

University of Groningen

## DNA-Based asymmetric catalysis as a synthetic tool

Megens, Rikkert Pepijn

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2012

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Megens, R. P. (2012). *DNA-Based asymmetric catalysis as a synthetic tool*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

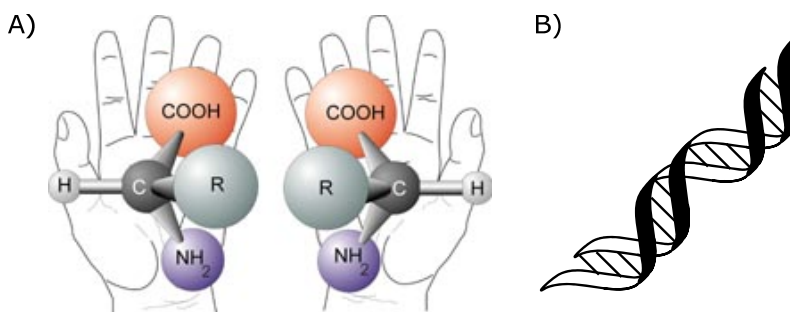
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## Nederlandse samenvatting

Katalyse is een belangrijk gereedschap voor het synthetiseren van moleculen. Bij katalyse worden reacties versneld of mogelijk gemaakt zonder dat de katalysator zelf wordt verbruikt. Katalysatoren zijn bv. zuren, basen, metaal complexen of organische verbindingen.

Bij enantioselectieve katalyse is het doel om één spiegelbeeldvorm van een molecuul te maken. Dit kan erg belangrijk zijn voor het maken van bv. medicijnen, omdat deze verschillende reacties kunnen hebben in het lichaam. Deze spiegelbeeldvormen van moleculen zijn te vergelijken met een linker- en een rechterhand, beide bevatten dezelfde groepen (vingers) maar zijn elkaars spiegelbeeld (Figuur 1A). Bij enantioselectieve katalyse wordt daarom vaak gebruik gemaakt van een structuur die één van de twee spiegelbeelden herkent. Om weer terug te komen bij het voorbeeld van de handen, in een rechterhandschoen past slecht een linkerhand. Hoe goed een katalysator is in het selecteren van een spiegelbeeld wordt uitgedrukt in enantiomere overmaat (ee). Een ee van 80% betekent dat er 90% van het juiste spiegelbeeld wordt gemaakt ten opzichte van 10% van het andere spiegelbeeld, oftewel hoe hoger de ee hoe beter de katalysator is.

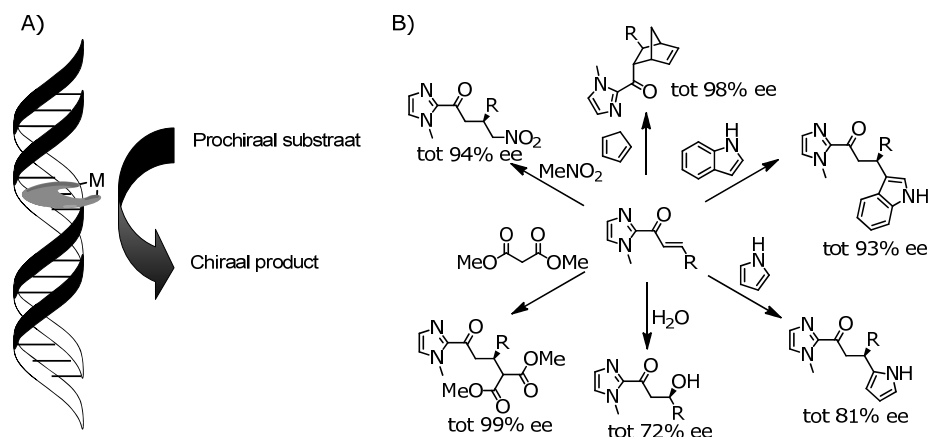


**Figuur 1.** A; spiegelbeeldvormen, B; dubbele DNA-helix

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift wordt DNA in combinatie een metaalcomplex gebruikt als katalysator. In de natuur is DNA de drager van alle genetische informatie en verantwoordelijk voor het functioneren van alle levende organismen. DNA is opgebouwd uit twee lange polymeren. DNA bevat een ruggegraat van fosfaat en suikergroepen waaraan de nucleobasen zijn bevestigd. De nucleotiden zijn adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T). De genetische informatie is opgeslagen in de volgorde van deze vier

nucleobasen. De twee lange polymeren binden elkaar op een antiparallele manier waarbij ze om elkaar heen draaien tot een mooie rechtshandige dubbele helix (Figuur 1B). De dubbele DNA-helix wordt bijeen gehouden door twee krachten, namelijk, waterstof bruggen tussen de nucleotiden en "base-stacking" interacties tussen de nucleobasen.

De helische structuur van DNA heeft altijd al aantrekkingskracht gehad op chemici. In onze groep hebben we DNA-gebaseerde katalyse ontwikkeld. Dit concept is gebaseerd op een achiraal metaal complex dat kan binden aan DNA (Figuur 2A). Hierdoor wordt het beïnvloed door de chirale omgeving die door het DNA gevormd wordt en die kan worden overgedragen op verschillende asymmetrisch gekatalyseerde reacties zoals de Diels-Alder reactie, Michael additie, Friedel-Crafts alkylering en meer recent de *syn*-hydratie reactie (Figuur 2B).



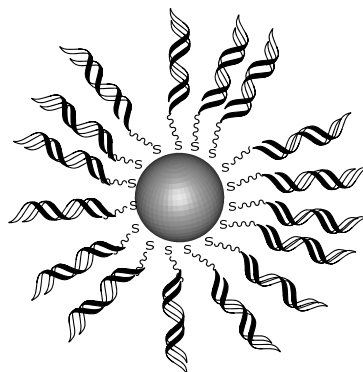
**Figuur 2.** A; algemene concept van op DNA-gebaseerde katalyse, B; overzicht van DNA-gebaseerde katalyse reacties

Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift gepresenteerd wordt is om het gebruik van DNA-gebaseerde katalyse verder uit te werken voor het gebruik in synthetisch interessante reacties. Het onderzoek was gericht op twee gebieden, namelijk, 1) optimalisatie van de reactiecondities met betrekking tot de reactieschaal en het recyclen van de DNA-koper katalysator, 2) de ontwikkeling van nieuwe reacties die hiervoor onbekend of moeilijk uit te voeren waren.

Hoofdstuk 1 geeft een algemeen overzicht van het gebruik van helixvormige polymeren in asymmetrische katalyse.

In hoofdstuk 2 wordt een aanpak voor de covalente binding van DNA- strengen aan goud nanodeeltjes beschreven voor het gebruik in enantioselectieve katalyse. Het covalent binden van DNA aan een vaste ondergrond zou het recyclen van DNA vergemakkelijken. Het DNA werd succesvol gekoppeld aan de goud nanodeeltjes (Figuur 3) en liet een scherpe smelt transitie zien. Dit is bekend voor dit soort systemen. Bij het gebruik van deze deeltjes werd er echter geen katalytische activiteit

voor de Michael additie en de Diels-Alder reactie waargenomen. Ook het verlengen van de linker met als doel om de DNA verder van het oppervlak te krijgen resulteerde niet in katalyse. Waarschijnlijk is het DNA te dicht open gepakt op de goud nanodeeltjes en kunnen de reagentia niet bij het actieve koper complex komen.

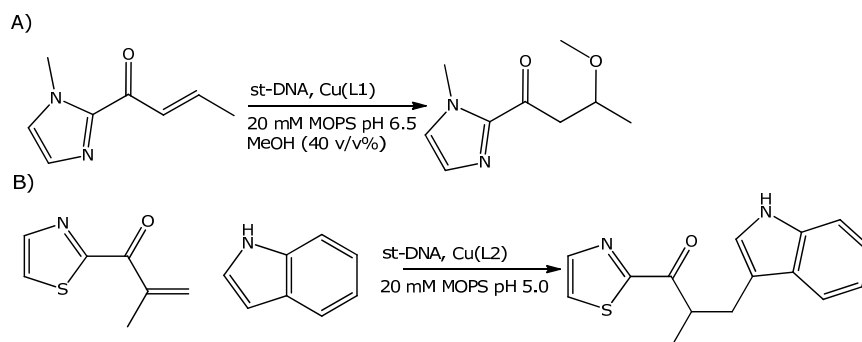


**Figuur 3.** DNA op goud nanodeeltjes

Hoofdstuk 3 beschrijft de invloed van een organisch mede-oplosmiddel op DNA-gebaseerde katalyse. Dit onderzoek richtte zich op het effect van deze mede-oplosmiddelen op de DNA-structuur, en de opbrengst, enantioselectiviteit en kinetiek van de gekatalyseerde reactie. Aangetoond werd dat tot 33 v/v% van een water oplosbaar organisch mede-oplosmiddel kon worden gebruikt in de Diels-Alder reactie zonder dat de opbrengst of de enantioselectiviteit werd beïnvloed. In de Michael additie en Friedel-Crafts alkylering kon maximaal 10 v/v% worden gebruikt zonder de opbrengst of de enantioselectiviteit negatief te beïnvloeden. Een kinetische studie toonde aan dat de bindingsconstante van het koper-complex aan het DNA niet veranderd werd door de toevoeging van een water oplosbaar organisch mede-oplosmiddel. Verder bleek dat de totale reactiesnelheid van de reacties wel werd verminderd. Dit terwijl onder katalytische condities hogere omzettingen bleken te zijn behaald. De hypothese is dat de toevoeging van een water oplosbaar organisch mede-oplosmiddel de dissociatie constante van het product met de katalysator wordt verlaagd en dat daardoor de reactie onder katalytische condities wordt versneld.

Het gebruik van een water oplosbaar organisch mede-oplosmiddel heeft als extra voordeel dat het de oplosbaarheid van reagentia verhoogd. Dit voordeel werd gebruikt om een hogere concentratie van substraten te bereiken. Hierdoor was het mogelijk om de katalysator lading te verlagen naar 0.75 mol%. Verder maakt het gebruik van water oplosbaar organisch mede-oplosmiddelen het ook mogelijk om de temperatuur waarbij de reactie wordt uitgevoerd te verlagen. Hierdoor kon de Friedel-Crafts alkylering worden uitgevoerd bij  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , wat leidde tot een toename van de enantioselectiviteit van 83% tot 93%.

Hoofdstuk 4 beschrijft de eerste overgangsmetaal gekatalyseerde asymmetrische intermoleculaire oxa-Michael additie van alcoholen (Schema 1A). Deze reactie werd gekatalyseerd door een eerste generatie ligand. Tot 86 % ee kon worden behaald in deze reactie. Echter bleek het gebruik van water ook te leiden tot de vorming van het *syn*-hydratie product. Gelukkig kon de chemo-selectiviteit van deze reactie worden beïnvloed door de reactie bij  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  uit te voeren. Het gebruik van water bleek echter wel belangrijk voor het reduceren van extra ongewenste reacties zoals 1,2-addities. De behaalde ee's representeren de hoogste enantioselectiviteiten die tot nog toe zijn behaald in een katalytische intermoleculaire oxa-Michael additie.



**Schema 1.** A; intermoleculaire oxa-Michael additie. B; Friedel-Crafts alkylering/enantioselectieve protonering cascade reactie

In hoofdstuk 5 wordt een nieuwe benadering voor de asymmetrische protonering in water beschreven. Normaal wordt deze reactie uitgevoerd met lage concentraties protonen om de protonering te kunnen controleren. In ons systeem kan de concentratie van de protonen echter niet worden gereduceerd omdat de reactie wordt uitgevoerd in water. Het is echter bekend dat het gebruik van DNA de Friedel-Crafts alkylering versnelt. Wij hebben hiervan gebruik gemaakt door een cascade reactie uit te voeren waarin een enolaat *in situ* wordt gevormd door de additie van een  $\pi$ -nucleofiel (Schema 1B). Door de versnelling van de Friedel-Crafts alkylering wordt de protonering de snelheidbepalende stap. Met behulp van een tweede generatie koper complex kon de Friedel-Crafts alkylering/enantioselectieve protonering cascade reacties worden uitgevoerd met een grote verscheidenheid aan indolen waarbij de producten konden worden gesynthetiseerd met maximaal 59% ee. Verdere kinetische studies zijn belangrijk om de hypothese te onderbouwen.

Tenslotte worden in hoofdstuk 6 de resultaten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek samengevat en conclusies getrokken. Verder wordt er een perspectief voor verder onderzoek gegeven.