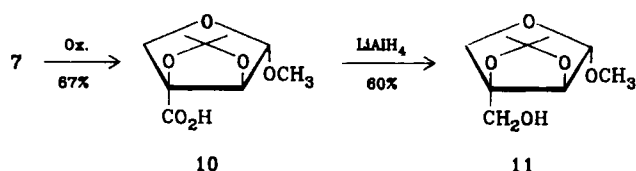


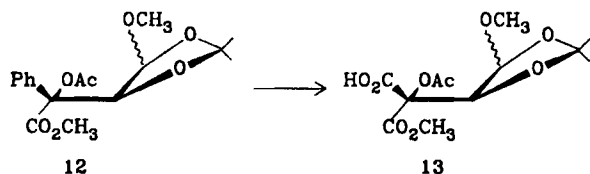
ronsäure-(1*R*,3*R*,4*S*)-(–)-8-phenylmenthylesters **5** erhalten. Die Reduktion dieses Gemisches *Z/E*-**5** mit LiAlH_4 ^[11] führt mit 97% Ausbeute zur Wiedergewinnung des chiralen Alkohols **a** (87% bezogen auf alle Stufen). Das *Z/E*-Gemisch von 1-*O*-Methyl-1,2-*O*-isopropyliden-3-*C*-phenyl-*L*-erythrose **6** entsteht in 79% Ausbeute.

Z/E-**6** wird durch intramolekulare Umacetalisierung zum Furanosid **7** cyclisiert; dadurch wird zugleich das vic. Diol geschützt. Als Nebenprodukt erhält man die Furanose **8**^[12] und das Diacetonid **9**. Die zur weiteren Synthese geeigneten Furanosen **7** und **8** werden in zusammen 70% Ausbeute gebildet.

Methyl-2,3-*O*-isopropyliden-3-*C*-phenyl-β-*L*-erythro-furanosid **7**^[13a] dient exemplarisch zur Synthese von Methyl-2,3-*O*-isopropyliden-β-*L*-apio-*L*-furanosid **11**^[13b]. Die Phenylgruppe in **7** wird nach Sharpless et al.^[14] zur Carboxygruppe oxidiert (67%) und mit LiAlH_4 in Ether zum Apiose-Derivat **11** reduziert (60%). Die Struktur des Apiosids **11** wurde durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt.



Außerdem ist ein Vergleich mit der Literatur möglich, da Ball et al.^[15] für das Enantiomer, ein Derivat der *D*-Apio-D-furanose – der natürlich vorkommenden Form – das ¹H-NMR-Spektrum sowie einen Drehwert ($[\alpha]_D^{25} - 108$ (c 3.9, CHCl_3)) angegeben haben. Bei gleichen ¹H-NMR-Spektren finden wir für das synthetische Produkt $[\alpha]_D^{25} + 105$ (c 1.5, CHCl_3).



Durch Abbau (oder Oxidation) der Phenylgruppe im Acetal **12**, chemoselektive Reduktion der Carbonsäure **13** zum Alkohol und anschließende Cyclisierung ist auch das *threo*-konfigurierte Derivat der Apiose, ein *L*-Apio-*D*-furanose-Derivat, zugänglich. Damit ist an einem Beispiel gezeigt, daß diese chiral gesteuerte Photoaldol-Reaktion zur Allgemeinen Darstellung verzweigter Kohlenhydrate ausgehend von „Nichtzuckerbausteinen“^[16] geeignet ist.

Arbeitsvorschrift

1a: Zu 20.2 g $\text{PhCO}-\text{COCl}$ in 100 mL Toluol wird bei 0–5°C eine Mischung aus 13.5 g Pyridin und 27.6 g (–)-8-Phenylmenthol (Alkohol **a**) in 100 mL Toluol getropft. Nach ca. 12 h Rühren wird mit 10% HCl , 5% NaHCO_3 und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach dreifacher Umkristallisation (Hexan-Ether 6:1) werden 22 g (51%) Ester **1a**, $\text{Fp} = 90-91.5^\circ\text{C}$, erhalten. Es ist zu beachten, daß bei der Umkristallisation eine Diastereomerentrennung durchgeführt wird, da das nach Lit. [9] dargestellte (–)-8-Phenylmenthol bis zu 15% eines Isomers enthält, es sei denn, der Alkohol **a** wird vorher über seinen Chloressigester gereinigt.

4a: 16.4 g **1a** und 4.5 g **2** werden in 500 mL wasserfreiem Benzol 6 h mit der Lampe TQ 718 Z 2 (Fa. Hanau Heraeus) in einer „falling-film“-Apparatur bestrahlt. Es wird eingengt, über Kieselgel filtriert (CH_2Cl_2), das Lösungsmittel entfernt und getrocknet. Ausbeute 20.7 g (99%) Oxetan **4a**, $\text{Fp} = 73^\circ\text{C}$;

$[\alpha]_D^{25} - 9.1$ (c 0.98, EtOH). Da das Volumen der Bestrahlungsapparatur ca. 1000 mL beträgt, können bis zu 40 g Oxetan in einem Ansatz synthetisiert werden.

Eingegangen am 3. Juni 1985 [Z 1328]

- [1] H. Gotthardt, W. Lenz, *Angew. Chem.* 91 (1979) 926; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 868.
- [2] D. R. Arnold, *Adv. Photochem.* 6 (1968) 301.
- [3] G. Jones, II, *Org. Photochem.* 5 (1981) 1.
- [4] a) H. Koch, J. Runsink, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3217; b) H. Koch, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1984.
- [5] H. Koch, H.-D. Scharf, J. Runsink, H. Leismann, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1485.
- [6] N. D. Field, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 3504.
- [7] A. Nehrings, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen 1985.
- [8] S. H. Schroeter, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 1188.
- [9] a) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6908; b) E. J. Corey, H. E. Ensley, C. A. Parnell, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 610.
- [10] Ausbeute bezogen auf isolierte Substanz.
- [11] Die Reduktion wurde wie üblich mit LiAlH_4 in Ether durchgeführt; die Trennung von *Z/E*-**6** und Alkohol **a** gelang durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether-Aceton 6:1).
- [12] Die Reaktion wurde nicht optimiert; in Gegenwart eines Trockenmittels sollte die Bildung von **8** zugunsten von **7** unterdrückt werden können.
- [13] a) ¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3 , int. TMS): $\delta = 1.21$ und 1.56 (jeweils s, 3 H, CH_3), 3.42 (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, H-4), 4.11 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, H-4'), 4.55 (s, 1 H, H-2), 5.04 (s, 1 H, H-1), 7.2–7.45 (m, 3 H, *m,p*-H), 7.45–7.6 (m, 2 H, *o*-H); ¹³C-NMR (CDCl_3 , int. TMS): $\delta = 26.53$ und 27.03 (jeweils CH_3), 54.42 (OCH_3), 80.09 (C-4), 91.77 (C-2), 92.72 (C-3), 108.71 (C-1), 112.69 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 125.43 (Ph-C-2), 127.36 (Ph-C-4), 128.19 (Ph-C-3), 141.39 (Ph-C-1); b) ¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3 , int. TMS): $\delta = 1.39$ und 1.47 (jeweils s, 3 H, CH_3), 2.85 (br. s, CH_2OH), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (s, 2 H, CH_2OH), 3.80 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, H-4), 3.97 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, H-4'), 4.29 (s, 1 H, H-2), 4.95 (s, 1 H, H-1); ¹³C-NMR (CDCl_3 , int. TMS): $\delta = 27.63$ [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 54.21 (OCH_3), 64.46 (CH_2OH), 74.09 (C-4), 86.13 (C-2), 92.35 (C-3), 107.87 (C-1), 113.43 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$].
- [14] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3936.
- [15] D. H. Ball, F. H. Bisset, I. L. Klundt, L. Long, Jr., *Carbohydr. Res.* 17 (1971) 165.
- [16] a) T. Mizuno, A. H. Weiss, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 29 (1974) 173; b) A. Zamojski, A. Bamaszek, G. Gryniewicz, *ibid.* 40 (1982) 1.

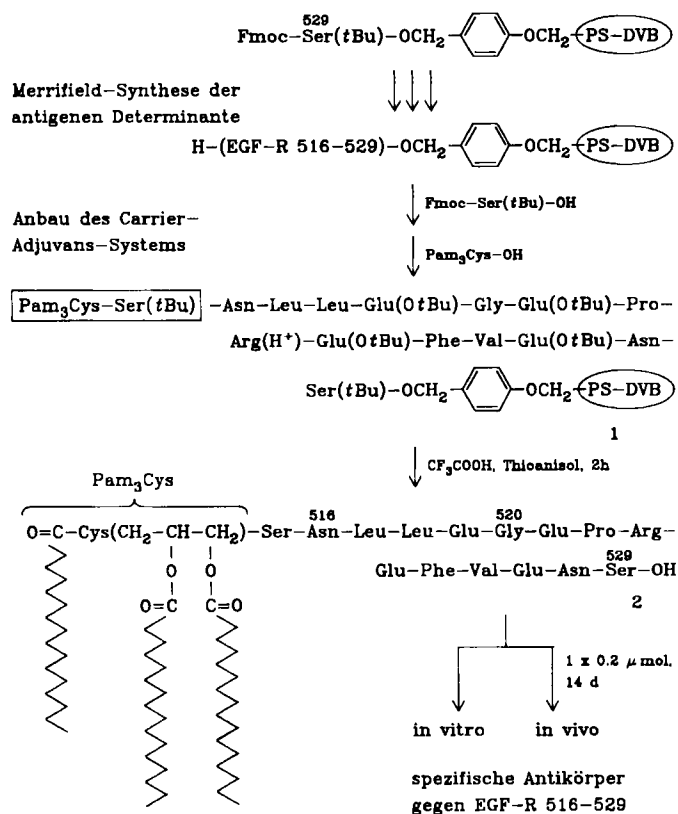
Verstärkte Produktion spezifischer Antikörper durch Präsentation der antigenen Determinanten mit kovalent verknüpften Lipopeptid-Mitogenen

Von Günther Jung*, Karl-Heinz Wiesmüller, Gerhard Becker, Hans-Jörg Bühring und Wolfgang G. Bessler

Bei der gebräuchlichen Methodik zur Gewinnung von Antisera gegen antigene Determinanten (Epitope) eines Proteins werden synthetische Partialsequenzen mit höhermolekularen Carriern wie Serumalbumin kovalent verknüpft; anschließend wird unter Zusatz von *Freunds* Adjuvans immunisiert. Die Reproduzierbarkeit sowohl bei der Herstellung der Konjugate als auch bei der Immunisierung ist häufig unbefriedigend. Bei dem im folgenden beschriebenen Konzept lassen sich lange Immunisierungszeiten, mehrfache Applikationen, hohe Titer unerwünschter Antikörper und schwere Entzündungen der Versuchstiere vermeiden.

* Prof. Dr. G. Jung, Dipl.-Biochem. K.-H. Wiesmüller, Dr. G. Becker Institut für Organische Chemie der Universität Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen
Dr. H.-J. Bühring
FACS-Labor, Medizinische Universitätsklinik Auf dem Schnarrenberg, D-7400 Tübingen
Prof. Dr. W. G. Bessler
Arbeitsbereich Mikrobiologie und Immunologie der Universität Auf der Morgenstelle 28, D-7400 Tübingen

Auslösender Vorgang bei der Antikörperbildung ist das im molekularen Detail weitgehend unbekannte Einfangen und „Processing“ von Antigenen und deren anschließende „Präsentation“ auf Zelloberflächen. Unserem Konzept liegt die Idee zugrunde, ein chemisch eindeutig definiertes, niedermolekulares Konjugat wie **2** zur Immunisierung ein-



Schema 1. Gewinnung von Antikörpern unter Einsatz des kovalent gebundenen Carriers und Adjuvans Pam₃Cys-Ser. Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl; tBu = *tert*-Butyl; PS-DVB = Styrol-Divinylbenzol(1%) Copolymer mit 4-(Hydroxymethyl)phenoxy-methyl-Ankergruppen; EGF-R = Rezeptor des „Epidermal Growth“-Faktors (vgl. Synthesebeispiel).

zusetzen, in welchem die Prinzipien Carrier - Antigen - Adjuvans miteinander verknüpft sind. Ein solches Konjugat wurde im Zusammenhang mit dem „Pam₃Cys-Antigen-Helix“-System^[1] als potentiell synthetisches Vakzin konzipiert. Unser Konjugat unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von den höhermolekularen Polylysin-Konjugaten mit Antigenen und Muramylpeptid^[2] sowie von anderen Adjuvantien^[3], die lediglich zugemischt werden, aber keine spezielle Carrierfunktion ausüben können. Die meisten bisher entwickelten Systeme erfordern mehrfache Applikation *in vivo*.

Wir haben erstmals ein B-Zell-Mitogen, das ein hervorragender Carrier und zugleich ein stark wirksames Adjuvans ist, kovalent mit einer synthetischen antigenen Determinante verknüpft. Dazu verwenden wir das synthetische Lipopeptid *N*-Palmitoyl-S-[(2*RS*)-2,3-bis(palmitoyloxy)propyl]cysteinyl-serin (Pam₃Cys-Ser)^[4]; es ist der *N*-Terminus des Lipoproteins aus der äußeren Membran von *Escherichia coli*^[5]. Das kovalent gebundene Konjugat aus Pam₃Cys-Ser und einem Antigen hat besonders ausgeprägt amphiphile Eigenschaften. Sie gewährleisten einerseits eine stabile Verankerung der drei Fettsäurereste in der Lipidschicht der Zellmembran (Schema 1), andererseits wird

dadurch das meist stärker polare Antigen (Hapten) in der äußeren hydrophilen Schicht der Membran präsentiert. Eine Entscheidung über die mögliche micellare/monomere Verteilung der Konjugate im Zellkulturmedium hoffen wir durch Spin- und Fluoreszenz-Markierung treffen zu können.

Da die aktivierende Wirkung des Lipoproteins allein von dessen *N*-terminalem Teil bestimmt wird^[6], bleibt in allen Konjugaten, die Pam₃Cys-Ser oder Analoga enthalten, dessen immunstimulierende Wirkung erhalten. Pam₃Cys-Ser-Antigen-Konjugate lassen sich routinemäßig im letzten Schritt bei Merrifield-Synthesen von Partialsequenzen herstellen (Schema 1). Vorzugsweise werden beim Sequenzaufbau ein Alkoxybenzylalkohol-Harz sowie *N*^α-Fluorenylmethoxycarbonyl-, *tert*-Butyl- und *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppen verwendet^[7]. Da Pam₃Cys gegen Trifluoressigsäure stabil ist^[4], kann das Konjugat schutzgruppenfrei und problemlos vom Träger abgespalten werden. Das meist gut in wässrig-organischen Systemen sowie Liposomen lösliche und chromatographierbare Konjugat läßt sich mit allen Analysemethoden einschließlich der NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisieren.

Als Beispiel führen wir die Anwendung des Konzepts zur Erzeugung von spezifischen Antikörpern gegen den Rezeptor des „Epidermal Growth“-Faktors (EGF-R)^[8] an. Dazu wurde durch computerunterstützte Epitopsuche die extracytoplasmatische Region 516-529 ausgewählt, durch Merrifield-Synthese aufgebaut und zuletzt mit Fmoc-Ser(tBu)-OH und dann mit Pam₃Cys-OH^[4] verknüpft. Nach Abspaltung vom Harz wurde das analytisch als einheitlich befundene Konjugat **2** ohne weitere Zusätze in einer einmaligen Dosis Mäusen intraperitoneal appliziert. Durch ELISA-Assays^[9] ließen sich bereits nach zwei Wochen hohe Titer an spezifischen Antikörpern (IgM sowie IgG) gegen das Tetradecapeptid EGF-R 516-529 feststellen (Abb. 1). Wesentlich ist, daß bei Kontrollversuchen durch das allein offensichtlich schwach immunogene Tetradecapeptid keine Antikörpertiter erhalten wurden. Eine herkömmliche Immunisierung durch ein Tetradecapeptid-

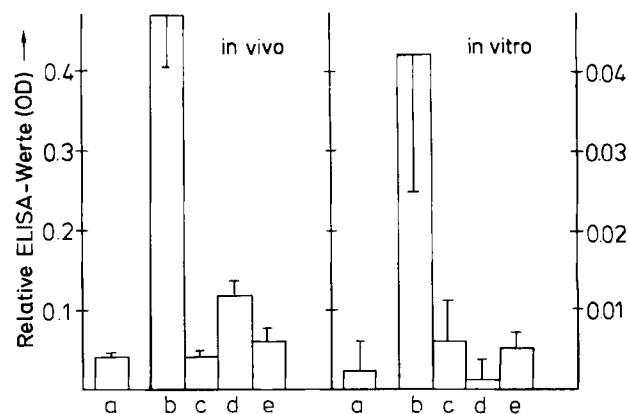


Abb. 1. Bildung spezifischer Antikörper gegen das Tetradecapeptid EGF-R 516-529. In-vivo-Experiment: Kontrolle (a), Immunisierung (einmalig i.p. 0.2 µmol, Gruppe von 3-5 Mäusen (Balb/c)) [9] mit dem Konjugat Pam₃Cys-Ser-(EGF-R 516-529) **2** (b), mit dem Tetradecapeptid EGF-R 516-529 (c), mit dem Adjuvans Pam₃Cys-Ser allein (d) und mit einer Mischung von EGF-R 516-529 und Pam₃Cys-Ser (e). 14 Tage nach der Immunisierung wurde der Serum-Antikörpertiter durch ELISA („Enzyme-Linked Immunosorbent Assay“) bestimmt [9]. Als Maß für die Antikörperproduktion (spez. Antikörpertiter gegen EGF-R 516-529 gekoppelt an Rinderserumalbumin) sind jeweils die Mittelwerte ± Standardabweichung von Dreifachmessungen (OD bei 405 nm) angegeben; von diesen Werten sind die Werte der Serumalbuminspezifischen Antikörper (OD 0.000-0.034) abgezogen. - In-vitro-Experimente: Die Versuche wurden in Mikrotiterplatten (Falcon Plastics, Los Angeles) bei einer Zelldichte von 2.5 × 10⁶ Zellen/mL (37°C, 5% CO₂, 5 Tage) durchgeführt [6c]. Konzentration der eingesetzten Reagentien: 5 × 10⁻⁷ mM.

Serumalbumin-Konjugat erforderte mehrfache Applikation unter Zusatz von *Freunds* Adjuvans, um vergleichbare Antikörperbildung zu erzielen. Mit dem Pam₃Cys-Ser-Antigen-Konjugat 2 konnten wir bereits monoklonale Antikörper herstellen, die in Zellkultur-Überständen wie auch als Ascites nachweisbar waren.

Pam₃Cys-Konjugate sind ebenfalls in Zellkulturen stark immunogen^[9] (Abb. 1). Somit können durch in-vitro-Immunisierung auf rasche und elegante Weise konventionelle und monoklonale Antikörper auch gegen schwach immunogene Verbindungen erhalten werden. Die unterschiedlichen Antikörpertiter in Abbildung 1 spiegeln den bekannten Befund wider, daß bei einer primären in-vitro-Immunisierung regelmäßig nur eine geringe Immunantwort erzielt werden kann.

Die Vorteile unseres Konzepts in Verbindung mit Zellkulturen sind: Einfache Herstellung eines chemisch eindeutig definierten Antigen-Adjuvans-Konjugats in beliebiger Menge; im Gegensatz zu anderen Konjugaten *einmalige* Applikation ohne mehrfaches „Boostern“; hohe Effizienz in vivo und in vitro. Die erhebliche Einsparung von Versuchstieren, häufig sogar ein völliger Verzicht auf in-vivo-Immunisierungen, und ein drastischer Zeitgewinn insbesondere bei gentechnologischem Arbeiten liegen auf der Hand. Experimente mit weiteren Antigenen werden zur Zeit in Maus- und Humanzellkulturen durchgeführt, um die allgemeine Anwendbarkeit unseres Systems zu zeigen.

Synthesebeispiel

Nach üblichem schrittweisen Aufbau (Merrifield-Synthese unter N^α-Fmoc/(tBu)-Schutz mit Dicyclohexylcarbodiimid/Hydroxybenzotriazol (DCC/HOBt) und symmetrischen Anhydriden) des EGF-R-Segments 516–529 [10] wurde als letzte Aminosäure Fmoc-Ser(tBu)-OH angebaut. Nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe mit Piperidin/Dimethylformamid (DMF) (1:1, 15 min) wurde das harzgebundene, an den Seitenketten tBu-geschützte Pentadecapeptid (1 g, Beladung 0.5 mmol/g) mit Pam₃Cys-OH [4a] (2 mmol, in DMF/CH₂Cl₂ (1:1)) und DCC/HOBt (2 mmol, bei 0°C 20 min voraktiviert) verknüpft (16 h, dann eine Nachkupplung, 4 h). Das geschützte Lipoheptadecapeptid 1 wurde mit Trifluoressigsäure (5 mL) unter Zusatz von Thioanisol (0.25 mL) innerhalb von 2 h vom Träger abgespalten und von den Schutzgruppen befreit. Ausbeute 960 mg (76%) 2 × CF₃COOH (korrekte Aminosäureanalyse, keine Racemisierung).

Eingegangen am 12. Juni,
ergänzt am 29. Juli 1985 [Z 1339]

- [1] G. Jung: „Synthesis and Perspectives of New Adjuvant and Carrier Systems for Potential Application for Synthetic Vaccines“, in *Proc. Int. Symp. Synth. Antigens*, Siena, 29.–30. Okt. 1984; *Ann. Sclavo* 1984, Nr. 2, S. 191–208.
- [2] a) M. Sela, *Biopolymers* 22 (1983) 419; b) R. Arnon, M. Sela, M. Parant, L. Chedid, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 11 (1980) 6769; c) L. Chedid in *Proc. Forum Peptides*, Cap d'Adge, Sept. 1984, im Druck.
- [3] E. Lederer, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 819.
- [4] a) K.-H. Wiesmüller, W. G. Bessler, G. Jung, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 364 (1983) 593, zit. Lit.; b) G. Jung, C. Carrera, H. Brückner, W. G. Bessler, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1608; c) W. G. Bessler, R. B. Johnson, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 363 (1982) 767; d) A. Lex, H.-M. Vordermeier, R. Sprenger, B. Suhr, W. G. Bessler, *Immunobiology* 168 (1984) 71.
- [5] V. Braun, *Biochim. Biophys. Acta* 415 (1975) 335, zit. Lit.
- [6] a) F. Melchers, V. Braun, G. Galanos, *J. Exp. Med.* 142 (1975) 473; b) W. G. Bessler, V. Braun, *Z. Immunitätsforsch. Exp. Klin. Immunol.* 150 (1975) 193; c) K. Resch, W. G. Bessler, *Eur. J. Biochem.* 115 (1981) 247.
- [7] C. D. Chang, M. Waki, M. Ahmad, J. Meienhofer, E. D. Lomdel, J. D. Haug, *Int. J. Pept. Protein Res.* 15 (1980) 59.
- [8] A. Ullrich, L. Courreau, J. S. Haylick, T. J. Hull, A. Grey, A. W. Tam, J. Lee, Y. Yarden, T. A. Libermann, J. Schlessinger, J. Downward, E. L. V. Mayse, N. Whittle, M. D. Waterfield, P. H. Seeburg, *Nature (London)* 309 (1984) 418.
- [9] W. G. Bessler, B. Suhr, H.-J. Bühring, C. P. Müller, K.-H. Wiesmüller, G. Becker, G. Jung, *Immunobiology*, im Druck.
- [10] H. J. Bühring, C. P. Müller, G. Becker, G. Jung, noch unveröffentlicht.

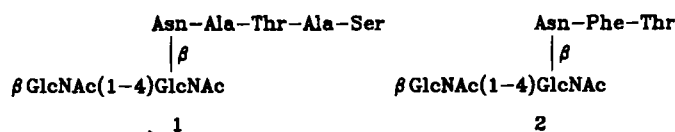
Aufbau disaccharidischer N-Glycopeptide – Synthese der Verknüpfungsregion der Transmembran-Neuraminidase eines Influenza-Virus**

Von Horst Kunz* und Herbert Waldmann

Professor Günter Viktor Schulz

zum 80. Geburtstag gewidmet

Glycoproteine spielen eine wichtige Rolle in biologischen Erkennungsvorgängen an Zellmembranen, wie sie bei Immunreaktionen und bei Infektionsprozessen ablaufen^[1]. Für die genauere Erforschung und die gezielte Beeinflussung dieser Vorgänge sind definierte Modellverbindungen wichtig, welche charakteristischen Strukturelementen von Glycoproteinen entsprechen, die an diesen Erkennungsphänomenen beteiligt sind. Wir beschreiben nun die Synthese zweier solcher Partialstrukturen aus N-Glycoproteinen, eines Glycopentapeptids aus der Verknüpfungsregion 1 der Transmembran-Neuraminidase des Influenza-Virus-Stamm A/Tokyo/3/67^[2] und eines Glycotripeptids aus dem Verknüpfungsbereich 2 des Faktors B des menschlichen Komplementsystems^[3]. Beide Strukturen enthalten das für N-Glycoproteine charakteristische disaccharidische Kernelement der Di-N-acetyl-chitobiose, welches N-glycosidisch an die Amidfunktion des Asparagins der Peptidkette gebunden ist.



Für den Aufbau der Zielstrukturen 1 und 2 wird zunächst das Octaacetat der Chitobiose 3 durch acetylierende saure Hydrolyse aus Chitin gewonnen und durch Umsetzung mit HCl in Acetylchlorid in das peracetylierte Chitobiosylchlorid 4 überführt^[4]. Die bisher^[4] mit Hilfe des heiklen Silberazids ausgeführte Umwandlung von 4 in das β-Azid 5 gelingt glatt als phasentransferkatalysierte S_N2-Reaktion mit Natriumazid in Anwesenheit von Tri-n-capryl-methyl-ammoniumchlorid in Chloroform/Wasser. Die Hydrogenolyse des Azids ergibt das Chitobiosylamin 6, das durch Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ)^[5] mit N-tert-Butyloxycarbonyl-asparaginsäureallylester 7^[6] in hoher Ausbeute zum vollgeschützten Chitobiosyl-asparagin-Element 8 verknüpft wird.

Für den Erfolg der weiteren Synthesen entscheidend ist es, daß die komplexe N- und O-glycosidische Bindungen enthaltende Verbindung 8 praktisch spezifisch und quantitativ durch Palladium(0)-katalysierte Allylesterspaltung^[5] C-terminal deblockiert werden kann. Dadurch werden C-terminale Kettenverlängerungen mit Dipeptidallylestern^[6] möglich.

Mit EEDQ als Kondensationsmittel in Dichlormethan entstehen die geschützten Chitobiosyl-asparagin-tripeptide 11, wobei die Ausbeute an 11a unter der während der Reaktion ablaufenden Cyclisierung des wenig gehinderten Dipeptidesters zum Diketopiperazin leidet. Auch das disaccharidische Glycopeptid 11a läßt sich durch Pd⁰-katalysierte Allylübertragung auf Morpholin in Dioxan bei

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. H. Waldmann
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.