

Natuurstofsynthese, een volwassen uitdaging?

Twee elementen bepalen de huidige belangstelling voor de natuurstofsynthese. Enerzijds het steeds toenemende aantal fascinerende structuren vaak gekoppeld aan interessante biologische activiteit, anderzijds de ontwikkelingen op synthesegebied welke een directe test vormen voor de doeltreffendheid van nieuwe methoden en technieken.

Gemeten naar de soms fabelachtige successen in de synthese van natuurstoffen doet de wereldwijde activiteit op dit gebied enigszins overtrokken aan. In het licht van de ons opgelegde kortzichtige budgettaire beperkingen en een daarmee parallel lopende doch verwerpelijke prioriteitenstelling lijkt een dergelijke inspanning ook financieel nauwelijks verantwoord. Nog onevenwichtiger is de balans tussen het aantal bekende natuurstoffen (30 000) en de ca. 8×10^6 gesynthetiseerde organische verbindingen, zeker als men bedenkt dat de directe en indirecte inspanningen op dit gebied ruw geschat 30% van het totaal aan synthetisch onderzoek beslaan.

Dit soort tegenstellingen roept de vraag op welke factoren het intellectuele vernuft van de chemicus nog kunnen prikkelen om op dit gebied en op zo'n grote schaal aan het werk te gaan.

Topprestaties

De geschiedenis van de natuurstofsynthese begint nadat de isolering en structuuropheldering van verbindingen uit de levende natuur op gang gekomen zijn. Ondanks de vaak grote hoeveelheden beschikbaar materiaal bleek het soms nodig een molecuul of een gedeelte ervan langs andere weg te synthetiseren om zo de juistheid van de voorgestelde structuur te verifiëren. Een volgende stap in de evolutie van de natuurstofsynthese was de constructie van het wetenschappelijk raamwerk als middel ter bepaling van de relatie tussen structuurelement en reactiviteit. Pas nadat dit inzicht was verkregen begon de grote bloei van de organische synthese en steeg het aantal synthetisch gemaakte stoffen exponentieel. Met de laboratoriumsynthese van *steroïdhormonen*, *terpenen*, *antibiotica*, *alkaloïden*, *cytostatica* en *vitaminen*, culminerend in de synthese van *vitamine B12* 1 door Woodward en Eschenmoser in 1972 leek de top van het innoverend vermogen – althans volgens veler opinie – bereikt. Topprestaties hebben in onze wereld echter een zeer korte levensduur, zodat zelfs dit gigantische karwei 'slechts' een Mount Everest in de chemische Himalaya voorstelt. Dat andere toppen – sommige toen nog onbekend – uitdagingen vormen voor nieuwe generaties synthetici is daarom begrijpelijk en valt alleen maar toe te juichen.

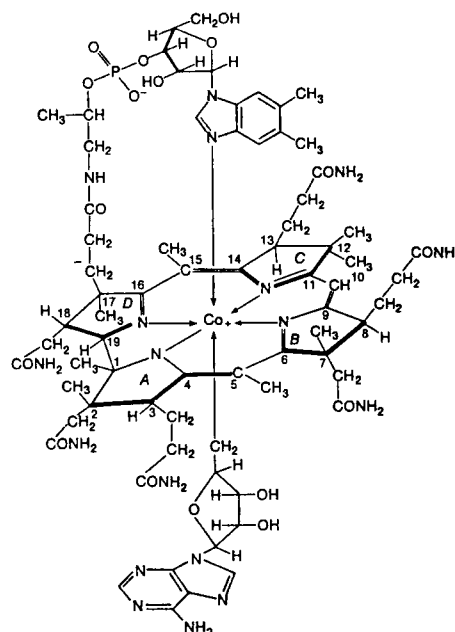


W. Nico Speckamp studeerde scheikunde aan de UvA en promoveerde in 1964 op een onderwerp uit de totaalsynthese van heterocyclische steroïden. Als hoogleraar in de organische scheikunde gaat zijn belangstelling vooral uit naar de ontwikkeling en toepassing van nieuwe methoden in de natuurstofsynthese.



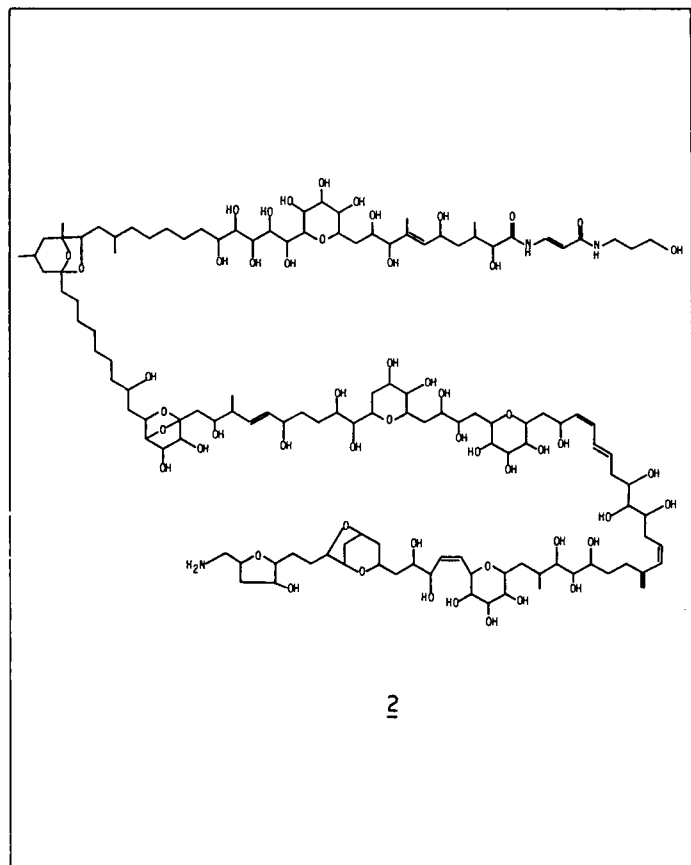
De IUPAC en de KNCV organiseren van 17 tot en met 22 augustus 1986 het 15e 'International Symposium on the Chemistry of natural products'. Dit symposium zal dit jaar in Den Haag worden gehouden onder voorzitterschap van Prof.Dr. U.K. Pandit. Naast 12 plenaire lezingen zullen er zo'n 80 lezingen en 3 poster-sessies gehouden worden. Tevens is er een mini-symposium over de chemie van een nieuwe generatie beta-lactamen.

In dit nummer van Chemisch Magazine besteden we via enkele artikelen over natuurstoffen aandacht aan dit symposium.



1

Twee bijzondere factoren stimuleren deze belangstelling. Vijftig jaar geleden was het de hoeveelheid stof, die bepaald of de structuuropheldering mogelijk was. Tegenwoordig is soms veel minder dan 1 mg voldoende om met verfijnde fysische methoden de structuur en de stereochemie te kunnen vaststellen. Deze kleine hoeveelheden worden op hun beurt verkregen door toepassing van nieuwe isolatietechnieken, waarbij d.m.v. bio-assay gezocht wordt naar die fracties waarmee de biologische activiteit correspondeert. Op deze wijze zijn verbindingen van een ongekennde complexiteit bekend geworden. Eén ervan is het *palytoxin 2* dat 64 asymmetrische koolstofatomen en in totaal 7 (E), resp. (Z) dubbele bindingen bevat. Om zich een voorstelling van de problemen te vormen, welke bij de synthese overwonnen moeten worden, kan men denken aan een legende uit de geschiedenis van het schaakspel. Als beloning voor de ontwerper van dit spel stemde de Indiase koning Sassa in met de verdubbeling van graankorrels op de 64 velden van het bord. Dat het aardoppervlak dan bedekt zou worden met een 27 cm dikke laag graankorrels ontging de vorst blijkbaar. In chemische taal komt dit neer op de bepaling van 1 molecuul met de juiste stereochemie in een zee van 1 mol van allerlei stereoïsomeren. De synthese van een dergelijke natuurstof is dan ook verre van compleet en vormt een nieuwe Everest in de chemische bergen.

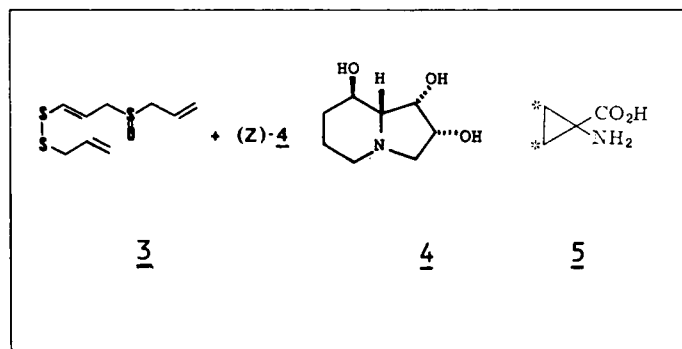


Knoflook

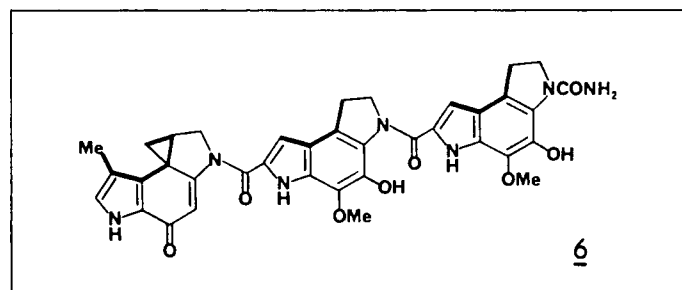
Lang niet alle nieuwe problemen uit de natuurstofchemie zijn van een dergelijke complexiteit. Ofschoon vriend en vijand knoflook kennen, hebben objectieve bepalingen aangetoond dat het een werking tegen trombose heeft. De opheldering van de structuur en recente synthese van de werkzame component het (E)(Z)-disulfide *ajoene 3* heeft als resultaat gehad, dat veel niet-chemici het verslag van dit werk zelf wilden aanhoren en aldus de organische scheikunde weer een stapje dichterbij het dagelijkse leven kon worden gebracht.

juni/juli 1986 414

Een andere groep verbindingen met interessante insecticideactiviteit – blokkering van de biosynthese van oligosacchariden – vormen de onlangs gepubliceerde *polyhydroxy-indolizidinealkaloiden*. Een vertegenwoordiger uit deze klasse, het *swainsonine 4* is reeds op een drietal manieren gesynthetiseerd. Tot 1940 waren ca. 25 natuurlijke aminozuren bekend; nu is dit aantal ca. 500 waarvan de helft in vrije vorm voorkomt. Hierbij behoort o.a. het 1-amino-2-cyclopropaan-carbonzuur **5**, (ACC), een tussenstap in de biosynthese van etheen, dat de plantengroei regelt. Synthese van **5** en andere derivaten hebben waardevolle informatie geleverd over het mechanisme van de metabole afbraak.



Een laatste voorbeeld is het *alkaloïd CC-1065 6* dat een interessante cytostatische activiteit vertoont. Derivatisering hiervan heeft geleid tot nieuwe actieve verbindingen, welke momenteel uitgebreid klinisch getest worden. Deze illustratieve doch kleine greep uit honderden recente voorbeelden dient slechts als toonzetting voor een volwassen probleemstelling op dit synthesegebied.



Een tweede factor is minstens even bepalend voor de hoge plaats op de ranglijst van de natuurstofsynthese. De schijnbare tegenstrijdigheid tussen het aantal beoefenaren van deze wetenschap en het aantal objecten kan gemakkelijk worden verklaard wanneer men bedenkt, dat de meeste chemici werkzaam op dit terrein hoofdzakelijk geïnteresseerd zijn in de natuurstof als illustratie van het nut van een nieuwe synthesesmethode. Sinds de tijd van Von Bayer en Fischer is de betekenis van de natuurstofsynthese in breed technologisch verband alleen maar toegenomen. Deze uitstraling wordt in eerste aanleg bepaald door het gegeven, dat er nauwelijks een beter model denkbaar is als laatste test van het creatieve vermogen van de chemische-ontwerper. Een extra dimensie hierbij is dat de studie van reacties in de context van een bepaald probleem kan leiden tot de ontdekking van nieuwe synthetische mogelijkheden. Actuele onderwerpen in de natuurstofsynthese houden dan ook vaak verband met de ontwikkelingen in de moleculaire biologie zoals de studie van *enzymen* en *polynucleotiden*. Daarnaast zijn de mogelijkheden van de overgangsmetaalcomplexen, zoals de carbeencomplexen van nikkel, wolfram en chroom in katalytische reacties fascinerend en deze 'kunst-enzymen' zijn toegepast in de synthese van o.m. *anthracyclines*.

Nieuwe technieken

Andere gebieden waarop snelle vorderingen worden gemaakt, zijn de biomimetische synthese naar voorbeelden uit de natuur en de chirale synthese waarin complexe optisch zuivere verbindingen worden verkregen door volledige controle van de enantioselectiviteit. Een zeer grote rol is weggelegd voor de ontwikkeling van computermodellen voor complexe niet-starre structuren als hulpmiddel in toekomstige syntheses van de bio-actieve molecuulfragmenten.

Deze opsomming van syntheseactiviteiten is verre van volledig en geeft slechts een vluchtig beeld van huidige interessegebieden in de natuurstofsynthese. Als slotconclusie is de vraag relevant in hoeverre de organische chemie nu in

staat is om moleculen te maken met een doeltreffendheid vergelijkbaar met die uit de natuur. Het antwoord op deze vraag moet ondanks bovengenoemde successen toch ontkennend luiden. De synthese verkeert nog in een verre van volwassen stadium waarin we net hebben geleerd om niet al te hard te vallen en beginnen met de eerste voorzichtige stappen. De ongetwijfeld grote vorderingen in deze wetenschap illustreren soms pijnlijk hoe gebrekkig ons instrumentarium is vergeleken met dat van de levende cel. De toekomstige uitdaging ligt er maar alvorens de handschoen echt op te kunnen nemen, moet de natuurstofsynthese eerst volwassen worden. □