

De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 3

De ontwikkeling van de chemie
van 1945 tot het begin van de jaren tachtig

Redactie:
Ernst Homburg en Lodewijk Palm

Uitgegeven door Delft University Press in 2004
(Copyright 2004 by Delft University Press)

Met toestemming van IOS Press, Amsterdam
op de KNCV/CHG website geplaatst

Chemie in meervoud

Hoofdstuk 14

W. Nico Speckamp
Organische synthese: explosieve expansie

(Oorspronkelijke pagina's: 257-266. Noten: 371-373)

14. Organische synthese: explosieve expansie

*W. Nico Speckamp**

In de jaren 1945-1980 heeft de organische synthese wereldwijd een exponentiële groei te zien gegeven. Voortbouwend op de onmisbare conceptuele fundamenteen gelegd in een eerdere periode van ongeveer honderd jaar werden nieuwe ontwikkelingen steeds sneller herkenbaar. Omdat ook binnen deze beperkte tijdsperiode de groeicurve niet geleidelijk verliep, zou een onderverdeling in ruwweg drie decennia in dit overzicht op zijn plaats zijn. Naar analogie met een op toeren te brengen machine is dan de periode 1945-1960 als eerste, de periode 1960-1970 als tweede en de laatste periode als derde versnelling te duiden. Een illustratie van deze schoksgewijze progressie vormt het aantal literatuurreferenties naar het deelgebied van de totaalsynthese van natuurstoffen. Waren het eerst ongeveer 40 en daarna circa 200, in de derde periode zijn 650 verwijzingen naar originele meerstapssynthesen in een representatief naslagwerk opgenomen.¹

Het economisch-maatschappelijke herstel in de jaren vijftig heeft uiteraard een gunstige uitwerking gehad op de vooruitgang in de organische synthese. Toch is het vooral het samenspel van een aantal subdisciplines geweest, dat gezorgd heeft voor de snelle ontplooiing van de synthese strategie. Door de introductie van nieuwe methoden en de verbetering van bestaande technieken alsmede de toepassingen hiervan in de gerichte synthese van speciale doelmoleculen, waaronder natuurstoffen, geneesmiddelen en moleculen met een ongewone structuur, kreeg het vakgebied een bijzondere uitstraling. Daarnaast vormde het toenemende inzicht in de ruimtelijke structuur van biologisch belangrijke bouwstoffen eveneens een versnellende factor.

HET BEGIN VAN DE ORGANISCHE SYNTHESE IN NEDERLAND

In de jaren vijftig vond een verandering plaats in de traditionele indeling van de scheikunde in Nederland. Tot dan bestond er geen specifiek kader voor de organische synthese, hoewel in het werk van de hoogleraren H.J. Backer (diazoverbindingen), J.P. Wibaut (heterocycli en alkaloiden), F. Kögl (natuurstoffen) en P.E. Verkade (triglyceriden) elementen hiervan aanwezig waren.² Met de uitbreiding van het aantal leerstoelen en de benoemingen van jongere opvolgers nam het aandeel van

* Bij het schrijven van dit hoofdstuk is dankbaar gebruik gemaakt van de door M.B. Groen (Organon) geschreven voorstudie: 'De chemische research van NV Organon (1945-1980)', september 1998.

de organische synthese in de scheikunde snel toe.³ Belangrijke inspiratiebronnen werden gevonden in de prestaties van buitenlandse onderzoekers, zoals de elegante meerstapssynthesen van natuurstoffen door R.B. Woodward,⁴ de opheldering van vele nieuwe structuren en de snelle groei van het aantal synthetische methoden. Toch waren het industriële chemici in ons land die rond de jaren vijftig voor het eerst complexe natuurstoffen via gerichte synthese bereid hebben. Naast de vitamine A-synthese van J.F. Arens en D.A. van Dorp waren het vooral de partiële synthese van cortison uit desoxycholzuur van S.A. Szpilfogel en Van Dorp – later geoptimaliseerd tot 23 stappen in een rendement van circa 25% (94% per stap!) – en de totaalsynthese van aldosteron door Szpilfogel, alle processen ontwikkeld bij Organon, die de eerste prestaties van formaat vormden in dit vakgebied.⁵ Ook de industriële synthese van vitamine A door H.O. Huisman (Philips-Duphar) moet hierbij worden genoemd.⁶

Aan de universiteiten waren het de benoemingen van de hoogleraren Arens in Groningen (1953), E. Havinga te Leiden (1946), H.J. den Hertog in Wageningen (1949), F.L.J. Sixma en Huisman aan de Universiteit van Amsterdam (1956) en de lectoren J. Strating in Groningen en H.C. Beyerman te Delft, die in de jaren vijftig de aanzet vormden tot de opmars van de organische synthese. Vooral Arens, met zijn wereldwijd bekende werk over acetyleenethers, en Huisman, welke laatste onder andere geïnspireerd was door de rol van steroïden en afgeleide derivaten in fysiologische processen (de pil als aanjager!), behoorden tot de eerste generatie chemici bij wie de organische



Figuur 14.1: De in 1959 geopende nieuwe confectioneerafdeling van Organon. Verschillende van de synthetisch-organisch chemici van het eerste uur onderhielden nauwe contacten met de farmaceutische industrie. De Leidse hoogleraar E. Havinga werkte samen met Philips-Duphar, evenals H.O. Huisman, die zijn loopbaan als researchchemicus bij Duphar begon en later hoogleraar in Amsterdam werd. J.F. Arens begon zijn carrière bij Organon en bleef daarna, toen hij hoogleraar in Groningen en vervolgens Utrecht was, adviseur van dat bedrijf.

synthese als hoofdbestanddeel van het onderzoek gold. In het werk van andere onderzoekers zoals Backer met de praktische bereiding van diazomethaan en Havinga met het vitamine D-onderzoek en de peptidebereiding zijn eveneens synthese-elementen terug te vinden die internationaal aandacht trokken.⁷ Het daadwerkelijk op gang komen van het vakgebied organische synthese in Nederland wordt nog aardig geïllustreerd door de organisatie van het eerste internationale symposium over ‘Nieuwe methodes in de synthetische organische chemie’ in 1962 te Wageningen.

De ontwikkelingen in de jaren 1945-1980 hebben geleid tot de snelle structurering van het vakgebied. In de jaren vijftig waren het vooral incidentele vorderingen in de synthese-elementen bevattende organisch-chemische discipline, zoals in het onderzoek van Wibaut en Den Hertog in Amsterdam en het al eerder genoemde werk van Arens in Groningen. Begin jaren zestig begon de organische synthese als zelfstandige onderzoeksrichting duidelijk herkenbaar te worden hetgeen ook afgeleid kan worden uit de toename van het aantal beoefenaren (vgl. tabel 14.1). Over de indeling in subdisciplines in de tabel kan alvast worden opgemerkt dat de inspiratiebronnen voor de synthese-onderzoeker – evenals in de andere exacte wetenschappen – zowel uit de natuur als uit een menselijk streven naar perfectie en het doorbreken van bestaande grenzen voortkwamen. Een vollediger overzicht van een sterk groeiend onderzoeksgebied wordt bereikt door opdeling in kleinere kaders. Een bijkomend voordeel hiervan is een snellere herkenning van nieuwere thema's en de eventuele aansluiting op recente ontwikkelingen in verwante (bijvoorbeeld moleculair-biologische) gebieden. De schematische indeling is uiterst nuttig doch komt meestal áchteraf tot stand wanneer de financiering van het onderzoek een steeds grotere rol gaat spelen en de beoordeling van onderzoeksvorstellen vóóraf plaats heeft. De grote uitbreiding van de organische synthese vond plaats in de jaren zeventig, in welke periode eveneens de financiering via de tweede geldstroom gestructureerd werd. Hiertoe werd medio 1973 een Werkgemeenschap voor Organische Synthese opgericht binnen de Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland (SON), die vanaf 1974 ging functioneren.⁸ Het planmatig opbouwen of transformeren van organische moleculen werd daarbij als de primaire doelstelling van de organische synthese aangemerkt. Als voornaamste leidraad gold hierbij het beheersen van de reactiviteit van organische verbindingen, zoveel mogelijk gebaseerd op begrip en inzicht in dienst van de synthese.

Binnen het kader van deze doelstelling zijn een aantal deelaspecten A tot en met E te onderscheiden (tabel 14.1), waarbij bedacht moet worden dat de grenzen tussen de gebieden dikwijls onscherp zijn en dat het label van sommige typen onderzoek in meerdere gebieden geplaatst kan worden. Uit de tabel volgt direct dat naar analogie met de in de inleiding gegeven versnellingsvergelijking ook in ons land in de jaren zeventig de kenmerkende uitbreiding van het vakgebied heeft plaatsgevonden.

ORGANISCHE SYNTHESE: HET VEELKLEURIG PALET

De navolgende aspecten van het vakgebied uit de periode 1945-1980 zijn als grondslagen voor dit overzicht gebruikt naar analogie met de in de SON-werkgemeenschap gehanteerde indeling:

- A. Synthese van natuurstoffen en structurele analoga.
- B. Gerichte synthese en eigenschappen van specifieke doelmoleculen.
- C. Ontwikkeling van synthesesmethoden en reactiviteit van nieuwe functionele groepen.
- D. Biomoleculaire synthese.
- E. Reactiviteit en synthese van heteroatoom-bevattende verbindingen, waaronder hetero-aromaten.

Tabel 14.1: *Overzicht activiteiten organische synthese in de periode 1945-1980*

<i>Periode</i>	<i>Gebied A: natuurstoffen</i>	<i>Gebied B: doelmoleculen</i>	<i>Gebied C: synthese- methoden en reactiviteit</i>	<i>Gebied D: biomoleculaire synthese</i>	<i>Gebied E: hetero- verbindingen</i>
1945- 1960	Havinga Huisman		Arens		Den Hertog
1960- 1970	Havinga Huisman/ Speckamp Beyerman/ Maat Nivard/ Tesser	Wijnberg Speckamp Bickelhaupt Strating	Arens/ Bos/ Brandsma Wijnberg Strating Pandit Beyerman	Pandit	Den Hertog/ Van der Plas Strating/ Zwanenburg Wijnberg Bickelhaupt
1970- 1980	Huisman Pandit Speckamp Bickelhaupt/ Van der Baan Beyerman Ottenheijm Zwanenburg De Groot Van de Boom	Wijnberg Speckamp Bickelhaupt Zwanenburg/ Klunder Reinhoudt	Van Leusen Wijnberg Kellogg Reinhoudt Nivard/ Scheeren Zwanenburg Arens/ Bos/ Vermeer Brandsma Van de Gen Pandit Speckamp Beyerman	Pandit/ Koomen Kellogg Van de Boom Vliegthart	Den Hertog Van der Plas Kellogg Van Leusen Zwanenburg Brandsma Bickelhaupt

Een overzicht van de markante prestaties in dit vakgebied wordt aan de hand van deze indeling gegeven. Hieruit zal blijken dat naar algemeen aanvaarde maatstaven gemeten de organische synthese in Nederland in relatief korte tijd een hoog wetenschappelijk niveau heeft bereikt en aldus internationaal een uitstekende reputatie heeft verworven. Deze is ook volgens de nu gangbare criteria als citatiescores en andere kwaliteitsparameters in de hierop volgende jaren na 1980 volledig behouden gebleven.⁹

A. Natuurstofsynthese

De structuur en de synthese van moleculen die levensprocessen beïnvloeden, hebben de wetenschappelijke onderzoeker vanaf het begin van de chemie en derhalve ook in de hier besproken periode gefascineerd. Met als startpunt het werk in de laboratoria van Organon en Philips-Duphar voor de industriële bereiding van vitaminen en hormonen, groeide deze activiteit in de jaren vijftig snel uit tot een volwaardige onderzoeksrichting. De prestaties in het vitamine A-onderzoek stimuleerden niet alleen de keuze voor andere bioactieve moleculen maar bevorderden eveneens de interesse in de routes waarlangs deze moleculen bereid konden worden. Zo vormde de toepassing van acetyleenethers door Arens in de synthese van vitamine A de basis voor een langjarige studie naar de eigenschappen en toepassingsmogelijkheden van acetyleenverbindingen in de organische synthese.¹⁰

Ook met vitamine A als achtergrond werden door Huisman fosforyliden onderzocht in de synthese van analoga van dit vitamine. Qua internationale uitstraling bleek de synthese van heterocyclische steroïden een zeer gelukkige greep.¹¹ Via condensaties van enaminen en 4+2 cycloaddities van iminen konden aza-steroïden verkregen worden. Belangrijker nog was de adaptatie van een tezelfdertijd door I.V. Torgov ontwikkelde synthese van het natuurlijke oestron welke leidde tot de eerste synthese van het 6-aza-oestron (1963) en later nog van andere 6-heterosteroïden. Zoals al opgemerkt gaf de wereldwijde belangstelling voor hormonale anticonceptiva dit onderzoek een speciaal kader. Later werd ook de synthese van andere natuurstofanaloga bewerkt, waaronder prostaglandinen.¹² Ook op het gebied van de alkaloidsynthese werden de eerste resultaten verkregen. Aan de synthese van diterpeenalkaloïden werd door F. Bickelhaupt en J.L. van der Baan intensief gewerkt, terwijl de synthese van het antibioticum malonomycine kon worden afgerond.¹³ Een langjarige studie betreffende de synthese van indoolalkaloïden door Beyerman en L. Maat resulteerde in een van de beste syntheses ter wereld van het opiumalkaloïd morfine.¹⁴ Daarnaast werd uit het aminozuur L-histidine het (+)-pilocarpine op een stereoselectieve wijze bereid en de scheiding van de vier isomeren van cocaïne uitgevoerd.

De moleculaire analogie tussen azasteroïden en alkaloïden leidde tot toepassingen van de N-acyliminium methode (vgl ook sectie C) in de synthese van pyrrolidine-(mesembrine, maritidine), indolizidine-(eleaokanine C) en piperidine-alkaloïden door W.N. Speckamp. In deze laatste groep vormde de stereochemisch unieke eenstapssynthese van het spirocyclische perhydrohistrionicotoxine een internationale blikvanger.¹⁵ Deze methode vormde eveneens de basis voor andere syntheses van azasteroïden, zoals het 13-azaoestron, en kon zelfs worden uitgebreid tot aza-thiasteroïden. Een tweede hoogtepunt in het gebied van de alkaloidsynthese vormde de synthese van het vindorosine behorend tot de fysiologisch belangrijke klasse van de Vinca-alkaloïden. In dit werk werd de N-acyliminium-methode gecombineerd met een nieuw ontwikkelde en stereochemisch gecontroleerde 1,5-elektrocyclisatie van aromatische iminen.

Door fermentatie kunnen uit micro-organismen biologisch actieve producten verkregen worden en de synthese hiervan vormt dikwijls een aparte uitdaging. Dit type synthese werd in de tweede helft van de jaren zeventig door H.C.J. Ottenheijm uitgevoerd met gliotoxine-analoga en het sparsomycine als verbindingen met anti-tumor activiteit.¹⁶

Ook op andere gebieden werd belangrijk onderzoek verricht zoals onder anderen door B. Zwanenburg met de synthese van het macrolide pyrenoforine (vgl. sectie C)¹⁷ en door Æ. de Groot met de insect-antifeedant-terpenen.

De synthese van eiwitten werd in verschillende laboratoria uitgevoerd. Al vanaf 1939 onderzocht Havinga de invloed van veranderingen in het aminozuur op de fysiologische activiteit van het polypeptide of proteïne.¹⁸ Het angiotensine-II en later het ribonuclease vormden twee onderwerpen waaraan in samenwerking met C. Schattenkerk onderzoek werd verricht door semisyntese met bestaande of door eigen praktisch werk verkregen fragmenten (onder andere via de 'Merrifield solid-phase'-techniek). Inhoudelijk hoort dit onderzoek in deze sectie thuis, het zou echter ook in sectie D besproken kunnen worden evenals het hierna genoemde werk. In Nijmegen werkten R.J.F. Nivard en G.I. Tesser eveneens aan de synthese van peptiden,¹⁹ terwijl Beyerman de 'Merrifield solid-phase'-methode wist te verbeteren en onder andere oxytocine en calcitonine, een polypeptide bestaande uit 32 aminozuren, synthetiseerde.²⁰ Andere natuurstoffen zoals oligosacchariden en nucleïnezuren en/of derivaten zullen in sectie D worden besproken.

B. De synthese van doelmoleculen

De snelle progressie in de organische synthese is buitengewoon goed zichtbaar in de veelheid van

activiteiten en de keuze van de onderwerpen in het gebied van de gerichte synthese van 'doelmoleculen'. Hoewel ook in andere landen een gestaag stijgende belangstelling valt te constateren in de synthese van moleculen die een antwoord konden geven op theoretische of praktische vraagstellingen betreffende de stereochemie rondom het koolstofatoom en/of de invloed van veranderingen in bindingslengte, is de vooruitgang in Nederland bijna spectaculair te noemen. Een dergelijke ontwikkeling is geen autonoom proces, en vaak zijn er sturende factoren aan te wijzen. Een van deze factoren was ongetwijfeld de komst van H. Wijnberg naar Groningen. Door zijn vermogen om al aanwezige expertise te bundelen en op Amerikaans-competitieve wijze in te zetten bij de studie van toen nog niet herkende, soms triviaal aandoende vraagstellingen, zijn indrukwekkende resultaten behaald.²¹ Voorbeelden hiervan zijn de synthese van enantiomeerzuivere vertakte alkanen en chirale heterohelienen, beide gebaseerd op de Groningse expertise in de chemie van zwavelverbindingen.²² Een andere studie betrof de eigenschappen van een sterisch gehinderd alkeen waarvoor het door W.J. Geluk en J.G. Korsloot van Philips-Duphar gesynthetiseerde adamantylideenadamantaan een bij uitstek geschikte uitgangsstof was. Addities aan de C=C-binding leidden tot stabiele halonium-intermediaren, terwijl vanuit een chiraal 1,2-dioxetaan-derivaat de circulaire polarisatie van chemoluminescentie kon worden aangetoond.²³ De industriële belangstelling voor het adamantaan berustte op de anti-influenza activiteit van het adamantylamine. Hierdoor geïnspireerd slaagde Speckamp erin een korte en efficiënte synthese van het 1-aza-adamantaan en talloze afgeleiden te ontwikkelen waarvoor binnen en buiten onze grenzen in fysisch-chemische studies veel belangstelling bleek te bestaan.²⁴

Rond de jaren zeventig werd wereldwijd veel onderzoek verricht naar de synthese en eigenschappen van koolstofverbindingen waarin door vergroting of verkleining van de normale valentiehoeken veranderingen in de bindingsenergie werden bewerkstelligd en daardoor min of meer gespannen moleculen ontstonden. Naast een esthetische component vormde de bestudering van de fysisch-chemische parameters zoals de energie-inhoud en de reactiviteit van de C-C-binding of een functionele groep de voornaamste drijfveer voor dit onderzoek. Zo werd het spiro[3,3]heptaandicarbonzuur als bariumzout gesynthetiseerd door Wijnberg, met een hoek van maar liefst 127,6E voor de sp³ koolstof als hoogst bekende waarde voor dit type C-atoom.²⁵ Eigenschappen van valentie-isomeren van benzeen werden door Bickelhaupt bestudeerd in verschillende gespannen ringsystemen waaronder gebrugde bicyclopropenyl-derivaten en Dewarbenzenen waarin de zes CH-groepen in het (CH)₆ topologisch op verschillende manieren met elkaar verbonden zijn, hetgeen met een hoge graad van spanning gepaard gaat. Hieruit kunnen fascinerende gegevens verkregen worden over het wezen van het begrip 'aromaticiteit' dat in de organische chemie een centrale rol speelt.²⁶

Een andere klasse van gespannen verbindingen, de kubanen, werd door Zwanenburg en A.J.H. Klunder uitgebreid onderzocht, met als vertegenwoordigers het homokubaan, het basketaan en het homokuneaan. De synthese van deze stofklassen gebeurt volgens de methode van Eaton vanuit cyclopentanon met een 4+2 cycloadditie en een fotochemische ringsluiting als sleutelstappen. Door het 'aftasten' van deze systemen kan inzicht verkregen worden in het verband tussen reactiviteit en kooispanning.²⁷

Ook vanuit het perspectief van mogelijk nieuwe geneesmiddelen als doelmoleculen is onderzoek verricht. Een belangrijke klasse in dit gebied wordt gevormd door de mitomycine-analoga welke in door het Koningin Wilhelmina Fonds gesteunde projecten door D.N. Reinhoudt en Speckamp werden gesynthetiseerd. Een van deze analoga gevormd via het 1,5-elektrocyclisatieproces (vgl. sectie A) is het EO 9 (door E.A. Oostveen en Speckamp) dat onderwerp is van een zeer uitvoerig screeningsonderzoek vanwege een onverwacht hoge anti-tumor-activiteit. Nog steeds zijn klinische testen gaande.

In dit overzicht is de rol van de farmaceutische industrie nauwelijks ter sprake gekomen. Het

spreekt echter vanzelf dat ook hier vele nieuwe verbindingen zijn bereid. Zonder hierop in detail in te gaan moet met name het commercieel belangrijke anti-conceptiemiddel desogestrel van Organon genoemd worden, dat in een reeks van 24 afzonderlijke en grootschalige stappen uit het natuurlijke diosgenine verkregen wordt.²⁸

C. Synthesemethoden en reactiviteit van nieuwe functionele groepen

De doelstelling van de organische synthese is het ontwikkelen van rationele werkwijzen voor een efficiënte bereiding van moleculen uit geschikte kleinere bouwstenen. Hoewel deze discipline reeds meer dan 150 jaar bestaat, worden er ook heden ten dage nog regelmatig nieuwe en vaak ingenieuze technieken bedacht om dit doel te bereiken waarbij langzamerhand het accent verschuift van de uitdaging om iets bijzonders te kunnen maken naar een volledige beheersing van alle facetten van het gekozen proces. Hierbij kunnen twee hoofdstromen worden onderscheiden: (i) het doelmolecuul kan worden verkregen door de ontwikkeling van een of meer speciale methoden om de beoogde bindingsvormingen te bewerken en (ii) de studie van de methode staat op zichzelf en de effectiviteit wordt geïllustreerd aan de hand van synthetische toepassingen. Vooral in dit laatste gebied stond het onderzoek van nieuwe functionele groepen centraal. Een goed voorbeeld hiervan is het TosMIC (tosylmethylisocyanide) dat in een uitgebreide studie door A.M. van Leusen ook internationaal op de kaart werd gezet als een uiterst effectief reagens met vele toepassingsmogelijkheden op tal van gebieden.²⁹ Deze verbinding kwam voort uit langjarig onderzoek op het gebied van de diazosulfonen in de school van Backer en later Strating te Groningen. Naast de talloze mogelijkheden om speciale heterocycli te maken is vooral de directe omzetting van een carbonylgroep in een cyanide vele malen gebruikt als koolstofketenverlenging met een C-atoom. R.M. Kellogg ontwikkelde een methode voor de synthese van macrocyclische lactonen via het gebruik van cesiumzouten.³⁰ Een hoge asymmetrische inductie werd door Wijnberg gevonden in addities van thiolaat-anionen aan cyclohexenon bij gebruik van kinine als chirale katalysator. Door Reinhoudt werden naast 2+2 cycloaddities tussen onder andere elektronenarme acetylenen en 1-pyrrolidinylhetero-aromaten de synthese en eigenschappen van macrocyclische ethers als kroonethers onderzocht. Dit vormde het begin van de supramoleculaire chemie aan de Universiteit Twente.³¹

Elektronenrijke alkenen waaronder tetra-alkoxyethen vormen een klasse van reactieve substraten voor zuurgekatalyseerde cycloaddities met carbonylverbindingen en de chemie hiervan is uitvoerig onderzocht door J.W. Scheeren en Nivard aan de Katholieke Universiteit Nijmegen.³² Zwanenburg ontwikkelde op basis van de epoxydiazomethylketonen een nieuwe methodologie die benut werd voor de synthese van een aantal natuurproducten zoals pyrenoforine (vgl. sectie A).³³

Het al eerder genoemde werk van Arens aan de Rijksuniversiteit Groningen over de synthetische toepassingen van acetyleenverbindingen werd aan de Universiteit Utrecht voortgezet en sterk uitgebreid als gevolg van de aanstellingen van L. Brandsma, H.J.T. Bos en P. Vermeer. Een uitvoerig overzicht hiervan is te vinden in de monografie van deze auteurs over acetyleen-ethers en thio-ethers in het klassieke standaardwerk van H.G. Viehe, *Chemistry of acetylenes*.³⁴ Daarnaast moet nog het werk van Arens en Bos en dat van Vermeer genoemd worden met betrekking tot de organokoperchemie, onder andere aan vinylkoper(I)reacties. Brandsma en Bos, en ook Vermeer hebben in aansluiting hierop onderzoek aan alleen-verbindingen uitgevoerd. Aan de Rijksuniversiteit Leiden heeft A. van der Gen het gedrag van cyclische α -halo(thio)ethers bestudeerd. Hierbij werden zowel de mogelijke toepassingen als beschermende groep beoogd, als het gebruik als synthon ter uitbreiding van de 'klassieke' nucleofiele dithiaan-chemie. Daarnaast werden door fosfor gestabiliseerde anionen ingezet in een nieuwe variant van de Wittig-reactie waarbij esters als substraat fungeerden en als product een vertakt alkeen verkregen werd.³⁵

Aan de Universiteit van Amsterdam werd door U.K. Pandit het gedrag van cyclische dieenaminnen onderzocht, die gesynthetiseerd kunnen worden uit α,β -onverzadigde ketonen.³⁶ Voor de reacties van deze nucleofielen met een elektrofiel reagens bleken zowel de aard van het elektrofiel als het type oplosmiddel bepalende factoren voor de regioselectiviteit in het resulterende koppelingsproduct. Met bifunctionele elektrofielen wordt een ringannulering gevonden. Speckamp ontdekte de bijzondere eigenschappen van hydroxylactamen als isoleerbare en stabiele vaak kristallijne producten, die in zwak zuur milieu omgezet werden in het uiterst reactieve N-acyliminium intermediair. Dit kon onder meer worden toegepast in kationische olefinecyclisaties, een gebied dat ook buiten onze grenzen intensief werd bewerkt. De zowel wat reactiviteit als stereochemisch verloop betreft soms spectaculaire resultaten trokken veel belangstelling. Enkele toepassingsvoorbeelden zijn reeds in sectie A besproken. In aansluiting hierop kan nog vermeld worden dat als koolstof-nucleofielen zowel alkenen, alkynen, allenen en aromaten gebruikt kunnen worden, de bereiding van de uitgangsstoffen eenvoudig is en de opbrengsten hoog zijn, wat de grote wereldwijde industriële belangstelling verklaart. Het reactieproces is onlangs in een veel gebruikt syntheseleerboek opgenomen.³⁷

Tenslotte nog een enkel resultaat van de Technische Universiteit Delft: de vondst van Beyerman om in de steroidnatuurstofsynthese de tertiair-butylsubstituent als beschermende groep te gebruiken, trok veel aandacht. De eenvoudige invoering met behulp van isobuteen en fosforzuur maakte de methode ook op grotere schaal toepasbaar.

D. Biomoleculaire synthese

Met het groeiende inzicht in de onmisbare rol van de organische chemie in de processen die het leven op aarde in alle facetten sturen en in stand houden, ontstond in de jaren zestig de bio-organische chemie. Naast opheldering van de mechanismen van biologische processen en fysisch-organische studies van enzymcomplexen werd ook onderzoek gestart naar de synthese van specifieke moleculen met behulp van enzymen en naar de ontwikkeling van methoden gebaseerd op principes uit de levende natuur. In verschillende gebieden van de bio-organische chemie zijn er onderdelen aanwijsbaar waarin de biomoleculaire synthese een prominente plaats inneemt. De belangrijkste hiervan zijn (i) de synthese van specifieke moleculen zoals biologische (macro)moleculen, waaronder (gemodificeerde) nucleïnezuren, polypeptiden en koolhydraten en (ii) de ontwikkeling van methoden die gebaseerd zijn op chemische principes van biologische processen (biomimetische synthese). De synthese van speciale bio-actieve moleculen kan eveneens een onderdeel van (i) zijn. Zoals reeds in sectie A is vermeld, is de synthese van (poly)peptiden al veel eerder door verschillende onderzoekers uitgevoerd en deze zal in dit gedeelte niet verder besproken worden.

Door Kellogg werden chirale hydride-reducties van carbonylgroepen onderzocht waarvoor speciale, van een gebrugde kroonether voorziene Hantzsch-esters als hydridedonor fungeerden. Voor dit onderzoek werden verschillende typen kroonethers gesynthetiseerd waarbij onder andere gebruik gemaakt werd van de cesiumtemplaat-methode (vgl. ook sectie C). Dit type reductie met behulp van 1,4-dihydropyridine-derivaten was al eerder door Pandit onderzocht als een van de prominente onderzoekslijnen binnen een groots opgezet project om de bio-organische chemie in Nederland te introduceren.³⁸ Hierin werden modelverbindingen van NADH gesynthetiseerd waarvan de reducerende eigenschappen op tal van geactiveerde carbonylverbindingen werden onderzocht. Samen met G.J. Koomen werden reeds in de jaren zestig nucleïnebasen gesubstitueerd met aminozuren, diolen en vinylpyrrolidon, om op deze wijze wateroplosbare polymeren te verkrijgen waarmee de 'base-pairing' kon worden bestudeerd. Door afwezigheid van de geladen fosfaatgroepen van de natuurlijke nucleïnezuren werd een sterkere interactie verwacht. Een van de acyclische verbindingen uit deze periode vertoonde zeer hoge activiteit op herpesvirussen en is inmiddels door het bedrijf

Smithkline-Beecham op de markt gebracht onder de merknaam Vectavir. Een biomimetische synthese gebaseerd op het mechanisme van koolstofoverdrachtsreacties door folaat-co-enzymen werd eveneens ontwikkeld, wat leidde tot een aantal zeer bruikbare modelverbindingen die toepassing vonden in de alkaloidsynthese. Twee van deze verbindingen werden voor dat doel gecommmercialiseerd door de firma Aldrich.

Een andere belangrijke synthetische activiteit in het biomimetisch gebied is het ontwerp en de synthese van op maat gemaakte nucleïne-zuren via de door J.H. van Boom (RUL) ontwikkelde fosfortriëstermethode.³⁹ Om moleculair biologische processen in detail te kunnen bestuderen moeten goed gedefinieerde fragmenten van de nucleïne-zuren RNA en DNA beschikbaar zijn. Door gebruik te maken van een elegant en zeer rationeel syntheseschema kunnen op de juiste wijze beschermde ribonucleosiden verkregen worden, die vervolgens in een tweede operatie met een specifiek monofunctioneel fosforyleringsagens tot een ribonucleotide worden omgezet met op de 3' plaats een fosfortriëster. Verschillende welgekozen selectieve ontschermingen dan wel deblokkeringsreacties geven weer aanleiding tot de vorming van andere triësters die als verdere bouwstenen gebruikt kunnen worden. Op deze manier zijn goed gedefinieerde RNA-moleculen toegankelijk, terwijl DNA-fragmenten met een lengte van zestien desoxyribonucleosiden verkregen werden (zonder gebruikmaking van de vaste drager techniek). In een uitbreiding van dit werk is Van Boom tevens gestart met de synthese van 'teichoic acids' als bestanddelen van de celwand van gram-positieve bacteriën. Tenslotte kan nog vermeld worden dat in deze tijdsperiode door J.F.G. Vliegthart een begin werd gemaakt met onderzoek dat later grote bekendheid zou verwerven, namelijk de synthese van oligosacchariden.

E. Reactiviteit en synthese van heteroatoom-bevattende verbindingen, waaronder heteroaromaten

Onderzoek naar de eigenschappen van heterocyclische verbindingen, in het bijzonder van aromatische vertegenwoordigers als pyridine en thiofeen, is lange tijd gezichtsbepalend geweest voor de organische chemie in ons land. In Groningen vormden zwavelverbindingen een favoriet onderzoeksterrein, terwijl in Amsterdam voornamelijk pyridine werd bestudeerd. Het was hierbij veelzeggend dat de eerste synthesewerkgemeenschap binnen het SON als centraal thema de synthese en toepassingen van (aromatische) heterocyclische verbindingen omvatte.⁴⁰

Dat deze syntheserichting al jarenlang tot de internationale top mag worden gerekend is onder meer te danken aan de opvolgers van Wibaut die van de Landbouwhogeschool Wageningen een centrum van heterocyclische chemie wisten te maken. Het onderzoek van Den Hertog en H.C. van der Plas heeft zich in de periode 1945-1980 vooral gericht op de bestudering van stikstofaromaten, verbindingen die in vele enzymsystemen, farmaca en agrochemicaliën voorkomen en waarvan de biologische activiteit mede door deze heteroaromaten wordt bepaald.⁴¹ Den Hertog richtte zich vooral op de chemie van de pyridine-derivaten, Van der Plas concentreerde zich op de chemie van de diazines, triazines en tetrazines. Interessante nieuwe concepten en reacties werden ontwikkeld, zoals het optreden van didehydropyridines in nucleofiele substituties, het ANRORC-mechanisme (als verklaring voor ringtransformaties van ¹⁵N-gelabelde verbindingen waarover een standaardwerk werd gepubliceerd),⁴² het concept van de oxidatieve aminering, het gebruik van enzymen in de organische synthese en het optreden van inverse Diels-Alder-reacties in elektron-deficiënte aza-aromaten.

Vrijwel alle Groningse onderzoekers hebben meegewerkt aan een verdere uitbouw van de expertise op het gebied van de organozwavelverbindingen.⁴³ Zo hebben Strating en Wijnberg de substitutie van thiofeen door het adamantylkation onderzocht, terwijl Wijnberg grote bekendheid verwierf met de synthese van door sterisch grote groepen gesubstitueerd thiofeen. Door Kellogg en H. Hogeveen werden dihydrothiofenen bestudeerd, terwijl Strating, J.B.F.N. Engberts en Van Leusen de synthese en eigenschappen van sulfinyl- en sulfonylverbindingen onderzochten

(onder andere t-butylsulfonylcarbamaten en α -diazosulfonen). Ook werden door Van Leusen vele andere vijfkring-heterocycli bereid via verdere toepassingen van TosMIC (vgl. sectie C) en verwante reagentia, waaronder N-tosylmethylimino-verbindingen. Hiermee werden oxazolen, triazolen, imidazolen, pyrrolen en zelfs furaanderivaten gesynthetiseerd. Het onderzoek van Strating en Zwanenburg over de oxidatie van thiocarbonylderivaten mondde uit in een door laatstgenoemde in Nijmegen voortgezet project, te weten de chemie van sulfinen.⁴⁴ Deze verbindingen zijn excellente reactiepartners in allerlei typen cycloaddities waaruit een veelheid van vijfkring-heterocycli, zoals thiazolinen, gesynthetiseerd kan worden. Omdat het zwavelatoom in het sulfine ontvankelijk is voor nucleofiele reagentia worden ketonen verkregen, die met methyllithium gevolgd door toevoeging van een elektrofiel gemaskeerd zijn. Deze geven na hydrolyse het keton en zo is dit proces op te vatten als een 'Umpolung'. De sulfinen zijn later ook via een gemodificeerde Peterson-reactie bereid, zodat het toepassingsgebied nog aanzienlijk kon worden uitgebreid. Tenslotte verdient ook het Utrechtse werk van Brandsma over de vele fundamentele aspecten van de reacties van thiofeen, zoals bijvoorbeeld de deprotonering, ringopening en synthese van 2,5-dihydrothiofeen, aparte vermelding.⁴⁵

Een geheel eigen onderzoekslijn van waaruit internationaal unieke resultaten werden bereikt, vormde het aan de Vrije Universiteit uitgevoerde fosforonderzoek van Bickelhaupt.⁴⁶ Van de vele nieuwe vindingen is wellicht het werk aan het valentie-onderzoek een treffend voorbeeld. De empirische regel die 'verbiedt' dat moleculen bestaan zoals fosfaetheen ($\text{HP}=\text{CH}_2$) kon worden omzeild door inbouw van fosfor in een aromatisch systeem zoals 9-fosfaanthraceen, of door grote beschermende substituenten rond de dubbele binding welke de polymerisatie verhinderen. Zulke fosforverbindingen noemt men 'laaggecoördineerd' en recentelijk hebben deze praktische toepassing gevonden als liganden voor het proces van de hydroformylering.

SLOTOPMERKINGEN

Zoals in het voorgaande overzicht is beschreven, zijn op vrijwel alle deelgebieden binnen de organische synthese in de jaren 1945-1980 door Nederlandse onderzoekers significante bijdragen geleverd aan de snelle mondiale ontwikkeling van dit vakgebied. Enerzijds is hierdoor het economisch-wetenschappelijke klimaat voor de ondersteuning van grensverleggend onderzoek binnen deze discipline zeer gunstig beïnvloed, anderzijds heeft mede door deze prestaties de introductie van nieuwe onderzoekslijnen na 1980 een positieve impuls gekregen. Dat de organische synthese in 2003 naar buiten andere accentgebieden toont dan in 1980 zal niemand ontkennen en de constatering dat ook in deze nieuwere gebieden grensverleggende prestaties zijn geleverd, geeft reden tot voldoening. De voedingsbodem voor dit succes is echter mede gelegd door het veroveren van een sterke positie van het synthetisch onderzoek in het beschreven tijdvak.

Noten

HOOFDSTUK 14: ORGANISCHE SYNTHESE

¹ E.J. Corey en X.-M. Cheng, *The logic of chemical synthesis* (New York 1989).

² Vgl. H.A.M. Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2: De ontwikkeling van chemie en chemische technologie, 1900-1950* (Delft 1997), 121-148.

³ Aanvullende gegevens over verschillende in dit hoofdstuk behandelde organisch-chemici, kunnen gevonden worden in: W. Drenth, *120 jaar fysisch-organische chemie in Nederland 1874-1994* (Utrecht 2001).

⁴ Vgl. O.T. Benfey en P.J.T. Morris (red.), *Robert Burns Woodward: Architect and artist in the world of molecules* (Philadelphia 2001).

⁵ M.B. Groen, 'De chemische research van NV Organon (1945-1980)', voorstudie voor het huidige boek, september 1998; M. Tausk, *Organon: De geschiedenis van een bijzondere Nederlandse onderneming* (Nijmegen 1978), 248-253, 258, 322-323, 329; A. van der Gen, 'Vitamine in oorlogstijd', in: H. van Bekkum en J. Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken. Uitvinders en uitvindingen in de eeuw na Van 't Hoff* (Amsterdam 2001), 34-35.

⁶ H.O. Huisman, e.a., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 75* (1956), 977. Zie ook: R.M. Sprenger, 'Ten behoeve van de gezondheid van mens, dier en plant': *De geschiedenis van Duphar 1930-1980* (Weesp 1992), 57, 72-74. In de jaren zestig boekte C.H. Stam in de groep van C.H. MacGillavry (UvA) succes met de opheldering van de ruimtelijke structuur van vitamine A. Zie hoofdstuk 8: Henk Schenk, 'Kristallografie'.

⁷ E. Havinga, *Enjoying organic chemistry, 1927-1987* (Washington, DC 1991); Drenth, *120 jaar fysisch-organische chemie*, 30-31; J.W. Verhoeven en J. Cornelisse, 'Twee Leidse chemici: net naast de Nobelprijs', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 52-53.

⁸ De nieuwe werkgemeenschap incorporeerde deels ook onderzoek dat vanaf 1961 in het kader van de SON-werkgemeenschap voor Heterocyclische Verbindingen was uitgevoerd. [SON], *Jaarverslag 1973*, 6-7, 61-68, en *Jaarverslag 74*, 153-163. Zie ook hoofdstuk 2: Wim Hutter, 'Chemie, chemici en wetenschapsbeleid'.

⁹ Gegevens zijn ten dele verstrekt door een aantal van de genoemde onderzoekers en zijn bij het ontbreken hiervan aangevuld door de auteur. Een overzicht van de activiteiten op het gebied van de organische synthese door de verschillende universitaire onderzoekers en ingedeeld in perioden wordt gegeven in tabel 14.1. Voor overzichten van citatiescores van Nederlandse chemici, zie bijvoorbeeld: *Chemisch Weekblad* 17 oktober 1998, 31 oktober 1998 en 7 november 1998.

- ¹⁰ J.F. Arens, H.J.T. Bos en L. Brandsma, 'Acetylene ethers and thioethers', in: H.G. Viehe, *Chemistry of acetylenes* (New York 1969).
- ¹¹ H.O. Huisman en W.N. Speckamp, 'Synthesis of heterocyclic steroidal systems', in: *MTP International Review of Science: Organic Chemistry Series, Steroids* (London 1976).
- ¹² D.H. Nugteren, 'Gezonde vetten', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 50-51.
- ¹³ F. Bickelhaupt, *Organische chemie: beroep of hobby?* Afscheidsrede 16 maart 2000 Vrije Universiteit Amsterdam.
- ¹⁴ H.C. Beyerman, L. Maat, e.a., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 95 (1976), 24.
- ¹⁵ H.E. Schoemaker en W.N. Speckamp, *Tetrahedron Letters* (1978), 4841.
- ¹⁶ H.C.J. Ottenheijm, 'Persoonlijke herinneringen 1976-1986', in: M.C. Feiters, R.J.M. Nolte en B. Zwanenburg (red.), *Jubileumboek 1951-2001: 50 jaar Organische Chemie Nijmegen* (Nijmegen 2001), 105-109.
- ¹⁷ B. Zwanenburg, 'De Nijmeegse uitdaging in retrospect', in: Feiters, Nolte en Zwanenburg (red.), *Jubileumboek 1951-2001*, 74-88, aldaar 84-86.
- ¹⁸ Havinga, *Enjoying organic chemistry*.
- ¹⁹ G.I. Tesser, 'Sfeertekening 1954-1962', in: Feiters, Nolte en Zwanenburg (red.), *Jubileumboek 1951-2001*, 27-39; J.W.F.M. van Nispen, 'Peptiden en Tesser', in: *idem*, 194-199.
- ²⁰ H.C. Beyerman, e.a., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 87 (1968), 255. Vgl. H.C. Beyerman, A. van de Linde en W. Maasen van den Brink (red.), *Peptides. Proceedings of the Eighth European Peptide Symposium, Noordwijk, The Netherlands, September 1966* (Amsterdam 1967).
- ²¹ Vgl. E.W. Meijer, 'Hans Wijnberg: leermeester in vindingen', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 100-101; W.S. Johnson, *A fifty-year love affair with organic chemistry* (Washington, DC 1998), 179-181.
- ²² W. ten Hoeve en H. Wynberg, *The Journal of Organic Chemistry* 45 (1980), 2754; R.M. Kellogg, 'Thiophenes and heterohelices', in: A.R. Katritzky, ed., *Comprehensive heterocyclic chemistry*, deel 4 (Oxford, 1984).
- ²³ H. Wynberg en H. Numan, *Journal of the American Chemical Society* 99 (1977), 603.
- ²⁴ A.W.J.D. Dekkers, J.W. Verhoeven en W.N. Speckamp, 'On the nature of sigma-coupled transitions; through-bond interactions in 1-aza-adamantane derivatives', *Tetrahedron* 29 (1973), 1691-1696.
- ²⁵ L.A. Hulshof, H. Wynberg, B. van Dijk en J.L. de Boer, *Journal of the American Chemical Society* 98 (1976), 2733.
- ²⁶ Bickelhaupt, *Organische chemie: beroep of hobby?*
- ²⁷ A.J.H. Klunder, '30 jaar polycyclische chemie in Nijmegen – spannend en verwarrend', in: Feiters, Nolte en Zwanenburg (red.), *Jubileumboek 1951-2001*, 89-104, m.n. 89-92.
- ²⁸ Onder supervisie van F.J. Zeelen werd de research uitgevoerd door twee groepen onder leiding van H.A. de Jongh en A.J. van de Broek. Zie: A.J. van de Broek, e.a., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 94 (1975), 35; Groen, 'De chemische research van NV Organon', 9-10; H. van 't Holt, 'De pil: de rol van intuïtie bij de uitvinding van desogestrel', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 90-91.
- ²⁹ O.H. Oldenzijl en A.M. van Leusen, *Tetrahedron Letters* (1974), 163.
- ³⁰ T.J. van Bergen, T. Mulder en R.M. Kellogg, *Journal of the American Chemical Society* 98 (1976), 1960.
- ³¹ D.N. Reinhoudt, *Advances in Heterocyclic Chemistry* 21 (1977), 253. Vgl. Drenth, *120 jaar fysisch-organische chemie*, 206-215.
- ³² J.W. Scheeren, 'Terugblik op 35 jaar organische chemie in Nijmegen', in: Feiters, Nolte en Zwanenburg (red.), *Jubileumboek 1951-2001*, 47-61, aldaar 50-53.
- ³³ Zwanenburg, 'De Nijmeegse uitdaging in retrospect', 84-85.
- ³⁴ Arens, Bos en Brandsma, 'Acetylene ethers and thioethers'.
- ³⁵ A. van der Gen, Jaaroverzicht SON wg Organische Synthese 1980.
- ³⁶ U.K. Pandit en H. Bieräugel, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 95 (1976), 223.
- ³⁷ F. Carey en R.J. Sundberg, *Advanced organic chemistry. Part B: Reactions and synthesis* (New York

2001).

³⁸ U.K. Pandit, Reducties d.m.v. NADH-modellen, Jaaroverzicht SON wg Organodynamica 1976.

³⁹ J.H. van Boom, jaaroverzicht SON wg Organische Synthese 1978; C.A.A. van Boeckel, 'De synthese van DNA', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 88-89.

⁴⁰ SON wg Heterocyclische Chemie, 1961-1973.

⁴¹ H.J. den Hertog, 'De lotgevallen van een chemicus, die in 1920 zijn studie in Amsterdam begon', in: *Werken aan scheikunde*, 19-37.

⁴² Voor een nieuwe versie van de eerdere monografie zie H.C. van der Plas, *Degenerate ring transformations of heterocyclic compounds* (San Diego 1999) (= A.R. Katritzky (red.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, deel 74).

⁴³ Vgl. Drenth, *120 jaar fysisch-organische chemie*, 52-54, 95-98, 173-186.

⁴⁴ Zwanenburg, 'De Nijmeegse uitdaging in retrospect', 80-83.

⁴⁵ R.H. Everhardus, R.Gräffing en L. Brandsma, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 95 (1976), 153.

⁴⁶ Bickelhaupt, *Organische chemie: beroep of hobby?*