

Metallfreie Klick-Reaktion

„Spurlose“ Tosylhydrazon-basierte Triazolsynthese: eine metallfreie Alternative zur ringspannungskatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition**

Sander S. van Berkel, Sebastian Brauch, Lars Gabriel, Michael Henze, Sebastian Stark, Dimitar Vasilev, Ludger A. Wessjohann, Muhammad Abbas und Bernhard Westermann*

Die Anwendungsvielfalt der Cu^I-katalysierten 1,3-dipolaren Huisgen-Cycloaddition sowohl für die Bio- als auch für die Materialwissenschaften ist in den vergangenen zehn Jahren an zahllosen Beispielen aufgezeigt worden.^[1,2] Die Verwendung eines Metallkatalysators schränkt jedoch die Anwendbarkeit dieser Reaktion, unter anderem für die photophysikalische Chemie oder biologische Chemie, erheblich ein. Infolgedessen wurden mehrere metallfreie, ringspannungskatalysierte Verfahren entwickelt, die als bioorthogonale Konjugations- und Ligationsmethoden eingesetzt werden können.^[3] Angesichts der rasch zunehmenden Zahl an Cyclooctinderivaten, entwickelt unter anderem von den Gruppen um Bertozzi,^[4] Boons,^[5] Rutjes,^[6] und van Delft^[7] (Tabelle 1), ist die ringspannungskatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC) das zurzeit am stärksten beachtete Verfahren. Zusätzlich zur SPAAC, SPANC^[8] und SPANOC^[9] haben aber auch andere metallfreie Klick-Methoden, die auf Cycloadditionen gespannter Systeme mit Alkenen beruhen, erhebliche Beachtung gefunden.^[10–13]

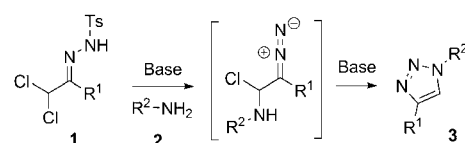
Probleme all dieser Methoden, die auf der Verringerung von Ringspannungsenergie basieren, sind: 1) die geringe Regioselektivität, die sowohl zu 1,4- als auch zu 1,5-substituierten Triazolen führt, und 2) die Notwendigkeit des Vorliegens von funktionellen Gruppen in beiden Kupplungspartnern, z. B. einer aktivierten Doppel- oder Dreifachbindung und des passenden Gegenstücks. Zur Verringerung des präparativen Aufwandes müsste daher eine der benötigten Funktionen leicht zugänglich sein (d. h. in einer Vielzahl von Ausgangsstoffen vorkommen), damit sie ohne weitere che-

Tabelle 1: Cyclooctinderivate für die metallfreie Bildung von 1,2,3-Triazolen.

Gruppe	Name	Struktur
Bertozzi et al.	MOFO, X = H DIFO, X = F	
Bertozzi et al.	DIMAC	
van Delft et al.	BCN	
Boons et al.	DIBO	
Rutjes et al.	DIBAC	

mische Modifikationen in einer Klick-Reaktion Anwendung finden kann.

Sakai et al. beschrieben 1986 eine derartige Reaktion, die auf elegantem Wege zur Bildung von Triazolen und Thiadiazolen führte.^[14] Dieser Ansatz gründet auf der Reaktion eines primären Amins mit einem α,α -Dichlortosylhydrazon **1**, wodurch regioselektiv 1,4-substituierte Triazole **3** unter milden Reaktionsbedingungen gebildet werden (Schema 1). Weiterhin sollte wegen des höchst chemoselektiven Charakters der Sakai-Reaktion das Einführen von Schutzgruppen unnötig sein. Überraschenderweise fand diese elegante und milde Variante der Triazolbildung bislang nur sehr vereinzelt Anwendung.^[15]

**Schema 1.** Postulierter Mechanismus der Sakai-Reaktion über das Bamford-Stevens-Intermediat. Ts = Tosyl.

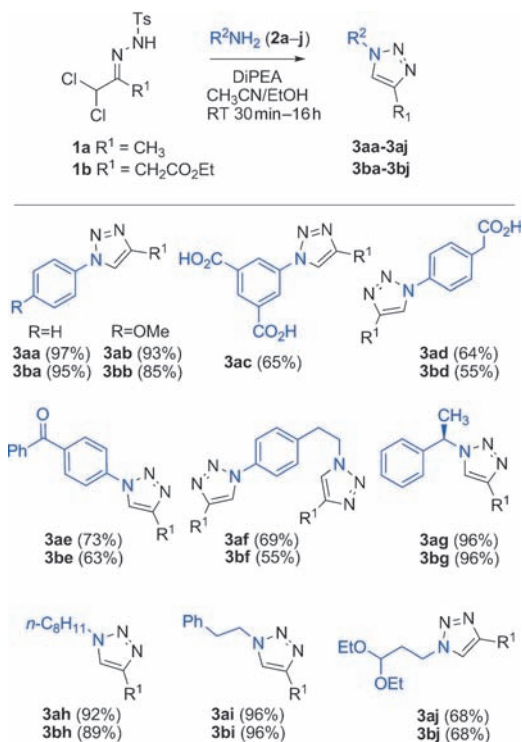
[*] Dr. S. S. van Berkel, Dipl.-Chem. S. Brauch, L. Gabriel, Dipl.-Chem. M. Henze, Dipl.-Chem. S. Stark, Dipl.-Chem. D. Vasilev, Prof. Dr. L. A. Wessjohann, Dr. M. Abbas, Prof. Dr. B. Westermann
Abteilung für Natur- und Wirkstoffchemie
Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie
Weinberg 3, 06120 Halle (Deutschland)
E-Mail: bwesterm@ipb-halle.de
Homepage: <http://www.ipb-halle.de>
Prof. Dr. L. A. Wessjohann, Prof. Dr. B. Westermann
Institut für Chemie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Kurt-Mothes-Straße 2, 06120 Halle (Deutschland)

[**] Phytosphingosin wurde freundlicherweise von T. Böhmer, Evonik-Industries (Essen) bereitgestellt. Diese Arbeit wurde in Teilen durch ein WGL-PFI-Projekt finanziert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201108850> zu finden.

Das offensichtliche Potenzial der Sakai-Reaktion scheint bisher kaum ausgeschöpft worden zu sein – so wurden bisher keine detaillierten Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungsbereich dieser Reaktion durchgeführt. Hier präsentieren wir nun unsere Befunde bezüglich der Sakai-Triazolbildung und zeigen deren Eignung als metallfreie Synthesestrategie zur Triazolbildung und somit als Alternative zur klassischen Azid-Alkin-Cycloaddition auf.

Zur Ermittlung des Anwendungsbereichs der Sakai-Reaktion wurden zunächst zwei α,α -Dichlortosylhydrazone **1a**^[16] und **1b**^[15a] hergestellt und mit einer Vielzahl primärer Amine **2a–j** zur Reaktion gebracht. Alle Reaktionen wurden in Gegenwart von sechs Äquivalenten *N,N*-Diisopropylethylamin (DiPEA) entweder in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril/Ethanol (1:1 v/v) oder in Methanol durchgeführt. Unter diesen einfachen Reaktionsbedingungen konnten die Triazole **3aa–aj** bzw. **3ba–bj** in guten bis hervorragenden Ausbeuten unter Rühren bei Raumtemperatur erhalten werden (Schema 2).^[17]



Schema 2. Von primären Aminen abgeleitete Triazole **3**. Das primäre Amin **2** ist blau hervorgehoben.

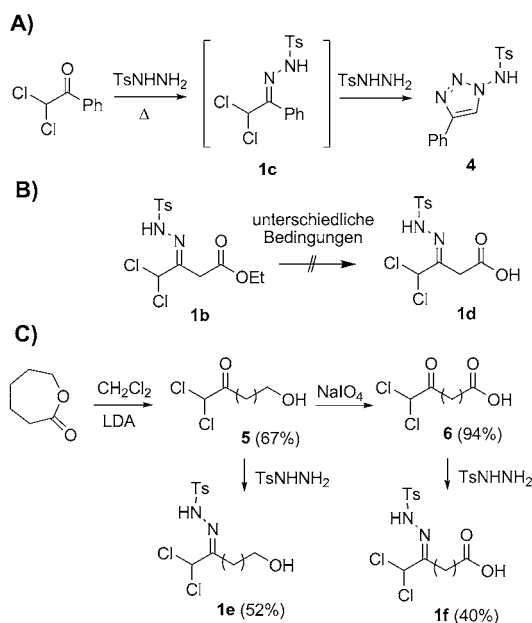
Eines unserer Hauptaugenmerke lag auf der Synthese von Strukturen mit einem $\text{C}_{\text{Aryl}}\text{-N}$ -Motiv, wie sie oft in Pharmazeutika zu finden sind. Diese Motive werden häufig über metallkatalysierte Kreuzkupplungen hergestellt.^[18] Daher testeten wir verschiedenartige Aniline **2a–e** auf ihre Anwendbarkeit in der Sakai-Reaktion. Dabei fungierten kommerziell erhältliche elektronenreiche wie auch -arme Aniline als Ausgangsstoffe zur Herstellung verschiedener Phenyltriazole **3aa–ae** und **3ba–be** ausgehend von **1a** und **1b**. Die erhaltenen Ausbeuten der isolierten Verbindungen waren in

den meisten Fällen gut bis hervorragend.^[19] Weiterhin verdeutlicht die Bildung von Triazol **3ac** unter Verwendung der Dicarbonsäure **2c** als Ausgangsmaterial, dass keine umfangreiche Schutzgruppenstrategie nötig ist. Andere funktionelle Gruppen werden, bedingt durch die hohe Chemoselektivität der Sakai-Reaktion, ohne Weiteres toleriert. Ein Baustein, der häufig im affinitäts- oder aktivitätsbasierten Protein-Profilierung Verwendung findet, ist 4-Aminobenzophenon (**2e**). Die Verknüpfung der Tosylhydrazone **1a** oder **1b** mit der primären Aminogruppe von **2e** führte auf schnellem Wege zur Bildung der gewünschten Triazole **3ae** bzw. **3be**.

Der Wechsel von Anilinen zu Benzylaminen und aliphatischen Aminen (**2f–j**), führte ebenfalls zur Bildung der entsprechenden Triazole in hohen Ausbeuten. Des Weiteren wurden zur Untersuchung der Chemoselektivität ($[\text{NH}_2]_{\text{Aryl}}$ gegenüber $[\text{NH}_2]_{\text{Alkyl}}$) die Tosylhydrazone **1a,b** mit 4-Aminophenylethylamin (**2f**) umgesetzt. In beiden Fällen wurden die Bis(triazole) **3af** und **3bf** in zufriedenstellender Ausbeute (69 bzw. 55 %) gebildet. Diese Befunde lassen auf eine geringe Amin-Chemoselektivität für aromatische Amine gegenüber aliphatischen Aminen schließen, allerdings müssen noch weitere Beispiele untersucht werden, um generelle Aussagen zur Chemoselektivität treffen zu können. Die Verwendung der aliphatischen Amine **2h–j**, einschließlich des acetalmodifizierten Amins **2j**, führte ebenfalls zur Bildung der entsprechenden Triazole **3ah–aj** und **3bh–bj** in guten bis sehr guten Ausbeuten (bis zu 96 %).

Der Einbau von Triazolen in Peptide und Proteine, die als Peptidmimetika eingesetzt werden,^[20] scheitert häufig an der erschwerten stereoselektiven Synthese von Aziden, die sich in direkter Nachbarschaft zum Stereozentrum der Aminosäure befinden. Enantiomerenreine α -Azide sind unter anderem ausgehend von den entsprechenden Alkoholen über eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion^[21] oder über kinetische Racematspaltung zugänglich.^[22] Die Sakai-Reaktion jedoch ermöglicht den Einsatz von einfach zugänglichen chiralen α -Aminen. Um diese erhebliche Vereinfachung der Bildung chiraler Triazole zu verdeutlichen, wurde enantiomerenreines (*S*)-1-Phenylethylamin (**2g**) mit den Tosylhydrazonen **1a,b** umgesetzt. Auf diesem Wege konnten die Triazole **3ag** und **3bg** in quantitativer Ausbeute innerhalb von lediglich 30 (**1a**) bzw. 60 min (**1b**) erhalten werden. Anhand einer HPLC-Analyse mit chiraalem Säulenmaterial wurde anschließend der vollständige Konfigurationserhalt am Stereozentrum festgestellt.

In weiteren Untersuchungen zur Anwendbarkeit der Sakai-Reaktion als alternative Methode zu bekannten Triazolsynthesen widmeten wir uns der Verwendung und Herstellung neuartiger α,α -Dichlorketone (Schema 3). Es gelang jedoch keine Herstellung von Tosylhydrazon **1c** ausgehend von α,α -Dichloracetophenon und Tosylhydrazin, wie auch bereits von Sakai und Mitarbeitern festgestellt worden war.^[14] Vielmehr wurde nach Kristallisation das N-substituierte Triazol **4** erhalten (Schema 3A), das vermutlich durch Reaktion der Zwischenstufe **1c** mit einem weiteren Äquivalent Tosylhydrazin unter Bildung einer Osazonzwischenstufe entsteht.^[23] Weiterhin sollte die Spaltung des Esters im Tosylhydrazon **1b** den Zugang zum Tosylhydrazon **1d** eröffnen (Schema 3B), wodurch sich zusätzliche Modifikationsmög-

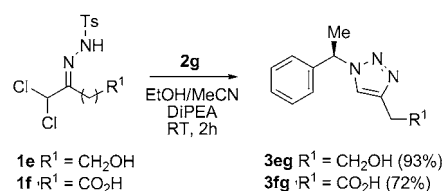


Schema 3. A) Bildung von 1-Aminotriazol **4** durch Reaktion von Tosylhydrazin mit α,α -Dichloracetophenon; B) Versuch der Synthese von funktionalisiertem Tosylhydrazone **1d**; C) Synthese funktionalisierter Tosylhydrazone **1e,f**.

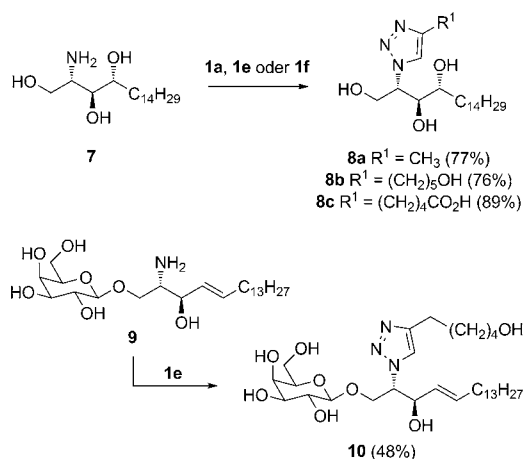
lichkeiten der α,α -Dichlortosylhydrazone ergeben sollten. Allerdings konnte die freie Carbonsäure **1d** unter den gewählten Reaktionsbedingungen (schwach basisch bis sauer) nicht erhalten werden. Möglicherweise begünstigen die schwach basischen Reaktionsbedingungen die Bildung einer Diazozwischenstufe, die in Folgestufen, analog zum Bamford-Stevens-Mechanismus, zur Zersetzung des Moleküls führt.^[24] Im Gegenzug erfolgt unter schwach sauren Reaktionsbedingungen keine Hydrolyse.

Um dennoch zu funktionalisierten α,α -Dichlortosylhydrazonen zu gelangen, wurde eine kurze Synthesesequenz ausgehend von ϵ -Caprolacton entwickelt (Schema 3C). Zunächst erfolgte die Bildung des α,α -Dichlorketons **5** durch nucleophile Ringöffnung von ϵ -Caprolacton mit CH_2Cl_2 /Lithiumdiisopropylamid (LDA; 67 %).^[25] **5** wurde anschließend entweder durch Reaktion mit Tosylhydrazin direkt in das entsprechende Tosylhydrazone **1e** (52 %) überführt oder zunächst mit Natriumperiodat zur entsprechenden Carbonsäure **6** oxidiert (94 %). Abschließend wurde **6** analog zur Bildung von **1e** mit Tosylhydrazin in das entsprechende α,α -Dichlortosylhydrazone **1f** überführt (40 %). Die erhaltenen Tosylhydrazone **1e** und **1f** wurden daraufhin auf ihre Reaktionsfähigkeit in der Sakai-Reaktion untersucht (Schema 4). In Übereinstimmung mit den vorhergehenden Beobachtungen für Amin **2g** bildeten sich die Produkte **3eg** und **3fg** in guten Ausbeuten und unter Konfigurationserhalt.

Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten konzentrierten wir uns auf die Verwendung der Sakai-Reaktion zur Modifizierung biologischer relevanter Moleküle, nämlich Phytosphingosin (**7**) und Psychosin (**9**; Schema 5). N-acetylierte Phytoceramide, ebenso wie die analogen N-acetylierten Ceramide, wirken stark zytotoxisch auf verschiedene Zelllinien.^[26] Die Triazol-modifizierten, metabolisch stabilen Cera-



Schema 4. Sakai-Reaktion mit den funktionalisierten Tosylhydrazonen **1e,f**.



Schema 5. Anwendung der Sakai-Reaktion zur Synthese von Triazol-modifizierten Phytoceramiden **8a–c** und Triazol-modifiziertem Psychosin **10**.

mide und Phytoceramide konnten vor Kurzem synthetisiert und auf ihre biologische Wirkung untersucht werden.^[27] Diese Untersuchungen verdeutlichten das Potenzial von 1,2,3-Triazolen als Amidbindungsmimetika. An diese Thematik anknüpfend konnte durch den Einsatz der Sakai-Reaktion unter Verwendung von Tosylhydrazone **1a** und Phytosphingosin **7** das 4-Me-Triazolyl-Phytoceramid **8a** (77 %) auf einfache und effiziente Weise erhalten werden. Des Weiteren wurden die funktionalisierten α,α -Dichlortosylhydrazone **1e** und **1f** in der Kupplungsreaktion mit Amin **7** eingesetzt. Die entsprechenden Triazole **8b** und **8c** konnten in ebenso guten Ausbeuten (76 bzw. 89 %) ausgehend von ungeschütztem Phytosphingosin erhalten werden. Somit konnte unter Verwendung der Sakai-Reaktion eine aufwändige Schutzgruppenstrategie umgangen werden.

Psychosin, ein Glycosphingolipid, reichert sich im Verlauf der Globoidzellleukodystrophie (Morbus Krabbe), einer genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung, durch das Fehlen des Enzyms Galactosylceramidase im Organismus an.^[28] Zur Identifizierung der bis dato unbekannten Rezeptoren wurden vor Kurzem photoreaktive Affinitätsproben eingesetzt.^[29] Die in Schema 5 dargestellte Derivatisierungsmöglichkeit von Psychosin sollte ebenfalls die Synthese derartiger Affinitätsproben auf effiziente und unkomplizierte Weise ermöglichen. Triazol-modifiziertes Psychosin **10** konnte mit unserem Verfahren durch Reaktion mit Tosylhydrazone **1e** in zufriedenstellender Ausbeute von 48 % erhalten werden. Wie bereits festgestellt, ermöglicht auch in diesem Fall der hohe chemo-

selektive Charakter der Sakai-Reaktion die Modifikation auch hochfunktionalisierter Moleküle ohne die Notwendigkeit einer arbeitsintensiven Schutzgruppenstrategie.

Die hier vorgestellten Beispiele unterstreichen die vielseitige Anwendbarkeit der Sakai-Reaktion als alternative, spurlose und metallfreie Methode zur Triazolbildung. Im Unterschied zur ringspannungskatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition basiert diese Methode auf der Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen, nämlich primärer Amine und α,α -Dichlortosylhydrazone. Letztgenannte können in zwei Stufen, ausgehend von preiswerten und kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen, synthetisiert werden. Des Weiteren konnten dank der regioselektiven Bildung ausschließlich 1,4-substituierter Triazole strukturell eindeutig definierte Produkte erhalten werden. Untersuchungen zur Anwendbarkeit der Sakai-Reaktion als Biokonjugationsmethode für die Modifizierung von komplexen biologischen Molekülen und von Oberflächen werden zurzeit in unserer Gruppe durchgeführt.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine gekühlte Lösung (0°C) aus Amin **2** (0.25 mmol) in Ethanol (3 mL) wird mit *N,N*-Diisopropylethylamin (0.26 mL, 1.50 mmol, 6 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wird weitere 10 min gerührt und daraufhin tropfenweise mit Hydrazon **1** (0.33 mmol, 1.3 Äquiv.) als Suspension in Acetonitril (2 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt, bis bei einer dünnschichtchromatographischen Kontrolle vollständiger Umsatz detektiert wird. Anschließend werden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Eingegangen am 15. Dezember 2011,
veränderte Fassung am 27. Januar 2012
Online veröffentlicht am 18. April 2012

Stichwörter: Biokonjugation · Hydrazone · Klick-Chemie · Sakai-Reaktion · Stickstoffheterocyclen

- [1] Für Übersichtsartikel siehe folgende themenbezogene Ausgaben: a) *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 651–839; b) *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221–1408; c) *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*.
- [2] *Click chemistry for biotechnology and materials science* (Hrsg.: J. Lahann), Wiley, Weinheim, **2009**.
- [3] Einige hervorragende Übersichtsartikel: a) J. M. Baskin, C. R. Bertozzi, *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 15–23; b) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108–7133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998. Erste Beispiele für ringspannungskatalysierte Cycloadditionen: c) G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260–3275; d) A. T. Blomquist, L. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2153–2154; e) H. N. C. Wong, F. Sondheimer, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 99–109.
- [4] a) N. J. Agard, J. M. Baskin, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 644–648; b) 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; c) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3097–3099; d) T. Plass, S. Milles, C. Koehler, C. Schultz, E. A. Lemke, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3964–3967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3878–3881.
- [5] X. H. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G. J. Boons, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2285–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253–2255.
- [6] M. F. Debets, S. S. van Berkel, S. Schoffelen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, F. L. van Delft, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 97–99.
- [7] J. Dommerholt, S. Schmidt, R. Temming, L. J. A. Hendriks, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, D. J. Lefebvre, P. Friedl, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9612–9615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9422–9425.
- [8] a) X. Ning, R. P. Temming, J. Dommerholt, J. Guo, D. B. Ania, M. F. Debets, M. A. Wolfert, G.-J. P. H. Boons, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3129–3132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3065–3068; b) C. S. McKay, J. Moran, J. P. Pezacki, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 931–933.
- [9] A. M. Jawalekar, E. Reubsaet, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198–3200.
- [10] M. F. Debets, S. S. van Berkel, J. Dommerholt, A. J. Dirks, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805–815.
- [11] Alken-Azid-Cycloadditionen: S. S. van Berkel, A. J. Dirks, M. F. Debets, F. L. van Delft, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, F. P. J. T. Rutjes, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1504–1508; Alken-Nitriloxid-Cycloadditionen: K. Gutsmedl, C. T. Wirges, V. Ehmke, T. Carell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2405–2408.
- [12] Photoinduzierte Cycloadditionen von Tetrazolen mit Alkenen: a) Y. Wang, C. I. Rivera Vera, Q. Lin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4155–4158; b) W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden, Q. Lin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2874–2877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2832–2835.
- [13] Inverse Diels-Alder-Reaktionen von Tetrazinen mit *trans*-Cyclooctenen: a) M. L. Blackman, M. Royzen, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13518–13519; b) N. K. Devaraj, R. Upadhyay, J. B. Haun, S. A. Hilderbrand, R. Weissleder, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7147–7150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7013–7016.
- [14] K. Sakai, N. Hida, K. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 179–183.
- [15] a) R. Hanselmann, G. E. Job, G. Johnson, R. Lou, J. G. Martynow, M. M. Reeve, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 152–158; b) O. A. Phillips, E. E. Udo, M. E. Abdel-Hamid, R. Varghese, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3217–3227; c) F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsay, M. B. Gravestock, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499–506; d) M. S. Raghavendra, Y. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6129–6132; e) A. C. Tom in *Science of Synthesis section 13.13*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**; f) V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 339–379.
- [16] B. Föhlich, R. Flogaus, *Synthesis* **1984**, 734–736; J. Barluenga, L. Llavona, J. M. Concellon, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 297–300.
- [17] Alle Beispielreaktionen lieferten ausschließlich 1,4-substituierte Triazole. Weitere Beispiele siehe Hintergrundinformationen.
- [18] J. D. Senra, L. C. S. Aguiar, A. B. C. Simas, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 53–78.
- [19] Im Falle des weniger reaktiven 4-Amino-7-methylcumarins (AMC) überstiegen die Ausbeuten für beide Tosylhydrazone nicht 50%.
- [20] Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674–1689.
- [21] A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888.
- [22] J.-C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543–4546.
- [23] a) K. Geibel, H. Mäder, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1645–1651; b) F. D. Chattaway, F. Calvet y Prats, *J. Chem. Soc.* **1927**, 685–692.
- [24] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735–4740.

- [25] J. Barluenga, L. Llavona, M. Yus, J. M. Concellón, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7875–7886.
- [26] O. Hwang, G. Kim, Y. J. Jang, S. W. Kim, G. Choi, H. J. Choi, S. Y. Jeon, D. G. Lee, J. D. Lee, *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59, 1249–1255.
- [27] a) K. Koroniak, G. Haufe, *Synthesis* **2010**, 498–504; b) S. Kim, M. Cho, T. Lee, S. Lee, H.-Y. Min, S. K. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4584–4587.
- [28] S. W. Esch, T. D. Williams, S. Biswas, A. Chakrabarty, S. M. Levine, *Cell. Mol. Biol.* **2003**, 49, 779–787.
- [29] R. S. Lankalapalli, A. Baksa, K. Liliom, R. Bittman, *Chem-MedChem* **2010**, 5, 682–686.
-