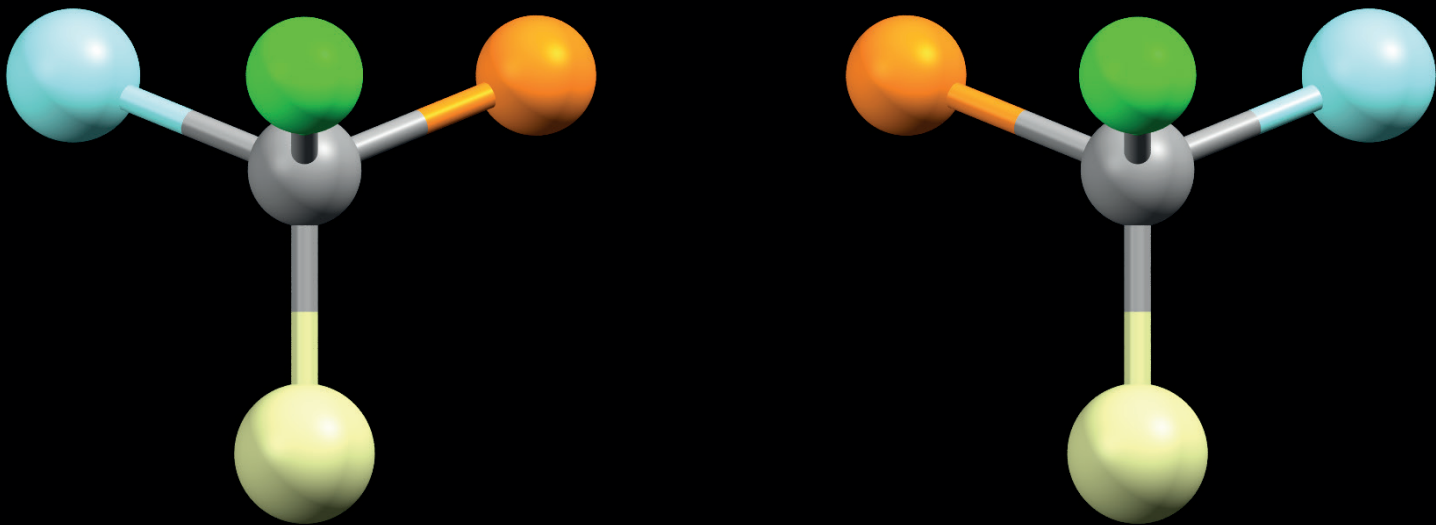


Linksom of rechtsom met kristallen



Figuur 1. Koolstof, het centrale atoom in dit schema, heeft typisch vier bindingen met oriëntaties zoals hier weergegeven. Als aan elke binding een andere groep van atomen zit (hier weergegeven door een atoom met een andere kleur), zijn er een linkshandige en een rechtshandige versie van deze groep mogelijk die elkaars spiegelbeeld zijn, maar die elkaar niet kunnen overlappen. Het centrale koolstofatoom is dan een zogenoemd chiraal centrum.

Complexe moleculen zijn vaak chiraal. Dat wil zeggen: ze komen in een links- en een rechtshandige vorm voor. Kristallisatie geeft diverse mogelijkheden om een mengsel van chirale moleculen te zuiveren of zelfs te converteren naar de gewenste chirale vorm. Een recent ontdekte en verrassende methode geeft zelfs 100% zuiverheid en 100% opbrengst.

Chiraliteit

Chiraliteit is een eigenschap die in veel takken van de wetenschap belangrijk is. Een object is chiraal als het verschilt van zijn spiegelbeeld. Handen en schroeven zijn goede voorbeelden (chiraliteit is vernoemd naar het Griekse woord voor hand). Ook moleculen kunnen chiraal zijn. De meest voorkomende manier is in organische verbindingen met een koolstofatoom met vier bindingen, zie figuur 1. Als die vier bindingen allemaal naar een verschillende groep of atoom gaan, is het bijbehorende molecuul verschillend van zijn spiegelbeeld en wordt het asymmetrische koolstofatoom een chiraal centrum genoemd. De twee spiegelbeeldmoleculen worden enantiomeren genoemd. Omdat alle fysische wetten spiegelsymmetrisch zijn, met uitzondering van de zwakke wisselwerking die op de schaal van moleculen verwaarloosbaar is, zullen de fysisch-chemische eigenschappen zoals smeltpunt en oplosbaarheid van de enantiomeren identiek zijn, ondanks het feit dat ze een verschillende structuur hebben.

Ondanks deze spiegelsymmetrie blijkt de levende natuur voor één type chiraliteit gekozen te hebben. Zo zijn (vrijwel) alle natuurlijke aminozuren linkshandig. Het onderscheid tussen links- of rechtshandig wordt gemaakt op grond van de draairichting van lineair gepolariseerd licht dat door een oplossing van deze moleculen schijnt. Louis Pasteur gebruikte dit in 1848 toen hij de moleculaire oorsprong van de chiraliteit in de natuur ontdekte: natuurlijk wijnsteenzuur is linkshandig. Als wijnsteenzuur gesynthetiseerd wordt, ontstaan links- en rechtshandige moleculen in gelijke hoeveelheden (een racemisch mengsel) en is er geen verandering van de draairichting. Het is nog steeds niet duidelijk of de 'keuze' van de natuur voor een specifieke chiraliteit gebaseerd is op toeval of een determi-

nistische oorsprong heeft. Op koolstof gebaseerd leven elders in het heelal heeft misschien de andere chiraliteit dan het leven op aarde.

Los van deze fundamentele vraag heeft de voorkeurschiraliteit van de natuur ook belangrijke praktische consequenties. Het menselijk lichaam is chiraal, niet alleen omdat het hart links zit, maar op biochemisch niveau, en reageert daarvoor verschillend op links- of rechtshandige moleculen. Van het molecuul limoneen ruikt de rechtshandige versie naar sinaasappels, de linkshandige naar terpentijn. Voor medicijnen geldt hetzelfde: de actieve stof is meestal chiraal en typisch heeft één van de enantiomeren de gewenste medicinale eigenschappen en is de ander niet actief of, veel ernstiger, schadelijk. Het is daarom belangrijk om chiraal zuivere medicijnen te maken. Als een farmaceutische stof onder normale omstandigheden wordt gesynthetiseerd, zullen echter beide enantiomeren in gelijke hoeveelheden ontstaan. Dan is chirale zuivering nodig, een proces dat resolutie wordt genoemd.

Resolutie

Chirale resolutie kan via diverse routes lopen [1], maar hier zullen we alleen methodes bespreken die van kristallen gebruikmaken. Typisch zal de kristallisatie van de betreffende moleculen vanuit een oplossing plaatsvinden. Chirale moleculen kunnen op twee manieren kristalliseren, zie figuur 2. Meestal blijkt het energetisch gunstig te zijn dat de links- en rechtshandige moleculen gemeenschappelijk een kristal vormen, een zogenoemd racemisch kristal. In slechts ongeveer 10% van de gevallen ontstaat een racemisch conglomeraat: de kristallen bestaan uit óf 100% rechtshandige óf 100% linkshandige moleculen. Dit wordt ook wel spontane resolutie genoemd. Pasteur onderzocht met wijnsteenzuur

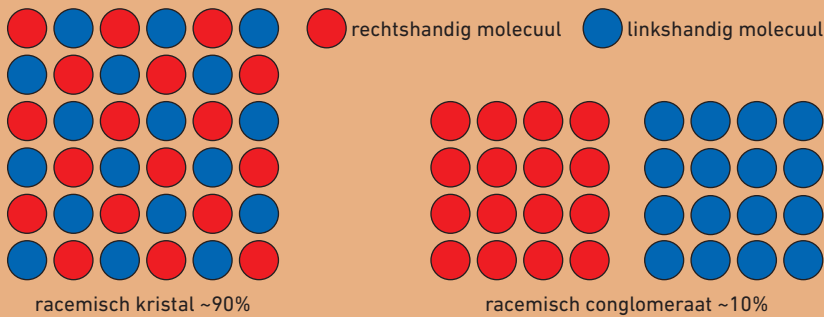


Hugo Meekes (1959) studeerde natuurkunde aan de RUN, waar hij ook promoveerde. Sindsdien is hij werkzaam als universitair docent aan dezelfde universiteit in het Institute for Molecules en Materials, waar hij onderzoek doet aan verschillende aspecten van kristalgroei. h.meekes@science.ru.nl

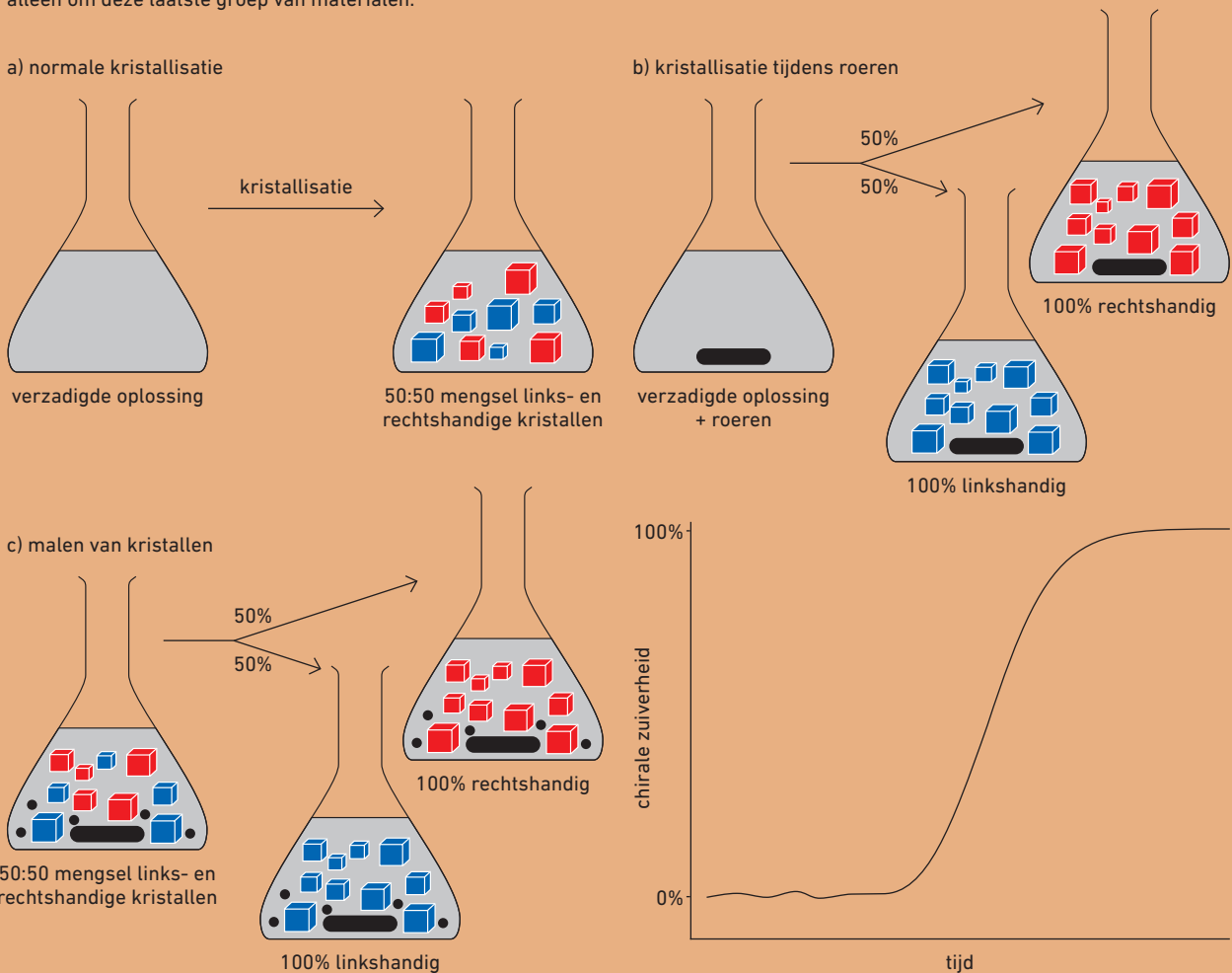


Elias Vlieg (1961) studeerde natuurkunde aan de RUG en promoveerde aan de UL aan onderzoek uitgevoerd op AMOLF. In 1998 werd hij hoogleraar Vaste Stof Chemie aan de RUN en richt zich op kristalgroei. Hij is tevens directeur van het Onderwijsinstituut voor Moleculaire Wetenschappen. e.vlieg@science.ru.nl

ONDERZOEK



Figuur 2. Mengsels van chirale moleculen kunnen (hoofdzakelijk) op twee manieren kristalliseren. In 90% van de gevallen blijken ze gemeenschappelijk een kristal te vormen, een zogenoemd racemisch kristal. In de overige 10% vormen de moleculen chiraal zuivere kristallen; dit wordt een racemisch conglomeraat genoemd. In dit artikel gaat het alleen om deze laatste groep van materialen.



Figuur 3. Drie variaties van experimenten met chirale kristallen, onder racemisatie condities, dat wil zeggen linkshandige en rechtshandige moleculen kunnen in de oplossing in elkaar worden omgezet. a) Tijdens normale kristallisatie worden de links- en rechtshandige kristallen in gelijke hoeveelheden gevormd. b) Door te roeren is het mogelijk om alle kristallen te laten ontstaan uit het allereerst gevormde kristal, dat óf links- óf rechtshandig is. c) Cristobal Viedma ontdekte dat het mogelijk is om met een mengsel van links- en rechtshandige kristallen te beginnen en dan door krachtig roeren en vermalen alle kristallen om te zetten naar één chiraliteit.

Figuur 4. Het typische verloop van de chirale zuiverheid tijdens het Viedma-deracemisatieproces. Aanvankelijk blijft de samenstelling van de kristallen dicht in de buurt van een racemisch mengsel, maar na een voldoende sterke fluctuatie neemt de zuiverheid exponentieel toe en converteert alle vast stof naar één chirale vorm. De tijdschaal van het proces is dagen.

een systeem met conglomeraatgedrag. In dit geval was er een subtiel verschil in de macroscopische vorm van de kristallen, die elkaars spiegelbeeld vormen, en kon hij met een pincet en microscoop de twee soorten scheiden: het eerste voorbeeld van resolutie. Via deze route is de maximale opbrengst 50%, want slechts de helft van de moleculen heeft de gewenste chiraliteit.

Deracemisatie

In principe is een hogere opbrengst mogelijk als er een manier is om het ongewenste enantiomeer om te zetten in zijn spiegelbeeld. Dit is zeker lang niet altijd mogelijk, maar met behulp van een katalysator blijkt het toch vaak mogelijk om condities te vinden waarin chirale moleculen in een oplossing van chiraliteit kunnen wisselen, een proces dat racemisatie wordt genoemd. Deze racemisatie is, enigszins paradoxaal, noodzakelijk voor de totale omzetting van alle moleculen in een specifieke chirale vorm, een proces dat deracemisatie wordt genoemd.

We gaan in het vervolg uit van specifieke omstandigheden waarin (1) de moleculen als conglomeraat kristalliseren en (2) racemisatie in oplossing plaatsvindt. Er is in 2005 door de Spaanse geoloog Cristobal Viedma door toeval een heel bijzondere deracemisatieroute ontdekt [2], maar om dit uit te leggen beginnen we met eenvoudige kristallisatie, zie figuur 3a. Om kristallen te maken van moleculen in een oplossing, moet deze oplossing oververzadigd gemaakt worden. Dit kan bijvoorbeeld door indampen of door het verlagen van de temperatuur. Als dit gewoon in een bekerglas of erlenmeyer wordt gedaan, zullen er veel kristallen worden gevormd waarvan de helft linkshandig en de andere helft rechtshandig is. Als de kristallen worden geoogst via filtratie, is de chirale zuiverheid 0%. (Eventueel zou via de pincetmethode van Pasteur toch nog resolutie gerealiseerd kunnen worden.)

Er is, vrij eenvoudig, een veel interessanter kristallisatieproces mogelijk, zie figuur 3b. De vorming van een kristal gaat altijd via kiemvorming en dat is meestal een lastige stap. Tijdens

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR KRISTALGROEI VIJFTIG JAAR

“In de laatste jaren is er een groeiende belangstelling waar te nemen voor fundamenteel en toegepast onderzoek op het gebied van de kristalgroei. Een aantal personen in Nederland, werkzaam op dit gebied heeft de behoefte gevoeld aan meer informatie omtrent elkaars werkzaamheden en is daardoor gekomen tot de oprichting van een ‘Contactgroep voor kristalgroei.’”

Met deze woorden deed de Nederlandse kristalgroei-gemeenschap voor het eerst van zich spreken in 1970 in het *NTvN*. Hoewel kristallen al millennia lang de aandacht van de mens hadden getrokken, en het wetenschappelijk onderzoek aan kristallen al enkele eeuwen bestond, was het onderzoek aan de nucleatie en groei van kristallen een vakgebied van slechts enkele decennia oud.

Toepassingen van éénkristallen in de radiocommunicatie en halfgeleidertechnologie vanaf de jaren 1940 resulteerden in een toename van het onderzoek naar de kunstmatige groei van materialen als kwarts, germanium en silicium. In deze tijd was er een beter begrip van kristalstructuren ontstaan door ontwikkelingen op het gebied van röntgendiffractie en elektronenmicroscopie.

Een kleine twintig jaar later had het onderzoeksterrein, mede door de toegenomen mogelijkheden tot theoretische modelvorming met behulp van computersimulaties, zich ontwikkeld tot een zelfstandig vakgebied naast de kristallografie. In 1972 is de Nederlandse Vereniging voor Kristalgroei opgericht, als sectie van de NNV en de KNCV. Na vijftig jaar is de vereniging nog steeds een podium voor uitwisseling van ideeën en discussies op het gebied van kristalgroei en kristallisatie in brede zin. Ter gelegenheid van dit jubileum staan er in dit nummer en een later nummer dit jaar twee artikelen die de tegenwoordige aandachtsgebieden op het gebied van kristalgroei illustreren.

Hans te Nijenhuis, Nederlandse vereniging voor kristalgroei (NVKG / DACG)

de kristallisatie is er natuurlijk altijd één kristal dat als eerste, via primaire kiemvorming, ontstaat en dat kristal is dan óf linkshandig óf rechtshandig. Door de kristallisatie langzaam te laten verlopen, zodanig dat er niet meteen meerdere primaire kiemen met beide chiraliteiten vormen, kan het eerste kristal als bron dienen van zogenoemde secundaire kiemen: afgebroken stukjes die verder kunnen uitgroeien en ook weer de bron van nieuwe kiemen kunnen zijn. Dit proces kan worden gestimuleerd door flink in de oplossing te roeren, zodat het eerste kristal botst met de wanden en de roerstaaf. Op deze manier kunnen alle kristallen dezelfde chiraliteit hebben en is een opbrengst en zuiverheid van 100% mogelijk. Dit kan dankzij de racemisatie in de oplossing, want anders zou de oververzadiging van de niet-gekristalliseerde enantiomeer uiteindelijk zo hoog worden dat ook deze vorm uitkristalliseert.

Dit proces wordt totale spontane resolutie genoemd. In de helft van de gevallen zal het eindresultaat linkshandig zijn en in de andere helft rechtshandig,

zodat bij herhaling van de experimenten geen symmetriebreking optreedt. Het proces is overigens wel te sturen door niet de spontane vorming van een kiemkristal af te wachten, maar door een of meer entkristallen van de gewenste chiraliteit van tevoren toe te voegen. Spontane resolutie verloopt niet altijd perfect: tijdens het proces kan soms toch de andere enantiomeer ontstaan, en zal het eindproduct een chirale zuiverheid hebben die tussen 0 en 100% ligt.

Ten slotte bespreken we de methode van Viedma, zie figuur 3c. Hier beginnen we met een racemische slurry van links- en rechtshandige kristallen in een verzadigde oplossing (het eindpunt van figuur 3a), dat vervolgens langdurig en krachtig wordt geroerd zodanig dat de kristallen worden vermalen tot een fijn poeder. Het vermalen wordt gestimuleerd door het toevoegen van glasparels. Na verloop van tijd blijkt, zeer verrassend, dat alle kristallen zich omvormen tot één chirale variant, waarbij bij herhaling van de experimenten de helft van de gevallen linkshandig eindigt en de ander

helpt rechtshandig. De oplossing is in dit eindstadium racemisch vanwege de aanwezigheid van de katalysator. Deze omzetting is onverwacht: hoe kan een mengsel van kristallen zich zo spontaan omzetten tot één draairichting? Aanvankelijk werd het experiment van Viedma daarom met ongeloof ontvangen, maar door reproductie en andere voorbeelden bleek dit wel degelijk een werkende deracemisatie-route te zijn. Het oorspronkelijke experiment van Viedma betrof overigens de stof NaClO_3 die chiraal is in oplossing, maar wel links- of rechtsdraaiende kristallen geeft. In dat geval is er geen katalysator nodig voor de racemisatie, in tegenstelling tot de situatie bij chirale moleculen [3].

Mechanisme

Inmiddels is er een model gevonden dat het Viedmaproces goed beschrijft en dat gebaseerd is op vier essentiële elementen:

1. *Racemisatie* van de chirale moleculen. Alleen op deze manier kunnen de moleculen van de ongewenste chiraliteit naar de gewenste variant worden omgezet.
2. *Ostwaldrijping*. Dit is een bekend fenomeen uit de kristalgroei: vanwege hun relatief gunstige oppervlakte-energie groeien grote kristallen ten koste van kleine. Theoretisch evolueert een mengsel van kristallen uiterst langzaam naar het eindresultaat van één enkel en dus chiraal zuiver kristal, en dit is een mogelijk mechanisme voor de chirale selectie bij de vorming van leven op aarde.
3. *Malen*. Door het roeren en de glasparels worden met name de grote kristallen weer vermalen tot kleinere. In combinatie met Ostwaldrijping ontstaat zo een dynamisch evenwicht met een specifieke verdeling van de kristal grootte met veel uitwisseling van materiaal.
4. *Groei via clusters*. Vaak wordt bij kristalgroei uitgegaan van groei per molecuul, maar voor een beschrijving van het Viedma-deracemisatieproces blijkt het essentieel te zijn dat kleine clusters kunnen worden

opgenomen door grotere kristallen met dezelfde chiraliteit. Dit proces geeft een positieve terugkoppeling: zodra er van één chiraliteit een meerderheid is, is de kans op het inbouwen van clusters met deze chiraliteit groter en lossen deze dus minder op, waarmee de betreffende moleculen niet langer zullen racemiseren.

De combinatie van deze vier processen beschrijft het experimenteel gevonden gedrag: bij de start met een racemische samenstelling duurt het heel lang (dagen) voordat er een voldoende grote fluctuatie optreedt die het proces een specifieke kant opstuurt. Daarna, dankzij de positieve terugkoppeling, gaat het steeds sneller en neemt de zuiverheid exponentieel toe, zie figuur 4. Zonder sturing geeft het Viedmaproces een willekeurig eindresultaat (de richting van het roeren blijkt geen rol te spelen), maar via diverse routes kan het eindresultaat gecontroleerd worden, onder andere door het toevoegen van chirale additieven of, het eenvoudigst, het starten met een samenstelling die verrijkt is in de gewenste chiraliteit.

Toepassing

Het Viedmaproces is een robuuste methode om volledig chiraal zuivere verbindingen te verkrijgen via kristallisatie met hoge opbrengst [4]. Toch wordt het (nog) niet commercieel toegepast, onder andere vanwege de beperkende eisen dat de moleculen zowel racemiseerbaar moeten zijn als ook als conglomeraat moeten kristalliseren. Hier wordt nog veel onderzoek naar gedaan en het lijkt erop dat met voldoende inspanning er vaak variaties van het beoogde molecuul te vinden zijn die wel aan de eisen voldoen en in een vervolgstap kunnen worden omgezet in het eindproduct. Dit is recentelijk gedemonstreerd voor een malariamedicijn [5].

De methode wordt aantrekkelijker als hij sneller gaat. Er is inmiddels een variatie op het Viedmaproces gevonden die het malen vervangt door cycli van oplossen en groei door temperatuurvariatie [6]. Dat gaat circa vier keer

sneller dan de Viedmaroute.

De commercieel meest gebruikte zuiveringsmethode, diastereomere resolutie, gebruikt ook kristallen. In dit proces wordt een chiraal zuivere verbinding toegevoegd die met zowel het links- als het rechtshandige molecuul een kristal kan vormen. Deze kristallen zijn dus niet spiegelsymmetrisch en kunnen via fysisch-chemische routes gescheiden worden. Het Viedmaproces en variaties daarop hebben ten opzichte hiervan het voordeel van een hogere zuiverheid en opbrengst. Het is daarom te verwachten dat voor nieuwe verbindingen ook het Viedmaproces als route vergeleken gaat worden met de gebruikelijke diastereomere route en voor diverse gevallen gunstiger zal zijn.

Conclusie

De allereerste chirale scheiding door Louis Pasteur maakte gebruik van kristallen en dit geldt ook voor de commercieel meest gebruikte resolutiemethoden. Het is bijzonder dat er ook na meer dan 150 jaar onderzoek nog verrassende en veelbelovende nieuwe routes worden gevonden voor chirale zuivering. De twee deracemisatiemethodes, Viedma-ripening en het gebruik van temperatuurcycli, zijn in die zin meer dan veelbelovend, namelijk robuust, met een 100% opbrengst en 100% chirale zuiverheid.

REFERENTIES

- 1 H. Lorenz en A. Seidel-Morgenstern, *Processes to separate enantiomers*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** 1218 (2014).
- 2 C. Viedma, *Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling*, *Phys. Rev. Lett.* **94** 065504 (2005).
- 3 W.L. Noorduin, T. Izumi, A. Millemaggi, M. Leeman, H. Meekes, W.J.P. van Enkevort, R.M. Kellogg, B. Kaptein, E. Vlieg en D.G. Blackmond, *Emergence of a single solid chiral state from a nearly racemic amino acid derivative*, *J. Am. Chem. Soc.* **130** 1158 (2008).
- 4 L.-C. Söğütöglü, R. Steendam, H. Meekes, E. Vlieg en F. Rutjes, *Viedma ripening: A reliable method to reach single chirality*, *Chem. Soc. Rev.* **44** 6723 (2015).
- 5 A.H.J. Engwerda, R. Maassen, P. Tinnemans, H. Meekes, F.P.J.T. Rutjes en E. Vlieg, *Attrition-enhanced deracemization of the antimalarial drug Mefloquine*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** 1670 (2019).
- 6 K. Suwannasang, A.E. Flood, C. Rougeot en G. Coquerel, *Using Programmed Heating-Cooling Cycles with Racemization in Solution for Complete Symmetry Breaking of a Conglomerate Forming System*, *Cryst. Growth Des.* **13** 3498 (2013).