

De Onderzoeksgroep

## Organische Chemie

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

**Thomas BARLOW**

ter behaling van de graad van Doctor in de Wetenschappen

Titel van het proefschrift:

***Synthesis of triazole-fused N-heterocycles using catalyzed and uncatalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions***

Promotor:

**Prof. Steven Ballet**

De verdediging heeft plaats op

**Woensdag 30 augustus 2017 om 17 u**

in Auditorium D.0.03 op de Campus Humanities, Sciences and Engineering van de Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2 te 1050 Elsene, en zal worden gevolgd door een receptie.

**Samenstelling van de jury:**

Prof. Jan Steyaert (voorzitter)

Prof. Frank De Proft (secretaris)

Prof. Vicky Caveliers (co-promotor)

Prof. Dr. em. Dirk Tourwé

Prof. Guido Verniest

Dr. Florine Cavelier (Univ. de Montpellier, F.)

Prof. Annemieke Madder (Univ. Gent)

## Curriculum vitae

2008-2012  
(University of Nottingham, UK)  
Master in de Medicinale Chemie

2011-2012  
(University of Nottingham, UK)  
Onderzoeksproject i.s.m. GSK  
*“Ontwerp en Ontwikkeling van integrin- $\alpha_v\beta_3$  antagonisten ter behandeling van idiopatische longfibrose*

2012  
IWT Beurs voor Strategisch Basisonderzoek

2013-2016  
Doctoraal onderzoek in de onderzoeksgroep Organische Chemie (ORGC)

## Abstract van het doctoraatsonderzoek

Heterocyclische ringen worden regelmatig aangewend door onderzoekers om nieuwe geneesmiddelkandidaten te ontwikkelen. Er bestaan verschillende strategieën om zulke structuren te synthetiseren en in dit werk werd een sequentie van reactiestappen, bestaande uit een multicomponent condensatie (Ugi-4CR) en Huisgen cycloadditie, gebruikt om diverse, triazool-bevattende *N*-heterocyclus te genereren.

De oorspronkelijke ontdekking van de thermische Huisgen cycloadditie is grotendeels vervangen door de gekatalyseerde CuAAC en RuAAC varianten. Gebruikmakend van de ongekatalyseerde Huisgen reactie werd in dit werk een brede reeks cyclische moleculen aangemaakt waarvan de kleinste categorie tot de familie van de “*privileged structures*” behoort.

Door gebruik te maken van bestaande methodologieën, werden eerder dipeptidische verbindingen gesynthetiseerd in meerdere stappen en dit met een maximale opbrengst van 21%. Door echter te werken via een Ugi-4-componentsreactie en hieropvolgende thermische Huisgen cycloadditie konden wij een set van Ata-bevattende di- en tripeptiden creëren met opbrengsten die opliepen tot 94%. Onze verbeterde condities bieden ook twee aanvullende diversificatiepunten in vergelijking met producten bekomen via de eerder gerapporteerde condities.

Onze nieuwe condities konden alsnog verbeterd worden: een diethyl zink-gekatalyseerde cyclisatie leidde tot een negen à twaalfvoudige inperking van de reactietijd. Tevens kon de 4'-positie van de triazool eenheid verder gefunctionaliseerd worden met behulp van Suzuki-Miyaura cross-koppelingen.

Vervolgens werd onze Ugi-Huisgen methodologie ook op de synthese van grotere benzo-gefuseerde *N*-heterocyclische ringen toegepast. Zo werden verscheidene 8-ledige ringen aangemaakt met vier tot zes diversificatiepunten. Deze analoga werden met opbrengsten van maximaal 82% geïsoleerd. Uit onze NMR-studies bepaalden wij dat deze ringsystemen type IV  $\beta$ -turns vormen die eveneens een intramoleculaire waterstofbrug bevatten.

Ten slotte werd de Ugi-Huisgen methodologie toegepast op de synthese van 10 tot 15-ledige ringen. De ongekatalyseerde reactiecondities bleken hierbij echter ontoereikend voor ringsystemen van 12-atomen of meer. Dit probleem kon opgelost worden door RuAAC condities aan te wenden.