

## University of Groningen

### Dynamic control of chiral space

Vlatkovic, Matea

**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:*

2016

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

*Citation for published version (APA):*

Vlatkovic, M. (2016). *Dynamic control of chiral space*. University of Groningen.

**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).

**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.

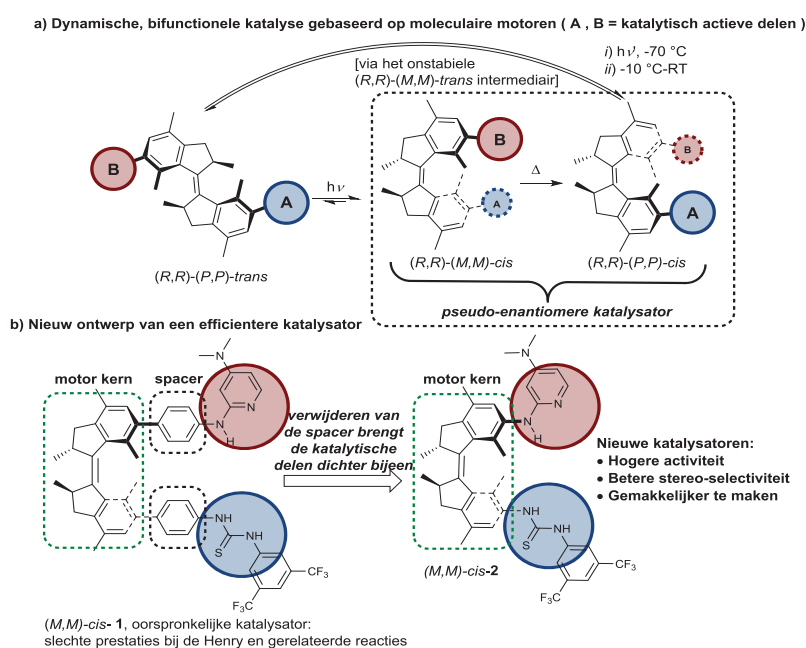
*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Samenvatting

Responsieve moleculaire systemen zijn systemen waarin waarneembare veranderingen in de fysische of chemische eigenschappen optreden als gevolg van externe prikkels. Zulke veranderingen komen typisch voort uit veranderingen in de configuratie of conformatie van de moleculen. De laatste tijd is er veel aandacht en belangstelling vanuit de wetenschap voor responsieve systemen die de dynamische functies in biologische systemen nabootsen. Eén van de meest interessante toepassingen voor zulke responsieve systemen ligt in de katalyse. Deze nieuwe responsieve katalytische systemen zijn geïnspireerd door de natuur en vertonen een gedrag dat analoog is aan de allosterische regulering van enzymen. Het ontwerp van reagerende katalytische systemen heeft veel invloed en kan voor meer controle over de katalytische activiteit en selectiviteit zorgen. Een groot deel van het onderzoek in dit proefschrift gaat dan ook over het ontwerpen en maken van nieuwe responsieve systemen die dynamische controle over katalytische functies mogelijk maken. Daarnaast is er ook meer onderzoek gedaan naar de dynamische controle over de ruimte die de katalysator behelst en is er gekeken of dynamische chirale bindingen met anionen mogelijk zijn.

In het eerste hoofdstuk wordt de voortgang in de laatste vier decennia op het gebied van responsieve responsieve katalyse besproken. Hier wordt ook gekeken naar dynamische responsieve systemen met het katalytische mechanisme als uitgangspunt. De besproken katalysatorsystemen zijn hier gesorteerd op basis van de stimulans die ze nodig hebben om hun katalytische activiteit aan te sturen en op basis van de verschillende weergegeven katalytische reacties.

In hoofdstuk 2 is een nieuwe organische katalysator ontworpen op basis van een moleculaire motor. Met deze katalysator werd dubbele stereocontrole van de Henry reactie verkregen (Figuur 1). Het onderzoek hieraan werd gedaan op basis van eerder gepubliceerde resultaten waar de drie verschillende isomeren van een moleculaire motor (stabiele *trans*, onstabiel *cis* en stabiele *cis*) werden toegepast in de katalyse. Deze bleken namelijk zeer verschillende activiteiten en selectiviteiten te hebben in de Michael additie van 2-methoxythiofenol tot 2-cyclohexeen-1-on. De katalytisch actieve delen van de oorspronkelijk gepubliceerde katalysator zijn hier aangepast: thioureum en DMAP zijn dichter bijeengebracht. Deze gemodificeerde katalysator bleek voor de Henry reactie actiever en selectiever te zijn dan de oorspronkelijke katalysator. Met behulp van externe stimuli zoals licht en warmte kon een specifiek enantiomeer van het Henry reactieproduct verkregen worden met zeer goede opbrengsten en enantioselectiviteit.



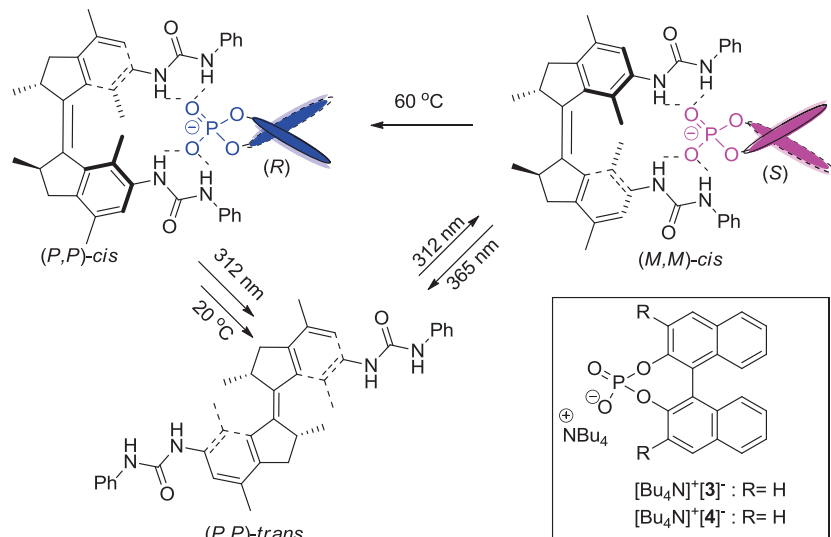
**Figuur 1** Responsieve, asymmetrische, organische katalysator: op de moleculaire motor gebaseerde katalysator voor duale stereoselectieve synthese en het oorspronkelijke en nieuwe katalysator ontwerp.

Hoofdstuk 3 gaat over het 'los-klik' proces van thiourea dat als bijproces van de thermische stap in de niet-gericht roterende cyclus van de nieuwe DMAP thioureum katalysator uit hoofdstuk 2 plaatsvindt. Naast de karakterisatie van de aniline en isothiocyanaat producten die bij de roterende cyclus vrijkwamen is voor thiourea modelverbindingen aangetoond dat een dergelijke eliminatie van aniline en isothiocyanaatverbindingen een algemeen verschijnsel is dat plaatsvindt bij verhoogde temperaturen en in de aanwezigheid van een base.

In hoofdstuk 4 worden twee nieuwe, op de moleculaire motor gebaseerde bithiourea katalysatoren beschreven en getest in de Henry reactie. Aangetoond is dat de basiscomponent van het katalytische systeem, zoals DMAP, niet covalent aan de katalysator gebonden hoeft te zijn om een hoge activiteit en enantioselectiviteit van de katalysator te behalen. De resultaten die met de DMAP thioureum katalysator uit hoofdstuk 2 waren verkregen zijn waren goed vergelijkbaar met degene die bereikt zijn met de aromatische bithiourea katalysator. In tegenstelling met de literatuur, waar beweerd wordt dat alifatische thioureums als onderdeel van de katalysator actiever en selectieve zijn bewijzen wij hier dat in ons geval juist met de aromatische bithiourea meer veelbelovendere en selectievere katalyse mogelijk is dan met de alifatische analogen.

In hoofdstuk 5 wordt een bisurea receptor beschreven die van de eerste generatie moleculaire motoren is afgeleid. Deze receptor blijkt een zeer hoge selectiviteit voor het binden van di-waterstoffosfaat te hebben. De receptor kan fotochemisch en thermisch geschakeld worden tussen drie isomeren die

verschillende bindingsaffiniteiten met anionen hebben. Met de chirale versie van de bisurea receptor is aangetoond dat de stabiele *cis* en de instabiele *cis* vormen van de receptor een tegenovergestelde enantiomere voorkeur voor de binding van fosfaat binol vertonen (Figuur 2).



**Figure 1** Isomerizatie en coordinatie gedrag van de chirale bisurea receptor.

In hoofdstuk 6 worden de synthetische mogelijkheden voor het verkrijgen van een nieuw fotoschakelbaar fosforzuur beschreven. Met behulp van de lithium homokoppelingsreactie (die onlangs in onze groep is beschreven) werd er toch aanzienlijke vooruitgang geboekt bij synthetiseren van dit laatste molecuul. Hoewel we heel dichtbij het uiteindelijke molecuul kwamen had de algehele synthese een zeer lage opbrengst. Dit maakte het helaas onmogelijk om de grote hoeveelheden materiaal die nodig zijn voor katalytische studies te synthetiseren. Desalniettemin werd er een serie nieuwe sterisch gehinderde alkenen gesynthetiseerd tijdens pogingen om het chirale, fotoschakelbare fosforzuur te synthetiseren. Deze nieuwe sterisch gehinderde alkenen zijn ook grondig bestudeerd en het bleek zo te zijn dat verschillen in grootte van de substituent op de naftylring van de bovenste helft van het sterisch gehinderde alkeen de halfwaardetijd van thermische relaxatie significant beïnvloeden.

In het algemeen draagt het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven is bij aan een beter begrip over de manier waarop de ruimte die beperkt wordt door chirale grenzen een chirale omgeving op moleculaire schaal kan creëren en hoe deze omgeving op een dynamische manier gecontroleerd kan worden. Het dynamische schakelen van een dergelijke "chirale ruimte" kan bijvoorbeeld gebruikt worden om controle te krijgen over de fundamentele parameters van een katalytische functie: activiteit en selectiviteit. Ook kan het gebruikt worden om de affiniteit naar anionen te wisselen en zelfs de enantio-selectiviteit bij het binden van chirale anionen te reguleren. Het inzicht en de kennis die zijn opgedaan tijdens de studie naar deze fascinerende moleculaire systemen

kunnen nieuwe kansen creëren voor toekomstig onderzoek op het gebied van responsieve systemen, enantioselectieve katalyse en anion-receptoren, evenals de weg vrijmaken voor potentiële praktische toepassingen.