

# VU Research Portal

## Cascade Reactions with a Twist

de Graaff, C.

2016

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

de Graaff, C. (2016). *Cascade Reactions with a Twist: Chemoenzymatic Synthesis of Biologically Relevant Heterocycles*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **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.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

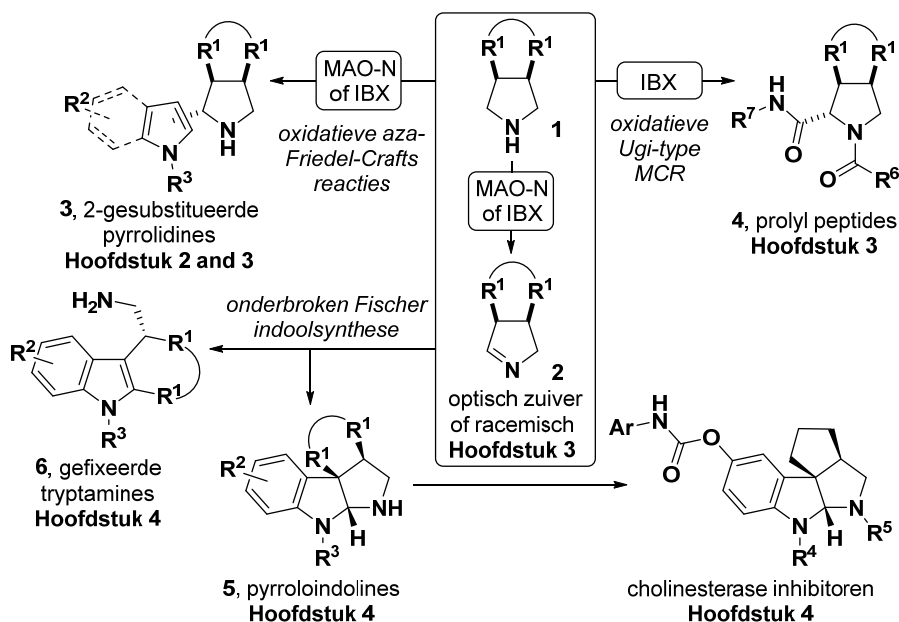
## **Cascadereacties met een Twist**

---

Chemoenzymatische Synthese van Biologisch Relevante Verbindingen

De synthese van complexe en biologisch relevante moleculen wordt vaak gerealiseerd met lange lineaire syntheses. De ontwikkeling van slimmere en efficiëntere synthetische methoden is in dit opzicht een voortdurende uitdaging. Het gebruik van convergente strategieën vanuit kleine chemische bouwstenen stelt ons in staat om nieuwe analogen met meerdere punten voor diversificatie te synthetiseren. Bovendien kunnen het aantal synthetische stappen en de daaraan gerelateerde afvalproductie en energieverbruik gereduceerd worden door meerdere chemische omzettingen te combineren in één reactievat. Cascade- en multicomponentreacties zijn belangrijke hulpmiddelen om deze doelen te bereiken. Cascadereacties worden gedefinieerd als sequentiële conversies waarbij het product van de eerste transformatie gebruikt wordt als het substraat van de volgende, enzovoorts. Deze dominoreeks van intra- en intermoleculaire reactiestappen verloopt via reactieve intermediëren totdat een stabiel product gevormd wordt. Multicomponentreacties zijn selectieve reacties tussen meer dan twee reactanten waarbij een product gevormd wordt dat significante delen (idealerweise alle atomen) van alle reagentia bevat.

De asymmetrie in de synthese van bioactieve verbindingen wordt vaak geïntroduceerd door het gebruik van organokatalysatoren en zware metalen, terwijl de toepassing van de natuur als chiraal template vaak een elegant alternatief is. Deze

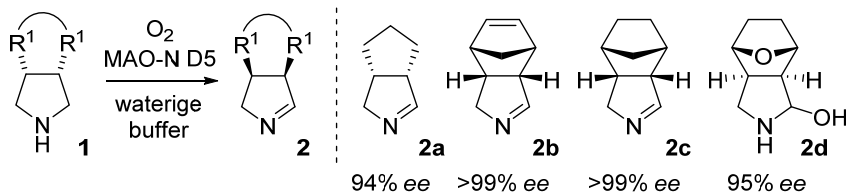


Schema 1. meso-Pyrrolidines als startpunt voor oxidatieve cascadereacties.

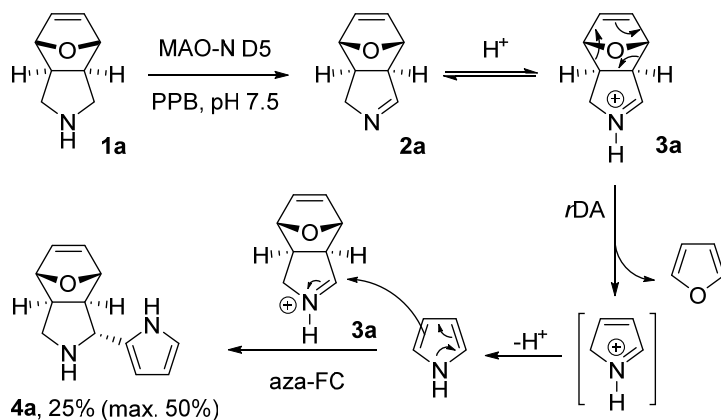
aanpak kan worden gerealiseerd door het gebruik van chirale moleculen uit de natuur als uitgangsmateriaal. Een andere veel gebruikte aanpak is het gebruik van enzymen, de asymmetrische katalysatoren van de natuur, die ongeëvenaarde chemo-, regio- en stereoselectiviteit bieden. De doelstelling van het onderzoek in dit proefschrift is de ontwikkeling van nieuwe en efficiënte methoden voor de synthese van farmaceutisch en biologisch interessante verbindingen. De toepassing van **biokatalyse** voor de synthese van substraten voor innovatieve **cascadereacties** was daarbij een belangrijke doelstelling. Voor een overzicht van de diversiteit aan verbindingen die met innovatieve methoden tijdens het onderzoek voor dit proefschrift gesynthetiseerd zijn, zie Schema 1.

Het hoge potentieel voor de toepassing van biokatalysatoren in organische synthese is in de laatste decennia duidelijk aangetoond, maar enzymen zijn nog steeds niet volledig geïntegreerd in de zgn. synthetische toolbox. In **Hoofdstuk 1** hebben wij een handleiding geschreven voor de toepassing van biokatalyse in de synthetische chemie. Hiervoor hebben we de belangrijkste biokatalytische strategieën achter elkaar gezet. De vruchtbare vereniging van biokatalyse en organische synthese is geïllustreerd met een aantal relevante voorbeelden. Hiermee hopen we de lezer te inspireren om buiten hun referentiekader te denken en biokatalyse te beschouwen als een betrouwbaar middel in asymmetrische synthetische transformaties.

De oxidatie van *meso*-pyrrolidines met een gemodificeerde variant van monoamine oxidase (MAO-N D5) voor de synthese van bicyclische imines in (zeer) hoge enantioselectiviteit was eerder beschreven door onze groep. Wij hebben vervolgens onderzocht of het enzym een substraat met een extra heteroatoom accepteert, omdat alleen koolstofring-gefuseerde pyrrolidines bekend zijn als geschikte substraten voor de biokatalysator (Schema 2). Tot onze tevredenheid bleek een substraat met een zuurstof atoom in de gefuseerde ring van het *meso*-pyrrolidine ook geschikt voor de biokatalytische oxidatie. Hemiaminal **2d** werd geïsoleerd als het



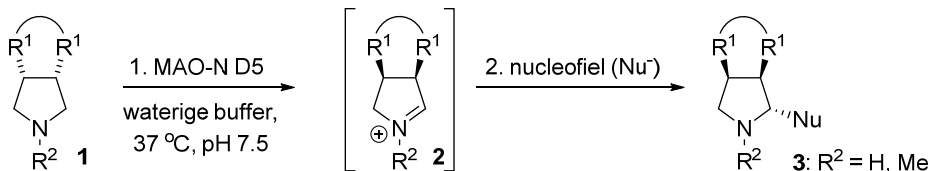
**Schema 2.** Biokatalytische oxidatie van verschillende *meso*-pyrrolidines.



**Schema 3.** MAO-rDA-aza-FC cascaderactie. PPB = kalium fosfaatbuffer

product van deze reactie is 95% enantiomere overmaat (*ee*) en 81% opbrengst (**Hoofdstuk 2**).

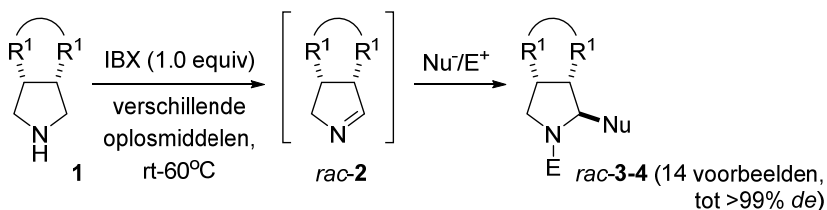
Het overzicht in **Hoofdstuk 1** geeft onder andere weer dat de combinatie van enzymatische activering met synthetische transformaties in milieuvriendelijke oplosmiddelen bijzonder interessant is. Wij ondervonden dat de biokatalytische oxidatie van het furaan-gebaseerde *meso*-pyrrolidine **1a** in een waterige buffer resulteerde in een dominoreactie van oxidatie gevolgd door een *retro*-Diels-Alder reactie en een aza-Friedel-Crafts additie (MAO-rDA-aza-FC, Schema 3). Blijkbaar is de waterige buffer een voldoende effectieve proton en/of waterstofbrug donor om het intermediaire imine **2a** te activeren voor een aza-FC reactie (en een rDA), terwijl activering van deze verbinding met een sterk Lewis- of Brønstedzuur nodig is in organische oplosmiddelen. We voorzagen de mogelijkheid om de rDA nevenreactie van het intermediaire imine te voorkomen door een *meso*-pyrrolidine te gebruiken die deze reactie niet kan ondergaan. Met een geoptimaliseerde twee-fase procedure in één reactievat hebben we de  $\alpha$ -functionalisering van een reeks pyrrolidines met een verscheidenheid aan koolstof nucleofielen onder milieuvriendelijke condities gerealiseerd (Schema 4, **Hoofdstuk 2**). De gewenste 2-gesubstitueerde pyrrolidines werden verkregen als enkele diastereoisomeren in redelijke tot goede opbrengst en een over het algemeen hoge enantioselectiviteit. Deze strategie heeft net zoals de meeste methoden een aantal beperkingen, namelijk de lage enantioselectiviteit met tertiaire amines ( $R^2 = \text{Me}$ ) en de beperking tot het substraatbereik van de biokatalysator. Onze chemoenzymatische oxidatieve aza-FC reactie heeft echter



**Schema 4.** Chemoenzymatische oxidatieve aza-Friedel-Crafts reactie.

duidelijke voordelen, omdat deze significant milieuvriendelijker is dan de gemiddelde  $\alpha$ -functionalisering van pyrrolidines.

Gezien onze interesse in de functionalisering van imines, met name 1-pyrrolines, wilden we een snelle en schone chemische oxidatie van ongeactiveerde *meso*-pyrrolidines ontwikkelen. Vanwege de recente hernieuwde interesse in hypervalente joodreagentia hebben we hun vermogen om alifatische amines te oxideren onderzocht. Tot ons genoegen hebben we de eerste *o*-jodoxybenzoëzuur (IBX) gemedieerde oxidatie van ongeactiveerde amines ontwikkeld (Schema 5, **Hoofdstuk 3**). Deze doeltreffende methode geeft toegang tot bi- en tricyclische imines ( $\pm$ )-**2**, maar beperkt zich tot 1-pyrrolines die niet tautomeriseren onder de reactiecondities. De chemische ruimte is verder onderzocht door middel van oxidatieve Ugi-type en aza-FC reacties, welke zeer diastereoselectief bleken te zijn.

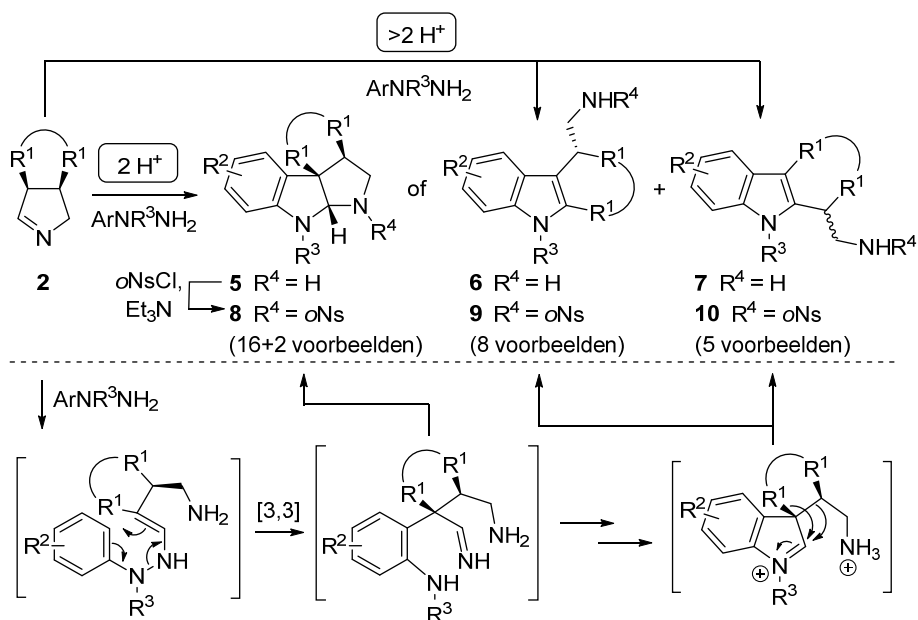


**Schema 5.** Oxidatieve  $\alpha$ -functionalisering van *meso*-pyrrolidines **1** met IBX.

Om nieuwe methoden voor de synthese van complexe moleculen te ontwikkelen, hebben we de toepasbaarheid van onze biokatalytisch gegenereerde chirale bouwstenen **2** in cascadereacties onderzocht door ze als aminoaldehydes te beschouwen. We hebben een asymmetrische chemoenzymatische synthese van natuurstofachtige pyrroloindolines **5** met een *cis*-configuratie van beide [3.3.0] bicyclische systemen ontwikkeld door middel van een onderbroken Fischer indoolsynthese tussen arylhydrazines en bicyclische imines (Schema 6, **Hoofdstuk 4**). Een breed scala aan elektronenrijke en elektronenarme arylhydrazines bleken

geschikte substraten voor deze reactie. Voor *meta*-gesubstitueerde arylhydrazines was een interessante trend zichtbaar afhankelijk van de sterische grootte van het substituent.

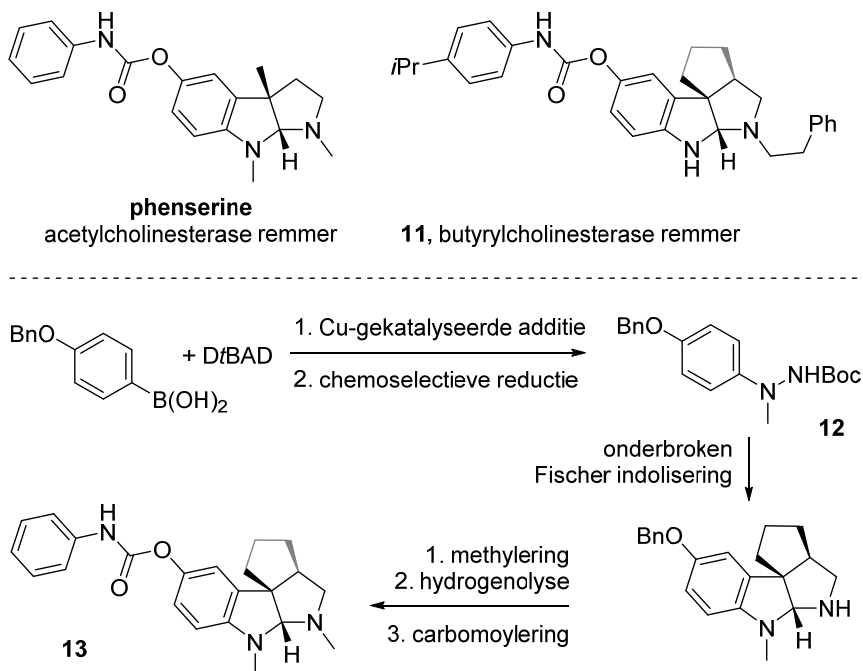
We ontdekten dat een kleine verandering in de reactiecondities van de onderbroken Fischer indoolsynthese wat betreft de stoichiometrie van het zuur resulteerde in een selectieve omlegging van het polycyclische molecuul **5** naar de gefixeerde tryptaminederivaten **6** en **7** (Schema 6, **Hoofdstuk 4**). Deze omlegging bleek te werken voor relatief elektronenrijke en elektronenarme systemen en zelfs voor heteroaromatische verbindingen en is dus breed toepasbaar.



**Schema 6.** Onderbroken Fischer indoolsynthese van pyrroloindolines of gefixeerde tryptamines en essentiële intermediairen in het voorgestelde mechanisme.

De omlegging gaf interessante resultaten qua regioselectiviteit van de migrerende koolstof-koolstof binding, die goed verklaarbaar zijn op basis van elektronische argumenten. Verder hebben we ook een plausibel mechanisme omschreven voor de vorming van de pyrroloindolines en gefixeerde tryptamines, maar een uitgebreide computationele studie is nodig om de invloed van sterische factoren te onderzoeken. Deze schakelbare chemoenzymatische synthese van pyrroloindolines of serotonine analogen onderstreept de vruchtbare combinatie van biokatalyse en cascadereducties.

De pyrroloindoline-gebaseerde verbindingen phenserine en norcymserine hebben een hoog therapeutisch potentieel tegen de ziekte van Alzheimer en andere neurodegeneratieve ziektes. Daarom wilden we analogen synthetiseren van deze farmaceutisch relevante verbindingen. Via een innovatieve chemoselectieve Boc-reductie konden we het  $N_{\alpha}$ -gemethyleerde hydrazine **12** genereren als uitgangsmateriaal voor de cascadesynthese van phenserine-analoog **13** (Scheme 7). Na de onderbroken Fischer indoolreactie tussen **12** en het imine (-)-**2a** werd analoog **13** verkregen na *N*-methylering, hydrogenolyse en carbamoylering.

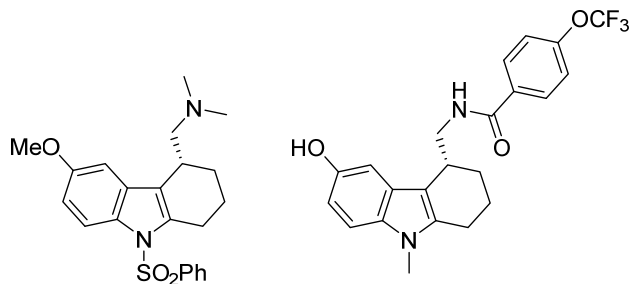


**Scheme 7.** Cholinesterase remmers phenserine en phenethylnorcymserine analoog **11** en onze strategie voor de synthese van phenserine-analoog **13**.

Aangezien bepaalde gefixeerde tryptamines invloed kunnen uitoefenen op de 5-HT<sub>6</sub> receptor, een belangrijk doelwit van nieuwe medicijnen voor onder andere de behandeling van de ziekte van Alzheimer, hebben deze verbindingen veel denkbare therapeutische toepassingen. Daarnaast zijn moleculen met deze basisstructuur bekend als selectieve remmers van melatonine receptoren en ook het TRPV1 ionkanaal. Wij hebben een bekende antagonist van de 5-HT<sub>6</sub> receptor (**14**), beter bekend als het gefixeerde analoog van MS-245, gesynthetiseerd door middel van een



driestapssynthese gebaseerd op de onderbroken Fischer indoolsynthese. Daarnaast hebben we de TRPV1 ionkanaal remmer **15** gesynthetiseerd met onze innovatieve methodologie. Deze bioactieve verbindingen zijn met onze methode goed toegankelijk in optisch zuivere of racemische vorm door de toepassing van het bicyclische imine gesynthetiseerd door middel van biokatalytische (**Hoofdstuk 2**) of IBX-gemedieerde oxidatie (**Hoofdstuk 3**).



**14**, 5-HT<sub>6</sub> receptor remmer    **15**, TRPV1 ionkanaal remmer

**Figuur 1.** Farmaceutisch relevante gefixeerde tryptamines.

Toekomstig onderzoek zal zich voornamelijk richten op de biologische activiteit van nieuwe analogen zoals **13** om nieuwe derivaten voor de farmaceutische industrie te identificeren. Aangezien zowel pyrroloindolines **5** als gefixeerde tryptamines **7** en **8** meerdere diversificatiepunten hebben, kunnen we een reeks van verbindingen met hoog therapeutisch potentieel genereren met onze strategie.