

# METODIKA KVANTOVĚ-CHEMICKÝCH VÝPOČTŮ SYSTÉMŮ OBSAHUJÍCÍCH PŘECHODNÉ KOVY

LUBOMÍR RULÍŠEK

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky a Výzkumné centrum komplexních molekulových systémů a biomolekul, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: lubos@uochb.cas.cz

Došlo dne 27.III.2001

Klíčová slova: přechodné kovy, metodika, kvantově-chemické výpočty

## Obsah

1. Úvod
2. Problémy při kvantově-chemickém studiu přechodných kovů
3. Obecná metodologie kvantově-chemických výpočtů s přihlédnutím k systémům obsahujícím přechodné kovy
4. Metody funkcionálu elektronové hustoty
5. Zahnutí vlivu okolního prostředí do kvantově-chemických výpočtů
6. Stručný přehled nejčastěji používaných kvantově-chemických programů
7. Závěr

## 1. Úvod

Interakce přechodných kovů a jejich kationtů s biomolekulami (např. proteiny, peptidy, RNA, DNA) představují jeden z fenoménů, kterého využívají živé organismy při vykonávání základních metabolických, respektive chemických úkonů. Přestože úloha, kterou mají přechodné kovy ve struktuře a funkci mnohých z těchto biomolekul, je zcela jistě nezastupitelná, jejímu důkladnému porozumění, tedy odhalení fyzikálních a chemických zákonitostí na atomové a elektronové úrovni, jsme ještě ve většině případů vzdáleni.

Pojem interakce přechodného kovu s bioligandy a pokusy o její co možná nejpřesnější popis tvoří podstatnou náplň vědní oblasti nazývané bioanorganická chemie, oblasti, kde dopad aplikací nových poznatků může dosahovat od organokovové chemie (zvláště její části týkající se homogenní katalýzy) přes

medicinální chemii až po chemii životního prostředí (bioakumulace nežádoucích kovů).

Není proto překvapující, že počet experimentálních a teoretických prací v této oblasti je obrovský a není možné podat jejich vyčerpávající přehled. Čtenáře se zájmem o souhrn posledního vývoje v experimentální bioanorganické chemii odkazují na pravidelně vycházející sborníky a monografie<sup>1-3</sup>. V tomto souhrnném referátu se pak budu věnovat teoretické části tohoto oboru, který se též nazývá kvantová bioanorganická chemie, především však rozboru jednotlivých kvantově-chemických metod a vhodnosti jejich použití. Lze oprávněně namítnout, že ne všechny studie, týkající se přechodných kovů, musí využívat poměrně náročného aparátu kvantové chemie. Z dalšího textu by však mělo být zřejmé, že kvantové metody (například molekulová mechanika a dynamika založené na empirických silových polích) poskytují pro systémy s přechodnými kovy ještě méně spolehlivé výsledky než pro běžné organické molekuly a biomolekuly, a jsou tudíž pro jiné problémy než velmi hrubé odhady struktur nepoužitelné. Tento fakt ospravedlňuje používání pojmů kvantová bioanorganická chemie a teoretické studium systémů přechodných kovů v téměř ekvivalentním významu.

## 2. Problémy při kvantově-chemickém studiu přechodných kovů

Pokrok, který byl v posledních letech zaznamenán v oblasti přesných kvantově-chemických výpočtů systémů s přechodnými kovy, předčil veškerá očekávání. Ještě na počátku 90. let se zdálo, že překážky, které stojí v cestě, nebude možné v dohledné době zdolat. Těmito překážkami jsou:

i) Velké množství elektronů v atomech přechodných kovů. Tento fakt významně zvyšuje výpočetní náročnost úlohy a současně dramaticky rostou dynamické a nedynamické korelační efekty\* (pro připomenutí, náročnost nejjednodušších výpočtů *ab initio* roste přibližně s třetí mocninou velikosti studovaného systému, přesněji s počtem básových funkcí, náročnost u složitých výpočtů *ab initio*, zahrnujících podstatnou část korelační energie<sup>4</sup>, roste se šestou až sedmou mocninou). Dále se u přechodných kovů (obecněji u atomů s vyšším atomovým číslem) významnou měrou uplatňují relativistické efekty rostoucí úměrně  $Z^4$  ( $Z$  je atomové číslo). Při praktickém provádění výpočtů to znamená, že již pro druhou řadu přechodných kovů ( $Y-Cd$ ) je nutno použít alespoň tzv. pseudopotenciálů\*\* nebo jim podobných ECP potenciálů (effective core potentials),

\* Korelační energie je definována jako rozdíl mezi přesnou nerelativistickou hodnotou elektronové energie a tzv. Hartreeho-Fockovou (HF) limitou, tedy nejlepším možnou energií, kterou nám může poskytnout HF metoda (hypotetický výpočet s nekonečnou bází atomových orbitalů). Původ korelační energie a korelačních efektů je dán nerespektováním nemožnosti současného výskytu dvou elektronů v jednom místě v prostoru. Toto nerespektování vyplývá z aproximace přijaté v HF metodě, tedy uvažování vlnové funkce ve tvaru prostého (antisymetrizovaného) součinu jedoelektronových vlnových funkcí, jejímž důsledkem je fakt, že určitý elektron pociťuje pouze průměrné pole ostatních elektronů, nikoliv jejich explicitní polohu, jak by tomu mělo správně být.

\*\* Pseudopotenciál nebo téměř rovnocenný efektivní potenciál je funkce, jíž se aproximuje působení jader a vnitřních (tzv. core) elektronů na elektrony valenční, které jediné pak ve výpočtu explicitně vystupují. Pseudopotenciály se zpravidla odvozují fitováním jistých funkcí na řešení relativistické Diracovy-Fockovy rovnice pro atomy se zahrnutím všech elektronů.

kterými se aproximují vnitřní elektronové slupky a efektivně se zahrnou relativistické efekty.

ii) Částečně obsazení  $d$ -orbitalů, podstatně určující vlastnosti a chování daného přechodného kovu. S výjimkou  $d^{10}$  iontů (např.  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ),  $d$ -slupky ostatních přechodných kovů jsou neúplně obsazeny, obsahují nepárové elektrony a základní elektronové stavy molekuly mají vyšší multipllicitu (dublet, triplet, kvartet, ...). To komplikuje výpočty v několika ohledech. Základní elektronový stav (dále jen základní stav) systému může být degenerovaný nebo mít velmi blízko k degeneraci (někdy se nazývá kvazidegenerovaný), a tudíž je často nutné použít multireferenčního popisu. Jinými slovy, použití jediného Slaterova determinantu (elektronové konfigurace), které je běžné pro výpočty převážně většiny organických a anorganických molekul, je principiálně špatný popis problému. Metody, které pracují s multireferenčními vlnovými funkcemi, např. MC-SCF (multikonfigurační metoda self-konzistentního pole), MR-CI (metoda multireferenční konfigurace interakce) patří k výpočetně náročným. Navíc i v případě, že je základní stav systému uspokojivě popsán jedinou elektronovou konfigurací, je výpočet pro systémy s otevřenými slupkami výpočetně dvakrát náročnější než pro systém s uzavřenými slupkami. Vezme-li se v úvahu ještě obecně horší konvergence vlastní SCF procedury (self-consistent field, základní iterativní procedura při aproximativním řešení Schrödingerovy rovnice pro atomy a molekuly), lze kupříkladu očekávat, že výpočet vlnové funkce pro systém  $[Ni(H_2O)_6]^{2+}$  (základní stav triplet  ${}^3A_{2g}$ ) bude trvat asi čtyřikrát déle než pro  $[Zn(H_2O)_6]^{2+}$  (základní stav singlet  ${}^1A_{1g}$ ). Konečně poslední problém při studiu systémů s  $d$ -slupkami vyplývá z požadavku, aby metoda byla schopna se stejnou přesností popsat jednotlivé mikrostavy odpovídající elektronovým konfiguracím  $s^2d^n$ ,  $sd^{n+1}$ ,  $d^{n+2}$ , poněvadž každá z nich může hrát důležitou roli v celkovém elektronovém stavu molekuly. To kromě výše uvedené nutnosti použití pokročilejších metod klade nároky na dostatečnou velikost a flexibilitu zvolené báze atomových orbitalů.

iii) Při studiu a porovnávání interakcí různých ligandů s daným kovem je potřeba, aby byl kov v příslušné koordinační geometrii. Toho se docílí tak, že se zbývající vazby vysytí malými ligandy, většinou molekulami vody (pro komplexy s převážně iontovým charakterem) nebo oxidu uhelnatého (pro organokovové komplexy). Tento nezbytný krok podstatně zvyšuje velikost systému, a tím i výpočetní nároky.

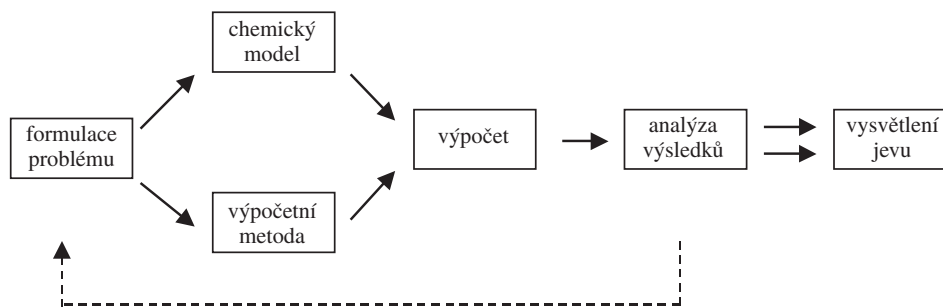
Tyto teoretické a metodické překážky se v počátcích (tedy v 80. letech) ukazovaly jako zcela oprávněné. Pro ilustraci situace v té době uvádím výpočet několika nejnižších elektronových stavů atomu niklu provedený v roce 1988 (cit.<sup>5</sup>). Atom niklu má tři nízko ležící elektronové stavy,  $3d^94s$ ,  $3d^84s^2$  ( $0,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), a  $3d^{10}$  ( $40,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), kde experimentální excitační energie jsou uvedeny v závorkách. Jelikož každý z těchto stavů se zřetelně liší svým chemickým chováním, jejich přesný popis je velmi důležitý. Bez zahrnutí korelační energie, tedy na úrovni Hartreeho-Fockovy aproximace, ale se zahrnutím relativistických efektů, byly chyby ve výpočetných hodnotách štěpení hladin  $-38,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respektive  $61,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Tyto obrovské chyby ukázaly na důležitost výše uvedených problémů a na význam správného zahrnutí korelačních efektů. Dokonce i výsledky, které byly vypočteny jednoreferenční metodou CPF (coupled pair functional, funkcionál spřažených párů), normálně považovanou za přesnou,

se lišily od experimentálních hodnot o  $8,9$  a  $11,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Až teprve použití rozsáhlé multireferenční konfigurační interakce poskytlo výsledky, které byly zatíženy chybou menší než  $2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , tedy pod hranici takzvané chemické přesnosti ve výpočtu termochemických dat. Dalším příkladem může být molekula  $Cr_2$ , ve které jsou dva atomy chromu spojeny formálně šestinasobnou vazbou (elektronová konfigurace  $d^5s^1$  na každém atomu). Většina jednodušších kvantově-chemických metod poskytovala pro tuto molekulu výsledky s chybou více než  $1 \text{ Å}$  ve vazebné vzdálenosti a  $50 \%$  ve vazebné energii. Až velmi pokročilé metody poskytly uspokojivé výsledky (pokročilé znamená v teoretické chemii zároveň výpočetně náročné)<sup>6</sup>.

Postupem času (v průběhu 90. let) se ukázalo, že situace není tak beznadějná. Uvedl bych tři hlavní momenty, které vedly k nalezení východiska. První a asi nejdůležitější byl rozvoj a rozmach metod funkcionálu hustoty (metody DFT, density functional theory). Tyto metody, mající své kořeny ve 30. letech, prodělaly koncem 60. let svou renesanci a potvrzení jejich nesporného úspěchu při popisu elektronové struktury chemických sloučenin se dostavilo v roce 1998, kdy byl profesor Walter Kohn, jeden z průkopníků těchto metod, oceněn Nobelovou cenou. Přesněji řečeno, vývoj nových funkcionálů, které závisí nejen na elektronové hustotě, ale též na jejím gradientu (nelokální funkcionály)<sup>7,8</sup>, popřípadě konstrukce tzv. hybridních funkcionálů (podrobnosti budou detailněji probrány v následujících kapitolách) způsobil, že se tyto metody staly dnes asi používanějšími než klasické *ab initio* metody. Oblastí, kde našly velmi významné uplatnění, je právě kvantová chemie systémů s přechodnými kovy. Výhodou těchto metod (obzvláště pro přechodné kovy) je fakt, že poskytují výsledky na úrovni nejkročilejších metod kvantové chemie (CCSD(T), MR-CI) za výpočetní cenu srovnatelnou s jednodušší Hartreeho-Fockovou metodou.

Za druhé, nashromážděné množství experimentálních a teoretických poznatků vedlo ke zkušenosti, na co zaměřit svou pozornost při studiu systémů s přechodnými kovy, jaké ligandy mohou být použity jako modely složitých biomolekul, jak modelovat druhou (a vyšší) koordinační sféru, jakým způsobem rozličné ligandy ovlivňují chemické reakce a nakonec odhalilo i základní kritéria, která musí splňovat libovolný chemický model reakčního mechanismu metaloenzymů<sup>9</sup>. Mimo jiné se ukázalo, že výše uvedené příklady (atom Ni a molekula  $Cr_2$ ), jsou netypické jak pro bioanorganickou chemii, tak pro koordinační chemii celkově. Lze tedy úspěšně modelovat komplexy přechodných kovů, i když problémy ve výpočtu těchto dvou systémů zůstávají vyřešeny jen částečně. Většina kovů vystupujících v reakcích má totiž vysycené M-X vazby (narozdíl od atomu niklu, molekuly  $Cr_2$ , a dalších problematických systémů jako hydridů MH či oxidů MO), a elektronový stav kovu před reakcí a po reakci (nebo při srovnání síly interakce různých ligandů) zůstává v zásadě nezměněn. Tudíž, ač mohou mít metody DFT problémy při popisu štěpení nejnižších atomových hladin, pro reálné chemické systémy může být jejich přesnost více než uspokojivá.

Za třetí, asi málokdo by na počátku 90. let odhadl, jakým faktorem se znásobí výpočetní zdroje. Nabízím svůj strážlivý odhad, že za minulých 10 let poměr výkon/cena u výpočetní techniky vzrostl tisíckrát! To s sebou přináší obrovské možnosti pro kvantitu (množství a velikost systémů, které lze



Obr. 1. Základní schéma pracovního postupu v aplikované kvantové chemii

kvantově-chemickými prostředky zkoumat) a kvalitu (zvyšující se přesnost výpočtů) práce v teoretické a výpočetní chemii.

### 3. Obecná metodologie kvantově-chemických výpočtů s přihlédnutím k systémům obsahujícím přechodné kovy

Na obrázku 1 je znázorněno základní schéma tak, jak se s ním teoretičtí chemici setkávají při formulování svých projektů.

Prvním krokem je formulace problému a položení si otázek, které zpravidla mají kořeny v experimentální práci. Druhým krokem je vytvoření správného chemického modelu a výběr vhodné výpočetní metody. Chemický model se sestává z definice systémů, které v daném problému vystupují, jejich vzájemného vztahu, definici počátečních a okrajových podmínek, a konečně z definice fyzikálních veličin, které umožní formulování závěrů. Paralelně se provede výběr vhodné výpočetní metody tak, abychom v reálném čase dostali spolehlivé a co nejpřesnější výsledky. Je nutno poznamenat, že tento druhý krok (chemický model + výpočetní metoda) není zdaleka triviální a je v něm v podstatě skryto největší intelektuální úsilí v průběhu celého schématu. Ve třetím kroku se provede vlastní výpočet. Lze s jistotou říci, že 100 % dnes prováděných kvantově-chemických výpočtů se provádí na výkonných počítačích. Ve čtvrtém kroku se analyzují získané výsledky. Je celkem přirozené a běžné, že ani dobře zvolený chemický model a dostatečně přesná výpočetní metoda nemusí vést k jednoznačné odpovědi na řešený problém a je nutno provést například doplňkové experimentální měření. Celý proces problém (experiment) → teorie (výpočet) → vysvětlení se tak stává iterativním a víceetapovým.

Součástí chemického modelu je výběr fyzikálních veličin. Ty se dají rozdělit do tří skupin: kvantově-mechanické (týkající se vlastností mikrosvětla), statisticko-termodynamické (vlastnosti souboru částic, v limitě makroskopické veličiny), a pomocné veličiny.

*i) Kvantově-mechanické veličiny.* Nejdůležitějšími veličinami pro chemické aplikace, které se získají přímo z kvantově-chemického výpočtu, jsou energie izolovaného systému  $E_0$ , multipólové momenty (dipól  $\mu$ , kvadrupól, ...), a elektronová hustota  $\rho$ . Na rozdíl od druhých dvou veličin, nemá hodnota celkové energie  $E_0$  pro chemickou praxi podstatný význam. Důležitá je její změna při daném chemickém procesu, tedy  $\Delta E$ . Potom srovnání energie reaktantů a produktů dostaneme reakční energii  $\Delta E_R$ , která spoluurčuje termodynamickou stabi-

litu daných látek, srovnáním reaktantů (produktů) s aktivovaným komplexem (tranzitním stavem) poskytne aktivační energii  $\Delta E^\ddagger$ , která spoluurčuje rychlost dané reakce, rozdíl energie supersystému A...B a subsystémů A, B ( $\Delta E_{\text{int}} = E_{\text{AB}} - E_{\text{A}} - E_{\text{B}}$ ) poskytuje interakční energii dvou (slabě) interagujících systémů, atp. Je nutné si uvědomit, že celková elektronová energie běžných molekul se pohybuje v desítkách až stovkách atomových jednotek (hartree), zatímco její změny při chemických procesech jsou řádu desetin až setin těchto jednotek (což odpovídá jednotkám až stovkám kcal.mol<sup>-1</sup>). Z toho je patrné, jak přesný je sám o sobě kvantově-chemický výpočet. Dalšího zpřesnění se zpravidla dosáhne porovnáním relativních změn energií (výsledky se často označují  $\Delta\Delta E$ ), tedy porovnáním několika podobných procesů mezi sebou a zkoumáním trendů. Jako příklad lze uvést porovnání změn energií provádějících substituci jedné molekuly vody v koordinační sféře přechodného kovu za jinou funkční skupinu z vybrané série za účelem vyhodnocení jejich afinit ke studovanému kovu či jeho kationtu. Další veličinou, která má velký význam, je rovnovážná vzdálenost atomů v molekule (systému). Je definována jako vzdálenost mezi atomy při takové jejich konfiguraci, v níž energie systému nabývá svého minima. Její zařazení mezi kvantově-mechanické veličiny je sice poněkud sporné (poloha jako taková samozřejmě kvantově-mechanickou veličinou je), neboť drtivá většina kvantově-chemických výpočtů se provádí v Bornově-Oppenheimerově aproximaci, která přísně odděluje pohyb jader (atomů) od pohybu elektronů. Tudíž se řeší pouze elektronová Schrödingerova rovnice pro danou konfiguraci jader. Lze však samozřejmě měnit tuto konfiguraci jader a pomocí znalosti gradientu energie ji standardními numerickými metodami optimalizovat tak, abychom se dostali do energetického minima. Jelikož globální minimum (ač ho obecně nemusíme nalézt) je jednoznačně určeno, lze nakonec i rovnovážné vzdálenosti řadit do této kategorie veličin. Není potřeba připomínat, že znalost rovnovážných vzdáleností v molekule nám poskytuje strukturu molekuly, tedy zásadní fenomenologický poznatek. Je ovšem třeba mírné opatrnosti při porovnávání experimentálních a teoreticky vypočtených struktur. Opatrnost spočívá v přesné znalosti toho, jaká vzdálenost se v experimentu měří. Například metody rentgenové difrakce měří maximum elektronové hustoty, které obecně nemusí přesně souhlasit s polohou jádra atomu (nejzřetelnější je tato odchylka u atomů vodíku).

*ii) Statisticko-termodynamické veličiny.* Jelikož převážná většina experimentů a přírodních dějů se odehrává v makroskopickém měřítku, je potřeba přejít od veličin, které poskytuje

kvantová chemie, k termodynamickým veličinám. Potřebný aparát nám poskytuje statistická fyzika, speciálně pak statistická termodynamika. Předpisy pro odvození termodynamických veličin z mikroskopických charakteristik lze nalézt v základních učebnicích<sup>10</sup>. Proto pouze provedu jejich výčet. Mezi nejdůležitější patří vnitřní energie  $U$ , entalpie  $H$ , entropie  $S$ , volná energie  $F$ , která se za podmínek konstantního tlaku a teploty nazývá Gibbsova energie  $G$  (její změna určuje rovnovážné konstanty chemických procesů), a střední kinetická energie molekul  $\bar{E}_t$  (určující teplotu systému). V praxi se tyto veličiny odvozují v nejjednodušším případě z aproximace ideálního plynu (pro procesy v plynné fázi) či se zahrnutím solvatačních energií (pro procesy v kapalně fázi). Alternativně se k problému přistupuje řádným vzorkováním fázového prostoru buď molekulovou dynamikou<sup>11</sup> (MD), ať už s použitím potenciálu *ab initio* (Carova-Parrinellova metoda)<sup>12</sup>, či empirického potenciálu, anebo stochastickou metodou Monte Carlo<sup>11</sup> (MC). Opět se tak může dívat v plynné fázi či se zahrnutím rozpouštědla. V těchto metodách se molekuly rozpouštědla většinou zahrnují přímo a pomocí periodických okrajových podmínek (PBC, periodic boundary conditions) se pak studuje limitní chování odpovídající skutečnému systému obsahujícímu řádově  $10^{23}$  molekul.

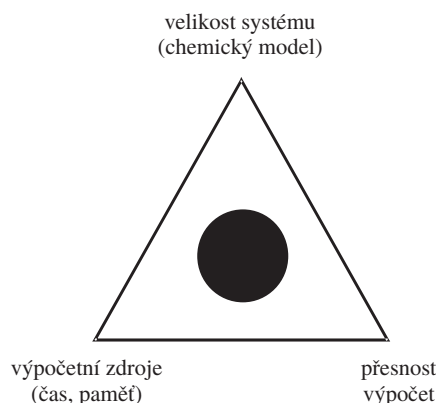
*iii) Pomocné veličiny.* Kvantově-chemický výpočet nám sice poskytuje velmi přesné hodnoty fyzikálních veličin, nicméně je většinou žádoucí interpretovat výsledky v chemicky srozumitelných pojmech, což nám zpětně umožňuje lepší porozumění problému, často i celé třídě problémů a možnost provádění kvalitativních odhadů pro chování příbuzných systémů. Mezi takové veličiny patří parciální náboj na daném atomu, elektronová hustota (populace) v daném orbitalu, orbitální energie, či přenos náboje mezi částmi systému při daném procesu. Zdrojem těchto informací bývají většinou tzv. populační analýzy, tedy matematické operace provedené na vlnové funkci zároveň s rozdělením systému na sektory (většinou atomy nebo jiné charakteristické části molekuly). Z neznámějších lze uvést Mullikenovu populační analýzu<sup>13</sup>, Weinholdovu analýzu<sup>14</sup> NBO (natural bond orbital) a Baderovu analýzu<sup>15</sup> AIM (atoms in molecule).

Po uvedení a rozboru standardního pracovního postupu teoretické a počítačové chemie se podrobněji zaměříme na vlastní výpočet a výpočetní metody. Základní otázkou, která se řeší při praktickém provádění kvantově-chemických výpočtů, je nalezení přijatelné rovnováhy v trojúhelníku znázorněném na obrázku 2. Jinými slovy, musí se nalézt kompromis mezi přijatým chemickým modelem (zpravidla přímo souvisejícím s velikostí systému a zahrnujícím typ výpočtu), přesností výpočtu (zvolená metoda a báze atomových orbitalů) a výpočetními zdroji (hlavně časem potřebným k provedení výpočtu).

Zabývejme se nejprve běžnými typy výpočtů, které se (nejen) v kvantové bioanorganické chemii provádějí a teprve poté přejdeme k jednotlivým metodám a diskutujeme vhodnost jejich použití.

Základními typy výpočtů jsou:

- i)* výpočet vlnové funkce (nebo elektronové hustoty v metodách DFT, viz níže) a energie základního stavu molekuly v dané konfiguraci jader,
- ii)* výpočet vlnové funkce, jejích derivací podle všech atomových souřadnic a následná optimalizace geometrie buď do minima (rovnovážné geometrie) nebo sedlového bodu,

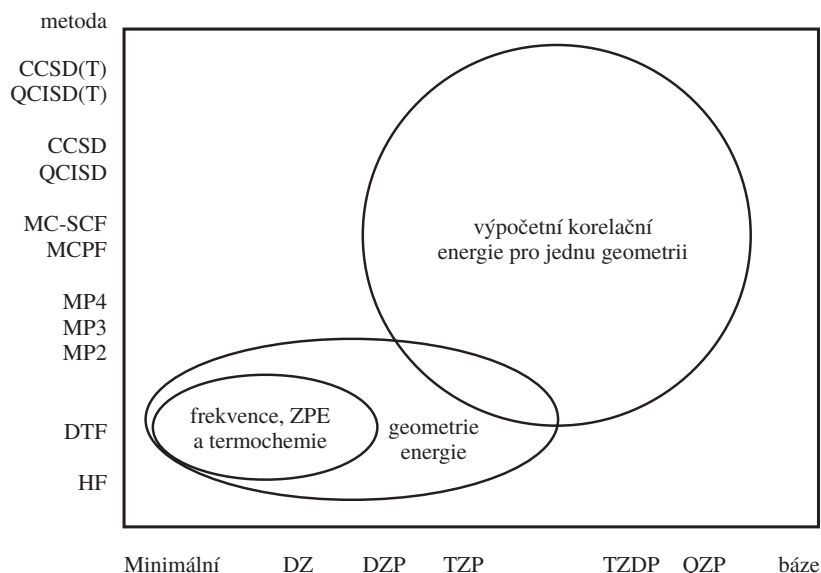


Obr. 2. Dilema kvantových chemiků spočívá v nalezení rovnováhy mezi velikostí studovaného systému (chemickým modelem), přesností výpočtu a výpočetními zdroji (procesorový čas, paměť); vrcholy trojúhelníku znamenají dosažení maximální hodnoty parametru, při řešení praktických problémů se většinou pohybujeme někde uprostřed

který pak odpovídá tranzitnímu stavu systému. Příslušná energetická bariéra pro tranzitní stav (aktivační energie) je úměrná logaritmu rychlostní konstanty pro danou reakci,

- iii)* výpočet druhých derivací vlnové funkce podle atomových souřadnic a provedení vibrační analýzy (výpočtu frekvencí a vlastních vektorů normálních módů molekuly), případně termochemické analýzy, tedy výpočtu entalpie, entropie, a volné energie podle základních vztahů statistické termodynamiky (prováděné většinou v aproximaci ideálního plynu),
- iv)* výpočet excitovaných stavů a intenzit přechodů mezi nimi, tedy simulace elektronových spekter,
- v)* výpočet solvatačních efektů, obecněji pak vlivu okolního prostředí, většinou v aproximaci polarizovatelného dielektrického kontinua (PCM, polarizable continuum method) nebo stíněného vodiče (COSMO, conductor-like screening model), tedy bez explicitního zahrnutí molekul rozpouštědla, resp. okolí.

Je zřejmé, že pro každý typ výpočtu je třeba zvlášť uvažovat o vhodné metodě a rozsahu výpočtu. Uvedu pro orientaci výpočetní náročnost jednotlivých typů výpočtů. Jestliže provedení jednoho cyklu SCF označíme časovou jednotkou 1, pak výpočet energie pro běžné systémy trvá 10–20 časových jednotek (což odpovídá počtu cyklů SCF nutných ke konvergenci této iterativní procedury), výpočet gradientů 4–5 jednotek, výpočet druhých derivací (vibračních frekvencí) přibližně 30 časových jednotek a procedura SCF se zahrnutím solvatačních efektů za použití modelu PCM (jinak též nazývaná metodou self-konzistentního reakčního pole, SCRFP) pak zvyšuje náročnost oproti výpočtu izolovaného systému přibližně pětikrát. Výpočet termochemických vlastností v aproximaci ideálního plynu, jsou-li již známy vibrační frekvence, je výpočetně téměř zadarmo. Co se týče bodu *iv)*, tedy elektronových spekter molekuly, většinou se provádí výpočet zvlášť pro každý elektronový stav, který nás zajímá, a to buď multikonfigurační SCF metodou nebo metodou konfigurační interakce, případně tzv. TD (time-dependent) metodami. Výpočet intenzit přecho-



Obr. 3. Přibližný graf použití jednotlivých metod pro různé typy výpočtů používaných pro studie systémů s přechodnými kovy

dů (tedy tranzitních momentů) z již známých vlnových funkcí je pak výpočetně nenáročný.

Těmito přibližnými kritérii by se měla řídit volba rozsahu výpočtu. Na obrázku 3 jsou pak znázorněny velmi orientačně oblasti použití jednotlivých typů metod pro systémy s přechodnými kovy. Na svislé ose jsou seřazeny metody podle rostoucí náročnosti. Pro doplnění je třeba uvést, že náročnost dané metody se zpravidla měří jako růst výpočetního času v závislosti na počtu bázevých funkcí ( $N_{BF}$ ), pro který lze formulovat velmi zjednodušený a ilustrativní vztah  $N_{BF} = \text{přesnost výpočtu} \times \text{počet elektronů v systému}$ . Hovoříme potom o metodách složitosti  $O(n^3)$ ,  $O(n^4)$ , atd. Vodorovnou osu tvoří báze atomových orbitalů (seřazené podle rostoucí velikosti).

Jelikož podrobný popis metod *ab initio* není náplní této práce, odkazujeme čtenáře též na učebnice kvantové chemie<sup>16</sup>.

#### 4. Metody funkcionálu elektronové hustoty (DFT, density functional theory)

Jak bylo několikrát zmíněno, v současnosti je většina výpočtů pro systémy obsahující přechodné kovy prováděna pomocí DFT metod (které mimochodem většina teoretických chemiků neřadí mezi metody *ab initio*). Jelikož tyto ještě nejsou běžnou součástí učebnic kvantové chemie, zmíníme se stručně o jejich fyzikální podstatě a uvedeme jako příklad tvar jednoho z nejvíce používaných funkcionálů.

Základem metod DFT je Hohenbergův-Kohnův teorem<sup>17,18</sup>

$$E_{el} = E[\rho_{el}] \quad (1)$$

který má původ v pracích Thomase<sup>19</sup>, Fermiho<sup>20</sup>, Diraca<sup>21</sup>, Wignera<sup>22</sup> a Slaterova<sup>23</sup> a říká, že energie základního stavu molekuly je jednoznačně definována elektronovou hustotou

$\rho$ , ačkoliv přesný vztah mezi nimi ( $E[\rho]$ , funkcionál elektronové hustoty) nemusí být znám. Dalším důležitým vztahem je obdoba variačního teoremu kvantové chemie<sup>24</sup>:

$$E[\rho_{trial}] \geq E[\rho_{exact}] \quad (2)$$

Tento teorem říká, že se k přesné energii systému (samozřejmě neznámé), která odpovídá přesné elektronové hustotě, můžeme blížit pouze shora. Celkovou energii  $n$ -elektronového systému lze bez aproximací zapsat<sup>17,18</sup> jako

$$E_{el} = -1/2 \sum_i \int \phi_i(r_1) \nabla^2 \phi_i(r_1) dr_1 + \sum_A \int \frac{Z_A}{|R_A - r_1|} \rho(r_1) dr_1 + 1/2 \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 + E_{XC} \quad (3)$$

První člen v rovnici (3) je kinetická energie  $n$  neinteragujících elektronů s elektronovou hustotou  $\rho(r_1) = \sum_i \phi_i(r_1) \phi_i(r_2)$ , druhý člen je potenciální energie elektron-jádro a třetí člen popisuje repulsní coulombickou interakci mezi elektronovými hustotami  $\rho(r_1)$  a  $\rho(r_2)$ . Poslední člen obsahuje výměnně-korelační energii  $E_{XC}$ .

Známe-li funkcionál  $E_{XC}$ , resp.  $V_{XC}[\rho] = \delta E_{XC}[\rho]/\delta \rho$ , lze iterativně řešit soustavu rovnic, která vznikne přepsáním vztahu (3) a nazývá se soustava Kohnových-Shamových rovnic<sup>25</sup>. Ta je základem implementací metod DFT.

$$\left[ -1/2 \nabla^2 + \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r_1|} + \int \frac{\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_2 + V_{XC} \right] \phi_i(r_1) = \hat{h}_{KS} \phi_i(r_1) = \epsilon_i \phi_i(r_1) \quad (4)$$

Řešením jsou soustava jednoelektronových Kohnových-Shamových orbitalů  $\{\phi_i(r_i); i = 1, \dots, n\}$ , jím příslušející orbitální energie, celková elektronová hustota a celková energie vypočtená dle rovnice (3). Formální matematická podobnost Kohnových-Shamových rovnic s Hartreeho-Fockovými rovnicemi vede i k podobnosti implementací obou metod. Dnes je nejrozšířenější MO-LCAO přístup, tedy vyjádření hledaných Kohnových-Shamových orbitalů jako lineární kombinace atomových orbitalů, přesněji báze funkcí, a převedení analytického problému na algebraický. Tím je nejen možno využít již hotových numerických a programových procedur, ale též tabelovaných standardních bází atomových orbitalů a relativistických pseudopotenciálů (ECP). Ve srovnání s metodou HF je zde navíc pouze nutnost v každé iteraci vypočítat výměně-korelační funkcionál  $V_{XC}$ , což se provede numerickou integrací na zvolené síti bodů (gridu). Tato operace pouze lineárně zvyšuje náročnost výpočtu, tedy výpočet DFT je o něco málo náročnější než výpočet pomocí metody HF.

Základním problémem DFT metod zůstává neznalost přesného tvaru  $E_{XC} = E_{XC}[\rho]$ . Tvarem tohoto funkcionálu se zároveň jednotlivé třídy DFT metod od sebe liší. Nejstarší navržené funkcionály<sup>23,26,27</sup> závisely pouze na elektronové hustotě a jsou souhrnně nazývány jako LDA metody (LDA, local density approximation). Další třídou jsou funkcionály, které závisí též na gradientu elektronové hustoty a nazývají se nelokální<sup>7,28,29</sup>. Dnes nejspěšnějšími jsou tzv. hybridní funkcionály, které pomocí empirických parametrů (koeficientů) kombinují několik známých funkcionálů. Neznámé koeficienty se pak určí ze známých a velmi přesných termochemických dat. Tyto funkcionály mají překvapivou a žádanou vlastnost, a tou je, že poskytují velmi přesné výsledky pro téměř všechny chemické systémy, a nejen pro třídu látek, z nichž byly odvozeny parametry. Příkladem je velmi rozšířený funkcionál B3LYP (cit.<sup>30</sup>), který má tvar

$$F^{B3LYP} = (1-A)F_x^{Slater} + AF_x^{HF} + BF_x^{Becke} + CF_c^{LYP} + (1-C)F_c^{VWN} \quad (5)$$

kde  $F_x^{Slater}$  je výměnný Slaterův funkcionál,  $F_x^{HF}$  je výměnná energie z Hartreeho-Fockovy metody,  $F_x^{Becke}$  výměnný Beckeho funkcionál<sup>7</sup>,  $F_c^{LYP}$  a  $F_c^{VWN}$  jsou korelační funkcionály Leeho, Yanga a Parra<sup>28</sup> a Voska, Wilka a Nusaira<sup>29</sup>. Jako příklad jeho přesnosti lze použít rozsáhlý test na standardní množině 55 malých molekul první a druhé řady atomů<sup>31</sup> (G2 benchmark test<sup>32</sup>). Pro atomizační energie, což je jeden z nejpřesnějších testů pro kvantově-chemické metody, činila střední odchylka metody B3LYP od experimentu pouhé 2,2 kcal.mol<sup>-1</sup> a maximální odchylka 8,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. Co se týče přechodných kovů, systematické teoretické studie byly provedeny na systémech MR<sup>+</sup> (cit.<sup>33,34</sup>) (M je z první řady přechodných kovů a R je H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, nebo OH). Rozdíl mezi B3LYP metodou a experimentálními hodnotami<sup>35</sup> činil pro vazebné energie M-R 3,6 až 5,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. Pro vazebné energie MCO všech vazeb Fe(CO)<sub>5</sub><sup>+</sup> a Ni(CO)<sub>4</sub> a vazebnou energii odštěpení prvního CO u triády Cr, Mn, W v M(CO)<sub>6</sub> byl průměrný rozdíl mezi B3LYP (cit.<sup>33,36,37</sup>) a experimentem<sup>38-41</sup> pouhých 2,6 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Oblastí, kde metody DFT mohou fungovat méně spolehlivě, je oblast slabých mezimolekulových interakcí. Problém je patrně v neschopnosti DFT metod uspokojivě popsat disperzní energii (závislejší na  $r^{-6}$ , kde  $r$  je mezisystémová vzdálenost), která hraje důležitou roli například při tzv. patrových interakcích párů DNA a RNA bází<sup>42</sup>. Zdá se však, že nejnovější funkcionály (např. HCTH (cit.<sup>43</sup>), B97 (cit.<sup>44</sup>)), vykazující příznivé vlastnosti pro interakce dalekého dosahu, vylepší chování DFT i pro tento typ problémů. Kromě těchto nelokálních funkcionálů byly též v minulých třech letech vyvinuty funkcionály, které závisí na laplacianu (druhé derivaci) elektronové hustoty<sup>45,46</sup>. Jejich implementace je v raných stádiích, takže ještě není možné odhadnout jejich přesnost, ale očekává se, že by mohly překonat jejich dosud známé a používané protějšky.

Jelikož metody DFT jsou, jako většina kvantově-chemických metod, ve své podstatě (přesněji řečeno v používané implementaci) jednokonfigurační, je jejich použití pro výpočet excitovaných stavů molekul, které jsou většinou lineární kombinací několika elektronových konfigurací, diskutabilní. Zdá se nadějně, že v budoucnu by i tento problém mohl být odstraněn. Görling<sup>47,48</sup> totiž ve svých pracích rozpracovává teorii, která významně zobecňuje Kohnovy-Shamovy rovnice, a podle prvních výpočtů se zdá, že by mohla být vhodná pro výpočet excitovaných stavů. Stále se však jeví jako jistější a vhodnější používat pro výpočet excitovaných stavů multi-konfigurační metody CAS-SCF (cit.<sup>49-51</sup>) (complete active space self-consistent field) či její pokročilejší verzi CASPT2 (cit.<sup>52</sup>) zahrnující dynamickou korelační energii pocházející od valenčních elektronů pomocí poruchové metody. Zde je klíčovým momentem volba aktivního prostoru a aktivních orbitalů, z nichž se jednotlivé elektronové konfigurace tvoří.

Je nutno přidat poznámku, že CAS-SCF a CASPT2 metody nejsou zdaleka tak jednoduché a přímočaré jako většina ostatních metod (je tím míněno většina ostatních metod při dnešním stavu programového vybavení a důrazu, který je v programech kladen na uživatelsky příjemné prostředí) a jejich používání vyžaduje hluboké porozumění kvantové chemii, prostředky pro grafické znázornění molekulových orbitalů, chemickou intuici a v neposlední řadě (ač to zní v matematickém kontextu paradoxně) i štěstí.

## 5. Zahrnutí vlivu okolního prostředí do kvantově-chemického výpočtu

Kromě vývoje v metodách *ab initio* a DFT probíhá paralelně rozvoj metod, které zahrnují do výpočtu vliv okolního prostředí (rozpuštědla, proteinu v okolí vazebného místa kovu, atp.). Tyto se dají zhruba rozdělit na dva směry. Jeden tvoří dielektrické metody, ve kterých je vliv okolního prostředí o relativní permitivitě  $\epsilon_r$  reprezentován parciálními náboji na povrchu studovaného systému nebo Langevinovými dipóly<sup>53</sup> rovnoměrně umístěnými v prostoru kolem molekuly. Tyto zpětně vstupují do iterativního procesu řešení daného kvantově-mechanického problému (tedy např. Hartreeho-Fockových či Kohnových-Shamových rovnic), avšak zároveň musí samozřejmě splňovat okrajové podmínky plynoucí ze základních rovnic klasické elektrodynamiky. Mezi nejpoužívanější z těchto metod patří metody PCM (cit.<sup>54</sup>) (polarizable dielectric continuum methods) či metoda COSMO (cit.<sup>55</sup>) (conductor-

-like screening model), i když jejich použití pro systémy obsahující ionty přechodných kovů je poněkud diskutabilní. Druhým směrem jsou takzvané metody QM/MM (cit.<sup>36</sup>), kde se studovaný systém rozdělí na několik částí. Toto dělení je dáno víceméně chemickou intuicí. První část, která se řeší pomocí kvantově-chemických metod (QM část) je tvořena tou částí systému, která náleží k jádru studovaného procesu, tedy například přechodný kov s jeho koordinační sférou. Další částí je pak zbytek studovaného systému, a ten je obvykle popsán rovnicemi molekulové mechaniky (odtud MM). Jednoduché vazby, které procházejí hranicí těchto dvou částí, jsou v části QM uměle ukončeny vodíkovými atomy nebo atomy halogenů s hmotností odpovídající příslušným atomům v systému. Nevýhodou těchto metod je jistá libovůle v dělení systému a též fakt, že vazby, kterými prochází dělicí čára, by měly být oblastí, kde nedochází k velkým změnám v elektronových hustotách mezi podsystémem QM a celým systémem (byli-li bychom schopni tyto hustoty pro celý systém spočítat). Nicméně jak dielektrické metody, tak metody QM/MM se mohutně vyvíjejí a lze očekávat, že za nedlouhou dobu se získá potřebná zkušenost, týkající se zahrnutí vlivu okolí do kvantově-chemického výpočtu.

## 6. Stručný přehled nejčastěji používaných kvantově-chemických programů

Vzhledem ke složitosti a časové náročnosti implementace (programování) kvantově-chemických úloh dnes většina teoretických chemiků používá dostupné programové balíky. Mezi nejrozšířenější patří *Gaussian 98*, který v sobě obsahuje i metody DFT; GAMESS, který je velmi vhodný na metody konfigurační interakce a multireferenční metody; MOLPRO, který lze doporučit na velmi pokročilé výpočty molekulových energií (např. metodou vázaných klastrů); TURBOMOLE, obsahující mnoho procedur, které za jistých fyzikálních a numerických aproximací významně urychlují výpočet; ACES-II, který je rovněž orientován na pokročilé metody a výpočty NMR parametrů. Jelikož, jak bylo výše uvedeno, převážná většina úloh pro systémy s přechodnými kovy se počítá na úrovni DFT, výčet (zajisté neúplný) zakončím třemi programy specializovanými na tuto metodu: Dmol, deMon, ADF. Čtenáři se zájmem o (téměř) kompletní seznam dostupných programových balíčků lze odkázat na internetové stránky, např. [www.qcpe.indiana.edu](http://www.qcpe.indiana.edu) (Quantum Chemistry Program Exchange).

## 7. Závěr

Cílem tohoto metodicky zaměřeného referátu bylo shrnutí problémů, které se vyskytují při kvantově-chemických výpočtech systémů obsahujících přechodné kovy, a které je činí výrazně obtížnějšími ve srovnání s výpočty prováděnými pro běžné molekuly. Ve větších detailech pak byla rozebrána třída metod DFT, které dnes patří k nejpoužívanějším, nastíněny možnosti zahrnutí vlivu okolí do kvantově-chemických výpočtů a uvedeny nejznámější kvantově-chemické programy. Tyto informace by měly být nezbytným podkladem referátu zaměřeného na vlastní výsledky kvantově-chemických výpočtů systémů s přechodnými kovy, který by měl na tento článek volně navazovat.

*Autor děkuje za podporu projektu LN00A032 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (Výzkumné centrum komplexních molekulových systémů a biomolekul) a grantům 203/01/0832 (GA ČR) a A4055103/01 (GA AV ČR). RNDr. Zdeňku Havlasovi, CSc. pak děkuji za pečlivé přečtení rukopisu.*

## LITERATURA

1. Sigel H. (ed.): *Metal Ions in Biological Systems*. Marcel Dekker, New York 1974.
2. Spiro T. G. (ed.): *Metal Ions in Biology*. Wiley Interscience, New York 1980.
3. Fraústo da Silva J. J. R., Williams R. J. P.: *The Biological Chemistry of Elements*. Clarendon Press, Oxford 1993.
4. Čársky P., Urban M.: *Ab initio výpočty v chemii*. SNTL, Praha 1983.
5. Bauschlicher C. W., Jr., Siegbahn P., Petterson L. G. M.: *Theor. Chim. Acta* 74, 479 (1988).
6. Goodgame M. M., Goddard W. A.: *J. Phys. Chem.* 85, 215 (1981).
7. Becke A. D.: *Phys. Rev. A* 38, 3098 (1988).
8. Becke A. D.: *J. Chem. Phys.* 96, 2155 (1992).
9. Siegbahn P. E. M., Blomberg M. R. A.: *Chem. Rev.* 100, 421 (2000).
10. Hill T. L.: *Statistical Mechanics*. McGraw-Hill, New York 1956.
11. Brooks III C. L., Karplus M., Pettit B. M.: *Proteins, A Theoretical Perspective, Dynamics, Structure, and Thermodynamics*, sv. 71. Wiley, New York 1988.
12. Car R., Parrinello M.: *Phys. Rev. Lett.* 55, 2471 (1985).
13. Mulliken R. S.: *J. Chem. Phys.* 23, 1833 (1955).
14. Reed A. E., Curtiss L. A., Weinhold F.: *Chem. Rev.* 88, 899 (1988).
15. Bader R. W. F.: *Acc. Chem. Res.* 18, 9 (1985).
16. Szabo A., Ostlund N. S.: *Modern Quantum Chemistry*. McGraw-Hill, New York 1989.
17. Hohenberg P., Kohn W.: *Phys. Rev. B* 136, 864 (1964).
18. Levy M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 76, 6062 (1979).
19. Thomas L. H.: *Proc. Cambridge Philos. Soc.* 23, 542 (1927).
20. Fermi E.: *Z. Phys.* 48, 73 (1928).
21. Dirac P. A. M.: *Proc. Cambridge Philos. Soc.* 26, 376 (1930).
22. Wigner E. P.: *Phys. Rev.* 46, 1002 (1934).
23. Slater J. C.: *Phys. Rev.* 81, 385 (1951).
24. Parr R. G., Yang W.: *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, New York 1989.
25. Kohn W., Sham L. J.: *Phys. Rev. A* 140, 1133 (1965).
26. Schwarz K.: *Phys. Rev. B* 5, 2466 (1972).
27. Gopinathan M. S., Whitehead M. A.: *Phys. Rev. A* 14, 1 (1976).
28. Lee C., Yang W., Parr R. G.: *Phys. Rev. B* 37, 785 (1988).
29. Vosko S. H., Wilk L., Nusair M.: *Can. J. Phys.* 58, 1200 (1980).
30. Becke A. D.: *J. Chem. Phys.* 98, 5648 (1993).
31. Bauschlicher C. W., Jr., Ricca A., Partridge H., Langhoff S. R., v knize: *Recent Advances in Density Functional Methods, Part 2* (Chong D. P., ed.), str. 165. World Scientific Publishing Co., Singapore 1997.
32. Curtiss L. A., Raghavachari K., Trucks G. W., Pople J. A.: *J. Chem. Phys.* 94, 7221 (1991).

33. Blomberg M. R. A., Siegbahn P. E. M., Svensson M.: *J. Chem. Phys.* 104, 9546 (1996).
34. Ricca A., Bauschlicher C. W., Jr.: *J. Phys. Chem. A* 101, 8949 (1997).
35. Armentrout P. B., Kickel L., v knize: *Organometallic Ion Chemistry* (Freiser B. S., ed.), str. 1. Kluwer, Dordrecht 1995.
36. Ricca A., Bauschlicher C. W., Jr.: *J. Phys. Chem.* 98, 12899 (1994).
37. Koch W., Hertwig R. H., v knize: *Encyclopedia of Computational Chemistry* (Schleyer P. v. R., Allinger N. R., Clark T., Gasteiger J., Kollman P. A., Schaefer H. F., Schreiner P. R., ed.), str. 689. Wiley, Chichester 1998.
38. Distefano G.: *J. Res. Natl. Bur. Stand. A* 74, 233 (1970).
39. Halle L. F., Armentrout P. B., Beauchamp J. L.: *Organometallics* 1, 963 (1982).
40. Sunderlin L. S., Wang D., Squires R. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 114, 2788 (1992).
41. Lewis K. E., Golden D. M., Smith G. P.: *J. Am. Chem. Soc.* 106, 3905 (1984).
42. Hobza P., Šponer J.: *Chem. Rev.* 99, 3247 (1999).
43. Hamprecht F. A., Cohen A. J., Tozer D. J., Handy N. C.: *J. Chem. Phys.* 109, 6264 (1998).
44. Becke A. D.: *J. Chem. Phys.* 107, 8554 (1997).
45. Becke A. D.: *J. Chem. Phys.* 109, 2092 (1998).
46. Becke A. D.: *J. Comput. Chem.* 20, 63 (1999).
47. Moukara M., Städele M., Majewski J. A., Vogl P., Görling A.: *Phys. Rev. A* 59, 3359 (1999).
48. Görling A.: *Phys. Rev. Lett.* 83, 5459 (1999).
49. Dalgaard E., Jørgensen P.: *J. Chem. Phys.* 69, 3833 (1978).
50. Hegarty D., Robb M. A.: *Mol. Phys.* 38, 1795 (1979).
51. Siegbahn P. E. M., Almlöf J., Heiberg A., Roos B. O.: *J. Chem. Phys.* 74, 2384 (1981).
52. Roos B. O., Andersson K., Fülšcher M. P., Malmqvist P.-Å., Serrano-Andrés L., Pierloot K., Merchán M., v knize: *Advances in Chemical Physics: New Methods in Computational Quantum Mechanics* (Prigogine I., Rice S. A., ed.), sv. XCIII, str. 219. Wiley, New York 1996.
53. Florian J., Warshel A.: *J. Phys. Chem. B* 101, 5583 (1997).
54. Tomasi J., Persico M.: *Chem. Rev.* 94, 2027 (1994).
55. Klamt A.: *J. Phys. Chem.* 99, 2224 (1995).
56. Åqvist J., Warshel A.: *Chem. Rev.* 93, 2523 (1993).

**L. Rulíšek** (*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague; Research Centre for Complex Molecular Systems and Biomolecules, Prague*): **Methods of Quantum-Chemical Calculations of Transition-Metal-Containing Systems**

The role of transition metals (TM) and their ions in the structure and function of many biologically important systems is fundamental and are indispensable. Therefore, it is challenging to explain the underlying concepts with the tools of quantum chemistry. In this article, we present a concise review on the problems encountered in theoretical studies of TM systems and the methodology of their quantum-chemical calculations. Particularly, modern and popular density functional theory (DFT) methods are presented and discussed in more details. Since most chemical and biochemical processes occur in the surrounding environment (e.g., solution, protein bulk), the techniques dealing with its incorporation into the quantum chemical calculations are mentioned as well. In the end, several quantum chemical programs are listed.