
E.J. COREY (NOBELPRIJS 1990, ...)

Inleiding⁽¹⁾

Daar waar natuurproducten eertijds een sfeer van oude mythen en volksgeneeskunde opriepen, is heden de synthese van dergelijke natuurstoffen uitgegroeid tot een moderne wetenschap. Deze enorme vooruitgang hebben we onder meer te danken aan enkele grote pioniers van deze eeuw. Naast Sir Robert Robinson en R.B. Woodward (Nobelprijs 1965) moet men zeker Elias J. Corey vermelden. Corey heeft de laatste veertig jaar gebouwd aan een fundering voor de fundamentele scheikunde die zal leiden tot de medicijnen van morgen. Het uitvoerig beschrijven van Corey's werk zou al vlug tot een lijvig boekwerk leiden. Het kan hier slechts de bedoeling zijn enkele verwezenlijkingen van deze werkelijk bijzondere man uit te lichten.

Biografie



In juli 1928 werd Corey geboren in Methuen, Massachusetts. Kort daarna overleed zijn vader. Ondanks dit vroege verlies en de harde economische

tijden, kon de jonge Corey opgroeien in een hechte familie, uitgebreid met oom en tante. Na zijn lagere en middelbare studies komt Corey als zestienjarige terecht in het befaamde MIT (Massachusetts Institute of Technology). De jonge Corey was al vlug gewonnen voor het vak scheikunde. Niet in het minst door de bekwaamheid en het enthousiasme waarmee het vak gedoceerd werd zegt hij later zelf. Ook de centrale rol van scheikunde in de wetenschappen en het feit dat organische synthese in het bijzonder impact kan hebben op de menselijke gezondheid en welzijn deden zijn eerste liefde wiskunde naar de achtergrond verdwijnen.

Na drie jaar begint Corey zijn doctoraatswerk in de groep van John Sheehan waar hij betrokken wordt bij de synthese van penicillines. Al na amper twee jaar heeft Corey zijn doctoraatswerk afgerond. Hij schrijft dan zijn thesis in vier weken om in januari 1951 aan de universiteit van Illinois een overwegend educatieve functie op te nemen. Het is gedurende deze periode dat Corey ervan overtuigd raakte dat een meer logische aanpak van synthetische problemen mogelijk moest zijn. Totaal geëngageerd gaat hij op zoek naar de onderliggende principes van de synthetische scheikunde. In de sesquiterpenen vond

Corey een dankbare uitdaging, daar er voor deze nieuwe structuren geen substructuren gekend waren die als voor de handliggende precursoren konden gebruikt worden.

Na in 1959 een functie aan de Harvard University aanvaard te hebben groeit het synthesewerk van de sesquiterpenen uit tot het formuleren van een algemene synthetische strategie. Deze fundamentele aanpak is heden gekend als de retrosynthetische analyse. Midden jaren 60 gaat Corey nog verder en begint zijn revolutionaire aanpak te computeriseren.

Ondanks het uitgebreid aantal projecten waar hij reeds mee bezig is, werpt Corey zich ook op de prostaglandine-synthese. In 1968 was de eerste prostaglandine-synthese een feit. Alle prostaglandines en vele analogen konden reeds tegen 69 op eender welke schaal aangemaakt worden. Gedurende de 70 en 80^{er} jaren kan Corey dankzij de retrosynthese enorme successen boeken in de eicosanoid¹-chemie. Niet minder dan negentig multistapsynthesen van dergelijke gecompliceerde moleculen waren afgerond tegen 1988.

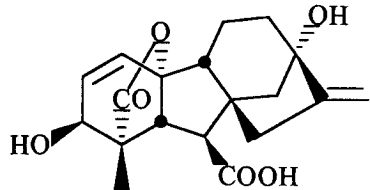
In 1990 ontvangt E.J. Corey dan een onderscheiding die volgens vrienden en collega's reeds jaren, zelfs tientallen jaren op zich liet wachten, de Nobelprijs scheikunde.

Tot op heden vormt de synthese van een brede waaier van complexe structuren nog steeds de hoofdmoot van Corey's research. Hierbij wordt veel belang gehecht aan de ontwikkeling van nieuwe methoden en strategieën voor de opbouw van dergelijke moleculen. Ook de ontwikkeling van moleculaire robots en de bestrijding van verschillende ziektes waaronder cardiovasculaire aandoenin-

gen en AIDS maken deel uit van Corey's huidig werk.

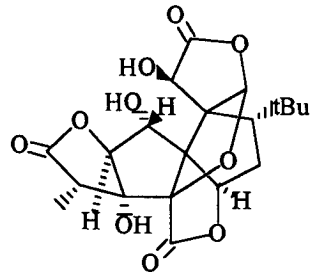
Synthese van natuurproducten

E.J. Corey heeft ongeveer een honderdtal belangrijke natuurproducten gesynthetiseerd. Slechts enkele daarvan zullen we hier vermelden. In 1978 produceert hij gibberellinezuur, een terpenoïd dat behoort tot een klasse van zeer belangrijke planthormonen.



gibberellinezuur

Meer recent, in 1988, synthetiseert hij onder meer ginkgolide B. De complexe structuur geeft reeds weer welk een enorme synthetische uitdaging hier werd voltooid. Ginkgolide B is het actieve bestanddeel van een extract van de ginkgoboom dat wordt gebruikt in de Chinese volksgeneeskunde, voor de behandeling van astma en bloedcirculatieproblemen.

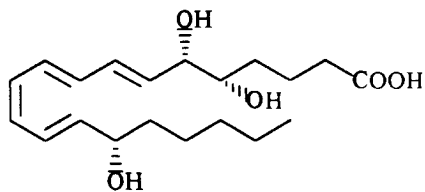


Ginkgolide B

¹Corey introduceerde deze naam zelf. Het betreft hier verbindingen die biosynthetisch afkomstig zijn van C₂₀-vetzuren. Deze klasse van verbindingen omvat onder meer de prostaglandines en de leukotriënen.

Corey's meest belangrijke totaalsynthesen omvatten de medicinaal zeer belangrijke eicosanoiden. Deze zeer belangrijke groep producten waaronder prostaglandines, prostacyclines, thromboxanen en leukotriënen komen natuur-

lijkt slechts in zeer kleine hoeveelheden voor. Deze vaak zeer onstabiele producten zijn verantwoordelijk voor velerlei vitale en regulerende functies van belang in reproductie, bloedcoagulatie, normale en pathologische processen van het immunsysteem, enz. Een voorbeeld van deze belangrijke productklasse is het leukotrieen lipoxine. Dankzij Corey's immense bijdrage zijn deze belangrijke pharmaceutica nu commercieel beschikbaar.



lipoxine

Retrosynthese

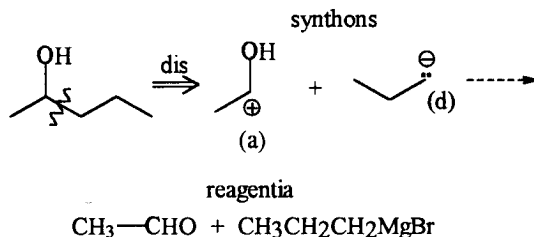
Aan de grondslag van Corey's enorme successen liggen enkele op een strikt logische wijze ontwikkelde principes die de basis vormen van de retrosynthetische analyse.

Deze aanpak gaat uit van de te synthetiseren molecule, de doelmolecule. Daar waar men vroeger de te volgen syntheseseweg vaak liet afhangen van een beginproduct dat gemakkelijk voorhanden was, gaat men nu analyseren welke bindingen moeten gebroken worden met als doel de structuur te vereenvoudigen. Op deze manier gaat men dan verder tot fragmenten verkregen worden die mogelijk commercieel zijn of waarvan de synthese reeds beschreven is. Na deze achterwaartse analyse kan men dan beginnen aan het opbouwen, het synthetiseren van complexe doelmoleculen. Deze methode bleek zeer goed overdraagbaar op computerprogrammatie en data-processing. Heden is het plannen van syntheses met de hulp van computers een snel evoluerende discipline.

Het geven van een uitgebreid overzicht is in dit werk verre van haalbaar. Daarvoor moeten we verwijzen naar verschillende boeken. Een daarvan werd door Corey zelf geschreven en draagt de voor de hand liggende titel *"The logic of chemical synthesis"*⁽²⁾. Wij zullen ons echter beperken tot het geven van enkele illustratieve voorbeelden aan de hand waarvan enkele belangrijke termen verder verduidelijkt zullen worden. Twee zulke termen zijn:

- **'Transform'**: met deze term duiden we structurele veranderingen in antitheserichting aan. Dezelfde operatie in syntheseserichting wordt simpelweg reactie genoemd. Elke transform zou moeten leiden tot reagentia die beter beschikbaar zijn dan de doelmolecule. In de verdere antithesestappen wordt elk reagens dan gedefinieerd als nieuwe doelmolecule. Deze transformprocedure gaat door tot de verkregen reagentia commercieel of beschreven zijn. Men onderscheidt verschillende types 'transformen' (zie verder in voorbeelden). Ze worden allen aangegeven door een dubbele pijl (\rightleftharpoons).
- **'Synthons'** kennen we als eenheden die via gekende of denkbare synthetische operaties omgevormd kunnen worden tot organische moleculen. Het zijn in weze molecuulfragmenten die we bedenken, uitgaande van de te maken molecule (zie voorbeeld 1).

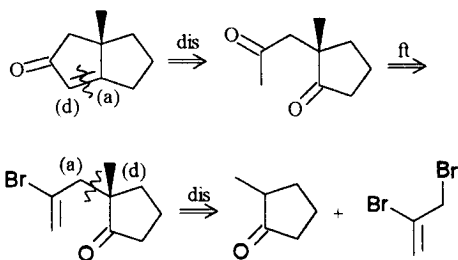
Voorbeeld 1: Retrosynthese van 2-pentanol



In een eerste voorbeeld herkennen we een transform, meer bepaald een 'disconnectie' (dis). Hierbij splitst men in gedachte een C-C binding op in een elektronacceptor-synthon (aceptor) en een elektrondonor-synthon (donor). Deze specifieke operatie kan aangegeven worden als een retro-Grignard-transform.

In een tweede voorbeeld is de eerste transform duidelijk van het retro-aldol type.

Voorbeeld 2: Retrosynthese van bicyclo[3,3,0]-5-methyl-1-octeen-3-on



clo[3,3,0]-5-methyl-1-octeen-3-on

Het verkregen diketon wordt dan de nieuwe doelmolecule voor de volgende transform. Deze volgende stap is wat men noemt een functionele groepstransformatie (ft) die algemeen wordt gebruikt voor het invoeren, verwijderen of omvormen van functionaliteiten. In ons voorbeeld wordt een keton omgezet in een vinylisch bromide (de reactiestap, in de omgekeerde richting, wordt gekatalyseerd door zuren en Hg(II)-zouten). Bij het doorvoeren van de laatste transform, een disconnectie, bekomen we 2-methylcyclopentanon en 2,3-dibroompropeen, beide commercieel

verrijgbare producten (enkel de reagentia zijn hier genoteerd). De enorme kracht die uitgaat van deze methode volgt misschien niet zo direct uit deze eenvoudige voorbeelden maar toch vormt ze zonder enige twijfel een van de grootste bijdragen tot de hedendaagse synthetische scheikunde.

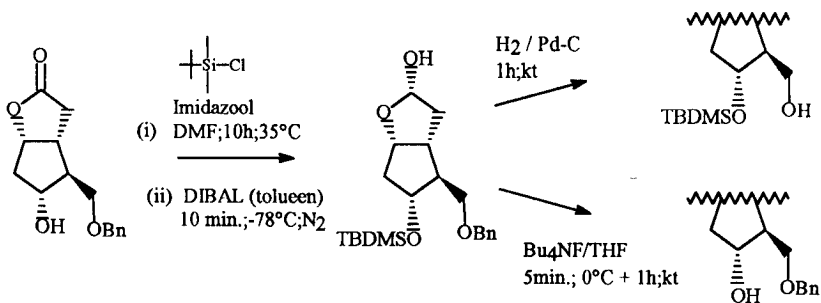
Nieuwe en verbeterde reacties

Om al zijn totaalsynthesen tot een goed einde te brengen was Corey verplicht om een vijftigtal geheel nieuwe of aanzienlijk verbeterde reacties of reagentia te ontwikkelen. Het is zeer waarschijnlijk dat geen enkele andere scheikundige een dergelijk uitgebreid en gevarieerd assortiment aan methoden op zijn naam kan schrijven. We kunnen hier slechts enkele voorbeelden geven uit deze verzameling van vaak geniale vondsten, die heden ten dage gemeengoed zijn in elk synthetisch organisch laboratorium.

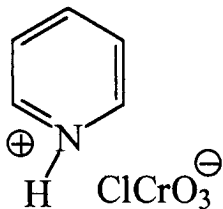
Beschermende groepen

Een van de beschermende groepen die Corey introduceerde is de TBDMS-ether (*tert*-butyl-dimethylsilylether). Deze ether is stabiel t.o.v. water, CrO₃, hydrolyse en milde reductieprocedures. Behandeling met tetrabutylammoniumfluoride in THF resulteert in een zeer selectieve ontscherming. Uit de prostaglandine-chemie volgt een mooi voorbeeld (voorbeeld 3) waarin de grote selectiviteit bij de ontscherming van zowel benzyl- en TBDMS-ether gedemonstreerd wordt.

Voorbeeld 3:⁽³⁾



PCC: Pyridiniumchlorochromaat of Corey's reagens⁽⁴⁾

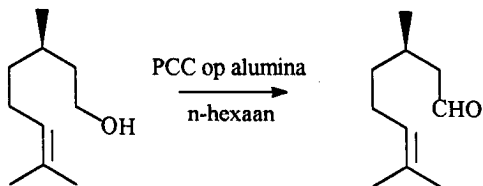


Het grote voordeel van dit reagens is de oplosbaarheid in polaire organische solventen (bv. CH₂Cl₂).

Daardoor kan het gebruikt worden

voor de oxidatie van primaire alcoholen zonder de aanwezigheid van water. Dit laatste is van groot belang daar anders de mogelijkheid bestaat dat de gevormde aldehyden verder geoxideerd worden tot carboxzuren. Het reagens kan ook in neergeslagen vorm op alumina worden gebruikt voor analoge oxidaties in apolaire solventen (zie voorbeeld 4).

Voorbeeld 4: Oxidatie van citronellol tot citronellal^(4b)



Hydroaluminering en Cu-chemie⁽⁵⁾

Een mooi voorbeeld van de ontwikkeling van nieuwe methoden vinden we in de synthese van het insectenhormoon JH-I (zie voorbeeld 5). Dit krachtig insecticide diende synthetisch aangemaakt te worden vanwege de zeer kleine beschikbaarheid uit natuurlijke bronnen. Ondanks de vrij eenvoudige structuur lag een stereospecifieke syntheseroute niet voor de hand, daar er in 1967 nog geen

algemene methode bestond voor de stereogecontroleerde opbouw van trigesubstitueerde olefinische eenheden. De aangegeven syntheseroute bevat niet minder dan vier nieuwe methoden, waarvan er drie heden een algemeen gebruik kennen. Het koppelen van koolstofgroepen met behulp van organokoperreagentia is uitgegroeid tot een zeer belangrijke methode voor de vorming van koolstofbindingen. Ook de hydroaluminering van acetylenen kende een aanzienlijke uitbreiding en wordt veel gebruikt voor de stereospecifieke constructie van trigesubstitueerde dubbele bindingen.

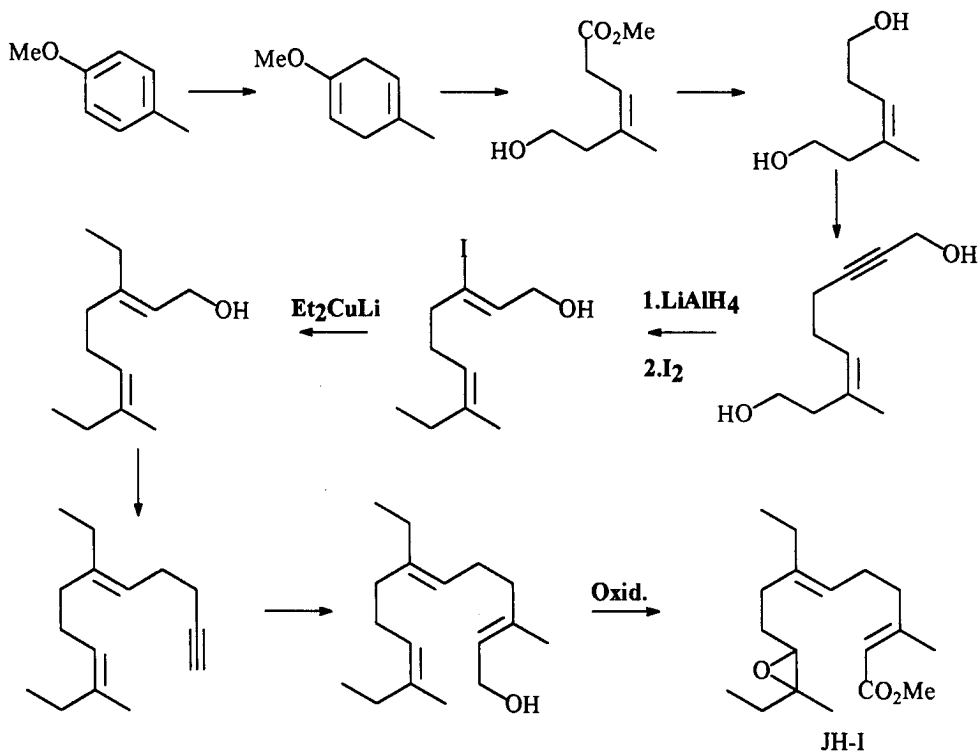
Verder zag ook een nieuwe, selectieve oxidatie het licht bij de synthese van deze belangrijke stof (allylisch alcohol naar geconjugeerd ester).

Onderwijs

Afsluitend wil ik U toch even meegeven dat deze uitzonderlijke man zijn enorme wetenschappelijke prestaties steeds heeft weten te combineren met een uitgebreide onderwijsopdracht. Een vijf-honderdtal doctoraten en postdoctoraten werden onder Corey's supervisie afgerond.

In mei 97 werd Corey gelauwerd door vroegere medewerkers in een speciale editie van het tijdschrift Synlett⁽⁶⁾. Opvallend was dat eenieder van hen zich levendig kon herinneren hoe elke dinsdag-en donderdagvoormiddag Corey vol overgave en enthousiasme zijn legendarische cursus doceerde. Nog meer in het oog springend is dat deze vroegere medewerkers allen vooraanstaande figuren zijn in de huidige scheikundige wereld.

Voorbeeld 5: Synthèse van JH-I (Juvenile Hormone)



Referenties

- 1a <http://www.nobel.se/laureates/chemistry-1990-1-autobio.htm>
- 1b <http://www.nobel.se/laureates/chemistry-1990-press.htm>
- 1c K.Thompson, *Chemistry in Britain*, 113-114(1989).
2. E.J.Corey, X.-M.Cheng: *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York 1989.
3. E.J.Corey, A.Venkateswarlu, *Journal of the American Chemical Society*, **94**, 6190-6191(1972). Deze beschermgroep is nog nauwelijks weg te denken uit de chemische synthese.
- 4a. E.J.Corey, J.W.Suggs, *Tetrahedron Letters*, **31**, 2647-2650(1975).
- 4b. K.L.Williamson: *Macroscale and microscale organic experiments*, Heath 1994. Modern handboek voor praktische chemie.
5. E.J.Corey et al., *Journal of the American Chemical Society*, **90**, 5618-5620(1968). De beschikbaarheid van JH-I leidde uiteindelijk tot de ontwikkeling van goedkope synthetische analogen die vandaag gebruikt worden als milieuvriendelijke insecticiden.
6. *Synlett Special issue dedicated to E.J.Corey* (Mei 1997).