Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/214736

File ID	214736
Filename	Samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	DNA as a scaffold for phosphine-based metal catalysts
Author	J.E. Ernsting
Faculty	Faculty of Science
Year	2011
Pages	148

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/376230

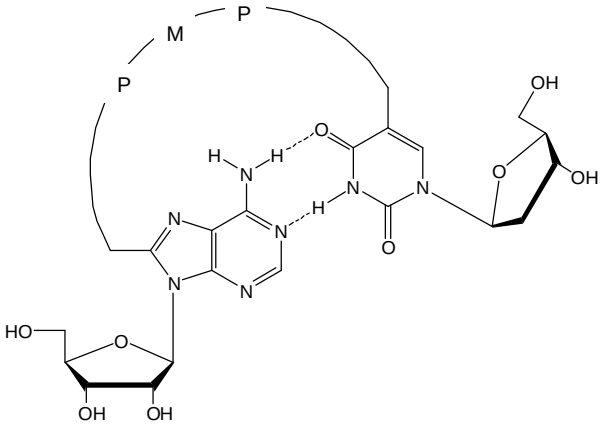
Copyright

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), other then for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Samenvatting

In dit proefschrift staat de ontwikkeling beschreven van een aantal methoden om fosfine liganden te koppelen aan DNA. Er is onderzoek gedaan naar zowel de covalente als niet-covalente koppelingsmethoden van liganden aan DNA. Waar mogelijk zijn de ontwikkelde systemen toegepast in overgangsmetaal gekatalyseerde reacties. Deze katalytische reacties zijn aangepast aan DNA condities. Het doel van dit onderzoek is 1) te achterhalen in hoeverre metaal gekatalyseerde processen compatibel zijn met DNA technologie en 2) te onderzoeken of het DNA de selectiviteit van de metaal gekatalyseerde reactie kan sturen.

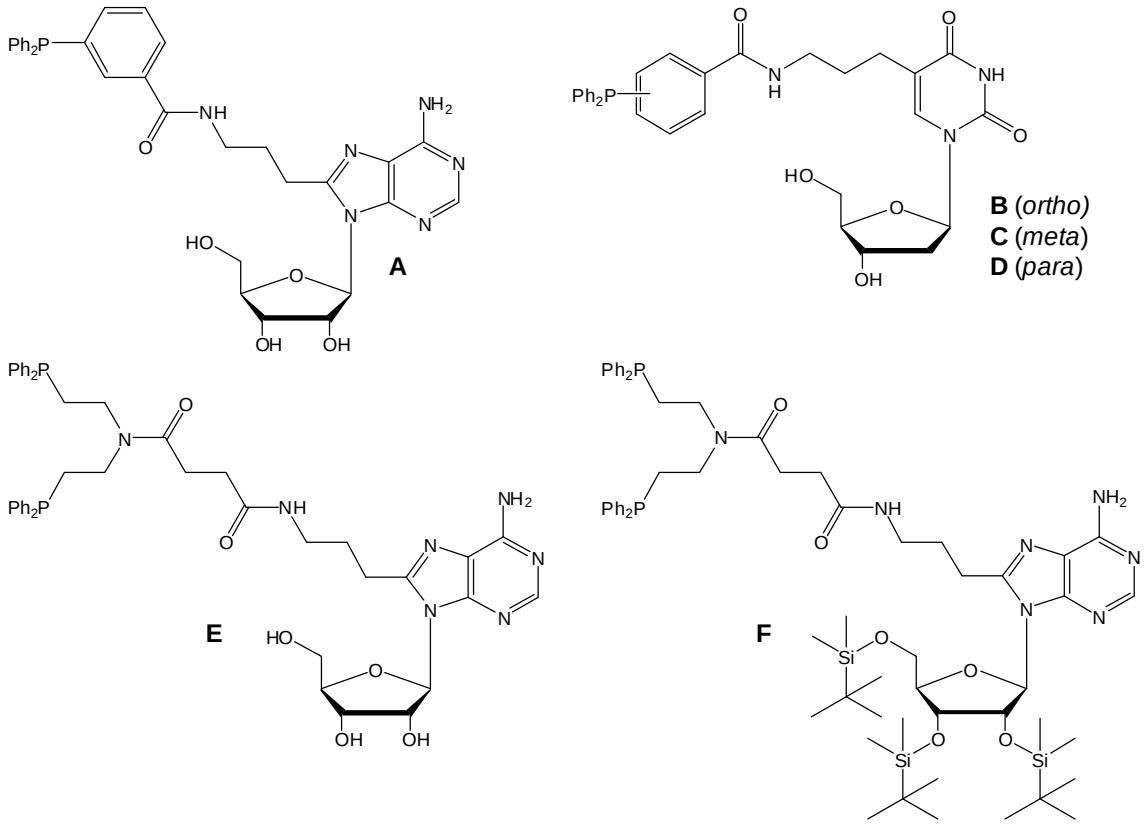


Figuur 1: Schematische weergave van de onderzochte liganden gebaseerd op adenosine en thymidine zoals beschreven in Hoofdstuk 2.

In *Hoofdstuk 2* staat de functionalisatie van mono-nucleotiden met mono- en bidentaat fosfine liganden beschreven. Deze liganden zijn getest in verschillende asymmetrische katalytische reacties om te onderzoeken of er enige chirale inductie is van één enkele nucleotide naar de metaal gekatalyseerde reactie. Daarnaast zijn er in dit hoofdstuk combinaties gemaakt tussen monodentaat fosfine gefunctionaliseerde adenosine en thymidine liganden, zie Figuur 1. De suikergroep van de nucleotiden is de enige chirale groep en vrij ver weg van het overgangsmetaal. Zoals genoemd in Hoofdstuk 1, is het bekend dat secundaire interacties tussen ligand en substraat kunnen zorgen voor chirale inductie. De experimenten beschreven in Hoofdstuk 2 zijn ook belangrijke controles voor de toepassing van langere fosfine gemodificeerde oligonucleotiden.

Het nieuwe monodentaat fosfine ligand **A** en bidentaat fosfine liganden **E** en **F**, met adenosine als DNA bouwsteen, zijn succesvol gesynthetiseerd (Figuur 2). Monodentaat ligand **A** werd gecombineerd met de drie monodentaat fosfine liganden met een thymidine groep (liganden **B**, **C** en **D**) om een gemengd donor systeem te creëren voor asymmetrische,

rhodium gekatalyseerde, hydrogenerings en palladium gekatalyseerde allylische substitutie reacties. Omzettingen waren hoog voor alle reacties behalve voor de hydrogenering van dimethylitaconaat met de monodentaat ligand combinaties. Omzettingen rond de 20% werden voor deze reacties verkregen. Voor beide reacties werd er nauwelijks enantiomere overmaat verkregen. Ook bij het gebruik van de bidentaat liganden **E** en **F** werd er geen enantiomere overmaat geïnduceerd in deze katalytische reacties.

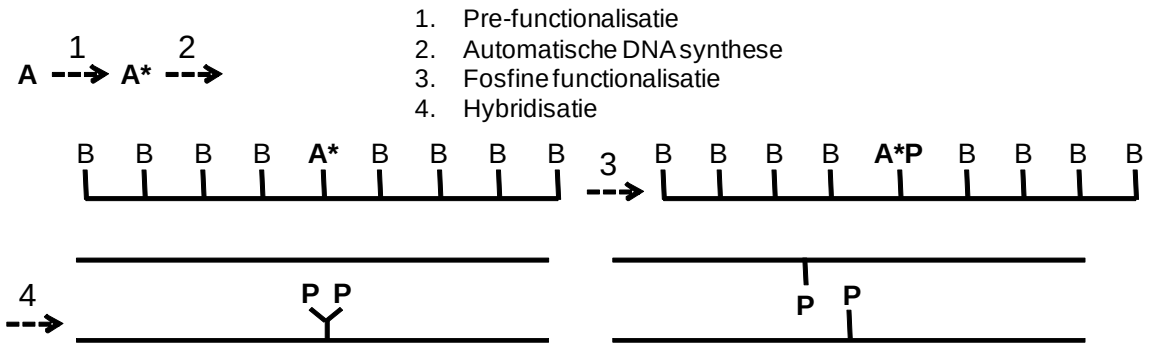


Figuur 2: Nucleoside gebaseerde mono- en bidentaat fosfine liganden.

De verkregen resultaten zijn goede controle experimenten voor de toepassing van de langere fosfine gemodificeerde oligonucleotiden. Als in de katalytische reacties met deze langere fosfine gemodificeerde oligonucleotiden enantiomere overmaat verkregen wordt, dan kan dit hoogstwaarschijnlijk toegeschreven worden aan de chirale helix van het DNA, omdat er met de mono-adenosine liganden geen enantiomere overmaat werd verkregen in deze katalytische reacties.

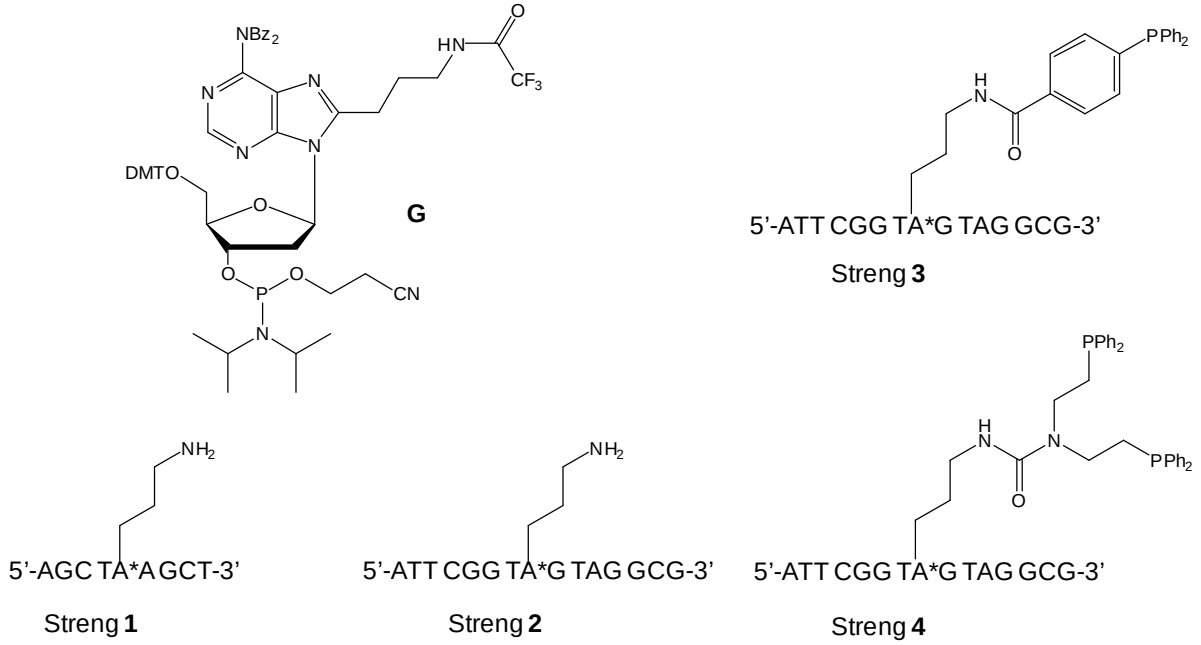
De covalente aanpak is beschreven in *Hoofdstuk 3*. Een “post-synthetische” methode werd ontwikkeld voor de functionalisatie van een 9- en 15-meer met fosfine liganden. Adenosine werd gefunctionaliseerd met een fosfine groep en gebruikt als DNA bouwsteen. Recent heeft

onze groep een methode gepubliceerd voor de functionalisatie van thymidine met fosfine liganden als DNA bouwsteen.



Figuur 3: Schematische weergaven van de volgorde waarin de synthese en functionalisatie zijn uitgevoerd zoals beschreven in Hoofdstuk 3.

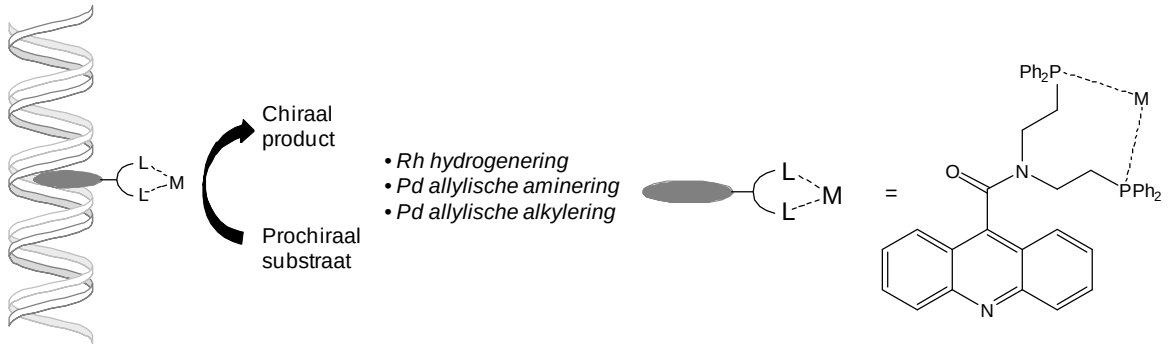
We hebben gekozen voor een strategie waarbij het fosfine ligand in de laatste stap van de synthese gekoppeld werd, omdat al bekend was dat het fosfine niet stabiel is tijdens de automatische DNA synthese. Daarnaast geeft het ons de mogelijkheid om verschillende mono- en bidentaat liganden te introduceren in dezelfde streng, Figuur 3.



Figuur 4: De in Hoofdstuk 3 gesynthetiseerde bouwsteen **G** (= A*) en ingebouwd in 9- en 15-meer, streng **1** en **2**. Streng **2** is gefunctionaliseerd met een mono- en bidentaat fosfine ligand, streng **3** en **4**.

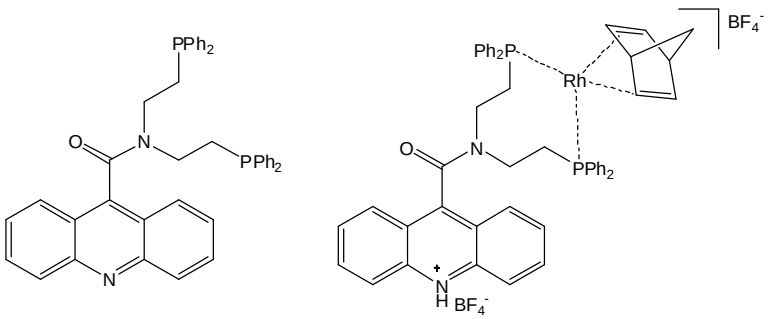
Uit het werk beschreven in Hoofdstuk 3 kan geconcludeerd worden dat we in staat waren om bouwsteen **G** te maken uit commercieel verkrijgbaar 8-bromoadenosine. 8-Bromoadenosine werd in negen stappen gefunctionaliseerd met een beschermd amine, waarna de 2'-OH groep werd verwijderd, de 5'- beschermd en de 3'-OH groep geactiveerd voor DNA synthese. Deze

bouwsteen **G** was geschikt om te gebruiken voor de automatische DNA synthese en werd succesvol ingebouwd in een 9- en 15-meer, streng **1** en **2**, Figuur 4. De functionalisatie met een mono- en bidentaat fosfine ligand was ook succesvol uitgevoerd, maar de strengen **3** en **4** konden niet geïsoleerd worden als tervalent niet-geoxideerd fosfine. Er kon wel geconcludeerd worden dat de overmaat (~500 equivalenten) organische reagentia geheel verwijderd werden door te wassen met dichloormethaan, gevolgd door ethanol zuivering of het gebruik van een NAP-10 kolom. Dus het is inderdaad mogelijk om oligonucleotiden te functionaliseren met fosfine liganden, maar de procedure moet verder geoptimaliseerd worden om de zuivere fosfine liganden te verkrijgen in plaats van de geoxideerde fosfine liganden.



Figuur 5: Schematische weergaven van het ligand ontwerp en de non-covalente koppelingsmethoden aan DNA, zoals beschreven zoals in Hoofdstuk 4 (Rh hydrogenering) en Hoofdstuk 5 (Pd allylische aminering en alkylering).

In *Hoofdstuk 4* en *Hoofdstuk 5* wordt een niet-covalente introductie van het fosfine ligand aan DNA beschreven. Acridine als intercalator werd gefunctionaliseerd tot een bidentaat fosfine ligand. Het verkregen ligand **H** bevat drie bepalende structurele eigenschappen: een DNA intercalerende groep (acridine), een verbindingsstuk en een overgangsmetaal ligand (bidentaat fosfine). Dit nieuw ontworpen ligand werd toegepast in rhodium gekatalyseerde hydrogenerings reacties (*Hoofdstuk 4*) en de asymmetrische palladium gekatalyseerde, allylische aminering en alkylering reactie (*Hoofdstuk 5*). De asymmetrische katalytische reacties werden gekozen op grond van geschikte condities voor het gebruik van DNA. De metaal complexen zijn niet chiraal en het DNA dat gebruikt werd is de enige bron van chiraliteit, Figuur 5. De belangrijkste vragen die besproken worden zijn 1) of het mogelijk is om geschikte condities te vinden voor zowel de katalytische reactie als het gebruik van DNA en 2) of het mogelijk is om de chiraliteit van het DNA over te brengen via het metaal complex naar het product zodat het geheel fungeert als een chirale katalysator.



Figuur 6: Fosfine ligand **H** zoals gebruikt in Hoofdstuk 4 en 5. Rhodium complex **I** werd gesynthetiseerd en gekarakteriseerd in Hoofdstuk 4.

Een acridine groep als intercalator was succesvol gefunctionaliseerd met een bidentaat fosfine ligand waarbij ligand **H** gesynthetiseerd werd. Uit Hoofdstuk 4 kan geconcludeerd worden dat de coördinatie van ligand **H** aan $[Rh(nbd)_2]BF_4$ niet zo ongecompliceerd is als gedacht. De reactie condities werden zo geoptimaliseerd dat toch zuiver complex **I** verkregen kon worden. Complex **I** werd geanalyseerd met verschillende technieken en zijn vaste stof structuur werd bevestigd door Röntgendiffractie analyse. Rh-complex **I** deed het erg goed in de hydrogenering van methylacetamidoacrylaat onder geschikte reactie condities voor DNA, maar helaas niet in de aanwezigheid van *Salmon Testes* DNA of een synthetisch oligonucleotide. CD spectroscopie experimenten lieten een verandering in de regio van het DNA zien na de toevoeging van complex **I**, maar er werd geen CD signaal verkregen in het gebied waar het metaal complex absorbeert. Dit suggereert dat de chiraliteit van het DNA niet overgedragen wordt op het metaal complex. Meer gedetailleerde experimenten met de synthetische oligonucleotide zijn nodig om de volledige eigenschappen van het DNA complex en zijn interacties met het rhodium complex te begrijpen.

Uit de palladium gekatalyseerde allylische alkylering reacties, beschreven in Hoofdsuk 5, kan geconcludeerd worden dat de complexen die *in situ* gevormd worden uit het palladium allyl chloride dimeer en het difosfine-acridine ligand **H** katalytische actief zijn. De gevormde complexen dienen echter wel direct gebruikt te worden en het is beter om niet overnacht te incuberen in een mengsel van water en DMF (10%). Het *Salmon Testes* DNA heeft zeker een invloed op de activiteit van de katalysator, omdat de omzetting veel lager is in de aanwezigheid van het DNA. In geen van de experimenten was enantiomere overmaat verkregen. In vervolgonderzoek zou de reactie uitgevoerd kunnen worden bij een lagere

temperatuur of men zou een andere bron van DNA kunnen gebruiken, bijvoorbeeld kleinere (synthetische) strengen.

Het palladium ligand **H** complex is actiever in de allylische aminering reactie dan in de reactie met malonaat. In de allylische aminering was volledige omzetting verkregen zonder incubatie. Maar ook werd hier in de aanwezigheid van *Salmon Testes* DNA geen enantioselectiviteit verkregen. De CD experimenten suggereren dat er wel interactie is tussen het palladium complex en het DNA, omdat de CD intensiteit van het *Salmon Testes* DNA afgenomen is. Er is echter geen CD effect in het gebied waar alleen het Pd-complex zou absorberen, dit vormt dus geen bewijs voor de overdracht van de chiraliteit van het DNA naar het metaal complex.