

# Vom Kohlenhydrat induzierte Peptidkonformation in Glycopeptiden aus der Erkennungsregion von LI-Cadherin\*\*

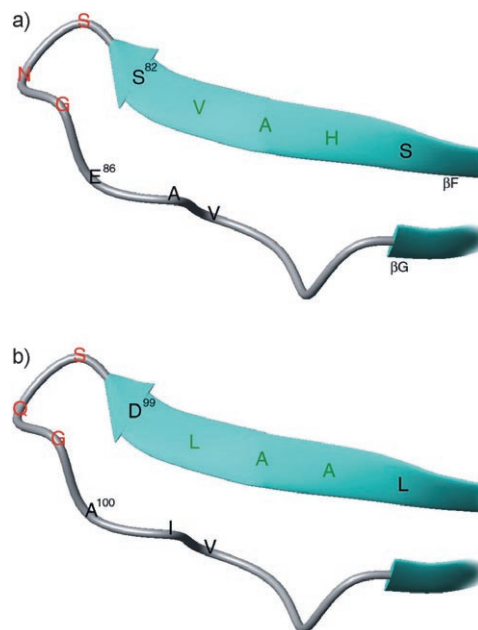
Axel Kuhn und Horst Kunz\*

Professor Dieter Hoppe zum 65. Geburtstag gewidmet

Glycoproteine der äußeren Zellmembranen sind als Komponenten der Glycocalix an fundamentalen Erkennungsprozessen beteiligt.<sup>[1]</sup> Unter ihnen tragen die Cadherine entscheidend zur Zelladhäsion und Gewebebildung bei. Das epitheliale E-Cadherin mit fünf extrazellulären Wiederholungsdomänen<sup>[2]</sup> spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Zelldifferenzierung.<sup>[3]</sup> Es wirkt homophil und homotypisch. Die Erkennungsregion wurde durch Röntgenstrukturanalyse und multidimensionale Kernresonanzspektroskopie in der N-terminalen Domäne als Teilstruktur, bestehend aus den drei antiparallelen Faltblättern  $\beta$ C,  $\beta$ F und  $\beta$ G um das zentrale Erkennungsmotiv His-Ala-Val, identifiziert (Abbildung 1 a).<sup>[4,5]</sup>

Glycopeptidsequenzen aus der homophilen Erkennungsregion von E-Cadherin induzierten in transformierten, aber E-Cadherin exprimierenden Keratinocyten Differenzierung.<sup>[6]</sup> Der Effekt erwies sich als konformationsabhängig und trat nur auf, wenn durch das Kohlenhydrat eine Turn-Konformation im Peptid begünstigt wurde (Abbildung 1 a). Über die Struktur des in Leber und Darm der Ratte gefundenen LI-Cadherins<sup>[7]</sup> ist außer der Aminosäuresequenz wenig bekannt. LI-Cadherin vermittelt die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Zelladhäsion<sup>[8]</sup> und ist an Darmentwicklung und Differenzierungsvorgängen beteiligt.<sup>[9]</sup> In der N-terminalen Domäne wurde das Erkennungsmotiv Ala-Ala-Leu gefunden.<sup>[7]</sup> Ein Sequenzvergleich legt nahe, dass im LI-Cadherin eine ähnliche Erkennungsregion vorliegt wie beim E-Cadherin, wobei sich an das AAL-Motiv eine Turn-Sequenz (SQG) anschließt (Abbildung 1 b). Um diese Annahme zu prüfen, wurden Glycopeptidausschnitte aus dieser Erkennungsregion<sup>[7]</sup> **1** ( $\text{L}^{95}\text{AALDSQGAIV}^{105}$ ) synthetisiert und kernresonanzspektroskopisch einer Konformationsanalyse unterzogen.

Der Saccharidteil wurde in Form tumorassoziierter Mucin-Antigene systematisch variiert, um die Wirkung von Art und Größe des Saccharids auf die Peptidkonformation zu ermitteln. Dies schien attraktiv zu sein, da bisherige Konformationsstudien an einzelnen Mucin-Glycopeptiden<sup>[10–15]</sup>



**Abbildung 1.** Homophile Erkennungsregionen von a) E-Cadherin (nach Röntgenkristallstruktur) und b) LI-Cadherin (postuliert basierend auf Sequenzhomologien).

keine Rückschlüsse auf einen vom Kohlenhydrat abhängigen Effekt zulassen.

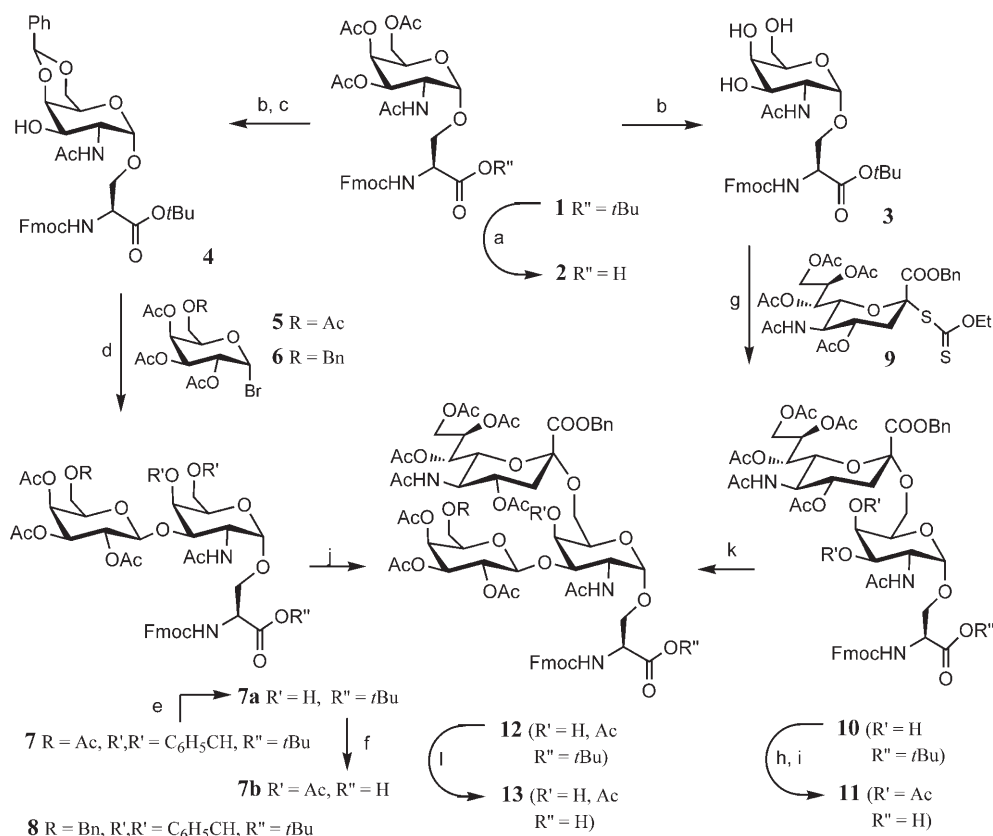
Die 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-geschützten *O*-Glycosyl-Serin-Bausteine wurden aus Fmoc-Serin-*tert*-butylester<sup>[16]</sup> über das  $\text{T}_\text{N}$ -Antigen-Serin-Derivat **1**<sup>[17]</sup> hergestellt (Schemata 1 und 2). Dessen selektive Deblockierung führt zu **3**<sup>[18]</sup> und weiter zum Aufbau der Kohlenhydratketten. Alle Schutzgruppenmanipulationen und Glycosylierungen müssen so ablaufen, dass die basenlabile Fmoc-Gruppe und der säurelabile *tert*-Butylester erhalten bleiben. Unter kontrollierter Säurekatalyse wird das 4,6-Benzylidenacetal **4** gebildet. Helferich-Glycosylierung mit den Galactosylbromiden **5** bzw. **6** liefert die T-Antigen-Serin-Konjugate **7** bzw. **8**. Selektive Hydrolyse des Benzylidenacetals **7** gelingt mit heißer, 80-proz. Essigsäure zu **7a**. Anschließend Acetylierung und Behandlung mit Trifluoressigsäure ergibt den geschützten T-Antigen-Serin-Baustein **7b** (Schema 1).

Die analoge Acidolyse (Stufe a in Schema 1) erbringt aus **1** den  $\text{T}_\text{N}$ -Antigen-Serin-Baustein **2**. An den im Kohlenhydrat partiell deblockierten  $\text{T}_\text{N}$ - (**3**) und T-Antigen-Serin-Derivaten (**7a**) wird mit dem Xanthogenat **9** des Sialinsäurebenzylesters bei  $-65^\circ\text{C}$  selektiv der Sialylrest zu den Sialyl- $\text{T}_\text{N}$ - (**10**) bzw.

[\*] Dr. A. Kuhn, Prof. Dr. H. Kunz  
Institut für Organische Chemie  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)  
Fax: (+49) 6131-392-4786  
E-Mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Volkswagenstiftung gefördert.

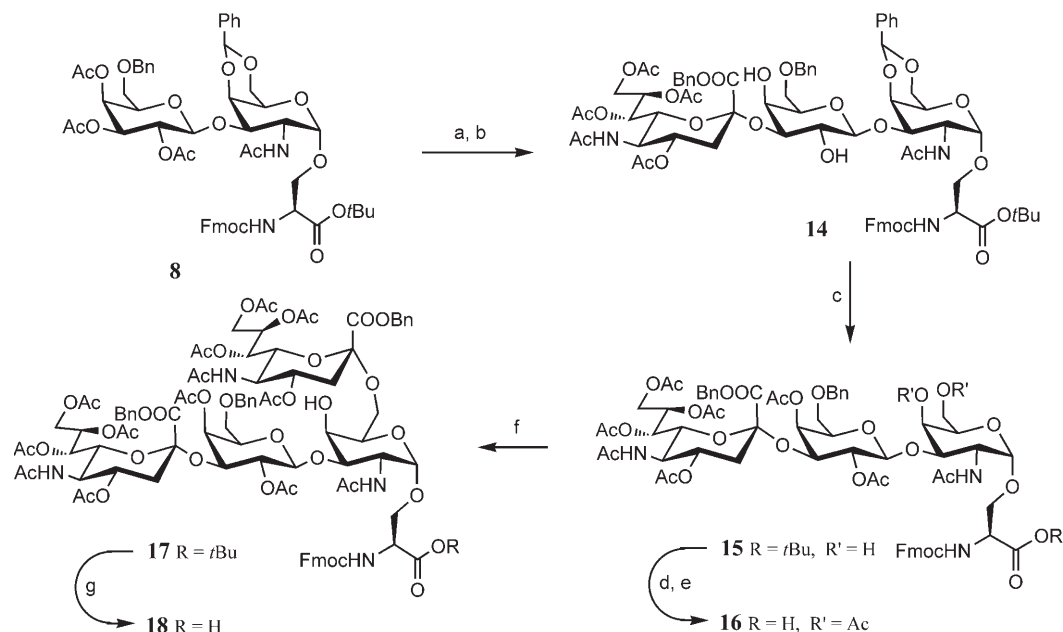
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Scheme 1.** a) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, Anisol, 6 h, RT, 73 % (HPLC); b) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, pH 8.5, RT, 72 %; c) Benzaldehyddimethylacetal, *p*-Toluolsulfonsäure, pH 4, CH<sub>3</sub>CN, RT, 63–77 %; d) **5/6**, Hg(CN)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 14 h, RT, 66 % (**7**), 91 % (**8**); e) AcOH/H<sub>2</sub>O 4:1, 85 °C, 1 h, 64–90 %; f) 1. Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 4 h/0 °C→14 h/RT, 97 %; 2. TFA, Anisol, 1.5 h, RT, 53 % (HPLC); g) **9**, AgOTf, CH<sub>3</sub>SBr, CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –65 °C, 38–44 %; h) Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 4 h/0 °C→14 h/RT, 99 %; i) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, Anisol, 6 h, RT, 99 %; j) **9**, AgOTf, CH<sub>3</sub>SBr, CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –65 °C, 20 % ( $R = Ac$ ), 71 % ( $R = Bn$ ); k) **5**, Hg(CN)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 14 h, RT, 44 %; l)  $R = Ac$ : 1. Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 14 h, RT, 99 %; 2. TFA, Anisol, 1.5 h, RT, 70 % (HPLC);  $R = Bn$ : TFA, Anisol, 1.75 h, RT, 61 % (HPLC). TFA = Trifluoressigsäure, OTf = Trifluormethansulfonat, Bn = Benzyl.

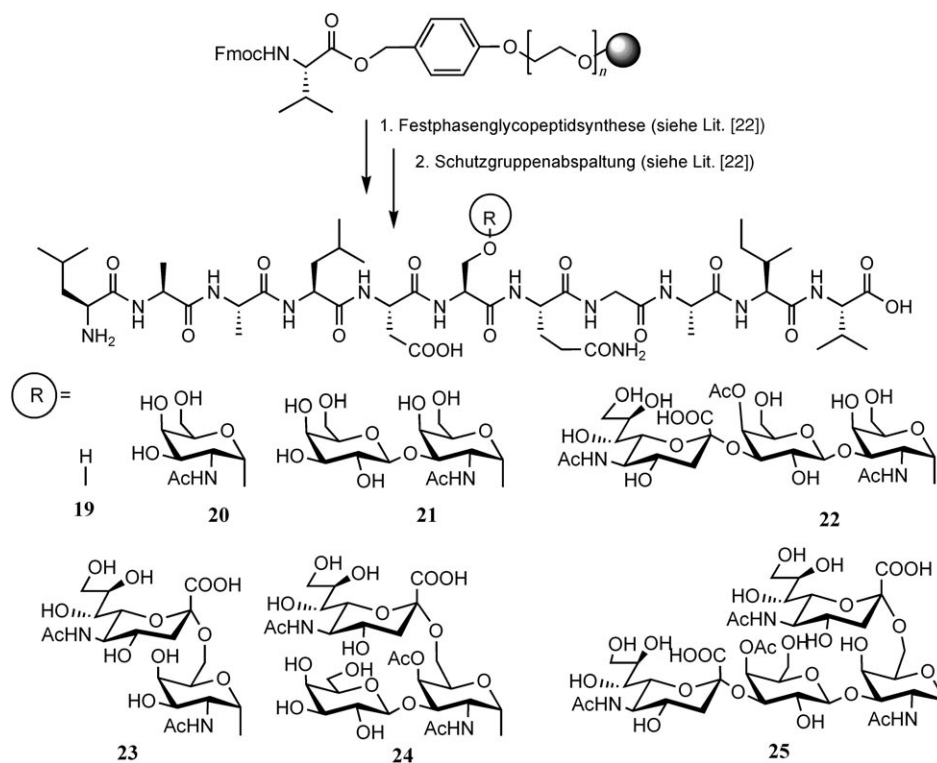
2,6-Sialyl-T-Antigen-Strukturen (**12**) eingeführt. Nach *O*-Acetylierung und Acidolyse der *tert*-Butylester erhält man die Sialyl-T<sub>N</sub> (**11**) und 2,6-Sialyl-T-Antigen-Serin-Bausteine (**13**; Schema 1). Die Bildung der 2,6-Sialyl-T-Antigen-Verbindung durch Helferich-Glycosylierung von **10** (Stufe k in Schema 1) läuft mit niedrigerer Ausbeute ab als die Sialylierung von **7a**. Die zum vollständigen Satz von Serin-Konjugaten mit tumorassoziierten Mucin-Antigenen fehlende 2,3-Sialyl-T-Antigen-Verbindung wird aus **8** synthetisiert (Schema 2). Die *O*-Desacetylierung mit katalytischem NaOMe in Methanol läuft bei pH 9.5 langsam ab,<sup>[19]</sup> was anzeigt, dass die sonst rasche Umesterung (z. B. von **1**) über *O*-Acetylverschiebungen auf die 6-Position geschieht.

Anschließende regioselektive Sialylierung mit Xanthogenat **9** bei –50 °C ergibt das 2,3-Sialyl-T-Antigen-Serin-Konjugat **14** ste-



**Scheme 2.** a) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, pH 9.5, 24 h, RT, 39 %; b) **9**, AgOTf, CH<sub>3</sub>SBr, CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h/–50 °C→14 h/–30 °C, 49 %; c) 1. Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 14 h/RT, 95 %; 2. AcOH/H<sub>2</sub>O 4:1, 85 °C, 1 h, 76 %; d) Ac<sub>2</sub>O/Pyridin, 14 h/RT, 99 %; e) TFA, Anisol, 1 h, RT, 85 % (HPLC); f) **9**, AgOTf, CH<sub>3</sub>SBr, CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h/–50 °C→14 h/–30 °C, 36 %; g) TFA, Anisol, 1.5 h, RT, 93 %.

reoselektiv. Nach Acetylierung der OH-Gruppen im Galactosylteil und Solvolyse des Benzylidenacetals fiel das im Galactosaminteil ungeschützte Konjugat **15** an. Dessen *O*-Acetylierung und Acidolyse lieferte den 2,3-Sialyl-T-Antigen-Serin-Baustein **16**. Durch selektive Sialylierung von **15** mit Xanthogenat **9** bei  $-50^{\circ}\text{C}$  wurde das komplexe (2–3,2–6)-Bis(sialyl)-T-Antigen-Serin-Konjugat **17** erhalten und durch Acidolyse des *tert*-Butylesters in den Baustein **18** überführt. Die Festphasensynthesen der LI-Cadherin-Glycopeptide (**1**) wurden an mit Fmoc-Valin über den Wang-Anker<sup>[20]</sup> beladenem Tentagel-Harz<sup>[21]</sup> in beschriebener Weise durchgeführt (Schema 3).<sup>[22]</sup>



**Schema 3.** Festphasensynthese der Glycopeptide **20–25** der Sequenz LAALDS(CHO)QGAIV.

Zu Vergleichszwecken wurde nicht glycosyliertes LI-Cadherin-Peptid **19** auf gleichem Weg hergestellt. In Tabelle 1 sind die Ausbeuten an Peptid **19** und an den Glycopeptiden **20–25**<sup>[23]</sup> nach der Abspaltung vom Harz und nach Hydrogenolyse der Benzyl- sowie Umesterung der *O*-Acetylgruppen (für die Glycopeptide) angegeben.

**Tabelle 1:** Ausbeuten an Peptid **19** und an den Glycopeptiden **20–25**.<sup>[a]</sup>

Antigen-Baustein	–	2	7b	11	13	16	18
(Glyco-)Peptid	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>22</b>	<b>25</b>
Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	99	78	46	61	84	23	22
Gesamtausbe. [%]	99	57	23	24	57	17	21

[a] Die Glycopeptide wurden unter Verwendung der Glycosyl-Serin-Bausteine **2**, **7b**, **11**, **13**, **16** und **18** durch Festphasensynthese hergestellt.

[b] Nach Abspaltung vom Harz.

Zur Konformationsanalyse wurden das Peptid **19** und die Glycopeptide **20–25** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  kernresonanzspektroskopisch in NOESY- und ROESY-Experimenten untersucht. Die wichtigsten NOE-Kontakte für die LI-Cadherin-Sequenz **1** wurden vom N-Terminus  $\text{L}^1$  zum C-Terminus  $\text{V}^{11}$  benannt. Über die NOE-Kontakte<sup>[24]</sup> wurden durch molekulardynamische Energieminimierung und MM2-Kraftfeld-Rechnungen<sup>[25]</sup> dreidimensionale Strukturen ermittelt (Abbildung 2).<sup>[26]</sup> Nach bekannten Verfahren wurden die erhaltenen Diederwinkel für die Turn-Sequenzen (Tabelle 2) mit den für ideale Turn-Typen bekannten Diederwinkeln<sup>[27]</sup> verglichen. Die Abweichungen von diesen Typen sind in Tabelle 2 als Summen der Winkeldifferenzen angegeben.

Aus den Werten ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 2): Das Peptid **19** nimmt in der Sequenz DSQG eine schleifenartige Konformation an (NH-Kontakte in der Sequenz DSQ), die keiner der bekannten Turn-Konformationen ähnelt (Kontakte von  $\text{NH-A}^9$  zu  $\alpha\text{-CH-L}^4$ ). Die Struktur erinnert an eine beginnende Helix, die zum C-Terminus hin nicht fortgesetzt wird. Der C-Terminus faltet zur Turn-Sequenz zurück ( $\alpha\text{-CH-Q}^7$  zu  $\alpha\text{-CH-V}^{11}$ ), wodurch sich eine Doppelschleife ergibt. Ähnliches gilt für das  $\text{T}_N$ -Antigen-Glycopeptid **20**. Die Diederwinkelvergleiche (Tabelle 2) deuten allerdings auf einen  $\beta\text{-III'}$ -Turn in der Sequenz LDSQ hin, der jedoch kein stabiles Faltblatt aufbauen kann ( $\alpha\text{-CH-L}^4$  zu  $\alpha\text{-CH-V}^{11}$ ;  $\gamma\text{-CH-L}^4$  zu  $\alpha\text{-CH-I}^{10}$ ).

Die Konformation der Sequenz DSQG im T-Antigen-Glycopeptid **21** ähnelt am ehesten einem  $\beta\text{-II}$ -Turn (Tabelle 2,

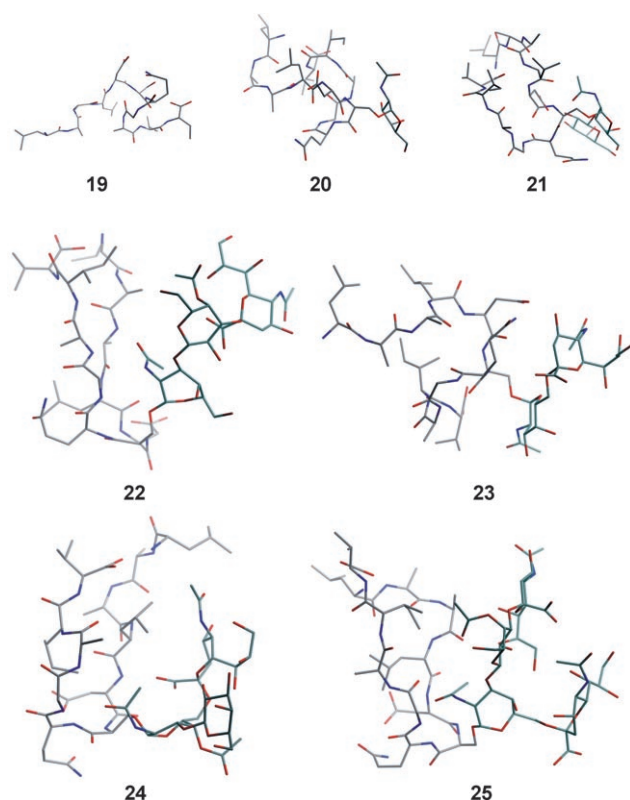
Abbildung 2), wobei das Kohlenhydrat offenbar stabilisierend wirkt (Kontakte von  $\text{CH-NAC}$  zu  $\alpha\text{-CH-D}^5$  und  $\alpha\text{-CH-S}^6$  sowie zu  $\text{NH-D}^5$ ). Die N-terminale und die C-terminale Sequenz ähneln einem  $\beta$ -Faltblatt ( $\gamma\text{-CH-L}^4$  zu  $\gamma\text{-CH-I}^{10}$ ,  $\beta\text{-CH-L}^4$  zu  $\text{NH-V}^{11}$  und  $\text{NH-D}^5$  zu  $\beta\text{-CH-I}^{10}$ ).

In den Glycopeptiden **22**, **24** und **25** haben die großen Kohlenhydrate einen markanten Einfluss auf das Peptid, das den NOE-Kontakten zufolge eine zunehmend engere Schleife mit antiparalleler Ausrichtung von N- und C-terminaler Sequenz bildet. Kontakte von  $\text{NHAc}$  zu  $\text{A}^9$  (in **22** und **24**) und von H-2 (GalNAc) zu  $\text{NH-G}^8$  (in **25**) legen nahe, dass das Kohlenhydrat parallel zu dieser Schleife (in Abbildung 2, rechts) liegt. Nach den Diederwinkeldifferenzen wäre auf Konformationen ähnlich dem  $\gamma$ -Turn zu schließen, die allerdings in aufgeweiteter und verdrehter Form vorliegen, was besonders für das 2,6-Sialyl-Antigen-Glycopeptid **24** gilt. Eine  $\gamma$ -Turn-Konformation ist auch für die Sequenz DSQ

**Tabelle 2:** Diederwinkel der (Glyco-)Peptide der Sequenz LAALDS(CHO)QGAIV.<sup>[a]</sup>

	Antigen	Turn-Sequenz	Berechnete Diederwinkel				Abweichung vom idealen Turn (Typ $\beta$ )						(Typ $\gamma$ )	
			$\Phi_{i+1}$	$\Psi_{i+1}$	$\Phi_{i+2}$	$\Psi_{i+2}$	I	I'	II	II'	III	III'	$\gamma$	$\gamma'$
20	T <sub>N</sub>	LDSQ	43.8	39.1	69.7	28.7	361	74	224	354	362	<b>41</b>	115	125
23	ST <sub>N</sub>	DSQ	77.1	−63.0									<b>20</b>	260
21	T	DSQG	−19.3	121.9	66.2	−5.3	354	200	<b>62</b>	473	345	218	119	277
24	(2→6)ST	DSQG	160.4	−2.9	59.0	−0.7	397	<b>165</b>	365	357	397	168	<b>158</b>	283
22	(2→3)ST	LDSQ	81.9	−36.8	−98.0	−168.8	326	446	646	292	321	449	<b>45</b>	239
25	S <sub>2</sub> T	DSQG	45.1	−79.5	−159.5	0.9	225	375	545	<b>136</b>	272	376	<b>34</b>	245

[a] Die Abweichungssummen mit der geringsten Abweichung von idealen Diederwinkeln sind fett markiert.



**Abbildung 2.** Ermittelte Konformationen des Peptids **19** und der Glycopeptide **20–25** aus LI-Cadherin in DMSO, das Kohlenhydrat (dunkler gefärbt) liegt jeweils rechts vom Peptid; grau C, rot O, blau N.

beim Sialyl-T<sub>N</sub>-Antigen-Derivat **23** anzunehmen, wobei aber wie bei **20** eine Rückfaltung des C-Terminus eintritt (NOE-Kontakte:  $\alpha$ -CH-O<sup>7</sup> zu  $\gamma$ -CH-I<sup>10</sup> und NH-G<sup>8</sup> zu  $\beta$ -A<sup>9</sup>). Typisch für die Sialyl-T-Antigen-Glycopeptide sind die Wechselwirkungen zwischen den Peptidketten im N- und C-terminalen Bereich (**22**:  $\alpha$ -CH-A<sup>3</sup> zu NH-I<sup>10</sup> und NH-V<sup>11</sup>; **24**: NH-L<sup>4</sup> zu  $\alpha$ -CH-V<sup>11</sup>,  $\beta$ -CH-L<sup>4</sup> zu  $\gamma$ -CH-I<sup>10</sup>; **25**:  $\beta$ -CH-L<sup>4</sup> zu  $\gamma$ - und  $\delta$ -CH-I<sup>10</sup>). Für die Konformationen dieser Verbindungen sind die wenigen direkten Wechselwirkungen zwischen Kohlenhydrat- und Peptidteil bezeichnend, die sich meistens auf die GalNAc-Gruppe beschränken (**22**: AcNH-GalNAc zu  $\alpha$ -CH-A<sup>9</sup>, H-2-GalNAc zu  $\beta$ -CH-S<sup>6</sup>; **24**: CHAc-GalNAc zu  $\alpha$ -CH-D<sup>5</sup> und  $\alpha$ -CH-A<sup>9</sup>; **25**: H-2-GalNAc zu NH-G<sup>8</sup>).

Die geschilderten Analysen belegen, dass in Glycopeptiden die Kohlenhydratseitenketten deutlichen Einfluss auf die

Konformation der Peptidketten ausüben können (Abbildung 2), der zudem von Art und Größe des Saccharids abhängt. Über diesen Fall<sup>[7]</sup> hinaus ist bedeutsam, dass dieser Einfluss für die tumorassoziierten Mucin-Antigene ermittelt wurde. Mit einer Glycopeptid-Vakzine aus dem tumorassoziierten Mucin MUC1 konnte eine spezifische Immunantwort in der Maus induziert werden. Der induzierte Antikörper reagierte weder mit dem unglycosylierten Peptid identischer Sequenz noch mit dem tumorassoziierten Kohlenhydrat-Antigen (Sialyl-T<sub>N</sub>-Antigen), sondern ausschließlich mit dem Glycopeptid,<sup>[28]</sup> was anzeigen könnte, dass nur in diesem der Peptidteil in der erkannten Konformation vorliegt.

Eingegangen am 21. Juni 2006,  
veränderte Fassung am 20. September 2006  
Online veröffentlicht am 8. Dezember 2006

**Stichwörter:** Antigene · Cadherine · Festphasensynthesen · Glycopeptide · Konformationsanalyse

- [1] a) N. Jentoft, *Trends Biochem. Sci.* **1990**, *15*, 291; b) J. Dekker, J. W. A. Rossen, H. A. Büller, A. W. C. Einerhand, *Trends Biochem. Sci.* **2002**, *27*, 126.
- [2] M. Takeichi, *Science* **1991**, *251*, 1451.
- [3] a) O. Huber, C. Bierkamp, R. Kemler, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1996**, *8*, 685; b) A. W. Koch, S. Pokutta, A. Lustig, J. Engel, *Biochemistry* **1997**, *36*, 3507.
- [4] M. Overduin, T. S. Harvey, S. Bagby, K. I. Tong, P. Yan, M. Takeichi, M. Ikura, *Science* **1995**, *267*, 386.
- [5] B. Nagar, M. Overduin, M. Ikura, J. M. Rini, *Nature* **1996**, *380*, 360.
- [6] J. Habermann, K. Stüber, T. Skripko, T. Reipen, R. Wieser, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4249.
- [7] D. Berndorff, R. Gessner, B. Kreft, N. Schnoy, A.-M. Lajous-Petter, N. Loch, W. Reutter, M. Hortsch, R. Tauber, *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 1353.
- [8] B. Kreft, D. Berndorff, A. Böttger, S. Finnemann, D. Wedlich, M. Hortsch, R. Tauber, *J. Cell Biol.* **1997**, *136*, 1109.
- [9] a) D. G. Silberg, G. P. Swain, E. R. Suh, P. G. Traber, *Gastroenterology* **2000**, *119*, 961; b) C. Grötzinger, J. Kneifel, D. Patschan, N. Schnoy, I. Anagnostopoulos, S. Faiss, R. Tauber, B. Wiedenmann, R. Geßner, *Gut* **2001**, *49*, 73; c) M. Takamura, M. Sakamoto, Y. Ino, T. Shimamura, T. Ichida, S. Hirohashi, *Cancer Sci.* **2003**, *94*, 425.
- [10] a) M. J. Scanlon, S. D. Morley, D. E. Jackson, M. R. Price, S. B. J. Tendler, *Biochem. J.* **1992**, *284*, 137; b) P. Braun, G. M. Davies, M. R. Price, P. M. Williams, S. B. J. Tendler, H. Kunz, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1531.



- [11] a) L. Kinarsky, M. Nomoto, Y. Ikematsu, H. Hassan, E. P. Bennett, R. L. Cerny, H. Clausen, M. A. Holtingworth, S. Sherman, *Biochemistry* **1998**, 37, 12811; b) S. Mensdorff-Pouilly, L. Kinarsky, K. Engelmann, S. E. Baldus, R. H. Verheien, M. A. Hollinworth, V. Pisarev, S. Sherman, F.-G. Hanisch, *Glycobiology* **2005**, 15, 735.
- [12] D. M. Coltart, A. K. Royyuru, L. J. Williams, P. W. Glunz, D. Sames, S. D. Kuduk, J. B. Schwarz, X.-T. Chen, S. J. Danishefsky, D. H. Live, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9833.
- [13] a) J. Schuman, A. P. Campbell, R. R. Koganly, B. M. Longenecker, *J. Pept. Res.* **2003**, 61, 91; b) J. S. Grénstead, J. T. Schuman, A. P. Campbell, *Biochemistry* **2003**, 42, 14293.
- [14] M. Liu, B. Acress, J.-M. Balloul, N. Bizonarne, S. Paul, P. Slos, P. Squiban, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 14567.
- [15] a) S. Dziadek, C. G. Espinola, H. Kunz, *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 519; b) S. Dziadek, C. Griesinger, H. Kunz, U. M. Reinscheid, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4981.
- [16] H. Kunz in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 265–281, spez. 274–275.
- [17] H. Paulsen, K. Adermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 751.
- [18] T. Reipen, H. Kunz, *Synthesis* **2003**, 2487.
- [19] C. Brocke, H. Kunz, *Synlett* **2003**, 2052.
- [20] S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328.
- [21] E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Proteins* **1986**, 3, 3.
- [22] C. Brocke, H. Kunz, *Synthesis* **2004**, 525.
- [23]  $[\alpha]$  ( $c$  in DMSO),  $^{13}\text{C}$ -NMR (103.0 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ): **20**:  $[\alpha] = -1.1 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$  ( $c = 2 \text{ g cm}^{-3}$ ),  $\delta = 97.6 \text{ ppm}$  (C1); **21**:  $[\alpha] = +8.1 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$  ( $c = 1.5 \text{ g cm}^{-3}$ ),  $\delta = 104.2 \text{ ppm}$  (C1'', Gal), 97.8 ppm (C1); **22**:  $[\alpha] = -9.5 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$  ( $c = 0.9 \text{ g cm}^{-3}$ );  $\delta = 57.3$  (Val<sup>a</sup>), 57.2 (Ser<sup>a</sup>), 22.5 (NAc, GalNAc), 22.4 ppm (NAc, NeuNAc); **23**:  $[\alpha] = -0.5 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$  ( $c = 1.2 \text{ g cm}^{-3}$ ),  $\delta = 97.5$  (C1), 56.8 ppm (Val<sup>a</sup>); **24**:  $[\alpha] = +6.3 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$  ( $c = 3.6 \text{ g cm}^{-3}$ ),  $\delta = 103.7$  (C1, Gal), 97.5 ppm (C1, GalNAc); **25**:  $[\alpha] = 8.3 \text{ deg cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$  ( $c = 1 \text{ g cm}^{-3}$ ),  $\delta = 101.3$  (C1; Gal), 97.7 ppm (C1, GalNAc).
- [24] Die für die Berechnung verwendeten Kontakte sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt. Zudem wird dort der Einfluss des Lösungsmittels ( $\text{D}_2\text{O}/[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) auf NOE-Kontakte diskutiert. Da an dem **20** ähnlichen Glycononapeptid Ac-AALDSC(GalNAc)QGAI-OH keine wesentlichen Unterschiede zwischen Konformationsanalysen in  $\text{D}_2\text{O}$  und  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  gefunden wurden, erfolgten die Konformationsuntersuchungen an **19–25** durchweg in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ .
- [25] U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics American Chem. Soc.*, Washington, DC, **1982**.
- [26] Chem3D Version 9.0, CambridgeSoft **1986–2004**, Cambridge, MA, USA.
- [27] a) J. S. Richardson, *Adv. Protein Chem.* **1981**, 34, 167; b) D. S. Wishart, C. G. Bigam, A. Holm, R. S. Hodges, B. D. Sykes, *J. Biomol. NMR* **1995**, 5, 67.
- [28] S. Dziadek, A. Hobel, E. Schmitt, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7630.