

angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [9] Siemens SHELXTL 5.03, Siemens Analytical X-Ray, 1994.
 [10] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.
 [11] Übersicht: A. Schröder, H.-B. Mechelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1994**, 172, 180.
 [12] S. Kammermeier, P. G. Jones, R. Herges, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2834; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2669; *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2200.
 [13] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 892; P. R. Ashton, N. S. Isaacs, F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, C. M. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 981; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 966.
 [14] W. Josten, S. Neumann, F. Vögtle, M. Nieger, K. Hägele, M. Przybylski, F. Beer, K. Müllen, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2089.

Ein Zugang zu Glykokonjugat-Bibliotheken durch Mehrkomponentenreaktionen

Oswald Lockhoff*

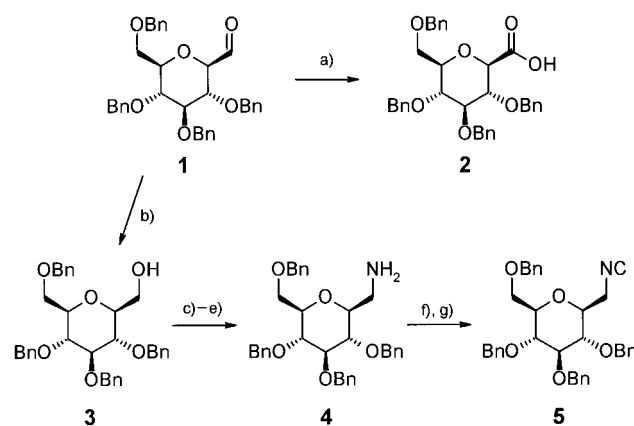
Die kombinatorische Synthese von Substanzbibliotheken und deren breite biologische Untersuchung im Hochdurchsatz-Screening ist ein Ansatz, um Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zu identifizieren. Auf diese Weise sind große Substanzbibliotheken von Peptiden,^[1] Oligonucleotiden^[2] und niedermolekularen organischen Verbindungen^[3] aufgebaut und untersucht worden. Trotz ihrer großen biologischen Bedeutung^[4] entzogen sich jedoch die Oligosaccharide bisher weitgehend einem solchen Zugang und dadurch auch dem Hochdurchsatz-Screening. Nur in wenigen Fällen sind die heute verfügbaren Methoden zur Knüpfung glycosidischer Bindungen^[5] mit den Anforderungen einer automatisierbaren Synthese kompatibel. In jüngster Zeit hat dieses Gebiet jedoch an Dynamik gewonnen^[6] und wird in Zukunft zu neuen Lösungen führen.

Interessanterweise sind aber für biologische Wechselwirkungen mit Proteinen nicht die kompletten Oligosaccharidstrukturen notwendig. Untersuchungen von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen zufolge werden häufig nur ausgewählte funktionelle Gruppen vom Receptor erkannt, die räumlich benachbart auf verschiedenen Monosaccharidbausteinen eines Oligosaccharids lokalisiert sein können.^[7] Daher ist die Synthese von Kohlenhydrat-Mimetika von Interesse, die die für eine spezifische Erkennung essentiellen funktionellen Gruppen in der richtigen räumlichen Anordnung tragen.^[8] Das heißt aber auch, daß die verschiedenen Kohlenhydratbausteine nicht zwingend über die schwierig aufzubauen

enden glycosidischen Bindungen verknüpft sein müssen, sondern auch auf andere Art gebunden sein können.

Eine geeignete Methode zur Herstellung von Bibliotheken niedermolekularer Verbindungen in Lösung sind Mehrkomponentenreaktionen.^[9] Solche kombinatorisch einsetzbaren Reaktionen wie die Ugi-Reaktion^[10] sollten sich auch zum Aufbau von Glykokonjugat-Bibliotheken heranziehen lassen, wenn entsprechende Kohlenhydrate mit Aldehyd-, Amin-, Carboxyl- und Isonitrilgruppen eingesetzt werden. Auf diese Weise sollten Bibliotheken aus Glycomimetika und Glykokonjugaten zu erstellen sein. Im folgenden beschreiben wir diesen Ansatz.^[11] Inzwischen wurden auch Ugi-Reaktionen an festen Phasen mit C-glycosidischen Aldehyden beschrieben.^[12]

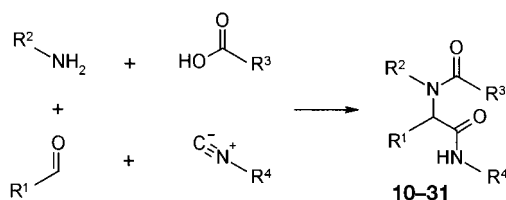
Für erste Studien wurden als Kohlenhydratbausteine zunächst per-O-benzylierte C-Glycoside mit β -D-gluc-Konfiguration eingesetzt (Schema 1). Ausgangsverbindung war der



Schema 1. Synthese der C-glycosidischen Bausteine **1**, **2**, **4** und **5** für die Vierkomponentenreaktionen. a) KMnO₄, tBuOH, H₂O, NaH₂PO₄, pH 4.5, 81 %; b) LiBH₄, THF, 95 %; c) TsCl, Pyridin; d) NaN₃, DMF; e) NaBH₄, NiCl₂, EtOH/1,4-Dioxan, 71 % (drei Stufen); f) HCO₂Me, 40 °C, 87 %; g) (Cl₃CO)₂CO, DABCO, CH₂Cl₂, 60 %. – Bn = Benzyl, DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Glycosylaldehyd **1**, der in guten Ausbeuten aus Tetra-O-benzyl-D-glucosylaldehyd durch Dithianaddition zugänglich^[13] ist. Die Oxidation von **1** unter Masamune-Bedingungen^[14] lieferte die Glycosylcarbonsäure **2**. Eine reduktive Aminierung von **1** zum Glycosylmethylamin **4**^[15] verlief nicht selektiv, sondern lieferte **4** im Gemisch mit dem Alkohol **3**. Deshalb wurde **1** vollständig zu **3** reduziert und über das entsprechende Tosylat und Azid in das Amin **4** überführt, das nach N-Formylierung und Wasserabspaltung in das Isonitril **5** umgewandelt wurde. Damit standen alle vier Kohlenhydratkomponenten für die Ugi-Reaktion zur Verfügung. Sie sollten exemplarisch in Modellreaktionen eingesetzt werden (Schema 2). Als solche diente die Umsetzung von Benzaldehyd **6**, 4-Methoxybenzylamin **7**, Essigsäure **8** und Cyclohexylisonitril **9** zum Diamid **10**,^[16] von der ausgehend nacheinander die einzelnen Komponenten gegen einen oder mehrere glycosylierte Bausteine ausgetauscht werden sollten (Tabelle 1). Die Umsetzung des Glycosylaldehyds **1** mit **7–9** lieferte die diastereomeren Kondensationsprodukte **11h** und **11i**,^[17] die chromatographisch getrennt wurden. Das glycosylierte Amin

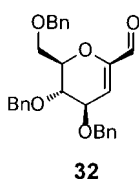
[*] Dr. O. Lockhoff
 Bayer AG, Zentrale Forschung, ZF-WF, Q18
 D-51368 Leverkusen
 Fax: (+49) 214-3050070
 E-mail: oswald-lockhoff.ol@bayer-ag.de



Schema 2. Die Ugi-Reaktion, bei der vier Komponenten zu einem Diamid reagieren; für R^1 – R^4 siehe Tabelle 1.

4 gab das Diastereomerenpaar **12**, das sich jedoch nicht auftrennen ließ. Mit der Carbonsäure **2** wurden die Amide **13h** und **13l** erhalten. Die Ausbeuten dieser nicht optimierten Reaktionen lagen im Bereich von 70 bis 85 %. Die Diastereomerenpaare entstanden jeweils im Verhältnis 1:1. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch bei der Umsetzung des Glycosylisonitrils **5** auch nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur keine Reaktion festgestellt. Erst nach Zugabe von Zinkchlorid erfolgte ein mäßiger Umsatz zum Konjugat **14**. Offenbar ist das hier eingesetzte primäre Isonitril **5** nicht nucleophil genug. Trotzdem bleibt festzuhalten, daß alle Glycosylkomponenten erwartungsgemäß reagiert haben und somit zumindest prinzipiell zum Aufbau einer Glycokonjugat-Bibliothek geeignet scheinen.

Als nächstes war zu untersuchen, ob die Kombination aus mehreren Kohlenhydratbausteinen in der Ugi-Reaktion zu höher glycosylierten Aminosäurederivaten führt. Dazu sollte zuerst die Synthese der sechs möglichen diglycosylierten Verbindungen **15**–**20** untersucht werden. Aus den Glycosylverbindungen **1** und **4** sowie **8** und **9** entstanden die Diastereomeren **15h** und **15l**. Als Nebenprodukt wurde der ungesättigte Aldehyd **32** identifiziert, der aus **1** durch α,β -Eliminie-



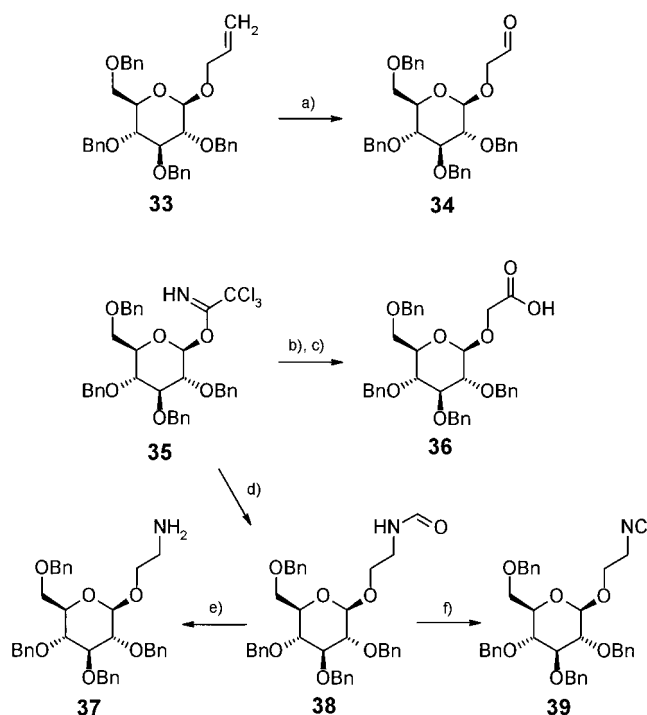
rung entstanden war. Die Reaktion von **1** mit der Säure **2** sowie **7** und **9** verlief einheitlich zu **16h** und **16l**. Mit ähnlich guter Ausbeute wurden die nicht voneinander trennbaren Diastereomere **18** aus den Glycosylbausteinen **2** und **4** gebildet. Bei den drei folgenden Kombinationen mit dem Isonitril **5** fiel wieder dessen geringe Nucleophilie auf. Mit **1** entstand das Kondensationsprodukt **17** nach Zugabe von Zinkchlorid in nur 8 % Ausbeute, Hauptprodukt der Reaktion war **32**. Das Diastereomerenpaar **19** wurde in nur 11 % Gesamtausbeute und **20** mit 18 % Ausbeute erhalten.

Die Synthese des dreifach glycosylierten Aminosäurederivats **21** aus **1**, **4** und **2** sowie **9** verlief wiederum erwartungsgemäß mit guter Ausbeute. Dagegen ließen sich bei den beiden folgenden Reaktionen, in denen **1** mit **5** kombiniert wurden, die Zielverbindungen **22** bzw. **23** nur massenspektrometrisch im Reaktionsansatz nachweisen. Das Hauptprodukt war **32**. In wägbarer Ausbeute (3 %) wurde dagegen das vierte triglycosylierte Aminosäurederivat **24** isoliert. Die Synthese der vierfach glycosylierten Aminosäure **25** gelang erwartungsgemäß bisher nicht. Das einzige isolierte Produkt aus der Reaktion der vier Kohlenhydratbausteine **1**, **2**, **4** und **5** war der bekannte ungesättigte Aldehyd **32**. Diese Ergebnisse bestätigen, daß eine breite Anwendbarkeit der Ugi-Reaktion durch eine hohe Nucleophilie des eingesetzten Isonitrils begünstigt wird.^[10]

Der Bildung von Eliminierungsprodukten in den oben genannten Fällen sollte dadurch zu begegnen sein, daß Aldehyde eingesetzt werden, die keine Möglichkeit zur Eliminierung haben. Es wurde deshalb der Glycosylaldehyd **34** eingesetzt, der aus dem Allylglycosid **33**^[18] durch Ozonolyse erhältlich ist (Schema 3). In der Tat reagierte **34** mit den anderen drei Kohlenhydratbausteinen **2**, **4** und **5** in Gegenwart von Zinkchlorid zum vierfach glycosylierten Aminosäurederivat **26** in über 60 % Gesamtausbeute.

Tabelle 1. Kondensationsprodukte der Ugi-Reaktionen mit Kohlenhydratbausteinen. A = 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl, B = 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyloxymethyl, PMB = 4-Methoxybenzyl, **h,l** = Diastereomere, chromatographisch in das höher (**h**) und tiefer (**l**) laufende Stereoisomer getrennt, n.b. = nicht bestimmt.

Alde- hyd	Amin	Säure	Isoni- tril	Pro- dukt	R^1	R^2	R^3	R^4	Summen- formel	M_r	MS [m/z]	$^{13}\text{C-NMR}$ [δ] NCH, $R^1\text{CO}$	Ausbeute [%]
6	7	8	9	10	C_6H_5	PMB	CH_3	C_6H_{11}	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$	394.52	CI: 395 [$M+H$]	63.0	74
1	7	8	9	11h,l	A	PMB	CH_3	C_6H_{11}	$\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_8$	841.07	CI: 841 [$M+H$]	62.0, 62.1	41 + 37
6	4	8	9	12	C_6H_5	A- CH_2	CH_3	C_6H_{11}	$\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_7$	811.04	CI: 811 [$M+H$]	64.4, 64.2	74
6	7	2	9	13h,l	C_6H_5	PMB	A	C_6H_{11}	$\text{C}_{57}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$	903.14	CI: 903 [$M+H$]	63.6, 63.9	36 + 33
6	7	8	5	14	C_6H_5	PMB	CH_3	A- CH_2	$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$	849.05	CI: 849 [$M+H$]	63.2	23
1	4	8	9	15h,l	A	A- CH_2	CH_3	C_6H_{11}	$\text{C}_{79}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{12}$	1257.59	CI: 1257 [$M+H$]	62.3, 62.3	33 + 30
1	7	2	9	16h,l	A	PMB	A	C_6H_{11}	$\text{C}_{85}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{13}$	1349.69	CI: 1349 [$M+H$]	62.2, 62.4	46 + 41
1	7	8	5	17	A	PMB	CH_3	A- CH_2	$\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{13}$	1295.59	FAB: 1317 [$M+Na$]	n.b.	8
6	4	2	9	18	C_6H_5	A- CH_2	A	C_6H_{11}	$\text{C}_{84}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_{12}$	1319.66	CI: 1319 [$M+H$]	63.8, 63.1	72
6	4	8	5	19	C_6H_5	A- CH_2	CH_3	A- CH_2	$\text{C}_{80}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{12}$	1265.57	FAB: 1287 [$M+Na$]	n.b.	11
6	7	2	5	20	C_6H_5	PMB	A	A- CH_2	$\text{C}_{86}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{13}$	1357.67	FAB: 1379 [$M+Na$]	n.b.	18
1	4	2	9	21	A	A- CH_2	A	C_6H_{11}	$\text{C}_{112}\text{H}_{120}\text{N}_2\text{O}_{17}$	1766.21	FAB: 1787 [$M+Na$]	n.b.	61
1	4	8	5	22	A	A- CH_2	CH_3	A- CH_2	$\text{C}_{108}\text{H}_{114}\text{N}_2\text{O}_{17}$	1712.12	ESI: 1735 [$M+Na$]	n.b.	Spur
1	7	2	5	23	A	PMB	A	A- CH_2	$\text{C}_{114}\text{H}_{118}\text{N}_2\text{O}_{18}$	1804.21	ESI: 1827 [$M+Na$]	n.b.	Spur
6	4	2	5	24	C_6H_5	A- CH_2	A	A- CH_2	$\text{C}_{113}\text{H}_{116}\text{N}_2\text{O}_{17}$	1774.19	ESI: 1797 [$M+Na$]	n.b.	3
1	4	2	5	25	A	A- CH_2	A	A- CH_2	$\text{C}_{141}\text{H}_{146}\text{N}_2\text{O}_{22}$	2220.74	n.b.	n.b.	0
34	4	2	5	26	B	A- CH_2	A	A- CH_2	$\text{C}_{142}\text{H}_{148}\text{N}_2\text{O}_{23}$	2250.76	ESI: 2274 [$M+Na$]	n.b.	61
34	7	8	9	27	B	PMB	CH_3	C_6H_{11}	$\text{C}_{53}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_9$	871.09	CI: 871 [$M+H$]	59.3; 57.8	75
6	37	8	9	28	C_6H_5	B- CH_2	CH_3	C_6H_{11}	$\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_8$	841.07	CI: 841 [$M+H$]	62.3, 61.7	71
6	7	36	9	29	C_6H_5	PMB	B	C_6H_{11}	$\text{C}_{58}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_9$	933.16	CI: 933 [$M+H$]	63.9; 63.7	74
6	7	8	39	30	C_6H_5	PMB	CH_3	B- CH_2	$\text{C}_{54}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9$	879.07	CI: 879 [$M+H$]	62.6, 62.1	78
34	37	36	39	31	B	B- CH_2	B	B- CH_2	$\text{C}_{145}\text{H}_{154}\text{N}_2\text{O}_{26}$	2340.84	MALDI: 2361 [$M+Na$]	n.b.	72



Schema 3. Synthese der O-glycosidischen Bausteine **34**, **36**, **37** und **39** für die Vierkomponentenreaktionen. a) O_3 , CH_2Cl_2 , Me_2S , $-20^\circ C$, 77%; b) $HOCH_2CO_2Et$, $BF_3 \cdot Et_2O$, THF, 82%; c) NaOH, MeOH/THF, 72%; d) $HOCH_2CH_2NHCHO$, $BF_3 \cdot Et_2O$, THF, 68%; e) NaOH, MeOH/THF, 66%; f) $(Cl_3CO)_2CO$, DABCO, CH_2Cl_2 , 52%.

In einer zweiten Serie von Experimenten sollten neben **34** weitere O-glycosidische Bausteine eingesetzt werden, um die Diversität der Glycokonjugat-Bibliotheken zu erhöhen. Die Carbonsäure **36** wurde durch Glycosylierung von Hydroxyessigsäureethylester mit **35**^[19] und Verseifung gewonnen. Die entsprechende Glycosylierung von *N*-(2-Hydroxyethyl)formamid mit **35** führte zu **38**. Dessen Verseifung lieferte das Amin **37**. Die Dehydratisierung von **38** führte zum Isonitril **39** in kristalliner Form.

Die vier Ugi-Reaktionen dieser Bausteine mit den jeweils drei zuckerfreien Partnern lieferten die monoglycosylierten Aminosäurederivaten **27–30** in durchweg guten Ausbeuten. Nebenreaktionen traten nicht auf. Die einzelnen Diastereomere waren zwar im Dünnschichtchromatogramm und im HPLC zu erkennen, jedoch gelang deren präparative Trennung durch Chromatographie an Kieselgel nicht, weshalb sie als 1:1-Gemisch isoliert wurden. Schließlich verlief auch die Kondensation von **34**, **36**, **37** und **39** einheitlich zum vierfach O-glycosylierten Aminosäurederivat **31**.

Es bleibt anzumerken, daß mit den oben beschriebenen Bausteinen auch die verwandten Passerini-Reaktionen, die auf der Umsetzung von Carbonylverbindungen, Carbonsäuren und Isonitrilen basieren, in analoger Weise zu den jeweiligen einfach bis dreifach glycosylierten Hydroxyessigsäuren führten. Weiteren Untersuchungen zufolge führten entsprechende Reaktionen mit ungeschützten Kohlenhydratbausteinen nur mit deutlich geringeren Ausbeuten zu den Kondensationsprodukten, da Konkurrenzreaktionen der Aldehyde zu cyclischen Acetalen oder Aminen ablaufen. O-acetylierte Bausteine führten zur partiellen *N*-Acetylie-

rung der eingesetzten Aminkomponenten. Die Hydrogenolyse der verschiedenen per-O-benzylierten Kondensationsprodukte in Gegenwart von Palladium/Kohle gelang problemlos und lieferte die vollständig entschützten einfach bis vierfach glycosylierten Amino- bzw. Hydroxysäurederivate wie **40** und **41**^[20] (Abb. 1). Alle Produkte gaben eindeutige Massenspektren.

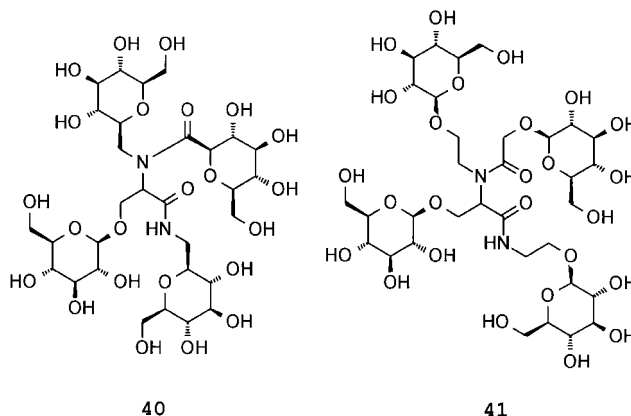


Abb. 1. Strukturen der entschützten Tetrasaccharid-Mimetika.

Mit diesen Reaktionen scheint ein breiter Zugang zu Bibliotheken von diversen Glycokonjugaten eröffnet worden zu sein. Durch Kombination unterschiedlicher Kohlenhydratkomponenten (mit verschiedenen Konfigurationen, C-, O- oder N-glycosidischen Bindungen, verschiedenen Linkern zwischen Zucker und funktioneller Gruppe, nichtanomeren Verknüpfungen der funktionellen Gruppen), die jeweils Aldehyd-, Carboxyl-, Amin- und Isonitrilgruppen tragen, sollte sich eine Vielzahl von verzweigten Glycokonjugaten erhalten lassen. Für Screening-Zwecke ähnlich interessant wie die hochglycosylierten Kondensationsprodukte, die als Tri- oder Tetrasaccharid-Mimetika aufgefaßt werden können, sind die einfach oder zweifach glycosylierten Verbindungen, die als weitere Substituenten die breite Diversität der organischen Reste aufweisen können. Wie mit diesen Reaktionen gezeigt, lassen sich unter weitgehend ähnlichen Reaktionsbedingungen verschiedene Bausteine miteinander umsetzen, so daß sich auch die Automatisierung dieser Reaktionen, die hier noch manuell durchgeführt worden sind, vorantreiben läßt. Es ist abzusehen, daß die biologische Prüfung solcher Saccharid-Bibliotheken erhebliches Interesse finden wird.

Experimentelles

Aldehyd (0.05 mmol), Amin (0.05 mmol), Carbonsäure (0.05 mmol) und Isonitril (0.05 mmol) werden in Ethanol (1 mL) und Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und 14 h gerührt. Die Mischung wird mit 1N Salzsäure (0.1 mL) versetzt, 30 min gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (5 mL) aufgenommen, mit Wasser (2 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und an Kieselgel chromatographisch gereinigt (Eluent: Hexan/Essigester, 7/1 → 3/1).

Eingegangen am 25. Juni 1998 [Z 12050]

Stichwörter: Glycokonjugate • Glycomimetica • Kohlenhydrate • Kombinatorische Chemie • Mehrkomponenten-Reaktionen

- [1] a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233–1251; b) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383.
- [2] L. Gold, B. Polisky, O. Uhlenbeck, M. Yarus, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 763–797.
- [3] a) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135–8173; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555–600.
- [4] a) J. C. Paulson, *Trends Biochem. Sci.* **1989**, 14, 272–276; b) K. A. Karlsson, *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, 12, 265–272; c) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97–130; d) J. B. Lowe in *Molecular Glycobiology* (Hrsg.: M. Fukuda, O. Hindsgaul), IRL Press, Oxford, **1994**, S. 163–205; e) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683–720.
- [5] a) O. Lockhoff, *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl. 1952–, Vol. E14a/3, S. 621–1077; b) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503–1531; c) F. Barresi, O. Hindsgaul, *Mod. Synth. Methods* **1995**, 7, 283–230; d) H. J. M. Gijzen, L. Qiao, W. Fitz, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 443–473; e) G.-J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1095–1121.
- [6] a) P. Arya, R. N. Ben, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1335–1337; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1280–1282; b) D. Kahne, *Curr. Op. Chem. Biol.* **1997**, 1, 130–135; c) M. J. Sofia, *Mol. Diversity* **1998**, 3, 75–94.
- [7] a) D. Tyrrell, P. James, N. Rao, C. Foxall, S. Abbas, F. Dasgupta, M. Nashed, A. Hasegawa, M. Kiso, D. Asa, J. Kidd, B. K. Brandley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 10372–10376; b) K. Scheffler, B. Ernst, A. Katapodis, J. L. Magnani, W. T. Wang, R. Weisemann, T. Peters, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2034–2037; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1841–1844.
- [8] a) A. Giannis, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 188–191; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 178–180; b) J. H. Musser, M. B. Anderson, P. Fügedi, *Pharm. News* **1996**, 3, 11–17; c) H. C. Kolb, B. Ernst, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 1879–1884.
- [9] a) I. Ugi, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1997**, 339, 499–516; b) A. Domling, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1998**, 1, 1–22.
- [10] a) I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 826–835; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810–819; b) G. Gokel, G. Lüdke, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, S. 145–199.
- [11] O. Lockhoff (Bayer AG), *Ger. Offen.* DE 19636538, **1996** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 230687].
- [12] D. P. Sutherlin, T. M. Stark, R. Hughes, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8350–8354.
- [13] M. E. Lasterra Sanchez, V. Michelet, I. Besnier, J. P. Genet, *Synlett* **1994**, 705–708.
- [14] A. Abiko, J. C. Roberts, T. Takemasa, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4537–4540.
- [15] M. T. Garcia Lopez, F. G. de las Heras, A. San Felix, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 273–279.
- [16] Die C-Atome der Komponenten **6–9** weisen charakteristische ^{13}C -NMR-Signale in den Kondensationsprodukten auf, die zum Teil in den glycosylierten Produkten nicht auftreten. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) von **10**: δ = 172.5 (NCOMe), 168.7 (CONHC₆H₁₁), 158.6 (C4 von PMB), 135.4 (C1 von Ph), 130.4–127.4 (arom. CH), 113.8 (C3, C5 von PMB), 63.0 (NCH, PhCO), 55.2 (OCH₃), 50.5 (CH₂ von PMB), 48.5 (C1 von C₆H₁₁), 32.8 (C2, C6 von C₆H₁₁), 25.5 (C4 von C₆H₁₁), 24.7 (C3, C5 von C₆H₁₁), 22.5 (COCH₃). Die ^{13}C -Signale der Glycosylreste und der O-Benzylgruppen in den einfach bis mehrfach glycosylierten Kondensationsprodukten traten zwischen δ = 87.5 und 68.0 auf.
- [17] **h** und **i** bezeichnen das im Dünnschichtchromatogramm höher bzw. tiefer laufende Diastereomer. Die absolute Konfiguration wurde nicht zugeordnet.
- [18] R. Lakhmiri, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4669–4672.
- [19] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763–764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731–732.
- [20] **40**: ESI-HR-MS: m/z : ber. für C₃₀H₅₂N₂O₂₃Na: 831.2859 $[M + \text{Na}]^+$, gef.: 831.2889. **41**: ESI-HR-MS: m/z : ber. für C₃₃H₅₈N₂O₂₆Na: 921.3176 $[M + \text{Na}]^+$, gef.: 921.3199.