

Parallelsynthese von Sialyl-Lewis-X-Mimetika an fester Phase – ein Zugang zu Fucoseptid-Bibliotheken**

Thomas F. J. Lampe, Gabriele Weitz-Schmidt und Chi-Huey Wong*

Auf Verletzungen oder Entzündungen reagiert das beschädigte Gewebe mit der Ausschüttung von Cytokinen, die die sukzessive Expression von P- und von E-Selektin auf dem Endothel auslösen. Eingeleitet mit der Erkennung des Tetrasaccharids Sialyl-Lewis-X (sLe^x, siehe Abb. 1) aus den terminalen Einheiten von Oberflächen-Glycokonjugaten durch die Selektine kommt es zum Leukozyten-„Rollen“, gefolgt von Protein-Protein-Wechselwirkungen (Integrine CD11/18, ICAM-1-Ligand) und der Auswanderung von Leukozyten in das Endothel.^[1] Aus diesem Grund wurde eine Blockade der sLe^x/Selektin-Wechselwirkungen – speziell der P-Selektin-Liganden-Wechselwirkungen – am Beginn der Entzündungskaskade als effektiver Weg in Betracht gezogen, akute und vielleicht chronische Entzündungsprozesse zu behandeln.^[2]

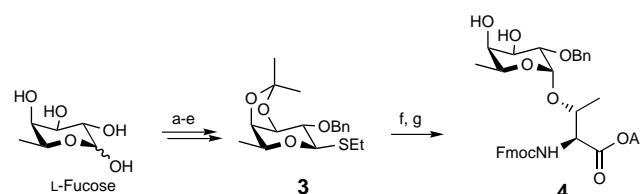
Zwar wird sLe^x als Wirkstoff für die Behandlung von Reperfusionsverletzungen klinisch geprüft, doch muß es durch Injektion in hohen Dosen verabreicht werden, da es die Selektine lediglich schwach bindet, oral inaktiv und im Blut instabil ist. Als nützliche Leitstruktur ermöglichte sLe^x den Entwurf einfacherer und besserer niedermolekularer Verbindungen als Selektinantagonisten.^[3] Durch eine Kristallstrukturanalyse von E-Selektin,^[4] NMR-Untersuchungen der Konformationen von sLe^x in Lösung und gebunden an E-, P- und L-Selektin^[5] sowie Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen von sLe^x-Derivaten und Mimetika^[6] wurden die für die Bindung des sLe^x-Epitops an die Selektine essentiellen funktionellen Gruppen und ihre räumliche Anordnung aufgeklärt. In Kenntniss des erhaltenen Erkennungsmodells wurde eine Vielzahl von strukturell verschiedenen niedermolekularen Verbindungen als sLe^x-Mimetika hergestellt (Abb. 1).^[3, 7]

Einige davon zeigen eine genauso große oder sogar eine höhere Affinität zu den Selektinen als sLe^x selbst.

In den letzten Jahren hat das Interesse an Festphasensynthesen stark zugenommen, da sie eine kombinatorische Chemie ermöglichen, die das Auffinden biologisch aktiver Verbindungen und die Optimierung von Leitstrukturen effizienter macht.^[8] Besonders die Parallelsynthese von individuellen Verbindungen an fester Phase wird als vielversprechender Weg zur raschen Optimierung von Leitstrukturen angesehen. Wir berichten hier über unsere Bemühungen, neue Strategien für die parallele und/oder kombinatorische Synthese einer Substanzbibliothek von O- und C-Fucosylpeptiden zu entwickeln, die strukturverwandt zu **2** sind, das gegenüber E-Selektin beinahe so aktiv wie sLe^x selbst ist.

Fucose mit seinen drei für die sLe^x-Erkennung des E-Selektins unbedingt erforderlichen Hydroxygruppen wurde als einzige Kohlenhydrateinheit in den Mimetika beibehalten, während GlcNAc durch L-Threonin und seine Derivate ersetzt wurde. Die Verankerung des Fucose-GlcNAc-Stellvertreter über seine 3,4-*cis*-Dioleinheiten an der Festphase^[9] ermöglichte eine Verlängerung der glycosylierten Aminosäure in beide Richtungen. Die N-terminale Verlängerung erlaubt die Ausarbeitung optimaler Substitutionen für die Galactose- und Sialinsäuregruppen, während C-terminale Modifikationen^[10] benutzt werden können, um zusätzliche funktionelle Gruppen einzubauen, die mit anderen Gruppen in den Selektinen wechselwirken könnten.^[7b, 11] Die Fmoc-Peptidchemie und die Anwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie (R¹ = All, R² = Fmoc, R³ = Bn; zu Abkürzungen siehe Schemalegenden) sowie die reversible Immobilisierung der 3,4-*cis*-Dioleinheit der Fucose über einen sehr säurelabilen Linker ermöglichen auf dieser Route einen raschen und bidirektionalen Aufbau von Fucosylpeptiden.

Schema 1 zeigt die Synthese des geschützten α -Fucosids **4**. Zunächst wurde L-Fucose durch Standardmethoden in das



Schema 1. a) Ac₂O, 4-DMAP, Pyridin, 0 °C → 20 °C; b) EtSH, BF₃ · Et₂O, 0 °C → 20 °C (60 %, zwei Stufen); c) NaOMe (Kat), MeOH, 20 °C; d) 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TsOH · H₂O (Kat), CH₂Cl₂, 20 °C (94 %, zwei Stufen, α/β = 1/7); e) NaH, BnBr, TBAI (Kat), THF (84 %, 100 % β); f) Fmoc-Thr-OAll, CuBr₂, TBAI, CH₂Cl₂, DMF; g) wäßrige AcOH, (80 %, 1 % TFA) (64 %, zwei Stufen, 100 % α). All = Allyl, Bn = Benzyl, 4-DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, Fmoc = 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid, TFA = Trifluoressigsäure, Thr = Threonin, Ts = Toluolsulfonyl.

Ethylthiofucosid **3** überführt (5 Stufen, 47 % Gesamtausbeute). Mit Hilfe von CuBr₂/[Bu₄N]^[12] wurde Fmoc-geschützter L-Threoninalylester mit **3** in hoher Selektivität zum α -Anomer glycosyliert (α/β \approx 9/1). Nach Spaltung des Acetonids mit wäßriger Essigsäure (80 %), die 1 % TFA enthielt, und säulenchromatographischer Reinigung erhielten wir das anomereneine Fucosid **4** (64 % Ausbeute über zwei Stufen, 100 % α).

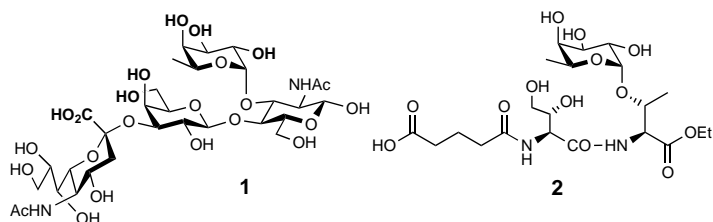
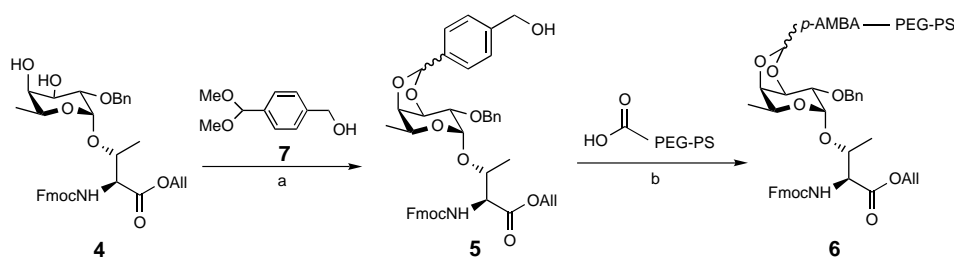


Abb. 1. Das Tetrasaccharid Sialyl-Lewis-X **1** (sLe^x) und das Fucoseptid **2**, ein sLe^x-Mimetikum.

[*] Prof. Dr. C.-H. Wong, Dr. T. F. J. Lampe
The Scripps Research Institute
Department of Chemistry
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2409
Dr. G. Weitz-Schmidt
Novartis Pharma AG
Preclinical Research
CH-4002 Basel (Schweiz)

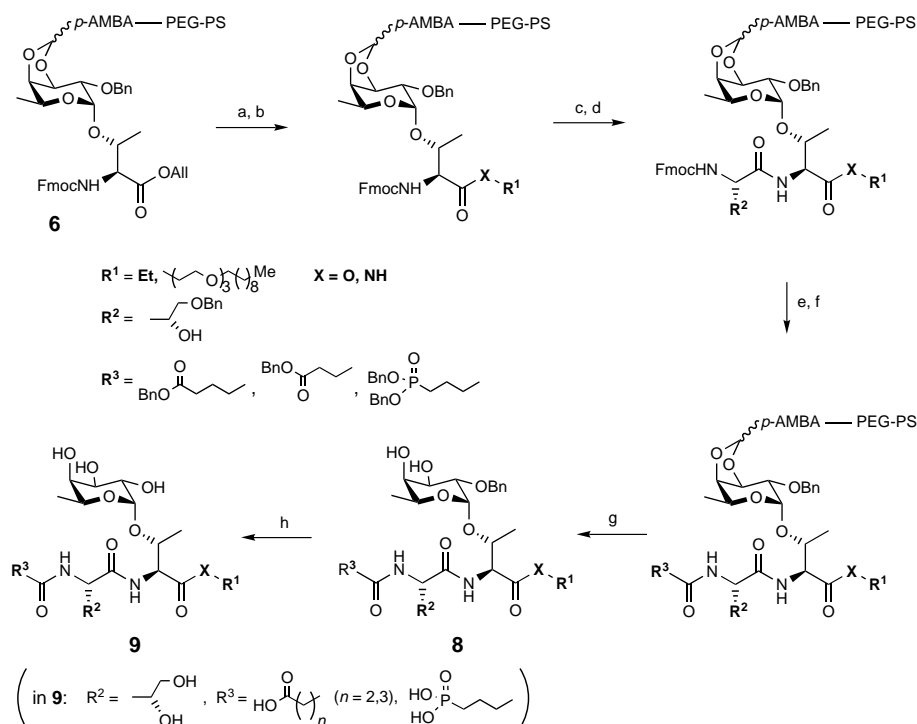
[**] Wir danken der Novartis Pharma AG und der NSF für die finanzielle Unterstützung sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein DFG-Stipendium (T.F.J.L.).



Im nächsten Schritt setzen wir das Diol **4** mit dem Dimethylacetal **7** in Gegenwart einer katalytischen Menge an *p*-TsOH · H₂O zu einem Diastereomerengemisch der Benzylidenacetale **5** um (Schema 2). Das difunktionelle Bindeglied **7** wurde einfach aus käuflicher 4-Formylbenzoesäure durch Dimethylacetalbildung und Reduktion der Säuregruppe erhalten (62% über zwei Stufen). Durch Einsatz eines leichten Überschusses (2.1 Äquivalente) und DIC/4-DMAP-Aktivierung wurde der Alkohol **5** nahezu quantitativ (0.24 mmol g⁻¹) an das carboxylmodifizierte Polyethylenglycol-Propfocopolymer (PEG-PS)^[13] gebunden (→**6**). Die Beladung wurde photometrisch durch die abgespaltenen Fmoc-Gruppen und gravimetrisch mit Hilfe des vom Harz mit wässriger Essigsäure (80% + 2% TFA) abgespaltenen Produkts bestimmt. Das Diol **4** wurde dabei quantitativ und ohne meßbare Hydrolyse der säureempfindlichen α -fucosidischen Bindung freigesetzt. Die Kombination aus *p*-(Acyloxymethyl)benzylidenacetal-Ankergruppe (*p*-AMBA) und PEG-PS-Festphase ermöglichte somit hervorragend eine maximale Beladung, eine Rückgewinnung überschüssiger Reagentien, eine ausreichende Quellung der Festphase, eine hohe Stabilität der Ankergruppe während der Synthese und eine selektive Abspaltung durch eine schwache Säure.

Ausgehend von 0.8 mmol festphasengebundenem **6** wurde eine Parallelsynthese der sLe^x-Mimetika **8** in präparativem Maßstab (Schema 3) durchgeführt. An den Verzweigungspunkten des Synthesewegs wurde das Material in trockenem Zustand in gleiche Mengen aufgeteilt. Die Abspaltung der Allylgruppe^[14] mit Pd⁰ und Dimedon als Abfangreagens setzte den C-Terminus des Fucosyl-Threoninkonjugats frei, der dann modifiziert wurde. Veresterungen gelangen dabei am besten mit einem großen Überschuß des Alkohols und

mit einem gemischten Anhydrid zur Aktivierung;^[15] Amidbindungen wurden mit Hilfe von Standardmethoden der Peptidsynthese geknüpft. Unsere Modellstudien zeigten, daß eine C-terminale Modifizierung an fester Phase mit hoher Ausbeute und ohne Racemisierung abläuft. Eine Peptidsynthese, bei der durch bekannte Methoden die Fmoc-Gruppen entfernt und Aminosäuren angeknüpft sowie die Benzylidenacetal-Anker-



Schema 3. Synthese der sLe^x-Mimetika. a) [Pd(PPh₃)₄] (Kat), Dimedon, THF, 20 °C, 18 h; b) R¹OH, 2,6-Dichlorbenzoylchlorid, Pyridin, CH₂Cl₂/DMF (1/1), 20 °C, 18 h; oder R¹NH₂, HBTU, HOBT, NMM, CH₂Cl₂/DMF (1/1), 20 °C, 4.5 h; c) DMF/Morpholin (1/1), 20 °C, 1 h; d) FmocNHCHR²CO₂H, HBTU, HOBT, NMM, DMF, 20 °C, 4 h; e) DMF/Piperidin (3/2), 20 °C, 10 min; f) R³CO₂H, HBTU, HOBT, NMM, DMF, 20 °C, 4 h; g) wäßrige AcOH (80 % + 2 % TFA), 20 °C, 2 × 18–22 h; h) H₂, 10 % Pd/C, EtOH/THF/H₂O, 20 °C, 3–4 h. HBTU = 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, NMM = *N*-Methylmorpholin; zu weiteren Abkürzungen siehe Legende von Schema 1.

Tabelle 1. Strukturen und Ausbeuten von **8** und **9** sowie biologische Aktivitäten der sLe^x-Mimetika **9**.

8 od. 9 ^[a]	Ausb. an 8 [%] ^[b]	Ausb. an 9 [%] ^[c]	XR ¹	R ³ ^[d]	E-Selektin IC ₅₀ [mM] ^[e]	P-Selektin IC ₅₀ [mM] ^[e]
a	62	88	OEt		0.8	3.0
b	65	97	OEt		4.0	0.66
c	47	76			3.2	0.057
d	58	67			4.1	0.030
e	49	81			1.8	0.059
f	51	95			3.2	0.256
g	65	94	OEt		0.7	> 1.0
h	55	90			4.1	0.017

[a] In dieser Serie war R² konstant, als Aminosäurebaustein diente Fmoc-geschütztes γ -Benzyloxy-L-*allo*-threonin.^[17] [b] Gereinigte Produkte **8**. [c] Gereinigte Produkte **9** durch fraktionierte Ausfällung aus MeOH/Et₂O (**9a–f**) oder Ionenaustauschchromatographie (**9g** und **9h**) und Lyophilisieren aus H₂O. [d] Die gezeigten Reste beziehen sich auf **9**. **8** enthält die entsprechenden benzylierten Reste. [e] Die Aktivitäten wurden wie beschrieben unter Verwendung von sLe^x-Polyacrylamidkonjugat bestimmt. Die Werte sind Durchschnittswerte aus drei Messungen, $\pm 10\%$. Für sLe^x gilt: IC₅₀ = 0.8 mM gegen E-Selektin und IC₅₀ > 3 mM gegen P-Selektin.^[16a]

Die Fucosylpeptide **9a–h** wurden gegen E- und P-Selektin in einem zellfreien Assay getestet.^[16] Gegenüber einem an Acrylamid gebundenem polyvalentem sLe^a^[16] im E-Selektin-Bindungsassay zeigten alle Verbindungen der Fucosylpeptid-Bibliothek nur eine mäßige Bindungsaffinität, wobei das Phosphonat-Fucopeptid **9h** mit IC₅₀ = 0.7 mM am aktivsten war. Während die biologische Aktivität der Fucopeptide gegen E-Selektin mit steigender Kettenlänge des C-terminalen Restes (XR¹) abnahm, wurde das umgekehrte Verhalten im P-Selektin-Assay beobachtet: Die Bindungsaffinität nahm signifikant zu, wenn ein Triethylenglycoldecyl-etherrest am C- oder N-terminalen Ende hinzugefügt wurde. So wird das Esterderivat **9c** 53mal stärker gebunden als die Ethylverbindung **9a**. Eine verstärkte biologische Aktivität wird auch für das entsprechende Amid **9d** beobachtet, das 100mal stärker bindet als **9a**. Der N-terminale Rest R³ scheint sich nur begrenzt auf die Bindung an P-Selektin auszuwirken, wobei das Phosphonat-Fucopeptid **9h** (IC₅₀ = 17 μ M) die höchste Aktivität zeigt. Ein Vergleich der Werte beider Selektine zeigt, daß die Fucosylpeptide **9d** (≈ 100 -fach) und **9h** (beinahe 200fach) P-Selektin deutlich stärker inhibieren als E-Selektin.

In unserer neuen Strategie für die Festphasenparallelsynthese von Fucopeptiden als sLe^x-Mimetika können durch Anknüpfung der Zuckereinheit über die hoch säurelabile 1,2-Diolschutz- und Ankergruppe *p*-AMBA sowohl die C- als auch die N-Termini der Glycopeptide variabel funktionalisiert werden. Dies ermöglicht einen Zugang zu Bibliotheken von sLe^x-Mimetika durch parallele oder kombinatorische Synthese, wodurch eine rasche Optimierung der biologischen Aktivität einer bekannten Leitstruktur erreicht wird. Einige

Verbindungen aus der Fucopeptid-Bibliothek zeigten in einem zellfreien Assay eine hohe Selektivität und Aktivität gegen P-Selektin. Zur Zeit prüfen wir die Möglichkeiten unserer, auf *p*-AMBA-Ankergruppen beruhender Immobilisierung in anderen Gebieten der Synthese, in denen 1,2- und 1,3-Diole vorkommen, z. B. in der Festphasensynthese komplexer Oligosaccharide.

Experimentelles

Immobilisierung von 5: Nach mehrstündiger Trocknung von 3.85 g (0.26 mmol g⁻¹, entsprechend 1.0 mmol funktioneller Gruppen) carboxyl-funktionalisiertem Harz im Hochvakuum wurden 4-DMAP (12.2 mg, 0.1 mmol), DIC (1.5 mmol) und der Alkohol **5** (1.545 g, 2.1 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (16 mL) zugegeben und die erhaltene Suspension 14 h bei 20 °C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Peptidsynthesgefäß überführt, filtriert, das abfiltrierte Harz sorgfältig mit wasserfreiem CH₂Cl₂ gewaschen und erneut im Hochvakuum getrocknet, wobei 4.32 g Material erhalten wurden. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum konzentriert und der nichtumgesetzte Alkohol **5** durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel) zurückgewonnen (740 mg, 1.0 mmol, 48 %). Die Abspaltung der Fmoc-Gruppen aus dem trockenen Harz, gefolgt von einer photometrischen Analyse zeigte eine Beladung von ≈ 0.24 mmol g⁻¹ (≈ 1.04 mmol, 100 % Funktionalisierung).

Fmoc-Abspaltung und Aminosäure-Kupplung: Nach Quellung in DMF und Entfernen des überschüssigen DMF wurde das Harz in DMF/Morpholin (1/1, 0.6 mL pro 100 mg trockenem Harz) suspendiert und 1 h bei 20 °C geschüttelt (c, Schema 3) oder in DMF/Piperidin (3/2) suspendiert und 10 min bei 20 °C geschüttelt (e, Schema 3). Nach Waschen mit wasserfreiem DMF (6 \times , je 1 mL pro 100 mg trockenem Harz) wurde eine vorgerührte (5–10 min) Mischung aus der für die Kupplung benutzten Säure (3 Äquiv. für Schritt d und 6 Äquiv. für Schritt f, Schema 3), HOBt, NMM und HBTU (1.6 Äquiv., 2.2 Äquiv bzw. 1.05 Äquiv. bzgl. der Säuremenge) in wasserfreiem DMF (0.2–0.25 M bezogen auf die Säure) zum Harz gegeben. Nach Schütteln für 4–4.5 h bei 20 °C wurde die

Kupplungsreaktion durch Filtration abgebrochen und das Harz mit DMF und CH_2Cl_2 gewaschen (jeweils $6 \times$).

Freisetzung vom Harz: Eine Suspension des Harzes in wäßriger AcOH (80%, 0,9 mL pro 100 mg trockenem Harz), die 2% TFA enthielt, wurde 18–22 h bei 20 °C geschüttelt. Nach Filtration und dreimaligem Waschen mit AcOH (80%) wurde die Abspaltungsprozedur wiederholt. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und Rückstände von AcOH und H_2O durch zweimaliges azeotropes Verdampfen mit trockenem Toluol beseitigt. Das erhaltene Produkt (farblos oder schwachgelb, Feststoff oder Öl) wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt, wonach es gemäß hochaufgelöster MS-, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie aus einer reinen Verbindung bestand.

9b: farbloser, hygroskopischer Feststoff; ^1H -NMR (500 MHz, D_2O): δ = 4.95 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.68 (breites s, 1H), 4.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J \approx 6.1 Hz, 1H), 4.22 (dq, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 4.12 (dq, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.74–3.69 (m, 5H), 3.60 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 2.62–2.52 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (breites d, J \approx 6.4 Hz, 6H); HR-MS: m/z : ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_{13}\text{N}_2\text{Cs}$: 643.1115 $[M+\text{Cs}]^+$, gef.: 643.1139.

9d: farbloser, hygroskopischer Feststoff; ^1H -NMR (500 MHz, D_2O): δ = 4.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (breites s, 1H), 4.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.89–3.87 (m, 1H), 3.75–3.52 (m, 16H), 3.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31–3.36 (m, 2H), 2.29 (t, J \approx 7.1 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (t, J \approx 7.3 Hz, 2H), 1.55–1.50 (m, 2H), 1.28–1.21 (m, 14H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (breites t, J \approx 6.6 Hz, 3H); HR-MS: m/z : ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{65}\text{O}_{15}\text{N}_2\text{Cs}$: 900.3470 $[M+\text{Cs}]^+$, gef.: 900.3498.

9e: farbloser, hygroskopischer Feststoff; ^1H -NMR (500 MHz, D_2O): δ = 4.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.70 (breites s, 1H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42–4.35 (m, 2H), 4.18–4.16 (m, 1H), 3.97–3.96 (m, 1H), 3.74–3.55 (m, 16H), 3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.64–2.53 (m, 4H), 1.53 (breites s, 2H), 1.30–1.23 (m, 14H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (breites t, J \approx 6.5 Hz, 3H); HR-MS: m/z : ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_{16}\text{N}_2\text{Cs}$: 887.3154 $[M+\text{Cs}]^+$, gef.: 887.3184.

Eingegangen am 16. Januar 1998 [Z11372]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Glycopeptide • Parallel-synthesen • Sialyl-Lewis-X-Mimetika

- [1] a) T. A. Springer, *Cell* **1994**, 76, 301, zit. Lit.; b) J. C. Paulson in *Adhesion: Its Role in Inflammatory Disease* (Hrsg. L. Harland, D. Liu), Freeman, New York, **1992**.
- [2] a) M. Buerke, A. S. Weyrich, Z. Zheng, F. C. A. Gaeta, M. J. Forrest, A. M. Lefer, *J. Clin. Invest.* **1994**, 1140; b) A. Giannis, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 178.
- [3] Für eine umfassende Übersicht über sLe^x-Mimetika siehe: E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.*, im Druck, zit. Lit.
- [4] B. J. Graves, R. L. Crowther, C. Chandran, J. M. Rumberger, S. Li, K.-S. Huang, D. H. Presky, P. C. Familletti, B. A. Wolitzky, D. K. Burnes, *Nature* **1994**, 367, 532.
- [5] Für Konformationen in Lösung siehe: a) Y. Ichikawa, Y. C. Lin, D. P. Dumas, G. J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9283; für Konformationen bei Bindung an E-Selektin siehe: b) R. M. Cooke, R. S. Hale, S. G. Lister, G. Shah, M. P. Weir, *Biochemistry* **1994**, 33, 10591; c) L. Scheffler, B. Ernst, A. Katopodis, J. L. Magnani, W. J. Wang, R. Weisema, T. Peters, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1841; für Konformationen bei Bindung an E-, P- und L-Selektine siehe: d) L. Poppe, G. S. Brown, J. S. Philo, P. V. Nikrad, B. H. Shah, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1727.
- [6] a) B. K. Bradley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Strivastava, C. Foxall, Y. Oda, A. Hasegawa, *Glycobiology*, **1993**, 3, 633; b) W. Stahl, U. Sprengard, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2186, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2096; c) S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, Y. C. Lin, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7549.
- [7] a) S.-H. Wu, M. Shimazaki, C.-C. Lin, L. Qiao, W. J. Moree, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 106; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 88; b) C.-H. Wong, F. Moris-Varas, S.-C. Hung, T. G. Maron, C.-C. Lin, K. W. Gong, G. Weitz-Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8152; c) H. C. Kolb, B. Ernst, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1571; Frühe Arbeiten über Glycopeptide als Mannose-6-phosphat-Mimetika: d) M. K. Christensen, M. Meldal, K. Bock, H. Cordes, S. Mouristen, H. Elsner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1299.
- [8] a) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. P. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordo, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233; b) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *ibid.* **1994**, 37, 1385; c) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17; d) F. Balkenhohl, C. von der Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *ibid.* **1996**, 108, 2436 bzw. **1996**, 35, 2288; e) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**; f) K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchnak, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 411; g) A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *ibid.* **1997**, 97, 449.
- [9] Zur Verankerung von 1,2- und 1,3-Diolen an feste Phasen siehe: a) J. M. J. Frechet, G. Pelle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 225; b) E. Seymour, J. M. J. Frechet, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3669; c) S. Hanessian, T. Ogawa, Y. Guindon, J. L. Kamennof, R. Roy, *Carbohydr. Res.* **1974**, 38, C15; d) Y. Palom, E. Alazzouzi, F. Gordillo, A. Grandas, E. Pedrosio, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2195; e) G. T. Wang, S. Li, N. Wideburg, G. A. Krafft, D. J. Kempf, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2995.
- [10] Obwohl C-terminal modifizierte Peptidamide und -ester über spezifische Verknüpfungsgruppen an fester Phase zugänglich sind, können die bislang bekannten Wege nicht für kombinatorische Ansätze genutzt werden. Eine höhere Flexibilität in der Synthese wurde durch das Konzept der postsynthetischen C-N-Inversion an der Festphase eingeführt: a) M. Davies, M. Bradley, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1097; b) R. S. Kania, R. N. Zuckermann, C. K. Marlowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8835.
- [11] a) J. Y. Ramphal, M. Hiroshige, B. Lou, J. J. Gaudino, M. Hayashi, S. M. Chen, L. C. Chiang, F. C. A. Gaeta, S. A. DeFrees, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1357; b) H. Tsujishita, Y. Hiramatsu, N. Kondon, H. Ohmoto, H. Kondo, M. Kiso, A. Hasegawa, *ibid.* **1997**, 40, 362.
- [12] S. Sato, M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, 155, C6.
- [13] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113.
- [14] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, 86, 49; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 71.
- [15] P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6147.
- [16] a) G. Weitz-Schmidt, D. Sockmaier, G. Scheel, N. E. Nifant'ev, A. B. Tuzikov, N. V. Bovin, *Anal. Biochem.* **1996**, 238, 184; Alle Verbindungen waren aktiv gegen P-Selektin mit IC₅₀-Werten von 1 bis 7 μM im sLe^x-Polylysin-konjugat-Assay: b) G. Thoma, J. L. Magnani, R. Ohrléin, B. Ernst, F. Schwarzenbach, R. Duthaler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7414.
- [17] γ -Benzyloxy-L-*allo*-threonin wurde durch L-Threonin-Aldolase-katalysierte Aldolkondensation von Benzyloxyglycinaldehyd mit Glycin hergestellt: V. P. Vassilev, T. Uchiyama, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4081. Es wurde gezeigt, daß es ein guter Ersatz für Gal ist.^[7a]