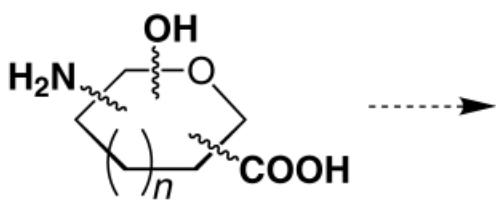
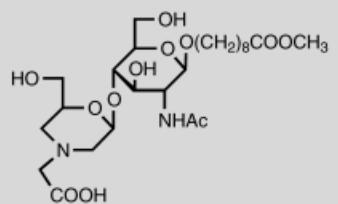
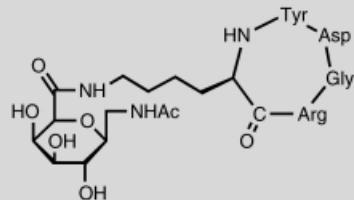
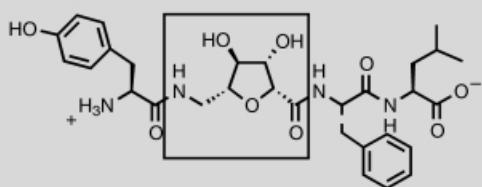
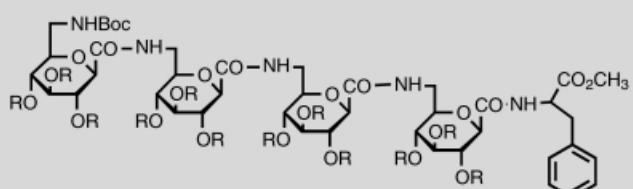
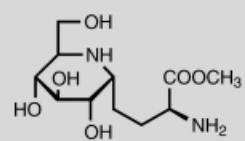
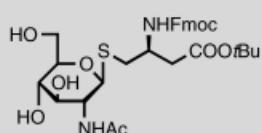
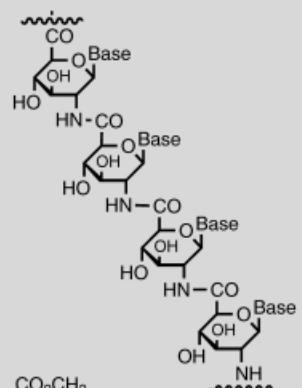
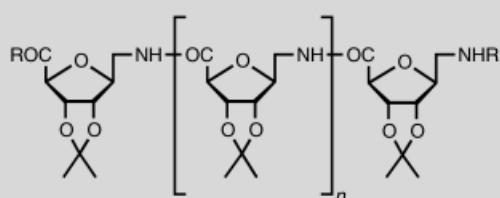
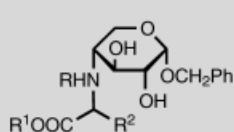


## Zucker-Aminosäure-Hybride



**Glycomimetika**  
**Peptidmimetika**  
**Biopolymere**  
**kombinatorische Chemie**



# Glycosaminosäuren und ihre Verwendung als Bausteine in der kombinatorischen Synthese sowie ihre Bedeutung für die Wirkstoff-Forschung

Frank Schweizer\*

Kohlenhydrate mit ihren vielseitigen Aufgaben wie Energiespeicherung, Transport, Regulierung der Proteinfunktion, interzelluläre Adhäsion, Signalübermittlung, maligne Transformationen und Erkennung der viralen und bakteriellen Zelloberfläche stellen ein erhebliches pharmazeutisches Potential dar. Verglichen mit der raschen Entwicklung der kombinatorischen Synthese von kleinen Verbindungen und Biopolymeren verlief die Entwicklung kombinatorischer Kohlenhydratbibliotheken, wegen der mit polyfunktionellen Verbindungen verbundenen Schwierigkeiten, allerdings eher langsam. Dennoch wurden in den vergangenen sieben Jahren Lösungen für diese Probleme entwickelt, und es entstanden die ersten kombinatori-

schen Kohlenhydratbibliotheken. Der Einbau einer Aminosäureeinheit in das Kohlenhydratgerüst liefert Glycosaminosäuren, die wegen der fest eingeführten automatisierten Peptidsynthese interessante Bausteine für Kohlenhydratbibliotheken sind. Durch Derivatisierung sowie durch Homo- oder Heterooligomerisierung von Glycosaminosäuren können neue Verbindungen mit einzigartigen Eigenschaften hergestellt werden. Glycosaminosäuren sind Hybridverbindungen zwischen Kohlenhydraten und Aminosäuren, die zur Synthese potentieller Glyco- und Peptidmimetika eingesetzt werden können. Der Einbau von Glycosaminosäuren in Peptide ermöglicht es, synthetische Polypeptide mit Kohlenhydratbindungsstellen zu versehen,

die die pharmakokinetischen und dynamischen Eigenschaften von Peptiden beeinflussen können. Zudem bieten Zucker-Aminosäure-Hybriide eine riesige strukturelle und funktionelle Vielfalt, die weitgehend unerforscht ist und kombinatorische Methoden erfordert, um effizient genutzt zu werden. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die bisherigen Arbeiten zu Glycosaminosäuren, und es wird ihre Verwendung in der kombinatorischen Synthese und der Wirkstoff-Forschung diskutiert.

**Stichwörter:** Glykonjugate • Glycomimetika • Kombinatorische Chemie • Peptidmimetika • Zuckeraminosäuren

## 1. Einleitung

Aminosäuren und Kohlenhydrate sind zwei Hauptbausteine, auf denen die Diversität in der Natur beruht. Die Fähigkeit von Aminosäuren ( $\alpha, \beta, \dots$ ), in Proteinen und Polypeptiden Sekundärstrukturen zu bilden, ist Basis der dreidimensionalen Molekülstruktur. Kohlenhydrate in Nucleotiden, Glycopeptiden und Glycolipiden kommunizieren mit ihrer inter- und intrazellulären Umgebung über eine Unzahl

molekularer Wechselwirkungen. Viele dieser Erkennungsprozesse sind an Vorgängen wie Metastasenbildung, Infektion und Entzündung beteiligt und daher Gegenstand intensiver medizinischer Forschung. Glycosaminosäuren (GAs) enthalten sowohl die Strukturmerkmale einfacher Aminosäuren (Amino- und Carboxygruppen) als auch die einfacher Kohlenhydrate (cyclische Polyole, die auch Acetamido- oder Aminogruppen enthalten können).<sup>[1]</sup> Das entstehende Hybrid ist ein hoch substituierter polyfunktioneller Baustein, der zur Herstellung von Substanzbibliotheken durch kombinatorische Synthese verwendet werden kann.

Aminosäurebausteine werden bei der Synthese von Substanzbibliotheken aus Polyamiden und kleinen Molekülen häufig eingesetzt.<sup>[2]</sup> GAs sind im Unterschied zu Aminosäuren (poly)hydroxylierte Aminosäuren, wobei eine zusätzliche Derivatisierung des Polyols zu wachsender Diversität führen kann. GAs können derivatisiert und durch bestehende automatisierte Synthesemethoden für Peptide zu Substanzbibliotheken oligomerisiert werden. Dieses Verfahren ist besonders interessant zur Herstellung von Glycomi-

[\*] Dr. F. Schweizer<sup>[+]</sup>  
The Noguchi Institute  
1-8-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokio 173-0003 (Japan)  
E-mail: frank.schweizer@ualberta.ca

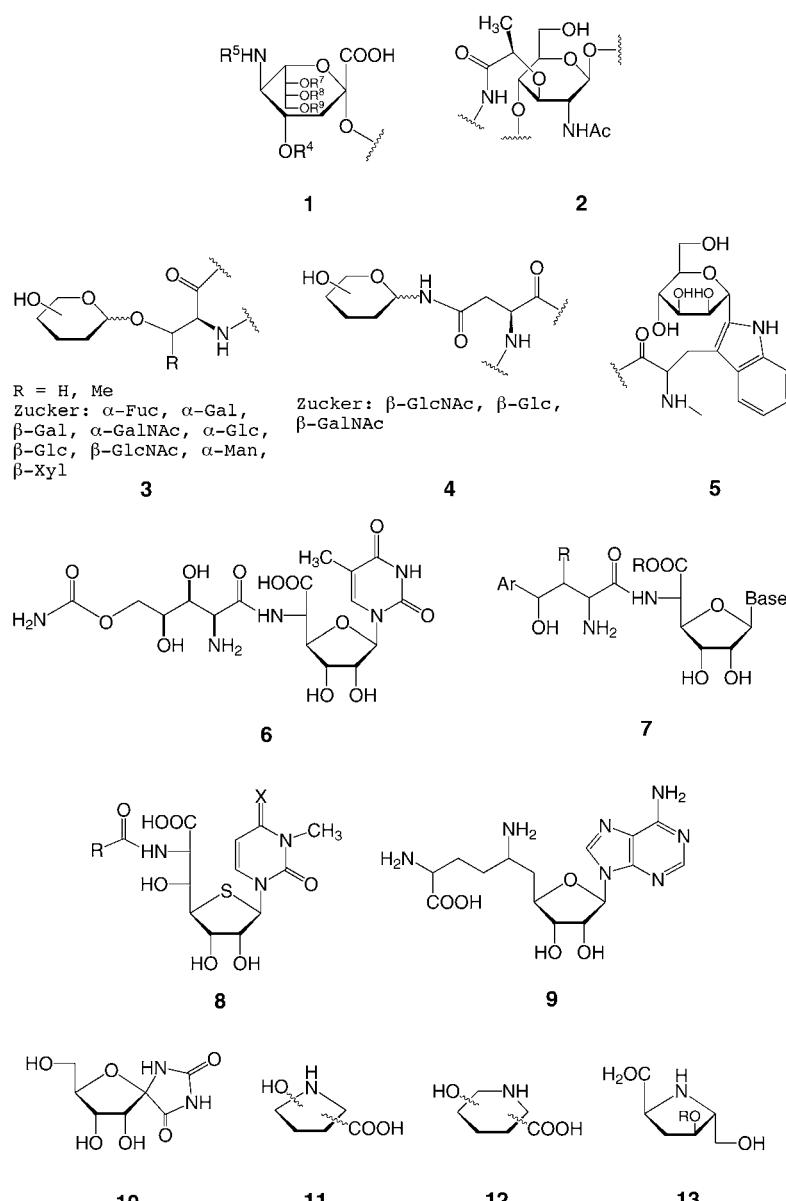
[+] Gegenwärtige Adresse:  
Department of Chemistry, University of Alberta  
Edmonton, AB, T6G 2C2 (Kanada)  
Fax: (+1) 780-492-7705

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.com> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

metikabibliotheken, da die Synthese von Oligosaccharidbibliotheken bisher noch nicht so automatisiert ist wie die Peptidsynthese. Durch die im Zuckergerüst enthaltene Aminosäureeinheit lassen sich GAAs aber auch in kurze Peptidsequenzen einbauen, was einen Zugang zu neuen Peptidmimetika ermöglicht. Außerdem könnte durch Derivatisierung der Hydroxygruppen der Polyole die Lipophilie der GAAs erhöht werden, sodass sie wahrscheinlich auch Zellmembranen durchdringen könnten. Schließlich ermöglichen die vielfältige Stereochemie und der hohe Funktionalisierungsgrad von GAAs ihre Verwendung als polyvalente Gerüste zur Entwicklung pharmakophorer Gruppen. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über bisherige Arbeiten zu GAAs und diskutiert ihre Verwendung als Bausteine in der kombinatorischen Synthese sowie ihre Bedeutung für die Wirkstoff-Forschung. Eine Aufstellung der etwa 280 bisher synthetisierten GAAs mit den zugehörigen Literaturzitaten findet sich in Tabelle 1 und den Tabellen 1–19 der Hintergrundinformationen.

## 2. Natürliches Vorkommen

GAAs und ihre Derivate kommen in der Natur in unterschiedlichen Formen vor. Beispielsweise ist die  $\delta$ -GAA Sialinsäure **1** Bestandteil aller lebenden Organismen mit Ausnahme von bestimmten Bakterien. Viele inter- und intrazelluläre molekulare Erkennungsprozesse sind an das Vorhandensein von Sialinsäureresten gebunden. Bakterien und Viren erkennen im Verlauf einer Infektion Sialinsäure-haltige Strukturen an der Zelloberfläche als Adhäsionsrezeptoren. Bisher wurden mehr als 40 natürlich vorkommende Sialinsäuren nachgewiesen, die teilweise O- und N-substituiert sind (O-methyliert, -sulfatiert, -acetyliert, -phosphoryliert, N-Glycolylreste oder als freies Amin). Muraminsäure **2** (2-Amino-2-desoxy-3-O-D-lactyl-D-glucose) kommt in bakteriellen Polysacchariden vor und ist als UDP-N-Acetylglucosaminpentapeptid an der Synthese der Peptidoglykanschicht beteiligt. In den letzten 25 Jahren waren modifizierte Muramyl-

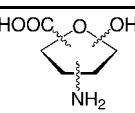
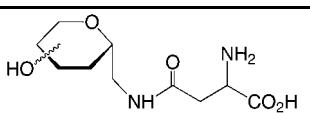
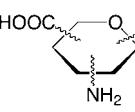
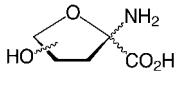
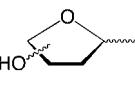
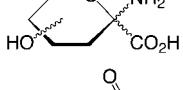
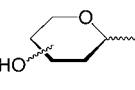
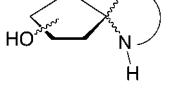
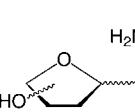
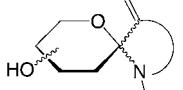
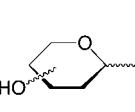
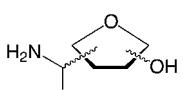
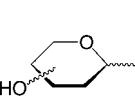
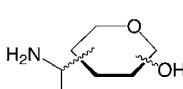
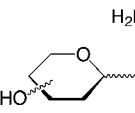
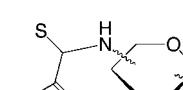
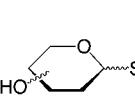
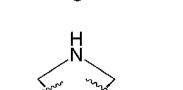
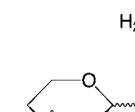
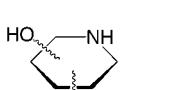
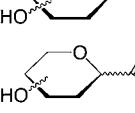


peptide wegen ihrer Rolle bei der Synthese der bakteriellen Zellwand Gegenstand intensiver Untersuchungen.<sup>[3]</sup> Die GAAs **3** und **4** sind Bestandteile O- und N-verknüpfter Glycoproteine und Glycopeptide. Andere natürlich vorkom-



Frank Schweizer erhielt 1993 sein Diplom von der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg; er promovierte 1998 bei Professor O. Hindsgaul an der University of Alberta in Edmonton, Kanada mit einer Arbeit über Kohlenhydratmimetika. Im gleichen Jahr erhielt er ein von der Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) an ausländische Wissenschaftler verliehenes Stipendium, um Forschungen am Noguchi Institute in Tokio durchzuführen. Vor kurzem schloss er sich als Forschungsbeauftragter wieder der Arbeitsgruppe von Professor O. Hindsgaul an der University of Alberta an. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die kombinatorische Kohlenhydratchemie, Zucker-Aminosäure-Hybride, Kohlenhydrat-Antibiotika und die Synthese von Zuckernucleotiden.

Tabelle 1. Zusammenstellung bisher synthetisierter GAAs ( $\mathbf{A}_0$ – $\mathbf{A}_5$ -Typ).

GAA-Struktur	GAA-Typ <sup>[a]</sup>	Tabelle <sup>[b]</sup>	Anzahl der Beispiele	GAA-Struktur	GAA-Typ <sup>[a]</sup>	Tabelle <sup>[b]</sup>	Anzahl der Beispiele
	$\mathbf{A}_0$	1	38		$\mathbf{A}_1$	10	1
	$\mathbf{A}_0$	2	21		$\mathbf{A}_2$	11	13
	$\mathbf{A}_1$	3	14		$\mathbf{A}_2$	12	3
	$\mathbf{A}_1$	4	7		$\mathbf{A}_2$	13	15
	$\mathbf{A}_1$	5	2		$\mathbf{A}_2$	14	6
	$\mathbf{A}_1$	5	13		$\mathbf{A}_3$	15	17
	$\mathbf{A}_1$	6	17		$\mathbf{A}_3$	16	11
	$\mathbf{A}_1$	7	11		$\mathbf{A}_4$	17	27
	$\mathbf{A}_1$	8	7		$\mathbf{A}_5$	18	9
	$\mathbf{A}_1$	9	14		$\mathbf{A}_5$	19	25
	$\mathbf{A}_1$	10	10				

[a] siehe Schema 1. [b] Die Tabellen 1–19 mit etwa 280 GAA-Strukturen sind in den Hintergrundinformationen enthalten.

mende, an Proteine gebundene GAAs sind Cystin-gebundene Glycoproteine<sup>[4, 5]</sup> und das C-verknüpfte Mannopyranosyl-L-tryptophan **5**.<sup>[6, 7]</sup> Ebenfalls ein GAA-Derivat ist das Peptidnucleosid-Antibiotikum Polyoxin **6**. **6** ist ein Mimetikum von UDP-*N*-Acetylglucosamin, einem Substrat der Chitin-Synthase. Diese katalysiert die Endstufe der Biosynthese von Chitin, einem essentiellen Bestandteil der Zellwand von z. B. Pilzen.<sup>[8]</sup> Zu den Peptidnucleosid-Antibiotika gehören außerdem die Nikkomycine **7**,<sup>[8]</sup> die Albomycine **8**,<sup>[8, 9]</sup> und Sinefungin **9**.<sup>[8]</sup> Eine GAA-Unterstruktur enthält auch das  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Hydantoinderivat **10**.<sup>[10]</sup> Der Austausch des endocyclischen Sauerstoffatoms in der Pyranose gegen ein Stickstoffatom führt zu Azazucker-GAAs wie den hydroxy-

lierten Prolinen **11**, den Pipericolinsäuren **12** und dem antibakteriell wirkenden Bulgecin **13**.<sup>[11]</sup> Hydroxylierte Proline haben in Peptiden erheblichen Einfluss auf die Sekundärstruktur.<sup>[12]</sup> Weitere Antibiotika mit einer GAA-Einheit sind Chrysacandin,<sup>[13]</sup> Amipurimycin,<sup>[14]</sup> Miharamycin,<sup>[15]</sup> Gougerotin,<sup>[16]</sup> Blasticidin,<sup>[17]</sup> Bagougeramin<sup>[18]</sup> und Aezomycin<sup>[19]</sup> sowie die Glycopeptid-Antibiotika A40926a, b.<sup>[20]</sup>

### 3. Einteilung der Glycosaminosäuren

GAAs können abhängig von der Position der Aminosäureeinheit am cyclischen Polyol in fünf Gruppen eingeteilt

werden (Schema 1). Die Aminosäure kann entweder wie bei den Zuckeraminosäuren (SAAs, sugar amino acids) **A<sub>0</sub>** direkt in den 5- oder 6-gliedrigen Kohlenhydratring integriert oder wie bei den Strukturen **A<sub>1</sub>–A<sub>4</sub>** an den Zuckerring gebunden sein. Durch Anknüpfen der Aminosäureeinheit in Nachbarschaft zum endocyclischen Heteroatom entstehen die Glycosylaminosäuren **A<sub>1</sub>** oder die doppelt substituierten Glycosylaminosäuren **A<sub>2</sub>**. Bei den verzweigten GAAs **A<sub>3</sub>** und **A<sub>4</sub>** erfolgt die Anknüpfung in größerem Abstand zum endocyclischen Heteroatom. Die Substitution des endocyclischen Sauerstoffatoms gegen ein Stickstoffatom ergibt schließlich die Azazucker-GAAs **A<sub>5</sub>**, die hier als Azazuckersäuren (ASAs, aza sugar acids) bezeichnet werden. Auch die Substitution des endocyclischen Sauerstoffatoms durch andere Heteroatome (S, P, Se,...) ist vorstellbar.

### 3.1. Zuckeraminosäuren (**A<sub>0</sub>**-Typ)

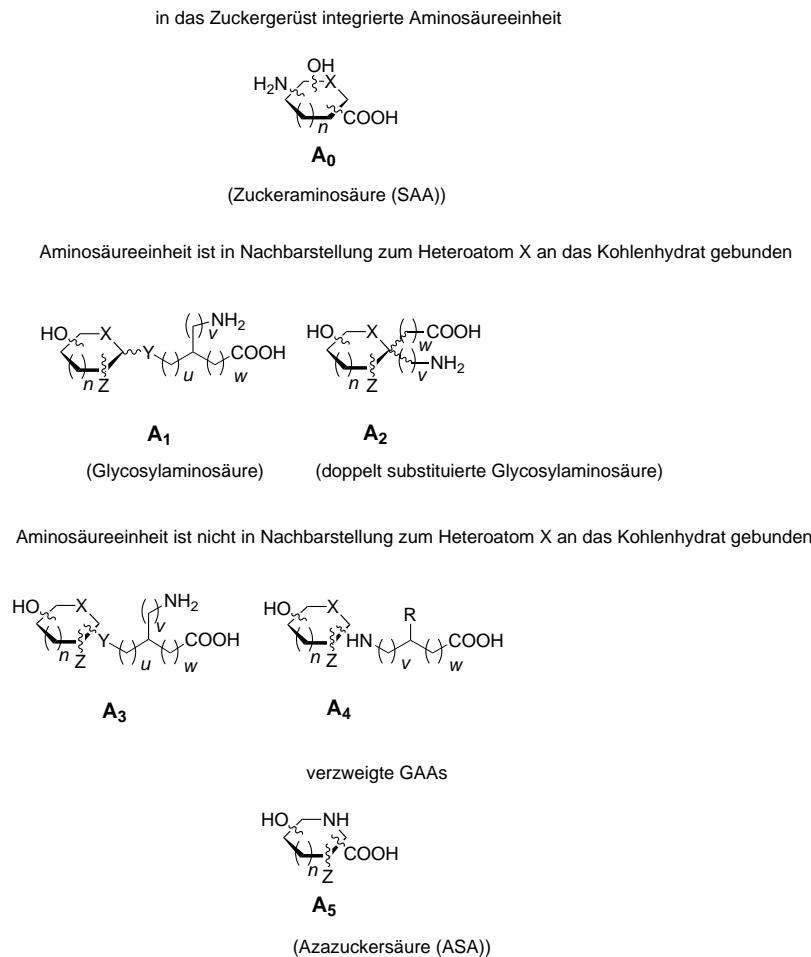
Durch den Einbau einer Carbonsäure- und einer Aminogruppe in ein cyclisches Kohlenhydratgerüst entstehen konformativ gehinderte SAAs. Diese Unbeweglichkeit lässt sich für Sekundärstrukturen nutzen, wenn die SAAs oligomeri-

sieren oder in kurze Peptide eingebaut werden. Die SAAs **14**, **15** und **16** wurden als Dipeptidisostere untersucht (Schema 2).<sup>[21–24]</sup> Auf ähnlich Weise bilden die SAAs **17** und **18**  $\beta$ - und  $\gamma$ -Schleifenmimetika, wenn sie in kurze Peptidsequenzen eingebaut werden.<sup>[21]</sup> Der C-3-verzweigte SAA-Ester **19**<sup>[25]</sup> und die Derivate **20–22**<sup>[26, 27]</sup> wurden als Furanosidbausteine für die Synthese von Antisense-Oligonucleotiden hergestellt. Analog wurden die Pyranosidderivate **23–26**<sup>[28]</sup> synthetisiert und zu Glucopyranosylnucleinamiden (GNA) oligomerisiert.<sup>[29]</sup> Verweise auf SAAs (**A<sub>0</sub>**-Typ) finden sich in Tabelle 1.

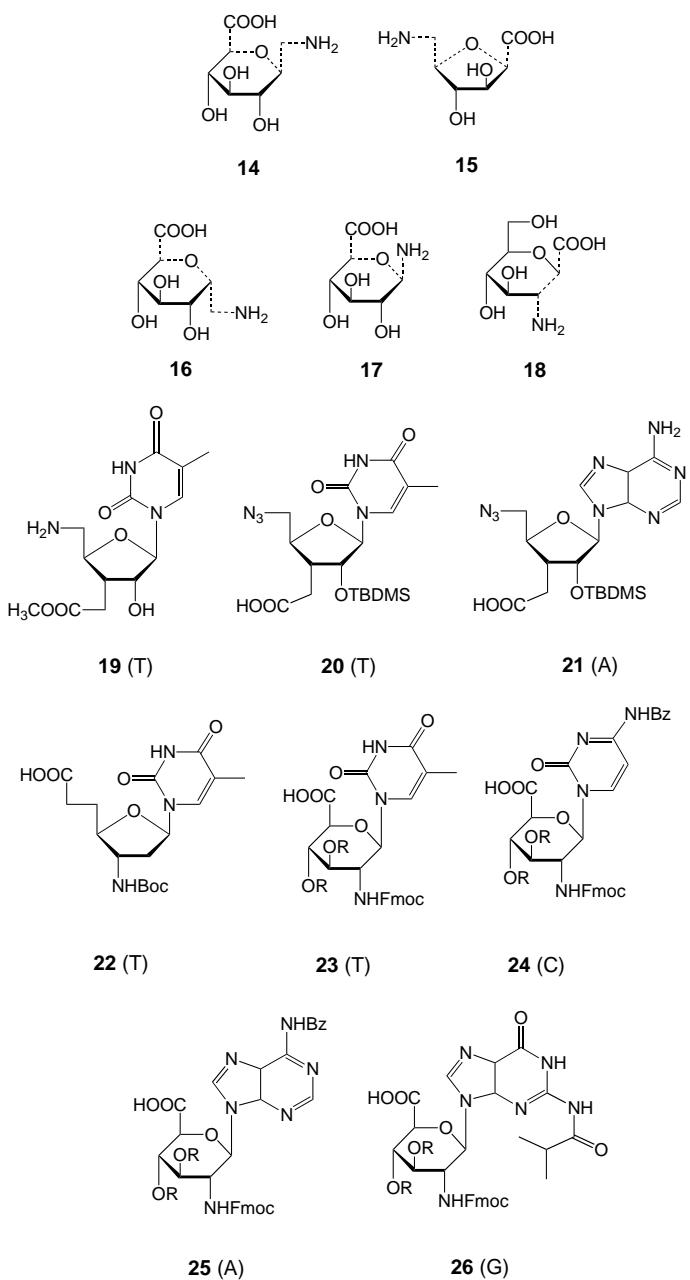
### 3.2. **A<sub>1</sub>**-Glycosylaminosäuren

An Polypeptide gebundene Oligosaccharide können die Proteinfaltung, den intra- und interzellulären Austausch, die Rezeptorbindung und die Signalübermittlung beeinflussen,<sup>[30, 31]</sup> die thermische Stabilität von Proteinen erhöhen<sup>[32]</sup> und sie gegen proteolytischen Abbau schützen.<sup>[33, 34]</sup> Beim Verknüpfen von Kohlenhydraten mit einem Protein gibt es drei Hauptbindungsarten: a) die N-glycosidische Bindung zwischen dem reduzierenden Zuckerende und der Amidgruppe von Asparagin (Schema 3), b) die O-Glycosidbindung

zwischen dem Zucker und der Hydroxygruppe einer Aminosäure, meistens Serin oder Threonin, aber auch 5-Hydroxylysin, 4-Hydroxyprolin oder Tyrosin,<sup>[35]</sup> und c) eine Bindung zwischen dem C-terminalen Rest des Proteins und einem an Phosphatidylinosit (GPI-Anker) gebundenen Oligosaccharid über ein Ethanolaminphosphat. Weitere natürlich vorkommende Verknüpfungen sind die S-Glycosidbindung zu Cystin<sup>[4, 5]</sup> und die C-Glycosidbindung zu Tryptophan (Schema 3).<sup>[6, 7]</sup> O- und N-verknüpfte Glycopeptide sind allerdings gegenüber Glycosidasen metabolisch instabil, was ihre Verwendung als potentielle Medikamente einschränkt. Um diese Nachteile zu umgehen, wurden Mimetika der natürlich vorkommenden Glycopeptidbindungen hergestellt (Schema 3).<sup>[36]</sup> Beispielsweise ersetzte man das exocyclische Sauerstoffatom in der O-Ser(Thr)-Bindung durch eine Methylengruppe<sup>[37–47]</sup> oder durch Schwefel.<sup>[48–52]</sup> Mimetika für N-verknüpfte Glycopeptide können Retroamide,<sup>[53, 54]</sup> Glycopeptoide<sup>[55]</sup> und C-verknüpfte Glycopeptide sein, in denen die Amidgruppe durch ein Ethylenisoster ersetzt ist.<sup>[56–59]</sup> Glycosylaminosäuren mit einer Oximbindung zwischen Zucker und Peptid wurden durch chemoselektive Verknüpfung hergestellt,<sup>[60]</sup> außerdem sind Glycopeptoide (N-substituierte Oligoglycine)<sup>[55, 61]</sup> und Spacer-gebundene Cystine<sup>[62]</sup> bekannt (Schema 3). Andere potentielle Glycopeptidmimetika sind die C-Glycosylglycine und die C-Glycosylalanine. Beide SAA-Arten unterschei-



Schema 1. Einteilung der Glycosaminosäuren (GAAs) nach der Stellung der Aminosäureeinheit am Monosaccharidgerüst. X = O, S, P,...; n = 0, 1, 2,...; Y = CH, CH<sub>2</sub>, S, O, NHCO, CONH, NR; u = 0,1,2,...; v = 0,1,2,...; w = 0,1,2,..., Z = NHAc, OH, H.



Schema 2.  $\mathbf{A}_0$ -GAAs, die in der Synthese von Peptidmimetika und Anti-sense-Oligonukleotiden eingesetzt wurden (Fmoc = 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bz = Benzoyl).

den sich von der natürlichen O-verknüpften SAA durch eine um ein oder zwei C-Atome verkürzte Aminosäureseitenkette. Auch eine kurze und vielseitige Synthese von  $\alpha$ -C-Glycosylalaninen der Fucose-, Mannose-, Galactose- und Glucosereihe durch asymmetrische Strecker-Synthese wurde beschrieben.<sup>[63]</sup> Auch Alkin-verbrückte Glycosaminosäuren<sup>[64]</sup> und C-Glycosyltyrosine<sup>[65]</sup> wurden synthetisiert und in C-Glycopeptide eingebaut (Schema 3), da man vermutete, dass die gegenüber der natürlichen Ether- oder Amidbindung von O- oder N-Glycopeptiden geringere Polarität der Alkinbrücke den Membrantransport verbessern könnte. Außerdem sollte das starre Brückenglied die Saccharideinheiten unbeweglicher machen und damit zu geringeren Entropieverlusten bei

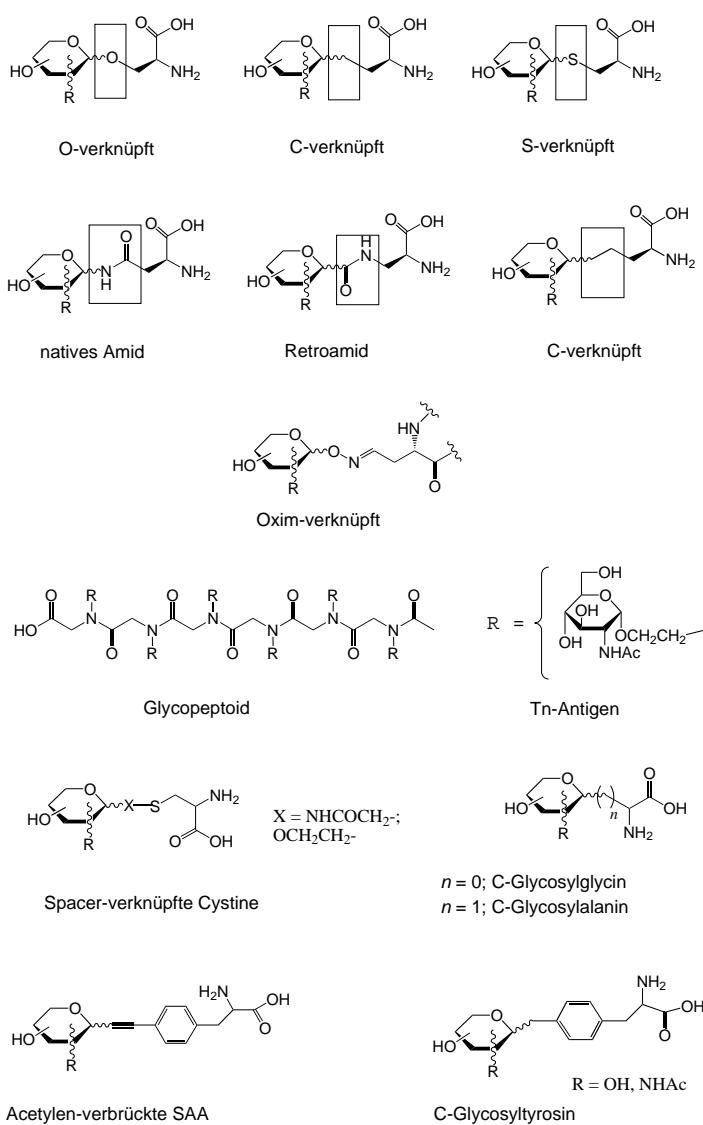
der Bindung führen.<sup>[64, 66]</sup> Trotz der Vielzahl der synthetisierten Glycopeptidmimetika (siehe Tabelle 1) gibt es nur wenige Arbeiten über ihre biologische Wirkung, z. B. hat eine Oxim-gebundene Variante des 19-Aminosäuren-Glycopeptids Drosocin mit einer einzelnen O-Glycosylbindung eine ähnliche bakteriostatische Wirkung wie die natürliche Verbindung.<sup>[67]</sup> Der Austausch der natürlichen Zuckerbindung kann aber auch zu verminderter Bioaktivität führen. So haben Untersuchungen an Modellglycoproteinen ergeben, dass die dem Peptidgerüst nächstgelegenen Monosaccharideinheiten die lokale Peptidstruktur erheblich beeinflussen können.<sup>[68]</sup>

### 3.3. $\mathbf{A}_2$ -Glycosaminosäuren

Doppelt substituierte Glycosaminosäuren ( $\mathbf{A}_2$ -Typ) kommen in Naturstoffen und als Inhibitoren der Glycogen-Phosphorylase vor, z.B. ist das natürlich vorkommende Spiroribofuranosehydantoin **10** ein starkes, für Mikroorganismen und tierische Lebewesen nicht-toxisches Herbizid.<sup>[10]</sup> Stereoisomeren und Desoxyderivaten von **10** (mit Ausnahme des 5-Epimers) fehlt die biologische Wirkung,<sup>[10, 69–76]</sup> während in Spirothiohydantoinanaloga von **10** die herbizide Wirkung erhalten blieb.<sup>[77]</sup> Für die Wirkungsweise des Herbizids ist inzwischen ein Mechanismus vorgeschlagen worden.<sup>[173]</sup> Andere disubstituierte Spirozucker- $\alpha$ -Aminosäuren wie **27**<sup>[78]</sup> **28**<sup>[79]</sup> und **29**<sup>[80]</sup> sind effiziente spezifische Inhibitoren der Muskel- und Leberglycogen-Phosphorylase (GP), einem Hauptregulenzym des Blutzuckerspiegels (Schema 4). Die Hemmung dieses Enzyms kann ein Mittel zur Regulierung des Blutzuckerspiegels sein und zu neuen Therapeutika bei der Behandlung von Diabetes führen.<sup>[81]</sup> Interessanterweise fehlt **29** die Inhibitorwirkung für eine Reihe von Glycosidasen, was auf eine spezifische Hemmung von GP schließen lässt.<sup>[80]</sup> Das Galactohydantoin **30** inhibiert hingegen zahlreiche Enzyme wie Glycogen-Phosphorylasen, Galactosidasen, Glucosyl- und Galactosyl-Transferasen nicht.<sup>[82]</sup> Auch **31** und **32** zeigen bei einer Reihe von Transferasen und Galactosidasen keine Inhibitorwirkung.<sup>[82]</sup> Auch mehrere Di-, Tri- und Tetrapeptide mit Glycosaminosäurederivaten von Rhamnopyranose **33**,<sup>[83]</sup> Mannofuranose **34**–**36**<sup>[84–86]</sup> und Mannopyranose **37**<sup>[84]</sup> wurden synthetisiert (Schema 4). Diese Verbindungen könnten als neue N-verknüpfte Glycoproteinanaloga oder als  $\alpha, \alpha$ -disubstituierte Aminosäuren verwendet werden, um die Sekundärstruktur kurzer Peptide zu steuern oder Erkennungsstellen für Kohlenhydrate in synthetische Peptide einzuführen.<sup>[86]</sup> Über die biologische Wirkung dieser kurzen Peptide ist bisher noch nichts bekannt. Eine Zusammenstellung der  $\mathbf{A}_2$ -GAAs und ihrer Derivate ist in Tabelle 1 zu finden.

### 3.4. $\mathbf{A}_3$ - und $\mathbf{A}_4$ -Glycosaminosäuren

Die nichtanomere Verknüpfung der Aminosäureeinheit mit dem Kohlenhydratteil liefert GAAs des  $\mathbf{A}_3$ - und  $\mathbf{A}_4$ -Typs.



Schema 3. Glycosylaminosäuren für die Synthese natürlicher und nichtnatürlicher Glycopeptide (SAA: Zuckeraminosäure).

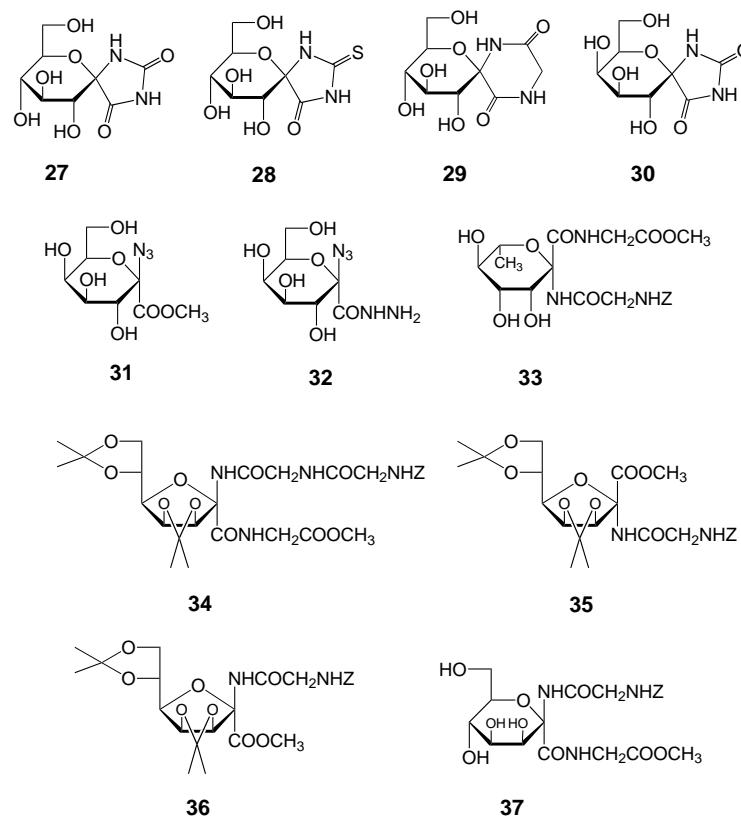
Diese GAAs kommen in zahlreichen Antibiotika vor (Schema 5). Besonders interessant war die C-Glycofuranosyl- $\alpha$ -aminosäure **38**,<sup>[87–91]</sup> weil sie in den Polyoxin- und Nikkomycin-Antibiotika vorkommt, während die C-Glycopyranosyl- $\alpha$ -aminosäure **39**<sup>[92–94]</sup> Bestandteil des Nucleosid-Antibiotikums Ampurimycin ist. Analoga der Polyoxin-GAA wurden von Rosenthal et al. synthetisiert.<sup>[95–97]</sup> **40** und **41** tragen z. B. die Aminosäureeinheit an der C-3-Position und nicht an C-4 wie in Polyoxin. Leider wurden für diese Aminosäuren keine biologischen Daten angegeben. Die ebenfalls synthetisierte Glycopyranosyl- $\alpha$ -aminosäure **42** wurde in eine kurze Peptidsequenz eingebaut,<sup>[89]</sup> um zu untersuchen, ob der Einbau dieser nichtnatürlichen Glycopyranosyl- $\alpha$ -aminosäuren in natürliche Peptide die Widerstandsfähigkeit gegenüber dem enzymatischen Abbau erhöht und im Peptid konformative Hinderungen induziert.<sup>[89]</sup> Durch Verknüpfen des Zuckers mit der Aminogruppe einer Aminosäure entstehen Aminodesoxyzucker mit integrierter Aminosäureeinheit (**A<sub>4</sub>-GAAs**).

Die bisher synthetisierten C-verzweigten Zuckeraminosäuren (**A<sub>3</sub>-** und **A<sub>4</sub>-GAAs**) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

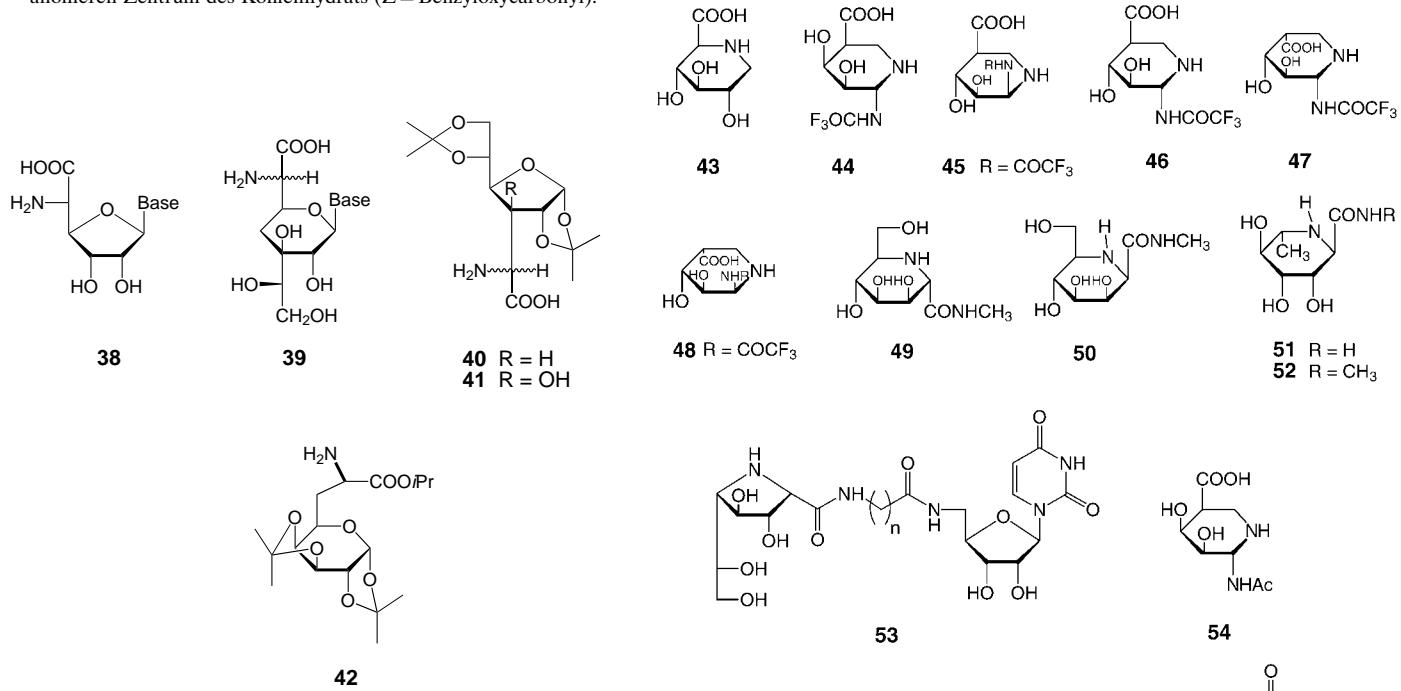
### 3.5. Azazuckersäuren (**A<sub>5</sub>-Typ**)

Der Austausch des endocyclischen Sauerstoffatoms gegen ein Stickstoffatom führt zu den hier als Azazuckersäuren (aza sugar acids, ASAs) bezeichneten GAAs (Schema 6). Bei eingehender Untersuchung der Azazucker als Glycosidase-Hemmer wurden mehrere wirksame Inhibitoren entdeckt.<sup>[98]</sup> Die ASAs **43**,<sup>[99]</sup> **44**,<sup>[100]</sup> **45** und **46** gehören zu den Uronsäuren und sind wirksame Glucuronidase-Hemmer.<sup>[100]</sup> Dagegen wird Glucuronidase aus Rinderleber von **47** nur schwach und von **48** gar nicht inhibiert.<sup>[100]</sup> Recht überraschend ist, dass die von Mannose abgeleiteten Azazuckeramide **49** und **50** zwar starke Inhibitoren der beiden  $\beta$ -N-Acetylglucosaminidasen aus menschlicher Placenta und Rinderleber sind,  $\alpha$ -N-Acetylgalactosaminidase aus Hühnerleber aber überhaupt nicht inhibieren.<sup>[101]</sup> Die von L-Rhamnopyranose abgeleiteten Amide **51** und **52** sind wirkungsvolle Hemmer der Naringinase (L-Rhamnosidase) und inhibieren auch die Biosynthese von Thymidindiphosphat-(dTDP)-L-Rhamnose aus dTDP-D-Glucose.<sup>[102]</sup> Diese Eigenschaft könnte zu neuen Chemotherapeutika auf Kohlenhydratbasis für die Behandlung mykobakterieller Infektionen führen, da Rhamnopyranose Bestandteil des Disaccharid-Linkers zwischen dem Arabinogalactan-Polysaccharid und den Peptidoglycanregionen der Zellwand von *Mycobacterium tuberculosis* ist. Eine andere Methode, in die Zellwandsynthese von *Mycobacterium tuberculosis* einzutreten, könnte die Inhibition von GalT-Transferasen sein. In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass Uridin-5'-diphosphogalactofuranose **56** der Donor für die an der Biosynthese

der Zellwand von *Mycobacterium tuberculosis* beteiligten Galactosyltransferasen ist. Die Nachahmung des aktivierten Glycosyldonors wurde erfolgreich bei mehreren Glycosyltransferasen angewendet<sup>[103]</sup> und könnte eine neue Strategie im Kampf gegen mykobakterielle Infektionen sein. Als potentielles Mimetikum des natürlichen Donors wurde z. B. das ASA-Konjugat **53** angesehen, das zwischen dem Nucleosid und der Iminogalactofuranose einen Aminosäure-Linker enthält.<sup>[104]</sup> Außerdem sollte ein Austausch der labilen Phosphodiesterbindungen gegen Amide die Stabilität und die Zellpermeabilität dieser Verbindungen erhöhen. Eine andere sehr interessante ASA ist der Neuraminidase-Hemmer Sialostatin B **54**,<sup>[105]</sup> der die Inhibitorwirkung gegen mehrere Neuraminidasen,  $\beta$ -Glucuronidase und  $N$ -Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase zeigt. Kürzlich wurde mit Nojirimycinyl-C-(L)-serin **55** eine Kombination aus einer C-Glycosylaminosäure und dem gut untersuchten Glucosidase-Inhibitor Nojirimycin synthetisiert.<sup>[106]</sup> Diese Verbindung könnte wegen ihrer metabolischen



Schema 4.  $\mathbf{A}_2$ -GAAs: Glycosaminosäuren und ihre Derivate mit integriertem anomerem Zentrum des Kohlenhydrats ( $Z = \text{Benzylloxycarbonyl}$ ).

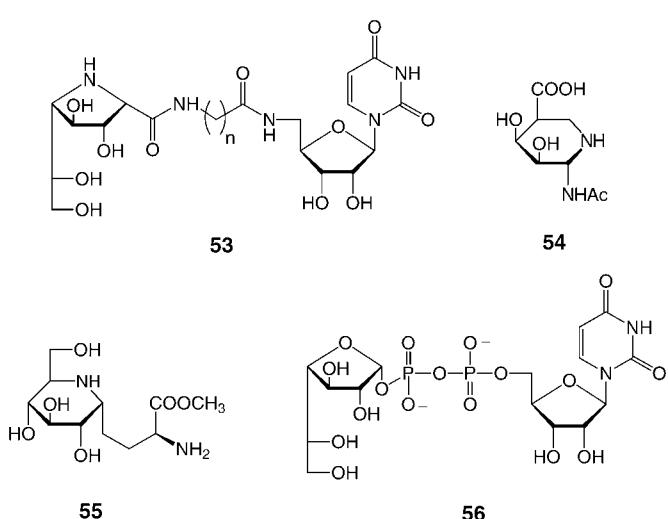


Schema 5.  $\mathbf{A}_3$ -GAAs: Die Aminosäureeinheit ist Teil der Kohlenhydratverzweigung.

Stabilität und der Inhibitorwirkung gegenüber Glycosidases ein viel versprechender Baustein sein, um die biologische Funktion der Glycosylierung von Proteinen aufzuklären. In Tabelle 1 findet sich eine Zusammenstellung synthetischer  $\mathbf{A}_5$ -GAAs.

#### 4. Verwendung von GAAs in der kombinatorischen Synthese

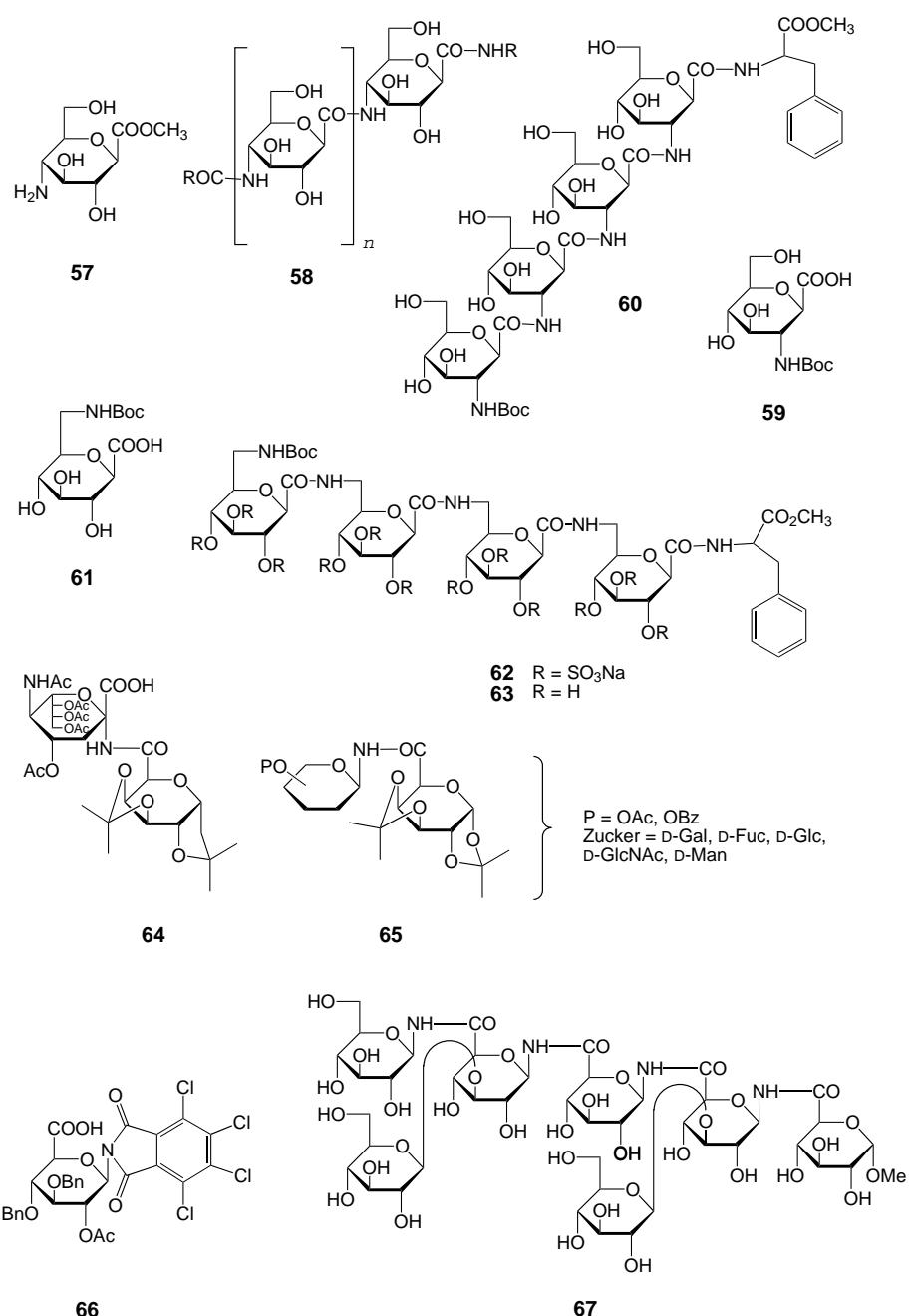
Monosaccharide mit integrierter Amino- und Carbonsäuregruppe (Glycosaminosäuren) wurden von Lansbury et al.<sup>[1]</sup> als vielseitige Bausteine in der kombinatorischen Synthese vorgeschlagen. Besonders die gut untersuchten Methoden zur Herstellung von Amiden sind viel versprechend, um Substanzbibliotheken von Glycosaminosäure-Oligomeren (Glycotide) herzustellen. Synthetische Glycotide wurden als potentielle Arzneimittel angesehen, weil sie gegen Glycosidasen unempfindlich wären und von Proteasen wegen ihres gegenüber dem natürlichen Substrat veränderten Grundgerüsts nicht erkannt würden.<sup>[1]</sup> Modifizierungen an funktionellen Gruppen des Polylolteils könnten die Lipophilie der Verbindungen und damit die Wahrscheinlichkeit, Zellmembranen zu durchdringen, erhöhen.<sup>[1]</sup> Neben ihrer Verwendung für Peptidverknüpfungen können GAAs auch als nützliche Bausteine in anderen, mit kombinatorischen Methoden vereinbaren chemischen Umsetzungen dienen, z.B. in reduktiven Aminierungen<sup>[107]</sup> oder Mehrkomponentenreaktionen.<sup>[108]</sup>



Schema 6. Azazuckersäuren (ASAs) genannte GAAs, in denen das endocyclische Sauerstoffatom durch eine Aminogruppe substituiert ist.

#### 4.1. Oligosaccharidmimetika – Homooligomerisierung von $\mathbf{A}_0$ -Glycosaminosäuren

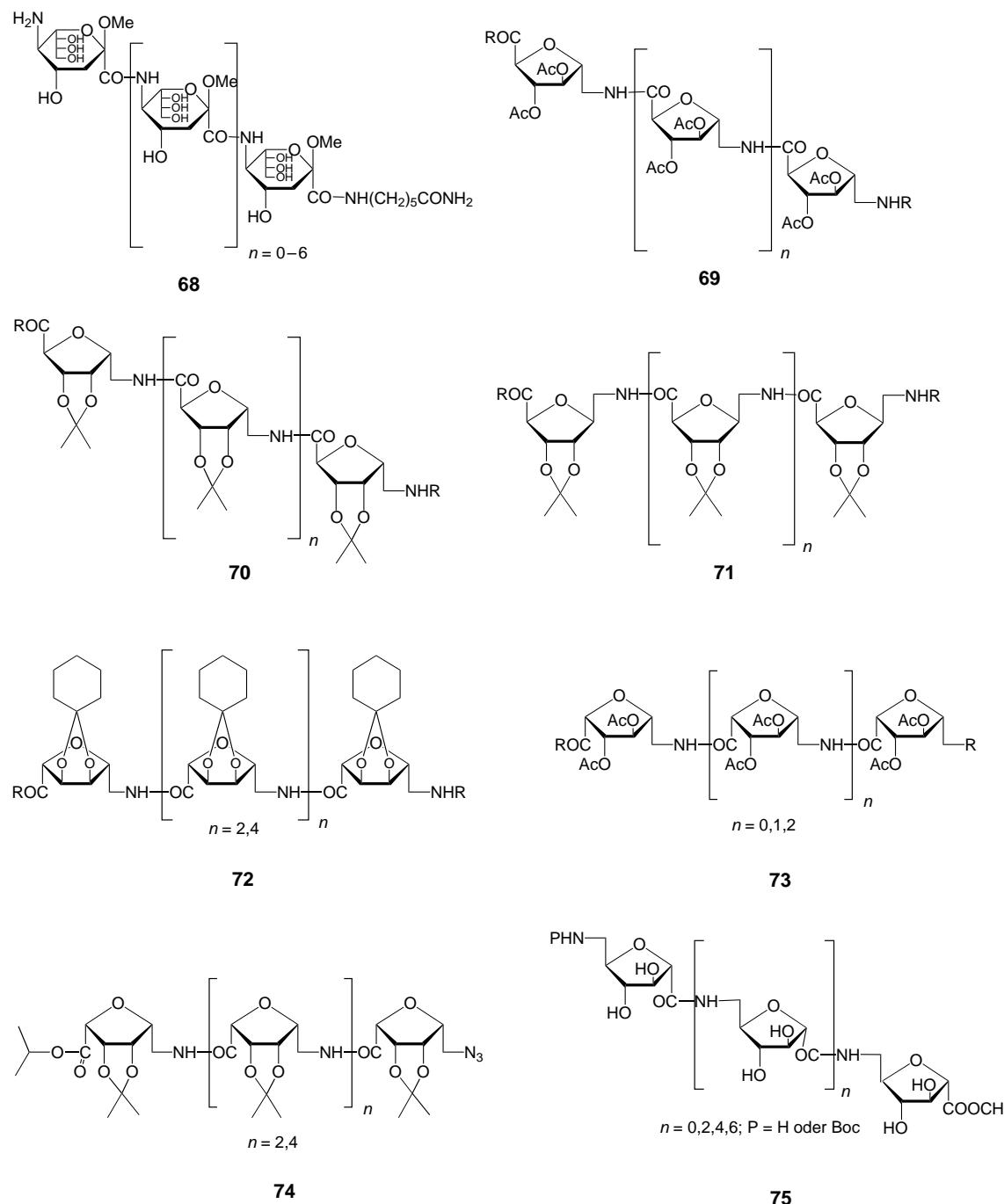
SAAs, in denen Amino-, Carbonsäure- und Polyolgruppen direkt in einen Zuckerring integriert sind, wurden als Oligosaccharidmimetika verwendet (Schema 7). Lehmann und Fuchs entwickelten erstmals Polysaccharid-Analoga, in denen die Glycosid- durch Amidbindungen ersetzt waren.<sup>[109]</sup> So wurden durch Einwirken von NaOMe in Methanol auf das Amin **57** die polykondensierten Amid-verknüpften Oligomere **58** erhalten.<sup>[110]</sup> Die wasserlöslichen Kondensationsprodukte wurden nicht näher beschrieben, sie konnten aber – vermutlich unter Beteiligung der 7-OH-Gruppe des Zuckeroligomers – mit Natriumhydroxid leicht verseift werden. Später nannten Nicolaou et al.<sup>[111]</sup> diese Analoga wegen ihres Hybridcharakters zwischen Kohlenhydrat und Peptid Carbopeptoide. Durch den Austausch der Glycosid- gegen die Peptidbindungen erwartete man die mit der Synthese von Oligosaccharidbibliotheken verbundenen Schwierigkeiten, z.B. sterische Kontrolle der neu gebildeten Glycosidbindung ( $\alpha$  oder  $\beta$ ), Effizienz der Glycosylierung und Empfindlichkeit gegenüber dem Abbau durch Glycosidasen, zu umgehen. Die ersten näher beschriebenen Carbopeptoide synthetisierten Ichikawa et al. mit dem D-Glucosaminderivat **59** als SAA-Schlüsselbaustein. Verlängern von **59** lieferte das Tetramer **60**, das als O-sulfatiertes Derivat starke Inhibitorwirkung gegen die HIV-Infektion von CD4-Zellen zeigte.<sup>[113]</sup> Auf ähnliche Weise führte Oligomerisierung der Boc-geschützten SAA **61** gefolgt von Sulfatierung und Deblockierung zum  $\beta(1 \rightarrow 6)$ -verknüpften Carbopeptoid **62**, das die HIV-Infektion von MT2-Zellen inhibiert.<sup>[112]</sup> Interessanterweise konnte mit dem nicht sulfatierten Derivat **63** im gleichen Assay kein Inhibitoreffekt nachgewiesen werden. Sabesan<sup>[114]</sup> synthetisierte mehrere Amid-verknüpfte Zuckerdimere **64** und **65**, in denen das Stickstoffatom der Peptidbindung an das anomere Kohlenstoffatom gebunden ist (Schema 7). Er nahm an, dass diese Art der Amidverknüpfung sterisch besser mit der eines Glycosidsauerstoffatoms vereinbar ist, allerdings wurden keine biologischen Daten angegeben. Ähnlich wurde auch die Zuckeraminosäure **66** zur Synthese des Carbopeptoids **67** eingesetzt, einem Analogon des natürlich vorkommenden Phytoalexin-Elicitors (Sche-



Schema 7. Für die Synthese von Oligosaccharidmimetika verwendete  $\mathbf{A}_0$ -GAAs.

ma 7). Leider fehlte dem Heptamer **67** die biologische Wirkung.<sup>[115]</sup>

Ähnlich wie Aminosäuren induzieren auch Zucker-Aminosäure-Hybride durch Oligomerisierung Sekundärstrukturen (Schema 8).<sup>[116–124]</sup> Gervay et al. synthetisierten die zweibis achtgliedrigen ( $1 \rightarrow 5$ )-verknüpften Sialinsäure-Oligomere **68** in Lösung<sup>[118]</sup> und an der Festphase.<sup>[119]</sup> Durch Circular dichroismus(CD)-und NH/ND-Austausch-Untersuchungen in Wasser konnten sie zeigen, dass Oligomere von sterisch gehinderten Kohlenhydrat-Aminosäuren in Wasser stabile Sekundärstrukturen bilden. Fleet et al. untersuchten mehrere 5-Aminomethyltetrahydrofuran-2-carboxylat-Oligomere hinsichtlich der Bildung von Sekundärstrukturen (Schema 8).<sup>[116, 117, 120–125]</sup> Die tetrameren *trans*-SAAs **69** und **70**

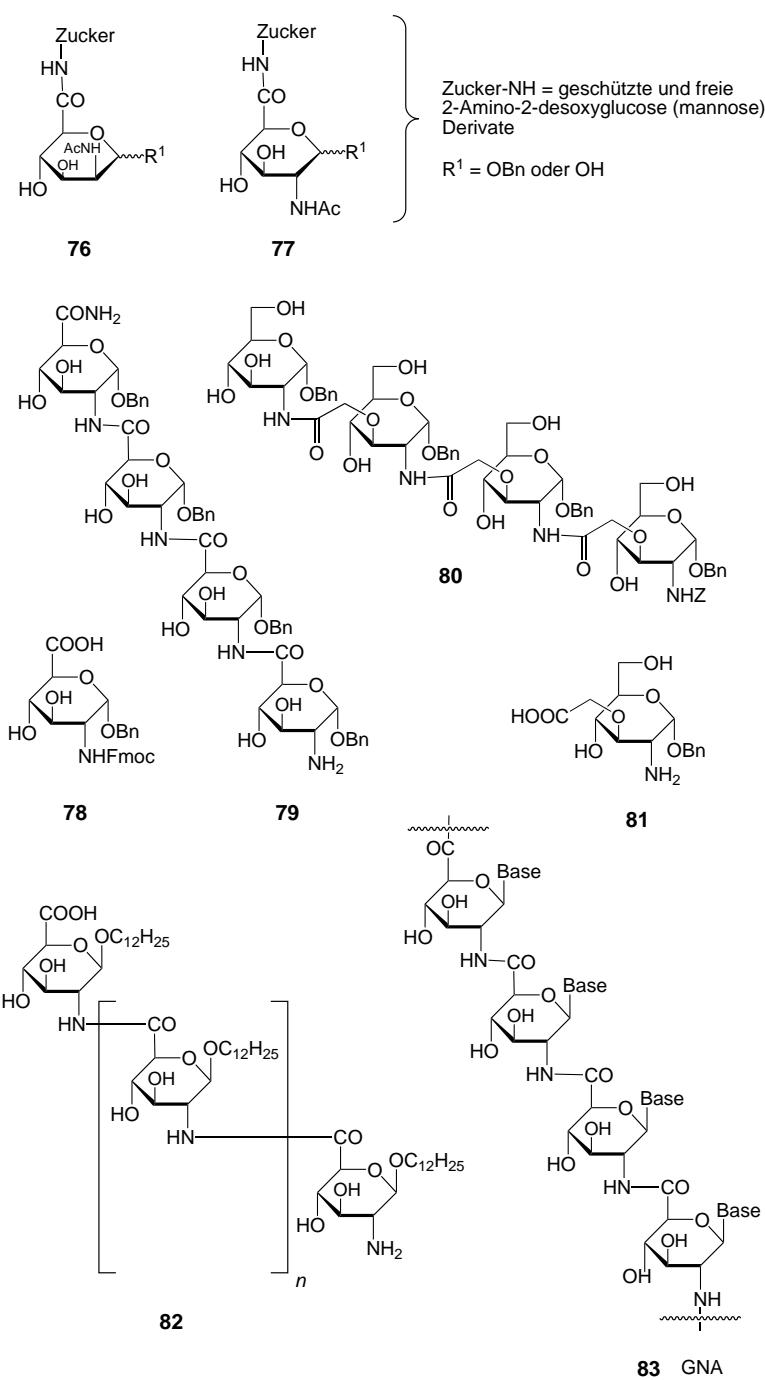


Schema 8. Homooligomerisierung von  $\mathbf{A}_0$ -GAAs. Einige Oligomere induzieren in organischen Lösungsmitteln Sekundärstrukturen.

bilden in Chloroform keine starken intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen aus, während octameres **70** ein ausgeprägtes Wasserstoffbrückenbindungs muster aufweist, das an eine linksgewundene  $\alpha$ -Helix erinnert.<sup>[120]</sup> Die tetrameren *cis*-SAAs **71–73** bilden in Lösung ( $CDCl_3$ ) Sekundärstrukturen, die einer sich wiederholenden  $\beta$ -Schleife gleichen. Das Tetramer **72**, ein Enantiomer von **71** (aber mit einer Isopropyliden- anstelle der Cyclohexylidenschutzgruppe), hat ein sehr ähnliches  $^1H$ -NMR-Spektrum, was darauf schließen lässt, dass die Acetalschutzgruppe nur geringen Einfluss auf die Konformation in Lösung hat.<sup>[120, 124]</sup> Vor kurzem wurde die Synthese von tetrameren **72** auf das entsprechende Octamer

ausgedehnt; die Sekundärstruktur dieser Verbindung in Chloroform soll ebenfalls eine repetitive  $\beta$ -Schleife sein.<sup>[124]</sup> Interessant ist, dass das ungeschützte Tetramer **72** in Methanol ähnliche Sekundärstrukturen aufweist wie das geschützte Tetramer **72** in Chloroform.<sup>[124]</sup> Die ebenfalls bekannten Oligomere **74**<sup>[123]</sup> und **75**<sup>[126]</sup> bilden keine definierten Sekundärstrukturen.

Auch SAA-Oligomere, in denen das anomere Kohlenstoffatom nicht Teil der Verknüpfungsregion ist, wurden hergestellt (Schema 9). Yoshimura et al. beschrieben die erste Synthese der (2 → 6)-Amid-verknüpften Disaccharide **76** und **77** aus 2-Acetamido-2-deoxy-D-mannuronsäure bzw. 2-Acet-



Schema 9. Amid-verknüpfte GAA-Oligomere (**A<sub>0</sub>**-Typ) ohne Beteiligung des anomeren (pseudo-anomeren) Zentrums (Z = Benzyloxycarbonyl, Bn = Benzyl).

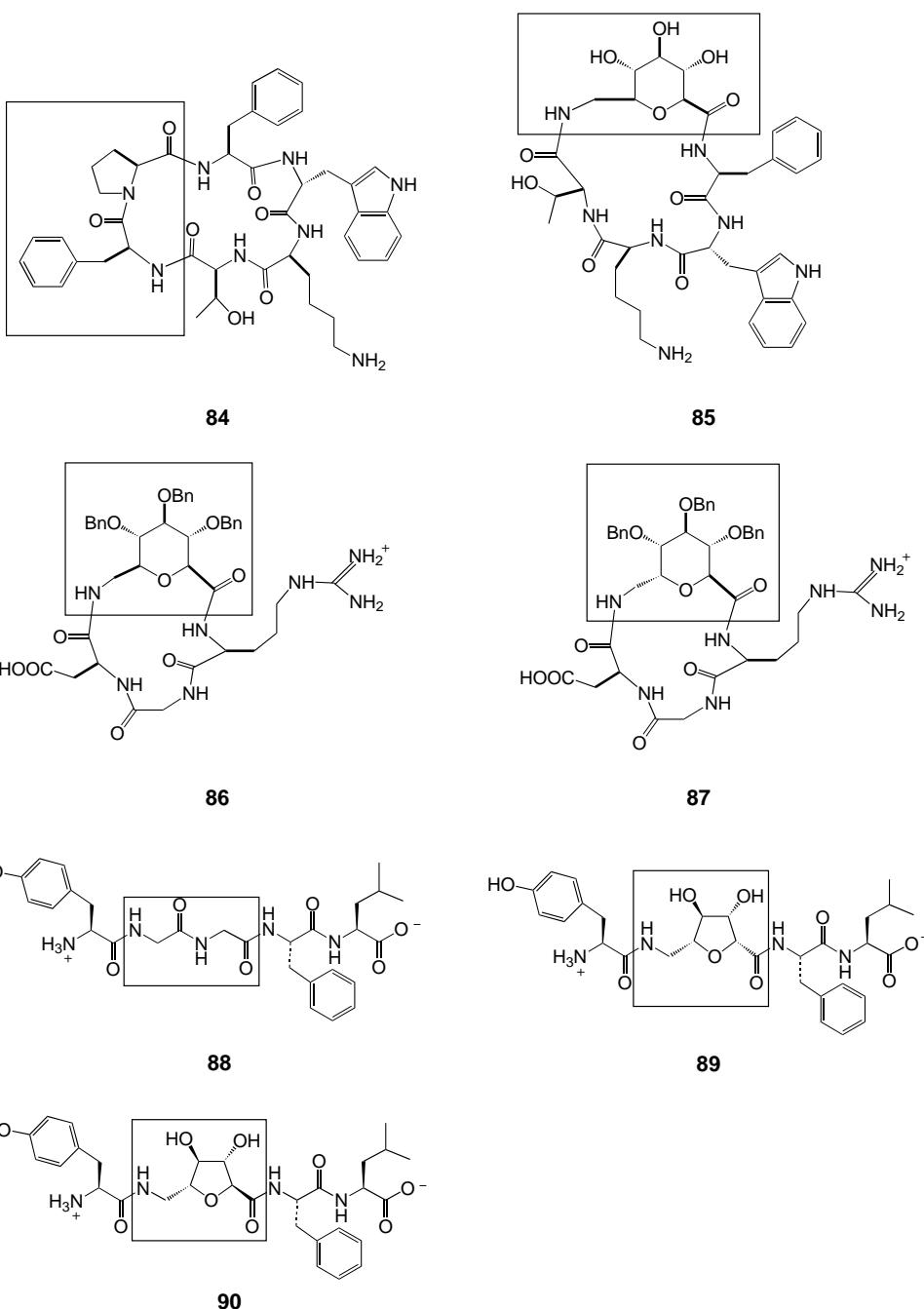
amido-2-desoxy-D-glucuronsäure.<sup>[127]</sup> Wessel et al. oligomeralisierten später die Fmoc-geschützte 2-Amino-2-desoxy-D-glucuronsäure **78** an der Festphase zum Tetramer **79**.<sup>[128]</sup> Außerdem synthetisierten sie das Tetramer **80** aus Normuraminsäure **81**.<sup>[129]</sup> Die Polymerisation von 1-*O*-Dodecyl-2-amino-2-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosiduronsäure lieferte die polymere SAA **82**, die in DMSO/CHCl<sub>3</sub> gelöst beim Ausbreiten auf einer reinen Wasseroberfläche dicht gepackte Monoschichten bildet.<sup>[130]</sup>

SAAs wurden auch zur Herstellung von Verbindungen mit potentiellen Antisense-Eigenschaften verwendet. Besonderes

Interesse galt dabei dem Ersatz des Phosphodiestergerüsts in DNA und RNA durch eine achirale Peptidbindung. Insbesondere die geringe Membranpermeabilität (negative Ladungsdichte) und die hohe Empfindlichkeit der Phosphodiester gegenüber dem nucleolytischen Abbau könnten durch neutrale Amidbindungen verbessert werden. Kürzlich wurden von Ribose abgeleitete SAA-Nucleotide beschrieben und als Monomere bei Oligomerisierungen eingesetzt. Fujii et al. synthetisierten den 2-Desoxyribose-Baustein **22(T)** (Schema 2) und oligomerisierten ihn an der Festphase zum Decamer.<sup>[174]</sup> Robins et al. stellten die Nucleoside **19(T)**, **20(T)** und **21(A)** her und untersuchten ihre Oligomerisierung.<sup>[131, 132]</sup> Pyranosid-SAAs als potentielle Bausteine für neue Antisense-Wirkstoffe untersuchten Goodnow et al.<sup>[28]</sup> Sie synthetisierten die vier Glucosamin-Nucleotidanaloga **23(T)**, **24(C)**, **25(A)** und **26(G)** (Schema 2)<sup>[28]</sup> und bauten sie in die Glucopyranosylnucleinsäureamide (GNA) **83**<sup>[29]</sup> (Schema 9) ein, wobei eine Homopyrimidinsequenz (H-TCTTCCTCTCT-Lys-NH<sub>2</sub>) und ein Decamer (H-TCACTAGATG-Lys-NH<sub>2</sub>) entstanden. Die Bindungsaffinitäten und Selektivitäten dieser Oligomere zu DNA und RNA wurden durch Messen der Duplexbildung und der Schmelztemperaturen bestimmt und belegen, dass GNAs einige Bindungseigenschaften von DNA und RNA nachahmen können. In allen Fällen waren die berechneten Entropieänderungen für die GNA/DNA- und GNA/RNA-Schmelzübergänge verglichen mit denen der entsprechenden DNA/DNA- und DNA/RNA-Übergänge in Einklang mit der Vorstellung, dass das GNA-Oligomer bereits in der richtigen Konformation vorliegt und nur eine geringe Reorganisation erforderlich ist.

## 4.2. Oligomerisierung von Zuckeraminosäuren mit anderen Aminosäuren

Die Kondensation von SAAs mit Aminosäuren liefert als Peptidsaccharide, Saccharid-Peptid-Hybride, Peptid-Zucker-Hybride oder Saccharopeptide bezeichnete Konjugate, die wichtige strukturelle und biologische Merkmale aufweisen. Ein Vorstoß auf diesem Gebiet ist die Verwendung von SAA-Aminosäure-Konjugaten als Peptidmimetika. Kessler et al. belegten als erste das Potential von SAAs als Peptidmimetika.<sup>[21, 22]</sup> So führte der Austausch der Pro-Phe-Dipeptidsequenz im Somatostatin-Analogon *cyclo*-(Pro-Phe-d-Trp-Lys-Thr-Phe) **84** durch **14** (Schema 2) zu dem wirksamen Hexapeptidmimetikum **85** (Schema 10).<sup>[21]</sup> Außerdem gelang ihnen der Einbau der SAAs **14** und **16** in cyclische Peptide mit RGD-Sequenz. Das cyclische Pentapeptid *cyclo*-(-Arg-Gly-Asp-d-Phe-Val-) bindet selektiv an den  $\alpha,\beta$ -Rezeptor der



Schema 10. Von  $\mathbf{A}_0$ -GAAs abgeleitete Dipeptidisostere, die in kurze Peptidsequenzen eingebaut wurden. Die Peptidmimetika **85**, **86**, **87** und **89** sind biologisch aktiv.

Integrine. Der Austausch der beiden Aminosäuren D-Phe-Val durch die Dipeptidisosteren **14** und **16** lieferte die wirksamen Peptidmimetika **86** und **87** mit hoher  $\alpha,\beta_3$ -Aktivität ( $IC_{50} = 25$  nm für **86** und 150 nm für **87**). Interessanterweise hat das Peptidmimetikum **86**, das die bewegliche *cis*-SAA enthält, auch eine hohe Affinität zum  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor ( $IC_{50} = 13.4$  nm), die dem SAA-modifizierten Peptid **87** mit eingebauter *trans*-SAA **16** fehlt.<sup>[24]</sup> Diese Methode bietet auch einen Zugang zu neuen Rezeptor- und Rezeptoruntertypen-selektiven Wirkstoffen, die auf der Basis von Zuckerplattformen entwickelt werden.<sup>[133–135]</sup> Chakraborty et al. bauten die furanoide SAA **15** (Schema 2) in die Leu-Enkephalin-Se-

quenz **88** ein.<sup>[23]</sup> Der Austausch der Gly-Gly-Sequenz in den Leu-Enkephalinen durch die isostere SAA **15** lieferte das biologisch wirksame Peptid **89** mit ähnlicher Aktivität wie Leu-Enkephalin **88** (Schema 10). Die Konformationsanalyse durch CD und die Temperaturkoeffizienten der chemischen Verschiebungen für die Amidprotonen ergab in Verbindung mit der Moleküldynamik eine neungliedrige, der  $\beta$ -Schleife ähnliche Struktur, die im Saccharopeptid **90** mit der *trans*-SAA fehlt.

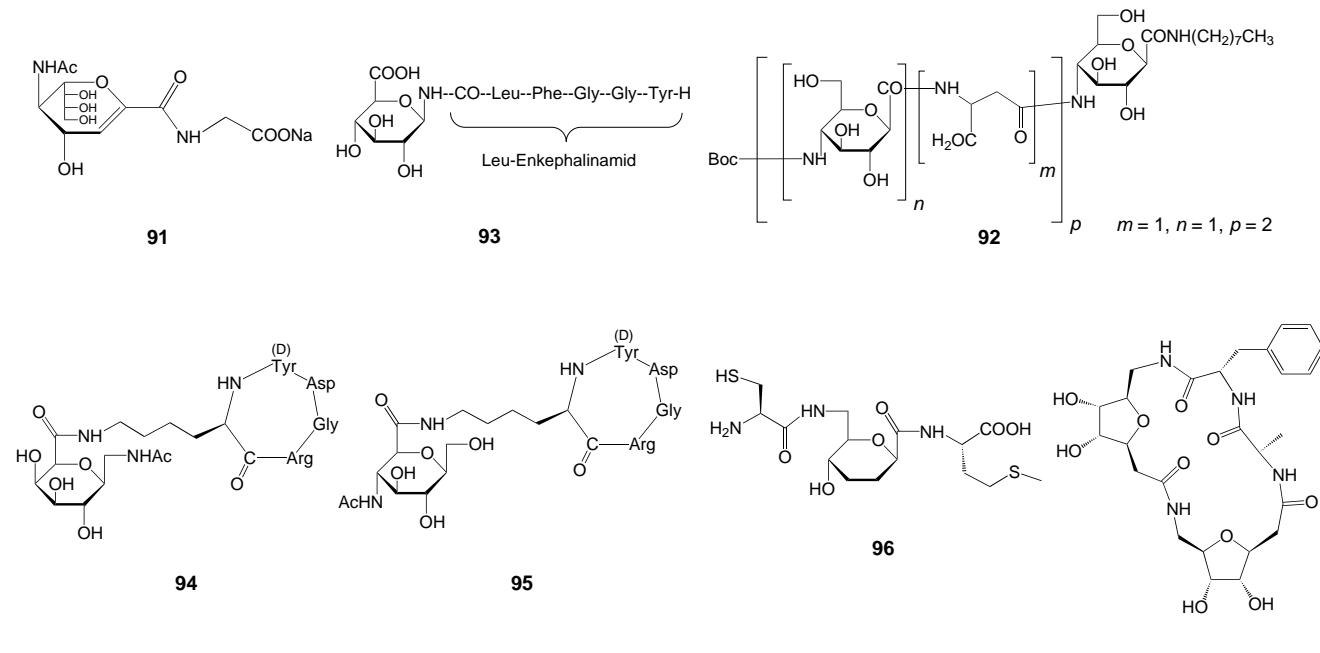
Das aus Sialinsäure und Glycin gebildete Dimer **91** erwies sich als mäßig wirksamer Inhibitor der *Clostridium*-Sialidase (Schema 11).<sup>[136]</sup> Ichikawa et al. stellten das Konjugat **92** her, in dem SAAs und  $\beta$ -Aminosäuren (D- und L-Asparaginsäure) alternieren. Diese Hybride hemmten wirksam das Eindringen von Lungentumorzellen.<sup>[137]</sup> Durch den Einbau von SAAs am C-Terminus von Leu- und Met-Enkephalinen entstanden selektive und wirksame  $\delta$ -Opioidrezeptor-Agonisten.<sup>[138]</sup> So ergab die pharmakologische Prüfung für das Glycopeptid **93** mit Leu-Enkephalinamid-Sequenz eine 40-mal höhere Wirksamkeit als für Leu-Enkephalinamid selbst.<sup>[138]</sup> Kürzlich konnten Kessler et al. belegen, dass durch Derivatisierung der Aminosäureseitenkette biologisch wirksamer Peptidverbindungen mit Zuckeraminosäuren die Aktivität und Selektivität beeinflusst wird.<sup>[24]</sup> Unter einer Reihe von RGD-Peptiden hat z.B. das an der Lysin-Seitenkette modifizierte Peptid **94** die höchste

**87**

**89**

hochaktivierte Peptid **94** die höchste Aktivität für den  $\alpha_1\beta_5$ -Rezeptor ( $IC_{50} = 24.7$  nM).<sup>[24]</sup> Auch die Aufnahme des an der Seitenkette derivatisierten RGD-Peptids **95** in die Leber war gegenüber der nicht glycosylierten Form vermindert. Dadurch erhöhten sich die Anfangskonzentrationen im Blut auf das Doppelte.<sup>[24]</sup> Von Zuckeraminosäuren abgeleitete Inhibitoren der Protein-Farnesyltransferase (PFT) sind ebenfalls beschrieben.<sup>[139]</sup> So hemmt das Saccharopeptid **96**, das eine Zuckeraminosäure als Dipeptidisoster enthält, Rinder-PFT ( $IC_{50} = 214$   $\mu$ M).

Vor kurzem wurden cyclische Hybride zwischen Zucker-aminosäuren und Aminosäuren als potentielle künstliche Rezeptoren vorgeschlagen.<sup>[140]</sup> Van Boom et al. synthetisierte

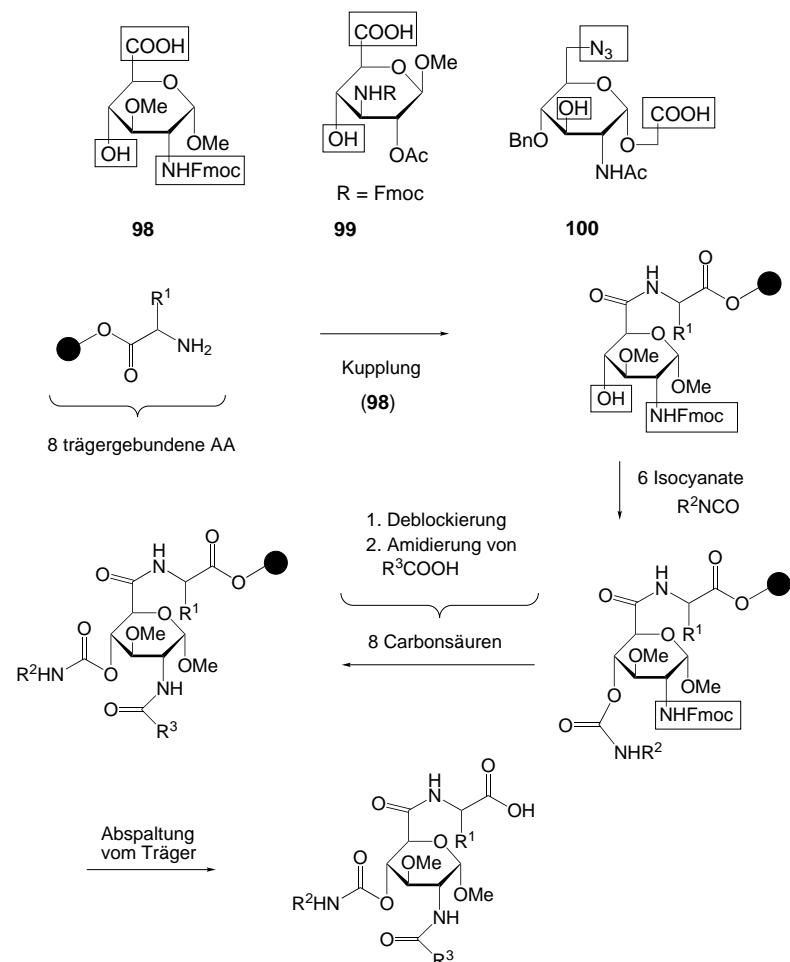


Schema 11. Aminosäure- und Peptid-verknüpfte GAAs. Das Verknüpfen von GAAs mit Oligopeptiden beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften von biologisch wirksamen Peptiden (Verbindungen 93–95). Mit dieser Methode können auch Stoffe mit Antitumor- (92) und Inhibitorwirkung (96) und synthetische Rezeptoren (97) hergestellt werden.

ten mehrere tetramere Hybride an der Festphase und untersuchten ihre Fähigkeit zur Bildung von Sekundärstrukturen. Von diesen Verbindungen nahm das Hybrid 97 in Wasser eine bevorzugte Konformation ein (Schema 11). Die Kopplungskonstante des Amidprotons von Alanin mit dem benachbarten  $\alpha$ -Proton hat die gleiche Größenordnung wie die Kopplungskonstante  $J_{\text{Na}}$  eines linearen Peptids mit  $\alpha$ -Helixstruktur. Vermutlich kann die kombinatorische Anwendung dieser Festphasenmethode zu Bibliotheken künstlicher Rezeptoren auf der Basis von Zuckeraminosäurebausteinen führen.

#### 4.3. Zuckeraminosäuren als Bausteine für Bibliotheken mit Zuckergrundgerüsten

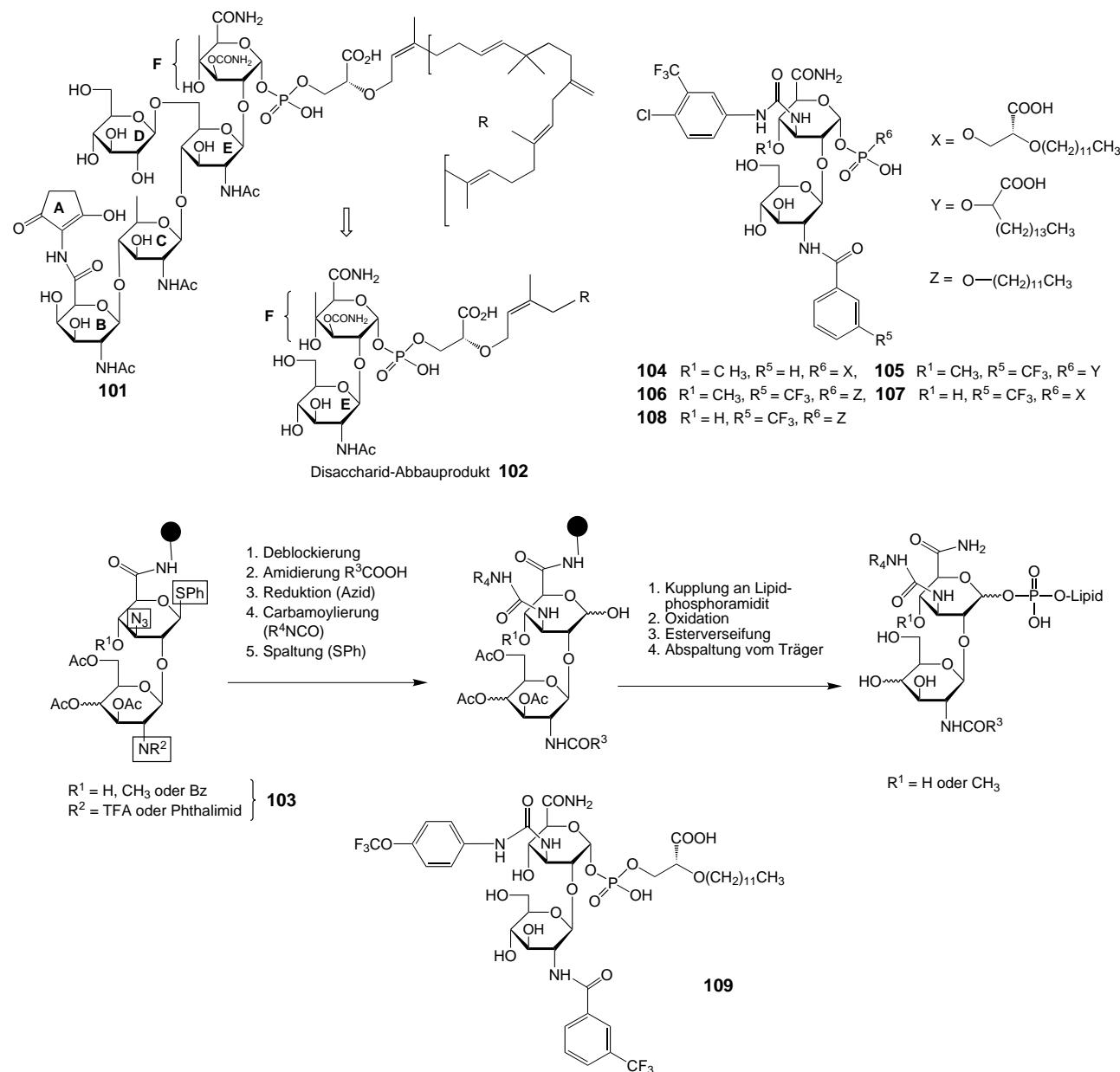
Kohlenhydrate können als multifunktionelle starre Gerüste genutzt werden.<sup>[133–135, 141–144]</sup> Besonders die Verwendung von Zuckergerüsten als Nichtpeptidmetika von Somatostatin (ein cyclisches Tetradecapeptid)<sup>[134]</sup> belegte erstmals, dass Zucker bevorzugte Plattformen sein können. Sofia et al.<sup>[145]</sup> entwickelten diese Idee weiter und beschrieben die Synthese von codierten trifunktionellen Saccharidgerüsten, die als „universal pharmacophore mapping libraries“ bezeichnet wurden. Zum Aufbau der Bibliothek wurden die beiden Zuckerbausteine 98 und 99 mit drei Verknüpfungspunkten – einem Carbonsäurerest, einer freien Hydroxygruppe und einer geschützte Aminogruppe – eingesetzt (Schema 12). Zuerst wurde der freie Carbonsäurerest mit acht an Tryptyl-TentaGel-Harzen immobilisierten Aminosäuren um-



Schema 12. Synthese „allgemeiner Pharmakophorbibliotheken“ auf der Basis einer Dreipunkte-Verknüpfung.<sup>[145, 146]</sup>

gesetzt, danach erfolgte an der freien Hydroxygruppe die Carbamatbildung mit sechs Isocyanaten. Anschließend wurde die Aminogruppe deblockiert und mit acht Carbonsäuren acyliert. Deacetylierung (falls nötig) und Abspaltung vom Trägerharz ergab 16 × 48 Unterbibliotheken. Aus **100** wurde kürzlich eine Bibliothek mit 12000 Verbindungen hergestellt.<sup>[146]</sup> Sofia et al. synthetisierten außerdem eine Disaccharidbibliothek mit Komponenten, die den Transglycosylase-Hemmer Moenomycin A **101** (Schema 13) ist ein Pentasaccharid mit langer Lipidkette, die über ein Phosphoglycerat an den reduzierenden Zucker F gebunden ist. Untersuchungen der Abbauprodukte sowie die begrenzten gezielten Synthesen analoger Verbindungen ergaben, dass die Zellwand-Inhibitorkwirkung in der Disaccharid-Kernstruktur **102** erhalten geblieben ist. Sofia et al. wählten das immobilisierte Disaccharid **103** mit zwei geschützten

Aminofunktionen und einem Thiophenylglycosid-Donor, um Änderungen an C-1, C-3 und C-2' durchzuführen (Schema 12). Derivate, in denen die GlcNAc-Einheit ersetzt ist, wurden ebenfalls untersucht. Die Trifluoracetyl- oder Phthalimid-geschützte Aminogruppe an C-2' wurde zunächst freigesetzt und mit zahlreichen aktivierte Carbonsäureestern zum Amid umgesetzt. Nach der Reduktion des Azids und Carbamoylierung oder Amidierung (nicht gezeigt) wurde die Acetal-Schutzgruppe abgespalten. Durch Verknüpfen mit einer Reihe von Phosphoramiditen und anschließende Oxidation wurden die gewünschten Phosphat-Zwischenstufen gebildet. Anschließende Deblockierung und Abspaltung vom Trägerharz lieferte eine Disaccharidbibliothek mit 1300 Verbindungen, die sowohl auf eine Hemmung der Biosynthese der bakteriellen Zellwand als auch auf eine Inhibition des Bakterienwachstums untersucht wurden.



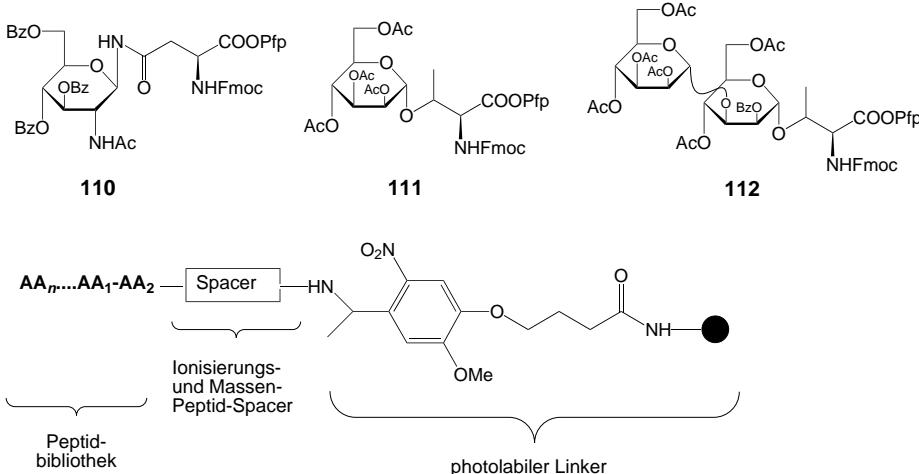
Schema 13. Synthese einer Bibliothek antibakteriell wirksamer Disaccharide als Mimetika von Moenomycin A.<sup>[147]</sup>

Die dabei erhaltenen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der Austausch des Glycerat-Lipidteils von Moenomycin gegen eine 2-Hydroxypropionsäureeinheit oder ein einfaches geradkettiges C-12-Lipid zu Verbindungen führt, in denen die antibakterielle Wirkung erhalten geblieben ist. Alle wirksamen Disaccharide enthielten außerdem einen substituierten aromatischen Harnstoff an C-3. Interessanterweise waren die Disaccharide **104–109** gegen einen Stamm von *E. faecium* wirksam, der von Natur aus gegen Moenomycin resistent ist. **104–109** waren als Inhibitoren der Zellwand-Biosynthese genauso wirksam wie das klinisch verwendete Antibiotikum Vancomycin.

#### 4.4. Bibliotheken aus Glycosylaminosäure- derivaten von O- und N-verknüpften Glycopeptiden

Einfache O-Glycosylaminosäuren mit geschützten<sup>[148–152]</sup> oder freien Zuckerresten<sup>[153]</sup> und N-verknüpfte Aminosäuren<sup>[148–152]</sup> wurden als Bausteine für Glycopeptide verwendet, die Oligosaccharide nachahmen können.<sup>[148–152]</sup>

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Synthese einer „Leiter“-kodierten<sup>[154]</sup> Glycopeptidbibliothek mit 300000 Verbindungen durch Meldal et al.<sup>[149]</sup> Aus den Pentafluorphenyl(Pfp)-aktivierten Glycosylaminoestern **110**, **111** und **112** und einer Reihe aktiverter Aminoester wurde über einen photolabilen Linker an der Festphase eine Heptaglycopeptidbibliothek hergestellt (Schema 14). Um die Glycaneinheit eindeutig identifizieren zu können, wurde jede Glycosylaminosäure mit Carbonsäuremarkierungen versehen. Das Entschlüsseln der Glycopeptidsequenz erfolgte durch photolytische Abspaltung vom Trägerharz und anschließende Analyse der erhaltenen Massenleiter des Glycopeptidfragments durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie. Die so hergestellte Substanzbibliothek wurde „am Träger“ gegen Fluoreszenz-markiertes Lectin von *Lathyrus odoratus* getestet, das für die  $\alpha$ -Methylglycoside von Mannose, *N*-Acetylglucosamin und Glucose schwach spezifisch ist. Interessanterweise waren die wirksamsten Verbindungen Glycopeptide mit nur einem Mannoserest.



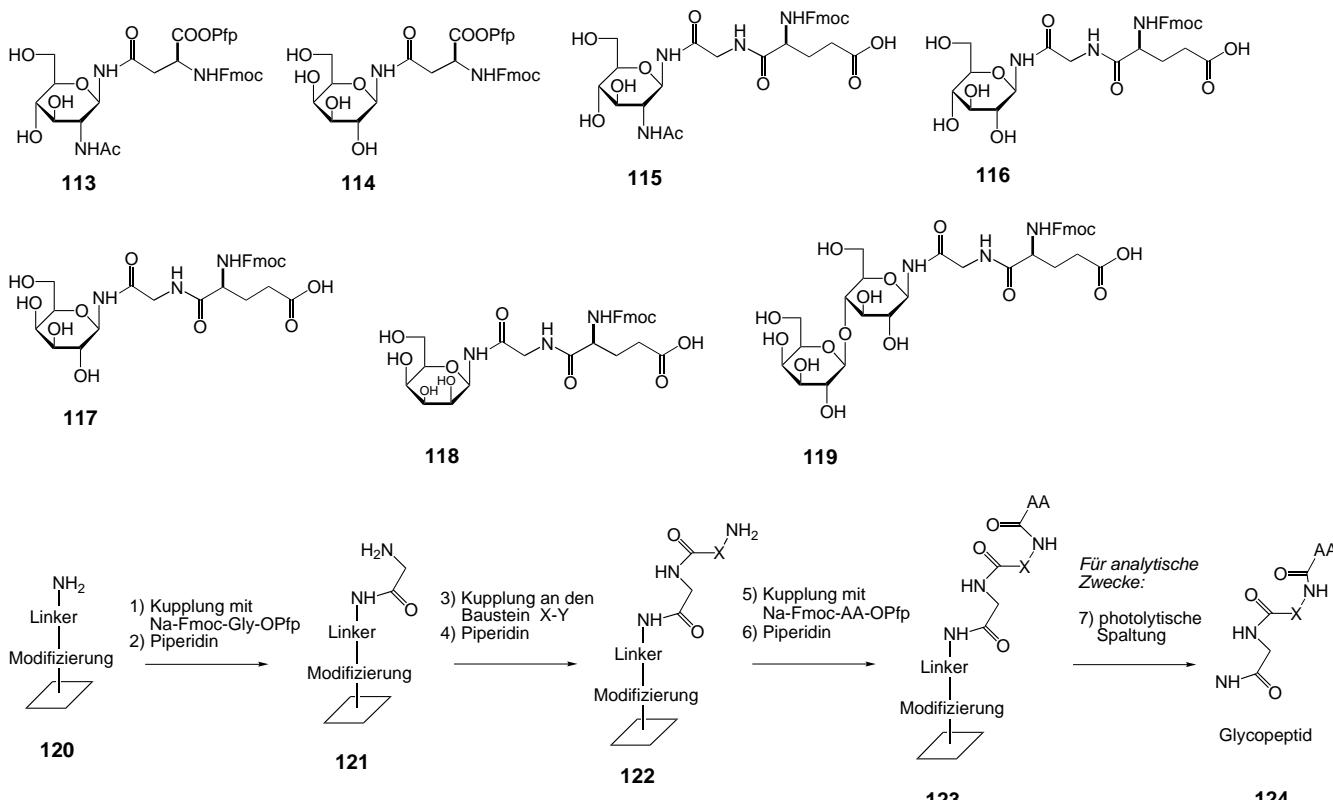
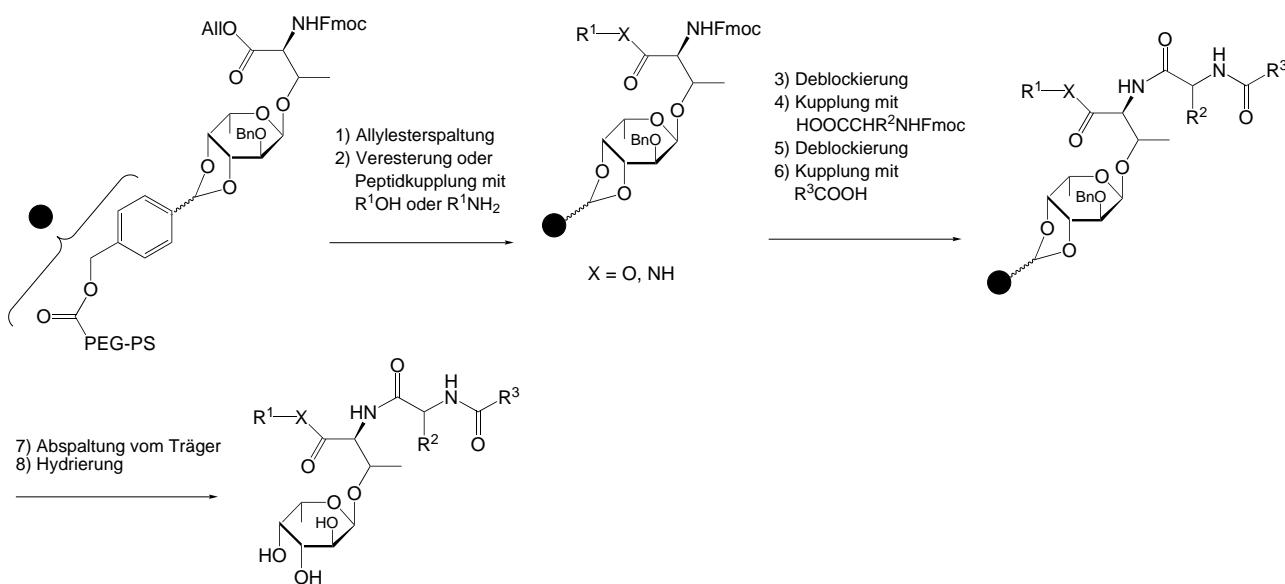
Schema 14. Glycosylaminosäure-Bausteine einer Glycopeptidbibliothek mit 300000 Verbindungen (Pfp = Pentafluorphenyl).<sup>[149]</sup>

Hummel et al. setzten die am Zucker ungeschützten *N*-Glycopeptidbausteine **113–119** bei der Synthese von Glycopeptidbibliotheken auf kontinuierlichen Oberflächen (SPOT-Synthese) ein. Die SPOT-Synthese auf Cellulose ist eine hocheffiziente Methode zur schnellen, örtlich gerichteten Synthese von Peptiden (Schema 15).<sup>[153]</sup> Zunächst wurden die Cellulosemembranen durch Behandeln mit Epibromhydrin und 4,7,10-Tridecandiamin modifiziert, um eine einheitliche Aminofunktionalisierung zu erhalten. Für analytische Zwecke wurde ein Fmoc-geschützter photolabiler Linker mit dem Amin verknüpft, sodass nach Behandeln mit Piperidin das immobilisierte Amin **120** erhalten wurde. Anschließend wurde als erste Aminosäure  $\text{N}^{\alpha}\text{-Fmoc-Gly-OPfp}$  an die kontinuierliche Oberfläche gekuppelt. Die verbliebenen freien Aminogruppen wurden mit Acetanhydrid in Methanol acetyliert. Im zweiten Kupplungsschritt wurden die sieben Glycosylaminosäure-Bausteine **113–119** mit dem immobilisierten Glycin verknüpft, und nach Abspalten der Schutzgruppe wurde der Kupplungszyklus mit einer anderen Aminosäure wiederholt. Die Ablösung vom Trägerharz durch UV-Bestrahlung lieferte die Tripeptide in hoher Reinheit (Schema 15).

Eine aus Sialyl-Lewis-X-Mimetika bestehende Bibliothek haben Wong et al. beschrieben (Schema 16).<sup>[152]</sup> Fucose, welche die drei zur Erkennung von Sialyl-Lewis-X durch E-Selectin erforderlichen Hydroxygruppen enthält, wurde als einzige Kohlenhydrateinheit beibehalten, während die drei anderen Zucker durch L-Threonin und seine Derivate ersetzt wurden. Das fucosyierte Threonin wurde über ein säureempfindliches *cis*-1,2-Diol als Schutz- und Ankergruppe an einem Carboxy-modifizierten Trägerharz immobilisiert. Nach dem Abspalten der Allylgruppe und der Derivatisierung des Säurerests als Ester oder Amid folgten ein konventioneller Peptidkupplungszyklus und die Abschlussreaktion (Schema 16). Die Bindungsaaffinitäten der deblockierten und gereinigten Verbindungen gegenüber E- und P-Selectinen waren nur mäßig hoch.

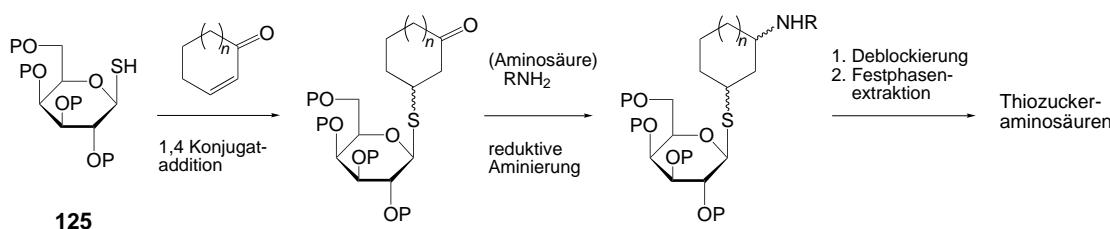
## 4.5. Synthese von Bibliotheken mit Glycosylaminosäuren, die nicht in O- und N-verknüpften Glycopeptiden enthalten sind

Unter den Mimetika natürlich vor-kommender Glycopeptide haben die S-Glycosylaminosäuren in den ver-gangenen Jahren beträchtliche Auf-merksamkeit erregt. Die treibende Kraft für die Synthese von S-Glycosi-den war die Herstellung von Glycomi-metika mit höherer Stabilität gegen-über chemischem und enzymatischem Abbau. Zudem ist die Synthese von S-Glycosiden weniger kompliziert als die Synthese von C-Glycosiden. Die erste kombinatorische Methode für S-Glycosaminosäurebibliotheken, die als Carbohybride bezeichnet wurden,

Schema 15. SPOT-Synthese einer Substanzbibliothek mit O- und N-verknüpften Glycopeptiden.<sup>[153]</sup>Schema 16. Synthese einer Bibliothek von Sialyl-Lewis-X-Mimetika (PEG = Polyethylenglykol, PS = Polystyrol).<sup>[152]</sup>

stammt von Hindsgaul et al. (Schema 17).<sup>[107]</sup> Durch Michael-Reaktion einer mit hydrophoben Resten derivatisierten 1-Thiogalactose **125** mit fünf Michael-Acceptoren entstehen die entsprechenden diastereomeren Addukte. Im zweiten Schritt werden die in den Michael-Addukten vorhandenen Ketogruppen mit sechs Carboxy-geschützten Aminosäuren reduktiv aminiert. Nach dem Abspalten der Schutzgruppen wurden so dreißig ( $5 \times 6$ ) Thiozuckeraminosäuren als Gemische von je vier Diastereomeren erhalten. Herausragend an

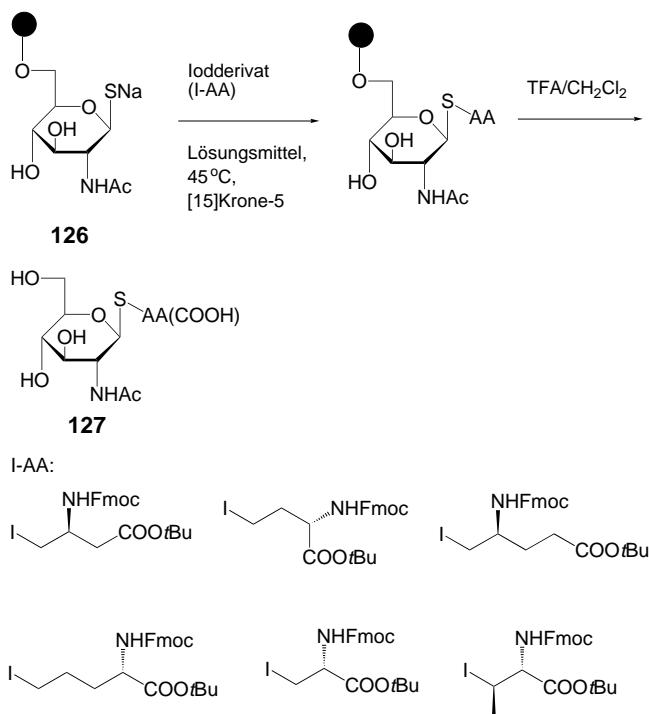
dieser Methode ist die Verwendung der Kohlenhydrat-Fettsäureester als hydrophobe Reste, die eine quantitative Adsorption der Reaktionsprodukte an einem Umkehrphasen-C18-Träger ermöglichte. Der Überschuss an organischen Reagentien und Nebenprodukte konnten so durch Waschen mit Methanol vollständig entfernt werden, während das gereinigte Endprodukt mit Hexan eluiert wurde. Eine Verbindung aus dieser Bibliothek erwies sich als kompetitiver Inhibitor der  $\beta$ -Galactosidase aus *E. coli* mit einer Inhibie-



Schema 17. Synthese einer Glycosidbibliothek mit Thiozuckeraminosäuren.<sup>[107]</sup> P = hydrophobe Reste.

rungskonstante von  $1.7 \mu\text{M}$ . Seither werden an fester Phase immobilisierte Thiolate zur Herstellung von Glycomimetika eingesetzt.<sup>[52, 155]</sup>

Hummel et al. haben die Synthese mehrerer ungeschützter S-Glycosaminosäurebausteine an der Festphase beschrieben (Schema 18).<sup>[52]</sup> Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist die Umsetzung des immobilisierten Natriumthiolats **126** mit iodierten Aminosäuren (I-AA) in Gegenwart von  $[15]\text{Krone-5}$  als Komplexierungsmittel. Die Ablösung vom Träger unter gleichzeitiger Abspaltung der Säureschutzgruppe lieferte die S-Glycosaminosäuren **127**, die nun als Bausteine in der kombinatorischen und der Festphasensynthese von S-Glycopeptiden eingesetzt werden können.

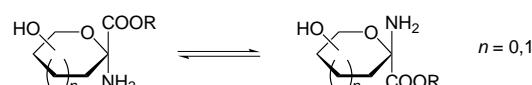


Schema 18. Synthese von S-Glycosaminosäure-Bausteinen an der Festphase (TFA = Trifluoracetyl, AA = Aminosäure).<sup>[52]</sup>

#### 4.6. Kombinatorische Methoden für Glycopeptide aus $\mathbf{A}_2$ -Glycosaminosäuren

Es gibt nur wenige Arbeiten über Substanzbibliotheken, die GAAs des Typs  $\mathbf{A}_2$  enthalten. Eine Schwierigkeit bei Zuckermimetika mit integrierter  $\alpha$ -Aminosäureeinheit am anomeren Zentrum ist ihre Tendenz, zwischen den beiden

Stereoisomeren zu äquilibrieren (Schema 19).<sup>[73, 74, 76, 82, 86]</sup> Die Acylierung des Amins verhindert im Allgemeinen dieses Gleichgewicht, und es können die reinen Stereoisomere erhalten werden.<sup>[82, 86]</sup> Stark basische Bedingungen hingegen führen zu epimerisierten Produkten.<sup>[74, 75, 86]</sup> Fleet et al. unter-

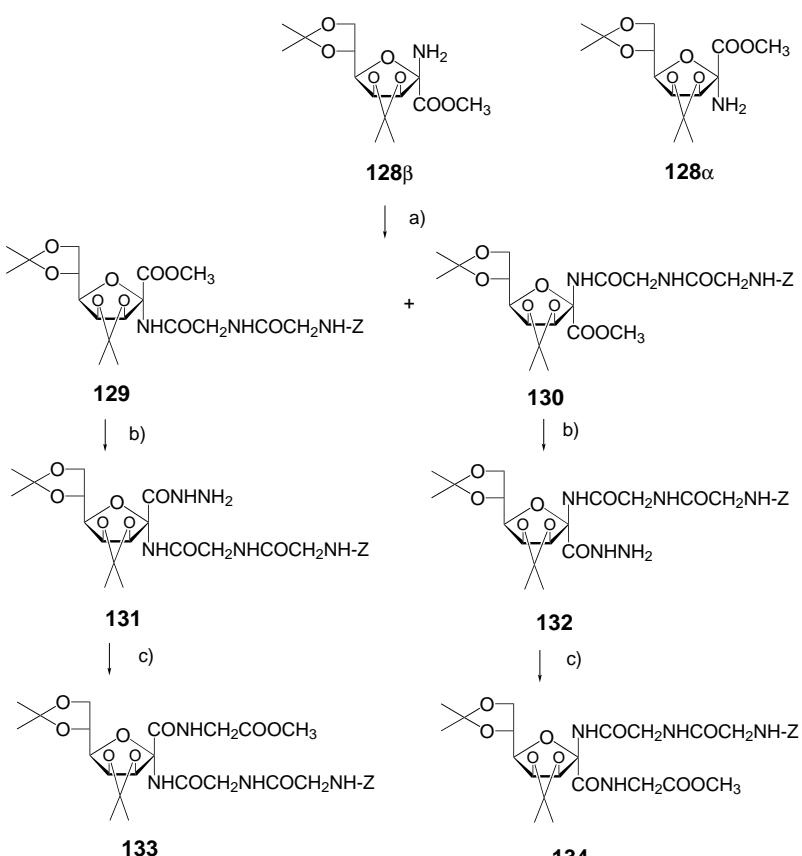


Schema 19. Äquilibrierung einer in das anomere Zentrum von Kohlenhydraten integrierten  $\alpha$ -Aminosäure.

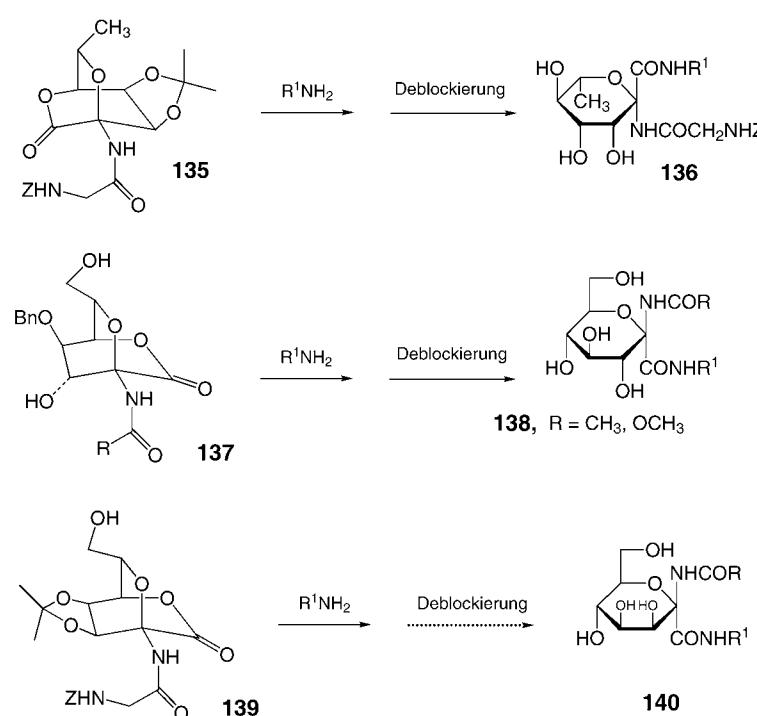
suchten den Einbau der von Mannofuranose abgeleiteten Aminoester **128α** und **128β** in Tri- und Tetrapeptide (Schema 20).<sup>[86]</sup> Die Kupplung von **128β** mit dem Benzoyloxycarbonyl-geschützten Gly-Gly-Dipeptid lieferte ein Gemisch der Tripeptide **129** und **130** im Verhältnis 5:1. Die Verlängerung des Tripeptids **129** am C-Terminus gelang durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat und nachfolgende Umwandlung zum Acylazid, das mit Glycinmethylester zum Tetrapeptid **133** reagierte. Analog wurde **130** zum epimeren Peptid **134** umgesetzt. Interessanterweise gab es nach der Acylierung des Aminoesters **128β** keinerlei Hinweise auf eine Epimerisierung am anomeren Zentrum bei einer der nachfolgenden Reaktionen. Die getrennte Umsetzung von **128α** und **128β** mit Phenylisocyanat lieferte dagegen konformativ reine Harnstoffe. Vermutlich verhindert die verglichen mit der Amidbildung höhere Geschwindigkeit der Harnstoffbildung die Äquilibrierung von **128α** und **128β**. Um Glycopeptide mit integrierten anomeren  $\alpha$ -Aminosäuren epimerenfrei zu synthetisieren, setzten Fleet et al. das bicyclische L-Rhamnolacton **135**,<sup>[156]</sup> das D-Glucolacton **137**<sup>[156]</sup> und das D-Mannolacton **139**<sup>[84]</sup> mit primären Aminen um und erhielten nach der Deblockierung die Tripeptide **136**, **138** bzw. **140** (Schema 21). Würde diese Methode als kombinatorisches Verfahren durchgeführt, könnten neue Glycopeptidmimetika entstehen.

#### 4.7. Kombinatorische Methoden für $\mathbf{A}_3$ - und $\mathbf{A}_4$ -Glycosaminosäuren

Da ihre Synthese schwierig ist, wurden verzweigte Glycosaminosäuren ( $\mathbf{A}_3$ -Typ) nur selten beschrieben und offenbar nur in kurze Peptidsequenzen eingebaut.<sup>[89]</sup> Die Verknüpfung einer Aminosäure mit einem Zuckergerüst über die Aminogruppe führt zu  $\mathbf{A}_4$ -GAAs. Es gibt zwar bisher noch keine Bibliotheken mit diesem Baustein, aber einige Synthesestrategien mit dem Potential für eine kombinatorische Anwen-



Schema 20. Einbau einer A<sub>2</sub>-GAA in kurze Peptide; a) Z-NHCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>COOH, DCC, HOBT; b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, MeOH; c) tBuONO, HCl; dann Cl<sup>-</sup>CH<sub>3</sub>COOCH<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N (DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol).



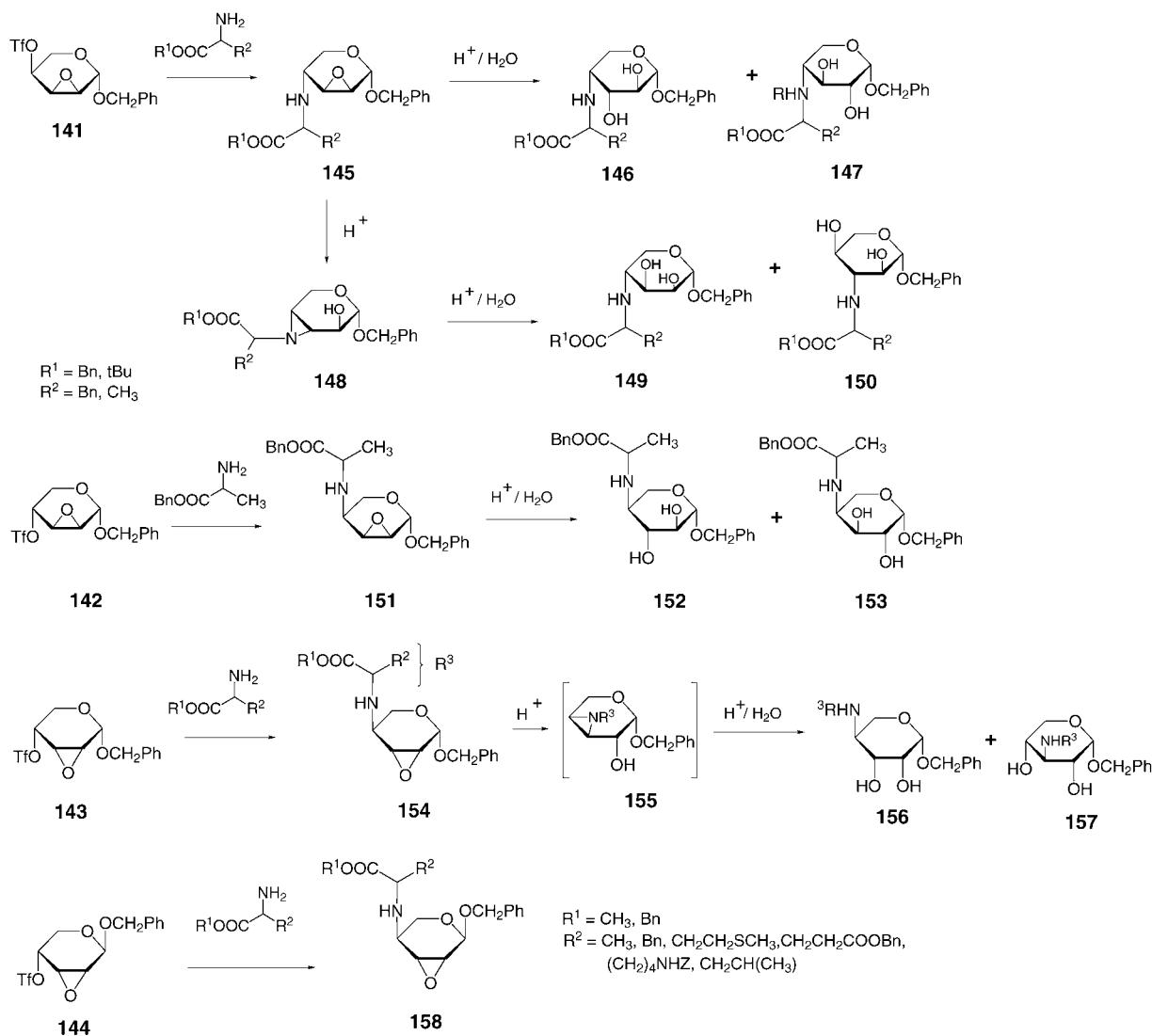
Schema 21. Lactonmethode zum Einbau einer A<sub>2</sub>-GAA in kurze Peptide (Z = Benzyl-oxykarbonyl).

dung sind beschrieben.<sup>[158–161]</sup> Von den möglichen A<sub>4</sub>-Strukturen sind das 4-Amino-4-desoxyzuckergerüst als potentielles Fungizid und Bakterizid<sup>[157]</sup> und das 2-Amino-2-desoxyzuckergerüst als gemeinsamer Baustein in Glykokonjugaten wie Peptidglycanen, Mucopolysacchariden, bakteriellen Lipopolysacchariden, Antigenen und Blutgruppensubstanzen besonders interessant.<sup>[158–161]</sup> Voelter et al.<sup>[158]</sup> untersuchten an den 2,3-Anhydro-4-O-triflylglycosiden 141–144 die Substitution der Triflatgruppe durch Aminoster als Synthesemethode für Zucker-Aminosäure-Konjugate (Schema 22). Mit dieser Strategie gelang es, eine Reihe von Aminosäurederivaten in das Zuckergerüst einzubauen. Die Umsetzung von 141 mit der freien Aminogruppe von Alanin, Phenylalanin oder 4-Aminobenzoësäure-*tert*-butylester lieferte die Epoxide 145. Durch anschließende säurekatalysierte Epoxidöffnung in wässriger Lösung wurden die Diole 146 und 147 erhalten. Einwirken von Kieselgel auf das Epoxid 145 führte quantitativ zum Aziridin 148, das durch saure Hydrolyse in die Diole 149 und 150 überführt wurde. Die analoge Umsetzung der Triflate 142, 143 und 144 mit Aminosäurederivaten lieferte die entsprechenden Zucker-Aminosäure-Konjugate 151, 154 und 158 in durchschnittlich 60 % Ausbeute. Durch Solvolyse des *trans*-Aminoepekoxids 154 entstanden die Diole 156 und 157 – vermutlich über die Aziridin-Zwischenstufe 155. Eine ähnliche Hydrolyse von 151 lieferte die GAA-Derivate 152 und 153 (Schema 22).

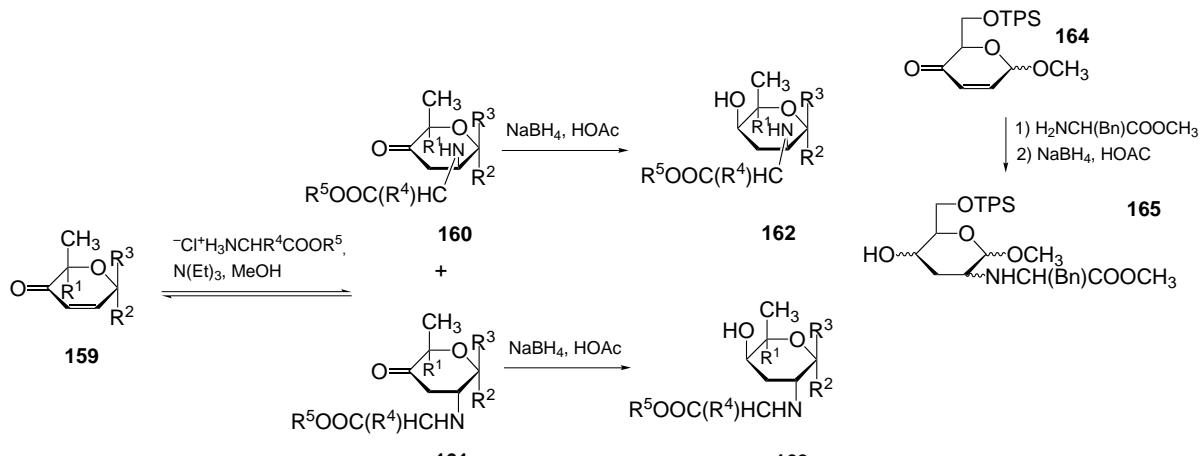
Eine Michael-Addition als Zugang zu 2-Amino-2,3-didesoxy-GAAs haben Georgiadis et al. beschrieben (Schema 23).<sup>[159–161]</sup> Die 2,3-Didesoxyhex-2-enopyranos-4-ulose 159 reagierte mit einer Reihe von Aminoestern zu den entsprechenden instabilen Michael-Addukten 160 und 161. Durch nachfolgende Reduktion der Ketogruppe entstanden die stabilen Aminosäurekonjugate 162 und 163. Auf ähnliche Weise wurde 165 aus 164 erhalten.

#### 4.8. Zugang zu Azazuckeräurebibliotheken

Unter den Azazuckeraminosäuren haben die Prolinderivate und die Pipcolinsäuren in den vergangenen Jahren beträchtliche Aufmerksamkeit erregt, weil sie in Peptiden Sekundärstrukturen induzieren können und potentielle Glycosidase-Inhibitoren sind. Von Fleet et al. stammt eine Lactonmethode, mit der Prolin und Pipcolinsäuren in Azazuckerbibliotheken eingebaut werden können (Schema 24).<sup>[101, 102, 104, 162]</sup> Umsetzen der Lactone 166, 168 und 170 mit primären Aminen und anschließende Deblockierung (falls erforderlich) lieferte die entsprechenden Hydroxyprolinederivate 167,<sup>[162]</sup> 169<sup>[162]</sup> und 171.<sup>[104]</sup> Auf ähnlichem



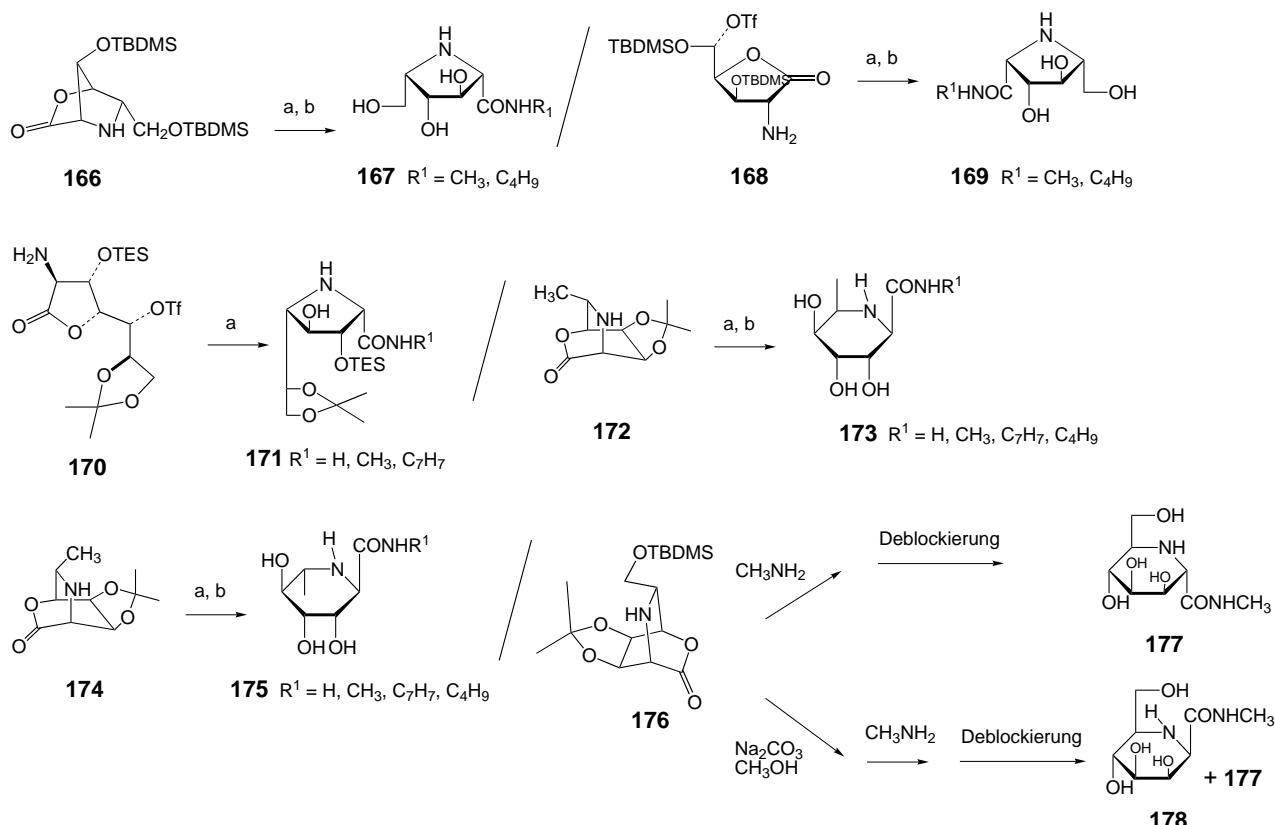
Schema 22. Synthese von **A<sub>4</sub>-GAAs** durch Substitution der Triflatgruppe (TfO) durch Aminosäuren (Bn = Benzyl).



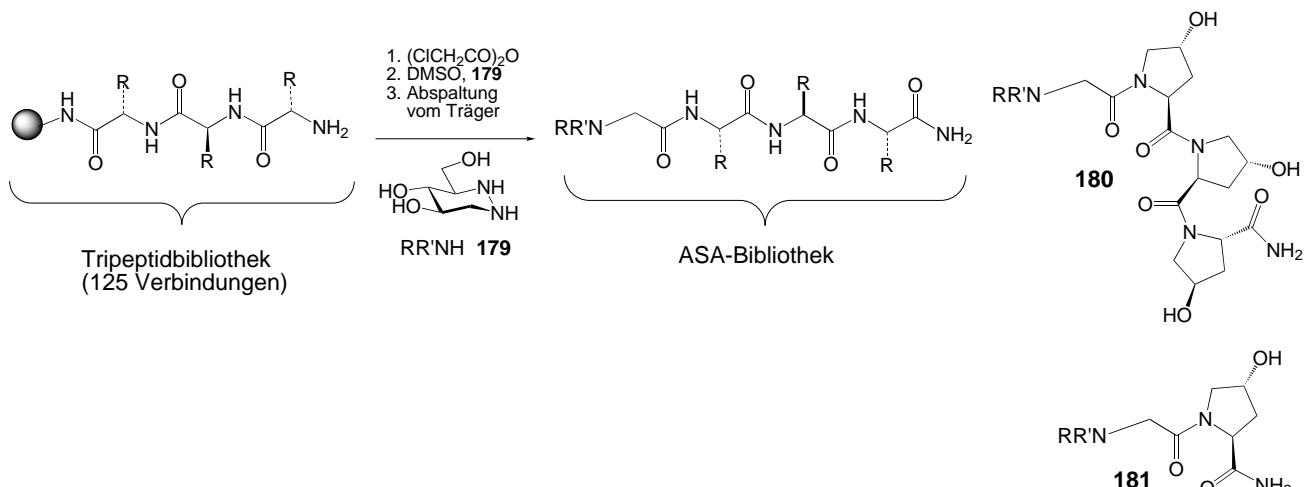
Schema 23. Synthese von **A<sub>4</sub>-GAAs** durch Michael-Addition (TPS = Triphenylsilyl). R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = OMe, H; R<sup>3</sup> = H, Me; R<sup>4</sup> = H, Me, Bn; R<sup>5</sup> = Me, Cl, CH<sub>2</sub>Cl

Weg waren die Pipocolinsäuren **173**,<sup>[102]</sup> **175**,<sup>[102]</sup> **177**<sup>[101]</sup> und **178**<sup>[101]</sup> aus den bicyclischen Lactonen **172**, **174** und **176** zugänglich (Schema 24). Interessanterweise sind die ASA-

Derivate **177** und **178** sehr wirksame kompetitive Inhibitoren der  $\beta$ -N-Acetylglucosaminidasen aus Rinderleber und menschlicher Placenta [101]



Schema 24. Lactonmethode zur Derivatisierung von  $\mathbf{A}_5$ -GAAs (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl). a)  $\mathbf{R}^1\mathbf{NH}_2$ , b) Deblockierung.



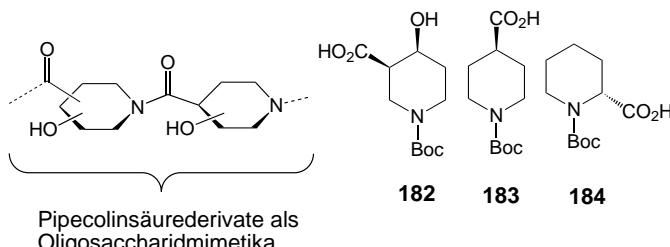
Schema 25. Synthese einer für Wechselwirkungen mit Glycosidasen entwickelten Azazuckersäure(ASA)-Bibliothek.<sup>[163, 164]</sup>

Bols et al. synthetisierten eine Bibliothek aus Azazucker-Glycosidase-Inhibitoren (Schema 25).<sup>[163, 164]</sup> Dazu wurde zunächst eine aus den L-Aminosäuren Threonin, Serin, 4-Hydroxyprolin, Phenylalanin und Alanin bestehende Tripeptidbibliothek an der Festphase (4-Methylbenzhydrylaminharz) mit der „Teilen-und-Mischen“(split and mix)-Methode hergestellt. Anschließend wurden die erhaltenen fünf Unterbibliotheken mit je 25 Peptiden im Reaktionsgefäß einzeln mit Chloressigsäureanhydrid behandelt. Danach erfolgte die Substitution mit dem Azazucker Azafagomin **179** und die Abspaltung vom Trägerharz. Die Dekonvolution der aktivs-

ten Unterbibliotheken ergab als wirksamen Inhibitor der  $\beta$ -Glucosidase aus Mandeln ( $K_i = 40 \mu\text{M}$ ) die Verbindung **180**, in der alle Peptidpositionen mit Hydroxyprolin besetzt sind. Dieses Derivat war 40-mal wirksamer als **181**, aber noch 60-mal weniger aktiv als das nicht modifizierte Azafagomin, was darauf hindeutet, dass der Triprolinrest zur Bindung beiträgt. Die meisten der Verbindungen dieser Bibliothek inhibierten zudem Glycogen-Phosphorylase.

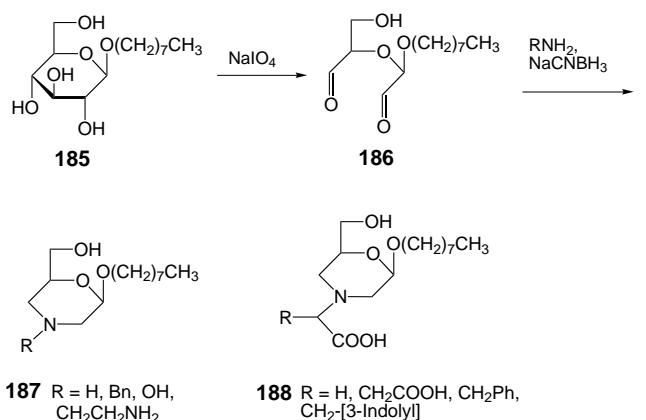
Eine kleine Amidebibliothek aus 27 Kohlenhydratmimetika auf der Basis von Piperidin wurde an der Festphase synthetisiert.<sup>[165]</sup> Die Teilen-und-Mischen-Synthese mit **182**, **183**

und **184** (Schema 26) lieferte 27 Trimere, deren Wirkung gegen  $\alpha$ -Glucosidase (Hefe),  $\beta$ -Glucosidase (Mandeln), Iso-maltose (Hefe),  $\alpha$ -Fucosidase (menschliche Placenta),  $\beta$ -Mannosidase (Schnecke) und  $\beta$ -Galactosidase (*E. coli*) geprüft wurde. Leider wurde keines dieser Enzyme durch Verbindungen dieser Bibliothek signifikant gehemmt.

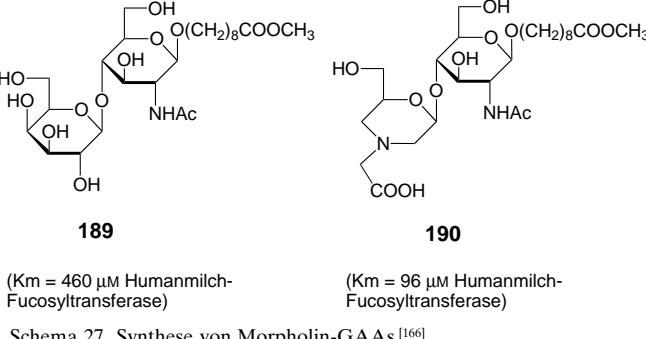


Schema 26. Synthese einer Amidbibliothek von Oligosaccharidmimetika mit Pipocolinsäure-Bausteinen.<sup>[165]</sup>

Hindsgaul et al. entwickelten einen kurzen Syntheseweg zu Morphinol-SAAAs (Schema 27).<sup>[166]</sup> Die Oxidation von **185** mit Periodat liefert **186**, das durch einfache Adsorption an Umkehrphasen-C18-Harzen leicht zu reinigen ist. Durch reduktive Aminierung von **186** mit einer Reihe von Aminen



Schema 27. Synthese von Morphinol-GAAs.<sup>[166]</sup>



(Benzylamin, Hydroxylamin, freie Aminosäuren) entstehen die Morphinoliderivate **187** und **188**. Die Reaktion wurde auch auf das *N*-Acetylglucosaminiderivat **189** angewendet, in dem nur die terminale Gal-Einheit vicinale Diole trägt. Durch Oxidation mit Periodat und nachfolgende reduktive Aminie-

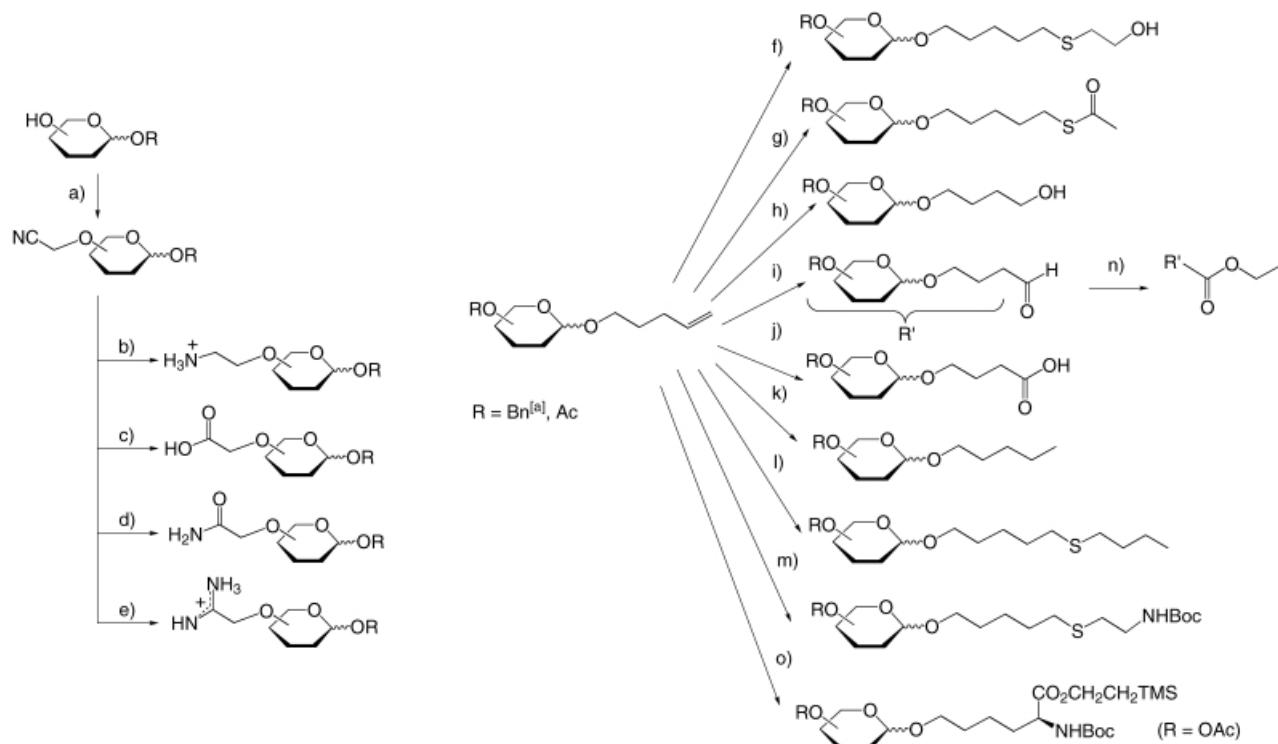
rungr mit Glycin entstand das 3’Azadisaccharidderivat **190**. Bemerkenswerterweise war dieses Disaccharidmimetikum für die Fucosyltransferase aus Humanmilch ein besseres Substrat als **189** (Schema 27).

## 5. Veränderungen an der Polyolgrundstruktur zur Steigerung der funktionellen Diversität der Glycosaminosäuren

Kohlenhydratgerüste sind zwar hochfunktionelle Synthesebausteine, ihre funktionelle Diversität ist aber auf primäre und sekundäre Hydroxygruppen beschränkt. Um die funktionelle Vielfalt der Zuckerstruktur zu erhöhen, benötigt man einfache und effiziente Derivatisierungsmethoden der Hydroxygruppe. Bisher beschäftigten sich die meisten der in diesem Aufsatz erwähnten Arbeiten mit der Überführung von Alkoholen in Ester, Ether, Carbamate und Carbonate. Außerdem diente die Aktivierung der Hydroxygruppe als aktiverter Ester dazu, Amine, Aminosäuren, Azide<sup>[167]</sup> und Thiole<sup>[155]</sup> durch nucleophile Substitution in das Zuckergerüst einzubauen. Der nucleophile Austausch von aktivierte primären Hydroxygruppen verläuft normalerweise leicht, während sekundäre Hydroxygruppen drastischere Reaktionsbedingungen erfordern und daher zu Nebenreaktionen neigen. Als effiziente Ausgangsstoffe für Azid- oder Cyanidnukleophile wurden hypervalente Silicatzwischenstufen verwendet, die mit primären und sekundären Alkylhalogeniden und -sulfonaten rasch unter Substitution durch Azid reagieren.<sup>[94]</sup> Zusätzliche Diversität lässt sich aber auch durch funktionalisierte Bindeglieder einführen.<sup>[168, 169]</sup> Hindsgaul und Malet<sup>[168]</sup> derivatisierten Mono- und Disaccharide mit der O-Cyanmethylgruppe, die eine vielseitige Vorstufe für eine Reihe funktioneller Gruppen ist, darunter Carbonsäuren, Amine, Amide und Amidine (Schema 28). O-Pentenylglycoside können unter milden Bedingungen ebenfalls leicht in neue Verbindungen überführt werden (Schema 28).<sup>[169, 172]</sup> Ähnliche Umsetzungen können auch mit den O-Allylthern von Zuckern durchgeführt werden.<sup>[170, 171]</sup>

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

GAAs sind vielseitige Bausteine in der kombinatorischen Synthese (für Beispiele siehe Tabelle 1 und die dort enthaltenen Hinweise auf die Tabellen in den Hintergrundinformationen). Durch Derivatisierung und Oligomerisierung der Aminosäureeinheit wurden einfache Glycomimetikabibliotheken hergestellt. Die biologische Untersuchung dieser Verbindungen führte zur Entdeckung wirksamer Inhibitoren der Kohlenhydrat-Protein-Bindung. GAAs sind aber nicht nur den Zuckern ähnlich, sondern auch potentielle Peptidmimetika. SAA-Derivate wurden als Dipeptidisostere in kurze Peptidsequenzen eingebaut, deren biologische Wirkung nachgewiesen wurde. Schließlich können die umfangreiche Stereochemie und der hohe Funktionalisierungsgrad von GAAs dazu führen, sie als Gerüste für den Einbau von pharmakophoren Gruppen zu nutzen. Durch kombinatorische Derivatisierung der Polyoleinheit von GAAs als Ester, Ether,



Schema 28. Über Ether- oder Glycosidverknüpfungen am Kohlenhydratgrundgerüst kann die funktionelle Diversität des Polygerüsts vergrößert werden.<sup>[168, 169, 172]</sup> a) NaH, BrCH<sub>2</sub>CN, CH<sub>3</sub>CN; b) BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S, THF, Rückfluss; c) NaOH, MeOH, Rückfluss; d) NaOMe/MeOH, 12 h, RT, dann NaHCO<sub>3</sub>; e) NaOMe/MeOH, 12 h, RT, dann NH<sub>4</sub>Cl; f) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, AIBN, Dioxan, Δ; g) CH<sub>3</sub>COSH, AIBN, Dioxan, Δ; h) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S oder NaBH<sub>4</sub>; i) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S; j) RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (2:2:3); k) H<sub>2</sub>, Wilkinson-Katalysator, EtOAc; l) CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, AIBN, Dioxan, Δ; m) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc, AIBN, Dioxan, Δ; n) NaH, (EtO)<sub>3</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COOEt, THF, 0 °C; o) 1. O<sub>3</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pyridin, Me<sub>2</sub>S; 2. Tetramethylguanidin, THF, -78 °C → RT, P(OMe)<sub>2</sub>(O)CH(NHBoc)CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS; 3. (S,S)-Et-DuPHOS-Rh<sup>+</sup>, THF, RT, H<sub>2</sub> (50 psi); [a] nicht für o) (AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril).

Carbonate oder Carbamate durch Verwendung orthogonaler Schutzgruppen<sup>[141, 142]</sup> können Verbindungen mit neuen pharmakologischen Eigenschaften entstehen. Die tragende Bedeutung von Peptiden und Kohlenhydraten bei vielen Erkrankungen<sup>[31]</sup> und als Bausteine für Biopolymere macht GAs zu viel versprechenden Verbindungen für die Wirkstoff-Forschung und die Materialwissenschaften.

Diese Arbeit wurde von der Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) gefördert. Der Autor dankt Prof. O. Hindsgaul für die stetige Unterstützung und kritische Diskussionen.

Eingegangen am 22. März 2001 [A460]  
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] J. P. McDevitt, Jr., P. T. Lansbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818.  
 [2] L. A. Thompson, J. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555.  
 [3] G. Baschang, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6331, zit. Lit.  
 [4] J. B. Weiss, C. J. Lote, H. Bobinski, *Nature (London) New Biol.* **1971**, *234*, 25.  
 [5] C. J. Lote, J. B. Weiss, *FEBS Lett.* **1971**, *16*, 81.  
 [6] a) J. Hofsteenge, D. R. Müller, T. Beer, A. Löffler, W. J. Richter, J. F. G. Vliegenhart, *Biochemistry* **1994**, *33*, 13524; b) T. Beer, J. F. G. Vliegenhart, A. Löffler, J. Hofsteenge, *Biochemistry* **1995**, *34*, 11785; c) A. Löffler, M.-A. Doucey, A. M. Jansson, D. R. Müller, T. Beer, D. Hess, M. Meldal, W. J. Richter, J. F. G. Vliegenhart, J. Hofsteenge, *Biochem.* **1996**, *35*, 12005; d) J. Kreig, S. Hartmann, A. Vicentini, W. Gläsner, D. Hess, J. Hofsteenge, *Mol. Biol. Cell* **1998**, *9*, 301;

e) J. F. G. Vliegenhart, F. Casset, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, *8*, 565; f) M.-A. Doucey, D. Hess, M. J. J. Blommers, J. Hofsteenge, *Glycobiology* **1999**, *9*, 435.

- [7] a) S. Manabe, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9754; b) T. Nishikawa, M. Ishikawa, M. Isobe, *Synlett* **1999**, 123; c) S. Manabe, Y. Ito, T. Ogawa, *Chem. Lett.* **1998**, 919.  
 [8] K. Isono, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1711, zit. Lit.  
 [9] H. Maehr, R. G. Pitcher, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 830.  
 [10] M. Nakajima, K. Ito, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindou, T. Hinma, M. Tohjigamori, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293.  
 [11] S. Shinagawa, F. Kasahara, Y. Wada, S. Harada, M. Arai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3465.  
 [12] a) Y. Takeuchi, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5363; b) B. Bellier, S. DaNascimento, H. Meudal, E. Gincel, B. P. Roques, C. Garbay, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1419.  
 [13] a) M. Yamashita, Y. Kawai, I. Uchida, T. Komori, M. Koshaka, H. Imanaka, K. Sakane, H. Setoi, T. Teraji, *J. Antibiot.* **1983**, *37*, 1284; b) M. Yamashita, Y. Kawai, I. Uchida, T. Komori, M. Koshaka, H. Imanaka, K. Sakane, H. Setoi, T. Teraji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4689.  
 [14] T. Goto, Y. Toya, Y. Ohgi, T. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1271.  
 [15] H. Seto, M. Koyama, H. Ogino, T. Tsuruoka, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1805.  
 [16] J. J. Fox, Y. Kuwada, K. A. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6029.  
 [17] S. Takeuchi, K. Hirayama, K. Ueda, H. Sakai, H. Yonehara, *J. Antibiot. Ser. A* **1958**, 1.  
 [18] A. Takahashi, D. Ikeda, H. Naganawa, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1041.  
 [19] a) K. Sakata, T. Sakurai, S. Samura, *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 2033; b) K. Sakata, T. Sakurai, S. Samura, *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1993.

- [20] J. P. Walther, D. H. Williams, E. Selva, P. Ferrari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2103.
- [21] E. Graf von Roedern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10156.
- [22] E. Graf von Roedern, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 687.
- [23] T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. V. Diwan, R. Nagaraj, S. R. B. Jampani, A. C. Kunwar, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12962.
- [24] E. Lohof, E. Planker, C. Mang, F. Burkhardt, M. A. Dechantsreiter, R. Haubner, H.-J. Wester, M. Schwaiger, G. Hölzemann, S. L. Goodman, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2761.
- [25] D.-M. Lu, J.-M. Min, L.-H. Zhang, *Carbohydr. Res.* **1999**, *317*, 193.
- [26] M. J. Robins, B. Doboszewski, V. A. Timoshuk, M. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2939.
- [27] M. A. Peterson, B. L. Nilsson, S. Sarker, B. Doboszewski, W. Zhang, M. J. Robins, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8183.
- [28] R. A. Goodnow, Jr., A.-R. Richou, S. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3195.
- [29] R. A. Goodnow, Jr., S. Tam, D. L. Pruess, W. W. McComas, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3199.
- [30] R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.
- [31] Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in Medizin und Biologie siehe:  
a) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97; b) Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 322; c) „Carbohydrates in Medicine“: J. C. McAuliffe, O. Hindsgaul in *Molecular and Cellular Glycobiology, Frontiers in Molecular Biology*, Vol. 10 (Hrsg.: M. Fukuda, O. Hindsgaul), Oxford University Press, Oxford, **2000**, S. 249–285.
- [32] F. C. Grochée, M. J. Gramer, D. C. Andersen, J. B. Bahr, J. R. Rasmussen in *Frontier in Bioprocessing II* (Hrsg.: C. P. Todd, S. K. Sikdar, M. Bier), American Chemical Society, Washington, **1992**, S. 199.
- [33] J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Rush, M. J. Ruwart, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3140.
- [34] S. Mehta, M. Meldal, J. O. Duus, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, *1445*, zit. Lit.
- [35] a) H. Lis, N. Sharon, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *218*, 1; b) S. Hase, H. Nishimura, S. Kawabata, S. Iwanaga, T. Kenaka, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 1858; c) K. Bock, J. Schuster-Kolbe, E. Altman, G. Allmaier, B. Stahl, R. Christian, U. B. Sletyr, P. Messner, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 7137.
- [36] Übersicht: L. A. Marcaurelle, C. R. Bertozzi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1384.
- [37] C. R. Bertozzi, D. G. Cook, W. R. Kobertz, F. Gonzalez-Sxarano, M. D. Bednarski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10639.
- [38] D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1998**, 955.
- [39] A. D. Campbell, D. E. Paterson, T. M. Raynham, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 1599.
- [40] R. N. Ben, A. Orellana, P. Ayra, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4817.
- [41] B. J. Dorgan, F. W. Jackson, *Synlett* **1996**, 859.
- [42] A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2827.
- [43] A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *Chem. Commun.* **1998**, 1741.
- [44] C. R. Bertozzi, P. D. Hoeprich, Jr., M. D. Bednarski, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6092.
- [45] T. Fuchs, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1998**, 753.
- [46] S. D. Debenham, J. S. Debenham, M. J. Burk, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9897.
- [47] U. Tedebar, M. Meldal, L. Panza, K. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1815.
- [48] L. Käsebeck, H. Kessler, *Liebigs Ann.* **1997**, *1*, 165.
- [49] M. Gerz, H. Matter, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 269.
- [50] a) M. Elofsson, B. Walse, J. Kihlberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7613; b) M. L. P. Monsigney, D. Delay, M. Vaculik, *Carbohydr. Res.* **1977**, *59*, 589.
- [51] K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155.
- [52] L. Jobron, G. Hummel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2265.
- [53] M. Hoffmann, F. Burkhardt, G. Hessler, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1519.
- [54] O. Frey, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2026.
- [55] U. K. Saha, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3635.
- [56] A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 933.
- [57] F. Burkhardt, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1240; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1191.
- [58] L. Lay, M. Meldal, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *Chem. Commun.* **1997**, 1469.
- [59] A. Dondoni, G. Mariotti, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3483.
- [60] a) L. A. Marcaurelle, C. R. Bertozzi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7279; b) R. M. Werner, O. Shokek, J. T. Davis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8243.
- [61] a) U. Saha, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7697; b) J. M. Kim, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3487; c) J. M. Kim, R. Roy, *Carbohydr. Res.* **1997**, *298*, 173.
- [62] a) N. J. Davis, S. L. Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6793; b) S. Y. C. Wong, G. Guile, R. Dwek, G. Arsequell, *Biochem. J.* **1994**, *300*, 843; c) M. Bengtsson, J. Broddefalk, J. Dahmen, K. Henriksson, J. Kihlberg, H. Lohn, B. R. Srinivasa, K. Stenvall, *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*, 223.
- [63] S. P. Vincent, A. Schleyer, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4440.
- [64] T. Lowary, M. Meldal, A. Helmboldt, A. Vasella, K. Bock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9657.
- [65] A. J. Pearce, S. Ramaya, S. N. Thorn, G. B. Bloomberg, D. S. Walter, T. Gallagher, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5453.
- [66] „Alfred Benzon Symp 36 Complex Carbohydrates in Drug Research. Structural and Functional Aspects“: M. Meldal, I. Christiansen-Brams, M. K. Christensen, S. Mouritsen in *Synthesis and biological application of glycosylated peptide templates* (Hrsg.: K. Bock, H. Clausen), Munksgaard, Copenhagen **1994**, S. 134–153.
- [67] L. A. Marcaurelle, E. C. Rodriguez, C. R. Bertozzi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8417.
- [68] a) A. H. Andreotti, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3352; b) R. Liang, A. H. Andreotti, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10395; c) N. J. Maeji, Y. Inoue, R. Chujo, *Biopolymers* **1987**, *26*, 1753; d) B. O'Connor, B. Imperiale, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 427.
- [69] H. Haruyama, T. Takayama, T. Kinoshita, M. Kondo, M. Nakajima, T. Haneishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1637.
- [70] A. Dondoni, M.-C. Scherrmann, A. Marra, J.-C. Delephine, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7517.
- [71] S. Mio, H. Sano, M. Shindou, T. Honma, S. Sugai, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1105.
- [72] S. Mio, M. Ueda, M. Hamura, J. Kitagawa, S. Sugai, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2145.
- [73] J. W. Burton, J. C. Son, A. J. Fairbanks, S. S. Choi, H. Taylor, D. J. Watkin, B. G. Winchester, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6119.
- [74] T. W. Brandstetter, Y.-H. Kim, J. C. Son, H. M. Taylor, P. M. de Q. Lilley, D. J. Watkin, L. N. Johnson, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2149.
- [75] T. W. Brandstetter, C. de la Fuente, Y.-H. Kim, L. N. Johnson, S. Crook, P. M. de Q. Lilley, D. J. Watkin, K. E. Tsitanou, S. E. Zographos, E. D. Chrysina, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10721.
- [76] J. C. Estevez, M. D. Smith, A. L. Lane, S. Crook, D. J. Watkin, G. S. Besra, P. J. Brennan, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 387.
- [77] H. Sano, S. Mio, J. Kitagawa, M. Shindou, T. Honma, S. Sugai, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12563.
- [78] C. J. F. Bichard, E. P. Mitchell, M. R. Wormald, K. A. Watson, L. N. Johnson, A. E. Zographos, D. D. Koura, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145.
- [79] a) L. Somasak, V. Nagy, T. Docsa, B. Toth, P. Gergely, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 405; b) E. Osz, L. Somasak, L. Szilagyi, L. Kovacs, T. Docsa, B. Toth, P. Gergely, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1385.
- [80] T. M. Krüller, K. A. Watson, M. Gregoriou, L. N. Johnson, S. Crook, D. J. Watkin, R. C. Griffiths, R. J. Nash, K. E. Tsitanou, S. E. Zographos, G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8291.
- [81] J. L. Martin, K. Veluraja, L. N. Johnson, G. W. L. Fleet, N. G. Ramsden, I. Bruce, M. G. Orcahrd, N. G. Oikonomakos, A. C. Papageorgiou, D. D. Leonidas, H. S. Tsitoura, *Biochemistry* **1991**, *30*, 10101.

- [82] T. W. Brandstetter, M. R. Wormald, R. A. Dwek, T. D. Butters, F. M. Platt, K. E. Tsitanou, S. E. Zographos, N. G. Oikonomakos, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 157.
- [83] J. C. Estevez, M. D. Smith, M. R. Wormald, G. S. Besra, P. J. Brennan, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 391.
- [84] J. C. Estevez, D. D. Long, M. R. Wormald, R. A. Dwek, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8287.
- [85] J. C. Estevez, H. Ardon, M. R. Wormald, D. Brown, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8889.
- [86] J. C. Estevez, R. J. Estevez, H. Ardon, M. R. Wormald, D. Brown, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8885.
- [87] H. Ohrui, H. Kuzuhara, S. Emoto, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4267.
- [88] T. Neka, T. Hashizume, M. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 95.
- [89] P. Coutrot, C. Grison, F. Coutrot, *Synlett* **1998**, 393.
- [90] A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1134.
- [91] a) P. Garner, J. M. Park, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5065; b) C. M. Evina, G. Guillerm, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 163; c) P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3772.
- [92] G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6523.
- [93] M. E. Hadrami, J.-P. Lavergne, P. H. Viallefond, A. Chiaroni, C. Riche, A. Hasnaoui, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 157.
- [94] S. Czernecki, A. Dieulesaint, J.-M. Valery, *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 469.
- [95] A. Rosenthal, C. M. Richards, *Carbohydr. Res.* **1973**, *31*, 331.
- [96] A. Rosenthal, K. Shudo, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4391.
- [97] A. Rosenthal, C. M. Richards, K. Shudo, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 353.
- [98] P. Sears, C.-H. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1161, zit. Lit.
- [99] I. C. Dibello, P. Dorling, L. Fellows, B. Winchester, *FEBS Lett.* **1984**, *176*, 61.
- [100] Y. Nishimura, E. Shitara, H. Adachi, M. Toyoshima, M. Nakajima, Y. Okami, T. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2.
- [101] J. P. Shilcock, R. J. Nash, J. D. Lloyd, A. L. Winters, N. Asano, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3505.
- [102] J. P. Shilcock, J. R. Wheatley, R. J. Nash, A. A. Watson, R. C. Griffiths, T. D. Butters, M. Müller, D. J. Watkin, D. A. Winkler, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2735.
- [103] a) Y. J. Kim, M. Ichikawa, Y. Ichikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5829; b) B. Müller, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3021; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2893.
- [104] R. E. Lee, M. D. Smith, L. Pickering, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8689.
- [105] a) H. Umezawa, T. Aoyagi, T. Komiyama, H. Morishima, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 963; b) Y. Nishimura, T. Kudo, S. Kondo, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 963; c) Y. Nishimura, W. Wang, S. Kondo, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7249.
- [106] T. Fuchs, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2000**, 259.
- [107] U. J. Nilsson, E. J.-L. Fournier, O. Hindsgaul, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1563.
- [108] a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168; b) I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 826; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810.
- [109] a) E. F. Fuchs, J. Lehmann, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2254; b) E. F. Fuchs, J. Lehmann, *J. Carbohydr. Res.* **1975**, *45*, 135.
- [110] E. F. Fuchs, J. Lehmann, *J. Carbohydr. Res.* **1975**, *49*, 267.
- [111] K. C. Nicolaou, H. Flörke, M. G. Egan, T. Barth, V. A. Estevez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1775.
- [112] Y. Suhara, M. Ichikawa, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2549.
- [113] Y. Suhara, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1575.
- [114] S. Sabesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 3127.
- [115] C. M. Timmers, J. J. Turner, C. M. Ward, G. A. van der Marel, M. L. C. E. Kouwijzer, P. D. J. Grootenhuis, J. H. van Boom, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 920.
- [116] M. D. Smith, D. D. Long, A. Martin, D. D. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2191.
- [117] D. D. Long, N. L. Hungerford, M. D. Smith, D. E. A. Brittain, D. G. Marquess, T. S. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2195.
- [118] J. Gervay, T. M. Flaherty, C. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1493.
- [119] L. Szabo, B. L. Smith, K. D. McReynolds, A. L. Parrill, E. R. Morris, J. Gervay, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1074.
- [120] T. D. W. Claridge, D. D. Long, N. L. Hungerford, R. T. Aplin, M. D. Smith, D. G. Marquess, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2199.
- [121] M. D. Smith, T. D. W. Claridge, G. E. Tranter, M. S. P. Sansom, G. W. J. Fleet, *Chem. Commun.* **1998**, 2041.
- [122] D. D. Long, M. M. Smith, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9293.
- [123] D. E. A. Brittain, M. P. Watterson, T. D. W. Claridge, M. S. Smith, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3655.
- [124] N. L. Hungerford, T. D. W. Claridge, M. P. Watterson, R. T. Aplin, A. Moreno, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3666.
- [125] D. D. Long, R. J. E. Setz, R. J. Nash, D. D. Marquess, J. D. Lloyd, A. L. Winters, N. Asano, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 901.
- [126] T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. Srinivasu, M. G. Chary, P. V. Diwan, R. Nagaraj, A. R. Sankar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8167.
- [127] J. Yoshimura, H. Ando, T. Sato, S. Tsuchida, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2511.
- [128] C. Müller, E. Kitas, H. P. Wessel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2425.
- [129] H. P. Wessel, C. M. Mitchell, C. M. Loboto, G. Schmid, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2920; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *32*, 2712.
- [130] S.-I. Nishimura, N. Shinnosuke, Y. Kuriko, *Chem. Commun.* **1998**, 617.
- [131] M. J. Robins, B. Doboszewski, V. A. Timoshchuk, M. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2939.
- [132] M. J. Robins, S. Sarker, M. Xie, W. Zhang, M. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3921.
- [133] K. C. Nicolaou, J. L. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751.
- [134] a) R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy, P. G. Spoors, W. C. Shakespeare, P. A. Sprengeler, P. Hamley, A. B. Smith III, T. Reisine, K. Raynor, L. Maechler, C. Donaldson, W. Vale, R. M. Freidinger, M. R. Cascieri, C. D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550; b) R. Hirschmann, J. Hynes, Jr., M. A. Cichy-Knight, R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, P. G. Spoors, W. C. Shakespeare, S. Pietranico-Cole, J. Barbosa, J. Liu, W. Yao, S. Rohrer, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1382.
- [135] A. B. Smith III, S. Sasho, B. A. Barwis, P. Sprengeler, J. Barbosa, R. Hirschmann, B. S. Cooperman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3133.
- [136] P. S. Ramamoorthy, J. Gervay, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7801.
- [137] Y. Suhara, M. Izumi, M. Ichikawa, M. B. Penno, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7167.
- [138] B. Drouillard, B. Kellam, G. Dekany, M. S. Starr, I. Toth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2247.
- [139] H. S. Overkleft, S. H. L. Verhelst, E. Pieterman, N. J. Meeuwe noord, M. Overhand, L. H. Cohen, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4103.
- [140] R. M. van Well, H. S. Overkleft, M. Overhand, E. V. Carstenen, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9331.
- [141] C.-H. Wong, X.-S. Ye, Z. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7137.
- [142] a) T. Wunberg, C. Kallus, T. Opaz, S. Henke, W. Schmidt, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2503; b) C. Kallus, T. Opaz, W. Wunberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7783.
- [143] T. Q. Dinh, C. D. Smith, X. Du, R. W. Armstrong, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 981.
- [144] B. Streicher, B. Wünsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 115.
- [145] M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chan, A. Vaughan, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2802.
- [146] M. Ghosh, R. R. Dulina, R. Kakarla, M. J. Sofia, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8387.

- [147] M. J. Sofia, N. Allanson, N. T. Hatzenbuhler, R. Jain, R. Kakarla, N. Kogan, R. Liang, D. Liu, D. J. Silva, H. Wang, D. Gange, J. Anderson, A. Chen, F. Chi, R. Dulina, B. Huang, M. Kaman, C. Wang, E. Baizman, A. Branstrom, N. Bristol, R. Goldman, K. Han, C. Longley, S. Midha, H. R. Axelrod, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3193.
- [148] Übersichten zu Glycopeptid- und Glycokonjugatbibliotheken: a) A. Barkley, P. Arya, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 555; b) P. M. St. Hilaire, M. Meldal, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1162; c) M. J. Sofia, *Mol. Diversity* **1998**, *3*, 75.
- [149] P. M. St. Hilaire, T. L. Lowary, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13312.
- [150] M. K. Christensen, M. Meldal, K. Bock, H. Cordes, S. Mouritzen, H. Elsner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1299.
- [151] C.-C. Lin, M. Shimazaki, M.-P. Heck, S. Aoki, R. Wang, T. Kimura, H. Ritzen, S. Takayama, S.-H. Wu, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826.
- [152] T. F. J. Lampe, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1707.
- [153] L. Jobron, G. Hummel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1621.
- [154] S. R. Youngquist, G. Fuentes, M. Lacey, T. Keough, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3900.
- [155] G. Hummel, O. Hindsgaul, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1782.
- [156] G. W. J. Fleet, J. C. Estevez, M. D. Smith, Y. Blerot, C. de la Fuente, T. M. Krüller, G. S. Besra, P. J. Brennan, R. J. Nash, L. N. Johnson, N. G. Oikonomakos, W. Stalmans, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 279.
- [157] a) R. Laliberte, G. Medawar, Y. Lefebvre, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1084; b) M. P. Georgiadis, E. A. Couladouros, A. K. Delitheos, *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 1126.
- [158] a) W. Kowollik, G. Janairo, W. Voelter, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3943; b) A. Malik, W. Kowollik, P. Scheer, N. Afza, W. Voelter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1229; c) W. Kowollik, G. Janairo, W. Voelter, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *53*, 427; d) W. Kowollik, A. Malik, N. Afza, W. Voelter, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3325.
- [159] E. A. Couladouros, C. D. Apostolopoulos, M. P. Georgiadis, *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 399.
- [160] C. D. Apostolopoulos, E. A. Couladouros, M. P. Georgiadis, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 781.
- [161] V. Constantinou-Kokotou, E. A. Couladouros, M. P. Georgiadis, G. Kokotos, M. T. Georgiadis, *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 163.
- [162] D. D. Long, S. M. Frederiksen, D. G. Marquess, A. L. Lane, D. J. Watkin, D. A. Winkler, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6091.
- [163] A. Lohse, K. B. Jensen, K. Lundgren, M. Bols, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1965.
- [164] A. Lohse, K. B. Jensen, M. Bols, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3033.
- [165] E. Brygesen, J. Nielsen, M. Willert, M. Bols, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5697.
- [166] M. Du, O. Hindsgaul, *Synlett* **1997**, 395.
- [167] E. D. Soli, A. S. Manoso, M. C. Patterson, P. DeShong, D. A. Favor, R. Hirschmann, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171.
- [168] a) C. Malet, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 51; b) C. Malet, O. Hindsgaul, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4649.
- [169] T. Buskas, E. Söderberg, P. Konradsson, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 958.
- [170] C. Kieburg, M. Dubber, T. K. Lindhorst, *Synlett* **1997**, 1447.
- [171] M. Dubber, T. K. Lindhorst, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5275.
- [172] J. R. Allen, C. R. Harris, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1890.
- [173] S. Hanessian, P.-P. Lu, J.-Y Sanceau, P. Chemla, K. Gohda, R. Fonner-Pfister, L. Prade, S. W. Cowan-Jacob, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3160.
- [174] M. Fujii, K. Yamamoto, J. Hidaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 417.