

Tagung für industrielle Anwender

# Höchstleistungsrechnen in der Chemie

16.-18. Februar 1998  
Jülich

*Kurzfassungen der Vorträge und Poster*

Zusammenstellung:  
R. Esser, J. Grotendorst, M. Lewerenz

Die Veranstaltung wird unterstützt vom Projektträger Informationstechnik des BMBF, der Gesellschaft Deutscher Chemiker und der Arbeitsgemeinschaft Theoretische Chemie.



# Höchstleistungsrechnen in der Chemie

## Vorwort

Das Forschungszentrum Jülich liefert durch seine Arbeiten u.a. in der Festkörperphysik, der Materialforschung und der Physik der weichen Materie vielfältige Beiträge für die computergestützte Chemie. Entscheidendes Arbeitsmittel bei diesen Untersuchungen sind Höchstleistungsrechner, die das Forschungszentrum Jülich in seinem Zentralinstitut für Angewandte Mathematik (ZAM) seit Jahren betreibt. Das Institut hat dabei besondere Kompetenz u.a. bei parallelen Algorithmen, bei Werkzeugen für die Entwicklung und Optimierung paralleler Programme und bei der Parallelisierung von Anwendungen erworben.

Die Höchstleistungsrechner des Forschungszentrums Jülich werden von eigenen Vorhaben des Zentrums und im Rahmen des 1987 gemeinsam mit DESY und GMD gegründeten Höchstleistungsrechenzentrums (HLRZ) von Forschern vorwiegend in Hochschulen und wissenschaftlichen Einrichtungen genutzt. Unter den gegenwärtig etwa 150 vom HLRZ bewilligten Projekten ist rund ein Drittel der Chemie zuzurechnen. Zudem widmet sich eine HLRZ-Forschergruppe in der GMD molekularbiologischen Fragen.

Veranlaßt durch die wissenschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung der computergestützten Chemie und durch den wachsenden Anteil, den dieser Wissenschaftszweig auf den Jülicher Supercomputern nutzt, haben wir uns entschlossen, das Thema in einer Veranstaltung aufzugreifen und dabei nicht nur die akademische, sondern insbesondere auch die industrielle Forschung anzusprechen. Die Tagung soll den Erfahrungsaustausch zwischen Chemikern in der industriellen Praxis und in den Forschungseinrichtungen fördern. Sie soll über den aktuellen Stand der Entwicklungen und der Anwendungen in der computergestützten Chemie informieren, wobei die Möglichkeiten von Höchstleistungsrechnern, insbesondere von parallelen Rechnern, die in Quantenchemie, Molekulardynamik, Prozeßsimulation und bei großen Datenbeständen eine wichtige Rolle spielen, hervorgehoben werden.

Entsprechend diesen Zielen setzt sich das Programmkomitee zusammen:

Gerhard Barnickel, Merck KGaA, Darmstadt  
Stefan Brode, BASF AG, Ludwigshafen  
Ludger Brüll, Bayer AG, Leverkusen  
Friedel Hofffeld, Forschungszentrum Jülich  
Robert O. Jones, Forschungszentrum Jülich  
Kurt Kremer, MPI für Polymerforschung, Mainz  
Thomas Lengauer, GMD-Forschungszentrum Informationstechnik, St. Augustin  
Sigrid Peyerimhoff, Universität Bonn  
Wolfgang Straßburger, Grüenthal GmbH, Aachen

Das Komitee hat für die Tagung die folgenden Gebiete der computergestützten Chemie identifiziert, in denen das Höchstleistungsrechnen besondere Bedeutung hat:

- Materialeigenschaften
- Polymersimulation
- Katalyse
- Membranen
- Wirkstoffentwicklung
- Bioinformatik
- Kombinatorische Chemie
- Anlagenoptimierung

Zu jedem Gebiet sind Referenten für Übersichtsvorträge und Anwendungsberichte eingeladen worden, wobei es gelang, etwa die Hälfte der Referenten aus der Industrie zu gewinnen. Die eingeladenen Vorträge werden ergänzt durch Poster über aktuelle Forschungsarbeiten sowie eine Ausstellung und Präsentationen von Hardware- und Softwareanbietern. Den Abschluß bildet eine Übersicht über die Nutzungsmöglichkeiten der Rechner des Forschungszentrums Jülich.

Die Organisation der Tagung wird vom Zentralinstitut für Angewandte Mathematik mit der bewährten Unterstützung durch das Tagungsbüro des Forschungszentrums Jülich durchgeführt. Herr Uwe Harms, Supercomputing Consultant in München, hat seine Erfahrung eingebracht und die Beteiligung der Hardware- und Softwareanbieter organisiert.

Im Namen des Forschungszentrums Jülich danken wir dem Projektträger Informationstechnik des BMBF für die finanzielle Unterstützung der Veranstaltung sowie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) und der Arbeitsgemeinschaft Theoretische Chemie für die wertvolle Hilfe bei der Vorbereitung der Tagung. Wir danken auch den Mitgliedern des Programmkomitees für ihr keineswegs selbstverständliches Engagement und den Referenten für ihre Bereitschaft, aus ihrem Fachgebiet trotz hoher Arbeitsbelastung vorzutragen. Nicht zuletzt danken wir Frau Monika Marx für die gelungene Gestaltung des vorliegenden Bandes und Frau Elke Bielitzka für ihre tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Veranstaltung.

Februar 1998



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Wirkstoffentwicklung</b>	<b>1</b>
<b>V1</b>	<b>Rechnergestützter Wirkstoffentwurf</b> <i>Hans-Joachim Böhm</i>	<b>3</b>
<b>V2</b>	<b>Kombinatorische Chemie - Neue Perspektiven für das Molecular Modelling</b> <i>Gerhard Barnickel</i>	<b>5</b>
<b>V3</b>	<b>Integrated Approaches in Ligand Design - Application to Viral Kinases</b> <i>Gerd Folkers</i>	<b>7</b>
	<b>Polymersimulation</b>	<b>9</b>
<b>V4</b>	<b>Die Eigenschaften polymerer Festkörper aus atomistischer Sicht</b> <i>Ulrich W. Suter</i>	<b>11</b>
<b>V5</b>	<b>First Principles Computer Simulations Related to Polymer Synthesis: a Subject with Many Aspects</b> <i>Robert Meier</i>	<b>15</b>
<b>V6</b>	<b>Simulationsmethoden für mesoskopische Systeme</b> <i>Olaf A. Evers</i>	<b>19</b>
	<b>Software und Methoden</b>	<b>21</b>
<b>V7</b>	<b>Höchstleistungsrechner in der Chemie als Brücke zwischen Forschung und industrieller Anwendung</b> <i>Erich Wimmer</i>	<b>23</b>
	<b>Materialeigenschaften</b>	<b>27</b>
<b>V8</b>	<b>Ab Initio Simulations of Complex Chemical Processes</b> <i>Michele Parrinello</i>	<b>29</b>
<b>V9</b>	<b><math>\beta</math>-Eukryptit: der Stoff von Kochplatten</b> <i>Alexander I. Lichtenstein und Robert O. Jones</i>	<b>31</b>

<b>V10</b>	<b>Simulation komplexer molekularer Flüssigkeiten</b> <i>Alfons Geiger</i>	<b>33</b>
<b>V11</b>	<b>Quantenchemie für große Moleküle</b> <i>Walter Thiel</i>	<b>35</b>
<b>V12</b>	<b>Crystal Design - Simulation von Struktur und Eigenschaften organischer Molekülkristalle</b> <i>Peter Erk</i>	<b>39</b>
<b>V13</b>	<b>COSMO-RS: Berechnung thermodynamischer Stoffdaten auf der Grundlage quantenchemischer Rechnungen</b> <i>Andreas Klamt</i>	<b>41</b>
	<b>Bioinformatik</b>	<b>45</b>
<b>V14</b>	<b>Functional Genome Analysis</b> <i>Reinhard Schneider</i>	<b>47</b>
<b>V15</b>	<b>Strukturbasierte Suche nach krankheitsrelevanten Proteinen</b> <i>Ralf Zimmer</i>	<b>51</b>
<b>V16</b>	<b>Strukturbasiertes, rechnergestütztes Protein-Design</b> <i>Dietmar Schomburg</i>	<b>57</b>
	<b>Membranen</b>	<b>61</b>
<b>V17</b>	<b>Molecular Dynamics Simulations of Biological Membranes: Can One Predict Slow Events from Short Simulations?</b> <i>Herman J.C. Berendsen</i>	<b>63</b>
<b>V18</b>	<b>Simulation von Membranproteinen</b> <i>Artur Baumgärtner</i>	<b>65</b>
<b>V19</b>	<b>Anwendungen von FFT Ewald-Gitter-Methoden in Simulationen von Polyelektrolyten</b> <i>Christian Holm</i>	<b>67</b>

	<b>Anlagenoptimierung</b>	<b>71</b>
<b>V20</b>	<b>Prozeßsimulation zur Anlagen- und Produktoptimierung</b> <i>Rolf Bachmann, Ralf Born und Frank Hubbuch</i>	<b>73</b>
<b>V21</b>	<b>Parallele Optimierungsmethoden bei dynamischen Prozessen</b> <i>Hans Georg Bock und Johannes P. Schlöder</i>	<b>77</b>
<b>V22</b>	<b>Reaktive Strömungen - Probleme und Anwendungsbeispiele</b> <i>Jürgen Warnatz</i>	<b>79</b>
	<b>Katalyse</b>	<b>83</b>
<b>V23</b>	<b>Die Aufklärung der Struktur und der Wirkung von Katalysatoren mit Ab initio-Methoden</b> <i>Joachim Sauer</i>	<b>85</b>
<b>V24</b>	<b>Quantenchemie in der chemischen Industrie: Von der Berechnung von Molekülstrukturen bis zur Simulation von chemischen Reaktionen</b> <i>John Lohrenz</i>	<b>87</b>
<b>V25</b>	<b>Quantenchemie für die homogene Katalyse</b> <i>Ansgar Schäfer</i>	<b>89</b>
	<b>Ressourcen und Infrastruktur</b>	<b>93</b>
<b>V26</b>	<b>Web-Integration in High Performance Computing</b> <i>Michael Schlenkrich, Horst Vollhardt, and Detlef Labrenz</i>	<b>95</b>
<b>V27</b>	<b>Achievement and Perspectives of the NEC SX-4 Task Force in Computational Chemistry</b> <i>Charles Henriët, Mauro Ballabio, Matteo Boverat and Stefan Haberhauer</i>	<b>97</b>
<b>V28</b>	<b>Der Jülicher Cray-Rechnerkomplex als Katalysator der computergestützten Chemie</b> <i>Johannes Grotendorst</i>	<b>99</b>

	<b>Poster</b>	<b>101</b>
<b>P1</b>	<b>Parallelisierung und Weiterentwicklung von TURBOMOLE</b> <i>Malte von Arnim</i>	<b>103</b>
<b>P2</b>	<b>Nichtempirische Molekülberechnungen auf CRAY T3E</b> <i>Thomas Steinke</i>	<b>103</b>
<b>P3</b>	<b>Parallelisierte Algorithmen zur Simulation der Photoisomerisierung von Li<sub>2</sub>Na</b> <i>Jörn Manz, Karsten Sundermann und Regina de Vivie-Riedle</i>	<b>104</b>
<b>P4</b>	<b>Quantenchemische und quantendynamische Simulationen zur Photodissoziation von HNO<sub>3</sub></b> <i>Jörn Manz, Markus Oppel und Genadij Paramonov</i>	<b>104</b>
<b>P5</b>	<b>Stickstoff auf Rutil(110): eine first principles Adsorptionsstudie</b> <i>Frank Rittner, Bruno Boddenberg, Reinhold Fink, Volker Staemmler, Mary J. Bojan und William A. Steele</i>	<b>105</b>
<b>P6</b>	<b>Ab initio-Untersuchungen zur Aufklärung des Mechanismus der Wasserstoffentwicklungsreaktion an Halbleiteroberflächen</b> <i>Alexander Hofmann und Cornelia Engler</i>	<b>105</b>
<b>P7</b>	<b>Ab Initio Study of the Interaction Between Adenine and Difluorotoluene, a Nonpolar Isostere for Thymine</b> <i>Michael Meyer and Jürgen Sühnel</i>	<b>106</b>
<b>P8</b>	<b>Quantenchemische Studien zur spontanen Selbstorganisation tetramerer Guanin–Metall–Komplexe</b> <i>Jens Schamberger, Michael Hartmann und Timothy Clark</i>	<b>107</b>
<b>P9</b>	<b>Untersuchung der Dynamik von Lipidmolekülen in Membranen mit MD-Simulation</b> <i>Ulrich Essmann und Max L. Berkowitz</i>	<b>108</b>
<b>P10</b>	<b>Molecular Modelling von Transport und Löslichkeit kleiner Moleküle in amorphen Polymermembranen</b> <i>Dieter Hofmann, Lydia Fritz, Jens Ulbrich und Dieter Paul</i>	<b>108</b>
<b>P11</b>	<b>Starre knäueelförmige Polymere: Computersimulationen und Experimente</b> <i>Walter Heitz, Stefan A. Krügel, Florian Raubacher und Joachim H. Wendorff</i>	<b>109</b>

<b>P12</b>	<b>Neue Katalysatoren für die Polymerisation von Norbornen bzw. Copolymerisation von Norbornen und Ethen: Computersimulationen und Experimente</b>	<b>109</b>
	<i>Lars Börger, Thomas Haselwander, Walter Heitz, Stefan A. Krügel, Uwe Peucker und Joachim H. Wendorff</i>	
<b>P13</b>	<b>DFT-Untersuchungen der 1,4 Polymerisation von Butadien mittels <math>\pi</math>-Allyl-Einschubmechanismus</b>	<b>110</b>
	<i>Thomas Nowak, Sven Tobisch und Horst Bögel</i>	
<b>P14</b>	<b>Monte-Carlo-Simulation an Trifluormethan</b>	<b>110</b>
	<i>Matthias Hloucha und Ulrich K. Deiters</i>	
<b>P15</b>	<b>Simulation of Dendritic Structures</b>	<b>111</b>
	<i>Wilfried Carl</i>	
<b>P16</b>	<b>Optimizing Calculated Force Fields by Using Experimental Data</b>	<b>111</b>
	<i>Rupert Rebentisch, Tomas Hruz, R. Schrader, and Georg Hohlneicher</i>	
<b>P17</b>	<b>FlexCryst - Ein Programm zur Kristallstrukturvorhersage organischer Moleküle</b>	<b>112</b>
	<i>Detlef Hofmann</i>	
<b>P18</b>	<b>Ein adaptives, paralleles, hash-basiertes Multilevel-Baum-Verfahren für langreichweitige Kraftberechnungen in MD-Simulationen</b>	<b>112</b>
	<i>Marcel Arndt, Attila Caglar und Michael Griebel</i>	
<b>P19</b>	<b>Phase Diagram of Semi-Stiff Homopolymers</b>	<b>113</b>
	<i>Ugo Bastolla and Peter Grassberger</i>	
<b>P20</b>	<b>An Analysis of Structure Prediction Strategies in a Minimalist Model of Protein Folding</b>	<b>113</b>
	<i>Martin Ebeling and Walter Nadler</i>	
<b>P21</b>	<b>Testing a New Monte Carlo Algorithm for Protein Folding</b>	<b>114</b>
	<i>Helge Frauenkron, Ugo Bastolla, Erwin Gerstner, Peter Grassberger, and Walter Nadler</i>	
<b>P22</b>	<b>PERM: A Monte Carlo Strategy for Simulating Polymers and Other Things</b>	<b>114</b>
	<i>Peter Grassberger and Helge Frauenkron</i>	
<b>P23</b>	<b>Spontaneous Translocation of Melittin into POPC Membrane-Bilayer</b>	<b>115</b>
	<i>Jung-hsin Lin and Artur Baumgärtner</i>	

<b>P24</b>	<b>Density Functional Study of Bisphenol-A Polycarbonate</b>	<b>115</b>
	<i>Barbara Montanari, Pietro Ballone, and Robert O. Jones</i>	
<b>P25</b>	<b>CFD Simulation reaktiver Flüsse mit Supercomputing zur H<sub>2</sub>-Explosionsforschung</b>	<b>116</b>
	<i>Werner Rehm, Michael Gerndt, Wilfried Jahn und Frank Nathan</i>	
<b>P26</b>	<b>Calculation of Reaction Kinetic Constants from Electrochemical Measurements</b>	<b>116</b>
	<i>Bernhard Steffen, Jürgen Pawlik, and Jiri Divisek</i>	

# Wirkstoffentwicklung



## Rechnergestützter Wirkstoffentwurf

Hans-Joachim Böhm  
*Computational Chemistry*  
*Pharmaceutical Research 65/318*  
*F. Hoffmann-La Roche Ltd.*  
*CH-4070 Basel*  
*Tel: 0041-61-688-9653*

*e-mail: hans-joachim.boehm@roche.com*  
*http://www.roche.com/*

Das strukturbasierte Wirkstoffdesign geht von der zentralen Annahme aus, daß ein Arzneimittel an ein definiertes molekulares Target bindet [1, 2]. Voraussetzung für eine starke und selektive Bindung ist eine möglichst weitgehende strukturelle und chemische Komplementarität zwischen dem Zielprotein und dem Wirkstoff. Strukturbasiertes Wirkstoffdesign ist die Suche nach einem kleinen Molekül, das möglichst perfekt in die Bindetasche des Zielproteins hineinpaßt und dort in der Lage ist, energetisch günstige Wechselwirkungen mit dem Protein auszubilden.

Die Zahl der bekannten 3D-Strukturen von Proteinen hat in den vergangenen Jahren exponentiell zugenommen. Befanden sich 1988 noch 200 3D-Strukturen in der Brookhaven Protein-Datenbank (PDB), so sind es in der neuesten Ausgabe über 6000 Strukturen, überwiegend Proteine und Protein-Ligand-Komplexe. Dieses rasante Anwachsen der Zahl bekannter 3D-Strukturen ist signifikanten Fortschritten in der Gentechnologie, der Proteinchemie und auch der Strukturaufklärung zu verdanken. Die methodischen Weiterentwicklungen geben nunmehr in neuen Projekten zur Hoffnung Anlaß, die 3D-Struktur des Zielproteins in kurzer Zeit aufzuklären. Entsprechend steigt auch das Interesse an Methoden zur effizienten Nutzung dieser Strukturinformation für den Entwurf neuer Wirkstoffe.

Die 3D-Strukturen von Proteinen und Protein-Ligand-Komplexen können dazu genutzt werden, die essentiellen Wechselwirkungen zu identifizieren und nach zusätzlichen Bindetaschen zu suchen, die von bislang bekannten Liganden noch nicht besetzt wurden [1, 2]. Solche Bindetaschen könnten Positionen sein, an denen eine H-Brücke zum Protein gebildet werden kann, oder hydrophobe Taschen in der Proteinstruktur, die durch lipophile Gruppen ausgefüllt werden können. Mehrere Computerprogramme sind in der letzten Zeit entwickelt worden, mit denen sich mögliche Liganden auswählen und ihre Wechselwirkung mit dem Protein vorhersagen lassen. Diese rechnergestützten Werkzeuge für das Wirkstoffdesign lassen sich wie folgt einteilen [2-4]:

- Analyse der Proteinstruktur
- Liganden-Docking und Suche in Strukturdatenbanken
- De-novo-Ligandendesign
- Abschätzung der Bindungsaffinität des Liganden
- Analyse der elektronischen und konformativen Eigenschaften des Liganden

Der derzeitige Stand der verschiedenen Ansätze wird kurz dargestellt und durch aktuelle Beispiele belegt. Der Schwerpunkt der jüngsten Arbeiten liegt auf der Verbesserung der Vorhersage der Bindungsaffinität sowie der synthetischen Zugänglichkeit [5].

## V1

### Literatur

- [1] H.J. Böhm, G. Klebe und H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Verlag, Heidelberg (1996)
- [2] H.J. Böhm und G. Klebe, *Angew. Chem.* **108**, 2750-2778 (1996)
- [3] H.J. Böhm, *Current Opin. Biotech.* **7**, 433-436 (1996)
- [4] H.J. Böhm, *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **66**, 197-210 (1996)
- [5] H.J. Böhm, *J.Comput. Aided Molec. Des.* **10**, 265-272 (1996)

## Kombinatorische Chemie - Neue Perspektiven für das Molecular Modelling

Gerhard Barnickel  
*Pharmaforschung/Medizinische Chemie/Bio- and Chemoinformatics*  
Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Tel: 06151-72-4499

*e-mail: Gerhard.Barnickel@merck.de*  
*http://www.merck.de/*

Computer haben die Arbeitsweise des forschenden Industriechemikers in den letzten Jahren deutlich verändert. In Datenbanken sucht der Synthetiker nach Herstellungsvorschriften, Patenten oder käuflichen beziehungsweise hausintern verfügbaren Ausgangsverbindungen, um seine Produktivität und Effektivität zu steigern. Computergraphik wird genutzt zur Inspiration und dient als Werkzeug in der Analyse von Daten.

Mit den Verfahren des Molecular Modelling lassen sich über die dreidimensionale Molekülstruktur chemische und physikalische Eigenschaften rechnerisch erfassen und zum Design von Verbindungen einsetzen. Seit Jahren setzen daher weltweit alle forschenden Chemiefirmen Techniken der Computerchemie ein.

Insbesondere in der Wirkstoffforschung sind durch den intensiven Einsatz des Modelling Grenzen deutlich geworden. Beim Verbessern der Wirkstärke von potentiellen Arzneistoffen erwiesen sich die Modelling-Techniken als hilfreich, besonders dann, wenn die räumliche Struktur des Protein-Ligand-Komplexes in atomarer Auflösung bekannt ist. Zum Auffinden neuer Leitstrukturen, welche die Einstiegsvoraussetzung für den Drug - Discovery - Prozeß darstellen, konnte das Molecular Modelling bisher keinen nennenswerten Beitrag leisten.

Das Auffinden neuartiger Leitstrukturen ist die große Herausforderung der industriellen Pharmaforschung. Auf diesen Punkt zielen die in den letzten Jahren eingeführten neuen Technologien. Im Zentrum steht dabei das sog. High-Throughput-Screening. Mittels rechnergesteuerter Roboteranlagen können in wenigen Wochen hunderttausend und mehr chemische Verbindungen auf biologische Wirkung experimentell geprüft werden. Neben der Verfügbarkeit geeigneter biologischer Zielstrukturen (Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle u. ä.) stellt die Bereitstellung und Auswahl eines geeigneten Substanzpools eine wichtige Aufgabe dar. Die in den forschenden Pharmaunternehmen vorhandenen hauseigenen Substanzbestände sind das Ergebnis der begrenzten Zahl von bearbeiteten Indikationen, und die dabei hergestellten Verbindungen sind in ihrer chemischen Vielfalt beschränkt.

Eine große Anzahl neuartiger Substanzen verfügbar zu machen, hat zur Entwicklung neuer Verfahren der synthetischen Chemie geführt. Mit diesen Ansätzen, die meist als kombinatorische Chemie bezeichnet werden, lassen sich ganze Substanzbibliotheken aus den verfügbaren, z.T. käuflich erwerbbaaren Ausgangsstoffen herstellen. Dabei steht der synthetische Chemiker vor dem Problem, aus einer großen Zahl möglicher Verbindungen (virtuelle Bibliothek), diejenigen auszuwählen, die tatsächlich hergestellt werden. Bei dieser Entscheidung ist es je nach Einsatzge-

## V2

biet erforderlich, mehr oder weniger ähnliche Verbindungen zu planen, um so die Trefferwahrscheinlichkeit in den biologischen Tests zu erhöhen.

Substanzkollektionen der jetzt verfügbaren Größenordnung lassen sich nicht mehr mit Papier und Bleistift bearbeiten, so daß den computer-chemischen Verfahren eine neue Rolle im Design-Prozeß erwächst. Auf der Ebene des Molecular Modelling gewinnen neben der Weiterentwicklung bereits bekannter Verfahren neuartige Ansätze an Bedeutung.

Insbesondere müssen für eine enorm große Anzahl von Substanzen deren verschiedenartige Eigenschaften berechnet werden. Dazu ist es erforderlich, geeignete Deskriptoren zu entwickeln, die es erlauben, die chemische Diversität der Molekülkollektionen zu beschreiben. Besonders bedeutsam ist dabei die Frage, inwieweit topologische Deskriptoren, die sich aus der molekularen Konnektivität ergeben, für die Beschreibung der Diversität hinreichen. Im Gegensatz zu den aus der räumlichen Struktur entwickelten Deskriptoren sind diese wesentlich einfacher zu berechnen, insbesondere da die konformelle Vielfalt normaler Wirkstoffmoleküle zu einem unlösbaren Multi-Minima-Problem führt. Auch sind die jeweiligen biologischen Rezeptoren je nach bearbeiteter Indikation unterschiedlich, so daß die für die biologische Wirkung relevanten Konformationen sich von Fall zu Fall unterscheiden werden.

Die verbesserte Eigenschaftsvorhersage von Molekülen, auch die Vorhersage ihres pharmakologischen Verhaltens, welche über die eigentliche biologische Primärwirkung hinausgeht, stellt die zentrale Aufgabe für das Molecular Modelling dar.

## Literatur

- [1] J.C. Hogan, Directed combinatorial chemistry, *Nature* **384** (Sup), 17-19 (1996)
- [2] J.R. Broach and J. Thorner, High-throughput screening for drug discovery, *Nature* **384** (Sup), 14-16 (1996)

**Integrated Approaches in Ligand Design - Application to Viral Kinases\***

Gerd Folkers  
*Departement Pharmazie*  
*ETH Zürich*  
*Winterthurerstraße 190*  
*CH-8057 Zürich*  
*Tel: 0041-1-635-6060*

*e-mail: folkers@pharma.ethz.ch*  
*http://www.pharma.ethz.ch/pc.html*

In the last decade, the combination of structure elucidation techniques as protein crystallography and high resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy with molecular modelling methods has marked an important period of describing and observing biostructures on the molecular level. Synthesis, following these analytical descriptions, however, has often been rendering only little success. Obviously the analytical description was not sufficient. Reductionistic views, both by protein crystallographers and modellers tried to simplify the protein ligand interactions to countable numbers, as hydrogen bonds or force field energies. Solvent molecules residing in the binding site or temperature effects have only recently been taken into account. The behaviour of protein aggregates or membrane receptors in their real life context, may be far from the response they give under experimental conditions. Hence, the question is raised of how can a systemic view be brought into the analytical descriptions without striving for the unreachable goal of a "real life model", which, being identical, would be a contradiction in itself.

We envisage the future necessity of integrating at least three methods in the analytical description of protein ligand interaction: Quantum Chemistry, Microcalorimetry and Combinatorial Chemistry. Each of the methods contributed to the removal of prejudice. It is interesting to note that these methods may be termed "old" with respect to their theoretical foundation. Only modern high performing computer technology and material sciences renders it possible to gain insight by these more fundamental techniques.

Combinatorial chemistry provides the recognition of patterns, be it in chemical reactivity or biological affinity that have never been anticipated before. There are very recent examples of exploring chemical reaction space by combinatorial chemistry that yielded unknown pathways and products of a certain reaction. New molecular coding and decoding techniques will allow for tracing down molecules in living systems like cells on very low detection limits by using mass spectroscopy. The results may lead to refocussing of molecular mechanisms of transport and binding. The same is true for quantum chemistry approaches. Ab initio dynamics for the core shell around a substrate in an enzyme's active site provided for instance a different view of molecular interaction of sulphur containing amino acids with binding heterocycles. An example will be shown, how by detailed inspection of polarization and charges of active site residues a new design concept may be derived. In case of the herpesviral thymidine kinase we were able to propose a class of com-

---

\*Design neuer Liganden für virale Kinasen durch enge Integration von Modelling und Experiment

### V3

pounds acting as substrates that were clearly ruled out in the literature before. This allowed for the design of synergistically acting therapeutics. The substrate is designed not to interfere with the wildtype of a protein, but with a mutant given by genetherapeutic methodology or minimal invasive surgery. The substrate may be taken orally. Only if both entities meet in a special tissue, biological response is elicited. Synthesis of the new compounds has been successfully performed in collaboration with M. Mintas, Zagreb. First biochemical in vitro evaluation of the compounds fully supported the design idea. This proof of concept led us one step further. By screening databases and from other collaborations we established a collection of compounds that seemed to be good candidates for further mutants of the viral protein. Actually, we can show that even exotic structures can be adapted to special site mutants.

Microcalorimetry may give us insight into the very basic events of binding a ligand to a biological superstructure by providing direct access to the thermodynamics of protein ligand interaction. It is still unknown in molecular detail what makes a ligand an antagonist. Both, modelling and crystallography alone have been unable up to now to answer this question. By use of microcalorimetry we were able to follow parts of the concerted movements of the protein during ligand binding. It was possible to demonstrate the energetic contribution of co-factors to the binding event and hence to speculate by use of molecular modelling about the conformational consequences of the co-factor binding.

### Bibliography

- [1] J. Czaplicki, T. Bohner, A.-K. Habermann, G. Folkers, and A. Milon, *J. Biomol. NMR* **8**, 261-272 (1996)
- [2] H. Behrends, G. Folkers, and A.G. Beck-Sickinger, *Biopolymers* **41**, 213-231 (1996)
- [3] K. Wild, T. Bohner, G. Folkers, and G.E. Schulz, *Protein Science* **6**, 2097-2106 (1997)
- [4] G. Folkers and H. Kubinyi, *Spektrum der Wissenschaft, Spezial* **6**: Pharmaforschung, 17-27 (1997)
- [5] G. Folkers, F. Alber, I. Amrhein, H. Behrends, T. Bohner, S. Gerber, O. Kuonen, and Leonardo Scapozza, *J. of Receptor & Signal Transduction Research* **17**, 475-494 (1997)

# Polymersimulation



## Die Eigenschaften polymerer Festkörper aus atomistischer Sicht

Ulrich W. Suter  
*Department of Materials*  
*Institute of Polymers*  
*ETH Zentrum - CNB E 92*  
*Universitätsstraße 6*  
*CH-8092 Zürich*  
*Tel: 0041-1-632 3127*

*e-mail: suter@ifp.mat.ethz.ch*  
*http://mat.ethz.ch/*

Polymere Feststoffe sind bislang meistens als (eventuell strukturierte) Kontinua beschrieben und analysiert worden, sei es im Hinblick auf ihre mechanischen Eigenschaften, sei es bezüglich anderer wichtiger Werkstoffcharakteristika wie z.B. der Permeation von Gasen und Flüssigkeiten. Ansätze, solche Eigenschaften auf eine atomistische Basis zu stellen, sind alt, aber erst in den letzten Jahren vielversprechend geworden und haben heute einen Punkt erreicht, wo grundlegende Erkenntnisse aus atomistischen Simulationen abgeleitet werden können. Auch für die thermischen Grenzen des Feststoffbereichs sind neue Erkenntnisse vielversprechend. Die Präsentation wird versuchen den Stand der Forschung darzustellen.

Eine oft übersehene Voraussetzung für atomistische Simulationen ist das gesicherte Wissen über die Struktur auf dem Niveau der Simulation, d.h. im Längenbereich von 1 Å bis zu einigen Nanometern, wie auch das Wissen über die Einbettung der simulierten Nanodomänen in die Werkstoffstruktur, welche sich mindestens als versteckte Annahme in allen Simulationen wiederfindet. Allzu oft werden atomistische Simulationen für die Aufklärung des Verhaltens von Stoffen und Situationen mit unbekanntem Details herbeigezogen; als Beispiel sei hier die Simulation von Kristallen unbekannter Struktur oder der wenig definierten Oberflächen von Festkörpern genannt.

Polymere sind wegen ihrer wichtigen mechanischen Eigenschaften sehr weit verbreitet. Für Dehnungen sehr geringen Ausmaßes sind Deformationen "elastisch". Die Grenze wirklich elastischen Verhaltens liegt übrigens bei Polymeren auch nicht höher als bei Metallen und keramischen Körpern, d.h. bei Bruchteilen eines Prozentes! (Das gummielastische Verhalten ist von solchen Verallgemeinerungen natürlich ausgeschlossen und soll hier auch nicht diskutiert werden). Elastische Konstanten können heute dank des Erfolges der Fluktuationsansätze zuverlässig atomistisch geschätzt werden. Die Prüfung mit Anwendungen auf kristalline, amorphe und in Lösungsmitteln gequollene amorphe Polymere hat für die Konzepte einen vollen Erfolg ergeben.

Bei Deformationen, die über die elastischen Dehnungsgrenzen (von Bruchteilen von Prozenten) hinausgehen, liegen die Verhältnisse ganz anders. Hier haben atomistische Simulationen gezeigt, daß die wesentlichen Prozesse, die sogenannten "plastischen Elementarereignisse" (plastic unit events), nicht auf atomistischen Längenskalen beschrieben werden können, sondern Domänen von mindestens etwa 10 nm Größe beanspruchen. Weiter wurde auch gefunden, daß amorphe Polymere, die makroskopisch scheinbar viele Prozente elastischer Dehnung akzeptieren (typisch sind

## V4

etwa 5 %), in Wirklichkeit schon bei sehr kleinen Deformationen die ersten plastischen Elementarereignisse erleiden. Diese Elementarereignisse sind aber anfangs noch selten und vereinnahmen erst beim makroskopischen Yield Point die Mehrheit des Probevolumens. Jüngste mit Simulationen gekoppelte Kernresonanzexperimente haben diese Sicht erhärtet. Bis die grundlegenden Phänomene im Bereich der plastischen Deformation amorpher Polymerer (von semikristallinen ganz zu schweißen) geklärt sein werden, sind weitere Auslegungen unerlässlich.

Die Permeation niedrigmolekularer Stoffe durch Polymere ist in mehrfacher Hinsicht technisch interessant. Einmal eignen sich Polymere, die für Gase und viele Flüssigkeiten bemerkenswert durchlässig sind, sehr gut als unselektive Membranwerkstoffe. Dann gibt es makromolekulare Stoffe, die für kleine Moleküle in erstaunlichem Maße hohe Permeabilität mit hoher Selektivität verbinden und dadurch als Trennmembrane technisch große Bedeutung erfahren haben. Schließlich gibt es recht gute polymere Barrierenstoffe, auch gegen die kleinsten Moleküle. Da die Permeabilität sich im häufigsten Fall geringer Konzentration aus den Faktoren Löslichkeit und Diffusivität zusammensetzt, müssen diese beiden nicht zusammenhängenden Phänomene untersucht werden. Die Abschätzung der Löslichkeit ist vom Mechanismus her einfach, verlangt aber eine sehr hohe (und schwierig zu erreichende) Genauigkeit im Energiemodell, müssen doch die Wechselwirkungsenergien zwischen Gelöstem und Polymer genau bekannt sein. Für Gase und niedrigmolekulare Flüssigkeiten sind aber Löslichkeiten recht gut zugänglich. Die Diffusivität ist dagegen vom Energiemodell her unproblematisch, ist aber durch die Grenzen des technisch Simulierbaren und durch mechanistische Unsicherheiten heute auf einfache Gase beschränkt.

Jeder Festkörper hat eine obere Grenztemperatur, amorphe Stoffe die Glasstemperatur, Kristalle den Schmelzpunkt oder eine andere Übergangstemperatur erster Ordnung. Bezüglich des Glaspunktes kann man heute, trotz anderslautenden Behauptungen in der Literatur, nicht optimistisch sein - atomistische Simulationen sind auf Zeiten von einigen Nanosekunden (Frequenz  $> 100$  MHz) und Längenskalen von einigen Nanometern beschränkt und erlauben Schätzungen von Glasstemperaturen nur durch extreme Extrapolation - viele Größenordnungen in der Frequenz (experimentell ist die Glasstemperatur bei 1 Hz definiert) und in der Längenskala (von Nanometern auf fast makroskopische Dimensionen). Schmelzpunkte liefern da schon bedeutend solidere Ansätze: z.B. kann heute die Schmelzpunktniedrigung eines Polymerkristalls bei der Inklusion oder Exklusion von Comonomeren simulativ im Detail aufgeklärt werden.

## Literatur

- [1] A.A. Gusev, Representative volume element size for elastic composites: A numerical study, *J. Mech. Phys. Solids* (in print)
- [2] A.A. Gusev, Predicting transverse failure strain of unidirectional composites., *J. Mech. Phys. Solids* (in print)
- [3] J. Wendling, A.A. Gusev, and U.W. Suter, A New Model Describing the Cocrystallization Behaviour of Random Copolymers, *Macromolecules* (in print)
- [4] J. Wendling, A.A. Gusev, and U.W. Suter, Predicting the Cocrystallization Behavior of Random Copolymers via Free Energy Calculations, *Macromolecules* (in print)

- [5] B. Knopp, U.W. Suter, and A.A. Gusev, Atomistically Modeling the Chemical Potential of Small Molecules in Dense Polymer Microstructure, 1. Method, *Macromolecules* **30**, 6107-6113 (1997)
- [6] B. Knopp and U.W. Suter, Atomistically Modeling the Chemical Potential of Small Molecules in Dense Polymer Microstructures, 2. Water Sorption by Polyamides, *Macromolecules* **30**, 6114-6119 (1997)
- [7] M. Utz, J. Eisenegger, U.W. Suter, and R.R. Ernst, *Determination of Orientational Anisotropy in Glassy Solids by 2 Dipolar Spectra with Sample Flipping*
- [8] M. Tomaselli, M.M. Zehnder, P. Robyr, C. Grob-Pisano, R.R. Ernst, and U.W. Suter, Local Conformation in the Glassy Polycarbonate of 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol-A), *Macromolecules* **30**, 3579-3583 (1996)
- [9] M. Tomaselli, P. Robyr, B.H. Meier, C. Grob-Pisano, R.R. Ernst, and U.W. Suter, Quantification of conformational disorder in glassy polycarbonate by two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Molecular Physics* **89**, 1663-1694 (1996)
- [10] A.R. Tiller, A.A. Gusev, and U.W. Suter, Validation of the Transition State Approach for Predicting Permeability of Light Gases in Amorphous Polymers, *Macromolecules*
- [11] A.A. Gusev, M.M. Zehnder, and U.W. Suter, Fluctuation formula for elastic constants, *Physical Review B* **54**, 1-4 (1996)
- [12] M.M. Zehnder, A.A. Gusev, and U.W. Suter, Predicting and Understanding the elastic Properties of Polymers using atomistic Simulation, *Revue de l'inst. du Pétrole* **51**, 131-137 (1996)
- [13] M. Utz, M. Tomaselli, R.R. Ernst, and U.W. Suter, Orientation of Molecular Segments by Plastic Deformation of Glassy Polycarbonate, *Macromolecules* **29**, 2909-2915 (1996)
- [14] P. Robyr, M. Tomaselli, C. Grob-Pisano, B.H. Meier, R.R. Ernst, and U.W. Suter, Characterization of Local Order in Atactic Polystyrene Using Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance and Atomistic Simulations, *Macromolecules* **28**, 5320-5324 (1995)
- [15] P. Robyr, M. Tomaselli, J. Straka, C. Grob-Pisano, U.W. Suter, B.H. Meier, and R.R. Ernst, RF-driven and proton-driven NMR polarization transfer for investigating local order, An application to solid polymers, *Molecular Physics* **84**, 995-1020 (1995)
- [16] A.A. Gusev and U.W. Suter, Relationship between Helium Transport and Molecular Motions in a Glassy Polycarbonate, *Macromolecules* **28**, 2582-2584 (1995)
- [17] A.S. Argon, V.V. Bulatov, P.H. Mott, and U.W. Suter, Plastic Deformation in Glassy Polymers by Atomistic and Mesoscopic Simulations, *J. Rheol.* **39**, 377-399 (1995)
- [18] A.A. Gusev, F. Müller-Plathe, W.F. van Gunsteren, and U.W. Suter, Dynamics of Small Molecules in Bulk Polymers, *Adv. in Polymer Science* **116**, 209-247 (1994)
- [19] A.A. Gusev, M.M. Zehnder, and U.W. Suter, Elasticity of Solid Polymers as a Result of Thermal Motions, *Macromolecules* **27**, 615-616 (1994)
- [20] A.A. Gusev and U.W. Suter, A model for transport of diatomic molecules through elastic solids, *J. of Comp. Mat. Design* **1**, 63-73 (1993)
- [21] A.A. Gusev and U.W. Suter, Dynamics of small molecules in dense polymers subject to thermal motion, *J. Chem. Phys.* **99**, 2228-2234 (1993)
- [22] A.A. Gusev, S. Arizzi, U.W. Suter, and D.J. Moll, Dynamics of light gases in rigid matrices of dense polymers, *J. Chem. Phys.* **99**, 2221-2227 (1993)

#### V4

- [23] P.H. Mott, A.S. Argon, and U.W. Suter, Atomistic Modeling of Cavitation of Glassy Polymers, *Philos. Mag.* **68**, 537-564 (1993)
- [24] A.A. Gusev and U.W. Suter, Gases in Solid Polymers, 12th Workshop Proceedings, *SPEEDUP Journal* **6**, 29-32 (1993)
- [25] M. Hutnik, U.W. Suter, and A.S. Argon, Simulation of Elastic and Plastic Response in Glassy Polycarbonate of 4,4-Isopropylidenediphenol, *Macromolecules* **26**, 1097-1108 (1993)
- [26] P.H. Mott, A.S. Argon, and U.W. Suter, Atomistic Modeling of Plastic Deformation of Glassy Polymers, *Philos. Mag.* **67**, 931-978 (1993)
- [27] A.S. Argon, P.H. Mott, and U.W. Suter, Simulation of Plastic Deformation in a Flexible Chain Glassy Polymer, *Status Solidi B* **172**, 193-204 (1992)
- [28] P.H. Mott, A.S. Argon, and U.W. Suter, The Atomic Strain Tensor, *J. of Comput. Phys.* **101**, 140-150 (1992)
- [29] A.A. Gusev and U.W. Suter, Theory for solubility in static systems, *Physical Review A* **43**, 6488-6494 (1991)
- [30] M. Hutnik, A.S. Argon, and U.W. Suter, Quasi-Static Modeling of Chain-Dynamics in the Amorphous Glassy Polycarbonate of 4,4-Isopropylidenediphenol, *Macromolecules* **24**, 5970-5979 (1991)
- [31] M. Hutnik, A.S. Argon, F.T. Gentile, P.J. Ludovice, and U.W. Suter, An Atomistic Model of the Amorphous Glassy Polycarbonate of 4,4-Isopropylidenediphenol, *Macromolecules* **24**, 5962-5969 (1991)
- [32] M. Hutnik, A.S. Argon, and U.W. Suter, Conformational Characteristics of the Polycarbonate of 4,4-Isopropylidenediphenol, *Macromolecules* **24**, 5956-5961 (1991)
- [33] D.N. Theodorou and U.W. Suter, Local Structure and the Mechanism of Response to Elastic Deformation in a Glassy Polymer, *Macromolecules* **19**, 379-387 (1984)

## First Principles Computer Simulations Related to Polymer Synthesis: a Subject with Many Aspects

Robert Meier  
DSM Research  
P.O. Box 18  
NL-6160 MD Geleen  
Tel: 0031-46-4761654

*e-mail: r.j.meier@dsm.nl*  
*http://www.dsm.nl/*

### Introduction

In our industrial laboratory we use a wide variety of tools to perform calculations in the field of molecular modelling, including force field based methods, and semi-empirical quantum chemical and first-principles methods. In addition to the internal activities, we firmly collaborate with academic and other institutions.

The range of applications is also relatively broad, and, among other themes, includes the study of chemical reactions and spectra. The calculation of spectra, e.g. IR, NMR, XPS, is accomplished in order to enable the interpretation of experimentally recorded spectra. Recent work comprises the calculation of vibrational spectra and Raman intensities of alkanes and polyethylene [1], and the vibrational frequencies and IR intensities of aluminium-alkyl cocatalyst species [2] (for olefin polymerisation catalysis) on the basis of both Hartree-Fock and Density Functional type calculations. Rather subtle effects (shifts of 0.1 eV) in the core-level XPS spectra of polymers could be revealed accurately, allowing for unambiguous interpretation of experimental polymer XPS spectra [3]. The molecular motions involved in the  $\alpha$ - or glass-transition and the  $\beta$ -transition in PVC were studied using force field methods applied to dense, amorphous polymer structures [4].

First-principles quantum dynamics methods of the Car-Parrinello type (and closely related methods) have recently allowed efficient computation of various processes relevant to polymers and polymer synthesis. Using this approach, the ultimate elastic modulus of crystalline polyethylene could be calculated on a first-principles basis [5]. A field in which we have become particularly active is first-principles MD simulations on catalytic, chemical reactions. The first such reaction was reported in 1994 [6]. Based on the Car-Parrinello method, the entire dynamics of ethylene insertion in a bis-cyclopentadienyl metallocene catalyst was shown. Several groups have reported similar investigations since, mostly on olefin polymerisation using metallocene or strongly related catalysts. Next to the relevance for olefin polymerisation, the insertion of olefins into metal-hydrogen (M-H) bonds is important to olefin isomerisations, hydroformylations and hydrogenation reactions. It is in this wider context that we have extended our work in this area with application of the Car-Parrinello method to, e.g., ethylene insertion into the PtII-H bond of (H)Pt(PX<sub>3</sub>)<sub>2</sub> species [7].

In this contribution I will focus on polymer synthesis rather than the calculation of polymer properties. More specifically, the specific value of exploring the dynamics of chemically reacting systems studied by first principles molecular dynamics methods will be highlighted. Examples used are olefin insertion in metallocenes

and ruthenium-based olefin metathesis.

### **Metallocene based olefin polymerisation**

Olefins are traditionally polymerised using Ziegler-Natta or Phillips type catalysts, but more recently worldwide large efforts have been put in the development of metallocene type catalysts for the same purpose [8]. In a series of publications we have reported on the insertion of ethylene in bis-cyclopentadienyl metallocenes, as well as in mono-Cp\* systems [6, 9–11]. Such simulations, which show the entire molecular dynamics of such reactions, have explicitly revealed the importance of the agostic interaction for olefin insertion to proceed. Moreover, despite their stability as corroborated from static simulations, the dynamics of the agostic interactions is significant. In addition, the flexibility of the species involved was much greater than expected, in particular the floppiness of the Cp ring system. At a more fundamental level, possible coupling between relevant (for the reaction to proceed) vibrations in the molecular complex can be revealed from these simulations.

Although static simulations may be considered equally useful in order to obtain barriers to insertion, the dynamics simulations reveal the intimate details of the reaction mechanism. Moreover, static simulations reveal a reaction path which may never be accomplished in a real-life world. By applying dynamics simulations we may explore reaction paths which start from a less ideal starting geometry, e.g., an ethylene rotated to the  $M - C_{\text{alkyl}}$  bond, without imposing a predetermined reaction path (see also the results on the metathesis reaction presented below). Such starting geometries may lead to equally fast insertion, or they may exhibit significant angular dependence (the extreme case being the well-known reaction  $H_2 + H \rightarrow H + H_2$ ). Obviously, catalytically driven polymerisation reactions involve a variety of steps, including diffusion, both translational and rotational, initiation, propagation, and termination. Whereas various groups have shown that the initiation and propagation, involving insertion and chain migration, may be studied using quantum simulations, chain termination is a more difficult issue to study reliably. The separation between two entities in an otherwise vacuum environment does not seem the most appropriate route. Moreover, whereas many metals may serve as a catalytically active centre for olefin polymerisation (depending on the ligand system), the study of the transformation of metal-alkyl compounds to olefins and metal hydrides by  $\beta$ -hydride elimination, or an alternative mechanism, seems to become more and more important. By their nature, simulations on these processes will be very CPU intensive.

### **Ruthenium-catalysed olefin metathesis**

Polymers may also be produced by starting from a cyclic structure, which is subjected to a ring-opening metathesis polymerisation (ROMP) reaction [8]. An example is the ring-opening of cyclooctene to form  $-(CH_2)_6HC = CH-$ <sub>n</sub>.

Chemical reactions are usually performed in solvents. The course of the reaction varies with solvent, temperature, et cetera. Solvent molecules are usually not taken into account in quantum simulations due to the rising computational effort. However, their ability to transfer heat (kinetic energy) to and from the reacting species can be incorporated in the simulations. We demonstrate that different chemistry follows by varying absolute simulation temperature and the range for temperature fluctuations in Car-Parrinello dynamics simulations applied to ruthenium catalysed metathesis reactions.

The bis-phosphine  $\text{Cl}_2(\text{PH}_3)_2\text{Ru} = \text{CH}_2$  complex and its mono-phosphine equivalent were taken as model compounds for the Grubbs catalyst [13]. Depending on temperature conditions set in the molecular dynamics simulations, the interaction of these ruthenium-phosphine catalysts with ethylene revealed insertion, the formation of a metallacyclobutane, or a pure metathesis reaction. A comparison with recent experimental results from Grubbs et al. [13] shows that some of the preliminary interpretation presented in that work is supported by our calculations. Examples are the ability for carbene rotation, the relative easiness of Cl-Ru-Cl cis-trans configurational exchange and the presence of a small fraction of the mono-phosphine complex. Furthermore, the simulations indicate that energy stored in the Ru-P bond, or otherwise the lability of the Ru-P bond, is of crucial importance for the metathesis reaction to proceed. The requirement to store excess energy in the Ru-P bonds agrees with the higher activity of the mono-phosphine system compared to bis-phosphine complexes. In addition, the fact that ruthenium-carbene complexes based on sterically-crowded phosphines gives higher metathesis activity, can be rationalized by their intrinsically more labile Ru-P bonds as indicated by longer Ru-P bond lengths.

### Outlook

First-principles calculations, including the fully atomistic dynamics, have become feasible on powerful workstation type computers. This, however, is not the end of the challenge. Whereas increase in the accuracy, particularly when referring to energetics, seems to depend very much on new schemes for gradient corrections and other issues which will remain *computationally feasible*, substantially more computing power is necessary in order to study larger systems and longer time-scales. These developments will allow us to study the full dynamics of chemical reactions in solution, the temperature dependence of elementary reaction steps, and unravel many of the details involved. In particular the incorporation of explicit solvent molecules will enable us to study real-world chemistry, with all its variation, in a more defined way. Richness in chemistry, such as we have now revealed for olefin metathesis, can then be studied more realistically and in much more detail.

### Bibliography

- [1] A. Tarazona, E. Koglin, F. Buda, B.B. Coussens, J. Renkema, S. van Heel, and R.J. Meier, *J. Phys. Chem.* **101B**, 4370 (1997)
- [2] A. Tarazona, E. Koglin, B. Coussens, and R.J. Meier, *Vibrational Spectroscopy* **14**, 159 (1997)
- [3] A. Tarazona, E. Koglin, A.P. Pijpers, and R.J. Meier, *Polymer* **38**, 2615-2616 (1997)
- [4] R.J. Meier and L.C.E. Struik, *Polymer* **31**, 31-38 (1997)
- [5] J. Hageman, R.A. de Groot, M. Heinemann, and R.J. Meier, *Macromolecules* **30**, 5953 (1997)
- [6] R.J. Meier, G.H.J. VanDoremale, S. Iarlori, and F. Buda, *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 7274 (1994)
- [7] B.B. Coussens, F. Buda, H. Oevering, and R.J. Meier, *Organometallics*, in press (1998)
- [8] G.W. Parshall and S.D. Ittel, *Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons Inc., New York (1992)

## V5

- [9] S. Iarlori, F. Buda, G. VanDoremaele, and R.J. Meier, *Makromolekulare Chemie - Makromolekulare Symposia* **89**, 369 (1995)
- [10] G.H.J. VanDoremaele, R.J. Meier, S. Iarlori, and F. Buda, *J.Mol.Struct. (Theochem)* **363**, 269 (1996)
- [11] S. Iarlori, F. Buda, R.J. Meier, and G.H.J. VanDoremaele, *Mol. Phys.* **87**, 801 (1996)
- [12] O.M. Aagaard, R.J. Meier, and F. Buda, *Ruthenium-Catalysed Olefin Metathesis: a Quantum Molecular Dynamics Study*, submitted for publication (1997)
- [13] E.L. Dias, S.T. Nguyen, and R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 3887 (1997)

**Simulationsmethoden für mesoskopische Systeme**

Olaf A. Evers  
BASF AG  
ZX/ZC - C13  
Karl-Bosch-Str.36  
67056 Ludwigshafen  
Tel: 0621-60-78270  
  
e-mail: [evers@zx.basf-ag.de](mailto:evers@zx.basf-ag.de)  
<http://www.basf.de/>

**Manuskript lag bei der Drucklegung nicht vor.**



# Software und Methoden



## Höchstleistungsrechner in der Chemie als Brücke zwischen Forschung und industrieller Anwendung

Erich Wimmer  
*Molecular Simulations (MSI)*  
*Parc Club Orsay Université*  
*20, rue Jean Rostand*  
*91893 Orsay Cedex, France*  
*Tel: 0033-1-69353227*

*e-mail: ewimmer@msi.fr*  
*http://www.msi.com/*

### Die Pioniere

Als die amerikanische Firma DuPont im Jahre 1985 einen Cray Höchstleistungsrechner kaufte (es handelte sich um eine gebrauchte Maschine, die vorher von AT&T Bell Labs. verwendet wurde), zeichnete sich eine Wende im Bereich der theoretisch-numerischen Chemie ab. Zum ersten Mal wurde die industrielle Wertschöpfung durch molekulare Simulation als bedeutend genug gefunden, um die Investition in einen Höchstleistungsrechner zu rechtfertigen. Zwei Anwendungsbereiche standen hervor, nämlich einerseits die Bestimmung der Struktur und des dynamischen Verhaltens von Proteinen im Zusammenhang mit pharmazeutischen Anwendungen und andererseits die Berechnung von thermodynamischen Stoffdaten für kleine Moleküle für die Herstellung von Zwischenprodukten und Feinchemikalien. In den darauffolgenden Jahren entschlossen sich eine Reihe von anderen chemischen und pharmazeutischen Firmen zu diesem Schritt. Dazu gehörten Monsanto, Eli Lilly, Marion Merrill Dow und Pfizer in den Vereinigten Staaten und Sumitomo Chemicals in Japan. Die großen chemischen und pharmazeutischen Konzerne in Europa verhielten sich zunächst etwas zögernder. Eine der ersten Firmen in Europa war Schering, wo ein Fujitsu Höchstleistungsrechner installiert wurde. Später machte die Firma Bayer mit der Anschaffung eines Cray Höchstleistungsrechners einen interessanten Schritt, da der Hauptanwendungsbereich dieser Maschine im Bereich der dynamischen Prozesssimulation lag.

Diese erste Welle von Höchstleistungsrechnern in der chemischen Industrie ergänzte die Generation von VAX Maschinen, die in den frühen 80er Jahren eine dominante Rolle im wissenschaftlich-technischen Bereich erobert hatten. In vielen pharmazeutischen Firmen wurden diese VAX Maschinen mit graphischen Maschinen der Firma Evans & Sutherland gekoppelt, um die kristallographischen Arbeiten in der Proteinstrukturbestimmung zu unterstützen. Es schien, daß ein solider Standard geschaffen war.

### Wechselnde Hardware

In der Mitte der 80er Jahre kam eine andere Entwicklung hinzu. Zunächst eroberte Convex mit "mini-supercomputer" einen bedeutenden Anteil des Marktes. Diese Maschinen liefen unter dem Unix Betriebssystem und boten einen kostengünstigen Mittelweg zwischen VAX und Höchstleistungsrechner an. Eine faszinierende Entwicklung änderte das Bild in dramatischer Weise. Graphische "workstation" mit "reduced instruction set computing" (RISC) Architekturen und dem UNIX Betriebssystem boten eine integrierte Lösung an. Silicon Graphics und IBM RS/6000

Maschinen eroberten den Markt. Der Versuch von Evans & Sutherland mit einem parallelen Höchstleistungsrechner scheiterte. Andere Hersteller von Parallelrechnern wie Multiflow, Kendall Square und Thinking Machines erlitten ein ähnliches Schicksal. Cray Research verfolgte die Weiterentwicklung der erfolgreichen vektorierten und parallelen Maschinen und entwickelte zusätzlich eine parallele Architektur in der Form von T3D und T3E Maschinen. Die japanischen Hersteller Fujitsu, NEC und Hitachi begannen ebenfalls, vektor-parallele Maschinen zu entwickeln, die heute zu den wichtigen Produkten in diesem Bereich zählen.

Gegenwärtig zeichnet sich wieder ein dramatischer Wechsel im Bereich der Rechner ab. Die neueste Generation wie etwa der Pentium Prozessor mit den entsprechenden Speicherelementen erreicht eine höhere Rechenleistung als die CRAY-1, wie sie etwa DuPont im Jahre 1985 für viele Millionen Dollar gekauft hat. Das Preis-/Leistungsverhältnis keines anderen Werkzeugs der chemischen Forschung hat sich derart dramatisch verbessert wie das des Computers. Es muß hier mit aller Deutlichkeit betont werden, daß diese Verbesserung auch für Höchstleistungsrechner gilt.

### **Erfolgsfaktoren**

Wir sind also heute mit unglaublich leistungsfähigen Werkzeugen ausgerüstet, um die Probleme der chemischen Forschung zu bearbeiten. In der Tat, dies geschieht auch heute und eine Reihe von Erfolgen ist bereits erzielt worden. Man muß allerdings die Frage aufwerfen, warum der Einsatz dieser Werkzeuge nicht in noch größerem Umfang erfolgt. Drei Faktoren dürften hier ausschlaggebend sein:

1. Die Grenzen der theoretischen Ansätze und numerischen Methoden
2. Die Verfügbarkeit von Software-Systemen
3. Die Ausbildung, das Verständnis und die Erfahrung von Forschern und Ingenieuren

Eine Diskussion der theoretischen Ansätze und numerischen Methoden würde bei weitem den Rahmen dieses Beitrags überschreiten. Daher sei hier nur der interessierte Teilnehmer und Leser auf Übersichtsartikel verwiesen, etwa beispielsweise im Dokument <http://www.msi.com/info/materials/general/erich/Main.htm>.

Etwa zur gleichen Zeit, als DuPont den ersten Höchstleistungsrechner für die industrielle chemische Forschung in Betrieb nahm, begannen die ersten kommerziellen Softwarehersteller deutlich zu wachsen. Gemeinsam mit den Anwenderprogrammen von akademischen Gruppen wuchs das Angebot von Software für pharmazeutische und chemische Forschung stetig an. Die Softwarehäuser standen (und stehen auch heute noch) vor dem Dilemma, daß Anwenderprogramme für Höchstleistungsrechner trotz der großen Wertschöpfung einen relativ engen Markt darstellen. Dies war mit einer der Gründe, warum sich ein Computerhersteller wie Cray Research entschloß, das UniChem Softwareentwicklungsprogramm durchzuführen. Dieses Projekt gab auch die Möglichkeit, die Verbreitung und industrielle Anwendung von neueren theoretischen Ansätzen wie die der Dichtefunktionaltheorie zu beschleunigen. Offensichtlich bietet diese Situation eine Gelegenheit und vielleicht sogar Verpflichtung für Forschungszentren wie dieses hier in Jülich, eine aktive Rolle in der Entwicklung von Anwendersoftware anzunehmen, die komplementär zu den Entwicklungen von Softwarehäusern ist.

Selbst wenn die Voraussetzungen von Höchstleistungsrechnern und der entsprechenden Anwendersoftware gegeben sind, so stellt sich noch eine dritte und vielleicht die schwierigste Hürde, nämlich die Ausbildung und das Verständnis der theoretisch-

numerischen Methoden. Für Firmen wie MSI hat sich aus diesem Grund gezeigt, daß mehr und mehr Kunden zu den Softwareherstellern nicht nur als Lieferant von Programmen kommen, sondern Beratung suchen und sogar Forschungsaufträge geben. Auch hier ergeben sich interessante Aspekte für eine mögliche Zusammenarbeit mit Forschungszentren wie diesem.

Mit dem wachsenden Bewußtsein, daß theoretisch-numerische Methoden eine zunehmend wichtigere Rolle in der industriellen pharmazeutischen, chemischen und materialwissenschaftlichen Forschung und Entwicklung spielen, steigt die Dringlichkeit, die besten Höchstleistungsrechner, die fähigsten Methoden und die wissenschaftlichen Kompetenzen zu vereinigen, um die großen industriellen Probleme unserer Zeit effizient zu lösen. Diese Probleme reichen von der chemischen Produktion durch umweltfreundlichere, sicherere und kosteneffizientere Verfahren zur Entwicklung von neuen pharmazeutischen Wirkstoffen, zu neuen Werkstoffen für Konstruktion, Transport, Energiewirtschaft, Kommunikation und Informationstechnologien. Mehr denn je spielen also Höchstleistungsrechner, eingebettet in Strukturen wie die des Forschungszentrums Jülich eine Schlüsselrolle, um die Brücke zwischen Grundlagenforschung und industrieller Anwendung zu schlagen.



# Materialeigenschaften



**Ab Initio Simulations of Complex Chemical Processes**

Michele Parrinello  
*Max-Planck-Institut für Festkörperforschung*  
*Heisenbergstraße 1*  
*70569 Stuttgart*  
*Tel: 0711-689-0*

*e-mail: prr@prr.mpi-stuttgart.mpg.de*  
*http://www.mpi-stuttgart.mpg.de/*

In the last few decades molecular dynamics (MD) simulation based on the use of effective empirical potentials has proven to be an instrument of invaluable help in the understanding of the behavior of complex systems. More recently ab initio MD has added a new dimension to this approach. In fact in ab initio MD the interaction forces between the atoms are not assigned at the beginning of the simulation, but are evaluated on the fly by making use of accurate electronic structure calculations. This circumvents the need to construct effective potentials and adds accuracy and predictive power but above all it allows for the first time the study of complex processes in which chemical bonds are formed and broken. I will describe the unique features of this approach in its present strengths and limitations.

As an example of its power I will discuss in detail one recent application to one of the most important industrial processes, namely the Ziegler-Natta heterogeneous catalysis of polyolefines like polyethylene and polypropylene. Since its discovery in the early fifties, this class of catalytic reaction has gained an overwhelming importance in many industrial applications where production of polymers with a high degree of enantioselectivity is required. Despite its widespread use, a full understanding of this process has not yet been achieved. The very short time of the reaction is used to enhance production efficiency, but poses severe limitations on detailed experimental studies. We will show that present day ab initio MD simulations can successfully shed light on to this process, elucidating the nature of the reaction center and unveiling the reaction pathways.

The catalytic center is obtained by depositing  $\text{TiCl}_4$  molecules on a surface of  $\text{MgCl}_2$ .  $\text{MgCl}_2$  is a layer compound. The chemically active surfaces are of the type [110] and [100]. Here, we consider the former, which is believed to be the most important. By simulating the deposition of  $\text{TiCl}_4$  molecules on this surface we discover that an undercoordinated Ti site is formed, which is the heart of the catalytic process. The catalytic activity of this center is studied in detail and the free energy barrier associated with this reaction is calculated for polyethylene and polypropylene and found to be in agreement with a rather indirect experimental determination of the same quantities. It is found that it is essential for the understanding of the process that the full complexity of the system be taken into account. This is particularly true if one wishes to address the question of the stereoselectivity, which is highly relevant in the case of polypropylene. Our calculations are able to fully understand stereoselectivity. In fact our results are so encouraging that it can safely be predicted that in the not too distant future it will be possible with this method to suggest improvements in the efficiency of the reaction.

If time permits I will also illustrate a recent development that allows photochemical

## V8

processes to be studied, thus extending the further range of possible applications of ab initio MD.

### Bibliography

- [1] R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **55**, 2471 (1985)
- [2] M. Parrinello, *Solid State Commun.* **102**, 107 (1997)
- [3] P. Corradini, V. Busico, and G. Guerra, Monoalkene Polymerization: Stereospecificity in *Comprehensive Polymer Science* **4**, 29-50 (1988)
- [4] P. Corradini, V. Barone, R. Fusco, R. and G. Guerra, *Eur. Polym. J.* **15**, 133 (1979)
- [5] V. Busico, P. Corradini, L. De Martino, A. Proto, and V. Savino, *Makromol. Chem.* **186**, 1279 (1985)
- [6] V. Busico, P. Corradini, L. De Martino, A. Proto, and E. Albizzati, *Makromol. Chem.* **187**, 1115 (1986)
- [7] V. Busico, R. Cipullo, P. Corradini, and R. De Biasio, *Macromol. Chem. Phys.* **196**, 491 (1995)
- [8] E. Magni and G. A. Somorjai, *Catal. Lett.* **35**, 205 (1995)
- [9] E. Magni and G. A. Somorjai, *Appl. Surf. Sci.* **89**, 187 (1995)
- [10] E. Magni and G. A. Somorjai, *Surf. Sci.* **345**, 1 (1996)

**$\beta$ -Eukryptit: der Stoff von Kochplatten**

Alexander I. Lichtenstein und Robert O. Jones  
*Institut für Festkörperforschung, Theorie I*  
*Forschungszentrum Jülich GmbH*  
*52425 Jülich*  
*Tel: 02461-61-4202*

*e-mail: R.Jones@fz-juelich.de*  
*http://www.kfa-juelich.de/iff/*

Der Hauptbestandteil der CERAN-Kochplatten der Fa. Schott Glaswerke ist das Alumino-Lithio-Silicatglas  $\beta$ -Eukryptit. Dieses bemerkenswerte Material hat über einen Temperaturbereich von über 1000° (Zimmertemperatur bis 1400 K) einen verschwindend kleinen thermischen Ausdehnungskoeffizienten und bleibt somit stabil während der Anwendung. Ein atomistisches (d.h. auf der Basis der geometrischen Anordnung der Atome) Verständnis dieses Verhaltens hat bisher gefehlt und ist Ziel unserer theoretischen Untersuchungen.

Wir haben die kristalline Form des  $\beta$ -Eukryptits mit Hilfe von Dichtefunktional (DF)-Rechnungen untersucht. Im Laufe der letzten 30 Jahre hat sich die DF-Methode [1] zu einem unverzichtbaren Werkzeug des Festkörperphysikers entwickelt. In der heutigen Form kann man in ausgedehnten Systemen Rechnungen von Energieflächen, Gleichgewichtsstrukturen, Schwingungen, Kohäsionsenergien u.v.m. *ohne* anpaßbare Parameter durchführen. In der Chemie hat die Methode erst in den letzten Jahren Akzeptanz gefunden, spielt jedoch heute eine zunehmend wichtige Rolle in der Theorie der elektronischen Struktur der Moleküle. Es gibt z.B. keine wesentliche Beschränkung auf Elemente mit kleineren Ordnungszahlen. Neue Näherungen für die Austausch-Korrelations-Energie werden erarbeitet, die die Nachteile der gängigen "Lokale-Dichte-Näherung" mindern.

Kristallines  $\beta$ -Eukryptit ist ein hexagonales Derivat des  $\beta$ -Quarzes und besteht aus einer Doppelhelix von  $\text{SiO}_4$  und  $\text{AlO}_4$ -Tetraedern, alternierenden Si- und Al-Schichten und eindimensionalen Kanälen entlang der  $c$ -Achse, die durch  $\text{Li}^+$ -Ionen besetzt sind [2]. Die geometrische Struktur haben wir durch Minimierung der Energie optimiert und eine hexagonale Struktur gefunden, die in sehr guter Übereinstimmung mit der gemessenen ist. Die Berechnung der Ausdehnung  $u_i$  als Funktion der Temperatur erfordert die Berechnung der freien Energie:

$$F(u_i, T) = E(0, 0) + \frac{1}{2}V \sum_{i,j} B_{ij} u_i u_j + F^*(u_i, T) ,$$

wobei  $E(0, 0)$  die Grundzustandsenergie,  $V$  das Volumen, und  $B_{ij}$  elastische Konstanten sind.  $F^*$  ist der temperaturabhängige Anteil. Die Gleichgewichtswerte können durch die Bedingung  $\partial F / \partial u_i = 0$  bestimmt werden, und somit die thermischen Ausdehnungskoeffizienten  $\alpha_i = du_i / dT$ :

$$\alpha_i = \sum_j (B^{-1})_{ij} \frac{\partial S}{\partial u_i} .$$

Die Entropie ist  $S = -\partial F^* / \partial T$ .

Das Problem wird somit in zwei Teile zerlegt:

## V9

(1) die Berechnung der Gesamtenergie als Funktion der Koordinaten (die elastischen Konstanten werden auch so bestimmt; für solche Rechnungen hat sich die DF-Methode bewährt)

(2) die Berechnung der temperaturabhängigen Beiträge ( hier haben wir die “quasi-harmonische” Näherung benutzt, wobei die Schwingungen als harmonisch betrachtet sind, die Frequenzen als volumenabhängig)

Die Ergebnisse der Rechnungen zeigen, daß die thermischen Ausdehnungskoeffizienten parallel und senkrecht zu den Lithiumketten über einen großen Temperaturbereich fast konstant sind. Parallel zu den Ketten ist der Ausdehnungskoeffizient *negativ* und doppelt so groß wie der *positive* Koeffizient senkrecht dazu [3]. In einer amorphen Form erwarten wir dann eine konstante, sehr kleine Ausdehnung, wie gemessen. Da wir auch die atomaren Bewegungen genau verfolgen können, ist es auch möglich, den Grund für dieses Verhalten zu verstehen.

$\beta$ -Eukryptit hat andere ungewöhnliche Eigenschaften. Es ist ein guter (auch eindimensionaler) Ionenleiter und eignet sich möglicherweise für den Einsatz in Batterien. Darüber hinaus weisen die Lithiumionen einen strukturellen Phasenübergang bei einer Temperatur von 755 K auf. In dem Vortrag werden die wesentlichen Aspekte der DF-Rechnungen kurz beschrieben, die Ergebnisse der Rechnungen über  $\beta$ -Eukryptit gezeigt, und mögliche Beziehungen zu diesen anderen Eigenschaften diskutiert.

### Literatur

- [1] R.O. Jones and O. Gunnarsson, *Rev. Mod. Phys.* **61**, 689 (1989)
- [2] H. Guth and G. Heger, in *Fast ion transport in solids, electrodes and electrolytes*, P. Vashishta, J.N. Mundy, and G.K. Shenoy (editors), (Elsevier North-Holland, New York, 1979) 499
- [3] W.W. Pillars and D.R. Peacor, *Am. Min.* **58**, 681 (1973)

## Simulation komplexer molekularer Flüssigkeiten

Alfons Geiger  
*Institut für Physikalische Chemie IIa*  
*Universität Dortmund*  
*44221 Dortmund*  
*Tel: 0231-755-3937*

*e-mail: geiger@heineken.chemie.uni-dortmund.de*  
*http://ganter.chemie.uni-dortmund.de/*

Unter komplexen molekularen Flüssigkeiten sollen hier zwei verschiedene Kategorien verstanden werden: Flüssigkeiten aus kleinen Molekülen, deren spezielle Wechselwirkungen zu einem komplexen thermodynamischen und mikroskopischen Verhalten führen, sowie Flüssigkeiten, welche aus größeren flexiblen Molekülen aufgebaut sind und deren Eigenschaften durch die Ausbildung supramolekularer Aggregate oder von Mesophasen bestimmt werden.

Zur ersten Kategorie zählt Wasser im Bereich der unterkühlten Flüssigkeit. Mit abnehmender Temperatur wird ein sich verstärkendes anomales Verhalten beobachtet: neben der bekannten Dichteanomalie zunehmende Dichte- und Entropiefluktuationen, starke Abweichungen vom Arrhenius-Temperaturverlauf der dynamischen Größen, Entkopplung der Translations- und Rotationsdynamik weitab vom Glasübergang. Dieses Verhalten wird mit einem anderen ungewöhnlichen Phänomen in Beziehung gebracht: dem sogenannten Polyamorphismus des amorphen Eises. Unsere Simulationsrechnungen stehen im Einklang mit den Vorhersagen eines erweiterten van-der-Waals-Modells zur Beschreibung des thermodynamischen Verhaltens und liefern darüberhinaus eine Erklärung der dynamischen und strukturellen Eigenschaften. Fluktuationen der Struktur und Dichte, welche sich weit über den Bereich nächster Nachbarn erstrecken, können durch die Anwendung neuer Methoden wie der Wavelet-Analyse verdeutlicht werden. In dieser Studie wird die Möglichkeit ausgenutzt, mit Simulationsrechnungen in einen Unterkühlungsbereich vorzudringen, der experimentell durch das Einsetzen von Nukleation verschlossen ist.

Die Eigenschaften wäßriger Lösungen nichtionogener Tenside werden anhand des detaillierten Studiums der Temperaturabhängigkeit der Hydratation (siehe Abbildung 1) untersucht. Durch Abtasten der wäßrigen Umgebung des Tensids mit Hilfe eines hydrophoben Testteilchens wird ein Maß für die "Hydrophobizität" des Gesamtmoleküls und seiner Molekülteile und damit für die Tendenz zur Aggregation erhalten. Außerdem können Beiträge einzelner Molekülgruppen und Hydratschalen sowie entropische und enthalpische Anteile separiert und deren Temperaturabhängigkeit studiert werden.

Simulationen von flüssigkristallinen Substanzen werden auf der Basis realistischer, atomar aufgelöster Wechselwirkungspotentiale vorgenommen. Zuverlässige Potentialparameter werden aus quantenmechanischen Ab initio-Rechnungen gewonnen. Die Rechnungen ergeben, daß Phasenübergänge sehr viel langsamer ablaufen, als dies aus Simulationen einfacher Modellschubstanzen, etwa aus Rotationsellipsoiden, bekannt ist. Eine Analyse der mikroskopischen Verhältnisse zeigt die große Ähnlichkeit der lokalen Struktur und Dynamik in der isotropen und der nematischen Phase und die Wichtigkeit der durch elektrostatische Wechselwirkungen dominierten Mi-

## V10

struktur für die Stabilität der makroskopisch geordneten Phasen. Berechnungen der wechselwirkungsinduzierten Lichtstreuung schlagen diese als geeignete Sonden für das Studium der lokalen Ordnung vor.

Teile dieser Rechnungen wurden im Rahmen des Verbundes “NRW-Metacomputing” durchgeführt, dessen Konzept kurz erläutert werden soll.

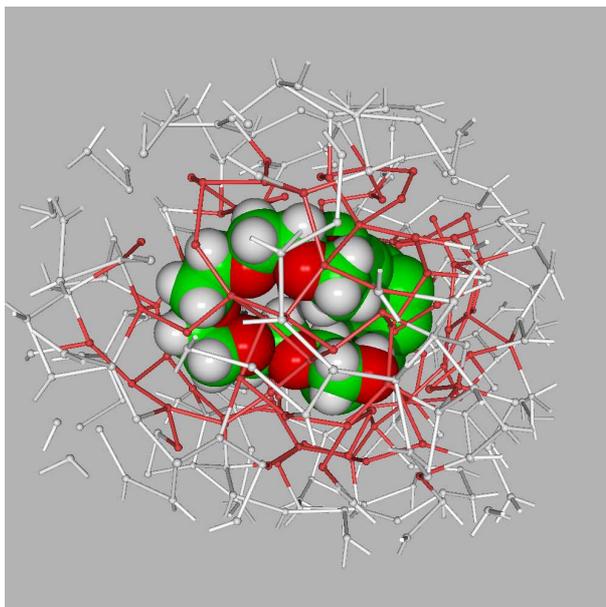


Abbildung 1: Hydrathülle eines isolierten nichtionischen Tensidmoleküls ( $C_{12}E_6$ ) bei 350 K: Struktur des Wasserstoffbrückennetzwerkes.

## Literatur

- [1] H.E. Stanley, C.A. Angell, U. Eßmann, M. Hemmati, P.H. Poole, and F. Sciortino: Is there a second critical point in liquid water?, *Physica A* **205**, 122–139 (1994)
- [2] Hydration Processes in Biological and Macromolecular Systems, *Faraday Discussions* **103**, The Faraday Division, London (1996)
- [3] S.Ye. Yakovenko, A.A. Muravski, G. Krömer, and A. Geiger: Molecular Orientational Motion in PCH5, *Mol. Phys.* **86**, 1099–1121 (1995)
- [4] NRW-Metacomputing Homepage:  
<http://www.uni-paderborn.de/pc2/nrw-mc/index.htm>

## Quantenchemie für große Moleküle

Walter Thiel  
*Institut für Organische Chemie*  
*Universität Zürich*  
*Winterthurerstraße 190*  
*CH-8057 Zürich*  
*Tel: 0041-1-635 42 11*

*e-mail: thiel@oci.unizh.ch*  
*http://www.unizh.ch/oci/*

Nach einer einführenden Übersicht über die derzeit verfügbaren quantenchemischen Rechenverfahren für große Moleküle wird sich der Vortrag auf die methodischen Entwicklungen konzentrieren, mit denen sich unsere Gruppe in den letzten Jahren befaßt hat, insbesondere auf dem Gebiet der semiempirischen Quantenchemie. Hierzu gehören:

- MNDO Verfahren mit d-Orbitalen,
- Methoden mit Orthogonalisierungskorrekturen im Einelektronenteil,
- QM/MM Hybridverfahren mit einer Kombination von quantenmechanischen und molekülmechanischen Potentialen,
- Implementierung analytischer Ableitungen bezüglich der Kernkoordinaten,
- Berechnung von NMR chemischen Verschiebungen bei großen Molekülen,
- Parallelisierung semiempirischer Programme,
- Herleitung neuer Dichtefunktionale.

Für einige dieser methodischen Entwicklungen sollen die Theorie und die Parametrisierung, die statistische Auswertung der Ergebnisse und ausgewählte Anwendungen besprochen werden. Der Vortrag soll deutlich machen, welche Perspektiven sich durch die methodischen Fortschritte bei der quantenchemischen Behandlung großer Moleküle eröffnen. In diesem Zusammenhang werden auch theoretische Ansätze mit linearer Skalierung diskutiert.

Die folgende Liste enthält nur Publikationen aus unserer Gruppe. Die in diesen Arbeiten zitierten Referenzen sollten jedoch ausreichen, um auf den einzelnen Gebieten den Zugang zu der aktuellen Literatur zu gewinnen.

### Literatur

#### Übersichtsartikel

- [1] W. Thiel, *Adv. Chem. Phys.* **93**, 703-757 (1996),  
Perspectives on Semiempirical Molecular Orbital Theory
- [2] W. Thiel, *J. Mol. Struct.* **398**, 1-6 (1997),  
Computational Methods for Large Molecules
- [3] W. Thiel, in "Computational Thermochemistry" (Hrsg. K.K. Irikura und D.J. Frurip), *ACS Symposium Series* **667**, 142-161 (1998), American Chemical Society, Washington, DC, Thermochemistry from Semiempirical Molecular Orbital Theory

## V11

### MNDO mit d-Orbitalen

- [4] W. Thiel und A.A. Voityuk, *Theoret. Chim. Acta* **81**, 391-404 (1992); **93**, 315 (1996),  
Extension of the MNDO Formalism to d-Orbitals: Integral Approximations and Preliminary Numerical Results
- [5] W. Thiel und A.A. Voityuk, *J. Phys. Chem.* **100**, 616-626 (1996),  
Extension of MNDO to d-Orbitals: Parameters and Results for the Second-Row Elements and for the Zinc Group

### Jenseits des MNDO Modells: Orthogonalisierungskorrekturen

- [6] M. Kolb und W. Thiel, *J. Comput. Chem.* **14**, 775-789 (1993),  
Beyond the MNDO Model: Methodical Considerations and Numerical Results
- [7] W. Weber, Dissertation, Universität Zürich, 1996,  
*Ein neues semiempirisches NDDO-Verfahren mit Orthogonalisierungskorrekturen: Entwicklung des Modells, Implementierung, Parametrisierung und Anwendungen*

### QM/MM Hybridverfahren

- [8] D. Bakowies und W. Thiel, *J. Phys. Chem.* **100**, 10580-10594 (1996),  
Hybrid Models for Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Approaches
- [9] D. Bakowies und W. Thiel, *J. Comput. Chem.* **17**, 87-108 (1996),  
Semiempirical Treatment of Electrostatic Potentials and Partial Atomic Charges in Combined Quantum Chemical and Molecular Mechanical Approaches
- [10] I. Antes und W. Thiel, in "Hybrid Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods" (Hrsg. J. Gao), *ACS Symposium Series*, American Chemical Society, Washington, DC, 1998, im Druck,  
On the Treatment of Link Atoms in Hybrid Methods
- [11] W. Thiel, *Nachr. Chem. Techn. Lab.*, Februarheft 1998,  
Trendbericht Theoretische Chemie: Embedding

### Analytische Ableitungen und NMR

- [12] S. Patchkovskii und W. Thiel, *Theoret. Chim. Acta* **93**, 87-99 (1996),  
Analytical First Derivatives of the Energy in the MNDO Half-Electron Open-Shell Treatment
- [13] S. Patchkovskii und W. Thiel, *J. Comput. Chem.* **17**, 1318-1327 (1996),  
Analytical Second Derivatives of the Energy in MNDO Methods
- [14] S. Patchkovskii und W. Thiel, *Theor. Chem. Acc.* **98**, 1-4 (1997),  
Analytical First Derivatives of the Energy for Small CI Expansions
- [15] S. Patchkovskii, Dissertation, Universität Zürich, 1997,  
*Analytical Computation of First-Order Response Properties in MNDO Methods*

### Parallelisierung

- [16] W. Thiel und D.G. Green, in *Methods and Techniques in Computational Chemistry, METECC-95* (Hrsg. E. Clementi und G. Corongiu), STEF-Verlag, Cagliari, 1995, S. 141-168, The MNDO94 Code: Parallelization of a Semiempirical Quantum-chemical Program

**Ausgewählte Untersuchungen zu Fullerenen**

- [17] D. Bakowies und W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 3704-3714 (1991),  
MNDO Study of Large Carbon Clusters
- [18] D. Bakowies, M. Bühl und W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 10113-10118 (1995),  
Can Large Fullerenes Be Spherical?
- [19] D. Bakowies, M. Bühl und W. Thiel, *Chem. Phys. Lett.* **247**, 491-493 (1995),  
A Density Functional Study on the Shape of C<sub>180</sub> and C<sub>240</sub> Fullerenes
- [20] S. Patchkovskii und W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 7164-7172 (1996),  
How Does Helium Get Into Buckminsterfullerene?
- [21] S. Patchkovskii und W. Thiel, *Helv. Chim. Acta* **80**, 495-509 (1997),  
Radical Impurity Mechanisms for Helium Incorporation into Buckminsterfullerene
- [22] S. Patchkovskii und W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck,  
C<sub>60</sub> Dimers: A Route to Endohedral Fullerene Compounds?
- [23] T.Z. Mordasini, C. Hanser und W. Thiel, eingereicht,  
Molecular Structure of the Fullerene C<sub>70</sub> at 825 C: Quantum-chemical Molecular  
Dynamics Simulations

**Neue Dichtefunktionale**

- [24] M. Filatov und W. Thiel, *Int. J. Quantum Chem.* **62**, 603-616 (1997),  
A Nonlocal Correlation Energy Density Functional from a Coulomb Hole Model
- [25] M. Filatov und W. Thiel, *Mol. Phys.* **91**, 847-859 (1997),  
A New Gradient-Corrected Exchange-Correlation Density Functional
- [26] M. Filatov und W. Thiel, *Phys. Rev. A*, **57**, 189-199 (1998)  
Exchange-Correlation Density Functional Beyond the Gradient Approximation

**Weitere Informationen**

- [27] <http://www.unizh.ch/oci/groups/thiel.html>



## Crystal Design - Simulation von Struktur und Eigenschaften organischer Molekülkristalle

Peter Erk  
 BASF AG  
 ZDP/F - J550  
 67056 Ludwigshafen  
 Tel: 0621-60-41436

*e-mail: Peter.Erk@zdp.x400.basf-ag.de*  
*http://www.basf.de/*

In den letzten drei Dekaden hat sich die Wissenschaft von Aufbau, Umwandlung und Eigenschaften kristalliner organischer Festkörper als interdisziplinäres Feld zwischen Kristallographie, physikalischer Chemie und Festkörperphysik von einem deskriptiven, analytischen zu einem gestaltenden Arbeitsgebiet entwickelt. Die Vision einer gezielten, berechenbaren Manipulation von Kristallstruktur und Kristallhabitus kommt durch die Begriffe Crystal Engineering und Crystal Design zum Ausdruck. Die hohe industrielle Bedeutung dieser Forschungsdisziplin resultiert daraus, daß Struktur (Polymorphie) und Habitus (Kristallform) die Eigenschaften vieler kristalliner Produkte (z.B. Zucker, Fette, Agro- und Pharmawirkstoffe, Feinchemikalien, Pigmente) maßgeblich beeinflussen.

Wichtige Faktoren auf dem Weg zum Crystal Design waren und sind:

1. Die Existenz einer umfassenden Datenbank über Strukturinformationen, wie dies in Form der Cambridge Crystallographic Database verwirklicht ist (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>).
2. Die Erforschung der Eigenschaften von Kristallpackungen und -oberflächen und ihre Verknüpfung mit Moleküleigenschaften auf der Basis theoretischer Modelle.
3. Die Entwicklung von Programmen und Methoden zur Berechnung von möglichen Kristallstrukturen und Wachstumsformen.

Vor allem der letzte Punkt war seit den richtungsweisenden Arbeiten Kitaigorodskiis stets kontrovers diskutiert und wegen des Fehlens jeglichen Lösungsansatzes für das sogenannte Packungsproblem als einer der "*...continuing scandals in the physical sciences...*" 1988 von John Maddox angeprangert worden [1].

Die Natur dieses Packungsproblems und die damit verbundenen Implikationen sind Gegenstand intensiver Forschung und wurden 1994 umfassend von Gavezzotti zusammengefaßt [2]. Der klassische Lösungsansatz ist die Minimierung der freien Energie, welche in guter Näherung durch die aus interatomaren Potentialen berechenbare Packungsenergie (PE) ersetzt werden kann.

Legt man Raumgruppe (eine von rund 17 wahrscheinlichen aus 230 möglichen) und Molekülstruktur (besonders bei konformativ flexiblen Molekülen müssen hier mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen werden) fest, so ist die PE eine Funktion der Zellparameter, der Position des Molekülschwerpunkts und der Euler-Winkel, die die Orientierung des Moleküls im Gitter beschreiben (bis zu 12 Freiheitsgrade). Dem Charakter dieser Funktion entsprechend existieren zahlreiche (vermutlich physikalisch bedeutungslose) Minima für die PE, welche den ausschließlich gradientengesteuerten Optimierungsmethoden zur Falle werden.

## V12

Die ersten Versuche, am Beispiel der Polymorphen von Siliziumdioxid mit Hilfe von Moleküldynamik-Rechnungen die Unzulänglichkeiten der Mathematik zu umgehen, wurden von Maddox mit den Worten "...*they do not say how many Cray-equivalent hours...*" kommentiert und damit die gesamte Problematik auf den Punkt gebracht: Selbst mit den schnellsten verfügbaren Rechnern kann die Potentialhyperfläche des kristallinen Phasenraumes eines nicht allzu simplen Moleküls **nicht** erschöpfend nach Minima abgesucht werden.

Seit dieser Zeit haben Forscher an Hochschulen, in der Industrie und kommerzielle Softwareanbieter Strategien, Algorithmen und Programme entwickelt, die auf Basis der stetig verbesserten Kraftfeld-Methoden Lösungsansätze für das Packungsproblem bieten. Heute existiert eine Reihe von Methoden [3–10], von denen jede einzelne spezifische Vor- und Nachteile hinsichtlich Effizienz, Anwendbarkeit und Geschwindigkeit aufweist.

In der vorliegenden Arbeit wird eine einfache Grid-Search-Methode zum Absuchen der Potentialhyperfläche kristalliner organischer Verbindungen vorgestellt. An Beispielen aus der Pigment- und Farbstoffchemie wird gezeigt, wie diese Methodik erfolgreich eingesetzt wurde. Die berechneten Packungen wurden als Startstrukturen für Strukturlösungen auf Basis von Pulverdiagrammen eingesetzt. Ein Vergleich von berechneten Kristalleigenschaften mit experimentellen Daten gibt Aufschluß über die Zuverlässigkeit der Methodik.

## Literatur

- [1] J. Maddox, *Nature* **335**, 201 (1988)
- [2] A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **27**, 309 (1994)
- [3] A. Gavezzotti, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 4622 (1991)
- [4] R.J. Gdanitz, *Chem. Phys. Lett.* **190**, 391 (1992);  
H.R. Karfunkel and R.J. Gdanitz, *J. Comput. Chem.* **13**, 1171 (1992)  
Diese Methode ist in das Programmpaket CERIOUS2 von Molecular Simulations (<http://www.msi.com>) integriert.
- [5] J.R. Holden, Z. Du, and H.L. Ammon, *J. Comput. Chem.* **14**, 422 (1993)  
(Beispiel: <http://www.mhpcc.edu/research/ab96/ab07.html>)
- [6] B.P. van Eijck, W.T.M. Mooij, and J. Kroon, *Acta Cryst.* **B51**, 99 (1995),  
<http://www.crystal.chem.ruu.nl/people.html>
- [7] D.E. Williams, *Acta Cryst.* **A52**, 326 (1996)
- [8] A. M. Chaka, R. Zaniewski, W. Youngs, C. Tessier, and G. Klopman, *Acta Cryst.* **B52**, 165 (1996)
- [9] M. U. Schmidt and U. Englert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2077 (1996)
- [10] D. Hofmann and T. Lengauer, *Acta Cryst.* **A53**, 225 (1997),  
<http://www.gmd.de/SCAI/people.html>

**COSMO-RS: Berechnung thermodynamischer Stoffdaten auf der Grundlage quantenchemischer Rechnungen**

Andreas Klamt  
Bayer AG  
IM-FA  
Computational Chemistry  
51368 Leverkusen  
Tel: 0214-3061604

*e-mail: ANDREAS.KLAMT.AK@bayer-ag.de*  
*http://www.bayer.de/*

Für das Verständnis, die Simulation und die Optimierung chemischer Reaktionen und Prozesse ist die Kenntnis der Stoffdaten der beteiligten Edukte und Produkte, und häufig auch der metastabilen Zwischenprodukte und der Übergangszustände von entscheidender Bedeutung. Da sowohl die meisten technisch relevanten, als auch alle physiologischen chemischen Prozesse in Lösung stattfinden, werden fast immer die entsprechenden Stoffdaten der beteiligten Spezies im entsprechenden Lösungsmittel benötigt. Für die Berechnung der Gleichgewichte der verschiedenen Spezies untereinander und deren Verteilung zwischen verschiedenen Phasen werden die chemischen Potentiale aller Spezies in jeder der Phasen benötigt, in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der meist gemischten flüssigen Phasen und von der Temperatur. Die Verfahrenstechniker benutzen anstelle des Begriffs des chemischen Potentials meist den Begriff des Aktivitätskoeffizienten, der aber bis auf Logarithmierung und die Benutzung des Reinstoffs als jeweiligem Bezugspunkt im wesentlichen mit dem chemischen Potential identisch ist.

Den genauesten Zugang zu chemischen Potentialen oder Aktivitätskoeffizienten erhält man nach wie vor durch eine gute experimentelle Vermessung der thermodynamischen Randpunkte bzw. Randkurven, d.h. Dampfdruckkurven für die Reinstoffe und eventuell für wichtige Zweistoffgemische, im Zusammenspiel mit der Verwendung geeigneter thermodynamischer Interpolationsmodelle. Solche Messungen sind aber häufig aufwendig und teuer und setzen zudem die Verfügbarkeit größerer Mengen reiner und hinreichend stabiler Substanzmengen voraus. Abgesehen davon, daß diese Voraussetzungen selbst bei etablierten chemischen Verfahren zumindest für einige der beteiligten Spezies häufig nicht erfüllt sind, ist ein breitangelegtes Screening zur Optimierung des Lösungsmittels, oder die Vorabbetrachtung alternativer, häufig nur auf dem Papier existenter chemischer Prozeßvarianten daher allein auf der Basis experimenteller Stoffdaten unmöglich.

Die einzige Alternative zur Messung stellte in den letzten 20 Jahren die Verwendung von Gruppenbeitragsmethoden dar, bei denen angenommen wird, daß sich die Wechselwirkung eines Solvatmoleküls mit seiner Solvensumgebung additiv aus den Beiträgen paarweiser Wechselwirkungen von Molekülfragmenten berechnen läßt. Die hinsichtlich der Molekülfragmente quadratische Matrix der Wechselwirkungsparameter wird dabei durch Anpassung an experimentelle Daten gewonnen. Für viele relevante Bereiche chemischer Verbindungen sind derartige Gruppenbeitragsmethoden (UNIFAC, [1]) heute sehr weit entwickelt und gut parametrisiert. Dennoch sind sie weit davon entfernt, eine allgemeine Lösung für das Problem der Berech-

nung chemischer Potentiale von Molekülen in Lösung zu liefern, da einerseits die zugrundeliegende Additivitätsannahme in vielen Fällen, insbesondere bei aromatischen Verbindungen, zusammenbricht, und andererseits aufgrund der Abhängigkeit von experimentellen Daten seltene, instabile oder neue funktionelle Gruppen nur unzureichend oder gar nicht parametrisiert sind.

Die Ab initio-Berechnung der thermodynamisch korrekt gemittelten Wechselwirkungen eines Moleküls in einem Lösungsmittel erschien über lange Zeit aufgrund der Größe der dafür notwendigen Systeme und der Anzahl der zu berücksichtigenden Konfigurationen unmöglich. Nur bei Benutzung von parametrisierten Kraftfeldern anstelle von Ab initio-Quantenchemie ist eine molekulardynamische Simulation hinreichend großer Systeme durchführbar. Neuere, sehr speziell auf derartige Simulationen parametrisierte Kraftfelder, z.B. OPLS [2] erlauben heute in vielen Fällen recht gute MD-Simulationen, aus denen sich brauchbare thermodynamische Gleichgewichtsparameter ableiten lassen. Allerdings erfordert dabei jede Modifikation des Systems hinsichtlich Zusammensetzung oder Temperatur eine neue, sehr rechenintensive Simulation. Dadurch sind MD-Simulationen nur sehr bedingt als Standard- oder Screening-Tools für die Berechnung thermodynamischer Gleichgewichtsdaten geeignet. Darüberhinaus ist die Güte der Parametrisierung auch nur in einem Kernbereich der organischen Chemie hinreichend gut, während in vielen komplexeren Fällen die Qualität der Kraftfeldbeschreibung deutlich nachläßt.

Ausgehend vom dielektrischen Kontinuumsansatz zur näherungsweise Berücksichtigung von Solvenseffekten [3] ist es mir gelungen, einen völlig neuartigen Zugang zur Berechnung chemischer Potentiale von nahezu beliebigen Molekülen in nahezu beliebigen Lösungsmitteln zu finden, der einerseits die Information über die beteiligten Solvens- und Solvatmoleküle ausschließlich aus quantenchemischen Rechnungen bezieht, und andererseits die notwendige statistische Thermodynamik mit Hilfe einer sich als ausgesprochen gutartig erweisenden Näherung auf die numerisch fast triviale Lösung einer Integralgleichung reduziert. Da dieses Modell auf dem von mir entwickelten Kontinuumsmodell COSMO [4] (Conductorlike Screening Model) aufbaut, aber eine wesentlich realistischere Beschreibung des Lösungsmittels erlaubt als einfache Kontinuumsmodelle, habe ich es COSMO-RS [5] genannt, wobei 'RS' für 'Realistic Solvent' steht.

Das Grundkonzept von COSMO-RS ist folgendes: Zuerst wird für alle betrachteten Spezies, d.h. Solvat- und Solvensmoleküle, je eine COSMO-Rechnung auf hinreichend hohem quantenchemischen Niveau (typischerweise Dichtefunktionaltheorie) durchgeführt. Dabei werden die Abschirmladungen, die auf der Grenzfläche des Moleküls zu einem fiktiven, das Molekül einbettenden, elektrisch leitenden Medium induziert würden, selbstkonsistent zur Elektronendichte berechnet. Derartige COSMO-Rechnungen sind nicht aufwendiger als die entsprechenden quantenchemischen Gasphasenrechnungen. Die so bestimmte ideale Abschirmladungsdichteverteilung auf der Moleküloberfläche erweist sich als ausgesprochen hilfreich bei der Berechnung der Wechselwirkungen von Molekülen in ungeordneten, kondensierten Systemen, d.h. in Flüssigkeiten und Gläsern. Die elektrostatischen Wechselwirkungen lassen sich im Prinzip exakt mittels der idealen Abschirmladungsdichte beschreiben. Mit nur kleineren Näherungen lassen sie sich als lokale Wechselwirkung der Abschirmladungsdichten auf sich berührenden Oberflächenstücken benachbarter Moleküle zurückführen. Da sich durch Einführung weniger Parameter auch die Wasserstoffbrückenbindungsenergie als lokales Funktional sich gegenüberliegender

idealer Abschirmladungsdichten beschreiben läßt, wird es möglich, alle relevanten Wechselwirkungen in einem Ensemble kondensierter, d.h. im wesentlichen sich auf van der Waals Abstand berührender, Moleküle durch Integration eines lokales Energiefunctionals, das als Parameter nur die beiden Abschirmladungsdichten auf dem betrachteten Flächenstück enthält, über die gesamte innere Kontaktfläche des Ensembles zu beschreiben.

Die Lokalität dieses Funktionals ermöglicht eine wesentliche Vereinfachung der statistischen Thermodynamik. Anstatt, wie im Prinzip zur Berechnung chemischer Gleichgewichte notwendig, eine thermodynamische Mittelung über hinreichend viele geometrische Realisierungen des Ensembles durchzuführen, reicht es aus, alle möglichen Paarungen von Oberflächenstückchen statistisch korrekt zu berücksichtigen. Da die ideale Abschirmladungsdichte der einzige relevante Deskriptor für die Berechnung der Wechselwirkungsenergie ist, benötigt man für diese thermodynamische Mittelung lediglich die Zusammensetzung des Ensembles, das heißt die Häufigkeitsverteilung  $p_S(\sigma)$  ( $\sigma$ -Profil), der in dem Ensemble vorkommenden Moleküloberfläche bzgl. der idealen Abschirmladungsdichte. Da sich die entsprechenden  $\sigma$ -Profile  $p^X(\sigma)$  der  $\mu$  in dem Ensemble enthaltenen Moleküle einfach aus den COSMO-Rechnungen gewinnen lassen, erhält man das  $\sigma$ -Profil eines Lösungsmittels in trivialer Weise als konzentrationsgewichtete Summe der  $\sigma$ -Profile der Komponenten. Die statische Thermodynamik für ein derartiges Ensemble von Oberflächensegmenten läßt sich vollständig durch das chemische Potential  $\mu_S(\sigma, T)$  der Segmente mit Abschirmladungsdichte beschreiben. Bei Kenntnis des  $\sigma$ -Profils  $p_S(\sigma)$  kann das  $\sigma$ -Potential  $\mu_S(\sigma, T)$  in Millisekunden durch iterative Lösung einer Integralgleichung bestimmt werden. Durch Integration des  $\sigma$ -Potentials über die Oberfläche eines Solvatmoleküls X erhält man das chemische Potential  $\mu_S^X$  des Solvats im Lösungsmittel S. Damit hat man einen einfachen und schnellen Weg zur Verfügung, um auf der Grundlage von quantenchemischen COSMO-Rechnungen aller beteiligten Komponenten das chemische Potential, und somit den Aktivitätskoeffizienten eines beliebigen Solvats, in einem nahezu beliebigen Lösungsmittel zu berechnen.

Durch eine aufgrund der extrem großen Anzahl notwendiger quantenchemischer Rechnungen numerisch sehr anspruchsvolle Optimierung der relativ wenigen (ca. 15) anpaßbaren Parameter an ca. 650 Stoffdaten von 215 Verbindungen [6] ist es uns gelungen, den COSMO-RS-Ansatz so zu parametrisieren, daß sich die chemischen Potentiale bis auf ca. 0.4 kcal/mol berechnen lassen. Diese Genauigkeit entspricht einer Unsicherheit von einem Faktor 2 für die zugehörigen Gleichgewichtskonstanten bzw. Aktivitätskoeffizienten. Diese Genauigkeit, die sicher für viele thermodynamischen Fragestellungen noch erheblich zu gering ist, eröffnet dennoch eine breite Palette sinnvoller Einsatzmöglichkeiten, insbesondere für Screeningprobleme oder zur Abschätzung der Relevanz bzw. Notwendigkeit eventueller Messungen. Aufgrund ihrer quasi generellen Einsatzfähigkeit, auch für Substanzen, für die keine Meßmethoden oder anderweitige Berechnungsverfahren zur Verfügung stehen, stellt die Berechnung von chemischen Potentialen mit COSMO-RS darüberhinaus vielfach den einzigen Zugang zu den Stoffdaten dar.

## Literatur

- [1] A. Fredenslund, J. Gmehling, and P. Rasmussen, *Vapor Liquid Equilibria Using UNI-FAC*, Elsevier: Amsterdam (1977)

## V13

- [2] W.L. Jørgensen and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 1657 (1988)
- [3] C.J. Cramer and D.G. Truhlar, *Reviews in Computational Chemistry*, Volume **6**, K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd (Eds.), VCH Publishers: New York, (1995)
- [4] A. Klamt and G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 799 (1993)
- [5] A. Klamt, *J. Phys. Chem.* **99**, 2224 (1995)
- [6] A. Klamt, V. Jonas, T. Bürger, and J.C.W. Lohrenz, *J. Phys. Chem.*, submitted (1997)

# Bioinformatik



## Functional Genome Analysis

Reinhard Schneider  
*LION bioscience AG*  
*Im Neuenheimer Feld 517*  
*69120 Heidelberg*  
*Tel: 06221-403818*

*e-mail: schneider@lion-ag.de*  
*http://www.lion-ag.de/*

### **The sequence is just the beginning**

Scientific history is made in sequencing complete genomes. Two challenges loom large: decipher the function of all genes and describe the workings of the eukaryotic cell in full molecular detail! A combination of experimental and theoretical approaches will be brought to bear on these challenges. What's next in genome analysis from the point of view of bioinformatics?

### **Current information status**

Functional knowledge about genes is already more advanced than one might have expected at the outset of the sequencing effort. For an amazing 65% of protein genes in the publicly available genomes, we already have some functional information. For a large fraction, about 35% of the total, functional information can be derived by homology transfer. Homology transfer of information exploits the evolutionary continuity in protein function and structure over very long time spans, apparent in our world as the presence of similar genes in viruses, bacteria, and eukaryotes. Technically, homology transfer becomes possible because of the two pillars of current bioinformatics: databases that capture the experimental knowledge about gene function in different organisms and search algorithms that permit the detailed comparison of a new gene with all available database sequences. Whenever sequence similarity is detected at a level that clearly indicates functional or structural homology, information can be transferred from a gene of known function in one species to one of unknown function in another species (or in the same species). In some cases, the transferred information exquisitely describes the detailed biochemical and/or cellular function of a new gene. In other cases, the power of prediction is very limited, because of strong functional divergence or because the homology is limited to a sequence fragment. In either case the result can be enormous savings in genetic and biochemical laboratory efforts.

Genome projects (see [1] for a comprehensive list) will decipher much of the genetic information in many organisms, including humans. Even if there is some considerable doubt that the human genome will be sequenced by the year 2005 [2] we already see a doubling time of the public DNA and protein databanks of around 18 months. Today's daily update of the most important sources in molecular biology reaches already a volume of 40-50 Mbytes/day or 2000-3000 new sequences/per day. As a result, the computational cost of databank searches will increase dramatically. In addition, the search for biologically meaningful homology between a newly determined sequence and sequences already stored in the various databanks becomes increasingly important as most of the new data will be in raw, not understood form.

In many cases, the prediction of gene function by homology transfer can be easily achieved using standard database search tools. However, trained experts are needed to achieve a high level, in terms of quantity and quality, of derived functional information. The unexpectedly high cumulative value of 65% of functionally annotated protein sequences is the result of applying advanced software systems, like bioSCOUT [3] or GenQuiz [4], that encapsulates expert knowledge, combines a variety of analysis tools and relies on daily updates of the latest database information.

These sequence analysis systems can handle and perform high quality computational sequence analysis on a large scale. The bioSCOUT system has been successively improved, based on the experiences during a number of genome data-analysis runs. Today it consists of five interacting basic modules executing different tasks of fundamental importance for the present performance:

- A module that automates the maintenance and update of local databases via computer networks.
- A module that manages computational tools and programs during sequence analysis and that incorporates expertise on which programs to call, when and how.
- A browsing and visualization module providing rapid access to analysis results as well as original information in databases. The system uses world-wide-web technology providing the infrastructure for international collaborations over the computer networks.
- An “expert” component that automates the interpretation of analysis results and decisions in the course of analysis. Finally it reports an inferred function for the search sequence, 3D-structure by homology and other derived features. The rules used for the internal reasoning of this module have been tested and refined in the process of extensive benchmarking on large sequence sets such as the complete genomes of yeast, mycoplasma, haemophilus and heliobacter by comparing automatically generated results with those obtained through careful and detailed manual analysis.
- A tightly integrated interactive module which provides access to all the analysis tools for expert users with features for annotation and documentation.

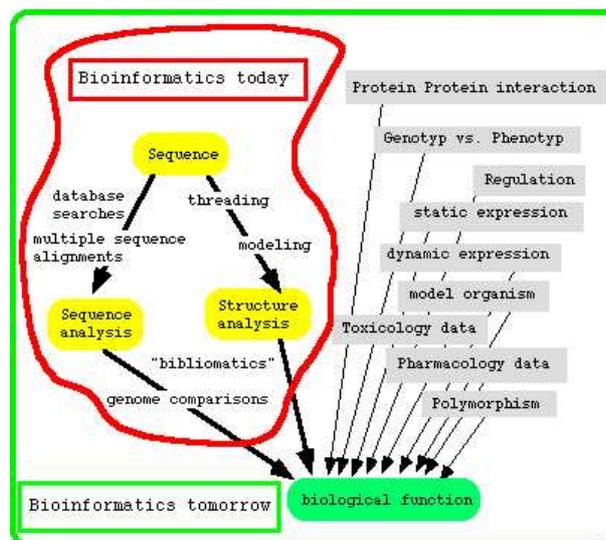
Still there is a long way to go before we have a fairly complete description of the function of for example all the yeast genes. Bioinformatics is faced with a number of technical challenges in the process: improve the methods for homology modelling in 3D; improve the quality of homology transfer by detecting errors in databases, by developing quantitative methods for assessing functional divergence based on sequence divergence, and by more accurately extracting functional information from sequence families; go beyond the current level of homology detection, by improved methods of database searches, e.g., those based on profiles derived from sequence families or known 3D structures [5]; develop further the direct prediction of function from sequence information, or at least the prediction of functional class.

In meeting these challenges, bioinformatics will help to reduce the experimental effort needed to discover gene function. Each bit of information gained, each extra gene function suggested by homology will either avoid redundant experimental effort or, ideally, focus the experimental strategy onto a smaller set of possibilities.

Conversely, each new experimental characterization of gene function will, through the databases, spread to an increasing number of homologues. In this way, we can look forward to considerable synergy between bioinformatics and experimental functional analysis.

### What's left?

Today's bioinformatics is still in its infancy. The next challenges we are facing is the complete integration of all available data in the area of molecular biology, chemistry and medicine (figure)



Integrating the data sources listed in figure 1 we could start asking many new questions like: Can we have a complete list of all specific protein pair interactions and higher complexes? What is the complete set of cycles of interaction in the metabolic, regulatory, and developmental pathways? How can functional concepts of molecular genetics and cell biology best be mapped onto the properties of participating molecules? What are the stability properties of the cell when parts are damaged or added?

Going this avenue we are faced with a lot of technical and scientific questions and problems like:

#### Databanks / Databases

- very heterogeneous with evolving contents
- cross linking of information
- changing formats; new specialized information sources

#### Analysis tools

- heterogeneous (programming language, platform, output)
- expert knowledge necessary to understand biological meaning
- need for new tools / algorithms

#### Information digest

- deal with errors in data and fuzzy annotations

## V14

- development of rule based analysis tools and expert systems
- directed and undirected data mining tools

### Visualization and browsing tools

- use of new concepts and languages in a client/server world like Java and Corba
- linking and digestion of information

### High data volume

- need for high performance computing and networking

### Information management systems

- information spreading over group, departments etc.

## Conclusion

As it can be seen from the above listed challenges, bioinformatics is a real interdisciplinary field and the crux but also the fun is that we have to deal with all of them at once. In the long run, bioinformatics will contribute to the emergence of a new quantitative and predictive molecular biology of the cell. The challenge will be to combine the knowledge of all parts and interactions with new ideas and develop methods to simulate, on a computer, the detailed behavior of cells. One way or the other, the genome sequencing projects will revolutionize cell biology.

## Bibliography

- [1] Terry Gaasterlands list of genome sequencing projects (<http://www.mcs.anl.gov/home/gaasterl/genomes.html>)
- [2] Steven E. Koonin:  
An independent perspective on the human genome project, *Science* **279** (Jan. 1998)
- [3] bioSCOUT is LION's bioscience AG (<http://www.lion-ag.de>) bioinformatics platform
- [4] G. Casari, M.A. Andrade, P. Bork, J. Boyle, A. Daruvar, C. Ouzounis, R. Schneider, J. Tamames, A. Valencia, and C. Sander:  
Challenging times for bioinformatics, *Nature* **376**, 647-648 (1995)
- [5] L. Holm and C. Sander, *TIBS* **20**, 345-347 (1995)

## Strukturbasierte Suche nach krankheitsrelevanten Proteinen

Ralf Zimmer

*GMD - Forschungszentrum Informationstechnik  
SCAI (Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen)  
Schloß Birlinghoven  
53754 Sankt Augustin  
Tel: 02241-142818*

*e-mail: Ralf.Zimmer@gmd.de*

*<http://www.gmd.de/SCAI/people/zimmer.html>*

Derzeit sind nur etwa 400 Proteine als Angriffspunkt von Arzneistoffen bekannt. Fundierte Schätzungen besagen aber, daß im menschlichen Genom 3.000–10.000 geeignete Zielproteine für Arzneistoffe vorhanden sind [9]. Diese bilden den Schlüssel zur erfolgreichen Therapie bisher noch nicht oder nur unzulänglich behandelbarer Krankheiten. Die systematische, rationale Auffindung von Angriffspunkten, in der Regel Proteinen (Enzyme, Rezeptoren), für die gerichtete Arzneimittelentwicklung ist ein Ziel der derzeit weltweit verfolgten Genomprojekte. Die Identifizierung von Targets in Genomdaten ist erst im Anfangsstadium, da Sequenzdaten, die einen großen Teil der menschlichen Gene abdecken, erst seit wenigen Jahren verfügbar sind und das Vervollständigen dieser Datenmassive immer noch der Forschungsschwerpunkt ist [8]. Das Problem ist, solche Zielproteine (“drug targets”) in einer großen Zahl irrelevanter Sequenzen (vollständige Proteinsequenzen oder ESTs = expressed sequence tags) mit Bioinformatikmethoden für die Datenbanksuche und Proteinstrukturvorhersage unter Verwendung funktioneller und metabolischer Informationen zu identifizieren [5, 7, 12].

In diesem Vortrag werden Methoden diskutiert, die für eine Vielzahl von Genen und Genfragmenten, d.h. den entsprechenden Proteinprodukten, Faltungsklassen vorhersagen und Strukturmodelle berechnen. Solche Strukturmodelle können dann einerseits Hinweise auf mögliche Funktionen des entsprechenden Proteins liefern und andererseits auch als Ausgangspunkt für strukturbasierten Wirkstoffentwurf dienen. Als Ausgangsmaterial für Bioinformatikanalysen steht eine Fülle von Sequenzdaten unterschiedlichen Typs und Informationsgehalts zur Verfügung:

- Genomdaten: dabei handelt es sich je nach Organismus um mehrere tausend bis hunderttausend Gene, die zum großen Teil noch nicht oder nur unvollständig annotiert und charakterisiert sind. Derzeit sind immer noch nicht mehr als ca. 3% des menschlichen Genoms mit geschätzt ca. 100 000 bis 150 000 Genen sequenziert, aber mit einer vollständigen Sequenzierung kann etwa bis zum Jahr 2005 gerechnet werden. Mit bioinformatischen Methoden erwartet man, für sehr viele dieser noch uncharakterisierten Genprodukte mögliche Homologien, Ähnlichkeiten, Strukturen und Funktionen vorhersagen bzw. aufdecken zu können.
- EST Datenbanken: Die wesentlichen öffentlich zugänglichen EST Datenbanken sind dbEST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbEST/index.html>) am NIH [2] mit über 860 000 Sequenzen von unterschiedlichen Geweben verschiedener Organismen, die Datenbank der Merck & Co./U.Washington Kooperation (<http://genome.wustl.edu/est/esthmpg.html>) und des IMAGE Konsortium

ums (<http://www-bio.llnl.gov/bbrp/image/image.html>). Darüber hinaus gibt es noch umfangreiche, industriell akkumulierte Datenbanken (Incyte Pharmaceuticals, Human Genome Sciences/SmithKline Beecham).

- Expressionsdaten: Differenzprofile sind Vergleiche von gesunden und kranken Gewebeprobe auf der Grundlage der mRNA Sequenzen der exprimierten Proteine. Über den Vergleich der Expressionsmuster in gesunden und kranken Zellen ist es möglich, Proteine über ihre zugehörigen ESTs zu identifizieren, die in besonders großen Mengen oder sogar neu gebildet werden, z.B. bei Tumorzellen. Moderne DNA/Gene-Chip Technologien erlauben es, die Expression vieler Gene unter vielen Randbedingungen zeitabhängig zu messen [4, 10, 20].

Die Funktion eines Proteins liegt letztlich in seiner Struktur begründet [3]. Daher ist die Kenntnis der Proteinstruktur hilfreich und in vielen Fällen wesentlich für die Aufklärung der Funktion des Proteins. Die in den letzten Jahren entwickelten Methoden zum Protein-Threading [14] erlauben den Versuch einer strukturellen Klassifikation auch von Proteinen, die nur eine geringe Homologie zu bereits strukturell aufgeklärten Proteinen haben (unter 20%). Bei Sequenzidentitäten  $> 30\%$  greifen sogar schon Homologiemodellierungsverfahren [11], wobei die Eignung bestimmter Verfahren für die jeweilige konkrete Aufgabenstellung geprüft werden muß. Strukturvorhersagen bergen das Potential, die Zuverlässigkeit der Funktionsvorhersage für Proteine wesentlich zu steigern bzw. in vielen Fällen überhaupt erst möglich zu machen. Auf der Basis strukturgenauer Alignments, wie Threading-Verfahren sie berechnen, kann man bei hinreichender Genauigkeit des Alignments darüber hinaus eine strukturelle Modellierung des aktiven Zentrums eines möglichen Zielproteins versuchen und so an die Methoden zum rechnergestützten Wirkstoffentwurf anschließen [6, 23]. Trotz beträchtlicher Fortschritte in der Methodik existiert allerdings International noch kein allgemeines, verlässliches Verfahren zur 3D Strukturvorhersage. Erste Erfolge, u. a. auch der an der GMD entwickelten Vorhersageverfahren beim jüngsten, weltweit viel beachteten, internationalen Blindvorhersagewettbewerb CASP2 [16–18] (Ende 1996), weisen aber auf deutliche Fortschritte in diesem Gebiet (gegenüber CASP1, Ende 1994, siehe [14]) hin und ermutigen zu einer Weiterentwicklung der Methoden zur Unterstützung verlässlicherer Funktionsvorhersagen und als Ausgangsbasis für ein strukturbasiertes Wirkstoffdesign.

Am Institut für Algorithmen und wissenschaftliches Rechnen (SCAI) der GMD wurden im Rahmen des PROTAL Projektes [15] Methoden zur Analyse von Sequenzen und Strukturen von Proteinen entwickelt. Die Methoden sind im ToPLign System (<http://cartan.gmd.de/ToPLign.html>) zusammengefaßt, das neben Möglichkeiten zur Visualisierung und Bewertung der Analysedaten Werkzeuge zur Bewältigung folgender Aufgaben enthält:

1. Paarweises und multiples Alignment von Proteinsequenzen und Sequenzprofilen
2. Analyse der Signifikanz von Positionen im Sequenzalignment [19]
3. Parametrisches Alignment von Proteinsequenzen zur Analyse der verwendeten Scoring-Systeme [24].
4. Alignment von Proteinsequenzen in Proteinstrukturen (Protein-Threading) zur Erkennung der Faltungsklasse von Proteinsequenzen und zur Erstellung

eines Strukturmodells für das Proteinerückgrat [1, 22]

Insbesondere die Werkzeuge 123D und RDP zur Faltungserkennung liefern Strukturmodelle, auf deren Basis zuverlässigere Aussagen über die Funktion der Proteine gemacht werden können als allein auf Sequenzbasis. Die Werkzeuge haben sich beim o.g. Experiment CASP-2 [16, 18] zur Strukturvorhersage von Proteinen hervorragend bewährt.

Wir diskutieren mehrere Ansätze für das Threading oder Sequenz-Struktur Alignment Problem: Gegeben eine Aminosäuresequenz, finde die beste Zuordnung von Residuen auf Strukturpositionen für gegebene Bewertungssysteme, meist empirische Pseudoenergiepotentiale [21]. Wir schlagen ein neues Pseudoenergiepotential vor, das mit der 123D Methode [1] optimal und sehr schnell die Alinierung von Sequenzen und Strukturen mittels dynamischer Programmierung erlaubt. Solche Potentiale werden durch eine Analyse einer nichtredundanten Auswahl bekannter Strukturen durch Umrechnung von Häufigkeiten in Pseudoenergien gemäß des Boltzmann-Gesetzes abgeleitet. Kontaktkapazitätspotentiale sind spezifisch genug, um strukturell ähnliche Faltungen ohne signifikante Sequenzähnlichkeiten zu erkennen [1, 23]. Zur Ableitung von Potentialen werden neuartige Kontaktdefinitionen auf der Basis von Voronoizerlegungen von Proteinstrukturen verwendet [25].

Wenn das Bewertungssystem auch Terme für paarweise Interaktionen enthält, ist das Optimierungsproblem NP-schwer [13]. Deshalb müssen für realistische, biologisch interessante Probleminstanzen heuristische Algorithmen eingesetzt werden. Wir diskutieren einen effizienten *branch&bound* Algorithmus RDP (Rekursive Dynamische Programmierung) [22], der dynamisch und hierarchisch Kontakte zwischen schon alinierten und noch nicht alinierten Teilen ausnutzt, um immer schwächere Ähnlichkeiten aufzufinden. Das Programm hat eine längere Laufzeit als 123D, ist aber dafür in der Lage, lokale Gegebenheiten an interessanten Stellen von Proteinen, z.B. in der Nähe von deren aktiven Zentren, genauer zu berücksichtigen.

Im Vortrag werden Ergebnisse aus den Blindvorhersageexperimenten im Rahmen des CASP Wettbewerbes und aus anderen Fallstudien zur Blindvorhersage der Struktur von schon als Targets benutzten Proteinen vorgestellt und die Leistungsfähigkeit der verwendeten Methoden diskutiert. Während die Methoden bisher im Wesentlichen erfolgreich für einzelne Proteine eingesetzt wurden, werden nun die mehr und mehr verfügbar werdenden vollständigen Genomdaten sowie Differenzprofile analysiert. Es werden erste Ergebnisse der Analyse eines Experiments zur Bestimmung und Vergleich zeitabhängiger Expressionsprofile des vollständigen Heffegensoms unter normalen und Mangelbedingungen vorgestellt.

## Literatur

- [1] Nick Alexandrov, Ruth Nussinov, and Ralf Zimmer:  
Fast protein fold recognition via sequence to structure alignment and contact capacity potentials, in Lawrence Hunter and Teri E. Klein (editors), *Pacific Symposium on Biocomputing '96*, 53-72, World Scientific Publishing Co. (1996)
- [2] Mark S. Boguski.:  
The turning point in genome research, *Trends in Biochemical Sciences* **20**, 295-296 (1995)
- [3] Carl Branden and John Tooze.:  
*Introduction to Protein Structure*, Garland Publishing Inc. (1991)

## V15

- [4] Mark Chee, Robert Yang, Ear Hubbell, Anthony Berno, X.C. Huang, David Stern, Jim Winkler, David Lockhart, Macdonald Morris, and Stephen A. Fodor:  
Accessing genetic information with high-density DNA arrays, *Science* **274** (25 Oct), 610–614 (1996)
- [5] div. Autoren: Bioinformatics issue, *TIBTECH*, (August) (1996)
- [6] div. Autoren: Intelligent drug design, *Nature (Suppl.)* **384**, (7 Nov) (1996)
- [7] div. Autoren: The yeast genome sequence, *Trends in Genetics* **12** (7) (1996)
- [8] div. Autoren: Genome issue, *Science* **278** (24 Oct) (1997)
- [9] Jürgen Drews:  
Genomic science and the medicine of tomorrow, *Nature Biotechnology* **14** (November), 1516–1518 (1996)
- [10] R. Heller, M. Schena, A. Chai, D. Shalon, T. Bedilion, J. Gilmore, D. Woolley, and R. Davis:  
Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **94** (March), 2150–2155 (1997)
- [11] M.S. Johnson, N. Srinivasan, R. Sowdhamini, and T.L. Blundell:  
Knowledge-based protein modelling, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **29**, 1–68 (1994)
- [12] E.S. Lander:  
The new genomics: global views of biology, *Science* **274**, 536–539 (1996)
- [13] Richard H. Lathrop:  
The protein threading problem with sequence amino acid interaction preferences is NP-complete, *Protein Engineering* **7** (9), 1059–1068 (1994)
- [14] C.M.-R. Lemer, M.J. Rooman, and S.J. Wodak:  
Protein structure prediction by threading methods: Evaluation of current techniques, *PROTEINS: Structure, Function and Genetics* **23**, 337–355 (1995)
- [15] Thomas Lengauer et al.:  
PROTAL; Proteine: Sequenz, Struktur, Evolution, in van der Meer Wolf, Schmidt (editor), *Bioinformatik BMBF Statusseminar*, chapter 1, 3–26, BMBF (1995)  
see also: <http://cartan.gmd.de/protal>
- [16] M. Levitt:  
Competitive assessment of protein fold recognition and alignment accuracy, to be published in *Proteins*, 1–29 (1998)
- [17] A. Marchler-Bauer and S.H. Bryant:  
A measure of success in fold recognition, *Trends in Biochemical Sciences* **22**, 236–240 (1997)
- [18] A. Marchler Bauer, M. Levitt, and S.H. Bryant:  
A retrospective analysis of casp2 threading predictions, to be published in *Proteins*, 1–31 (1998)
- [19] Heinz T. Mevissen and Martin Vingron:  
Quantifying the local reliability of a sequence alignment, *Protein Engineering* **9** (2):127–132 (1996)
- [20] M. Schena, D. Shalon, R. Davis, and P.O. Brown:  
Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray, *Science* **270** (20 Oct), 467–470 (1995)

- [21] Manfred Sippl:  
Calculation of conformational ensembles from potentials of mean force: An approach to the knowledge-based prediction of local structures in globular proteins, *Journal of Molecular Biology* **213**, 859–883 (1990)
- [22] Ralf Thiele, Ralf Zimmer, and Thomas Lengauer:  
Recursive dynamic programming for adaptive sequence and structure alignment, in C. Rawlings et al. (editor), *Third International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology*, 384–392, AAAI Press (1995)
- [23] Ralf Zimmer and Ralf Thiele:  
Fast protein fold recognition and accurate sequence–structure alignment, in R. Hofestädt, T. Lengauer, M. Löffler, and D. Schomburg (editors), *German Conference on Bioinformatics (GCB'96)* **1278**, in Lecture Notes in Computer Science, 137–148, Springer (1997)
- [24] Ralf Zimmer and Thomas Lengauer:  
Fast and numerically stable parametric alignment of biosequences, in M. Waterman (editor), *First Annual International Conference on Computational Molecular Biology (RECOMB'97)*, 344–353, ACM Press (1997)
- [25] Ralf Zimmer, Marko Wöhler, and Ralf Thiele:  
New scoring schemes for protein fold recognition based on Voronoi contacts, *Bioinformatics*, in press (1998)



## Strukturbasiertes, rechnergestütztes Protein-Design

Dietmar Schomburg  
 Universität zu Köln  
 Institut für Biochemie  
 Zülpicher Str. 47  
 50674 Köln  
 Tel: 0221-470-6440

*e-mail: D.Schomburg@uni-koeln.de*  
*http://www.uni-koeln.de/math-nat-fak/biochemie/*

In den letzten 15 Jahren haben rechnergestützte Methoden zunehmend Eingang in die Entwicklung von Substanzen mit neuen Eigenschaften gefunden; zuerst bei der Entwicklung von niedermolekularen Pharmazeutika, seit Mitte der achtziger Jahre aber auch bei der Konstruktion von Proteinen und organischen Polymeren. Ein weiteres Anwendungsfeld eröffnet sich mittelfristig insbesondere beim Einsatz von "konstruierten" Proteinen. Hier sei nur an den Einsatz als Katalysator, in der medizinischen Behandlung (Hormone, Stoffwechsel-Mediatoren) und Diagnostik, als Impfstoffe, in der Lebensmitteltechnologie, beim Schadstoffabbau, Recycling, u.a. hingewiesen.

Trotz der bisher nur ca. 10 Jahre währenden Entwicklung des "rationalen" Designs von Proteinen mit neuen Eigenschaften sind schon deutlich mehrere Phasen zu erkennen.

Der anfänglichen Euphorie, die mit der Entwicklung der molekularbiologischen Methoden der site-directed-mutagenesis einherging, folgte nach einigen Jahren eine deutliche Ernüchterung, als man feststellte, daß trotz der Produktion und Versuchen von weltweit vielen Tausenden von Proteinvarianten die Zahl der Fälle, in denen es gelungen war, Proteine vorhersehbar mit neuen, anwendungstechnisch interessanten Eigenschaften zu versehen, sehr klein war. In allerletzter Zeit beginnt sich eine realistische Einschätzung durchzusetzen, die auf folgenden Erkenntnissen beruht:

(1) Für das gezielte Protein-Design ist eine Kenntnis der Raumstruktur *und* der Funktionsmechanismen sowie des Einflusses von Strukturänderungen auf die Funktion unerlässlich. Erfolg setzt daher eine enge Kooperation von Biochemikern und Molekularbiologen mit Strukturchemikern voraus.

(2) Insbesondere die strukturchemischen und "Molecular Modelling"-Verfahren haben in den letzten Jahren sehr schnelle Fortschritte gemacht, eine Weiterentwicklung ist aber noch dringend erforderlich, da hier in vielen Fällen der limitierende Faktor der Molekül-Design-Projekte liegt (nur ca. 1000 verschiedene Proteine sind in ihrer Struktur bekannt). Dies setzt zunehmend die enge Kooperation von Strukturchemikern und Biologen mit Mathematikern und Informatikern voraus.

(3) Die strukturorientierte Forschung wird kombiniert mit biologischen Methoden, insbesondere der molekularen Evolution und Erforschung der Strategien in Organismen durch breitangelegte Sequenzierungsprogramme und Computer-Sequenzdatenanalyse.

(4) Die Methodik des Computer Aided Protein Design (CAPD) ist heute auf viele Projekte anwendbar, wie im Vortrag an der Entwicklung eines medizinisch in-

teressanten Protease-Inhibitors, eines deutlich stabilisierten Proteins, der gezielten Veränderung der Spezifität eines Enzyms, der Erhöhung der Stabilität eines Proteins sowie der Entwicklung eines verbesserten Waschmittel-Inhaltsstoffs gezeigt wird.

Der breiten Anwendung von Proteinen als high-tech Werk- und Wirkstoffe stehen heute noch lange Entwicklungszeiten und praktische Probleme entgegen. Die zunehmend wichtiger werdende Spezifität von Wirkstoffen, leichte Abbaubarkeit, hohe Effizienz werden aber den Bedarf zukünftig deutlich erhöhen. Insbesondere die Kombination der funktionellen Bereiche der Proteine mit anderen Bestandteilen wie Membranen, Polymeren, Metall- und Keramikoberflächen insbesondere im Bereich der Nanotechnologie läßt in Zukunft völlig neue Entwicklungen erwarten. Die Voraussetzung ist hier nur die Überwindung des stark disziplinär orientierten Denkens in Wissenschaft und Forschungspolitik - hier Biotechnologie, dort Elektrotechnik oder Polymerforschung oder organische Chemie.

### Literatur

- [1] I.K. Feil, J. Hendle, and D. Schomburg:  
Modified substrate specificity of L-hydroxyisocaproate dehydrogenase derived from structure-based protein engineering, *Prot. Eng.* **10**, 255-262 (1997)
- [2] D. Schomburg:  
Strukturbasiertes Design von Biomolekülen mit neuen Eigenschaften, *Bioforum* **19**, 350-354 (1996)
- [3] M. Meyer, P. Wilson, and D. Schomburg:  
Hydrogen Bonding and Molecular Surface Shape Complementarity as a Basis for Protein Docking, *J.. Mol. Biol.* **264**, 199-210 (1996)
- [4] G. Waschütza, V. Li, T. Schäfer, D. Schomburg, C. Villmann, H. Zakaria, and B. Otto:  
Engineered disulfide bonds in recombinant human interferon gamma: the impact of the N-terminal helix A and the AB-loop on protein stability, *Protein Eng.* **9**, 905-912 (1996)
- [5] H.D. Beer, G. Wohlfahrt, J.E.G. McCarthy, D.Schomburg, and R.D. Schmid:  
Analysis of the catalytic mechanism of a fungal lipase computer-aided design and structural mutants, *Prot. Eng.* **9**, 507-517 (1996)
- [6] T. Fichteler, D. Schomburg, and H.J. Dengler:  
Prediction of Protein Three-Dimensional Structures in Insertion and Deletion Regions: A Procedure for Searching Data Bases of Representative Protein Fragments Using Geometric Criteria, *J. Mol. Biol.* **253**, 114-131 (1995)
- [7] M. Alvarez-Icaza, H.M. Kalisz, H.-J. Hecht, K.-D. Aumann, D. Schomburg, and R.D. Schmid:  
The design of enzyme sensors based on the enzyme structure. *Biosensors & Bioelectronics* **10**, 735-742 (1995)
- [8] W. Aehle, H. Sobek, and D. Schomburg:  
Evaluation of Protein 3D-Structure Prediction: Comparison of Modelled and X-Ray Structure of an Alkaline Serine Protease, *J. Biotechnol.* **41**, 211-220 (1995)
- [9] M. Szardenings, B. Vasel, H.-J. Hecht, J. Collins, and D. Schomburg:  
Highly effective protease inhibitors from variants of human pancreatic secretory trypsin inhibitor (hPSTI): an assessment of 3-D structure-based protein design, *Protein Eng.* **8**, 45-52 (1995)

- [10] D. Schomburg:  
Rational Design of Proteins with New Properties, in: P. Wrede & G. Schneider (Eds.)  
*Conceptions of Protein Engineering and Design*, de Gruyter, Berlin, New York, 169-  
208 (1994)
- [11] U. Lessel and D. Schomburg:  
Similarities between Protein Structures. *Protein Eng.* **7**, 1175-1187 (1994)
- [12] I. Feil, H. P. Lerch, and D. Schomburg:  
Deletion Variants of L-Hydroxyisocaproate Dehydrogenase: Probing Substrate Speci-  
ficity, *Europ. J. Biochem.* **223**, 857-863 (1994)



# Membranen



## Molecular Dynamics Simulations of Biological Membranes: Can One Predict Slow Events from Short Simulations?

Herman J.C. Berendsen  
*BIOSON Research Institute and Laboratory of Biophysical Chemistry*  
*University of Groningen*  
*Nijenborgh 4*  
*NL-9747 AG Groningen*  
*Tel: 0031-50-3634323*

*e-mail: H.J.C.Berendsen@chem.rug.nl*  
*http://rugmd0.chem.rug.nl/*

Classical molecular dynamics simulations of biomolecules such as proteins and membranes in solution can at present cover system sizes of several tens of thousands of atoms and simulation times of several nanoseconds. Force fields still have their problems, but they can be considered as sufficiently reliable for most purposes, while - given enough hard work - deficiencies can be overcome. The principal bottleneck in deriving functional significance from detailed simulations is the limited time scale of the simulations compared to the time scale of most functional processes in biomolecules. It is the purpose of this presentation to discuss the possibilities of deriving functionally significant dynamics from relatively short atomic-scale simulations. This discussion touches on the principal question what *ab initio* considerations can say about macroscopic events.

The case of transport through a biological membrane will serve as an example. Lipid bilayer membranes are the common envelope of biological cells that serve to separate the intracellular compartment from the environment in a very regulated way: the membrane contains many functional proteins to regulate transport of small molecules and to recognize specific molecules or surfaces. Such membranes are slightly permeable for small molecules as water or simple gases as oxygen and nitrogen, and it is important to understand such permeability in atomic and quantitative detail. A lipid membrane (DPPC) has been simulated in atomic detail over about 1 nanosecond. Water molecules may occasionally wander into the lipid phase, but the process of water permeation cannot be followed by "brute force" simulation. However, by considering the permeation as diffusion in a free energy gradient and separately computing the diffusion profile and the free energy profile over the membrane, a good estimate of the permeation constant can be computed for various small molecules. Thus a long time-scale property can be derived from short simulations. The results are very encouraging and point to the way that slow events can be simulated from short simulations. In those cases where a low-dimensional 'reaction path' can be defined, it is possible (but in general not trivial) to compute the free energy along the reaction path, and then derive long time-scale behaviour by predicting the dynamics along that path. Such approaches are also used to derive the rate of slow chemical reactions.

## V17

### Literatur

- [1] E. Egberts, S.-J. Marrink, and H.J.C. Berendsen:  
Molecular dynamics simulation of a phospholipid membrane, *Eur. Biophys.* **22**, 423-437 (1994)
- [2] S.-J. Marrink and H.J.C. Berendsen:  
Simulation of water transport through a lipid membrane, *J. Phys. Chem.* **98**, 4155-4168 (1994)
- [3] S.-J. Marrink and M. Berkowitz:  
Water and Membranes, E. Anibal Disalvo and S.A. Simon (Eds.) in Permeability and stability of lipid bilayers, CRC Press, Inc., 21-48 (1995)
- [4] S.-J. Marrink, D.P. Tieleman, A.R. van Buuren, and H.J.C. Berendsen:  
Membranes and water, an interesting relationship, *Faraday Discussions* **103**, 191-201 (1996)
- [5] S.-J. Marrink and H.J.C. Berendsen:  
Permeation process of small molecules across lipid membranes studied by molecular dynamics simulations, *J. Phys. Chem.* **100**, 16729-16738 (1996)
- [6] D.P. Tieleman and H.J.C. Berendsen:  
Molecular dynamics simulations of a fully hydrated dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer with different macroscopic boundary conditions and parameters, *J. Chem. Phys.* **105**, 4871-4880 (1996)
- [7] S.J. Marrink, F. Jaehnig, and H.J.C. Berendsen:  
Proton transport across transient single-file water pores in a lipid membrane studied by molecular dynamics simulations, *Biophys. J.* **71**, 632-647 (1996)
- [8] J.J. Lopez Cascales, H.J.C. Berendsen, and J. Garcia de la Torre:  
Molecular dynamics simulation of water between two charged layers of dipalmitoylphosphatidylserine, *J. Phys. Chem.* **100**, 8621-8627 (1996)
- [9] S.J. Marrink, R.M. Sok, and H.J.C. Berendsen:  
Free volume properties of a simulated lipid membrane, *J. Chem. Phys.* **104** (22), 9090 - 9099
- [10] J.J. Lopez Cascales, J. Garcia de la Torre, S.J. Marrink, and H.J.C. Berendsen:  
Molecular dynamics simulation of a charged biological membrane, *J. Chem. Phys.* **104**, 2713-2720 (1996)
- [11] H.J.C. Berendsen:  
Bio-Molecular Dynamics Comes of Age, *Science* **271**, 954-955 (1996)
- [12] H.J.C. Berendsen and J. Mavri:  
*Simulating proton transfer processes: quantum dynamics embedded in a classical environment*, in Theoretical Treatments of Hydrogen Bonding, D. Hadzi (ed.), John Wiley & Sons Ltd., p.119-141 (1997)

## Simulation von Membranproteinen

Artur Baumgärtner  
 Forum Modellierung  
 Institut für Festkörperforschung  
 Forschungszentrum Jülich GmbH  
 52425 Jülich  
 Tel: 02461-61-4074

*e-mail: a.baumgaertner@fz-juelich.de*

*<http://www.kfa-juelich.de/mod/personen/Baumgaertner/JACOB.html>*

Einer der Forschungsschwerpunkte am Forum Modellierung des Forschungszentrums Jülich umfaßt die Biophysik der dynamischen Prozesse innerhalb einer Zelle, insbesondere Nervenzellen, und deren Reaktion auf äussere Einflüsse. Das langfristige Ziel ist es, Beiträge zum Verständnis der Funktion einer Nervenzelle zu liefern, und zwar vom molekularen zum synaptischen bis zum zellulären Niveau.

Auf molekularem Niveau spielen bei der Signalübertragung an Synapsen die Membranproteine (z.B. Ionenkanäle) eine zentrale Rolle. Bei unseren Untersuchungen haben wir uns mit der Entstehung der Membranproteine [1] beschäftigt. Als erster Schritt wurde mit Hilfe von Monte Carlo Simulationen die Translokation von Membranproteinen in die Membranen hinein und deren anschließende Selbstorganisation untersucht.

Bei den ersten Untersuchungen zur Translokation wurden Wassermoleküle explizit nicht berücksichtigt [2–4]. Obwohl damit qualitativ der Prozess des Einbettens eines Proteins in die Membran mit Hilfe phänomenologischer Potentiale simuliert werden kann, sind quantitative Vergleiche mit Experimenten noch nicht möglich. Deshalb wurde damit begonnen ein Monte Carlo Programm zu entwickeln, mit dessen Hilfe die Translokation bei einem System Wasser-Membran-Protein studiert werden soll. Zur Zeit laufen Untersuchungen zur spontanen Translokation von Melittin und anderen einfachen Proteinen [5].

Um die Selbstorganisation von Membranproteinen zu verstehen, wurden Untersuchungen zur Aggregation von helixartigen Proteinen durchgeführt. Insbesondere konnte mit Hilfe von Simulationen gezeigt werden, dass Dichtefluktuationen der Lipide in der Membran zu einer Anziehung zwischen den Proteinen führen können [6, 7]. Die Reichweite dieser Anziehung liegt in der Grössenordnung von etwa 6 Lipiddurchmessern. Zur Zeit wird untersucht in wie weit die amphiphile Oberfläche einer Proteinhelix in der Membran zu geordneten Proteinaggregaten führen kann.

### Literatur

- [1] G. Schatz and B. Dobberstein, *Science* **278**, 1519 (1996)
- [2] A. Baumgärtner and J. Skolnick, *Phys. Rev. Lett.* **74**, 2142 (1995)
- [3] A. Baumgärtner, *J. Chem. Phys.* **103**, 10669 (1995)
- [4] A. Baumgärtner, *Biophys. J.* **71**, 1248 (1996)
- [5] J.-H. Lin and A. Baumgärtner, *J. Chem. Phys.*, submitted (1998)
- [6] T. Sintes and A. Baumgärtner, *J. Chem. Phys.* **106**, 5744 (1997)
- [7] T. Sintes and A. Baumgärtner, *Biophys. J.* **73**, 2251 (1997)



## Anwendungen von FFT Ewald-Gitter-Methoden in Simulationen von Polyelektrolyten

Christian Holm  
*Max-Planck-Institut für Polymerforschung*  
 Ackermannweg 10  
 55128 Mainz  
 Tel: 06131-379-268

*e-mail: holm@mpip-mainz.mpg.de*  
*http://www-theory.mpip-mainz.mpg.de/*

Polyelektrolyte sind elektrisch geladene Makromoleküle (Polymere), die in den meisten Fällen wasserlöslich sind. Obwohl das Kettenrückgrat dieser Polymere bis auf Ausnahmen extrem hydrophob ist, wird durch die Dissoziation von Ionen, und der damit einhergehenden Erzeugung von polaren Gruppen, eine meistens gute Wasserlöslichkeit erzielt. Polyelektrolyte kommen fast überall in der Natur und Technik vor. Die überwiegende Anzahl biologischer Polymere (DNA, RNA, Proteine) sind Polyelektrolyte. Im technologischen Bereich gewinnen wasserlösliche Polymere als Superabsorber (z.B. in Windeln und Hygieneartikeln), als biologisch (meist) abbaubare Waschmittelzusätze, bei der Wasseraufbereitung, in der Papierverarbeitung, in Halffettlebensmitteln, als Viskositätsmodifikatoren und in vielen anderen Bereichen mit großen Zuwachsraten an Bedeutung.

Die Kombination von langreichweitiger Coulombwechselwirkung zwischen den fluktuierenden Makroionen (Ketten) und den kleineren Ionen (Gegenionen, Salzionen), sowie den chemiespezifischen Aspekten (z. B. Steifheit der Ketten, Hydrophobizität der Ketten) führt zu einer Vielfalt völlig unverstandener Phänomene und grundlegenden Problemen in der theoretischen Beschreibung. Insbesondere ist die saubere Separierung der vorhandenen Größenskalen ein ungelöstes Problem. Experimentell gibt es unter anderem Schwierigkeiten wegen der großen Ausdehnung der Ketten. Das bedeutet, daß Strukturinformation wegen des geringen Kontrastes nur sehr schwer zu erhalten ist. Damit sind nur einige der typischen Schwierigkeiten angerissen.

Computersimulationen sind für diese Substanzen besonders geeignet, da man Modellsysteme exakt behandeln kann und die Parameter über einen weiten Anwendungsbereich exakt einstellen kann. In früheren Arbeiten [1] wurden meist Einzelketten mit einer abgeschirmten Debye-Hückel Wechselwirkung betrachtet. Diese Näherung vernachlässigt Korrelationseffekte und kann insbesondere die Gegenionenkondensation nicht beschreiben [2]. Deshalb ist es wichtig, Mehrkettensysteme mit der vollen langreichweitigen Coulombwechselwirkung zu betrachten, wie sie schon in Ref. [3] behandelt wurden.

Die Polyelektrolytlösungen werden mit kombinierten Molekulardynamik-Verfahren und effizienten Monte Carlo Methoden simuliert, wobei vor allem bei steifen Systemen MC-Methoden der Vorzug zu geben ist. Durch die explizite Beschreibung der Gegenionen und Salzionen, sowie der Berechnung der vollen langreichweitigen Coulombwechselwirkung, bereitet die numerische Simulation allerdings erhebliche technische Probleme und führt zu einem hohen Rechenaufwand.

In Ref. [3] wurde eine sphärische Approximation der Ewald-Summe für die Cou-

lombenergie benutzt. Der Rechenaufwand skaliert bei dieser Methode mit der Anzahl  $N$  der Ladungen wie  $N^2$ . Um einen physikalisch sinnvolleren Bereich von  $N \approx 10\,000 - 20\,000$  zugänglich zu machen, braucht man allerdings effektivere Algorithmen. Wir betrachten im wesentlichen den von Hockney und Eastwood entwickelten P3M (Particle-Particle-Particle-Mesh) [4] und eine PME (Particle Mesh Ewald) genannte Variante [5]. Diese basieren im wesentlichen darauf, daß der  $k$ -Raumteil der Ewald-Summe gegittert und mittels Fast-Fourier-Transformationen (FFT) effizient berechnet werden kann. Unsere PME-Implementierung [6] zeigt, daß dieser Algorithmus, dessen Aufwand in etwa wie  $N * (\log(N))^{\frac{3}{2}}$  anwächst, für  $10^4$  geladene Teilchen die optimale Methode darstellt. Bis ca. 500-1000 Ladungen ist das  $N^2$ -Verfahren günstiger, da der Algorithmus weniger rechenzeitintensiv ist, danach gewinnt allerdings der PME-Algorithmus durch seine geringere  $N$ -Skalierung. Die auftretenden Fast-Fourier-Transformationen können auf PVP-Maschinen gut vektorisiert, bzw. auf MPP-Systemen gut parallelisiert werden. Zukünftige Parallelprogramme sollten dann die Möglichkeit eröffnen, realistische Lösungen mit einer Anzahl geladener Teilchen von  $N \approx 10^5$  zu simulieren.

Die bisherigen Untersuchungen [3] mit expliziten Gegenionen bezogen sich ausschließlich auf stark geladene, flexible Polyelektrolyte im guten Lösungsmittel, wodurch der Vergleich zu bekannten Systemen (z.B. neutralen) ermöglicht wurde. Experimentelle Untersuchungen solcher Systeme beginnen jedoch gerade erst. Die meisten Polyelektrolytsysteme und nahezu alle Experimente weisen jedoch einen hydrophoben Backbone auf, wodurch ein Wettbewerb von Lösungsmittelqualität und elektrostatischer Wechselwirkung eintritt. Die hieraus resultierenden Kettenstrukturen und Eigenschaften der Lösungen wurden in [6] untersucht.

Was man in den in Ref. [6, 7] ausgeführten Simulationen klar sehen kann, ist, daß die Dichte eine zentrale Rolle in der Darstellung der Resultate spielt, da man bei Variation der Dichte einen Kollaps-Übergang von der stark gestreckten Konformation zu einem Knäuel beobachten kann. Bei hohen Dichten ist die elektrostatische Wechselwirkung stark abgeschirmt, so daß die hydrophobe Wechselwirkung dominiert und einen Kollaps der Ketten zu deutlich separierten, einzelnen Globulen hervorruft, was bei extremen Dichten bis zur Formierung eines Mikrogels führen kann. Bei geringen Dichten bewirkt die vorherrschende elektrostatische Wechselwirkung eine relativ große Streckung der Kette, die zum Beispiel gesehen werden kann durch die lineare  $q$ -Abhängigkeit des Einzelkettenstrukturfaktors. In diesem Regime formieren sich die Polyelektrolyte dann zu perlenkettenartigen Gebilden. Es zeigt sich, daß die diskrete Natur der Gegenionen hier eine entscheidende Rolle spielt, während die allgemein diskutierten theoretischen Modelle von der Debye-Hückel Wechselwirkung ausgehen.

Des weiteren wurde kürzlich damit begonnen, den Einfluß von multivalenten Gegenionen auf Kettenkonformationen von flexiblen Polyelektrolyten im guten Lösungsmittel zu untersuchen [8]. Man findet ein Minimum in der Ausdehnung der Polyelektrolyte für Systeme mit zwei- und dreiwertigen Gegenionen im Dichtebereich  $10^{-4} - 10^{-3}\sigma^{-3}$ . Bei der Auswertung der Dichteprofile der Gegenionen um die Polymerketten findet man außerdem, daß die Mobilität der Gegenionen mit zunehmender Valenz und abnehmender Dichte nachläßt.

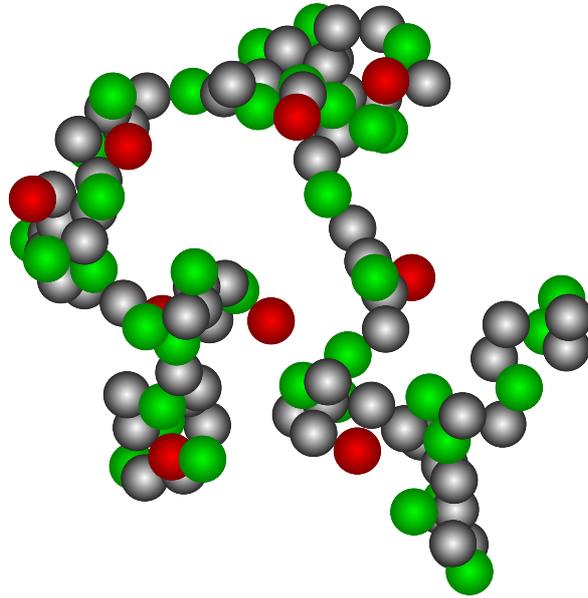


Abbildung 2: Kettenkonformation für ein trivalentes System der Dichte  $\rho_c = 10^{-5}$

### Literatur

- [1] U. Micka und K. Kremer, *Phys. Rev. E* **54** (3), 2653 (1996);  
U. Micka und K. Kremer, *J. Phys.: Condens. Mat.* **8** (47), 9463 (1996);  
U. Micka und K. Kremer, *Europhys. Lett.* **38** (4), 279 (1997)
- [2] M. Stevens und K. Kremer, *J. Phys. 2 (France)* **6**, (Nov. 1996)
- [3] M. Stevens und K. Kremer, *J. Chem. Phys.* **103** (4), 1669 (1995);  
M. Stevens und K. Kremer, *Phys. Rev. Lett.* **71**, 2228 (1993);  
M. Stevens und K. Kremer, *Macromolecules* **26**, 4717 (1993)
- [4] R.W. Hockney und J.W. Eastwood, *Computer Simulations using Particles*, IOP, Bristol (1988)
- [5] T. Darden, D. York und L. Pedersen, *J. Chem. Phys.* **98** (12), 10089 (1993)
- [6] U. Micka, Universität Bonn, Dissertation, unveröffentlicht (Oktober 1997)
- [7] U. Micka und K. Kremer, vorläufige Resultate, unveröffentlicht
- [8] M. Deserno, C. Holm, K. Kremer und U. Micka, vorläufige Resultate, unveröffentlicht



# Anlagenoptimierung



## Prozeßsimulation zur Anlagen- und Produktoptimierung

Rolf Bachmann, Ralf Born und Frank Hubbuch

*Bayer AG*

*ZT-TE*

*51368 Leverkusen*

*Tel: 0214-30-8506*

*e-mail: ROLF.BACHMANN.RB@bayer-ag.de*

*http://www.bayer.de/*

Wachsender Wettbewerb sowie zunehmende Erwartungen an Produktqualität und Umweltverträglichkeit von Produkten und Anlagen führen zu steigenden Anforderungen an unsere Prozesse. Dies gilt sowohl für die Planung und Entwicklung der optimalen Auslegung von Anlagen und Apparaten, als auch für den Betrieb wie z.B. die optimale Nutzung von Ressourcen oder die Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute bei gleichbleibender Produktqualität. Von der Prozeßsimulation werden hier wesentliche Beiträge erwartet; so bei der Verkürzung der Zeiten zur Verfahrensentwicklung, wo hohe "scale-up"-Faktoren zwischen Pilot- und Betriebs-Anlage hohe Anforderungen an die Auslegung der Prozesse stellen, oder bei Optimierung und Betrieb ganzer Anlagen mit Rückführungen und komplexen Vernetzungen. Die Entwicklung geht dabei sowohl in die Breite mit der gleichzeitigen Simulation einer Vielzahl von Anlageteilen und Apparaten in einer Gesamtanlage, als auch in die Tiefe mit der detaillierten Beschreibung komplexer chemisch-physikalischer Prozesse oder komplexer Produkteigenschaften wie Teilchengrößenverteilungen bei Kristallen und Lattices oder Molekulargewichtsverteilungen bei Polymeren.

Das erste Beispiel behandelt die Simulation einer Gesamtanlage im Rahmen einer Verfahrensentwicklung. Chemisch gesehen reagieren (vereinfacht) zwei Ausgangsprodukte in einer reversiblen Reaktion zu dem gewünschten Produkt und einem Nebenprodukt, das zur Erzielung hoher Umsätze durch Abdestillation abgetrennt werden muß. Da auch die Ausgangsprodukte flüchtig sind, muß ein Überschuß der Reaktanden eingesetzt werden. Weiterhin müssen aus dem anfallenden Destillat die Ausgangskomponenten abgetrennt und in den Prozeß zurückgeführt werden. Die verfahrenstechnische Aufgabe besteht darin, die Reaktion so zu führen, daß bei einem geforderten Endumsatz der eingesetzte Überschuß möglichst klein gehalten wird. Dies resultiert in einem mehrstufigen Verfahren mit unterschiedlichen Druck- und Temperaturniveaus. Bei der Modellierung des Verfahrens wurden verschiedene Modellteile parallel auf unterschiedlichen Simulations-Plattformen erstellt. Die klassischen Teile wie Destillation, Aufarbeitung und Nebenanlagen wurden mit Hilfe von CONTI beschrieben - einem von BAYER entwickelten "flow sheet" Simulator, der vorgefertigte Module bereitstellt. Die Reaktion mit gleichzeitigem Stoff- und Wärmeaustausch erforderte eine detailliertere Beschreibung mit individuellen prozeßspezifischen Gleichungen, die in SPEEDUP<sup>TM</sup> realisiert wurde. Die Teile wurden mit Hilfe des Simulation Managers, einer bei BAYER entwickelten Software zur integrativen Simulation von hybriden Apparateverschaltungen, zu einem Gesamtmodell von etwa 60000 Gleichungen zusammengefügt. Dabei werden die unterschiedlichen Teile auf unterschiedlichen Hardware-Plattformen berechnet: CONTI-Module auf VAX-Rechnern, die Reaktionsstufen auf jeweils einem Prozessor einer CRAY J90.

Als Anwendung wird die Ermittlung der optimalen Struktur bzw. der optimalen Zahl der Stufen diskutiert.

Im zweiten Beispiel handelt es sich um eine Verfahrensbearbeitung in mehreren Ausbaustufen. Die dynamische Analyse des gesamten Verfahrens erlaubte es hier bei einer engen Kopplung der einzelnen Anlagenteile, die Interaktion verschiedener Teilprozesse untereinander zu berechnen und zur Optimierung der regelungs- und verfahrenstechnischen Verschaltung zu nutzen. Die Aufgabe bestand in der Kapazitätserhöhung einer Destillationssequenz mehrerer untereinander stark gekoppelter Kolonnen bei einem möglichst geringen Investitionsvolumen. Durch die Ermittlung eines neuen Regelungskonzeptes und eine Umverschaltung der Kolonnen konnte eine erste Kapazitätserhöhung auf Basis eines dynamischen Simulationsmodells in SPEEDUP<sup>TM</sup> erreicht werden. Für eine zweite Ausbaustufe wurde zunächst das SPEEDUP<sup>TM</sup>-Modell zur Berechnung stationärer Arbeitszustände herangezogen. Der weitere Ausbau bedingte jedoch die Hinzunahme einer weiteren Kolonne sowie weiterer Trennstufen und neuer Regler. Dadurch wuchs auch die Modellgröße über die in SPEEDUP<sup>TM</sup> handhabbare Dimension hinaus. Mit dem Simulation Manager wurde das Problem parallelisiert und zu Optimierungsrechnungen mit Hilfe des implementierten SQP-Verfahrens herangezogen.

Neben der Bedeutung von komplexen Simulationsmodellen in der Verfahrensentwicklung und -bearbeitung ist auch der Aspekt der Schulung von Betriebspersonal hervorzuheben. Auf Basis von Simulationsmodellen, gekoppelt mit dem Betriebsleitsystem oder einer ähnlichen Oberfläche, können die Operateure das Verhalten ihrer Anlage kennenlernen und Szenarien durchspielen, ohne an der realen Anlage zu manipulieren. Schon während der Bauphase einer Neuanlage für ein Kunststoffvorprodukt wurde ein dynamisches Simulationsmodell genutzt, um das Personal in Anfahrvorgängen und dem Verhalten der Anlage nach Störungen zu schulen. Eine graphische Benutzeroberfläche war vor Ort an einem amerikanischen Produktionsstandort installiert, während die hinterlegten Simulationen auf unseren Cray-Rechnern in Leverkusen abliefen.

Während sich bei den oben genannten Beispielen die Komplexität der Aufgabe aus dem Verschalten einer Vielzahl von Apparaten ergab, ist es bei einigen Produkten die Beschreibung der Eigenschaften und deren Entwicklung im Prozeß, die eine Herausforderung bildet. Ein Beispiel sind Polymere, die aus einer Vielzahl verschiedener Moleküle mit unterschiedlichen Kettenlängen bestehen und deren Verteilung ein wichtiges Charakteristikum des Produkts darstellt. In der Emulsionspolymerisation, bei der die Reaktion in kleinen Tröpfchen mit einer typischen Größe von 50-200 nm erfolgt, kommt die Teilchengrößenverteilung als weitere Dimension hinzu. In einem Prozeß wie der kontinuierlichen Emulsionspolymerisation in einer Rührkesselskaskade müssen diese Eigenschaften über mehrere Prozeßstufen verfolgt werden. Teilchenbildungsprozesse zu Beginn der Reaktion bestimmen dabei entscheidend die Verhältnisse sowohl in den folgenden Reaktoren als auch das dynamische Verhalten der ganzen Anlage. Die Simulation wird hier eingesetzt, um z.B. Anfahr- und Produktwechselvorgänge zu studieren und optimieren. Gerade in der Emulsionspolymerisation bereitet die genaue Beschreibung der Molekulargewichtsverteilung, bedingt durch die komplizierten Vorgänge an und im Teilchen, Probleme. Modellmäßig bedeutet dies, daß man eine Vielzahl verschiedener Teilchenklassen unterscheiden muß, was zu einer entsprechenden Anzahl partieller Differentialgleichungen führt. Statt Diskretisierung und Lösung der so gewonnenen gewöhnlichen

Differentialgleichungen mittels eines "Solvers", bietet hier die Monte Carlo Simulation eine geeignete Alternative. Aufgrund ihrer Natur eignet sich die Monte Carlo Methode gut für eine Parallelisierung. Im vorliegenden Fall wurden zum Beispiel verschiedene Emulsionströpfchen auf verschiedenen Prozessoren der J90 gerechnet, und die Molekulargewichtsverteilung sowohl durch interne als auch externe Mittlung über alle Teilchen bestimmt. Bestimmte Merkmale der Molekulargewichtsverteilung lassen sich so weit besser beschreiben.

#### Literatur

- [1] L. Brüll:  
Optimization of Entire Chemical Production Plants, Computational Chemistry and Chemical Engineering, *Proceedings of the Third UNAM-Cray Supercomputing Conference*, World Scientific, pp. 367-376 (1996)
- [2] L. Brüll, L. Lang, R. Zeller, and S. Zitney:  
Plantwide Dynamic Simulation on Supercomputers, Modelling a BAYER Distillation Process, *Proceedings of the 9th International Symposium on Large Chemical Plants*, Antwerp, Belgium, October 4-6, (1995)



## Parallele Optimierungsmethoden bei dynamischen Prozessen

Hans Georg Bock und Johannes P. Schlöder  
*Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR)*  
*der Universität Heidelberg*  
*Im Neuenheimer Feld 368*  
*69120 Heidelberg*  
*Tel: 06221-54-8233, 54-8234*

*e-mail: bock@iwr.uni-heidelberg.de, j.schloeder@iwr.uni-heidelberg.de*  
*http://www.iwr.uni-heidelberg.de/*

Prozeßsimulation und Prozeßoptimierung sind wichtige Werkzeuge der Verfahrenstechnik für die Auslegung und den Betrieb von Anlagen. Gerade der Aspekt der Optimierung gewinnt dabei immer mehr an Bedeutung, da fast allen Anwendungen modellgestützter Simulation letztlich ein Inverses Problem oder eine Optimierungsfragestellung zugrunde liegt, meist verbunden mit der Erfüllung komplexer nichtlinearer Nebenbedingungen. Der Trend geht dabei zur Optimierung nichtlinearer instationärer Prozesse, da hier oft ein erhebliches Verbesserungspotential vorliegt. Die zugehörigen mathematischen Prozeßmodelle haben im allgemeinen die Form großer, nichtlinearer steifer impliziter oft unstetiger differentiell algebraischer Gleichungssysteme (DAEs).

In der letzten Zeit wurden erhebliche Fortschritte sowohl bei der numerischen Simulation als auch bei Verfahren zur Parameterschätzung, zur optimalen Versuchsplanung, zur Design-Optimierung und Prozeßoptimierung bei solchen DAE-Modellen gemacht. Es wurden differenzierte Verfahrenstypen entwickelt, die es erlauben, die spezifischen Problemstrukturen wichtiger Problemklassen für Effizienz und Zuverlässigkeit von Lösungsalgorithmen auszunutzen. Besonders bewährt haben sich dabei für Optimierungsprobleme mit Beschränkungen an Optimierungsparameter, Steuerfunktionen und auch Zustände die *Optimierungs-Randwertproblemmethoden*. Diese Methoden basieren darauf, daß die den Prozeß beschreibenden (Mehrpunkt-) Randwertprobleme bei DAEs geeignet diskretisiert werden und die resultierenden Diskretisierungsgleichungen *simultan* mit der Optimierungsaufgabe mit SQP-Typ-Verfahren gelöst werden. Dabei lassen sich gerade bei besonders schwierigen nichtlinearen Problemen Rechenzeiten erzielen, die selbst für die komplette Lösung der Optimierungsaufgabe in der Größenordnung der Rechenzeit für das reine Simulationsproblem sind.

Der Vortrag erläutert die grundlegenden Eigenschaften dieser Methoden und die effiziente Lösung von wesentlichen Teilaspekten (etwa die Behandlung der DAE-Anfangswertprobleme, Erzeugung von Ableitungen, Erzeugung und Lösung der strukturierten hochdimensionalen ungleichungsbeschränkten quadratischen Probleme). Besonderes Augenmerk finden die bei instationären Prozessen der Chemie auftretenden Strukturen und ihre Ausnutzung in der softwaretechnischen Realisierung der Verfahren. Bei geeigneter Auslegung zeigen die Optimierungs-Randwertproblemmethoden Parallelität auf unterschiedlichen Ebenen. Dies kann zu erheblichen Rechenzeitreduktionen auf modernen Parallelrechnern genutzt werden, wie anhand konkreter Beispiele nachgewiesen wird.

Anhand mehrerer repräsentativer Probleme werden numerische Aspekte der Ver-

## V21

fahren demonstriert und ihr Einsatz bei praktischen Problemstellungen erläutert. Hierzu gehören unter anderem Probleme der Parameterschätzung bei der Photosynthese und dem mikrobiellen Schadstoffabbau in Böden, Versuchsplanungsprobleme zur Ermittlung optimaler Experimentaldaten zur Schätzung von reaktionskinetischen Parametern in einem CSTR-Prozeß oder die Berechnung optimaler Strategien bei der Destillation von Mehrstoffgemischen.

### Literatur

- [1] H.G. Bock, J.P. Schlöder und V.H. Schulz:  
*Numerik großer Differentiell-Algebraischer Gleichungen: Simulation und Optimierung*, in H. Schuler (Hrsg.): Prozeßsimulation, Seite 35-80, VCH-Verlag Weinheim (1995)
- [2] J.V. Gallitzendörfer und H.G. Bock:  
*Parallel Algorithms for Optimization Boundary Value Problems in DAE*, in H. Langendörfer (Hrsg.): Praxisorientierte Parallelverarbeitung, Hanser, München (1994)
- [3] D.B. Leineweber, H.G. Bock, J.P. Schlöder, A. Schäfer, and P. Jansohn:  
*Efficient Techniques for the Optimization of Complex Chemical Processes*, in J. Warnatz, F. Behrendt (editors): Modelling of Chemical Reaction Systems, Proc. of an Intern. Workshop, IWR, Universität Heidelberg, July 24-26 (1996), ISBN 3-932217-00-4
- [4] D.B. Leineweber, H.G. Bock, J.P. Schlöder, J.V. Gallitzendörfer, A. Schäfer, and P. Jansohn:  
*A Boundary Value Problem Approach to the Optimization of Chemical Processes Described by DAE Models*, IWR-Preprint 97-14, Heidelberg (1997), see also <http://elib.zib.de/echtzeit/abstracts/Preprint-97-2>
- [5] V.H. Schulz, H.G. Bock, and M.C. Steinbach:  
Exploiting Invariants in the Numerical Solution of Multipoint Boundary Value Problems in DAE, to appear in *SIAM Journal on Scientific Computing* **19**, No. 2 (1998)
- [6] M. W. Zieße, H. G. Bock, J. V. Gallitzendörfer, and J. P. Schlöder:  
*Parameter Estimation in Multispecies Transport Reaction Systems using Parallel Algorithms*, in J. Gottlieb and P. DuChateaux (editors): Parameter Identification and Inverse Problems in Hydrology, Geology and Ecology, pp 273-282, Kluwer, Dordrecht (1996)

## Reaktive Strömungen - Probleme und Anwendungsbeispiele

Jürgen Warnatz  
*Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR)*  
*Universität Heidelberg*  
*Im Neuenheimer Feld 368*  
*69120 Heidelberg*  
*Tel: 06221-54-8248, 54-8249*

*e-mail: warnatz@iwr.uni-heidelberg.de*  
*http://reaflow.iwr.uni-heidelberg.de/*

Die Beherrschung der realitätsnahen Simulation (und darauf fußend der Optimierung) reaktiver Strömungen ist die Grundlage des wissenschaftlich-technischen Fortschritts in zahlreichen Gebieten. Zu nennen sind hier z.B. die Vorgänge in der Erdatmosphäre, Verbrennungsprozesse, Herstellung von neuen Materialien und Halbleiterbauteilen durch CVD- und Plasmaätzverfahren, homogene und heterogene Katalyse, hypersonische Strömungen, Vorgänge in industriellen chemischen Reaktoren. Weitere Beispiele (und diese Liste ließe sich leicht verlängern) für das Interesse an der Simulation reaktiver Strömungen finden sich in Biologie (z.B. Populationsdynamik) und Medizin (z.B. Simulation der Nierentätigkeit).

### **Verbrennungsprozesse:**

Etwa 90 % der Energie der Menschheit wird derzeit aus Verbrennungsprozessen nutzbar gemacht; die damit verbundene Schadstoffbildung ist ein globales Problem. Simulationen der geschilderten Art können das mühsame, zeitaufwendige und teure Arbeiten mit Prototypen vermeiden helfen und die Grundlage zu gezielter Optimierung liefern.

Exemplarisch herausgriffen werden soll hier die Beschreibung der strömungsmechanischen und chemischen Vorgänge in einem Otto- oder Dieselmotor [1]. Die vollständige Simulation eines Motorzyklus schließt die Beschreibung des Einstromvorganges, der Brennstoffeinspritzung, des Verdampfens des eingespritzten Brennstoffes und die anschließende Verbrennung ein. Die zu beschreibende Strömung ist turbulent. Der Einschluß detaillierter Reaktionsmechanismen in die Simulation ist unverzichtbar, wenn z.B. die Bildung von Schadstoffen und das Entstehen des Motorklopfens beschrieben werden soll.

Ein Minimalgitter zur Bewältigung der beschriebenen Aufgabe (Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen für ein reagierendes Gemisch mit Wärmefreisetzung) muß größenordnungsmäßig mindestens  $10^9$  Gitterpunkte besitzen (Auflösung der kleinsten turbulenten Strukturen). Ein typischer Reaktionsmechanismus zur Beschreibung der Zündung und Verbrennung von Oktan umfaßt 1000 chemische Spezies, so daß ein partielles Differentialgleichungssystem mit etwa 1000 Gleichungen resultiert. Nach örtlicher Diskretisierung ergibt sich ein nicht-lineares und auf Grund der Chemie sehr steifes System von etwa  $10^{12}$  gewöhnlichen Differentialgleichungen.

Die Rechenzeit für die Simulation der turbulenten Verbrennung in einer zweidimensionalen Geometrie von  $1 \text{ cm}^2$  mit 250.000 Gleichungen liegt derzeit bei 30 Stunden auf einem Parallelrechner CRAY T3E mit 128 Prozessoren [2]. Berücksichtigt man die demnächst gegebene Verfügbarkeit von GFLOP/s-Rechnern mit einer zehnfach

## V22

höheren Rechenleistung, so sind die oben beschriebenen Anforderungen für die Motorsimulation immer noch um etwa 5 Größenordnungen höher.

Es bleibt daher nur, zu vereinfachten Modellen zu greifen, wenn Anwendungsprobleme behandelt werden sollen. Dazu werden üblicherweise die Navier-Stokes-Gleichungen zeitgemittelt, wobei zur Schließung ein Turbulenzmodell benötigt wird (*k-epsilon*- oder Reynolds-Spannungs-Modell). Es bleiben nur große Strukturen, so daß ein viel gröberes Gitter zur Beschreibung des Verbrennungsvorganges ausreicht. Das Problem der Steifheit der Chemie und der aus großen Reaktionsmechanismen resultierenden großen PDE-Systeme kann gelöst werden, wenn man diese Reaktionsmechanismen mit Hilfe niedrig-dimensionaler Mannigfaltigkeiten des vorliegenden hochdimensionalen Zustandsraumes reduziert [1, 3]. Trotzdem bleibt als Problem, die notwendigen reaktionskinetischen Daten zu besorgen [4, 5] (in hoffentlich naher Zukunft mit Hilfe quantenchemischer Rechnungen) und numerische Schwierigkeiten bei der Reduzierung der Reaktionsmechanismen (adaptive Tabellierung von Reaktionsgeschwindigkeiten und Konzentrationen, adaptive Auswahl der Zahl der notwendigen Zustandsvariablen) zu meistern.

### **Oberflächenreaktionen und heterogene Katalyse:**

Chemische Prozesse an Oberflächen spielen eine wichtige oder sogar zentrale Rolle in vielen grundlegenden Prozessen und technischen Anwendungen. Als Beispiele seien hier genannt CVD ("chemical vapour deposition") - Prozesse zur Erzeugung von Halbleitermaterialien (z.B. von GaAs, Si, Diamant) oder Schutzüberzügen (z.B. von SiC), katalytische Verbrennung und heterogene Verbrennung (z.B. von Kohle), Oberflächen-Atom-Rekombination beim Wärmeübergang bei hypersonischen Umströmungen, die Vorgänge in Brennstoffzellen und dahinter schließlich das riesige Gebiet der heterogenen Katalyse.

Trotz ihrer Wichtigkeit haben sich chemische Prozesse an Oberflächen lange Zeit einer detaillierten Untersuchung entzogen, und zwar experimentell wegen schlechter Präparationsmethoden für definierte Oberflächen und fehlender Analysemethoden und rechnerisch wegen des Zwanges zur Überbrückung eines extrem weiten Bereiches von Bedingungen zwischen Experiment und Anwendung und der Notwendigkeit der Einbeziehung von Flüssen in die und aus der Gasphase, die eine räumlich mindestens eindimensionale Behandlung und die genaue Kenntnis der Gasphasenreaktionen verlangt.

Die Werkzeuge zur Berechnung von eindimensionalen chemisch reaktiven Strömungen sind inzwischen soweit entwickelt, daß die Modellierung und die Simulation von Oberflächenreaktionen in Angriff genommen werden können. Es wird beschrieben, wie Oberflächen-Reaktionsmechanismen analog zu den aus der Gasphase bekannten Sätzen von Elementarreaktionen formuliert und in Strömungsrechnungen einbezogen werden können; als Beispiele werden hier die Diamant-Bildung durch Gasphasen-Deposition, die Wasserstoff-Oxidation auf Platin und die Methan-Konversion betrachtet. Dabei wird schnell deutlich, daß die gegenwärtige Kenntnis von Oberflächen-Reaktionsmechanismen sehr fragmentarisch ist, so daß die Notwendigkeit von gezielten Messungen von Oberflächen-Spezies naheliegt. Weitere Komplikationen ergeben sich aus der Tendenz solcher Systeme zu multiplen Lösungen, Oszillationen und Insel- und Musterbildung.

### Hypersonische Strömungen:

Wegen der starken Verdünnung der Luft im Bereich der Anwendbarkeit der Navier-Stokes-Gleichungen zur Simulation des Wiedereintritts von Raumfahrzeugen ( $h \sim 50 - 80$  km) ist die ablaufende Chemie der Luft-Dissoziation so langsam, daß sie in der Größenordnung der strömungsbedingten Aufenthaltszeiten zwischen Stoßwelle und Fahrzeug liegt ( $t \sim 10^{-4}$  s). Es ist hier also weder erlaubt, zur Vereinfachung "chemisches Gleichgewicht" anzunehmen, noch ist es gestattet, die Näherung "eingefrorene chemische Reaktion" vorauszusetzen. Zwei sukzessive Verfeinerungen sind im Fall dieses Nicht-Gleichgewichts in Betracht zu ziehen:

(1) Es wird angenommen, daß die reagierende Strömung sich nicht mehr im "chemischen" (oder "thermodynamischen") Gleichgewicht befindet, das dadurch festgelegt ist, daß die Gibbs-Energie minimiert ist bei  $p, T = \text{const.}$ ; es wird jedoch weiter angenommen, daß ein "thermisches Gleichgewicht" vorliegt, so daß Translations-, Rotations-, Schwingungs- und Elektronenenergie jeweils einer Boltzmann-Verteilung gehorchen, die eine gemeinsame Temperatur festlegen.

(2) In großen Höhen ( $h > 60$  km) ist die Einstellung des thermischen Gleichgewichts bezüglich der Schwingungsenergie wegen der großen Zahl von zu dieser Einstellung notwendigen Stößen ( $\sim 100 - 1000$ ) nicht mehr gewährleistet, während Translations-, Rotations- und Elektronenenergie weiterhin als Boltzmann-verteilt vorausgesetzt werden können. Diese Situation ergibt sich dadurch, daß in einer Stoßwelle eine Aufheizung nur bezüglich der Translationsenergie erfolgt und die anderen Freiheitsgrade durch molekulare Stöße equilibriert werden müssen. In diesem Falle werden Moleküle in verschiedenen Schwingungszuständen  $v$  (insbesondere  $\text{O}_2(v)$  und  $\text{N}_2(v)$ ) als verschiedene chemische Spezies behandelt, die ihrerseits bezüglich Translations-, Rotations-, Schwingungs- und Elektronenenergie thermalisiert sind; es ergibt sich ein entsprechend großer Reaktionsmechanismus.

### Industrielle chemische Reaktoren:

Wenn im chemischen Reaktor turbulente Strömung vorliegt, wird man auch hier wieder - wie bei der Verbrennung - mit den Problemen der Turbulenzmodellierung und der Wechselwirkung von Strömung und chemischer Reaktion zu tun, haben.

Weitere schwierige Probleme bei der Simulation chemischer Reaktoren sind die oft nur als katastrophal schlecht zu bezeichnende Datenlage, die zu unbefriedigender Parameteranpassung zwingt (lediglich im Bereich der partiellen Oxidation von Kohlenwasserstoffen hilft hier das Know-how aus der Verbrennung), und die Tatsache, daß hier oft heterogene Systeme interessieren (siehe weiter oben).

Besonders interessant ist natürlich die Optimierung von chemischen Reaktoren (siehe auch Vortrag Bock, Seite 77). Die Optimierung kann jedoch nur dann befriedigend funktionieren, wenn das zugrundeliegende Modell stimmt. Leider ist man hier aus numerischen Gründen noch auf relativ einfache Geometrien beschränkt.

### Literatur

- [1] J. Warnatz, U. Maas, and R.W. Dibble, *Combustion*, Springer, Heidelberg (1996); deutsche Übersetzung: *Verbrennung* (2. Auflage), Springer, Heidelberg (1996)
- [2] M. Lange and J. Warnatz: Direct Numerical Simulation of Chemically Reacting Flows, in *Supercomputer 1997*, H.W. Meuer (Ed.), 145-156, K.-G. Saur, München (1997)

## V22

- [3] U. Maas and S.B. Pope:  
Simplifying Chemical Kinetics: Intrinsic Low-Dimensional Manifolds in Composition Space, *Combust. Flame* **88**, 239-247 (1992)
- [4] J. Warnatz:  
Resolution of Gas Phase and Surface Chemistry into Elementary Reactions, *24th Symposium (International) on Combustion*, 553-579, The Combustion Institute, Pittsburgh (1992)
- [5] M. Nehse, J. Warnatz, and C. Chevalier:  
Kinetic Modelling of the Oxidation of Large Aliphatic Hydrocarbons, *26th Symposium (International) on Combustion*, 773-780, The Combustion Institute, Pittsburgh (1997)
- [6] O. Deutschmann, R. Schmidt, F. Behrendt, and J. Warnatz:  
Numerical Modelling of Catalytic Ignition, *26th Symposium (International) on Combustion*, 1747-1754, The Combustion Institute, Pittsburgh (1997)

# Katalyse



## Die Aufklärung der Struktur und der Wirkung von Katalysatoren mit Ab initio-Methoden

Joachim Sauer  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Institut für Chemie  
Arbeitsgruppe Quantenchemie  
Jägerstraße 10/11  
10117 Berlin  
Tel: 030-20192-300

*e-mail: js@qc.ag-berlin.mpg.de*  
*http://www.chemie.hu-berlin.de/ag\_sauer.html*

Die Modellierung der Struktur und der Wirkung von festen Katalysatoren gelingt wegen der erforderlichen Genauigkeit nur mit quantenchemischen oder festkörperphysikalischen Ab initio-Methoden. Da die verwendeten Festkörper komplex sind und zudem die aktiven Zentren oft nicht periodisch geordnet sind, muß die Modellierung sehr große Einheitszellen umfassen, die Hunderte von Atomen enthalten können.

Wir verwenden zwei sich ergänzende Klassen von Methoden.

1. Hybridmethoden, die eine quantenmechanische Beschreibung des aktiven Zentrums mit einer Beschreibung der periodischen Umgebung mit Hilfe von interatomaren Potentialfunktionen verbindet (eingebettete Cluster) [1, 2]. Wichtig dabei ist, daß die Parameter der Potentialfunktionen nicht empirisch bestimmt wurden, sondern durch Anpassung an Ab initio-Rechnungen der gleichen Art, wie sie für den quantenmechanisch beschriebenen Teil verwendet werden.

2. Eine vollständige Ab initio-Behandlung unter Verwendung periodischer Randbedingungen. Diese gelingt im Rahmen der Dichtefunktionalnäherung (DFT) bei Verwendung von ebenen Wellen als Basissatz. Die Elektronen der inneren Schalen werden durch Pseudopotentiale beschrieben. Wir verwenden die effektive Implementierung von Car-Parrinello [3], die bei Strukturbestimmungen auch auf relativ große Einheitszellen (in Abhängigkeit von der Genauigkeitsanforderung bis ca. 200 Atome) anwendbar ist und für kleinere Probleme Molekulardynamik-Simulationen über einige Pikosekunden erlaubt. Der große Rechenaufwand läßt sich nur durch effizient parallelisierte Programme auf leistungsfähigen Parallelrechnern bewältigen.

Als Anwendungsbeispiele werden zwei verschiedene Typen fester Säuren betrachtet, die als saure Katalysatoren wirken: sulfat-modifizierte Zirkonoxidoberflächen [4] sowie die Protonenformen verschiedener Zeolithe [5–7] und verwandter mikroporöser Materialien [8].

Die Ab initio-Simulationen sulfat-modifizierter Zirkonoxidoberflächen haben das Ziel, herauszufinden, welche Sulfatspezies sich auf der Oberfläche befinden und wie diese an die Oxidoberfläche gebunden sind. Die Literatur enthält eine Vielzahl widersprüchlicher Vorschläge. Ab initio-Strukturbestimmungen mit der CPMD-Methode haben zu einem schlüssigen Strukturmodell geführt, das mit allen experimentellen Befunden im Einklang ist. Weiterhin ergibt sich eine wichtige Schlußfolgerung für das Wirkprinzip dieser Katalysatoren. Vermutungen, daß es sich um Supersäuren handeln könnte, ließen sich durch die berechneten Brønsted-Säurestärken (Depro-

## V23

tonierungsenergien) nicht bestätigen.

Bei den Protonenformen der verschiedenen Zeolithe kam es zunächst darauf an, zu klären, wie die unterschiedlichen Gerüststrukturen [2] und der unterschiedliche Aluminiumgehalt die Säurestärke der Brønstedzentren beeinflussen. Dafür ist die oben beschriebene Hybridmethode besonders geeignet. Es wurde weiterhin untersucht, ob unterschiedliche Kriterien (Deprotonierungsenergie, Adsorptionsenergie von Ammoniak), die gleiche Reihenfolge der Säurestärke für die verschiedenen Strukturen ergeben. Wir haben gefunden, daß das nicht der Fall ist [6].

Der erste Elementarschritt der katalytischen Umwandlung von Molekülen in Zeolithkatalysatoren ist die Protonierung. Dabei ist umstritten, ob das protonierte Molekül eine (relativ) stabile Zwischenstufe ist oder lediglich eine Übergangsstruktur. Im Unterschied zu vorhergehenden Behauptungen haben wir gefunden, daß das nichtprotonierte, lediglich durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Methanol in allen untersuchten Zeolithen die stabilste Struktur ist. Das ist nur deshalb gelungen, weil die CPMD-Methode eine breite Minimumssuche im Konfigurationsraum erlaubt [7]. Die Simulationen von Wassermolekülen, die sich in den Mikroporen von protonierten siliziummodifizierten Aluminiumphosphaten (H-SAPO) befinden, hat gezeigt [8], daß Protonierung dann möglich ist, wenn sich mehrere Adsorbatmoleküle zu einem Cluster verbinden können. Erst diese Erkenntnis macht das Ergebnis einer Neutronenbeugungsuntersuchung verständlich, die nur scheinbar [8, 9] frühere quantenchemische Untersuchungen [10] in Frage stellte.

## Literatur

- [1] U. Eichler, C.M. Kölmel und J. Sauer, *J. Comp. Chem.* **18**, 465 (1997)
- [2] U. Eichler, M. Brändle und J. Sauer, *J. Phys. Chem. B* **101**, 10035 (1997)
- [3] M. Parrinello, siehe Seite 29
- [4] F. Haase und J. Sauer, in Vorbereitung
- [5] M. Brändle und J. Sauer, *J. Mol. Catal. A, Chem.* **119**, 19 (1997)
- [6] M. Brändle und J. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck
- [7] F. Haase, J. Sauer und J. Hutter, *Chem. Phys. Lett.* **266**, 397 (1997)
- [8] V. Termath, F. Haase, J. Sauer, J. Hutter und M. Parrinello, in Vorbereitung
- [9] J. Sauer, *Science* **271**, 774 (1996)
- [10] M. Krossner und J. Sauer, *J. Phys. Chem.* **100**, 6199 (1996)

## Quantenchemie in der chemischen Industrie: Von der Berechnung von Molekülstrukturen bis zur Simulation von chemischen Reaktionen

John Lohrenz  
 Bayer AG  
 IM-FA-CC, Geb. Q18  
 51368 Leverkusen  
 Tel: 0214-30-71986

e-mail: [john.lohrenz.jl@bayer-ag.de](mailto:john.lohrenz.jl@bayer-ag.de)  
<http://www.bayer.de/>

Die Quantenchemie ist mittlerweile ein integraler Bestandteil der Forschung und Entwicklung in der Großindustrie. Bei Bayer werden dabei praktisch alle Geschäftsfelder mit Rechnungen unterstützt. Besondere Bedeutung kommen hierbei der Berechnung von thermodynamischen Stoffdaten, der Aufklärung von Reaktionsmechanismen sowie der Optimierung von Katalysatorsystemen zu. Darüberhinaus werden spektroskopische Daten (hier sind vor allem IR/Raman und UV/vis hervorzuheben) zur Charakterisierung von Verbindungen und Oberflächen sowie oberflächengebundenen Molekülen berechnet. Im Einzelnen kommen folgende Verfahren zum Einsatz: Semiempirik (MNDO, AM1, PM3 etc.) für große Systeme und komplexe Reaktionen, die eine Vielzahl von Reaktionskanälen besitzen; Ab initio (HF, MP2, etc.) für Spektren, Geometrieoptimierungen und thermodynamische Daten; DFT (SVWN, BP86, B3PW91, etc.) für Übergangsmetallkatalysatoren [1, 2] und deren Reaktionen sowie für fast alle Geometrieoptimierungen. Diese Verfahren werden durch eine Vielzahl von Postprocessing-Programmen ergänzt. Bei Bayer werden vornehmlich die Programme TurboMole, DMol, Gaussian94, MOPAC und AMPAC verwendet. Die Vor- und Nachbereitung der Rechnungen erfolgt in der Regel unter Cerius<sup>2</sup> (MSI).

Einen zentralen Bereich nimmt bei Bayer die Katalysator-Forschung ein. Aus diesem Umfeld werden zwei Beispiele vorgestellt. Bayer stellt Methylchlorid aus Methanol und HCl her. Dabei kommt ZnCl<sub>2</sub> als Katalysator zum Einsatz. In Zusammenarbeit mit der Verfahrenstechnik (ZT) und der Anorganik (AI) sollte versucht werden, Daten für eine Prozeßsimulation zur Optimierung der Ausbeute zu gewinnen. Da die Reaktionen in Lösung und bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden, mußte ein Verfahren gewählt werden, das diese Effekte berücksichtigt. Hierfür kommt unter anderem das von A.Klamt (siehe Seite 41) bei Bayer entwickelte COSMO-Verfahren in Frage [3]. Aus diesem Grund wurden alle Optimierungen mit dem Dichtefunktional-Programm DMol mit dem COSMO-Ansatz durchgeführt. Ein Vergleich von Barrieren für die symmetrische S<sub>N</sub>2-Reaktion von CH<sub>3</sub>Cl + Cl<sup>-</sup> zeigt allerdings, daß die DFT-Rechnungen die Barriere unterschätzen. Bessere Ergebnisse werden mit Single-Point-MP2-Rechnungen mit dem IPCM-Ansatz [4] erhalten. Die unkatalysierte Reaktion von Cl<sup>-</sup> mit CH<sub>3</sub>OH zu CH<sub>3</sub>Cl und OH<sup>-</sup> ist stark endotherm (+45.1 kcal/mol) und weist eine Barriere von +56.5 kcal/mol auf. Alternativ zur ZnCl<sub>2</sub>-Katalyse kommt für die hier vorgestellte Reaktion eine Katalyse durch die vorhandene Säure in Frage. Dabei wird die Reaktion exotherm (-15.4 kcal/mol) und die Aktivierungsbarriere sinkt auf +17.0 kcal/mol. Für die ZnCl<sub>2</sub>-Katalyse mußte zunächst die Katalysatorstruktur bestimmt werden. Dies ist

## V24

insofern schwierig, als in Abhängigkeit vom pH-Wert und der HCl-Konzentration mehrere Spezies miteinander im Gleichgewicht stehen. Als Katalysatormodell wurde  $\text{ZnCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{Substrat})$  gewählt und allen Rechnungen zu Grunde gelegt. Die Zinkchlorid-katalysierte Reaktion weist eine deutlich höhere Aktivierungsenergie von +46.4 kcal/mol auf und ist wiederum endotherm (+21.7 kcal/mol). Aus diesen Rechnungen folgt, daß die Rolle des Zinkchlorids eher indirekt ist, indem es zu einer erhöhten HCl-Konzentration in der Reaktionslösung führt. Dies konnte durch COSMO-Rechnungen bestätigt werden. Die Konkurrenzreaktionen zu Dimethylether und dessen Zerfall wurden ebenfalls untersucht und liefern vergleichbare Ergebnisse.

Die Reaktion zwischen metallischem Silber und Sauerstoff ist ein Schlüsselschritt in der katalytischen Anwendung von Silber für selektive Oxidationen. Hierbei ist vor allem die Adsorption und Dissoziation von Sauerstoff auf Silberoberflächen von großem Interesse, da man je nach Reaktionsbedingungen unterschiedliche Reaktionsprodukte bei der Oxidation von Ethylen und der Oxydehydrogenierung von Methanol erhält, wofür unterschiedliche Oberflächenspezies verantwortlich gemacht werden [5].

Im ersten Schritt tritt molekulare Adsorption von Sauerstoff an der Silberoberfläche ein, gefolgt von Chemiesorption und Dissoziation. Schlögl konnte für die atomaren Adsorbate drei verschiedene Sauerstoffpositionen auf der Oberfläche nachweisen [5]. Mit Hilfe periodischer DFT-Rechnungen (CASTEP) wurden vier unterschiedliche Bindungsstellen von hochbelegtem Silber (110) optimiert und deren Eigenschaften verglichen. Hierbei fallen deutliche Unterschiede in den Bindungsenergien und elektrostatischen Potentialen auf. Diese können zur Erklärung von unterschiedlichen Reaktionswegen herangezogen werden. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang natürlich auch die Umwandlung der Spezies ineinander. Ausgehend von der energetisch ungünstigsten Form wurde eine Ab initio-MD-Simulation (Car-Parrinello) über einen Zeitraum von 0.55 ps bei 400K durchgeführt, in deren Verlauf das Sauerstoffatom in die stabilste Position wandert. Dies zeigt, daß bereits bei niedrigen Temperaturen eine Umwandlung zu weniger reaktiven Sauerstoffpositionen erfolgt.

### Danksagung:

Ich möchte mich bei den Kollegen Dr. Schild, Dr. Kruse und Dr. Lang für die gute Zusammenarbeit und die Freigabe der Ergebnisse bedanken.

### Literatur

- [1] T. Ziegler, *Chem. Rev.* **91**, 651 (1991)
- [2] J.C.W. Lohrenz, T.K. Woo, and T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 12793-12800 (1995)
- [3] A. Klamt and G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2**, 799-805 (1993)
- [4] T.A. Keith, J.B. Foresman, and M.J. Frisch, in preparation
- [5] D. Herein, A. Nagy, H. Schubert, G. Weinberg, E. Kitzelmann, and R. Schlögl, *Z. Phys. Chem.* **197**, 67-96 (1996)

## Quantenchemie für die homogene Katalyse

Ansgar Schäfer  
BASF AG  
ZX/ZC - C13  
Karl-Bosch-Str. 36  
67056 Ludwigshafen  
Tel: 0621-60-78376

*e-mail: [ansgar.schaefer@zx.basf-ag.de](mailto:ansgar.schaefer@zx.basf-ag.de)  
<http://www.basf.de/>*

Noch vor wenigen Jahren konnten Fragestellungen der homogenen Katalyse nur sehr eingeschränkt mit Methoden der theoretischen Chemie behandelt werden. Dies liegt in der Natur der zu untersuchenden Moleküle begründet. Viele Katalysatorsysteme bestehen aus einem **Übergangsmetallatom im Zentrum** eines molekularen Komplexes, umgeben von i.a. relativ **großen Liganden** (z.B.  $\text{PPh}_3$ ). Hieraus ergeben sich zwei Schwierigkeiten: Zum einen ist der Rechenaufwand selbst für einfache quantenchemische Methoden wie das Hartree-Fock-Verfahren (HF) wegen der Größe der Moleküle sehr hoch, zum anderen bereitet die Beschreibung der (variablen) elektronischen Struktur der Übergangsmetallatome Schwierigkeiten. Hier konnten i.a. nur semiempirische Methoden befriedigende Resultate liefern, wofür allerdings eine gute Parametrisierung der Methode an bekannten Daten Voraussetzung ist. Ein praktikabler Zugang zur Berechnung etwa eines kompletten Katalysezyklus mit Übergangszuständen und Aktivierungsenergien war für reale Katalysatorsysteme nicht gegeben.

Die Fortschritte in der Methodik und den Algorithmen der **Dichtefunktionaltheorie** (DFT) haben diese Situation entscheidend verbessert. In der DFT-Theorie werden die Austausch- und Korrelationsbeiträge zur interelektronischen Wechselwirkungsenergie als Funktional der Elektronendichte berechnet. Dieses Verfahren geht auf Arbeiten von Hohenberg, Kohn und Sham zurück [1] und wird bereits seit etwa 30 Jahren erfolgreich in der Festkörperphysik angewandt. Im Bereich der molekularen Quantenchemie hat DFT erst in den letzten zehn Jahren durch die Entwicklung neuer Funktionale Bedeutung erlangt. Insbesondere die modernen **gradientenkorrigierten Funktionale** (z.B. B-P [2], B3-LYP [3]) haben zum Durchbruch verholfen, da mit ihnen Molekülstrukturen in vergleichbarer Qualität wie mit den etablierten Ab initio-Verfahren HF und MP2 berechnet werden können. Es stellte sich heraus, daß DFT besonders zur Berechnung von Übergangsmetallverbindungen geeignet ist, da selbst für Moleküle mit bisher nur aufwendig zu beschreibenden Elektronenzuständen z.T. Strukturen mit experimenteller Genauigkeit (Kristallstruktur) erhalten werden.

Der Rechenaufwand der DFT-Methode mit gradientenkorrigierten Funktionalen liegt etwas über dem von HF. Damit wäre das Verfahren noch zu aufwendig für die Behandlung von Katalysatorsystemen mit **typischerweise 100 Atomen**. Es gibt momentan jedoch viele Anstrengungen, durch Einführen von Näherungen die Effizienz (bzw. das Skalierungsverhalten) zu verbessern. Beispielsweise läßt sich für bestimmte Funktionale, die keine exakt berechneten Anteile der Austauschenergie enthalten (z.B. B-P), die teure Berechnung der Coulombenergie der Elektro-

nen stark vereinfachen (**RI-Näherung** [4]). Damit sinkt der Bedarf an CPU-Zeit und Plattenplatz drastisch (ein bis zwei Größenordnungen für die hier betrachteten Anwendungen). Der Einsatz von Pseudopotentialen und optimierten Basissätzen reduziert den Rechenaufwand weiter.

Eine weitere Möglichkeit zur Verringerung des Rechenaufwandes bei großen Katalysatorkomplexen besteht in der Anwendung von **Hybridverfahren**, die beispielsweise quantenmechanische und Kraftfeld-Methoden koppeln (QM/MM). Die Behandlung von nur sterisch bedeutsamen Ligandengruppen läßt sich damit aus der quantenchemischen Rechnung eliminieren.

Die Kombination der genannten technischen Tricks ermöglicht die effiziente Berechnung von Reaktionen an realen Katalysatorsystemen für großtechnische Prozesse wie z.B. Additions-, Polymerisations- und Metathesereaktionen von Olefinen. In diesem Vortrag werden Beispiele vorgestellt. Die Rechnungen liefern Ergebnisse, die experimentell nicht oder nur mit großem Aufwand zugänglich sind. So können für einen Katalysezyklus sämtliche Strukturen der auftretenden Zwischenstufen mit meist experimenteller Genauigkeit (Kristallstrukturanalyse) erhalten werden. Für die einzelnen Reaktionsschritte können **Übergangszustände** lokalisiert und mittels zweiter Ableitungen der Energie auch als solche charakterisiert werden. Die relative Energetik der beteiligten Strukturen ergeben **Aktivierungs- und Reaktionsenergien** und erlauben eine qualitative Bewertung von Reaktionspfaden. Die **thermodynamischen Grenzen** einer Reaktion lassen sich sehr genau für die Bruttoreaktion (ohne Katalysator) in der Gasphase bestimmen. Hierzu werden Edukt- und Produktstrukturen mit DFT bestimmt, **genaue Molekülenergien** mit **RI-MP2** [5] oder **Coupled-Cluster-Verfahren (CCSD(T))** [6] berechnet und für die Bildung der Zustandssummen die **Schwingungsspektren auf DFT-Niveau** ermittelt.

Die bei BASF für diese Aufgabenstellungen eingesetzte Software ist **Turbomole** [7] für RI-DFT und RI-MP2 sowie **Molpro** [8] für CCSD(T).

## Literatur

- [1] P. Hohenberg und W. Kohn, *Phys. Rev.* **B 136**, 864 (1964);  
W. Kohn und L. J. Sham, *Phys. Rev.* **A 140**, 1133 (1965)
- [2] A. D. Becke, *Phys. Rev.* **A 38**, 3098 (1988);  
J.P. Perdew, *Phys. Rev.* **B 33**, 8822 (1986), **34**, 7406(E) (1986)
- [3] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993);  
C. Lee, W. Yang und R. G. Parr, *Phys. Rev.* **B 37**, 785 (1988)
- [4] K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser und R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **242**, 652 (1995);  
K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler und R. Ahlrichs, *Theoret. Chim. Acta* **97**, 119 (1997)
- [5] F. Weigend und M. Häser, *Theoret. Chim. Acta* **97**, 331 (1997)
- [6] K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople und M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **157**, 479 (1989)
- [7] R. Ahlrichs und M.v. Arnim in "Methods and Techniques in Computational Chemistry: METECC-95", E. Clementi und G. Corongiu (Hrsg.), STEF, Cagliari 1995, S.509 ff

- [8] MOLPRO: Ab initio-Programmpaket geschrieben von H.-J. Werner und P.J. Knowles et al.,  
Coupled-Cluster-Implementierung: C. Mampel, K. Peterson und H.-J. Werner, *Chem. Phys. Lett.* **190**, 1 (1992)



# Ressourcen und Infrastruktur



## Web-Integration in High Performance Computing

Michael Schlenkrich, Horst Vollhardt, and Detlef Labrenz  
*Silicon Graphics GmbH*  
*Am Hockacker 3*  
*85630 Grasbrunn*  
*Tel: 089-46108-309*

*e-mail: dol@munich.sgi.com*  
*http://www.sgi.com/ChemBio/*

Today, the use of HPC applications in industry is limited to a small number of experts. Although the computational methods have matured and the prices of supercomputers have become more affordable, the use of HPC methods is still limited to HPC-experts knowledgeable in the underlying theoretical and mathematical principles needed to apply HPC. In addition most of the HPC experts at customer organizations provide their services and consultants from central IT departments and are often not an integral part of the R&D department requesting the service. These factors limit the use of HPC in the marketplace.

Silicon Graphics - Cray Research are proposing a Web-Integration strategy named CrunchServer which should overcome the factors limiting growth in HPC use. Since it is not expected that the number of HPC-experts will significantly increase, we focus on making HPC-experts more productive and increase the accessibility of their services to a broader user community. The proposed CrunchServer concept demonstrates where and how in HPC this can be achieved.

The CrunchServer is a proposed way of designing a Web-based environment, which allows experts to disseminate computational results easier to a broader audience and also build a framework for standard computations to be automatically executed by the system. This relieves the expert from standard tasks hereby increasing his productivity. On the other side, it allows non-experts to directly access HPC-services and results. Central to the CrunchServer are computation and project management capabilities which are the basis for a collaborative environment essential to obtain a closer integration of HPC into R&D cycles.



## Achievement and Perspectives of the NEC SX-4 Task Force in Computational Chemistry

Charles Henri<sup>2</sup>, Mauro Ballabio<sup>1</sup>, Matteo Boverat<sup>1\*</sup> and Stefan Haberhauer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Swiss Center for Scientific Computing (CSCS/SCSC), CH-6928 Manno*

<sup>2</sup> *NEC European Supercomputer Systems (ESS), Swiss Branch, CH-6928 Manno*  
Tel: 0041-91-6108235

*e-mail: chenriet@cscs.ch*

*http://www.cscs.ch/*

The Swiss Center for Scientific Computing (CSCS/SCSC) operates, as the national high-end production server, a vector-parallel supercomputer NEC SX-4 with 16 CPUs (32 GFLOPS peak), 8 GB ultrafast SSRAM memory and 16 GB SDRAM extended memory. With the arrival of the SX-4 system, CSCS/SCSC and NEC embarked on a Joint Program in Application Porting and Development as a dedicated application support for the user community. This formula of user support lets the scientists fully focus on their scientific problems, while the computing specialists take care of the programming part and ensure the scientists get their best performance and results from the SX-4. The benefit of this synergetic cooperation are new and unique solutions that can push the scientific limits ever further. The collaboration started in August 1996. Four highly qualified application specialists -two of them are from CSCS/SCSC, the other two from NEC- work in dedicated and project oriented fashion with the major users of CSCS/SCSC's to optimize (vectorize and parallelize) the application codes which have been identified as being of strategic importance for the Swiss scientific computing community. The team -internally called the SX-4 Task Force - is tightly integrated in the CSCS/SCSC Service and User Support Section and all application specialists are located in Manno. The presentation focuses on the achievements by the Task Force for the user projects that pertain to computational chemistry.

### **MNDO94:**

#### **Semi-empirical Molecular Orbital Methods of Quantum Chemistry**

*W. Thiel, Institut für Organische Chemie, Universität Zürich*

Over the past decades, the semi-empirical molecular orbital methods of quantum chemistry have been used widely in computational studies. In current practice, semi-empirical methods serve as efficient computational tools which can yield fast (factor of at least 1000 over ab initio methods) quantitative estimates for a number of properties. The most popular semi-empirical methods for studying ground-state potential surfaces are based on the MNDO model [1]. The project addresses the parallelization of the NEC SX-4 implementation of the MNDO94 program.

### **CPV:**

#### **Car-Parrinello Method and Vanderbilt Pseudopotentials**

*R. Car and A. Pasquarello, Swiss French Institute for Numerical Research in Materials Science (IRRMA), Lausanne*

---

\*deceased

## V27

The CPV program is a quantum molecular-dynamics program used in materials science to provide detailed information on electronic and structural properties and to study the behaviour of temperature- and time-dependent phenomena. It uses an efficient implementation of ultrasoft pseudopotentials proposed by Vanderbilt in the context of Car-Parrinello molecular-dynamics simulations [2]. This scheme extends the possibility of performing first-principle molecular dynamics to systems including first-row elements and transition metals. A fast parallel version of the CPV program has been developed for the SX-4 by the Task Force.

### **GROMDO:**

#### **Study of Chemical Reactions Using a Combined QM/MM Method**

W. Thiel, *Institut für Organische Chemie, Universität Zürich*

Hybrid QM/MM methods are promising tools for calculating chemical reactions in large systems because they allow a quantum-mechanical (QM) treatment of the reactive site while describing the environment (for example solvent or protein) by classical molecular mechanics (MM). The semi-empirical QM program MNDO94 has been combined with the molecular dynamics MM program GROMOS87. The computational cost of such molecular dynamics simulations is rather high, therefore the time-consuming parts of the code were vectorized and parallelized in collaboration with the specialists of the SX-4 Task Force.

### **DALTON:**

#### **Ab Initio Quantum Chemistry**

W. Hug, *Institut für Physikalische Chemie, Universität Freiburg*

DALTON represents a powerful quantum chemistry program for the calculation of molecular properties with SCF, MP2 or MCSCF wave functions [3]. The strengths of the program are mainly in the areas of magnetic and (frequency-dependent) electric properties, and for studies of molecular potential energy surfaces, both for static and dynamical investigations. In collaboration with one of the authors of the code, K. Ruud, University of Oslo, DALTON was successfully ported to the NEC SX-4 by the Task Force specialists.

### **Bibliography**

- [1] M.J.S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4899 (1977)
- [2] R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **55**, 2471 (1985)  
D. Vanderbilt, *Phys. Rev. B* **41**, 7892 (1990)
- [3] [www.kjemi.uio.no/software/dalton/dalton.html](http://www.kjemi.uio.no/software/dalton/dalton.html)

**Acknowledgements:** This work is supported by NEC in the framework of the CSCS/SCSC-NEC Joint Program in Application Porting and Development

## Der Jülicher Cray-Rechnerkomplex als Katalysator der computergestützten Chemie

Johannes Grotendorst  
*Zentralinstitut für Angewandte Mathematik*  
*Forschungszentrum Jülich GmbH*  
52425 Jülich  
Tel: 02461-61-6585

*e-mail: J.Grotendorst@fz-juelich.de*  
*http://www.kfa-juelich.de/zam/*

Die Supercomputer-Ausstattung des Forschungszentrums Jülich umfaßt derzeit einen Cray-Rechnerkomplex, bestehend aus zwei massiv-parallelen Systemen (CRAY T3E-512 und T3E-256) und drei Mehrprozessor-Vektorrechnern (CRAY T90 und zwei CRAY J90). Verantwortlich für den Betrieb dieser Rechner-systeme und deren Einbindung in die Kommunikationsnetze ist das Zentralinstitut für Angewandte Mathematik (ZAM) [1]. Der Cray-Systemkomplex wird von eigenen Vorhaben des Forschungszentrums und im Rahmen des Höchstleistungsrechen-zentrums (HLRZ) [2] von Forschern in Hochschulen und wissenschaftlichen Einrichtun-gen genutzt. Zusätzlich reserviert das Forschungszentrum einen Teil der Rechenka-pazitäten speziell für Kooperationsprojekte mit Unternehmen aus Wirtschaft und Industrie. Die Anzahl der theoretisch-chemischen Forschungsprojekte auf den Jüli-cher Supercomputern ist in den vergangenen Jahren stetig gewachsen. Gegenwärtig sind etwa ein Drittel der vom wissenschaftlichen Rat des HLRZ bewilligten Projekte dem Bereich Computational Chemistry zuzuordnen. In dem Maße wie die moleku-lare Simulation eine zunehmend wichtigere Rolle in der materialwissenschaftlichen, chemischen und pharmazeutischen Forschung und Entwicklung spielt, steigt auch die Bedeutung des Höchstleistungsrechners als Instrument und Beschleuniger dieses Wissenschaftszweiges. Insbesondere die Einführung massiv-paralleler Rechnerarchi-tekturen eröffnet hier der Computersimulation in der chemischen Forschung neue Möglichkeiten und Perspektiven. Der Vortrag gibt eine Übersicht über die Zugangs- und Nutzungsmöglichkeiten des Jülicher Cray-Komplexes [3] und erläutert seine Einbettung in die Infrastruktur des ZAM und HLRZ. Zudem wird die auf den Rechnern bereitgestellte Chemie-Anwendungssoftware [4] vorgestellt und der Ent-wicklungsstand der Parallelisierung einiger wichtiger Programme diskutiert [5].

### Literatur

- [1] <http://www.kfa-juelich.de/zam/zam.html>
- [2] <http://www.hlrz.kfa-juelich.de/>
- [3] [http://www.kfa-juelich.de/zam/docs/bhb/bhb\\_html/d0138/d0138.html](http://www.kfa-juelich.de/zam/docs/bhb/bhb_html/d0138/d0138.html)  
[http://www.kfa-juelich.de/zam/docs/bhb/bhb\\_html/d0139/d0139.html](http://www.kfa-juelich.de/zam/docs/bhb/bhb_html/d0139/d0139.html)
- [4] [http://www.kfa-juelich.de/zam/CompServ/software/mathe/chem\\_soft/chem\\_soft.html](http://www.kfa-juelich.de/zam/CompServ/software/mathe/chem_soft/chem_soft.html)
- [5] [http://www.zib.de/ZIBdoc/Anwendungssoftware/chem/Bench/dg\\_perf.html](http://www.zib.de/ZIBdoc/Anwendungssoftware/chem/Bench/dg_perf.html)



# Poster



## **Parallelisierung und Weiterentwicklung von TURBOMOLE**

**P1**

Malte von Arnim

*AK Prof. Ahlrichs, Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie,  
Universität Karlsruhe (TU), Fritz-Haber-Weg, Geb. 30.43, 76128 Karlsruhe  
e-mail: malte@tchibm2.chemie.uni-karlsruhe.de*

Die DFT-Quadratur und der angenäherte Coulomb Term RI-J wurden parallelisiert im SCF- und Gradienten-Programm des Ab initio-Packets TURBOMOLE.

Wenn genügend Hauptspeicher zur Verfügung steht, wird die Rechenzeit für RI-J fast vernachlässigbar. Die DFT-Quadratur skaliert annähernd linear bis zu 127 Knoten.

Weitere Verbesserungen des sequentiellen Codes sind erfolgt, insbesondere bei der Bestimmung der Becke-Gewichte für die DFT-Quadratur.

## **Nichtempirische Molekülberechnungen auf CRAY T3E**

**P2**

Thomas Steinke

*Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB), Takustraße 7,  
14195 Berlin-Dahlem  
e-mail: steinke@zib.de*

Mit DGauss 4.1 und GAMESS 6 stehen erste Versionen dieser kommerziellen Programme für nichtempirische Berechnungen auf der CRAY T3E Plattform zur Verfügung. An ausgewählten Beispielen wird das Skalierungsverhalten der Programme untersucht und eine Bewertung aus Anwendersicht vorgenommen.

**P3 Parallelisierte Algorithmen zur Simulation der Photoisomerisierung von Li<sub>2</sub>Na**

Jörn Manz, Karsten Sundermann und Regina de Vivie-Riedle  
*Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, FU Berlin, Takustr.3, 14195 Berlin*  
*e-mail: karstens@chemie.fu-berlin.de*

Für den gemischten Alkalicluster Li<sub>2</sub>Na werden von der Theorie zwei getrennte Isomere in Form eines spitz bzw. stumpfwinkligen Dreiecks vorhergesagt. Die gezielte Bildung dieser beiden Isomere durch ultrakurze Laserpulse stellt eine besondere Herausforderung an Theorie und Experiment dar, da hierdurch ein weiterer Schritt in Richtung der gesteuerten Beeinflussung von molekularer Dynamik und chemischer Reaktivität getan wird.

Im Rahmen der theoretischen Untersuchungen stellen wir die quantendynamischen Rechnungen für den Isomerisierungsprozeß vor. Diese beruhen sowohl auf massiv-parallelen Algorithmen zur Eigenvektorbestimmung des Hamiltonoperators, als auch auf der Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung. Insbesondere wird auf den Entwurf und die Performance dieser Algorithmen in Abhängigkeit der Prozessoranzahl eingegangen.

**P4 Quantenchemische und quantendynamische Simulationen zur Photodissoziation von HNO<sub>3</sub>**

Jörn Manz, Markus Oppel und Genadij Paramonov  
*Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, FU Berlin, Takustr. 3, 14195 Berlin*  
*e-mail: oppel@chemie.fu-berlin.de*

Die Photodissoziation von HNO<sub>3</sub> läßt sich durch den Einsatz von zwei IR- und/oder UV-Femtosekundenlasern gezielt kontrollieren. Die verschiedenen Zugänge, die sich anbieten, werden mit Hilfe von zeitabhängigen Wellenpaketen untersucht und miteinander verglichen. Dazu wird die Dynamik der Kernbewegung auf miteinander gekoppelten Ab initio-Potentialflächen mit Hilfe von Höchstleistungsrechnern simuliert.

Im Rahmen unseres zweidimensionalen Modells, welches die O-H und die N-O-Einfachbindung berücksichtigt, zeigen wir, daß man mit Hilfe von fs-IR-Pulsen sowohl die Länge der N-O-Bindung kontrollieren, als auch hochangeregte, quasi-stationäre Zustände, welche im Kontinuum eingebettet sind, erzeugen kann.

## Stickstoff auf Rutil(110): eine first principles Adsorptionsstudie

P5

Frank Rittner<sup>1</sup>, Bruno Boddenberg<sup>1</sup>, Reinhold Fink<sup>2</sup>, Volker Staemmler<sup>2</sup>,  
Mary J. Bojan<sup>3</sup> und William A. Steele<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lehrstuhl für Physikalische Chemie II, Universität Dortmund

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Theoretische Chemie, Ruhr-Universität Bochum

<sup>3</sup>Department of Chemistry, The Pennsylvania State University, Pennsylvania, USA

e-mail: rit@velins.chemie.uni-dortmund.de

Die Adsorption von Stickstoff auf Titandioxid (Rutil) wird in der Literatur seit langem hinsichtlich der Größe der Adsorptionsenergie, der Natur der Adsorptionssites und des Adsorptionsmechanismus (Anwendbarkeit des BET-Modells) kontrovers diskutiert. Wir sind den genannten Fragen mittels einer *first principles* Studie der Adsorption von Stickstoff auf der kristallographisch wichtigsten Spaltfläche des Rutils, Rutil(110), nachgegangen.

Im ersten Schritt lieferten *ab initio* Hartree-Fock-Clusterrechnungen Adsorptionsenergien für unterschiedliche Adsorptionssites und -geometrien. Die so erhaltene Potentialenergiefläche war Grundlage für ein analytisches Adsorbat-Adsorbens-Wechselwirkungspotential, mit dem großkanonische Monte-Carlo-Computersimulationen durchgeführt wurden.

Die berechneten Adsorptionseigenschaften zeigen eine gute Übereinstimmung mit dem Experiment und liefern Einblicke in grundlegende Aspekte der Physisorption von N<sub>2</sub>.

## Ab initio-Untersuchungen zur Aufklärung des Mechanismus der Wasserstoffentwicklungsreaktion an Halbleiteroberflächen

P6

Alexander Hofmann und Cornelia Engler

Universität Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie, Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Linnéstraße 2, 04315 Leipzig

e-mail: hofmann@thkin.pci.uni-leipzig.de/

<http://www.uni-leipzig.de/quant/>

Grundlegende Teilschritte der Wasserstoffentwicklungsreaktion an Elektroden sind die Volmer-Reaktion und die Heyrovsky-Reaktion. Beide Reaktionen lassen sich mit einem Mechanismus formulieren, der entweder über H<sub>AD</sub>- oder OH<sub>AD</sub>-Spezies verläuft. Eine detaillierte Aufklärung des Mechanismus erfordert Experiment, dynamische Simulation und quantenchemische Untersuchung.

Es werden Ergebnisse auf *Ab initio*-Hartree-Fock-Niveau im Rahmen eines molekularen Clustermodells für die GaAs(111) A-Oberfläche vorgestellt, die den Reaktionsablauf einzelner Teilschritte entlang beschränkter Reaktionswege zeigen. Anhand von Aktivierungsbarriere und Stabilitäten einzelner Intermediate werden Reaktionsmodelle gegeneinander abgewogen.

Die Autoren danken der DFG für die finanzielle Unterstützung des Projektes.

### Ab Initio Study of the Interaction Between Adenine and Difluorotoluene, a Nonpolar Isostere for Thymine

Michael Meyer and Jürgen Sühnel  
*Institut für Molekulare Biotechnologie (IMB), Biocomputing,  
Beutenbergstr. 11, Postfach 100 813, 07745 Jena  
e-mail: mmeyer@imb-jena.de*

Recently difluorotoluene (F) has been placed as a nonpolar isostere of thymine (T) opposite to adenine (A) within DNA. Such a substitution by difluorotoluene destabilizes the helix 4-5 kcal/mol relative to a thymine at the same position. Moreover, F cannot form H-bonded complexes with adenine derivatives in chloroform [1]. These findings have led to the conclusion that not H-bonding but shape complementarity may be the key to faithful copying of DNA.

We have performed ab initio calculations to compare the complex structures of adenine with thymine and difluorotoluene. Interaction energies corrected for basis set superposition error have been obtained at HF, MP2 and B3LYP levels. The interaction energy of the adenine difluorotoluene complex has a value of -3.9 kcal/mol at MP2 level and is thus substantially smaller than typical base pair interaction energies between -9.6 and -23.8 kcal/mol [2]. The A-T and A-F base pairs are planar and the RMS deviation of the superimposed atomic coordinates is 0.79 Å.

- [1] S. Moran, R.X.-F. Ren, S. Rumney, and E.T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 2056 (1997)
- [2] J. Sponer, J. Leszczynski, and P. Hobza, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **4**, 117-135 (1997)

## Quantenchemische Studien zur spontanen Selbstorganisation tetramerer Guanin–Metall–Komplexe

P8

Jens Schamberger, Michael Hartmann und Timothy Clark  
*Computer-Chemie-Centrum des Instituts für Organische Chemie,  
Friedrich-Alexander Universität, Nögelsbachstraße 25, 91052 Erlangen  
e-mail: hartmann@organik.uni-erlangen.de*

Die biologische Relevanz viersträngiger Guanin(G)–DNS wurde durch zahlreiche Studien in jüngster Vergangenheit bestätigt. Durch ihre Fähigkeit, kationenspezifische Assoziate zu bilden, könnten diese eine wichtige Funktion bei der Zellteilung einnehmen. Es wird angenommen, daß tetramere DNS-Strukturen auf spezifische Weise die biologische Aktivität von Proteinen beeinflussen. So werden Quadruplexstrukturen als potentielle HIV-Inhibitoren diskutiert. Allerdings konnte die stabilisierende Wirkung von Metallionen auf G–reiche Quadruplexstrukturen bis jetzt nur qualitativ erklärt werden. Quantenchemische, rechnergestützte Methoden erlauben einen genaueren Blick auf die Komplexbindung und Stabilisierung. Sowohl semiempirische als auch dichtefunktionaltheoretische (DFT-) Optimierungen zeigen eine klare Abhängigkeit der Stabilisierung des Metallion–G–Quartett–Komplexes vom Ionenradius des eingelagerten Metalls. Die semiempirischen Optimierungen wurden auf einer SGI–Power Challenge mit dem Programmpaket VAMP 7.0 durchgeführt. Die DFT-Rechnungen verwendeten das 3-Parameter Hybrid-Funktional nach Becke in Kombination mit dem Korrelationsfunktional nach Lee, Yang und Parr. Hierzu wurde das Programm Gaussian 94 eingesetzt unter Verwendung eines generischen Basissatzes, welcher sich aus dem Basissatz nach Schäfer, Horn und Ahlrichs und dem 6-31G(d) Basissatz nach Pople zusammensetzt. Diese Rechnungen wurden auf einer Convex SPP 1600 durchgeführt, die bis zu 15 Prozessoren parallel nutzte. Die Ergebnisse zeigen, daß die spontane Aggregation von vier Guaninmolekülen zum thermodynamisch begünstigten G-Quartett führt. Dessen Stabilität kann darüberhinaus durch Einlagern von Metallionen ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) weiter gesteigert werden.

**P9      Untersuchung der Dynamik von Lipidmolekülen in Membranen mit MD-Simulation**

Ulrich Essmann<sup>1</sup> und Max L. Berkowitz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Forschungszentrum Informationstechnologie, GMD-SCAI,  
Schloß Birlinghoven, 53754 Sankt Augustin*

<sup>2</sup> *Department of Chemistry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599*

*e-mail: Ulrich.Essmann@gmd.de*

Um die dynamischen Eigenschaften von Lipidmolekülen in einer Membran zu untersuchen, wurde eine MD-Simulation eines DPPC/Wasser Systems über einen Zeitraum von 10 ns durchgeführt. Zum Vergleich mit experimentellen Daten wurden der laterale Diffusionskoeffizient  $D_{lat}$  und die Rotationskorrelationszeiten  $\tau_{\parallel}$  und  $\tau_{\perp}$  berechnet.  $D_{lat}$  stimmt innerhalb eines Faktors von zwei mit Resultaten von quasielastischer Neutronenstreuung überein, und  $\tau_{\parallel}$  innerhalb eines Faktors von zwei mit NMR-Experimenten. Die Analyse der Bewegung einzelner Atomgruppen zeigt für die Kopfgruppenatome eine Bewegung mit großer Amplitude, die zu einem stark fluktuierenden Dipolfeld führt. Die Fluktuationen wurden jedoch nahezu exakt von dem Dipolfeld der umgebenden Wassermoleküle kompensiert, sodaß ein überraschend konstantes totales Membrandipolpotential resultiert.

**P10    Molecular Modelling von Transport und Löslichkeit kleiner Moleküle in amorphen Polymermembranen**

Dieter Hofmann, Lydia Fritz, Jens Ulbrich und Dieter Paul

*GKSS-Forschungszentrum, Kantstr. 55, 14513 Teltow*

*e-mail: hofmann@gkss.de*

Die Trenneigenschaften dichter Polymermembranen werden häufig wesentlich durch die molekulare und übermolekulare Struktur des betreffenden Materials bestimmt. In diesem Zusammenhang gestatten molekulardynamische (MD-) Simulationen wichtige Einblicke in die auf atomistischem Niveau ablaufenden Membranprozesse (Diffusion, Löslichkeit). Dieses Poster präsentiert Resultate entsprechender Untersuchungen zu Transport und Löslichkeit verschiedener Gase (z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Wasserstoff) in einer Anzahl von Polyimiden sowie zu wichtigen Aspekten der Pervaporation von Lösungsmittelgemischen durch einige Polysiloxane und Polyvinylalkohol (PVA). Die Simulationen erfolgten unter Verwendung der InsightII/Discover Software der Fa. MSI auf der CRAY C916 des DKRZ und IBM RS/6000 Workstations.

### **Starre knäueelförmige Polymere: Computersimulationen und Experimente**

P11

Walter Heitz, Stefan A. Krügel, Florian Raubacher und Joachim H. Wendorff  
*AG Prof. J.H. Wendorff, Philipps-Universität Marburg, Inst. für Physikalische Chemie,  
Kernchemie und Makromolekulare Chemie, Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg  
e-mail: kruegel@ma1402.phys-chemie.uni-marburg.de*

Die Konformation und die Flexibilität von Polymerketten besitzen einen charakteristischen Einfluß auf deren mechanische, strukturelle, thermodynamische und rheologische Eigenschaften. Computersimulationen zeigen, daß die Eigenschaften von Polynorbornenen durch eine Kombination aus einer dichten Knäuelgestalt und einer extremen Starrheit geprägt werden. Hohe Rotationsbarrieren bedingen auch bei höheren Temperaturen eine starke Behinderung von Konformationsänderungen. Durch die Einführung lateraler Substituenten ist eine Modifikation dieser Behinderung realisierbar. Die Kombination aus Knäuelgestalt und Starrheit führt zu hohen Glastemperaturen von 490 bis 640K, einer guten Löslichkeit und einer vom Lösemittel unabhängigen Kettenkonformation. Durch die geringe Kettenbeweglichkeit werden sowohl Fließverhalten als auch Permeationseigenschaften beeinflusst.

### **Neue Katalysatoren für die Polymerisation von Norbornen bzw. Copolymerisation von Norbornen und Ethen: Computersimulationen und Experimente**

P12

Lars Börger, Thomas Haselwander, Walter Heitz, Stefan A. Krügel, Uwe Peucker und Joachim H. Wendorff  
*AG Prof. J.H. Wendorff, Philipps-Universität Marburg, Inst. für Physikalische Chemie,  
Kernchemie und Makromolekulare Chemie, Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg  
e-mail: kruegel@ma1402.phys-chemie.uni-marburg.de*

Neuartige Chrom(III)- bzw. Palladium(II)-Katalysatoren erlauben die Polymerisation von Norbornen. Die Darstellung von Cycloolefin-Copolymeren (COC) ist jedoch nur mit Chrom als zentralem Metallatom möglich. Bei den Polynorbornenen zeigen sich je nach verwendetem Katalysator signifikante Unterschiede bei der Kristallinität bzw. der Löslichkeit. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der entstehenden Polymere und Copolymere zeigen demnach eine starke Abhängigkeit von der Katalysatorstruktur. Computersimulationen zeigen, daß die Ligandensphäre einen deutlichen Einfluß auf die Polymerisation bzw. die Produkte ausübt. Mit Hilfe von quantenmechanischen Rechnungen und Molecular Modelling konnten wir den Verlauf der Polymerisationsreaktion am entsprechenden Katalysator verfolgen und somit qualitative Aussagen über den Katalysatoreinfluß auf Struktur und Eigenschaften ableiten.

P13

**DFT-Untersuchungen der 1,4 Polymerisation von Butadien  
mittels  $\pi$ -Allyl-Einschubmechanismus**

Thomas Nowak, Sven Tobisch und Horst Bögel  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Institut für Physikalische Chemie (Merseburg), AG ComputerChemie, 06099 Halle  
e-mail: {nowak, boegel}@chemie.uni-halle.de, cmrag@mhucom.urz.uni-halle.de  
<http://ibm530.chemie.uni-halle.de/usr/www/agcc.htm>

Es wurden DFT-Berechnungen an Edukten, Übergangszuständen und Produkten alternativer Reaktionskanäle der Allyl-Nickel katalysierten Polymerisation durchgeführt. Als Katalysatoren wurden die Komplexe  $[\text{Ni}(\eta^3 - \text{RC}_3\text{H}_4)\text{L}_2]^+$  und  $[\text{Ni}(\eta^3 - \text{RC}_3\text{H}_4)\text{X}]_2$  betrachtet.

Aus den Berechnungen werden die thermodynamische und kinetische Kontrolle der katalytischen Aktivität und die cis-trans Selektivität verständlich. Der vorgeschlagene  $\pi$ -Allyl-Mechanismus konnte durch diese Arbeit in allen wichtigen Punkten bestätigt werden.

Die thermodynamisch stabilsten syn-Butenylstrukturen sind reaktiver als die entsprechenden anti-Komplexe. Die Reaktivität der Komplexe wird mit Anwachsen der Donorstärke des Liganden vermindert.

Die zeitaufwendigen Rechnungen wurden auf CRAY und IBM RS/6000 Rechnern durchgeführt.

Wir danken dem BMBF für die Förderung dieser Forschungsarbeiten.

[1] S. Tobisch, H. Bögel, and R. Taube, *Organometallics* **15**, 3563 (1996)

P14

**Monte-Carlo-Simulation an Trifluormethan**

Matthias Hloucha und Ulrich K. Deiters  
Arbeitsgruppe Prof. U.K. Deiters, Institut für Physikalische Chemie,  
Universität zu Köln, Luxemburger Str. 116, 50939 Köln  
e-mail: mh@sthd6.pc.uni-koeln.de

In dieser Arbeit wurden Simulationen an Trifluormethan, einem potentiellen Ersatzstoff für FCKWs, durchgeführt. Ziel ist es hierbei, die Flüssigkeit vom Schmelzpunkt bis hin zum kritischen Punkt mit einem Teilchenmodell, welches nicht an die thermodynamischen Randbedingungen angepaßt wird, zu beschreiben. Hierbei sollen die thermodynamischen Eigenschaften, die Dielektrizitätskonstante und die Struktur der Flüssigkeit wiedergegeben werden. Mit einem polarisierbaren Teilchenmodell, bestehend aus Lennard-Jones-Zentren mit Partialladungen sowie einem induzierten Punktdipol im Molekülschwerpunkt, wurden die Simulationen im NPT-Ensemble durchgeführt. Die experimentelle Dielektrizitätskonstante, Dichte, Verdampfungsenthalpie und die Flüssigkeitsstruktur werden über den ganzen Temperaturbereich gut wiedergegeben. Alle zeitintensiven Programmteile wurden speziell an CRAY T90 angepaßt [1].

[1] M. Hloucha, U. K. Deiters, Fast Coding of the Minimum Image Convention, *Mol. Sim.*, in press, (1998)

## Simulation of Dendritic Structures

P15

Wilfried Carl

*Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration,  
Kantstr. 55, 14513 Teltow  
e-mail: carl@epc.izm.fhg.de*

In order to establish the application of dendrimers, e. g. as catalysts, drug delivery systems, or additives for chemical processing, it is necessary to collect information on the principal structure-property relations. For computational reasons, it is normally not possible to take into account all chemical details. However, this is often not necessary since the large scale properties are determined by the dendritic connectivity, whereas the underlying chemical structure can be mapped onto a coarse grained model. We used Monte Carlo methods to examine the dependence of the average size and shape on the number of generations of a bead rod model with variable excluded volume. The main results that were obtained are: 1) Dendrimers are not spherical, even for high generation number and/or large excluded volume an ellipsoidal structure is preserved; 2) An approximate relation between the excluded volume and the limiting generation number could be derived; 3) The mean-square radius of gyration and the viscosity are proportional to the generation number; 4) For entropic reasons, dendrimers form highly disordered structures, which has implications concerning the stability of dendritic boxes. Future work will aim at the examination of the dynamics as well as the directed search for structures with specific properties.

## Optimizing Calculated Force Fields by Using Experimental Data

P16

Rupert Rebentisch, Tomas Hrúz, R. Schrader, and Georg Hohlneicher  
*Universität zu Köln, Institut für Physikalische Chemie  
e-mail: R.Rebentisch@uni-koeln.de*

Several means for scaling force fields to fit experimental data have been reported in the literature. Pulay's method of scaling quantum chemical force fields [1] has been successfully applied to a large number of molecules. The nonlinearity of the scaling procedure can lead to problems during the optimization of the scaling factors. We discuss some means to restrict the objective function  $\sum_i (\nu_i^{(exp)} - \nu_i^{(calc)})^2$ . Another way to use experimental data to achieve information about the molecular force field has been proposed by Kochikov et al. [2]. They use Tikhnov's nonlinear regularisation technique to obtain solutions of the inverse spectroscopic problem. We show first results of a comparison of these methods for cyclic organic molecules.

- [1] P. Pulay, G. Fogarasi, G. Pongor, J.E. Boggs, and A. Vargha, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7037, (1983)
- [2] I.V. Kochikov, G.M. Kuramshina, Yu.A. Pentin, and A.G. Yagola, *J. Mol. Struct.*, **272**, 13-33, (1992)

**P17 FlexCryst - Ein Programm zur Kristallstrukturvorhersage organischer Moleküle**

Detlef Hofmann  
GMD, Schloß Birlinghoven, 53754 Sankt Augustin  
e-mail: [Detlef.Hofmann@gmd.de](mailto:Detlef.Hofmann@gmd.de)

Organische Molekülkristalle sind von zunehmender praktischer Bedeutung, z.B. als Piezoelemente, als elektrische Leiter oder als Pigmente. Diese physikalischen Eigenschaften hängen sowohl von der Molekülstruktur als auch von der Kristallstruktur ab. Daher ist es sehr interessant, die Kristallstruktur organischer Moleküle vorherzusagen zu können. Zu diesem Zweck wurde ein neuer Algorithmus entwickelt, der sich in drei Punkten stark von bisherigen Ansätzen (simulated annealing, Monte Carlo etc.) unterscheidet. Erstens arbeitet das Programm im diskreten Raum. Zweitens wird das Molekül analysiert, um wahrscheinliche Symmetrieelemente des Kristalls zu finden. Drittens basiert die Kostenfunktion auf der statistischen Auswertung bisher bekannter Molekülkristalle. Das Programm erzeugt als Ergebnis eine Liste von Kristallstrukturen, geordnet entsprechend der Kostenfunktion.

Das Programm ist derzeit für die fünf Raumgruppen P1, P212121, P21, P21/C und P-1 implementiert. Die vier letzteren Raumgruppen sind in der Natur besonders häufig vertreten. Das Programm zeigte eine hohe Zuverlässigkeit und eine ausgezeichnete Performance. Während der Validierung befand sich in 128 von 131 Fällen für P1, in 73 von 100 für P21, in 87 von 94 für P-1, in 55 von 100 für P21/C und in 94 von 98 für P212121 die experimentelle Struktur unter den vorgeschlagenen Strukturen. Die Rechenzeit hängt von der Anzahl der Freiheitsgrade der Raumgruppe ab und steigt von zwei Minuten für Raumgruppe P1 (neun Freiheitsgrade) auf ungefähr eine Stunde für die komplexeste Raumgruppe P-1 (zwölf Freiheitsgrade).

**P18 Ein adaptives, paralleles, hash-basiertes Multilevel-Baum-Verfahren für langreichweitige Kraftberechnungen in MD-Simulationen**

Marcel Arndt, Attila Caglar und Michael Griebel  
Universität Bonn, Institut für Angewandte Mathematik, Abt. Wissenschaftliches Rechnen  
und Numerische Simulation, Wegelerstr. 6, 53115 Bonn  
e-mail: [caglar@iam.uni-bonn.de](mailto:caglar@iam.uni-bonn.de), [griebel@iam.uni-bonn.de](mailto:griebel@iam.uni-bonn.de)

Eine Hauptschwierigkeit bei Moleküldynamik-Simulationen liegt in der Komplexität der langreichweitigen Kraftberechnung in jedem Zeitschritt. In unserem Ansatz verwenden wir hierbei eine Variante des adaptiven baumartigen Barnes-Hut/Multipol Verfahrens. Bei der Implementierung benutzen wir auf Hashtabellen basierende Datenstrukturen, sodaß ein expliziter Baumaufbau unnötig ist. Dies vereinfacht die Parallelisierung des Codes stark. Hierbei erreicht man eine optimale adaptive Lastbalancierung durch Abbildung der Blätter des Baumes - die als Einträge der Hash-tabelle vorliegen - auf eine raumfüllende Hilbert-Kurve, deren Segmente auf die Prozessoren verteilt werden. Wir werden MD-Simulationen mit langreichweitigen Wechselwirkungen (NaCl, Proteine etc.) vorstellen, die auf bis zu 512 Prozessoren (Cray-T3E) getestet wurden. Der Code eignet sich darüberhinaus auch für Polymer- und Membran-Simulationen.

## Phase Diagram of Semi-Stiff Homopolymers

P19

Ugo Bastolla<sup>1</sup> and Peter Grassberger<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> HLRZ c/o Forschungszentrum Jülich, 52425 Jülich

<sup>2</sup> Fachbereich 8: Physik, Bergische Universität Wuppertal, Gaustrae 20, 42097 Wuppertal  
e-mail: bastolla@hhrz25.hlrz.kfa-juelich.de

We study numerically, using the PERM algorithm (P. Grassberger, *Phys. Rev. E* **56**, 3682 (1997)), the phase diagram of a homopolymer model with nearest-neighbor attraction and a *stiffness* term favoring straight bonds (U. Bastolla, P. Grassberger (1997), *J. Stat. Phys.*, to appear). The model presents three phases: an **open coil** at high temperature, an **ordered folded phase** at low temperature, and a **disordered globule** in between. Though the collapse temperature  $T_\theta$  increases with stiffness, the freezing temperature increases even faster, and for very stiff chains freezing takes place directly from the random coil. The model could be relevant for the role of the peptidic backbone in protein folding.

## An Analysis of Structure Prediction Strategies in a Minimalist Model of Protein Folding

P20

Martin Ebeling<sup>1,2</sup> and Walter Nadler<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Theoretische Chemie, Universität Tübingen

<sup>2</sup> DKFZ, Heidelberg

<sup>3</sup> HLRZ c/o Forschungszentrum Jülich, 52425 Jülich

e-mail: W.Nadler@fz-juelich.de

In a minimalist model for the folding of heteropolymers we have generated ensembles of random sequences (RS) together with their ground state structures, and of sequences optimized for folding (FS), both for sequences of realistic length ( $L=100$ ). Using these ensembles we investigate the quality of secondary structure prediction strategies based on (i) the analysis of local interactions only, (ii) the analysis of tertiary interactions only, and (iii) the analysis of structure data bases with neural nets. We find that (ii) fails, while (iii) exhibits the best overall performance. Prediction quality is better on FS than on RS, suggesting that sequence optimization favors local interactions.

**P21      Testing a New Monte Carlo Algorithm for Protein Folding**

Helge Frauenkron<sup>1</sup>, Ugo Bastolla<sup>1</sup>, Erwin Gerstner<sup>1,2</sup>, Peter Grassberger<sup>1,2</sup>, and  
Walter Nadler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *HLRZ c/o Forschungszentrum Jülich GmbH, 52425 Jülich*

<sup>2</sup> *Fachbereich 8: Physik, Bergische Universität Wuppertal, Gaustrae 20, 42097 Wuppertal*  
*e-mail: helge@hlrz.kfa-juelich.de*

We demonstrate that the recently proposed pruned-enriched Rosenbluth method PERM (P. Grassberger, *Phys. Rev.* **E 56**, 3682 (1997)) leads to very efficient algorithms for the folding of simple model proteins. We test it on several models for lattice heteropolymers, and compare to published Monte Carlo studies of the properties of particular sequences. In all cases our method is faster than the previous ones, and in several cases we find new minimal energy states. In addition to producing more reliable candidates for ground states, our method gives detailed information about the thermal spectrum and, thus, allows to analyze static aspects of the folding behavior of arbitrary sequences.

**P22      PERM: A Monte Carlo Strategy for Simulating Polymers and Other Things**

Peter Grassberger<sup>1,2</sup> and Helge Frauenkron<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *HLRZ c/o Forschungszentrum Jülich GmbH, 52425 Jülich*

<sup>2</sup> *Fachbereich 8: Physik, Bergische Universität Wuppertal, Gaustrae 20, 42097 Wuppertal*  
*e-mail: helge@hlrz.kfa-juelich.de*

We explain the new Monte Carlo algorithm PERM (P. Grassberger, *Phys. Rev.* **E 56** (1997) 3682) and present simulations of semidilute solutions of long self-attracting chain polymers. Chain lengths are up to  $N = 2048$ , and  $2.8 \times 10^5$  monomers. Our most clear result is that chains at the critical point are free with logarithmic corrections, having end-to-end distances  $R \sim \sqrt{N}$ . Also the distance  $T_{\Theta} - T_c(N)$  (where  $T_{\Theta} = \lim_{N \rightarrow \infty} T_c(N)$ ) scales with the mean field exponent. The critical density *seems* to scale with non-trivial exponents similar to those observed in experiments. But we argue that this is due to large logarithmic corrections.

**Spontaneous Translocation of Melittin into POPC Membrane-Bilayer** **P23**

Jung-hsin Lin and Artur Baumgärtner  
*Forum Modellierung (MOD), Forschungszentrum Jülich, 52425 Jülich*  
*e-mail: {J.Lin, A.Baumgaertner}@fz-juelich.de*  
*http://www.kfa-juelich.de/mod/*

Melittin, a 26-residue water-soluble peptide from bee venom, is famous for its cytolytic ability. Melittin integrates in membranes and sometimes also forms voltage-gated channels in planar membranes. However, the way in which melittin binds to membranes and the mechanism by which it disrupts the bilayer are still not known with certainty. Computer simulations for biomembranes with explicit water molecules and accompanying peptides or proteins with atomic level resolution, either by Monte Carlo or molecular dynamic methods, are still demanding and recognised as one of the remaining grand challenge problems, and only recently can be investigated by means of powerful massive parallel computers.

**Density Functional Study of Bisphenol-A Polycarbonate** **P24**

Barbara Montanari, Pietro Ballone, and Robert O. Jones  
*Institut für Festkörperforschung, Forschungszentrum Jülich, 52425 Jülich*  
*e-mail: B.Montanari@fz-juelich.de*

The optimum structure of a crystalline analog of bisphenol-A polycarbonate has been determined using density functional calculations. We have compared the results given by the local density approximation for the exchange-correlation energy with those obtained with two different gradient-corrected functionals. In all cases the measured geometries are very well reproduced if the unit cell is constrained to have the experimental dimensions. We have also calculated the energy barriers of the most significant dynamical motions measured by NMR. All phenylene groups are free rotors in the single molecule, whereas the surrounding molecules, in the crystalline phase, tend to hinder the  $\pi$ -flips by an amount strongly dependent on the crystal packing. The minimum energy barrier for the rotation in the crystal is 0.4 eV, in very good agreement with experiments, and it is associated with the rotation of the inner phenylene ring.

**P25**                    **CFD Simulation reaktiver Flüsse mit Supercomputing zur  
H<sub>2</sub>-Explosionsforschung**

Werner Rehm<sup>1</sup>, Michael Gerndt<sup>2</sup>, Wilfried Jahn<sup>1</sup> und Frank Nathan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Institut für Sicherheitsforschung und Reaktortechnik (ISR1), Forschungszentrum Jülich,*

<sup>2</sup> *Zentralinstitut für Angewandte Mathematik (ZAM), Forschungszentrum Jülich,  
52425 Jülich*

*e-mail: W.Rehm@fz-juelich.de*

Im Rahmen eines internationalen Forschungsprojekts werden Modelle und Kriterien zur Vorhersage von schnellen Verbrennungsprozessen in Wasserstoff-Luftgemischen bei schweren Störfallbedingungen untersucht, einschließlich der Übergänge von Deflagrationen in Detonationen (DDT). Bei den Computer-Fluid-Dynamischen (CFD) Sicherheitsuntersuchungen kommen mehrdimensionale Field-Codes (CFX, ERCO, DET) auf dem CRAY-Rechenkomplex (T90, T3E, J90) mit Vektor- und Parallelverarbeitung zum Einsatz. Die durchgeführten numerischen Simulationen zeigen, daß mit moderater und massiver Parallelverarbeitung eine hohe Auflösung reaktiver Strömungen in komplexen Geometrien erzielt werden kann. Damit ist es möglich, fluidmechanische Lösungen zur Wasserstoff-Sicherheit weiter zu optimieren.

**P26**                    **Calculation of Reaction Kinetic Constants from Electrochemical  
Measurements**

Bernhard Steffen<sup>1</sup>, Jürgen Pawlik<sup>2</sup>, and Jiri Divisek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Zentralinstitut für Angewandte Mathematik (ZAM), Forschungszentrum Jülich,*

<sup>2</sup> *Institut für Energieverfahrenstechnik (IEV), Forschungszentrum Jülich,  
52425 Jülich*

*e-mail: {B.Steffen, J. Divisek}@fz-juelich.de*

There are three types of routine measurements electrochemists use to obtain information on mechanism, rate constants and amounts involved in electrochemical reactions: stationary reactions, voltametric and impedance measurements. The results of these measurements have to be interpreted. The code 'Kinfit' combines an intuitive language for describing chemical reactions with some simple computer algebra and powerful optimization methods to extract in an objective way rate constants and adsorption amounts from a combination of different measurements for the same reactions.