

Catalysis in Membrane Mimetic Reaction Media

Jaap Klijn

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is gefinancierd door de National Research School Combination Catalysis.

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

Catalysis in Membrane Mimetic Reaction Media

Proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de
Wiskunde en Natuurwetenschappen
aan de Rijksuniversiteit Groningen
op gezag van de
Rector Magnificus, dr. F. Zwarts,
in het openbaar te verdedigen op
vrijdag 3 september 2004
om 14.45 uur

door

Jaap Eduard Klijn
geboren op 25 april 1976
te Haarlem

Promotor:

prof. dr. J. B. F. N. Engberts

Beoordelingscommissie:

prof. dr. B. L. Feringa

prof. dr. A. J. Kirby

prof. dr. R. J. M. Nolte

DANKWOORD

Tien jaar geleden, in 1994, arriveerde ik in Groningen om er scheikunde te gaan studeren. Voor die tijd was ik er slechts enkele malen geweest en kende ik de stad enkel van open dagen van de universiteit. De onbekendheid strekte zich vanzelfsprekend ook uit tot zijn inwoners. Inmiddels is die situatie wel veranderd. Niet alleen ben ik inmiddels wel in alle wijken van de stad geweest, maar ook het aantal mensen dat ik heb leren kennen is danig toegenomen. Daarnaast is mijn chemische kennis ook wel wat bijgeschaafd, hetgeen uiteindelijk heeft geresulteerd in dit boekwerkje. Dit dankwoord wil ik dan ook aan hen richten die in de afgelopen vier jaar, waarin ik een aanstelling had als AIO, hebben bijgedragen aan de totstandkoming hiervan.

Allereerst wil ik Jan Engberts bedanken. Immers, zonder hem zou ik nooit aan dit onderzoek zijn begonnen. Jan, bedankt voor alle steun, de vrijheid in het onderzoek en de stimulatie om mijn culturele en chemische horizon te verbreden in Bressanone, Venetië, Basel en binnenkort zelfs in Shanghai. Tevens ben ik je erg dankbaar voor het verwerven van een talentvolle onderzoeksgroep. Een capabele en gemêleerde groep met een bepaalde minimale hoeveelheid AIO's, postdocs, studenten en ondersteunend personeel is cruciaal voor het goed functioneren van een onderzoeker. In de jaren die ik in je groep heb mogen doorbrengen waren deze mensen in juiste mate aanwezig. De constante factor in de groep collega's is Anno Wagenaar. Er zijn maar weinig mensen die altijd tijd voor je hebben (en zelfs koffie voor je zetten 's ochtends!). Anno, bedankt en geniet van je verdiende pensioen volgend jaar! De laatste vier jaar heb ik labzaal en bureauruimte mogen delen met Niek Buurma, Theo Rispen en Reinskje Talhout. Dank voor de overdaad aan mentale, wetenschappelijke en technische steun zowel binnen als buiten het lab in de afgelopen jaren. Met Marco Scarzello, Markus Johnsson en Marc Stuart heb ik de laatste jaren meer koffie gedronken dan goed voor me is. De (wetenschappelijke) conversatie was natuurlijk nooit genoeg!

Mahthild Jongejan en Arjan Linthorst heb ik tijdens hun hoofdvakonderzoek mogen begeleiden. Mahthild, ik waardeer je doorzettingsvermogen. Zelfs nadat ik je een jaar lang een hopeloze synthese heb laten uitvoeren (tja, suikers...), liet je het hoofd niet hangen. Je hebt een mooi stukje werk neergezet. Arjan, jouw kritische houding en enthousiasme zijn ongeëvenaard. Dit ondanks je drukke leven. Ik ben blij dat beide hoofdvakonderzoeken hebben geleid tot wetenschappelijke publicaties; een ware prestatie! I have supervised Fausto Carraro in the three months he stayed here as a Socrates student. Fausto, unfortunately your work has not led to a publication, but it definitely increased my knowledge about the (in)stability of vesicles and the life of foreign students in Groningen.

Ich habe meinen zweimonatlichen Aufenthalt in der schönen Stadt Basel als eine fantastische Zeit erlebt. Besonders möchte ich Prof Seelig und seiner Arbeitsgruppe danken für ihre Gastfreundlichkeit und große Hilfsbereitschaft. Ich habe mich stets sehr wohl gefühlt am Institut. Die Diskussionen und Gespräche mit Heiko, Halina, Alekos und allen anderen Gruppenmitglieder haben sehr zu meinem Erfolg beigetragen. Neben der Arbeit habe ich auch immer viel Spaß gehabt in der Gruppe. Dies alles hätte ich nicht verpassen wollen!

De leescommissie, bestaande uit Prof. A.J. Kirby, Prof. R.M.J. Nolte en Prof. B.L. Feringa dank ik voor het vlot lezen van het manuscript. Het moet niet meegevallen zijn dit proefschrift in zo'n korte tijd door te lezen.

Verder mag ik natuurlijk niet vergeten om, in alfabetische volgorde, de (voormalige) groepsgenoten Nabil Asaad, Paul Bell, Rixt Buwalda, Jan van Esch, Dorien Jonker, Marjon Kuiper, Egid Mubofu, Dirk Pijper, Patrick van Rijn, Rasha Sami-al-Abd, Paola Serena, Jan Spoelstra, Inge Visscher, Wilke Weringa, Michel Wijnhold en Marco Willemsma te bedanken voor de fantastische sfeer in de groep door de jaren heen.

Daarnaast hebben diverse personen van het ondersteunend personeel en uit andere onderzoeksgroepen mijn werk en tijd op het werk veraangenaamd. Van de (voormalige) vakgroep biochemie heb ik ruim gebruik kunnen maken van hun stopped-flow apparaat, DSC en ITC. De gastvrijheid en hulp die ik altijd belangeloos heb gekregen van Gea Schuurman-Wolters, Piet Wietzes en Marco Fraaije is me goed bevallen. Bedankt! Daarnaast wil ik van OMAC met name Hilda Biemold, de mensen van de bibliotheek en de elektronische dienst noemen. Zonder hen was ik zonder twijfel vastgelopen in bureaucratie, onvindbare literatuur en niet-functionerende apparaten.

Een veelvoud aan mensen hebben mijn vrije tijd glans bezorgd en mij daarmee in staat gesteld om ontspannen mijn werk te verrichten. Deze mensen vallen vooral (maar niet allemaal) onder de categoriën "1-Noordvrienden", (ex)-voetbalteamleden van Lycurgus en actieve PvdA-leden.

De onderzoeksschool NRSC-Catalysis wil ik bedanken voor de financiële en wetenschappelijke ondersteuning. Zij hebben het mogelijk gemaakt dat ik nu goed op de hoogte ben van wat er, chemisch gezien, in Nederland gebeurt, maar ook dat ik naar Basel kon en zelfs naar Shanghai ga!

Tot slot wil ik vier personen noemen die chemisch gezien niets hebben bijgedragen, maar wel de factoren er omheen in bijzondere mate hebben veraangenaamd. Dit zijn mijn ouders, Gert Klijn en Willie Nuijens, mijn broer Jan en mijn vriendin Eveline van Raaij. Alle vier hartelijk bedankt, ik ben jullie veel verschuldigd!

Jaap

Contents

1. Introduction

1.1	Water and Aggregation Processes in Water.....	1
1.1.1	Hydrophobic Hydration.....	1
1.1.2	Hydrophobic Interactions and Colloidal Aggregates.....	2
1.1.2.1	Important Parameters.....	2
1.1.2.2	Micelles.....	4
1.1.2.3	Vesicles.....	5
1.2	Biological Membranes.....	8
1.2.1	General Properties.....	8
1.2.2	Components of Biological Membranes.....	8
1.2.2.1	Lipids.....	8
1.2.2.2	Steroids.....	12
1.2.2.3	Proteins.....	13
1.2.3	Features of Biological Membranes.....	14
1.2.3.1	Composition.....	14
1.2.3.2	Lateral and Transverse Asymmetry.....	14
1.3	Catalysis of Organic Reactions in Aggregates.....	16
1.3.1	General Considerations.....	16
1.3.2	Vesicular Catalysis.....	18
1.4	Aim and Outline of this Thesis.....	23
1.5	Acknowledgements.....	24
1.6	References.....	25

2. Characterisation of Cationic Vesicles Formed in the Presence of Double-Tailed Anionic Amphiphiles, Long Linear Alcohols, Alkyl Pyranosides and a Single-Tailed Nonionic Surfactant

2.1	Introduction.....	33
2.2	Experimental.....	34
2.2.1	Materials.....	34
2.2.2	Vesicle Preparation.....	34
2.2.3	Cryo-Electron Microscopy.....	35
2.2.4	Differential Scanning Microcalorimetry.....	35
2.2.5	Fluorescence and Absorbance Spectroscopy.....	35
2.2.5.1	$E_T(30)$ dye.....	35
2.2.5.2	Pyrene.....	35
2.2.5.3	Nile Red, 1,8-ANS and Laurdan Fluorescence.....	36
2.2.6	Dynamic Light Scattering.....	36
2.2.7	ζ Potentials.....	36
2.2.8	Turbidity Experiments.....	36
2.3	Results and Discussion.....	37
2.3.1	Cryo-Electron Microscopy.....	37
2.3.1.1	Sodium Di- <i>n</i> -Decylphosphate.....	37
2.3.2	Vesicle Solubilisation by Nonionic Single-Tailed Surfactants.....	38
2.3.2.1	Eicosa-Ethylene Glycol Mono <i>n</i> -Hexadecyl Ether.....	42
2.3.2.2	<i>n</i> -Dodecyl- β -Maltoside.....	44
2.3.3	Dynamic Light Scattering.....	45
2.3.3.1	Theoretical Considerations.....	45
2.3.3.2	Di- <i>n</i> -Octadecyldimethylammonium Chloride.....	48
2.3.3.3	Eicosa-Ethylene Glycol Mono- <i>n</i> -Hexadecyl Ether.....	50
2.3.3.4	<i>n</i> -Dodecyl- β -Maltoside.....	57
2.3.3.5	(2,3-Bis- <i>n</i> -Octadecyloxy-Propyl)-Trimethylammonium Chloride.....	61
2.3.4	Differential Scanning Microcalorimetry.....	62
2.3.4.1	General Considerations.....	62

2.3.4.2	Sodium Di- <i>n</i> -Decylphosphate	63
2.3.4.3	Sodium <i>n</i> -Decyl- <i>n</i> -Octadecylphosphate	64
2.3.4.4	Sodium Dimethylphosphate	66
2.3.4.5	Effects of Anionic Double-Tailed Amphiphiles. A Summary.....	67
2.3.4.6	Long Linear Alcohols	69
2.3.4.7	Nonionic Single-tailed Surfactants.....	72
2.3.4.8	4-(Dioleymethyl)-1-(PEG ₅₀₀₀ OCH ₃)-Pyridinium Bromide	74
2.3.4.9	(2,3-Bis- <i>n</i> -Octadecyloxy-Propyl)-Trimethylammonium Chloride	75
2.3.5	Membrane Polarity	76
2.3.5.1	Theoretical Considerations	76
2.3.5.2	Laurdan Fluorescence	79
2.3.5.3	<i>E</i> _T (30) Absorbance	82
2.3.5.4	Pyrene Fluorescence.....	83
2.3.5.5	ANS Fluorescence.....	84
2.3.5.6	Nile Red Fluorescence	86
2.3.5.7	Summary of Membrane Polarity Experiments	89
2.3.6	ζ Potential.....	90
2.3.6.1	Theoretical Considerations	90
2.3.6.2	Dimethyldi- <i>n</i> -Octadecylammonium Chloride and Sodium Di- <i>n</i> -Decylphosphate .	91
2.3.7	General Overview	92
2.4	Conclusions.....	93
2.5	Acknowledgements	94
2.6	References.....	94

3. Effects of Catanionic Double-Tailed Vesicles on the Kemp Elimination Reaction

3.1	Introduction.....	101
3.2	Experimental	102
3.2.1	General.....	102
3.2.2	Kinetic experiments	102
3.3	Results and Discussion	103
3.3.1	Characterisation of the Vesicle-Catalysed Reaction	103
3.3.2	Kinetic Analysis.	106
3.3.3	Parameter Compensation	107
3.3.4	Ion Exchange Constant	111
3.3.5	Sodium Di- <i>n</i> -Decylphosphate.....	113
3.3.6	Sodium <i>n</i> -Decyl- <i>n</i> -Octadecylphosphate.....	118
3.3.7	Sodium Dimethylphosphate	120
3.3.8	Summary of the Influence of Anionic Double-Tailed Amphiphiles	121
3.4	Conclusions.....	122
3.5	Acknowledgements	122
3.6	References.....	123

4. Effects of Various Long-Tailed Alcohols on the Vesicle-Catalysed Kemp Elimination Reaction

4.1	Introduction	127
4.2	Experimental.....	129
4.3	Results and Discussion	129
4.3.1	Kinetic Analysis	129
4.3.2	Kinetic Experiments and Fitted Parameters.....	129
4.3.2.1	Ion Exchange Constant	129
4.3.3	Catalytic Effects Induced by the Addition of Various Linear Long-Tailed Alcohols .	131
4.3.3.1	Experimental Observations	131
4.3.3.2	Fitting Procedures	133
4.3.4	Kinetic Consequences of Changes in Membrane Properties	136
4.4	Conclusion	138

4.5	References	139
5. Effects of Ethylene Glycol Surfactants and a Phospholipid Analogue on the Vesicle-Catalysed Kemp Elimination Reaction		
5.1	Introduction	141
5.2	Experimental	143
5.3	Results and Discussion	143
5.3.1	Kinetic Analysis	143
5.3.2	Kinetic Experiments and Fitted Parameters.....	144
5.3.2.1	Ion Exchange Constant	144
5.3.2.2	Eicosa-Ethylene Glycol Mono <i>n</i> -Hexadecyl Ether	145
5.3.2.3	SAINT-44 and C ₁₈ C ₁₈ G ⁺	148
5.4	Conclusion	150
5.5	Acknowledgements	150
5.6	References	150
6. Effects of Hydrophobically-Modified Sugars on the Vesicle-Catalysed Kemp Elimination Reaction		
6.1	Introduction	153
6.2	Experimental	155
6.3	Results and Discussion	155
6.3.1	Kinetic Analysis	155
6.3.2	Kinetic Experiments and Fitted Parameters.....	155
6.3.2.1	Ion Exchange Constant	155
6.3.3	Catalytic Effects upon the Addition of Various Linear Alcohols	156
6.3.3.1	Experimental Observations	156
6.3.3.2	Fitting Procedures	157
6.3.3.3	Hydroxide-Ion Adsorption and Hydration	159
6.3.3.4	Potential Deprotonation of Sugar Hydroxyl Groups.....	162
6.3.3.5	A Simple Stern Region Mimic	164
6.3.4	Kinetic Consequences of Changes in Membrane Properties	165
6.4	Conclusions.....	166
6.5	Acknowledgements	167
6.6	References	167
7. Epilogue		
7.1	Introduction	171
7.2	Aims and Achievements.....	171
7.3	Some Comments on Aspects of Vesicular Catalysis.....	178
7.4	Suggestions for Future Work	179
7.5	References	180
Summary		183
Samenvatting		189