



Funktionalisiertes Graphen als Türsteher für chirale Moleküle: ein alternatives Konzept zur Racematspaltung**

Andreas W. Hauser,* Narbe Mardirossian, Julien A. Panetier, Martin Head-Gordon, Alexis T. Bell und Peter Schwerdtfeger*

Abstract: Ein neuartiges, auf funktionalisiertem, nanoporösen Graphen basierendes Verfahren zur Abtrennung chiraler Moleküle wird vorgestellt. Auf Dichtefunktionaltheorie basierende Computersimulationen zeigen, dass durch Anhaften eines chiralen „Türsteher“-Moleküls an den Porenrand einer Form des Enantiomers der Eintritt verweigert wird, während sein Spiegelbild passieren kann.

Enantiomere unterscheiden sich oft in ihrer Potenz, ihrer Toxizität und ihrer Wirkung auf biologische Systeme. In der Pharmazie ist es daher unabdingbar, sämtliche Varianten zu separieren und hinsichtlich ihrer Wirkungen zu testen.^[1,2] Eine enantioselektive Synthese, der ideale Weg zum Reinstoff, ist in den meisten Fällen unpraktisch und zu aufwendig, was eine nachträgliche Trennung der Produkte oder ihrer Vorstufen nötig macht. Derartige Methoden basieren üblicherweise auf gaschromatographischen (GC-)Verfahren, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) und Kapillarelektrophorese (CE).^[1–3]

Trotz reger Forschung an alternativen, physikalischen Trennverfahren, wie photoinduzierter Drift in Gasen^[4] oder der Trennung in mikrofluidischen Systemen,^[5–8] basieren sämtliche industriell relevanten Methoden auf einer enantioselektiven Wechselwirkung zwischen dem Substrat und einem chiralen Selektor. Chromatographische Methoden, insbesondere HPLC, dominieren das Feld seit Jahrzehnten wegen ihrer präparativen Vielseitigkeit und Flexibilität, sind jedoch langsam, arbeitsintensiv, auf teure Laborausstattung angewiesen und verbrauchen große Mengen an Lösungsmitteln. Kapillarelektrophorese besticht zwar durch die Reduktion des Arbeitsaufwandes und der Umweltbelastung, ist jedoch im erzielbaren Durchsatz kaum konkurrenzfähig.^[9]

Die typischen Trennverfahren beruhen auf der Summierung über unzählige molekulare Wechselwirkungen des Substrats mit geeigneten Materialien, die sich während der Durchwanderung ereignen und schließlich zu einem Unterschied in der Laufzeit (GC, HPLC) oder der Mobilität (CE) führen. Weitaus effektiver wäre es jedoch, wenn jedes einzelne mikroskopische Ereignis einer Erkennung der Chiralität im Sinne einer Ja-oder-Nein-Entscheidung direkt zur racemischen Trennung beitragen könnte. Die folgende Abhandlung soll zeigen, dass eine Realisierung dieses Gedankens durch eine poröse, entsprechend funktionalisierte Graphenmembran möglich ist. Das vorgestellte Verfahren ist jedoch nicht auf graphenbasierte Materialien beschränkt, sondern könnte ebenfalls durch poröse, zweidimensionale Metall-organische Gerüste (metal-organic frameworks, MOFs)^[10,11] verwirklicht werden.

Frei stehende, einzelne Graphenblätter, entdeckt im Jahr 2004,^[12] verkörpern die ideale Membran aufgrund ihrer effektiven Zweidimensionalität,^[13] müssen aber für die Verwendung als Molekularsieb entsprechend vor- oder nachbehandelt werden,^[14–19] da ein perfektes Blatt sogar für Heliumatome impermeabel ist.^[20]

Aus Symmetriegründen kann jedoch an einer perfekten, zweidimensionalen Membran keine chirale Trennung auftreten, wie man sich anhand eines Schattenspiels leicht vor Augen führen kann: Die linke und rechte Hand können dabei so arrangiert werden, dass beide denselben Schatten werfen. Selbiges gilt auch für die Poren einer Membran, die daher unabhängig von der konkreten Porenform entweder beide Enantiomere oder keines hindurchtreten lassen. Dieser Fall ist klar zu unterscheiden von einer chiralen Erkennung an Oberflächen, die erst durch die Definition einer gerichteten Oberflächennormale möglich wird, die den Raum in die zwei Teilbereiche „innen“ und „außen“ trennt. Abbildung 1 illustriert dies anhand des Dreipunktmodells einer Wechselwirkung zwischen einem chiralen Objekt, einer Oberfläche und einer Pore. Objekt B ist nicht imstande, an die farblich passenden Rezeptoren der Oberfläche anzudocken, solange wir eine Annäherung „von innen“ verhindern, während beide Objekte dieselbe Barriere beim Durchwandern der Pore erfahren. Die so erhaltenen Reaktionspfade sind selbst Spiegelbilder zueinander, jedoch ohne physikalische Konsequenzen.

Eine chirale Erkennung kann daher nur durch eine geeignete, nicht-planare Funktionalisierung der Pore erreicht werden. Hierfür wird ein chirales Molekül, in weiterer Folge als „Türsteher“ bezeichnet, an den Porenrand angehängt, das nur eine Sorte von Enantiomer passieren lässt, während es dessen Spiegelbild daran hindert. Das Grundprinzip dabei ist

[*] A. W. Hauser, A. T. Bell
Department of Chemical and Biomolecular Engineering
University of California, Berkeley, CA 94720-1462 (USA)
E-Mail: andreas.w.hauser@gmail.com

N. Mardirossian, J. A. Panetier, M. Head-Gordon
Department of Chemistry
University of California, Berkeley, CA 94720-1462 (USA)
P. Schwerdtfeger
Centre for Theoretical Chemistry and Physics (CTCP)
The New Zealand Institute for Advanced Study (NZIAS)
Massey University
Bob Tindall Building, 0632 Auckland (Neuseeland)
E-Mail: peter.schwerdtfeger@gmail.com

[**] A.W.H. bedankt sich bei Joseph Gomes und Felix Fischer für hilfreiche Diskussionen. Die Rechnungen wurden auf einem Cluster des UC Berkeley College of Chemistry durchgeführt, finanziert durch die National Science Foundation (NSF) (Grant CHE-1048789).

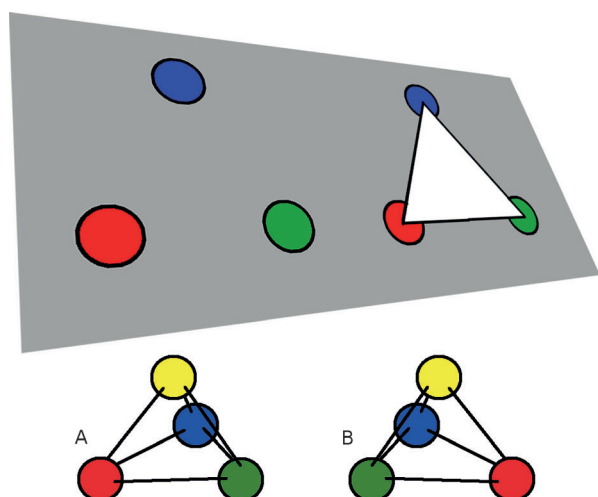


Abbildung 1. Dreipunktwechselwirkung eines chiralen Objekts mit einer intakten Oberfläche oder einer Pore. Unter der Annahme einer Energieminimierung bei Farbgleichheit tritt an der Oberfläche (links) eine chirale Erkennung auf, die jedoch für eine Pore (rechts) wieder verloren geht. Objekt A durchwandert die Pore mit der rot-grün-blauen Seite zuerst, während Objekt B mit der gelben Spitze voran durch die Membran tritt. Keiner der beiden Körper wird dabei jedoch bevorzugt.

die Übersetzung eines kleinen Unterschieds in der Struktur des sich bildenden Dimers in eine möglichst große Differenz für die Energiebarriere, die beim Durchschreiten der Pore überwunden werden muss. Diese Idee ist in Abbildung 2

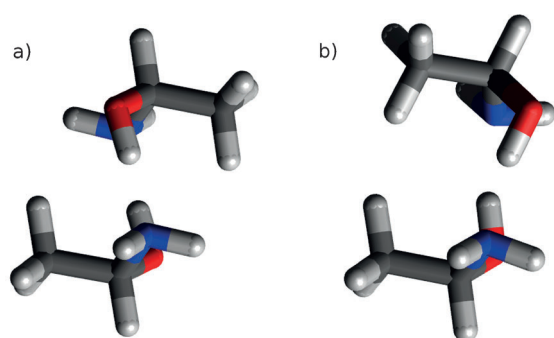


Abbildung 2. 1-Aminoethanol-Dimerkomplexe, stabilisiert durch Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxy- und Aminogruppen. Komplex (a) setzt sich aus Molekülen identischer Chiralität zusammen und (b) aus Molekülen entgegengesetzter Chiralität; (b) ist wegen der ungünstigen Positionierung der Methylgruppen etwas sperriger.

anhand zweier Dimerkomplexe veranschaulicht, die sich aus entweder zwei identischen oder zwei spiegelbildlichen 1-Aminoethanol-Molekülen als minimale Stellvertreter eines chiralen, organischen Moleküls zusammensetzen. Für die Berechnung elektronischer Energien mittels Dichtefunktionaltheorie werden im Falle der Geometrieoptimierungen, der Lokalisierung von Übergangszuständen und für Frequenzrechnungen der cc-pVDZ-Basisatz^[21] und das B97-D-Funktional von Grimme^[22] herangezogen. An allen optimierten Geometrien werden anschließend Single-Point-Counterpoise-Korrekturen der Energien in der aug-cc-pVDZ-

Basis durchgeführt.^[23,24] Für sämtliche Rechnungen wird eine Entwicklerversion des Q-Chem-Programmpakets verwendet.^[25]

Die Energiedifferenz zwischen beiden Komplexen beträgt nur $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ und ist daher kaum für eine effektive Trennung nutzbar. Die Geometrien zeigen jedoch einen deutlichen Unterschied, da im Falle des aus identischen Enantiomeren gebildeten Komplexes (a) eine ungünstige Positionierung der Methylgruppen zu einer räumlich ausgehenderen Struktur führt. Der Abstand zwischen den chiralen Zentren beider Moleküle ist daher in Struktur (a) um 0.17 Å größer als in (b). Dieser Größenunterschied lässt sich nun in die gewünschte Energiedifferenz für die Transmissionsbarrieren übersetzen, indem man eines der beiden Moleküle als permanente Funktionalisierung des Porenrandes nutzt, während der Porendurchmesser so dimensioniert wird, dass praktisch nur der kleinere Dimerkomplex (bestehend aus Enantiomer und Spiegelbild) hindurchtreten kann. Die Wechselwirkung des Enantiomers, das in seiner Chiralität dem Türsteher gleicht, zieht dagegen die Bildung eines Komplexes nach sich, der zu groß für die gewählte Pore ist und daher durch Pauli-Abstoßung der Methylgruppe am oberen Porenrand eine viel höhere Transmissionsbarriere erfährt. Die entsprechenden Übergangszustände sind in Abbildung 3 dargestellt. Verwandte Untersuchungen chiraler Wechselwirkungen, wenn auch im Kontext des üblichen adsorptionsbasierten (und daher stochastischen) Trennverfahrens, wurden kürzlich an homochiralen MOFs durchgeführt.^[26,27]

Im Zuge unserer Studien erwies sich eine trapezförmige Pore als geeignet, die sich formal durch die Entfernung von fünf Ringen aus einem perfekten Graphenblatt ergibt. Für die Durchführung der rechenintensiven Simulationen kommt ein endliches Porenmodell zum Einsatz, das aus den 17 direkt angrenzenden, mit Wasserstoffatomen passivierten Ringen besteht. Zunächst wird das Türsteher-Molekül am Porenrand verankert und anschließend die Porengeometrie optimiert. Danach wird ein weiteres, freies 1-Aminoethanol-Molekül gleicher oder entgegengesetzter Chiralität beigefügt, und die Reaktionspfade für die Transmission werden evaluiert. Sattelpunkte auf der Energieoberfläche werden mithilfe des Freezing-String-Verfahrens^[28] in Kombination mit einer Hessian-Mode-Following-Methode^[29] lokalisiert. Scans entlang der intrinsischen Reaktionskoordinaten und anschließende Geometrieoptimierungen dienen der Bestätigung der gefundenen Reaktionspfade. Für die stabilsten Zwischenprodukte und Übergangszustände werden anschließend die freien Enthalpien berechnet. Dabei werden Nullpunktsenergie-korrigierte DFT-Vibrationseigenmoden innerhalb einer harmonischen Näherung herangezogen. Eine verbesserte Beschreibung der Entropie niederenergetischer Moden wird durch eine nachträgliche Ad-hoc-Korrektur erzielt,^[30] die auf einer stetigen Interpolation zwischen Rotations- (S_R) und Vibrationsbeiträgen (S_V) zur Entropie basiert. Die Entropie berechnet sich aus Gleichung (1) mit der Gewichtungsfunktion (2) und einem Schwellenwert $\omega_0 = 100 \text{ cm}^{-1}$. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

$$S = w(\omega)S_V + [1 - w(\omega)]S_R \quad (1)$$

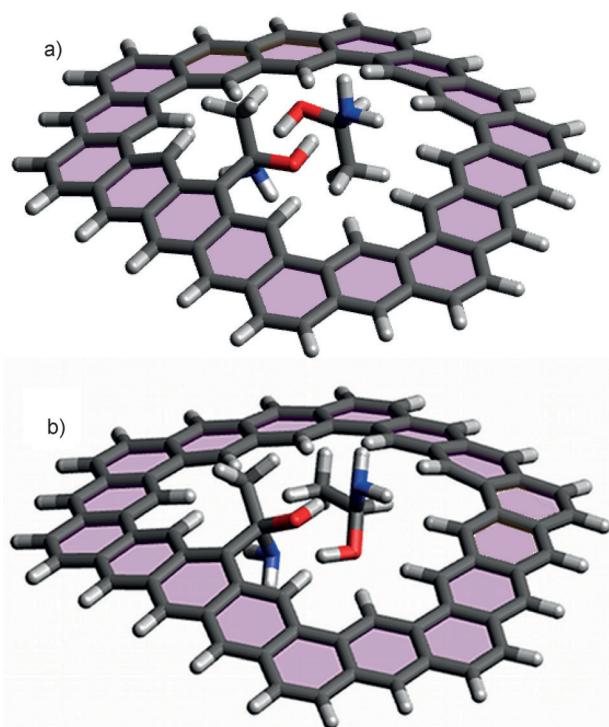


Abbildung 3. Darstellung der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustände, die sich bei der Wechselwirkung eines am Porenrand fixierten Türsteher-Moleküls mit einem 1-Aminoethanol-Molekül entgegengesetzter (a) oder identischer (b) Chiralität ergeben. Das endliche Porenmodell besteht aus 17 Ringen. Struktur (b), bestimmt durch Wasserstoffbrücken zwischen Amino- und Hydroxygruppen, ist zu groß für die Pore.

$$w(\omega) = \frac{1}{1 + (\omega_0/\omega)^4} \quad (2)$$

Schematische Reaktionspfade samt freien Enthalpien und entsprechenden Geometrien sind in Abbildung 4 dargestellt. Wegen der starken Wasserstoffbrücken liegen die DFT-Adsorptionsenergien zwischen -18.0 und $-21.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. In beiden Reaktionspfaden sind sogar die Energien der Übergangszustände erst noch negativ, wechseln jedoch nach thermodynamischer Korrektur für 25°C und 1 atm das Vorzeichen. Die geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustände werden durch die obige Korrektur leicht herabgesetzt. Für die Transmission eines Enantiomers gleicher Chiralität (immer bezogen auf die Chiralität des Türstehers) ergibt sich ein Wert von $\Delta G = 19.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, für sein Spiegelbild dagegen nur $11.2 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Die Transmission eines Gasmoleküls durch eine Pore kann als chemische Reaktion aufgefasst werden. Pore und Gasmolekül auf der linken Seite werden als Ausgangsverbindungen interpretiert, Pore und Gasmolekül auf der rechten Seite als Produkte.^[31] Unter der Annahme, dass der Übergangszustand im Gleichgewicht mit den Ausgangsverbindungen ist, kann die Eyring-Theorie zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante verwendet werden [Gl. (3)],^[32,33] wobei k_b die Boltzmannkonstante, h das Plancksche Wirkungsquantum und T die Temperatur bezeichnen. ΔG steht für die Differenz zwischen der freien Enthalpie des höchsten

Tabelle 1: DFT-Energien und freie Enthalpien (unter Normalbedingungen, in kcal mol^{-1}) für die Adsorption und Transmission eines 1-Aminoethanol-Moleküls durch eine chiral funktionalisierte Graphenpore. Die Bezeichnungen „entgegengesetzt“ und „identisch“ verweisen auf das chirale Verhältnis zwischen freiem Molekül und Türsteher.

Geometrie	ΔE	$\Delta G^{[a]}$	
desorbiertes Mol.	0.00	0.00	[0.00]
<i>entgegengesetzt:</i>			
linkes Minimum	-21.37	-3.90	$[-4.44]$
1. Übergangszustand	-8.34	11.20	$[11.90]$
Intermediat	-10.95	8.24	$[8.39]$
2. Übergangszustand	-10.43	8.92	$[9.38]$
rechtes Minimum	-18.00	-0.99	$[-1.67]$
<i>identisch:</i>			
linkes Minimum	-20.26	-3.63	$[-4.45]$
1. Übergangszustand	-8.99	9.07	$[9.05]$
Intermediat	-9.44	8.30	$[8.14]$
2. Übergangszustand	-0.27	19.66	$[20.45]$
rechtes Minimum	-21.14	-3.97	$[-4.68]$

[a] Korrigierte, freie Enthalpien nach Gleichung (1). Unkorrigierte Werte sind in Klammern angegeben.

Sattelpunkts entlang des Reaktionspfades und derjenigen des komplett getrennten Systems.

$$k_{\text{prop}} = \frac{k_b T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G}{k_b T}\right) \quad (3)$$

Bei Raumtemperatur ergibt sich eine Geschwindigkeitskonstante von $3.8 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ für ein 1-Aminoethanol-Molekül entgegengesetzter Chiralität, während man für ein Molekül mit gleicher Chiralität einen Wert von $2.4 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ erhält. Daraus resultiert ein Trennverhältnis von etwa $1.6 \times 10^6:1$. Unter der Annahme einer theoretischen Membran, die nur aus Poren besteht, ergibt sich ein makroskopischer Fluss von etwa $2.8 \times 10^{-6} \text{ Mol pro Zentimeter und pro Sekunde}$. Die hohe Selektivität gewährt noch zusätzlichen Spielraum für eine Temperatureinstellung, um einer Blockade der Poren durch Adsorption entgegenzuwirken.

Die vorgestellte Methode einer auf chiral funktionalisiertem Graphen basierenden, chiralen Trennung lässt sich zusammengefasst wie folgt beschreiben: Eine chirale Unterscheidung wird durch Anhaftung eines chiralen Türsteher-Moleküls an den Porenrand erzielt. Freie Moleküle bilden während des versuchten Durchtritts einen Dimerkomplex mit dem Türsteher. Die räumliche Ausdehnung des Komplexes hängt von der relativen Chiralität der beiden Moleküle zueinander ab. Bei entsprechender Wahl der Porengröße ist für eine Form des Moleküls die Transmission möglich, während sein Spiegelbild daran gehindert wird. Anders als bei herkömmlichen Verfahren erfolgt die Racematspaltung durch ein einziges molekulares Ereignis.

Das Prinzip wurde anhand einer nanoporösen Graphenmembran demonstriert, ist jedoch keineswegs auf diesen Membrantyp beschränkt. Die zugrundeliegende Idee einer Nutzung der Größenunterschiede von Dimerkomplexen und einer darauffolgenden Selektion durch Pauli-Abstoßung lässt

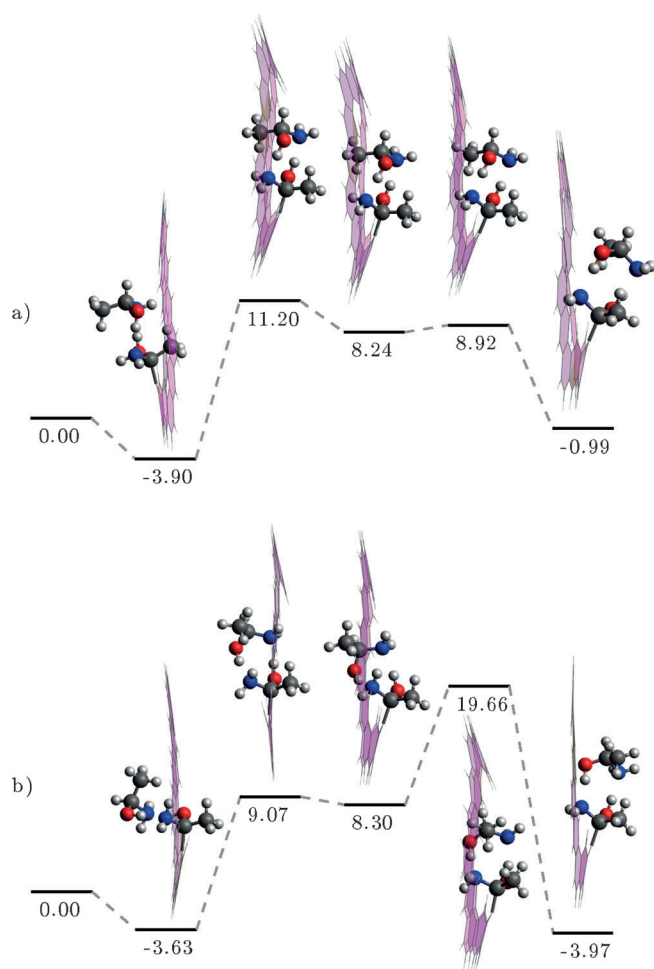


Abbildung 4. Schematische Reaktionspfade für die Transmission eines 1-Aminoethanol-Moleküls durch eine modifizierte Graphenpore. Pfad (a) beschreibt die Wechselwirkung zwischen einem Türsteher und einem freien Molekül entgegengesetzter Chiralität, Pfad (b) die Wechselwirkung zwischen identischen Molekülen. Freie Enthalpien sind in kcal mol^{-1} angegeben.

sich eventuell durch die Auswahl geeigneter chiraler oder chiral funktionalisierter Linker auch auf zweidimensionale, Metall-organische Gerüste übertragen. Das vorgestellte Trennverfahren könnte sich als kostengünstige und effiziente Alternative zu herkömmlichen Techniken herausstellen. Wir hoffen, dass unsere Resultate weitere Forschungen, besonders auf dem Gebiet der Membransynthese und -funktionalisierung, stimulieren können.

Eingegangen am 9. März 2014

Online veröffentlicht am 13. Juli 2014

Stichwörter: Chirale Trennung · Enantiomere · Graphen · Racematspaltung

- [1] J. E. Rekoske, *AIChE J.* **2001**, *47*, 2–5.
- [2] G. Gübitz, M. G. Schmid, *Mol. Biotechnol.* **2006**, *32*, 159–179.
- [3] T. J. Ward, B. A. Baker, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 4363–4372.
- [4] B. Spivak, A. V. Andreev, *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *102*, 063004.

- [5] M. Kostur, M. Schindler, P. Talkner, P. Hänggi, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *96*, 014502.
- [6] R. Eichhorn, *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *105*, 034502.
- [7] R. Eichhorn, *Chem. Phys.* **2010**, *375*, 568–577.
- [8] S. Meinhardt, J. Smiatek, R. Eichhorn, F. Schmid, *Phys. Rev. Lett.* **2012**, *108*, 214504.
- [9] B. Li, D. T. Haynie, *Encyclopedia of Chemical Processing*, Taylor and Francis, New York **2007**, Kap. 44, S. 449–458.
- [10] B. Kesanli, W. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *246*, 305–326.
- [11] W. Lin, *MRS Bull.* **2007**, *32*, 544–548.
- [12] K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, A. A. Firsov, *Science* **2004**, *306*, 666–669.
- [13] S. Oyama, D. Lee, P. Hacırlıoglu, R. Saraf, *J. Membr. Sci.* **2004**, *244*, 45–53.
- [14] M. D. Fischbein, M. Drndić, *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *93*, 113107.
- [15] P. Kuhn, A. Forget, D. Su, A. Thomas, M. Antonietti, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13333–13337.
- [16] D. C. Bell, M. C. Lemme, L. A. Stern, J. R. Williams, C. M. Marcus, *Nanotechnology* **2009**, *20*, 455301.
- [17] S. Huh, J. Park, Y. S. Kim, K. S. Kim, B. H. Hong, J.-M. Nam, *ACS Nano* **2011**, *5*, 9799–9806.
- [18] P. T. Xu, J. X. Yang, K. S. Wang, Z. Zhou, P. W. Shen, *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2948–2955.
- [19] S. P. Koenig, L. Wang, J. Pellegrino, J. S. Bunch, *Nat. Nanotechnol.* **2012**, *7*, 728–732.
- [20] O. Leenaerts, B. Partoens, F. M. Peeters, *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *93*, 193107.
- [21] T. H. J. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.
- [22] S. Grimme, *J. Comp. Physiol.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [23] Deformationen der Monomere werden in der Counterpoise-Korrektur berücksichtigt.
- [24] N. Mardirossian, M. Head-Gordon, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 4453–4461.
- [25] Y. Shao, L. F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, S. T. Brown, A. T. B. Gilbert, L. V. Slipchenko, S. V. Levchenko, D. P. O'Neill, R. A. DiStasio, Jr., R. C. Lochan, T. Wang, G. J. O. Beran, N. A. Besley, J. M. Herbert, C. Y. Lin, T. Van Voorhis, S. H. Chien, A. Sodt, R. P. Steele, V. A. Rassolov, P. E. Maslen, P. P. Korambath, R. D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E. F. C. Byrd, H. Dachsel, R. J. Doerksen, A. Dreuw, B. D. Dunietz, A. D. Dutoi, T. R. Furlani, S. R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C.-P. Hsu, G. Kedziora, R. Z. Khaliullin, P. Klunzinger, A. M. Lee, M. S. Lee, W. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E. I. Proynov, P. A. Pieniazek, Y. M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C. D. Sherrill, A. C. Simmonett, J. E. Subotnik, H. L. Woodcock III, W. Zhang, A. T. Bell, A. K. Chakraborty, D. M. Chipman, F. J. Keil, A. Warshel, W. J. Hehre, H. F. Schaefer III, J. Kong, A. I. Krylov, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3172–3191.
- [26] X. Bao, L. J. Broadbelt, R. Q. Snurr, *Microporous Mesoporous Mater.* **2012**, *157*, 118–123.
- [27] X. Bao, R. Q. Snurr, L. J. Broadbelt, *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *172*, 44–50.
- [28] A. Behn, P. M. Zimmerman, A. T. Bell, M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 224108.
- [29] J. Baker, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 385–395.
- [30] S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9955–9964.
- [31] Identische Energien für die Adsorption beider Enantiomere an einem perfekten Graphenblatt haben eine ausgeglichene Verteilung beider Enantiomere in Oberflächennähe zur Folge. In künftigen Moleküldynamiksimulationen ist daher eine unverzerrte Statistik der Transmissionsereignisse zu erwarten.
- [32] S. S. Glasstone, K. Laidler, H. Eyring, *The Theory of Rate Processes*, McGraw-Hill, New York, **1941**.
- [33] D. A. McQuarrie, J. D. Simon, *Physical Chemistry: A Molecular Approach*, University Science Books, Sausalito, **1997**.