

Cyclisierende Abspaltungen über dipolare Cycloadditionen: Polymergebundene Azidopeptidylphosphorane liefern konformativ fixierte *cis*-Triazolylcyclopeptide als privilegierte Proteinbinder**

Ahsanullah und Jörg Rademann*

Professor Rolf Huisgen zum 90. Geburtstag gewidmet

Cyclische Peptide sind wichtige Naturstoffe mit diversen biologischen Aktivitäten, die von der Immunsuppression über antibakterielle Eigenschaften bis hin zur Aktivität gegen Krebszellen reichen.^[1] Viele Cyclopeptide wirken als potente Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen oder von enzymatischen Aktivitäten, indem sie als partiell rigidifizierte Strukturen eine verbesserte Erkennung ihrer Proteinzielstrukturen („Targets“) mit vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften und metabolischer Stabilität verbinden.^[2] Deshalb werden bereits seit Jahrzehnten Cyclopeptide erfolgreich als klinisch zugelassene Wirkstoffe verwendet, und viele weitere Cyclopeptide und Pseudocyclopeptide füllen die Pipelines der pharmazeutischen Industrie mit neuen Wirkstoffkandidaten.^[3,4]

Triazolylcyclopeptide sind jüngst als Pseudocyclopeptide mit reduzierter Flexibilität eingeführt worden; bei ihnen wurde mindestens eine Peptidbindung durch den Heterocyclus ersetzt, der die entsprechende Position entweder in der *trans*- oder *cis*-Peptidgeometrie fixiert.^[5] Bislang wurden bereits für mehrere biologische Targets *cis*-fixierte Cyclopeptide mit einem 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol mit signifikant erhöhter Bindungssaffinität und biologischer Aktivität im Vergleich zum natürlichen Cyclopeptid oder dem 1,4-disubstituierten Derivat gefunden.^[5] Aufgrund dieser Beobachtungen lassen sich 1,5-disubstituierte Triazolylcyclopeptide als privilegierte Proteinbinder ausmachen.

Allerdings stellt die Synthese von Triazolylcyclopeptiden, wie auch der Wildtyp-Cyclopeptide, nach wie vor eine grö-

ßere Herausforderung dar, sodass verbesserte Methoden nötig sind. Cyclisierungen in Lösung verlaufen oft mit geringen Ausbeuten und liefern Gemische monomerer, oligomerer, cyclischer und offenkettiger Produkte, wenn die intermolekulare Reaktion mit einem intramolekularen Reaktionspfad konkurriert.^[6] Durch Immobilisieren der Substrate an einer festen Polymerphase lässt sich die Oligomerbildung aufgrund der damit verbundenen räumlichen Trennung der Reaktionszentren erheblich zurückdrängen (Prinzip der Pseudoverdünnung).^[7] Allerdings lassen stark quellbare Polymere, wie z. B. gering vernetztes Polystyrol, Reaktionen zwischen Reaktionszentren (Interzentrenreaktionen) zu, wobei das Ausmaß dieser Reaktionen durch die Länge und Flexibilität der immobilisierten Moleküle bestimmt wird.^[8] Wenn es jedoch gelingt, Cyclisierung und Abspaltung in einem Schritt auszuführen (cyclisierende Abspaltung), so bleiben die offenkettigen, oligomeren Nebenprodukte an der Festphase fixiert und werden mit dem Auswaschen des Harzträgers leicht abgetrennt, während cyclische Monomere und – falls vorhanden – cyclische Oligomere in die Lösung freigesetzt werden (Schema 1).^[9] Darüber hinaus können Parameter wie die Beladungsdichte des Harzes oder die Flexibilität des Polymers genutzt werden, um Interzentrenreaktionen gegenüber Interzentrenreaktionen zu begünstigen.

Angesichts dieser Überlegungen erschien uns die Herstellung von Triazolylcyclopeptiden durch cyclisierende Abspaltung als ein lohnendes Unterfangen. Obwohl 1,3-dipolare Cycloadditionen von Aziden und Alkinen unter Cu^I- oder Ru^{II}-Katalyse erfolgreich eingesetzt wurden, um 1,4- und 1,5-disubstituierte Triazole in Peptide einzufügen,^[10] sank die Effizienz der Cu^I-katalysierten 1,4-selektiven Reaktionen beträchtlich bei Cyclisierungen,^[11] insbesondere wenn diese an der Festphase durchgeführt wurden.^[12] Deshalb wurde das 1,4-disubstituierte Triazol in den meisten dieser Fälle durch die Reaktion von Peptiden mit einem terminalen Azid- und Alkinrest in Lösung zu Cyclopeptiden eingeführt.^[11–13] Alternativ wurde das 1,4-disubstituierte Triazol zunächst in die lineare Peptidsequenz eingebaut und das Cyclopeptid durch eine finale Lactamisierung erhalten.^[14]

Leider erwies sich die Synthese der biologisch privilegierten 1,5-disubstituierten Triazolylcyclopeptide als besonders schwierig. Cyclisierungen von Azidoalkinpeptiden zu 1,5-disubstituierten Triazolen wurden bislang nicht beschrieben, weder in Lösung noch an der Festphase. Da die Ruthenium-katalysierte Cycloaddition bei relativ hohen Konzen-

[*] Prof. Dr. J. Rademann
Medizinische Chemie, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig
Brüderstraße 34, 04103 Leipzig (Deutschland)

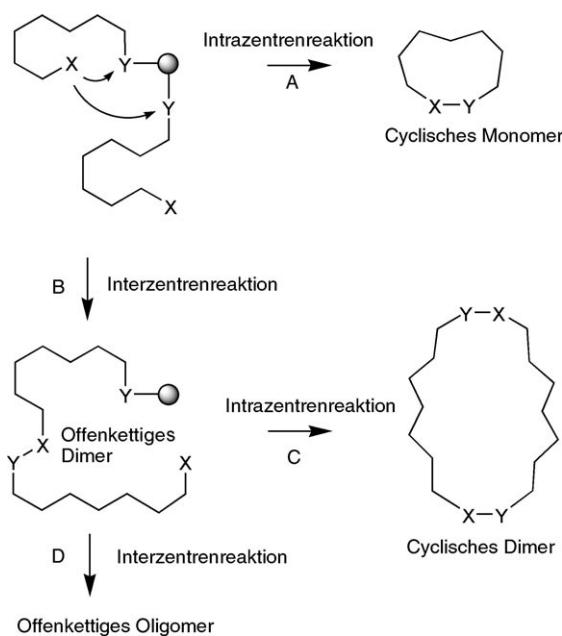
Fax: (+49) 341-97378
E-Mail: rademann@uni-leipzig.de

Ahsanullah, Prof. Dr. J. Rademann
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)
Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin (Deutschland)

Ahsanullah
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)

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

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200904980> zu finden.

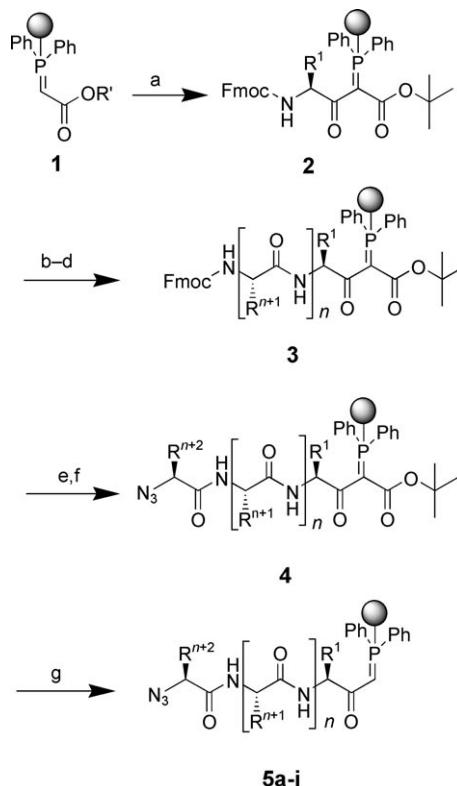


Schema 1. In Cyclisierungen an fester Phase konkurrieren Intrazentrenreaktionen (A) mit Interzentrenreaktionen (B). Im speziellen Fall der cyclisierenden Abspaltung konkurriert Pfad A, der cyclisches Monomer liefert, mit Pfad B, der zu einem offenkettigen, nach wie vor polymergebundenen Dimer führt. Letzteres kann dem Pfad C zum cyclischen Dimer (Intrazentrenreaktion) oder dem Pfad D zum polymergebundenen offenen Oligomer (Interzentrenreaktion) folgen.

trationen (0.5–1.0 M) durchgeführt werden muss, ist sie für hohe Verdünnungen, die zur Reduktion der Oligomerbildung erforderlich sind, nicht geeignet.^[19] Stattdessen wurde die einzige Synthese von 1,5-disubstituierten Triazolylcyclopeptiden über einen finalen Lactamisierungsschritt realisiert.^[5a]

Kürzlich haben wir die Synthese von 1,5-Peptidyl-triazolylpeptiden über eine metallfreie regioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition entwickelt.^[15] Die Methode ermöglichte die Herstellung von Triazolylpeptiden ausgehend von kommerziell erhältlichen Aminosäurebausteinen und lieferte die Produkte in hoher Reinheit. Als Abspaltungsreaktion wurde eine dipolare Cycloaddition verwendet. Durch ROESY-NMR-Messungen und simuliertes Tempern (simulated annealing) konnte gezeigt werden, dass das erhaltene 1,5-disubstituierte Triazol als *cis*-Peptid-Mimetikum fungiert und Schleifenstrukturen in kurzen Peptiden induziert. Werden hingegen Azidopeptidylphosphorane in einer cyclisierenden Abspaltung eingesetzt, sollte die selektive und ausschließliche Bildung von cyclischen Produkten möglich sein, da alle offenkettigen Monomere und Oligomere an den polymeren Träger geknüpft bleiben sollten (Schema 1).

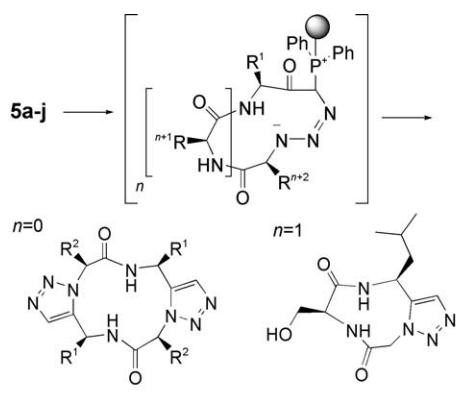
Um diese Hypothese zu prüfen, wurden N-terminale Azidopeptidylphosphorane an der Festphase hergestellt (Schema 2).^[16] Ausgehend von *tert*-Butylphosphoranylidacetat **1** wurden die Aminoacylphosphorane **2** über eine racemisierungsfreie *C*-Acylierung in Ausbeuten von 76–82 % für die Aminosäuren Glycin, Leucin, Phenylalanin und *tert*-Butylserin erhalten. Die Fmoc-geschützten Aminosäuren wurden dabei mit BTFFFH aktiviert. Verbindung **2** wurde anschließend mit weiteren Aminosäuren unter Bildung von



Schema 2. Synthese von Azidopeptidylphosphoranen **5a–i** am Polystyrolträger: a) Fmoc-AA-OH und BTFFFH, DIPEA, DMF, 14 h; b) 20 % Piperidin/DMF; c) Fmoc-AA-OH, DIC, HOBr, DMF, 2 h; d) Schritte (b) und (c) werden *n*-mal wiederholt; e) 20 % Piperidin/DMF; f) Azidosäure (**6** oder **7**), DIC, HOBr, DMF, 2 h; g) TFA/CH₂Cl₂ (95 % v:v), 5 h; Behandlung mit Et₃N. BTFFFH = Bis(tetramethylen)fluorformamidinium-hexafluorophosphat, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, DIC = Diisopropylcarbodiimid, HOBr = 1-Hydroxybenzotriazol, TFA = Trifluoressigsäure.

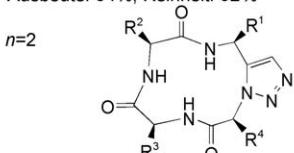
Harz **3** verlängert, wobei Standardkupplungen von Fmoc-Aminosäuren unter Aktivierung mit Diisopropylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol zum Einsatz kamen. Es wurden verschiedene Aminosäuren mit und ohne SeitenkettenSchutzgruppen verwendet, darunter Pro, Leu, Val, Trp, Ser, Thr, Met und Tyr. Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe aus **3** wurden die erhaltenen freien Amine mit einer 2-Azidsäure **6** oder **7** acyliert. Die 2-Azidoglycin (**6** „Azidoglycin“) wurde durch die Substitution von Bromessigsäure mit Natriumazid, D-2-Azidopropansäure **7** („D-Azidoalanin“) durch Diazotransfer aus D-Alanin und frisch hergestelltem Triflylazid erhalten.^[17] Die Reaktion lieferte das Azidopeptidylphosphoranylidacetat **4**, das mit Trifluoressigsäure behandelt wurde, um die SeitenkettenSchutzgruppen zu entfernen. Die Spaltung des C-terminalen Acetatesters führte zur sofortigen Decarboxylierung des Phosphoranylidacetats und lieferte die Azidopeptidylphosphorane **5a–j**.

Cyclisierungen von **5a–j** wurden mit Peptidketten unterschiedlicher Länge wie auch mit verschiedenen Aminosäuresequenzen untersucht (Schema 3 und Tabelle 1). Temperaturen zwischen 60 und 80 °C reichten für die cyclisierende Spaltung von Azidopeptidylphosphoranen aus. Als Lösungsmittel wurde DMF ausgewählt, das eine gute Löslichkeit der



8: R¹, R²: Ala, Gly;
Ausbeute: 78%, Reinheit: 96%

9: R¹, R²: Phe, D-Ala;
Ausbeute: 54%, Reinheit: 92%

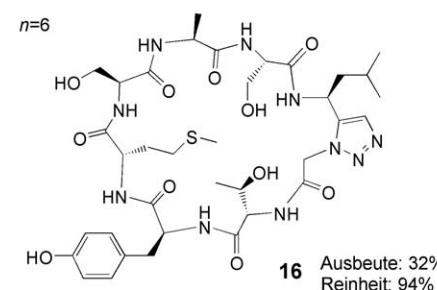
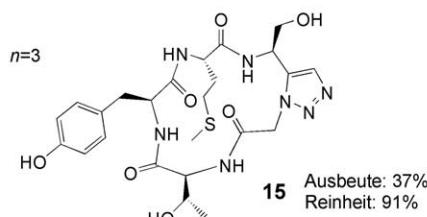


11: R¹-R⁴: Leu, D-Ala, Phe, Gly; Ausbeute: 67%, Reinheit: 89%

12: R¹-R⁴: Gly, D-Val, D-Ala, Gly; Ausbeute: 72%, Reinheit: 95%

13: R¹-R⁴: Ser, Met, Tyr, Gly; Ausbeute: 48%, Reinheit: 93%

14: R¹-R⁴: D-Leu, Trp, Met, D-Ala; Ausbeute: 64%, Reinheit: 90%



Schema 3. Produkte, die durch die cyclisierende Abspaltung von Azidophosphorananen 5a-j erhalten wurden. Ausbeuten (A) und Reinheiten (R) von 8, 9, 11, 12 und 14 sind für die Rohprodukte angegeben, die Angaben für 10, 13, 15 und 16 gelten nach HPLC-Aufreinigung.

Produkte sicherstellte, die in anderen polaren Lösungsmittel (die außerdem den Polystyrolträger aufquellen ließen) nur zum Teil löslich waren. Wenn die längeren Azidopenta- und Azidoctapeptidylphosphorane 5i,j (n=3,6) in DMF erwärmt wurden, entstanden ausschließlich die erwarteten monomeren Triazolylcyclopeptide 15 und 16. Diese Ergebnisse bestätigen eine erhebliche räumliche Trennung der Reaktionszentren im festen Polymerträger.

Demgegenüber ergaben die Azidodipeptidylphosphorane 5a,b (n=0) unter denselben Bedingungen ausschließlich die dimeren Bistriazolylcyclotetrapeptide 8 und 9 als Ergebnis

Tabelle 1: Bildung monomerer und dimerer Produkte durch cyclisierende Abspaltung der Phosphorane 5a-j.^[a]

Phosphorane	Peptidsequenz	n (Kettenlänge)	Produkt	Ringgröße ^[b]	Monomer [%] ^[c]	Dimer [%] ^[c]
5a,b	AG,Fa	0 (Dipeptid)	8,9	12	0	100 ^[d]
5c	LPG	1 (Tri-)	— ^[f]	9	60	40
5c	LPG	1 (Tri-)	— ^[f]	9	80 ^[e]	20 ^[e]
5d	LSG	1 (Tri-)	10	9	12	88
5d	LSG	1 (Tri-)	10	9	75 ^[e]	25 ^[e]
5e	LaFG	2 (Tetra-)	11	12	80	20
5f	GvaG	2 (Tetra-)	12	12	85	15
5g	SMYG	2 (Tetra-)	13	12	100	0
5h	IWMa	2 (Tetra-)	14	12	100	0
5i	SMYTG	3 (Penta-)	15	15	100	0
5j	LSASMYTG	6 (Octa-)	16	24	100	0

[a] Peptidsequenzen sind mit dem Einbuchstabencode bezeichnet, wobei Großbuchstaben für L-Aminosäuren und Kleinbuchstaben für D-Aminosäuren verwendet werden. [b] Zahl der Atome. [c] Das Verhältnis monomerer zu dimerer Produkte wurden aus der UV-Absorption bei 220 nm im LC-MS-Chromatogramm bestimmt. Wenn nichts anderes vermerkt, wurde von gering vernetztem, mikroporösem Polystyrol (2% Divinylbenzol, 1.6 mmol g⁻¹) abgespalten. [d] Produktverhältnis für die Abspaltung von gering vernetztem, mikroporösem Triphenylphosphoran-Polystyrol (2% Divinylbenzol, 1.6 mmol g⁻¹) und von hoch vernetztem, makroporösem Polystyrol (>20% Divinylbenzol, 1.62 mmol g⁻¹). [e] Produktverhältnis für die Abspaltung von hochvernetztem, makroporösem Polystyrol (>20% Divinylbenzol, 1.62 mmol g⁻¹). [f] Nicht isoliert; Produkte fallen bei der Aufreinigung auf der Säule aus.

von Interzentrenreaktionen (siehe Schema 1). Azidotripeptidylphosphoran 5c (n=1) lieferte ein 3:2-Gemisch des monomeren Triazolylcyclotripeptids und des entsprechenden dimeren Produkts. Die Azidotetrapeptidylphosphorane 5e-h (n=2) ergaben Triazolylcyclotetrapeptide als Hauptprodukte. Während 5g,h ausschließlich die cyclischen Monomere 13 und 14 lieferten, ergaben 5e und 5f Gemische aus den monomeren Triazolylcyclopeptiden 11 bzw. 12 und den entsprechenden dimeren Produkten, die laut LC-MS Analyse in geringer Menge gebildet wurden. Die Bildung dimerer Produkte deutet auf eine merkliche Wechselwirkung zwischen reaktiven Zentren im Polymerträger hin. Da die räumliche Trennung der reaktiven Zentren stark von der Flexibilität des Polymers abhängt, sollte sie durch die Verwendung starrerer Trägermaterialien, z. B. von makroretikulärem (makroporösem) Polystyrol, verstärkt werden können. Dementsprechend sollte die Verwendung von makroretikulärem Polystyrol den Verlauf der Cyclisierung beeinflussen, indem monomere gegenüber dimeren cyclischen Produkten bevorzugt werden sollten.

Um diese Annahme zu prüfen, wurden die Azidopeptidylphosphorane 5a,c,d erneut umgesetzt, aber diesmal an einem makroporösen Harz mit >20% Divinylbenzol (DVB) als Vernetzer (erheblich mehr als in den standardmäßigen, gering vernetzten, mikroporösen Polystyrolharzen mit nur 2% DVB). Beide Harze hatten eine Ausgangsbeladung von ca. 1.6 mmol g⁻¹ Triphenylphosphoran. Die Cyclisierung des Azidotripeptidylphosphorans 5c ergab am makroporösen Harz 80% des monomeren Produkts, was eine deutliche Verschiebung hin zur Intrazentrenreaktion anzeigt. Leider war 5c nicht ausreichend löslich und bildete während der

Aufreinigung einen Niederschlag, weshalb kein Produkt isoliert werden konnte. Im weiteren Verlauf wurde die Tripeptidvorstufe **5d** an den mikro- und makroporösen Harzen präpariert. Gegenüber **5c** wurde in **5d** der Prolinrest durch Serin ersetzt, um so die Löslichkeit der Produkte zu erhöhen. Die Cyclisierung am mikroporösen Harz ergab ein Verhältnis von monomerem zu dimerem Cyclisierungsprodukt von 12:88 (Intrazentren-/Interzentrenreaktion). Dagegen ergab die Synthese am makroporösen Träger das monomere Produkt **10** (Intrazentrenreaktion) im Überschuss (75:25), welches isoliert und spektroskopisch charakterisiert wurde. Andererseits bildete das Azidopeptidylphosphoran **5a** auch am makroporösen Harz nach Erhitzen in DMF lediglich das dimere Produkt **8**, wenn auch mit erheblich verringrigerer Ausbeute (46% statt 78%). Offensichtlich ist in diesem Fall die Interzentrenreaktion für die Cyclisierung so stark begünstigt, dass selbst am starreren Polymer kein monomeres Produkt gebildet wird.

Auf den ersten Blick mag dieses Ergebnis für Dipeptide überraschend sein, wenn man einen konzertierten Mechanismus der dipolaren Cycloaddition annimmt. Experimentelle Befunde wie auch Berechnungen deuten jedoch für andere elektronenreiche Dipolarophile auf einen stufenweisen Reaktionsmechanismus hin.^[18] Wenn man Phosphoryliden als elektronenreiche Dipolarophile betrachtet, kann man auch für ihre Cycloadditionen mit Aziden einen schrittweisen Verlauf postulieren. Dieser schrittweise Mechanismus erfordert allerdings den Angriff des Ylid-Kohlenstoffatom am terminalen Stickstoffatom des Azids (wie in Schema 3 gezeigt) und benachteiligt daher Intrazentrenreaktionen kürzerer Azidopeptidylphosphorane stark im Vergleich zum konzertierten Mechanismus, was in der bevorzugten Bildung der dimeren Produkte **8** und **9** resultiert.

Zusammenfassend wurde erstmals die cyclisierende Abspaltung von Azidopeptidylphosphoramen von Trägerharzen beschrieben. Je nach Länge der Ausgangsverbindungen, der Peptidsequenz und der Starrheit der Polymerträger liefert die Methode monomere oder dimere Produkte. Azidopeptidylphosphorane ($n=0$) ergaben ausschließlich Dimere, Tripeptidylphosphorane ($n=1$) ergaben Produktgemische von Monomeren und Dimeren. Längere Peptidylphosphorane lieferten ausschließlich (für $n > 2$) oder nur geringfügig mit Dimeren verunreinigte Monomere (für $n=2$). Die Bildung von Intrazentrenprodukten wurde durch die Verwendung eines starreren, stärker vernetzten Polymerträgers merklich begünstigt. Alle Produkte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert, die frühere Ergebnisse für vergleichbare Cyclisierungen in Lösung erheblich übertreffen.^[5a, 19] Die Löslichkeit der Produkte war für die Ausbeuten und die Realisierbarkeit der chromatographischen Aufreinigung entscheidend. Alle isolierten Produkte **8–16** wurden anhand hochauflöster Massenspektren sowie vollständig zugeordneter ein- und zweidimensionaler ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren charakterisiert. Darüber hinaus vermeidet die Methode die Bildung löslicher, nicht-cyclisierter oligomerer Nebenprodukte und ist daher Protokollen in Lösung hinsichtlich Syntheseeffizienz, Ausbeuten und Reinheit überlegen.^[19] Dieser Zugang zu *cis*-fixierten Triazolylcyclopeptiden sollte die systematische Untersuchung der strukturellen und biologischen

Eigenschaften dieser Verbindungen mit bereits belegter biologischer Relevanz erheblich erleichtern.

Experimentelles

Syntheseprotokolle und Analysedaten (HR-MS, ^1H -, ^{13}C -NMR) aller neuen Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen zu gänglich.

Allgemeine Synthese der *cis*-Triazolylcyclopeptide **8–16**: Das Azidopeptidylphosphoran **5** (300 mg, 0.315 mmol) wurde in wasserfreiem DMF (4 mL) zum Aufquellen gebracht und in einem verschlossenen Glasgefäß 14 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Trägermaterial abfiltriert und mit DMF geschüttelt und gewaschen (5 × 2 mL). Die Waschfraktionen wurden vereinigt, und das DMF wurde unter vermindertem Druck verdampft, um zu den festen Produkten zu gelangen. Die Produkte **8**, **9**, **11**, **12** und **14** waren bereits als Rohprodukte sauber und konnten direkt durch NMR-Spektroskopie charakterisiert zu werden; **10**, **13**, **15** und **16** wurden vor der NMR-Analyse durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

Eingegangen am 4. September 2009,
veränderte Fassung am 22. März 2010
Online veröffentlicht am 25. Juni 2010

Stichwörter: 1,3-Dipolare Cycloadditionen · Biokompatible Ligationen · Cyclopeptide · Peptidmimetika · Triazole

- [1] a) H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512–523; b) R. M. Wenger, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 88–96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 77–85; c) K. Maria, T. Theodore, D. Spyros, D. George, M. Minos-Timotheos, L. Eliada, M. John, A. Vasso, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2221–2232; d) Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441–4482.
- [2] a) S. W. Millward, S. Fiacco, R. J. Austin, R. W. Roberts, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 625–634; b) A. Tavassoli, Q. Lu, J. Gam, H. Pan, S. J. Benkovic, S. N. Cohen, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 757–764; c) S. Bonetto, L. Spadola, A. G. Buchanan, L. Jermutus, J. Lund, *FASEB J.* **2009**, *23*, 575–585.
- [3] http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?mode=&term=Cyclic+Peptides#TreeD12.644.641.
- [4] a) R. Haubner, R. Gratias, B. Diefenbach, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461–7472; b) A. Montero, J. M. Beierle, C. A. Olsen, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3033–3041.
- [5] a) W. S. Horne, C. A. Olsen, J. M. Beierle, A. Montero, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4812–4818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 4718–4724; b) J. M. Beierle, W. S. Horne, J. H. van Maarseveen, B. Waser, J. C. Reubi, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4819–4823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 4725–4729.
- [6] a) P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134; b) J. S. Davies, *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 471–501; c) U. Schmidt, U. Beutler, A. Lieberknecht, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 344–346; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 333–334.
- [7] a) M. C. Alcaro, G. Sabatino, J. Uziel, M. Chelli, M. Gianschiesi, P. Rovero, A. M. Papini, *J. Pept. Sci.* **2004**, *10*, 218–228; b) M. Gonçalves, K. Estieu-Gionnet, G. Laún, M. Bayle, N. Betz, G. Délérés, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7789–7795; c) J. Tulla-Puche, G. Barany, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4101–4107.
- [8] a) S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2255–2260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2215–2220; b) R. Jagasia, J. M. Holub, M. Bollinger, K. Kirshenbaum,

- M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2964–2974; c) R. A. Turner, A. G. Oliver, R. S. Lokey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5011–5014; d) J. M. Holub, H. Jang, K. Kirshenbaum, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3275–3278.
- [9] Übersichten zu cyclisierenden Abspaltungen: a) P. Blaney, R. Grigg, V. Sridharan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2607–2624; b) M. Jung, M. Wiehn, S. Bräse, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *278*, 1–88; c) J. H. van Maarseveen, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1998**, *1*, 185–214; d) A. Ganesan in *Methods in Enzymology: Combinatorial Chemistry*, Vol. 369 (Hrsg.: G. Morales, B. A. Bunin), Academic Press, San Diego, **2003**, S. 415–434; e) R. Shi, F. Wang, B. Yan, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 213–219.
- [10] 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; c) 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] Y. Liu, L. Zhang, J. Wan, Y. Li, Y. Xu, Y. Pan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10728–10734.
- [12] a) S. Cantel, A. Le Chevalier-Isaad, M. Scrima, J. J. Levy, R. D. DiMarchi, P. Rovero, J. A. Halperin, A. M. D'Ursi, A. M. Papini, M. Chorev, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5663–5674; b) J. Springer, K. R. de Cuba, S. Calvet-Vitale, J. A. J. Geenevasen, P. H. H. Hermkens, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2592–2600; c) V. Goncalves, B. Gautier, A. Regazzetti, P. Coric, S. Bouaziz, C. Garbay, M. Vidal, N. Ingoumbert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5590–5594.
- [13] a) Y. Angell, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9595–9598; b) V. D. Bock, R. Perciaccante, T. P. Jansen, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919–922; c) V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971–975.
- [14] a) W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9372–9376; b) J. H. van Marseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4503–4506.
- [15] Ahsanullah, P. Schmieder, R. Kühne, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5143–5147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5042–5045.
- [16] a) S. Weik, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2595–2598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2491–2494; b) A. El-Dahshan, S. Weik, J. Rademann, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 949–952.
- [17] J. T. Lundquist IV, J. C. Pelletier, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 781–783.
- [18] a) G. O. Jones, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1333–1342; b) C. Di Valentin, M. Freccero, R. Gandolfi, A. Rastelli, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6112–6120; c) L. R. Domingo, M. T. Picher, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5053–5058; d) L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, J. A. Sàez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9319–9330.
- [19] Die Schwierigkeiten, diese Verbindungsgruppe durch Ru^{II}-Katalyse zu erhalten, wurden in einer aktuellen Dissertation diskutiert: J. Springer, Universität Amsterdam, **2008**, Kap. 4, S. 106–126, <http://dare.uva.nl/document/116338>. Um die Effizienz unseres neuen Verfahrens für die Synthese von *cis*-Triazolylcyclopeptiden mit den existierenden Methoden zu vergleichen, wurde Verbindung **14** in Analogie zu einem in Lit. [5a] beschriebenen Beispiel hergestellt. Die durch cyclisierende Abspaltung erhaltene Ausbeute lag bei 64%, wohingegen die Ausbeute des Lactamisierungsprotokolls 9% betrug.