

Methanol gewaschen, zur Analyse getrocknet, mit 6 n HCl entmetalliert und in dieser Form für die Selektivitätsstudien mit Metallionen verwendet (siehe Tabelle 1). Elementaranalyse: C 61.0, H 7.22, N 8.85, Zn 5.7 (1.33 mmol **1** pro Gramm Harz).

Eingegangen am 24. Juli,
veränderte Fassung am 23. Oktober 1996 [Z9375]

Stichworte: Imprinting · Molekulare Erkennung · N-Liganden · Polymere

- [1] a) G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1812; b) in *Biomimetic Polymers* (Hrsg.: C. G. Gebelein), Plenum, New York, **1990**, S. 1; c) in *Polymeric Reagents and Catalysts* (ACS Symp. Ser. **1986**, *308*), S. 186; d) K. Mosbach, *Trends Biochem. Sci.* **1994**, *19*, 19, zit. Lit.; e) K. Shea, *Trends Polym. Sci.* **1994**, *2*, 166, zit. Lit.; f) M. J. Whitcombe, M. E. Rodriguez, P. Villar, E. N. Vulson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7105.
[2] a) A. D. Pomgailo, V. S. Savost'yanov, *Synthesis and Polymerization of Metal-Containing Monomers*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1994**, S. 134, zit. Lit.; b) P. K. Dahl, F. H. Arnold, *Macromolecules* **1992**, *25*, 7051; c) T. Rosatzin, L. I. Andersson, W. Simon, K. Mosbach, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1991**, 1261; d) S. N. Gupta, D. Neckers, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1982**, *20*, 1609; e) W. Kuchen, J. Schram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1757; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1695; f) H. Nishide, J. Deguchi, E. Tsuchida, *Chem. Lett.* **1976**, 169; g) H. Nishide, E. Tsuchida, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 2295; h) M. Kato, H. Nishide, E. Tsuchida, T. Sasaki, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1981**, *19*, 1803; i) M. Biswas, A. Mukherjee, *Adv. Polym. Sci.* **1994**, *115*, 89, zit. Lit.
[3] a) S.-P. Huang, W. Li, K. J. Franz, R. L. Albright, R. H. Fish, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2813; b) S.-P. Huang, K. J. Franz, M. M. Olmstead, R. H. Fish, *ibid.* **1995**, *34*, 2820; c) W. Li, M. Coughlin, R. L. Albright, R. H. Fish, *React. Polym.* **1995**, *28*, 89; d) W. Li, M. M. Olmstead, D. Miggins, R. H. Fish, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 51; e) S.-P. Huang, K. J. Franz, E. H. Arnold, J. Devenyi, R. H. Fish, *Polyhedron* **1996**, *15*, 4241; f) R. H. Fish, US Pat. Appl. 1995.
[4] P. Chaudhuri, K. L. Wieghardt, *Prog. Inorg. Chem.* **1987**, *35*, 329, zit. Lit.
[5] Röntgenstrukturanalyse von **4** ($C_{34}H_{37}N_2O_5Zn$, $M_r = 693.06$): Kristallabmessungen $0.75 \times 0.30 \times 0.22$ mm 3 , monokline Raumgruppe $P2_1$ mit $a = 9.7340(12)$, $b = 10.726(2)$, $c = 16.1665(13)$ Å, $\beta = 97.272(8)$ °, $Z = 2$, $V = 1674.4(3)$ Å 3 , $\rho = 1.375$ g cm $^{-3}$, $2\theta_{\max} = 114.1$ °, $Cu_K\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 1.54178$ Å, 20ω -Scans, 130 K, 2511 Reflexe, davon 2419 unabhängige, 2419 Reflexe mit $|F| > 2.0\sigma$ wurden in der Verfeinerung verwendet, eine empirische Absorptionskorrektur, die auf F_o - und F_c -Differenzen beruht, wurde mit dem Programm XABS (H. Hope, B. Moezzi, Chemistry Department, University of California, Davis) durchgeführt. $\mu = 1.477$ mm $^{-1}$, max./min. Transmission = 0.76/0.61, Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXL-93), Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Verfeinerung gegen F^2 mit 429 Parametern. Die Wasserstoffatome wurden lokalisiert oder auf berechneten Lagen eingeführt und mit dem Reitermodell verfeinert. $R = 0.0339$, $wR = 0.0944$, größter Differenzpeak 0.480 e Å $^{-3}$. – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-157“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).
[6] H. Irving, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3192.
[7] J. C. A. Boeyens, A. G. S. Forbes, R. D. Hancock, K. L. Wieghardt, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2926.

Asymmetrische Cyclopentanellierung cyclischer Enone mit einem chiralen 1,3-Dipol-Äquivalent**

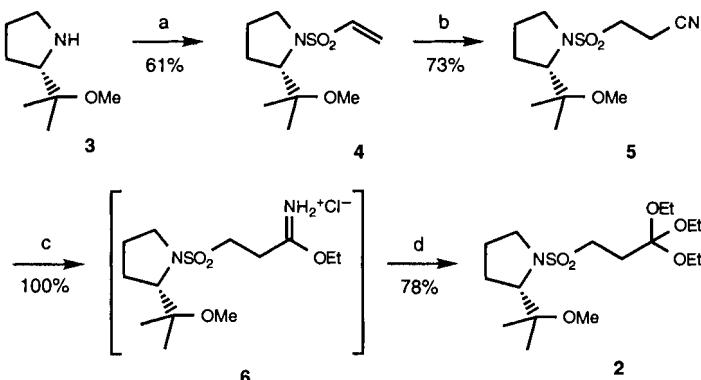
Catherine Huart und Léon Ghosez*

In memoriam Jean-François Cordier

Zur stereoselektiven Synthese fünfgliedriger Carbocyclen wurden und werden zahlreiche bemerkenswerte Strategien entwickelt.^[1] Unter diesen haben Kondensationen von C₃-Bausteinen mit Olefinen, die einen chiralen Substituenten tragen, viel Aufmerksamkeit erfahren.^[2] Über asymmetrische Cyclopentanellierungen (asymmetrische Cyclisierungen unter Bildung eines anellierten Fünfrings) von olefinischen Substraten mit chiralen C₃-Bausteinen ist viel seltener berichtet worden.^[3] In einer früheren Arbeit haben wir eine sehr effiziente Methode zur Cyclopentanellierung cyclischer Enone unter Verwendung des leicht erhältlichen Reagens **1** beschrieben.^[4] Die Einfachheit dieser Methode und ihre allgemeine Anwendbarkeit könnten sie so nützlich machen wie die häufig angewendete Robinson-Anellierung. Wir berichten hier über eine ebenso einfache asymmetrische Variante dieser Cyclopentanellierungsmethode, wobei der chirale Sulfonamidorthoester **2** als 1,3-Dipolreagens verwendet wird.



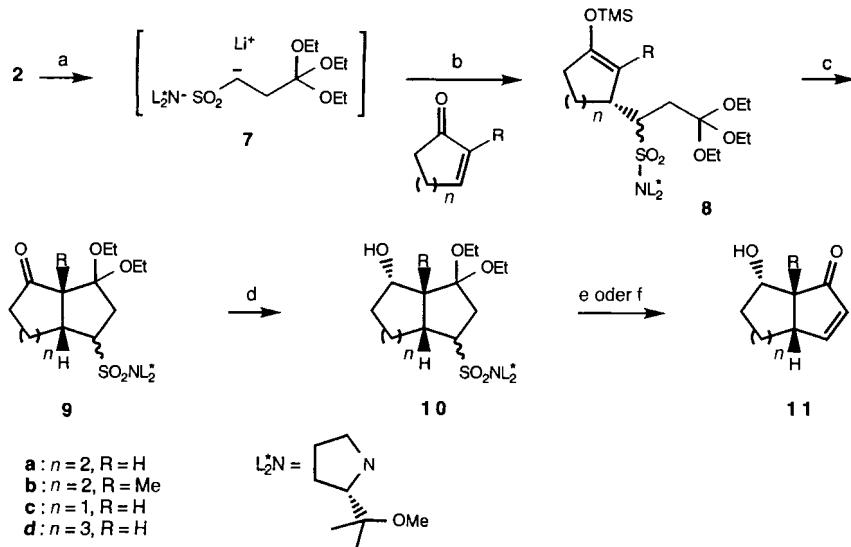
Die Verbindung **2** (blaßgelbes Öl, $[\alpha]_D^{20} = -6.7$ ($c = 1.6$ in Chloroform)) ließ sich glatt nach der in Schema 1 dargestellten



Schema 1. Synthese von enantiomerenreinem **2**: a) $\text{ClSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1 Äquiv.), Et_3N (2 Äquiv.) in Dichlormethan, 0 °C, 1 h; b) KCN (2 Äquiv.), NH_4Cl (1.5 Äquiv.) in Wasser, **4** in DMF, 20 °C, 14 h; c) 1, **5** und Ethanol (1.5 Äquiv.) in Dichlormethan bei -60 °C, gesättigt mit HCl(g) , 5 °C, 21 h; 2. Eindampfen, bis ein farbloser Feststoff zurückbleibt; d) 1. Rohrprodukt **6** in Ethanol/Dichlormethan (1/3), 20 °C, 60 h; 2. Filtration; 3. Behandeln des Rückstands mit 2 n NaOH(aq) , 20 °C, bis zum Verschwinden der Estercarbonylbande bei $\nu = 1740$ cm $^{-1}$.

[*] Prof. Dr. L. Ghosez, Dr. C. Huart
Laboratoire de chimie organique de synthèse
Université catholique de Louvain
place L. Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgien)
Telefax: Int. +10/474168
E-mail: ghosez@chor.ucl.ac.be

[**] Diese Arbeit wurde von der Université catholique de Louvain, IRSIA und FNRS (Stipendium für C. H.), vom Ministère de l'Education et de la Recherche scientifique (Action concertée Nr. 91/96-145) und vom Fonds de la Recherche fondamentale collective gefördert.



Schema 2. Cyclopentanellierung cyclischer Enone und Umsetzung der Produkte zu bicyclischen Cyclopentenonenen 11. a) Zugabe von *n*BuLi (2.44 M in Hexan, 1.05 Äquiv.) zu in THF und HMPA (8 Äquiv.) gelöstem 2, -78 °C, 30 min; b) 1. Zugabe von Enon (1 Äquiv.) bei -78 °C, 45 min; 2. Zugabe von Et₃N (3.5 Äquiv.) und TMSCl (4 Äquiv.), 30 min, -78 → 20 °C; c) Rohprodukt 8, TMSOTf (0.1 Äquiv.) in Dichlormethan, -78 °C (-50 °C bei 8c), 45 min; d) Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Toluol, 2 Äquiv.) in Dichlormethan, -50 °C, 30–60 min; e) 1. Rohprodukt 10a, c oder d in Aceton/Wasser, Pyridiniumtosylat (0.3 Äquiv.), 0 → 20 °C, 75–90 min; 2. Flash-Chromatographie an Silicagel, Ether/Petrolether (1/1); f) 1. Rohprodukt 10b in Aceton/HCl(aq, 1 N), 0 °C, 30 min, 20 °C, 10 min; 2. Aufarbeitung; 3. Et₃N (10 Äquiv.) in Dichlormethan, 20 °C, 13 h; 4. Flash-Chromatographie an Silicagel, Ether/Petrolether (1/1).

Synthesesequenz aus dem bereits von Enders et al. beschriebenen^[5] enantiomerenreinen Pyrrolidin 3 herstellen. Die Cyclopentanellierungssequenz und die Umsetzungen der Cyclokon densationsprodukte 9 zu den bicyclischen Cyclopentenonenen 11 sind in Schema 2 gezeigt. Das Sulfonamid 2 wurde mit *n*BuLi zum Carbanion 7 deprotoniert, das in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) eine kinetisch kontrollierte 1,4-Addition an cyclische Enone einging. Die resultierenden Enolate ließen sich mit Trimethylsilyl(TMS)-Chlorid abfangen;

Tabelle 1. Aneilierung cyclischer Enone zu bicyclischen Cyclopentenonenen 11 (Schema 2).

Nr.	Enon	Produkt 11	Ausb. [%] [a]	ee [%] [b]
a			48	96
b			48	95
c			33	92
d			33	98

[a] Gesamtausbeute an analysenreinem Produkt, bezogen auf das Enon. [b] HPLC-chromatographisch bestimmt (Chiralpak AD, *n*-Hexan mit 2.5 Vol.-% 2-Propanol und 0.1 Vol.-% Diethylamin).

der erhaltene organische Rohextrakt enthielt ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren zufolge hauptsächlich den jeweiligen Silylenolether 8 und wurde daher ohne weitere Reinigung in die TMSOTf-vermittelte Cyclisierung eingesetzt (Tf = F₃CSO₂).^[6] Die Produkte 9a und 9d wurden als Öle erhalten (77 bzw. ca. 60% Ausbeute, 9d ist mit etwas Ester verunreinigt). Die Verbindungen 9b und 9c (63 bzw. 67% Ausbeute) waren farblose kristalline Feststoffe. 9a–c gaben korrekte Elementaranalysen. ¹H-NMR-Spektren von 9a und 9c bestätigten die *cis*-Anellierung des neu gebildeten Cyclopentanrings (³J(H,H) = 7.3–10.5 Hz für die Protonen an der Anellierungsstelle), ließen aber keine exakte Bestimmung der Seitenselektivität der Reaktion zu. Für 9c konnte allerdings gezeigt werden, daß die Mischung hauptsächlich aus zwei Diastereomeren bestand, die sich durch die Konfiguration am Sulfonamid-substituierten C-Atom unterschieden (*exo*:*endo* = 9:1). Die Struktur und die absolute Konfiguration von 9b wurden röntgenographisch bestätigt.^[7] Die absoluten Konfigurationen von 9a, 9c und 9d wurden unter der Annahme zugeordnet, daß alle Reaktionen mit der gleichen Seitenselektivität ablaufen.

In einer dreistufigen Sequenz, bei der keine Reinigung der Zwischenstufen erforderlich war, wurden die Verbindungen 9 zu den bicyclischen Cyclopentenonenen 11 umgesetzt (Schema 2, Tabelle 1, 2). Der erste Schritt

Tabelle 2. Ausgewählte physikalische Daten von 11a–d.

(3aS,7S,7aR)-7-hydroxy-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -inden-1-on 11a: [α] _D ²⁰ = +101.2 (c = 0.5 in CHCl ₃); IR (Film): ν̄ = 3450 (OH), 2940 (CH), 1700 (C=O), 1590 cm ⁻¹ (C=C); ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.77 (dd, ³ J(H,H) = 8.6, 3.0 Hz, 1H, CH=), 6.18 (dd, ³ J(H,H) = 8.6 Hz, ⁴ J(H,H) = 1.4 Hz, 1H, =CHC=O), 4.12 (m, 2H, OH, CH—O), 3.10 (m, 1H, CHC=), 2.75 (t, ³ J(H,H) = 5.7 Hz, CHC—O), 2.05–1.00 (m, 6H, 3CH ₂); ¹³ C-NMR (50 MHz, APT, CDCl ₃): δ = 216.0, 169.4, 132.8, 69.6, 49.0, 41.9, 30.3, 27.2, 19.9; MS (EI): m/z (%): 152 (40), 124 (17), 95 (100); C,H-Analyse: ber. für C ₉ H ₁₂ O ₂ : C 71.03, H 7.95; gef.: C 71.00, H 7.92
(3aS,7S,7aR)-7-hydroxy-7-a-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1 <i>H</i> -inden-1-on 11b: [α] _D ²⁰ = +142.7 (c = 0.55 in CHCl ₃); IR (Film): ν̄ = 3470 (OH), 2950 (CH), 1700 (C=O), 1600 cm ⁻¹ (C=C); ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.68 (dd, ³ J(H,H) = 5.7, 2.8 Hz, 1H, CH=), 6.18 (dd, ³ J(H,H) = 5.8, ⁴ J(H,H) = 1.7 Hz, 1H, =CHC=O), 3.82 (ddd, ³ J(H,H) = 10.0, 8.9, 5.1 Hz, 1H, CH—O), 3.30 (d, ³ J(H,H) = 8.8 Hz, 1H, OH), 2.77 (m, 1H, CHC=), 2.00–1.10 (m, 6H, 3CH ₂), 1.28 (s, 3H, CH ₃); ¹³ C-NMR (50 MHz, APT, CDCl ₃): δ = 216.4, 168.9, 132.3, 74.0, 50.7, 49.6, 27.9, 24.2, 23.2, 18.1; MS (EI): m/z (%): 166 (48), 151 (24), 148 (35), 109 (100); C,H-Analyse: ber. für C ₁₀ H ₁₄ O ₂ : C 72.26, H 8.49; gef.: C 71.96, H 8.51
(3aS,6S,6aR)-6-hydroxy-1,3a,4,5,6,6a-hexahydropentalen-1-on 11c: [α] _D ²⁰ = +171.2 (c = 0.5 in CHCl ₃); IR (Film): ν̄ = 3440 (OH), 2950 (CH), 1700 (C=O), 1590 cm ⁻¹ (C=C); ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.69 (dd, ³ J(H,H) = 5.5, 2.8 Hz, 1H, CH=), 6.20 (dd, ³ J(H,H) = 5.5, ⁴ J(H,H) = 1.7 Hz, 1H, =CHC=O), 4.37 (m, 1H, CH—O), 3.35 (m, 1H, CHC=), 3.28 (d, ³ J(H,H) = 5.1 Hz, 1H, OH), 2.79 (dd, ³ J(H,H) = 8.9, 5.8 Hz, CH—C—O), 2.02–1.33 (m, 4H, 2CH ₂); ¹³ C-NMR (50 MHz, APT, CDCl ₃): δ = 212.5, 168.3, 134.8, 73.4, 52.0, 45.8, 32.6, 25.6; MS (EI): m/z (%): 138 (16), 110 (27), 82 (100); HR-MS: m/z ber. für [M ⁺]: 138.0683; gef.: 138.0681
(3aS,7S,8aR)-8-hydroxy-1,3a,4,5,6,7,8,8a-octahydroazulen-1-on 11d: [α] _D ²⁰ = +70.7 (c = 0.6 in CHCl ₃); IR (Film): ν̄ = 3450 (OH), 2930 (CH), 1700 (C=O), 1590 cm ⁻¹ (C=C); ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃ , TMS): δ = 7.63 (dd, ³ J(H,H) = 5.7, 2.6 Hz, 1H, CH=), 6.24 (dd, ³ J(H,H) = 5.7, ⁴ J(H,H) = 2.3 Hz, 1H, =CHC=O), 4.20 (m, 1H, CH—O), 3.52 (m, 1H, OH), 3.25 (m, 1H, CHC=), 2.78 (dd, ³ J(H,H) = 6.4, 4.2 Hz, CHC—O), 2.05–1.15 (m, 8H, 4CH ₂); ¹³ C-NMR (50 MHz, APT, CDCl ₃): δ = 170.6, 133.5, 71.8, 54.1, 44.6, 35.7, 30.3, 26.0, 25.6; MS (CI): m/z (%): 195 (7) [M + C ₂ H ₅] ⁺ , 167 (31), 149 (100); C,H-Analyse: ber. für C ₁₆ H ₂₄ O ₂ : C 72.26, H 8.49; gef.: C 71.92, H 8.36

war eine stereoselektive Reduktion der tassenförmigen Ketone **9**, wie erwartet auf der konvexen Seite. Die Enantiomerenüberschüsse von **11a–d** wurden HPL-chromatographisch und die von **11a** sowie **11b** anhand der Mosher-Ester der Rohprodukte zusätzlich ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Beide Analysen lieferten übereinstimmende Ergebnisse.

Das neuartige, einfach herstellbare chirale Reagens **2** kann also effizient zur Cyclopentanellierung cyclischer Enone eingesetzt werden. Nach dieser Methode, die konzeptionell der Robinson-Anellierung ähnelt, lassen sich aus prochiralen cyclischen Enonen bicyclische Cyclopentenone mit hoher Enantiomerenreinheit herstellen. Der stereodifferenzierende Schritt der Sequenz ist die Michael-Addition des Carbanions **7** an das cyclische Enon. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist es bislang nicht möglich, ein plausibles Übergangszustandsmodell zu formulieren, bei dem das für diese Reaktion unabdingbare HMPA einbezogen wird. Derzeitige und künftige Untersuchungen zielen auf ein besseres Verständnis der Seitendifferenzierung bei der Michael-Addition und auf die Entwicklung einer katalytischen Methode zur Cyclopentanellierung von Enonen hin.

Eingegangen am 26. September 1996 [Z9597]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Carbanionen · Cyclisierungen · Cyclopentenone · Sulfonamide

- [1] Übersichtsartikel: M. Ramaiah, *Synthesis* **1984**, 529; B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1; T. Hudlicky, J. D. Price, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1467; M. E. Welker, *ibid.* **1992**, 92, 97.
- [2] Die besten Ergebnisse sind in folgenden Arbeiten beschrieben: Trost-Anellierung: M. Malacria, F. Chaigne, J. P. Gotteleand, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1803; B. M. Trost, P. Scoane, S. Mignani, M. Acemoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7487; M. Janson, I. Kvarnstrom, S. C. T. Svensson, B. Classon, B. Samuelsson, *Synthesis* **1993**, 129; Methylenecyclopropane: P. Binger, A. Brinkmann, W. J. Richter, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3599; P. Binger, B. Schäfer, *ibid.* **1988**, 29, 529; Meyers-Lactame: S. Bienz, C. Busacca, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1905; G. P. Brengel, C. Rithner, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5144; siehe auch: M. Hatanaka, Y. Tanaka, I. Veda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3719; V. Bernardes, X. Verdaguera, N. Kardos, A. Riera, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4239; P. Bladon, P. L. Pauson, H. Brunner, R. Eder, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 355, 449; H. Brunner, A. Niedernhuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 711; H.-J. Park, B. Y. Lee, Y. K. Kong, Y. K. Chung, *Organometallics* **1995**, 14, 3104; A. M. Hay, W. J. Kerr, G. G. Kirk, D. Middlemiss, *ibid.* **1995**, 14, 4986; W. J. Kerr, G. G. Kirk, D. Middlemiss, *Synlett* **1995**, 1085.
- [3] Allylische Sulfoxide: D. H. Hua, S. Venkatamaran, M. J. Coulter, G. Sinal-Zingde, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 719; Trost-Anellierung: B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2326; A. Yamamoto, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 375; Allylsilane: J. S. Panek, N. F. Jain, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2345; β -Alkoxyacrylate: A. Datta, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4161.
- [4] S. De Lombaert, I. Nemery, B. Roekens, J. C. Carretero, T. Kimmel, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5099; L. Ghosez, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 15.
- [5] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Brena-Valle, V. Bhushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 691.
- [6] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4259.
- [7] B. Tinant, J. P. Declercq, C. Huart, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1995**, 51, 678.

Festphasensynthese eines tumorassoziierten Sialyl-T_N-Antigen-Glycopeptids mit einer Partialsequenz aus dem Tandem-Repeat des MUC-1-Mucins**

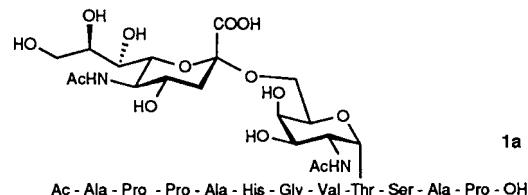
Beate Liebe und Horst Kunz*

Professor Hans Paulsen zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen tumorassoziierte Antigene ist von besonderem Interesse. Unvollständige Glycanseitenketten von Mucinen wie T_N- und T-Antigen (GalNAc α -O-Ser/Thr bzw. Gal β 1-3GalNAc α -O-Ser/Thr) sind als tumorassoziierte Zelloberflächenstrukturen beschrieben worden.^[1, 2] Dabei werden dem T_N-Antigen und dem Sialyllierungsprodukt, dem Sialyl-T_N-Antigen (NeuAc α 2-6GalNAc α -O-Ser/Thr),^[3, 4] eine höhere Tumorselektivität zugeschrieben als dem T-Antigen.^[5] Allerdings hat auch die Peptidkette Einfluß auf die Kohlenhydrat-Antigene, wie Immunodifferenzierungen von Asialoglycoproteinen mit einem gegen ein synthetisches T-Antigen-Glycopeptid^[6] gerichteten monoklonalen Antikörper ergaben.^[7] Nachgewiesen ist der Einfluß der Peptidkette für das polymorphe, epithiale Mucin MUC-1.^[8] Es enthält eine aus „Tandem-Repeats“ von 20 Aminosäureresten aufgebaute Domäne, in der die meisten Glycosylierungspositionen lokalisiert sind. Im tumorassoziierten MUC-1 liegen die Glycane unvollständig vor,^[9] z. B. als T_N- oder Sialyl-T_N-Antigen. Kürzlich wurde die bevorzugte Glycosylierungsposition dieses Tandem-Repeats identifiziert.^[10] Sie ist am Threoninrest des Undecapeptidesabschnitts **1** lokalisiert.

Ac-Ala-Pro-Pro-Ala-His-Gly-Val-Thr*-Ser-Ala-Pro-OH **1**

Die Synthese von **1** mit einem an diesen Threoninrest gebundenen Sialyl-T_N-Saccharid (**1a**) ist somit für interdisziplinäre Untersuchungen interessant. Bei der hier beschriebenen Festphasensynthese von **1** wurde der allylische Anker



(HYCRON)^[11] mit einem polaren Spacer kombiniert und das Problem des differenzierenden Schutzes der Peptidgruppen einerseits und der Sialinsäure-Carboxygruppe andererseits gelöst.

Sialyl-T_N-Serin-Konjugate wurden von Ogawa et al.^[12] durch Verknüpfung des Disaccharids mit N-Benzylloxycarbonyl(Z)-serin-benzylester erhalten. Nach Hydrogenolyse der benzylischen Gruppen konnte der NeuNAc-Methylester des nun nicht mehr CH-aciden Konjugats alkalisch hydrolysiert werden. Da die so erhaltenen Bausteine für Glycopeptidsynthesen ungeeignet sind, haben Ogawa et al.^[13] später den schwer zugänglichen Benzylester der N-Acetylneuraminsäure eingesetzt. Dabei wur-

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. B. Liebe
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J. Becher-Weg 18–20, D-55128 Mainz
Telefax: Int. + 6131/394786
E-mail: hokunz@goofy.zdv.uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation unterstützt.