



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Fluorogenic organocatalytic reactions

Raeisolsadati Oskouei, M.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Raeisolsadati Oskouei, M. (2017). *Fluorogenic organocatalytic reactions*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

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 than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

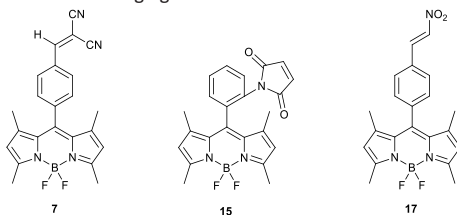
Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Summary

Fluorogenic organocatalytic reactions

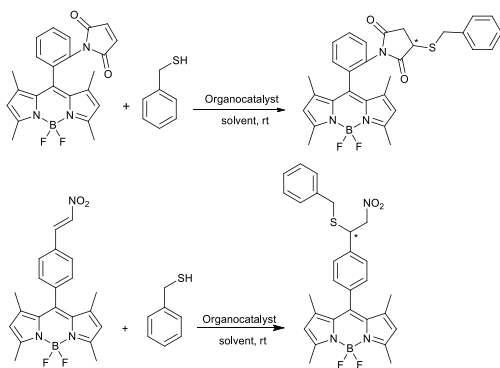
Organocatalysis is an emerging approach to chemical synthesis with important applications in the drug industry and biotechnology. The potential of enantioselective synthesis is the most important advantage of organocatalytic synthesis, in particular for the production of drugs. Despite its widespread use, the mechanistic understanding of organocatalysis is limited. In this thesis, we introduce fluorescence spectroscopy as a new tool to gain insight into the interactions between the substrates and catalyst during organocatalytic reactions. The ultimate goal is to resolve the kinetics of the binding and reaction steps and obtain detailed understanding of the reaction mechanism. As discussed in the introductory chapter 1, we use mainly boron dipyrromethene (BODIPY) dyes as the fluorescent unit. For our purpose, it is particularly interesting to use dyes that change their fluorescence properties as a result of interaction or reaction. In compounds **7**, **15** and **17**, the BODIPY fluorophore is combined with an electron deficient group that reacts as a Michael acceptor in organocatalytic reactions. The compounds are *fluorogenic*, because the electron deficient group quenches the fluorescence of the BODIPY by electron transfer, but after reaction the double bond is removed, the electron accepting group no longer exists, and the quenching process is no longer effective. The products of the reactions described in chapter 2, 4, and 5 are potentially biologically active and equipped with a BODIPY fluorescent label. They could be studied as potential drugs in medicinal chemistry and can be used in fluorescence imaging methods.



Scheme 1. Fluorogenic compounds used

In chapter 2 the experimental methods are presented. This comprises the experimental tools, and details of the synthesis of the starting materials, the

catalysts, and the general procedures for the preparation of the products. We synthesized four BODIPYs and use them in Michael and Biginelli reactions to prepare chromenes, succinimides, β -nitrothioethers and pyrimidone products. The characterization of the reaction products is also described in this chapter. In chapter 3 we present the results of the Michael addition reactions of benzyl mercaptan and dimethyl malonate to compounds **15** and **17** that yield succinimides and substituted β -nitro alkanes in good yields in the presence of different organocatalysts in different solvents and at different temperatures. The reaction between the BODIPYs and dimethyl malonate had good enantioselectivity (90% - 93%), but in the case of benzyl mercaptan only low enantioselectivity was observed. We chose the reaction between BODIPYs and benzyl mercaptan to proceed with fluorescence monitoring of the reactions.



Scheme 2. Reactions used for fluorescence monitoring

According to our observations the catalyst can interact with the maleimide group of compound **15** and slightly increase the fluorescence. Following the reaction by monitoring the increase of the fluorescence intensity with time showed that the Takemoto catalyst **33** gave the fastest conversion.

We immobilized two hydrogen bond donating catalyst on the surface of glass and used them to catalyze the reaction between compound **15** and benzyl mercaptan. The progress of the reaction was followed by fluorescence spectroscopy, which showed that the immobilized catalysts were efficient and could be used several times to catalyze a new reaction batch after washing

with bicarbonate to ensure that the catalysts are not protonated by traces of acid. Another noteworthy finding is that a cupreidine derivative labelled with a perylene imide fluorophore is an effective catalyst for the reaction.

In chapter 4 we discuss the results of the synthesis of two fluorescent chromene derivatives. The products were obtained in moderate to good yield, 65% - 85%, and with moderate enantiomeric excess. These compounds have the potential to be studied in medicinal chemistry and also can be used in fluorescence imaging. We followed the formation of these compounds with fluorescence spectroscopy. Interestingly, the spectral evolution showed the presence of an intermediate, which is probably the reaction product of the Michael addition, which undergoes subsequent ring closure to the final chromene.

In chapter 5, the results of the Biginelli synthesis of a fluorescent pyrimidone derivative of BODIPY is presented. The yield of the reaction was in the range of 25% - 65% depending on the conditions. By the use of different catalysts in different solvents the product was produced with 7-100% enantiomeric excess. The reaction was most enantioselective in DMSO as the solvent. The product has the potential to be studied in medicinal chemistry. Two condensation products of urea with the starting compound, BODIPY aldehyde **6**, could be isolated as intermediates in the reaction. We did not find evidence for the catalytic effect of excess urea which had been proposed in the literature.

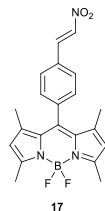
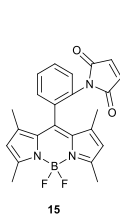
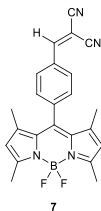
In chapter 6, we applied total internal reflection fluorescence microscopy to study the interaction between two immobilized catalysts (Chapter 3) and compound **15**. We could observe transient fluorescent spots on the cover slip after adding the solution of compound **15** to both immobilized catalysts. This is attributed to the binding of the maleimide unit to the catalysts. The lifetimes of the thus produced single fluorescent molecules were found to be heterogeneous, but mostly too short to be accurately determined using the currently available experimental time window of 20 ms per image. Also, the number of fluorescent species per image slowly decreases over time, indicating a source of instability in the system. Despite these problems, this preliminary work shows the potential of the method to get more information about the catalytic processes using single molecule detection. Still, more work needs to be done to improve the experiments and to refine the data analysis in order to arrive at a better understanding of the mechanisms of the reactions.

Samenvatting

Fluorogene organokatalytische reacties

Organokatalyse is een opkomende aanpak van chemische synthese met belangrijke toepassingen in de farmacochemie en biotechnologie. Het potentieel voor asymmetrische synthese is het belangrijkste voordeel van organokatalytische synthese, in het bijzonder voor de productie van geneesmiddelen. Ondanks de wijdverbreide toepassing is het mechanistisch begrip van organokatalyse beperkt. In dit proefschrift introduceren we fluorescentiespectroscopie als een nieuw hulpmiddel om inzicht te krijgen in de interacties tussen de substraten en de katalysator tijdens de organokatalytische reactie. Het uiteindelijke doel is de kinetiek van de binding tussen de reactanten en de reactiestappen te onderzoeken en gedetailleerd inzicht in het reactiemechanisme te krijgen.

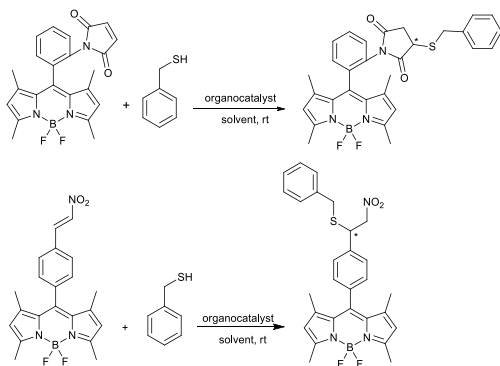
Zoals besproken in het inleidende hoofdstuk 1, gebruiken we vooral boordipyromethene (BODIPY) kleurstoffen als fluorescerende eenheid. Voor ons doel is het bijzonder interessant om kleurstoffen te gebruiken waarvan de fluorescentie eigenschappen als gevolg van interactie of reactie veranderen. In verbindingen **7**, **15** en **17** wordt het BODIPY fluorofoor gecombineerd met een elektron-deficiënte groep die reageert als een Michael acceptor in organokatalytische reacties. Verbindingen **7**, **15** en **17** zijn *fluorogeen*, omdat de elektrondeficiënte groep de fluorescentie van het BODIPY dooft door elektronoverdracht.



Na reactie, echter, is de dubbele binding verwijderd en is het dovingsproces niet langer effectief. De producten van de reacties in beschreven hoofdstuk 2, 4, en 5 zijn potentieel biologisch actief en ze zijn uitgerust met een BODIPY fluorescerend label. Ze kunnen als potentiële geneesmiddelen in de medicinale chemie worden bestudeerd en ze kunnen in fluorescentiebeeldvorming worden gebruikt.

In hoofdstuk 2 worden de experimentele methoden gepresenteerd. Dit omvat de experimentele gereedschappen en de details van de synthese van de uitgangsmaterialen, de katalysatoren en de algemene procedures voor de bereiding van de producten. We hebben vier BODIPYs gesynthetiseerd en gebruiken deze in Michael en Biginelli-reacties om chromenen, succinimides, β -nitrothioethers en pyrimidon producten te bereiden. De karakterisering van de reactieproducten wordt ook in dit hoofdstuk beschreven.

In hoofdstuk 3 worden de resultaten van de Michael additiereacties van benzylmercaptaan en dimethyl malonaat op verbindingen **15** en **17** gepresenteerd.



In deze reacties worden succinimides en gesubstitueerde β -nitroalkanen in goede opbrengsten verkregen in de aanwezigheid van verschillende organokatalysatoren in verschillende oplosmiddelen en bij verschillende temperaturen. De reactie tussen de BODIPYs en dimethylmalonaat had goede enantioselectiviteit (90% - 93%), maar in het geval van benzylmercaptaan werd

slechts lage enantioselectiviteit waargenomen. We kozen voor de reactie tussen BODIPYs en benzymercaptaan om de reacties te volgen met behulp van fluorescentie. Volgens onze waarnemingen kan de katalysator interactie aangaan met de maleïmide groep van verbinding **15** waarbij de fluorescentie iets sterker wordt. Volgen van de toename van de fluorescentie intensiteit in de reactie in de tijd toonde dat de Takemoto katalysator **33** de snelste conversie gaf. We immobiliseerden twee waterstofbinding-donerende katalysatoren op het oppervlak van glas en gebruikten ze om de reactie tussen verbinding **15** en benzymercaptaan te katalyseren. De voortgang van de reactie werd gevolgd met behulp van fluorescentiespectroscopie, waaruit bleek dat de geïmmobiliseerde katalysatoren efficiënt waren en meerdere malen konden worden gebruikt om een nieuwe batch reactie te katalyseren na wassen met bicarbonaat zodat de katalysatoren niet zijn geprotoneerd door sporen zuur. Een andere opmerkelijke bevinding is dat een cupreïdine derivaat gelabeld met een peryleen imide fluorofoor een effectieve katalysator is voor de reactie.

In hoofdstuk 4 bespreken we de resultaten van de synthese van twee fluorescente chromeenderivaten. De producten werden verkregen in matige tot goede opbrengst, 65% - 85%, en met matige enantiomere overmaat. Deze verbindingen hebben het potentieel om te worden onderzocht in de farmacochemie en kunnen ook worden gebruikt in fluorescentiebeeldvorming. We volgden de vorming van deze verbindingen met fluorescentiespectroscopie. Interessant is dat de spectrale evolutie de aanwezigheid van een intermediair aantoonde, waarschijnlijk het reactieproduct van de Michael-additie, dat ringsluiting ondergaat tot het uiteindelijke chromeen.

In hoofdstuk 5 wordt het onderzoek van de Biginelli reactie van een fluorescent pyrimidonderivaat van BODIPY besproken. De opbrengst van de reactie was 25% - 65%, afhankelijk van de experimentele condities. Door het gebruik van verschillende katalysatoren en verschillende oplosmiddelen werd het product geproduceerd met 7 - 100% enantiomere overmaat. De reactie was zeer enantioselectief in DMSO als oplosmiddel. Het product heeft de potentie om in de farmacochemie te worden onderzocht. Twee condensatieproducten van ureum met de uitgangsverbinding, BODIPY aldehyde **6**, konden als tussenproducten bij de reactie worden geïsoleerd. We

vonden geen bewijs voor het katalytische effect van overmaat ureum dat in de literatuur is voorgesteld.

In hoofdstuk 6, hebben we totale interne reflectie fluorescentiemicroscopie (TIRFM) gebruikt om de interactie tussen twee geïmmobiliseerde katalysatoren (hoofdstuk 3) en verbinding **15** te bestuderen. We konden kortdurende fluorescerende spots op de cover slip waarnemen na toevoeging van de oplossing van verbinding **15** aan beide geïmmobiliseerde katalysatoren. Dit wordt toegeschreven aan de binding van de maleïmide-eenheid aan de katalysatoren. De levensduren van de aldus geproduceerde enkele fluorescerende moleculen bleken heterogeen te zijn, maar meestal te kort om nauwkeurig worden te bepaald met het beschikbare experimentele tijdsinterval van 20 ms per beeld. Ook het aantal van de fluorescerende deeltjes per beeld neemt langzaam af in de tijd, wijzend op een bron van instabiliteit in het systeem. Ondanks deze problemen, toont dit voorbereidende werk het potentieel van de methode om meer informatie over de katalytische processen met behulp van single molecule detectie te krijgen. Toch moet meer werk worden verricht om de experimenten te verbeteren en om de gegevensanalyse te verfijnen teneinde te komen tot een beter begrip van de mechanismen van organokatalytische reacties.