



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Selective alkylation by photogenerated aryl and vinyl cation

Slegt, Micha

Citation

Slegt, M. (2006, May 18). *Selective alkylation by photogenerated aryl and vinyl cation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4397>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4397>

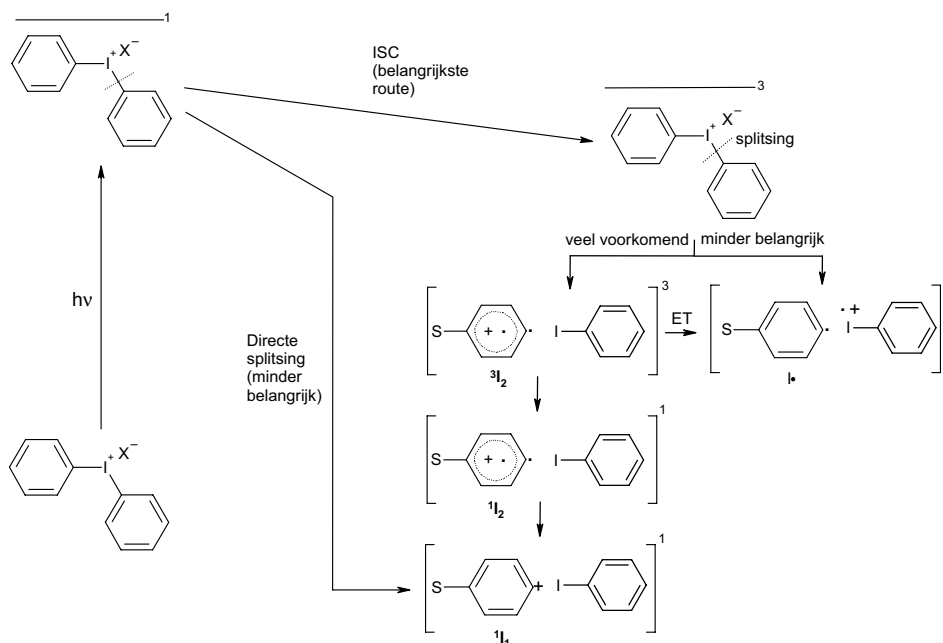
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft een onderzoek naar nieuwe methodes om, met behulp van een fotochemische reactie, substraten (zoals eiwitten of nucleïnezuren) te koppelen aan een ander molecuul (= te alkyleren). Het onderzoek is gebouwd op de kennis over het maken van zeer reactieve intermediären, vinyl- en arylkationen, in de werkgroep organische fotochemie, binnen de onderzoeksgroep bio-organische synthese. Het belangrijkste doel van het onderzoek was om de hoge reactiviteit van de genoemde intermediären hand in hand te laten gaan met een gewenste selectiviteit. Toepassingen voor dit onderzoek liggen in die situaties waar fotoalkylering reeds wordt toegepast (als diagnostische methode in de biochemie en de biologische chemie) en mogelijk zelfs in de behandeling van celgroepen die een bedreigende activiteit vertonen in een menselijk lichaam (fotodynamische therapie).

De ervaring in de werkgroep met het maken van kationen ligt onder andere in de fotolyse van jodoniumzouten die naast vinylkationen ook fenylkationen oplevert. Een studie van de fotochemie van dit type verbindingen (Hoofdstuk 2), waarbij steeds kleine veranderingen aan het skelet van de uitgangsstof werden aangebracht, heeft geleid tot een voorstel om het breed geaccepteerde reactiemechanisme van de fotochemie van fenyljodoniumzouten aan te passen (Schema 1). De wijzigingen houden in dat de singulet aangeslagen toestand van het zout een minder prominente rol speelt en dat de triplet aangeslagen toestand triplet fenylkationen (3I_2) vormt. Het voorkomen van een singulet route, die een singulet fenylkation (1I_1) aan-

Schema 1: Het voorgestelde mechanisme van de fotolyse van difenyljodoniumzouten.



maakt, en een triplet route, die een fenyl radicaal ($\text{I}\bullet$) maakt, kan echter niet volledig worden uitgesloten.

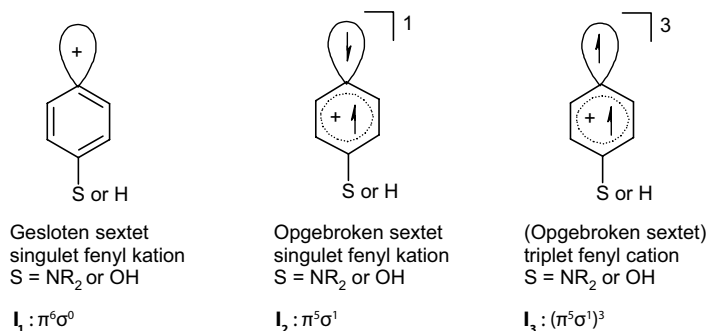
Triplet fenylkationen ($^3\text{I}_2$) hebben, als gevolg van hun gewijzigde spintoestand, een andere elektronische huishouding dan hun singulet isomeren ($^1\text{I}_1$) en vertonen daardoor verschil in selectiviteit bij hun reacties met substraten. Bij voorkeur worden onverzadigde verbindingen gealkyleerd (= chemoselectiviteit). Deze vaststelling opent de mogelijkheid om onverzadigde onderdelen van bijvoorbeeld een eiwit of een DNA molecuul te alkyleren in een waterige omgeving (in een diagnostische test of in een lichaam).

De vaststelling dat uit jodoniumzouten triplet kationen kunnen worden gemaakt, geeft ruim baan aan ideeën om deze zouten als productieve fotoalkyleringsmiddelen te gebruiken. Immers, deze klasse van verbindingen heeft zijn praktische nut reeds bewezen en wordt op grote schaal toegepast in de fotolithografie in de computerchip producerende industrie. In Hoofdstuk 3 is de vorming van triplet kationen door fotolyse uit andere types uitgangsverbindingen dan jodoniumzouten bestudeerd en zijn de resultaten onderling vergeleken. Het blijkt dat juist de groep die door het aanstralen met licht uit het molecuul wordt verwijderd (= vertrekkende groep) en daarmee het intermediair geeft, van cruciale invloed is op de uiteindelijke singulet of triplet reactiviteit van de kationen.

Vervolgens is een universele methode ontworpen om intermediaire singulet of triplet fenylkationen te identificeren (Hoofdstuk 4). Singulet en triplet fenylkationen blijken behalve in chemoselectiviteit ook in regioselectiviteit van elkaar te verschillen. Triplet fenylkationen reageren niet alleen bij voorkeur met een onverzadigde verbinding maar ook nog eens bij voorkeur op specifieke posities van dat molecuul. Tevens blijkt het mogelijk een onderscheid aan te brengen tussen twee types singulet fenylkationen: het "klassieke" singulet fenylkation ($^1\text{I}_1$) en het singulet fenylkation ($^1\text{I}_2$) waarin net als in het triplet fenylkation het aromatische sextet is opgebroken (Schema 2). Op basis van de waargenomen regioselectiviteiten kunnen de verschillende types singulet of triplet fenylkationen als intermediair in fotochemische reacties duidelijk worden onderscheiden. Dit type fotoreacties vormt, naast de zeer bekende experimenten met singulet en triplet carbenen, een nieuw voorbeeld van spinselectiviteit in chemische reacties.

De regioselectiviteit die gevonden wordt in de bestraling van difenyljodoniumzout is die van een singulet fenylkationen ($^1\text{I}_1$). Dit resultaat is in overeenstemming met het voorgestelde mechanisme in Schema 1. Externe substraten reageren pas na verloop van tijd, na het opbreken van het complex, met het fenylkation. Het fenylkation dat direct na vorming in een triplet toestand verkeert heeft tijd om een isomerisatie naar de singulet grondtoestand te ondergaan en als zodanig te reageren.

Schema 2: Isomeren van de fenyl kationen.



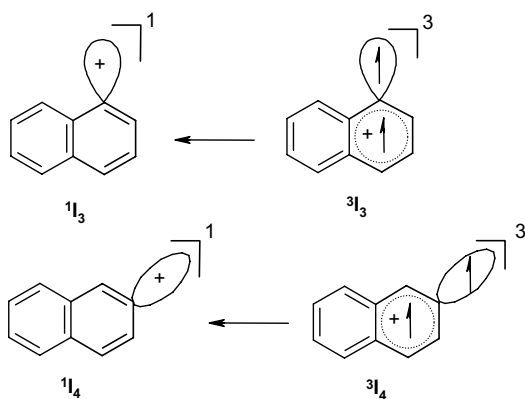
In een tweede onderzoeksrichting in dit proefschrift, is de vorming van vinylkationen onder invloed van licht onder de loep genomen. Dit project is onderdeel van de immer voortwoedende strijd om het meest instabiele vinylkation te maken. Voor cyclische vinylkationen is het meest instabiele deeltje dat tot dusver is gemaakt het 6-ring vinylkation. Pogingen om het 5-ring vinylkation te maken zijn tot nu toe op niets uitgelopen. Nu is met behulp van een fotochemische reactie, onder milde omstandigheden, uitgaande van jodoniumzout voorlopers, niet alleen het 6-ring vinylkation maar ook het 5-ring vinylkation gemaakt. De resultaten in Hoofdstuk 5 vormen het eerste harde bewijs van het voorkomen van dit illustere intermediair.

Verdere mogelijkheden achter de horizon van de verschillen in chemo- en regioselectiviteit tussen singulet en triplet kationen werden nagejaagd door grotere arylkationen zoals de naftylkationen te maken (Hoofdstuk 6). Na het synthetiseren van de naftyljodonium en naftyl diazonium uitgangsverbindingen, kon, na fotolyse, de reactiviteit van het 1- en het 2-naftylkation (respectievelijk I_3 en I_4 in Schema 3) worden bestudeerd. Beide kationen reageren voornamelijk in de singulet toestand met substraten.

Bij de bestraling van de jodoniumzouten zijn echter aanwijzingen gevonden voor het voorkomen van andere dan de singulet toestanden $^1I_{3,4}$. Het 1-naftyl zout produceert 2-naftyl producten en omgekeerd (= *cine* substitutie). Dit effect is het gevolg van een deprotonering van of een 1,2-hydrideruizing binnen het triplet naftylkationen $^3I_{3,4}$, bereid in de fotolyse van de jodoniumzouten. Deze verschijnselen treden niet op bij het maken van singulet naftylkationen, bijvoorbeeld in de fotoreactie van 1- en 2-naftyl diazoniumzouten.

Op basis van de bestralingsexperimenten wordt aangenomen dat de singulet naftylkationen lager in energie zijn dan de triplet naftylkationen. Dit idee wordt weerproken door de resultaten van geavanceerde quantumchemische berekeningen die vrijwel gelijke energieën voor beide toestanden voorspellen.

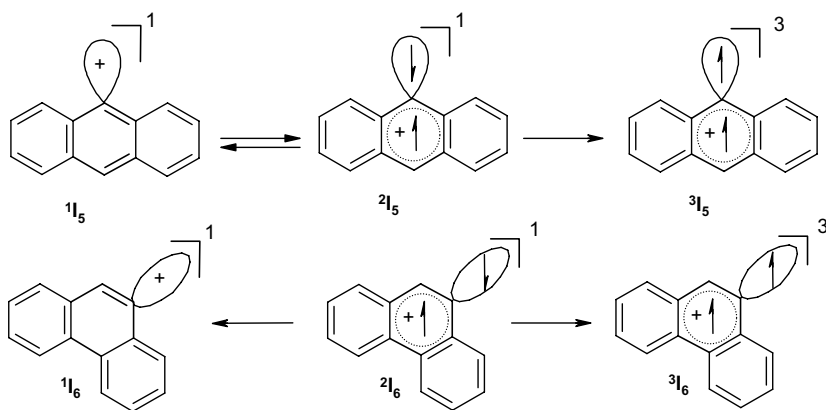
Schema 3: Het 1- en 2-naftyl kation.



In het verlengde van het maken van naftylkationen zijn, voor het eerst, het 9-antrylkation I_5 en het 9-fenantrylkation I_6 (Schema 4) gemaakt uit hun jodoniumzout voorlopers (Hoofdstuk 7). Het productpatroon van de bestraling van het antryl(fenyl) jodoniumzout levert onmiskenbare aanwijzingen voor het voorkomen van het 9-antrylkation. Het kation reageert waarschijnlijk in een singulet toestand met opgebroken aromatisch systeem (1I_5).

Het afvangen van I_6 , na bestraling van het corresponderende jodoniumzout en van het vinylische bromide 9-broommethyleen-9H-fluoreen, suggereert dat dit deeltje als een klassiek arylkation reageert (1I_6).

Schema 4: Het 9-antryl kation en het 9-fenantryl kation.



De resultaten van de fotoalkylering van guanosine en fenylalanine met verscheidene aryl kationen in oplossing, laten veelal een profijtelijke productvorming zien (Hoofdstuk 8). Het blijkt

dat de zeer reactieve aryl kationen dus ook selectief kunnen zijn in hun reacties. De bereikte resultaten van de experimenten bieden nieuwe perspectieven om, bijvoorbeeld, eiwitten te koppelen met een reactief intermediair dat pas na de reactie fluorescentie vertoont. De voorlopers van de reactieve groepen vertonen geen fluorescentie. De producten zijn dus eenvoudig te traceren.

