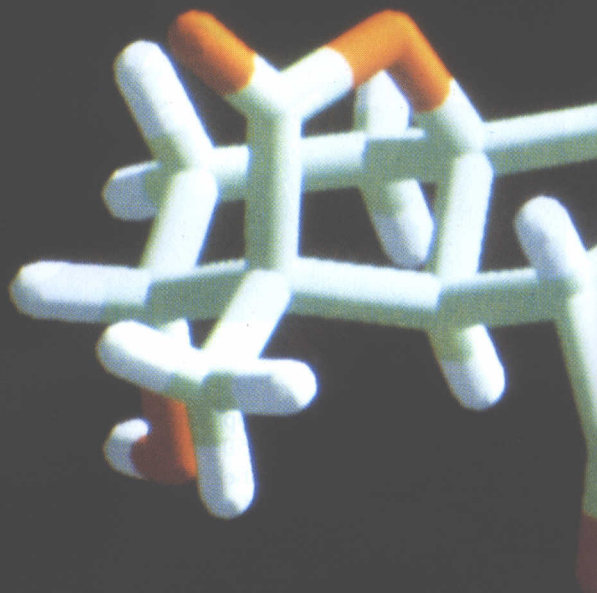


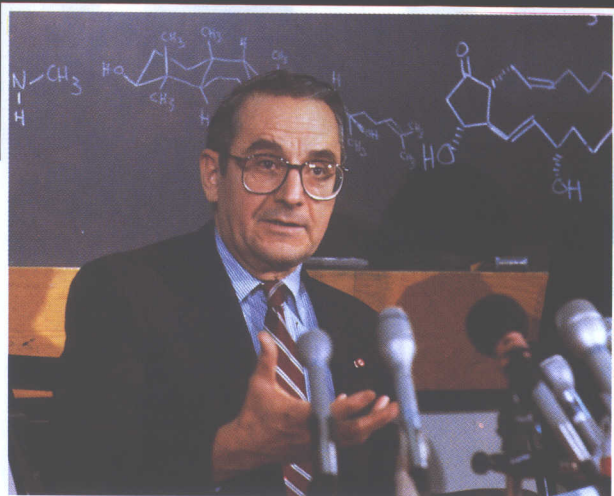
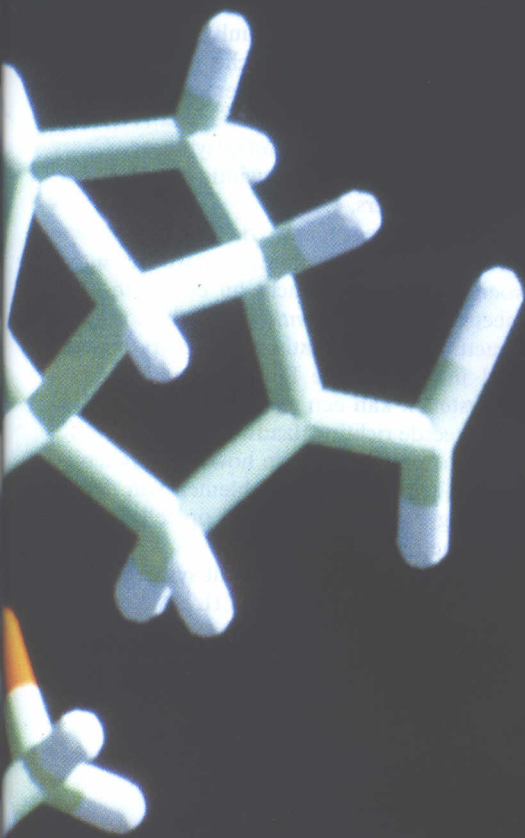
ONTBINDEN IN FACTOREN



B.L. Feringa en R.M. Kellogg
*Vakgroep Organische Chemie
Rijksuniversiteit Groningen*

Met een grote groep chemici heeft Elias Corey gewerkt aan de synthese van het gibberellinezuur, een diterpeen. Dit plantenhormoon met ingewikkelde ringstructuur stimuleert de celstrekking in sommige planten. Het hier afgebeelde molecuul is de methylester van het gibberellinezuur. Op het schoolbord achter Corey staat de structuurformule van een prostaglandine afgebeeld. Met de synthese van dit type verbindingen heeft Corey bij vele vakbroeders bewondering geoogst.

Nobelprijs scheikunde 1990



Dit jaar is de Nobelprijs voor de scheikunde toegekend aan de organisch-chemicus Elias J. Corey. Corey, die onlangs door collega's waarschijnlijk de meest produktieve organisch-chemicus ter wereld werd genoemd, heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de moderne organische chemie. De Nobelprijs kreeg hij onder meer voor zijn werk aan de retrosynthese. Met dit systeem kan een chemicus de meest efficiënte manier vinden om een ingewikkeld molecuul te maken uit simpele bouwstenen. Dit systeem is dermate logisch, dat het ook toepasbaar bleek in computerprogramma's. Organisch-chemici kunnen nu met behulp van de computer steun krijgen in het zoeken van het meest geschikte recept voor het gewenste molecuul vinden.

Professor Elias J. Corey, de winnaar van de Nobelprijs voor de scheikunde in 1990, heeft de laatste veertig jaar in belangrijke mate het gezicht van de synthetisch-organische chemie bepaald. Na zijn promotie in 1950 aan het Massachusetts Institute of Technology werd Corey op eenentwintigjarige leeftijd aangesteld als hoogleraar aan de University of Illinois. Onmiddellijk daarna volgde een stroom publicaties van de jonge onderzoeker. Corey had een brede belangstelling binnen de chemie, waarbij de structuur van chemische verbindingen een hoofdthema was, en was enorm productief. Hij publiceerde over de structuuropheldering van complexe organische stoffen die in de natuur voorkomen, over de toepassingen van nieuwe theoretische ontwikkelingen in de organische en anorganische chemie en over nieuwe, door hem bedachte reacties om verbindingen te synthetiseren.

In 1959 verhuisde Corey naar de beroemde Harvard University, alwaar zijn activiteiten in de synthese een nieuwe wending kregen. Enige uitleg van het begrip 'synthese' is hier op zijn plaats. Als voorbeeld beschouwen we het structureel zeer ingewikkelde plantenhormoon gibberellinezuur. Synthese houdt de bereiding in van dit doelmolekuul uit eenvoudige synthese-

bouwstenen. In de praktijk zijn dit meestal verbindingen met drie tot zes koolstofatomen. Zo'n synthese is vanzelfsprekend een intellectuele uitdaging. Nog belangrijker is het, dat een bruikbare synthese mogelijkheden biedt voor wijzigingen in een molekuulstructuur. Daardoor kan met de biologische eigenschappen van een molekuul worden gemanipuleerd. De vorming van gibberellinezuur is een voorbeeld van een zeer moeilijke totaalsynthese. Corey werkte hieraan met zo'n twintig gepromoveerde medewerkers.

Corey heeft een nieuwe richting gegeven aan hoe zo'n complexe synthese kan worden uitgevoerd. Daarvoor bedacht hij eerst een algemeen systeem, *retrosynthese*, waarbij complexe structuren op systematische wijze worden ontleed in de kleinere bouwstenen. Met deze bouwstenen kan een chemicus uiteindelijk in omgekeerde richting daadwerkelijk de synthese uitvoeren. Dit systeem houdt ook rekening met de schrikbarende problemen van de beheersing van stereochemie op elk chiraal (asymmetrisch) atoom.

Vervolgens bracht Corey dit systeem onder in een computerstrategie, LHASA genoemd (Logical Heuristics Applied to Synthetic Analysis). LHASA wordt veelvuldig toegepast in



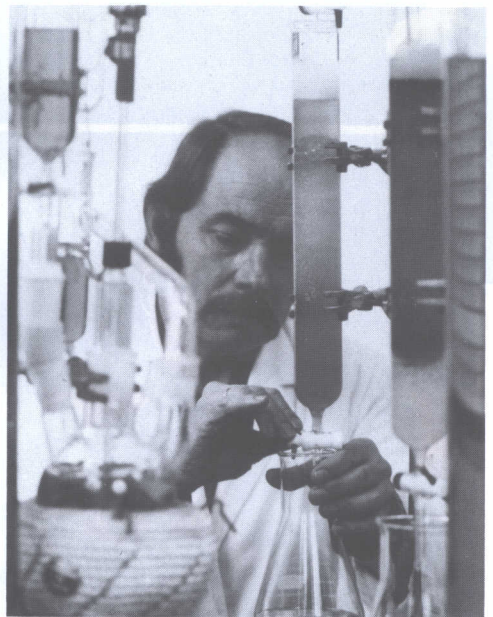
1

1. Bloemen van de kerstroos (*Helleborus niger*) fungeren als proefkonijn in een demonstratie van de biologische werking van gibberellinezuur. Van rechts naar links zijn deze

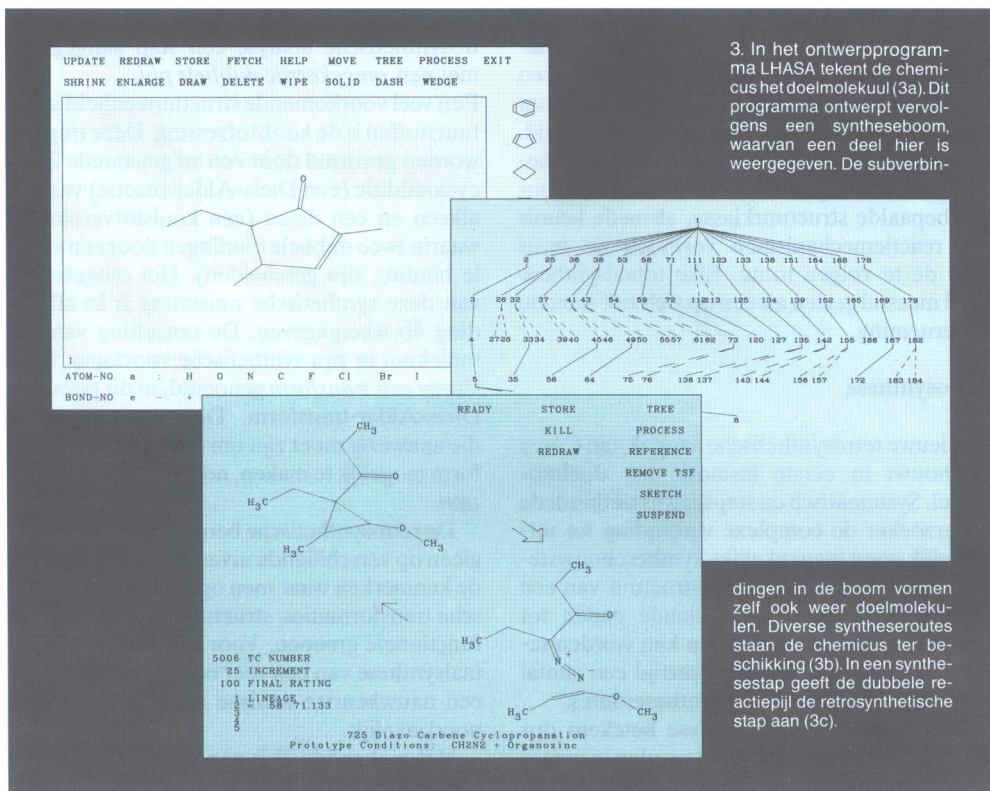
2. Ook al weet men het recept voor een ingewikkelde verbinding, dan nog is de

bloemen behandeld met toenemende concentraties van deze verbinding. De hierdoor veroorzaakte celstrekking resulteert in een duidelijk grotere steellengte.

uiteindelijke organische synthese vaak een lang en moeizaam karwei.



2



3

academische en industriële laboratoria over de hele wereld. Met name in het geneesmiddelenonderzoek maakt men dankbaar gebruik van deze benadering van de chemische synthese. Deze bijdrage van Corey in de logica van de synthese is een hoofdcomponent bij de toekenning van de Nobelprijs.

Harvard is een uitstekende voedingsbodem geweest voor de creatieve Corey. Samen met talrijke getalenteerde medewerkers, waaronder velen die thans belangrijke academische en industriële posities bekleden (koffietafelgesprekken van elk symposium worden verrijkt met geroddel over de 'Corey mafia'), heeft hij de synthese in kaart gebracht.

Moleculaire complexiteit

De indrukwekkende bijdragen van Corey's onderzoek liggen vooral op het gebied van de volledig kunstmatige bereiding van natuurstoffen, uitgaande van eenvoudige moleculaire bouw-

stenen (natuurstoffen zijn organische verbindingen die van natuurlijke oorsprong zijn). Dit onderzoeksgebied wordt doorgaans aangeduid als *totaalsynthese*. De biologische werking van een ingewikkeld molekuul, bijvoorbeeld de werking als hormoon of antibioticum, wordt bepaald door de verschillende atomen waaruit het is opgebouwd, de manier waarop deze onderling zijn verbonden, de functionele groepen en de ruimtelijke structuur (de vorm) van het molekuul.

Als men een syntheseroute naar een complexe verbinding wil ontwerpen, moet men in de eerste plaats op de hoogte zijn van de factoren die verantwoordelijk zijn voor de complexe moleculaire structuur.

Deze factoren zijn het moleculaire skelet, het aantal en de aard van de functionele groepen in de verbinding, de chemische reactiviteit, de ruimtelijke structuur (stereochemie), de beweeglijkheid of starheid en ten slotte de stabiliteit van het molekuul.

Bij traditionele syntheses startte een onderzoeker doorgaans met het (vaak intuïtief) kiezen van een geschikte uitgangsstof. Door een serie chemische reacties uit te voeren, wordt uit deze uitgangsstof het doelmolekuul bereid. Een grote kennis van verwante structuren, chemische omzettingen die karakteristiek zijn voor een bepaalde structuurklasse, alsmede kennis van reactiemechanismen vormden de basis voor de te volgen route. Elke totaalsynthese werd meestal gezien als een op zich zelf staande onderneming.

Retrosynthese

De nieuwe retrosynthetische aanpak van Corey beschouwt in eerste instantie het doelmolekuul. Systematisch en stapsgewijs ontbindt de onderzoeker de complexe verbinding tot uiteindelijk goed toegankelijke synthesebouwstenen (*synthons*). Doordat de structuur van een doelmolekuul langs verschillende paden tot steeds eenvoudiger structuren kan worden teruggebracht, ontstaan tegelijkertijd een aantal mogelijke, onafhankelijke syntheseroutes.

De retrosynthetische analyse betekent dus dat structuren gemanipuleerd worden in omgekeerde volgorde, van groot naar klein, van doelmolekuul naar synthons. De structurele kenmerken van het eindproduct, en niet die van de uitgangsstof, dienen als uitgangspunt voor de synthese. In tegenstelling tot de weer-

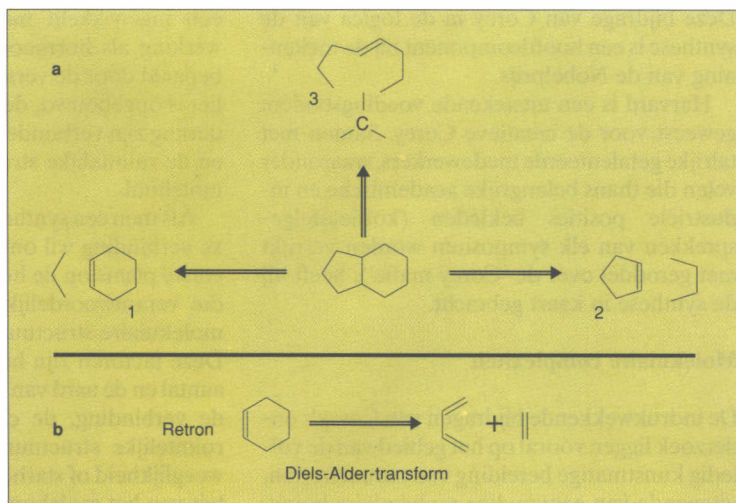
gave van een chemische reactie, wordt in de retrosynthetische analyse een stap aangegeven met een *omgekeerde dubbele pijl*.

Een veel voorkomende structuureenheid in natuurstoffen is de koolstofzesring. Deze ring kan worden gevormd door een zo genaamde 2 + 4 cycloadditie (een Diels-Alder-reactie) van een alkeen en een diëen (een koolstofverbinding waarin twee dubbele bindingen door een enkele binding zijn gescheiden). Het omgekeerde van deze synthetische omzetting is in afbeelding 4b weergegeven. De omzetting van een molekuul in zijn synthetische voorloper, heeft Corey een *transform* genoemd, in dit geval een Diels-Alder-transform. De structuureenheid die aanwezig moet zijn om een bepaalde transform mogelijk te maken, noemde Corey een *retron*.

De retrosynthetische benadering kent strategieën op verschillende niveau's, afhankelijk van de kenmerken waar men op richt, zoals chemische transformaties, structuur, stereochemie of functionele groepen. Voor een succesvolle totaalsynthese van een zeer complex molekuul is een nauwkeurige analyse op al deze niveaus noodzakelijk.

Het ginkgolide-B is een voorbeeld van een complexe verbinding die door Corey en zijn medewerkers is gesynthetiseerd. Deze complexe stof wordt gevonden in de ginkgoboom en geniet grote belangstelling omdat er diverse therapeutische eigenschappen aan toegeschre-

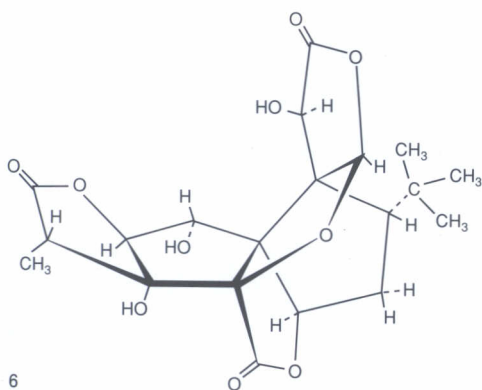
4. Het principe van de retrosynthese: a. Illustratie van enkele disconnecties die mogelijk zijn voor een 5,6-ringsysteem; de retrosynthetische analyse levert concurrerende routes op die uitgaan van een zesring-synthon (1), een vijf-ring-synthon (2) of een niet-cyclisch synthon (3). b. Retrosynthetische analyse van een zesringstructuur.





5. De Japanse noteboom (*Ginkgo biloba*) is een zogenaamd 'levend fossiel'. Het is de enige vertegenwoordiger van een plantengroep die zo'n 150 miljoen jaar geleden talrijk was. De ginkgoboom is in China en Japan aangeplant bij tempels en kan meer dan 1000 jaar oud worden. In de natuur is de soort waarschijnlijk al vele eeuwen uitgestorven. Deze bomen werden in de 18e eeuw als curiositeit naar Europa gebracht. Het eerste exemplaar dat in Europa werd aangeplant staat bij het Botanisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit Utrecht.

5



6

6. Ginkgolide-B, een actieve stof uit de ginkgoboom, kon recent door Corey en medewerkers in 37 opeenvolgende chemische reacties uit cyclopentanon worden

gesynthetiseerd. De syntheseroute was gebaseerd op een nauwkeurige analyse van diverse retrosynthetische strategieën.

ven worden. Zo worden ginkgo-extracten in de traditionele Chinese geneeskunde gebruikt tegen astma en ontstekingen. Het molekuulskelet bestaat uit maar liefst zes vijfringen die op een unieke manier met elkaar verknoot zijn. Door verschillende retrosynthetische strategieën te analyseren, konden Corey en medewerkers een elegante route ontwikkelen waarbij ginkgolide-B uiteindelijk in 37 stappen volledig synthetisch uit cyclopentanon werd gemaakt (afb. 6).

De belangrijke verdienste van Corey's methode is de snelle en doelmatige manier waarop efficiënte syntheseroutes kunnen worden ontwikkeld. Bovendien geeft een retrosynthetische analyse vaak volkomen onverwachte routes waarvoor tot op dat moment geen synthetische methoden bekend waren. Dit heeft tot gevolg dat de beperkingen van de huidige metho-

den duidelijk worden en dat de ontwikkeling van nieuwe chemische reacties enorm gestimuleerd wordt. Tenslotte biedt een rationele retrosynthetische analyse de mogelijkheid computers te gebruiken om een syntheseroute te ontwerpen.

Synthesepanning per computer

Het gebruik van computeranalyses (LHASA) voor de synthese van complexe molekulen is al genoemd. Het computerprogramma analyseert een doelmolekuul op grond van fragmentstructuren, die in retrosynthetische analyses zelf weer dienen als doelmolekulen (afb. 9). Uitgaande van alle theoretisch mogelijke reacties die in het computergeheugen zijn opgeslagen, construeert het programma de nodige retrosynthesestappen (transforms). Op deze wijze wordt een *syntheseboom* gegenereerd. Vervolgens kan een chemicus op grond van verschillende criteria (opbrengst, beschikbaarheid grondstoffen, kosten enz.) routes schrappen. Uiteindelijk blijft de efficiëntste syntheseroute over.

Het gebruik van dergelijke computeranalyses kan een grote hulp zijn, aangezien bij een complex molekuul al snel miljoenen syntheseroutes mogelijk zijn. Het vinden van een efficiënte route is dan ook geen geringe uitdaging. Het LHASA-programma is ook in Nederland te gebruiken middels het CAOS/CAMM-centrum in Nijmegen.

7. In de nier liggen interstiële cellen dicht tegen tubuli en bloedvatjes aan. Deze cellen produceren

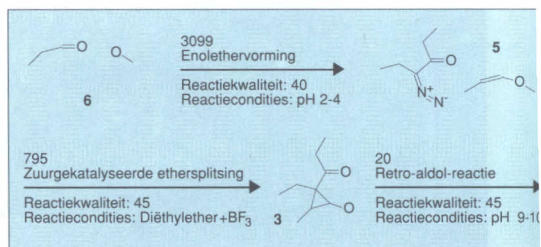
8. Een computerscherm toont de structuur van prostaglandine- E_1 in een kristal. Diverse prostaglandi-

9. In afbeelding 3 werd het programma LHASA gevraagd om syntheseroutes

onder andere prostaglandine- E_2 . Wellicht reguleren ze met deze stof de bloedstroom in het niermorg.

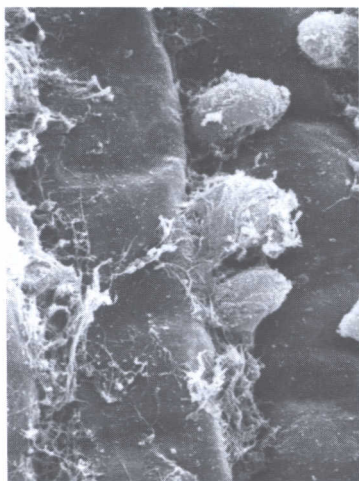
nen zijn sinds het einde van de jaren zestig door Corey en medewerkers gesynthetiseerd.

voor een gesubstitueerd cyclopentenon. Een van de oplossingen van de retro-

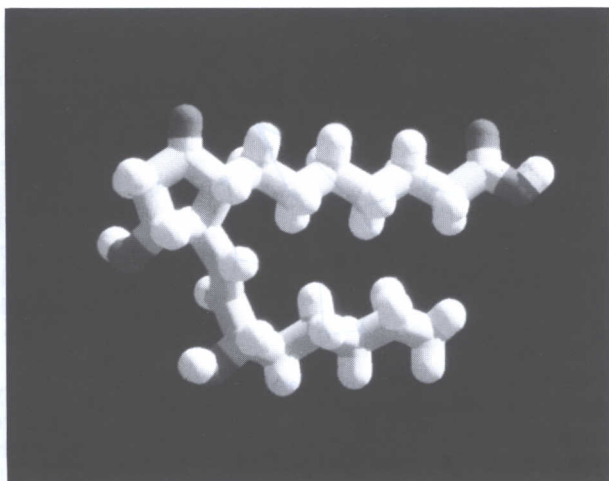


9

Corey's retrosynthetische benadering heeft geleid tot een geheel nieuwe manier van denken over de chemische synthese. Bovendien is daarmee de taak van de totaalsynthese van complexe molekulen een flink stuk lichter gemaakt. Retrosynthetische analyse en rationeel molekuulontwerp op basis van onafhankelijke en concurrerende synthese strategieën, vormen nu de basis voor de bereiding van velerlei biologisch actieve verbindingen, zoals nieuwe geneesmiddelen en landbouwchemicaliën.



7



8

synthese verschaft dit reactievoorstel, waarbij de gevraagde verbinding in vijf stappen wordt ge-

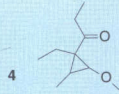
10. Een belangrijk toepassingsgebied van de retrosynthese, eventueel toegepast in het programma LHASA, is het ontwerpen van syntheseroutes voor allerlei medicijnen. Dankzij de bijdrage van Corey aan

vormd. Met dit recept kan de chemicus in het organisch laboratorium aan de slag gaan.

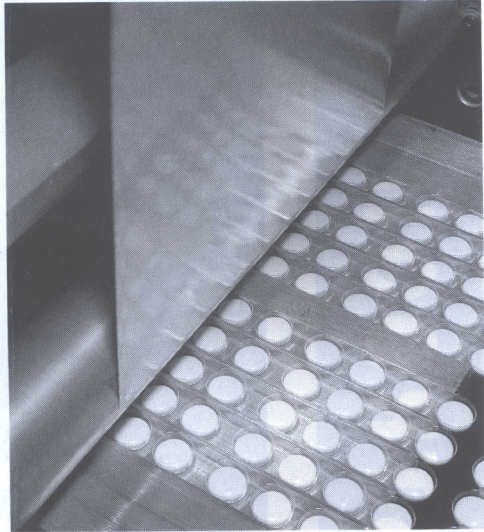
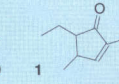
de organische chemie blijft veel onderzoekers het zoeken naar de naald in de hooiberg bespaard. De uiteindelijke organische synthese kan dan nog een moeizame klus blijken.

3700 Diazocarbeen-cyclopropanering

Reactiewaarde: 100
Reactiecondities: CH_2N_2 + organozink



37 Aldolcondensatie
Reactiewaarde: 90
Reactiecondities: pH 9-10



10

Van theorie naar praktijk

We mogen echter niet uit het oog verliezen dat (theoretische) retrosynthetische analyse en synthese-ontwerp slechts voorlopers zijn van de 'echte' totaalsynthese. De synthese in het chemische laboratorium is dan vaak nog een lange, zware weg. De grote verdienste van Corey is ongetwijfeld de daadwerkelijke toepassing van zijn benaderingen in de bereiding van een scala aan complexe natuurstoffen zoals triterpenen, sesquiterpenen, alkaloiden, antibiotica en hormonen.

Mijlpalen in zijn synthetisch oeuvre zijn ondermeer de totaalsyntheses van verbindingen die in de natuur uit arachidonzuur worden gevormd, zoals prostaglandinen. Deze stoffen zijn van groot belang bij allerlei processen in het menselijk lichaam, onder andere bij bloedstolling en allergie. Corey's naam is verder synoniem voor een enorm aantal nieuwe synthetische methoden en reagentia. Typerend voor zijn onderzoek is dat hij stappen in een syntheseroute waarvoor geen reacties bekend zijn, niet uit de weg gaat maar juist geheel nieuwe reagentia ontwikkelt.

De laatste tijd trekt ook zijn onderzoek aan asymmetrische katalysatoren de aandacht. Deze verbindingen, door Corey chemzymen genoemd, tonen hoge selectiviteit in de bereiding van zuivere spiegelbeeldvormen van mole-

kulen. Het is dan ook niet zo verwonderlijk dat Corey bij een symposium ter gelegenheid van zijn 60ste verjaardag betiteld werd als waarschijnlijk de meest produktieve organisch-chemicus in de wereld. Als geen ander illustreerde hij de afgelopen jaren de kracht van de organische synthese bij de bereiding van complexe natuurstoffen of synthese van geheel nieuwe molekulen met bijzondere eigenschappen.

Corey zelf geeft het belang van zijn vakgebied in de inleiding van zijn zojuist verschenen boek *The logic of chemical synthesis* als volgt aan: "Synthesis remains a dynamic and central area of chemistry".

Literatuur

- Corey EJ, Cheng X-M. *The Logic of Chemical Synthesis*. New York, John Wiley, 1989.
Ottenheijm H.C.J. *Computer Assisted Organic Synthesis*. Janssen Chimica Acta 1984; 3, 3.

Bronnen van illustraties

- CAOS/CAMM-centrum, KUN: pag. 832-833, 1, 3, 8, 9.
Rick Friedman, Black Star/Transworld, Haarlem: pag. 832.
Proefstation voor de bloemeteelt, Aalsmeer: 1.
Janssen Pharmaceutica, Beerse: 2.
P.J.M. van der Aart, Faculteit Biologie, RUU: 5.
Uit: Kessel RG, Kardon RH. *Cellen, weefsels en organen*. Maastricht-Brussel: Natuur & Techniek, 1983: 7.
Duphar BV, Weesp: 10.
De overige afbeeldingen zijn afkomstig van de auteurs.