



# **Molekulardynamik-Simulationen von mechanisch und thermodynamisch induzierter Kinetik supramolekularer Konformationsänderungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades  
DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN  
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich 09 Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

**Ken Alexander Schäfer**

geboren in Wiesbaden

Mainz, 2019

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2019

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom 1. Oktober 2015 bis zum 18. Juni 2019 am Institut für Physikalische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erstellt.

### **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die intensive Betreuung und aufschlussreiche Diskussionen während der Anfertigung meiner Dissertation.

Dank gilt auch den Mitgliedern des Arbeitskreises.

Schließlich danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der gesamten Studien- und Promotionszeit unterstützt haben.





Für meine Eltern



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1	Born-Oppenheimer-Näherung und AIMD . . . . .	3
2.2	Klassische Molekulardynamik-Simulationen . . . . .	3
2.3	Kraftfelder . . . . .	5
2.3.1	Bindende Wechselwirkungen . . . . .	5
2.3.2	Nicht-bindende Wechselwirkungen . . . . .	6
2.3.3	Periodische Randbedingungen . . . . .	7
2.4	Integration der Bewegungsgleichung . . . . .	9
2.5	Statistische Ensemble . . . . .	11
2.5.1	Mikrokanonisches Ensemble (NVE) . . . . .	11
2.5.2	Kanonisches Ensemble (NVT) . . . . .	11
2.5.3	Isotherm-isobares Ensemble (NPT) . . . . .	12
2.5.4	Thermostate und Barostate . . . . .	12
2.6	Force Probe Molekulardynamik Simulationen (FPMD) . . . . .	15
2.7	Kinetische Beschreibung von Zugexperimenten . . . . .	16
2.8	Hybridsimulationen . . . . .	19
2.8.1	CG-CG: Iterative Boltzmann-Inversion . . . . .	20
2.8.2	CG-CG: Force Matching . . . . .	21
2.8.3	AA-CG: <i>virtual sites</i> . . . . .	22
2.9	Hybrid Particle-Field MD . . . . .	24
<b>3</b>	<b>Kraftabhängiger Faltungspfad des Calixaren-Dimers</b>	<b>27</b>
3.1	System: Tetraloop-14-Calix[4]aren-Catenan-Dimer . . . . .	28
3.1.1	Durchführung der FPMD-Simulationen . . . . .	30
3.2	Setup der force-quench-Simulationen . . . . .	32
3.3	Analyse der force-quench-Simulationen . . . . .	33
3.4	Kraftabhängiges Auftreten eines Intermediats im Faltungspfad . . . . .	36
3.4.1	Vergleich mit relax-Simulationen . . . . .	40
3.5	Zusammenfassung . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Kraftspektroskopische Untersuchung des Calixaren-Dimers in verschiedenen Lösungsmitteln</b>	<b>45</b>
4.1	Durchführung der MD-Simulationen . . . . .	45
4.2	Gleichgewichtssimulationen in verschiedenen Lösungsmitteln . . . . .	46
4.3	Auswirkungen des Lösungsmittels in FPMD-Simulationen . . . . .	48
4.3.1	Diskussion einer einzelnen Kraft-Abstands-Kurve . . . . .	48
4.3.2	Abrisskraftverteilungen . . . . .	49
4.3.3	Auswirkungen auf UU- und UE-Bindungsnetzwerk . . . . .	52
4.3.4	PMF in verschiedenen Lösungsmitteln . . . . .	54

4.4	Zusammenfassung . . . . .	56
<b>5</b>	<b>Hybrid-Simulationen mit vergrößertem Lösungsmittel</b>	<b>57</b>
5.1	Mapping des Calixaren-Dimers mit <i>virtual sites</i> . . . . .	57
5.2	Erstellen der vergrößerten Lösungsmittelpotentiale . . . . .	59
5.2.1	Iterative Boltzmann-Inversion . . . . .	59
5.2.2	Force matching . . . . .	59
5.3	Durchführung der MD-Simulationen . . . . .	60
5.4	Gleichgewichtssimulationen . . . . .	61
5.4.1	Eigenschaften des vergrößerten Mesitylens . . . . .	61
5.4.2	Einfluss des Lösungsmittels und <i>vsites</i> auf die Gleichgewichtseigenschaften des Calixaren-Dimers . . . . .	62
5.5	FPMD-Simulationen im vergrößerten Lösungsmittel . . . . .	64
5.6	PMF im vergrößerten Lösungsmittel . . . . .	69
5.7	Zusammenfassung . . . . .	70
<b>6</b>	<b>Hybrid Particle-Field MD-Simulationen des Tensids Natriumdodecylsulfat (SDS)</b>	<b>73</b>
6.1	Vergrößerte Darstellung des SDS und Durchführung der hPF-MD-Simulationen . . . .	75
6.2	Selbstassemblierung und Mizellenbildung der SDS-Moleküle . . . . .	77
6.2.1	Salz als Aggregationskatalysator . . . . .	79
6.2.2	Einfaches kinetisches Modell . . . . .	80
6.3	Zusammenfassung . . . . .	83
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>85</b>
	<b>Literatur</b>	<b>87</b>
<b>8</b>	<b>Appendix</b>	<b>93</b>





# 1 Einleitung

Die supramolekulare Chemie ist ein interdisziplinäres Gebiet der Naturwissenschaften.<sup>[1]</sup> Das Zusammenspiel der biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften von Molekülen, die unter Selbstassemblierung übergeordnete Strukturen formen, bildet die Grundlage für das breite Spektrum ihrer Anwendungen.<sup>[2][3][4]</sup> Diese Assoziation von Molekülen ist durch die nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bausteinen bedingt. Wasserstoffbrückenbindungen, Van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Effekte sind klassische Vertreter dieser reversiblen Bindungen, durch die Anwendungen in der Wirt-Gast-Chemie,<sup>[5]</sup> Katalyse<sup>[6][7][8]</sup> und als molekulare Schalter<sup>[9][10]</sup> und Maschinen<sup>[11][12]</sup> ermöglicht werden.

Experimentell können optische Spektroskopiemethoden, die z. B. auf FRET (Försterresonanz-Energietransfer)<sup>[13]</sup> basieren, Konformationsänderungen von Proteinkomplexen detektieren.<sup>[14][15][16]</sup> Diese Methoden sind jedoch nur in der Lage Bulk-Eigenschaften, also Ensemble-Mittelwerte, zu bestimmen. Dagegen erlaubt die Einzelmolekülkraftspektroskopie die Konformationsänderungen durch mechanische Manipulation an diesen Molekülen zu induzieren.<sup>[17]</sup> Dazu wird ein Ende des Moleküls im Raum fixiert und am anderen Ende mit einem Cantilever oder optischen Pinzetten<sup>[18]</sup> gezogen. Aus den resultierenden Kraft-Abstands-Kurven wird die Öffnung von Adhäsionsbindungen an einer plötzlichen Auslenkung der Feder abgelesen.<sup>[19][20]</sup> Diese Abrissereignisse sind molekülspezifisch und werden auch als „mechanischer Fingerabdruck“ bezeichnet.<sup>[21]</sup> Zur Interpretation dieser Fingerabdrücke ist man auf Modellvorstellungen angewiesen, aus denen Informationen über die freie Energielandschaft gewonnen werden können.<sup>[22][23][24]</sup>

Molekulardynamik(MD)-Simulationen sind eine weit verbreitete Methode, um die zeitliche Entwicklung komplexer supramolekularer Systeme zu modellieren. Im Hinblick auf chemische Fragestellungen können MD-Simulationen Aufschluss über die mikroskopischen Details der intermolekularen Wechselwirkungen geben, die experimentell nur schwer zugänglich sind.<sup>[25]</sup> Das Verständnis der genauen Abläufe und Mechanismen während supramolekularer Konformationsänderungen bildet die Grundlage für Anwendungen und chemische Modifikationen.

In der vorliegenden Arbeit wird die Kinetik von zwei Arten von Konformationsänderungen untersucht. Der erste Teil behandelt die Simulation des mechanisch induzierten Übergangs eines Calix[4]aren-Catenans zwischen zwei Zuständen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert sind.<sup>[26]</sup> Catenane gehören wie die Rotaxane zur Klasse der mechanisch verknüpften Verbindungen, deren Bausteine physikalisch nicht separierbar sind.<sup>[27]</sup> Der molekulare Aufbau ermöglicht nicht nur die Betrachtung von Abriss- sondern auch den selten beobachteten Fall von Rückbindungsereignissen.<sup>[28]</sup> Mit diesen Eigenschaften dient es als ein ideales Modellsystem, um eine Reihe von Fragestellungen zu beantworten. In Kapitel 3 wird im sogenannten *force quench*-Protokoll<sup>[29][30]</sup> die Relaxation des Calix[4]aren-Catenans von einer gestreckten Konformation in den geschlossenen Zustand unter Einfluss einer externen Kraft beobachtet. Aus der Kinetik der Bindungsschließungen soll der mikroskopische Faltungspfad und die kraftabhängige freie Energielandschaft rekonstruiert werden.

Kapitel 4 behandelt den konkurrierenden Einfluss polarer Lösungsmittel auf die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen. Dazu wird der Reversibilitätsgrad der Konformationsänderung des Calix[4]aren-Catenans im unpolar aprotischen Lösungsmittel Mesitylen, dem polar protischen Methanol und dem polar aprotischen Tetrahydrofuran verglichen. Unter Verwendung des *force ramp*-Protokolls, bei

dem mit konstanter Geschwindigkeit am Molekül gezogen wird, werden die erhaltenen Abriss- und Rückbindungskraftverteilungen gegenübergestellt.

Ein Großteil des Rechenaufwands in atomistischen Simulationen wird auf die Berechnung des Lösungsmittelpotentiale, die eine erhebliche Reduktion der Rechenlast mit sich bringen, verglichen. Dazu soll in einer Hybridsimulation mit dem Calix[4]aren-Catenan, das auf atomistischer Basis dargestellt wird, das Nichtgleichgewichtsverhalten untersucht und die Ergebnisse mit rein atomistischen Simulationen verglichen werden. Der zweite Teil der Arbeit behandelt die Selbstassemblierung des Tensids Natriumdocylsulfat (SDS), die auf dem hydrophoben Effekt beruht. SDS findet Einsatz als Denaturierungsmittel von Proteinen<sup>[31]</sup> sowie als waschaktive Substanz in Hygieneprodukten.<sup>[32]</sup> Aufgrund seiner molekularen Struktur, die aus einer hydrophoben Alkankette und einer hydrophilen Sulfatgruppe besteht, aggregiert SDS in wässriger Lösung zu Mizellen.<sup>[33]</sup> Die Form dieser Mizellen kann durch Zusatz von mono- und bivalenten Alkali- und Erdalkalihalogenuiden wie beispielsweise NaCl und CaCl<sub>2</sub> gesteuert werden.<sup>[34] [35]</sup> Mit den unterschiedlichen Konformationen sind verschiedene Eigenschaften verbunden. Sphärische Mizellen finden Anwendung im Wirkstofftransport von Medikamenten oder bei der chemischen Katalyse, während röhrenförmige Mizellen viskoelastische Eigenschaften zeigen.

Experimentelle Untersuchungen an Mizellen werden mittels NMR- oder Fluoreszenzspektroskopie durchgeführt.<sup>[36]</sup> Kombiniert mit Kleinwinkelstreuungsmethoden können diese Aufschluss über die Struktur und Zusammensetzung von Mizellen geben.<sup>[33]</sup> Weil jedoch die zeitliche Auflösung dieser Methoden begrenzt ist, werden zusätzlich MD-Simulationen zur gezielten Aufklärung der Prozesse verwendet. Dadurch können Details der Monomeraggregation unter exakt bekannten stöchiometrischen Bedingungen auf molekularer Ebene untersucht werden.

In Kapitel 6 wird die Kinetik der Aggregation und der Mechanismus der morphologischen Transformation der SDS-Mizellen untersucht. Atomistische Ansätze sind zwar in der Lage die strukturellen Eigenschaften sehr genau zu modellieren, durch die vergleichsweise hohen Kosten können jedoch nur wenige Moleküle simuliert werden.<sup>[37] [38]</sup> Es wird deshalb auf eine vergrößerte Darstellung der Moleküle zurückgegriffen, um eine große Anzahl an Atomen auf einer langen Zeitskala beobachten zu können. Mit dieser Methode sollen die mechanistischen Details der SDS-Aggregation sowie der Zusammenhang zwischen Tensid- und Salzkonzentration und der resultierenden Mizellenform aufgeklärt werden.

Die theoretischen Grundlagen und Konzepte zum Verständnis der Materie werden in Kapitel 2 diskutiert. Dabei werden die in dieser Arbeit verwendeten Simulationstechniken und die zur Analyse verwendeten stochastischen Modelle erklärt. Zum Abschluss enthält Kapitel 7 eine Zusammenfassung der Ergebnisse und gibt einen Ausblick für die zukünftige Forschung.



## 2 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen der in dieser Arbeit verwendeten Methoden und Konzepte erläutert.

### 2.1 Born-Oppenheimer-Näherung und AIMD

Die zeitliche Entwicklung eines nicht-relativistischen Systems wird durch die zeitabhängige Schrödinger-Gleichung (SG)<sup>[39]</sup>

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi = \hat{H} \Psi \quad (2.1)$$

mit dem Hamilton-Operator  $\hat{H}$  und der Wellenfunktion  $\Psi$  beschrieben. Da diese Differentialgleichung für Vielkörpersysteme nicht exakt lösbar ist, muss auf Näherungsmethoden zurückgegriffen werden. Einen Ansatz für Moleküle liefert die Born-Oppenheimer-Näherung<sup>[40]</sup>, bei der aufgrund der großen Massendifferenz zwischen Protonen und Elektronen die Elektronen- und Kernbewegung separiert wird. Anstatt die Kern-SG zu lösen, können die klassischen Bewegungsgleichungen zur Beschreibung der Atombewegung verwendet werden, sofern keine explizite Beschreibung quantenmechanischer Effekte notwendig ist. Um die interatomaren Kräfte zu bestimmen, muss das Born-Oppenheimer-Potential, das die Wechselwirkung der Kerne und die elektronische Energie enthält, für jede Konfiguration der Atome aus der entsprechenden elektronischen SG berechnet werden. Diese Methode wird *ab initio*-Molekulardynamik (AIMD)<sup>[41]</sup> genannt. Die quantenchemischen Berechnungen des Potentials sind jedoch im Hinblick auf Rechenzeit sehr aufwendig, weshalb nur kleine (ca. 1000 Atome) Systeme über kurze Zeitskalen (ca. 500 ps) simuliert werden können. Um diese Limitierung zu umgehen, wird ein Potential verwendet, das aus empirisch parametrisierten Potentialfunktionen berechnet wird. Diese Methode wird als klassische Molekulardynamik (MD) bezeichnet.

### 2.2 Klassische Molekulardynamik-Simulationen

Klassische MD-Simulationen sind eine weit verbreitete Methode zur Beschreibung der Dynamik großer Systeme.<sup>[42]</sup> Die zentrale Gleichung, die in der MD gelöst wird, ist die Newtonsche Bewegungsgleichung

$$\vec{F}_i = m_i \cdot \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} = m_i \cdot \vec{a}_i \quad (2.2)$$

mit der Kraft  $\vec{F}_i$ , die auf das Atom  $i$  (mit der Masse  $m_i$ ) wirkt, das sich am Ort  $\vec{r}_i(t)$  zum Zeitpunkt  $t$  befindet. Die Kraft  $\vec{F}_i$  wird durch Bildung des analytischen Gradienten der empirischen Potentialfunktion  $V(r)$  berechnet:

$$\vec{F}_i = - \frac{\partial}{\partial \vec{r}_i} V(\vec{r}). \quad (2.3)$$

Zur Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichung müssen die Anfangsbedingungen  $\vec{r}_i(0)$  und  $\vec{p}_i(0)$  bekannt sein. Die kartesischen Startkoordinaten der Atome  $\vec{r}_i(0)$  werden durch das Erstellen einer Si-

mulationsbox, die alle Moleküle und Atome enthält, festgelegt. Ein Algorithmus stellt dabei sicher, dass die interatomaren Kräfte zu Beginn der Simulation nicht zu groß werden.

Die Anfangsimpulse  $\vec{p}_i(0)$  sind dagegen nicht bekannt und werden aus der Maxwell-Boltzmannverteilung<sup>[43]</sup> für die entsprechende Simulationstemperatur zufällig festgelegt. Mit diesen Voraussetzungen kann eine MD-Simulation gestartet werden. Die essentiellen Schritte, die dabei iterativ bis zum Ende der Simulationszeit durchlaufen werden, sind im folgenden Flussdiagramm (Abb. 2.1) aufgeführt.

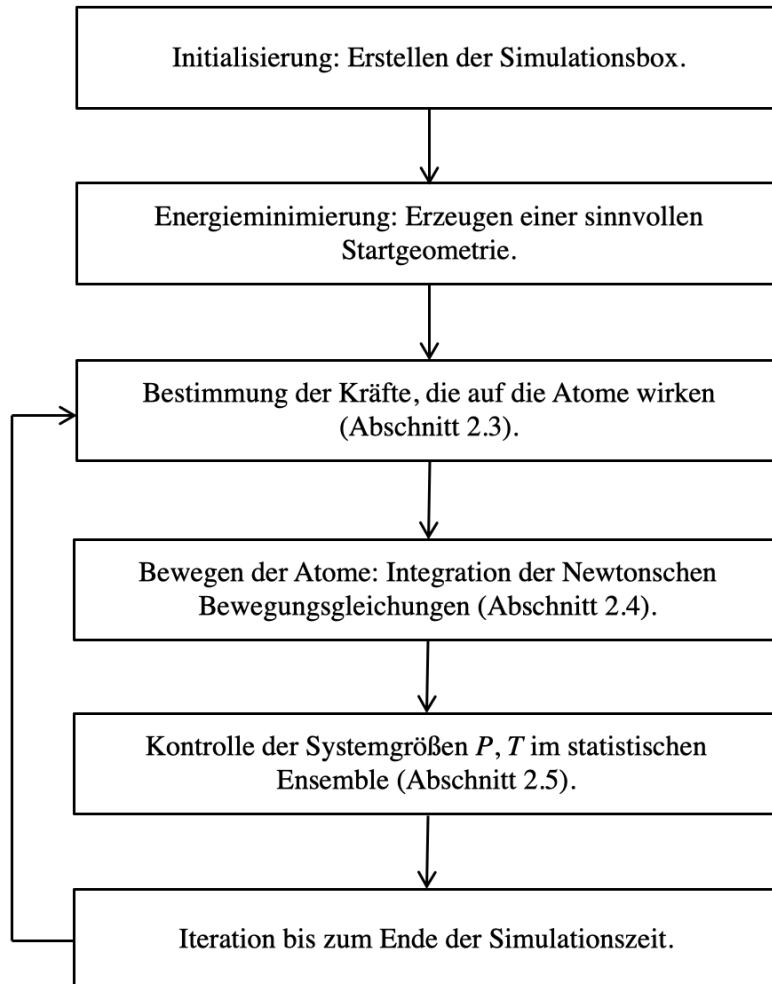


Abbildung 2.1: Schematischer Ablauf einer Molekulardynamik-Simulation.

## 2.3 Kraftfelder

Ein Kraftfeld beinhaltet die Parametrisierung der potentiellen Energie für allen Atomtypen und -gruppen. Es gibt eine Vielzahl an verschiedenen Kraftfeldern, aus der je nach Bedarf ausgewählt werden kann. So wird beispielsweise zwischen klassischen atomistischen, polarisierbaren, reaktiven oder vergrößerten Kraftfeldern unterschieden.<sup>[42]</sup>

Das OPLS (*Optimized Potentials for Liquid Solutions*)-Kraftfeld, das in den Simulationen dieser Arbeit verwendet wurde, ist ein atomistisches Kraftfeld, was bedeutet, dass es für jedes einzelne Atom eines Systems parametrisiert ist. Die Parameter wurden so optimiert, dass sie die experimentellen Eigenschaften von Flüssigkeiten, wie beispielsweise die Dichte, wiedergeben.<sup>[44]</sup> Innerhalb eines Kraftfelds werden verschiedene Funktionen für die bindenden ( $V_b$ ) und für die nicht-bindenden ( $V_{nb}$ ) Wechselwirkungen beschrieben. Diese beiden Wechselwirkungsformen bilden das gesamte Kraftfeld  $V$ <sup>[42]</sup>

$$V = V_b + V_{nb}. \quad (2.4)$$

### 2.3.1 Bindende Wechselwirkungen

$V_b$  enthält Beiträge aus den Potentialen für die Bindung, dem Winkel und dem Dihedralwinkel:

$$V_b = V_{\text{bond}} + V_{\text{angle}} + V_{\text{torsion}} \quad (2.5)$$

An Abbildung 2.2 können die Beiträge der bindenden Wechselwirkungen verdeutlicht werden.

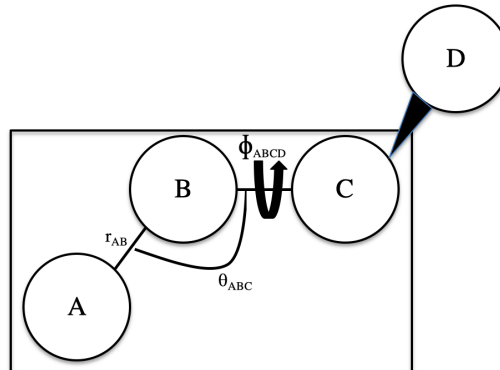


Abbildung 2.2: Die Atome A und B befinden sich im Abstand  $r_{AB}$  zueinander und mit Atom C im Winkel  $\theta_{ABC}$ . Diese drei Atome liegen in einer Ebene, zu der Atom D im Dihedralwinkel  $\phi_{ABCD}$  steht.

Die chemische Bindung zwischen zwei Atomen mit dem Abstand  $r_{AB}$  wird im OPLS-Kraftfeld mit einem harmonischen Federpotential  $V_{\text{bond}}$  beschrieben:

$$V_{\text{bond}} = \frac{1}{2} k_{\text{bond}} (r_{AB} - r_{eq})^2. \quad (2.6)$$

$k_{\text{bond}}$  ist die Kraftkonstante des Potentials und  $r_{eq}$  der Gleichgewichtsabstand zwischen A und B. Diese Parameter werden in der Regel durch quantenchemischen Rechnungen oder experimentell bestimmt.

## 2 Theoretische Grundlagen

Ein Nachteil der harmonischen Potentialform ist jedoch, dass keine Bindungsdissoziation beschrieben werden kann. Dazu benötigt es spezielle Kraftfelder, wie beispielsweise ReaxFF, die Potentiale verwenden, die von der Bindungsordnung anstatt von Bindungslängen abhängen.<sup>[45]</sup>

Winkelpotentiale  $V_{\text{angle}}$  haben ebenfalls eine harmonische Form

$$V_{\text{angle}} = \frac{1}{2} k_{\text{angle}} [\cos(\theta_{ABC}) - \cos(\theta_{eq})]^2 \quad (2.7)$$

mit dem Winkel  $\theta_{ABC}$ , der Kraftkonstanten  $k_{\text{angle}}$  und dem Gleichgewichtswinkel  $\theta_{eq}$ . Der Torsionsteil  $V_{\text{torsion}}$  ist eine periodische Funktion und hängt vom Dihedralwinkel  $\phi_{i=ABCD}$  ab:

$$V_{\text{torsion}} = \frac{V_1^i}{2} [1 + \cos(\phi_i + f_{i,1})] + \frac{V_2^i}{2} [1 - \cos(2\phi_i + f_{i,2})] + \frac{V_3^i}{2} [1 + \cos(3\phi_i + f_{i,3})] \quad (2.8)$$

$V_{1-3}$  sind die Koeffizienten der Fourierreihe,  $f_{i,1-3}$  die Phasenwinkel.

Um die Zahl der zu verwendenden Funktionen zu beschränken, werden alle intramolekularen Wechselwirkungen, die über 3 Nachbaratome hinausgehen, als nicht-bindende Wechselwirkungen  $V_{\text{nb}}$  behandelt.

### 2.3.2 Nicht-bindende Wechselwirkungen

Diese setzen sich aus den van der Waals-  $V_{\text{vdW}}$  und elektrostatischen Coulombwechselwirkungen  $V_{\text{C}}$  zusammen:

$$V_{\text{nb}} = f_{AB} (V_{\text{vdW}} + V_{\text{C}}). \quad (2.9)$$

$f_{AB}$  ist ein Skalierungsfaktor, der im Falle einer 1-4-intramolekularen Wechselwirkung den Wert  $f_{AB} = 0.5$  und in allen anderen Fällen  $f_{AB} = 1$  annimmt.<sup>[44]</sup> Dies hat praktische Gründe, damit die gleichen Parameter für sowohl intra- als auch intermolekulare Wechselwirkungen verwendet werden können.

Zur Beschreibung der van der Waals-Wechselwirkungen zwischen zwei Atomen im Abstand  $r_{AB}$  wird das Lennard-Jones-Potential  $V_{LJ}(r_{AB})$  (s. Abb. 2.3) verwendet:<sup>[42]</sup>

$$V_{LJ}(r_{AB}) = 4\epsilon_{AB} \left[ \left( \frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^6 \right]. \quad (2.10)$$

$\epsilon_{AB}$  und  $\sigma_{AB}$  sind atomspezifische Parameter für die Tiefe bzw. die Nullstellen des Potentials. Jenseits des Gleichgewichtsabstands  $r_{eq} = 2^{1/6} \sigma_{AB}$  überwiegt die anziehende Wirkung der Londonschen Dispersionskräfte. Dieser Term skaliert mit der sechsten Potenz, da er aus einer störungstheoretischen Behandlung zweiter Ordnung der Dipol-Dipol-Wechselwirkung resultiert, die mit  $1/r^3$  skaliert.<sup>[46]</sup> Der Exponent des abstoßenden Terms hat dagegen keinen physikalischen Hintergrund, sondern ist so gewählt, dass er als Quadrat der anziehenden Wechselwirkung leicht zu berechnen ist.

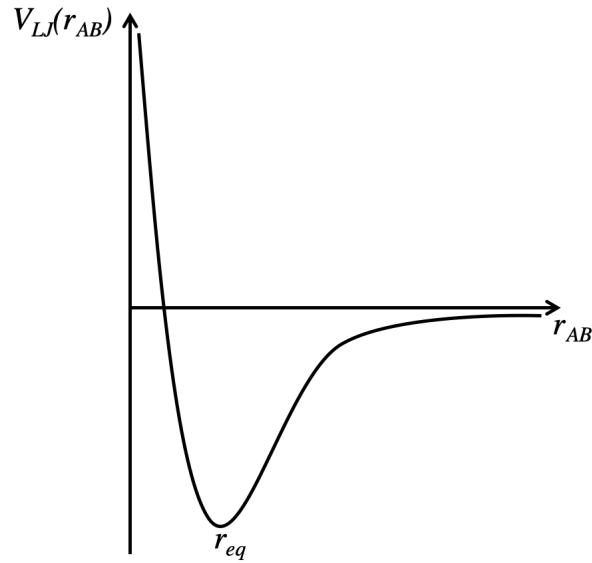


Abbildung 2.3: 12-6-Lennard-Jones Potential mit dem Gleichgewichtsabstand  $r_{eq}$ .

Das Coulombpotential  $V_C$  beschreibt die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen zwei Atomen  $A$  und  $B$  im Abstand  $r_{AB}$ :

$$V_C = \frac{q_A q_B}{4\pi\epsilon_0 r_{AB}}. \quad (2.11)$$

$q_A$  und  $q_B$  sind die Partialladungen der jeweiligen Atome,  $\epsilon_0$  steht für die Permeabilität des Vakuums.

Die Berechnung der nicht-bindenden Wechselwirkungen ist der rechenintensivste Schritt einer MD-Simulation, da  $N^2$  Paarinteraktionen berücksichtigt werden müssen. Um diese Kosten etwas herabzusetzen, wird für die kurzreichweitigen van der Waals-Kräfte für jedes Atom eine Nachbarliste innerhalb eines cut-offs (meist 1-1.5 nm) erstellt. Die Kräfte werden dann nur zwischen diesem Atom und seinen Nachbaratomen der Liste berechnet. Letztere wird nicht in jedem Schritt, sondern etwa nur alle 5-10 Simulationsschritte aktualisiert.<sup>[47]</sup>

Elektrostatische Kräfte werden ebenfalls nur zwischen den Atomen auf dieser Liste ermittelt. Zusätzlich bedient man sich verschiedener Methoden wie etwa der Ewald-Summation<sup>[48]</sup>  $\mathcal{O}(N^{3/2})$  oder der Particle-Mesh-Ewald (PME)-Methode<sup>[49]</sup>  $\mathcal{O}(N \log N)$ , um den Rechenaufwand zu reduzieren. Letztere wurde auch in allen Simulationsmethoden angewandt, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

### 2.3.3 Periodische Randbedingungen

Für die Berechnung der nicht-bindenden Wechselwirkungen sind periodische Randbedingungen ein wichtiger Faktor, da sie den Einfluss von Oberflächeneffekten reduzieren.<sup>[47]</sup> Bei einem System mit dem Volumen  $V = L^3$ , das aus  $N$  Teilchen besteht, befinden sich bei einer Oberfläche von  $L^2$  etwa  $N^{2/3}$  Teilchen an der Oberfläche. Naiv wäre es möglich, diese Effekte zu minimieren, indem man die Teilchenzahl beliebig erhöht. Stattdessen wird allerdings eine Elementarzelle eingeführt, die von unendlich vielen gleichen Elementarzellen umgeben ist (Abb. 2.4). Somit ergibt sich eine Art periodische

## 2 Theoretische Grundlagen

Kristallstruktur, bei der der Einfluss von Grenzflächeneffekten minimiert wird.<sup>[50]</sup>

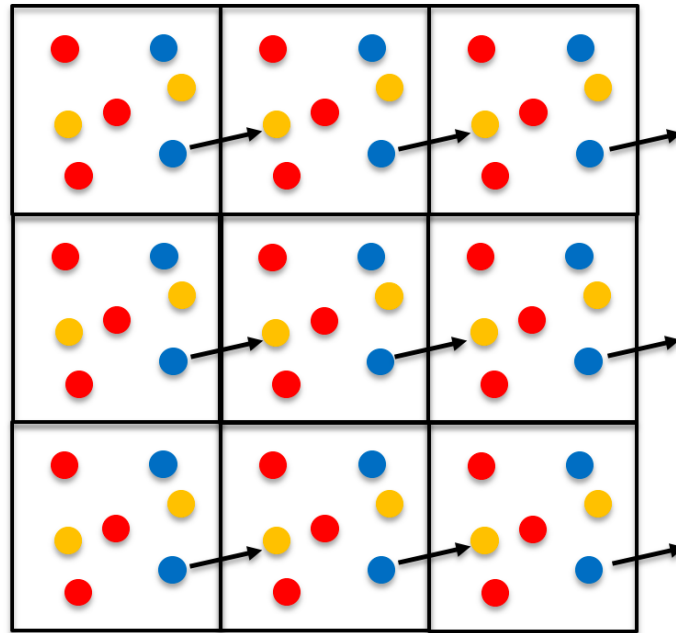


Abbildung 2.4: Veranschaulichung der periodischen Randbedingungen.<sup>[50]</sup> Um das eigentliche System, das sich in der Mitte befindet, werden 9 identische Kopien erstellt.

Sobald sich ein Atom aus der Zelle herausbewegt, tritt es an der gegenüberliegenden Seite wieder ein. Dadurch wird eine konstante Teilchenzahl und die Impulserhaltung der Atome gewährleistet. Nicht-bindende Wechselwirkungen werden nicht nur innerhalb einer Zelle, sondern auch mit den Atomen der „Nachbarzelle“ berechnet.

## 2.4 Integration der Bewegungsgleichung

Nachdem die Kräfte  $\vec{F}_i(t)$ , die auf die einzelnen Atome wirken, bestimmt wurden, werden die Newtonschen Bewegungsgleichungen integriert um das System zeitlich zu propagieren. Dafür gibt es verschiedene Techniken, die sich in einigen Details unterscheiden.<sup>[47]</sup>

Bei der Methode von Verlet<sup>[51]</sup> wird von einer Taylorentwicklung um den Ort  $\vec{r}_i$  zum Zeitpunkt  $t$  ausgegangen.

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\Delta t + \frac{\vec{F}_i(t)}{2m_i}\Delta t^2 + \frac{\Delta t^3}{3!}\ddot{\vec{r}}_i \mathcal{O}(\Delta t^4) \quad (2.12)$$

und

$$\vec{r}_i(t - \Delta t) = \vec{r}_i(t) - \vec{v}_i(t)\Delta t + \frac{\vec{F}_i(t)}{2m_i}\Delta t^2 - \frac{\Delta t^3}{3!}\ddot{\vec{r}}_i \mathcal{O}(\Delta t^4). \quad (2.13)$$

$\Delta t$  ist der gewählte Zeitschritt in der Simulation. Addiert man diese Gleichungen erhält man:

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) + \vec{r}_i(t - \Delta t) = 2\vec{r}_i(t) + \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i}\Delta t^2 + \mathcal{O}(\Delta t^4) \quad (2.14)$$

oder

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) \approx 2\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t - \Delta t) + \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i}\Delta t^2. \quad (2.15)$$

Diese Approximation der neuen Position  $\vec{r}_i(t + \Delta t)$  enthält einen Fehler, der mit  $\Delta t^4$  beziffert ist. Der Verlet-Algorithmus verwendet keine Geschwindigkeiten um die neue Position zu berechnen, was je nach Anwendung (vgl. Thermostate Abschnitt 2.5.4) problematisch sein kann. Geschwindigkeiten werden im verwandten *leapfrog*-Integrator<sup>[52]</sup> (deutsch: Bocksprung-Integrator), zu „halben“ Zeitschritten berechnet und wie folgt definiert:

$$\vec{v}_i(t - \Delta t/2) \equiv \frac{\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t - \Delta t)}{\Delta t} \quad (2.16)$$

und

$$\vec{v}_i(t + \Delta t/2) \equiv \frac{\vec{r}_i(t + \Delta t) - \vec{r}_i(t)}{\Delta t}. \quad (2.17)$$

Daraus kann ein Ausdruck für die neue Position ausgehend von der alten Position und Geschwindigkeit formuliert werden:

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i\Delta t(t + \Delta t/2). \quad (2.18)$$

Für die Geschwindigkeit erhält man aus dem Verlet-Algorithmus<sup>[47]</sup>

$$\vec{v}_i(t + \Delta t) = \vec{v}_i(t - \Delta t/2) + \Delta t \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i}. \quad (2.19)$$

## 2 Theoretische Grundlagen

Die Berechnung der Kräfte und Propagation der Atome findet weiterhin auf den „vollen“ Zeitschritten statt (Abb. 2.5).

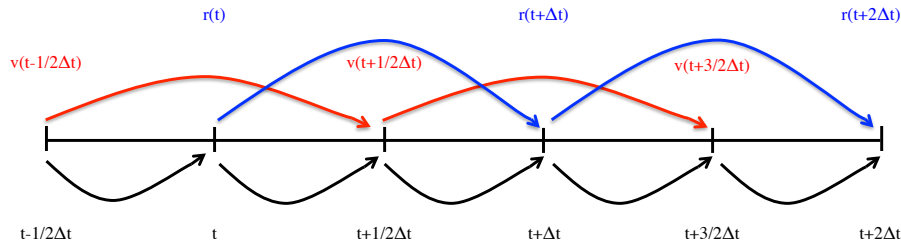


Abbildung 2.5: Schema des *leapfrog*-Integrators. Die roten und blauen Pfeile verdeutlichen die alternierende Propagation der Geschwindigkeiten und Orte.

Da der *leapfrog*-Algorithmus aus dem Verlet-Algorithmus abgeleitet ist, werden identische Trajektorien erhalten. Allerdings sind die Geschwindigkeiten nicht zur gleichen Zeit wie die Atompositionen definiert, wodurch die kinetische und potentielle Energie nicht zum gleichen Zeitpunkt berechnet werden kann.

Dies wird im velocity Verlet-Algorithmus bewerkstelligt. Die Berechnung der Atompositionen erfolgt analog zum Verlet-Algorithmus:<sup>[47]</sup>

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\Delta t + \frac{\vec{F}_i(t)}{2m_i}\Delta t^2. \quad (2.20)$$

Für die Geschwindigkeiten gilt:

$$\vec{v}_i(t + \Delta t) = \vec{v}_i + \frac{\vec{F}_i(t + \Delta t) + \vec{F}_i(t)}{2m_i}\Delta t. \quad (2.21)$$

Hierzu müssen in einer festen Reihenfolge zuerst die neuen Atompositionen, dann die Geschwindigkeiten und daraus die Kräfte berechnet werden. Der Fehler ist der gleiche wie im Falle des normalen Verlet-Algorithmus.

Bei der Wahl der Integrationstechnik gibt es einige Dinge zu beachten. Die Geschwindigkeit des Integrators hat nur eine nebensächliche Rolle, denn die Berechnung der Kräfte ist wesentlich kostenintensiver und somit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei einer MD-Simulation.<sup>[42]</sup> Viel wichtiger ist die Genauigkeit für große Zeitschritte  $\Delta t$ . Prozesse und Phänomene, die man mittels klassischer MD-Simulation beschreiben möchte, spielen sich auf Zeitskalen ab, die im ns- bis ms-Bereich liegen. Um Trajektorien dieser Größenordnung zu erhalten, muss ein hinreichend großer Zeitschritt gewählt werden. Falls dieser jedoch zu groß gewählt wird, kann es zu Stabilitätsproblemen und unphysikalischem Verhalten während der Simulation kommen. Daher gilt die Faustregel, dass der Zeitschritt so gewählt wird, dass er ein bis zwei Größenordnungen kleiner als die schnellste periodische Bewegung des Systems ist. Bei atomistischen Simulationen ist dies die C-H-Streckschwingung mit  $10^{-14}$  s, weshalb meist ein Zeitschritt im Bereich von 0.1 bis 0.2 fs gewählt wird.



## 2.5 Statistische Ensemble

Um ein System unter realistischen Bedingungen simulieren zu können, bedient man sich verschiedener statistischer Ensemble. Als Ensemble oder Gesamtheit bezeichnet man eine Menge an gleichartigen Systemen, die miteinander im thermodynamischen Gleichgewicht stehen.

### 2.5.1 Mikrokanonisches Ensemble (NVE)

Ein abgeschlossenes Vielteilchensystem mit einer konstanten Anzahl an Teilchen  $N$ , einem konstanten Volumen  $V$  und einer konstanten Energie  $E$  wird als mikrokanonisches Ensemble bezeichnet.<sup>[53]</sup> Die Größen  $N, V, E$  definieren den Makrozustand dieses Systems. Die Mikrozustände entsprechen einzelnen Punkten im Phasenraum. Da die Energie konstant ist, sind alle  $\Omega$  Mikrozustände gleichwahrscheinlich. Die Wahrscheinlichkeit  $W$  für einen Mikrozustand ist mit

$$W = \frac{1}{\Omega} \quad (2.22)$$

gegeben und die Zustandssumme  $Z = \sum_i \Omega_i$  ist die Summe über alle Mikrozustände. Eine konstante Energie  $E$  ist jedoch keine realistische Beschreibung für molekulare Systeme, weshalb meist das kanonische oder isotherm-isobare Ensemble betrachtet wird.

### 2.5.2 Kanonisches Ensemble (NVT)

Ein Ensemble, bei dem die Teilchenzahl  $N$ , das Volumen  $V$  sowie die Temperatur  $T$  konstant sind, wird als kanonisches (NVT-)Ensemble bezeichnet.<sup>[53]</sup> Anders als im mikrokanonischen Ensemble ist die Energie nicht konstant, da es einen Austausch mit der Umgebung (Wärmebad oder Thermostat) gibt, der zu energetischen Fluktuationen führt. Bei einer hinreichend langen Beobachtungszeit durchläuft das System alle möglichen Mikrozustände und der Zeitmittelwert der Energie  $\bar{E}(t)$  ist konstant:

$$\bar{E}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t dt' E(t') = \bar{E}. \quad (2.23)$$

Im kanonischen Ensemble liegen viele Kopien desselben Einzelsystems nebeneinander vor. Diese können untereinander Energie austauschen und bilden zusammen ein abgeschlossenes Gesamtsystem. Die Anzahl der Systemkopien ist größer als die Zahl der möglichen Mikrozustände  $\Omega$ , wodurch das Ensemble auch als eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für einen (Energie-)Zustand eines Systems aufgefasst werden kann. Der Ensemblemittelwert der Energie  $\langle E \rangle$  entspricht dem Zeitmittelwert  $\bar{E}$  und die Ergodenhypothese ist erfüllt:

$$\langle E \rangle = \frac{1}{M} \sum_i^M E(t_i) \stackrel{!}{=} \bar{E}. \quad (2.24)$$

Die Zustandssumme  $Z$  im kanonischen Ensemble lautet<sup>[54]</sup>

$$Z = \sum_i g_i \exp(-\beta E_i) \quad (2.25)$$

## 2 Theoretische Grundlagen

mit  $\beta = 1/k_B T$ , dem Entartungsfaktor  $g_i$  und den Energien  $E_i$ . Aus der Zustandssumme können thermodynamische Größen wie die Entropie oder die freie Energie berechnet werden. Die Wahrscheinlichkeit  $W_i$  für eine Energie  $E_i$  ist aus der Boltzmann-Verteilung durch

$$W_i = g_i \frac{\exp(-\beta E_i)}{Z} \quad (2.26)$$

mit der Zustandssumme  $Z$  als Normierungsfaktor gegeben.

### 2.5.3 Isotherm-isobares Ensemble (NPT)

Im isobar-isothermen Ensemble werden die Teilchenzahl ( $N$ ), die Temperatur ( $T$ ) und der Druck ( $P$ ) konstant gehalten. Dies ist von Interesse, wenn die Simulation unter physiologischen Bedingungen durchgeführt werden soll.<sup>[55]</sup> Der Druck wird dabei durch das Anpassen des Volumens  $V$  reguliert. Die Zustandssumme im isotherm-isobaren Ensemble lautet

$$Z = \int Z_{N,V,T} \exp(-\beta PV) C dV \quad (2.27)$$

mit der Zustandssumme  $Z_{N,V,T}$  des kanonischen Ensembles und einer Konstante  $C = \beta P$ , die so gewählt wird, dass das Integral dimensionslos wird.<sup>[47]</sup>

### 2.5.4 Thermostate und Barostate

Für MD-Simulationen ist die Kontrolle wichtiger Systemgrößen wie der Temperatur und des Druckes von großer Bedeutung. Dies kann mit verschiedenen Thermostaten und Barostaten, die jeweils Vor- und Nachteile mit sich bringen, bewerkstelligt werden. So wird zwischen stochastischen Thermostaten und solchen mit „schwacher“ und „starker“ Kopplung unterschieden.<sup>[42]</sup> Außerdem soll das richtige Ensemble bei kurzer Equilibrierzeit und schneller Gleichgewichtseinstellung wiedergegeben werden.

Der Zusammenhang zwischen Teilchengeschwindigkeit und Systemtemperatur ist über den Gleichverteilungssatz gegeben:<sup>[56]</sup>

$$E_{kin} = \left\langle \frac{1}{2} m_i \vec{v}^2 \right\rangle = \frac{3}{2} k_B T. \quad (2.28)$$

Dieser besagt, dass der Mittelwert der kinetische Energie  $E_{kin}$  im thermischen Gleichgewicht auf alle Freiheitsgrade gleichverteilt ist. In einer NVT-Simulation werden die Kantenlängen der Simulationsbox konstant gehalten. Die konstante Teilchenzahl wird durch die periodischen Randbedingungen gewährleistet. Ein virtuelles Thermostat, das an das System gekoppelt ist, reguliert die Temperatur durch regelmäßige Stöße und den damit verbundenen Energieaustausch.<sup>[47]</sup> Im Folgenden wird als Beispiel das Berendsen-Thermostat erklärt, bei dem die Änderung der Temperatur wie folgt gegeben ist:<sup>[57]</sup>

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{T_0 - T(t)}{\tau}. \quad (2.29)$$

Regelmäßige Stöße (mit Kopplungskonstante  $\tau$ ) zwischen Thermostat mit gewünschter Temperatur  $T_0$  und System führen zum Energieaustausch. Die Beschleunigung des Atoms  $i$  wird daraufhin neu skaliert:

$$\vec{a}_i(t) = \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i} + \frac{\vec{p}_i}{m_i \tau} \left( \frac{T_0}{T(t)} - 1 \right). \quad (2.30)$$

Dieser Vorgang findet dann im Bocksprungintegrator nach jeder Neuberechnung der Atomkoordinaten statt.

Simulationen im NPT-Ensemble benötigen neben einem Thermostat ein Barostat. Die Druckanpassung wird über die Skalierung des Boxvolumens realisiert. Als gewünschter Druck wird meist der Standarddruck von  $P_0 = 1$  bar angestrebt. Analog zum Berendsen-Thermostat funktioniert das Berendsen-Barostat: <sup>[57][47]</sup>

$$\frac{dP}{dt} = \frac{P_0 - P}{\tau_P} \quad (2.31)$$

Das System mit dem Druck  $P$  wird mit dem Barostat, das den gewünschten Zieldruck  $P_0$  hat, in regelmäßigen Abständen  $\tau_P$  gekoppelt. Der Druck  $P$  ist gegeben durch:

$$P = \frac{2}{3V} (E_{kin} - \Xi) \quad (2.32)$$

mit der kinetischen Energie  $E_{kin}$  und dem Virial  $\Xi$

$$\Xi = -\frac{1}{2} \sum_{i < j} \vec{r}_{ij} \vec{F}_{ij}, \quad (2.33)$$

das den Konfigurationsanteil des Drucks beschreibt. Dieser wird durch die Summe der Abstände  $\vec{r}_{ij} = \vec{r}_i - \vec{r}_j$  zwischen den Atomen  $i$  und  $j$  sowie die Kräfte  $\vec{F}_{ij}$  beeinflusst. Der Druck wird indirekt über das Virial mit der Skalierung der interpartikulären Abstände angepasst. Zeitgleich zur Anpassung des Boxvolumens müssen die Atomkoordinaten verändert werden. Dazu wird ein zusätzlicher Term mit der Konstante  $\alpha_P$  zur Bewegungsgleichung addiert:

$$\frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{v} + \alpha_P \vec{r}. \quad (2.34)$$

Entsprechend wird die Volumenanpassung mit der gleichen Konstante durchgeführt:

$$\frac{dV}{dt} = 3\alpha_P V. \quad (2.35)$$

Außerdem spielt die isotherme Kompressibilität  $\kappa$  eine Rolle bei der Druckanpassung:

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{1}{\kappa V} \frac{dV}{dt} = -\frac{3\alpha_P}{\kappa}. \quad (2.36)$$

Eingesetzt in Gleichung (2.31) ergibt sich für  $\alpha_P$ :

$$\alpha_P = -\frac{\kappa(P_0 - P)}{3\tau_P}. \quad (2.37)$$

## 2 Theoretische Grundlagen

Somit erhält man für die modifizierte Bewegungsgleichung:<sup>[57] [47]</sup>

$$\frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{v} - \frac{\kappa(P_0 - P)}{3\tau_P} \vec{r}. \quad (2.38)$$

Diese Gleichung gilt allerdings nur für ein isotropes System in einer kubischen Simulationsbox.

## 2.6 Force Probe Molekuldynamik Simulationen (FPMD)

Viele Prozesse, die mit MD-Simulationen modelliert werden, wie beispielsweise die Faltung eines Proteins, spielen sich auf Zeitskalen ab, die eine Simulationszeit von mehreren Mikrosekunden erfordern. Bedingt durch die stochastische Natur dieser Prozesse muss dazu noch eine Vielzahl dieser Simulationen durchgeführt werden, um eine hinreichende Statistik zur Modellierung der Ereignisse zu erhalten. Die benötigte Rechenzeit kann sich so schnell zu mehreren Millionen CPU-Stunden addieren. Daher wurden Ansätze entwickelt, um diese Reaktionen und Prozesse zu beschleunigen.

Eine dieser Methoden ist die *steered-* oder *force probe*-MD-Simulation.<sup>[58]</sup> Dabei wird eine externe Kraft an das zu untersuchende Molekül angelegt, um es zur Reaktion entlang der gewählten Reaktionskoordinate zu „zwingen“. <sup>[26]</sup>

Experimentell wird dies in Form der Einzelmolekülkraftspektroskopie am Rasterkraftmikroskop (AFM)<sup>[59]</sup> oder mittels optischer Pinzetten<sup>[18]</sup> durchgeführt. Das Molekül wird über einen *linker*, der als Verbindungsstück dient, mit der Cantileverspitze des AFM verbunden. Danach wird die über ein Piezoelement gesteuerte Spitze ausgelenkt und die gemessene Kraft am Cantilever detektiert.<sup>[60]</sup> Der Hauptunterschied zwischen Simulation und Experiment ist, dass in der Simulation der *linker* entfällt und somit die Kraft direkt am Molekül gemessen wird.<sup>[61]</sup>

Experimente und Simulationen können mit verschiedenen Zugprotokollen durchgeführt werden. Der qualitative Ablauf der verschiedenen Modi (Abb. 2.6) wird im folgenden Abschnitt erklärt.

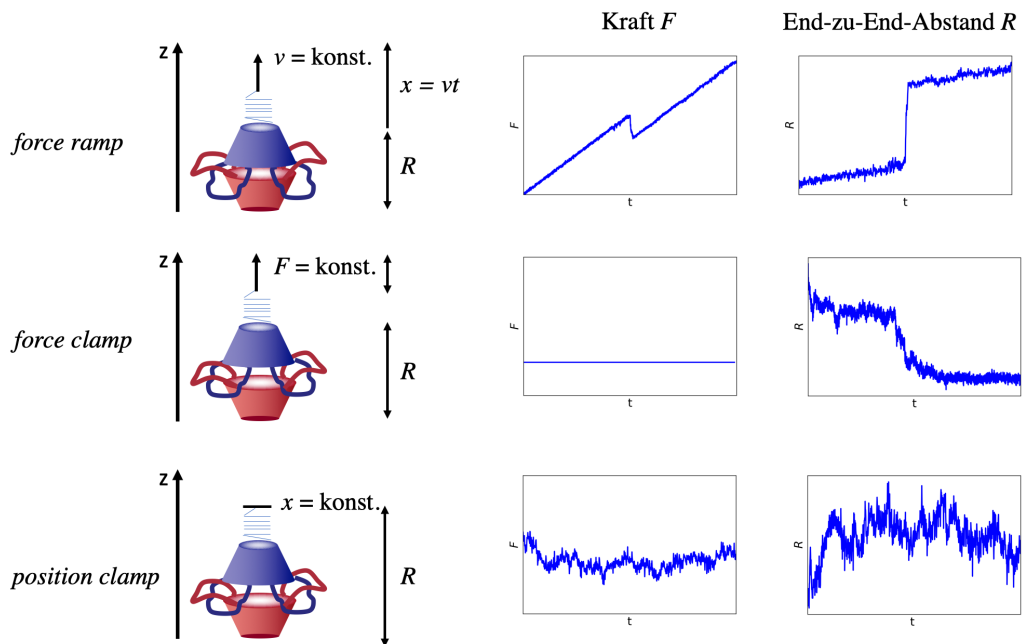


Abbildung 2.6: Vergleich verschiedener Modi der FPMD-Simulationen.

### **force ramp-Modus (Abb. 2.6, oben)**

Ein sehr häufig angewandtes Zugprotokoll ist der *force ramp-* bzw. *constant velocity*-Modus, bei dem ein zeitabhängiges harmonisches Potential an das Molekül angebracht und mit einer konstanten Geschwindigkeit  $v$  entlang der Reaktionskoordinate  $x$  bewegt wird.<sup>[62]</sup> Es besteht ein linearer Zusammenhang

zwischen der Kraft  $F(t)$  und der Simulationszeit  $t$ :

$$F(t) = k_c vt. \quad (2.39)$$

Das Produkt aus Kraftkonstante  $k_c$  und der Zuggeschwindigkeit  $v$  wird als Laderate  $\mu = k_c v$  bezeichnet und ist der wichtigste Parameter in diesem Modus.

### **force clamp-Modus (Abb. 2.6, mittig)**

Im *force clamp*-Modus, der auch *constant force*-Modus genannt wird, hängt die angelegte Kraft nicht mehr von der Zeit ab, sondern wird über einen feedback-Mechanismus konstant gehalten.<sup>[58]</sup> Das bedeutet, dass ein angelegtes lineares Potential am Molekül immer so bewegt wird, dass die detektierte Kraftänderung ausgeglichen wird.

### **position clamp-Modus (Abb. 2.6, unten)**

Der dritte Modus, der in dieser Arbeit verwendet wurde, ist der *position clamp*-Modus. Das am Molekül angebrachte harmonische Potential wird dabei in einem festgelegten Abstand fixiert.<sup>[63]</sup> Je nach gewählter Kraftkonstante  $k_c$  kann das Molekül um verschiedene Abstände fluktuieren.

## 2.7 Kinetische Beschreibung von Zugexperimenten

Zur Analyse und Interpretation von Zugexperimenten und FPMD-Simulationen werden stochastische Modelle herangezogen. In einem Ansatz, der auf Dudko, Hummer und Szabo<sup>[22]</sup> zurückgeht, wird die Kramers-Theorie<sup>[64]</sup> der diffusiven Barriereüberwindung (*diffusive barrier crossing*) angewandt, um charakteristische Eigenschaften der freien Energielandschaft wie die intrinsische Übergangsrate  $k_0$ , den Abstand zur Barriere  $\Delta x^\ddagger$  sowie die Höhe der Barriere  $\Delta G^\ddagger$  aus experimentellen oder Simulationsdaten zu extrahieren (Abb. 2.7).<sup>[22]</sup>

Der Übergang eines Teilchens über eine Barriere wird als Brownsche Bewegung in einem sogenannten *potential of mean force* (PMF)  $V(x, t)$  entlang der Reaktionskoordinate  $x$  angesehen. Ein PMF ist die freie Energie als Funktion einer Reaktionskoordinate:

$$V(x, t) = V_0(x) + V_{zug}(x - vt) \quad \text{mit} \quad V_{zug} = \frac{1}{2} k_c (x - vt)^2. \quad (2.40)$$

$V_0(x)$  ist das intrinsische PMF, das z.B. eine harmonische Form (Abb. 2.7) um das Minimum hat ( $V_0(x < x^\ddagger) = \frac{1}{2} k_m x^2$ , mit der molekularen Kraftkonstante  $k_m$ ) sowie einen *cusp* am Übergangszustand  $x^\ddagger$  ( $V_0(x > x^\ddagger) = -\infty$ ) aufweist.

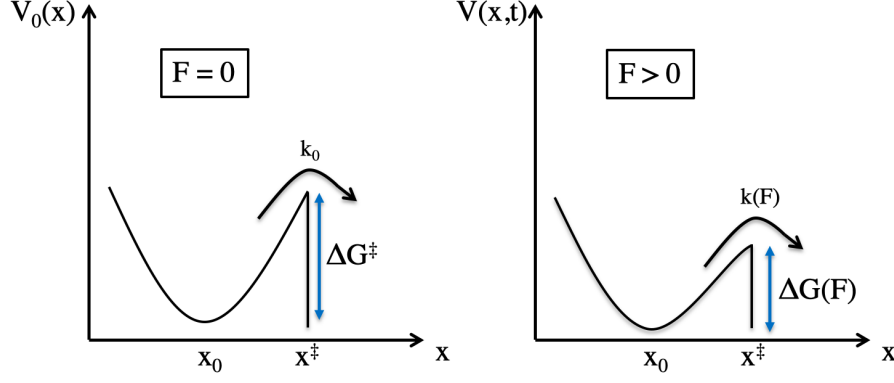


Abbildung 2.7: Das PMF entlang der der Reaktionskoordinate  $x$ .  $x_0$  markiert das Potentialminimum,  $x^\ddagger$  den Abstand vom Minimum zum Übergangszustand. Links: Das intrinsische PMF  $V_0(x)$ . Rechts: Das PMF  $V(x, t)$  unter dem Einfluss einer Kraft. Die Barriere wird um die verrichtete Arbeit  $W = Fx^\ddagger$  gesenkt.

Entlang  $x$  ist eine Zugvorrichtung angebracht, die mit einer Geschwindigkeit  $v$  eine harmonische, zeitabhängige Kraft anlegt. Im sogenannten *soft spring limit*, also bei kleinen Federkonstanten  $k_c \ll k_m$ , kann das PMF mit  $V(x, t) \approx V_0(x) - F(t)x$  mit  $F(t) = \mu t$  beschrieben werden. Zudem wird angenommen, dass  $x$  eine gute Reaktionskoordinate ist, sodass die Übergangsrate im kraftfreien Fall der intrinsischen Übergangsrate  $k_0$  entspricht.

Um die Brownsche Bewegung in diesem PMF zu beschreiben, wird die Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung  $p(x, t)$  des Systems an Position  $x$  zum Zeitpunkt  $t$  betrachtet (Fokker-Planck-Gleichung):<sup>[65] [66]</sup>

$$\dot{p}(x, t) = D \left[ \frac{\partial}{\partial x} \exp(-\beta V(x, t)) \frac{\partial}{\partial x} \exp(\beta V(x, t)) \right] p(x, t) \quad (2.41)$$

mit dem Diffusionskoeffizienten  $D = \gamma k_B T$ , der Dämpfungskonstante  $\gamma$  und  $\beta = 1/k_B T$ . Daraus kann man die kraftabhängige *mean first passage time* (MFPT)  $\tau(F)$ , also die Zeit des ersten Erreichens der Barriere  $x^\ddagger$ , bestimmen:<sup>[67] [22]</sup>

$$\tau(F) = k^{-1}(F) = \frac{1}{D} \int_{x_0}^{x^\ddagger} dx \exp(\beta V(x)) \int_{-\infty}^x dx' \exp(-\beta V(x')). \quad (2.42)$$

Unter der Voraussetzung, dass eine hohe Barriere  $\Delta G^\ddagger$  existiert, kann ein analytischer Ausdruck für die Übergangsrate  $k(F)$  formuliert werden:

$$k(F) = k_0 \left( 1 - \frac{\nu F x^\ddagger}{\Delta G^\ddagger} \right)^{1/\nu-1} \exp \left\{ \beta \Delta G^\ddagger \left[ 1 - \left( 1 - \frac{\nu F x^\ddagger}{\Delta G^\ddagger} \right)^{1/\nu} \right] \right\}. \quad (2.43)$$

Als Modellparameter gehen hier die Entfernung des Übergangszustands vom Minimum  $x^\ddagger$  und die Höhe der Barriere  $\Delta G^\ddagger$  ein. Der obige Ausdruck ist für mehrere Formen der freien Energielandschaft gültig:  $\nu = 1/2$  beschreibt die oben gezeigte harmonische freie Energielandschaft mit einem cusp. Mit

## 2 Theoretische Grundlagen

$\nu = 2/3$  wird ein Ausdruck für ein linear-kubisches PMF erhalten und  $\nu = 1$  liefert das sogenannte Bell-Modell.<sup>[68]</sup> Dieses phänomenologische Modell besagt, dass durch die angelegte Kraft  $F$  die Aktivierungsenergie  $\Delta G^\ddagger$  um die verrichtete Arbeit  $W = Fx^\ddagger$  herabgesenkt wird, sodass für die neue Barriere  $\Delta G(F)$  gilt:<sup>[17]</sup>

$$\Delta G(F) = \Delta G^\ddagger - Fx^\ddagger. \quad (2.44)$$

Die Barriere verschwindet, wenn eine zu große Kraft  $F > F_{crit} = \frac{\Delta G^\ddagger}{\nu x^\ddagger}$  auf das System wirkt. Das Bell-Modell ist ein sehr einfaches Modell und hat entsprechend einige Einschränkungen. Es gibt lediglich einen Parameter  $x^\ddagger$ , der die freie Energielandschaft beschreibt. Für große Kräfte und Zuggeschwindigkeiten stimmt es nicht mehr mit den beobachteten Daten überein. Außerdem verschiebt sich die Lage der Barriere je nach angelegter Kraft, was in anderen Modellen besser beschrieben wird.

Bei einem irreversiblen Abriss unter der Einwirkung einer zeitabhängigen Kraft  $F(t)$  wird die Verteilung der Abrisskräfte  $p(F)dF = -\dot{S}(t)dt$  durch die Überlebenswahrscheinlichkeit  $S(t)$ <sup>[22]</sup> beschrieben. Diese Überlebenswahrscheinlichkeit kann als Prozess einer Reaktion erster Ordnung formuliert werden:

$$\dot{S}(t) = -k(F(t))S(t). \quad (2.45)$$

Damit gilt für die Abrisskraftverteilung

$$p(F) = \frac{k(F)}{\dot{F}} \exp \left( - \int_0^F \left[ k(F') / \dot{F} \right] dF' \right). \quad (2.46)$$

Für Kräfte  $F < F_{crit}$  lässt sich analytisch aus Gleichung (2.43) und Gleichung (2.46) ein Ausdruck für die Verteilung der Abrisskräfte  $p(F)$  formulieren:<sup>[22]</sup>

$$p(F) = \frac{k(F)}{\mu} \exp \left( \frac{k_0}{\beta x^\ddagger \mu} \right) \exp \left[ - \frac{k(F)}{\beta x^\ddagger \mu} \left( 1 - \frac{\nu F x^\ddagger}{\Delta G^\ddagger} \right)^{1-1/\nu} \right]. \quad (2.47)$$

Die Laderate  $\mu = k_c v$  ist maßgeblich für den Wert der Abrisskraft. Für große Laderaten ergibt sich eine hohe Abrisskraft, da bei einem schnellen Kraftanstieg zeitlich weniger Übergänge über eine hohe Barriere durch thermische Fluktuationen stattfinden können. Das bedeutet, dass der Übergang später und somit bei einer größeren Kraft, bei der die Barriere kleiner ist, stattfindet.<sup>[22][69]</sup>

Eine weitere Einschränkung dieser Theorie ist, dass sie lediglich für kleine Federkonstanten  $k_c$ , im sogenannten *soft spring limit* gültig ist. Dies wird in anderen Modellen berücksichtigt, bei denen auf die Härte der Feder oder extrem schnelle Zuggeschwindigkeiten Bezug genommen wird.<sup>[70][71]</sup>



## 2.8 Hybridsimulationen

Klassische atomistische MD-Simulationen sind im Hinblick auf die Anzahl der realistisch simulierbaren Molekülzahlen auf Systemgrößen von etwa  $10^6$ -Atomen beschränkt. Daher gibt es eine ganze Reihe von Vergrößerungsansätzen (engl. *coarse-graining*, CG) zur Reduktion der Rechenlast. Generell wird bei diesen Ansätzen eine Gruppe von Atomen zu einer simplifizierten Struktur zusammengefasst und somit die Zahl der zu berechnenden Freiheitsgrade gesenkt.

Ein Spezialfall der *coarse-grained*-Simulationen ist der Multiskalenansatz, bei dem es mehrere „Auflösungsstufen“ gibt.<sup>[72][73]</sup> Dadurch können Prozesse, bei denen mikroskopische Details von Bedeutung sind, in einer hohen und rechenaufwendigen Auflösung betrachtet werden, während weniger relevante Bereiche durch eine kostengünstigere Variante simuliert werden.<sup>[74]</sup>

In dieser Arbeit wird ein Hybrid-Ansatz verwendet, bei dem das Molekül von Interesse in atomistischer (AA) und das Lösungsmittel in vergrößerter Auflösung behandelt wird (Abb. 2.8). Die größte Herausforderung bei diesem Ansatz ist das Generieren der Potentiale für die bindenden und nicht-bindenden Wechselwirkungen zwischen allen beteiligten Atomen.

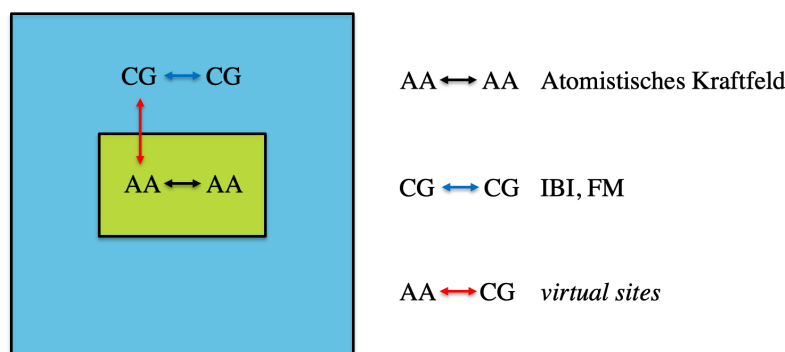


Abbildung 2.8: Übersicht über den verwendeten Hybrid-Ansatz. Die AA-AA-Wechselwirkungen werden über das atomistische OPLS-AA-Kraftfeld beschrieben. Die CG-CG-Potentiale werden nach zwei verschiedenen Methoden (IBI Abschnitt 2.8.1, FM Abschnitt 2.8.2) erstellt. Die AA-CG-Wechselwirkungen werden mit *virtual sites* umgesetzt (Abschnitt 2.8.3).

In diesem Kapitel werden zwei verschiedene *coarse-graining*-Techniken für die CG-CG-Potentiale vorgestellt, die am Beispiel des Lösungsmittelmoleküls Mesitylen erörtert werden.

Ein in Flüssigkeit schnell rotierendes Mesitylenmolekül kann als Kugel (CG-bead) mit entsprechendem van-der-Waals-Radius angenähert werden, wenn die Details der molekularen Bewegung nicht relevant sind. Dabei werden die Atome des Moleküls zu einer neuen Struktur zusammengefasst und die Massen der beteiligten Atome zu einer neuen Gesamtmasse addiert. Dieser Vorgang wird *mapping* genannt (Abbildung 2.9).<sup>[75]</sup>

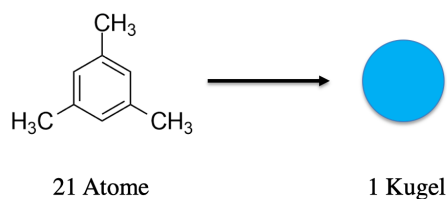


Abbildung 2.9: Im einfachst möglichen Vergrößerungsansatz für ein Mesitylenmolekül wird aus dem Aromaten eine effektive Kugel.

Ein weiterer sinnvoller Ansatz wäre die Modellierung des Moleküls als Dreieck, damit auch die planare Struktur der atomistischen Konfiguration erhalten bleibt.

Es gibt eine Reihe von Methoden zur systematischen Generierung der Potentiale für die Wechselwirkungen zwischen den vergrößerten Mesitylenmolekülen. Bei *coarse-graining*-Methoden können zwischen strukturbasierten „bottom up“- und energiebasierten „top down“-Verfahren unterschieden werden. Bei Ersteren wird die mikroskopische Information aus einer atomistischen Simulation gewonnen und dazu verwendet, die Wechselwirkungen im vergrößerten Modell zu parametrisieren. Nachteile der „bottom up“-Verfahren<sup>[76]</sup> sind die oft eingeschränkte Übertragbarkeit der Potentiale auf andere thermodynamische Zustände und einer generell eher schlechten Beschreibung thermodynamischer Eigenschaften. Dahingegen sind die „top down“-Methoden<sup>[77]</sup> gerade gut zur Beschreibung Letzterer, da die vergrößerten Potentiale auf diese Weise parametrisiert werden. Ein Nachteil ist jedoch, dass bei diesen Methoden die strukturellen Eigenschaften eher schlecht wiedergegeben werden.

### 2.8.1 CG-CG: Iterative Boltzmann-Inversion

Ein strukturbasiertes Verfahren ist die iterative Boltzmann-Inversion (IBI).<sup>[78]</sup> Dieses beruht auf dem Hendersonschen Theorem, das besagt, dass zwei Potentialfunktionen, welche die gleiche radiale Verteilungsfunktion  $g(r)$  (engl. *radial distribution function*, RDF) produzieren, sich nur in einer Konstante unterscheiden können.<sup>[79]</sup>

Die RDF  $g_{ab}(\vec{r})$  gibt an, wie wahrscheinlich es ist, Teilchen  $b$  im Abstand  $\vec{r}$  von Teilchen  $a$  zu finden:<sup>[80]</sup>

$$g_{ab}(\vec{r}) = \frac{1}{N_a N_b} \sum_{i=1}^{N_a} \sum_{j=1}^{N_b} \langle \delta(|\vec{r}_{ij} - \vec{r}|) \rangle \quad (2.48)$$

mit  $N_a$  und  $N_b$  als Gesamtteilchenzahlen von  $a$  und  $b$  und der Deltafunktion  $\delta$ . Für große Abstände gilt  $g_{ab}(\vec{r} \rightarrow \infty) = 1$ , für kleine Abstände verschwindet die Funktion  $g_{ab}(\vec{r} \rightarrow 0) = 0$ , da die Teilchen sich gegenseitig abstoßen. Das erste Maximum der RDF entspricht der ersten Solvathülle (vgl. Abb. 2.10), sodass dessen Lage lösungsmittelspezifisch ist.

Der wichtigste Baustein für die IBI-Methode ist die *target*-RDF  $g^{\text{target}}(r)$ , die aus einer langen atomistischen Simulation erhalten wird.

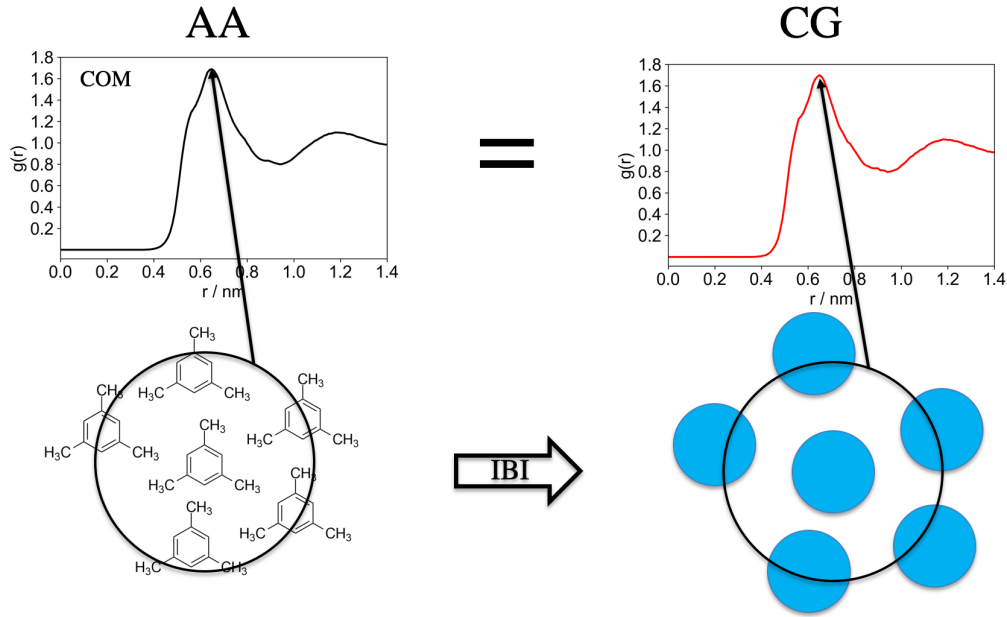


Abbildung 2.10: Die RDF  $g^{\text{target}}(r)$  des vergrößerten Lösungsmittels wird über IBI an die RDF des atomistischen Lösungsmittels angenähert.

Das Ziel ist es, durch ein iteratives Verfahren ein vergrößertes System zu erhalten, das die gleiche radiale Verteilungsfunktion (und somit die gleiche Struktur auf Zwei-Teilchen-Abstandsebene) wiedergibt wie sein atomistisches Vorbild.

Zuerst wird ein *initial guess*  $V_0(r)$  für das PMF aus der *target*-RDF  $g^{\text{target}}(r)$  berechnet:

$$V_0(r) = -k_B T \ln [g^{\text{target}}(r)] \quad (2.49)$$

Dieses erhaltene PMF wird in einer MD-Simulation verwendet und daraus eine neue RDF  $g_i(r)$  berechnet. Die neu erhaltene RDF wird mit dem *target*-RDF verglichen und so aus dem PMF der vorherigen Iteration  $V_i(r)$  ein neues Potential  $V_{i+1}(r)$  konstruiert wird:

$$V_{i+1}(r) = V_i(r) + k_B T \ln \left[ \frac{g_i(r)}{g^{\text{target}}(r)} \right]. \quad (2.50)$$

Dieser alternierende Vorgang zwischen erneuter MD-Simulation und Potentialneugenerierung wird so lange wiederholt, bis die erhaltene RDF der *target*-RDF entspricht.

### 2.8.2 CG-CG: Force Matching

Im Gegensatz zu IBI ist die *Force Matching*-Methode (FM) keine strukturbasierte Methode. Stattdessen werden die Kräfte, die zwischen den atomistischen Molekülen wirken, auf die vergrößerten Moleküle übertragen (Abb. 2.11).<sup>[81][82]</sup>

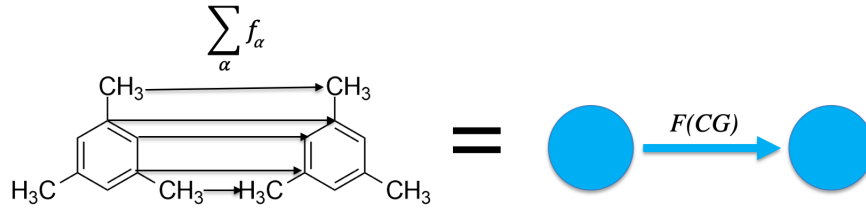


Abbildung 2.11: Die Summe der Kräfte  $f_{\alpha}$ , die auf ein atomistisches Molekül wirken, entspricht der Kraft, die auf ein vergrößertes Molekül wirkt.

Dazu wird  $F_i^{\text{ref}}$ , die Kraft, die auf das vergrößerte Molekül  $i$  wirkt, als Summe der atomistischen Kräfte  $f_{\alpha}$  ( $\alpha$  = Atom 1 bis 21 im Mesitylen) bestimmt:

$$F_i^{\text{ref}} = \sum_{\alpha} f_{\alpha}. \quad (2.51)$$

Dieser Vorgang wird für jedes Molekül im System durchgeführt und für jeden Frame einer langen Trajektorie wiederholt. Daraus wird ein lineares Gleichungssystem aufgestellt, das alle Kräfte für alle Molekülabstände beinhaltet.<sup>[75]</sup>

Als Lösung des Gleichungssystem wird eine abstandsabhängige Kraft erhalten, woraus nach numerischer Integration das vergrößerte Potential gewonnen wird.

Die durch IBI oder FM erhaltenen Potentiale werden in tabellierter Form vom MD-Programm eingelesen. Die nicht-bindenden Wechselwirkungen werden anhand dieser Tabellen während der Simulation bestimmt.

### 2.8.3 AA-CG: *virtual sites*

Analog zur Berechnung der CG-CG-Wechselwirkungen ist es möglich die Wechselwirkungen zwischen einem atomistischen und einem vergrößerten System zu berechnen. Damit nicht für jeden verschiedenen Atomtyp eigene Potentiale berechnet werden müssen, werden am atomistischen System oft funktionelle Gruppen zusammengefasst und deren mittlere Wechselwirkungen mit den CG-*beads* berechnet. Dazu wird ein „virtuelles Atom“, ein *virtual site* (kurz: *vsite*), im Massenmittelpunkt der jeweiligen funktionellen Gruppe platziert (vgl. Abbildung 2.12).<sup>[83]</sup> Das *vsite* besitzt keine Masse und ist lediglich indirekt über die Position seiner Nachbarn definiert. Jegliche Wechselwirkung zwischen atomistischen und vergrößerten Molekülen werden über das *vsite* berechnet. Die Kräfte  $F_i$ , die darauf wirken, werden auf die umgebenden „echten“ Atome verteilt:

$$f_{\gamma} = \frac{m_{\gamma}}{M_i} F_i. \quad (2.52)$$

$M_i = \sum_{\gamma} m_{\gamma}$  ist die Gesamtmasse der  $\gamma$  Atome, über die das *vsite* „aufgespannt“ wird.  $m_{\gamma}$  ist die Masse des  $\gamma$ -ten Atoms und  $f_{\gamma}$  ist die Kraft, die darauf wirkt.

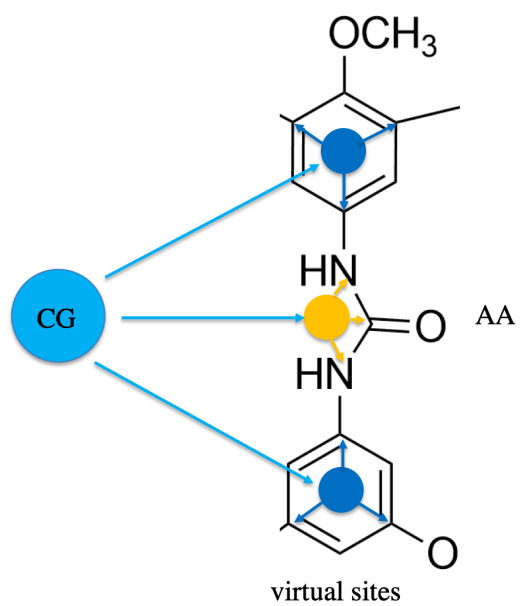


Abbildung 2.12: Gelbes *vsite* im Massenmittelpunkt einer Harnstoffgruppe und blaue *vsites* im Massenmittelpunkt der Phenylgruppen.

## 2.9 Hybrid Particle-Field MD

Die *hybrid particle-field*(hPF)-MD-Methode ist eine sogenannte *mean field*-Methode, das bedeutet, dass die interatomaren Wechselwirkungen nicht explizit zwischen zwei Atomen, sondern zwischen einem Atom und einem mittleren Feld berechnet werden.<sup>[84]</sup> Dieses Wechselwirkungspotential wird auf Grundlage der lokalen mikroskopischen Teilchendichte  $\rho(\vec{r})$  berechnet. Einzelne Moleküle werden als nicht-wechselwirkendes System mit der Hamiltonfunktion  $H_0(\{\vec{r}\})$  beschrieben. Diese ist gekoppelt an ein dichteabhängiges Wechselwirkungspotential  $W[\rho(\vec{r})]$ .<sup>[85]</sup>

$$H = H_0(\{\vec{r}\}) + W[\rho(\vec{r})]. \quad (2.53)$$

Für ein System aus verschiedenen Teilchentypen nimmt dieses Funktional folgende Form an:<sup>[86]</sup>

$$W[\{\rho\}] = \frac{1}{\rho_0} \int d\vec{r} \left( \frac{k_B T}{2} \sum_{i,j} \chi_{ij} \rho_{ij}(\vec{r}) \rho_j(\vec{r}) + \frac{1}{2\kappa} \left( \sum_j \rho_j(\vec{r} - \rho_0) \right)^2 \right). \quad (2.54)$$

$\rho_i$  ist die Teilchendichte der  $i$ -ten Spezies im System,  $\kappa$  ist der Kompressibilitätsparameter und  $\rho_0$  ist die Gesamtteilchendichte des Systems.  $\chi_{ij}$  ist der Interaktionsparameter, der aus der Flory-Huggins-Theorie für Polymermischungen stammt. Dieser beschreibt die Wechselwirkungen zweier Monomere auf einem Gitter und ist im Fall einer Mischung zweier Komponenten  $i$  und  $j$  wie folgt definiert:<sup>[87]</sup>

$$\chi_{ij} = \frac{z - 2}{2k_B} (2\epsilon_{ij} - \epsilon_{ii} - \epsilon_{jj}). \quad (2.55)$$

$z$  ist die Koordinationszahl des Gitters und  $\epsilon_{xy}(x = i, j ; y = i, j)$  die Lennard-Jones-Parameter der jeweiligen Wechselwirkung. Somit ergibt sich mittels einer Funktionalableitung das *mean field*-Potential, das auf Komponente  $i$  an Position  $\vec{r}$  wirkt, mit

$$V_i^{ext}(\vec{r}) = \frac{\delta W[\{\rho\}]}{\delta \rho_i(\vec{r})} = \frac{1}{\rho_0} \left( k_B T \sum_j \chi_{ij} \rho_j(\vec{r}) + \frac{1}{\kappa} \left( \sum_j \rho_j(\vec{r} - \rho_0) \right) \right) \quad (2.56)$$

und der entsprechenden Kraft

$$F_i(\vec{r}) = -\frac{\partial V_i(\vec{r})}{\partial \vec{r}}. \quad (2.57)$$

Die zwei wesentlichen Parameter, mit denen die Wechselwirkungen zwischen zwei Komponenten berechnet werden, sind also die mikroskopische Dichte  $\rho(\vec{r})$  und der Flory-Huggins-Interaktionsparameter  $\chi$ .

Zur Implementierung des mittleren Feldes für die nicht-bindenden Wechselwirkungen wird die Simulationsbox in ein engmaschiges Gitter unterteilt. Als Faustregel für die zu wählende Gitterlänge wird der ein- bis anderthalbfache Bindungsabstand in den zu simulierenden Molekülen gewählt. Abbildung 2.13 illustriert das Vorgehen bei der Berechnung der Partikeldichten auf dem Gitter.

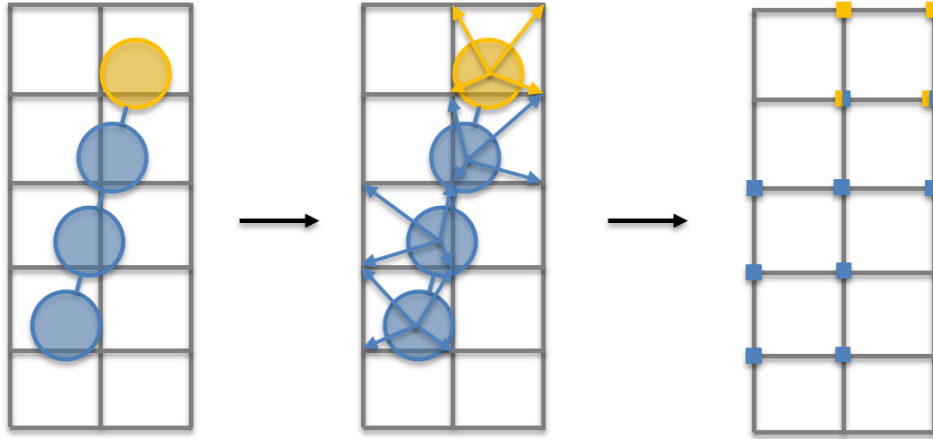


Abbildung 2.13: Die Teilchendichte eines Moleküls wird auf die vier umliegenden Gitterpunkte abstandsgewichtet verteilt.

Im oben gezeichneten zweidimensionalen Fall wird die mikroskopische Dichte  $\rho(\vec{r})$  abstandsgewichtet ausgehend vom Massenmittelpunkt des CG-beads auf die vier Ecken verteilt, die das Atom umranden.<sup>[88]</sup> Sämtliche nicht-bindenden Wechselwirkungen werden nur zwischen Atom und den Gitterpunkten, die das *mean field* aufspannen, berücksichtigt. Dies lässt den Rechenaufwand der nicht-bindenden Wechselwirkungen mit der Zahl der Gitterpunkte anstatt aller Atome im *cut-off*-Radius skalieren. Das gilt auch für die elektrostatischen Wechselwirkungen, die analog auf demselben Gitter mittels Ewald-Summation berechnet werden. Für die bindenden (Bindungsdehnungs-, Winkel-, Torsions-) Wechselwirkungen gibt es wie in der klassischen MD harmonische Potentiale.

Eine weitere Rechenersparnis gegenüber der klassischen MD wird dadurch erzielt, dass das *mean field*-Potential nicht in jedem Schritt neu bestimmt werden muss. Dies ist legitim, da sich die effektive mittlere Dichte auf dem Gitter wesentlich langsamer ändert.<sup>[88]</sup>





### 3 Kraftabhängiger Faltungspfad des Calixaren-Dimers

Reversibel schaltbare makrozyklische Komplexe wie Rotaxane und Catenane sind eine moderne Stoffklasse, die durch ihre Möglichkeit, umkehrbare Konformationsänderungen einzugehen, für eine Vielzahl an Anwendungen interessant ist.<sup>[27]</sup> Dazu gehören Applikationen als Nanokapseln in der Wirt-Gast-Chemie, als molekulare Schalter oder als chemische Sensoren.<sup>[89]</sup> Im Jahr 2016 wurden Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart und Bernard L. Feringa mit dem Chemienobelpreis für das Design und die Synthese molekularer Maschinen ausgezeichnet.

Die Erfindung des Rasterkraftmikroskops<sup>[59]</sup> führte zur Entwicklung der Einzelmolekülkraftmikroskopie, bei der die mechanischen Eigenschaften eines Moleküls untersucht werden. Dazu wird ein Ende des Moleküls im Raum fixiert und am anderen Ende eine Zugvorrichtung angebracht.<sup>[62]</sup> Diese wird in den Experimenten im *force-ramp*-Modus mit einer konstanten Geschwindigkeit oder im *force-clamp*-Modus unter Anlegen einer konstanten Kraft bewegt. Dabei werden sogenannte Kraftabstandskurven gemessen, in denen Bindungsöffnungen detektiert werden können. Bei diesen handelt es sich um stochastische Prozesse, weshalb das Experiment hunderte Male wiederholt werden muss. Die resultierende Verteilung der Abrisskräfte kann mittels stochastischer Modelle analysiert werden, um Informationen über die freie Energie entlang der Reaktionskoordinate zu gewinnen.<sup>[22]</sup>

Atomistische FPMD-Simulationen, bei denen ein ähnlicher „Aufbau“ wie in den Experimenten verwendet wird, bieten eine Möglichkeit jedes mikroskopische Detail dieser Prozesse zu modellieren.

In dieser Arbeit wird die Kinetik der Faltung und Entfaltung eines Calixaren-Dimer-Systems<sup>[26]</sup> unter verschiedenen äußeren Bedingungen in FPMD-Simulationen untersucht. Dieses makrozyklische System (vgl. auch den folgenden Abschnitt) zeichnet sich durch den simplen Reaktionspfad zwischen der geschlossenen und der offenen Konformation aus. Durch die mechanische Verschlaufung der Monomere wird eine vollständige Dissoziation verhindert und ein reversibles Hin- und Herschalten zwischen den beiden Zuständen ermöglicht. Die mit einhergehende Bildung bzw. Dissoziation der Adhäsionsbindungen sind Gegenstand der Untersuchungen in dieser Arbeit.

In diesem Kapitel wird der Übergang des Calixaren-Dimers vom offenen in den geschlossenen Zustand unter dem Einfluss einer konstanten externen Kraft untersucht. Dazu wird das Molekül zunächst auseinandergezogen und aus der offenen Konformation wird die Streck-Kraft  $f_S$  zu einem niedrigeren Wert, der quench-Kraft  $f_Q$  gesenkt. Die folgende Relaxation des Moleküls wird bei verschiedenen quench-Kräften beobachtet.<sup>[29] [30]</sup>

### 3.1 System: Tetraloop-14-Calix[4]aren-Catenan-Dimer

Calix[n]arene (*calix*, lat. Kelch) sind makrozyklische Verbindungen, die aus ortho-verbrückten Phenoleinheiten bestehen.<sup>[26]</sup> Die Anzahl der Monomere wird mit [n] angegeben. Das in dieser Arbeit verwendete System ist in para-Stellung mit einem N-Phenylharnstoff substituiert. Letzterer ist in 3- und 5-Stellung mit seinen Nachbareinheiten über eine O-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-O-Ethergruppe verbunden. Insgesamt besteht das System aus 4 dieser Einheiten, die jeweils über ihre beiden Phenylgruppen verknüpft sind und so den Tetraloop-14-Calix[4]aren-Grundkörper bilden (Abbildung 3.1, links).

Dieses Molekül bildet mit einer weiteren Grundeinheit, mit der es über die O-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-O-Ethergruppe verschlauft ist, ein Catenan, was bedeutet, dass die Einheiten mechanisch miteinander verknüpft sind (Abbildung 3.1, rechts). Der vollständige Name des Systems lautet „Tetraloop-14-Calix[4]aren-Catenan-Dimer“ und wird im Folgenden mit „Calixaren-Dimer“ abgekürzt.

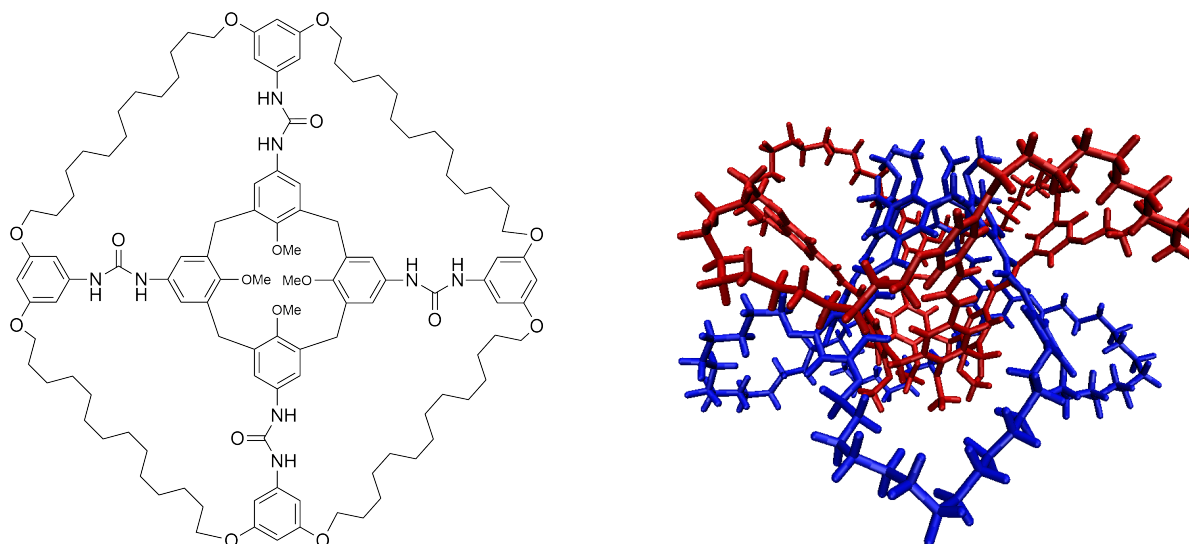


Abbildung 3.1: Links: Strukturformel des Calix[4]aren-Monomers. Rechts: Das kelchförmige Calixaren-Dimer in der Seitenansicht.

Das Calixaren-Dimer kann als Zweizustandssystem beschrieben werden, das einen geschlossenen und einen offenen Zustand annehmen kann. Der geschlossene Zustand, der im thermodynamischen Gleichgewicht vorliegt, wird über ein Netzwerk von 16 Wasserstoffbrücken (kurz: H-Brücken) zwischen den Harnstoffgruppen (Urea-Urea-Bindungen, kurz: UU-Bindungen, Abb. 3.2) zwischen beiden Monomeren stabilisiert. Eine H-Brücke liegt dann vor, wenn der Abstand zwischen Donor und Akzeptor  $R_{DA} \leq 0.35$  nm und der Winkel  $\alpha \leq 30^\circ$  zwischen Wasserstoffatom, Donor und Akzeptor ist.<sup>[90]</sup> Es handelt sich hier immer um Monomer-Monomer-Brücken, die nicht intramolekular innerhalb einer Calixareneinheit, sondern stets mit dem anderen Monomer gebildet werden. Der End-zu-End-Abstand  $R$  des Calixaren-Dimers, der als Strecke zwischen den Massenmittelpunkten der Methoxygruppen der Monomere definiert ist (Abb. 3.2, links), beträgt im geschlossenen Zustand  $R = 1.4$  nm.

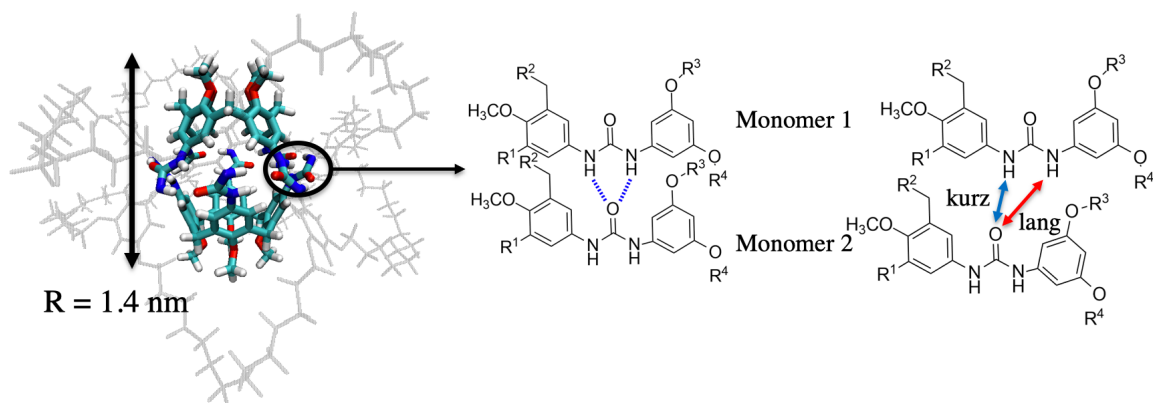


Abbildung 3.2: Links: End-zu-End-Abstand  $R = 1.4 \text{ nm}$  des Calixaren-Dimers im geschlossenen Zustand. Mitte: Skizze der UU-Bindungen (blaue gestrichelte Linien) zwischen den beiden Monomeren.  $R^{1-4}$  sind die Verknüpfungsstellen mit den Nachbareinheiten innerhalb eines Monomers. Es werden zwei UU-Bindungen zum gleichen Akzeptor gebildet, woraus 16 UU-Bindungen im geschlossenen Zustand resultieren. Rechts: Es gibt kurze und lange UU-Bindungen, die sich durch ihre Donor-Akzeptor-Abstände im offenen Zustand unterscheiden.

Es treten zwei verschieden lange Donor-Akzeptor-Abstände bei den UU-Bindungen auf. Im offenen Zustand gibt es, von einer Donor-Harnstoffgruppe ausgehend, jeweils eine kurze und eine lange Distanz zum selben Akzeptor-Sauerstoff. Der Donor-Akzeptor-Abstand der langen UU-Bindung beträgt im offenen Zustand  $R_{DA,lang}(\text{offen}) = 1.0 \text{ nm}$ , der der kurzen UU-Bindung  $R_{DA,kurz}(\text{offen}) = 0.8 \text{ nm}$ . Im geschlossenen Zustand gibt es keinen Unterschied und es gilt:  $R_{DA}(\text{geschlossen}) = 0.3 \text{ nm}$ .

Von den insgesamt 16 UU-Bindungen gibt es folglich acht kurze und acht lange Donor-Akzeptor-Abstände im offenen Zustand. Beim Übergang in den geschlossenen Zustand bildet sich in der Regel die UU-Bindung zuerst, deren Donor-Akzeptor-Abstand im offenen Zustand kürzer ist.

Zusätzlich zur Betrachtung der Einzelabstände kann aus der Summe der Donor-Akzeptor-Abstände  $R_{ges}$  berechnet werden, um den Zustand des Calixaren-Dimers zu beschreiben:

$$R_{ges} = \sum_{i=1}^{16} R_{DA,i}. \quad (3.1)$$

Im offenen Zustand gilt  $R_{ges}(\text{offen}) = 8 \cdot 1.0 \text{ nm} + 8 \cdot 0.8 \text{ nm} = 14.4 \text{ nm}$ , im geschlossenen Zustand beträgt  $R_{ges}(\text{geschlossen}) = 16 \cdot 0.3 \text{ nm} = 4.8 \text{ nm}$ .

Mit dem Anlegen einer externen Kraft kann das Molekül unter Dissoziation der UU-Bindungen auseinandergezogen und in den offenen Zustand überführt werden, bei dem sich bis zu 8 H-Brücken zwischen den Harnstoff-Gruppen und den Sauerstoffatomen der  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{O}$ -Ethergruppen ausbilden können (Urea-Ether-Bindungen, kurz: UE-Bindungen, Abb. 3.3).

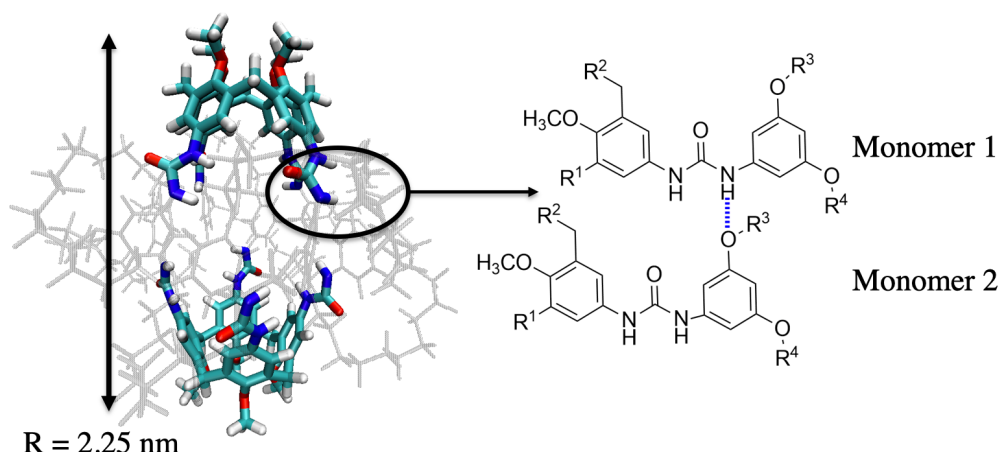


Abbildung 3.3: Links: End-zu-End-Abstand  $R = 2.25 \text{ nm}$  im geschlossenen Zustand. Rechts: Skizze der UE-Bindungen: Es wird eine H-Brücke von einer Harnstoffgruppe zum Sauerstoff einer O-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-O-Ethergruppe im offenen Zustand gebildet, woraus bis zu acht UE-Bindungen entstehen.

Theoretisch sind bis zu 16 UE-Bindungen möglich, da die Harnstoffgruppe zwei Wasserstoffatome als Donor anbieten kann. Allerdings kommt es aus sterischen Gründen zur Ausbildung von maximal acht dieser Bindungen, da das eine Monomer beim Übergang in den offenen Zustand leicht rotiert.

Die mechanische Verschlaufung der O-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-O-Ethergruppen verhindert eine Dissoziation der Monomere und ermöglicht einen reversiblen Übergang zwischen beiden Zuständen. Der Grad der Reversibilität ist von verschiedenen Parametern wie etwa der Laderate oder der Anzahl  $x$  der CH<sub>2</sub>-Einheiten innerhalb der O-(CH<sub>2</sub>) <sub>$x$</sub> -O-Ethergruppen abhängig und war bereits Gegenstand früherer Untersuchungen.<sup>[91]</sup>

#### 3.1.1 Durchführung der FPMD-Simulationen

Alle atomistischen Simulationen am Calixaren-Dimer wurden mit dem Softwarepaket GROMACS in der Version 5.1.2.<sup>[92]</sup> und dem OPLS-AA-Kraftfeld<sup>[44]</sup> durchgeführt. Für die kurzreichweitigen Wechselwirkungen wurde ein cut-off von 1.4 nm verwendet. Die langreichweitigen Coulomb-Wechselwirkungen wurden mit der PME-Methode berechnet.<sup>[49]</sup> Die Simulationen wurden unter Verwendung periodischer Randbedingungen durchgeführt und die Nachbarliste wurde alle 20 fs aktualisiert.

Mit dem LINCS-Algorithmus wurden alle Schweratom-H-Bindungen auf ihrem Gleichgewichtsabstand festgehalten, was die Verwendung eines Zeitschritts von 2 fs ermöglichte.<sup>[93]</sup>

Zum Aufsetzen der Systeme wurde das Calixaren-Dimer in das Zentrum der 5.5 nm x 5.5 nm x 5.5 nm großen Simulationsbox platziert und mit Lösungsmittel „befüllt“. In Kapitel 3 wurde Mesitylen wie in den Experimenten verwendet. In Kapitel 4 kamen zusätzlich Methanol und THF zum Einsatz.

Nach der anschließenden Energieminimierung folgte eine Equilibrierung (500 ps) im NVT-Ensemble mit dem *velocity rescaling*-Thermostat bei 300 K mit einer Kopplungskonstante von 0.1 ps.<sup>[94]</sup> Anschließend wurde das System an ein Parrinello-Rahman-Barostat (Zieldruck 1 bar) mit einer Zeitkon-

stante von 2 ps gekoppelt und für 1 ns equilibriert.<sup>[95]</sup> Dazu wurden die Kompressibilitäten  $\kappa$  dem jeweiligen Lösungsmittel ( $\kappa(\text{Mesitylen}) = 8.3 \cdot 10^{-5}$  bar;  $\kappa(\text{THF}) = 9.7 \cdot 10^{-5}$  bar;  $\kappa(\text{MeOH}) = 12.0 \cdot 10^{-5}$  bar) angepasst. Sämtliche Produktionsläufe wurden im NPT-Ensemble bei 300 K und 1 bar durchgeführt.

Die Zugsimulationen wurden mit einem sogenannten *center of mass-pulling* durchgeführt. Dazu wurde eine Zug- und eine Referenzgruppe am Calixaren-Dimer definiert (Abb. 3.4).

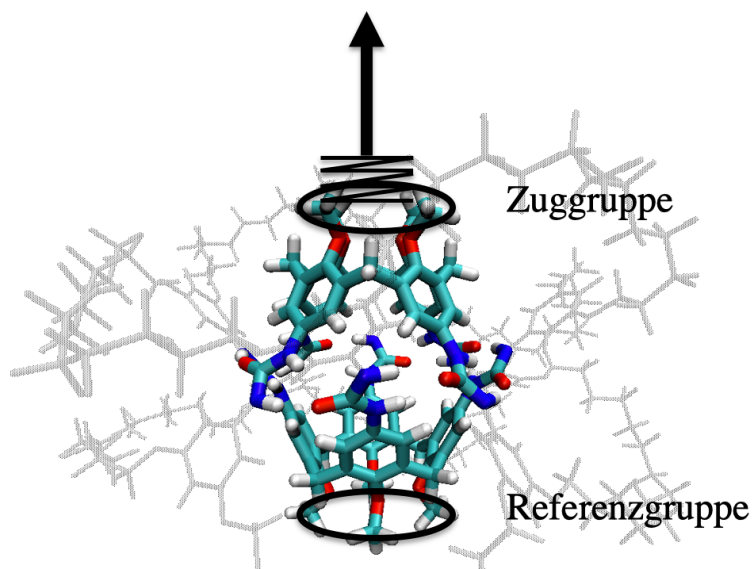


Abbildung 3.4: Zug- und Referenzgruppe am Calixaren-Dimer für die FPMD-Simulationen.

Die Referenzgruppe wurde im Raum fixiert, an der Zuggruppe wurde ein harmonisches Potential angelegt. Dieses wurde entlang des Zugvektors, der die beiden Massenzentren der Zug- und Referenzgruppe verbindet, bewegt.

Die Kraftkonstante des angelegten Potentials betrug in allen Fällen  $k_c = 0.83$  N/m. Es wurden Zugeschwindigkeiten von  $v = 0.1, 1.0$  und  $10.0$  m/s eingesetzt.

### 3.2 Setup der force-quench-Simulationen

Um die Startgeometrien zu erhalten, wurde das Calixaren-Dimer 1000 mal im *force ramp*-Modus ( $v = 1.0$  m/s) in den offenen Zustand auf einen End-zu-End-Abstand von  $R = 2.250$  nm ( $f_s = 2600$  pN) gezogen. Die erhaltenen Strukturen wurden jeweils im *constant force*-Modus zu einem kleineren Kraftwert  $f_Q$  gequencht. Die Simulationsparameter sind in Tabelle A.1 im Anhang zusammengefasst.

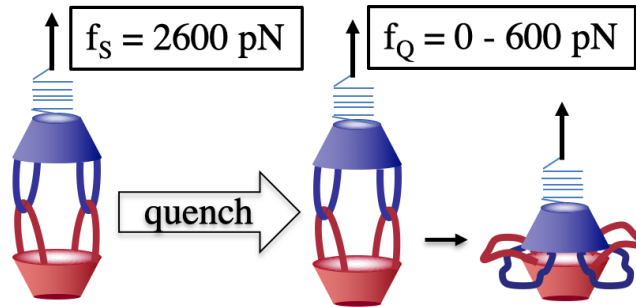


Abbildung 3.5: Setup der force-quench-Simulation. Von einer hohen Streckkraft  $f_s = 2600$  pN wird die Kraft auf einen niedrigeren Wert  $f_Q = 0 - 600$  pN gesenkt.

### 3.3 Analyse der force-quench-Simulationen

Zur Analyse der force-quench-Simulationen werden zwei Größen betrachtet, die am Beispiel einer einzelnen Trajektorie bei  $f_Q = 5$  pN erläutert werden. Die erste leitet sich von den UU-Bindungen ab, die den geschlossenen Zustand des Calixaren-Dimers charakterisieren. Falls die Analyse auf die Anzahl der H-Brücken beschränkt wird, erschwert die binäre Natur dieser Größe (1: geschlossen, sonst: 0) die Detektion kleiner Unterschiede. Daher wird in diesem Kapitel  $R_{ges}$  (Abb. 3.6, unten rechts) und der End-zu-End Abstand  $R$  (Abb. 3.6, unten links) betrachtet.

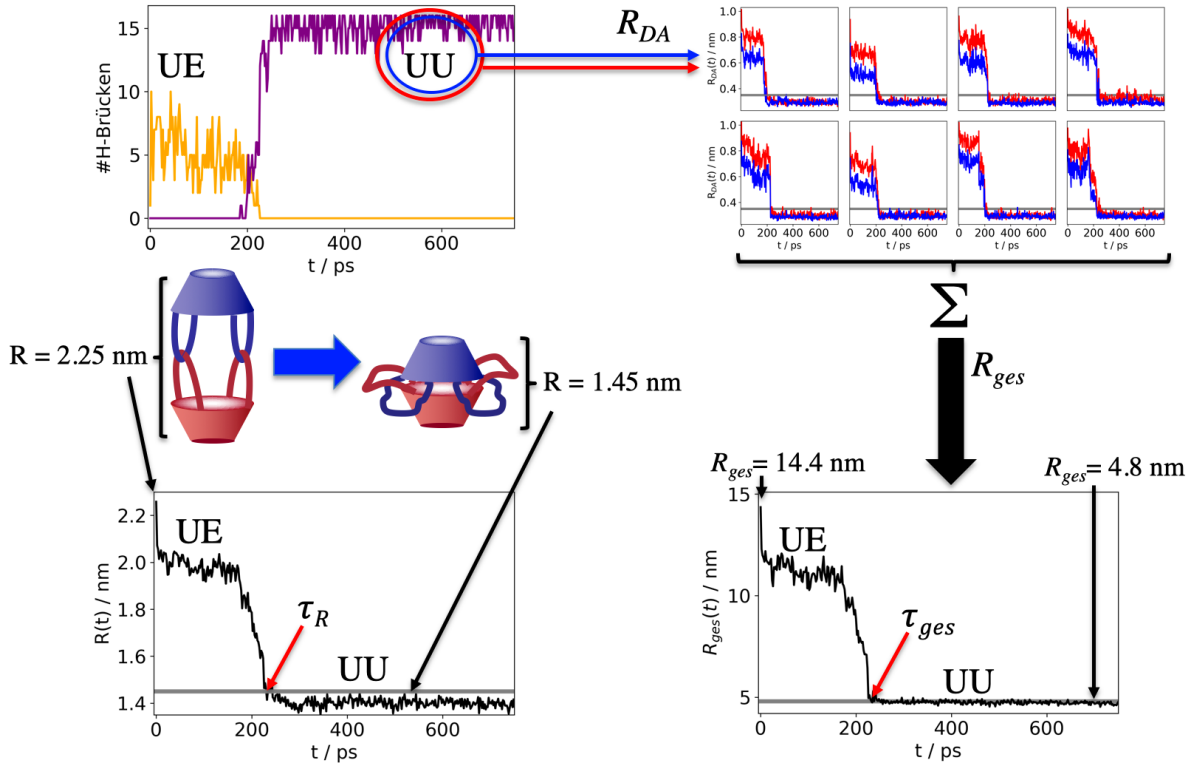


Abbildung 3.6: Beispiel für den Verlauf einer force-quench-Simulation bei  $f_Q = 5$  pN. Oben links: Anzahl der H-Brücken. Zuerst bilden sich die UE-Bindungen (orange) und anschließend beim Übergang in den geschlossenen Zustand die UU-Bindungen (lila). Oben rechts: Die kurzen (blau) und langen (rot) Donor-Akzeptor-Abstände  $R_{DA}(t)$  der UU-Bindungen durchlaufen ein Plateau, das den UE-Bindungen zugeordnet wird, bevor sie den Gleichgewichtsabstand von  $R_{DA}(\infty) = 0.3$  nm einnehmen. Die graue Linie zeigt das Kriterium für den geschlossenen Zustand  $R_{DA} \leq 0.35$  nm. Unten links: End-zu-End-Abstand  $R(t)$  startet bei  $R(0) = 2.25$  nm und fällt auf  $R(\infty) = 1.40$  nm. Das in grau gezeichnete Abstandskriterium für den geschlossenen Zustand beträgt  $R(t) \leq 1.45$  nm. Unten rechts:  $R_{ges}(t)$  startet bei  $R_{ges}(0) = 14.4$  nm und fällt auf  $R_{ges}(\infty) = 4.8$  nm. Das in grau gezeichnete Abstandskriterium für den geschlossenen Zustand beträgt  $R_{ges}(t) \leq 4.8$  nm. Die ermittelten Faltungszeiten  $\tau_R$  und  $\tau_{ges}$  sind mit roten Pfeilen markiert.

Der dreistufige Verlauf von offener Zustand  $\rightarrow$  Plateau (UE-Bindungen)  $\rightarrow$  geschlossener Zustand (UU-

Bindungen) ist typisch für das Calixaren-Dimer und lässt sich in jeder Trajektorie beobachten. Da der Verbleib im jeweiligen Zustand stochastischer Natur ist, benötigt es vieler Trajektorien, um ein genaues Bild des Übergangs vom offenen in den geschlossenen Zustand zu erhalten.

Aus jeder Trajektorie wird die Verweildauer im offenen Zustand bestimmt. Diese ist als Zeit definiert, die das Calixaren-Dimer vom Start der Simulation bis zum Unterschreiten des Kriteriums für den geschlossenen Zustand benötigt. Dabei werden nach den oben genannten Kriterien aus dem Verlauf des End-zu-End-Abstands  $R(t)$  die Faltungszeit als *first passage time*  $\tau_R(f_Q)$  für jede quench-Kraft  $f_Q$  bestimmt. Genauso wird die Faltungszeit  $\tau_{ges}(f_Q)$  aus dem Verlauf von  $R_{ges}(t)$  ermittelt.

Für jede quench-Kraft  $f_Q$  wird eine Verteilung für  $\tau_R(f_Q)$  und  $\tau_{ges}(f_Q)$  erhalten. Daraus wird für jede quench-Kraft jeweils eine zeitabhängige Wahrscheinlichkeitsverteilung  $P_O(t) = 1 - P_G(t)$  berechnet (O = offen, G = geschlossen).<sup>[29]</sup> In Abbildung 3.7 sind diese für  $f_Q = 5$  pN (links) und für  $f_Q = 600$  pN (rechts) exemplarisch aufgetragen. Die Verteilungen für die anderen quench-Kräfte finden sich im Anhang Abschnitt A.

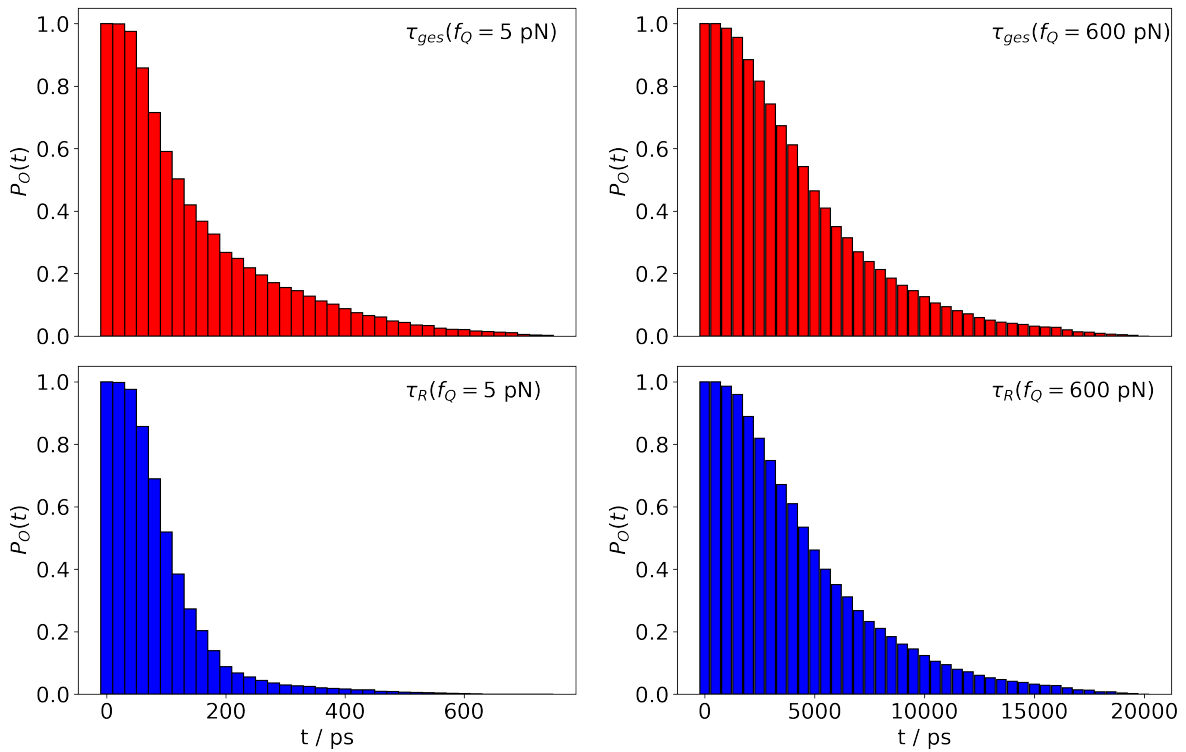


Abbildung 3.7: Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit  $P_O(t)$  für den offenen Zustand bei  $f_Q = 5$  pN (links) und  $f_Q = 600$  pN (rechts), die aus  $\tau_{ges}(f_Q)$  (rot) und aus  $\tau_R(f_Q)$  (blau) berechnet wurde.

Auffällig ist, dass die Verteilung, die aus  $\tau_{ges}(f_Q = 5 \text{ pN})$  berechnet wurde, deutlich langsamer abfällt als die aus  $\tau_R(f_Q = 5 \text{ pN})$  resultierende. Dagegen findet sich kaum ein Unterschied im Verlauf, wenn man die Verteilungen bei  $f_Q = 600$  pN vergleicht. Die Unterschiede in den Verteilungen gibt es bis zu einer quench-Kraft von  $f_Q = 300$  pN. Für größere quench-Kräfte sehen die Verteilungen der Faltungszeit, unabhängig vom Kriterium, identisch aus (vgl. Anhang A). Das deutet darauf hin, dass es Prozesse



im Übergang vom offenen in den geschlossenen Zustand gibt, die sich bei kleinen Kräften in  $\tau_{ges}(f_Q)$  bemerkbar machen, bei großen Kräften  $f_Q \geq 300$  pN jedoch nicht mehr zu erkennen sind.

Aus den Verteilungen  $P_O(t)$  wurde für jeden Wert von  $f_Q$  die mittlere Faltungszeit  $\langle \tau_X(f_Q) \rangle = \frac{\int_0^\infty t \cdot P_O(t) dt}{\int_0^\infty P_O(t) dt}$  ( $X = R$  oder  $ges$ ) berechnet und in Abbildung 3.8 aufgetragen.

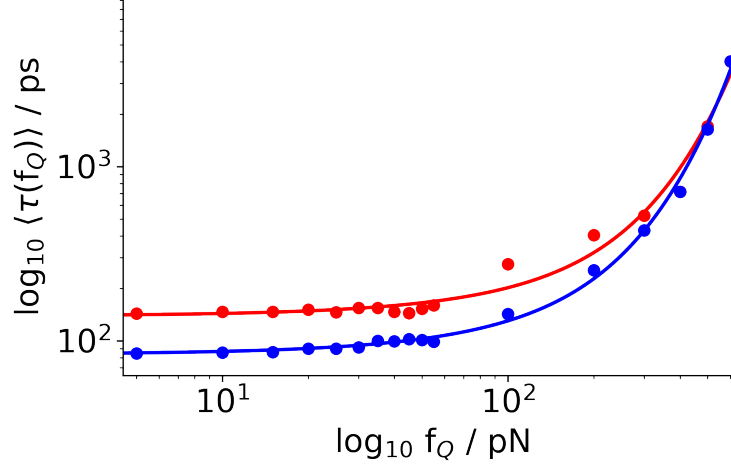


Abbildung 3.8: Logarithmische Auftragung der aus den Verteilungen berechneten Mittelwerte  $\langle \tau_R(f_Q) \rangle$  (blau) und  $\langle \tau_{ges}(f_Q) \rangle$  (rot). Die durchgezogenen Linien entsprechen dem Fit nach Gleichung (3.2).

Für kleine quench-Kräfte von  $f_Q = 5$  pN bis  $f_Q = 55$  pN ist ein Plateau zu beobachten, auf dem die mittlere Faltungszeit konstant bleibt.  $\langle \tau_R(f_Q) \rangle$  und  $\langle \tau_{ges}(f_Q) \rangle$  unterscheiden sich in diesem Bereich nur um eine Konstante.

Ab  $f_Q = 100$  pN ist ein exponentieller Anstieg der mittleren Faltungszeiten mit steigender quench-Kraft  $f_Q$  zu erkennen. Dort ist zu erkennen, dass der identische Verlauf von  $P_O(t)$  bei hohen quench-Kräften in einer gleichen Faltungszeit resultiert.

Einen Zusammenhang zwischen kraftabhängigen Faltungszeiten und den Eigenschaften der intramolekularen Energielandschaft liefert das Bell-Modell (vgl. Theoriekapitel 2.7).<sup>[68]</sup> Da bei niedrigen quench-Kräften  $f_Q$  die mittleren Faltungszeiten konstant sind, kann die Faltungszeit  $\tau(f_Q)$  als Summe der Plateauzeit  $\tau_p$  und  $\tau_{Bell}(f_Q)$  berechnet werden.

$$\tau(f_Q) = \tau_p + \tau_{Bell}(f_Q) \quad \text{mit} \quad \tau_{Bell}(f_Q) = \tau(0) \exp\left(\frac{f_Q \Delta x^\ddagger}{k_B T}\right). \quad (3.2)$$

Die aus dem Fit (für  $5 \leq f_Q \leq 600$  pN, vgl. Abb. 3.8) erhaltenen Parameter  $\tau_p$ ,  $\tau(0)$  und  $\Delta x^\ddagger$  (Abstand zwischen Minimum und Barriere in der Energielandschaft) sind in Tabelle (3.1) eingetragen.

**Tabelle 3.1:**  $\tau_p$ ,  $\tau(0)$  und  $\Delta x^\ddagger$  aus dem Fit (Abb. 3.8).

	$\tau_p$ / ps	$\tau(0)$ / ps	$\tau_p + \tau(0)$ / ps	$\Delta x^\ddagger$ / nm
$\tau_R(f_Q)$	42.8	40.7	83.5	0.03
$\tau_{ges}(f_Q)$	69.6	69.1	139.5	0.03

Für  $f_Q = 0$  entsprechen die Fitparameter  $\tau_p + \tau_0$  in etwa den Plateauwerten. Die erhaltenen Werte für  $\Delta x^\ddagger \approx 0.03$  nm liegen bei ca. einem Fünftel des Abstands einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung, und somit in einem physikalisch nicht sinnvollen Bereich. Dies kann mehrere Gründe haben. Das Bell-Modell beschreibt lediglich den Übergang über eine einzelne Barriere und geht von einem konstanten  $\Delta x^\ddagger$  aus, wohingegen bereits gezeigt werden konnte, dass sich die Barriere je nach angelegter Kraft verschiebt.<sup>[24]</sup>

### 3.4 Kraftabhängiges Auftreten eines Intermediats im Faltungspfad

Um ein detaillierteres Bild des Faltungsvorgangs zu erhalten, wurde nicht nur die Gesamtfaltungszeit  $\tau_{ges}$ , sondern auch die zeitliche Reihenfolge der Bindungsschließung jeder einzelnen UU-Bindung betrachtet (Abb. 3.9).

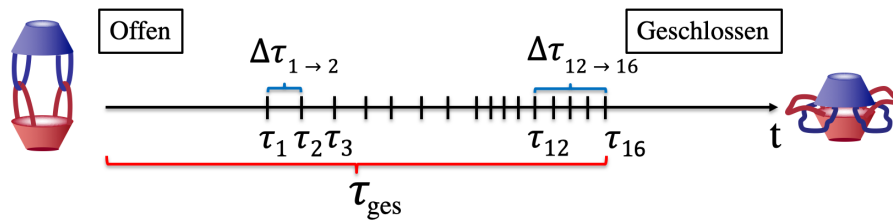


Abbildung 3.9: Skizze zur Veranschaulichung der betrachteten Größen. Die Faltungszeit jeder einzelnen der 16 UU-Bindungen wird als  $\tau_i$  ( $i = 1 \dots 16$ ) angegeben. Zudem wird die Zeit, die zwischen dem Schließen zweier UU-Bindungen  $i$  und  $j$  vergeht, mit  $\Delta\tau_{i \rightarrow j}$  angegeben. Die Gesamtdauer des Übergangs vom offenen in den geschlossenen Zustand beträgt  $\tau_{ges} = \tau_{16}$ .

Die lineare Auftragung der einzelnen  $\tau_i$  in Abb. 3.9 suggeriert eine feste Abfolge, in der sich die 16 UU-Bindungen schließen. Da das Calixaren-Dimer ein symmetrisches Molekül ist, verteilt sich  $\tau_1$  jedoch statistisch auf alle 8 kurzen UU-Bindungen. Die kurzen Bindungen schließen bevorzugt zuerst, da der Donor-Akzeptor-Abstand im offenen Zustand geringer ist. Somit können die Faltungszeiten der einzelnen UU-Bindungen im Bezug auf die Reihenfolge bei der Faltung nicht unabhängig voneinander verglichen werden. Die erste geschlossene UU-Bindung bestimmt daher den Faltungspfad.

Wie aus Abb. 3.6 (oben rechts) ersichtlich, sind bei kleinen quench-Kräften  $\Delta\tau_{i \rightarrow j}$  sehr klein und teilweise sogar null, wenn sich mehrere H-Brücken gleichzeitig schließen. Daher ist es oft schwierig, von einer „Abfolge“ zu sprechen, wenn sich die einzelnen Prozesse auf Zeitskalen abspielen, die weniger als 1% der Gesamtfaltungsdauer betragen. Dennoch lassen sich einige klare Trends durch Betrachtung der einzelnen Faltungszeiten erkennen.

Um ein Muster in der Faltungsreihenfolge zu erhalten, werden die Zeiten  $\Delta\tau_{i \rightarrow i+1}$  zweier sukzessive schließender H-Brücken untereinander verglichen. So kann der langsamste und somit geschwindigkeitsbestimmende Schritt gefunden werden. In Abbildung (3.10) wird die Verteilung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes  $P(\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{i \rightarrow i+1, max})$  während des Faltungsprozesses bei  $f_Q = 5$  pN (links) und  $f_Q = 600$  pN (rechts) aufgetragen.

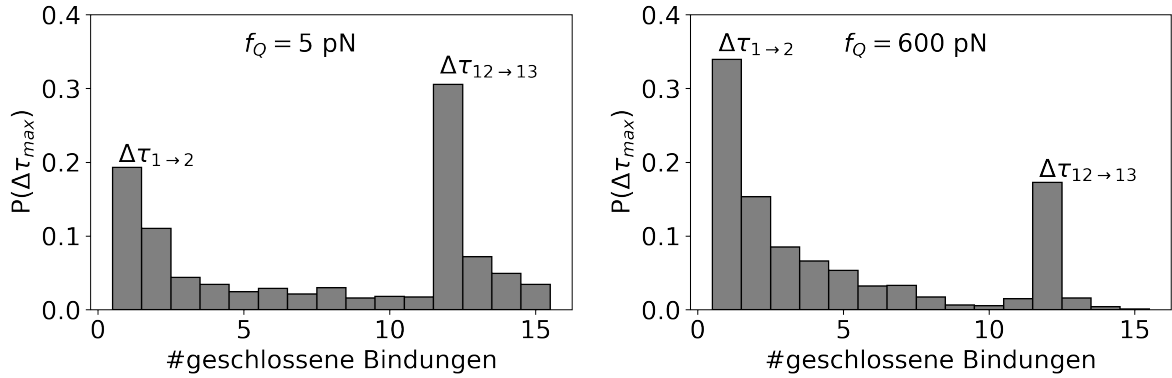


Abbildung 3.10: Verteilung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes  $P(\Delta\tau_{max})$  bei  $f_Q = 5$  pN (links) und  $f_Q = 600$  pN (rechts) in Abhängigkeit von der Anzahl an zuvor geschlossenen UU-Bindungen.

Es ist zu erkennen, dass die beiden am häufigsten auftretenden Fälle  $\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{1 \rightarrow 2}$  und  $\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{12 \rightarrow 13}$  sind. Bei  $f_Q = 5$  pN ist in über 30% der Fälle  $\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{12 \rightarrow 13}$  und für knapp ein Fünftel der Simulationen gilt  $\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{1 \rightarrow 2}$ . Bei  $f_Q = 600$  pN kehrt sich das Verhältnis um. Wären alle Bindungen equivalent, so wäre eine Verteilung  $P(\Delta\tau_{max})$  zu erwarten, die ihr Maximum an erster Stelle hätte. Jede sich zusätzlich schließende Bindung stabilisiert den geschlossenen Zustand mehr, sodass sukzessive immer kleinere  $\Delta\tau_{i \rightarrow i+1}$  zu erwarten sind. Daraus lässt sich folgern, dass bei Simulationen, bei denen  $\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{12 \rightarrow 13}$  gilt, ein abweichendes Faltmuster auftritt und ein Intermediat durchlaufen wird.

Das Intermediat hat eine sehr stabile Struktur, bei der sechs kurze und sechs lange UU-Bindungen geschlossen sind. Mit dreiviertel der UU-Bindungen geschlossen, unterscheidet sich der End-zu-End-Abstand nur wenig von dem mit 16 geschlossenen UU-Bindungen, was eine Erklärung dafür sein kann, warum das Intermediat bei der alleinigen Betrachtung von  $\tau_R(f_Q)$  schwierig zu detektieren ist. Im Folgenden werden Trajektorien, bei denen sich ein Intermediat bildet, mit „Pfad A“ und die restlichen mit „Pfad B“ bezeichnet.

Betrachtet man die mittleren Zeiten bis zur Bildung der zwölften Brücke  $\langle\Delta\tau_{1 \rightarrow 12}\rangle$  und bis zum Schließen des Moleküls danach  $\langle\Delta\tau_{12 \rightarrow 16}\rangle$  (vgl. Tab. 3.2) fällt auf, dass für  $f_Q = 5$  pN sowohl  $\langle\Delta\tau_{1 \rightarrow 12}\rangle$  als auch die Gesamtzeit der Faltung  $\tau_{ges}$  bei Pfad A langsamer abläuft.

**Tabelle 3.2:**  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle$  und  $\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle$  bei verschiedenen  $f_Q$ . Pfad A = mit Intermediat. Pfad B = ohne Intermediat.

$f_Q$	Pfad	$\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle$	$\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle$	$\langle \tau_{ges} \rangle / \text{ps}$
5	A (31%)	47.7	169.7	281.1
5	B (69%)	36.4	29.8	124.8
600	A (17%)	884.8	1781.6	5454.0
600	B (83%)	2807.9	243.7	5717.5

Die Unterschiede werden kleiner, wenn  $f_Q = 600 \text{ pN}$  betrachtet wird. Bei Pfad B laufen sowohl  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle$  als auch  $\langle \tau_{ges} \rangle$  in diesem Fall ähnlich schnell ab. Diese beiden Verläufe werden in Abb. (3.11) verdeutlicht.

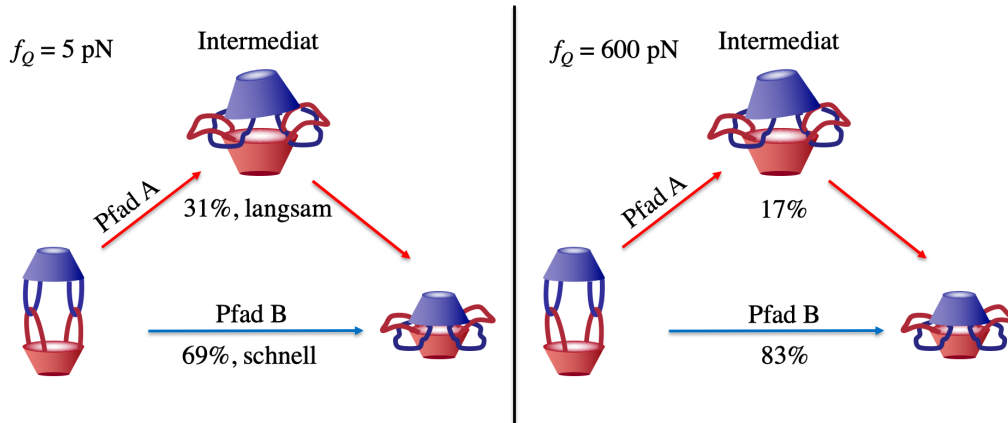


Abbildung 3.11: Der Übergang vom offenen in den geschlossenen Zustand über Pfad A (mit Intermediat) verläuft bei kleinen quench-Kräften langsam ab. Für große quench-Kräfte wird Pfad B noch stärker bevorzugt, die Unterschiede in den Faltungszeiten werden jedoch kleiner.

Um die Gründe für die Bildung des Intermediats zu verstehen, das bei kleinen Kräften in etwa einem Drittel der Fälle auftritt, wird die zeitabhängige „freie Energie“  $A(t)$  aus der Verteilung von  $P(R_{ges})$  für jeden Zeitpunkt  $t$  berechnet (Abb. 3.12, rechts)

$$A(t)/k_B T = - \int_0^\infty dR \ln P(R_{ges}, t). \quad (3.3)$$

Zur besseren Vergleichbarkeit wird der erste Wert auf null gesetzt und als Änderung der freien Energie  $\Delta A(t)$  für  $f_Q = 5 \text{ pN}$  und  $f_Q = 600 \text{ pN}$  in Abbildung (3.12) aufgetragen. Die erhaltene Größe kann als PMF betrachtet werden.

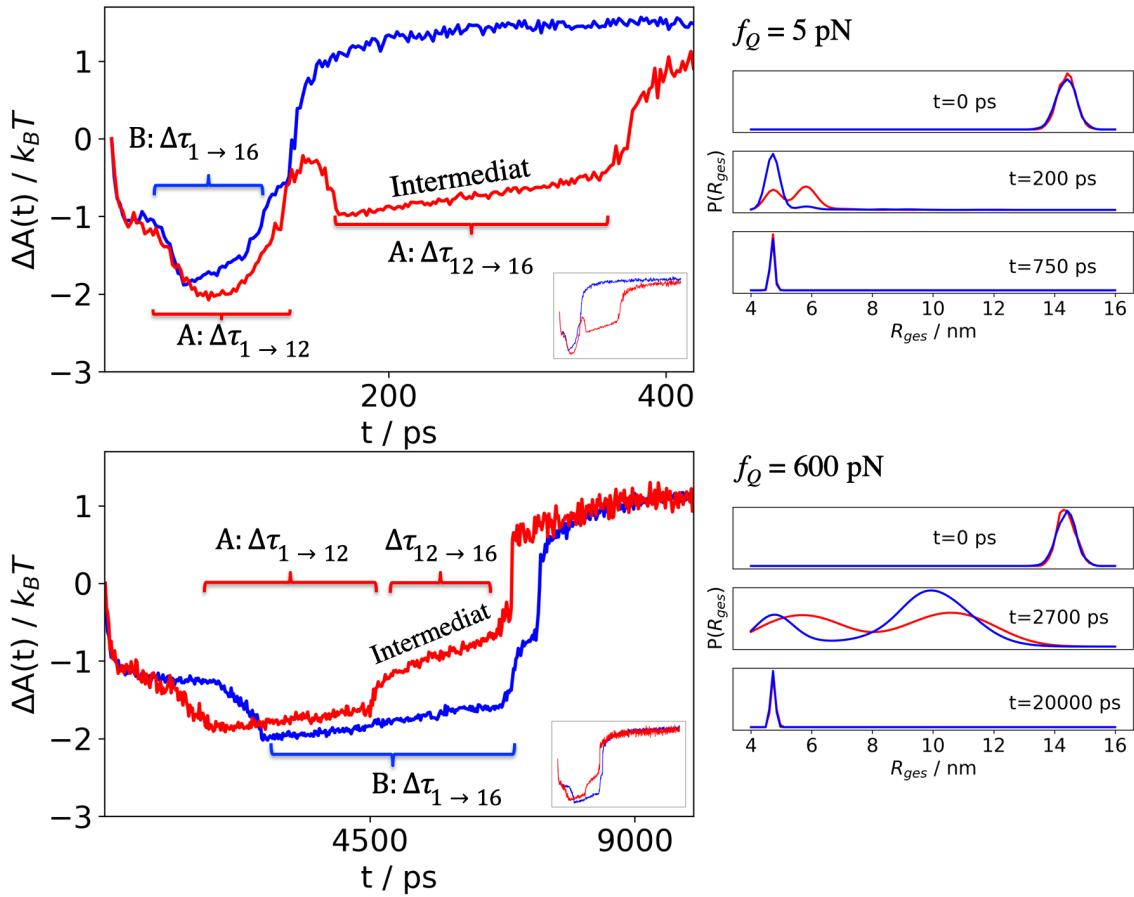


Abbildung 3.12: Links: Änderung der freien Energie  $\Delta A(t)$  als Funktion der Zeit. Rechts: Verteilung von  $P(R_{ges})$  zu verschiedenen Zeitpunkten. Die roten Kurven zeigen Pfad A, die blauen Kurven zeigen Pfad B. Die Insets zeigen den gesamten Verlauf von  $\Delta A(t)$ .

Auf Pfad A ( $f_Q = 5 \text{ pN}$ ) werden zwei Minima durchlaufen. Das erste liegt gleichauf mit dem von Pfad B. Die Verweildauer in diesem Minimum korrespondiert in diesem Fall mit  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle$ . Danach wird das zweite Minimum durchlaufen, das dem langlebigen Intermediat zugeordnet wird. Zu dieser Zuordnung passt auch die mittlere Verweildauer von  $\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle$ . Abschließend verläuft  $\Delta A(t)$  gegen  $\Delta A_{eq}$ , dem Gleichgewichtswert, der später als bei Pfad B erreicht wird.

Auf Pfad B ( $f_Q = 5 \text{ pN}$ ) verläuft  $\Delta A(t)$  durch ein Minimum und erreicht bei  $t \approx 150 \text{ ps}$ , was in etwa der mittleren Faltungszeit  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle$  entspricht, seinen Endwert von  $\Delta A(\infty) = \Delta A_{eq}$ . Zudem ist zu erkennen, dass Pfad B schneller zum Gleichgewichtswert, also in den geschlossenen Zustand führt.

Im Fall von  $f_Q = 600 \text{ pN}$  gleichen sich die Verläufe an. Pfad B durchläuft ein langes Plateau nach Erreichen des Minimums, was in etwa der Größenordnung von  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle$  entspricht. Pfad A zeigt bei dieser Kraft kein zweites Minimum, sondern nur eine Schulter mit darauffolgendem Plateau, das der Länge nach etwa  $\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle$  zuzuordnen ist. Generell weichen in diesem Fall die Zeiten im Verlauf der freien Energie stärker von den erhaltenen  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle$  ab. Dennoch lässt sich ein nachvollziehbarer Trend erkennen, bei dem Pfad A „schneller“ zum Gleichgewichtswert  $\Delta A_{eq}$  führt.

Der Grund dafür liegt dafür im Faltungsablauf bei hohen Kräften sowie der Definition des Intermediats. Durch die hohe externe Kraft von  $600 \text{ pN}$ , die am Molekül anliegt, wird die Bildung des Intermedi-

ats, bei dem sechs kurze und sechs lange UU-Bindungen geschlossen sind, erschwert. Bedingt durch den größeren Donor-Akzeptor-Abstand der langen UU-Bindungen, schließen sich bevorzugt die kurzen zuerst, wodurch es zu Konfigurationen mit sieben oder acht geschlossenen kurzen Bindungen bei insgesamt zwölf geschlossenen UU-Bindungen kommen kann. Der gefundene schnellere Faltungsverlauf ist mit dem Auswahlkriterium für Pfad A, das voraussetzt, dass  $\Delta\tau_{max} = \Delta\tau_{12 \rightarrow 13}$  gilt, zu begründen. Bei der hohen entgegenwirkenden Kraft gibt es teilweise sehr große zeitliche Abstände zwischen zwei Bindungsschlüssen  $\Delta\tau_{i \rightarrow i+1}$ . Wenn  $\Delta\tau_{12 \rightarrow 13}$  der langsamste Schritt hierbei ist, bedeutet dies im Umkehrschluss, dass sich die ersten zwölf Bindungen schneller geschlossen haben. Dadurch besteht eine große Chance, dass die Gesamtfaltungsdauer  $\tau_{ges}$  ebenfalls kürzer ist. Pfad A ist also mit einem atypischen Faltungsverlauf verbunden, weshalb er nur in 17% der Fälle bevorzugt wird.

Der kraftabhängige Unterschied im Faltungsmechanismus ist auch im Verlauf der freien Energie reflektiert. Im Bereich zwischen  $f_Q = 200$  pN und  $f_Q = 300$  pN existiert eine kritische Kraft, bei der das zweite Minimum verschwindet (Abb. 3.13).

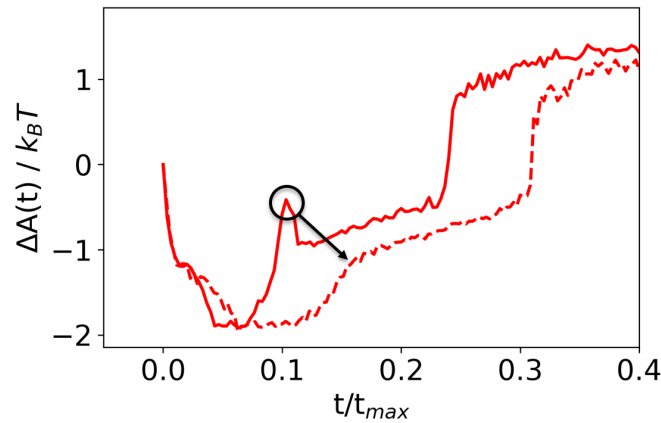


Abbildung 3.13: Änderung der freien Energie  $\Delta A$  bei Intermediatbildung. Die Zeitachse ist für die Vergleichbarkeit normiert. Durchgezogene Linie:  $f_Q = 200$  pN. Gestrichelte Linie:  $f_Q = 300$  pN.

Der Faltungsweg bei kleinen quench-Kräften kann als alternierendes Schließen von kurzen und langen UU-Bindungen aufgefasst werden, bei dem manchmal langlebige Intermediate entstehen. Bei hohen quench-Kräften ist ein Faltungsweg bevorzugt, bei dem sich zuerst die kurzen Bindungen entgegen der wirkenden Kraft schließen und die langen Bindungen im Anschluss die bereits bestehende Struktur komplettieren.

#### 3.4.1 Vergleich mit relax-Simulationen

Im relax-Modus (vgl. Theorie 2.6), bei dem das Calixaren-Dimer vom offenen in den geschlossenen Zustand durch Anlegen eines harmonischen Potentials überführt wird, findet die Rückbindung bei  $v = 1.0$  m/s in einem Kraftbereich um den Mittelwert von  $\langle F_{rej} \rangle = 280$  pN statt (vgl. Abb. 4.7 in Abschnitt 4.3.2). Damit bietet sich ein Vergleich zu den quench-Simulationen bei diesen Kräften  $f_Q$  an. Beim Betrachten der zeitabhängigen Wahrscheinlichkeit für den offenen Zustand  $P_O(t)$  in Abb. 3.14 fällt auf, dass ein großer Unterschied auftritt, der durch die verschiedenen Zugprotokolle bedingt ist.

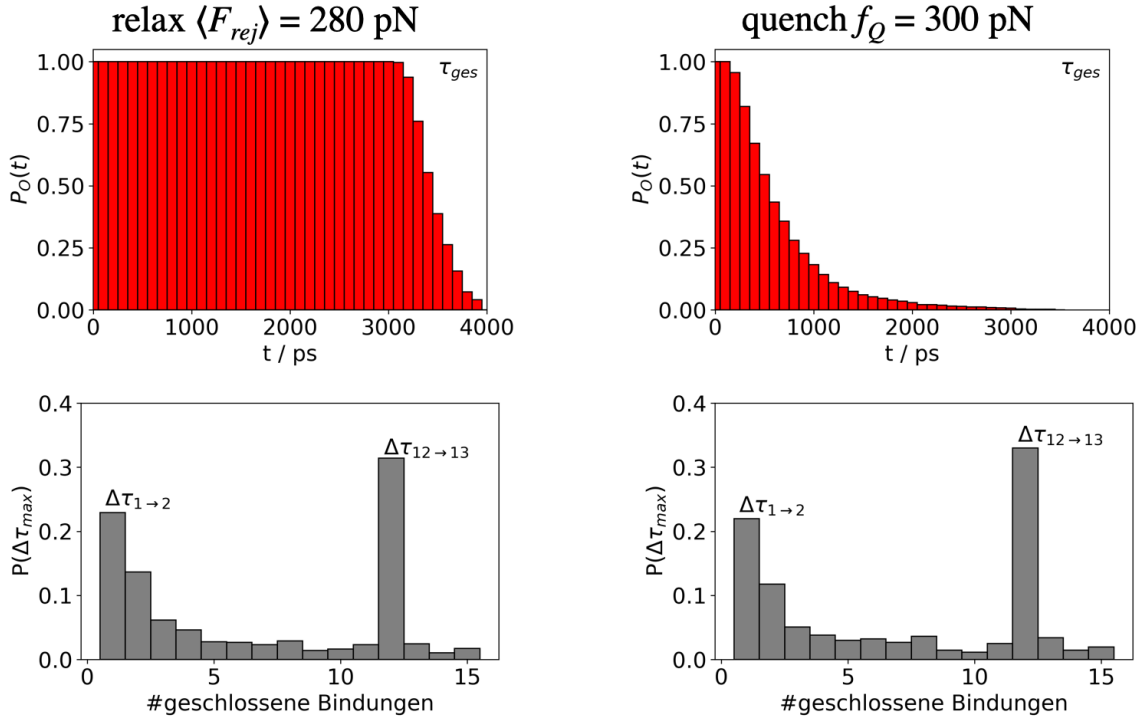


Abbildung 3.14: Links: Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit für den offenen Zustand  $P_O(t)$  berechnet aus  $\tau_{ges}$  und Verteilung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes  $P(\Delta\tau_{max})$  aus 1000 Simulationen im relax-Modus mit  $v = 1.0$  m/s. Rechts: Für  $f_Q = 300$  pN.

Der Übergang vom offenen in den geschlossenen Zustand findet im relax-Modus erst sehr spät statt, da der Vorgang durch den Aufbau wie auf „Schienen“ abläuft und die virtuelle Feder erst in den Bereich bewegt werden muss, in dem eine Rückbindung stattfinden kann. Somit ergibt es wenig Sinn, die  $\tau_{ges}$  der relax- und quench-Simulationen zu vergleichen. Dennoch können durch das Betrachten von Größen wie  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle$  (vgl. Tab. 3.3) Einblicke in den Faltungsvorgang und die Abfolge der Bindungsschließung gewonnen werden.

Bei der Faltungszeit von der ersten bis zur letzten UU-Bindung liegen die relax-Simulationen auf Pfad A mit  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle = 521.8$  ps und auf Pfad B mit  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle = 269.8$  ps im Wertebereich von  $f_Q = 200 - 300$  pN. Ebenso passt der prozentuale Anteil von Pfad A von 31% (Abb. 3.14, links) zu den 36% bzw. 33% für  $f_Q = 200$  bzw. 300 pN.

Einen Unterschied im Verlauf gibt es beim Teilschritt  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle = 225.7$  ps auf Pfad A, der langsamer abläuft als in den quench-Simulationen. Dagegen läuft der Schritt  $\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle = 296.1$  ps schneller ab. Analog verhält es sich auf Pfad B.

**Tabelle 3.3:** Faltungszeiten der UU-Bindungen  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle$ ,  $\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle$  und  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle$  der quench-Simulationen im Vergleich mit den relax-Simulationen.

$f_Q$	Pfad	$\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle / \text{ps}$	$\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle / \text{ps}$	$\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 16} \rangle / \text{ps}$
200	A (36%)	108.2	358.2	466.4
200	B (64%)	110.0	57.8	167.8
300	A (33%)	168.9	459.7	628.6
300	B (67%)	199.1	80.4	279.5
relax	A (31%)	225.7	296.1	521.8
relax	B (69%)	216.5	52.9	269.4

Die Änderung der freien Energie  $\Delta A(t)$  in den relax-Simulationen (Abb. 3.15) kann mit der von  $f_Q = 200$  pN verglichen werden, da dies die höchste quench-Kraft ist, bei der noch ein zweites Minimum auf Pfad A auftritt.

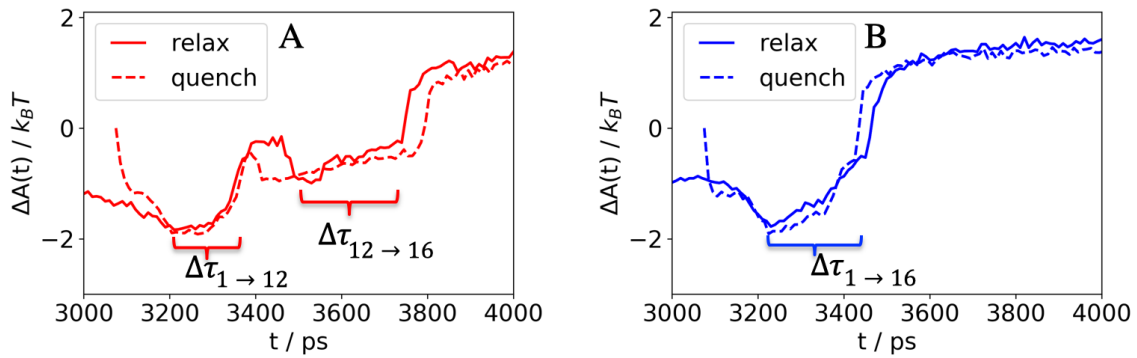


Abbildung 3.15: Links: Zeitentwicklung der freien Energie  $A(t)$  auf Pfad A für den relax-Modus (durchgezogene Linien)  $f_Q = 200$  pN (gestrichelte Linien). Die Kurve aus der quench-Simulation ist zur besseren Vergleichbarkeit um 3075 ps nach rechts verschoben. Rechts: Pfad B.

Der Verlauf von  $\Delta A(t)$  auf Pfad B gleicht dem von  $f_Q = 200$  pN. Die Trends der längeren  $\langle \Delta\tau_{1 \rightarrow 12} \rangle$  und kürzeren  $\langle \Delta\tau_{12 \rightarrow 16} \rangle$  der relax-Simulationen sind ebenfalls zu erkennen.

Diese Unterschiede sind im Ablauf des *force ramp*-Protokolls der relax-Simulationen begründet. Durch die konstante Geschwindigkeit  $v$ , mit der das System relaxiert wird, wird die Kinetik des Übergangs vom offenen in den geschlossenen Zustand maßgeblich durch die Laderate beeinflusst. Dadurch sind, je nach Zuggeschwindigkeit, bestimmte Prozesse beschleunigt oder verlangsamt.



### 3.5 Zusammenfassung

Der Faltungspfad des Calixaren-Dimers gestaltet sich komplexer als es die Struktur des Moleküls vermuten lässt. Der symmetrische Aufbau und die mechanische Verschlaufung der Monomere lässt ein einfaches Zweizustandssystem vermuten, bei dem der Übergang vom offenen in den geschlossenen Zustand simultan mit der Bildung der UU-Bindungen abläuft.

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass es einen weiteren Faltungspfad gibt, bei dem sich ein Intermediat bildet. Dessen Auftreten ist abhängig von der angelegten Kraft und tritt bei kleinen quench-Kräften ( $f_Q < 300$  pN) in etwa 33% der Fälle auf. Dieser Anteil nimmt für große quench-Kräfte (600 pN) bis auf 17% ab.

Für das Auftreten des Intermediats gibt es mehrere Gründe. Zum einen ist die Struktur sehr stabil mit genau jeweils sechs kurzen und langen geschlossenen UU-Bindungen, zum anderen ist der Faltungspfad mit einem lokalen Minimum der freien Energie verbunden. Die Bildung des Intermediats tritt bei kleinen quench-Kräften häufiger auf, da das Ausbilden dieser Struktur durch das alternierende Schließen der kurzen und langen UU-Bindungen erleichtert wird. Ab einer kritischen quench-Kraft, die zwischen  $f_Q = 200$  und 300 pN liegt, verschwindet dieses Minimum in der freien Energie. Bei diesen Kräften werden bevorzugt die UU-Bindungen mit dem kürzeren Donor-Akzeptor-Abstand zuerst geschlossen, wodurch das Intermediat mit seinen sechs kurzen und sechs langen UU-Bindungen seltener gebildet wird.

Der Vergleich zwischen relax-Simulation und den quench-Simulationen für einen ähnlichen Kraftbereich (200-300 pN) ergibt, dass der Faltungsvorgang nicht nur von der angelegten Kraft, sondern auch vom Zugprotokoll abhängt. Die Kinetik des Faltungsprozesses wird im *force ramp*-Modus von der Laderate bestimmt, sodass die intramolekulare Energielandschaft nur eine Nebenrolle spielte.

Als Methode zur Aufklärung mikroskopischer Details des Faltungspfads eignen sich die quench-Simulationen als gute Alternative zu den herkömmlichen *force ramp*-Simulationen, da erstere Zugang zu Effekten liefern, die sich nur in kleinen Kraftbereichen abspielen.



## 4 Kraftspektroskopische Untersuchung des Calixaren-Dimers in verschiedenen Lösungsmitteln

Das Calixaren-Dimer, dessen Faltungspfad im letzten Kapitel untersucht wurde, steht auch in diesem Kapitel im Vordergrund. Für Applikationen in der Wirt-Gast-Chemie ist es wichtig den Einfluss äußerer Bedingungen, wie etwa den des Lösungsmittels auf die Reversibilität des Übergangs zwischen dem offenen und geschlossenen Zustand des Calixaren-Dimers zu verstehen. Das H-Brückennetzwerk der UU- und UE-Bindungen, die jeweils den offenen bzw. geschlossenen Zustand stabilisieren, werden im aprotischen, unpolaren Lösungsmittel Mesitylen nicht beeinflusst.

Welche Auswirkungen das polar protische Lösungsmittel Methanol und das polar aprotische THF auf die Reversibilität und freie Energielandschaft des Calixaren-Dimers hat, ist Gegenstand der Untersuchungen in diesem Kapitel.

Methanol ist ein kompaktes, sehr polares und protisches Lösungsmittel und unterscheidet sich damit in allen Eigenschaften zum bisher verwendeten Mesitylen. Die Hydroxygruppe des Moleküls kann sowohl als H-Brücken-Donor als auch -Akzeptor auftreten. Durch das Sauerstoffatom kann THF ebenfalls als H-Brücken-Akzeptor fungieren und somit in Konkurrenz zu den Harnstoffgruppen des Calixaren-Dimers treten. Welche Auswirkungen mögliche Konkurrenzbindungen haben, wird in Gleichgewichts- und in FPMD-Simulationen untersucht.

### 4.1 Durchführung der MD-Simulationen

Die Simulationsboxen wurden analog zum Vorgehen in Abschnitt 3.1.1 erstellt und equilibriert. Die in den Gleichgewichts- und FPMD-Simulationen verwendeten Boxgrößen und die Anzahl der Moleküle sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

**Tabelle 4.1:** Anzahl der Moleküle und Größen der Simulationsboxen.

Lösungsmittel	Anzahl LM-Moleküle	Anzahl Atome	Kantenlänge Box /nm
Mesitylen	827	17967	5.8
THF	1062	16500	5.4
Methanol	2600	13600	5.7

Für die drei Lösungsmittel Mesitylen, THF und Methanol wurde unter Gleichgewichtsbedingungen über einen Zeitraum von 300 ns im NPT-Ensemble (1 bar) simuliert.

Die FPMD-Simulationen in THF und MeOH wurden für drei verschiedene Zuggeschwindigkeiten  $v = 0.01, 1.0, 10.0$  m/s durchgeführt. Für die kleinste Zuggeschwindigkeit wurden jeweils 96 und für die anderen 1000 Simulationen im pull- und relax-Modus gestartet.

In Mesitylen wurden 1000 pull- und relax-Simulationen mit einer Geschwindigkeit  $v = 1.0$  m/s durchgeführt.

## 4.2 Gleichgewichtssimulationen in verschiedenen Lösungsmitteln

Lange Gleichgewichtssimulationen sind ein gutes Mittel die zeitliche Entwicklung von Ordnungsparametern des Systems zu beobachten. Als Größen, die den geschlossenen Zustand des Calixaren-Dimers charakterisieren, werden der End-zu-End-Abstand  $R$  (Abb. 4.1) und die Anzahl der UU-Bindungen (Abb. 4.2) betrachtet.

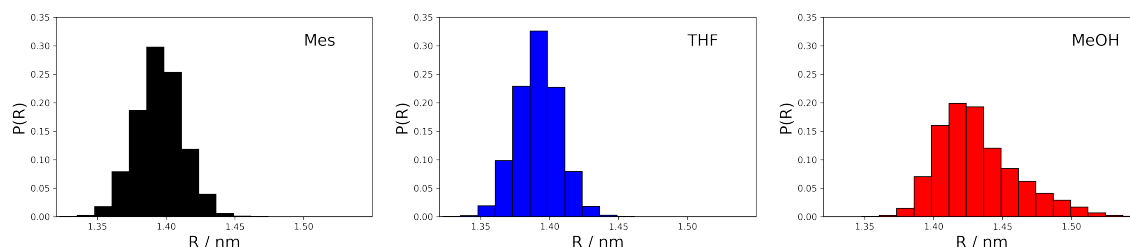


Abbildung 4.1: Verteilung des End-zu-End-Abstands  $P(R)$  während der Gleichgewichtssimulation. Schwarz: Mesitylen, Blau: THF, Rot: Methanol.

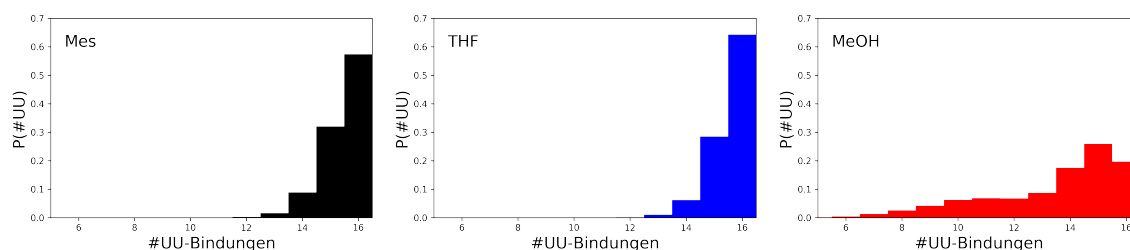


Abbildung 4.2: Verteilung der UU-Bindungen  $P(\#UU)$  während der Gleichgewichtssimulation. Schwarz: Mesitylen, Blau: THF, Rot: Methanol.

Verglichen mit dem aprotisch unpolaren Mesitylen hat THF keinen Einfluss auf die Stabilität des geschlossenen Zustands. Sowohl im mittleren End-zu-End-Abstand  $\langle R \rangle \approx 1.39$  nm, als auch in der mittleren Anzahl der UU-Bindungen  $\langle \#UU \rangle \approx 15.5$  finden sich hier nahezu identische Werte (vgl. Tabelle 4.2).

**Tabelle 4.2:** Mittelwerte des End-zu-End-Abstands  $\langle R \rangle$  und der UU-Bindungen  $\langle \#UU \rangle$  für die Gleichgewichtssimulationen in verschiedenen Lösungsmitteln.

Ordnungsparameter	Mesitylen	THF	Methanol
$\langle R \rangle / \text{nm}$	1.39	1.39	1.43
$\langle \#UU \rangle$	15.4	15.5	13.5

Für die Simulation in Methanol dagegen finden sich deutliche Abweichungen. Der End-zu-End-Abstand fluktuiert um einen größeren Mittelwert von  $\langle R \rangle \approx 1.43$  nm und die mittlere Anzahl der UU-Bindungen liegt nicht nur niedriger  $\langle \#UU \rangle \approx 13.5$ , sondern ist auch wesentlich breiter verteilt (Abbildung 4.2,

rechts).

Methanol ist ein protisches Lösungsmittel und aufgrund seiner im Vergleich zu THF geringen Größe in der Lage, mit den Harnstoffgruppen des Calixaren-Dimers H-Brücken zu bilden, die in Konkurrenz zu den intramolekularen UU-Bindungen stehen. Dadurch wird das UU-Bindungsnetzwerk aufgebrochen und der End-zu-End-Abstand zu höheren Werten verschoben. Um den Zusammenhang zwischen der Anzahl der intermolekularen MeOH-Calixaren-Dimer-H-Brücken zu quantifizieren, wurde aus der Gleichgewichtstrajektorie für jeden vorkommenden Wert an H-Brücken der mittlere End-zu-End-Abstand  $\langle R \rangle$  berechnet (Abb. 4.3).

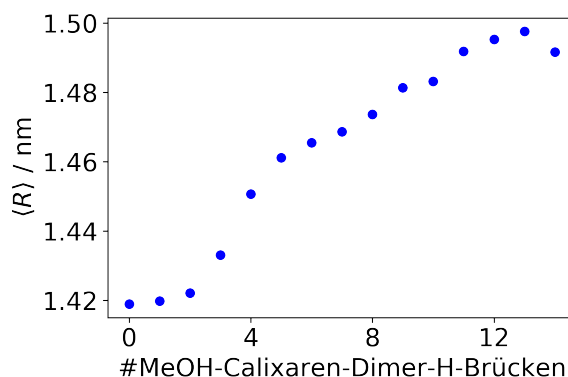


Abbildung 4.3: Einfluss der Anzahl der H-Brücken zwischen Lösungsmittel und Calixaren-Dimer auf den mittleren End-zu-End-Abstand  $\langle R \rangle$ .

Selbst wenn keine H-Brücken zwischen Methanol und Calixaren-Dimer vorliegen, liegt der mittlere End-zu-End-Abstand bei  $\langle R \rangle = 1.42 \text{ nm}$  und somit höher als bei den aprotischen Lösungsmitteln. Es besteht auch ein klarer Zusammenhang zwischen der Anzahl der gebildeten MeOH-Calix-H-Brücken und einem steigenden End-zu-End-Abstand. Im Umkehrschluss kann somit auch festgestellt werden, dass der geschlossene Zustand des Calixaren-Dimers nicht nur durch seine mechanisch verschlauften  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{O}$ -Ethergruppen, sondern maßgeblich durch das UU-Bindungsnetzwerk zwischen den Harnstoffgruppen stabilisiert wird. In Methanol wird dieses stark geschwächt, was einen leichteren Übergang in den offenen Zustand bei den FPMD-Simulationen erwarten lässt. Die Polarität von THF scheint dagegen keinen Einfluss auf das UU-Bindungsnetzwerk zu haben.

### 4.3 Auswirkungen des Lösungsmittels in FPMD-Simulationen

#### 4.3.1 Diskussion einer einzelnen Kraft-Abstands-Kurve

Abb. 4.4 zeigt den typischen Verlauf der Kraft-Abstands-Kurve, des End-zu-End-Abstands  $R$  und der Anzahl der UU- und UE-Bindungen aus dem Zyklus einer pull- und relax-Simulation mit Mesitylen.

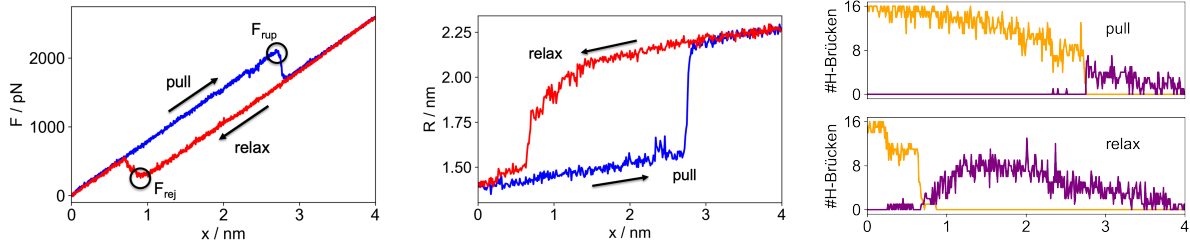


Abbildung 4.4: Betrachtete Größen am Beispiel einer einzelnen pull- und relax-Simulation in Mesitylen. Links: Kraft-Abstands-Kurve im pull-Modus (blau) mit der Abrisskraft  $F_{rup}$  und im relax-Modus (rot) mit der Rückbindungskraft  $F_{rej}$ . Mitte: End-zu-End-Abstand für pull (blau) und relax (rot). Rechts: Anzahl der UU-Bindungen (orange) und UE-Bindungen (lila) im pull- (oben) und relax-Modus (unten).

Im *force ramp*-Modus steigt die Kraft linear mit der Auslenkung  $x = v \cdot t$ . Das Abrissereignis und der damit verbundene Übergang vom geschlossenen in den offenen Zustand des Calixaren-Dimers ist deutlich in der blauen Kraft-Abstands-Kurve zu erkennen. Bei der Bindungsöffnung relaxiert die Feder kurzzeitig, was am Sprung in der gemessenen Kraft zu erkennen ist. Nach dem Ereignis nimmt die Kraft wieder linear mit der Auslenkung zu. Die Kraft, bei der die Feder durch die Öffnung der H-Brücken relaxiert, wird auch Abrisskraft  $F_{rup}$  genannt.

In der relax-Simulation wird die Zugrichtung umgekehrt und die Kraft nimmt linear mit der Zeit ab. Beim Rückbindungsereignis springt die Kraft von  $F_{rej}$  (Rückbindungskraft) auf einen höheren Wert zurück, weil sich die UU-Bindungen zurückbilden.

Die Kurven der pull- und relax-Simulation liegen nicht übereinander und zeigen eine Hysterese, die aus der Nichtgleichgewichtsnatur der FPMD-Simulationen resultiert. Die Größe der Fläche unter der Hystereseurve ist abhängig von der Zuggeschwindigkeit  $v$ . Im Limit von  $v \rightarrow 0$  wird erwartet, dass beide Kurven übereinander liegen.

Mit der Kraftkonstante der Feder  $k_c$  lässt sich aus der Steigung bis zum Abrissevent die effektive Kraftkonstante  $k_{eff}^c$  des geschlossenen Zustands und aus der Steigung nach dem Abriss die effektive Kraftkonstante  $k_{eff}^o$  des offenen Zustands bestimmen.<sup>[28]</sup>

$$k_{eff}^\alpha = \frac{k_c \cdot k_{mol}^\alpha}{k_c + k_{mol}^\alpha} \quad \text{mit} \quad \alpha = c \text{ oder } o \quad (4.1)$$

$k_{mol}^\alpha$  ist die Krümmung des Minimums der Potentialhyperfläche in harmonischer Näherung, die auch als molekulare Kraftkonstante bezeichnet werden kann. Dies wird weiterführend im Abschnitt 4.3.4 im Zusammenhang mit den PMFs in den verschiedenen Lösungsmitteln diskutiert.

### 4.3.2 Abrisskraftverteilungen

Die Durchführung der gleichen Simulation führt zu einer Verteilung der Abriss- und Rückbindungskräfte  $P(F)$ . Abbildung 4.5 zeigt die Verteilungen von jeweils 1000 FPMD-Simulationen in Mesitylen (links), THF (Mitte) und Methanol (rechts).

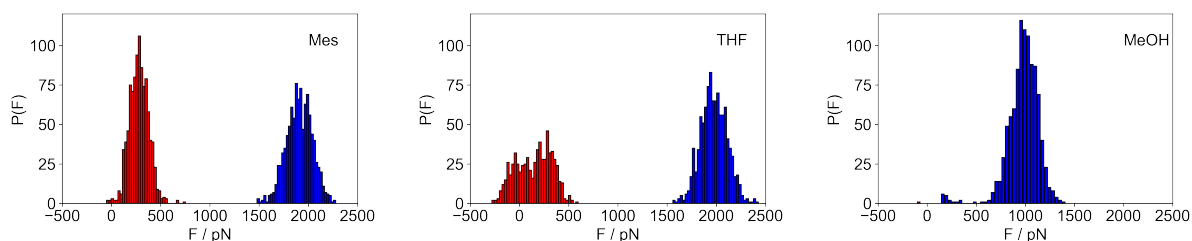


Abbildung 4.5: Abriss- (blau) und Rückbindungskraftverteilungen  $P(F)$  (nicht normiert) für die Zuggeschwindigkeit  $v = 1.0$  m/s. Links: Mesitylen, Mitte: THF, Rechts: Methanol.

Form und Lage der Abrisskraftverteilungen in Mesitylen und THF sind sehr ähnlich, während das Maximum der Verteilung in Methanol zu einem deutlich niedrigeren Wert verschoben ist. Das ist konsistent mit den Beobachtungen aus den Gleichgewichtssimulationen, bei denen es kaum einen Unterschied zwischen Mesitylen und THF gab. Im protischen Lösungsmittel, das bereits im geschlossenen Zustand mit dem Calixaren-Dimer wechselwirkt, ist der erleichterte Übergang in den offenen Zustand durch die geringere Anzahl an stabilisierenden UU-Bindungen, deutlich zu sehen. Die Abrisskräfte liegen fast 1000 pN niedriger als im Falle der aprotischen Lösungsmitteln.

Für die Verteilungen der Rückbindungskraft wurden nur Trajektorien berücksichtigt, die wieder in den geschlossenen Zustand angenommen haben, was bei THF in 66% und bei MeOH nur in 1% der Fälle beobachtet wurde (vgl. Tab. 4.3). In diesem Fall wurde nicht wie im letzten Kapitel ein Abstandskriterium für den geschlossenen Zustand, sondern die Anzahl der UU-Bindungen  $\geq 8$  als Kriterium für die Konformation des Calixaren-Dimers verwendet, wie es bereits in einer Vorarbeit definiert worden ist.<sup>[91]</sup>

**Tabelle 4.3:** Reversibilitätsgrad der Calixaren-Dimer-Öffnung bei verschiedenen Zuggeschwindigkeiten und in verschiedenen Lösungsmitteln.

$v$ / m/s	Mesitylen	THF	Methanol
0.1	100%	97%	24%
1.0	100%	66%	<10%
10.0	100%	55%	<10%

Hier wird der Unterschied zwischen Mesitylen und THF als Lösungsmittel deutlich. In Mesitylen ist die Konformationsänderung des Calixaren-Dimers bei dieser Zuggeschwindigkeit zu 100% reversibel und die Verteilung der Rückbindungskraft liegt um den Mittelwert von  $\langle F_{rej} \rangle = 280$  pN. Im Vergleich dazu fällt die Verteilung für THF wesentlich breiter aus. In Methanol findet keine Rückbindung mehr in den geschlossenen Zustand statt, da die Harnstoffgruppen des Calixaren-Dimers bereits im geschlossenen

Zustand H-Brücken mit den kleinen Methanolmolekülen ausbilden können (vgl. Diskussion am Ende von Abschnitt 4.3.3).

Ein ähnliches Bild ergibt die Auftragung der *dynamic strength*, der gemittelten Kraft-Abstands-Kurven, für die FPMD-Simulationen bei  $v = 1$  m/s (Abb. 4.6, links).

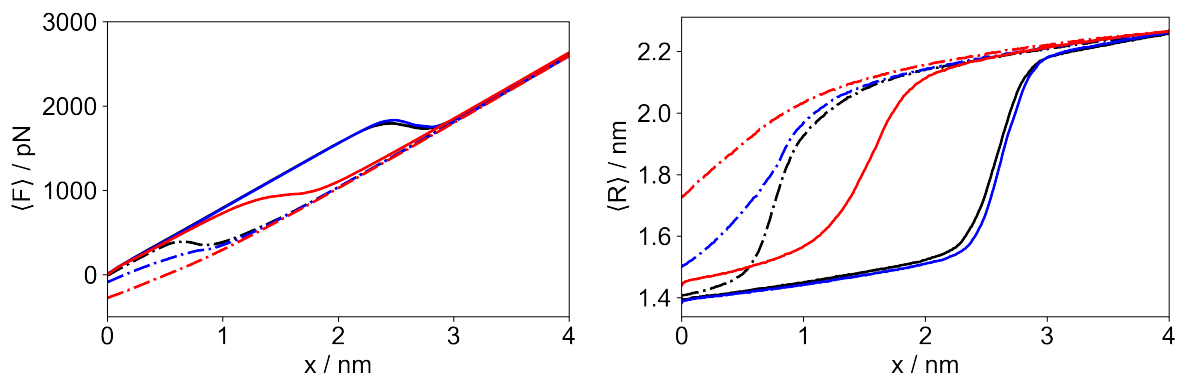


Abbildung 4.6: Links: *Dynamic strength* (gemittelte Kraft-Abstands-Kurven) für den pull- (durchgezogene Linien) und relax-Modus (gestrichelte Linien) für die Simulationen bei  $v = 1.0$  m/s in Mesitylen (schwarz), THF (blau) und Methanol (rot). Rechts: Mittlerer End-zu-End-Abstand  $\langle R \rangle$  für das gleiche Ensemble an Simulationen.

Die  $\langle F \rangle$ -pull-Kurven (durchgezogene Linien) für Mesitylen und THF gleichen sich nahezu, während der Übergang vom geschlossenen in den offenen Zustand in Methanol bei einer deutlich kleineren Kraft stattfindet. Die Steigungen der Kurven im geschlossenen und im offenen Zustand sind fast identisch, was bedeutet, dass das Lösungsmittel keinen großen Einfluss auf die molekulare Kraftkonstante des jeweiligen Zustands hat.

Abweichungen im Verhalten zwischen den Lösungsmitteln gibt es bei den relax-Simulationen (gestrichelte Linien). Nur in Mesitylen kommt es zu einer vollständigen Rückbildung des geschlossenen Zustands und die Kurven für den pull- und relax-Modus liegen bei kleinen Auslenkungen  $x$  übereinander. In THF ist die Öffnung des Calixaren-Dimers nur in zwei Drittel der Fälle reversibel, weshalb die relax-Kurve nicht mehr den Wert der pull-Kurve erreicht. In Methanol findet keine Rückkehr in den geschlossenen Zustand mehr statt, wodurch die relax-Kurve fast linear bei kleinen Auslenkungen  $x$  abnimmt.

Beim Betrachten des mittleren End-zu-End-Abstands  $\langle R \rangle$  (Abb. 4.6, rechts) sind ähnliche Zusammenhänge zu erkennen. Im pull-Modus gleichen sich die Kurven für Mesitylen und THF.  $\langle R \rangle$  steigt langsam auf  $\langle R \rangle \approx 1.5$  nm, dann findet ein abrupter Anstieg auf  $\langle R \rangle \approx 2.1$  nm statt, der auch sehr gut im *dynamic strength*-Bild zu erkennen ist. Anders als  $\langle F \rangle$  liegt  $\langle R \rangle$  für eine kleine Auslenkung  $x$  in Methanol nicht gleichauf mit den Werten in den aprotischen Lösungsmitteln. Wie in den Gleichgewichtssimulationen liegt der Wert bereits zu Beginn bei  $\langle R \rangle = 1.45$  nm. Der Übergang in den offenen Zustand bei  $x \approx 1.5$  nm verläuft weniger steil, ab  $x \approx 3$  nm liegen alle Kurven im offenen Zustand wieder übereinander.

Der geringere Grad an Reversibilität zeigt sich auch im mittleren End-zu-End-Abstand der relax-Si-



mulationen. Während das Calixaren-Dimer in Mesitylen bei kleinen Auslenkungswerten wieder auf  $\langle R \rangle = 1.4$  nm kommt, liegt dieser Wert in THF bei 1.5 nm und in Methanol sogar nur bei 1.7 nm. Da sich nicht genügend UU-Bindungen bilden, kommt es zu einer deutlich abweichenden Struktur in diesen Lösungsmitteln.

Im sogenannten Kraftspektrum werden die Mittelwerte der Abriss- und Rückbindungskräfte als Funktion der Zuggeschwindigkeit aufgetragen (Abbildung 4.7). Die Punkte für Mesitylen bei  $v = 0.1$  und  $v = 10.0$  m/s stammen aus der Arbeit von Jaschonek et al.<sup>[96]</sup> Generell ist mit steigender Zuggeschwindigkeit  $v$  eine höhere Abrisskraft  $\langle F_{\text{rup}} \rangle$  und eine niedrigere Rückbindungskraft  $\langle F_{\text{rej}} \rangle$  zu erwarten, da die auftretenden Nichtgleichgewichtseffekte größer werden.

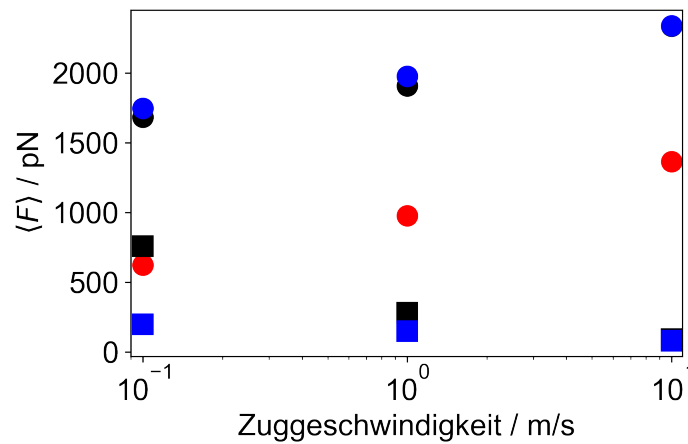


Abbildung 4.7: Kraftspektrum: Vergleich der mittleren Abriss- (Kreise) und Rückbindungskräfte (Vierecke, nur Mesitylen und THF) in Abhängigkeit der Zuggeschwindigkeit. Schwarz: Mesitylen, Blau: THF, Rot: Methanol (nur Abriss).

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Abrisskräfte  $\langle F_{\text{rup}} \rangle$  in Mesitylen und THF bei allen Zuggeschwindigkeiten sehr nahe beieinander liegen und das polare Lösungsmittel im pull-Modus keinen Einfluss hat. Die mittleren Abrisskräfte in Methanol liegen immer deutlich unter denen, die aus den aprotischen Lösungsmitteln bestimmt wurden.

Die mittleren Rückbindungskräfte  $\langle F_{\text{rej}} \rangle$  wurden nur aus Trajektorien berechnet, die mindestens wieder acht UU-Bindungen im geschlossenen Zustand ausgebildet haben. Bei  $v = 0.1$  m/s wird der Unterschied zwischen Mesitylen und THF besonders deutlich. Obwohl 97% der Trajektorien wieder in den geschlossenen Zustand übergegangen sind, gibt es einen großen Unterschied in  $\langle F_{\text{rej}} \rangle$ . Die ausführliche Diskussion zur Begründung findet sich am Ende des nächsten Abschnitts.

Die Simulationen in Methanol zeigten kaum Reversibilität und die ermittelten  $\langle F_{\text{rej}} \rangle \approx 0$  haben somit keine große Aussagekraft, weshalb sie nicht auf der Grafik zu finden sind.

## 4.3.3 Auswirkungen auf UU- und UE-Bindungsnetzwerk

Die Anzahl der gebildeten UU- und UE-Bindungen sind charakteristisch für den geschlossenen bzw. offenen Zustand des Calixaren-Dimers. In Abbildung (4.8) ist die berechnete mittlere Anzahl der H-Brücken für jeden auftretenden End-zu-End-Abstand  $R$  für die drei verschiedenen Lösungsmittel aufgetragen.

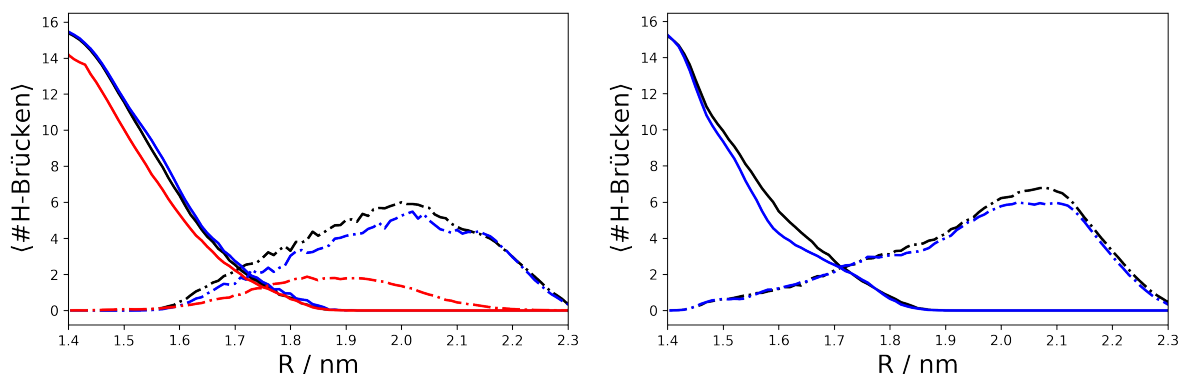


Abbildung 4.8: Verlauf der UU-Bindungen (durchgezogene Linien) und UE-Bindungen (gestrichelt) als Funktion des End-zu-End-Abstands des Calixaren-Dimers. Links: pull-Simulationen, Rechts: relax-Simulationen. Schwarz: Mesitylen, Blau: THF, Rot: Methanol (nur pull).

In den Kurven für die pull-Simulationen (Abb. 4.8, links) gibt es kaum Unterschiede zwischen Mesitylen und THF. Die Anzahl der UU-Bindungen nimmt von ca. 16 bei  $R = 1.4$  nm auf 0 bei  $R = 1.9$  nm ab, während sich die ersten UE-Bindungen ab  $R = 1.6$  nm bilden und bei  $R = 2.1$  nm ihr Maximum erreichen. In Methanol dagegen starten 14 UU-Bindungen im geschlossenen Zustand und erreichen genauso bei  $R = 1.9$  nm ihr Minimum. Von den UE-Bindungen bilden sich deutlich weniger und das Maximum  $\langle \#UE \rangle_{\max}$  wird bereits bei  $R = 1.9$  nm erreicht. Hier wird die Wirkung des polar protischen Lösungsmittels auf das H-Brückennetzwerk sehr deutlich. Auch in den relax-Simulationen (Abb. 4.8, rechts) lässt sich zwischen Mesitylen und THF nur ein sehr geringer Unterschied erkennen. Dass in THF ein etwas kleinerer Grad an Reversibilität herrscht, ist an der geringeren Anzahl an UU-Bindungen im Bereich  $R = 1.5 - 1.7$  nm zu sehen.

Die Simulationen in Methanol zeigen eine signifikante Abweichung im Vergleich zu den anderen Lösungsmitteln. So beträgt die Anzahl der gebildeten UE-Bindungen null. UU-Bindungen werden kaum noch gebildet, weshalb auf eine Auftragung verzichtet wird.

Die Anzahl der gebildeten UU- und UE-Bindungen und somit der Grad der Reversibilität hängt mit der Anzahl der in Konkurrenz gebildeten H-Brücken zwischen Calixaren-Dimer und dem Lösungsmittel zusammen. Die verschiedenen Möglichkeiten für H-Brücken zwischen Calixaren-Dimer und Lösungsmittel sind in Abb. 4.9 zu sehen.

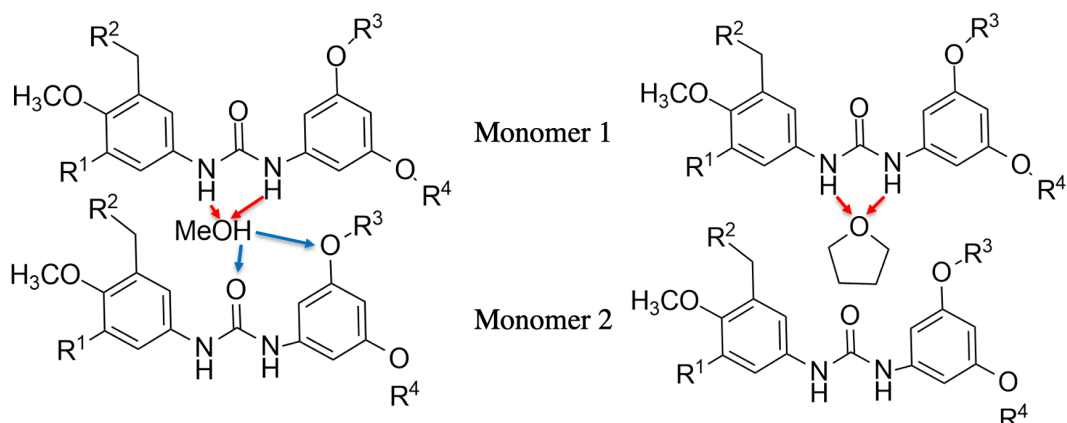


Abbildung 4.9: Übersicht über die H-Brücken, die zwischen Lösungsmittel und Calixaren-Dimer entstehen können. Rote Pfeile zeigen das Lösungsmittel als Akzeptor, Blaue Pfeile als Donor. Links: Methanol. Rechts: THF.

Methanol kann als protisch polares Molekül in einer Doppelfunktion als H-Brücken-Donor und -Akzeptor auftreten. Durch seine geringe Größe kann es sich zwischen die UU-Bindungen „schieben“ und das Calixaren-Dimer im geschlossenen Zustand destabilisieren, wie in der Gleichgewichtssimulation zu sehen ist. Zudem ist es in der Lage, eine H-Brücke zum Akzeptor-Sauerstoffatom der UE-Bindung zu bilden.

THF dagegen ist aprotisch und kann daher nur als H-Brücken-Akzeptor in Erscheinung treten. Die Molekülgröße ermöglicht dies aus sterischen Gründen allerdings erst im offenen Zustand des Calixaren-Dimers, weshalb der Effekt kleiner ausfällt als beim Methanol. Daher lässt sich kein Unterschied zwischen Mesitylen und THF bei den Gleichgewichts- und pull-Simulationen feststellen.

Bei den relax-Simulationen, die im offenen Zustand starten, kann THF eine H-Brücke mit den Harnstoffgruppen bilden. Diese Art von Konkurrenzbindung ist allerdings weniger stark, bei genügend langer Simulationszeit kann sich wieder die intramolekulare UU-Bindung zurückbilden. Zu erkennen ist dies an der bimodalen Verteilung der Rückbindungskräfte (Abb. 4.5, Mitte), auf der nur Trajektorien aufgetragen sind, die wieder in den geschlossenen Zustand zurückgekehrt sind. Trajektorien, die von keiner Konkurrenzbindung betroffen sind, schließen wie die Simulationen in Mesitylen bei einer Rückbindungskraft  $\langle F_{rej} \rangle \approx 280$  pN, die restlichen bei  $\langle F_{rej} \rangle \approx 0$ , weil in diesen Trajektorien die UU-Bindungen erst verzögert aufgebaut werden konnten, was in einer kleineren Rückbindungskraft resultiert. Der Mittelwert dieser Kräfte, die im Kraftspektrum aufgetragen sind, wird dadurch gesenkt. Bei der Zuggeschwindigkeit von  $v = 1.0$  m/s können nur 66% der Trajektorien wieder in den geschlossenen Zustand finden, weshalb der Effekt weniger stark ausgeprägt ist, als bei  $v = 0.1$  m/s. Bei der kleineren Zuggeschwindigkeit hat das Calixaren-Dimer mehr Zeit die UU-Bindung wieder aufzubauen, weshalb der Reversibilitätsgrad deutlich höher ausfällt. Dadurch fallen diese „verspäteten“ Trajektorien jedoch prozentual stärker ins Gewicht bei der Mittelwertberechnung von  $\langle F_{rej} \rangle$ . Im Vergleich mit Mesitylen wird somit eine deutlich kleinere mittlere Rückbindungskraft gefunden, obwohl der Reversibilitätsgrad fast genauso hoch ist.

Methanol weist ein größeres Dipolmoment als THF auf, weshalb sich weniger UU-Bindungen mit der Zeit zurückbilden können. Auch der sterische Faktor spielt hier eine Rolle: Sobald eine UU-Bindung

geschlossen ist, ist diese für THF nicht mehr zu erreichen. Bei Methanol ist dies nicht der Fall. Daher finden auch bei der kleinsten Zuggeschwindigkeit nur 24% der Trajektorien wieder in den geschlossenen Zustand.

#### 4.3.4 PMF in verschiedenen Lösungsmitteln

Das *potential of mean force* (PMF) beschreibt die freie Energie entlang der Reaktionskoordinate, die in diesem Fall der End-zu-End-Abstand  $R$  des Calixaren-Dimers ist. Es gibt verschiedene Methoden  $V_{PMF}(R)$  zu ermitteln. In dieser Arbeit wird es mittels thermodynamischer Integration (TI) berechnet.<sup>[97][98]</sup>

$$V_{PMF}(R) = - \int_R^{R_{max}} \left[ \langle F_c \rangle_s + \frac{2k_B T}{s} \right] ds \quad (4.2)$$

$\langle F_c \rangle_s$  ist die mittlere Kraft, die notwendig ist, um das Calixaren-Dimer im Abstand  $s$  zu halten.  $\frac{2k_B T}{s}$  ist ein entropischer Korrekturterm, der aus der Jacobi-Determinante resultiert.

Zur PMF-Berechnung wurden Konfigurationen des Calixaren-Dimers mit einem End-zu-End-Abstand  $R = 1.20$  nm bis  $R_{max} = 2.35$  nm in 0.01 nm Schritten präpariert und jeweils für 3.0 ns bei konstantem  $R$  simuliert. Dieser Vorgang wurde für jedes Lösungsmittel drei mal wiederholt und die gemittelten PMF sind in Abbildung 4.10 aufgetragen.

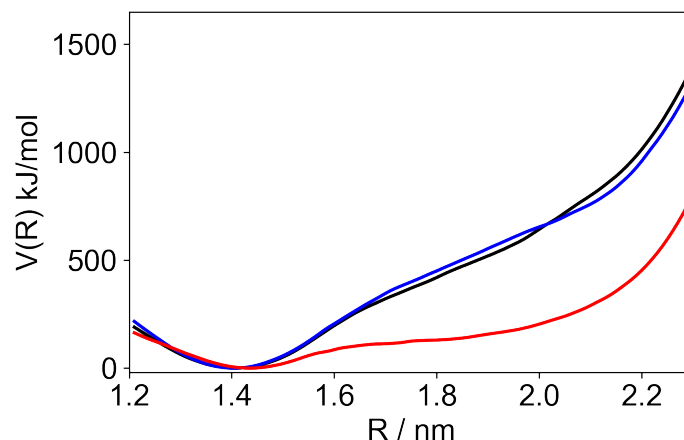


Abbildung 4.10: Vergleich des PMF des Calixaren-Dimers für verschiedene Lösungsmittel. Schwarz: Mesitylen, Blau: THF, Rot: Methanol.

Die Verläufe der obigen Kurven stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus den Gleichgewichts- und FPMD-Simulationen. Das Calixaren-Dimer zeigt nahezu identische Eigenschaften in Mesitylen (schwarz) und THF (blau). Das Potentialminimum befindet sich bei  $R = 1.4$  nm und zeigt einen harmonischen Verlauf bis zum „Übergangszustand“ bei  $R = 1.7$  nm. Da es weder ein Maximum noch ein weiteres Minimum gibt, hat das Potential der Definition nach nur einen Zustand. Dennoch lassen sich am Verlauf der Energie einige Charakteristika des Calixaren-Dimers ablesen.

Ab  $R = 2.1$  steigt die Energie stärker, was den Bereich kennzeichnet, ab dem die  $O-(CH_2)_{14}-O-$

Ethergruppen die Dissoziation verhindern. Dass das THF H-Brücken mit dem offenen Calixaren-Dimer ausbilden kann, spiegelt sich nicht wieder.

In Methanol (rote Kurve) weist das PMF bis zum „Übergangszustand“ eine wesentlich geringere Krümmung auf, was in der Steigung der Kraft-Abstands-Kurven nur schwer zu erkennen ist. Die Schulter ist zu einem kleineren  $R = 1.6$  nm verschoben und liegt energetisch tiefer als in Mesitylen oder THF. Dadurch findet der Übergang in den pull-Simulationen bei kleineren Kräften statt. Die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel resultiert in einer deutlich flacheren Energielandschaft, der qualitative Verlauf ist jedoch derselbe wie bei den aprotischen Solventen.

#### 4.4 Zusammenfassung

Die Wahl des Lösungsmittels hat einen großen Einfluss auf die Eigenschaften des Calixaren-Dimers. Das polar protische Methanol prägt die Dynamik des H-Brückennetzwerks sowohl im offenen als auch im geschlossenen Zustand, während das polar aprotische THF nur den offenen Zustand beeinflusst. Deswegen kann in den Gleichgewichtssimulationen kein Unterschied im End-zu-End-Abstand und bei der Anzahl der UU-Bindungen zwischen Mesitylen und THF festgestellt werden. Dagegen steht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der gebildeten H-Brücken zwischen Calixaren-Dimer und Methanol und einem größeren End-zu-End-Abstand. Je mehr Konkurrenzbindungen mit dem Lösungsmittel aufgebaut werden, desto weiter öffnet sich das Molekül und desto mehr wird der geschlossene Zustand destabilisiert.

Die Ergebnisse aus den FPMD-Simulationen stimmen mit diesem Befund überein. Für den Übergang vom geschlossenen in den offenen Zustand gibt es keinen Unterschied zwischen Mesitylen und THF als Lösungsmittel. In Methanol kann dagegen ein deutlich früherer Übergang (also bei einer geringeren Kraft) festgestellt werden, da das Lösungsmittel die Dissoziation der UU-Bindungen katalysiert.

Für die Rückbindung aus dem offenen in den geschlossenen Zustand zeigt sich auch für THF ein Unterschied zum Mesitylen. Die Reversibilität wird beeinträchtigt, indem die Sauerstoffatome des Lösungsmittels mit den Sauerstoffatomen der Harnstoffgruppen als Akzeptoratome um die H-Brücken konkurrieren. In Methanol gibt es noch einen stärkeren Effekt, da auch die  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{14}\text{-O}$ -Ethergruppen im offenen Zustand betroffen sind und es für schnelle Zuggeschwindigkeiten zu fast keiner Rückbildung des geschlossenen Zustands kommt.

Der Grad der Reversibilität ist für beide polaren Lösungsmittel stark abhängig von der Zuggeschwindigkeit. Für kleinere Zuggeschwindigkeiten hat das System mehr Zeit seine intramolekularen H-Brücken auszubilden um in den geschlossenen Zustand zurückzukehren.

Für potentielle Anwendungen in der Wirt-Gast-Chemie bedeuten diese Erkenntnisse, dass es wichtig ist mit unpolaren und aprotischen Lösungsmitteln zu arbeiten, sofern eine reversible Rückkehr in den geschlossenen Zustand erwünscht ist. Zudem kann die Erkenntnis erlangt werden, dass die freie Energielandschaft des Systems durch die Wahl des Lösungsmittels teils stark beeinflusst wird.

## 5 Hybrid-Simulationen mit vergrößertem Lösungsmittel

Die im vorherigen Kapitel verwendeten pull- und relax-Simulationen im *force ramp*-Modus gehören zu den Standardwerkzeugen, wenn es um die Untersuchung der freien Energielandschaft komplexer molekularer Konstrukte geht. Im Vergleich mit den Experimenten, die mit dem AFM durchgeführt werden, stellt sich stets das Problem, dass in den Simulationen mit einer Zuggeschwindigkeit  $v$  gezogen wird, die mehrere Größenordnungen über der experimentellen Geschwindigkeit liegt. Also bleibt zu klären, ob der simulierte (Ent-)Faltungsweg geschwindigkeitsunabhängig und vergleichbar mit den Experimenten ist.<sup>[99]</sup>

Das Hauptproblem atomistischer FPMD-Simulationen ist, dass eine vergleichsweise große Simulationsbox benötigt wird, um das elongierte Molekül und entsprechend viele Lösungsmittelmoleküle unterzubringen. Somit ist es nicht selten, dass 95% des Rechenaufwands für Moleküle verwendet werden muss, die nicht direkt von Interesse sind. Zusätzlich ist es notwendig, die Simulationen oft zu wiederholen, da die Abrissevents stochastischer Natur sind.

Um dieses Problem zu umgehen, gibt es verschiedene Ansätze. Die Methode, welche in dieser Arbeit verwendet wurde, basiert auf einer Vergrößerung (engl. *coarse-graining*, kurz: CG) des Lösungsmittels,<sup>[100]</sup> wogegen das Calix[4]aren-Catenan, das bereits in den vorherigen Kapiteln unter anderen Bedingungen untersucht wurde, in atomistischer Auflösung vorliegt.<sup>[83]</sup> Dieser Hybrid-Ansatz für Mesitylen bietet sich an, da, wie im letzten Kapitel gezeigt, das aprotisch unpolare Lösungsmittel Mesitylen keinen Einfluss auf das Wasserstoffbrückennetzwerk ausübt.

Die Methode soll die Vorteile beider Auflösungsstufen kombinieren. Das Wasserstoffbrückennetzwerk kann in allen atomistischen Details studiert, während die nicht relevanten Lösungsmittelmoleküle als vergrößerte Kugel dargestellt werden, was eine erhebliche Reduktion der Freiheitsgrade und somit der Rechenzeit mit sich bringt.<sup>[72][73]</sup>

Das Ziel dieses Kapitels ist, zwei gängige Methoden der vergrößerten Potentialgenerierung (IBI und FM, vgl. Theoriekapitel) für das Lösungsmittel Mesitylen zu vergleichen und die Nutzung einer unterschiedlichen Anzahl an *virtual sites* (vgl. nächsten Abschnitt) am Calix[4]aren-Catenan, dem erprobten „Drosophila“-System, zu untersuchen.

### 5.1 Mapping des Calixaren-Dimers mit *virtual sites*

Für die Wechselwirkungen zwischen dem vergrößerten Mesitylen und dem Calixaren-Dimer wird die Methode der *virtual sites* (kurz: *vsites*) gewählt. Dazu wird an verschiedenen funktionellen Gruppen des Calixaren-Dimers ein masseloses „Dummyatom“ angebracht, das stellvertretend mit dem vergrößerten Lösungsmittel wechselwirkt (vgl. Abschnitt 2.8.3).

Da keine explizite Vorschrift für die Wahl oder Anzahl der funktionellen Gruppen existiert, werden in dieser Arbeit drei verschiedene *Mapping*-Schemata nach „chemischer Intuition“ angewandt. Als „Standard“-*mapping* wird das Calixaren-Dimer mit insgesamt 56 *vsites* (Abb. 5.1, Mitte) ausgewählt. Pro Monomer enthält diese Repräsentation 16 Propyl-*vsites* an den O-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-O-Gruppen, 8 Phenyl-*vsites* an den aromatischen Gruppen und 4 Urea-*vsites* an den Harnstoffgruppen. Damit ist das Calixarengrundgerüst an seinen „Eckpfeilern“ abgedeckt.

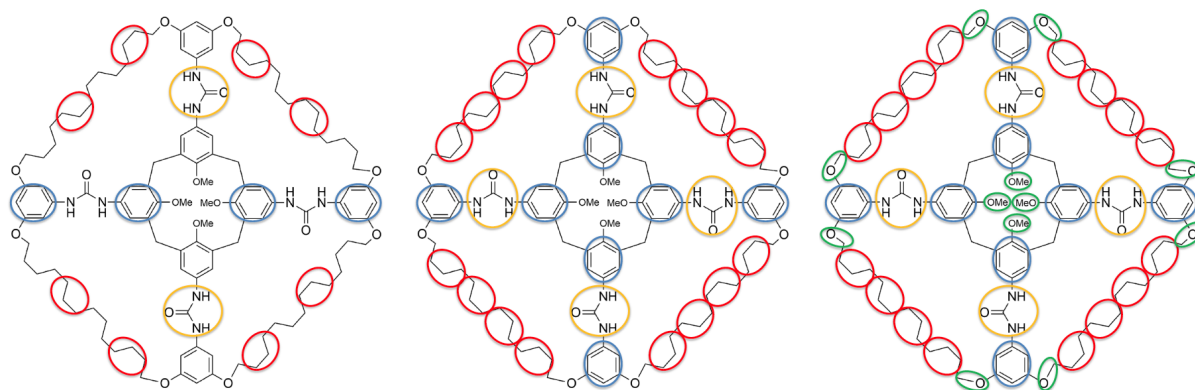


Abbildung 5.1: Verteilung der *virtual sites* auf dem Calixaren-Monomer. Links: 28 *vsites*, Mitte: 56 *vsites*, Rechts: 80 *vsites*. Orange: Urea-, Grün: Methoxy-, Blau: Phenyl-, Rot: Propyl-*vsite*.

Die zweite Version hat nur die Hälfte der oben genannten *vsites* und kommt somit auf insgesamt 28. Dazu wird symmetrisch jede zweite der jeweiligen funktionellen Gruppen ausgelassen (Abb. 5.1, links). Die dritte Variante wird um zwei weitere funktionelle Gruppen erweitert und kommt somit auf insgesamt 80 *virtual sites* (Abb. 5.1, rechts). Pro Monomer werden zusätzlich zu den 28 aus der Standardversion noch die vier Methoxygruppen in der Mitte des Calixarens und die acht Ethergruppen am Ende der  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{O}$ -Gruppen mit „Dummyatomen“ ausgestattet. Diese Erweiterung wird gewählt, um zwei weitere Gruppen, die auf dem Reaktionspfad der FPMD-Simulationen liegen, mit einzubeziehen. In jenen wird das Calixaren-Dimer an den Methoxy-Gruppen fixiert. Die Sauerstoffatome der  $\text{O}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{O}$ -Gruppen dienen im offenen Zustand als H-Brücken-Akzeptor für die Harnstoffgruppen.



## 5.2 Erstellen der vergrößerten Lösungsmittelpotentiale

Die vergrößerten Lösungsmittelpotentiale wurden in dieser Arbeit auf zwei verschiedene Arten erstellt. Die erste Methode, die iterative Boltzmann-Inversion, ist eine strukturbasierte Methode, bei der von einer atomistischen Struktur ausgegangen und diese auf die vergrößerte Darstellung übertragen wird (vgl. Abschnitt 2.8.1).

Die zweite Methode geht ebenfalls von einem atomistischen Vorbild aus, allerdings wird hier nicht die Struktur, sondern die Kräfte, die auf die Atome wirken, auf die vergrößerte Repräsentation übertragen (vgl. Abschnitt 2.8.2). Sämtliche vergrößerten Potentiale wurden von Dipl.-Chem. M. O. mit der im Programmpaket VOTCA (Version 1.3) enthaltenen Implementierung erstellt.<sup>[75]</sup>

### 5.2.1 Iterative Boltzmann-Inversion

Das Vorgehen zur Erstellung der Potentiale ist analog zu der im Theoriekapitel 2.8.1 beschriebenen Weise.

Um die *target*-RDFs für die entsprechende Wechselwirkung zu erhalten, wurden jeweils 75 ns lange atomistische Simulationen folgender Systeme im NVT-Ensemble durchgeführt:

- reines Mesitylen (CG-CG-Wechselwirkungen, Phenyl-*vsites*)
- 32 Harnstoffmoleküle und 1000 Mesitylenmoleküle (Urea-*vsites*)
- 32 Propanmoleküle und 1000 Mesitylenmoleküle (Propyl-*vsites*)
- 40 2,6-Dimethylanisolmoleküle und 2036 Mesitylenmoleküle (Methoxy- und Ether-*vsites*)

Es wurden keine *target*-RDFs direkt aus Simulationen des Calixaren-Dimers in Mesitylen verwendet, da diese aufgrund der schlechten Statistik ein sehr schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis aufwiesen. Für die Phenyl-*vsites* wurde dasselbe Potential wie für die Mesitylen-Mesitylen-Wechselwirkung verwendet, da sich beide Moleküle strukturell sehr ähneln.

In allen Fällen wurde der *target*-RDF über 1000 Iterationen im IBI-Verfahren als Konvergenzkriterium verwendet und das Potential gemäß Gleichung (2.50) berechnet. Sämtliche Potentiale befinden sich im Anhang A.

### 5.2.2 Force matching

Die Potentiale aus dem FM-Verfahren wurden direkt aus einer 75 ns langen AA-Gleichgewichtssimulation eines Calixaren-Dimers mit 700 Mesitylenmolekülen berechnet.

Zum Generieren der FM-Potentiale wurden die Kräfte mit dem FM-Algorithmus (vgl. Theorie 2.8.2) aus einer atomistischen Trajektorie, die 7500 Konfigurationen enthält, bestimmt und numerisch integriert. Sämtliche Potentiale sind in Anhang A aufgeführt.

### 5.3 Durchführung der MD-Simulationen

Um die Startkonfigurationen zu erhalten, wurde eine Simulationsbox (Kantenlänge 5.5 nm) mit einem Calixaren-Dimer und 700 Mesitylenmolekülen nach dem Vorgehen in Abschnitt 3.1.1 equilibriert. Danach wurde das Calixaren-Dimer mit der 28-, 56-, oder 80-*vsite*-Version und die 700 Lösungsmittelmoleküle durch ihre vergrößerte Repräsentation ersetzt (vgl. Abb. 5.2). Für die drei verschiedenen *vsite*-Konfigurationen (28, 56, 80) wurden jeweils 75 ns lange Gleichgewichtssimulationen mit den IBI- und FM-Potentialen im NVT-Ensemble (300 K) durchgeführt.

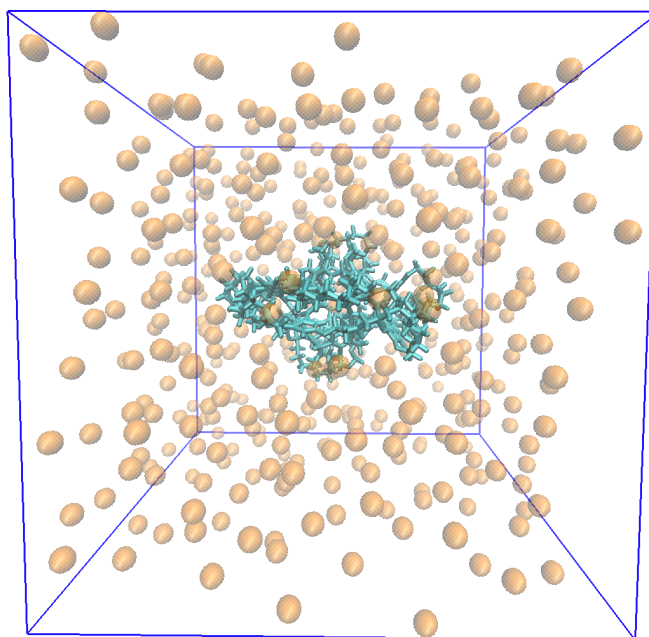


Abbildung 5.2: Das Calixaren-Dimer in atomistischer Auflösung in einer Simulationsbox mit vergrößerten Mesitylenmolekülen.

Die FPMD-Simulationen wurden mit dem gleichen Setup wie in Abschnitt 3.1.1 für drei verschiedene Zuggeschwindigkeiten  $v = 0.1, 1.0, 10.0$  m/s jeweils 100 mal im pull- und relax-Modus im NVT-Ensemble (300 K) durchgeführt.

## 5.4 Gleichgewichtssimulationen

### 5.4.1 Eigenschaften des vergrößerten Mesitylens

Generell ist zu beachten, dass sich bei Simulationen vergrößerter Moleküle, und der damit verbundenen Reduktion der zu berechnenden Freiheitsgrade, die Dynamik verschnellert. Ein Maß für die Beweglichkeit der Moleküle ist der Diffusionskoeffizient  $D$ , der über das mittlere Verschiebungsquadrat (engl. *mean square displacement*, MSD) aus den Gleichgewichtssimulationen berechnet wurde (vgl. Tabelle 5.1). Mit einer schnelleren Dynamik sind auch Auswirkungen auf die Nichtgleichgewichtsprozesse in den FPMD-Simulationen zu erwarten.

**Tabelle 5.1:** Diffusionskoeffizienten  $D$  für Mesitylen (300 K) im Vergleich.

System	$D / \text{m}^2\text{s}^{-1}$
AA	$7.2 \cdot 10^{-10}$
IBI	$7.8 \cdot 10^{-10}$
FM	$7.7 \cdot 10^{-10}$

Im Gegensatz zu vergrößerten Polymermodellen, bei denen es einen *speed-up* um das zehnfache gibt,<sup>[101]</sup> unterscheiden sich die Diffusionskoeffizienten in diesem Fall lediglich um ca 10%. Die kugelförmige vergrößerte Darstellung des rotationssymmetrischen Mesitylenmoleküls scheint also in der Lage zu sein, die dynamischen Eigenschaften seines atomistischen Vorbilds angemessen zu beschreiben.

Ein weiterer Aspekt ist struktureller Natur. Die radiale Verteilungsfunktion (RDF) gibt Aufschluss darüber, wie sich die Lösungsmittelmoleküle räumlich anordnen (Abb. 5.3; Theorieteil 2.8.1).

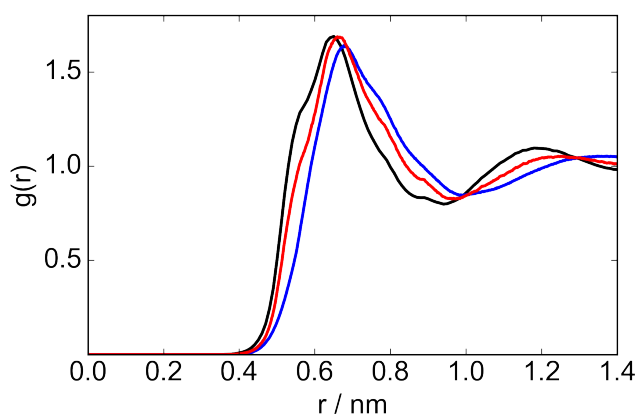


Abbildung 5.3: Vergleich der radialen Verteilungsfunktion (Mesitylen-Mesitylen, berechnet vom Massenmittelpunkt ausgehend) in einer Box mit dem Calixaren-Dimer (56 *vsites*). Schwarz: OPLS-AA, Rot: IBI (56 *vsites*) Blau: FM (56 *vsites*).

Der Vergleich der RDFs zeigt, dass die FM-Mesitylenmoleküle etwas weniger dicht packen als ihr atomistisches Vorbild. Per Definition müsste die rote IBI-Kurve auf der schwarzen OPLS-Kurve liegen, jedoch wird hier bereits der Einfluss der *vsites* sichtbar, die das RDF-Maximum weiter nach rechts verschieben. Auch ist beiden vergrößerten Modellen anzusehen, dass die zweite Solvathülle etwas weiter

entfernt liegt als im Falle des AA-Lösungsmittel. Trotzdem kann durch die ähnlichen Peak-Höhen und -Lagen davon ausgegangen werden, dass die vergrößerte Repräsentation physikalisch sinnvolle Ergebnisse liefert.

### 5.4.2 Einfluss des Lösungsmittels und *vsites* auf die Gleichgewichtseigenschaften des Calixaren-Dimers

Analog zum Vorgehen in Kapitel 4, wo der Einfluss eines polaren und protischen Lösungsmittels auf das H-Brückennetzwerk des Calixaren-Dimers untersucht wurde, werden in diesem Kapitel wieder der End-zu-End-Abstand  $R$  und die Anzahl der UU-Bindungen  $\#UU$  für die vergrößerten Simulationen mit der Anzahl aus den atomistischen Simulationen mit Mesitylen verglichen.

In Abbildung 5.4 sind die Verteilungen des End-zu-End Abstands  $P(R)$  und der UU-Bindungen  $P(\#UU)$  (Abbildung 5.5) für die verschiedenen Kombinationen der *vsites* und Lösungsmittelpotentiale aufgetragen.

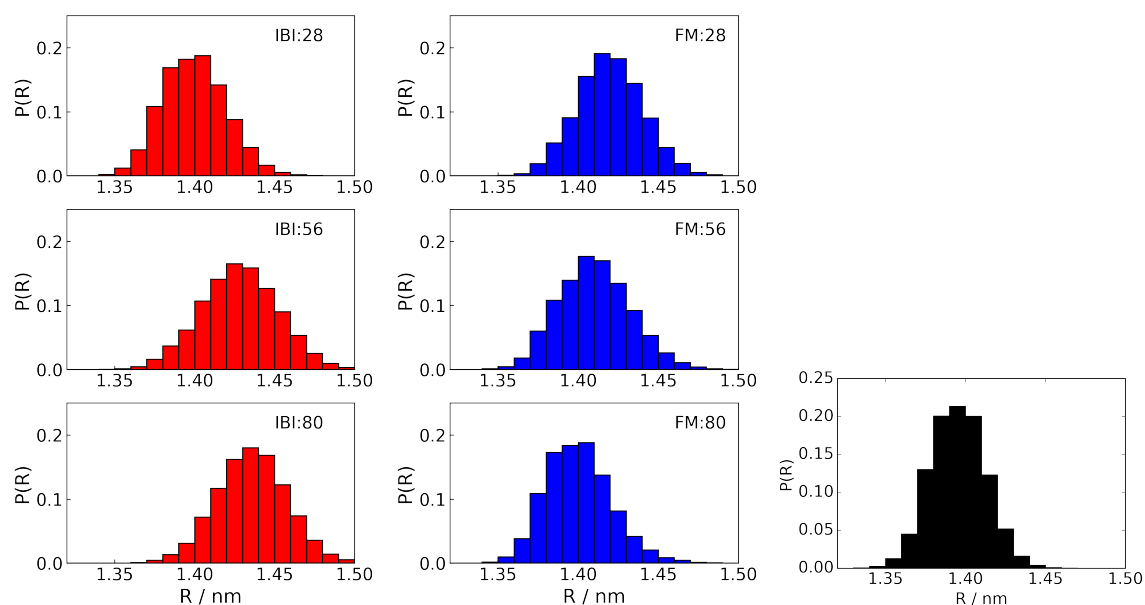


Abbildung 5.4: Verteilung des End-zu-End-Abstands  $P(R)$  während einer Gleichgewichtssimulation. Links: IBI (rot), Mitte: FM (blau). Rechts: OPLS-AA (schwarz). Von oben nach unten: 28, 56, 80 *vsites*.

Der Vergleich der Verteilungen  $P(R)$  (Abb. 5.4, rot und blau) liefert zwei Auffälligkeiten: Die Breite der Verteilungen ist größer als im atomistischen Fall, was bedeutet, dass es mehr Fluktuationen während der Gleichgewichtssimulationen gibt. Außerdem liegen sämtliche Mittelwerte (vgl. Tabelle 5.2) bei einem höheren Wert, was auf eine geringere Stabilität des geschlossen Zustands schließen lässt.

Die Anzahl der verwendeten *vsites* lässt dagegen keinen allgemeingültigen Trend erkennen. Für das Calixaren-Dimer im IBI-Mesitylen verschiebt der mittlere End-zu-End Abstand  $\langle R \rangle$  mit steigender *vsite*-Zahl zu größeren Werten, wohingegen im FM-Lösungsmittel das gegenteilige Muster zu beobachten ist.

Eine ähnliche Folgerung lässt sich nach Betrachtung der Verteilung der UU-Bindungen  $P(\#UU)$  in Abbildung 5.5 ziehen.

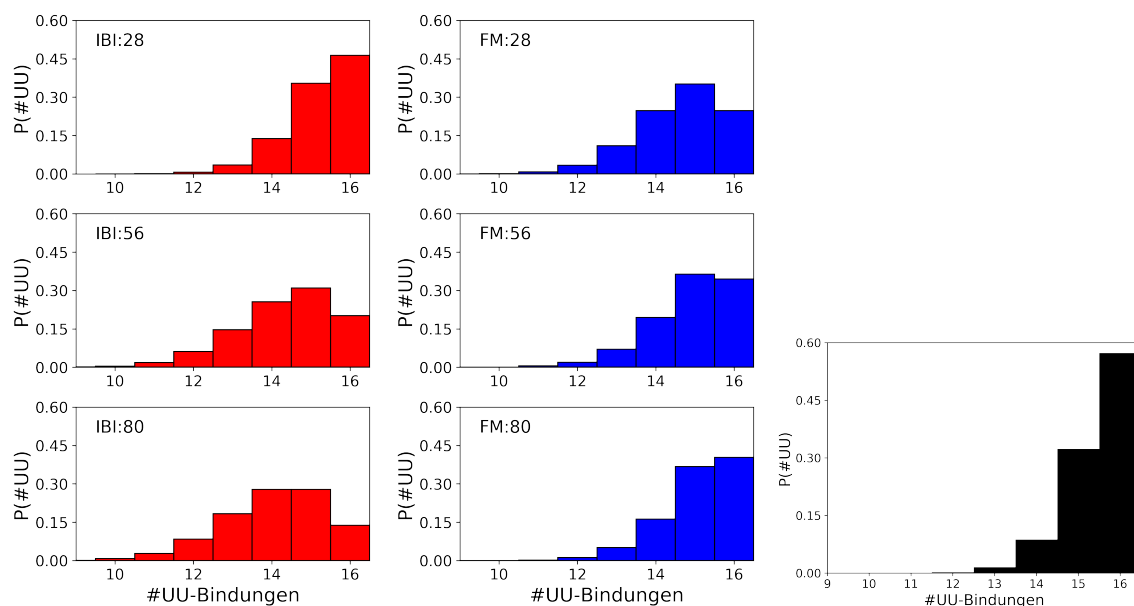


Abbildung 5.5: Verteilung der Anzahl der UU-Bindungen  $P(\#UU)$  während einer Gleichgewichtssimulation. Links: IBI (rot), Mitte: FM (blau). Rechts: OPLS-AA (schwarz). Von oben nach unten: 28, 56, 80 *vsites*.

Aufgrund der engen Verknüpfung beider Größen gibt es hier ein ähnliches Muster. Im Vergleich mit der atomistischen Simulation (Abbildung 5.5, rechts) gibt es größere Fluktuationen bei der Anzahl der UU-Bindungen und im Mittel sind weniger UU-Bindungen vorhanden. Auch dies spricht für einen weniger stabilen geschlossenen Zustand.

Beim Vergleich innerhalb einer Vergrößerungsmethode finden sich die gleichen Trends wie beim End-zu-End Abstand. Für IBI ist die Anzahl der UU-Bindungen bei 28 *vsites* am größten (Abb. 5.5, links oben), während dies bei FM für 80 *vsites* der Fall ist (Abb. 5.5, Mitte unten). Die Wahl der *vsites* hat also einen großen Einfluss auf die molekulare Struktur des Calixaren-Dimers.

**Tabelle 5.2:** Mittelwerte  $\langle R \rangle$  und  $\langle \#UU \rangle$  aus den Gleichgewichtssimulationen.

Methode	# <i>vsites</i>	$\langle R \rangle$ / nm	$\langle \#UU \rangle$
IBI	28	1.40	15.2
IBI	56	1.43	14.4
IBI	80	1.44	14.1
FM	28	1.42	14.6
FM	56	1.41	14.9
FM	80	1.40	15.1
AA-OPLS	-	1.39	15.5

Zusammenfassend ist im Bezug auf die FPMD-Simulationen ein schnellerer Übergang vom geschlossenen in den offenen Zustand zu erwarten. Die Gründe dafür liegen im leicht höheren Diffusionskoeffizienten  $D$  und der etwas weniger dichten Packung des Lösungsmittels, wie es in der RDF zu sehen ist. Des Weiteren deuten die größeren End-zu-End-Abstände  $\langle R \rangle$  und die geringe Anzahl an UU-Bindungen auf einen weniger stabilen geschlossenen Zustand hin.

## 5.5 FPMD-Simulationen im vergrößerten Lösungsmittel

Die Auswertung der Kraft-Abstands-Kurven erfolgt nach dem gleichen Muster wie im vorherigen Kapitel.

Der Verlauf der exemplarischen Kraft-Abstandskurven in Abbildung 5.6 gleicht denen, die in Kapitel 4 (Abb. 4.4) gezeigt wurden. Es werden die Verläufe zweier FPMD-Simulationen im pull- und relax-Modus mit vergrößertem Lösungsmittel (IBI: rot, FM: blau) und 56 *vsites* am Calixaren-Dimer sowie ein atomistisches Beispiel (schwarz) aufgetragen.

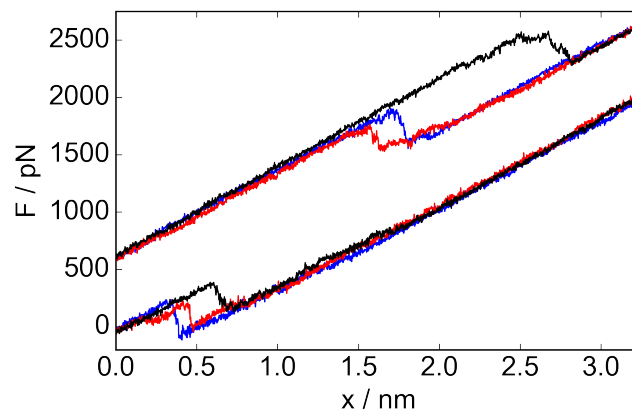


Abbildung 5.6: Beispiele für Kraft-Abstands-Kurven aus einer FPMD-Simulation im pull- und relax-Modus. Die Kraft  $F$  steigt linear mit der Auslenkung  $x = vt$ . Die pull-Kurven sind zur besseren Lesbarkeit um 600 pN nach oben verschoben. Schwarz: OPLS-AA, Rot: IBI (56 *vsites*) Blau: FM (56 *vsites*).

Bereits in diesen einzelnen Beispielen wird die Vermutung aus den Gleichgewichtssimulationen bestä-

tigt, dass der Übergang vom geschlossenen in den offenen Zustand (pull-Modus) in den vergrößerten Lösungsmitteln bei einer kleineren Kraft stattfindet. Wenn die Zugrichtung im relax-Modus umgekehrt wird, so findet der Übergang in den geschlossenen Zustand ebenfalls bei einer kleineren Kraft als in der atomistischen Simulation statt. Weiterhin fällt auf, dass die Kurven sowohl im pull- als auch im relax-Modus übereinander liegen. Das bedeutet, dass in diesem Fall das vergrößerte Lösungsmittel wenig Einfluss auf die effektive Kraftkonstante  $k_{\text{eff}}^{\alpha}$  (vgl. Gl. 4.1)<sup>[28]</sup> hat, die aus der Steigung der Kraft-Abstandskurve bestimmt werden kann.

In Abbildung 5.7 sind Verteilungen der Abriss- und Rückbindungskräfte  $P(F)$  für jeweils 100 Simulationen bei Zuggeschwindigkeiten  $v = 0.1$  m/s und  $v = 10.0$  m/s für ein Calixaren-Dimer mit 56 *vsites* aufgetragen.

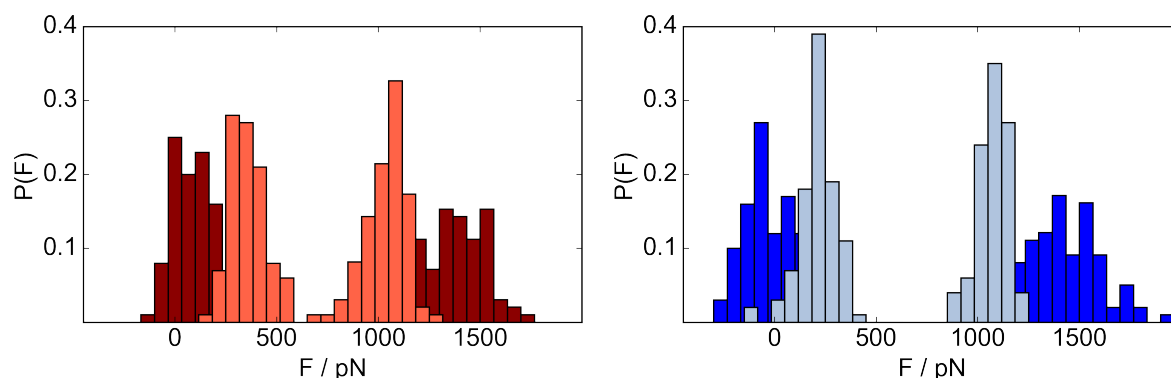


Abbildung 5.7: Abriss- und Rückbindungskraftverteilungen für IBI (links) und FM (rechts). Die farblich hellere Verteilung repräsentiert jeweils die Simulationen, die bei einer Zuggeschwindigkeit von  $v = 0.1$  m/s durchgeführt wurden. Die farblich dunkleren Verteilungen zeigen jene, die bei  $v = 10.0$  m/s durchgeführt wurden. In allen Fällen wird das Calixaren-Dimer mit 56 *vsites* betrachtet.

Für die größere Laderate wird das System weiter aus dem Gleichgewicht gezogen, wodurch sich die Hysterese vergrößert. Dies ist auch an der größeren Differenz zwischen den jeweiligen Abriss- und Rückbindungskräften zu erkennen. Entsprechend nähern sich beide Verteilungen in ihrer Lage aneinander an, wenn die Zuggeschwindigkeit verringert wird. Die Formen der Verteilungen sind für beide Vergrößerungsmethoden sehr ähnlich. Die FM-Verteilungen wirken etwas weniger breit und sind zu leicht niedrigeren Kräften verschoben, was im Einklang mit den gefundenen Eigenschaften des Calixaren-Dimers aus den Gleichgewichtssimulationen steht.

Die gesamten mittleren Abriss- und Rückbindungskräfte  $\langle F \rangle$  werden mit allen *vsite*-Kombinationen in einem sogenannten Kraftspektrum (Abb. 5.8) als Funktion der Zuggeschwindigkeit aufgetragen.

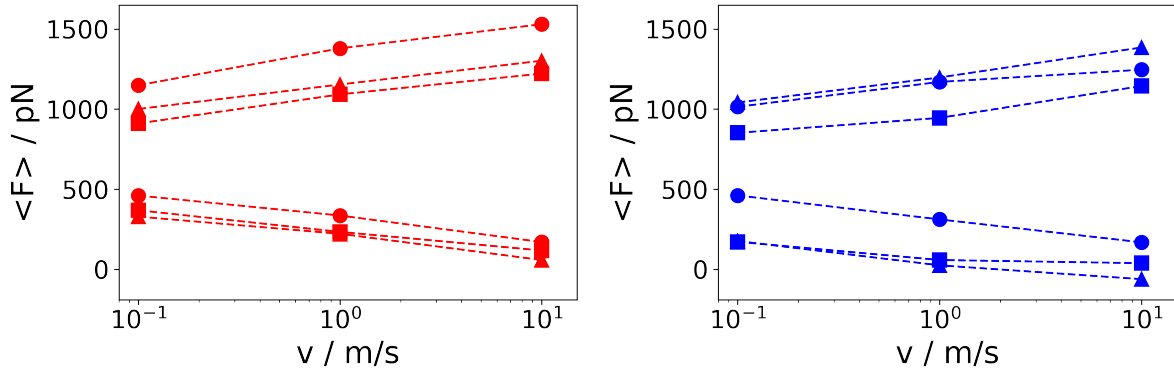


Abbildung 5.8: Mittlere Abriss- und Rückbindungskräfte für IBI (links) und FM (rechts) als Funktion der Laderate. Die verschiedenen Symbole repräsentieren jeweils die verwendete Anzahl an *vsites*. Kreis: 28, Dreieck: 56, Quadrat: 80. Die gestrichelten Linien dienen lediglich als optische Hilfestellung.

Generell zeigen alle mittleren Kräfte eine ähnliche Geschwindigkeitsabhängigkeit. Von den leicht höheren Abrisskräften im IBI-Mesitylen abgesehen, scheint die Wahl der Vergrößerungsmethode wenig Einfluss auf das Verhalten des Calixaren-Dimers in FPMD-Simulationen zu haben. Auch die Anzahl der *vsites* scheint sich nur geringfügig auf die mittleren Abrisskräfte auszuwirken.

Zum Vergleich mit dem Ergebnis aus atomistischen Simulationen werden alle gemittelten Abriss- und Rückbindungskräfte aus den vergrößerten Simulationen zusammen mit denen aus AA-Simulationen in Abbildung 5.9 aufgetragen.

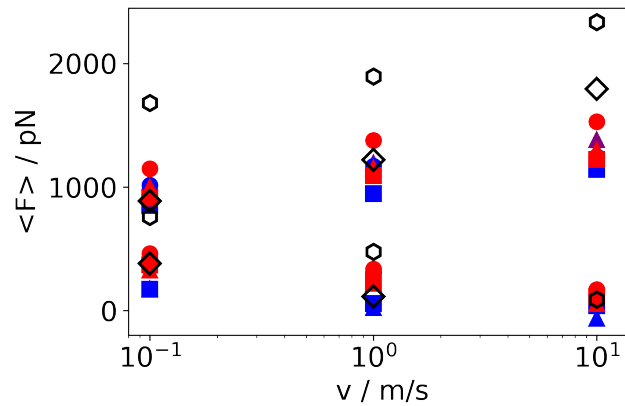


Abbildung 5.9: Sämtliche gemittelten Abriss- und Rückbindungskräfte aus den Hybrid-Simulationen (IBI: rot, FM: blau, Form der Symbole ist identisch mit Abb. 5.8) im Vergleich zu denen aus atomistischen Simulationen (schwarz). Sechsecke zeigen das Ergebnis mit dem OPLS-AA-Kraftfeld und Rauten die aus Simulationen mit dem *gromos*-Kraftfeld aus Ref.<sup>[28]</sup>.

Die Geschwindigkeitsabhängigkeit ist ähnlich zum OPLS-AA-Kraftfeld (schwarze Sechsecke). Die Mittelwerte der Abriss- und Rückbindungskräfte liegen jedoch deutlich niedriger. Vergleichbar sind



die Werte der vergrößerten Lösungsmittel jedoch mit denen des atomistischen *gromos*-Kraftfelds, das in Ref. [28] untersucht wurde. Die Unterschiede zwischen den Vergrößerungsmethoden sind in diesem Fall wesentlich kleiner als die zum atomistischen Vorbild. Trotzdem liegen die Abriss- und Rückbindungskräfte im Bereich wissenschaftlich bewährter atomistischer Kraftfelder.

Neben den Kräften sollen hier noch einige strukturelle Eigenschaften, die bereits im Gleichgewichtssimulationsteil diskutiert worden sind, verglichen werden.

Der End-zu-End-Abstand ist die Reaktionskoordinate in den FPMD-Simulationen, da der Öffnungs- und Rückbindungsprozess entlang dieser Achse stattfindet. Der gemittelte Abstand  $\langle R \rangle$  aus 100 Simulationen ist für  $v = 1.0$  m/s und 56 *vsites* am Calixaren-Dimer in Abb. 5.10 zu sehen.

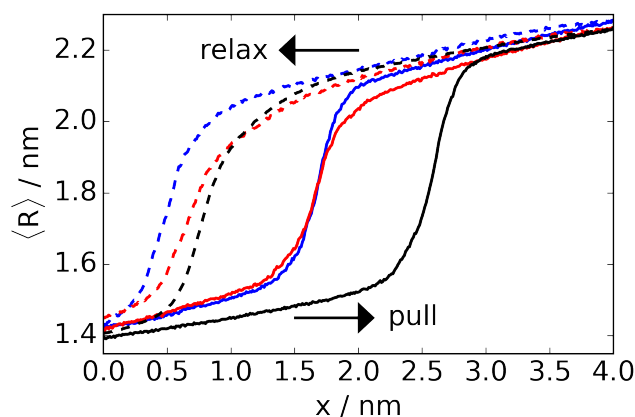


Abbildung 5.10: Gemittelter End-zu-End Abstand  $\langle R \rangle$  gegen die Auslenkung  $x = vt$  mit  $v = 1.0$  m/s. Durchgezogene Linien: pull-Modus, gestrichelte Linien: relax-Modus. Rot: IBI (56 *vsites*), Blau: FM (56 *vsites*), Schwarz: OPLS-AA.

Der nahezu identische Verlauf der IBI- und FM-Kurve im pull-Modus deckt sich mit den zuvor gefundenen sehr ähnlichen Abrisskräften. Im Vergleich zur atomistischen Simulation findet der Übergang bei einer deutlich kleineren Auslenkung  $x \approx 1.5$  nm statt und ist ein weiterer Hinweis auf die geringere Stabilität des geschlossenen Zustands im vergrößerten Lösungsmittel. Im FM-Mesitylen lässt sich das Calixaren-Dimer weiter ausdehnen als im IBI- oder AA-Fall. Dies zeigt sich auch im Verlauf der relax-Simulation, bei der die Rückbindung erst bei einer kleineren Auslenkung und somit bei einer kleineren Kraft stattfindet. Allerdings wird das Calixaren-Dimer in IBI genauso weit wie im AA-Mesitylen auseinandergezogen und geht trotzdem bei einer deutlich kleineren Auslenkung (und kleineren Kräften) in den geschlossenen Zustand über.

Beim Betrachten des UU- und UE-Bindungsnetzwerks sind ebenfalls kleine Unterschiede zwischen IBI und FM zu erkennen (Abb. 5.11).

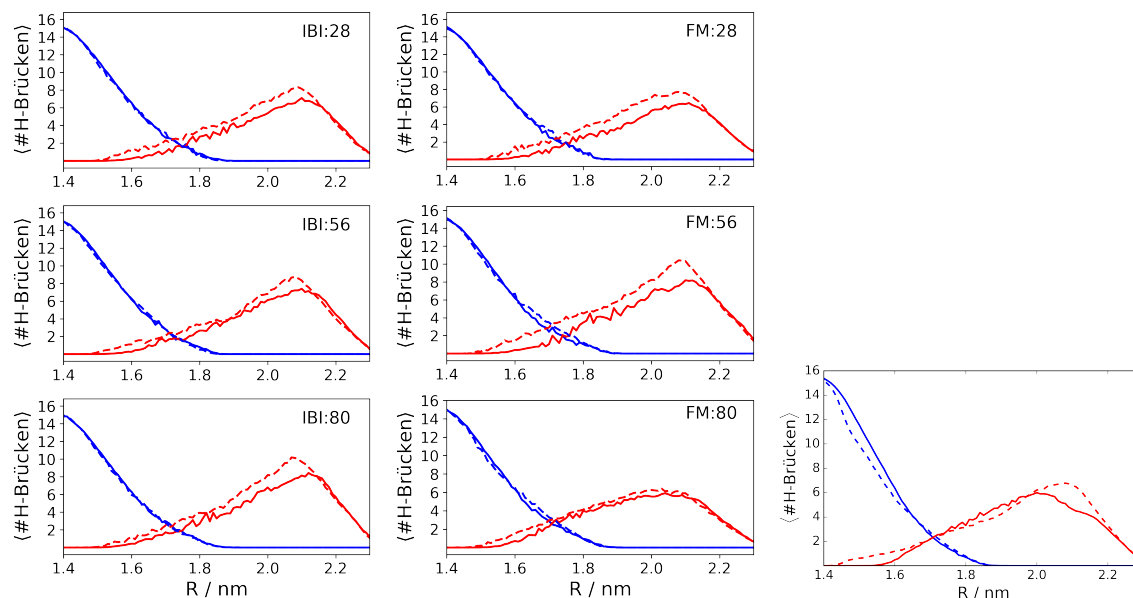


Abbildung 5.11: Mittlere Anzahl an H-Brücken als Funktion des End-zu-End Abstands  $R$ . Die blauen Kurven zeigen die UU-Bindungen, die roten die UE-Bindungen. Die durchgezogenen Linien repräsentieren den pull-Modus, wohingegen die gestrichelten Linien den relax-Modus kennzeichnen. Links: IBI-Simulationen mit 28 (oben), 56 (Mitte) und 80 (unten) *vsites*. Mitte: FM-Simulationen mit 28 (oben), 56 (Mitte) und 80 (unten) *vsites*. Rechts: OPLS-AA-Simulationen zum Vergleich. In allen Fällen wird mit  $v = 1.0$  m/s gezogen.

Im pull-Modus, starten alle vergrößerten Systeme bei etwa 15 UU-Bindungen, die graduell auf null bei  $R \approx 1.9$  nm abfallen. Gleichzeitig bilden sich die UE-Bindungen, die den offenen Zustand charakterisieren, ab etwa  $R \approx 1.6$  nm. Das Maximum an geschlossenen Bindungen wird bei  $R \approx 2.1$  nm erreicht. Der Schnittpunkt beider Kurven bei  $R \approx 1.7$  nm wird als Übergangszustand festgelegt.<sup>[28]</sup> Dieser liegt allerdings nur in der atomistischen Simulation für den pull- und relax-Modus an der gleichen Stelle.

Die Verläufe der Anzahl der UU- und UE-Bindungen gleichen sich für die beiden Vergrößerungsmethoden, nur die maximale Anzahl an UE-Bindungen variiert mit der Anzahl der verwendeten *vsites*. Dies ist auch nicht weiter verwunderlich, da das H-Brückennetzwerk auf rein atomistischer Ebene entsteht, und die Wechselwirkungen mit dem Lösungsmitteln lediglich über die *vsites* stattfindet.

Dass im relax-Modus mehr UE-Bindungen entstehen, liegt an der längeren Verweildauer im offenen Zustand und der damit möglichen Relaxation.

## 5.6 PMF im vergrößerten Lösungsmittel

Analog zum Vorgehen in Kapitel 4 (Gleichung 4.2) wird das PMF des Calixaren-Dimers in verschiedenen Lösungsmittelpotentialen mittels thermodynamischer Integration ermittelt. In Abbildung 5.12 werden die PMFs des Calixaren-Dimers mit 56 *vsites* im vergrößerten Lösungsmittel mit dem atomistischen PMF verglichen.

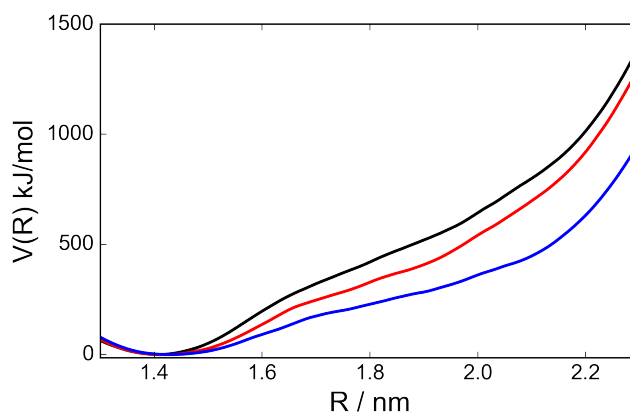


Abbildung 5.12: PMF des Calixaren-Dimers mit 56 *vsites*. Rot: IBI, Blau: FM, Schwarz: OPLS-AA.

Es ist deutlich zu erkennen, dass sowohl für IBI als auch für FM die Schulter bei  $R = 1.7$  nm energetisch tiefer liegt als für die atomistische Simulation. Die Lage der Schulter ist jedoch sehr ähnlich und bestätigt das Ergebnis aus dem Vergleich des Wasserstoffbrückennetzwerks, bei dem die UU- und UE-Kurven sich unabhängig von der Methode an der gleichen Stelle schneiden. Die gefundenen kleineren Abrisskräfte sind also auf die geringere Krümmung des Potentials um das Minimum des geschlossenen Zustands zurückzuführen.

Die Positionen der Minima sind für die vergrößerten Simulationen zu leicht höheren Werten  $R$  verschoben, was auch so in den Gleichgewichtssimulationen gefunden werden kann.

## 5.7 Zusammenfassung

Es wurden zwei verschiedene Vergrößerungsmethoden (IBI und FM) für die Lösungsmittelpotentiale des Mesitylens verwendet. Diese wurden mit drei verschiedenen Versionen des mit *vsites* ausgestatteten Calixaren-Dimers in einer Hybrid-Simulation mit den Ergebnissen aus den atomistischen Simulationen verglichen.

Für die reinen Lösungsmittel ergibt ein Vergleich der Diffusionskoeffizienten, dass kein signifikanter Unterschied zwischen dem vergrößerten und dem atomistischen Mesitylen besteht.

In den Gleichgewichtssimulationen zeigen sich zwei Trends im Vergleich des End-zu-End-Abstands und der Anzahl der UU-Bindungen mit den Ergebnissen aus den AA-Simulationen. Während sich das Ergebnis für FM mit steigender Anzahl an *vsites* verbessert, ist beim IBI-Mesitylen das Gegenteil der Fall. Somit ist für reine Gleichgewichtssimulationen die FM-Methode mit der Verwendung von noch mehr *vsites* zu bevorzugen. Dennoch führt das vergrößerte Lösungsmittel in beiden Fällen zu einem „weicheren“ System mit einem größeren End-zu-End-Abstand und weniger UU-Bindungen.

In den FPMD-Simulationen zeigt sich ebenfalls ein gemischtes Bild. Die gemittelten Abrisskräfte im Kraftspektrum liegen allesamt unter denen aus den atomistischen Simulationen, was den Eindruck eines „weicheren“ Systems aus den Gleichgewichtssimulationen bestätigt. Der End-zu-End-Abstand und die Anzahl der UU- und UE-Bindungen zeigen qualitativ eine Ähnlichkeit zu den AA-Simulationen. Dennoch variiert das Ergebnis etwas, je nachdem wie viele *vsites* und welche Vergrößerungsmethode gewählt werden. Insgesamt kommt das Ergebnis mit dem FM-Mesitylen und 80 *vsites* der atomistischen Referenz am nächsten.

Aus den PMFs ist zu erkennen, dass sich die Krümmung im geschlossenen Zustand in allen Lösungsmitteln sehr ähnelt, die Position und Höhe der Schulter sich aber zu kleineren Werten verschiebt, was mit den kleineren Abrisskräften übereinstimmt.

Zusammenfassend kann keine der Methoden mit keiner Kombination der *vsites* das AA-Ergebnis erreichen. Die Abweichungen liegen allerdings im Rahmen anderer atomistischer Kraftfelder<sup>[28]</sup> und somit kann gefolgert werden, dass das Nichtgleichgewichtsverhalten zumindest qualitativ angenähert werden kann.

Unabhängig von der verwendeten Vergrößerungsmethode bleibt für die Zukunft zu klären, welche sinnvolle Anordnung und Anzahl der einzusetzenden *vsites* die zuverlässigsten Ergebnisse liefert.





## 6 Hybrid Particle-Field MD-Simulationen des Tensids Natriumdodecylsulfat (SDS)

Tenside sind als essentieller Bestandteil in Reinigungs- und Spülmitteln aus dem Alltag der Menschen nicht mehr wegzudenken. Es sind amphiphile Substanzen, also Stoffe, die sowohl lipophile als auch hydrophile Eigenschaften aufweisen, was die Grundlage ihrer Reinigungskraft bildet.<sup>[36]</sup> Diese Eigenschaft ermöglicht es, dass sich unter Zugabe von Tensiden eigentlich nicht mischbare Flüssigkeiten vermischen können, da die Grenzflächenspannung zwischen den Phasen durch das Tensid herabgesetzt wird.<sup>[38]</sup>

Ein Tensid besteht aus einer hydrophoben Kohlenwasserstoffkette und einer hydrophilen Kopfgruppe. Dieser Aufbau bedingt, dass in einem polaren Lösungsmittel wie Wasser, ab einer bestimmten Tensidkonzentration (kritische Mizellenkonzentration, kurz: CMC), eine Aggregation zu einer Mizelle stattfindet.<sup>[35]</sup> Der sogenannte hydrophobe Effekt sorgt dafür, dass sich die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten der Tensidmoleküle zusammenlagern und die hydrophilen Kopfgruppen nach außen zum Lösungsmittel ausgerichtet sind (Abbildung 6.1).

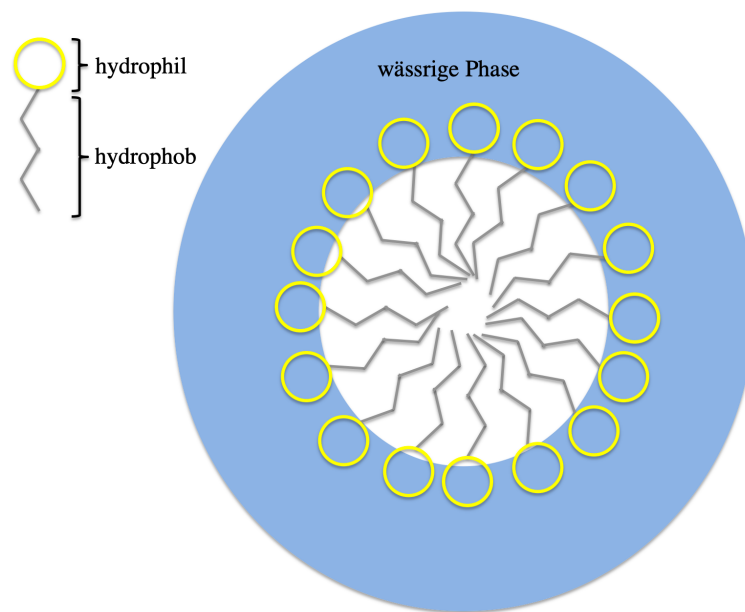


Abbildung 6.1: Mizellenbildung eines amphiphilen Moleküls in Wasser. Die hydrophoben Kohlenwasserstoffgruppen (grau) sind in die Mitte gerichtet und die hydrophilen Kopfgruppen (gelb) bilden eine Oberfläche mit der wässrigen Phase.

Die sphärische Mizelle ist dabei nicht die einzige bekannte Form, sondern es gibt je nach Amphiphil eine ganze Reihe an verschiedenen Strukturen. Bekannt sind zylindrische Aggregate oder Lipid-Doppelschichten, deren Aggregation auf demselben Prinzip beruht.<sup>[102]</sup> Die resultierende Form des Aggregats ist dabei abhängig von den äußeren Bedingungen, wie der vorliegenden Monomerkonzentration, der Temperatur oder der Ionenstärke der Lösung. Mit der jeweiligen Form sind verschiedene Funktionen verbunden, weshalb die Details der Aggregationsbildung Gegenstand aktueller Forschung

sind.

Sphärische Mizellen haben ähnliche Eigenschaften wie Biomembranen und finden Anwendung im selektiven Wirkstofftransport von Medikamenten.<sup>[103]</sup> In der chemischen Synthese werden sie als Katalysatoren verwendet und sie kommen als Werkzeug zur Öl-Rückgewinnung zum Einsatz.<sup>[104]</sup> Lösungen mit großen röhrenförmigen Mizellen weisen oft interessante rheologische Eigenschaften auf und finden Applikationen als viskoelastische Stoffe.<sup>[105]</sup>

Ein Molekül, das je nach äußeren Bedingungen in beiden Formen zu finden ist, ist das Natriumdodecylsulfat (kurz: SDS, Abb. 6.2). Es ist in vielen Pflegeprodukten, wie Zahnpasta oder Shampoo als Tensid zu finden.<sup>[32]</sup> Zudem wird es in der Biochemie als Trennmittel in der SDS-PAGE (SDS-Polyacryl-Gelelektrophorese) verwendet.<sup>[31]</sup>

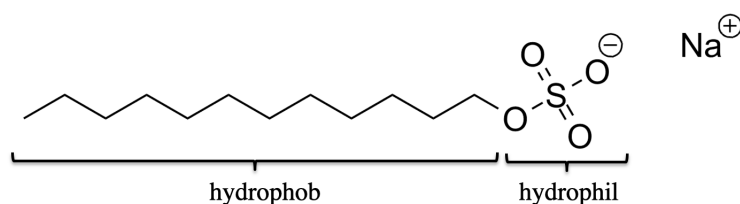


Abbildung 6.2: Strukturformel des Natriumdodecylsulfats. Die hydrophobe Alkankette besteht aus zwölf gesättigten und unverzweigten Kohlenstoffeinheiten, die hydrophile Kopfgruppe aus einer negativ geladenen Sulfatgruppe. Natrium dient als Gegenion.

Für SDS existieren zwei CMCs. Die erste liegt bei 8 mM, ab der sich in Wasser sphärische Mizellen bilden, die zweite bei 70 mM, ab der es zu röhrenförmigen Aggregaten kommt. Letztere entstehen auch bei kleineren Konzentrationen unter Zugabe von Salzen (z.B. NaCl, CaCl<sub>2</sub>).<sup>[35][34]</sup>

Experimentell werden diese Transformationen mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) oder Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS) untersucht. Die zeitliche Auflösung dieser Methoden liegt allerdings im Millisekundenbereich, wodurch die mikroskopischen Details der strukturellen Wandlung nicht festgestellt werden können.<sup>[33]</sup>

Molekulardynamik-Simulationen sind in der Lage diese Aggregationsprozesse unter kontrollierten stöchiometrischen Bedingungen im Detail zu modellieren. Atomistische Ansätze können einen sehr genauen Einblick in die strukturellen Eigenheiten der SDS-Mizellen gewähren und eignen sich hervorragend zur Modellierung der mikroskopischen Prozesse während der Tensidaggregation. Dennoch ist die Anwendbarkeit aufgrund der hohen Kosten beschränkt, sodass es schwierig ist das makroskopische Aggregationsverhalten, wie das Bilden von röhrenförmigen Mizellen darzustellen, weshalb nur eine kleine Anzahl an Molekülen simuliert werden kann.<sup>[37][38][106][107]</sup>

Der Effekt von mono- und bivalenten Salzen auf anionische Tenside wurde in jüngerer Vergangenheit ebenfalls mittels MD-Simulationen untersucht, jedoch nur an einzelnen Mizellen.<sup>[108][109][110][111]</sup>

Um große Systeme auf langen Zeitskalen zu simulieren, bieten sich *coarse-grained*-Methoden (CG) an. Dazu kommen verschiedene Techniken wie *dissipative particle dynamics* (DPD)<sup>[36][112]</sup> oder das MARTINI-Kraftfeld<sup>[113][114][115][116]</sup> zum Einsatz. Auch hier wurden jedoch nur vergleichbar kleine Mengen an SDS-Molekülen simuliert, was weit entfernt von experimentellen Bedingungen ist.



In dieser Arbeit wurden hPF-MD-Simulationen (vgl. Theoriekapitel) mit elektrostatischen Wechselwirkungen durchgeführt.<sup>[84][117][102]</sup> Dadurch ist es erst möglich, ein System mit mehreren zehntausend geladenen Atomen über lange ( $\mu\text{s}$ -) Zeitskalen zu simulieren.

Das Hauptaugenmerk liegt auf der Aufklärung des Aggregationsmechanismus und dem Übergang von sphärischen zu röhrenförmigen SDS-Mizellen. Dazu wurden die hPF-MD-Simulationen von SDS-Molekülen in Wasser bei verschiedenen SDS- und Salzkonzentrationen durchgeführt.

## 6.1 Vergrößerte Darstellung des SDS und Durchführung der hPF-MD-Simulationen

Die SDS-Moleküle werden in einer vergrößerten Darstellung (Abb. 6.3) aus vier *beads* modelliert. Drei davon repräsentieren jeweils vier Methylen-Gruppen und bilden die hydrophobe Alkankette. Ein *bead* wird für die negativ geladene Sulfat-Kopfgruppe verwendet. Zusätzlich werden zwei verschiedene *bead*-Typen für die solvatisierten Salzionen  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  eingesetzt. Als Lösungsmittel wird ein *bead* verwendet, in dem vier Wassermoleküle zusammengefasst werden.

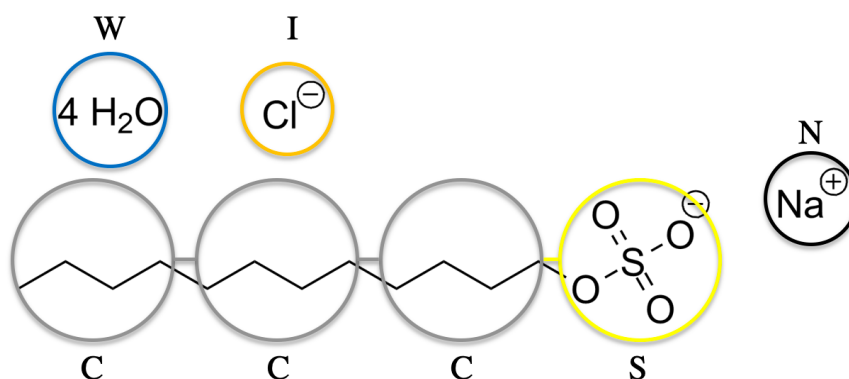


Abbildung 6.3: Skizze des vergrößerten Modells des SDS mit den verschiedenen verwendeten *bead*-Typen. C: Aliphatisches Kettensegment, S: Sulfatgruppe, N: Natriumion, I: Chloridion, W: 4 Wassermoleküle. Die Moleküllänge beträgt 1.4 nm.

Die verwendeten Kraftfeld- und Flory-Huggins-Interaktionsparameter  $\chi_{ij}$  sind im Anhang B zu finden. Die kubische Simulationsbox mit einer Kantenlänge von 33.2 nm wurde mit SDS-Molekülen, Ionen und Wassermolekülen in einer zufälligen Anordnung befüllt. Letztere entspricht idealen experimentellen Bedingungen, sofern schnelle Mischtechniken eingesetzt werden. Es wurden nur Konzentrationen simuliert, die über der ersten experimentellen CMC liegen.<sup>[102]</sup> Die genaue Anzahl der eingesetzten Moleküle findet sich im Anhang in Tabelle B.2.

Die Produktionsläufe der MD-Simulationen wurden mit dem Programm OCCAM<sup>[84]</sup> im NVT-Ensemble bei einer Temperatur von 298 K unter Verwendung eines Andersen-Thermostats<sup>[118]</sup> mit einer Kopplungskonstante von  $7 \text{ ps}^{-1}$  durchgeführt. Der Zeitschritt wurde auf  $\Delta t = 0.03 \text{ ps}$ , eine bei *coarse-grained* Simulationen übliche Größe, festgesetzt. Ladungen und Partikeldichten wurden auf einem  $50 \times 50 \times 50$  Gitter berechnet, was einer Kantenlänge von 0.664 nm und somit dem 1.5-fachen Bindungsabstand (vgl. Theorie Abschnitt 2.9) innerhalb des SDS-Moleküls entspricht. Für die elektrostatischen Wechselwirkungen wurde die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon = 80$  gewählt. Es wurde bis zu  $5.4 \mu\text{s}$

lang simuliert, um eine Equilibrierung des Systems zu gewährleisten.

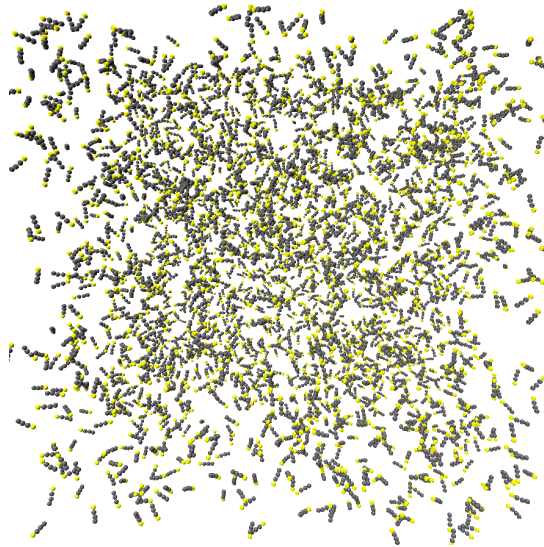


Abbildung 6.4: Bild einer Simulationsbox mit 3016 zufällig verteilten SDS-Molekülen. Wassermoleküle und Ionen sind ausgeblendet.

## 6.2 Selbstassemblierung und Mizellenbildung der SDS-Moleküle

Um den Ablauf der SDS-Aggregation zu verstehen, wird die mittlere Aggregationszahl  $\langle N_{agg} \rangle$ , also die mittlere Anzahl an SDS-Molekülen, die zum gleichen „Verbund“ gehören, betrachtet. Die Berechnung von  $\langle N_{agg} \rangle$  erfolgt nach zwei Kriterien: zwei SDS-Moleküle gehören zum gleichen Aggregat, wenn

1. der Abstand der beiden Kopfgruppen nicht mehr als zwei Moleküllängen ( $= 2.8 \text{ nm}$ ) beträgt und
2. der Abstand der beiden Kohlenstoffenden nicht mehr als zwei Moleküllängen beträgt.

Das kleinst mögliche Aggregat besteht somit aus zwei SDS-Molekülen, was allerdings in den Simulationen nach ausreichend langer Simulationszeit nicht auftritt.

In Abbildung 6.5 sind die mittleren Aggregationszahlen im zeitlichen Verlauf bei der Entstehung von sphärischen (50 mM SDS + 50 mM NaCl) und röhrenförmigen Mizellen (182 mM SDS + 91 mM NaCl) als Beispiele für die beiden Spezies aufgetragen.

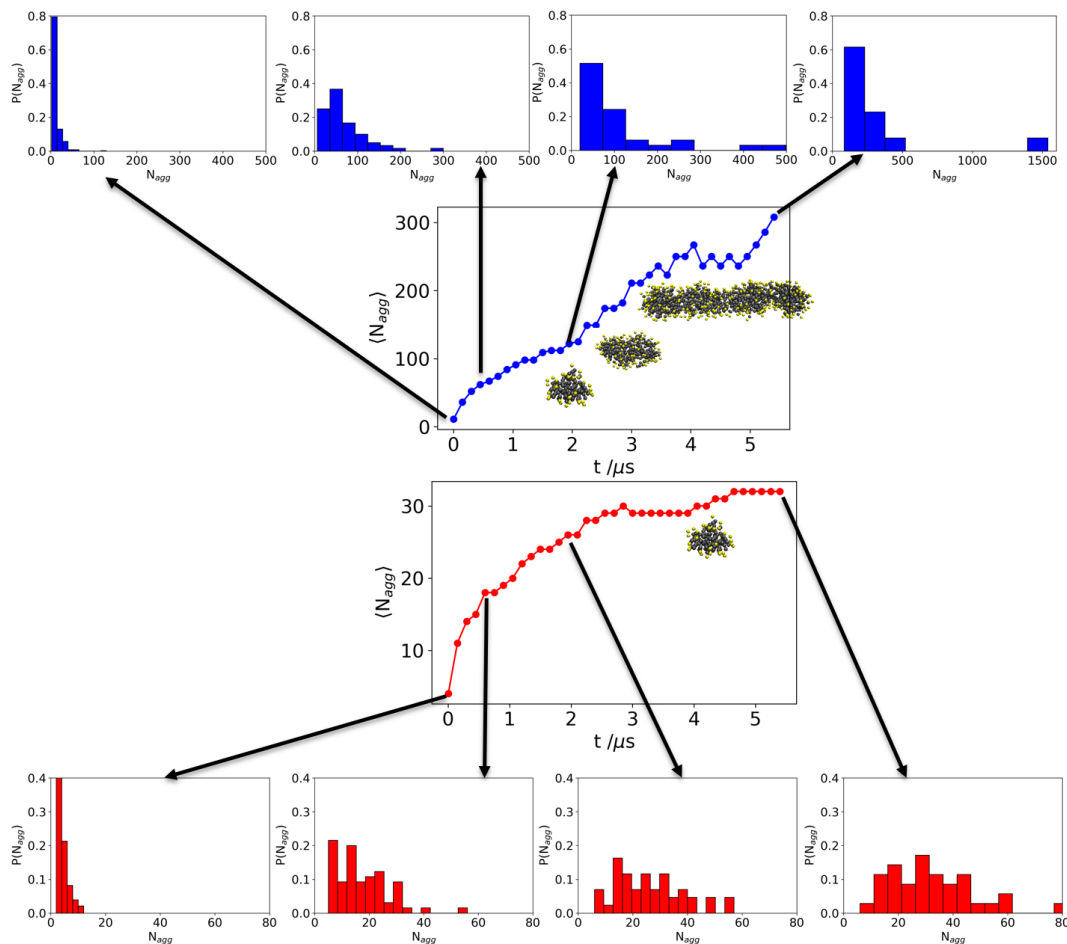


Abbildung 6.5: Auftragung der mittleren Aggregationszahl  $\langle N_{agg} \rangle$  im Verlauf der Simulationszeit. Die Histogramme zeigen die Verteilung der Aggregationszahlen zu verschiedenen Zeitpunkten. Rot: 50 mM SDS mit 50 mM NaCl, Blau: 182 mM SDS mit 91 mM NaCl.

Der Aggregationsverlauf lässt sich sehr gut an beiden Graphen ablesen. In den ersten  $0.5 \mu\text{s}$  findet unabhängig von der vorliegenden Konzentration eine rapide Aggregation der Monomere zu kleineren

Aggregaten (vgl. Abb. 6.6, links) statt. Sobald sich genügend kleinere Aggregate gebildet haben, fusionieren diese miteinander, bis etwa  $t = 2 \mu\text{s}$ . In diesem Zeitraum bilden sich bei der niedrigeren SDS-Konzentration sphärische Mizellen (Abb. 6.6 A) und bei der höheren sphärische und eiförmige Mizellen (Abb. 6.6 C). Danach ist für die 50 mM SDS-Konzentration eine Sättigung erreicht und die mittlere Aggregationszahl bleibt konstant (Abb. 6.6 B). Wie in den Histogrammen (Abb. 6.5, rot) zu erkennen, sind nicht alle Aggregate gleich groß sondern um den Mittelwert  $\langle N_{\text{agg}} \rangle = 32$  verteilt.

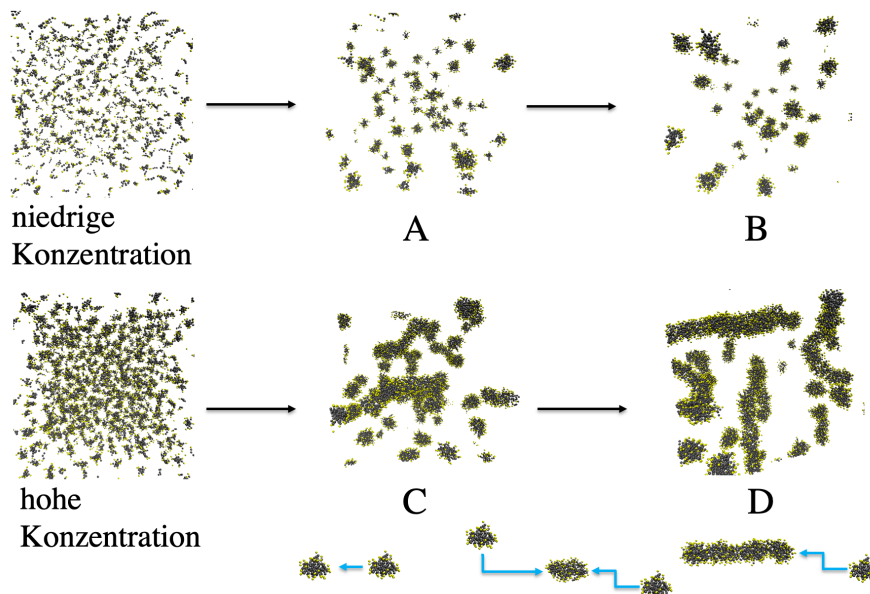


Abbildung 6.6: Verschiedene Aggregationsstufen der SDS-Moleküle in Abhängigkeit der vorliegenden Konzentration.

Für die SDS-Konzentration von 182 mM geht der Aggregationsprozess weiter (blau in Abb. 6.5, C und D in Abb. 6.6), in dem sich die sphärischen und eiförmigen Mizellen miteinander vereinigen. Die Trajektorie zeigt, dass die Annexion eines kleineren Aggregats an ein größeres und somit die Ausbildung langer Röhren, gegenüber der Fusion zweier kleiner Mizellen bevorzugt ist (Abb. 6.6 D). Dies ist auch im Histogramm (Abb. 6.5, oben rechts) zu sehen, in dem sich eine riesige röhrenförmige Mizelle, die deutlich größer als die restlichen Mizellen ist, gebildet hat. Daran ist zu erkennen, dass die mittlere Aggregationszahl nur für homogen verteilte Mizellengrößen eine Aussagekraft hat. Sobald es zur Ausbildung einer einzelnen großen röhrenförmigen Mizelle kommt, liefert die mittlere Aggregationszahl keine gute Beschreibung für das System.

Für eine Simulationszeit von  $t \rightarrow \infty$  kann theoretisch ein einzelnes großes Aggregat, das alle Monomere beinhaltet, erwartet werden. Dies tritt jedoch nicht ein, da die endlich große Simulationsbox die maximale Größe einer röhrenförmigen Mizelle limitiert. Experimentell ist dies auch nicht zu beobachten, da das Wachstum nur am Ende der röhrenförmigen Mizelle stattfinden kann (Abb. 6.6, unten) und der Molekülaufbau keine verzweigten Ketten ermöglicht. Dadurch wird es mit steigender Röhrenlänge immer unwahrscheinlicher einen passenden Fusionspartner zu finden und es kommt zu einer Gleichgewichtseinstellung. Außerdem treten nebenher Dissoziationsreaktionen auf, bei der Teile der röhrenförmigen Mizelle reversibel abgespalten und wieder gebunden werden, wie im Bereich zwischen 4 und 5  $\mu\text{s}$  zu

erkennen ist.

### 6.2.1 Salz als Aggregationskatalysator

Um den Einfluss des Salzes NaCl auf die SDS-Aggregation zu verstehen, wurden verschiedene Kombinationen von SDS/NaCl-Gemischen simuliert. Die zusammengefassten Ergebnisse mit der resultierenden Form der Mizellen wurden in einem SDS-NaCl-„Phasendiagramm“ in Abb. 6.7 aufgetragen. Um eine Equilibrierung zu gewährleisten wurde insbesondere in der Region um den Phasenübergang (graue Linie) bis zu einer Zeit von  $5.4 \mu\text{s}$  simuliert.

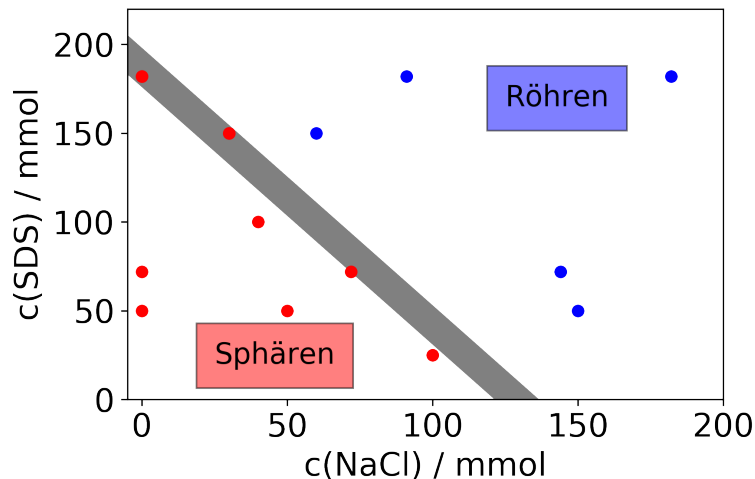


Abbildung 6.7: Morphologie der SDS-Mizellen in Abhängigkeit der SDS- und Salzkonzentration. Im grauen Bereich treten beide Formen nebeneinander auf.

Für eine SDS-Lösung ohne zusätzliche Natriumionen ist eine Konzentration von  $c(\text{SDS}) > 200 \text{ mM}$  notwendig, um röhrenförmige Mizellen zu erhalten. Das liegt deutlich über der experimentell gefundenen Konzentration von  $70 \text{ mM}$ .<sup>[35] [34]</sup> Die untere Grenze an benötigter SDS-Konzentration für die Röhrenbildung liegt etwa im Bereich von  $25 \text{ mM}$  mit  $130 \text{ mM}$  zusätzlichen NaCl-Ionen. Dies ist in Experimenten erst bei etwa  $500 \text{ mM}$  Salz der Fall.<sup>[33]</sup> Lösungen, die im grau markierten Grenzbereich liegen, erzeugen Mizellen mit einer „eiförmigen“ Form. Eine Zugabe von geringen Mengen an Salz kann die Transformation in Richtung der röhrenförmigen Mizellen ermöglichen.

Obwohl die hPF-MD-Simulationen sowohl im salzfreien als auch im salzhaltigen Fall abweichende CMCs für die Transformation von sphärischen zu röhrenförmigen Mizellen vorhersagen, wird qualitativ der richtige Trend wiedergegeben. Die Wahl der Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  hat einen großen Einfluss auf die resultierende Struktur in diesen Simulationen, da sie der Hauptparameter der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen den Molekülen und Ionen ist.<sup>[102]</sup> Wie in den Histogrammen aus Abb. 6.5 zu sehen ist, gibt es auch nach einer Simulationszeit von über  $5 \mu\text{s}$  viele kleinere Aggregate, die möglicherweise bei sehr viel längeren Simulationszeiten noch fusionieren können. Auch das Starten von einer komplett zufälligen Monomeranordnung kann zu einer deutlich längeren Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung führen.

Die Natriumionen haben eine verbrückende Funktion, indem sie die negative Ladung der SDS-Köpfe

kompensieren (Abb. 6.8).

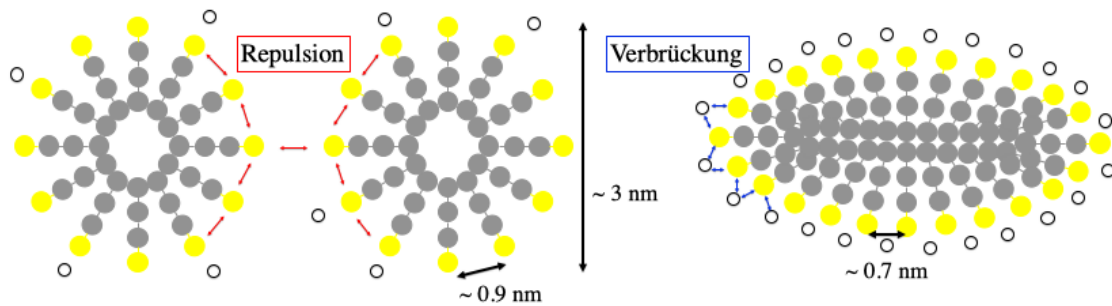


Abbildung 6.8: Verbrückungseffekt der positiv geladenen Natriumionen (schwarze Kreise) in wässriger Lösung. Gelb: negativ geladene Sulfatgruppen, Grau: hydrophobe Alkanketten.

Bei einer geringen Natriumkonzentration überwiegt die Repulsion zwischen den Sulfatgruppen, sodass nach Aggregation eine Konformation bevorzugt wird, bei der sich die SDS-Köpfe in maximalem Abstand zueinander befinden. Dies resultiert in symmetrischen, sphärisch geformten Mizellen. Zusätzlich zur Herabsetzung der intramolekularen Repulsion wird durch die Natriumionen auch die intermizellare Abstoßung verringert, was die Fusion zweier Mizellen vereinfacht. Dennoch ist das Vorliegen vieler kleiner Mizellen entropisch gegenüber der Bildung einer großen geordneten röhrenförmigen Mizelle begünstigt, wie es sich intuitiv ebenfalls vermuten lässt. Somit muss das Natrium eine katalytische Wirkung haben und die Aktivierungsenergie des Übergangs von sphärischen zu röhrenförmigen Mizellen herabsenken.

Die röhrenförmige Form entspricht zudem einer wesentlich dichteren Packung der SDS-Moleküle. So beträgt der durchschnittliche Abstand zwischen benachbarten Sulfatgruppen in sphärischen Mizellen 0.87 nm und schrumpft auf 0.71 nm in röhrenförmigen Mizellen. Der Mizellendurchmesser von 3 nm bleibt dagegen gleich und beträgt etwas mehr als zwei Monomerlängen. Diese Packung ist sehr stabil, weshalb es keine Insertion von neuen Aggregaten an der Röhrenseite gibt. Die Insertion findet nur am abgerundeten Röhrenende statt, da dort die Packung weniger dicht ist.

Aus den oben genannten Gründen katalysieren die Natriumionen nicht nur den Übergang von sphärischen zu röhrenförmigen Mizellen, sondern auch den Aggregationsprozess im frühen Stadium. Um die katalytische Wirkung des Natriums zu messen, wurden Simulationen mit der gleichen SDS-Konzentration bei verschiedenen Mengen an zugesetztem NaCl durchgeführt und die Aggregation im Zeitraum zwischen 0.5 und 2  $\mu$ s beobachtet. In diesem Zeitraum liegen in der Regel viele kleine Aggregate vor, die sich zu sphärischen Mizellen vereinigen.

## 6.2.2 Einfaches kinetisches Modell

Im Folgenden wird ein einfaches kinetisches Modell zur näherungsweisen Beschreibung der Aggregation der Mizellen im Bereich kurzer Simulationszeiten aufgestellt. Da die Aggregate in etwa die gleiche Größe haben, kann von einer Reaktion zweiter Ordnung ausgegangen werden:<sup>[54]</sup>



Wenn zwei Aggregate A zu einem neuen Aggregat  $A_2$  fusionieren, gilt für die Aggregatkonzentration  $[A]$  und die Produktkonzentration  $[A_2]$  zum Zeitpunkt  $t = 0$

$$[A]_0 = a \quad \text{und} \quad [A_2]_0 = 0 \quad (6.2)$$

und zum Zeitpunkt  $t$ :

$$[A]_t = a - x \quad \text{und} \quad [A_2]_t = x. \quad (6.3)$$

Damit lässt sich das Zeitgesetz

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x)^2 \quad (6.4)$$

mit der Aggregationskonstante  $k$  aufstellen, welches nach Integration

$$\frac{1}{a - x} - \frac{1}{a} = kt. \quad (6.5)$$

liefert. Einsetzen von Gleichung 6.2 und 6.3 ergibt

$$\frac{1}{[A]_t} - \frac{1}{[A]_0} = kt, \quad (6.6)$$

einen linearen Zusammenhang zwischen der Zeit  $t$  und der inversen Aggregatkonzentration. Als Anfangskonzentration  $[A]_0$  wird die Anzahl der SDS-Monomere verwendet. Der Verlauf der inversen Konzentration ist in Abb. (6.9) als Funktion der Zeit aufgetragen.

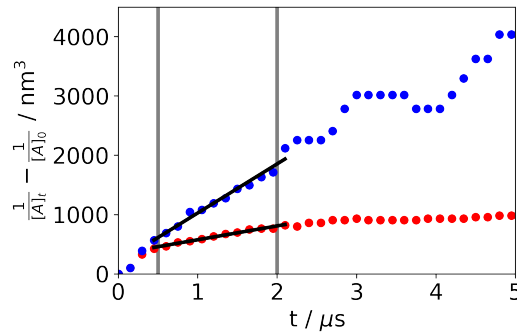


Abbildung 6.9: Inverse Aggregatkonzentration als Funktion der Zeit. Die lineare Regression (schwarz) zur Bestimmung der Aggregationskonstante  $k$  wurde zwischen den grauen Linien durchgeführt. Blau: 50 mM SDS mit 150 mM NaCl, Rot: 50 mM SDS mit 50 mM NaCl.

Da die mittlere Aggregationszahl als  $\langle N_{\text{agg}} \rangle = \frac{\text{\#SDS-Moleküle}}{\text{\#Aggregate}}$  definiert ist, verläuft diese genauso wie die inverse Konzentration. Der lineare Anstieg der mittleren Aggregationszahl im Bereich von 0,5 bis 2  $\mu\text{s}$  steht daher im Einklang mit dem vermuteten Reaktionsmechanismus zweiter Ordnung.

Mit den Fitparametern aus der linearen Regression kann qualitativ eine Aussage über die Reaktionsge-

schwindigkeit im frühen Stadium der Aggregation getroffen werden. Die berechnete Aggregationskonstante  $k$  ist für zwei Kombinationen von SDS mit NaCl in Tabelle 6.1 aufgetragen.

**Tabelle 6.1:** Aus der linearen Regression berechnete Aggregationskonstanten  $k$ .

SDS + NaCl / mM	Aggregationskonstante $k$ / nm <sup>3</sup> /ns
50 + 50	0.233
50 + 150	0.828
150 + 30	0.119
150 + 60	0.194

Anhand dieser Werte ist zu erkennen, dass eine zusätzliche Menge Salz einen deutlichen Effekt auf die Aggregationsgeschwindigkeit der SDS-Moleküle hat. So steigt die Aggregationsgeschwindigkeit von 50 mM SDS mit 50 mM NaCl bei der Verdreifachung der Salzkonzentration auf das dreieinhalbfache. Analog sorgt das Verdoppeln der Salzkonzentration von 30 auf 60 mM bei 150 mM SDS für eine 1.6-fache Erhöhung der Aggregationsgeschwindigkeit. Demnach skaliert die SDS-Aggregation etwa linear mit der zugesetzten Salzmenge. Zwar muss angemerkt werden, dass dieses Modell nicht berücksichtigt, dass ein Aggregat mehrfach fusionieren kann, weshalb der Fitbereich auf  $0.5 < t < 2.0 \mu\text{s}$  eingeschränkt wird. Dennoch kann eine qualitative Aussage über den katalytischen Effekt von NaCl auf die SDS-Aggregation im frühen Stadium getroffen werden. Demnach haben die Natriumionen nicht nur einen Einfluss auf die Morphologie der Mizellen, sondern sie beschleunigen auch die Aggregation der SDS-Moleküle, da sie der Repulsion der negativ geladenen Sulfatgruppen entgegenwirken.



### 6.3 Zusammenfassung

Die SDS-Aggregation wird maßgeblich durch den Zusatz von NaCl beeinflusst. Das Salz katalysiert nicht nur die Monomeraggregation sondern bestimmt auch die resultierende Form der gebildeten Mizellen.

Die hPF-MD-Simulationen, die von einer Konfiguration mit zufällig angeordneten Monomeren gestartet wurden, zeigen, dass die SDS-Aggregation in mehreren Stufen abläuft.

In der ersten Stufe findet konzentrationsunabhängig eine schnelle Aggregation der SDS-Moleküle statt. Die folgende Bildung von Mizellen aus kleineren Aggregaten folgt einer Wachstumsreaktion zweiter Ordnung, wie anhand des kinetischen Modells gezeigt werden konnte. NaCl katalysiert diesen Prozess linear mit der eingesetzten Menge.

Für die dritte Stufe spielt das Salz ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei niedrigen NaCl-Konzentrationen stoppt der Aggregationsprozess und die SDS-Moleküle verbleiben als sphärische Mizelle. Die Gründe dafür sind die negativ geladenen Sulfatgruppen am Molekülkopf. Die intra- und intermizellare Repulsion bestimmt dabei die Struktur der Mizellen.

Bei hohen Salz- und SDS-Konzentrationen findet eine Art Polymerisationsreaktion der Mizellen statt. Ähnlich zu Polymerisationen, bei denen nur die funktionelle Gruppe mit den anderen Monomeren reagieren kann, findet das Wachstum nur am Ende der röhrenförmigen Mizelle statt.

Die gesammelten Ergebnisse des konzentrationsabhängigen morphologischen Übergangs wurden in einem SDS-NaCl-„Phasendiagramm“ zusammenfasst. Es besteht eine qualitative Übereinstimmung mit experimentell ermittelten Werten, womit gezeigt werden konnte, dass das vergrößerte SDS-Modell mit der hPF-MD-Methode in der Lage ist, die Eigenschaften komplexer amphiphiler Systeme wiederzugeben. Dennoch muss gesagt werden, dass das Aggregationsverhalten sehr stark von der gewählten Dielektrizitätskonstante  $\varepsilon$  abhängt und die Methode somit nicht universell auf jedes System übertragbar ist.



## 7 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde die Kinetik der Konformationsänderungen zweier supramolekularer Systeme untersucht. Im ersten Teil der Arbeit wurde der reversible Übergang zwischen zwei Zuständen eines Calix[4]aren-Catenans unter verschiedenen Bedingungen studiert.

In Kapitel 3 standen die mikroskopischen Details des Übergangs vom offenen in den geschlossenen Zustand unter dem Einfluss einer konstanten, externen Kraft im Fokus der Untersuchungen. Dazu wurde das Calix[4]aren-Catenan in Zugsimulationen in die offene Konformation gezogen und anschließend die angelegte Kraft auf einen kleinen Wert herabgesenkt. Die beobachtete Relaxation des Moleküls wurde im Hinblick auf die Reihenfolge der Wasserstoffbrückenbildung untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Mechanismus des Übergangs in den geschlossenen Zustand kraftabhängig ist. Für niedrige Kräfte wird in etwa einem Drittel der Fälle ein Intermediat gebildet, wodurch die Faltungsdauer deutlich verlängert wird. Außerdem wird ein Mechanismus bevorzugt, bei dem sich abwechselnd kurze und lange UU-Bindungen schließen. Für große Kräfte ändert sich der Mechanismus, sodass sich vorwiegend erst die kurzen UU-Bindungen schließen und das Intermediat seltener auftritt. Zukünftig wäre eine Untersuchung interessant, bei der neben der Kraftabhängigkeit die Temperaturabhängigkeit des Faltungsmechanismus erforscht wird, um weitere Informationen über die Kinetik und die freie Energielandschaft des Moleküls zu erhalten.

In *force ramp*-Simulationen, bei denen das Molekül mit einer konstanten Geschwindigkeit aus dem offenen in den geschlossenen Zustand überführt wird, wurde festgestellt, dass die Kinetik des Faltungsmechanismus im Wesentlichen von der großen Zuggeschwindigkeit bestimmt wird. Durch die gesteuerte Natur des Übergangs hat das Molekül keine Zeit über den intrinsischen Pfad zu relaxieren. Um besser vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, sollten in Zukunft Simulationen mit einer kleineren Zuggeschwindigkeit durchgeführt werden.

In Kapitel 4 wurde die Reversibilität des Übergangs zwischen den zwei Zuständen des Calix[4]aren-Catenans in Abhängigkeit des verwendeten Lösungsmittels untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Methanol als auch THF durch die Bildung von Konkurrenz-Wasserstoffbrücken den Reversibilitätsgrad des Übergangs in den offenen Zustand senken. Methanol zeigte einen stärkeren Effekt als THF, da es ein kleineres und stärker polares Molekül ist und sowohl als Wasserstoffbrücken-Donor als auch -Akzeptor fungieren kann. Für Anwendungen in der Wirt-Gast-Chemie ist es daher wichtig, dass das Calix[4]aren-Catenan in einem aprotischen und unpolaren Lösungsmittel vorliegt. Andererseits könnten chemische Modifikationen am Calixaren-Dimer vorgenommen werden, damit es gegenüber Lösungsmittelleffekten resistent wird.

Kapitel 5 behandelte zwei Arten von Vergrößerungsmethoden für die Lösungsmittelpotentiale in einer Hybrid-Simulation unter Nichtgleichgewichtsbedingungen. Die Wechselwirkungen mit dem auf atomistischer Ebene behandelten Calix[4]aren-Catenan wurden in drei verschiedenen Varianten verglichen. In den Zugsimulationen wurde generell eine große Abweichung aller Versionen zu den atomistischen Simulationen festgestellt. Diese lagen allerdings im Rahmen der Unterschiede, die beim Vergleich verschiedener atomistischer Kraftfelder auftreten können.<sup>[28]</sup> Daraus kann geschlossen werden, dass eine qualitative Übereinstimmung für das Nichtgleichgewichtsverhalten besteht. Da die Diffusionskoeffizienten des atomistischen und der vergrößerten Lösungsmittel sehr ähnlich waren, kann gefolgert werden, dass der Hauptunterschied durch die Interaktionen zwischen dem Lösungsmittel und dem Calix[4]aren-

Catenan zustande kam. Als Alternative zur hier verwendeten Methode bietet sich eine Simulationstechnik mit adaptiver Auflösung an, bei der das Calix[4]aren-Catenan von einer atomistischen Solvathülle umgeben ist und erst weiter entfernte Lösungsmittelmoleküle durch vergrößerte Potentiale beschrieben werden.

Im zweiten Teil (Kapitel 6) wurde der Einfluss von Natriumchlorid auf die SDS-Aggregation und die resultierende Form der Mizellen diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Aggregation im frühen Stadium einem einfachen kinetischen Modell für eine Reaktion zweiter Ordnung folgt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Mizellenbildung kann linear mit der Zugabe von Salz gesteigert werden.

Für höhere SDS- und Salzkonzentrationen wurde ein Aggregationsmechanismus gefunden, bei dem kleine sphärische Mizellen am Ende einer großen röhrenförmigen Mizelle annektiert werden. Die benötigten SDS- und NaCl-Konzentrationen zur Bildung der röhrenförmigen Mizellen wurden in einem SDS-NaCl-„Phasendiagramm“ zusammengetragen und mit experimentellen Werten verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die Simulationen die Bildung von röhrenförmigen Mizellen bei zu geringen Salzkonzentrationen vorhersagen. Dies ist durch die Wahl der Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  bedingt. Zudem muss das vergrößerte Monomermodell aus vier effektiven Kugeln hinterfragt werden, da diese ein recht unflexibles und steifes Molekül darstellen. Die atomistische Struktur aus zwölf linear angeordneten Kohlenstoffeinheiten besitzt hingegen eine große Anzahl an Freiheitsgraden. Ein Modell aus fünf oder sechs effektiven Kugeln könnte bereits eine Verbesserung diesbezüglich darstellen. Abschließend lässt sich sagen, dass eine Vielzahl an Verbesserungsmöglichkeiten für die vergrößerte Darstellung des Moleküls bestehen, die möglicherweise in der Lage sind, ein realistischeres Ergebnis zu liefern.

## Literatur

- [1] Lehn, J. M. *Science* **1993**, 260(5115), 1762–1763.
- [2] Lehn, J. M. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50(9-10), 871–892.
- [3] Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27(8), 1021–1027.
- [4] Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29(11), 1304–1319.
- [5] Oshovsky, G. V.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(14), 2366–2393.
- [6] van Leeuwen, P. W. N. M. *Supramolecular Catalysis*; Wiley-VCH, 2008.
- [7] Hastings, C. J.; Pluth, M. D.; Bergmann, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(20), 6938–6940.
- [8] Choudhury, R.; Gupta, S.; Da Silva, J. P.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **2013**, 78(5), 1824–1832.
- [9] Green, J. E.; Choi, J. W.; Boukai, A.; Bunimovich, Y.; Johnston-Halperin, E.; Delonno, E.; Luo, Y.; Sheriff, B. A.; Xu, K.; Shin, Y. S.; Tseng, H.-R.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *Nature* **2007**, 445, 414–417.
- [10] Feringa, B. *Molecular Switches*; Wiley-VCH, 2011.
- [11] Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines*; Wiley-VCH, 2003.
- [12] Balasubramanian, S.; Kagan, D.; Hu, C.-M. J.; Campuzano, S.; Lobo-Castañon, M. J.; Lim, N.; Kang, D. Y.; Zimmermann, M.; Zhang, L.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50(18), 4161–4164.
- [13] Förster, T. *Ann. Phys.* **1948**, 437(1-2), 55.
- [14] Stryer, L. *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, 47, 819–846.
- [15] Truong, K.; Ikura, M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, 11(5), 573–578.
- [16] Allen, J. E.; McLendon, G. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 349(4), 1264–1268.
- [17] Evans, E.; Ritchie, K. *Biophys. J.* **1997**, 72(4), 1541–1555.
- [18] Svoboda, K.; Block, S. M. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1994**, 23, 247–285.
- [19] Evans, A. *Faraday Discuss.* **1999**, 111, 1–16.
- [20] Merkel, R. *Phys. Rep.* **2001**, 346(5), 343–385.
- [21] Marszalek, P. E.; Li, H.; Fernandez, J. M. *Nat. Biotechnol.* **2001**, 19, 258–262.
- [22] Dudko, O. K.; Hummer, G.; Szabo, A. *Phys. Rev. Lett.* **2006**, 96, 108101.

- [23] Dudko, O. K.; Hummer, G.; Szabo, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*(41), 15755–15760.
- [24] Hummer, G.; Szabo, A. *Biophys. J.* **2003**, *85*, 5–15.
- [25] Seifert, U. *Europhys. Lett.* **2002**, *58*(5), 792–798.
- [26] Janke, M.; Rudzevich, Y.; Molokanova, O.; Metzroth, T.; Mey, I.; Diezemann, G.; Marszalek, P.; Gauss, J.; Böhmer, V.; Janshoff, A. *Nat. Nanotechnol* **2009**, *4*, 225.
- [27] Sauvage, J.-P.; Dietrich-Buchecker, C. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*; Wiley-VCH, 1999.
- [28] Schlesier, T.; Diezemann, G. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 1862–1871.
- [29] Hyeon, C.; Thirumalai, D. *Biophys. J.* **2006**, *90*, 3410–3427.
- [30] Hyeon, C.; Morrison, G.; Pincus, D. L.; Thirumalai, D. *P. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 20288–20293.
- [31] Laemmli, U. K. *Nature* **1970**, *227*, 680–685.
- [32] Skoglund, S.; Lowe, T. A.; Hedberg, J.; Blomberg, E.; Wallinder, I. O.; Wold, S.; Lundin, M. *Langmuir* **2013**, *29*, 8882–8891.
- [33] Jensen, G. V.; Lund, R.; Gummel, J.; Narayanan, T.; Pedersen, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1–6.
- [34] Mazer, N. A.; Benedek, G. B.; Carey, M. C. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 1075–1085.
- [35] Ma, C.; Li, G.; Xu, Y.; Wang, H.; Ye, X. *Colloid. Surf., A* **1998**, *143*, 89–94.
- [36] Anderson, R. L.; Bray, D. J.; Del Regno, A.; Seaton, M. A.; Ferrante, A. S.; Warren, P. B. *J. Chem. Theory. Comput.* **2018**, *14*, 2633–2643.
- [37] Bruce, C. D.; Berkowitz, M. L.; Perera, L.; Forbes, M. D. E. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 3788–3793.
- [38] Espinosa, Y. R.; Grigera, R. J.; Ferrara, G. C. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **2018**, *22*, 1–7.
- [39] Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Pearson, 7th ed., 2014.
- [40] Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys.* **1927**, *389*(20), 457–484.
- [41] Kuehne, T. D.; Krack, M.; Mohamed, F. R.; Parrinello, M. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *98*, 066401.
- [42] Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry*; Wiley, 3rd ed., 2002.
- [43] Atkins, P.; dePaula, J. *Physikalische Chemie*; Wiley-VCH, 5th ed., 2013.
- [44] W. Jorgensen, D. M.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11225–11236.

- [45] van Duin, A. C. T.; Dasgupta, S.; Lorant, F.; Goddard III, W. A. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 9696–9401.
- [46] Atkins, P. W. *Molecular Quantum Mechanics*; Oxford, 2nd ed., 1983.
- [47] Frenkel, D.; Smit, B. *Understanding Molecular Simulation*; Academic Press, 2nd ed., 2002.
- [48] Kolafa, J.; Perram, J. W. *Mol. Simulat.* **1992**, *9*, 351–368.
- [49] Darden, T.; York, D.; Pedersen, L. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 10089.
- [50] Allen, M. P. *Introduction to Molecular Dynamics Simulation*, Vol. 23; NIC Series, 1st ed., 2004.
- [51] Verlet, L. *Phys. Rev.* **1967**, *159*, 98.
- [52] Hockney, R. W.; Eastwood, J. W. *Computer Simulation Using Particles*; McGraw-Hill, 1981.
- [53] Goepel, W.; Wiemhoefer, H.-D. *Statistische Thermodynamik*; Springer Spektrum, 1st ed., 2000.
- [54] Wedler, G.; Freund, H. J. *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*; Wiley, 6th ed., 2012.
- [55] Dill, K. A.; Bromberg, S. *Molecular Driving Forces*; Garland Science, 2nd ed., 2010.
- [56] Pathria, R. K.; Beale, P. D. *Statistical Mechanics*; Academic Press, 3rd ed., 2011.
- [57] Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; van Gunsteren, W. F.; DiNola, A.; Haak, J. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684.
- [58] Isralewitz, B.; Gao, M.; Schulten, K. *J. Mol. Graph. Model.* **2001**, *19*(1), 13–25.
- [59] Binnig, G.; Quate, C. F.; Gerber, C. *Phys. Rev. Lett.* **1986**, *56*, 930–933.
- [60] Florin, E. L.; Moy, V. T.; Gaub, H. E. *Science* **1994**, *264*, 415–417.
- [61] Izrailev, S.; Stepaniants, S.; Balsera, M.; Oono, Y.; Schulten, K. *Biophys. J.* **1997**, *72*, 1568–1581.
- [62] Kosztin, D.; Izrailev, S.; Schulten, K. *Biophys. J.* **1999**, *76*, 188–197.
- [63] Berendsen, H. J. C.; van der Spoel, D.; van Drunen, R. *Comp. Phys. Comm.* **1995**, *91*(1-3), 43–56.
- [64] Kramers, H. A. *Physica* **1940**, *7*(4), 284–304.
- [65] Zwanzig, R. *Nonequilibrium Statistical Mechanics*; Oxford University Press, 2001.
- [66] Gardiner, C. W. *Handbook of Stochastic Methods*; Springer, 3rd ed., 2004.
- [67] van Kampen, N. G. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*; North-Holland, 2nd ed., 1981.
- [68] Bell, G. *Science* **1978**, *200*, 618–627.
- [69] Dudko, O. K. *Q. Rev. Biophys.* **2016**, *49*, 1–14.

- [70] Maitra, A.; Arya, G. *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *104*, 108301.
- [71] Bullerjahn, J. T.; Sturm, S.; Kroy, K. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4463.
- [72] Saunders, M. G.; Voth, G. A. *Annu. Rev. Biophys.* **2013**, *42*, 73–93.
- [73] Wang, H.; Junghans, C.; Kremer, K. *Eur. Phys. J. E Soft Matter* **2009**, *28*(2), 221–229.
- [74] Praprotnik, M.; Site, L. D.; Kremer, K. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 545–571.
- [75] Rühle, V.; Junghans, C.; Lukyanov, A.; Kremer, K.; Andrienko, A. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 3211–3223.
- [76] Noid, W. G. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 090901.
- [77] Dunn, N. J. H.; Noid, W. G. *J. Chem. Phys.* **2015**, *143*, 243148.
- [78] Soper, A. K. *Chem. Phys.* **1996**, *202*, 295.
- [79] Henderson, R. L. *Physics Letters* **1974**, *49A*(3), 197–198.
- [80] Chandler, D. *Introduction to Modern Statistical Mechanics*; Oxford University Press, 1st ed., 1987.
- [81] Izekov, S.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 10896.
- [82] Izekov, S.; Voth, G. A. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 044505.
- [83] Rzepiela, A. J.; Louhivuori, M.; Peter, C.; Marrink, S. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 10437–10448.
- [84] Milano, G.; Kawakatsu, T. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 214106.
- [85] Bore, S. L.; Milano, G.; Cascella, M. *J. Chem. Theory Comput.* **2018**, *14*(2), 1120–1130.
- [86] Milano, G.; Kawakatsu, T. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 214102.
- [87] Schmid, F. In *Handbook of Multiphase Polymer Systems*; Boudenne, A., Ibos, L., Candau, Y., Thomas, S., Eds.; Wiley, 2011; chapter 3, pages 31–80.
- [88] Milano, G.; Kawakatsu, T.; De Nicola, A. *Phys. Biol.* **2013**, *10*(4), 045007.
- [89] Schalley, C. A.; Beizai, K.; Voegtle, F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*(6), 465–476.
- [90] Luzar, A.; Chandler, D. *Nature* **1996**, *379*, 55–57.
- [91] Jaschonek, S.; Schaefer, K.; Diezemann, G. *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*, 4688–4694.
- [92] Pronk, S.; Páll, S.; Schulz, R.; Larsson, P.; Bjelkmar, P.; Apostolov, R.; Shirts, M. R.; Smith, J. C.; Kasson, P. M.; van der Spoel, D.; Hess, B.; Lindahl, E. *Bioinformatics* **2013**, *29*, 845–854.
- [93] Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen, H.; Fraaije, J. *J. Comput. Phys.* **1997**, *18*, 1463.



- [94] Bussi, G.; Donadio, D.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys.* **2007**, page 126.
- [95] Parrinello, M.; Rahman, A. *J. Appl. Phys.* **1981**, 52, 7182.
- [96] Jaschonek, S.; Diezemann, G. *J. Chem. Phys.* **2017**, 146, 124901.
- [97] Sprik, M.; Ciccotti, G. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 7737.
- [98] Villa, A.; Peter, C.; van der Vegt, N. F. A. *J. Chem. Phys.* **2010**, 6, 2434–2444.
- [99] Rico, F.; Gonzalez, L.; Casuso, I.; Puig-Vidal, M.; Scheuring, M. *Science* **2013**, 342, 741–743.
- [100] Hyeon, C.; Thirumalai, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102(19), 6789–6794.
- [101] Depa, P.; Chen, C.; Maranas, J. K. *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 014903.
- [102] Kolli, H. B.; de Nicola, A.; Loland Bore, S.; Schaefer, K.; Diezemann, G.; Jurgen, G.; Kawakatsu, T.; Lu, Z.-Y.; Zhu, Y.-L.; Milano, G. *J. Chem. Theroy Comput.* **2018**, 14(9), 4928–4937.
- [103] Kedar, U.; Phutane, P.; Shidhaye, S.; Kadam, V. *Nanomedicine* **2010**, 6, 714–729.
- [104] Sharma, M. K.; Shah, D. O. In *Macro- and microemulsions in enhanced oil recovery*, pages 149–172, 1985.
- [105] Cates, M. E.; Candau, S. J. *J. Phys.: Condens. Matter* **1990**, 2, 6869.
- [106] Storm, S.; Jakobtorweihen, S.; Smirnova, I.; Panagiotopoulos, A. Z. *Langmuir* **2013**, 29, 11582–11592.
- [107] Yoshii, N.; Iwahashi, K.; Okazaki, S. *J. Chem. Phys.* **2006**, 124, 184901.
- [108] Rakitin, A. R.; Pack, G. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 2712–2716.
- [109] Sammalkorpi, M.; Karttunen, M.; Haataja, M. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 5863–5870.
- [110] Volkov, N. A.; Tuzov, N. V.; Shchekin, A. K. *Fluid Ph. Equilibria* **2016**, 424, 114–121.
- [111] Yan, H.; Yuan, S.-L.; Xu, G.-Y.; Liu, C.-B. *Langmuir* **2010**, 26, 10448–10459.
- [112] Vishnyakov, A.; Lee, M.-T.; Neimark, A. V. *J. Phys. Chem. Lett.* **2013**, 4, 797–802.
- [113] Jalili, S.; Akhavan, M. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2009**, 352, 99–102.
- [114] Ruiz-Morales, Y.; Romero-Martinez, A. *J. Phys. Chem. B* **2018**, 122, 3931–3943.
- [115] Sangwai, A. V.; Sureshkumar, R. *Langmuir* **2011**, 27, 6628–6638.
- [116] Wang, S.; Larson, R. G. *Langmuir* **2015**, 31, 1262–1271.
- [117] Zhao, Y.; Nicola, A. D.; Kawakatsu, T.; Milano, G. *J. Comput. Chem.* **2012**, 33, 868–880.
- [118] Andersen, H. C. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 2384–2393.



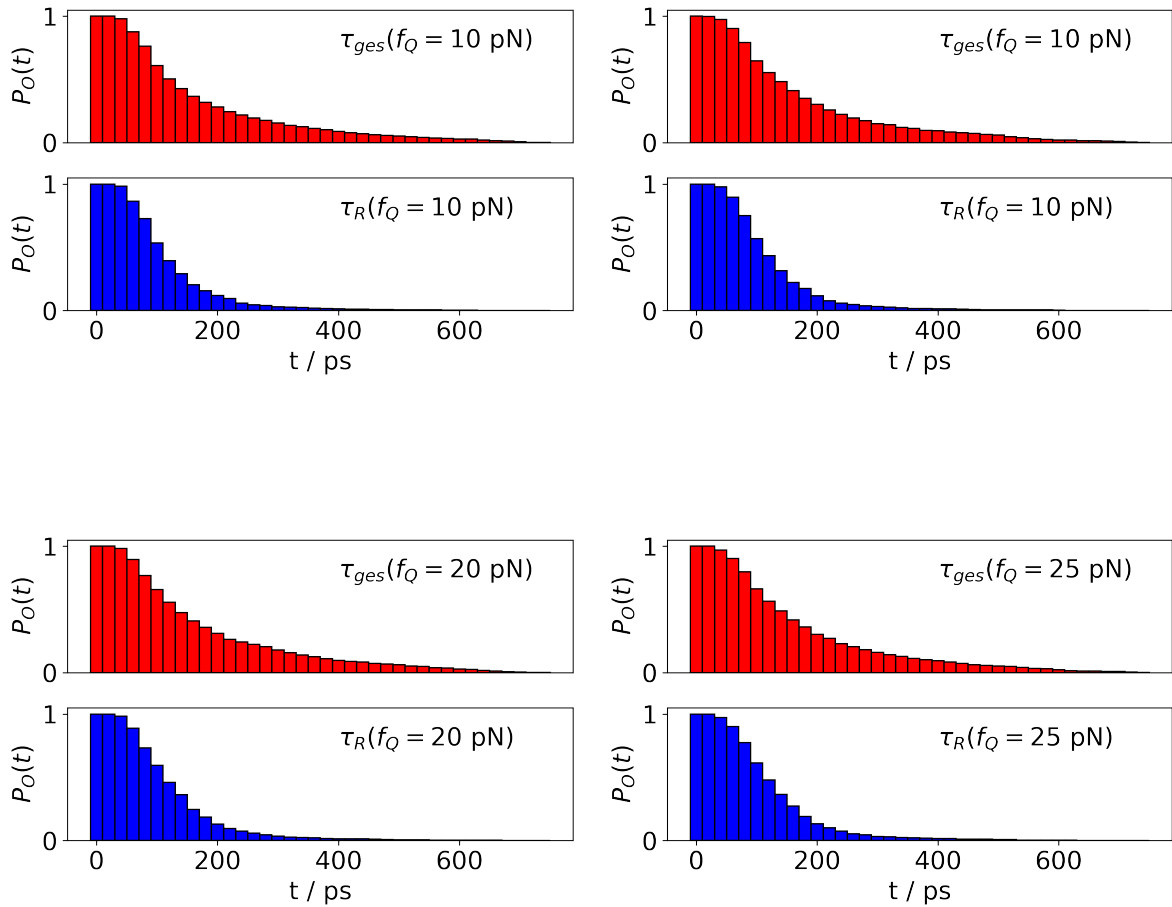
## 8 Appendix

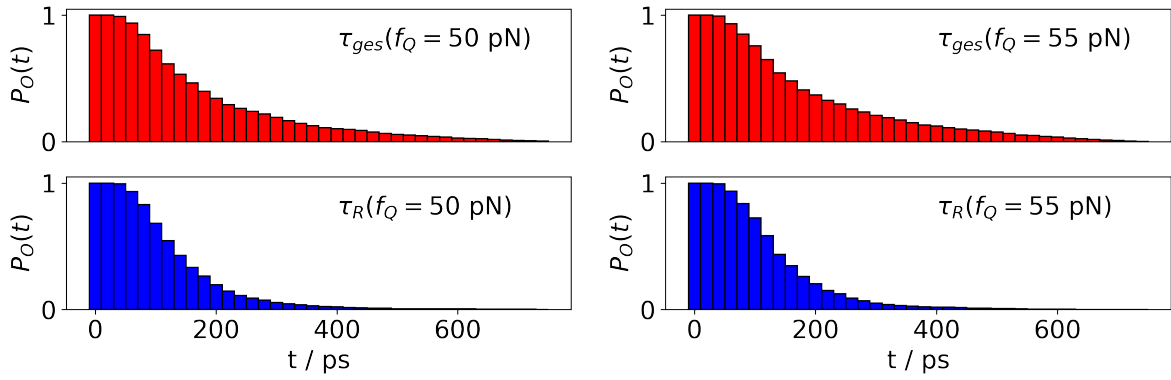
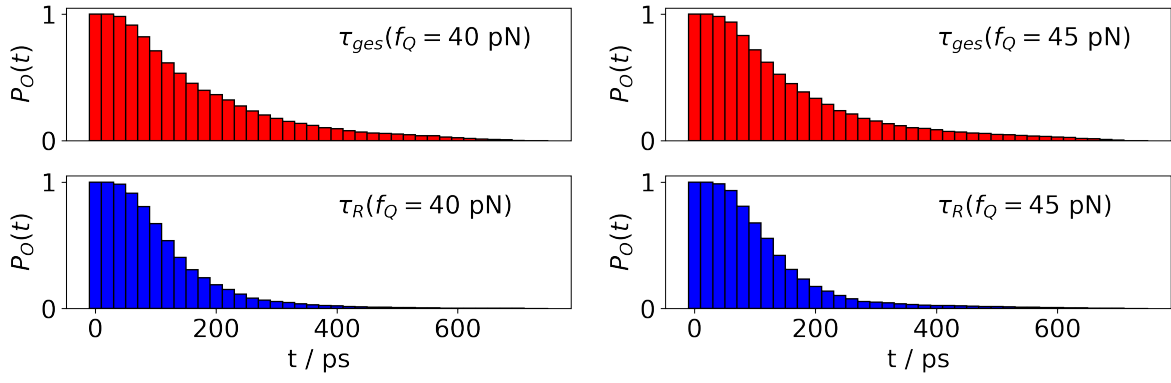
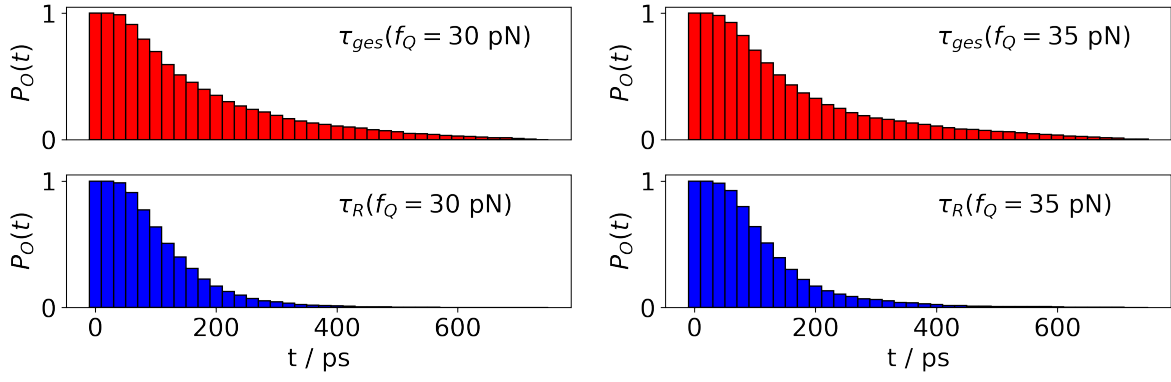
### A Kapitel 3: Kraftabhängiger Faltungspfad des Calixaren-Dimers

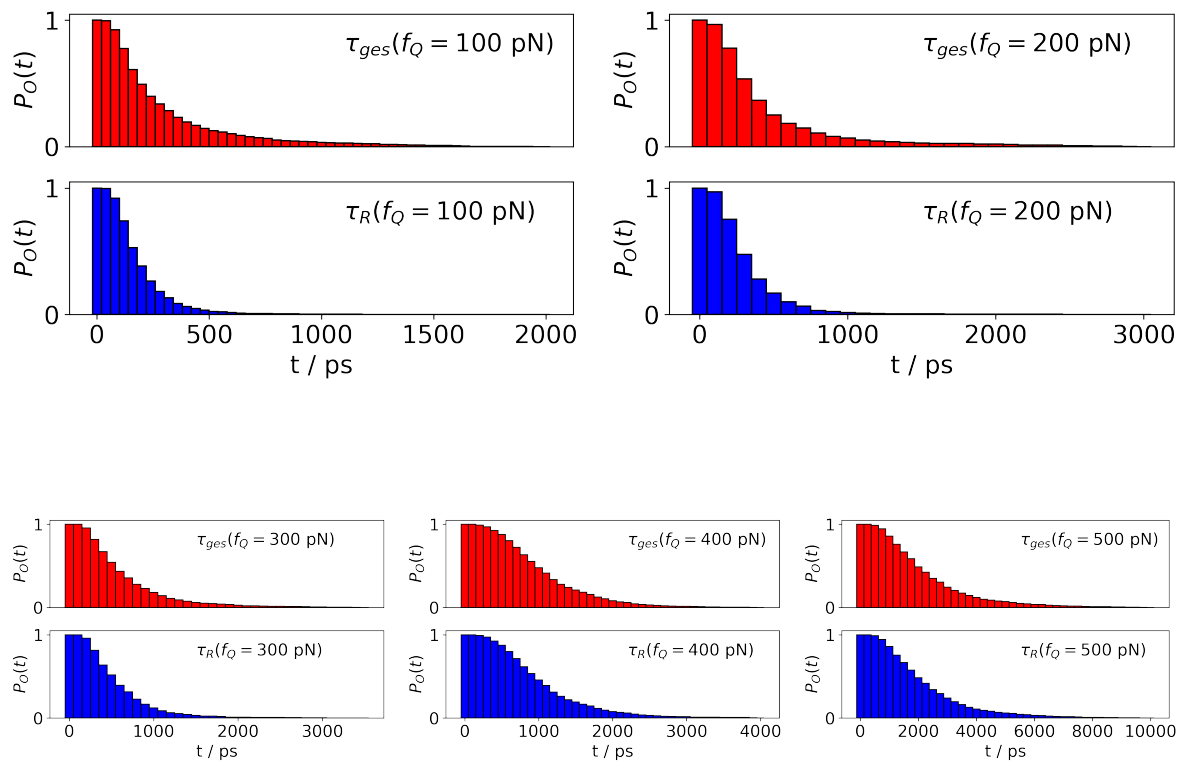
Simulationsdauer  $t$  und Anfangsbedingungen  $f_S$  und  $f_Q$  der quench-Simulationen.

$f_S$ / pN	$f_Q$ / pN	$t$ / ns
2600	0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55	0.75
2600	100	2.0
2600	200	3.0
2600	300	3.5
2600	400	4.0
2600	500	10.0
2600	600	20.0

Zeitabhängige Wahrscheinlichkeit  $P_O(t)$  für die quench-Kräfte von 10-500 pN. Rot: berechnet aus  $\tau_{ges}$ .  
Blau: berechnet aus  $\tau_R$ .







## A Kapitel 5: Hybrid-Simulationen mit vergrößertem Lösungsmittel

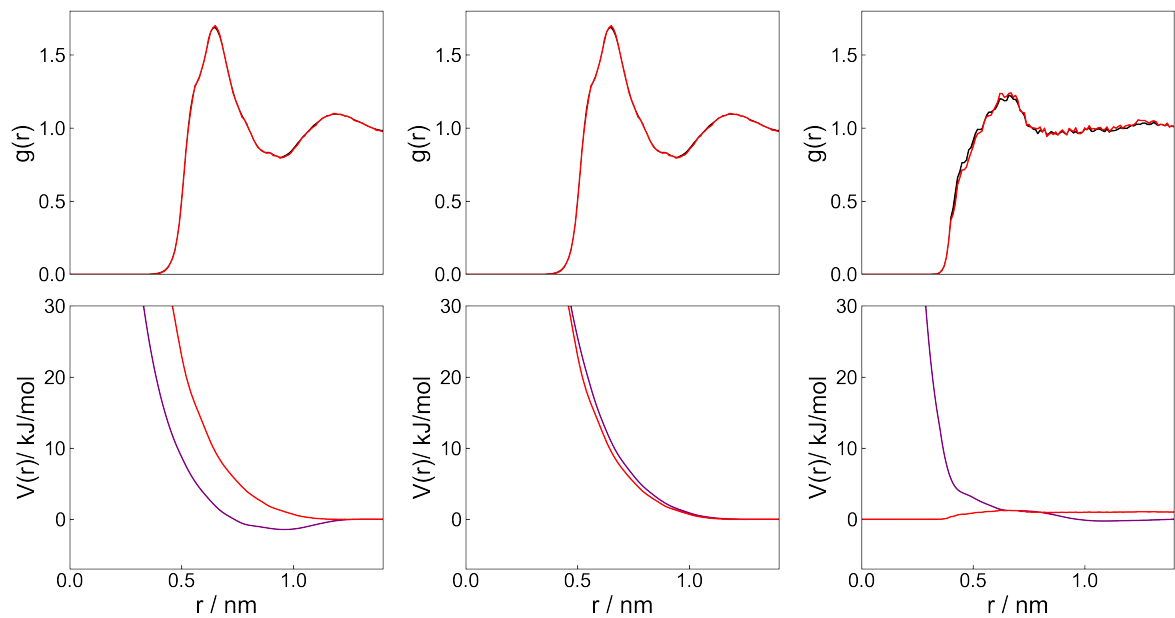


Abbildung .1: Oben: Schwarz: *target*-RDF, Rot: RDF nach 1000 IBI-Iterationen. Unten: Lila: FM-Potential. Rot: IBI-Potential. Links: Benzol-Mesitylen. Mitte: Mesitylen-Mesitylen. Rechts: Methoxy-Mesitylen.

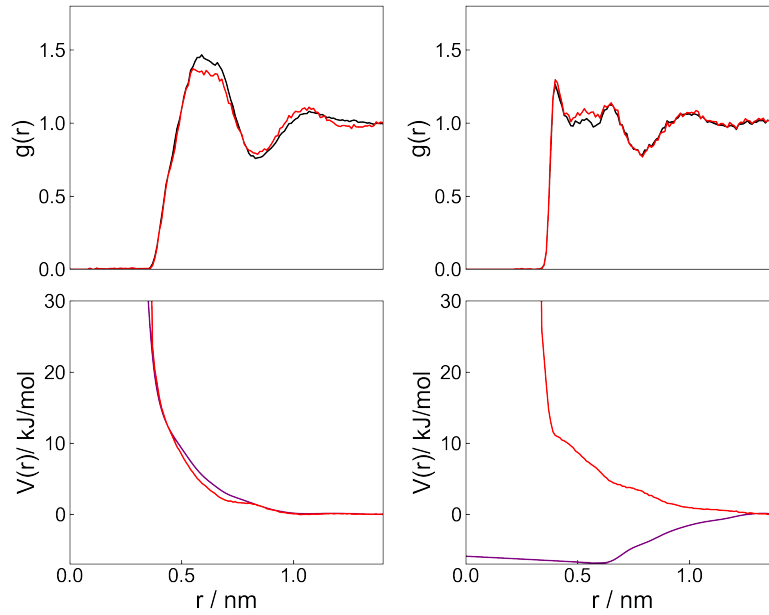


Abbildung .2: Oben: Schwarz: *target*-RDF, Rot: RDF nach 1000 IBI-Iterationen. Unten: Lila: FM-Potential. Rot: IBI-Potential. Links: Propan-Mesitylen. Rechts: Urea-Mesitylen.

## B Kapitel 6: SDS-Aggregation

Simulationssetup der hPF-MD-Simulationen mit der jeweiligen Anzahl der simulierten Moleküle.

SDS + NaCl / mM	$N_{\text{gesamt}}$	$N_{\text{SDS}}$	$N_{\text{Na}^+}$	$N_{\text{H}_2\text{O}}$	$N_{\text{Cl}^-}$
25 + 100	310028	503	2514	305000	2011
50 + 0	309600	1120	1120	304000	0
50 + 50	310840	1120	2240	303000	1120
50 + 150	313320	1120	4480	301000	3360
50 + 300	317040	1120	7840	298000	6720
72 + 0	304000	1600	1600	296000	0
72 + 72	311200	1600	3200	300000	1600
72 + 144	313400	1600	4800	299000	3200
72 + 288	317040	1600	8000	296000	6400
100 + 40	311537	2011	2816	300000	805
150 + 30	312288	3016	3620	296000	604
150 + 60	312494	3016	4223	295000	1207
182 + 0	306000	4000	4000	286000	0
182 + 91	317000	4000	6000	293000	2000
182 + 144	318000	4000	8000	290000	4000
182 + 288	323000	4000	12000	287000	8000

Kraftfeldparameter für die SDS-Simulationen:

Atomtypen		
Name	Masse	Ladung
S	96	-1
C	53.3	0
N	23	1
W	72	0
I	35.5	-1

Bindungen		
Typ	Länge	Kraftkonstante
S-C	0.45	1250
C-C	50.48	1200

Winkel		
Typ	$\theta_0$	Kraftkonstante
S-C-C	180	25
C-C-C	180	35

Interaktionsparameter $\chi_{ij} / k_B T, \kappa = 0.1$ .					
	S	C	N	W	I
S	0	13.5	0	-3.6	0
C	13.5	0	13.5	33.75	13.5
N	0	13.5	0	0	0
W	-3.6	33.75	0	0	-3.6
I	0	13.5	0	-3.6	0

## Liste der Publikationen

1. Schäfer, K.; Oestereich, M.; Gauss, J.; Diezemann, G. *J. Chem. Phys.* **2017**, *147*, 134909.
2. Knoch, F.; Schäfer, K.; Diezemann, G.; Speck, T. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 044109.
3. Kolli, H. B.; de Nicola, A.; Bore, S. L.; Schäfer, K.; Diezemann, G.; Gauss, J.; Kawakatsu, T.; Lu, Z.-Y.; Zhu, Y.-L.; Milano, G.; Cascella, M. *J. Chem. Theor. Comput.* **2018**, *14*, 4928-4938.
4. Jaschonek, S.; Schäfer, K.; Diezemann, G. *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*, 4688-4694.
5. Kato, T.; Schäfer, K.; Jaschonek, S.; Gauss, J.; Diezemann, G. *J. Chem. Phys.* **2019**, *151*, 045102.