Schrödinger Mitbegründer der Quantenphysik. [Photo 1933, Nobel Foundation]

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

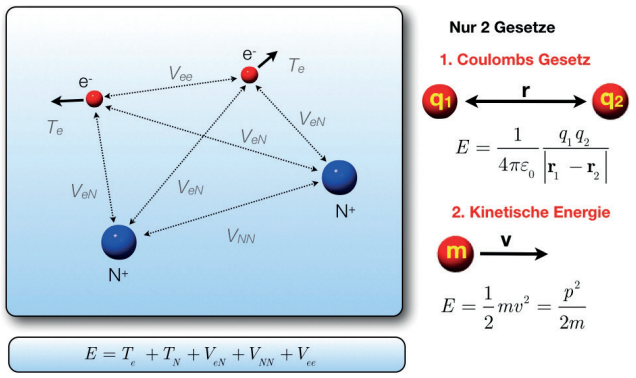

Abb. 2. Das Coulombsche Gesetz bestimmt die gesamte Chemie. Es sind die simultanen Wechselwirkungen vieler Teilchen, die die Berechnungen kompliziert machen!

Dirac äußerte bereits den Wunsch, dass Näherungsmethoden entwickelt würden – im Grunde hat er damit das Programm entworfen, dem die Quantenchemie in den letzten knapp 100 Jahren gefolgt ist.

„Worin liegt das Problem? Eigentlich gibt es ja nur ein einziges physikalisches Gesetz, das die gesamte Chemie fast vollständig bestimmt: Das Coulombsche Gesetz! Aus der Sicht eines Physiker besteht ein Molekül nur aus negativ geladenen Elektronen und positiv geladenen Atomkernen und die wechselwirken elektrostatisch miteinander, dazu braucht man noch die quantenmechanische Form der kinetische Energie – das ist alles! Ein einziges Gesetz erklärt uns die ganze gesamte Fülle der materiellen Welt: Farbe, Geruch, Härte, Schmelzpunkt usw. Das ist faszinierend einfach. Aber wenn viele Teile wechselwirken, dann wird die Sache kompliziert, das galt schon für Newton, der das Drei-Körperproblem der Planeten nicht geschlossen lösen konnte.“

Nun muss man, um Moleküle gezielt synthetisieren zu können, mit extrem hoher Genauigkeit arbeiten, denn alle chemischen Vorgänge finden auf einer sehr feinen Energieskala statt. Um verlässlich zu arbeiten, darf der Fehler nur bei ca. 1 kcal/mol liegen (Abb. 3). *„Das heißt, bei einem einfachen organischen Molekül mit einer Gesamtenergie von ca. 300 000 kcal/ mol ist eine Genauigkeit von 1 zu 1 Million nötig“,* so Neese.

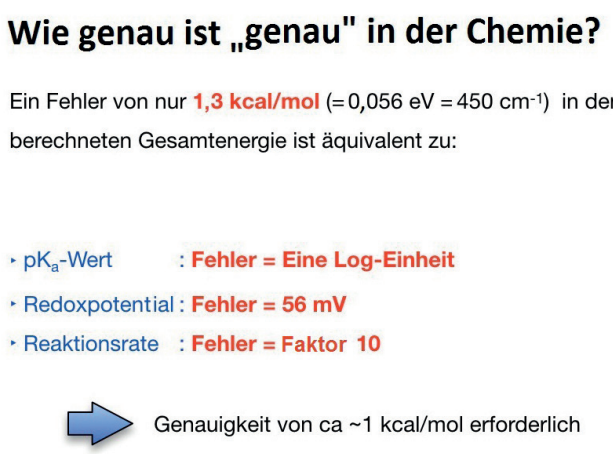

Abb. 3. Ein Fehler von nur 1,3 kcal/mol in der berechneten Gesamtenergie hat dramatische Fehler zur Folge – die Quantenchemie muss extrem genau betrieben werden!

„Das ist ein Bereich, wo man schnell Fehler macht, die dann auch schnell relativ groß werden.“

Viele sind sich der damit verbundenen Problematik gar nicht bewusst, wie Neese in einem kritischen Einschub ausführte.

Theorie und Experiment – etwas Grundsätzliches

Mit einem Zitat Einsteins ging Neese zunächst auf die Ambivalenz von Theorie und Experiment ein: *„Eine neue Theorie ist etwas, woran keiner glaubt, außer demjenigen, der sie gemacht hat. Ein neues Experiment ist etwas, woran alle glauben, außer demjenigen, der es gemacht hat.“*

Trotz zunehmender Bedeutung der Theoretischen Chemie sieht Neese einen erheblichen Nachholbedarf der Universitäten, den Erfordernissen gerecht zu werden. Es gibt immer noch zu wenige Stellen für Theoretische Chemiker, da die Universitäten immer noch in den Strukturen der 1950er und -60er Jahre festsitzen. Die Nachfrage an Theoretischen Chemikern ist steigend, besonders seitdem in den 1990er Jahren die Dichte-Funktional-Theorie – eine Theorie der Physik aus den 1920- und -30er Jahren – Einzug gehalten hat. Eine Anpassung bezüglich Stellen und Ausbildung in den Fakultäten wäre dringend notwendig, denn eine Drittmittelfinanzierung sei beispielsweise ohne Einbeziehen der Theoretischen Chemie heute kaum noch möglich. In der Praxis führt dies dazu, dass oft ein einziger entsprechend ausgebildeter Chemiker für die gesamte Fakultät zuständig ist – das ist viel zu wenig!

Auch sonst sieht Neese vieles im Bereich der Theoretischen Chemie sehr kritisch, etwa bei der Beschreibung vieler chemischer Reaktionen: *„Die Literatur ist voll von Publikationen, wo die Experimente und deren Berechnungen überhaupt nicht zusammenpassen, es hat nur keiner gemerkt. Die Falsifizierbarkeit von theoretischen Berechnungen muss gewährleistet sein, sonst macht es wenig Sinn. Etwa wenn ich Sachen ausrechne, die sich gar nicht messen lassen, oder ich mir keine Mühe mache, diese in irgendeiner Weise messbar zu machen, dann ist dieser Punkt nicht sichergestellt.“*

Um mit der Quantenchemie richtig umgehen zu können, muss man sich nach Neese zwei grundsätzliche Fragen stellen: Was ist im Prinzip messbar? Und was brauchen wir, um über die Welt reden zu können? Es geht also einmal um observable, messbare Größen wie Dipolmoment, Molekülmasse oder Dissoziationsenergie, deren Werte exakt bestimmt werden können und keinerlei Interpretationsspielraum zulassen (Abb. 4). Die Werte stimmen, oder sie stimmen eben nicht. Zum anderen braucht man Interpretationshilfen. Sie sind gerade in der Chemie in extremer Weise nötig: Es sind Begrifflichkeiten, die aus Modellen hervorgegangen sind, die nicht quantitativ sind, wie Resonanz, Orbitale, Hybridisierungen, Pi-Systeme oder Partialladungen.

„Nichts davon existiert in der strengen Quantenphysik, aber als Chemiker sind wir darauf angewiesen, dass wir diese Begriffe haben. Es ist absolut zentral, dass wir mit diesen Begrifflichkeiten über die Chemie, über Substanzklassen sprechen können. Wichtig ist, dass man beides ordentlich auseinanderhält, und dass wir eine sinnvolle Verbindung finden zwischen dem, was wirklich messbar ist, und den Interpretationshilfen. Um diese Sprache

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

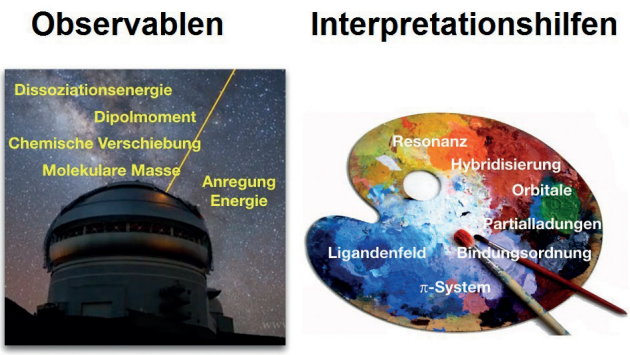

Abb. 4. Neben den Observablen, die eindeutig zu messen sind und „harte Fakten" liefern brauchen wir auch Interpretationshilfen (Konzepte), mit denen wir komplexe Phänomene erfassen und beschreiben können.

und Kultur der Chemie haben wir uns in den letzten Jahren sehr bemüht, durchaus mit Erfolg", wie Neese im Folgenden belegte.

Spektroskopische Untersuchungen und Berechnungen sind nach seiner Ansicht ein sehr gutes Beispiel für die Verbindung von Theorie und Experiment. Und sie führen vor Augen, wie sich Poppers Prinzip der Falsifizierbarkeit anwenden lässt.

In Abbildung 5 ist eine typische Situation dargestellt: Man hat eine Reaktion, deren Reaktanten und Reaktionsprodukte gut bekannt sind, weiß aber nicht, welche Mechanismen dazwischen ablaufen und welche Intermediate gebildet werden. Man kann diese nicht kristallisieren, sondern nur verwaschene Spektren von ihnen gewinnen, die zu wenig Information enthalten, um daraus die 3D-Struktur ableiten zu können.

Für einen Theoretiker gibt es nun drei mögliche Werkzeuge, um Näheres zu erfahren: (1) die Thermodynamik – sie liefert den Energieumsatz der Gesamtreaktion, hat aber nur begrenzte Aussagemöglichkeit, (2) die Kinetik – sie liefert individuelle Raten zu den Reaktionsschritten, ist aber meist nur bruchstückhaft verfügbar, und schließlich hat man (3) die spektroskopischen Messungen. Letztere sind für sich genommen unzureichend. Sie bieten aber einen Schlüssel, denn man hat die Theorie, um verschiedene Strukturen zu postulieren, und man hat ganze Bibliotheken von Spektren, um zu prüfen, welche zu

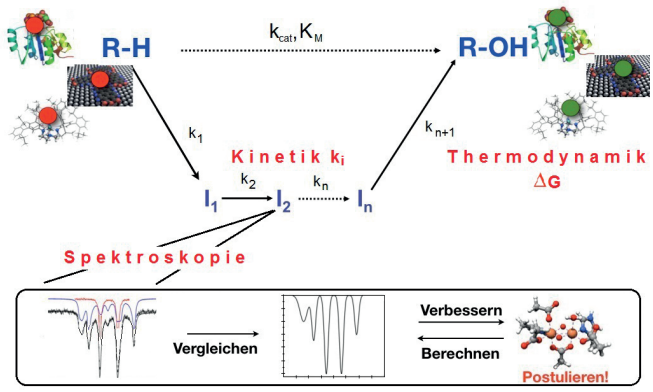

Abb. 5. Typische Ausgangssituation: Über die Struktur der Reaktionspartner und des Endprodukts wissen wir recht gut Bescheid, doch über welche Stadien lief die Reaktion? Die Spektroskopie erweist sich hierfür als die geeignetste Methode.

den spektroskopischen Daten passen und welche nicht. Durch fortgesetztes Berechnen, Vergleichen und Verbessern gelingt es nun, falsche Strukturen zu verwerfen und passende zu finden, aber nie als „richtig" zu beweisen (ganz im Sinne von Popper!).

Der große Vorteil ist, dass spektroskopische Messungen ein sensibles Abbild der Elektronenstruktur und damit auch der geometrischen Struktur liefern.

„Die Spektroskopie ist vergleichbar mit blinden Forschern, die einen Elefanten mit den Händen von allen Seiten abtasten. Dann bekommt man ein sehr viel genaueres Bild von einem Elefanten, als wenn man ihn nur wiegt und sein Gewicht bestimmt", verglich Neese bildhaft.

Was ist „systematisch genaue Quantenchemie"?

Die Gesamtenergie eines Moleküls berechnet sich aus zwei Teilen: Den ersten, mit 99,8% weit größten Teil, ermittelt man relativ einfach mit dem sogenannten Modell der unabhängigen Teilchen (Elektronen bewegen sich im elektrischen Feld der positiv geladenen Kerne und dem mittleren Feld der negativ geladenen Elektronen). Die restlichen 0,2% gehen auf instantane Elektron-Elektron-Wechselwirkungen (erfassbar als sogenannte „Korrelationsenergie") zurück und sind ungleich schwerer zu berechnen (Abb. 6).

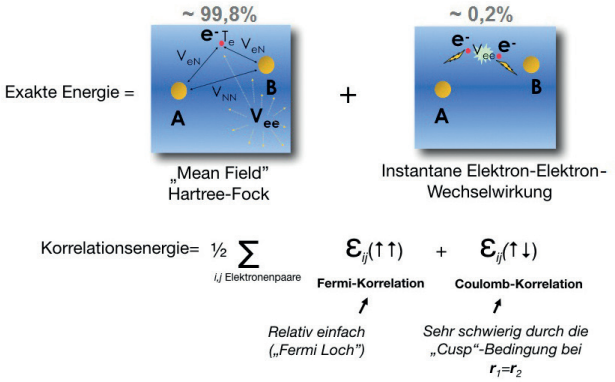

Abb. 6. Die Bestimmung der Gesamtenergie von Molekülen ist entscheidend wichtig, um mögliche chemische Reaktionen vorhersagen zu können. Die Korrelationsenergie stellt mit 0,2% einen verschwindend kleinen Teil dar, der aber von entscheidender Bedeutung ist.

Mit diesem „Rest" beschäftigen sich die Quantenchemiker, die Neese als wahre Erbsenzähler bezeichnet, die alles sehr genau wissen und bei den Berechnungen nichts dem Zufall überlassen wollen. *„Den theoretischen Chemikern geht es um systematische Genauigkeiten, also nicht um ein Passendmachen, ein Fitting, nicht um grobe Annäherungen, sondern um ‚exakte Genauigkeiten', wie man sagen könnte. So hat man tatsächlich die Schrödinger-Gleichung für viele Vielelektronensysteme mit einer Genauigkeit von 1:10^6 berechnen können. Das ist eine kulturelle Errungenschaft für die Menschheit"*, so Neese.

Als entscheidend hierfür erwies sich die Coupled-Cluster-Theorie der Kernphysik; sie erlaubt, sich Schritt für Schritt der exakten Gesamtenergie anzunähern. Zugleich ist dies ein hervorragendes Beispiel für Interdisziplinarität. Den Inhalt der CCT veranschaulichte Neese bildhaft mit einem großen Elek-

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Genehmigung des Verlags und der GDNÄ

tronensee, in dem die Elektronen „schwimmen". Aufgrund gleicher Ladung halten sie Abstand voneinander. Stoßen zwei oder drei Elektronen doch einmal zusammen, dann steigen sie wie blubberndes Wasser auf bzw. springen auf ein höheres Energieniveau. Die Aufgabe für theoretische Chemiker besteht nun darin, die Wahrscheinlichkeit dieser Sprünge zu berechnen. *„Das können wir, und zwar mit einer systematischen Genauigkeit von 0,1 kcal/mol, ohne zu fitten! Nur Naturkonstanten gehen in die Rechnung ein"*, betonte Neese.

Der Rechenaufwand für derlei genaue quantenchemische Rechnungen ist allerdings extrem. Er skaliert mit der Molekülgröße. Die Kosten sind proportional zu *n* (Anzahl der Atome) hoch 7! Es wäre ein unsinniges und vergebliches Unterfangen, derlei Berechnungen nur mit dem Einsatz von immer größeren Computern lösen zu wollen. Es kommt auf intelligente Lösungen an, sinnvolle, systematische Näherungen.

Um der riesigen Datenmengen zur Berechnung der Korrelationsenergie Herr zu werden, werden beispielsweise Kompressionsalgorithmen genutzt, um komprimierte Datenmengen ähnlich einer gezippten Datei zu verwenden bzw. zu erhalten.

„Man nutzt gewissermaßen auch die Kurzsichtigkeit der Korrelationsenergie aus, die mit dem zunehmenden Abstand von zwei Elektronen schon kaum noch messbar ist. Diesen Faktor nimmt man in Kauf. Und reduziert das ganze Problem auf Elektronenpaare, auf die Paar-Approximation", erläuterte Neese. Diese Innovation ist dabei, zum Standardverfahren in der Theoretischen Chemie werden.

Wie effizient diese Methode ist, zeigte er am Beispiel des Proteins Crambin mit 644 Atomen. Daran wurde erstmals eine „Coupled Cluster"-Rechnung an einem kompletten Enzym durchgeführt. Die normale Rechenzeit hätte fünf Millionen Jahre (!) gedauert, mit der neuen Methode maximal einen Tag!

In der Arbeitsgruppe von Professor Neese wurde das großangelegte quantenchemische Programm ORCA entwickelt. ORCA ist ein hocheffizientes, flexibles und benutzerfreundliches Programm für die Quantenchemie, das bereits von rund 20 000 Forschern weltweit intensiv genutzt wird. Eine ORCA-Innovation nennt sich DLPNO-CCSD(T), wobei DLPNO für „Domain-based Local Pair Natural Orbital" steht.

„Wir können mit dieser Methode sehr genaue Zahlen auch für große Moleküle berechnen, und das ist ein großer Fortschritt für die Chemie. Doch es geht nicht nur um die genaue Zahl, es geht auch um das Verstehen, welcher einzelne Anteil von welchem Atom oder welcher Atomgruppe dazu beiträgt. Das kann sehr wichtig sein für die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Wir wollen nicht nur wissen, dass ein Wirkstoff wirkt, sondern auch die Mechanismen verstehen. Anhand der Zerlegung in die lokalen Energiebeiträge bei einem großen Molekül ist das möglich, indem etwa die gesamte Bindungsenergie eines Wirkstoffs zum Rezeptor analysiert wird. Jede einzelne funktionelle Gruppe kann dann betrachtet und ihr Beitrag zu Bindungsenergie bestimmt werden. Über diese Information kann man dann mit Optimierungen zur Wirkstoffverbesserung beitragen", blickte Neese zuversichtlich in die Zukunft für industriellen Anwendungen.

Fazit: Quantenchemie ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel bei der chemischen Forschung geworden. Die *ab initio*-Quantenchemie basiert auf den ersten Prinzipien der Physik und enthält keine justierbaren Parameter, daher erlaubt sie präzise Vorhersagen sowie qualitative und quantitative Interpretationen. Quantenchemie ist für die Grundlagenforschung ebenso wichtig wie für die industrielle Anwendung.

©Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart