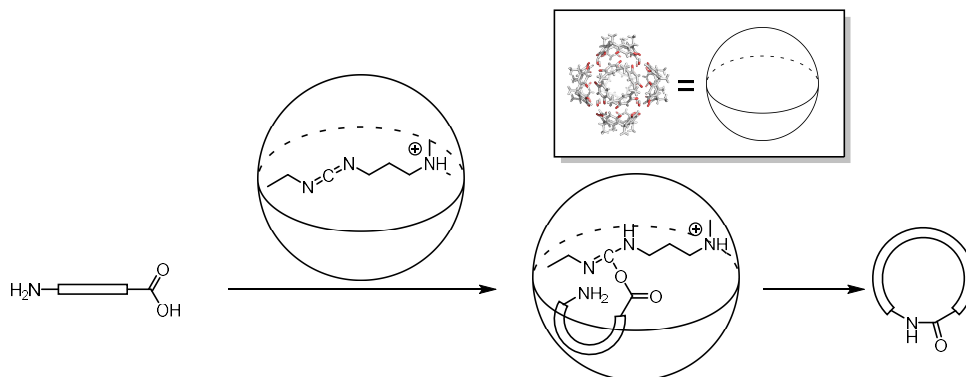


## Samenvatting

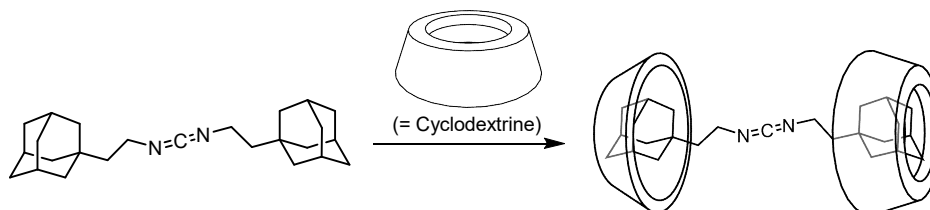
Het werk in deze thesis beschrijft het onderzoek naar strategieën om peptides te isoleren en op die manier moeilijke cyclisaties te bewerkstelligen. In **hoofdstuk 2** wordt het effect van supramoleculaire afscherming op moeilijk te cycliseren kleine peptides onderzocht. In plaats van een covalente verankering van de carboxylgroep activerende carbodiimide in een afschermende omgeving, zijn het nu supramoleculaire interacties die zorgen voor een afscherming (zie Schema 1). Er zijn zeven lineaire peptides gesynthetiseerd, die gereageerd zijn met, in resorcin[4]areen geëncapsuleerd, EDC-HCl. Om analyse van de reactiemengsels met LC-MS mogelijk te maken is er een bemonsteringsprocedure ontwikkeld die reproduceerbare resultaten oplevert. Er zijn slechts marginale verbeteringen gevonden bij het uitvoeren van de reacties in aanwezigheid van een capsule.



**Schema 1:** Schematische weergave van R[4]A-gemedieerde peptide-cyclisaties.

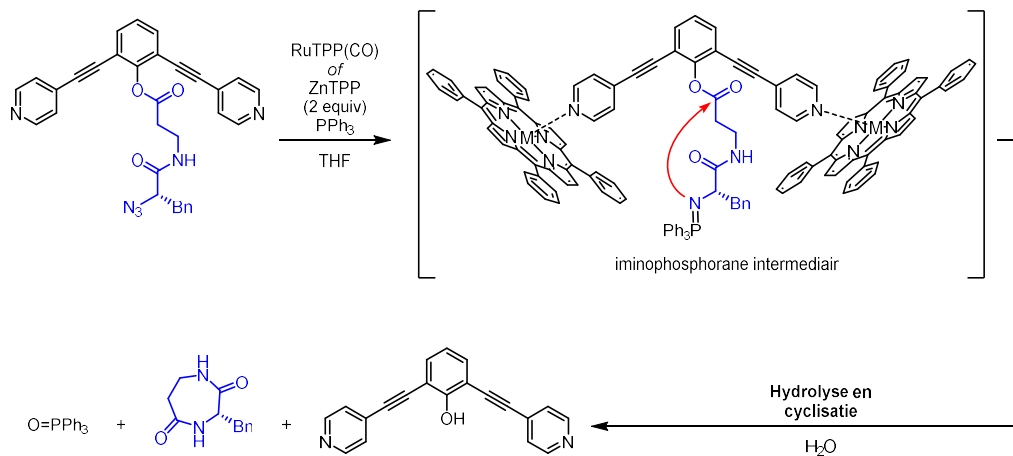
In **hoofdstuk 3** wordt een supramoleculaire aanpak van een eerder gepubliceerd dendrimeer systeem beschreven.<sup>[1]</sup> De synthese van twee nieuwe, di-adamantyl-gefunctionaliseerde carbodiimides is verkend. De functie van de adamantyl groepen is het faciliteren van koppelingen met cyclodextrines (CDs), welke voorzien waren om de carbodiimide (en geactiveerde peptides) af te schermen van de bulkoplossing (zie Schema 2). Eén van de ontworpen carbodiimides is succesvol gesynthetiseerd en bestudeerd in cyclisatiereacties. Alhoewel het carbodiimide functioneert als koppelingsreagens, leidt het toevoegen van cyclodextrines niet tot een verhoogde opbrengst van cyclische peptides. De vermoedelijke hoofdreden daarvoor is een

oplosbaarheidsprobleem. Hierdoor kon water niet gebruikt worden, terwijl er juist verwacht werd dat dat voor een sterke binding van de adamantylgroep in de holte van de CD zou zorgen. Alleen een dipeptide met een oplosbaarheidsverhogende groep op het centrale stikstofatoom was compatibel met THF en onderging een reactie. De aanwezigheid van deze groep verhoogt de cyclisatiegraad al dusdanig dat het ruimtelijk isoleren geen voordeel oplevert.



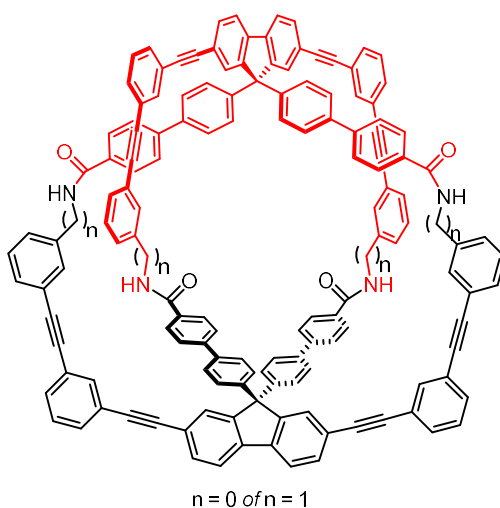
**Schema 2:** Schematische weergave van een CD-afgeschermd carbodiimide.

**Hoofdstuk 4** beschijft de synthese van vooraf geactiveerde dipeptides, welke aan metallo-porfyrines kunnen coördineren door aanwezigheid van een dipyridine bevattende ruggengraat. De metallo-porfyrines waren voorzien om het peptide sterisch af te screenen (zie Schema 3). Het uitvoeren van de Staudinger-gemedieerde cyclisatie in aanwezigheid van ZnTPP verhoogde de opbrengst van cyclisch peptide van 16% naar 40%. De binding van ZnTPP aan de dipyridines bevattende ruggengraat is bestudeerd door middel van NMR titraties en modellering. Uit de resultaten blijkt dat slechts één ZnTPP aan de cyclisatieprecursor bindt en verantwoordelijk is voor het gunstige effect.



**Schema 3:** Schematische weergave van een cyclisatie, afgeschermd door metallo-porfyrines.

In **hoofdstuk 5** wordt de synthese verkend van een nieuwe, covalente kooi gebaseerd op twee identieke, fluoreen bevattende motieven (zie Figuur 1). De synthese van de aniline-variant was niet succesvol door de lage nucleofiliciteit van anilines. De route richting het benzylicsch amine bevattende analoog was succesvoller. De synthese van de fluoreen-gebaseerde kooi, startend met een Friedel-Crafts acylering gevolgd door een Suzuki-Miyaura koppeling, werd gehinderd door moeilijkheden die de installatie van de halogenen belemmerden, die benodigd zijn voor de Sonogashira koppeling. Door de volgorde om te draaien en de iodides eerst te installeren was het mogelijk om de amine bevattende armen te koppelen. Hierna kon de fluoreenkern worden uitgebreid door middel van een Suzuki-Miyaura koppeling. De laatste stap, het vormen van de kooi, is getest, maar het koppelen van de twee helften moet nog steeds bewerkstelligd worden.



**Figuur 1:** Representatie van de voorgestelde kooistructuren.

In deze thesis komen verschillende benaderingen aan bod die zijn verkend als opties om dipeptide-cyclisaties te faciliteren en te verbeteren. Dit werk legt een basis waar verder onderzoek op voort kan bouwen.

## Referenties

- [1] A. Amore, R. Van Heerbeek, N. Zeep, J. Van Esch, J. N. H. Reek, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1851–1860.