

**Kopplung von mechanischer und chemischer Energie: Protonenaffinität als Funktion einer äußeren Kraft***Martin K. Beyer\**

Die Protonenaffinität eines Moleküls als Funktion einer äußeren mechanischen Kraft wird als eine neue thermochemische Größe definiert. Um ihre Anwendbarkeit als chemisches Konzept zu überprüfen, wird sie mithilfe von Dichtefunktionalrechnungen für Dimethylether in der Gasphase berechnet.

In experimentellen Studien wurde die mechanische Kraft gemessen, die zum Reißen einer kovalenten Bindung führt.<sup>[1–3]</sup> Theoretische Arbeiten haben die experimentellen Ergebnisse bestätigt.<sup>[1,4–6]</sup> Dynamische Kraftspektroskopie wurde von Evans, Grubmüller, Schulten und Mitarbeitern theoretisch beschrieben.<sup>[7]</sup> Ein neueres Beispiel für Mechanochemie ist die mechanisch induzierte Isomerisierung von Thiolat-Gold-Clustern.<sup>[8]</sup> Es ist durchaus vorstellbar, dass die Anwendung einer äußeren Kraft neben dem einfachen homolytischen Bindungsbruch auch den Verlauf und die Produkte komplexerer chemischer Reaktionen mit mehreren Reaktanten beeinflussen kann. Aktah und Frank haben in einer jüngeren Studie gezeigt, dass Etherbindungen unter mechanischer Spannung in wässriger Lösung heterolytisch gespalten werden.<sup>[5b]</sup> Der erste Reaktionsschritt ist häufig die Bindung eines angreifenden Moleküls an eine reaktive Stelle. Mit einem allgemeinen Konzept, das den Einfluss einer mechanischen Belastung auf diese Bindung beschreibt, ließe sich besser verstehen, wie mechanische Kräfte kovalente Bindungen aktivieren und chemische Reaktionen begünstigen oder behindern. Aus einem ganz neuen Blickwinkel könnten wir Informationen über Phänomene gewinnen, die vom Materialverschleiß unter mechanischer Langzeitbelastung bis hin zu den Mechanismen supramolekularer Katalysatoren und Enzyme reichen.

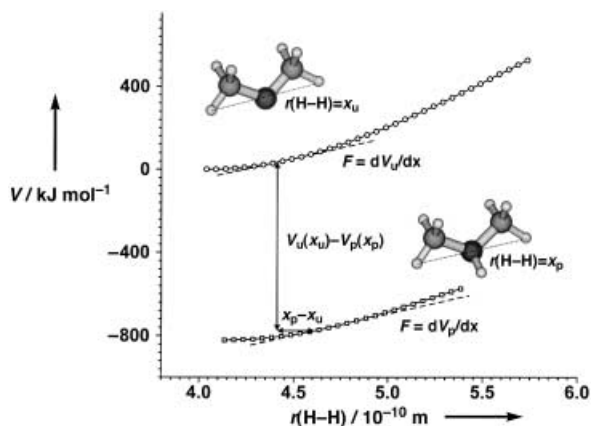
Gegeben seien zwei Potentialfunktionen  $V_u$  und  $V_p$  eines Moleküls in seiner unprotonierten bzw. protonierten Form. Eine äußere Kraft  $F$  streckt das unprotonierte Molekül auf eine Länge  $x_u$ , die durch  $dV_u(x_u)/dx = F$  definiert ist. Bei dieser Dehnung entspricht der negative Gradient des Potentials, d.h. die Kraft, die durch das gestreckte Molekül ausgeübt wird, exakt der äußeren Kraft. Sobald ein Proton gebunden wird, nimmt das Molekül die neue Länge  $x_p$  an, wobei  $dV_p(x_p)/dx = F$  gilt. Eine positive äußere Kraft  $F$  bedeutet in dieser Definition eine Streckung. Die bei der Bindung frei werdende Energie besteht aus der Differenz der Potentialenergien und der mechanischen Arbeit, die bei der

[\*] Dr. M. K. Beyer  
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie  
Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-289-13416  
E-mail: beyers@ch.tum.de

Geometrieänderung geleistet wird. Dies definiert die Protonenaffinität ( $PA$ ) als Funktion einer äußeren mechanischen Kraft  $F$  [Gl. (1)].

$$PA(F) = -[V_p(x_p) - V_u(x_u)] + (x_p - x_u)F \quad (1)$$

Das erste Minuszeichen in Gleichung (1) ist nötig, weil die Potentiale negativ sind, während die Protonenaffinität als positiver Wert definiert ist. Abbildung 1 verdeutlicht die Bedeutung dieser Gleichung, wobei Dimethylether als ein



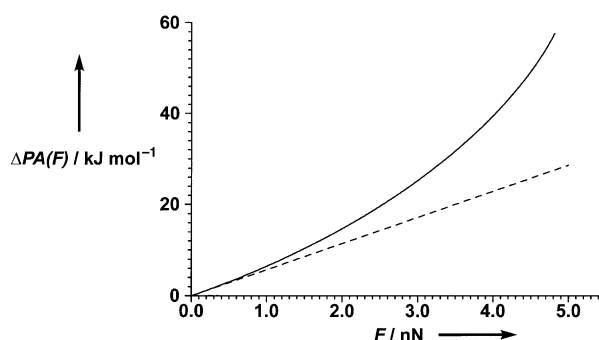
**Abbildung 1.** COGEF-Potentiale für Dimethylether ( $V_u$ , offene Kreise) und protonierten Dimethylether ( $V_p$ , offene Quadrate). Wird eine äußere Kraft  $F$  ausgeübt, werden die unprotonierten und protonierten Moleküle auf Abstände von  $r(\text{H-H}) = x_u$  bzw.  $r(\text{H-H}) = x_p$  verlängert. Die Protonenaffinität als Funktion der Kraft besteht aus der Potentialdifferenz  $V_p(x_p) - V_u(x_u)$  und der mechanischen Arbeit, die von der Kraft  $F$  über eine Strecke  $(x_p - x_u)$  geleistet wird.

einfaches Modellsystem gewählt wurde. COGEF-Potentiale<sup>[4]</sup> (COGEF = constrained geometry simulates external force) von Dimethylether in seiner unprotonierten und protonierten Form werden als  $V_u$  bzw.  $V_p$  verwendet, die mit Gaussian 98<sup>[9]</sup> in der bereits beschriebenen Weise berechnet wurden.<sup>[4]</sup>  $PA(F)$  besteht aus einem chemischen Beitrag, der Differenz der Potentialfunktionen ( $V_u - V_p$ ), und einem rein mechanischen Beitrag, der Kraft, die über die Längenänderung ( $x_p - x_u$ ) wirkt. Dieser mechanische Beitrag wird von der Umgebung geliefert, z. B. durch die vom Ausleger (Cantilever) eines Kraftmikroskops (AFM) ausgeübte Kraft.

Die numerischen COGEF-Potentiale werden durch Polynome 4. Grades angenähert. Damit kann  $PA(F)$  für Dimethylether nach Gleichung (1) berechnet werden. Es ist jedoch aufschlussreicher, die Kraft-induzierte Veränderung der Protonenaffinität,  $\Delta PA(F)$ , zu berechnen [Gl. (2)]:

$$\Delta PA(F) = PA(F) - PA(0) \quad (2)$$

Das Ergebnis ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Für kleine Werte von  $F$  ist die Funktion annähernd linear. In diesem Bereich dominiert der Beitrag  $(x_p - x_u)F$ , der in guter Näherung der Längendifferenz zwischen dem protonierten und dem nichtprotonierten ungestreckten Molekül ( $x_{p,0} - x_{u,0}$ ) multipliziert mit der anliegenden Kraft entspricht. Das liegt



**Abbildung 2.** Kraft-induzierte Änderung der Protonenaffinität ( $\Delta PA(F)$ , durchgezogene Linie) von Dimethylether. In der Näherung kleiner Kräfte ist die mechanische Arbeit,  $\Delta PA(F)_{LF} = (x_{p,0} - x_{u,0})F$  (gestrichelte Linie), eine ausgezeichnete Näherung. Bei größeren Kräften gewinnt die Schwächung der Bindungen durch die Protonierung an Bedeutung. Die gleiche Kraft dehnt das protonierte Molekül mehr als das unprotonierte. Wirken beide Effekte zusammen, die Schwächung der Bindung und die Verlängerung des Moleküls bei der Protonierung, so führt dies zu einem enormen Anstieg der Protonenaffinität von bis zu  $60 \text{ kJ mol}^{-1}$  unter dem Einfluss einer äußeren Kraft.

einfach daran, dass kleine Kräfte nicht zu signifikanten Geometrieänderungen führen. Der Hauptbeitrag ist die Längenänderung, die durch die Protonierung verursacht wird. In der Näherung kleiner Kräfte (low-force limit) wird die Kraft-induzierte Änderung der Protonenaffinität,  $\Delta PA(F)_{LF}$ , durch Gleichung 3 beschrieben.

$$\Delta PA(F)_{LF} = (x_{p,0} - x_{u,0})F \quad (3)$$

Gleichung (3) drückt mathematisch aus, dass die Protonenaffinität kraftabhängig ist, selbst wenn die Kraft zu klein ist, um eine Geometrieänderung im Molekül zu bewirken. Kräfte von wenigen 100 pN sind tatsächlich in Makromolekülen wie Enzymen vorhanden.<sup>[10,11]</sup> Aus Abbildung 2 geht hervor, dass Gleichung (3) bis 500 pN gültig ist, was den gesamten Bereich der entropischen Kräfte und der durch die Tertiärstruktur eines Makromoleküls induzierten Kräfte abdeckt. Sobald die Änderung der Protonenaffinität im Bereich von  $kT$  liegt, wird sie wahrscheinlich die Geschwindigkeit einer Reaktion beeinflussen, die durch den Angriff des Protons ausgelöst wurde, oder eine Änderung der Gleichgewichtskonstanten bewirken. Bei Raumtemperatur beträgt  $kT = 2.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , ein Wert, der im Fall von Dimethylether bei einer Kraft von  $F = 420 \text{ pN}$  erreicht wird.

Weiterhin folgt aus Gleichung (3) direkt, dass in der Näherung kleiner Kräfte die Änderung der Protonenaffinität proportional zur Geometrieänderung bei der Protonierung ist. Bei Dimethylether ist die Längenzunahme hauptsächlich auf eine Aufweitung des COC-Bindungswinkels zurückzuführen. Es ist offensichtlich, dass der Effekt größer wird, wenn sich die Bindungsordnung bei der Protonierung ändert. Um eine Änderung der Protonenaffinität um  $kT$  mit einer Kraft von 200 pN zu erreichen, ist laut Gleichung (3) eine Längenzunahme von nur  $0.2 \text{ \AA}$  erforderlich.

Aus dem Gesagten lässt sich leicht ein mechanochemischer Aspekt der Enzymkatalyse ableiten: Bei der Bindung des ersten Substrats wird das Enzym deformiert. Statt als

Wärme zu dissipieren und verlorenzugehen, wird ein Teil der Substratbindungsenergie als mechanische Energie im Enzym gespeichert, genau wie mechanische Energie in einer deformierten Feder gespeichert wird. Die Bindung des zweiten Substrats, z. B. eines Protons, wird durch die Freisetzung der gespeicherten mechanischen Energie begünstigt. Die Gleichungen (1) und (3) können zur Quantifizierung dieses Effektes herangezogen werden. Die Deformation eines Enzyms wird eher durch eine Hyperfläche der Gibbs-Enthalpie  $G$  denn des Potentials  $V$  beschrieben. Diese Hyperfläche erzeugt aber gerade die Kraft  $F$ . Mit dem vorgeschlagenen Konzept wird der Einfluss der komplexen, multidimensionalen Hyperfläche der Gibbs-Enthalpie durch die mechanische Kraft beschrieben, die sie auf das Substrat ausübt.

Bei stärkeren Kräften spielt die Schwächung der Bindungen durch die Protonierung eine größere Rolle: Das protonierte Molekül wird stärker gestreckt als das unprotonierte, was zu einer Abweichung von dem anfangs linearen Verhalten führt. Die Gasphasen-Protonenaffinität ändert sich um mehr als  $60 \text{ kJ mol}^{-1}$ , bis die maximale Kraft erreicht ist, die durch die maximale Steigung von  $V_p$  gegeben ist. An diesem Punkt bricht das Molekül unweigerlich. Der Bruch einer Bindung bedeutet mathematisch, dass die Bindungslänge gegen unendlich geht ( $x_p \rightarrow \infty$ ), während das nichtprotonierte Molekül noch intakt ist. In diesem Fall ist  $V_u(x_u)$  konstant, wie auch  $F$  und  $x_u$  in Gleichung (1).  $V_p(x_p)$  geht gegen die Energie der vollständig relaxierten Fragmente des Modellmoleküls, was wiederum ein konstanter Wert ist. Für  $x_p \rightarrow \infty$  folgt dann aus Gleichung (1):  $PA(F) \rightarrow \infty$ .

Chemisch bedeutet  $PA(F) \rightarrow \infty$ , dass die Streckung eines unprotonierten Moleküls in einem protischen Lösungsmittel unweigerlich zur Protonierung führt, gefolgt vom Bruch der Bindung, sobald die Kraft erreicht ist, bei der das protonierte Molekül bricht. Die Anwendung einer mechanischen Kraft aktiviert somit die Protonierungsstelle und erzwingt die Protonierung: Das Proton wird aus dem Lösungsmittel gezogen, wie es in den Quantenmoleküldynamik-Simulationen von Aktah und Frank beobachtet wurde.<sup>[5b]</sup> Gleichung (1) liefert eine konzeptionelle Erklärung dieses Verhaltens.

Bisher wurde der Einfluss einer äußeren Kraft auf chemische Reaktionen zumeist als Ausübung von geometrischen Zwängen auf die Reaktanten betrachtet. Die Definition thermochemischer Größen wie der Protonenaffinität als Funktion der Kraft liefert eine quantitative und gleichzeitig intuitive Beschreibung für die Kopplung von mechanischer und chemischer Energie. Natürlich gilt die Definition in Gleichung (1) auch für Elektronenaffinitäten und für Bindungsenergien größerer angreifender Moleküle als Funktion der mechanischen Kraft. Die Ergebnisse in der Näherung kleiner Kräfte lassen darauf schließen, dass mechanische Kräfte bereits dann das energetische Profil einer Reaktion ändern, wenn sie zu klein sind, um eine signifikante Geometrieänderung zu verursachen.

Eingegangen am 25. April 2003 [Z51748]

**Stichwörter:** Enzyme · Hydrolyse · Mechanochemie · Protonierung · Theoretische Chemie

- [1] M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **1999**, 283, 1727–1730.
- [2] T. Wang, A. Ikai, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1999**, 38, 3912–3917.
- [3] L. Garnier, B. Gauthier-Manuel, E. W. van der Vegte, J. Snijders, G. J. Hadzioannou, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 2497–2503.
- [4] M. K. Beyer, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 7307–7312.
- [5] a) U. F. Rohrig, I. Frank, *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 8670–8674; b) D. Aktah, I. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3402–3406.
- [6] a) D. Krüger, H. Fuchs, R. Rousseau, D. Marx, M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 4776–4786; b) D. Krüger, H. Fuchs, R. Rousseau, D. Marx, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **2002**, 89, 186402.
- [7] a) E. Evans, K. Ritchie, *Biophys. J.* **1997**, 72, 1541–1555; b) S. Izrailev, S. Stepaniants, M. Balsera, Y. Oono, K. Schulten, *Biophys. J.* **1997**, 72, 1568–1581; c) B. Heymann, H. Grubmüller, *Phys. Rev. Lett.* **2000**, 84, 6126–6129.
- [8] D. Krüger, R. Rousseau, H. Fuchs, D. Marx, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2353–2355; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2251–2253.
- [9] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**. Verwendet wurde das B3LYP-Dichtefunktional in Verbindung mit dem 311++G(3df,3pd)-Basissatz.
- [10] M. Rief, M. Gautel, F. Oesterhelt, J. M. Fernandez, H. E. Gaub, *Science* **1997**, 276, 1109–1112.
- [11] T. Hugel, M. Seitz, *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, 22, 989–1016.