

De linkerhanden van Ben Feringa

Nee, RUG-chemicus Ben Feringa is geen autofanaat. Hij kreeg dan wel een speelgoed-Ferrari op die feestelijke 5 oktober toen zijn Nobelprijs werd bekendgemaakt, maar het nano-autootje is maar een van de vele moleculen die hij maakte, en vermoedelijk niet de belangrijkste. Bovendien zijn de motoren niet zijn enige onderzoeksterrein. Sterker nog, de katalysatoren waarmee Feringa internationaal voor het eerst echt in de schijnwerpers kwam te staan, waren iets totaal anders. Daarnaast werkt hij ook nog samen met het UMCG aan antibiotica en nieuwe stoffen voor radiologen.

De rode draad in het werk van Feringa is het begrip chiraliteit: Bepaalde moleculen bestaan in twee varianten, die elkaars spiegelbeeld zijn, net als een linker- en rechterhand. Beide handen bestaan uit precies dezelfde 'onderdelen' (vingers, handpalm), maar zijn toch niet hetzelfde. Zo bestaan er ook moleculen die uit precies dezelfde atomen bestaan, die ook op precies dezelfde manier aan elkaar zitten, maar toch elkaars spiegelbeeld zijn.

Juiste variant

En dat verschil is belangrijk. Alle levende cellen hebben namelijk een voorkeur voor één van beide varianten, de L-variant oftewel de linkerhand. Er zijn weliswaar geneesmiddelen die in twee spiegelbeeldvormen bestaan, maar doorgaans is dan slechts een van beide biologisch actief terwijl de andere 'niets doet'. Helaas is dat niet altijd zo, zoals bleek bij de Softenon-affaire. Te laat ontdekte men dat de rechtshandige variant van de stof thalidomide het gewenste medische effect had, maar de linkshandige variant aangeboren afwijkingen veroorzaakte wanneer een zwangere vrouw het middel gebruikte.

Daarom proberen scheikundigen al decennia lang reacties te bedenken waarbij alleen de juiste variant ontstaat. In dit vakgebied, de asymmetrische synthese, begon Feringa zijn carrière. Waar de meeste chemische reacties netjes half-om-half de linker- en rechtervariant opleveren, zocht Feringa naar methoden om vooral een van beide te krijgen.

Begin jaren negentig werd ontdekt dat dit kon door de juiste katalysatoren te gebruiken. 'Katalysatoren versnellen bepaalde chemische reacties, en het bleek dat met een slim ontworpen katalysator specifiek de L- of R-vorm van een molecuul geproduceerd kan worden. De grondleggers van deze techniek (Knowles, Noyori en Sharpless) kregen in 2001 de Nobelprijs voor chemie.

Internationaal prestige

Ook Feringa stortte zich op de katalysatoren voor 'chirale synthese', de selectieve productie van linker- of rechterhanden. Met succes: In 1996 ontdekte hij een verbinding die het hart zou vormen van een totaal nieuwe klasse katalysatoren, gebaseerd op een metaalatom gebonden aan zogeheten fosforamiditen. Wie *Phosphoramidite* opzoekt in Wikipedia, ziet de naam Feringa bij de vier belangrijkste publicaties staan. Die leverden hem internationaal veel prestige op.

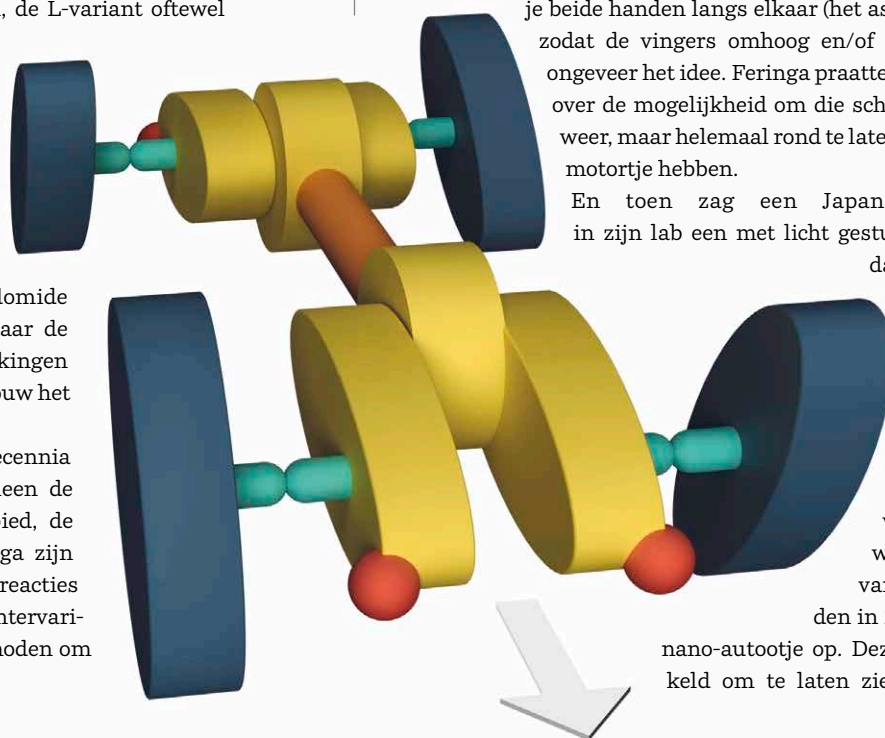
Tegelijkertijd werkte hij vanaf het begin van zijn hoogleraarschap aan een ander project: moleculaire schakelaars. Ook dit zijn chirale moleculen, die met een klein zetje (bijvoorbeeld met licht) in een andere stand gezet kunnen worden. Ze bestaan doorgaans uit twee vergelijkbare structuren, die met een soort asje aan elkaar zitten. Leg de duimen van je beide handen langs elkaar (het asje) en draai je handen zodat de vingers omhoog en/of omlaag staan, dat is ongeveer het idee. Feringa praatte in zijn groep wel eens over de mogelijkheid om die schakelaars niet heen en weer, maar helemaal rond te laten gaan. Dan zou je een motortje hebben.

En toen zag een Japanse gastonderzoeker in zijn lab een met licht gestuurd schakelmolecuul dat zich raar gedroeg.

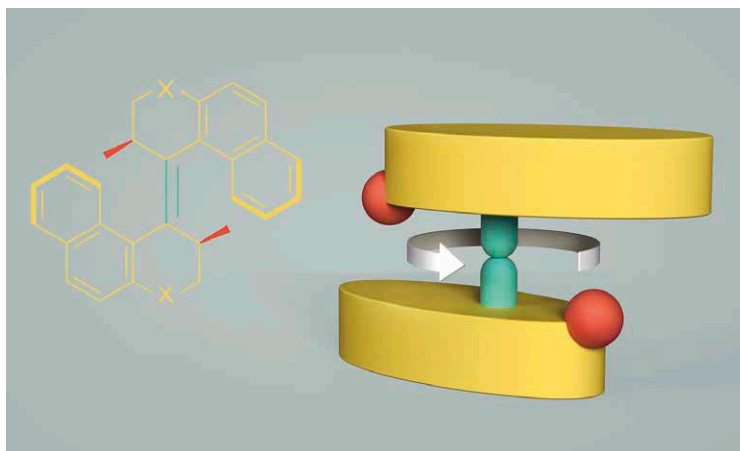
Bij nader onderzoek bleek dat het gedroomde motortje te zijn.

Het werd de eerste moleculaire motor die Feringa, in 1999, via *Nature* aan de wereld toonde. Vier van die motoren leverden in 2011 het nu iconische

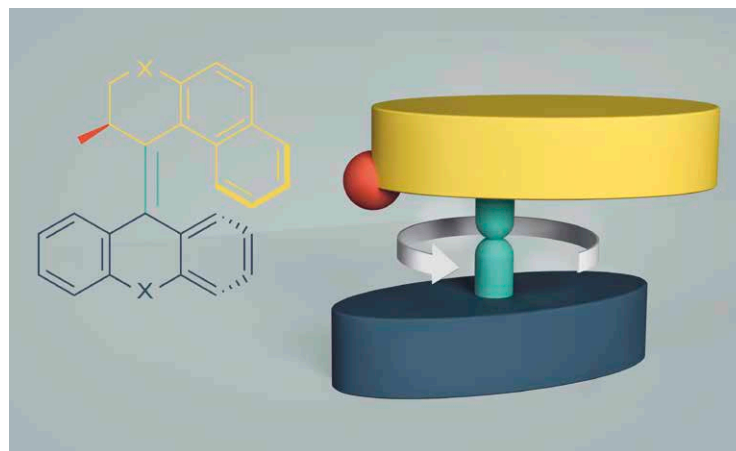
nano-autootje op. Deze was vooral ontwikkeld om te laten zien dat zijn motortjes



Schematische modellen van moleculaire motors



Eerste nanomotor, in 1999 in *Nature* gepubliceerd door Ben Feringa: twee identieke helften (geel) verbonden door een dubbele C=C binding (groen). Een zijketen (rood) zorgt ervoor dat de draaiing in 'e'en richting gaat.



Tweede generatie nanomotor: de bovenste helft (geel) draait op een generieke basis (blauw). Slechts één zijketen (rood) is nodig voor draaiing in één richting. Dit molecuul is het door licht aangedreven 'wiel' van Feringa's nano-ootje.

inderdaad iets kunnen verplaatsen. En in 2005 presenteerde Feringa een motortje dat niet loopt op energie uit licht, maar op chemische brandstof. In alle gevallen gaat het om een vergelijkbare structuur: een molecuul dat bestaat uit twee grote 'flappen' die verbonden zijn door een smal asje van twee koolstofmoleculen. De flappen zitten elkaar wat in de weg, maar als er een klein beetje energie aan de as wordt toegevoegd, schiet de ene flap langs de andere, een halve slag. Weer een beetje energie en ze schieten nogmaals langs elkaar, wat de rotatie compleet maakt.

Medicijnen

De motor was na de fosoramiditen Feringa's tweede internationale klapper. Katalyse en motoren kregen daarna steeds meer aandacht van hem, maar de schakelaars verdwenen niet uit zicht. Hij zette recent een schakelaar in een antibioticum zodat het met behulp van licht 'aan' of 'uit' te zetten was. Zo kun je het precies daar laten werken waar het nodig is, dat scheelt bijwerkingen. En er loopt vergelijkbaar onderzoek met anti-kankermedicijnen. Ondertussen werkt Feringa ook al een jaar of dertig samen met radiologen van het UMCG. Die zoeken steeds betere stoffen (*tracers*) om het binnenste van het lichaam – en vooral zieke plekken als tumoren – zichtbaar te maken. Meestal gaat het om organische verbindingen, dus de expertise van Feringa is er van harte welkom. Samen met twee collega's leidt hij het 'tracerlab' van het UMCG en de RUG.

*Het nano-ootje
is maar een van
de vele moleculen
die Feringa
maakte*

Concrete toepassing

De schakelaars, motoren en ook de katalysatoren en tracers zijn allemaal chirale moleculen. Waar de motoren nog wachten op een concrete toepassing, zijn de schakelaars al een stuk verder. Feringa verwerkt ze nu in

geneesmiddelen en tracers. De katalysatoren die hij heeft ontwikkeld, helpen de industrie om de juiste moleculen te maken, meestal ook op een schonere manier dan via klassieke chemische synthese.

Een bijzonder uitstapje is zijn onderzoek naar hoe het leven eigenlijk een voorkeur voor 'linkerhanden' heeft ontwikkeld. Als gezegd, chemische processen leveren doorgaans precies evenveel L- als R-vormen op. Ergens bij het ontstaan van het leven moet de voorkeur voor linkshandige moleculen zijn ontstaan. Maar hóe dat is gebeurd, is een van de grote raadsels in de wetenschap.

Eind november promoveerde Anne Schoonen onder Feringa's leiding – de eerste promotie sinds de toe-

kenning van de Nobelprijs. En zij heeft onderzocht of bepaalde reacties kunnen leiden tot een voorkeur voor een van beide 'handen'. Het gaf nog geen uitsluitsel. Maar mocht vervolgonderzoek wel een antwoord opleveren, dan zou Feringa zomaar nog een Nobelprijs kunnen krijgen. Je kunt een eind komen met een paar linkerhanden!