15 oktober 2020

Fysisch chemicus Mark Koenis wint Dick Stufkens Prijs 2020

Holland Research School of Molecular Chemistry (HRSMC) beloont innovatief promotieonderzoek aan structuurbepaling van chirale moleculen

De Dick Stufkens Prijs 2020 voor het beste proefschrift van de Holland Research School of Molecular Chemistry (HRSMC) is toegekend aan dr. Mark Koenis. Koenis promoveerde op 21 februari cum laude op zijn proefschrift 'Advanced Spectra Analysis to Determine Complex Structure and Chirality'. Hij onderzocht vibrationeel circulair dichroïsme (VCD) als krachtige methode voor de analyse van moleculaire structuren. Met zijn onderzoek heeft hij de toepasbaarheid van VCD aanzienlijk weten te verbeteren.



Dr. Mark Koenis promoveerde op 21 februari 2020 cum laude op zijn proefschrift 'Advanced spectra analysis to determine complex structure and chirality'. Promotoren waren prof.dr. Wybren Jan Buma (UvA) en prof.dr. Lucas Visscher (VU). Dr. Paul Nicu was copromotor. Koenis werkt momenteel als postdoc aan een vervolg van zijn onderzoek bij de onderzoeksgroep Molecular Photonics bij het Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences (Universiteit van Amsterdam).

Het werk van Mark Koenis is een belangrijke stap in de ontwikkeling van VCD als een routinematig inzetbare techniek voor structuurbepaling van zogenaamde 'chirale' moleculen. Dit zijn moleculen die in hun ruimtelijke opbouw twee vormen kunnen hebben, die elkaars spiegelbeeld zijn. Hoewel de chemische eigenschappen van deze twee varianten vrijwel identiek zijn, kan hun biologische activiteit enorm verschillen. Dat is van groot belang bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Het komt zelfs voor dat de ene variant een werkzaam medicijn is, terwijl de andere variant een vergif is. Chemici willen daarom precies kunnen vaststellen welke chirale variant ontstaat in een bepaalde syntheseroute.

De VCD methode kan chirale moleculaire varianten in principe van elkaar onderscheiden met behulp van circulair gepolariseerd infraroodlicht. Maar in de praktijk is dat lastig. Onder normale omstandigheden zijn moleculen altijd in beweging; ze wiebelen, ze draaien, en molecuuldelen kunnen ten opzichte van elkaar roteren. Dat laatste is een probleem voor VCD analyse. Elke vorm van het molecuul levert een ander VCD spectrum op, wat de analyse heel ingewikkeld maakt. Eind vorige eeuw vonden onderzoekers een uitweg door VCD metingen te vergelijken met voorspellingen volgens quantumchemische computermodellen. Daarmee is al veel beter vast te stellen welke chirale variant het resultaat is van een bepaalde synthesetechniek. Helaas is deze methode alleen bruikbaar bij relatief eenvoudige moleculen. En veel actieve ingrediënten van geneesmiddelen bestaan nou juist uit tamelijke complexe moleculen.

Algoritme

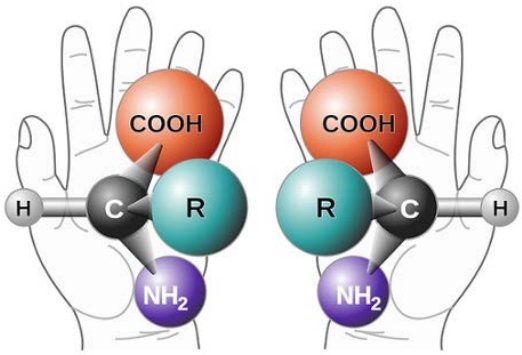
Het is aan Mark Koenis te danken dat VCD nu ook bij complexe intern roterende moleculen routinematig kan worden ingezet. In zijn sterk verbeterde aanpak speelt een genetisch algoritme een belangrijke rol. Hij ontwierp een zelflerend systeem, gebaseerd op evolutionaire principes, dat ook bij complexe moleculen in staat is tot chirale determinatie. Zijn proefschrift beschrijft daarnaast een

aantal andere opvallende toepassingen van VCD, waarbij steeds gebruik wordt gemaakt van de combinatie van experimenteel gemeten spectra en met de computer berekende spectra. Daarbij gaat het bijvoorbeeld om onderzoek naar de zelf-assemblage van supramoleculaire polymeren, het bepalen van de concentratie van diastereomeren, en een studie van *mechanically interlocking molecules* (MIMs, in dit geval rotaxanen). Daarnaast beschrijft Koenis in zijn proefschrift een aantal andere spectroscopische technieken en toepassingsvelden.

De jury van de Dick Stufkens Prijs was onder de indruk van de kwaliteit en de breedte van Koenis' onderzoek. Dat hij de toepassing van VCD op de structuurbepaling van chirale moleculen enorm heeft vooruitgebracht was ook een belangrijk element in de toekenning van de prijs. Daarnaast memoreert het juryrapport Koenis' overtuigende en aansprekende presentatie, wat hem ook al welverdiende lof van referees opleverde. De excellente kwaliteit van andere kandidaten (iedereen is cum laude gepromoveerd) maakte de keus er niet bepaald makkelijk op, maar uiteindelijk viel het unanieme besluit de Dick Stufkens prijs aan Mark Koenis toe te kennen.

Het onderzoek van Mark Koenis is bekostigd met een Technology Area subsidie van NWO aan zijn promotoren Wybren Jan Buma (UvA) en Lucas Visscher (VU) en copromotor Paul Nicu (destijds VU), met ondersteuning van de bedrijven BioTools (VCD spectrometers) en Software for Chemistry and Materials (SCM, quantum chemische software met VCD functionaliteit).

Chiraliteit



Chirale moleculen bestaan in twee vormen (stereoisomeren), de een het spiegelbeeld van de ander (de naam stamt van het Griekse woord voor hand, een verwijzing naar de spiegelsymmetrie tussen rechter en linker hand). Omdat vrijwel alle chemische eigenschappen van de twee stereoisomeren, enantiomeren genoemd, identiek zijn, valt erg moeilijk uit te maken met welke van de twee isomeren men van doen heeft (ofwel: wat de absolute configuratie is). Maar de biologische werking van de twee enantiomeren kan enorm verschillen. Terwijl de ene isomeer een werkzaam medicijn is, kan de andere isomeer een zwaar gif zijn. Dit werd op dramatische wijze gedemonstreerd in de softenon affaire. Het kunnen onderscheiden tussen enantiomeren is daarom extreem belangrijk in de farmaceutische industrie.

Een veelbelovende techniek is vibrationeel circulair dichroïsme (VCD): de absorptie van rechts of links circulair gepolariseerd infrarood licht is verschillend in een chiraal molecuul, en deze verschillen zijn precies tegengesteld in de twee enantiomeren. Dit levert verschillende spectra op voor de twee enantiomeren. Vergelijking met quantumchemische berekeningen aan de enantiomeren is dan nodig om uit te maken bij welke isomeer een experimenteel spectrum behoort.

Wanneer de enantiomeren star zijn werkt dit schitterend. Maar de meeste moleculen die van belang zijn kunnen bij kamertemperatuur in veel conformaties voorkomen, als gevolg van rotaties om enkele

bindingen. Al deze conformaties geven verschillende VCD spectra. Dit is het belangrijkste obstakel voor de routinematige toepassing van VCD voor de bepaling van absolute configuraties.

Over de Dick Stufkens Prijs

De Dick Stufkens Prijs wordt jaarlijks toegekend voor de beste dissertatie (uit de periode van 1 juli tot 1 juli van het volgende jaar) door een promovendus van de Holland Research School of Molecular Chemistry (HRSMC). De prijs – voor het eerst uitgereikt in 2008 – bestaat uit een certificaat en een bedrag van 2000 Euro.

Vanwege COVID-19 wordt de prijswinnaar uitgenodigd een voordracht over zijn prijswinnende onderzoek uit te stellen tot volgend jaar en deze dan op het jaarlijks HRSMC Symposium te presenteren. Naar verwachting zal dit in November 2021 plaatsvinden.

Over de HRSMC

De Holland Research School of Molecular Chemistry werd opgericht in 1994 en is geaccrediteerd door de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen (KNAW). De onderzoekschool is een samenwerking van onderzoeksgroepen op het gebied van synthese, spectroscopische karakterisering en theoretische en computationele beschrijving van moleculaire systemen, van de Universiteit van Amsterdam, VU Amsterdam, de Universiteit Leiden en Radboud Universiteit Nijmegen. Naast het creëren van de juiste voorwaarden voor deze samenwerking biedt de school ook een internationaal hoog aangeschreven lesprogramma voor getalenteerde PhD- en MSc-studenten in moleculaire chemie en natuurkunde. Wijlen Prof. dr. Dick Stufkens, wetenschappelijk directeur gedurende de periode 1997-2001, was een van de drijvende krachten achter de HRSMC. Zijn inspanningen hebben onder andere sterk bijgedragen aan de internationale reputatie van de HRSMC.