

University of Groningen

Novel Applications of Tetrazoles Derived from the TMSN3-Ugi Reaction

Zhao, Ting

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Zhao, T. (2016). *Novel Applications of Tetrazoles Derived from the TMSN3-Ugi Reaction*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

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

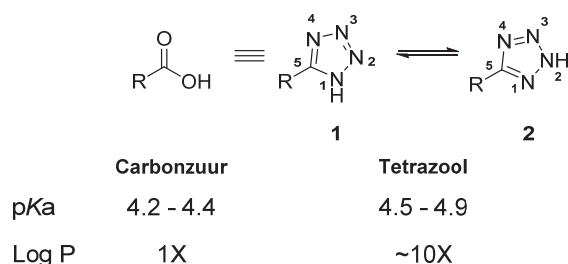
Take-down policy

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

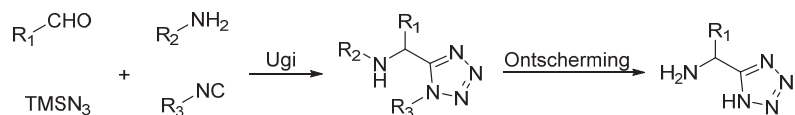
De uitzonderlijke eigenschappen van een tetrazool maken het mogelijk om deze te gebruiken als bioisosteer van een carbonzuur in de ontwikkeling van biologisch actieve verbindingen (Figuur 1). Een tetrazool heeft enkele voordelen ten opzichte van een carbonzuur, onder andere de metabolische stabiliteit, elektrondistributie, waterstofbrug formatie en lipofiliciteit. Deze voordelen bevorderen de interactie tussen liganden en receptoren en kunnen potentieel een betere celmembraan passage mogelijk maken.



Figuur S1. Tetrazolen zijn bioisosteer aan carbonzuren.

Het onderzoek van dit proefschrift richt zich op de introductie van een tetrazool als een structuurfragment in het maken van verschillende series medicijnachtige moleculen en op studies naar de gerelateerde toepassingen in de farmacologie.

Hoofdstuk 2 omvat een kort overzicht van de literatuur over de synthese van tetrazool-derivaten met behulp van multicomponentreacties. Het merendeel van deze beschreven tetrazool-derivaten zijn bedacht en gemaakt met als doel hun potentiële farmacologische toepassingen.

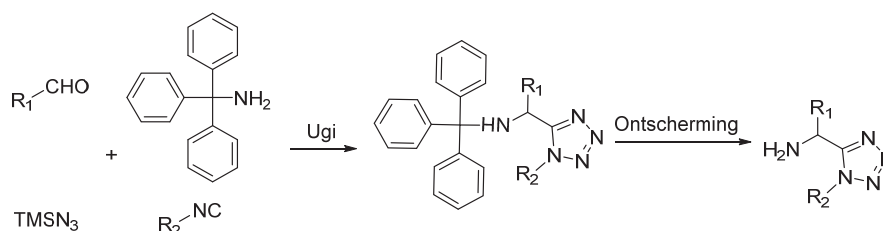


Schema S1. Synthese van α -aminozuur-bioisostere α -aminotetrazolen.

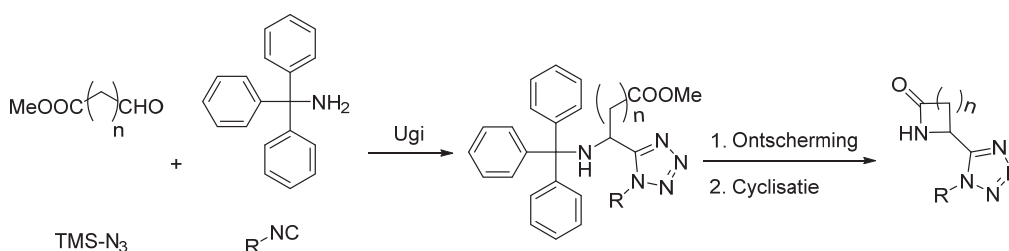
In **hoofdstuk 3** wordt voor de eerste keer de synthese van alle endogene natuurlijke proteïnogene α -aminozuren-bioisostere α -aminotetrazolen en nog 4 andere beschreven door het gebruik van een korte en snelle syntheseroute welke gebruik maakt van de azido-Ugi-reactie en een ontscherming. Tevens is dit de eerste keer dat de tetrazool-derivaten van de aminozuren Thr, His, Arg en Cys wordt beschreven. Desondanks, door het gebrek aan stereoselectiviteit in

de Ugi-reactie, worden alle verbindingen verkregen als racemisch mengsel of als een mengsel van diastereomeren. Het onderzoek naar hun biologische activiteit in medicijn ontwikkeling is voortdurend.

In **hoofdstuk 4** wordt voor de eerste keer tritylamine geïntroduceerd als een geschikt en makkelijk te ontschermen ammonia-surrogaat die reageert met aldehyden, TMS-azide en isocyaniden tot *N*-trityl- α -aminotetrazolen onder milde condities. Bovendien, met de daar op volgende trityl ontscherming, worden *N*-tetrazool-gesubstitueerde- α -aminotetrazolen en amino-*N*-ongesubstitueerde- α -aminotetrazolen verkregen met deze Ugi-reactie (Schema 2). Desondanks kan de sterische hinder van tritylamine en het onvermogen om met ketonen en aromatische aldehyden te reageren niet genegeerd worden, de Ugi-reactie reageert verder probleemloos en in goede tot uitstekende opbrengst voor alle beschreven verbindingen. Dit kan opmerkelijke voordelen hebben welke toegepast kunnen worden in onderzoek naar andere synthetische applicaties en de biologische eigenschappen van nieuwe verbindingen.



Schema S2. Syntheseroute naar *N*-ongesubstitueerde primaire α -aminotetrazolen met het gebruik van een Ugi-4CR en tritylamine als een ammonia-surrogaat.



Schema S3. De ontworpen syntheseroute naar tetrazolo-*N*-ongesubstitueerde γ - en δ -lactams.

In **hoofdstuk 5** is een snelle en betrouwbare route naar vijf- en zesring ongesubstitueerde tetrazololactams bedacht welke gebruikt maakt van een belangrijke azido-Ugi-reactie gevolgd door een ontscherming en een cyclisatiestap (Schema 3). Door het analyseren van de tetrazololactams in de protein data bank blijkt dat de lactam-NH verscheidene en sterke waterstofbruggen kan aangaan. Momenteel worden de tetrazololactams breed toegepast in de

farmacochemie en zouden deze structuren geïntroduceerd kunnen worden als een belangrijk structurelement in medicijn ontwikkeling.

Uitgezonderd alle hierboven genoemde voorbeelden, waar gebruik wordt gemaakt van tetrazolen in het ontwerpen en synthetiseren van medicijnachtige moleculen en het bespreken van hun potentiële toepassing in de farmacochemie, vat **hoofdstuk 6** de structuren en inhibitiëkracht van alle menselijke arginase inhibitoren samen. Bovendien rationaliseren we de structuur-activiteitsrelatie op basis van kristallografisch onderzoek.

In **hoofdstuk 7** ontwerpen en synthetiseren we een serie van nieuwe α -isostere-tetrazool ABH analogen als veelbelovende arginase inhibitoren door, voor het eerst, gebruik te maken van de Ugi-reactie. Noemenswaardig is dat deze synthetische verbindingen een lagere inhibitie in een *in vitro* enzymtest laten zien dan ABH. Deze lagere efficiëntie zou kunnen worden toegewezen aan de grotere tetrazool en zwakkere interacties tussen de boronaat en het actieve centrum van de menselijke arginase. Hoe dan ook, de nieuwe α -isostere-tetrazool ABH analogen zouden nog steeds een goede inhibitie kunnen laten zien in de *in vivo* test en klinische studies door de hogere lipofiliciteit en metabolische stabiliteit van de tetrazool.

Ondanks dat vele succesvolle applicaties van de tetrazool in de farmacochemie zijn beschreven kunnen we meer onderzoek en ontdekkingen verwachten in dit vakgebied. Het is bijvoorbeeld aantrekkelijk om de structuren van medicijnachtige moleculen verder te optimaliseren en een geschikte aanpak te ontwikkelen voor het maken van natuurlijke producten met een tetrazool door gebruik te maken van multicomponentreacties. Echter is het zeer belangrijk om goed op de hoogte te zijn van de farmacofoor en de fysisch-chemische eigenschappen van bioisosteren voor het juist toepassen van bioisosteren met gunstige eigenschappen.

