

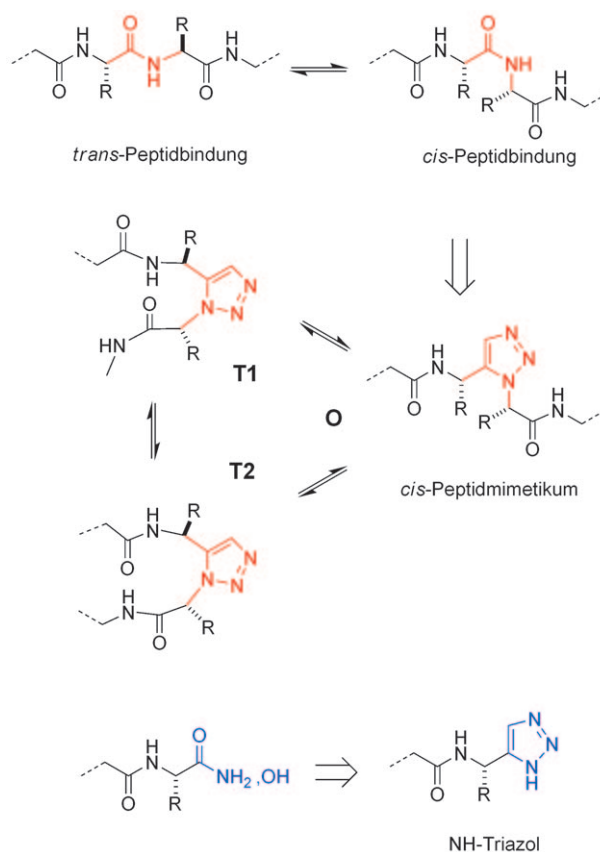
# Metallfreie regioselektive Triazol-Ligationen liefern konformativ fixierte *cis*-Peptidmimetika\*\*

Ahsanullah, Peter Schmieder, Ronald Kühne und Jörg Rademann\*

Chemische Ligationen sind in den letzten Jahren überaus populär geworden, da sie chemoselektive Verknüpfungen unter milden Reaktionsbedingungen und oftmals in wässrigen Medien mit hohen Ausbeuten möglich gemacht haben.<sup>[1]</sup> Chemische Ligationen sind besonders nützlich, wenn sie die Kupplung von komplex funktionalisierten Molekülen ohne Schutzgruppen unter physiologischen Bedingungen oder in Gegenwart von lebenden Zellen bewirken. Reversible Ligationen wurden kürzlich auch im Fragment-basierten Screening und in der Wirkstoffentwicklung angewendet.<sup>[2]</sup> Ein Ligationsverfahren, das konformativ fixierte, biologisch aktive Moleküle liefert, würde die vorhandenen Methoden ideal ergänzen. Eine solche Strategie könnte für das Struktur-basierte Design und die Synthese von Inhibitoren für Protein-Protein-Wechselwirkungen und Peptidylisomerasen besonders wertvoll sein.<sup>[3]</sup>

Unser Ziel war es, den direkten Einbau von 1,5-disubstituierten Triazolringen in Peptide ausgehend von Standard-Aminosäurebausteinen zu etablieren. Eine Reaktion, die diese Produkte liefert, würde einen unmittelbaren Zugang zu konformativ fixierten *cis*-Peptidmimetika – oder „Klack-Peptiden“ – eröffnen (Schema 1).<sup>[4]</sup> Die erhaltenen 5-Peptidyl-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-peptide sollten es ermöglichen, die Effekte der *cis*-Peptid-Geometrie zu untersuchen, sei es in offenkettigen Konformationen (**O**) oder in Peptidschleifen („turns“, **T1** und **T2**), die durch die *cis*-Peptidbindung induziert werden (Schema 1).<sup>[5]</sup> Darüber hinaus sollten 5-Peptidyl-1*H*-1,2,3-triazole (NH-Triazole) ohne Substituent in 1-Stellung, die bislang noch nicht synthetisiert worden sind, als proteolytisch stabile Bioisostere der C-Termini von Peptiden und Proteinen dienen (Schema 1, unten).

1,2,3-Triazole sind interessante Ligationen, da sie thermodynamisch und physiologisch stabil sind. Entsprechend sind sie in einigen oral verabreichten Medikamenten zu



**Schema 1.** Die Ersetzung einer Peptidbindung durch ein 1,5-disubstituiertes 1,2,3-Triazol liefert 5-Peptidyl-1*H*-1,2,3-triazolylpeptide als konformativ fixierte *cis*-Peptidmimetika oder „Klack-Peptide“. *cis*-Peptidmimetika sollten entweder offenkettige Konformationen (**O**) oder Schleifenstrukturen (**T1**, **T2**) bilden. Ähnlich wie natürliche Peptide sollten 5-Peptidyl-1*H*-1,2,3-triazole („NH-Triazole“) über einen enzymatisch stabilen C-Terminus mit einer Wasserstoffbrückenakzeptor- und -donorfunktion verfügen.

finden.<sup>[6,7]</sup> 1,3-Dipolare Cycloadditionen, die 1,2,3-Triazole ausgehend von Alkinen und Aziden liefern, wurden zuerst von Huisgen beschrieben<sup>[8]</sup> und sind sehr populär geworden, nachdem mit Kupfer(I) als Katalysator in Kombination mit einer Base ein regioselektiver Zugang zu den 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen gefunden wurde.<sup>[9]</sup> 1,5-Disubstituierte 1,2,3-Triazole hingegen werden unter Verwendung eines Ruthenium(II)-Katalysators regioselektiv aus Alkinen und Aziden gebildet.<sup>[10]</sup> Leider erfordern alle publizierten Methoden für regioselektive Triazol-Ligationen – gleich ob sie zum 1,4- oder zum 1,5-Isomer führen – die Verwendung von Schwermetallsalzen und sind deshalb für Anwendungen in Gegenwart lebender Zellen nicht geeignet. Deshalb wurde

[\*] M. Phil. Ahsanullah, Dr. P. Schmieder, Dr. R. Kühne, Prof. Dr. J. Rademann  
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)  
Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-9406-2981  
E-Mail: rademann@fmp-berlin.de

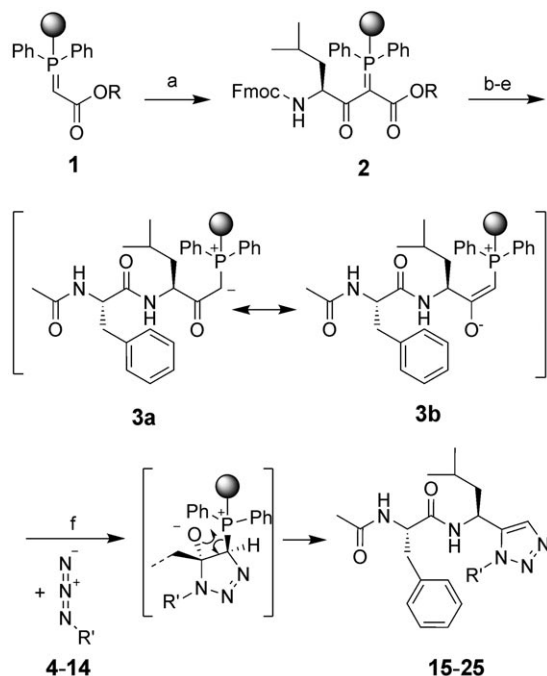
M. Phil. Ahsanullah, Prof. Dr. J. Rademann  
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin  
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)

[\*\*] Die Autoren danken der Higher Education Commission Pakistan (HEC) und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) für ein Stipendium an A. sowie der DFG (RA895/2, FOR 806 und SFB 765). J.R. bedankt sich beim Fonds der Chemischen Industrie für die fortgesetzte Förderung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200806390> zu finden.

die Entwicklung einer metallfreien, und daher biokompatiblen, regioselektiven Triazol-Ligationsmethode als ein wichtiges Ziel angesehen.<sup>[11]</sup>

Wir hatten die Idee, dass 5-Peptidyl-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-peptide durch eine Festphasensynthese ausgehend von dem polymergebundenen Phosphoranylidacetat **1** (Schema 2) zugänglich sein sollten. Racemisierungsfreie C-Acy-



**Schema 2.** Reaktionsbedingungen: a) Fmoc-Leu-OH, MSNT, Lutidin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder: BTFFH, DIPEA, DMF ( $\text{R} = \text{TMSE}$  oder *tert*-Butyl), 14 h; b) 20% Piperidin/DMF; c) Fmoc-Phe-OH, DIC, HOBT, DMF, 2 h; d) 20%  $\text{Ac}_2\text{O}$ /DMF; e) TAS-F/DMF oder TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{R} = \text{TMSE}$  oder *tert*-Butyl); f) **4–14**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder THF. MSNT = 1-(Mesitylen-2-sulfonyl)-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol, BTFFH = Bis(tetramethylen)fluorformamidiniumhexafluorophosphat, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, TMSE = Trimethylsilylethyl, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, TAS-F = Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat, TFA = Trifluoressigsäure.

lierungen polymergebundener Phosphoranylidacetate mit Fmoc-geschützten Aminosäuren wurden kürzlich erfolgreich zur Bildung der Fmoc-Aminoacylphosphoranylidacetate **2** eingesetzt.<sup>[12,13]</sup> Nach der Fmoc-Abspaltung aus **2** konnte das Peptid über die freie Aminogruppe durch Standardsyntheseschritte verlängert werden. Entfernen der Trimethylsilylethyl(TMSE)- oder *tert*-Butylester-Schutzgruppe ergab das decarboxylierte Peptidylphosphoran **3** als einziges Produkt.

Hier berichten wir nun über die Reaktionen des Peptidylphosphorans **3** mit den Aziden **4–14**. Bei Raumtemperatur reagierte das Polymer **3** glatt mit 4-Toluolsulfonylazid (**4**) unter Bildung des 5-Peptidyl-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-tosylats **15** in hoher Ausbeute. Das Produkt wurde durch bloßes Waschen des Harzes und Verdampfen des Lösungsmittels in hervorragender Reinheit erhalten. Das Triphenylphosphanoxid als zweites Produkt verblieb an das Polymer gebunden. Nicht einmal Spuren von 1,4-substituiertem Triazol oder von

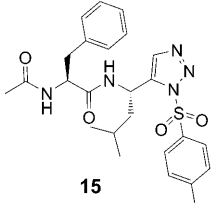
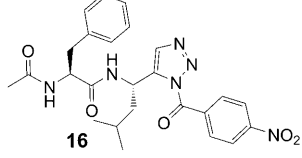
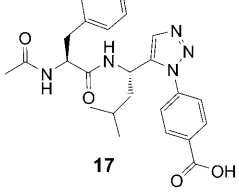
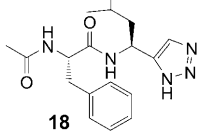
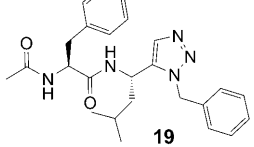
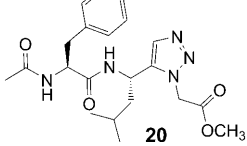
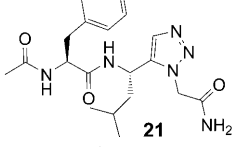
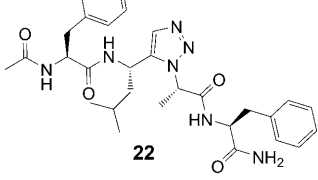
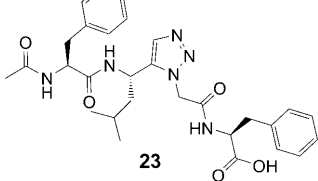
epimerisierten Nebenprodukten wurden detektiert. Die Produktbildung kann durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition erklärt werden, wenn man das Phosphorylid **3a** als ein Phosphoniumenolat mit der Resonanzstruktur **3b** betrachtet. Das cyclische Zwischenprodukt kann dabei entweder über einen konzertierten oder einen mehrstufigen Mechanismus gebildet werden. Nach unserer Kenntnis wurde diese Reaktion von Peptidylphosphoranen bislang noch nicht beschrieben und ist zugleich das erste Beispiel einer dipolaren Cycloaddition von Phosphoranen an einem polymeren Träger. Frühere Arbeiten hatten 1,3-dipolare Cycloadditionen von Phosphoranen mit elektronenreichen Olefinen<sup>[14]</sup> zum Gegenstand. Rechnungen zu den Übergangszuständen dieser Reaktionen erklären die beobachtete 1,5-Selektivität durch die Wechselwirkung des Olefin-HOMO mit dem Azid-LUMO.<sup>[14c]</sup>

Dieser Reaktionsmodus deutet auf einen negativen Effekt der Elektronendichte am Azid auf die Reaktionsgeschwindigkeit hin. Daher haben wir die Anwendungsbreite der Reaktion unter Verwendung von Aziden mit unterschiedlicher Elektronendichte untersucht (Schema 2, Tabelle 1). Azide, die mit elektronenziehenden Gruppen wie Sulfonyl oder Acyl substituiert waren, reagierten bereits in wenig polaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan rasch zu den 1,5-disubstituierten Triazolylsulfonamiden bzw. -carboxamiden. 4-Nitrobenzoylazid (**6**) führte zum 1-Acyl-1,2,3-triazol **16**. Das aromatische Azid 4-Azidobenzoessäure (**7**) erforderte längere Reaktionszeiten, um das entsprechende 1-Aryl-5-peptidyltriazol **17** in hoher Reinheit und Ausbeute zu erhalten. Der Einsatz von Trifluormethansulfonylazid (**5**; Triflylazid,  $\text{Tf-N}_3$ ) als Dipol ergab hingegen nach wässriger Aufarbeitung direkt das 5-Peptidyl-1*H*-1,2,3-triazol **18**. Aliphatische Azide wie Benzylazid (**8**), 2-Azidoessigsäuremethylester (**9**) und 2-Azidoacetamid (**10**) reagierten selbst nach einigen Tagen nicht in Dichlormethan. Polarere Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder DMF hingegen ermöglichten effiziente Reaktionen, die nach leichter Temperaturerhöhung glatt zu den Triazolen **19–21** führten. Die beobachteten Reaktivitätstrends von Aziden wie auch der Effekt der Solvenspolarität passen zu einem polaren Übergangszustand und einer LUMO-kontrollierten 1,3-dipolaren Cycloaddition.

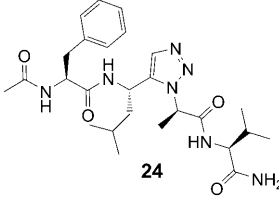
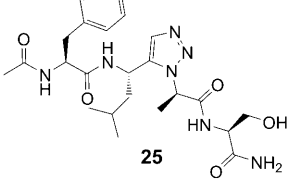
Darüber hinaus birgt das polymergebundene Peptidylphosphoran **3** das Potenzial für einen direkten Zugang zu 5-Peptidyl-(1,2,3-triazol-1-yl)-peptiden. Um diese Hypothese zu belegen, wurden 2-Azidoaminosäuren ausgehend von ungeschützten Aminosäuren durch die Diazotransferreaktion mit Trifluormethansulfonylazid (**5**) hergestellt.<sup>[15]</sup> Die N-terminalen Azidopeptidamide **11–13** wurden anschließend auf dem Rink-Harz synthetisiert, indem die entsprechenden 2-Azidoaminosäuren im letzten Kupplungsschritt eingesetzt wurden, während die N-terminale Azidopeptidsäure **14** auf einem 2-Chlorotriyl-Harz erhalten wurde. Die Azidopeptide **11–14** wurden im Überschuss mit dem Peptidylphosphoran umgesetzt, wobei die Bedingungen gewählt wurden, die zuvor für elektronenreiche Azide definiert worden waren. Die gewünschten Peptidyltriazolyl-Peptide **22–25** wurden in guten Ausbeuten erhalten.

Alle neuen Produkte wurden – wenn nötig – durch Säulenchromatographie gereinigt und durch HR-MS und vollständige Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren cha-

**Tabelle 1:** Ausgewählte Produkte der Triazol-Ligation.

Nr.	Produkt	Ausbeute [%]	Reinheit <sup>[c]</sup> [%]
1	 <b>15</b>	88 <sup>[a]</sup>	96
2	 <b>16</b>	95 <sup>[a]</sup>	74 <sup>[d]</sup>
3	 <b>17</b>	80 <sup>[a]</sup>	92
4	 <b>18</b>	88 <sup>[a]</sup>	92 <sup>[d]</sup>
5	 <b>19</b>	62 <sup>[b]</sup>	88
6	 <b>20</b>	70 <sup>[b]</sup>	91
7	 <b>21</b>	72 <sup>[b]</sup>	95
8	 <b>22</b>	68 <sup>[b]</sup>	82
9	 <b>23</b>	72 <sup>[b]</sup>	96

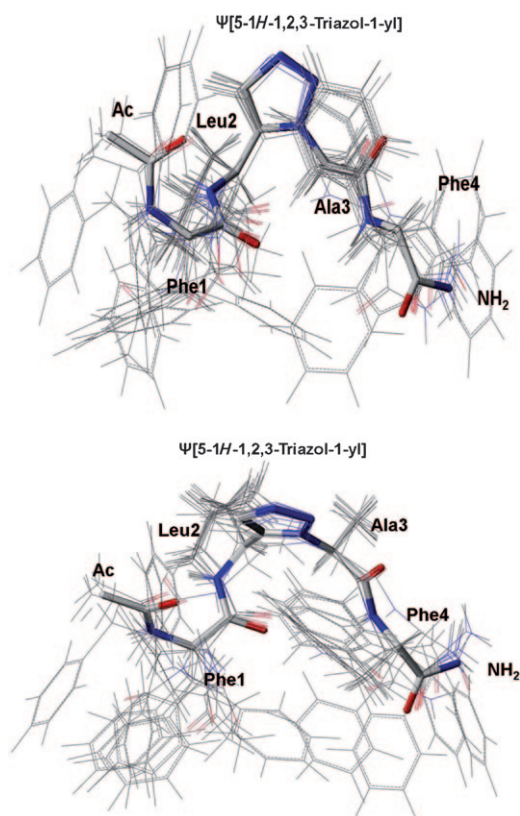
**Tabelle 1:** (Fortsetzung)

Nr.	Produkt	Ausbeute [%]	Reinheit <sup>[c]</sup> [%]
10	 <b>24</b>	74 <sup>[b]</sup>	97
11	 <b>25</b>	73 <sup>[b]</sup>	98

[a] Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei RT. [b] Reaktion in THF bei 60°C. [c] HPLC-Reinheiten nach Chromatographie wurden UV/Vis-spektroskopisch bei 220 nm bestimmt. Die Verbindungen **15** und **17–21** waren im Rohprodukt nach Triturierung mit Acetonitril >80% sauber. [d] Reinheit im Rohprodukt; Verbindung **16** zersetzt sich während der Aufreinigung und Lagerung langsam zu **18**.

rakterisiert. Das Potenzial von Peptidyltriazolyl-Peptiden in Lösung stabile Konformationen zu bilden, wurde am Beispiel von **22** in DMSO mit NMR-Spektroskopie untersucht. Alle <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Resonanzen wurden in zweidimensionalen Spektren zugeordnet. Auf der Grundlage dieser Zuordnung wurden Atomabstände aus einem 2D-ROESY-Experiment abgeleitet. Mehr als 30 Abstandswerte wurden auf diesem Weg erhalten und als Randbedingungen in einer Moleküldynamiksimulation verwendet. Unter Verwendung eines Protokolls zum simulierten Aufheizen wurden Gruppen von Strukturen berechnet. Eine Überlagerung von zehn berechneten Strukturen zeigte konsistent eine schleifenähnliche Biegung der den Triazolring flankierenden Aminosäuren an (Abbildung 1), wobei die Carbonylgruppe des –1-Amids und die NH-Gruppe des +1-Amids (Nummerierung in N- zu C-terminaler Richtung) jeweils ins Innere der Schleife weisen. Daher ähnelte die bevorzugte Konformation des Peptidyltriazol-1-yl-peptids **22** in DMSO-Lösung der in Schema 1 gezeigten **T2**-Struktur. (Präzise Werte für die Dieder- und Rotationswinkel mit den entsprechenden Standardabweichungen sind in den Hintergrundinformationen tabellarisch aufgeführt.) Detaillierte Untersuchungen, die insbesondere die Effekte von verlängerten Peptiden, der Aminosäurekonfiguration und der Cyclisierung von 1,5-Triazolylpeptiden betreffen, sind in Arbeit und sollten ein umfassendes Bild vom Potenzial dieser Verbindungsklasse für die konformative Kontrolle von Peptiden liefern.

Zusammenfassend haben wir die erste metallfreie regio-selektive Triazol-Ligation gezeigt. Die Reaktion hat eine große Einsatzbreite. Alle Syntheseschritte sind mit gängigen Methoden zur Peptidsynthese kompatibel, und die Verwendung von mühsam hergestellten Aminosäurealkinen entfällt. Die neue Triazol-Ligation kann zur Synthese von konformativ kontrollierten Produkten verwendet werden. Details zu



**Abbildung 1.** Die Struktur des 5-Peptidyltriazol-1-yl-Peptids **22** wurde in DMSO-Lösung durch ROESY-NMR-Spektroskopie bestimmt. Gemessene Durchschnittsabstände wurden als Randbedingungen in einer Moleküldynamiksimulation verwendet. Gezeigt ist die Überlagerung von zehn Strukturen, die durch simuliertes Heizen und Kühlen erhalten wurden. Alle Strukturen weisen eine Schleifenstruktur auf. Die das Triazolmotiv flankierenden Aminosäuren sind relativ starr, wobei die Carbonylgruppe der –1-Aminosäure und die NH-Gruppe der +1-Aminosäure in allen zehn Strukturen nach innen zeigen.

Strukturstudien an Ligationsprodukten werden in Kürze von uns beschrieben werden.

### Experimentelles

Synthesevorschriften und analytische Daten (HR-MS,  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR) aller neuen Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

**Synthese eines 5-Peptidyl-1H-1,2,3-triazols: 18:** Zum Phosphoranharz **3** (200 mg, 0.254 mmol) wurde ein Überschuss von frisch hergestelltem Trifluormethansulfonylazid (**5**, 3 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) hinzugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der polymere Träger wurde durch Filtration abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wurde in Acetonitril gelöst. Wasser (1 mL) wurde hinzugefügt, das Gemisch wurde lyophilisiert und lieferte reine Verbindung **18** als schwach gelber Feststoff (99 mg, 88 % Ausbeute).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 0.83, 0.88 (2d,  $J$  = 6.1, 6.7, 6H,  $2\text{CH}_3$ , Leu), 1.46–1.63 (m, 3H,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ , Leu), 1.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , Acetyl), 2.86–3.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , Phe), 4.23–4.32 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Phe), 4.55–4.62 (m, 1H,  $\text{CH}$ , Leu), 6.93–7.49 (m, 6H, arom.).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.0, 23.2, 25.0, 30.7, 38.5, 46.1, 54.8, 117.7, 122.0, 125.9, 129.0, 129.8, 136.4, 171.2, 177.6 ppm. HRMS (ESI):  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 344.20865; gefunden: 344.20845.

**Synthese eines 5-Peptidyl-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-peptids: 22:** Das Phosphoranharz **3** (100 mg, 0.127 mmol) wurde in einem Glasgefäß in THF (1 mL) gequollen, und das Azidopeptid **11** (1.5 Äquiv., 0.19 mmol), gelöst in THF (1 mL), wurde hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht in dem verschlossenen Glasgefäß auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Polymer durch Filtration entfernt und mit THF und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt, und **22** wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC abgetrennt, um die Reste des Azidopeptids zu entfernen. **22** wurde als weißes Lyophilisat erhalten (48 mg, 68 %).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 0.82, 0.85 (2d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ , Leu), 1.35–1.52 (m, 2H, Leu), 1.60 (d, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ , Ala), 1.65–1.67 (m, 1H,  $\text{C}^\beta\text{H}$ , Leu), 1.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , Acetyl), 2.75–3.02 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ , Phe), 1.53–1.87 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ , Leu), 2.50–3.31 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ , Phe), 4.39–4.49 (m, 2H,  $2\text{CH}$ , Phe), 5.04–5.12 (m, 1H,  $\text{C}^\alpha\text{H}$ , Leu), 5.43 (q,  $J$  = 7.3, 1H,  $\text{CH}$ , Ala), 7.02 (d,  $J$  = 7.4, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.11–7.24 (m, 10H, arom., Phe), 7.55 (s, 1H,  $\text{CH}$ , triazol), 8.01, 8.04, 8.53 ppm (3d,  $J$  = 7.9, 8.3, 7.9, 3H,  $3\text{NH}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 17.7, 21.6, 22.3, 22.6, 24.2, 37.2, 41.4, 43.2, 53.7, 54.3, 56.7, 126.1, 127.9, 129.0, 131.6, 137.5, 139.7, 167.5, 169.1, 171.1, 172.2 ppm. HRMS (ESI):  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 562.31418; gefunden: 562.31419.

Die Struktur von Verbindung **22** wurde unter Verwendung der NMR-spektroskopisch ermittelten Abstandsparameter und einer Kraftkonstante von 200 kcal mol $^{-1}$  durch wiederholtes simuliertes Heizen und Kühlen berechnet. Dabei wurde innerhalb von 2000 fs auf eine Temperatur von 1000 K erhitzt, gefolgt von einer exponentiellen Kühlphase von 10000 fs auf 0 K. In allen in Abbildung 1 dargestellten Strukturen wurden die Abstandsgrenzen um weniger als 0.2 Å verletzt. Für alle Rechnungen wurde SYBYL7.3 (Tripos Inc.) verwendet.

Eingegangen am 31. Dezember 2008,  
veränderte Fassung am 13. Februar 2009  
Online veröffentlicht am 26. Mai 2009

**Stichwörter:** 1,3-Dipolare Cycloadditionen · Peptidmimetika · Phosphorane · Strukturbiologie · Triazole

- [1] a) C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10182–10228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10030–10074; b) S. B. K. Kent, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 338–351; c) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168–3178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106–3116; d) J. Rademann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4654–4656; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4554–4556.
- [2] M. Schmidt, A. Isidro-Llobet, A. El-Dahshan, M. Lisurek, J. Tan, R. Hilgenfeld, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3319–3323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3275–3278.
- [3] V. Uryga-Polowy, D. Kosslick, C. Freund, J. Rademann, *Chem-BioChem* **2008**, *9*, 2452–2462.
- [4] Da der Ausdruck „Klick-Peptide“ für 1,4-disubstituierte Triazolylpeptide verwendet wird, schlagen wir vor, die eine *cis*-Peptidbindung nachahmenden 5-Peptidyl-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-peptide als „Klack-Peptide“ zu bezeichnen.
- [5] a) M. M. Lenman, S. L. Ingham, D. Gani, *Chem. Commun.* **1996**, 85–87; b) Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, H. Fukaya, K. Takeya, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3266–3271; c) A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12670–12671; d) S. J. Coats, J. S. Link, D. Gauthier, D. J. Hlasta, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1469–1472; e) A. Paul, H. Bittermann, P. Gmeiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8919–8927. Andere Autoren haben Tetrazole als *cis*-Peptidmimetika verwendet: f) R. J. Nachman, J. Zabrocki, J. Olczak, H. J. Williams, G. Moyna, A. I. Scott, G. M. Coast, *Peptides* **2002**, *23*, 709–716.



- [6] Für Triazole in bioaktiven Verbindungen, siehe den „world drug index“ (WDI): <http://scientific.thomsonreuters.com/products/wdi/>.
- [7] Eine Übersicht zu Anwendungen von regioselektiven Triazolbildungen: M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [8] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc. London* **1961**, 357–369.
- [9] a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064; b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [10] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [11] Gespannte Cycloalkine liefern Triazole ohne Schwermetallkatalyse. Die Regioselektivität geht allerdings in diesen Sonderfällen, die erheblichen synthetischen Aufwand erfordern, verloren: a) J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 16793–16797; b) J. A. Codelli, J. M. Baskin, N. J. Agard, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11486–11493.
- [12] S. Weik, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2595–2598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2491–2494.
- [13] A. El-Dahshan, S. Weik, J. Rademann, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 12670–12671.
- [14] a) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315; b) G. R. Harvey, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1587–1590; c) P. Ykman, G. Mathys, G. L'Abbé, G. Smets, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3213–3216; d) L. Cafici, T. Pirali, F. Condorelli, E. Del Grosso, A. Massarotti, G. Sorba, P. L. Canonico, G. C. Tron, A. A. Genazzani, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 732–740.
- [15] J. T. Lundquist IV, J. C. Pelletier, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 781–783.