

### Eine konvergente Synthese von *N*-Glycopeptiden\*\*

Clyde M. Kaneshiro und Katja Michael\*

Glycopeptide haben neuerdings sehr an Popularität gewonnen, nicht zuletzt wegen ihrer Bedeutung als Bausteine für die Synthese großer, strukturell definierter Glycopeptide und Glycoproteine durch native chemische Ligation.<sup>[1]</sup> Die sequentielle Festphasensynthese von *N*-Glycopeptiden unter Anwendung der Fmoc/tBu-Strategie, die den Einsatz Fmoc-geschützter *N*-Glycosylasparagine erfordert, ist seit langem etabliert.<sup>[2]</sup> Ein Nachteil ist, dass die meist sehr kostbaren Fmoc-geschützten Glycosylasparagine üblicherweise in großem Überschuss eingesetzt werden, um in der heterogenen Phase eine vollständige Acylierung zu erreichen. Ein weiteres Problem liegt darin, dass ungeschützte Hydroxygruppen im Kohlenhydratteil in allen folgenden Kupplungsschritten acyliert werden können.

Eine vielversprechende Alternative zur sequentiellen Synthese ist die konvergente Synthese, bei der ein intaktes, Asparaginsäure enthaltendes Peptid und ein Glycosylamin miteinander kondensiert werden.<sup>[3]</sup> In Lösung können entweder beide Ausgangsverbindungen äquimolar eingesetzt werden oder eine der Ausgangsverbindungen in geringem Überschuss. Allerdings ist bis heute keine der gängigen Kupplungsmethoden in der Lage, unerwünschte Nebenprodukte wie Aspartimide und Peptidumlagerungsprodukte zu vermeiden.<sup>[4]</sup> Ungünstigenfalls können diese sogar als Hauptprodukte entstehen, und sie sind zuweilen vom gewünschten Glycopeptid nur schwer abtrennbar.

Die Hauptfaktoren, die infolge einer Aktivierung der  $\beta$ -Carboxygruppe zur Aspartimid-Bildung führen sind: a) die Identität der benachbarten Aminosäure, die sich auf der C-terminalen Seite der Asparaginsäure befindet,<sup>[5]</sup> und b) die Menge an Base, z.B. Hünigs Base (DIPEA; *N,N*-Disopropylethylamin), die oftmals als Additiv in Kupplungsreaktionen eingesetzt wird.<sup>[3a]</sup> Während die Aminosäuresequenz durch das anvisierte Peptid festgelegt ist, haben wir uns

entschlossen, das Problem der Aspartimid-Bildung durch photochemische Kupplung unter neutralen Bedingungen zu umgehen. Basenfreie Methoden sind bekannt, z.B. das Kuppeln mit *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU)/1-Hydroxybenzotriazol (HOBr) oder mit 2-Isobutyloxy-1-isobutyloxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (IIDQ).<sup>[3a-c]</sup> Diese Methoden erfordern jedoch die Synthese von orthogonal geschützten Peptiden, die die selektive Entschützung und Aktivierung der zu kondensierenden Carboxygruppe ermöglichen. Orthogonale Schutzgruppen für die Seitenkette der Asparaginsäure existieren zwar, z.B. der Allyl- oder *p*-Methoxybenzylester,<sup>[6]</sup> aber man benötigt mindestens zwei Syntheseschritte für die Entschützung, Aktivierung und Kupplung. Eines unserer Ziele war es, diesen Prozess zu verkürzen, indem die Schutzgruppe der Asparaginsäureseitenkette *in situ* in eine aktivierende Gruppe überführt und die acylierende Spezies sofort von einem Glycosylamin unter Bildung einer Amidbindung abgefangen wird.

Die Lösung für beide Aufgaben – die Aspartimid-Bildung und die *In-situ*-Aktivierung einer orthogonalen Schutzgruppe – besteht im Einsatz eines photoreaktiven 7-Nitroindolinamids der Asparaginsäureseitenkette. Patchornik und Mitarbeiter haben 1976 entdeckt, dass *N*-Acyl-7-nitroindoline, die in Gegenwart von Wasser oder Alkoholen bestrahlt werden, einer Photosolvolyse unterliegen.<sup>[7]</sup> Die 5-Brom-7-nitroindolin-Gruppe wurde anschließend als photolabile Schutzgruppe zur Synthese C-terminaler ungeschützter Peptide und Peptidester eingesetzt<sup>[8]</sup> und fand auch Anwendung in der lichtinduzierten Peptidsegmentkondensation.<sup>[9]</sup> Vor kurzem fand eine *N*-Acyl-7-nitroindolin-Gruppe als photolabiler Linker in der Festphasensynthese von linearen und cyclischen Amiden Anwendung.<sup>[10]</sup> *N*-Acyl-5,7-dinitroindoline dienten dazu, aliphatische Amine photochemisch zu acylieren.<sup>[11]</sup> Wir konnten die Eignung von *N*-Acyl-5-brom-7-nitroindolinen zur Synthese von *N*-Glycosylasparaginen und -glutaminen durch Kupplung von photoreaktiven Aminosäurederivaten mit einfachen Glycosylaminen belegen.<sup>[12]</sup>

Diese Acylierungen beruhen auf den besonderen photochemischen Eigenschaften der *N*-Acyl-7-nitroindoline ( $\lambda_{\text{max}} \approx 350$  nm), die mit UV-Licht von Quecksilberdampflampen angeregt werden. Durch Verwendung von Reaktionsgefäß aus Pyrex-Glas werden destruktive Wellenlängen  $< 310$  nm komplett herausgefiltert. Eine ganze Reihe aprotischer Lösungsmittel, darunter Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Tetramethylharnstoff, *N*-Methylpyrrolidon und Dimethylsulfoxid (DMSO), sind für diese Photoacylierungen geeignet. Man nimmt an, dass die latenten *N*-Acyl-7-nitroindoline unter Bestrahlung zunächst in nitronische Anhydride überführt werden, die in *anti*-Konformation<sup>[13]</sup> mit nucleophilen Aminen zu Amiden und 7-Nitroindolinen umgesetzt werden.<sup>[14]</sup> In Wasser hingegen werden die nitronischen Anhydride zu Carbonsäuren und 7-Nitroindolinen photolysiert (Schema 1).<sup>[14b,15]</sup>

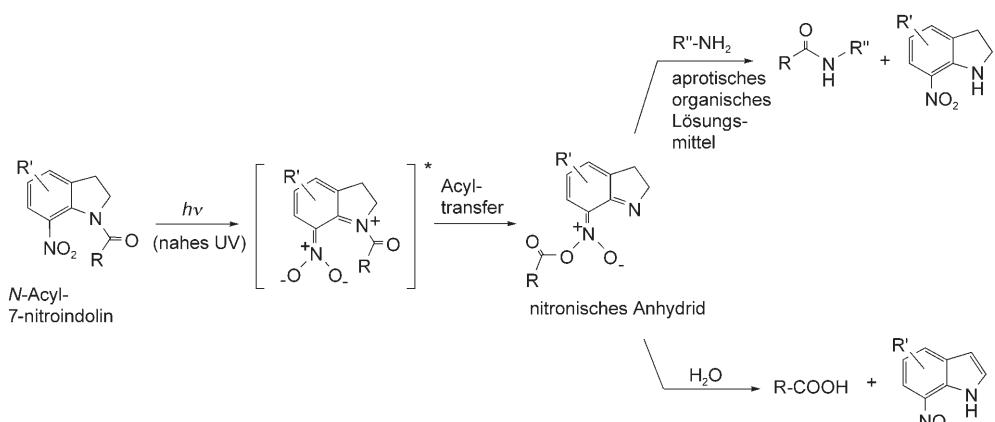
Wir beschreiben hier die photochemische konvergente Synthese von *N*-Glycopeptiden anhand von Modellsequenzen des menschlichen Erythropoietins (hEpo), eines an den Positionen 24, 38, und 83 *N*-glycosylierten Glycoproteinhormons.<sup>[16]</sup> Vier hEpo-Peptide wurden mit der Fmoc/tBu-Strat-

[\*] Dr. C. M. Kaneshiro, Prof. Dr. K. Michael

Department of Chemistry  
University of Hawaii  
2545 McCarthy Mall, Honolulu, HI 96822 (USA)  
Fax: (+1) 808-956-5908  
E-mail: kmichael@hawaii.edu

[\*\*] Wir danken Prof. Yasuhiro Kajihara (Yokohama City University) für die Bereitstellung der Nonasaccharidvorstufe von Glycosylamin 9, Wesley Yoshida und Mike Burger (University of Hawaii) für die NMR- und MS-Analysen sowie dem Petroleum Research Fund der American Chemical Society für finanzielle Unterstützung (PRF 40279-G1).

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



Schema 1. Mechanismus der Photolyse von *N*-Acyl-7-nitroindolinen.<sup>[13,14,15a]</sup>

tegie und der HBTU/HOBt/DIPEA-Kupplungsmethode an Sieber-Amidharz synthetisiert.<sup>[17]</sup> Der Fmoc-Asp(Bni)-OH-Baustein ist durch Pd-katalysierte Desallylierung von Fmoc-Asp(Bni)-OAl<sup>[12]</sup> in Gegenwart von *N*-Methylanilin leicht zugänglich.<sup>[18]</sup> Die vollständig geschützten, photoreaktiven Peptidamide **1–4** (Abbildung 1) wurden mit verdünnter Trifluoressigsäure (TFA) vom Harz abgespalten, durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und mit Massenspektrometrie charakterisiert. Der Fmoc-Chromophor, der in jedem der Peptide vorhanden ist, ermöglichte die Reinheitskontrolle und einfache Überwachung des Photoacylierungsvorgangs mit HPLC.

Die Peptide **1–3** wurden sequenziell durch Festphasensynthese hergestellt, wohingegen das Peptid **4** durch Kup-

lung des Tripeptids H-Asp(Bni)-Ser(*t*Bu)-Ser(*t*Bu)-NH-Harz mit dem Segment Fmoc-Ala-Leu-Leu-Val-OH erzeugt wurde, um die Bni-geschützte Asparaginsäure so wenig wie möglich basischen Bedingungen auszusetzen. Diese Vorsichtsmaßnahme wurde aus der Beobachtung getroffen, dass die peptidischen Rohprodukte eine geringe Menge Aspartimid enthielten. So zeigt z.B. die RP-HPLC-Analyse des Rohproduktes von Peptid **3** einen Aspartimid-Gehalt von 2%.

Dank der guten Löslichkeitseigenschaften konnten die Acylierungsfähigkeiten der photoreaktiven Peptide in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht werden. Es wurden fünf geschützte und ungeschützte Glycosylamine unterschiedlicher Komplexität hergestellt (**5–9**, Abbildung 1). Die O-acetylierten  $\beta$ -Glycosylamine **5** und **7**, die von GlcNAc und Chitobiose abgeleitet sind, wurden durch PtO<sub>2</sub>-katalysierte Hydrierung der peracetylierten  $\beta$ -Glycosylazide hergestellt.<sup>[19]</sup> Glycosylamin **8** wurde aus dem peracetylierten  $\beta$ -Chitobiosylazid durch Zemplén-Desacetylierung und anschließende PtO<sub>2</sub>-katalysierte Hydrierung hergestellt, **6** und **9** wurden durch Kochetkov-Aminierung der O-ungeschützten Halbacetale synthetisiert.<sup>[20]</sup>

Die Phototransamidierung von allen vier Peptiden mit Glycosylamin **5** in Dichlormethan oder Chloroform ergab die entsprechenden Glycopeptide in hervorragenden Ausbeuten von 82 bis 88% (Tabelle 1, Experimente 1–4) bei nur 1–5% Aspartimiden und 11–13% Aspartyl- oder Isoaspartylpeptiden. Die Bildung von Peptidsäuren durch die Photoredoxreaktion, die in Schema 1 unten gezeigt ist, kann ausgeschlossen werden, da kein 5-Brom-7-nitrosoindol beobachtet wurde.

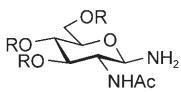
Wenn Peptid **3** und Glycosylamin **5** in THF anstelle von Dichlormethan bestrahlt wurden, sank die Ausbeute an *N*-Glycopeptiden auf 22%, während die Ausbeute an Hydrolyseprodukt und Aspartimid auf 56% bzw. 22% anstiegen (Tabelle 1, Experiment 5). Interessanterweise kann diesem unerwünschten Lösungsmittel-Effekt entgegengewirkt werden, indem HOBt zugesetzt wird. Die Photoacylierung von Glycosylamin **5** mit allen vier photoreaktiven Peptiden in THF/HOBt ergab die gewünschten Glycopeptide als Hauptprodukte in 57–80% Ausbeute (Tabelle 1, Experimente 6–9). Die etwas geringere Ausbeute von 57% für Glycopeptid **13** unter diesen Bedingungen ist

1: Fmoc-Glu(OBn)-Asp(Bni)-Ile-Thr(*t*Bu)-Thr(*t*Bu)-Gly-Cys(Trt)-Ala-NH<sub>2</sub>

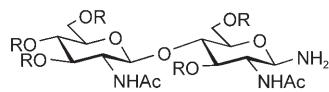
2: Fmoc-Glu(OtBu)-Asp(Bni)-Ile-Thr(*t*Bu)-Val-Pro-NH<sub>2</sub>

3: Fmoc-Glu(OBn)-Asp(Bni)-Ile-Thr(*t*Bu)-Val-Pro-NH<sub>2</sub>

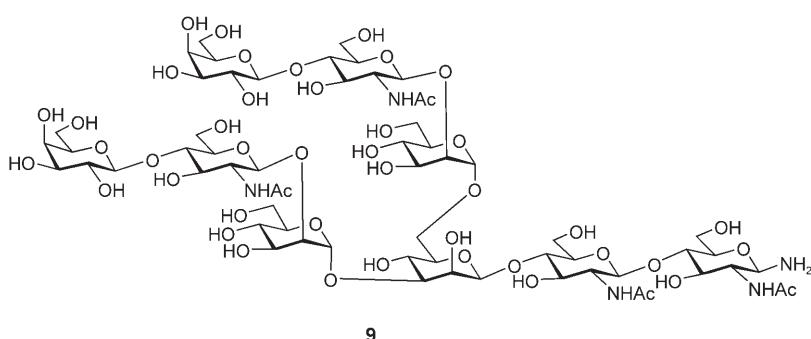
4: Fmoc-Ala-Leu-Leu-Val-Asp(Bni)-Ser(*t*Bu)-Ser(*t*Bu)-NH<sub>2</sub>



5 (R = Ac)  
6 (R = H)



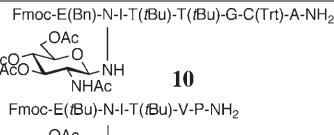
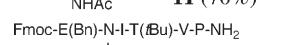
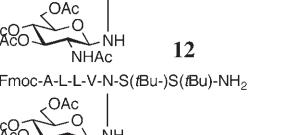
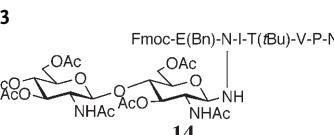
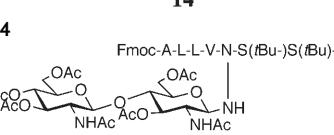
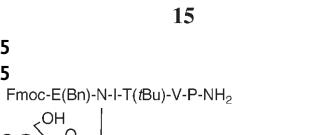
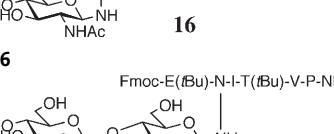
7 (R = Ac)  
8 (R = H)



9

Abbildung 1. Photoreaktive hEpo-Peptide und Glycosylamine, die zur Synthese von *N*-Glycopeptiden eingesetzt wurden. Bni = 5-Brom-7-nitroindolin.

**Tabelle 1:** Einfluss des Lösungsmittels, des Zusatzes von Hilfsnucleophilen und der Glycosylaminreakтивität auf die N-Glycopeptidbildung.

Exp.	Peptid	Glycosylamin	Verhältnis <sup>[a]</sup>	Lösungsmittel	Additiv <sup>[b]</sup>	Glycopeptid	Ausbeuten <sup>[c][25]</sup> Glycopeptid/Peptid- säure(n)/Aspartimid
1	<b>1</b>	<b>5</b>	1:2	CDCl <sub>3</sub>	–		84 : 13 : 3
2	<b>2</b>	<b>5</b>	1:2	CDCl <sub>3</sub> oder CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–		86 : 13 : 1
3	<b>3</b>	<b>5</b>	1:2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–		88 : 11 : 1
4	<b>4</b>	<b>5</b>	1:2	CDCl <sub>3</sub>	–		82 : 13 : 5
5	<b>3</b>	<b>5</b>	1:2	THF	–	<b>12</b>	22 : 56 : 22
6	<b>3</b>	<b>5</b>	1:2	THF	HOBr	<b>12</b>	68 : 16 : 16
7	<b>1</b>	<b>5</b>	1:1.8	THF	HOBr	<b>10</b>	77 : 23 : 0
8	<b>2</b>	<b>5</b>	1:2	THF	HOBr	<b>11</b>	80 : 10 : 10
9	<b>4</b>	<b>5</b>	1:2	THF	HOBr	<b>13</b>	57 : 27 : 16
10	<b>3</b>	<b>7</b>	1:1.4	DMSO	–		0 : 50 : 50
11	<b>3</b>	<b>7</b>	1:1.4	DMSO	HOBr	<b>14</b>	7 : 71 : 22
12	<b>4</b>	<b>7</b>	1:1.7	DMSO	HOBr		0 : 75 : 25
13	<b>4</b>	<b>7</b>	1:1.7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	<b>15</b>	26 : 67 : 7
14	<b>4</b>	<b>7</b>	1:1.7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Pfp-OH <sup>[e]</sup>	<b>15</b>	0 : 50 : 50
15	<b>3</b>	<b>6</b>	1:1.5	DMSO	–		29 : 14 : 57
16	<b>3</b>	<b>6</b>	1:1.5	DMSO	HOBr	<b>16</b>	66 : 12 : 22
17	<b>2</b>	<b>8</b>	1:2 (1.9:1) <sup>[f]</sup>	DMSO	HOBr		73 : 15 : 12

[a] Verhältnis Peptid/Glycosylamin. [b] Menge an Additiv: 2 Äquiv. [c] Ausbeuten gemäß HPLC; Ansatzgröße 5–10 µmol. [d] Ausbeuten der isolierten Produkte; Ansatzgröße 30–80 µmol, siehe Hintergrundinformationen. [e] Pfp-OH = Pentafluorphenol. [f] Verhältnis bezieht sich auf den größeren Ansatz.

nicht unerwartet (Tabelle 1, Experiment 9), da Peptid **4** die zu Aspartimiden neigende Sequenz Asp-Ser enthält.<sup>[5]</sup> Aufgrund der Resultate mit und ohne HOBr nehmen wir an, dass das intermediär auftretende peptidische nitronische Anhydrid eine hochreaktive acylierende Spezies ist, die durch HOBr in den weniger reaktiven Aktivester überführt wird. Dieser reagiert schneller mit einem reaktiven Glycosylamin als mit Wasser oder, intramolekular, mit einem benachbarten Amid-Stickstoff.

Zu unserer Überraschung konnten mit dem O-acetylierten Chitobiosylamin **7** keine vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Acylierungsversuche mit den Peptiden **3** und **4** in Dichlormethan oder DMSO schlugen fehl (Tabelle 1, Experimente 10–14). Unter keinen der getesteten Bedingungen

konnten die entsprechenden Glycopeptide zufriedenstellend synthetisiert werden, selbst dann nicht, wenn die Reaktionsmischung HOBr (Tabelle 1, Experiment 12) oder Pentafluorphenol (Experiment 14) enthielt. Stattdessen fand hauptsächlich Hydrolyse statt, und im Falle der Reaktion in Gegenwart von Pentafluorphenol bildete sich zusätzlich eine große Menge Aspartimid. Anscheinend ist das acetylierte Chitobiosylamin **7** nicht reaktiv genug.

Wir hofften, Chitobiosylpeptide durch den Einsatz von O-ungeschütztem und somit nucleophilerem Chitobiosylamin dennoch zugänglich zu machen.<sup>[3a]</sup> Tatsächlich führte die Phototransamidierung von Peptid **2** mit Chitobiosylamin **8** in DMSO in Gegenwart von HOBr zum gewünschten Glycopeptid in 73 % Ausbeute. Es entstanden nur 15 % Hydroly-

seprodukt und 12% Aspartimid (Tabelle 1, Experiment 17, und Abbildung 2). Die Amidierung von Glycosylamin **6** mit Peptid **3** in DMSO ohne HOBr führte zu einer Glycopeptidausbeute von nur 29% (Tabelle 1, Experiment 15), während

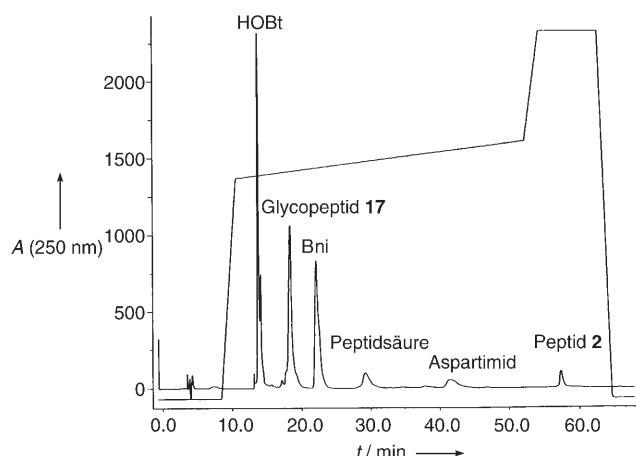
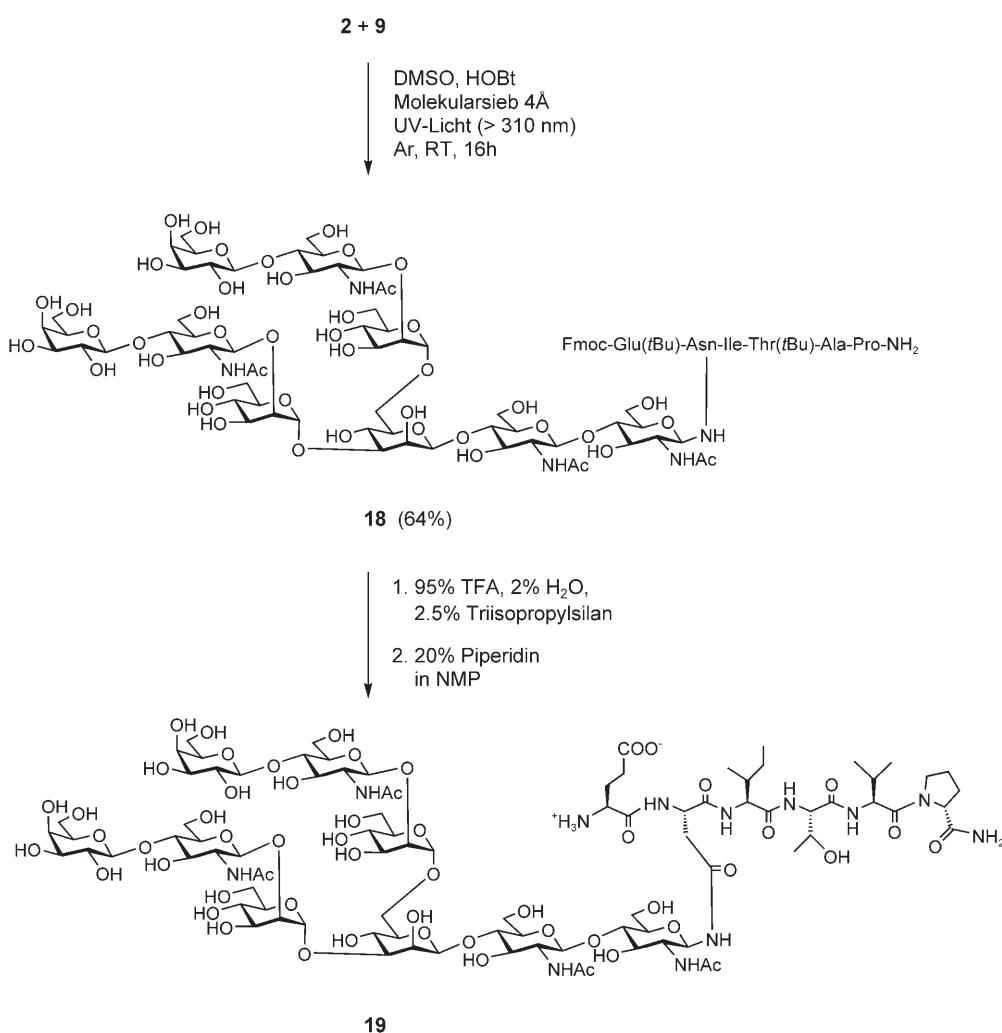


Abbildung 2. RP-HPLC-Diagramm des Rohproduktes der Synthese von Glycopeptid **17** (Tabelle 1, Experiment 17).

die Ausbeute auf 66% anstieg, wenn die Reaktion in Gegenwart von HOBr durchgeführt wurde (Tabelle 1, Experiment 16). Dies belegt, dass der Zusatz von HOBr in polaren Lösungsmitteln essenziell ist.

Wir waren daran interessiert, diese photochemische konvergente Methode mit einem Oligosaccharid des komplexen Typs für die Synthese komplexer *N*-Glycopeptide<sup>[21]</sup> zu validieren. Das photoreaktive Peptid **2** und substöchiometrische Mengen des kostbaren, von einem diantennären Asialo-*N*-glycan abstammenden Glycosylamins **9**<sup>[21b,22]</sup> wurden in DMSO in Gegenwart von HOBr bestrahlt (Schema 2). Das gewünschte Glycopeptid **18** wurde in einer Ausbeute von 64% erhalten, während der Überschuss an Peptid **2** zu der Peptidsäure und dem Aspartimid abreagierte.<sup>[23]</sup> Ein Teil des Rohproduktes **18** wurde mit HPLC gereinigt und mit TFA und anschließend mit Piperidin zum Glycopeptid **19** entschützt (Schema 2), das durch Massenspektrometrie charakterisiert wurde.<sup>[24]</sup>

Das Glycopeptid **16** wurde ausgewählt, um die strukturelle Integrität der Glycopeptide anhand dieses Beispiels mit LC-MS (ESI-TOF) und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zu untersuchen.<sup>[24]</sup> Mit der Ionenextraktionstechnik wurde im Gesamt-



Schema 2. Konvergente Synthese eines komplexen *N*-Glycopeptids.

ionenstromdiagramm ein einziges Signal mit der korrekten Masse von  $m/z$  1242.63 [ $M+H]^+$  und 1264.61 [ $M+Na]^+$  lokalisiert. Nach Aufreinigung mit HPLC zeigte das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16** einen einzigen Signalsatz. Das Signal für H-1 bei 4.78 ppm erscheint als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von  $^3J_{1,2} = ^3J_{1,\text{NH}} = 9.3$  Hz, was die anomere  $\beta$ -Konfiguration bestätigt. Die Untersuchungen lassen weder auf ein  $\alpha$ -konfiguriertes *N*-Glycopeptid noch auf ein Neoglycopeptid mit einer Esterverknüpfung schließen.

Unsere Experimente belegen, dass orthogonal geschützte photoreaktive Peptide besonders geeignet sind, O-ungeschützte Glycosylamine in Gegenwart von HOBr zu acylieren. Da die Photokupplung unter basenfreien Bedingungen durchgeführt wird, ist das seit langem bekannte „Aspartimidproblem“ mit dieser neuen konvergenten Glycopeptidsynthese weitgehend gelöst. Außerdem sind weniger Reaktionsschritte nötig als bei konventionellen Methoden, da dieselbe Gruppe, die in der Peptidsynthese zum Schutz der Asparaginsäureseitenkette dient, durch Bestrahlung direkt in eine hochreaktive Acylierungsspezies überführt wird.

Ein eingegangen am 31. Juli 2005,  
veränderte Fassung am 25. November 2005  
Online veröffentlicht am 10. Januar 2006

**Stichwörter:** Amide · Aspartimide · Glycopeptide · Konvergente Synthesen · Photochemie

- [1] a) Y. Shin, K. A. Winans, B. J. Backes, S. B. H. Kent, J. A. Ellman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11684; b) L. A. Marcaurelle, L. S. Mizoue, J. Wilken, L. Oldham, S. B. H. Kent, T. Handel, C. R. Bertozzi, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1129; c) J. S. Miller, V. Y. Dudkin, G. J. Lyon, T. W. Muir, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 431; d) J. D. Warren, J. S. Miller, S. J. Keding, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6576; S. Mezzato, M. Schaffrath, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1677; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1650.
- [2] a) H. Kunz, M. Schultz in *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1 (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 267; b) J. Kihlberg in *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis* (Hrsg.: W. C. Chan, P. D. White), Oxford University Press, New York, **2000**, S. 195.
- [3] a) S. T. Anisfeld, J. P. T. Lansbury, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5560; b) S. T. Cohen-Anisfeld, J. P. T. Lansbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10531; c) S. J. Danishefsky, S. Hu, P. F. Cirillo, M. Eckhardt, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1617; d) H. Kunz, B. Liebe, O. Seitz, J. Habermann, K. Peilstocker, U. Sprengard, *Collect. Symp. Ser.* **1999**, *1*, 134; e) U. Sprengard, M. Schudok, W. Schmidt, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 359; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 321.
- [4] M. Wagner, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 317.
- [5] M. Bodanszky, J. Z. Kwei, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 69.
- [6] a) H. Kunz, H. Waldmann, C. Unverzagt, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1985**, *26*, 493; b) D. Vetter, D. Tumely, S. K. Singh, M. A. Gallop, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 94; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 60; c) J. Y. Robege, X. Beebe, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3915.
- [7] B. Amit, D. A. Ben-Efraim, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 843.
- [8] G. Goissis, B. W. Erickson, R. B. Merrifield, *Pept. Proc. Am. Pept. Symp., 5th* **1977**, 559.
- [9] S. Pass, B. Amit, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7674.
- [10] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, N. Winssinger, *Synlett* **2001**, 900.
- [11] a) C. Helgen, C. G. Bochet, *Synlett* **2001**, 1968; b) C. Helgen, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2483.
- [12] a) K. Vizvardi, C. Kreutz, A. S. Davis, V. P. Lee, B. J. Philmus, O. Simo, K. Michael, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 348; b) O. Simo, V. P. Lee, A. S. Davis, C. Kreutz, P. H. Gross, P. R. Jones, K. Michael, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 557.
- [13] A. D. Cohen, C. Helgen, C. G. Bochet, J. P. Toscano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2845.
- [14] a) G. Papageorgiou, J. E. T. Corrie, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8197; b) J. Morrison, P. Wan, J. E. T. Corrie, G. Papageorgiou, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 960.
- [15] a) G. Papageorgiou, D. C. Ogden, A. Barth, E. E. T. Corrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6503; b) G. Papageorgiou, M. Luke-man, P. Wan, J. E. T. Corrie, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 366.
- [16] P.-H. Lai, R. Everett, F.-F. Wang, T. Arakawa, E. Goldwasser, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 3116.
- [17] P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2107.
- [18] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1712.
- [19] a) M. Spinola, R. W. Jeanloz, *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 4158; b) L. Szilágyi, Z. Györgydeák, *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 21; c) H. Kunz, H. Waldmann, J. März, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 45.
- [20] L. M. Likhosherstov, O. S. Novikova, V. A. Derevitskaja, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, C1.
- [21] a) C. Unverzagt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5627; b) E. Meijohanns, M. Meldal, H. Paulsen, R. A. Dwek, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 549; c) N. Yamamoto, Y. Ohmori, T. Sakakibara, K. Sasaki, L. R. Juneja, Y. Kajihara, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2537.
- [22] a) A. Seko, M. Koketsu, M. Nishizono, Y. Enoki, H. R. Ibrahim, L. R. Juneja, M. Kim, T. Yamamoto, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1335*, 23; b) N. Yamamoto, T. Sakakibara, Y. Kajihara, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3287; c) Y. Kajihara, Y. Suzuki, N. Yamamoto, K. Sasaki, T. Sakakibara, L. R. Juneja, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 971.
- [23] In dieser Reaktion wurde das photoreaktive Peptid **2** in zweifachem Überschuss eingesetzt. Die gesamte Menge an **2**, die nicht in das Glycopeptid **18** überführt wurde, setzte sich in die entsprechende Peptidsäure und das Aspartimid um. Die Produktverteilung war **18**/Peptidsäure/Aspartimid = 32:30:38.
- [24] Siehe Hintergrundinformationen.
- [25] Da die photoreaktiven Peptide vollständig (oder nahezu vollständig) zu drei Produkten mit dem gleichen Chromophor reagieren (Glycopeptid, Peptidsäure und Aspartimid; siehe z. B. Abbildung 2), können die Reaktionsausbeuten anhand folgender Formel berechnet werden:  $\text{Ausb.}_{\text{Glycopeptid}}[\%] = F_{\text{Glycopeptid}} / [0.01(F_{\text{Glycopeptid}} + F_{\text{Peptidsäure}} + F_{\text{Aspartimid}})]$ ;  $F$  ist die Fläche unter der Kurve des Absorptionssignals im HPLC-Diagramm bei 250 oder 260 nm.