

**Untersuchung der stereoselektiven O-Glykosylierungen
von Ribosyltrichloroacetimidaten durch die
Organokatalyse mit Pyryliumsalzen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr.rer.nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dipl.Chem. Denis Sartakov
aus Krasnovishersk

Köln 2024

Erster Gutachter: Prof. Dr. Bernd Goldfuß

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Stephanie Kath-Schorr

Datum der Einreichung: 07.10.2024

Datum der Disputation: 10.12.2024

If you learn something, it's not a failure.

Carolin Bertozzi

Nobel Prize Chemistry 2022

**Auch aus Steinen, die einem in den Weg gelegt
werden, kann man etwas Schönes bauen.**

Johann Wolfgang von Goethe

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlich bedanken, die zur Verwirklichung dieser Dissertation beigetragen haben. Die Zeit, in der diese Arbeit entstand, fiel auf die Corona-Jahre. Umso wertvoller ist der Beitrag aller Personen, die mich bei der Bewältigung der Schwierigkeiten und Herausforderungen dieser Zeit unterstützt haben.

Insbesondere mein Dank gilt Prof. Dr. Bernd Goldfuß für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die aufregende Themenstellung und die stets freundliche Zusammenarbeit.

Frau Prof. Dr. Stephanie Kath-Schorr danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens und Prof. Dr. Ruschewitz für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Dirk Blunk für die Übernahme des Schriftführers.

Des Weiteren möchte ich ganz herzlichen Dank an die Frau Dr. Heike Henneken für ihre unermüdliche Unterstützung und Fürsorge in den Fragen der Organisation und des Zeitmanagements äußern. Außerdem bin ich Frau Susanne Geuer, Frau Anja Bittners und Frau Sarah Hensel für die schnelle und effiziente Hilfe mit den Dokumentationsfragen und bei der Kommunikation mit unterschiedlichen Ansprechstellen innerhalb der Universität zutiefst dankbar.

Weiterhin danke ich Herrn Michael Niehls für die Messung von Massenspektren sowie Herrn Dr. Jörg Neudörfl für die Röntgenstrukturanalyse meiner Proben und natürlich Frau Katrin König und Herrn Dr. Daniel Friedrich für ihre Hilfe bei den NMR-Experimenten und ihre Beratung in Fragen der NMR-Spektroskopie.

Ein Dank gebührt auch den Mitarbeitenden des Chemikalienmanagements: Frau Sylvia Rakovac, Herrn Ingo Müller und Frau Nihad El Ghachtoun – für die reibungslose Versorgung mit Reagenzien und Lösungsmitteln.

Nicht zuletzt möchte ich Herrn Philipp Meyer, Frau Ursula Meyer und Frau Ulrike Meyer von ganzem Herzen danken für ihre stete Unterstützung, ihr Vertrauen, ihre bemerkenswerte Geduld und vor allem für die kraftspendende Aufmunterung im Alltag.

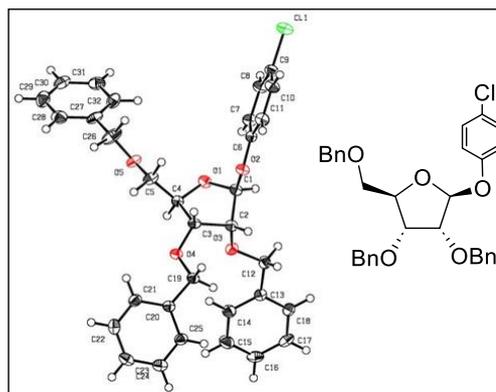
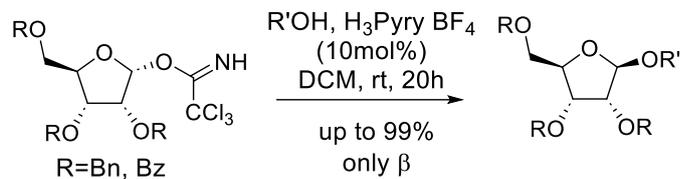
Kurzzusammenfassung

Chemische Glykosylierungen sind nicht nur mit Abstand die wichtigsten Reaktionsklassen der Chemie der Kohlenhydrate, sondern stellen auch ein sehr wichtiges und komplexes Gebiet der modernen synthetischen organischen Chemie dar. Diese Reaktionen, die in der Natur leicht durch die Wirkung von Glycosyltransferasen zustande kommen, stellen den Chemiker im Labor vor zahlreiche, nicht immer triviale Aufgaben bei der Durchführung dieser Transformationen: Stereokontrolle der Reaktion und Stereoselektivität bei der Produktbildung; Synthese und Stabilität der entsprechenden Glykosyldonoren, usw.

Seit den Arbeiten von Fischer und Hilferich wurde eine Vielzahl von den Glykosylierungsprotokollen entwickelt: Übergangsmetallkatalysierte, organokatalytische, photochemische, usw. Die organokatalytischen Methoden basieren vorwiegend auf der Verwendung von CPAs, Thioharnstoffen und N-heterocyclischen Carbenen. Die Idee der organokatalytischen O-Glykosylierung durch Aktivierung von Alkoholen über die Wirkung von Verbindungen mit dem Elektronendichtedefizit, angewandt von Gruppen um Berkessel und Ghosh (Aktivierung durch die Pyridiniumsalze), erreichte in der Arbeit von Pedersen durch die Verwendung von Piryliumsalze einen spektakulären Höhepunkt.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde eine detaillierte Untersuchung der mit Piryliumsalzen katalysierten O-Glykosylierung von Ribosyltrichloroacetimidaten als Glykosyldonor durchgeführt. Dazu wurde die Synthese von Ribosyltrichloroacetimidaten als reines α -Anomer unternommen. Für 2,3,5-tris-O-(phenylmethyl)-D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat) konnten Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen nur das α -Anomer erhalten wurde. Für 2,3,5-Tris-O-(benzoyl)-D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat) konnten nur Gemische aus α - und β -Anomeren (laut $^1\text{H-NMR}$) erhalten werden, was sich für den Stereoausgang der Reaktion als unbedeutend erwies, was darauf hindeutet, dass die Stereokontrolle der Reaktion durch den Nachbargruppeneffekt erfolgt.

Der Einfluss des Lösungsmittels auf die Ausbeute und das Anomerenverhältnis der Glykosylierungsprodukte wurde untersucht. Mit Hilfe von Experimenten, die die Hemmung des Katalysators nachahmen, konnte gezeigt werden, dass der Einfluss des Lösungsmittels auf den Reaktionsverlauf komplexer ist als nur auf den Glykosyltransfer selbst. Die Wechselwirkung des Lösungsmittels mit dem Katalysator und die Löslichkeit der Komponenten spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Reaktion.



Mit beiden Ribosyldonoren wurden O-Glykosylierungen durchgeführt, die durch Pyryliumsalze katalysiert wurden. In beiden Fällen konnte nur eine β -Selektivität beobachtet werden und für die Produktserie konnte durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden, dass das Produkt als β -Anomer vorliegt.

Weiterhin wurde mittels NMR-Spektroskopie der Einfluss der Koordination mit dem Pyryliumkation auf die Acidität von Alkoholen und Phenolen untersucht und mit dem Effekt der Koordination mit Schreiner's Thioharnstoff verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das Pyryliumkation als Lewis-Säure wirkt und der Effekt deutlich stärker ist als im Falle von Thioharnstoff.

Abstract

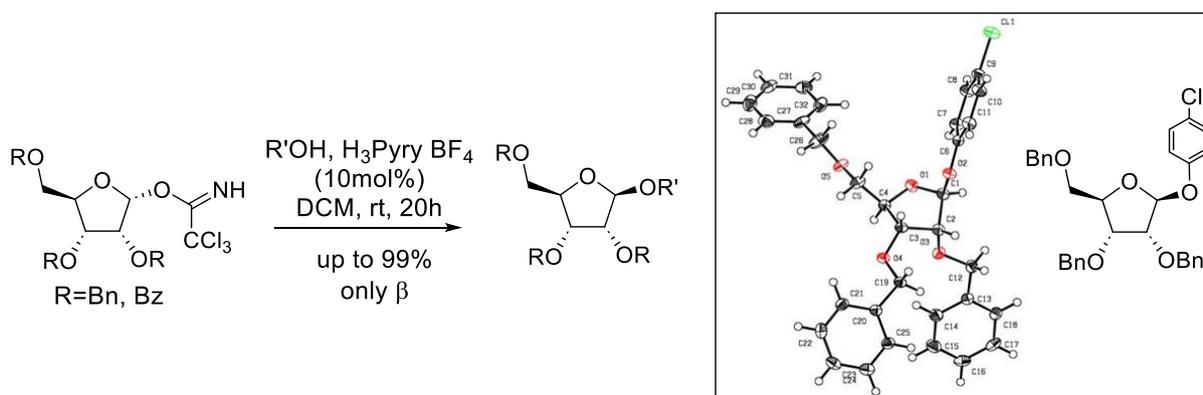
Chemical glycosylations are arguably one of the most important, yet challenging classes of reactions in carbohydrate chemistry in general, and one of the most intensive developing field of synthetic organic chemistry. These reactions, which are readily carried out in nature by glycosyltransferases, make chemists in laboratory confront multiple obstacles in terms of reaction stereocontrol, and stereoselectivity, synthesis and stability of suitable glycosyl donors, etc.

Since works of Fischer and Helferich, a large number of glycosylation methods have been developed: transition metal-mediated, organocatalytic, photochemical etc. Organocatalytic protocols have mainly most notably used CPAs, thioureas and N-heterocyclic carbenes. The idea of organocatalytic glycosylation by activation of alcohols through interaction with electro-deficient species, early applied e.g. by Berkessel's and Ghosh's groups using pyridinium salts, was recently spectacularly culminated in the work of Pedersen using pyrylium salts.

Within the scope of the present PhD thesis synthesis of the educts for O-glycosylation: pyrylium tetrafluoroborate and tribenzylribosyl- α -trichloroacetimidate, and tribenzoylribosyl- α -trichloroacetimidate as ribosyl donors were carried out. Reaction conditions for the synthesis tribenzylribosyltrichloroacetimidate as only α -anomer were found. Tribenzoylribosyl-trichloroacetimidate could be obtained only as mixtures of anomers, which however were not important for the outcome of the further glycosylations due to the stereocontrol by neighbouring group effect.

The influence of the solvent on the yield and anomer ratio of the glycosylation products was investigated. Due to the experiments, mimicking the catalyst inhibition, were possible to show that the solvent effects not only glycosyltransfer, but also affects the reaction through solubility of the components and interactions with the catalyst.

With pyrylium salts catalyzed O-glycosylations of ribosyl donors were carried out. β -Selectivity were observed, confirmed by NMR-spectroscopy and in some cases by X-ray structure of the products.



By means of NMR-experiments the impact of the coordination the pyrylium cation with phenols and alcohols on their acidity were studied and compared with the one of the Schreiner's thiourea.

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung/Abstract	
1. Einführung	1
1.1. Allgemeine Aspekte der Glykosylierungsreaktionen	5
1.1.1. Anomerer Effekt	8
1.1.2. Effekt des Lösungsmittels	9
1.1.3. Der Einfluss der Temperatur und des Drucks	11
1.1.4. Die Rolle der Schutzgruppen	11
1.2. Die Klassische Methoden der O-Glykosylierung	15
1.2.1. Die Michael und Fischer-Helferich Methoden	15
1.2.2. Die Koenigs-Knorr Glykosylierung	17
1.2.3. Thioglykoside und die Kahne Glykosylierung	20
1.2.4. Glykosylimidate und die Schmidt Glykosylierung	23
1.2.5. Weiteren Methoden der O-Glykosylierung	26
1.3. Die modernen Entwicklungen in der chemischen O-Glykosylierung	29
1.3.1. Die organokatalytischen Glykosylierungen	30
1.3.2. Die Übergangsmetall-katalysierten Glykosylierungen	39
1.3.3. Die photochemischen Reaktionen und die anderen Entwicklungen in den Methoden der O-Glykosylierung	42
2. Zielsetzung der Arbeit	47
3. Ergebnisse und Diskussion	48
3.1. Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat	48
3.2. Synthese der Ribosyltrichloroacetimidaten	49
3.3. Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf die Glykosylierung	53
3.4. Die Glykosylierungen von TCA-Imidat 140 mit einer Reihe der Phenole, katalysiert mit Pyryliumsalzen	59
3.5. Die Glykosylierungen von TCA-Imidat 141 mit einer Reihe der Phenole und Alkohole, katalysiert mit Pyryliumsalzen	63
3.6. Untersuchung der Inhibierung der mit $H_3Pyry^*BF_4$ katalysierten Glykosylierungen	68
3.7. NMR-Experimente zum Vergleich des Einflusses von Pyryliumsalz und Schreiner's Thioharnstoff auf Glykosylakzeptor	70
4. Zusammenfassung	72
5. Ausblick	80
6. Experimenteller Teil	82

6.1.	Arbeitstechniken.....	82
6.1.1.	Allgemeine Methoden.....	82
6.1.2.	Angaben zur Analytik.....	82
6.2.	Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat.....	84
6.2.1.	Synthese von Kalium (1E,3E)-5-oxopenta-1,3-dien-1-olat (Glutacondialdehyd Kaliumsalz), 136.....	84
6.2.2.	Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat, 137.....	85
6.3.	Synthese von Ribosyltrichloroacetimidaten.....	86
6.3.1.	Synthese von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidat, 140.....	86
6.3.2.	Synthese von (2R,3R,4R)-2-((benzyloxy)methyl)-5-hydroxytetrahydrofuran-3,4-diyl-dibenzoat (2,3,5-tri-O-benzoyl-1'- α,β -D-ribofuranose), 144.....	87
6.3.3.	Synthese von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -141.....	88
6.4.	Mit Pyrylium Tetrafluoroborat katalysierten O-Glykosylierungen von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidat, 140.....	89
6.4.1.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)-tetrahydrofuran, 145.....	89
6.4.2.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-bromophenoxy)-tetrahydrofuran, 150.....	90
6.4.3.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy) tetrahydrofuran, 152.....	91
6.4.4.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(3-bromophenoxy)-tetrahydrofuran, 153.....	91
6.4.5.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(p-tolyloxy) tetrahydrofuran, 155.....	92
6.4.6.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-phenoxy-tetrahydrofuran, 156.....	93
6.4.7.	5-(((2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)oxy)benzo[d][1,3]dioxol, 157.....	93
6.4.8.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy)tetrahydrofuran, 159.....	94
6.4.9.	2-(((2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)oxy)pyridin, 160.....	95

6.4.10.	(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-(methylsulfanyl)phenoxy)tetrahydrofuran, 161.....	95
6.5.	Mit Pyrylium Tetrafluoroborat katalysierten O-Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -141.....	96
6.5.1.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 146.....	97
6.5.2.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 162.....	98
6.5.3.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-1-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 163.....	98
6.5.4.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 164.....	99
6.5.5.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-methoxyphenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 165.....	100
6.5.6.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(phenylthio)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 166.....	101
6.5.7.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 167.....	101
6.5.8.	(2S,3R,4R,5R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-5-((benzoyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 168.....	102
6.5.9.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-cyanophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 169.....	103
6.5.10.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-phenoxytetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 170.....	104
6.5.11.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(p-tolyloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 171.....	104
6.5.12.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-nitrophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 172.....	105
6.5.13.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 173.....	106
6.5.14.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(3-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 174.....	107
6.5.15.	(2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pyridin-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 175.....	108
6.5.16.	(2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(benzyloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 176.....	108
6.5.17.	(2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-methoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 177.....	109

6.5.18. (2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pentyloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 178.....	110
7. Anhang.....	112
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	112
7.2. Molekülverzeichnis.....	115
7.3. Röntgenstrukturdaten.....	116
7.3.1. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 141.....	116
7.3.2. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran, 145.....	117
7.3.3. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 164.....	118
7.3.4. Kristallstruktur von (2S,3R,4R,5R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-5-((benzoyloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 168.....	120
7.3.5. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 173.....	121
7.3.6. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pyridin-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 175.....	123
8. Literatur.....	125
9. Lebenslauf.....	167
10. Eidesstattliche Erklärung zur Dissertation.....	170

1. Einführung

Die Kohlenhydrate stellen nicht nur die vielfältigste und am weitesten verbreitete Klasse von den „big four“-Klassen der Biomoleküle dar, sondern sind auch, wie im Falle von Nukleinsäuren, mit Ribose und Desoxyribose, deren essentielle und namensgebende Bestandteile, oder, wie im Falle von Glykokonjugaten, Formen der zahlreichen wichtigen Mischklassen der Biomoleküle, wie Glykoproteine, Glykopeptide, Glykolipide usw., sogar erst 2021 gemeldeten glykoRNAs^[1]. Die systematische Erforschung von Kohlenhydraten begann schon in der ersten Hälfte des 19-ten Jahrhunderts. Zum Beispiel im Jahr 1838 isolierte der französische Chemiker Anselm Payen die Cellulose und zeigte, dass diese die gleiche Formel aufweist, wie die Stärke^[2]. Die Forschung auf dem Gebiet der Kohlenhydratchemie gewann dermaßen schnell an Bedeutung und Vielfalt der Aspekte, dass bereits 1902 der zweite Nobelpreis für Chemie an Emil Fischer „als Anerkennung des außerordentlichen Verdienstes, das er sich durch seine Arbeiten auf dem Gebiet der Zucker- und Purin-Gruppen erworben hat“ verliehen wurde.

Der besondere Stellenwert der Kohlenhydrate, die Vielfalt und die Komplexität ihrer Chemie sind durch ihren Aufbau und die enorme Diversität der Bindungsmöglichkeiten mit anderen Kohlenhydraten zu den Oligo-(OS) und Polysacchariden (PS) bedingt. Beginnt man mit den Monosacchariden, so stellt man schnell fest, dass neben den normalen Monosen: den Aldosen- und Ketosenreihen (wie z.B. D-Glc, D-Rib - Aldosen; D-Fru - Ketose), auch Desoxysaccharide (z.B. Desoxyribose **1**, Fucose) und Aminosaccharide (z.B. Galactosamin **2**, Glucosamin) oder Kombinationen aus beiden (Desoxyaminoglycoside, z.B. Ossamin **3** als die Glycosidkomponente in einer Reihe von Naturstoffen^[3]) weit verbreitet sind (Abb. 1):

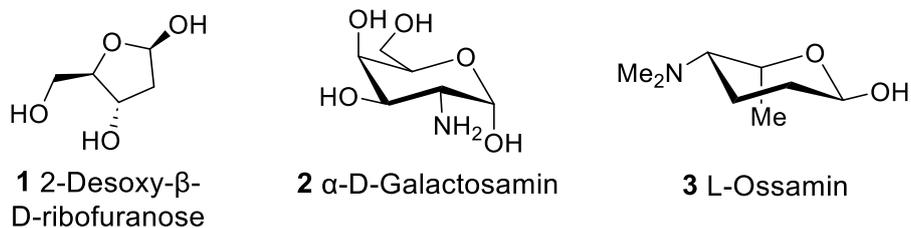


Abbildung 1: Die Beispiele der Saccharidderivate, die von der „Kohlenhydrat-Formel“ $C_n(H_2O)_n$ abweichen.

Den Ursprung der strukturellen Variabilität von OS und PS (durch die Möglichkeit der Entstehung sowohl linearer als auch verzweigter Strukturen) kann man am Beispiel von der Bildung von Disacchariden aus Glukose als Monomer zeigen. In der Natur ausgehend aus aktiver Form der Glukose UDP-Glc als Glykosyldonor realisiert sich Konjugation mit anderem Glukosemolekül an jeder OH-Gruppe. So können, bedenkt man Existenz von α/β -Anomeren

(die Epimeren, die bei der Bildung eines ringförmigen Halbacetals (Ring-Ketten Tautomerie) von Monosen entstehen), 12 Disacchariden entstehen (die meisten sind in der Tabelle 1.1 abgegeben).

Tabelle 1.1. Die in der Natur vorkommenden, aus zwei Glukoseresten gebildeten Disaccharide.^[4]

Name des Disaccharids	Structur
Kojibiose	α -D-Glcp-(1-2)-D-Glcp
Sophorose	β -D-Glcp-(1-2)-D-Glcp
Nigerose	α -D-Glcp-(1-3)-D-Glcp
Laminaribiose	β -D-Glcp-(1-3)-D-Glcp
Maltose	α -D-Glcp-(1-4)-D-Glcp
Cellobiose	β -D-Glcp-(1-4)-D-Glcp
Isomaltose	α -D-Glcp-(1-6)-D-Glcp
Gentiobiose	β -D-Glcp-(1-6)-D-Glcp
Trehalose	α -D-Glcp-(1-1')- α -D-Glcp

Es ist auch zu beachten, dass nicht alle Kopplungsmöglichkeit realisiert werden, da die Synthese von Oligomeren immer auf die Verwendung des anomeren Zentrums des aktivierten Donors beschränkt ist. Ein sehr bedeutendes Beispiel des Zusammenhangs zwischen der Art der Verbindung mehrerer Glukopyranoside und den strukturellen und chemischen Eigenschaften des Polysaccharids sind Cellulose und Glykogen/Stärke. Die Cellulose zeichnet sich durch die lineare β -(1-4)-Verknüpfung der Glucopyranoside, was zur extremen chemischen Stabilität führt und Strukturfunktion als der Hauptbestandteil pflanzlicher Zellwände bedingt. Hingegen ist für die Amylose eine lineare α -(1-4)-Verknüpfung, und für das Glykogen und Amylopektin die verzweigte α -(1-4)/(1-6)-Verknüpfung der Glucopyranoside charakteristisch. Das führt dazu, dass diese Polysaccharide sich deutlich leichter spalten lassen, was ihre Funktion als Energiespeicher und Energielieferant im Organismus bedingt. Somit wurden hier drei Ebenen der Komplexität der Glykane illustriert: Zusammensetzung, Konnektivität und Konfiguration (vor allem die α/β -Verknüpfung der glykosidischen Bindung).

Diese enorme Diversität in der Strukturaufbau (die oft als „The Coding Capacity of the Sugar Code“ bezeichnet wird^[4]) und in der Struktur-Funktion Beziehung machen Chemie der Kohlenhydrate zum Grundstein mehrerer wichtigsten biologischen Prozesse, wie die Zelle-Zelle Kommunikation und die Zelladhäsion^[5], die Embryogenese, die AB0-Bluttgruppen-

Spezifität^[6], die Proteinfaltung^[7], die bakteriellen und viralen Infektionen und ihre Behandlung, die Immunantwort und die Metastase beim Krebs^[8]. Ein Beispiel für die Rolle der Saccharide und ihre Derivate für diese Funktionen sind die Antibiotika (Abb.2): die Makrolidantibiotika (wie Erythromycine, **4**), die Nucleosidantibiotika (wie Showdomycin, **5**) oder Aminoglykosidantibiotika (wie Streptomycin A, **6**):

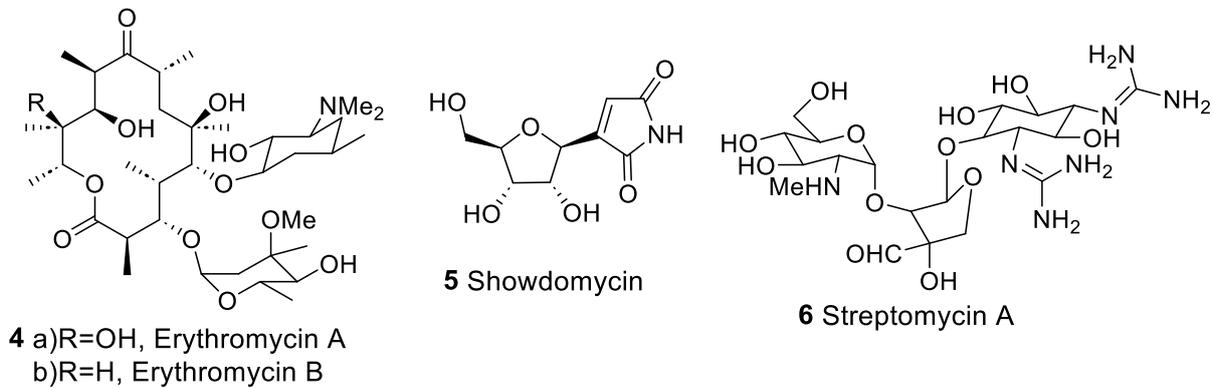


Abbildung 2: Beispiele von den Saccharid-Einheiten enthaltenden Antibiotika.

Fürs riesengroßen, sich intensiv entwickelnden Gebiet der chemischen und biologischen Forschung der Kohlenhydrate hat man sogar eigene spezielle Begriffe, wie „Glycoscience“, „Glycochemistry“, „Glycobiology“, „Glycotechnology“, eingeführt^[9].

Doch bei aller Vielfalt der Chemie der Saccharide, deren Kernelemente stellen glycosidische Bindung und die Reaktionen der Aufbau dieser Bindung – die Glykosylierungen - dar. Als eine glycosidische Bindung definiert man die chemische Bindung zwischen dem anomeren Kohlenstoffatom eines Kohlenhydrats (Glykon) und dem Hetero- oder seltener Kohlenstoffatom eines Aglykons beziehungsweise einem zweiten Saccharidmolekül (Abb. 3 a). Die Bildung dieser Bindung – Glykosylierung- ist die Schlüsselreaktion für die OS/PS-Synthese und Synthese von Glykokonjugaten. Obwohl die chemischen *N*-^[10], *S*-^[11], *Se*-^[12] und in den letzten Jahren auch die *C*-Glykosylierungen^[13] intensiv erforscht und gut etabliert wurden, wird es sich hier weiterhin um die *O*-Glykosylierungen handeln (Abb.3b).

Einführung

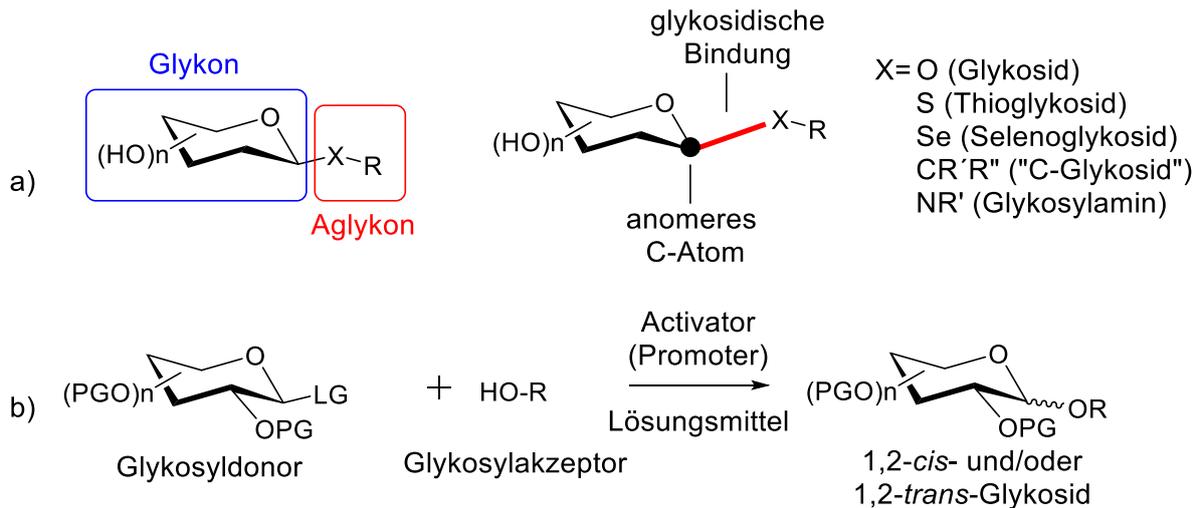


Abbildung 3: a) Darstellung von Grundbegriffen zur glykosidischen Bindung, b) Allgemeine Gleichung einer O-Glykosylierungs-Reaktion.

Die Glykane in reiner Form und mit klar definierter Struktur sind extrem wichtige Instrumente für die Forschung in Glykochemie und Glykobiologie und auch für die zahlreiche Anwendungen, wie die Entwicklung der „tailor-made“ antibakteriellen Vakzinen^[14], die Materialforschung^[15], die Epitopkartierung^[16], Wechselwirkungen zwischen Glykanen und Antikörpern und Kohlenhydrate-aktiven Enzymen (CAZs)^[17] und vielen weiteren^[18-20]. Dennoch bleibt die chemische Synthese der Glykane, trotz fast 159 Jahre Forschung, eine oft nicht ganz triviale Aufgabe. Im Gegensatz zu Peptiden (die durch z.B. die Festphasensynthese, Merrifield-Synthese leicht und mit guten Ausbeuten zugänglich sind) oder Nucleinsäuren (durch PCR), gestaltet sich die chemische Glykansynthese mitunter ziemlich schwierig und deren Effizienz hängt von extrem vielen Faktoren ab, was eine ständig fortschreitende Entwicklung der zahlreichen Glykosylierungs-Protokolle bedingt. Ob die Herausforderungen der Synthese von einem passenden Glykosyldonor, die Handhabung und die Kompatibilität der Schutzgruppen und deren Einführung in Edukten und entsprechend der Entschützung in Produkten mit den Reaktionsbedingungen, oder die Bildung von Anomerengemischen von Produkten oder die extrem kleinen Ausbeuten wegen ungünstigen Stereofaktoren (z.B. 1,2-*cis*-Glykosierungen) – das sind nur die Beispiele der zahlreichen Herausforderungen, die ein Synthetiker meistern muss.

In der Natur wird das Problem der selektiven Bildung des einzigen Glykosylierungsproduktes durch die Wirkung von speziellen Enzymen, die Glycosyltransferasen, gelöst, die eine eindeutige, also regio- und stereospezifische Verknüpfung von Glykosyldonor und Glykosylakzeptor bewerkstelligen^[21]. Die Tatsache, dass die enzymatischen Glykosylierungen (z.B. Abb.4^[22]) stereospezifisch und mit guten Ausbeuten unter milden Bedingungen in wässrigem Milieu, ohne die Anwendung von Schutzgruppen das notwendige Produkt liefern können, führte zur Entwicklung ganzer Reihen von der chemoenzymatischen Methoden^[23].

Einführung

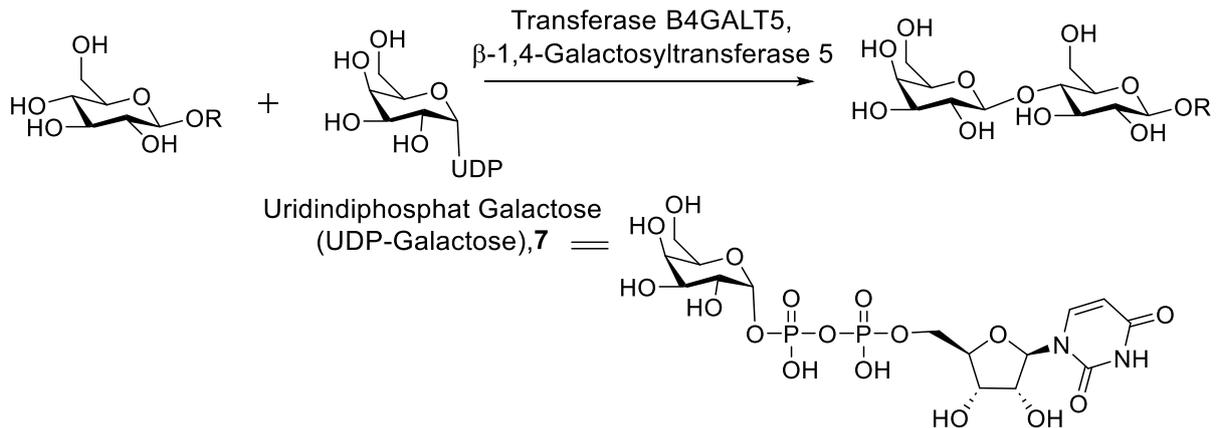


Abbildung 4: Beispiel der enzymatischen Glykansynthese^[22].

Zu den Einschränkungen der enzymatischen Methoden der Glykansynthese zählen die limitierte Verfügbarkeit der Enzyme, die ziemlich strikt definierte Reaktionsbedingungen (Temperatur, pH usw.) und die eingeschränkte Auswahl von den Glykosyldonoren. So in den Zellen von Säugetieren für die Glycosyltransferasen werden nur 9 Nukleotid-Glykosyldonoren verwendet, z.B. wie Uridindiphosphat-Galactose (UDP-Galactose **7** (Abb.4)). Und es ist nicht verwunderlich, dass die meisten enzymatischen Synthesen die tierischen Glykane als Ziel^[24] haben.

Dementsprechend ist die Entwicklung von den neuen effizienten Methoden der chemischen O-Glykosylierung, die hohen Ausbeuten und die hohe Stereoselektivität von Produkten - OS/PS, Glykokonjugaten – ermöglichen, ist ein der wichtigsten Gebiete der modernen Glykochemie.

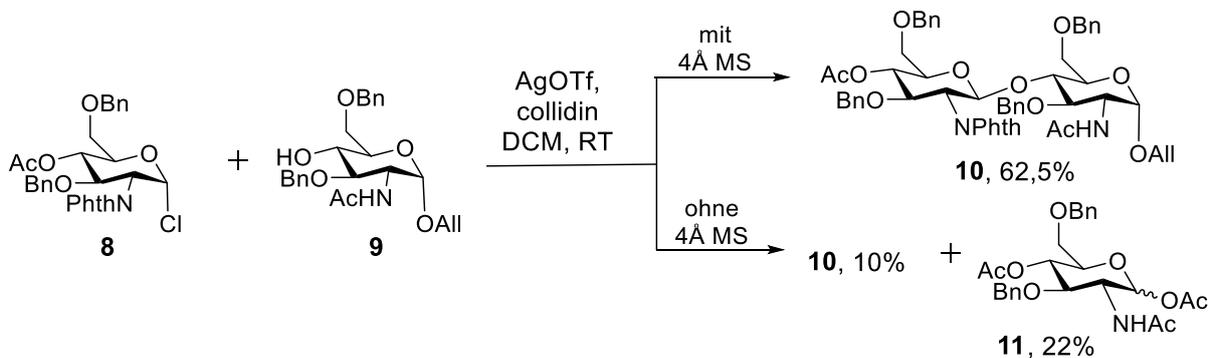
1.1. Allgemeine Aspekte der Glykosylierungsreaktionen

Die Glykosylierungen gehören zu dem Typ der Reaktionen, die schlicht und einfach auf dem Papier erscheinen, in Wirklichkeit aber von einer Vielzahl sich gegenseitig beeinflussender Faktoren abhängen. Die feine Abstimmung aufeinander von den Schutzgruppenprofilen in Glykosyldonor und Glykosylakzeptor, um optimale Donor-Akzeptor Reaktivität zu erreichen, gepaart mit der richtigen Einstellung von externen Faktoren (wie Katalysator, Aktivator(Promoter), Temperatur, Lösungsmittel, Additiv) bedingt die Effizienz der Glykansynthese mit guten und angestrebten Stereoselektivität und Ausbeuten (Tab.1.2). Trotz der fast 150-jährigen Geschichte der Forschung von O-Glykosylierungen, seit den Arbeiten von Michael (1880)^[25] und Fischer(1891)^[26], gibt es immer noch keine universelle Methode, die die Synthese des beliebigen Glykans ermöglicht.

Tabelle 1.2. Die Variablen in der Glykansynthese.

Permanente Variablen	Reaktionsbedingungen		Art des Einflusses
Abgangsgruppe im GD	Temperatur	Aktivator (Promoter)	Stabilität der Intermediate, Konformationen, Produkte
Natur des GAs (Nukleophilie, Wasserstoffbrücken, sterische Hinderung)	Konzentration (nM, mM bis M) und Verhältnis GD/GA	Lösungsmittel	Art der Aktivierung
Natur des GDs (Konfiguration, An- /Abwesenheit der Schutzgruppen, Pyranose/Furanoseform)	Reaktionszeit	Additive (z.B. Molsieb)	Mechanismus (S _N 2 vs S _N 1, Nachbargruppen Beteiligung)
Art der Verknüpfung des GDs mit GA (1,2- <i>trans</i> vs 1,2- <i>cis</i>)	Wasser/wasser- frei		

Auch nur die kleinsten Veränderungen von Reaktionsparameter können zu der drastischen Absenkung der Ausbeute von Produkt führen, oder sogar zur kompletten Versagen der Methode, weil die unerwünschte Nebenprodukte entstehen, oder sogar zu den dominierenden Produkten werden^[27]. Zum Beispiel, während die O-Glykosylierung nach Koenigs-Knorr in Anwesenheit des Molsiebs (Abb.5^[28]) liefert gewünschten Glykan **10** mit guter Ausbeute, sinkt die Ausbeute drastisch ohne das Molekularsieb, und Produkt der Transacetylierung vom Glykosylakzeptor **11** wird zum Hauptprodukt.

Abbildung 5: Beispiel vom Einfluss des Additivs, des Molsiebs, auf den Verlauf der Glykosylierung^[28].

Angemessen der Wichtigkeit und Komplexität des Forschungsgebietes der O-Glykosylierungen erscheinen jährlich mehrere Publikationen zu diesem Thema, die in etlichen hervorragenden Monographien^[9c, 29] und Reviews^[30] zusammengefasst sind.

Das detaillierte Verständnis des Mechanismus der Glykosylierungsreaktionen ermöglicht nicht nur die Erklärung und die Optimierung der vorhandenen Methoden, sondern erlaubt auch die Entwicklung von den neuen, deutlich effizienteren Protokollen. Dementsprechend wurden viele Anstrengungen zur Aufklärung des möglichen Mechanismus unternommen^[31]. Vor allem dank der kinetischen Methoden, basierend auf NMR, Messungen des kinetischen Isotopeneffekts, „cation clock“-Methoden und den verbesserten Rechenmethoden für die Ionenpaare, ein deutlich besseres Verständnis der möglichen Abläufe der Glykosylierungen wurde erreicht^[32].

Ein Spektrum von S_N2 - bis S_N1 -Mechanismus der Reaktionen ist für die Glykosidbildung möglich, was zu definiertem Verhältnis von diastereomeren Produkten (α/β) führt^[31a,33] (Abb.6).

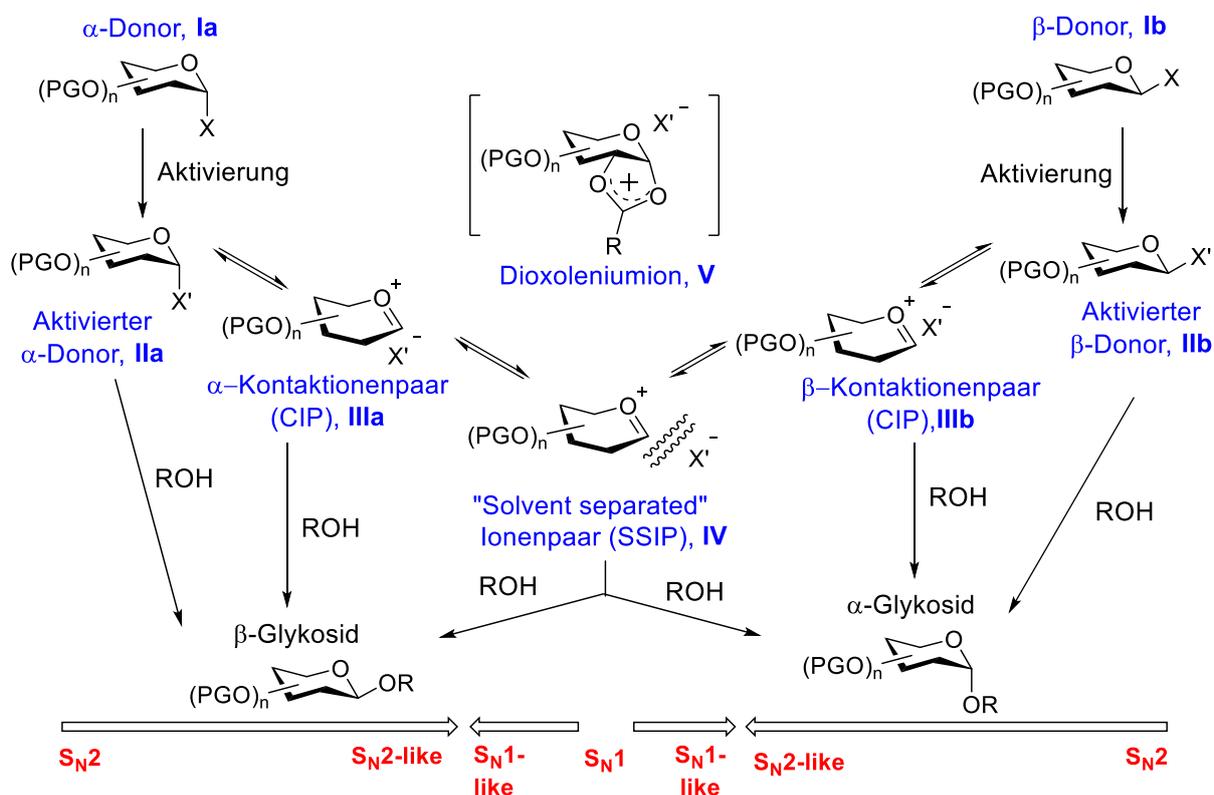


Abbildung 6: Allgemeine Darstellung des Reaktionsmechanismus für die chemischen O-Glykosylierungen^[30a].

Die Glykosyldonoren (**Ia/Ib**) unter Einwirkung vom passenden Promoter (Aktivator) liefern die korrespondierenden aktivierten Donoren (**IIa/IIb**, manchmal nachweisbar durch MNR-Spektroskopie)^[34]. Die aktivierten Donoren können direkt in eine Reaktion mit einem Glykosylakzeptor eingehen, die nach S_N2 -Mechanismus abläuft. Im Falle der Dissoziation des Glykosyldonors und der Abgangsgruppe (X) stellt sich α - β -Anomerisierungsgleichgewicht mit Beteiligung von den Oxocarbenium-Intermediaten an, wie Kontaktenpaare (**IIIa/IIIb**, CIP) oder „solvent

separated“ Ionenpaar (**IV**, SSIP). Dabei kann der Mechanismus der Glykosylierung von S_N2 bis S_N1 variieren und dementsprechend wird Stereoselektivität der Reaktion schwer kalkulierbar sein. Die Anwesenheit von einer Schutzgruppe, die Nachbargruppeneffekt ausüben kann (-OAc, -OBz), vor allem am C2-Atom im Glykosyldonor führt zur Bildung von relativ stabilen Dioxoleniumionen (**V**). In diesem Fall findet Attacke vom Nukleophil – Glykosylakzeptor – stereoselektiv von der anderen Seite des Ringes, was zum 1,2-*trans*-Glykosid führt. Das kann als allgemeine Herangehensweise zur Synthese der 1,2-*trans*-Glykoside betrachtet werden^[35], während keine allgemeine Methoden der Aufbau von 1,2-*cis*-Glykosiden entwickelt wurden.

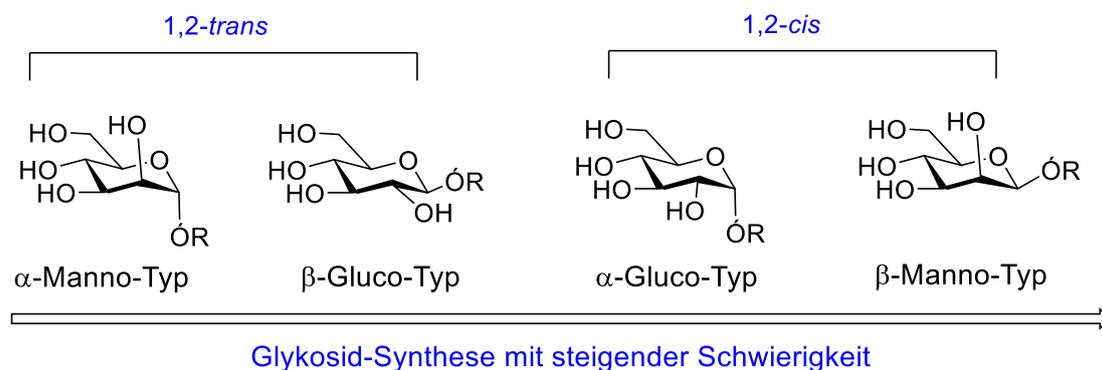


Abbildung 7. Die Skala der Schwierigkeit in Glykosidsynthese.

Allgemein lässt sich sagen, dass die 1,2-*trans*-Glycosidsynthesen leichtere Aufgabe darstellen, als die Synthese von den 1,2-*cis*-Glycosiden (Abb.7). Besonders gilt das für die Glykoside des α -Manno-Typs, wo gleichgerichtete Wirkung vom anomeren Effekt und Nachbargruppen-Effekt die Synthese extrem erleichtern können. Hingegen Synthese von den β -Mannosiden bleibt bis heute sehr herausfordernd^[36].

1.1.1. Anomerer Effekt

Aus der Konformationanalyse der Cyclohexanderivate ist es bekannt, dass die äquatoriale Substituentenposition energetisch günstiger ist. Für die Pyranosen ist diese Aussage nur für die 1-OH-Derivate anwendbar, wo das β -Anomer dank der intramolekularen H-Bindung mit O-5-Atom begünstigt wird (Abb. 8a). Die anderen polaren Substituenten (wie Halogenatome, OR- und SR-Gruppen) am anomeren Zentrum der Pyranosen bevorzugen die axiale Position. Dieser Effekt, der zum ersten Mal von J.T.Edward beobachtet^[37] und von R.U.Lemieux als „anomerer Effekt“ getauft^[38] wurde, ist mitverantwortlich fürs stereochemische Ergebnis der Reaktionen am anomeren Zentrum der Glykane^[39].

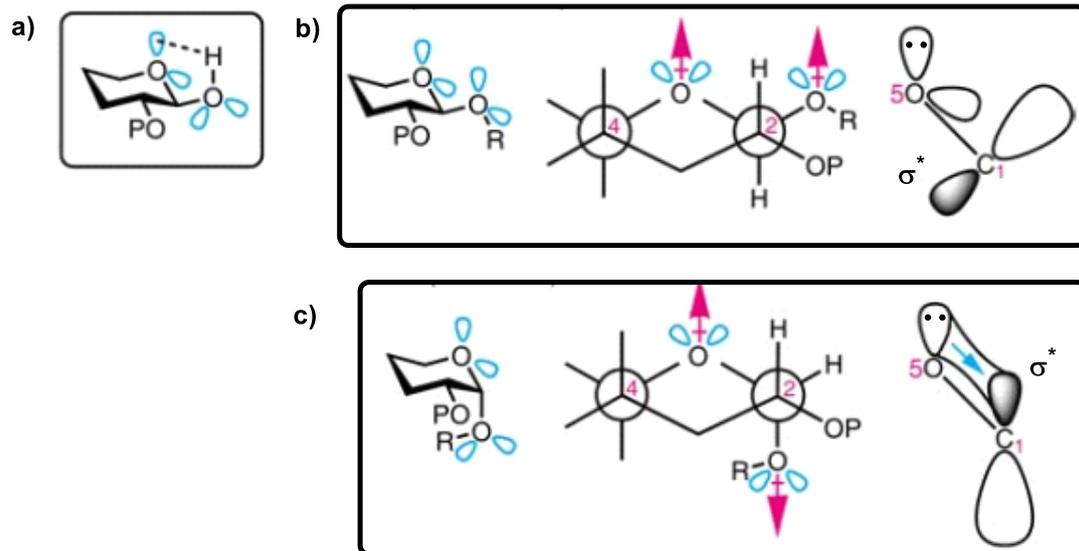


Abbildung 8. Der anomeren Effekt^[30g] (Abbildung wurde wie gezeichnet der Publikation von Demchenko^[30g] entnommen).

Der anomere Effekt lässt sich vom Lösungsmittel und von den sterischen Faktoren im Glykosyldonor beeinflussen^[40]. Dementsprechend lässt es sich nicht nur aufgrund von diesem Effekt die Stereochemie des Produkts einer Glykosylierung erklären.

1.1.2. Effekt des Lösungsmittels

Die Auswahl vom Lösungsmittel hat enormen Effekt auf die Glykosylierungen, weil dieses die Lage der Gleichgewichte zwischen den kovalenten Intermediaten und Ionenpaaren während der Reaktion beeinflusst. Die Lösungsmittel mit den schwach ausgeprägten Elektrondonoreigenschaften, wie DCM, DCE oder Toluol, werden allgemein am häufigsten in der Glykosidsynthese verwendet, weil sie die S_N2 -Reaktionen begünstigen. Die Lösungsmittel, die als Donoren von freien Elektronenpaaren fungieren können, wie Ethers, 1,4-Dioxan oder Acetonitril, hingegen beteiligen sich aktiv am Ablauf der Reaktion durch ihre Beteiligung an der Stabilisierung von den kationischen Reaktionsintermediaten (Abb.9).

Einführung

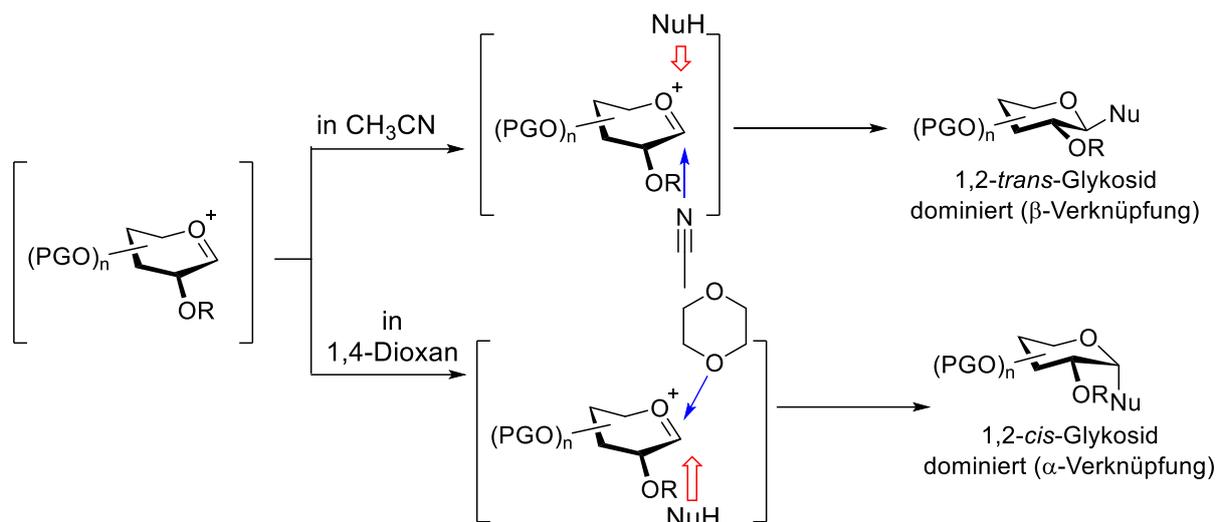


Abbildung 9. Darstellung vom Lösungsmittelleffekt bei den Glykosylierungen im Rahmen der „solvent coordination“-Hypothese^[41].

Hierfür wurden zwei Modelle der Beteiligung des Lösemittels entwickelt: „solvent coordination“-Hypothese^[42] und „conformer-counterion distribution“-Hypothese^[41]. Die Ethers^[43] und 1,4-Dioxan^[42b] tendieren die Glykosylierungen in α -selektive Richtung zu steuern, während in Nitrilen wird hohe β -Selektivität beobachtet^[44]. Die Lösemittel mit den hohen dielektrischen Konstanten oft führen zur schlechteren Stereokontrolle bei der Synthese der Glykosiden. Das liegt daran, dass diese Lösungsmittel die Ausbildung vonSSIP und dadurch insgesamt den Ablauf der Glykosylierung durch den S_N1-Mechanismus begünstigen.

Besonders interessant ist der Fall von Anwendung von DMF als ein Co-Solvent für Glykosylierungen^[45]. Unter diesen Bedingungen wird die begünstigte Bildung von 1,2-*cis*-Glykosiden beobachtet. Dabei entsteht ein axiales Glykosylimidat, das man mit NMR beobachten kann. Aber der Angriff vom Glykosylakzeptor läuft über das im Gleichgewicht vorliegenden, als geringere aber deutlich aktivere Komponente, äquatorialen Imidat, was zur hohen Stereoselektivität führt.

Neben dem Einfluss auf den Mechanismus spielt die Auswahl vom Lösungsmittel durch die Kompatibilität mit dem Aktivator oder den Einfluss auf die Konformerengleichgewichte (was die Aktivität beider Glykosyldonor und Glykosylakzeptor beeinflusst) eine große Rolle dabei, wie gut die Stereoselektivität der Glykosylierung ausfällt (Abb.10^[46]). So bei der Umsetzung des C-2-Azidoglykosyldonors **12** mit dem Galactose-6-OH-Derivat **13** verbessert sich die Stereoselektivität drastisch beim Durchführen der Reaktion in Ether anstatt in DCM.

Einführung

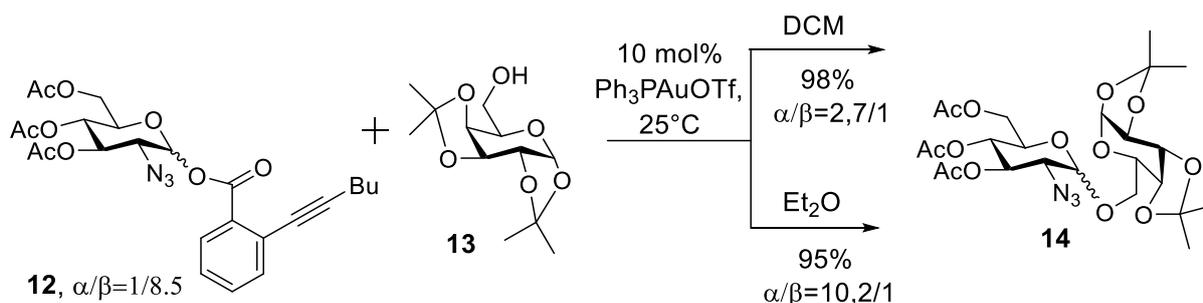


Abbildung 10. Einfluss der Auswahl des Lösungsmittels auf die Stereoselektivität der Glykosylierung^[46].

1.1.3. Der Einfluss der Temperatur und des Drucks

Relativ viele Glykosylierungskomponenten sind temperaturempfindlich, deshalb sind die Reaktionstemperaturen deutlich über der Raumtemperatur eher eine Seltenheit. Dennoch gibt es auch Protokolle, welche die Temperaturen um 75-80°C und höher benötigen^[47]. Allgemein gilt, dass die niedrigen Reaktionstemperaturen die Stereokontrolle der Glykosylierungen über S_N2-Mechanismus begünstigen. Somit ist die Temperatur der wichtigste Faktor, der α/β -Selektivität beeinflusst^[31a]. Da auch die Löslichkeit der Reaktionskomponenten temperaturabhängig ist, müssen die Reaktionsabläufe entsprechend gestaltet werden. Normalerweise initiiert man die Reaktionen bei den niedrigen Temperaturen und lässt dann langsam auf die passende Temperatur erwärmen, um dadurch die unerwünschten Nebenreaktionen zu minimieren und maximale Stereoselektivität des Produkts zu erreichen^[48].

Der erhöhte Druck meistens führt zu den steigenden Ausbeuten des Produkts und hat nicht signifikanten Einfluss auf die Stereoselektivität. Dennoch gibt es ganze Reihe der Anwendungen, die hohe Stereoselektivitäten bei hohem Druck aufweisen (Abb. 11)^[49]. So kann man bei der Umsetzung von Glykosylbromid **15** mit Alkoholen unter hohem Druck hochselektiv α -Produkte **16** der Glykosylierung erhalten.



Abbildung 11. Beispiel einer O-Glykosylierung unter hohem Druck^[49].

1.1.4. Die Rolle von Schutzgruppen

Die vielfältige Auswahl an den Schutzgruppen, die in der Chemie der Kohlenhydrate verwendet werden, und damit verbundene Möglichkeiten, den Einfluss auf den Ablauf der Glykosylierungsreaktionen zu nehmen, erlauben sehr feine Stereokontrolle und somit gehören zu den wichtigsten Werkzeugen eines Chemikers, der sich mit der synthetischen Glykochemie beschäftigt^[50].

Auf welche Art und Weise die Schutzgruppen im Glykosyldonor ihren Einfluss auf die Stereoselektivität ausüben, kann man auf die sterische Hinderung der Schutzgruppe selbst, vor allem auf der exozyklischen OH-Gruppe^[51], die Nachbargruppeneffekt von der Schutzgruppe auf 2-O-Atom (vor allem Ac, Bz, Pv, aber auch NPhth) und „long range“-Beteiligung von den Schutzgruppen^[52], die elektronische Effekte der Schutzgruppen oder den Einfluss auf die Konformationenverteilung zurückführen.

Der erste und am besten untersuchte Fall der Stereokontrolle einer Glykosylierung durch die Schutzgruppe ist die Beteiligung des Acylrestes am O-2-Atom im Glykosyldonor (Abb.11).

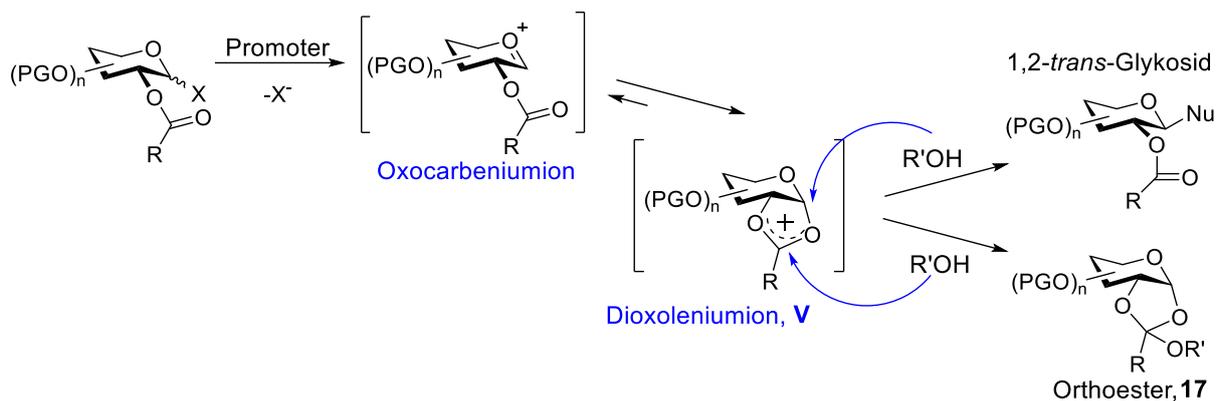


Abbildung 11. Bildung von Dioxoleniumion (V) durch die Beteiligung von der 2-O-Acyl-Nachbargruppe und die darauf folgende Bildung des 1,2-*trans*-Glykosids und/oder eventuell mögliche Bildung des Orthoesters.

Schon in 1939 wurde es beschrieben, dass die peracetylierten Glykosylhalogenide in den Reaktionen mit Silbersalzen die 1,2-*trans*-Glykoside liefern^[53] und im nächsten Jahr wurde schon der Mechanismus dieser Reaktion vorgeschlagen^[54]. Laut diesem Mechanismus wird das entstandene Oxocarbeniumion nukleophil vom Carbonyl-Sauerstoffatom der 2-O-Acetylgruppe angegriffen, was zur Bildung des Dioxoleniumions (V, Abb.11) führt. Der Angriff des Glykosylakzeptors ist nun nur von einer Seite möglich und führt zum 1,2-*trans*-Produkt und in manchen Fällen noch zum Orthoester **17** als Nebenprodukt. Wegen ihrer relativen Stabilität wurden Dioxoleniumionen anhand unterschiedlichen Methoden beschrieben, unter anderem anhand der Röntgenstrukturanalyse^[55], NMR-Spektroskopie^[56], kryogener IR-Spektroskopie^[57] und DFT-Berechnungen^[52b,58]. Obwohl dieser Ansatz sich als eine sehr effiziente und zuverlässige Methode zur Synthese 1,2-*trans*-Glykoside etabliert hat, gibt es auch ein Paar Faktoren, die Einsatz dieser Herangehensweise erschweren können. Einer

davon ist eine mögliche Bildung von den Orthoestern **17**, die zwar durch zusätzlich synthetische Schritte zum gewünschten Produkt umgewandelt werden können, in manchen Fällen aber führen zum kompletten Versagen der Reaktion^[59]. Der andere Faktor ist sogenannter „disarming“ Effekt der Estergruppe, und macht die Glykosylierungen mit den Glykosylakzeptoren, die eine niedrige Nukleophilie haben schwierig und manchmal ganz unmöglich. Und endlich die Tatsache, dass die Esterschutzgruppen unter relativ starkbasischen Bedingungen abgespalten werden, kann zu Schwierigkeiten führen bei der Orthogonalsynthese der komplexeren Oligosaccharide. Deswegen wurde die ganze Reihe von Schutzgruppen^[59-61] entwickelt um diese Komplikationen zu minimieren (Abb.12).

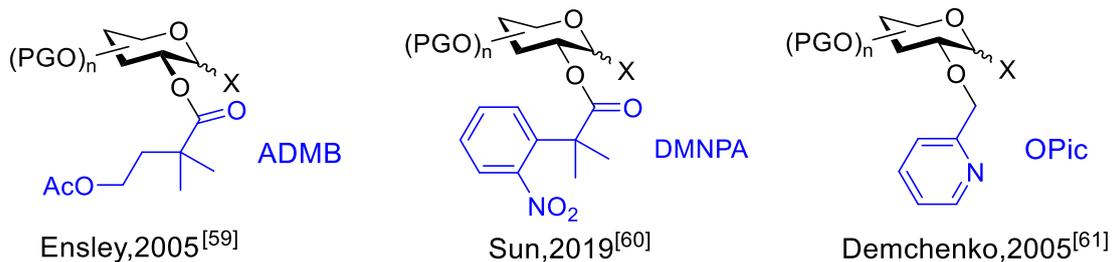


Abbildung 12. Die neuartigen Schutzgruppen mit dem Nachbargruppeneffekt.

Die Entwicklung und Verwendung von neuen Ether-Schutzgruppen mit Nachbargruppen-Effekt wie z.B. *o*-Nitrobenzyl (NBn) oder *o*-Cyanobenzyl (CBn) bietet auch unter anderem eine Option für die Synthese von 1,2-*cis*-Glykosiden^[62].

Bei der „long-range“-Beteiligung von Esterschutzgruppen, vorausgesetzt am 2-OH keine Schutzgruppe mit Nachbarschutzgruppen-Effekt vorhanden ist, entstehen z.B. C1,C3- oder C1, C4-Dioxoleniumione (Abb.13.)^[52b], die oft Bildung von 1,2-*cis*-Produkt begünstigen und somit die Synthese von den durch die andere Methoden unzugänglichen Glykane ermöglichen^[63].

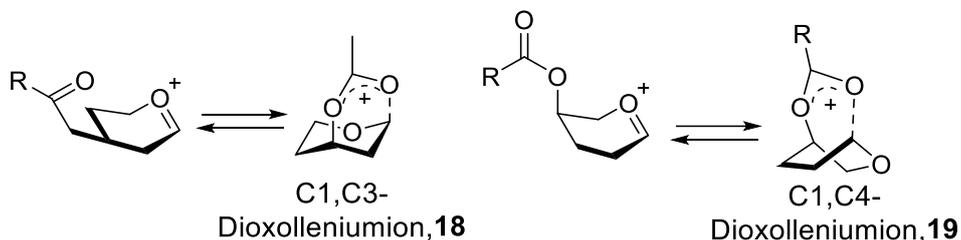


Abbildung 13. Beispiele von Dioxoleniumionen, die durch die „long-range“-Beteiligung der Acetylschutzgruppen entstehen.

Allerdings ist die Stärke des Effekts substratabhängig. So ist die „long-range“ Beteiligung ist besonders bei den 3-OH Estergruppen der Mannoside und 4- und 6-OH Estergruppen der Galactoside ausgeprägt^[52b,64].

Die Schutzgruppen, wie oben gezeigt wurde, beeinflussen die Reaktivität und das stereochemische Ergebnis der Glykosylierungen durch den Einfluss auf die sterischen und elektronischen Eigenschaften von Glykosyldonoren und Glykosylakzeptoren^[50b,65]. Im Falle von den Glykosyldonoren wird beeinflusst, wie leicht es zur Bildung von Oxocarbeniumionen kommt. Und Fraser-Reid hat beobachtet, dass die Esterschutzgruppen im Vergleich zu den Etherschutzgruppen verringern die Aktivität von den Glykosyldonoren, und hat es als Prinzip der „arming/disarming“-Schutzgruppen formuliert^[66] (Abb. 14).

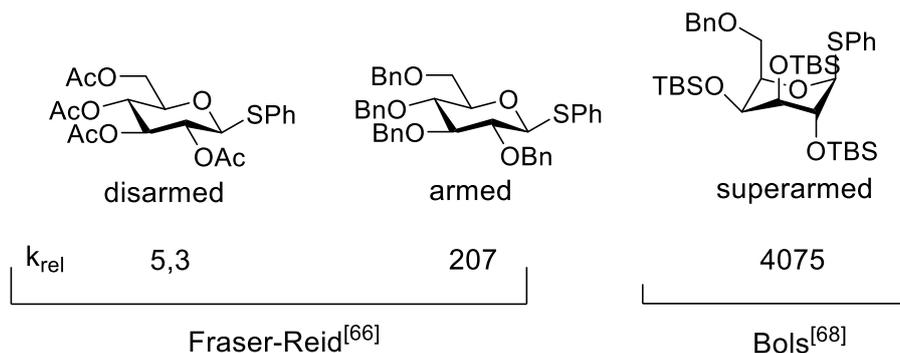


Abbildung 14. Beispiele von „armed“, „disarmed“ und „superarmed“ Glykosyldonoren.

Dieses Prinzip wird intensiv angewendet zur Kontrolle der Abläufe bei den Glykosylierungen. Einerseits erlaubt es eine selektive Aktivierung des bestimmten Glykosyldonors während einer Serie von aufeinanderfolgenden Glykosylierungen ohne die Notwendigkeit die Zwischenprodukte zu isolieren^[67]. Andererseits verstärken die „disarming“-Schutzgruppen den Beitrag des S_N2 -Mechanismus während der Reaktion, was eine besser steuerbare Stereokontrolle ermöglicht^[32].

Das Konzept wurde vor allem durch die Arbeiten von Bols erweitert, indem die „superarmed“-Donoren (Abb.14) eingeführt wurden, bei denen vor allem die sterischen Effekte und Konformerendistribution die Reaktivität bestimmen^[68].

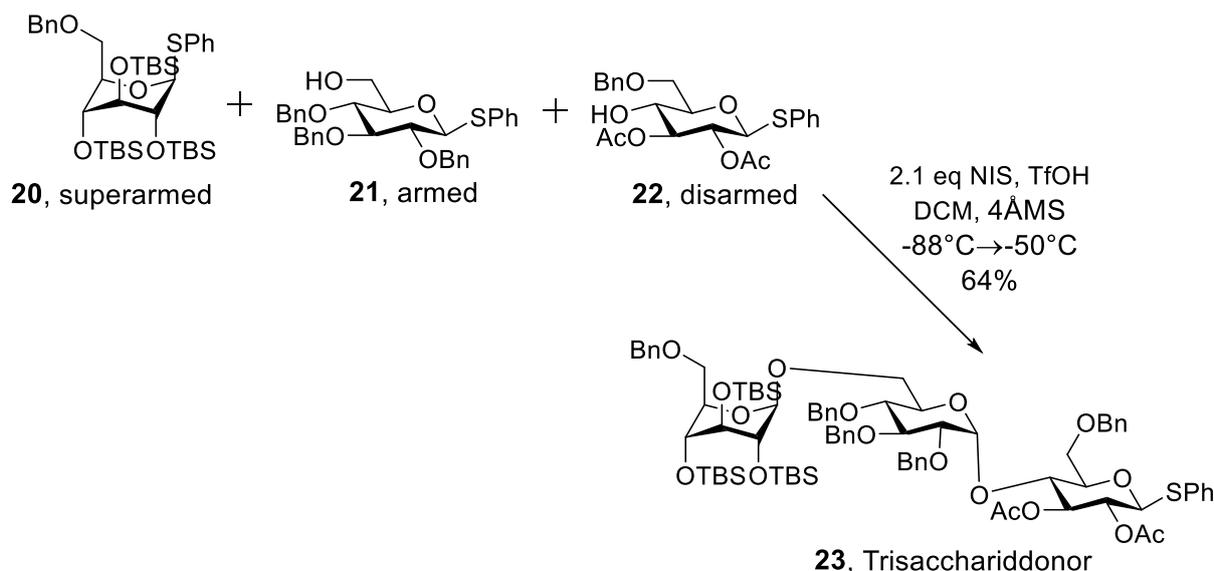


Abbildung 15. „One-pot“-Synthese von Trisacchariddonor **23**^[68d].

Ein Beispiel der Anwendung des „armed/disarmed“-Schutzgruppen-Prinzips für die „one-pot“-Synthese der Glykane ist von Bols^[68d] beschrieben. Obwohl das „superarmed“-Donor **20** und die „armed“-**21** und „disarmed“-**22** Glykosyldonoren/akzeptoren gleichzeitig während Reaktion vorliegen, entsteht nur ein Produkt – Triglykosid **23**.

Die richtige Auswahl der Schutzgruppen lässt im Zusammenspiel mehrerer Faktoren, die die Stereoselektivität der Glykosylierung beeinflussen, sogar den Nachbargruppeneffekt überwinden. So die Anwendung der cyclischen di-*tert*-Butylsilylen-Schutzgruppe (DTBS) für die Galactosylierungen lässt die Reaktion α -selektiv verlaufen auch in Anwesenheit C-2-Benzoatester-Schutzgruppe, was sonst wegen des Nachbargruppeneffekts zu β -Produkten führt^[69].

Einen wichtigen aber bei weitem weniger untersuchten Bereich stellt der Einfluss der Schutzgruppen auf die Reaktivität der Glykosylakzeptoren^[70]. Es gibt bis heute relativ wenige Forschungsergebnisse, die gezielten Auswahl der Schutzgruppen im Glykosylakzeptor ermöglichen, um die gewünschte Stereoselektivität und die guten Produktausbeuten zu erreichen. Dennoch bekommt die systematische Erforschung der Rolle des Schutzgruppenprofils in den Glykosylakzeptoren immer mehr Aufmerksamkeit^[71] und es gibt schon die synthetische Anwendungen, die diesen Ansatz nutzen^[72].

1.2. Die klassischen Methoden der O-Glykosylierung

1.2.1. Die Michael und Fischer-Helferich Methoden

Die erste chemische O-Glykosylierung wurde von Arthur Michael in 1880 gemeldet^[25] (Abb.16), bei der wurde Glykosylchlorid **24** in Reaktion mit einer Reihe von Phenolaten zu entsprechenden β -Glykosylierungsprodukten **25** umgesetzt. Diese Reaktion verläuft unter den basischen Bedingungen und ist ein Beispiel der Glykosylierung, die nach S_N2 -Mechanismus verläuft, was eindeutig die Stereoselektivität kontrollieren lässt.

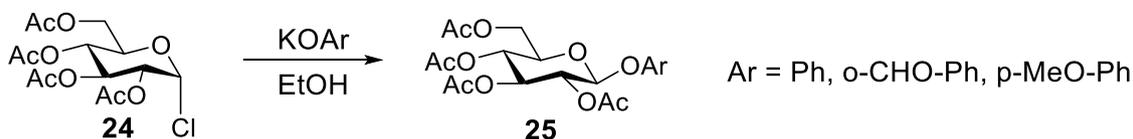


Abbildung 16. Die Michael O-Glykosylierung

Die Reaktion allerdings hat Nachteile, wie z.B. die eingeschränkte Kompatibilität mit vielen Schutzgruppen und eine große Empfindlichkeit gegenüber den sterischen Faktoren in Glykosylakzeptoren, was ihrer Nutzbarkeit vor allem für die Synthese der Oligosaccharide ziemlich einschränkt. Dennoch wird diese Reaktion weiterhin verwendet und ihre neuen Modifikationen werden entwickelt^[73] (z.B. Abb.17).

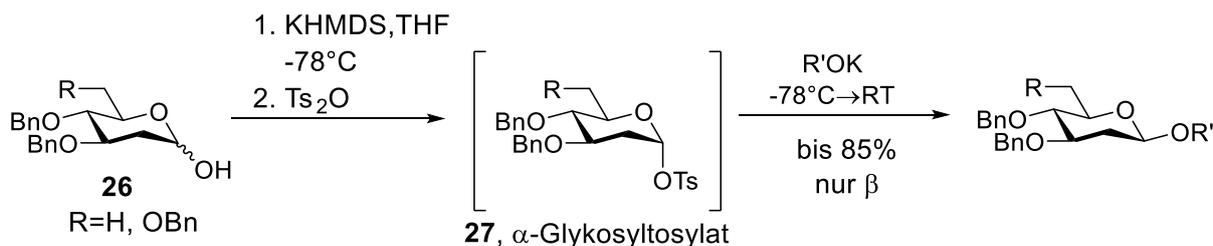


Abbildung 17. Modifikation der Michael O-Glykosylierung mit dem *in situ* Generieren von Glykosyldonor^[73c].

Diese von Bennett^[73c] entwickelte Variante von Michael Glykosylierung geht auch noch eine Herausforderung an – die Synthese der Glykosyldonoren mit guten Abgangsgruppen. Diese sind sehr instabil. Deswegen das stereoselektive *in situ* Generieren von α -Glycosyltosilaten **27** aus Halbacetalen **26** war der wichtigste Schritt zur erfolgreichen Synthese von β -Glykanen.

Bei der Fischer-Hilferich Methode, die seit 1893 durch die Arbeiten von Emil Fischer und später von Burkhard Hilferich etabliert wurde, werden die O-Glykoside durch die säurekatalysierte Reaktion zwischen den Halbacetalen und den Alkoholen hergestellt^[74] (Abb.18a).

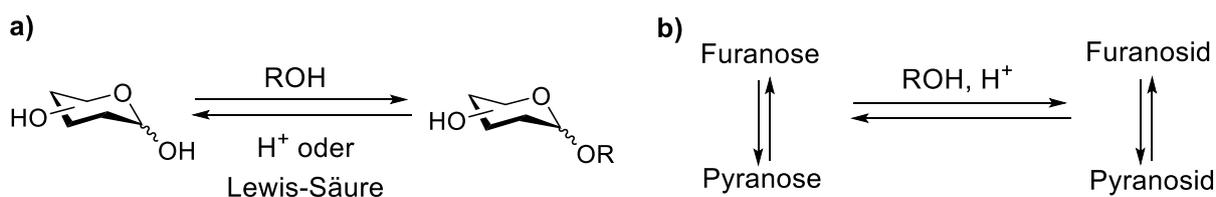


Abbildung 18. a) Fischer-Hilferich säurekatalysierte O-Glykosylierung und b) die möglichen Gleichgewichte bei dieser Reaktion.

Diese Reaktion ist reversibel und zeichnet sich durch das Einstellen von mehreren Gleichgewichten aus (Abb.18c), was in meisten Fällen zur Bildung des Gemisches von α - und β -Furanosiden und Pyranosiden führt. Dementsprechend hat diese Reaktion eine auf die Synthese von einfachen Glykosiden beschränkte Bedeutung.

Die Diastereokontrolle am anomeren C-Atom wird durch die Energieunterschiede zwischen den α - und β -Anomeren bestimmt. Dabei ist die axiale Position von der anomeren OR-Gruppe wird vom anomeren Effekt begünstigt, hingegen wird äquatoriale Position durch die 1,3-diaxiale Wechselwirkungen bevorzugt. Allgemein ist das Verhältnis von den Anomeren des Produkts hängt von der Struktur des Zuckers und den Reaktionsbedingungen ab. So hat z.B. schon Helferich gezeigt^[74d], dass die Glykosylierung von Pentaacetyl-D-Glucosid **28** mit Phenol α -Produkt **29** liefert, wenn die Reaktion mit ZnCl_2 katalysiert wird, und β -Produkt **30**, wenn pTSA der Katalysator ist (Abb.19).

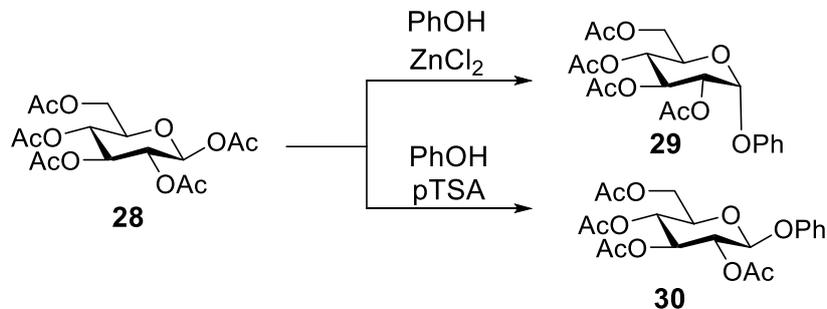


Abbildung 19. Einfluss des Katalysators auf die Stereokontrolle bei der Fischer-Helferich Glykosylierung.

Das Kombinieren von diesen säurekatalysierten Glykosylierungen mit einer zusätzlichen Acetalbildung durch den Zusatz, z.B. von Aceton, erlaubt die „one-pot“-Synthese von ganzer Reihe der Ausgangstoffe für die Glykosidchemie^[75]. Hin und wieder taucht diese Reaktion als ein Zwischenschritt in den Naturstoffsynthesen^[76] (Abb.20) auf oder man entwickelt neue Varianten, die mildere Reaktionsbedingungen brauchen^[77].

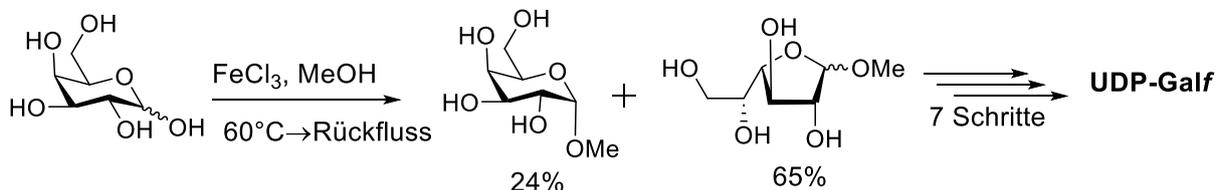


Abbildung 20. Fischer-Helferich Glykosylierung in der Synthese von UDP-Galf^[76].

1.2.2. Die Koenigs-Knorr Glykosylierung

Das Anwenden der Glykosylhalogenide als Glykosyldonoren für die Glykosylierungen in Anwesenheit von Silber(I)-Kationen war der Ansatz, der in 1901 von Koenigs und Knorr^[78a] (und unabhängig auch von Fischer und Armstrong^[78b]) beschrieben wurde. Dabei wurde α -D-Glucopyranosylbromid **31** durch die Einwirkung von Überschuss an Silbercarbonat in Methanol zum entsprechenden β -Glykosid **32** umgesetzt (Abb.21).

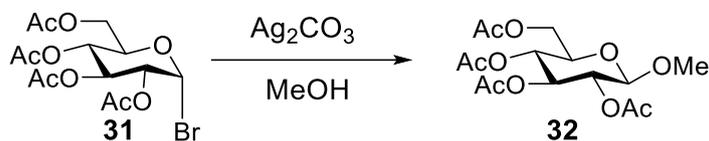


Abbildung 21. Die Koenigs-Knorr Glycosylierung^[78a].

Es wurden seitdem die zahlreichen Varianten dieser Reaktion entwickelt, abhängig davon welches Halogenid (als Abgangsgruppe) und welcher Promotor (in aller meisten Fällen Schwermetallsalzen) angewandt wurden (Tab.1.3).

Tabelle 1.3. Die Varianten der Koenigs-Knorr Glykosylierung.

Abgangsgruppe	Promoter	Autor
Br/Cl	Ag ₂ CO ₃ , Ag ₂ O	Koenigs und Knorr ^[78a]
Br/Cl	Hg(CN) ₂ oder CdCO ₃	Helferich ^[79] , Bernstein ^[80]
Br/Cl	AgOTf	Lemiux ^[81]
F	SnCl ₂ /AgClO ₄	Mukaiyama ^[82]
F	BF ₃ *Et ₂ O	Nicolaou ^[83] , Kunz ^[84]
F	Cp ₂ ZrCl ₂ /AgOTf	Suzuki ^[85]
I	-	Helferich ^[86]
I	TBAI	Gervay-Hague ^[87]

Der Austausch der anomeren OH-Gruppe gegen ein Halogen wird mit Hilfe von den Halogenierungsmitteln oft *in situ* durchgeführt^[88], wobei alle andere OH-Gruppen geschützt werden müssen. Die Glykosylchloride, -bromide und -iodide meistens haben dann das Halogenatom in einer axialen Position, während Glykosylfluoride bilden oft ein α/β -Anomerengemisch, dessen Zusammensetzung vom Lösungsmittel abhängt^[89].

Die Stabilität und die Reaktivität der Glykosylhalogenide hängt vom Halogenatom, der Struktur des Zuckers und den Schutzgruppen ab^[90]. Die Stabilität nimmt in der Reihe F>Cl>Br>I ab. Die Glykosyliodide sind so instabil, dass sie nur *in situ* generiert werden. Die Glykosylfluoride hingegen sind ziemlich stabil, weniger neigen zu Hydrolyse und können in meisten Fällen säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

Es wurde gezeigt, dass die Reaktion sowohl nach dem S_N2 - als auch nach dem S_N1 -Mechanismus ablaufen könnte^[91]. Die Auswahl des Promotors, der Abgangsgruppe, des Lösemittels, der Temperatur und auch die Natur des Zuckers und der Schutzgruppenprofil können erheblich den Mechanismus beeinflussen. Deswegen jedes Mal wird ein ziemlich ausführliches Screening der Reaktionsbedingungen notwendig um das Protokoll zu optimieren.

Im Allgemeinen zu den schwierigen Punkten dieser Reaktion gehört das Anwenden der Schwermetallverbindungen, die toxisch und oft ziemlich teuer sind, als Promoter manchmal sogar im großen Überschuss eingesetzt werden müssen, was die Eignung der Reaktion für die "large-scale"-Synthese einschränkt. Die Stereoselektivität der Reaktion ist schwierig *ab initio* vorherzusagen, dennoch durch den Nachbargruppeneffekt oder die „*in situ* Anomerisierung“-Methode^[92] ist ein Synthetiker im Stande bewusst schon im Vorfeld eine bestimmte Vorgehensweise auszuwählen. Die niedrige thermische Stabilität von meisten Glykosyldonoren, deren Empfindlichkeit zu Hydrolyse, und manchmal ungünstiges Verhältnis von Mengen des Glykosyldonors und des Glykosylakzeptors (von 5:1 zu 1:2) bereiten auch ziemliche Schwierigkeiten^[93].

Durch die Entwicklung von modernen, vor allem katalytischen Varianten (z.B. Abb.22) der Koenigs-Knorr Glykosylierung, wird das Durchführen dieser Reaktion immer leichter in der Praxis. So kann die Umwandlung von den Glykosylbromid **31** zu den entsprechenden β -Produkten **35**, katalysiert durch die Borsäure **34**^[94] (Abb.22a), und die Glykosylierung des Glykosyldonors **36** nur zu den α -Glykosiden **37**, katalysiert durch TMSOTf^[95] (Abb.22b) mit hervorragenden Ausbeuten hochstereoselektiv durchgeführt werden.

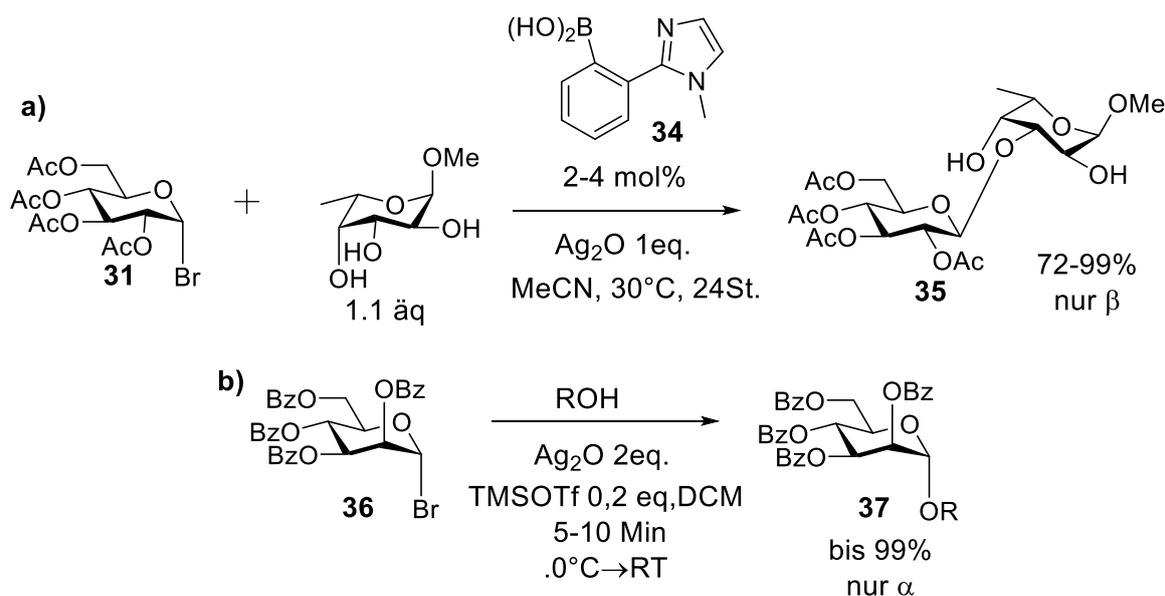


Abbildung 22. Katalytischen Varianten der Koenigs-Knorr Reaktion a) von Shimada^[94] und b) von Demchenko^[95].

Die Königs-Knorr Reaktion wird trotz aller möglichen Komplikationen sehr intensiv in der Naturstoffsynthese verwendet, wie z.B. Synthese von (-)-Lithospermoside bei Le Drian^[96], Sophorolipid Lacton bei Fürstner^[97], Kedarcidin Chromophore bei Myers^[98]. Und natürlich ist sie eine der Schlüsselreaktionen zur Aufbau von komplexen Posysacchariden^[99].

1.2.3. Thioglykoside und die Kahne Glykosylierung

Die Thioglykoside, seit den frühen 1970er Jahren, als Glykosyldonoren getestet wurden^[100], konnten ihr ganzes synthetisches Potenzial erst in 1980er Jahren zeigen, als ganze Reihe von den neuen Promotoren etabliert wurde (Tab.1.4).

Tabelle 1.4. Die gängigen Promotoren für die Thioglykoside.

Promoter	Autor
MeOTf	Löhn ^[101]
DMTST	Fügedi und Garegg ^[102]
NIS-TfOH	van Boom ^[103]
BSP, Tf ₂ O	Crich ^[104]
PhSeOTf	Ogawa ^[105]
I ₂	Field ^[106]
ICl, AgOTf	Ellervik ^[107]

Die Thioglykoside können direkt für die O-Glykosylierungen eingesetzt werden (Abb.23) oder die können ziemlich leicht in einen anderen Glykosyldonor überführt werden, die dann nach dem entsprechenden Protokoll weiter einer Glykosylierung unterzogen werden^[108]. Das ermöglicht den Chemikern die notwendige Flexibilität beim Aufbau der Oligosaccharide und der Glykokonjugate, weil oft ein Glykosyldonor-Screening notwendig ist, um den optimalen Ablauf der Synthese zu erreichen.

Einführung

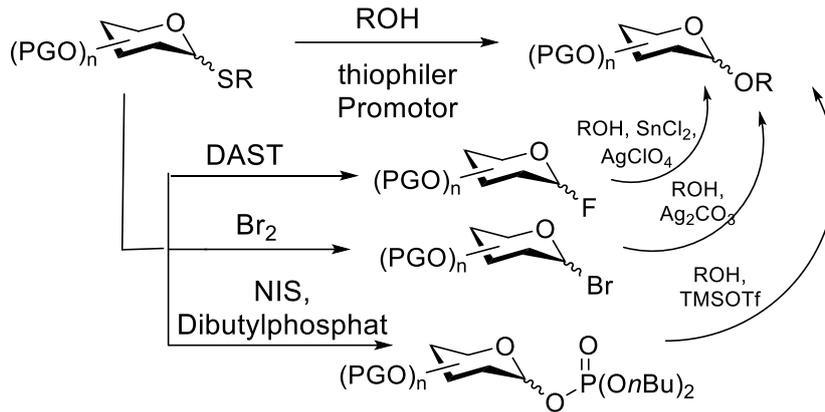


Abbildung 23. Die Möglichkeiten der Glykosylierung mit den Thioglykosiden.

Die meisten Thioglykoside können leicht synthetisiert werden^[109], wobei als die klassische Herstellungsmethode die Reaktion von einem meistens peracetylierten Glykosid mit Thiol in Anwesenheit von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, als Lewis-Säure^[110], gilt. Die entsprechenden Produkte sind oft kristallin, sehr stabil, können ohne Chromatographie aufgereinigt werden und werden nur in einer anomeren Form erhalten, meistens β . Die üblichen Schutzgruppen können eingeführt, manipuliert und entfernt werden, wobei das anomere Zentrum unberührt bleibt. Dadurch fungiert Thiogruppe als quasi Schutzgruppe für C-2-Position, was den Einsatz der Thioglykoside sowohl als Glykosyldonoren als auch Glykosylakzeptoren erlaubt^[111].

In 1989 hat D.Kahne ein neues Glykosylierungsprotokoll entwickelt, bei dem als Glykosyldonoren die Glykosylsulfoxide **39** dienen, die leicht durch die (sogar *in situ*) Oxidation aus den entsprechenden Thioglykosiden **38** zugänglich sind^[112](Abb.24).

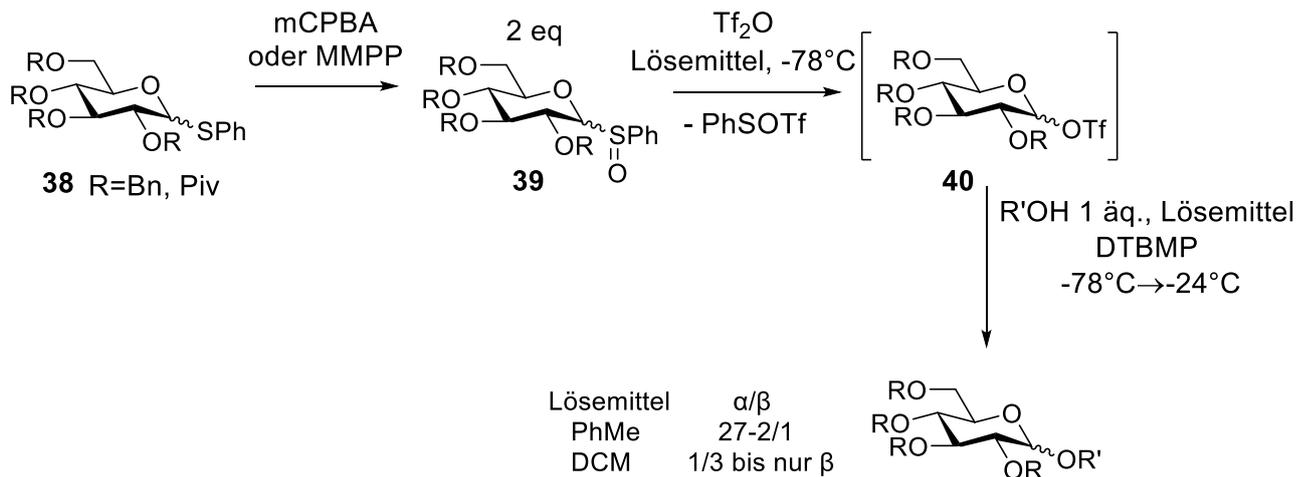


Abbildung 24. Die Glykosylierung nach Kahne^[112a].

Bei der Zugabe von Tf_2O bei niedrigen Temperaturen, werden die extrem reaktiven Glykosyltriflate **40** erzeugt, die dann im zweiten Schritt mit Alkoholen in Anwesenheit von einer Base und manchmal auch einem Säure-Scavenger reagieren und die entsprechenden O-Glykoside liefern^[113]. Die Reaktion braucht immer niedrigen Temperaturen, hat aber trotzdem

sehr kurze Reaktionszeiten (von wenigen Minuten bis Paar Stunden). Zu den weiteren Vorteilen der Reaktion gehört die große Vielfalt an verwendbaren Glykosylakzeptoren (sogar tertiäre und andere sterisch anspruchsvolle Alkohole oder silylierte Amide). Obwohl die NMR-Experimente zum Reaktionsmechanismus^[32f,32i,114] auf die Bildung von Glykosyltriflaten deuten, ob dann dieses als solches auch vorliegt oder als ein Oxocarbeniumion/Triflat-Kontaktionenpaar fungiert, hängt u. a. vom Lösungsmittel ab (Abb.24) und sich in der Stereoselektivität spiegelt. Das Variieren von Schutzgruppen sowohl im Glykosyldonor als auch im Glykosylakzeptor, vor allem die Wirkung vom Nachbargruppeneffekt lassen die Stereoselektivität der Reaktion bis zur Bildung des einzigen Anomers verbessern.

Das Anwenden sowohl für die Thioglykoside als auch für die Glykosylsulfoxide vom „armed/disarmed“ Prinzip beim Schutzgruppenprofil^[z.B.115] oder das Verändern der Reaktivität der Abgangsgruppe durch die elektronische Effekte^[z.B.116] ermöglichen die Entwicklung der multikomponenten „one-pot“-Glykosylierungen^[117](Abb.25).

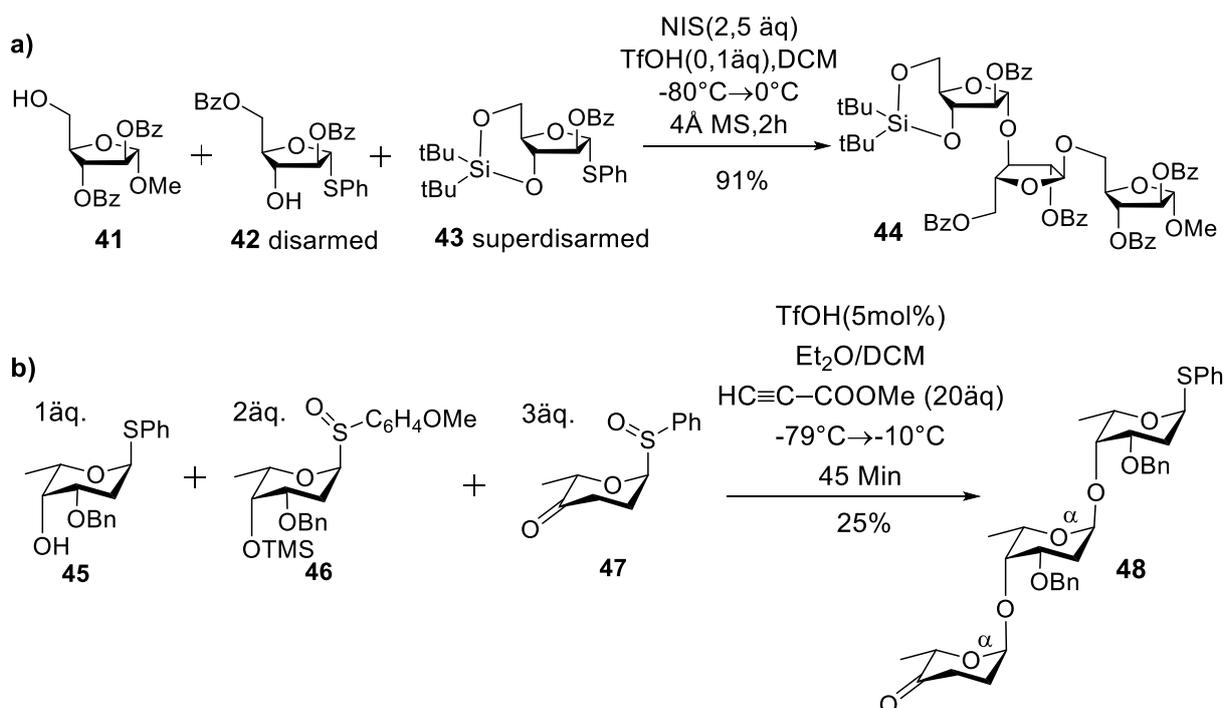


Abbildung 25. Die „one-pot“ Synthesen von Trisacchariden a) mit Hilfe des „armed/disarmed“-Prinzips^[115] und b) durch das Variieren der elektronischen Effekte in Abgangsgruppen^[116].

So werden in der Synthese vom Trisaccharid **44**^[115] die Unterschiede in der Reaktivität der primären **41** vs. sekundären **42** Glykosylakzeptoren und der „disarmed“ **42** vs. „superdisarmed“ **43** Glykosyldonoren ausgenutzt. Für die Synthese des Trisaccharids **48**, der eine Komponente in der Totalsynthese vom Cyclamycin 0 bei Kahne^[116] ist, sind hingegen die elektronischen Effekten in den Abgangsgruppen der Glykosyldonoren **46** und **47** relevant.

Zu den Nachteilen der Glykosylierung mit den Thioglykosiden und den Glykosylsulfoxiden gehört ein oft ungünstiges Verhältnis der Glykosyldonor/Glykosylakzeptor-Mengen und eine sehr starke Abhängigkeit der Stereoselektivität von der Temperatur. Dennoch in letzten Jahren wurden Protokolle entwickelt, die diese Nachteile minimieren, und sogar die Umsetzung bei Raumtemperatur ermöglichen^[118].

Die Kahne Reaktion und vor allem die Glykosylierungen mit den Thioglykosiden sind die wichtigsten Instrumenten eines Synthetikers bei den Blocksynthesen^[119] und den konvergenten Synthesen^[120] der komplex aufgebauten Oligo- und Polysaccharide.

1.2.4. Glykosylimidate und die Schmidt Glykosylierung

Zu einer sehr wichtigen Entwicklung in der Synthese von O-Glykosiden wurde das Etablieren der Glykosylimidaten als sehr bequemen in der Herstellung und der Handhabung Glykosyldonoren. Präsentiert von Sinäy^[121] in 1976, wurden sie massiv durch Schmidt erforscht und in der Synthese angewandt^[122](Abb.26). Deutlich später, in 2001, wurden die N-Phenyltrifluoroacetimidate (PTFAI) eingeführt, die die Möglichkeiten der Schmidt Glykosylierung deutlich erweitert haben^[123].

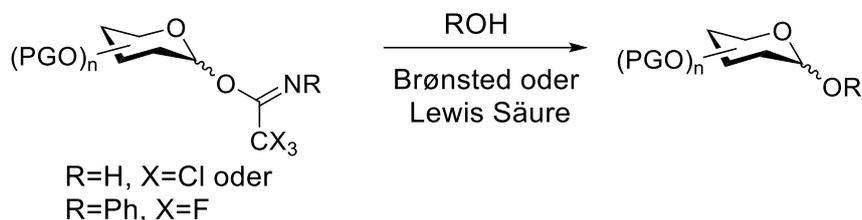


Abbildung 26. Die Glykosylierung mit Glykosylimidaten (Schmidt Glykosylierung).

Die einfache und in vielen Fällen steuerbar stereoselektive Herstellung der Glykosylimidate unter den basischen Bedingungen aus den C1-OH-Glykosiden, die leicht zugänglich sind oder in einem Schritt aus den Thioglykosiden hergestellt werden können, macht diese Glykosyldonoren sehr beliebt in der Synthese (Abb.27).

Einführung

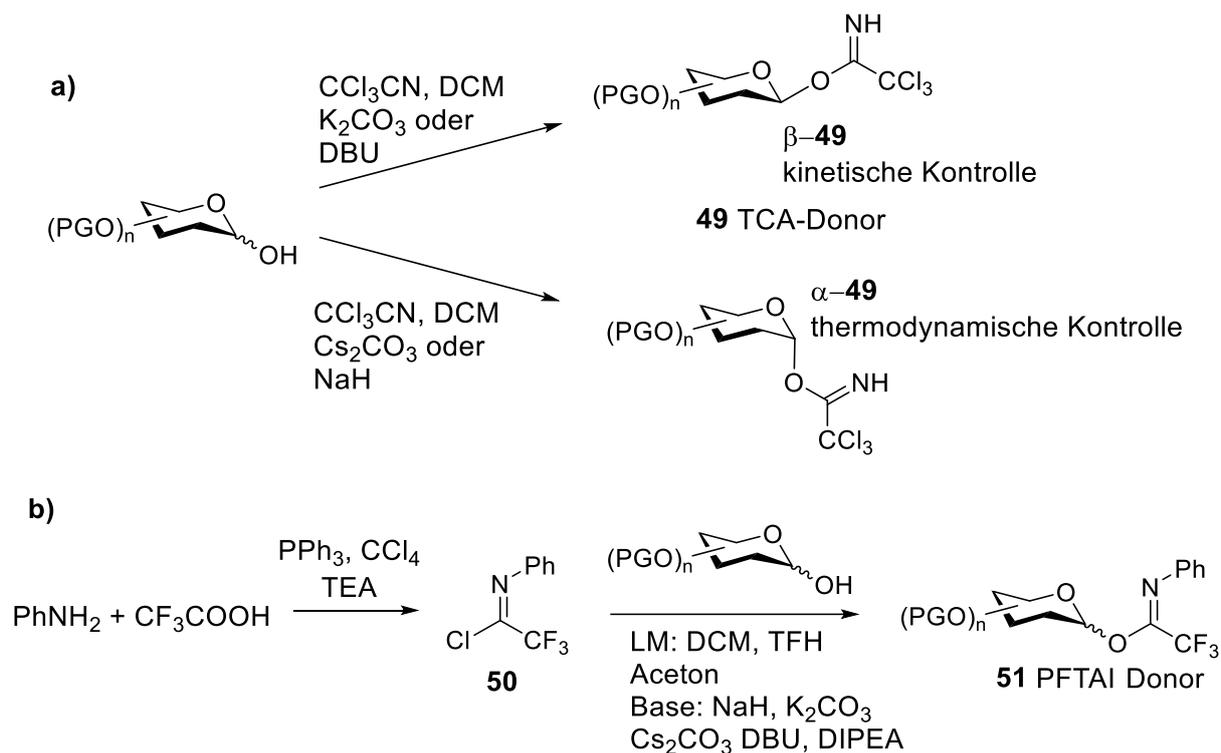


Abbildung 27. a) Die Reagenz-kontrollierte Synthese von TCA-Donoren und b) die Synthese des N-Phenyltrifluoroacetimidoylchlorids mit der darauffolgenden Herstellung des PFTAI-Donors.

Die Kontrolle der Konfiguration am anomeren Zentrum des Glykosylimidats gelingt bei der Herstellung leicht durch die Wahl der Base, des Lösungsmittels, der Temperatur und der Reaktionszeit. So, wenn NaH oder Cs_2CO_3 verwendet werden, erhält man vorwiegend α -Anomer **49** (ein Produkt der thermodynamischen Kontrolle)^[124]. Hingegen durchs Anwenden von K_2CO_3 oder DBU wird vorwiegend das β -Anomer **49** erhalten (ein Produkt der kinetischen Kontrolle)^[125]. Obwohl in vielen Fällen man die Gemische von Anomeren erhält, durch das Optimieren der Reaktionsbedingungen ist die Synthese von nur einem Anomer möglich (Abb.27a). Nach dem gleichen Prinzip funktioniert die Synthese der PFTAI-Donors **51**^[123]. Nur an Stelle des CCl_3CN das N-Phenyltrifluoroacetimidoylchlorid **50** eingesetzt wird, dass durch eine Appel Reaktion leicht zu synthetisieren ist. Wenn man anorganischen Basen benutzt, dann reicht einfaches Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels um Produkt zu erhalten.

Die Schmidt Glykosylierung findet unter mild-sauren Bedingungen und es wurden etlichen Promotoren (Brønsted- und Lewis-Säuren-Systemen) vorgeschlagen, um die Reaktion durchzuführen (Tab.1.5).

Tabelle 1.5. Die üblichen Promotoren für die Glykosylimidate.

Promotor	Autor
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Schmidt ^[122b,126]
TMSOTf/TBSOTf	Mayhew ^[127] /Bennett ^[128]

AgOTf	Heathcock ^[129]
HClO ₄ -SiO ₂	Field ^[130]
HB(C ₆ F ₅) ₄	Mukaiyama ^[131]
LiNTf ₂	Pedersen ^[132]
I ₂ ,Et ₃ SiH	Iadonisi ^[133]
Yb(OTf) ₃	Iadonisi ^[134]

Deswegen auch verständlich, dass bei der chromatographischen Aufreinigung der Glykosylimidate man unbedingt eine basische stationere Phase benutzen sollte oder Silikagel pre-neutralisieren, z.B. durch den Zusatz 1% TEA zur Laufphase. Im Gegensatz zu den meisten anderen Glykosylierungen, braucht Schmidt Glykosylierung nur die katalytischen Mengen des Promotors. Die TCA-Donoren können sich zu den entsprechenden N-Trichloroacetylglykosylaminen umlagern, deswegen sollten sie auch kühl und nicht sehr lange gelagert werden.

Die Stereochemie des Produkts der Reaktion kann wie auch bei den anderen Glykosylierungen durch die Wahl des Schutzgruppenprofils und das Variieren der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden. Neben dem Schutzgruppeneffekt, der Temperatur und dem Lösungsmittel, hat auch die Natur des Promotors ein Effekt. So begünstigt BF₃*Et₂O die Bildung der α-Anomere^[135], während die Silyltriflate – Bildung der β-Anomere.

Die TCA- und PFTAI-Donoren werden sehr intensiv für die Aufbau von den komplexen Oligosacchariden^[136], den glykosylierten Peptiden^[137] und anderen Glykokojugaten^[138] eingesetzt.

Eine ganz interessante Anwendung der Glykosylimidatdonors ist die Kopplung mit den Glykosylakzeptoren, die selbst genug acide sind – die sogenannten „self-promoted“ Glykosylierungen^[139]. So hat Schmidt in frühen 80ern gezeigt^[140], dass TCA-Donor **52** mit Carbonsäuren, wie z.B. **53**, mit guten Ausbeuten O-Glykoside, wie **54**, ohne einen zusätzlichen Katalysator liefert (Abb.28). Später Miller^[141] hat beschrieben, dass die Aminosäurenderivate reagieren deutlich langsamer, aber trotzdem es entsteht das Produkt **55**. Es wurde postuliert, dass pK_a maximal 4,1-4,76 sein soll, damit diese Art der Glykosylierung funktioniert.

Einführung

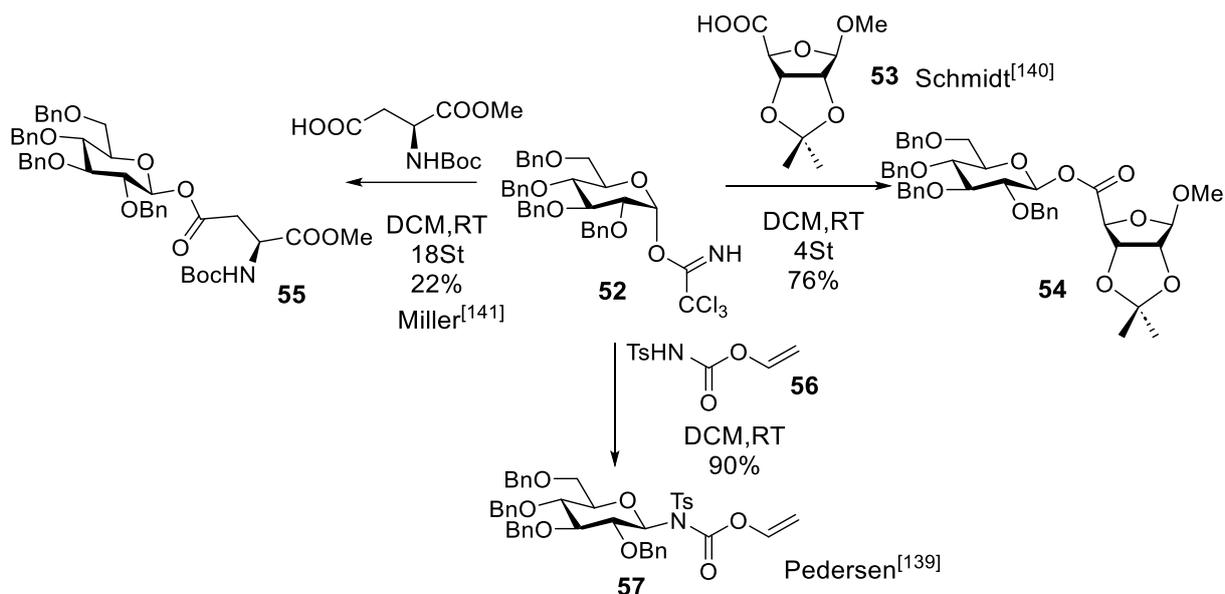


Abbildung 28. Die „self-promoted“ stereoselektive Glykosylierungen mit Carbonsäuren und N-Tosylcarbamaten.

Auch die N-Glykosylierungen mit z.B. N-Tosylcarbamaten **57**, sind möglich. Man erhält mit guten Ausbeuten die entsprechende N-Glykoside^[139].

Diese Reaktionen können sowohl mit der Inversion als auch mit der Retention der Konfiguration am anomeren Zentrum verlaufen. Das hängt maßgeblich von der Natur des Glykosylakzeptors und vom Lösemittel ab. Mit den Akzeptoren mit zwei nukleophilen Zentren können die beiden Produkten - N-Glykosid **58** und O-Glykosid **59** erhalten werden^[142] (durch die richtige Wahl des Lösungsmittels und der Konzentration sogar hochselektiv) (Abb.29).

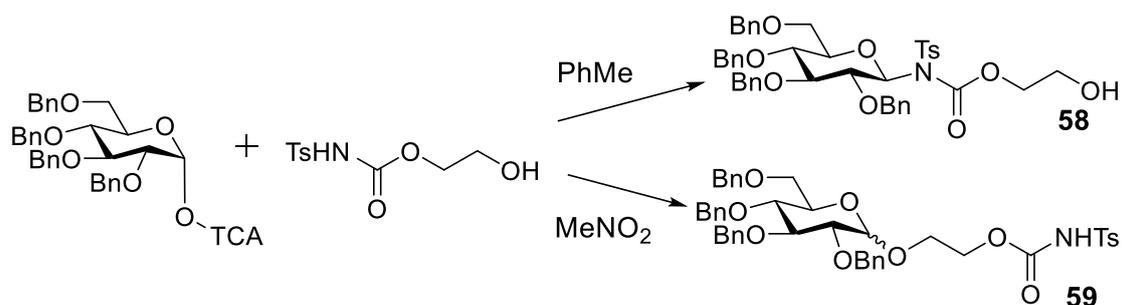


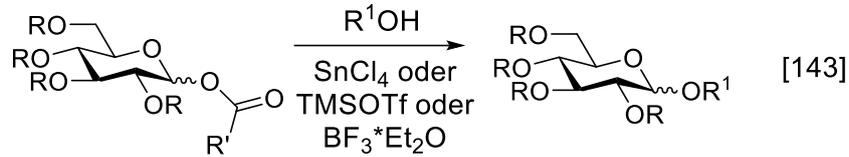
Abbildung 29. Einfluss des Lösungsmittels auf die Regioselektivität der Glykosylübertragung.

1.2.5. Weiteren Methoden der O-Glykosylierung

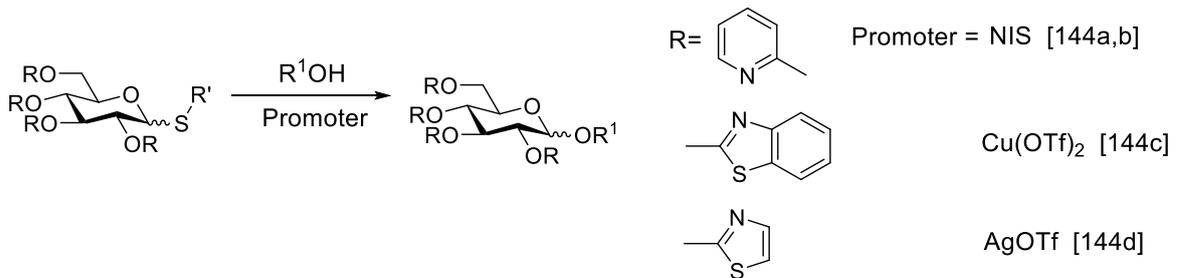
Das Variieren der Abgangsgruppe im Glykosyldonor und das Finden des optimalen Wegs diese zu aktivieren wurde zu dem beliebtesten Forschungszweig der Glykochemie. Es wurden zahlreiche Ansätze entwickelt, die vielleicht nicht so breite Anwendung gefunden haben, wie

die oben beschriebenen, die dennoch unentbehrlich im Arsenal jeden im Bereich der Glykosid-Synthese arbeitenden Chemikers sind (Abb.30).

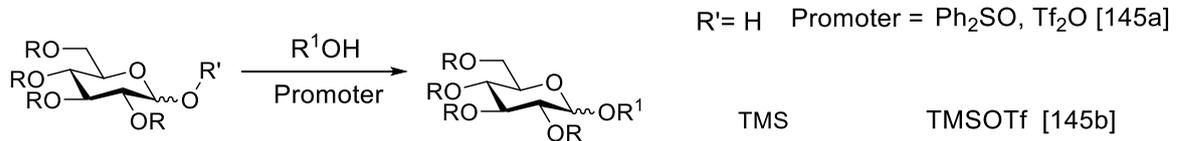
a) Die Acetyl-Methode



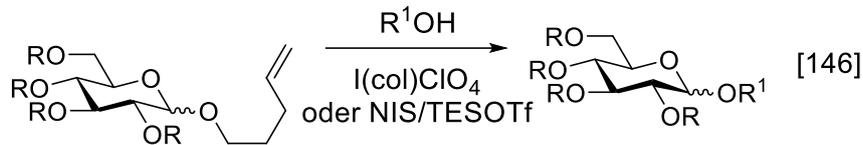
b)



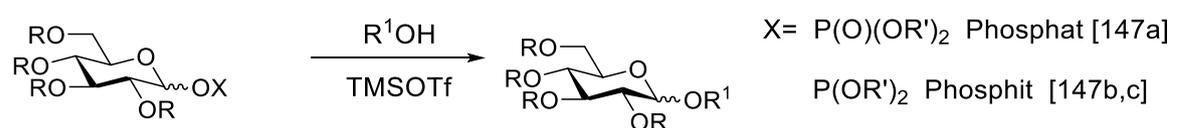
c)



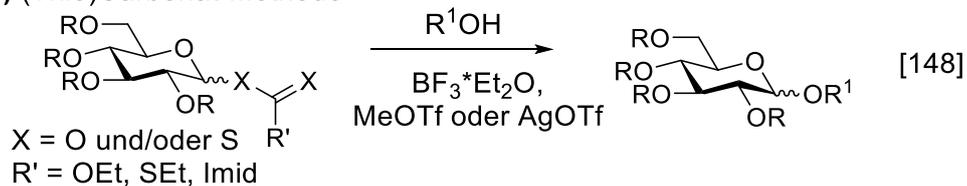
d) Die n-Pentenylglykosid-Methode



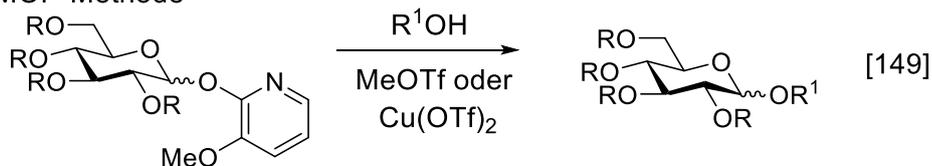
e)



f) (Thio)Carbonat-Methode



g) MOP-Methode



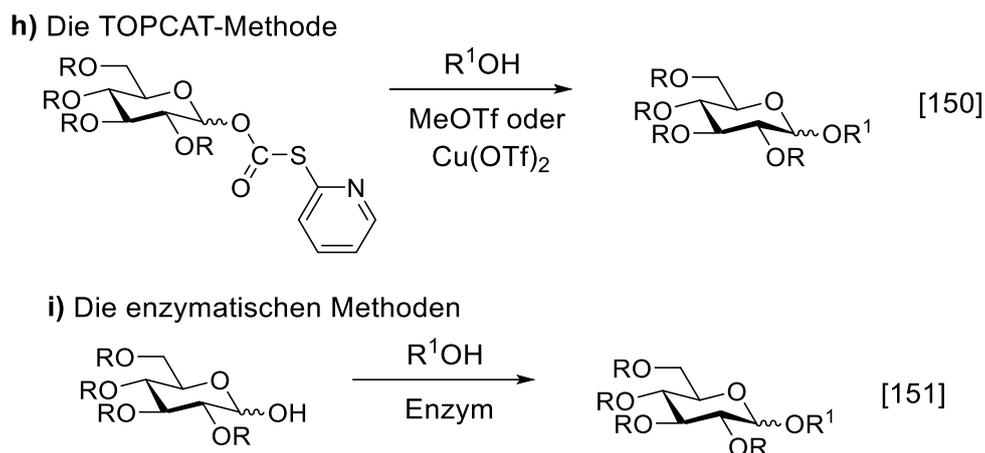


Abbildung 30. Die Glykosylierungsmethoden nach der Art der Abgangsgruppe im Glykosyldonor.

Für den weiteren kürzeren Übersicht vieler anderen methodischen Ansätzen sind Reviews von Demchenko^[152a] oder Schmidt^[152b] sehr empfehlenswert.

Aus auf der Abb.30 gezeigten Methoden kann man separat auf die Phosphat/Phosphit-Methode (Abb.30e) und die n-Pentenylglykosid-Methode (Abb.30d) eingehen.

Die Glykosylphosphate sind die Schlüsselintermediate in der Biosynthese der Glykane (Substraten für Glykosyltransferasen)^[153] und deswegen wecken großes Interesse in der Synthese, vor allem bei den organokatalytischen Anwendungen. Sowohl die Glykosylphosphat- als auch die Glykosylphosphitdonoren können leicht aus den Halbacetalglykosiden durch die Umsetzung mit den entsprechenden Phosphoryl- und Phosphithalogeniden hergestellt werden, und in manchen Fällen problemlos säulenchromatographisch aufgereinigt und unter 0°C monatelang gelagert werden^[154]. Vor allem die Dibutylphosphatglykosyldonoren sind bequem in Handhabung und werden oft für AGA (Automated Glycan Assembly) eingesetzt^[155].

Die n-Pentenylglykosyldonors, die von Fraser-Reid etabliert wurden^[146], wurden zu den Pionieren des sogenannten „remote activation“-Ansatzes, der zur Entwicklung der vor allem für die Übergangsmetall-katalysierten Glykosylierungen wichtigen Glykosyldonoren auf Alkyn- und Alken-Basis führte.

Den Unterschied zwischen den „direct“- und „remote“- Aktivierung kann man am besten am Beispiel 2-Allylphenylglykosiden (AP-Glykosiden) **60**, die eine Weiterentwicklung der n-Pentenylglykoside darstellen, zeigen^[156] (Abb.31). Dabei wird bei der direkten Aktivierung das ans anomeren Zentrum gebundenes O-Atom der Abgangsgruppe angegriffen und entsteht ein Silyloxoniumion **61**, das dann Silylether **65** abspaltet. Bei „remote“-Aktivierung bildet sich erst ein Iodoniumion **62**, das dann ein zyklisches Ether **66** abspaltet. In beiden Fällen entsteht Oxacarbeniumion **63**, das im folgenden Schritt O-Glykosid **67** liefert. Beide Verbindungen **65** und **66** werden isoliert. Diese sind nicht nukleophile neutrale gute Abgangsgruppen und

begünstigen das Vorliegen des Oxacabeniumions in quasi „naktem“ Zustand und machen dieses dadurch besonders elektrophil. Wenn man dabei die Schutzgruppen mit Nachbargruppeneffekt im Glykosyldonor anwendet, kann man Glykosylierungen mit sehr hohen Ausbeuten und hochstereoselektiv durchführen (Abb.32).

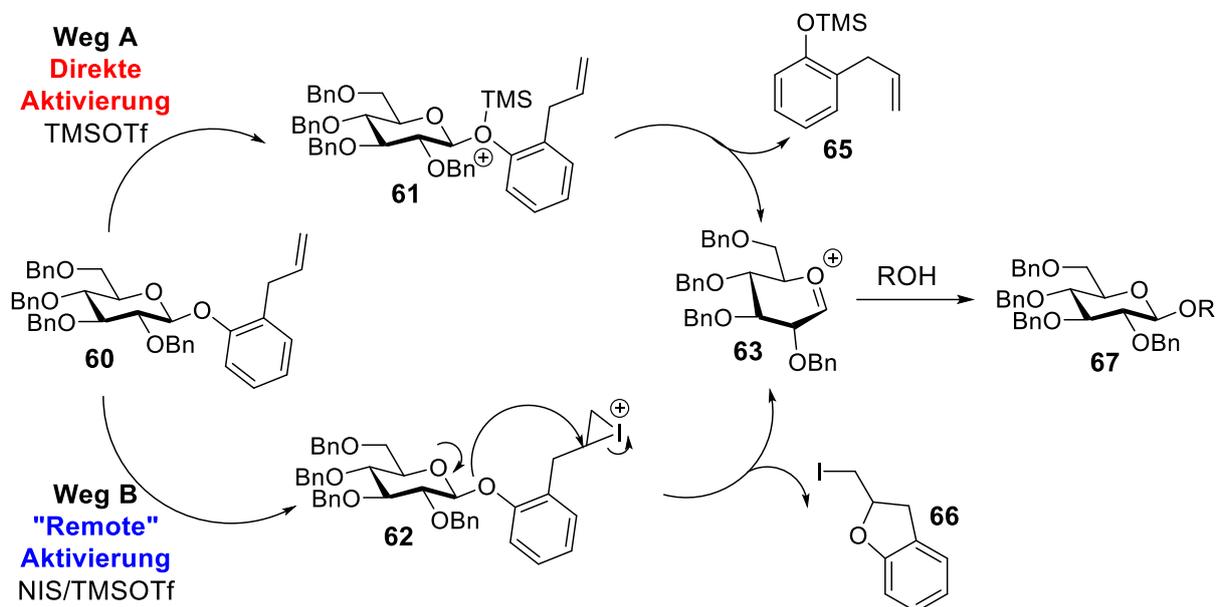


Abbildung 31. Die direkte und "remote" Aktivierung der AP-Glykoside.

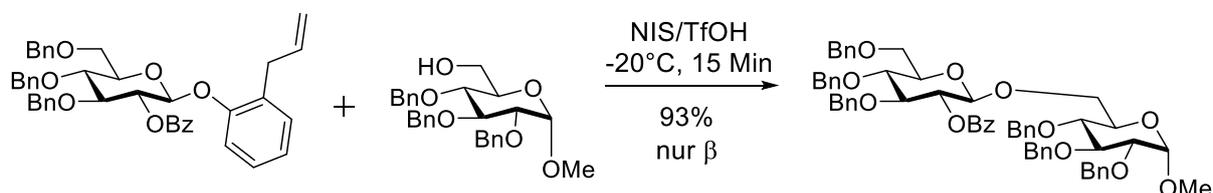


Abbildung 32. Ein Beispiel der Glykosylierung mit dem AP-Glykosyldonor.

Nach dem gleichen Prinzip funktionieren die 2'-Carboxybenzylglycosyldonoren (CB-Donoren) **68**, die von Kim etabliert wurden^[157]. Nur wird in diesem Fall nach der Aktivierung ein Lacton **69** abgespalten (Abb.33).

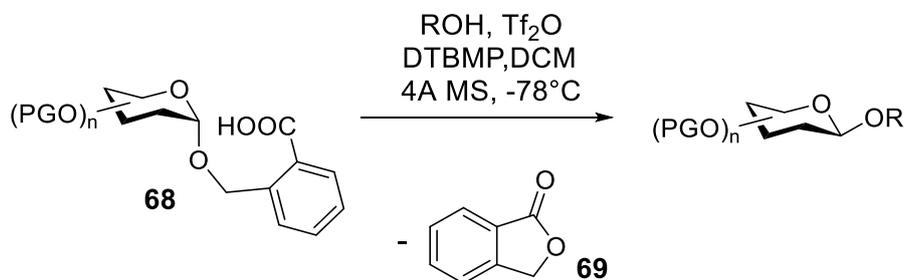


Abbildung 33. Die Glykosylierung mit 2'-Carboxybenzylglykosiden nach Kim^[157].

1.3. Die modernen Entwicklungen in der chemischen O-Glykosylierung

Die modernen Entwicklungen der chemischen O-Glykosylierung nutzen intensiv die Fortschritte aller Bereiche der organischen und metallorganischen Chemie. Die Anwendung der Organocatalyse^[158], der Übergangsmetall-Katalyse^[159], die Entwicklung der neuen Modifikationen der Abgangsgruppen, der Variationen der Anwendungen Schutzgruppenprofile, die photoinduzierten^[160] und elektrochemischen Glykosylierungen, aber auch die kombinierte Methoden – dies sind die Richtungen der modernen Forschung der O-Glykosidsynthese^[30a,30c,161].

1.3.1. Die organocatalytischen Glykosylierungen

Als in 2007 Schreiner gezeigt hat, dass das Einführen des THP-Schutzgruppe durch die Katalyse mit dem N,N'-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thioharnstoff (dem Schreiner's Thioharnstoff **70**) gut funktioniert^[162], war klar, dass die Anwendung für die Glykosylierungen kommen wird.

Und tatsächlich seit den Arbeiten von Galan in 2012^[163] und Schmidt in 2013^[164] (Abb.34) gewinnen die organocatalytischen Glykosylierungen immer mehr an Bedeutung.

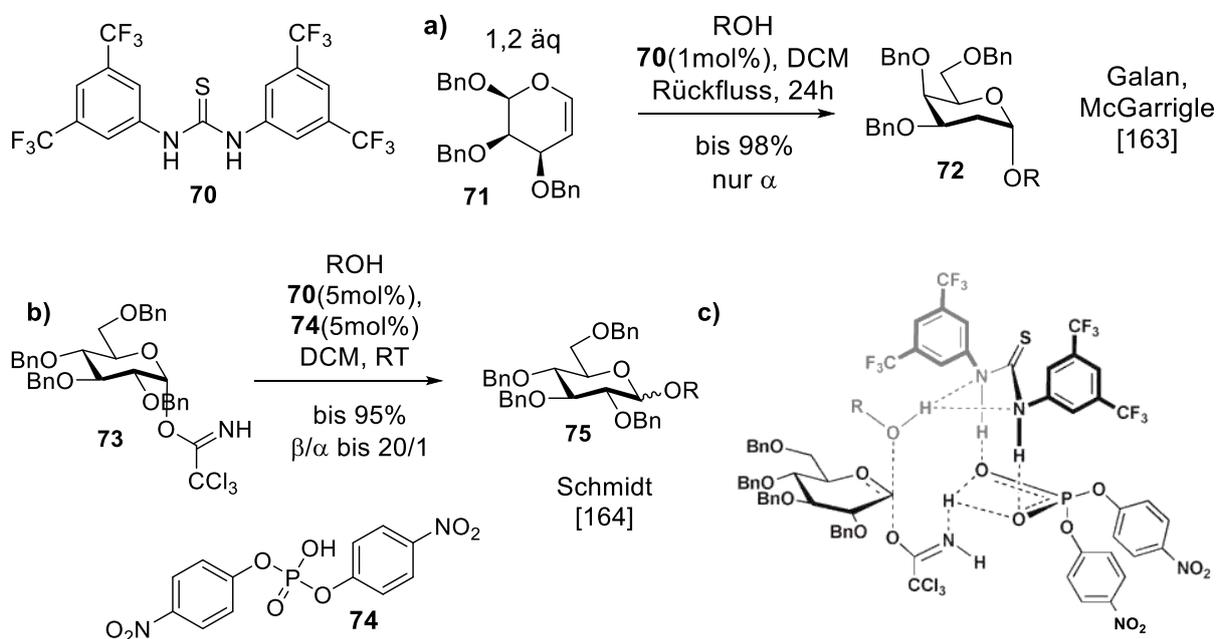


Abbildung 34. Durch den Schreiner's Thioharnstoff katalysierte Glykosylierungen. a) Die Synthese von 2-Deoxyglykosiden nach Galan^[163]. b) Die Phosphorsäure und Thioharnstoff Co-Katalyse für die Glykosylierung von TCA-Donoren nach Schmidt^[164]. c) Der vorgeschlagene Aktivierungsmodus der Co-Katalyse aus b).

In der Arbeit von Galan hat man, in Analogie zur Arbeit von Schreiner, die Glycale **71** durch den Thioharnstoff katalysiert zu den 2-Deoxyglykosiden **72** hoch- α -stereoselektiv umgesetzt. Schmidt hat hingegen die Co-Katalyse vom Thioharnstoff **70** und Phosphorsäure **74** angewandt, um die β -stereoselektiven Glykosylierungen mit TCA-Donoren **73** durchzuführen.

Es wurden später auch anderen co-katalytischen Systemen entwickelt: auf N-Alkylpyridiniumsalz/Thioharnstoff-^[165] oder N-Benzoylglycin/Thioharnstoff-Basis^[166], oder Thioharnstoff/CPA-Basis^[167] (Abb.35).

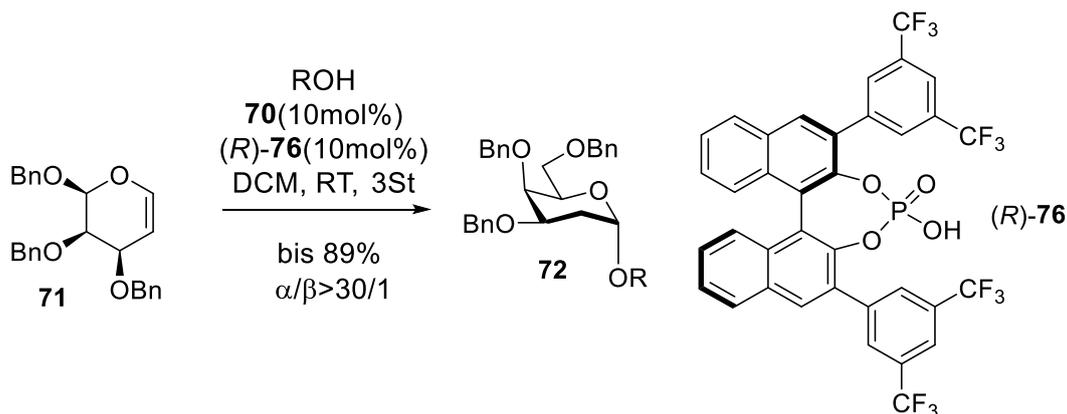
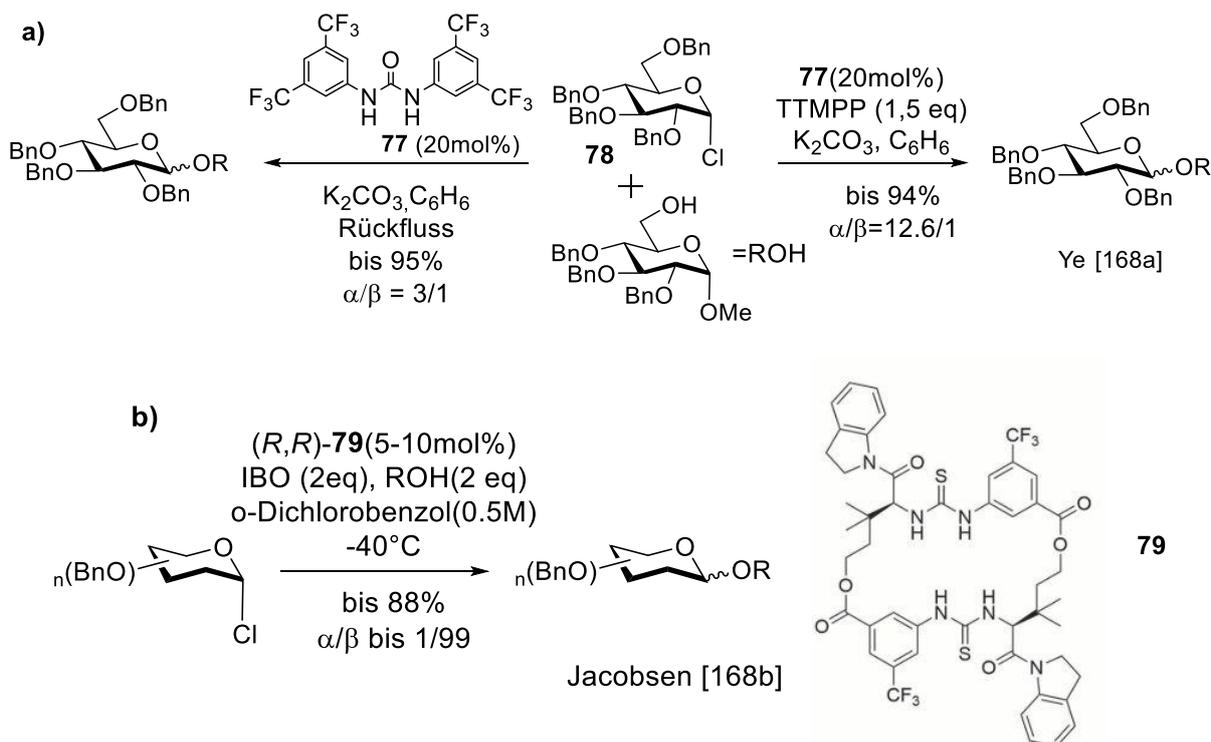


Abbildung 35. Die Glykosylierung mit dem Thioharnstoff/CPA co-katalytischen System^[167].

Die Tatsache, dass die (Thio)Harnstoffe gut das Chloridanion binden können, konnte man für die katalytische Königs-Knorr^[168] (Abb.36a,b) und Fischer-Helferich^[169](Abb.36c) Glykosylierungen nutzen.



Einführung

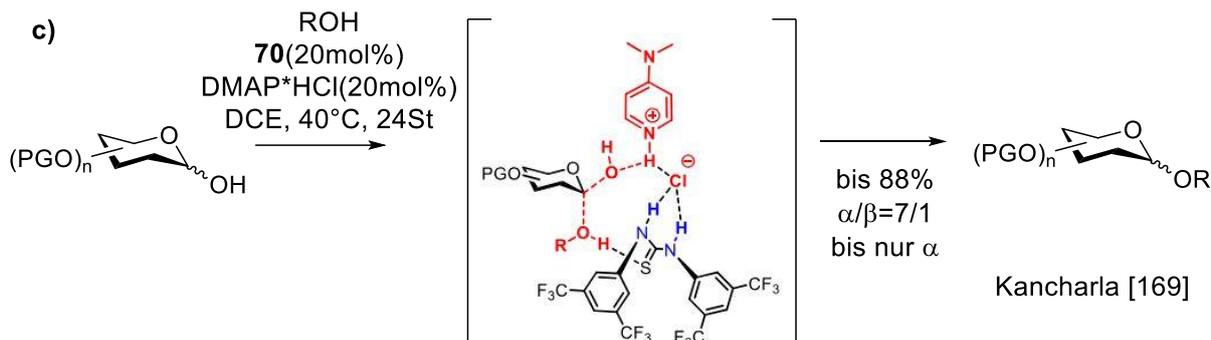


Abbildung 36. Das Anwenden der hohen Affinität der (Thio)Harnstoffe zum Chloridanion für die Glykosylierungen.

Ähnlich wie bei die Aktivierung von den Glykosylchloriden (Abb.36b), hat Jacobsen die durch die Bisthioharnstoffe induzierte Aktivierung der Phosphatglykosyldonors gemeldet^[170].

In einer sehr spektakulären Arbeit haben Xu und Loh^[171] die organokatalytische Anwendung der Öffnung der angespannten Glykosyldonoren **80** und *ent*-**80** zur Synthese von den 2-Deoxy-2-alkylfuranosiden **82** und **83** (Abb.37) präsentiert. Diese Glykosylierung ist hocheffizient, braucht sehr geringen Mengen vom Katalysator und abhängig von der Stereochemie des Glykosyldonors kann hochstereoselektiv verlaufen. Dabei hat sich der kationischer Thioharnstoff **81** deutlich effizienter als der Schreiner's Thioharnstoff gezeigt.

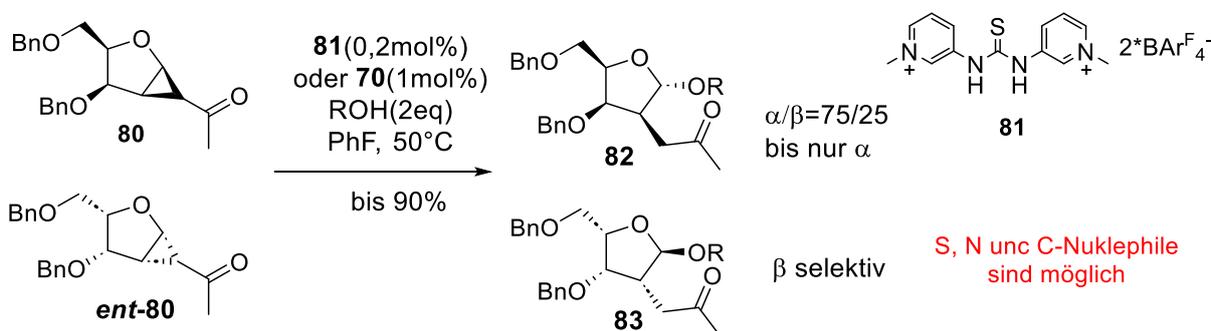


Abbildung 37. Loh's Glykosylierung von den angespannten Furanosyldonoren^[171].

In 2016 hat Toshima eine stereo kontrollierte photoinduzierte Glykosylierung mit dem Schreiner's Thioharnstoff **70** als eine „Photosäure“^[172]. Interessant dabei war, dass der stereochemische Ablauf sich als sehr abhängig vom Lösungsmittel und von der Konzentration erwies (Abb.38).

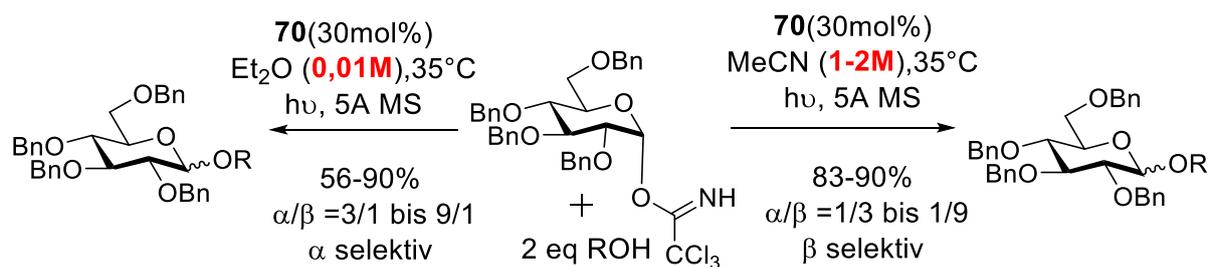


Abbildung 38. Die photoinduzierte organokatalytische Glykosylierung mit dem Schreiner's Thioharnstoff^[172].

Die Glykosylierungen von den 2-Nitroglycalen **84** mit den chiralen Thioharnstoffen **85** bei Galan^[173] und **86** bei Takao^[174] sind Beispiele für die Anwendung der bifunktionalen Organokatalyse (Abb.39) für die O-Glykosid-Synthese und haben hohe α -Stereoselektivität demonstriert.

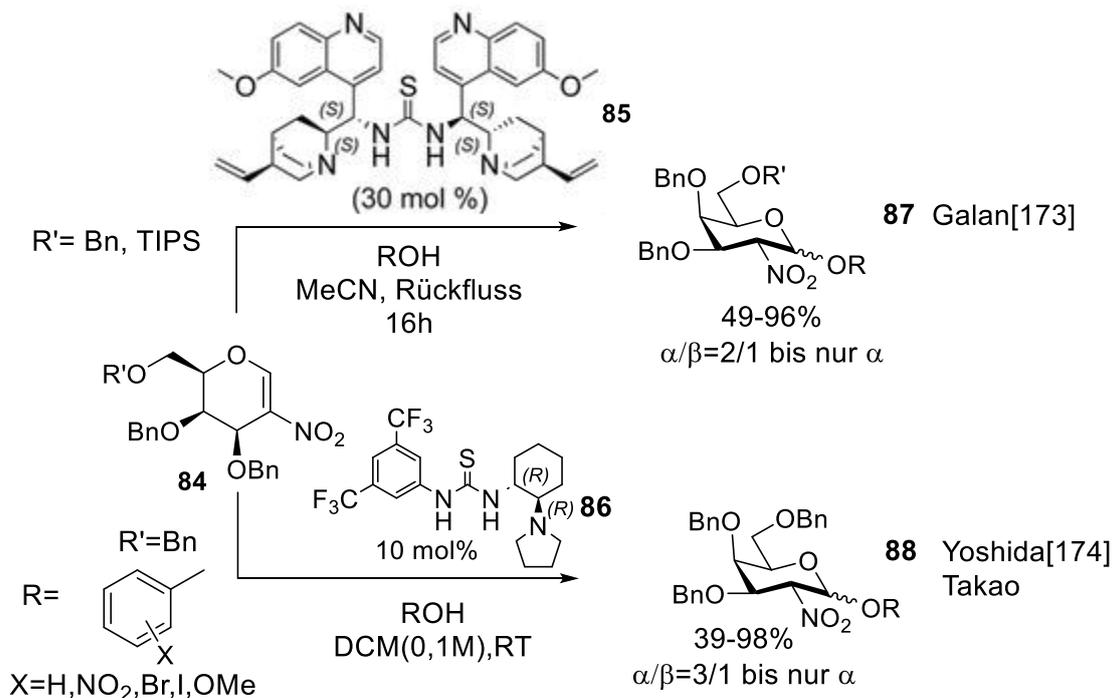
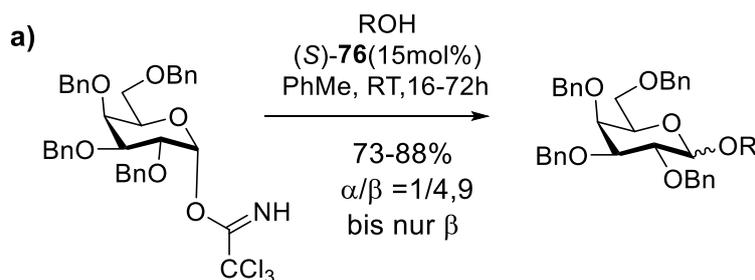


Abbildung 39. Die Glykosylierungen von den 2-Nitroglycalen mit Hilfe der bifunktionalen Organokatalyse.

Auch sollte man erwähnen die Arbeit von Zhang^[175] über die Aktivierung der PTFAl-Glykosyldonoren mit Hilfe der Thioharnstoffe und die Arbeit von Takemoto^[176] über die direkte N-Glykosylierung der TCA-Glykosyldonoren durch die Thioharnstoff/Halogenbindung-Donor co-Katalyse (weitere Arbeiten sind unter ^[177] aufgeführt).

Die andere Variante der Organocatalyse – die Katalyse mit chiralen Brønsted-Säuren, vor allem CPAs – wurde auch für die Glykosylierungen verwendet, als erster von Fairbanks^[178] mit der BINOL-abgeleiteten Phosposäure (*S*)-**76** (Abb.40a).



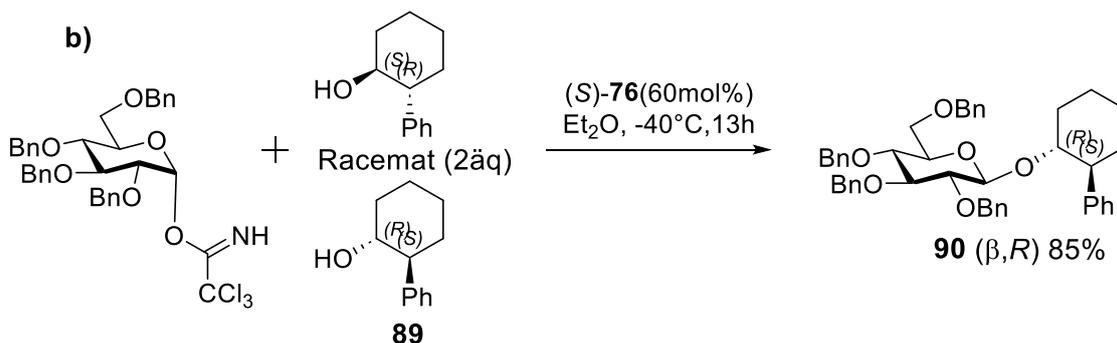


Abbildung 40. Die CPAs katalysierten Glykosylierungen a) bei Fairbanks^[178] und b) für die chemische Racemattrennung bei Toshima^[179].

Da die Glykosyldonoren selbst chiral sind, kann man beim Verwenden der CPAs das „matched/mismatched“-Paar-Prinzip ausnutzen und z.B., wie Toshima^[179] gezeigt hat (Abb.40b), die chemische Racemattrennung durchführen. Das Racemat vom Alkohol **89** lieferte nach dem Ablauf der Reaktion nur (β, R)-Glykosid **90**. Der Ansatz wurde weiter entwickelt von Bennett^[180] und fand eine spektakuläre Anwendung in Arbeit von Nagorny^[181], der dadurch die regio- und stereoselektiven Glykosylierungen der Makrolide durchgeführt hat. Es wurde demonstriert, dass abhängig von Stereochemie des TCA-Glykosyldonors und dem Typ der CPA (BINOL oder SPINOL-Typ) man mit sehr hohen Ausbeuten äußerst regio- und stereoselektiv die Glykosylübertragung auf die Polyolmakrolactone machen konnte, was einen richtigen Durchbruch für die effiziente Synthese der Makrolidantibiotika darstellt.

Das Kombinieren der Brønsted-Säure-katalyse mit Pyridiniumsalzen und der Flow-Bedingungen - der von Jamison entwickelte Ansatz^[182] (Abb.41) - erlaubt eine effiziente Synthese von den Ribo- und 5'-Deoxyribonukleosiden, was für die Herstellung etlichen pharmakaktiven Substanzen verwendet wurde^[183].

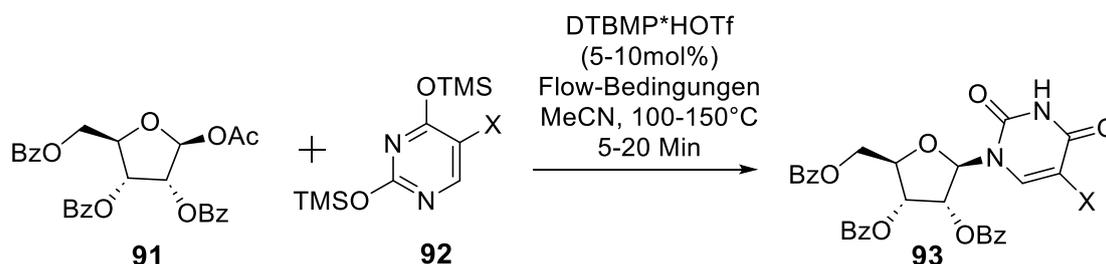


Abbildung 41. Die organokatalytische N-Glykosylierung unter Flow-Bedingungen^[182].

Als in 1999 Aoyama^[184] (Abb.42a) die regiospezifischen Glykosylierungen mit den ungeschützten Glykosiden **95** als Glykosylakzeptoren, die durch die Arylborverbindungen **96** aktiviert wurden, gemeldet hat, war das der Anfang der intensiven Forschung in der Organobor-Katalyse. Die Reaktion brauchte zwar eine äquimolare Menge vom Bor-Promoter, war aber hoch β -selektiv und öffnete eine Perspektive auf die Entwicklung der katalytischen Protokolle.

Einführung

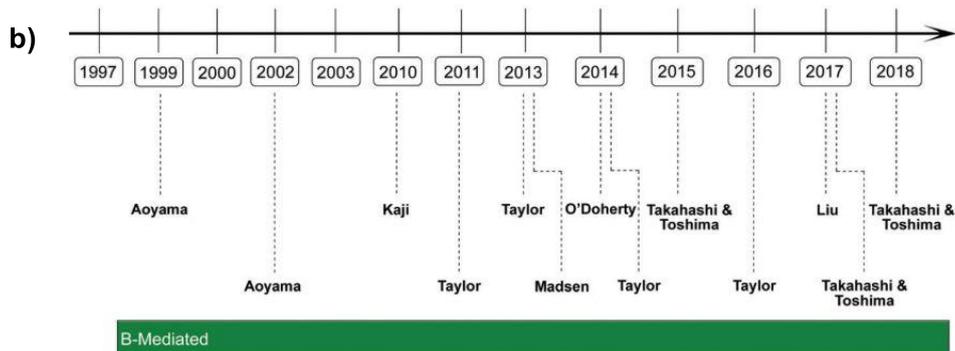
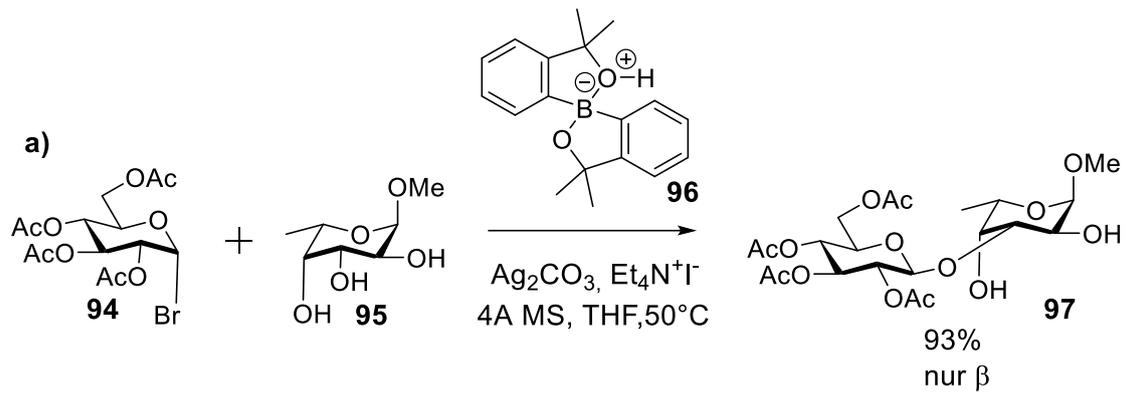


Abbildung 42. a) Die durch die Arylborverbindung induzierte Glykosylierung nach Aoyama^[184] und b) die Meilensteine der durch die Borverbindungen-induzierten oder – katalysierten Glykosylierungen^[185].

In 2011 die erste durch eine Borsäure **98** katalysierte Glykosylierung wurde von Taylor^[186] gemeldet (Abb.43). In dieser Reaktion werden die nur partiell geschützten Glykosylakzeptoren (haben ein 1,2-*cis*-Diol Fragment) in Form eines Borat-Komplexes **99** aktiviert. Dieser reagiert stereospezifisch mit α -Glykosylhalogenidendonoren und bildet ausschließlich β -Glykosid an der äquatorialen OH-Gruppe des Akzeptors. Die Bildung des Komplexes **99** wurde durch die kinetischen Experimente bewiesen^[187]. Diese Methode wurde weiter ausgebaut und sogar in der Totalsynthesen angewandt^[188].

Einführung

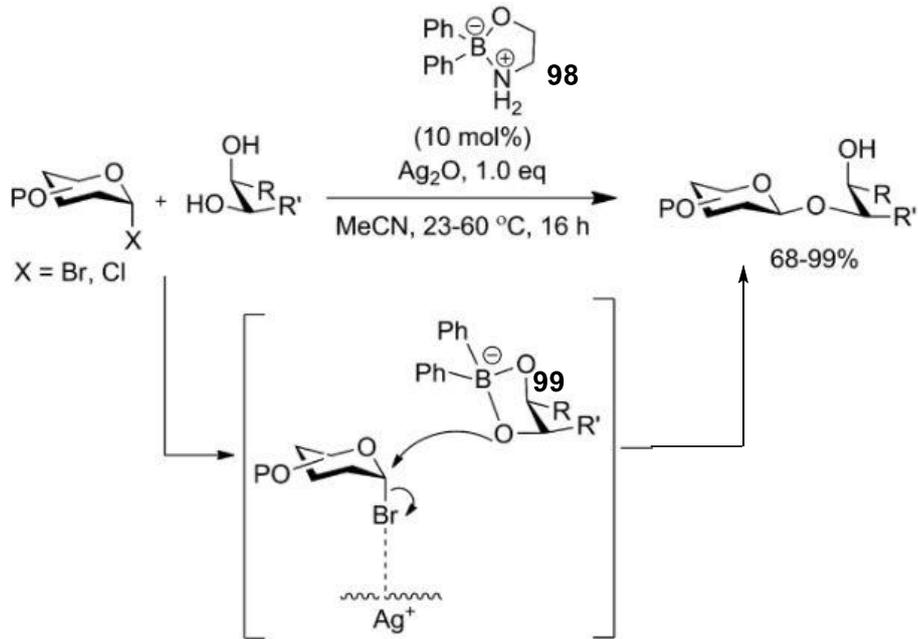


Abbildung 43. Die Taylor's Glykosylierung von den Glykosylhalogeniden, katalysiert mit einer Borsäure^[186].

Zur gleichen Zeit wurde von Schmidt die katalytische Aktivierung von den TCA-Glykosyldonoren mit den Arylborfluoriden **100** und **101** beschrieben^[189]. Es wurde ein S_N2-ähnlicher Mechanismus der Reaktion vorgeschlagen, wo die α-Donoren die β-Produkte liefern und umgekehrt. Der Glykosylakzeptor bildet ein Addukt mit den Arylborfluoriden, das dann konzertiert mit dem Donor reagiert **102**.

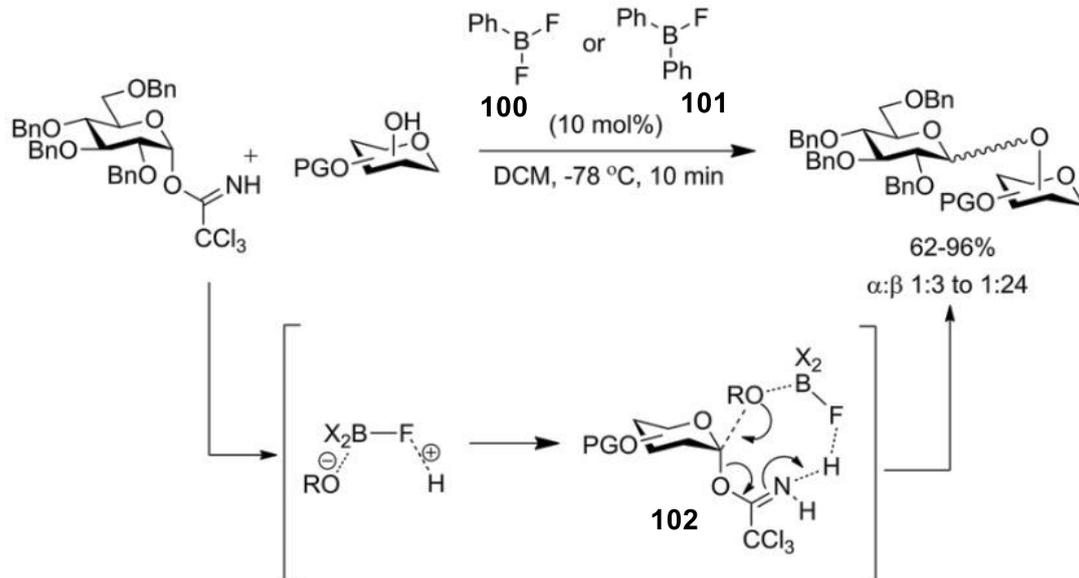
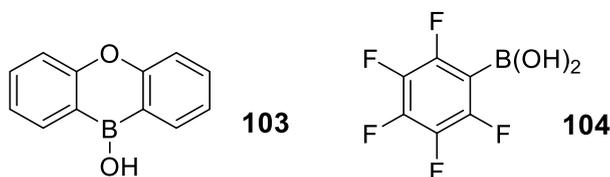


Abbildung 44. Die Glykosylierung von den TCA-Donoren mit den Arylborfluoriden nach Schmidt^[189].

Ähnliche Glykosylierungen wurde dann später auch mit den Arylfluorsilanen^[190] und B(C₆F₅)₃^[191] beschrieben.

Von Taylor wurde eine sehr effiziente katalytische β -stereoselektive Glykosylierung mit den Borsäuren **103** und **104** beschrieben und für die Synthese der komplexen Glykosiden angewandt^[192].



Eine ziemlich elegante Lösung für die Herausforderung der Synthese von 1,2-*cis*-Glykoside wurde von Toshima durch die Borsäuren **105** und **107** katalysierte Glykosylierung von den 1,2-Anhydroglykosiden **106** und **108** als Glykosyldonoren vorgeschlagen^[193].

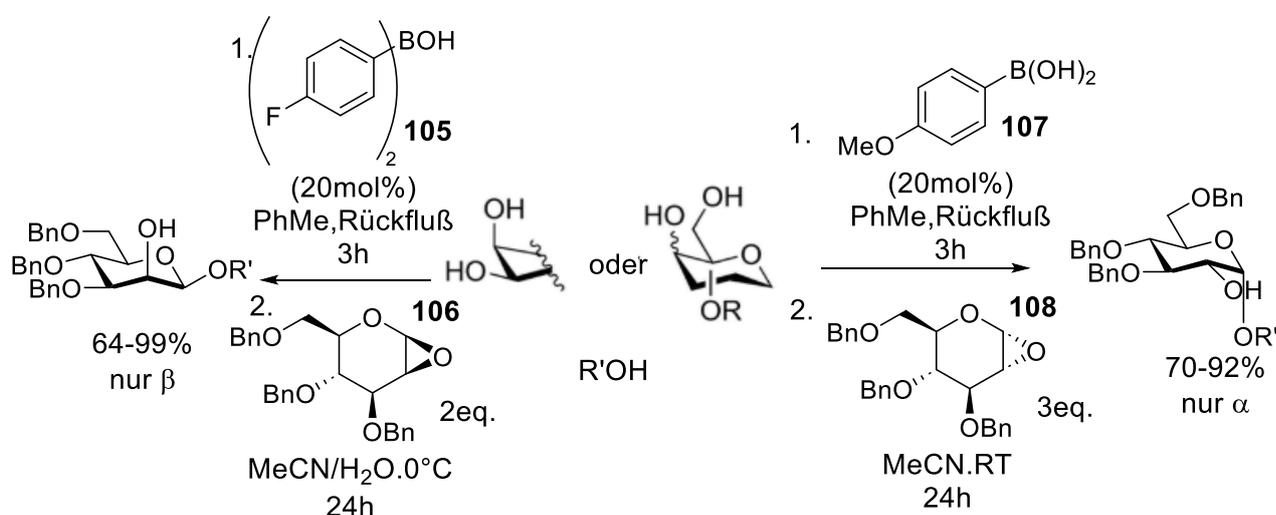


Abbildung 45. Die stereoselektive Glykosylierung von den 1,2-Anhydroglykosiden mit Borsäuren nach Toshima^[193].

Es lohnt sich auch zu erwähnen auch die folgenden Ansätze der Glykosylierung, wie die Reaktionen in den ionischen Flüssigkeiten^[194], die Steuerung der Stereoselektivität in der organokatalytischen Reaktionen mit Glycalen durch die Konformationseffekte der Schutzgruppen („conformation locking“)^[195] oder die basen-katalysierte Michael Addition der C-1-Halbacetalglykoside an die aktivierte Alkene oder Alkyne^[196]. Diese Ansätze stellen eher die speziellen Fälle der Glykosylierung dar, sind aber trotzdem hilfreich bei der Lösung der etlichen Probleme der Glykosidsynthese.

Für meine Arbeit sind besonders zwei Arbeiten, die die Organokatalyse mit Verbindungen mit der Elektronendichtemangel nutzen, relevant. Die erste Arbeit ist von Berkessel aus dem Jahr 2015^[197]. Es wurden die Glycale **109** den durch das N-Alkylpyridiniumsalz **110** katalysierten hochselektiven α -Glykosylierungen unterzogen und es wurden mit hohen Ausbeuten die entsprechenden 2-Deoxyglykoside **111** erhalten (Abb.46a). Man hat zwei möglichen

Mechanismen vorgeschlagen (Abb.46b) und das für diese Mechanismen relevante Halbaminial **112** konnte isoliert und durch NMR und kristallographisch charakterisiert werden.

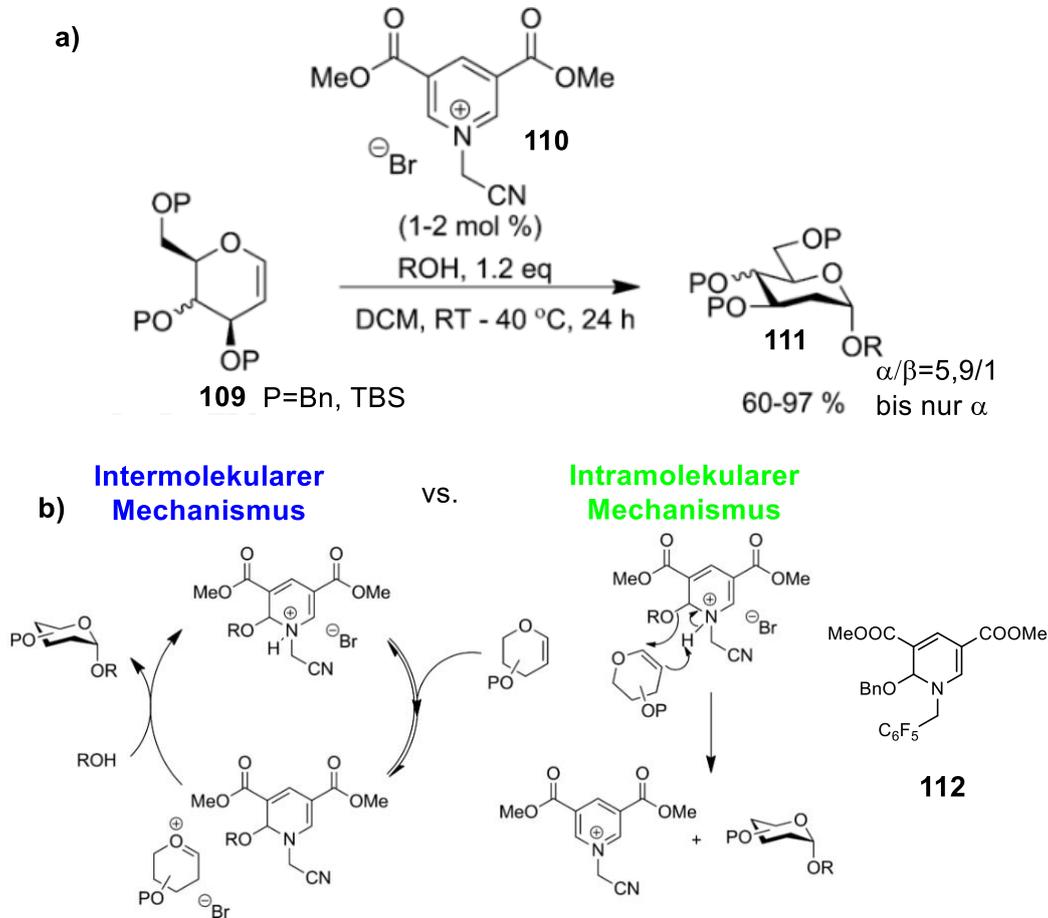


Abbildung 46. a) Die mit Pyridiniumsalzen katalysierte Glykosylierung nach Berkessel und b) die möglichen Mechanismen dieser Reaktion^[197].

Die andere Arbeit aus dem Jahr 2022 von Pedersen^[198], die als die Grundlage für meine Forschung diente, ist den durch die Pyryliumsalzen **113** katalysierten Glykosylierungen (Abb.47).

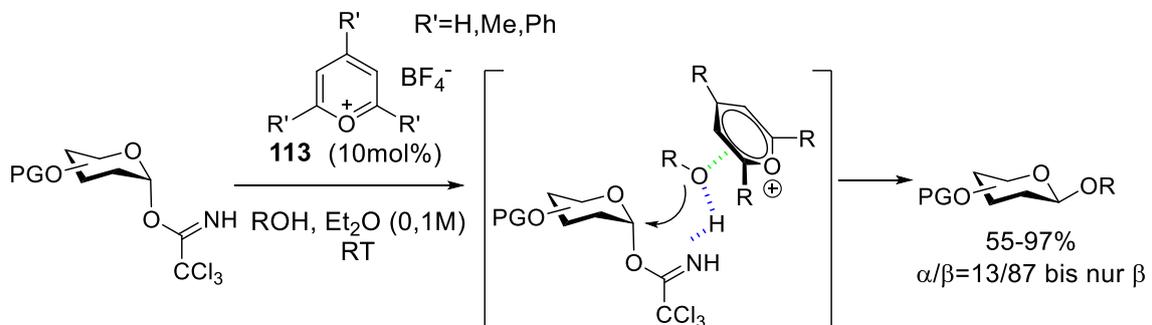


Abbildung 47. Die Pyrylium-salz-katalysierte Glykosylierung nach Pedersen^[198].

Die Reaktion zeichnet sich durch die β -Stereoselektivität aus und ist sehr einfach in der Durchführung. Allerdings im Gegensatz zur Arbeit von Berkessel, konnte man kein Halbacetal – ein Produkt der möglichen Addition von Alkohol ans Pyrylium-Kation – isolieren.

1.3.2. Die Übergangsmetall-katalysierten Glykosylierungen

Angesichts der zahlreichen und vielfältigen Anwendungen der Übergangsmetalle in der organischen Synthese, konnte man auch erwarten, dass die Ergebnisse dieser Forschung auch in der Glykochemie angewandt werden. Neben ihrer Rolle als die Lewis-Säure-Promoter für die TCA- oder Thioglykosyldonoren, hat die Entwicklung der neuartigen Glykosyldonoren für die metallkatalysierten Aktivierungen in den Vordergrund gerückt.

So ausgehend aus der bekannten Affinität der Goldkomplexe zu den Alkynen^[199], hat Hotha in 2006 die erste Gold(III)-Komplex-katalysierte Glykosylierung mit den Propargylglykosiden **114** gemeldet^[200](Abb.48).

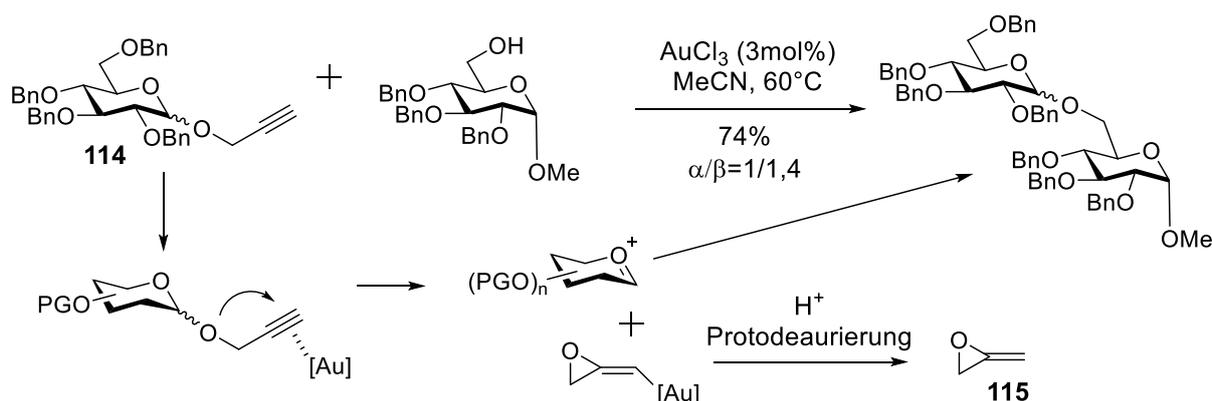


Abbildung 48. Die erste Gold(III)-katalysierte Glykosylierung nach Hotha^[200].

Da das aus der Abgangsgruppe als ein Nebenprodukt entstehende Epoxid **115** sterisch sehr angespannt ist, braucht die Reaktion eine hohe Temperatur und infolgedessen zeigt auch die schlechte Stereoselektivität.

Um dieses Problem zu lösen, wurden von Hotha die Protokolle mit den Orthoestern **116**^[201], Acetalen **117**^[202] und Carbonaten **118**^[203], als die alternativen Glykosyldonors, und entsprechenden Katalysatoren entwickelt (Abb.49) und in der Synthese der komplexen Glykane angewandt^[204].

Einführung

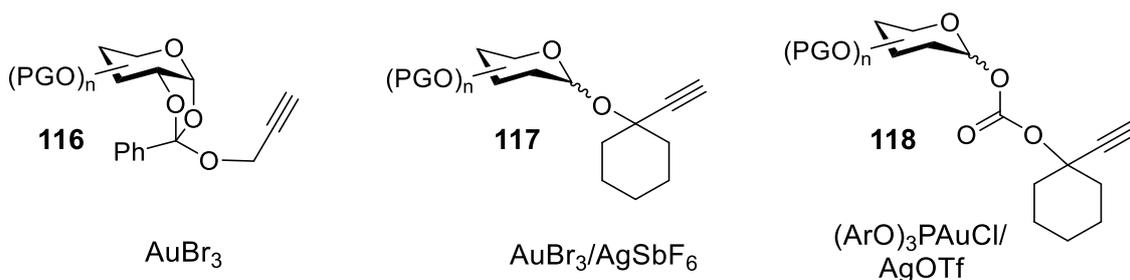


Abbildung 49. Die alternativen Glykosyldonoren und die entsprechenden Katalysatoren von Hotha^[201-203].

Die erste mit den Gold(I)-Komplexen katalysierte Glykosylierung wurde in 2008 von Yu gemeldet^[205] (Abb.50). Als die Glykosyldonoren dienten die Glykosyl-*ortho*-alkynylbenzoate **119** und als ein Nebenprodukt bildete sich ein sehr stabiles Lacton **120**, was die Reaktion sogar bei -20°C durchzuführen und eine sehr gute Stereoselektivität zu erreichen ermöglichte. Die Reaktion funktioniert mit sehr breiter Palette der Glykosyldonoren, und sogar die β -Mannosylierung, die schwierigste Herausforderung der Glykosylierungen, kann mit den herausragenden Ausbeuten und hochstereoselektiv durchgeführt werden^[206]. Die Untersuchung des Mechanismus^[207] der Reaktion und die zahlreichen Anwendungen in der Naturstoffsynthese^[207] wurden seitdem veröffentlicht.

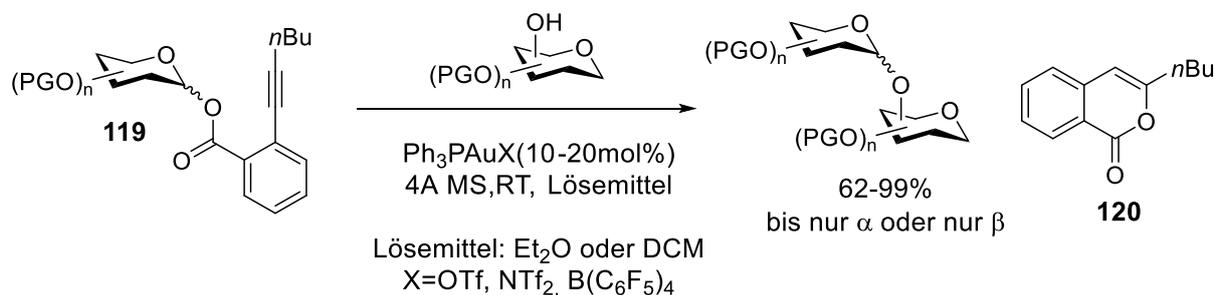
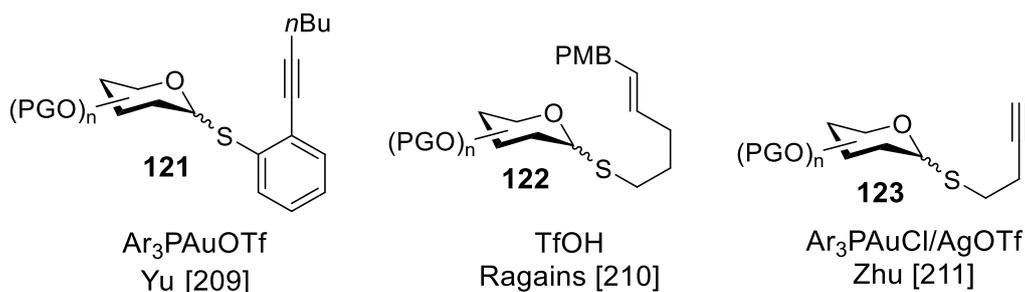


Abbildung 50. Die Yu's Gold(I)-katalysierte Glykosylierung der Glykosyl-*ortho*-alkynylbenzoate^[205].

Die Entwicklung der Alkyn- und Alken-basierten Thioglykosyldonors **121-126** oder der elektronenreichen Alkynylglykosyldonors **127-130** führte dazu, dass die mehreren Gruppen in kürzester Zeit sehr viele Glykosylierungsprotokolle, erst durch die Gold(I)-Komplexe katalysiert, danach auch mit der Metall-freien Katalyse, vorgestellt haben^[209-218] (Abb.51).



Einführung

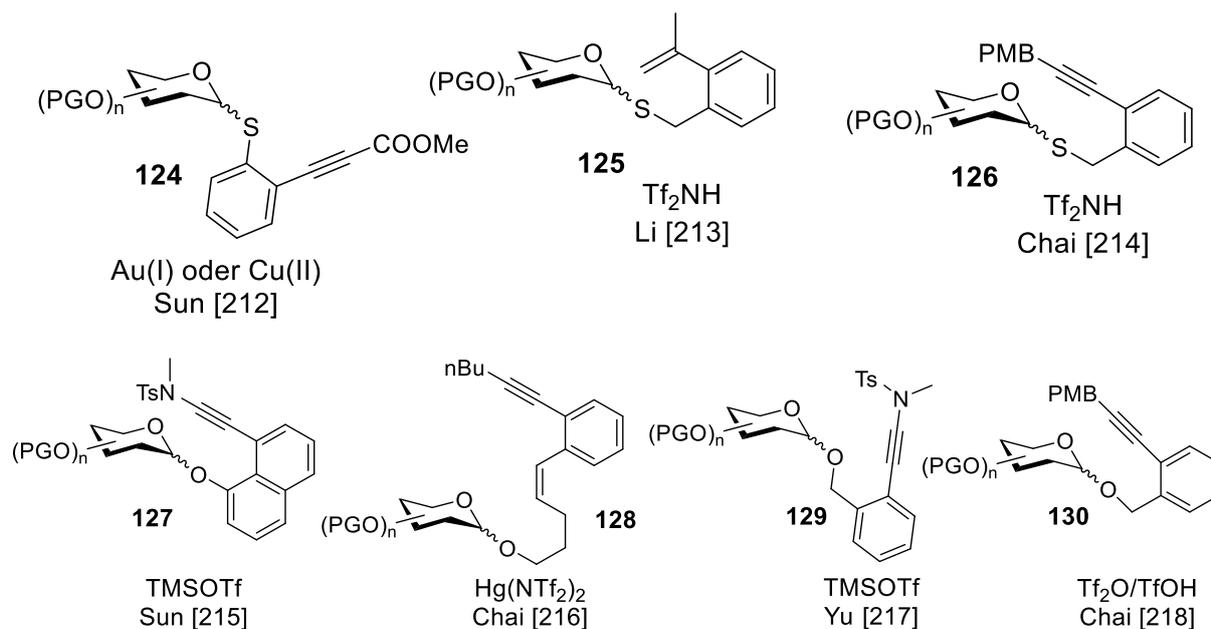


Abbildung 51. Katalytische Glykosylierungen mit den Alken- und Alkyn-basierten O-Glykosyldonors^[209-218].

Die Protokolle werden immer weiter entwickelt (Es werden neuen Abgangsgruppen und Promotoren vorgeschlagen), was die Effizienz und die Stereoselektivität dieses Ansatzes weiter verbessert und die Palette der dadurch zugänglichen Glykoside enorm erweitert^[219-220](Abb.52).

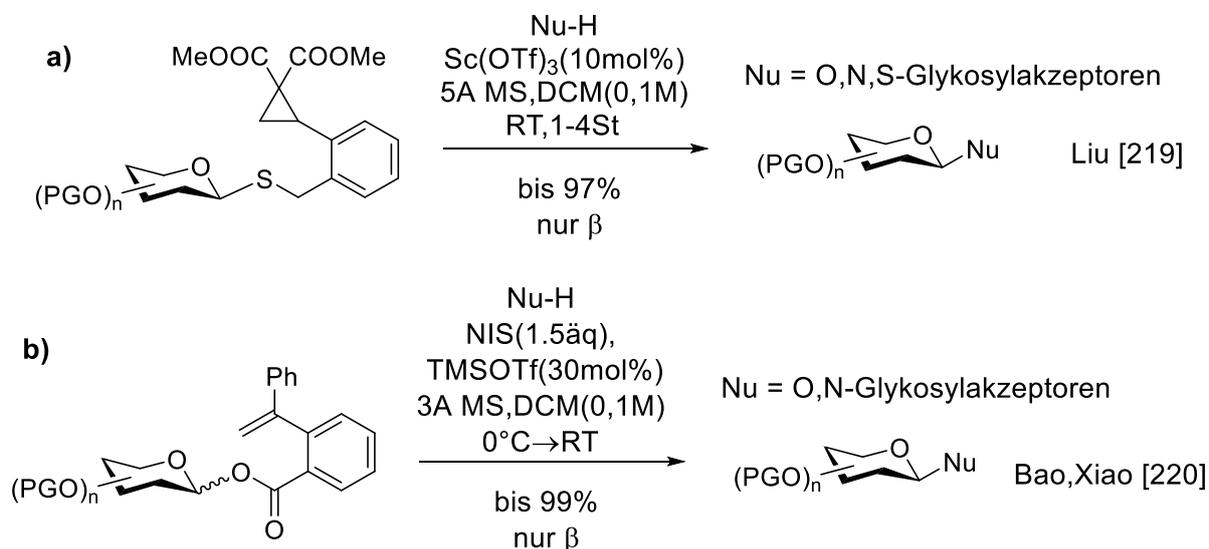


Abbildung 52. Die katalytischen Glykosylierungen nach a) Liu^[219] und b) Bao und Xiao^[220].

Dennoch sie alle haben einen gemeinsamen Nachteil – die schlechte Atomeffizienz. Deswegen war auch wichtig, als Schmidt in 2015 gezeigt hat, dass die Au(III)-katalysierte Glykosylierung auch mit den TCA-Donoren durchführbar ist^[221](Abb.53).

Einführung

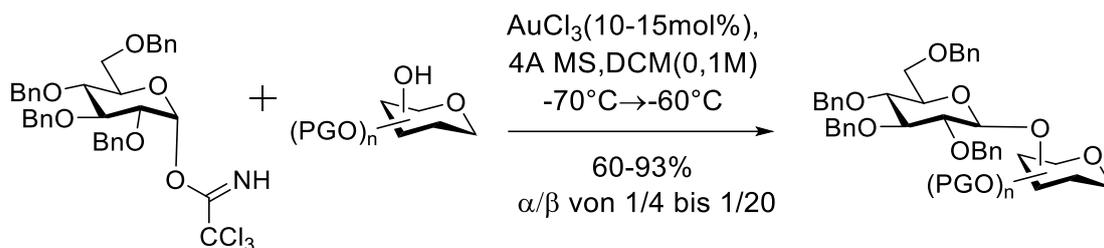


Abbildung 53. Die Gold(III)-katalysierte Glykosylierung mit den TCA-Donoren nach Schmidt^[221].

Die TCA-Glykosyldonoren mit den chelatisierenden Schutzgruppen am C-2-Atom ermöglichen, wie Nguyen gezeigt hat, die Pd(II)-^[222] und Ni(II)-katalysierten^[223] Glykosylierungen durchzuführen (Abb.54).

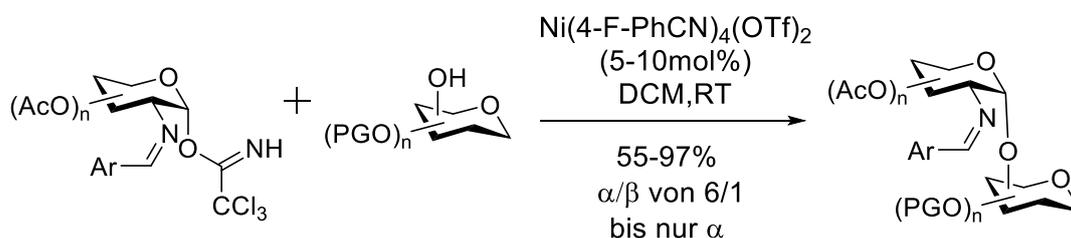
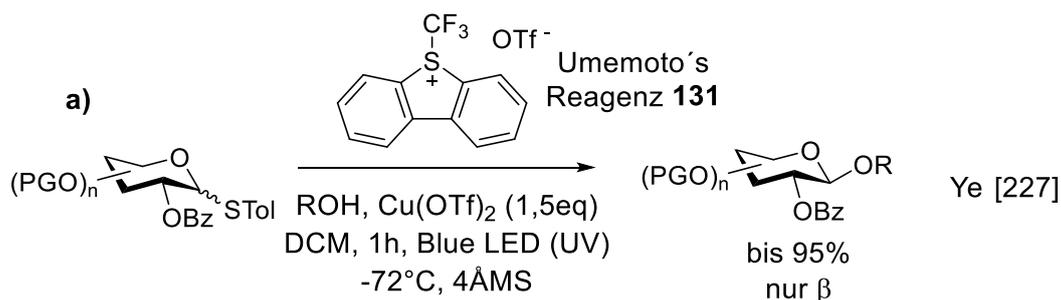


Abbildung 54. Die Ni(II)-katalysierte α -Glykosylierung nach Nguyen^[223].

Unter den weiteren Entwicklungen der metallkatalysierten Glykosylierungen in den letzten Jahren sollte man die durch Zn(II)-katalysierte oxidative Glykosylierung von den Glykosylstannanen^[224] und die Glykosylierungen mit Glycalen^[225] erwähnen.

1.3.3. Die photochemischen Reaktionen und die anderen Entwicklungen in den Methoden der O-Glykosylierung

Die photochemischen Glykosylierungen sind ein relativ neues, aber vielversprechendes Gebiet der Glykochemie^[226]. Lange Zeit galt dieser Ansatz vor allem wegen der geringen erreichten Stereoselektivitäten als wenig attraktiv. In jüngster Zeit wurden jedoch zahlreiche Methoden entwickelt, die nicht nur hervorragende Ausbeuten der Zielglykoside liefern, sondern aufgrund des C-2-Nachbarschutzgruppeneffekts auch hoch stereoselektiv (β -Selektivität) sind^[227,228] (Abb.55).



Einführung

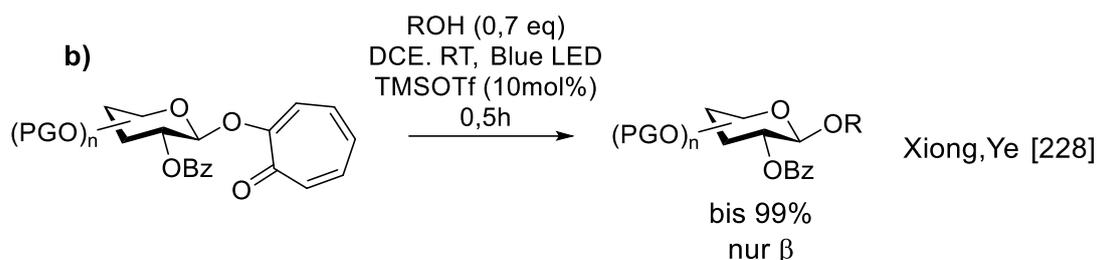


Abbildung 55. Die durch den C-2-Nachbargruppeneffekt hoch stereoselektiven photochemischen Glykosylierungen nach a) Ye (UV-Bereich)^[227] und b) Xiong und Ye (sichtbares Licht)^[228].

Besondere Aufmerksamkeit bekommt der Bereich der Methoden, in denen vor allem die TCA-Glykosyldonoren^[229a-c] aber auch Glycale^[229d] durch die photoinduzierten Photosäuren aktiviert werden (z.B. Abb.56).

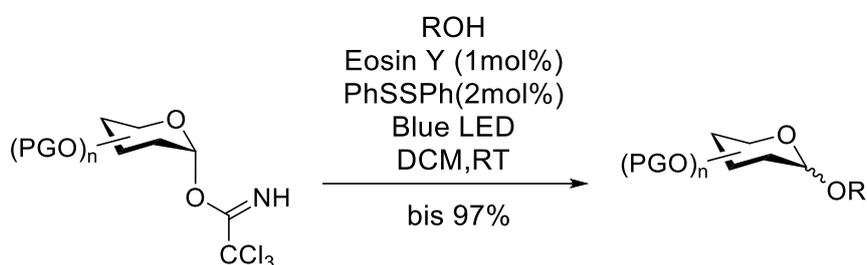


Abbildung 56. Die photoinduzierte Glykosylierung nach Wang^[230]. Die Aktivierung des TCA-Donors erfolgt durch die Photosäure-Katalyse.

Erwähnenswert sind auch die photochemischen Glykosylierungsprotokolle von Ragains^[231] (photochemische Aktivierung der Thioglykoside mit Umemoto's Reagenz **131**), von Yang^[232] (Kombination aus **131** und Ru(bpy)₃PF₆), von Wever^[233] (Iridium-Photokatalyse) und natürlich von Wen und Crich^[234] (Tempoldonoren und Ir-Photokatalyse).

Ein ganz interessanter Fall der 1,2-*cis*-stereoselektiven (hoch α -selektiv) Glykosylierung, gemeldet von Houk und Niu^[235], stellt die durch das sichtbare Licht erfolgte Aktivierung von den Methallylglykosylsulfonen **132** in Anwesenheit von 1-Iodoperfluorobutan (Abb.57). Es wurde postuliert, dass die α -Stereoselektivität durch die Kombination der folgenden Faktoren bedingt wird: das Schutzgruppenprofil des Glykosyldonors („armed“ Donor, kein Nachbarschutzgruppeneffekt) und der Reaktivität der während der Reaktion entstehenden anomeren Glykosyliodide (β -Iodid **133** ist deutlich reaktiver).

Dazu laut den DFT-Berechnungen trägt auch die H-Bindung zwischen der OH-Gruppe des Akzeptors und C-2-OBn-Gruppe des Donors zur hohen α -Stereoselektivität bei.

Einführung

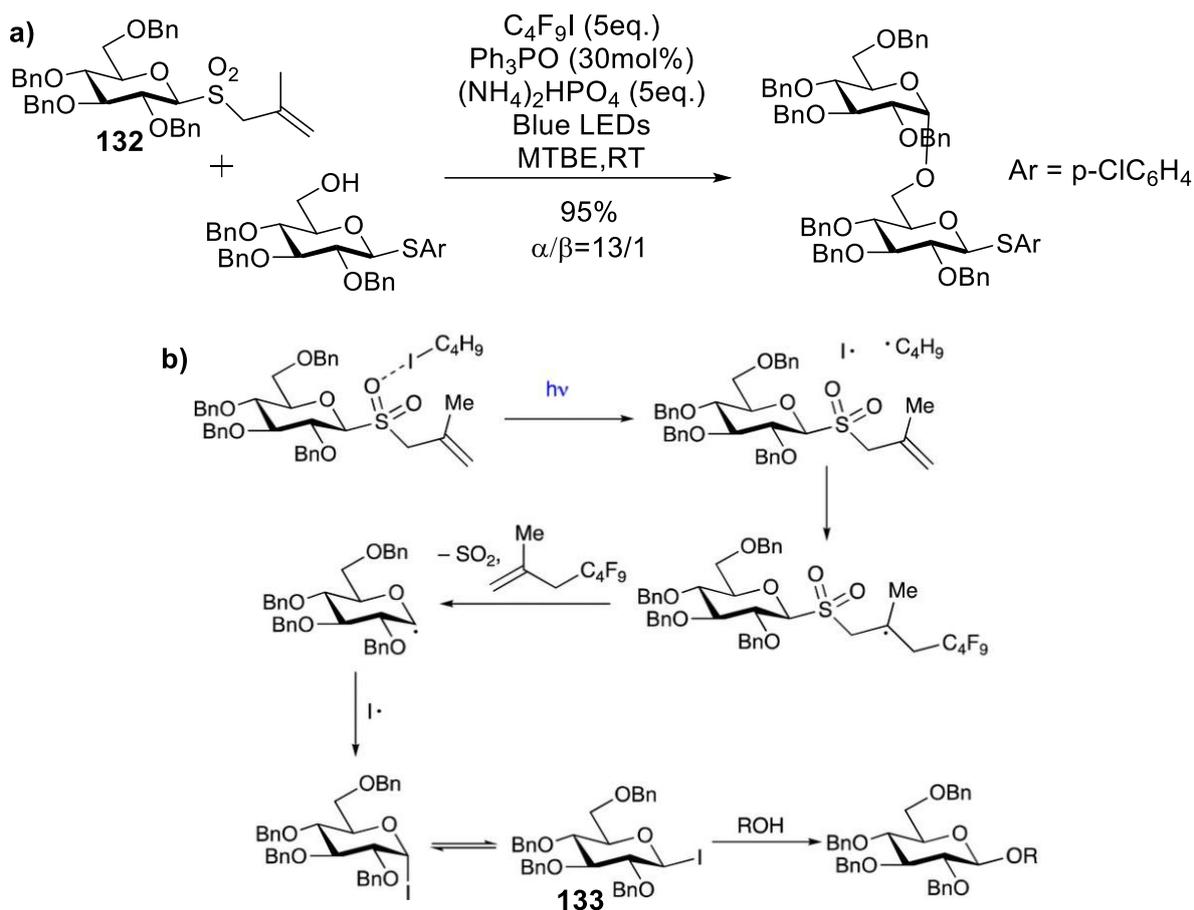


Abbildung 57. a) Die O-Glykosylierung *via* photochemische Anregung des Iod-gebundenen Komplexes zwischen Glykosylsulfon und 1-Iodperfluorobutan nach Niu und Houk^[235] und b) der vorgeschlagene Mechanismus dieser Reaktion.

Eine ganz andere Herangehensweise zur Synthese der O-Glykoside ist die Pd-katalysierten Glykosylierungen von Glycalen durch die Ferrier-Typ Reaktionen, wie in der Arbeit von Galan^[236] oder durch die Tsuji-Trost Reaktion wie in den Arbeiten von Thakur^[237] oder Liu^[238] (Abb.58).

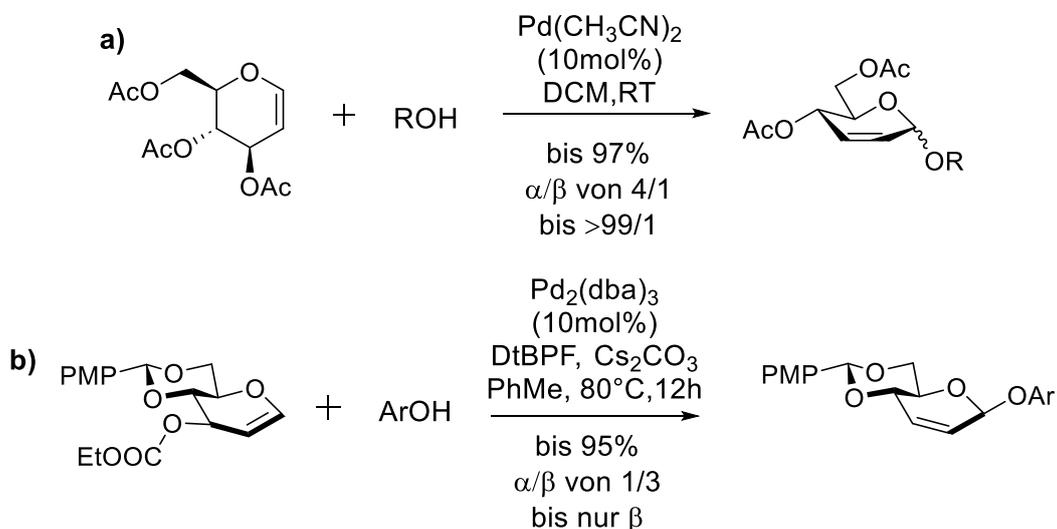


Abbildung 58. Die Pd-katalysierten Glykosylierungen der Glycale a) nach Galan^[236] oder b) nach Liu^[238].

Wie von Roy^[239] gezeigt wurde, lassen sich die Ferrier-Typ Glykosylierungen der Glycale auch mit AuCl_3 katalysieren.

Viel Aufwand wird betrieben in der Entwicklung der neuen Arten von Glykosyldonoren^[240-245], vor allem mit der Imidat-Grundstruktur (Abb.59).

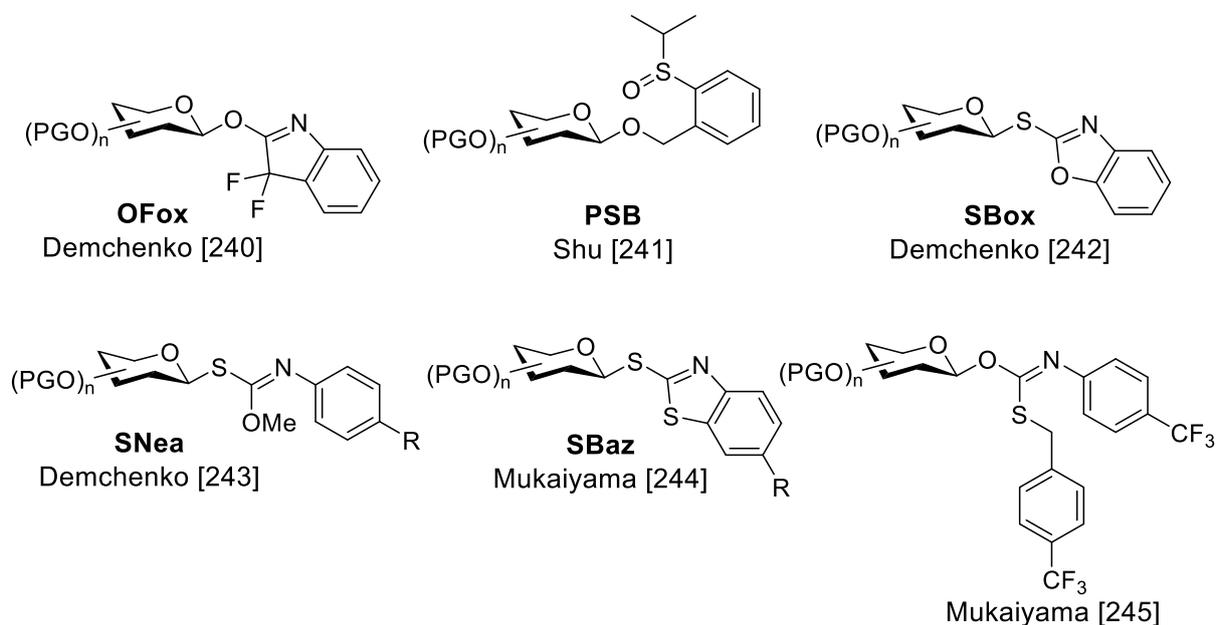


Abbildung 59. Die neuartigen Glykosyldonoren, die in letzter Zeit entwickelt wurden.

Die Entwicklung solchen neuen Glykosyldonoren gestattet den Chemikern eine größere Flexibilität mit den Reaktionsbedingungen der Glykosylierungen (das Variieren des Promoters, der Temperatur) und unter anderem kann zur Veränderung der Stereoselektivität der Reaktion führen.

Zum Schluss möchte ich die von Boons^[246] entwickelte Anwendung der chiralen C-2-Schutzgruppen mit Nachbargruppen-Effekt zur Synthese von 1,2-*cis*-Glykosiden (Abb.60) erwähnen.

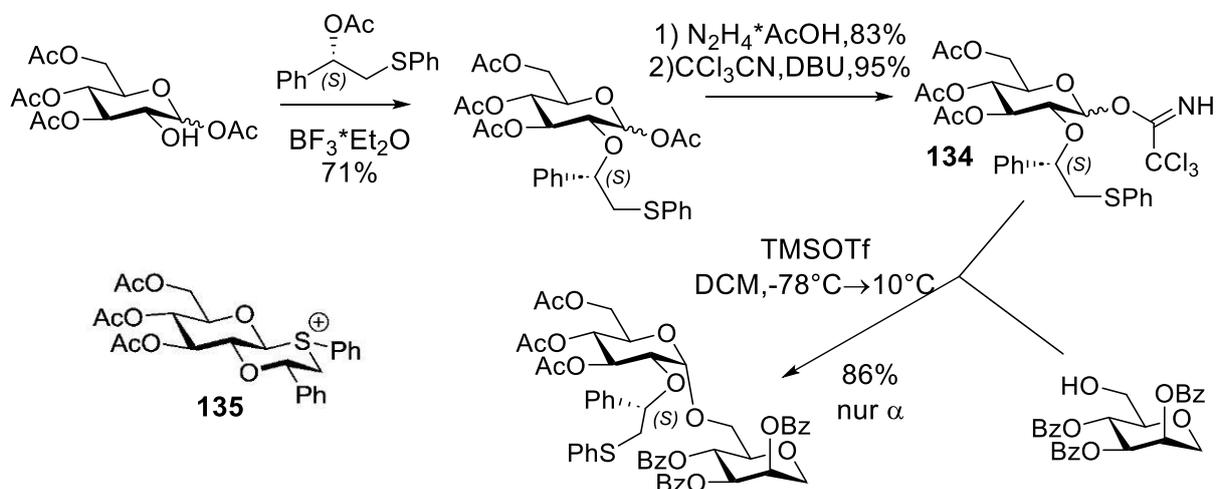


Abbildung 60. Die Synthese des C-2-(S)-Phenylthiomethylbenzyl-geschützten Glykosyldonors und die Glykosylierung nach Boons^[246].

Die Glykosylierung des an C-2 (S)-Phenylthiomethylbenzylether-geschützten Glykosyldonors **134** liefert ausschließlich nur α -Glykoside. Der Grund dafür ist die Bildung des Sulfoniumions **135**, das aus den Konformationsgründen nur einen α -Angriff des Glykosylakzeptors erlaubt. Die vereinfachte ähnliche Protokolle ohne den Einsatz der chiralen Schutzgruppen, die aber trotzdem die Synthese der dem Intermediat **135** ähnlichen Sulfoxidglykosyldonoren beinhalten und zu den 1,2-*cis*-Glykosylierungsprodukten führen, wurden später von Turnbull^[247] und Boons^[248] entwickelt.

2. Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Organokatalyse mit Pyryliumsalzen nach Pedersen^[198] auf die O-Glykosylierungen mit Furanosid-Donoren anzuwenden.

Die Kohlenhydrate in der Furanoseform sind in der Natur weit verbreitet, haben aber erst in den letzten Jahren in der Synthese an Bedeutung gewonnen. Dementsprechend konzentriert sich die lange Geschichte der Glykosylierungsforschung und die Untersuchungen des Mechanismus dieser Reaktionen hauptsächlich auf die Pyranoside^[30f,249]. Die Erkenntnisse auf dem Gebiet der Furanose-Glykosylierung folgen in der Regel den Erkenntnissen über Pyranose-Verbindungen. Die Reaktivität von Pyranosen und Furanosen ist recht unterschiedlich. Dies ist auf den ersten Blick logisch, wenn man den Unterschied in der Konformationenverteilung und -verhalten in Betracht zieht. Der erste Aspekt, der bei Furanosen zu beobachten ist, ist die Flexibilität des Rings. Fünfgliedrige Ringe besitzen viel höhere Ringspannung als sechsgliedrige Ringe, und als Folge davon neigen Furanosen dazu, mehrere Konformationszustände einzunehmen, die energetisch nahe beieinander liegen^[250], anstelle einer einzigen energiearmen Sesselkonformation. Und das beeinflusst natürlich die Stereoselektivität der Glykosylierung. Der zweite Aspekt ist, dass in vielen Fällen die gezielte Synthese nur des notwendigen Anomers von Furanosyldonoren bei weitem nicht so entwickelt ist, wie im Falle der Pyranosyldonoren.

So wurden als Furanosiddonoren die TCA-Ribosylderivate ausgewählt.

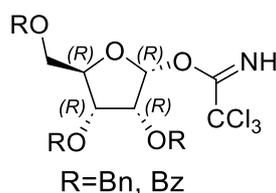


Abbildung 61. Die α -Ribosyltrichloroacetimidate, die zu synthetisieren sind.

Da in der Literatur keine Vorschriften für die Synthese von nur einem Anomer dieser Ribosyltrichloroacetimidate gefunden wurden, sollten Reaktionsbedingungen gefunden werden, um jeweils nur das α -Anomer zu erhalten. Außerdem sollte ein Screening der Reaktionsbedingungen für die Glykosylierung (Lösungsmittel, Temperatur) durchgeführt werden. Für beide Ribosyldonoren sollte dann jeweils eine Serie von O-Glykosylierungen durchgeführt und die Stereoselektivität der Reaktionen mit der Arbeit von Pedersen verglichen werden.

Darüber hinaus wurden Experimente konzipiert und durchgeführt, um ein größeres Verständnis der möglichen Abläufe während der Reaktion zu verschaffen.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat

Als erstes wurde die Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat durchgeführt. Es sind mehrere Synthesen von Pyryliumsalzen bekannt. Eine gut reproduzierbare Methode mit guten Ausbeuten wurde jedoch erst in den letzten Jahren von Cornella veröffentlicht^[251,252].

Die Synthese laut dieser Methode besteht aus zwei Schritten (Abb.62).

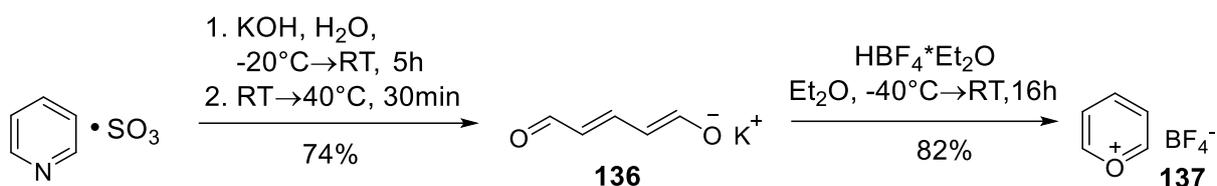


Abbildung 62. Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat (**137**).

Der erste Schritt, die Umsetzung des Pyridin-Schwefeltrioxid Komplexes zum Glutacondialdehyd Kaliumsalz (Kalium (1*E*,3*E*)-5-oxopenta-1,3-dien-1-olat, **136**) funktionierte problemlos mit Ausbeute 74%. Dafür wurde Pyridin-Schwefeltrioxid Komplex zu der bis -20°C gekühlter wässriger KOH Lösung. Nach einer Stunde wurde die Lösung langsam auf die Raumtemperatur erwärmt für weitere 4 Stunden. Danach wurde das Reaktionsgemisch für 30 Minuten auf 40°C erwärmt und schließlich wieder auf 5°C abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Der zweite Schritt, die Umsetzung von Kaliumsalz **136** zum Pyryliumsalz **137**, war deutlich schwer zu reproduzieren. Nach der Vorschrift sollte Glutacondialdehyd Kaliumsalz als Suspension in Et_2O bei -20°C in Dunkelheit mit großem Überschuss (6.7 Äquivalente) von auf -20°C abgekühlten $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt werden. Das Hauptproblem besteht dabei in der Bildung des nicht protonierten, intensiv violett gefärbten Glutacondialdehyds **138**, das zur schnellen Polymerisation neigt (Abb.63).

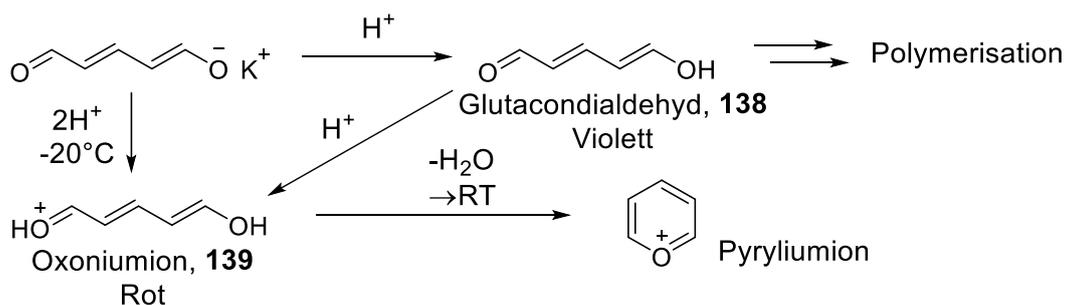


Abbildung 63. Prozesse bei der Bildung des Pyryliumions^[252].

Deswegen durch die niedrige Temperatur und den Überschuss an Säure, sollte man sofort Oxoniumion **139** (rot gefärbt) erzeugen, aus dem beim Erwärmen des Reaktionsgemisches durch das Eliminieren von Wasser ein Pyrylium entsteht. Die Polymerisationsprodukte erschweren die Isolierung des Produkts, so dass die Ausbeute sehr gering ist oder die Reaktion ganz ausfällt. Und weil die Farbe des Dialdehyds **138** sehr intensiv ist und selbst die kleinsten Mengen davon das Reaktionsgemisch dunkel violett verfärben, ist es sehr schwer einzuschätzen, ob es sich die Reaktion weiter durchzuführen lohnt. Deswegen waren die ersten Versuche die Vorschrift zu reproduzieren erfolglos. Die Optimierung der Vorschrift hat gezeigt, dass das Absenken der Reaktionstemperatur auf -40°C tatsächlich ausschließlich zur Bildung des Oxoniumions **139** führt. Die Ausbeute vom Pyrylium Tetrafluoroborat **137** beträgt 82%. Die gemessenen analytischen Daten von **136** und **137** stimmen mit Literaturangaben überein.

In dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **137** in CD_3CN konnte man eine Auffälligkeit beobachten, nämlich das Restsignal von H_2O , das normalerweise als schmales Singulett mit $\delta=2.13$ ppm erscheint, ist als ein sehr breites Singulett (von der Erscheinungsform her ähnlich dem ($-\text{COOH}$)-Signal) mit $\delta=3.74$ ppm. Diese Beobachtung spricht für den intensiven Protonenaustausch durch die Wechselwirkung zwischen Pyryliumkation und Wasser. Außerdem ist die Verschiebung der Signale im $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum in CD_3CN bemerkenswert $\delta= -151.53$ und -151.58 ppm. Diese Werte ähneln mehr den von Schmunzler^[256] Werten der $^{19}\text{F-NMR}$ -Signale von LiBF_4 in Wasser (stark polares, protisches Lösungsmittel) ($\delta= -150.06$ und -150.09 ppm) als in z.B DME ($\delta= -154.76$ und -154.80 ppm) oder THF ($\delta= -156.10$ und -156.15 ppm) (polare, aprotische Lösungsmittel). Die Verschiebung in Downfield im Wasser wird vor allem in Verbindung mit der Solvolyse und der Ausbildung von H-Bindungen gebracht (Abb.64a). In Arbeit von Kim^[257] wird es angegeben, dass $^{19}\text{F-NMR}$ -Signale von NaBF_4 in CD_3CN bei -152.71 und -152.75 ppm liegen. Dementprechend könnte die Verschiebung von $^{19}\text{F-NMR}$ -Signalen von $\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4^-$ in CD_3CN auf die $p(\text{F})-\pi(\text{H}_3\text{Pyry})$ -Wechselwirkung zurückgeführt werden (Abb.64b).

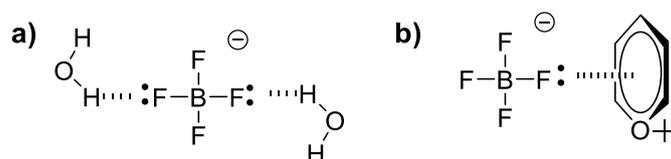


Abbildung 64. a) Ausbildung von H-Bindungen in Hydrathülle von BF_4^- -Ion, b) Die mögliche $p(\text{F})-\pi(\text{H}_3\text{Pyry})$ -Wechselwirkung.

Auf diesen Beobachtungen basieren sich Experimente, die unten im Kapitel 3.7 beschrieben werden.

3.2. Synthese der Ribosyltrichloroacetimidaten

Als die Ribosyldonoren für die Glykosylierungen wurden die folgenden Verbindungen ausgewählt: (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl-2,2,2-trichloroacetimidat (2,3,5-Tris-O-(phenylmethyl)- α -D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat, **140**) und (2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (2,3,5-Tris-O-(benzoyl)- α -D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloro-ethanimidat, **141**) (Abb.65).

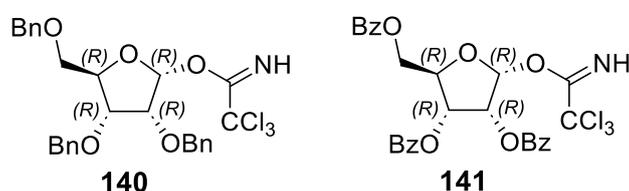


Abbildung 65. Die zu synthetisierenden TCA-Ribosyldonoren.

Die Auswahl der zu synthetisierenden Ribosyldonoren wurde durch eine Reihe von Faktoren bestimmt. Als erstes kann man die vergleichbare sterische Hinderung von Bn- und Bz-Gruppen nennen. Allerdings haben diese Gruppen unterschiedlichen elektronischen Effekten und somit wäre ein benzylierter TCA-Donor **140** – ein „armed“-Donor und ein benzoylierter TCA-Donor **141** – ein „disarmed“ Donor. Dieser Unterschied hätte natürlich ein Einfluss auf den Verlauf und die Stereoselektivität der Reaktion. Außerdem im Vergleich zu den anderen gängigen Schutzgruppen für die Ribose (vor allem -SiR₃ am O-5) sind die Bn- und Bz-Gruppen weniger sterisch anspruchsvoll. Auch besteht ein deutlicher Vorteil gegenüber O-2,O-3-Acetonid-Schutzgruppe, weil diese durch die Bildung einer bicyklischen Struktur die Konformationsverhalten des Glykosyldonors und somit das stereochemische Ergebnis der Glykosylierung sehr stark beeinflusst.

Für die beiden Ribosyldonoren **140** und **141** wurden keine Synthesevorschriften gefunden, die ausschließlich zu den entsprechenden α -Anomeren führen. Die in der Literatur beschriebenen Synthesen führen zu den Anomerengemischen mit dem β -Anomer als Hauptkomponente^[253].

Zur Synthese von Imidat **140** wurden unterschiedliche Bedingungen ausprobiert (Abb.66). Als Edukt wurde kommerziell zugängliche 2,3,5-tri-O-benzyl-1- α,β -D-ribofuranose **142** verwendet und nach Schmidt^[124,125] in Reaktion mit CCl₃CN und Base umgesetzt. Zunächst wurde nach einer Reihe von Versuchen festgestellt, dass die Säulenchromatographie auf handelsüblichem

Kieselgel zu sehr geringen Produktausbeuten führt. Deswegen es wurde versucht Kieselgel durch die Zugabe von 1% von Triethylamin zu neutralisieren. Trotz verbesserter Ausbeuten wurden Anomerengemische erhalten. Um dieses Problem zu lösen, wurden unterschiedlichen Basen getestet. K_2CO_3 und NaH führten zu den Anomerengemischen mit β -Anomer als Hauptkomponente. Und nur mit DBU oder Cs_2CO_3 konnte erreicht werden, dass Anteil vom α -Anomer im erhaltenen Anomerengemisch gestiegen ist. Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde versucht die Reaktionsbedingungen so zu gestalten, dass die Aufreinigung durch die Säulenchromatographie vermieden werden konnte.

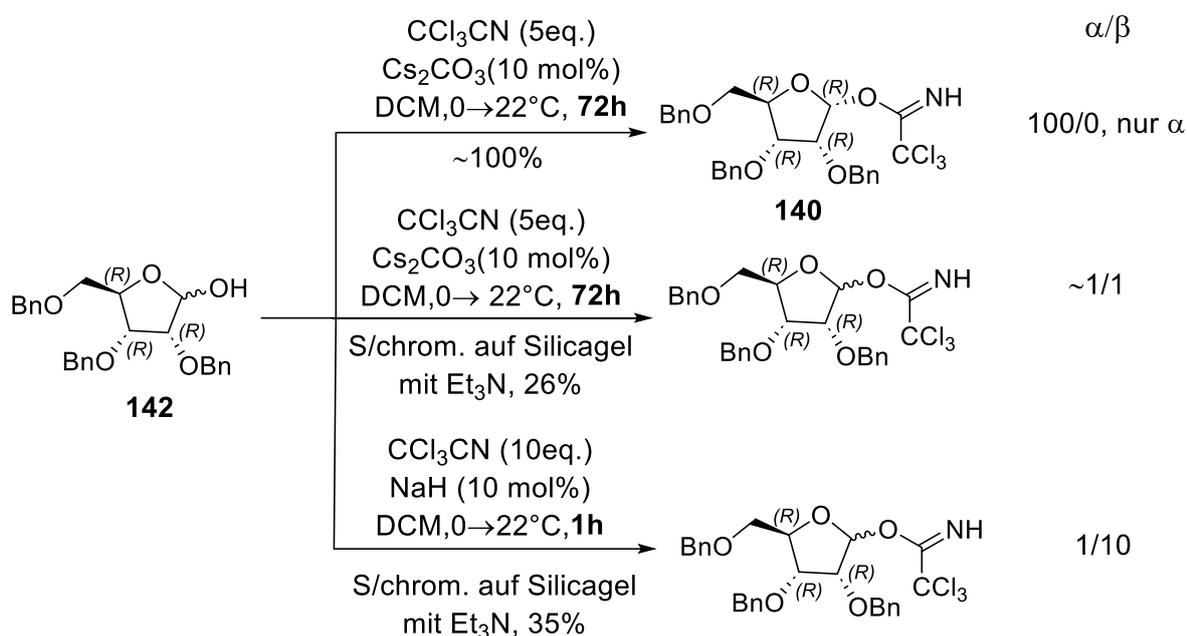


Abbildung 66. Synthese von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidat **141**. Verhältnis von Anomeren wurde durch 1H -NMR ermittelt.

Die Verwendung von DBU als Base musste daher ausgeschlossen werden, da in diesem Fall eine Aufreinigung des Produkts durch Chromatographie unumgänglich ist. Hingegen bei Verwendung von Cs_2CO_3 als Base besteht ein Vorteil, dass durch die einfache Filtration kann Base eliminiert werden. Deswegen mussten die Reaktionsbedingungen mit Cs_2CO_3 optimiert werden. Durch die Verlängerung der Reaktionszeit (bis zu 72 Stunden) ist es gelungen Imidat **140** als nur α -Anomer zu erhalten. Die endgültige Vorgehensweise zur Synthese von TCA-Imidat **140** sah wie gefolgt aus. Die Lösung von 2,3,5-tri-O-benzyl-1- α,β -D-ribofuranose **142** in DCM wurde auf $0^\circ C$ abgekühlt und nach 30 Minuten mit CCl_3CN (5 Äquivalenten) und Cs_2CO_3 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und nach 72 Stunden über Celite filtriert. Nach dem Entfernen vom Lösungsmittel und den Trocknen im Vakuum erhält man sauberes Produkt **140**.

Um das Imidat **141** zu herstellen, musste erst 2,3,5-tri-O-benzoyl-1'- α,β -D-ribofuranose synthetisiert werden (Abb.67)

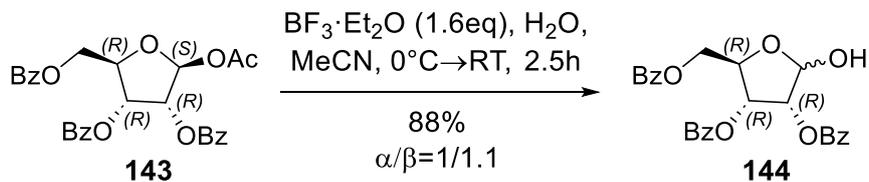


Abbildung 66. Synthese von 2,3,5-tri-O-benzoyl-1'- α,β -D-ribofuranose **144**.

Dafür wurde eine Vorschrift mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose **144** als Edukt ausgewählt^[254]. Die Deacetylierung von **144** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure liefert die Benzoylribofuranose **144** als Anomerengemisch ($\alpha/\beta=1/1.1$) mit 88% Ausbeute.

Bei der folgenden Synthese von TCA-Donor **141** wurde gefunden, dass die Reaktion am besten mit Cs_2CO_3 funktioniert, wobei trotz der Optimierung der Reaktionsbedingungen nur Anomerengemische erhalten werden konnten (Abb.67).

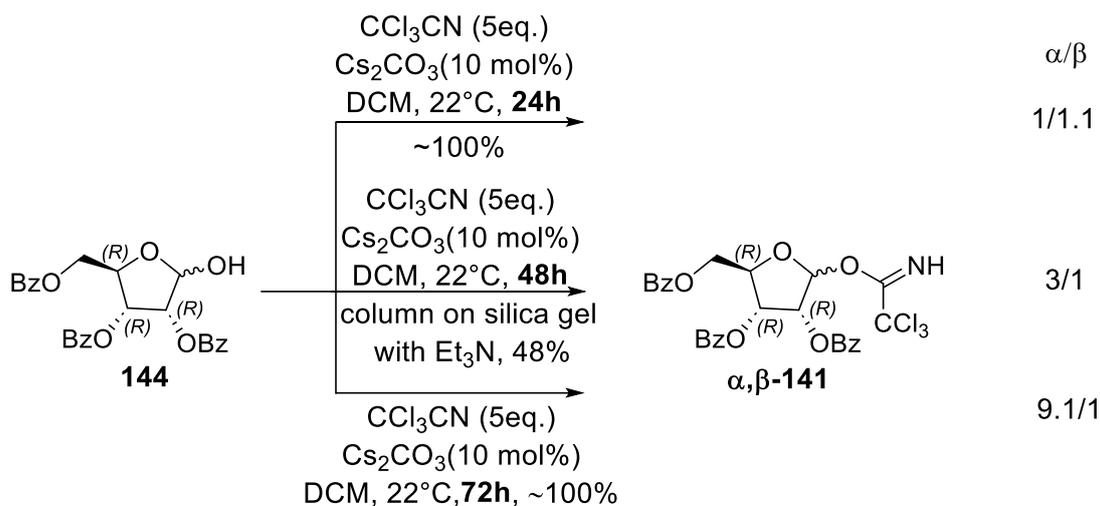


Abbildung 67. Synthese von (2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy) tetrahydrofuran-3,4-diyl dibenzoat **141**. Verhältnis von Anomeren wurde durch $^1\text{H-NMR}$ ermittelt.

Auch wie Falle von Imidat **140** führen die verlängerten Reaktionszeiten (bis zu 72 Stunden) und das Vermeiden von säulenchromatographischen Aufreinigung zur Erhöhung des Anteils vom α -Anomer (bis zu $\alpha/\beta=9.1/1$). Trotzdem, wie unten gezeigt wird, konnte das Anomerengemisch erfolgreich für die Glykosylierungen verwendet werden.

Die Versuche, das Imidat **140** zu kristallisieren, waren nicht erfolgreich. Bei Imidat **141** wurde beobachtet, dass sich bei Kristallisationsversuchen von Anomergemischen zuerst Kristalle des

β -Anomers bilden (Abb.68). Die Krystallisation wurde aus dem Gemisch *n*-Hexan-DCM erst bei -20°C und danach bei Raumtemperatur über 2 Wochen durchgeführt.

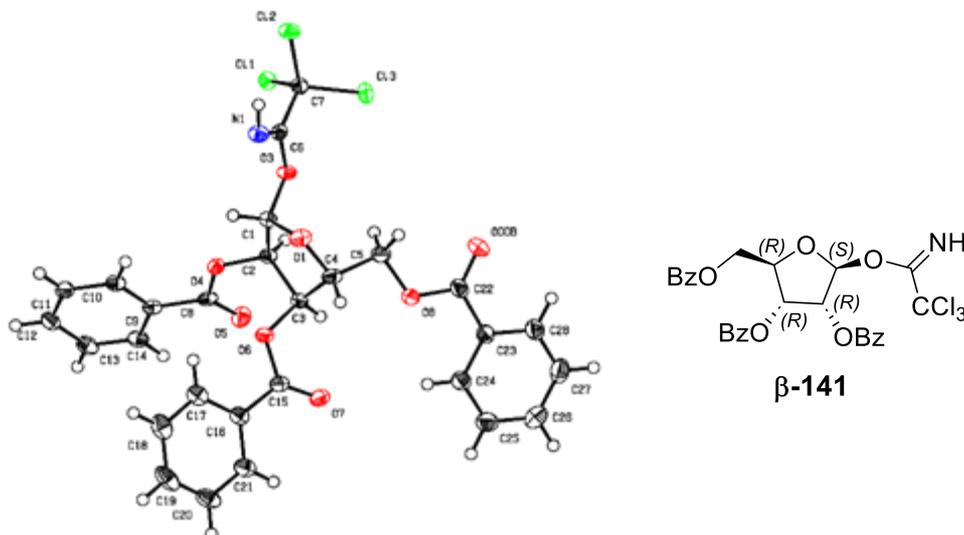


Abbildung 68. Röntgenkristallstruktur von **β -141**.

Es ist uns nicht gelungen die Kristalle von α -Anomer von **141** zu züchten.

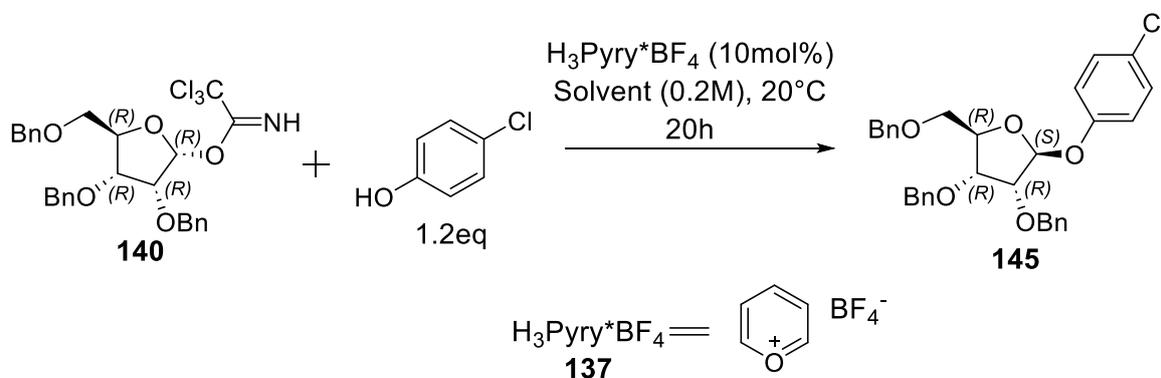
3.3. Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf die Glykosylierung

Wie im Kapitel 1.1.2 gezeigt wurde, spielt die Natur des verwendeten Lösungsmittels eine sehr wichtige Rolle auf den Verlauf der Glykosylierungen und ihre Stereoselektivität. Die Auswahl des Lösungsmittels wird außerdem durch die Stabilität von Pyryliumsalz in dem ausgewählten Lösungsmittel eingeschränkt (es sollten keine Reaktionen zwischen dem Lösungsmittel und dem Pyryliumsalz stattfinden oder so langsam sein, dass diese für die gewählte Reaktionszeit (20h) irrelevant sind).

Zunächst wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf den Verlauf der Glykosylierung für den Imidat **140** durchgeführt (Tab.3.1). Als Glykosylakzeptor wurde 4-Chlorphenol verwendet. Für die Reaktion wurde jeweils 0.2M Lösung des TCA-Imidats in zu untersuchendem Lösungsmittel vorbereitet. Diese Lösung wurde nacheinander mit 1.2 Äquivalenten 4-Chlorphenol und dann 10 mol% Pyrylium Tetrafluoroborat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Es wurde auf den üblichen bei der Arbeit mit TCA-Imidaten Schritt – Auswaschen des gebildetet Trichloroacetamids $\text{CCl}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ mit NaHCO_3 verzichtet. Es wurde festgestellt, dass dieser Schritt keine Vorteile für die säulenchromatographische Aufreinigung des Produkts bringt, sondern führt eher zur

Minderung der Ausbeute. Deswegen wurde Reaktionsgemisch direkt auf die Säule aufgetragen und direkt mit dem Gemisch *c*-Hex-EE chromatographiert.

Tabelle 3.1. Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf Glykosylierung von **140**.



Lösungsmittel ^{a)}	Ausbeute (%)	α/β -Verhältnis ^{b)}	Rel.Polarität ^{c)}
Et ₂ O	40	0/100	0.117
Toluol	28	0/100	0.099
DCM	46	0/100	0.309
CH ₃ CN	20	23/77	0.46
THF	50	5/95	0.207
EtOAc	38	6/94	0.228
1,4-Dioxan	58	3/97	0.164
1,2-Dichloroethan	36	9/91	0.327
Nitromethan	16	0/100	0.481
Nitrobenzol	35	0/100	0.324

^{a)} Die Lösungsmittel waren vor dem Verwenden absolutiert ^{b)} Das α/β -Anomerenverhältnis wurde anhand von ¹H-NMR bestimmt ^{c)} Die Werten der relativen Polarität sind die normalisierten Werten aus den Messungen von den Vis/IR-Absorbtionsspektren von Pyridinium-N-phenolat Betain-Farbstoffen^[255]

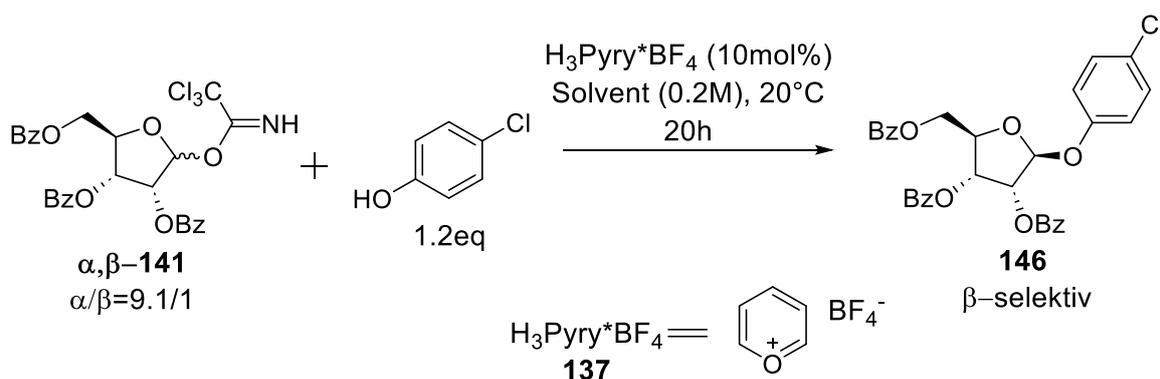
Im Vergleich zur Arbeit von Pedersen^[198] wurde eine größere Anzahl von Lösemitteln getestet. Es wurde gezeigt, dass die Reaktion am besten in DCM funktioniert (beste Ausbeute und es wurde nur β -Anomer vom Produkt **145** isoliert). Um die eventuelle Katalyse der Glykosylierung durch die möglichen Spuren HCl, wurde DCM verwendet, das konsequent über P₄O₁₀ und

danach über CaH_2 abdestilliert wurde. Und dazu wurde ein paralleler Ansatz ohne Pyryliumsalz **137** gemacht. Dabei fand auch nach 2 Wochen keine Reaktion statt.

Weil die Polarität des Lösungsmittels einen Einfluss darauf ausübt, ob die Reaktion nach $\text{S}_{\text{N}}1$ - oder $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus verläuft, wurde den Zusammenhang zwischen den Ausbeuten und den Anomerenverhältnissen und der relativen Polarität des Lösungsmittels untersucht. Dabei wurde keine eindeutige Korrelation gefunden. So wurden sowohl in Diethylether als auch in DCM guten Ausbeuten vom Produkt **145** erhalten mit dem Verhältnis von Anomeren $\alpha/\beta=0/100$. Dabei unterscheidet sich die relative Polarität dieser Lösemittel deutlich (0.117 für Et_2O vs. 0.309 für DCM). Hingegen in Acetonitril und in Nitromethan bei der ähnlichen relativen Polarität (0.46 für MeCN vs. 0.481 für CH_3NO_2) erhielt man in beiden Fällen ähnlich niedrigen Ausbeuten vom Produkt (entsprechend 20% vs. 16%), wobei einen großen Unterschied in Anomerenverhältnis in Produkt beobachtet. In MeCN beträgt dieses $\alpha/\beta=23/77$ und in Nitromethan $\alpha/\beta=0/100$. Solche Beobachtungen deuten darauf hin, dass das Lösungsmittel nicht nur Einfluss auf die Lage des Mechanismus der Reaktion im $\text{S}_{\text{N}}1/\text{S}_{\text{N}}2$ -Spektrum ausübt, sondern auch auf eine andere Art und Weise die Reaktion beeinflusst, zum Beispiel durch den Grad der Dissoziation von Pyryliumsalz (bzw. die Verfügbarkeit des freien Pyrylium Kations für die Katalyse). Dies könnte eine sehr geringe Ausbeute des Glykosylierungsprodukts in sehr unpolarem Toluol erklären. Solche Faktoren können nicht unbedingt eine synergetische Wirkung auf die Ausbeute des Reaktionsprodukts und das Anomerenverhältnis haben, was das Fehlen einer eindeutigen Korrelation der Ausbeute und des Anomerenverhältnisses mit der relativen Polarität des Lösungsmittels erklären könnte.

Eine kleinere Reihe der Lösungsmittel wurde für ein ähnliches Screening für die Glykosylierung von Imidat α,β -**141**, mit dem Anomerenverhältnis $\alpha/\beta=9.1/1$, getestet (Tab3.2). die Als Glykosylakzeptor wurde auch in diesem Fall 4-Chlorphenol verwendet. Die Reaktion wurde nach der gleichen Vorschrift durchgeführt wie im Falle von TCA-Imidat **140**.

Tabelle 3.2. Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf Glykosylierung von **141**.



Lösungsmittel ^{a)}	Ausbeute (%)	α/β -Verhältnis ^{b)}	Rel.Polarität ^{c)}
Et ₂ O	51	0/100	0.117
DCM	59	0/100	0.309
CH ₃ CN	43	9/91	0.46
THF	54	1/99	0.207

^{a)} Die Lösungsmittel waren vor dem Verwenden absolutiert ^{b)} Das α/β -Anomerenverhältnis wurde anhand von ¹H-NMR bestimmt ^{c)} Die Werten der relativen Polarität sind die normalisierten Werten aus den Messungen von den Vis/IR-Absorbtionsspektren von Pyridinium-N-phenolat Betain-Farbstoffen^[255]

Zunächst fällt es auf, dass die Ausbeuten des Glykosylierungsprodukts **146** nach der gleichen Reaktionszeit höher sind als im Falle von Imidat **140**, was erst als ziemlich bemerkenswert erschien. Es wurde erwartet, dass bei den gleichen Reaktionszeiten benzyliertes TCA-Imidat **140**, das ein „armed“ Ribosyldonor ist, die höheren Ausbeuten liefern sollte, als benzoyliertes TCA-Imidat **141** (sollte ein „disarmed“ Donor sein). Dem scheint es nicht so zu sein. Tatsächlich ist es bekannt für die Furanosid-Glykosyldonoren^[29a,pp 297-326], dass abhängig vom Glykosyldonor (Struktur des Kohlenhydrats und Schutzgruppenprofil) die Esterschutzgruppen zu einem „armed“ Glykosyldonor führen. Das gilt allerdings vor allem für die gemischte Schutzgruppenprofile, z.B. eine Esterschutzgruppe im Donor, während die restlichen die Etherschutzgruppen sind. Vor uns gemachte Beobachtung spricht eher dafür, dass die Reaktion über einen mechanistischen Weg verläuft, der dem S_N2- oder S_N2-ähnlichem entspricht, sprich über Stufen **IIa** oder **IIIa** (s. Abb.6). Bei S_N2-Mechanismus führt die Erhöhung von δ^+ am elektrophilen Zentrum (in unserem Fall erreicht durch tris-Bz-Schutzgruppenprofil in **141**) zu den höheren Reaktionsgeschwindigkeitsraten. Bei dem S_N1-Mechanismus würden wir das Gegenteil beobachten. Folglich könnte man sagen, dass die steigenden Ausbeuten des Glykosylierungsprodukts im Falle von TCA-Imidat **141** als ein für S_N2-Mechanismus der Glykosylierung sprechendes Indiz betrachtet werden können.

Auch als ein weiteres Indiz zugunsten vom S_N2-Mechanismus bei der Glykosylierung mit Pyryliumsalz, kann man ein Vergleich mit Arbeiten von Yadav^[258a], Zanon^[258b], Woerpel^[258c,d] und Nagasawa^[258e], in denen stereoselektiven C- α -Furanosylierungen über die Furanosyl-Ring- Oxocarbeniumione untersucht wurden, dienen. Die Untersuchungen in diesen Arbeiten haben gezeigt, dass die Glykosylierungen von Ribosederivaten, die über den S_N1-Mechanismus verlaufen hoch 1,2-*cis*-selektiv, unabhängig von Konfiguration des Anomers von Ribosyldonor, sind. Ein Beispiel von der Hosomi-Sakurai-ähnlichen C-Glykosylierung,

publiziert von Woerpel^[258c], liefert nur α -Produkt (Abb.69). Reaktion hat S_N1 -Mechanismus, und entstandenes Oxocarbeniumion kann als zwei Konformere **A** und **B** vorliegen. Das Konformer **B** ist energetisch günstiger, was in Arbeit von Codeé^[259] gezeigt wurde, und die Trajektorie des Nukleophil-Angriffs liegt so, dass die Wechselwirkung mit H-2 vermieden wird und nur 1,2-*cis*-Produkt (α -Produkt) entsteht.

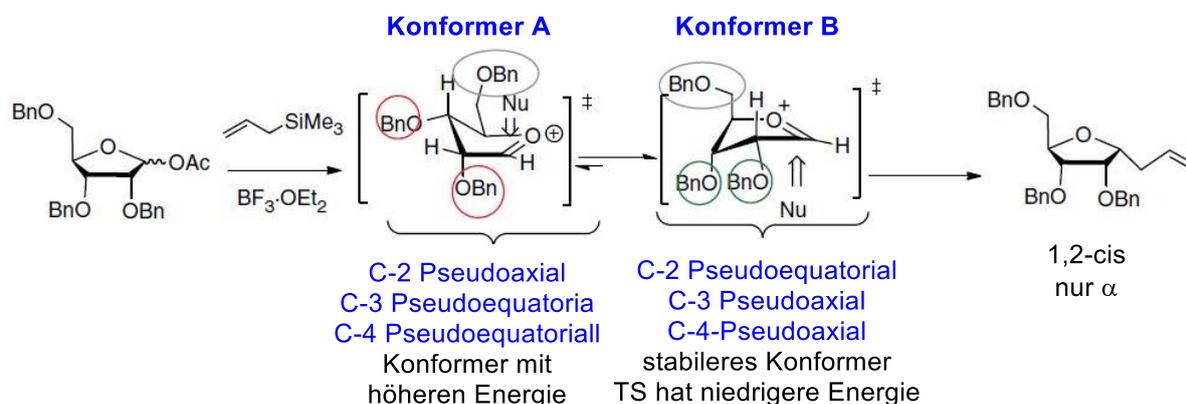


Abbildung 69. Hosomi-Sakurai-ähnliche C-Glykosylierung von D-Ribf-Derivat nach Woerpel^[258c]. Abbildung wie dargestellt aus Monographie von Bennett^[29a, pp308-309] entnommen.

Bei den Glykosylierungen mit Pyryliumsalz wurde nichts dergleichen beobachtet. Bei den beiden TCA-Imidaten verlaufen Reaktionen β -selektiv (entsteht 1,2-*trans*-Produkt).

Wenn wir die Glykosylierung mit dem TCA-Imidat **140** betrachten und basierend auf der oben geführten Diskussion einen S_N2 -Mechanismus dieser Reaktion annehmen, sollten wir eine Konformerenbetrachtung machen und die möglichen Trajektorien des Nukleophilangriffs vorstellen (Abb.70).

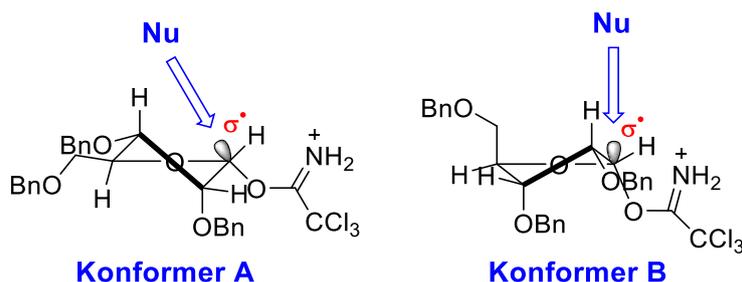


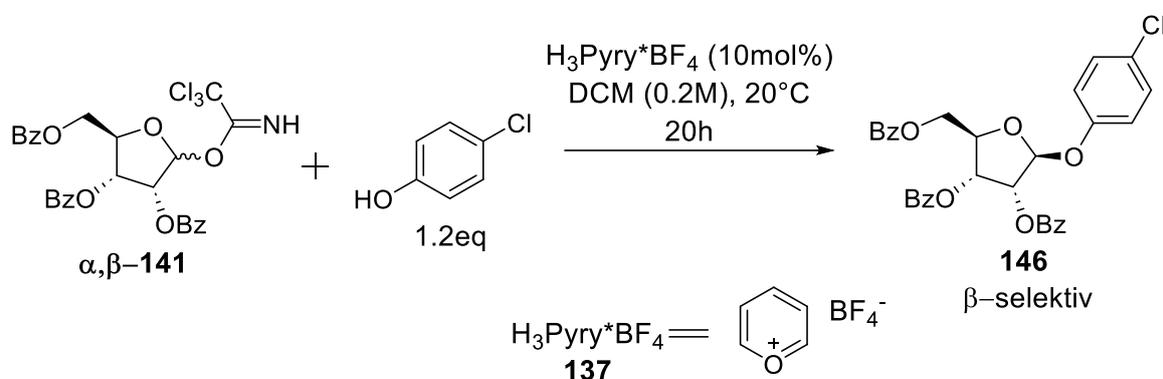
Abbildung 70. Möglichen Trajektorien des Nukleophilangriffs bei der Glykosylierung mit dem TCA-Imidat **140**.

Wenn wir Konformere **A** und **B** vergleichen, könnte man sagen, dass Konformer **A** (hat drei pseudoequatoriale Substituenten und einen Pseudoaxialen) energetisch günstiger ist als Konformer **B** (hat 3 pseudoaxiale Substituenten und einen pseudoequatorialen). Andererseits verläuft die Trajektorie des Nukleophilangriffs für Konformer **A** sehr ungünstig. Das σ^* -Orbital

von TCA-Rest liegt beinahe endozüklisch, und deswegen sollte dessen Verfügbarkeit für den Nu-Angriff vernachlässigbar gering sein. Für den Konformer **B** führt die pseudoaxiale Position des TCA-Restes dazu, dass σ^* -Orbital deutlich besser zugänglich sein sollte. Dennoch wird Nu-Angriff durch die Wechselwirkungen mit H-2 und BnOCH₂-4 in den pseudoaxialen Positionen verlangsamt. Das führt dazu, dass insgesamt die Glykosylierung mit dem TCA-Imidat **140** β -Anomer des Glykosylierungsprodukts liefert, aber die Reaktion langsamer verläuft, woraus kleineren Ausbeuten in einer bestimmten Reaktionszeit erfolgen.

Für die Glykosylierung von TCA-Imidat **141** wurde zusätzlich eine Untersuchung durchgeführt, um den Einfluss des Anomerenverhältnisses im Edukt auf den Ablauf der Reaktion zu klären (Tab 3.3).

Tabelle 3.3. Einfluss des Anomerenverhältnisses in TCA-Imidat **141** auf die Glykosylierung.



Anomerenverhältnis α/β für TCA-Imidat 141	Ausbeute (%)	α/β -Verhältnis für Produkt 146 ^{a)}
1/1.1	60	1/100
3/1	59	1/100
9.1/1	59	1/100

^{a)} Das α/β -Anomerenverhältnis wurde anhand von ¹H-NMR bestimmt.

Es hat sich gezeigt, dass unabhängig davon welches Anomerenverhältnis TCA-Imidat **141** hat, man erhält gleichen Ausbeuten von Produkt **146** ausschließlich als β -Anomer. Um diese Beobachtung zu erklären wurde folgender Mechanismus vorgeschlagen (Abb.71).

Es wurde angenommen im Gegensatz zur Arbeit von Pedersen^[198], dass es keine „Tandem-Aktivierung“ des Elektrophils (TCA-Donors) und des Nuklephils (des 4-Chlorphenols) stattfindet. In der Tat, da die Protonierung dank der kleinstmöglichen Größe des Protons die schnellste Reaktion ist, ist es nur logisch anzunehmen, dass es zunächst die protonierten Formen von TCA-Donor **141** entstehen. Die O-2-Benzoylgruppen (ein typischer Fall einer

Schutzgruppe mit dem Nachbargruppen-Effekt) fungieren als intramolekulare Nucleophile. Nach den folgenden intramolekularen S_N2-ähnlichen Angriffen bilden sich aus Anomeren α- und β-**141***H⁺ die entsprechenden Dioxoleniumione **147** und **148** mit einer Bicyclo[3.3.0]octan (Octahydropentalen)-Struktur. In der Arbeit von Sakhaee^[260] wurde gezeigt, dass *cis*-Octahydropentalen um ~8 kcal/mol stabiler ist als *trans*-Isomer. Also ist es durchaus logisch anzunehmen, dass es eine schnelle Isomerisierung **148** in **147** durch das Dioxoleniumion-Oxocarbeniumion-Gleichgewicht stattfindet. Und durch daraufhin folgenden nukleophilen Angriff von 4-Chlorphenol (Glykosylakzeptor) bildet sich Produkt **146**, ausschließlich als β-Anomer.

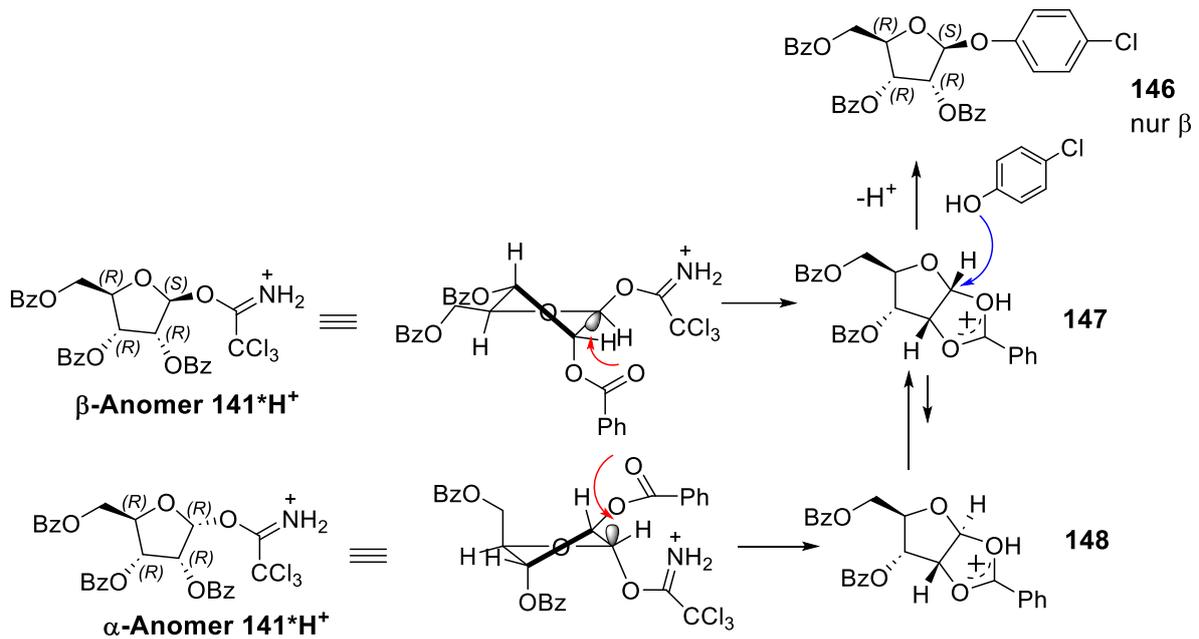
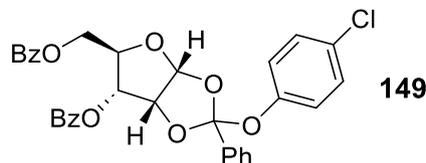


Abbildung 71. Ein möglicher Mechanismus der Bildung von nur β-Anomer des Produkts **146**.

An dieser Stelle muss es auch angemerkt werden, dass es keine Bildung von Orthoester-Verbindung **149** als ein mögliches Nebenprodukt beobachtet wurde.

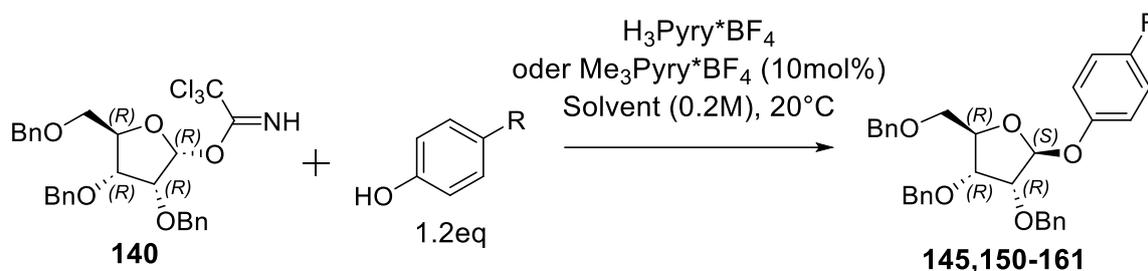


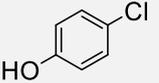
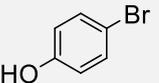
3.4. Die Glykosylierungen von TCA-Imidat **140** mit einer Reihe der Phenole, katalysiert mit Pyryliumsalzen

Nach dem Testen des Einflusses der Natur des Lösungsmittels auf die Glykosylierung wurde eine Reihe der mit Pyryliumsalzen katalysierten Reaktionen des TCA-Imidats **140** mit unterschiedlichen Phenolen durchgeführt (Tab.3.4).

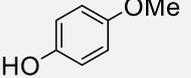
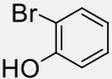
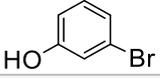
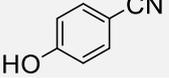
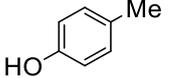
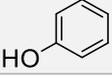
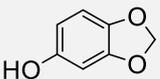
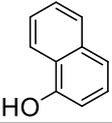
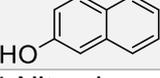
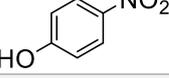
Für die Reaktion wurde jeweils 0.2M Lösung des TCA-Imidats in Et₂O bzw. DCM vorbereitet. Diese Lösung wurde nacheinander mit 1.2 Äquivalenten des Phenols und dann 10 mol% des Pyryliumsalzes versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt (für den Vergleichsansatz ohne Pyrylium Salz betrug Reaktionszeit 48 Stunden). Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Beenden der Reaktion direkt auf die Säule aufgetragen und mit dem Gemisch *c*-Hex-EE chromatographiert.

Tabelle 3.4. Die Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(phenylmethyl)- α -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), **140** mit Phenolen (20°C), katalysiert mit Pyryliumsalzen.

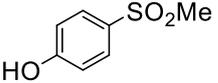


Phenol	Katalysator, Menge	Lösungsmittel ^{a)}	Zeit (h)	Yield, (%), Nr. Verbindung	α/β , (%) ^{b)}
4-Chlorophenol, 	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$ (10mol%)	Et ₂ O	20	40, 145	0/100
4-Chlorophenol	-	Et ₂ O	48	n.r.	-
4-Chlorophenol	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$ (10mol%)	DCM	20	46, 145	0/100
4-Chlorophenol	-	DCM	48	n.r.	-
4-Chlorophenol	$\text{Me}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$ (10 mol%)	Et ₂ O	20	35	9/91
4-Chlorophenol	$\text{Me}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$ (10 mol%)	DCM	20	30	10/90
4-Bromophenol, 	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$ (10mol%)	Et ₂ O	20	46, 150	0/100
4-Bromophenol	-	Et ₂ O	48	n.r.	-
4-Bromophenol	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$ (10mol%)	DCM	20	48, 150	0/100

Ergebnisse und Diskussion

4-Bromophenol	-	DCM	48	n.r.	-
4-Bromophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄ (10 mol%)	Et ₂ O	20	44, 150	5/95
4-Bromophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄ (10 mol%)	DCM	20	46, 150	6/94
4-Methoxyphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	44, 151	0/100
4-Methoxyphenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	49, 151	0/100
2-Bromophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	22, 152	0/100
3-Bromophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	42, 153	0/100
4-Cyanophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	33, 154	0/100
4-Methylphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	30, 155	0/100
Phenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	35, 156	0/100
Phenol	-	DCM	48	n.r.	-
Sesamol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	37, 157	0/100
1-Naphthol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	27, 158	0/100
2-Naphthol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	34, 159	0/100
4-Nitrophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	18, 160	0/100 ^{c)}
4-Nitrophenol	-	Et ₂ O	48	n.r. ^{d)}	-
4-Nitrophenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	20, 160	0/100
4-Nitrophenol	-	DCM	48	n.r. ^{d)}	-

Ergebnisse und Diskussion

4- Methylsulfonylphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	n.r. ^{e)}	-
4- Methylsulfonylphenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	22, 161	0/100

^{a)} Die Lösungsmittel waren vor dem Verwenden absolutiert ^{b)} Das α/β -Anomerenverhältnis wurde anhand von ¹H-NMR bestimmt ^{c)} In ¹H-NMR Spektrum wurde ein Gemisch von Produkt mit Edukt, ITCA-Imidat **140** beobachtet ^{d)} Es wurde keine Bildung des Produkts beobachtet. 21% Edukt wurde reisoliert ^{e)} Durchführung der Reaktion in Ether gelang nicht auch nach mehrmaligem Wiederholen, vermutlich wegen sehr schlechter Lösbarkeit des 4-Methylsulfonylphenols in Ether.

Es wurden Ansätze für die möglichen autoinduzierten Reaktionen ohne Pyryliumsalzen für 4-Chlorphenol, 4-Bromphenol, Phenol und 4-Nitrophenol sowohl in Ether als auch in DCM gemacht. In allen Fällen auch nach 48 Stunden Reaktionszeit wurde keine Bildung von Glykosylierungsprodukt beobachtet. Die pK_a -Werte dieser Phenole sind nicht niedrig genug (Phenole sind nicht sauer genug) um die autoinduzierten Glykosylierungen zu ermöglichen. Wie im Kapitel 1.2.4 (S.25) erwähnt wurde, erwartet man, dass die selbstinduzierten Glykosylierungen erst unter pK_a -Werten des Glykosylakzeptors 4,5-4,76 stattfinden könnten.

Für alle getesteten Phenole waren die Ausbeuten von Glykosylierungsprodukten (**145**, **150-161**) in DCM höher als in Diethylether. Beziehungsweise konnte man Produkt der Glykosylierung **161** in der Reaktion mit 4-Methylsulfonylphenol überhaupt erst erhalten, wenn die Reaktion in DCM durchgeführt wurde. Das könnte nur damit erklärt werden, dass dieses Phenol beinahe unlöslich in Diethylether ist. Alle erhaltenen Glykosylierungsprodukte in den mit H₃Pyry*BF₄ katalysierten Reaktionen lagen als β -Anomer vor.

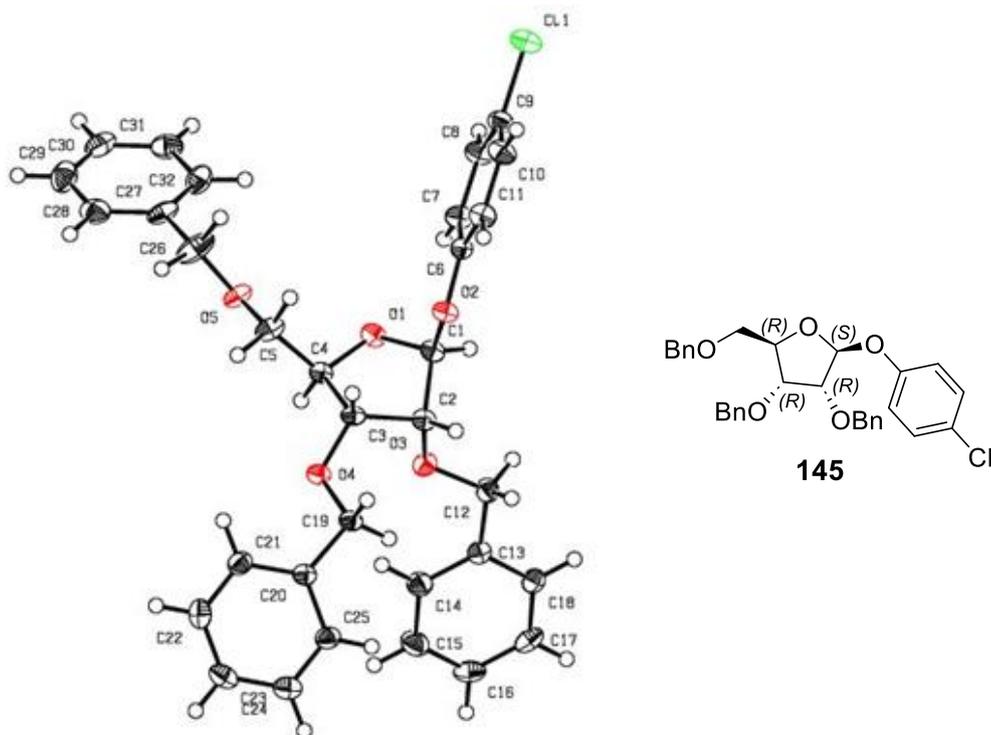


Abbildung 72. Röntgenkristallstruktur von **145**.

Es ist gelungen das Glykosylierungsprodukt **145** zu kristallisieren und dessen Röntgenkristallstruktur aufzunehmen (Abb.72). Die Kristallisation wurde aus dem Gemisch *n*-Hexan-DCM erst bei -20°C und danach bei Raumtemperatur über 2 Wochen durchgeführt.

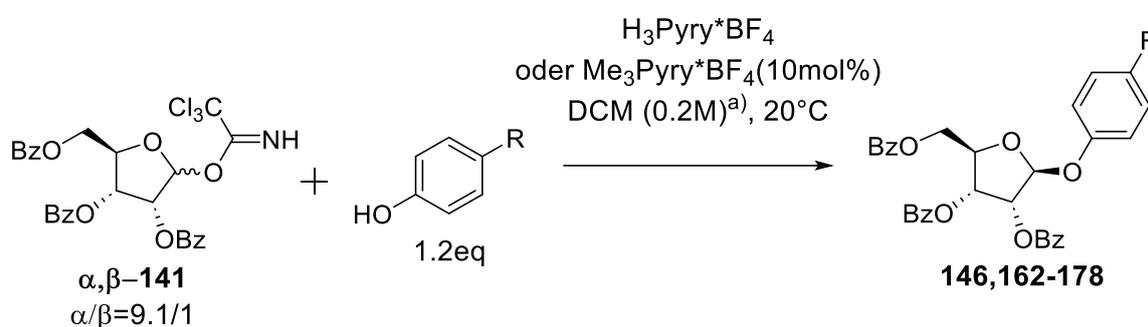
Es wurde auch für 4-Chlorphenol und 4-Bromophenol die Vergleichsversuche der Katalyse mit $\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ und $\text{Me}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ (2,4,6-Trimethylpyrylium Tetrafluoroborat) durchgeführt. In beiden Fällen für die mit $\text{Me}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ katalysierten Reaktionen wurden die niedrigeren Ausbeuten und die schlechteren Stereoselektivitäten der Glykosylierung beobachtet. Das könnte vermutlich auf die größere sterische Hinderung des Trimethylpyryliunkations zurückgeführt werden.

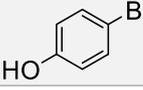
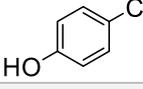
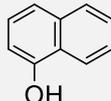
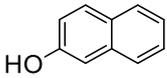
3.5. Die Glykosylierungen von TCA-Imidat **141** mit einer Reihe der Phenole und Alkohole, katalysiert mit Pyryliumsalzen

Für die mit Pyryliumsalzen katalysierten Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -**141** wurde das Anomerengemisch mit dem Anomenverhältnis $\alpha/\beta=9.1/1$ verwendet. Als Glykosyldonoren dienten Phenole, Thiophenol und Alkohole.

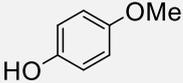
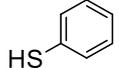
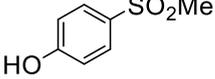
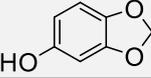
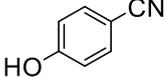
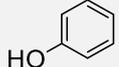
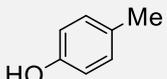
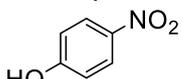
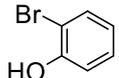
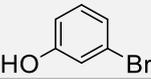
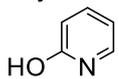
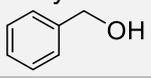
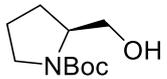
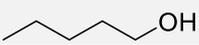
Für die Reaktion wurde jeweils 0.2M Lösung des TCA-Imidats α,β -**141** ($\alpha/\beta=9.1/1$) in DCM vorbereitet. Diese Lösung wurde nacheinander mit 1.2 Äquivalenten des Phenols bzw. Alkohols und dann 10 mol% des Pyryliumsalzes versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt (für den Vergleichsansatz ohne Pyryliumsalz betrug Reaktionszeit 48 Stunden). Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Beenden der Reaktion direkt auf die Säule aufgetragen und mit dem Gemisch *c*-Hex-EE chromatographiert.

Tabelle 3.5. Die Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -**141** ($\alpha/\beta=9.1/1$) mit Phenolen und Alkoholen (DCM^a), 20°C), katalysiert mit Pyryliumsalzen.



Phenol	Katalysator	Zeit, (h)	Yield, (%), Nr.Verbindung	α/β^b , (%)
4-Bromophenol 	-	48	n.r.	-
4-Bromophenol	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	81, 162	0/100
4-Bromophenol	$\text{Me}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	75, 162	0/100
4-Chlorophenol 	-	48	n.r.	-
4-Chlorophenol	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	59, 146	0/100
4-Chlorophenol	$\text{Me}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	52, 146	0/100
1-Naphthol 	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	28, 163	0/100
2-Naphthol 	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	67, 164	0/100
4-Methoxyphenol	$\text{H}_3\text{Pyry}^*\text{BF}_4$	20	71, 165	0/100

Ergebnisse und Diskussion

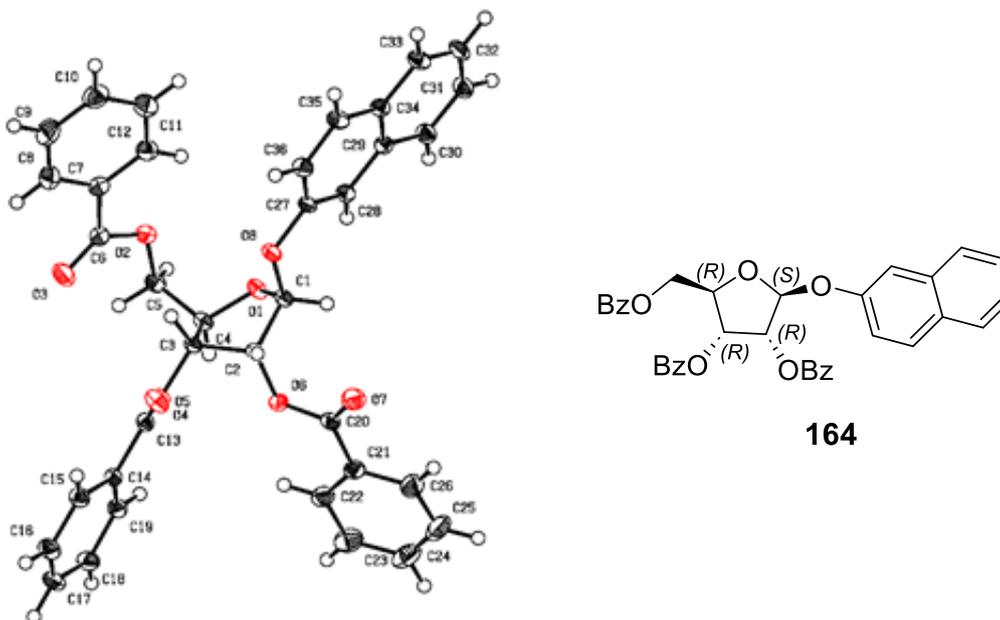
				
Thiophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	86, 166	0/100
Thiophenol	-	48	n.r.	-
4-Methylsulphonylphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	70, 167	0/100
Sesamol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	58, 168	0/100
4-Cyanophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	92, 169	0/100
Phenol 	-	48	n.r.	-
Phenol	H ₃ Pyry*BF ₄	20	74, 170	0/100
4-Methylphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	99, 171	0/100
4-Nitrophenol 	-	48	n.r.	-
4-Nitrophenol	H ₃ Pyry*BF ₄	20	94, 172	0/100
2-Bromophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	62, 173	0/100
3-Bromophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	42, 174	0/100
2-Pyridinol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	76, 175	0/100
Benzylalkohol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	83, 176	0/100
N-Boc-Prolinol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	96, 177	0/100
n-Pentanol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	87, 178	0/100

a) Das Lösungsmittel war vor dem Verwenden absolutiert b) Das α/β -Anomerenverhältnis wurde anhand von $^1\text{H-NMR}$ bestimmt

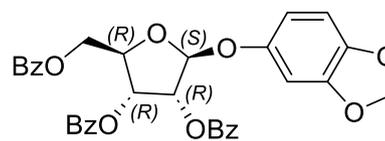
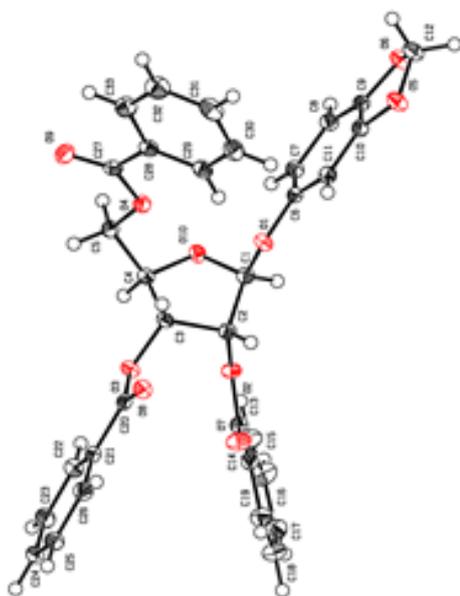
Es wurden auch für das TCA-Imidat **141** die Ansätze für die möglichen autoinduzierten Reaktionen ohne Pyryliumsalzen für 4-Chlorphenol, 4-Bromophenol, Phenol, Thiophenol und 4-Nitrophenol in DCM gemacht. In allen Fällen auch nach 48 Stunden Reaktionszeit wurde keine Bildung von Glykosylierungsprodukt beobachtet.

Auch der Vergleich der Katalyse mit $\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ und $\text{Me}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ hat gezeigt, dass, obwohl die Ausbeuten von den Glykosylierungsprodukten beim Verwenden von $\text{Me}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ sinken, die Stereoselektivität gleich bleibt (man erhält ausschließlich β -Anomer des Glykosylierungsprodukts). Das könnte auf die Rolle des Nachbargruppen-Effekts der O-2-Bz-Gruppe (s. Kapitel 3.3, S.59) zurückgeführt werden.

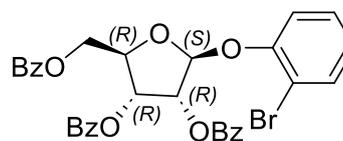
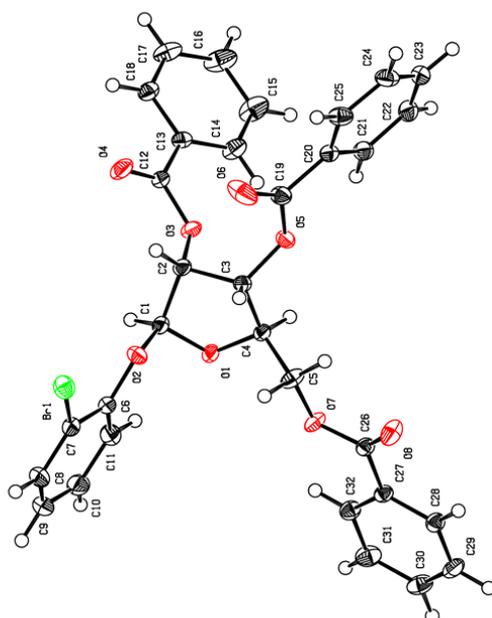
Es ist gelungen das Glykosylierungsprodukt **164**, **168**, **173** und **175** zu kristallisieren und dessen Röntgenkristallstruktur aufzunehmen (Abb.73). Die Krastallisation wurde aus dem Gemisch *n*-Hexan-DCM erst bei -20°C und danach bei Raumtemperatur über 2 Wochen durchgeführt.



Ergebnisse und Diskussion



168



173

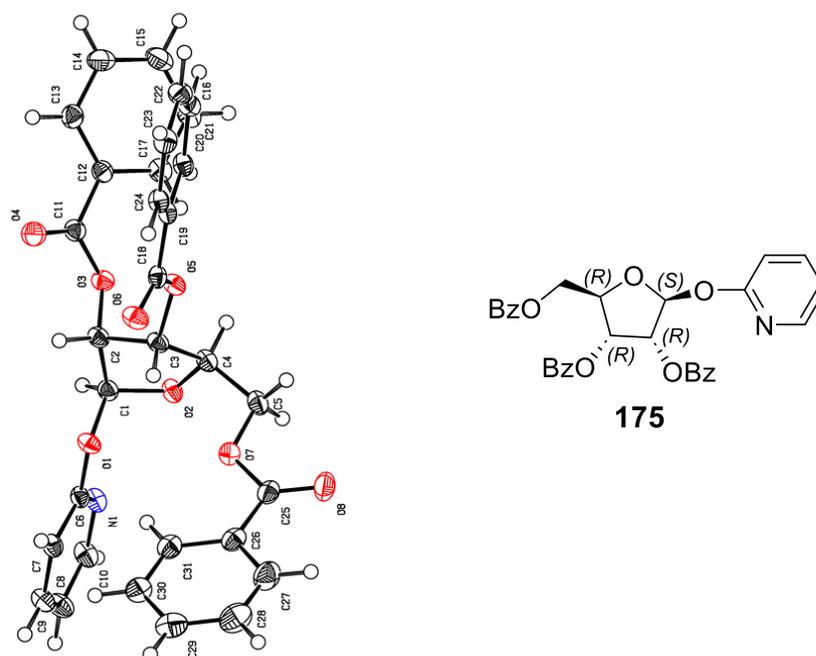


Abbildung 73. Die Röntgenkristallstrukturen von **164**, **168**, **173** und **175**.

3.6. Untersuchung der Inhibierung der mit $\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4^-$ katalysierten Glykosylierungen

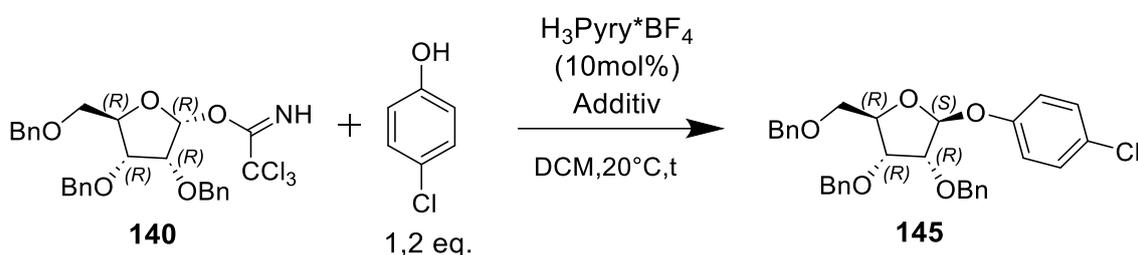
Die genaue Natur dessen, wie die Katalyse mit Pyryliumsalzen funktioniert, eindeutig zu klären bedarf noch weiteren Untersuchungen. Allerdings konnten schon in der Arbeit von Pedersen^[198] bestimmte Fakten schon geklärt werden. So im Gegensatz zur Arbeit von Berkessel^[197], in der die Glykosylierungen mit Pyridiniumsalzen katalysiert wurden und dabei in Trapping-Experimenten ein für die Katalyse relevantes Halbacetal **112** isoliert werden konnte (s. Kapitel 1.3.1 S.38), konnte bei der Katalyse mit Pyryliumsalzen keine ähnlichen Halbacetal-Verbindungen isoliert werden. Es wurde versucht die Trapping-Experimente von Pedersen zu wiederholen und dafür MS-ESI-Spektren von Gemisch aus $\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4^-$, TEA und 4-Chlorphenol gemacht. Es konnten keine Peaks, die den Halbacetal-Additionsprodukten entsprechen könnten, registriert werden.

Dennoch, wie schon im Kapitel 3.1 (S.49) diskutiert wurde, aus den $^1\text{H-NMR}$ (H_2O Signal) und $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren von Pyrylium Tetrafluoroborat konnte angenommen werden, dass die $\text{p}_{\text{O,F-}}$ - $\pi_{\text{H}_3\text{Pyry}}$ -Wechselwirkungen eine Bedeutung für die Katalyse haben können.

Um diese Annahme zu elaborieren wurden die Experimente, in denen durch die Verwendung der Additive, die selbst starke Wechselwirkungen mit Katalysator oder Glykosylakzeptor haben können, der Verlauf der Glykosylierung beeinflusst werden könnte.

Als Glykosylierungsreaktion wurde die mit $\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4$ katalysierte Umsetzung von TCA-Imidat **140** mit 4-Chlorphenol ausgewählt. Als Additive (jeweils 1.2 Äquivalente) dienen 1,3,5-Trimethoxybenzol, Hexafluorobenzol und DMSO (Tab.3.6).

Tabelle 3.6. Untersuchung des Einflusses der Additive auf Glykosylierung von **141** als Nachahmung der Katalyse-Inhibierung



Additiv	Additivmenge, (eq.)	Zeit, (h)	Ausbeute, (%)	α/β^a , (%)
-	-	20	46	0/100
C_6F_6	1.2	72	29	0/100
1,3,5-Trimethoxybenzene	1.2	96	8	0/100
DMSO	1.2	120	-	-

^{a)} Das α/β -Anomerenverhältnis wurde anhand von $^1\text{H-NMR}$ bestimmt

Es wurde festgestellt, dass Zusatz von DMSO scheint komplett Reaktion zu interbinden. Selbst nach 5 Tagen wurde keine Bildung des Glykosylierungsprodukt **145** beobachtet. Im Falle von Hexafluorobenzol als Additiv wurde nach 3 Tagen Reaktionszeit Produkt **145** mit Ausbeute 29% ($\alpha/\beta=0/100$) isoliert. Noch stärkere Verlangsamung der Reaktion wurde durch das Verwenden von 1,3,5-Trimethoxybenzol als Additiv erreicht. Nach 4 Tagen Reaktionszeit konnte das Produkt **145** mit Ausbeute von nur 8% ($\alpha/\beta=0/100$) isoliert werden.

Die Wechselwirkungen in Systemen H_3Pyry^+ -Additiv-4-Chlorphenol, die den Verlauf der Glykosylierung beeinflussen, kann man eine Inhibierung des Katalysators betrachten (Abb.74).

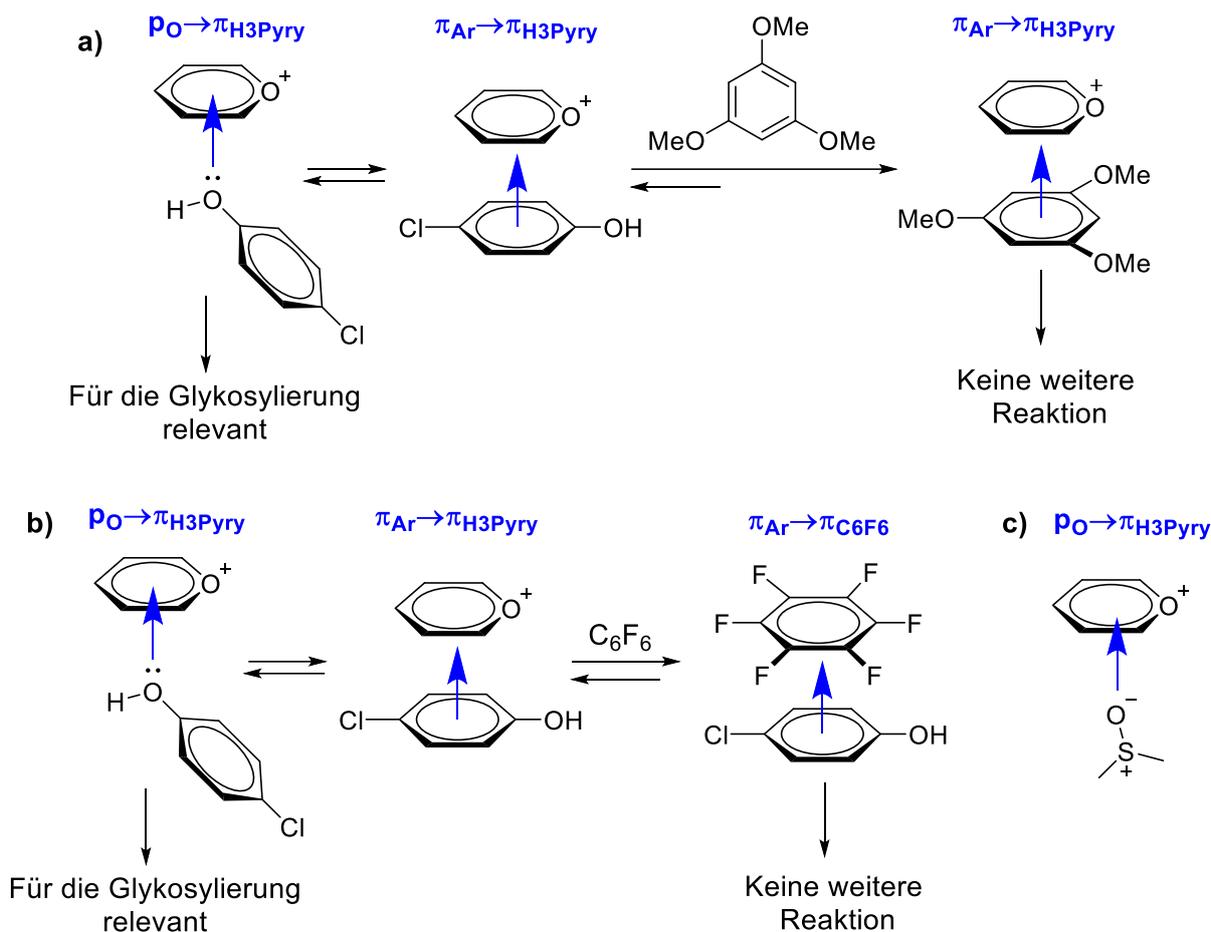
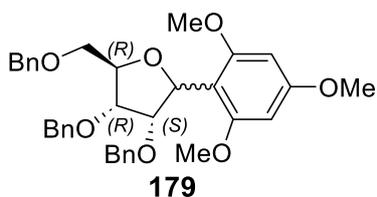


Abbildung 74. Wechselwirkungen in Systemen H_3Pyry^+ -Additiv-4-Chlorophenol a) mit 1,3,5-Trimethoxybenzol, b) mit Hexafluorobenzol und c) mit DMSO.

Ein elektronenreiches Additiv wie 1,3,5-Trimethoxybenzol konkurriert mit 4-Chlorophenol um die Koordination mit Pyryliumkation (durch die $pO \rightarrow \pi_{H_3Pyry}$ und $\pi_{Ar} \rightarrow \pi_{H_3Pyry}$ Wechselwirkungen) und somit besteht hier ein Fall der kompetitiven Inhibierung (Abb.74a). Das erklärt die verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit. An dieser Stelle sollte auch erwähnt werden, dass in dieser Reaktion keine Bildung des Produkts von C-Glykosylierung **179** beobachtet wurde. Das ist ein zusätzlicher Hinweis, dass die Reaktion über einen S_N2 -Mechanismus verläuft.



Würde die Reaktion über den S_N1 -Mechanismus verlaufen, würde Additiv - 1,3,5-Trimethoxybenzol entstehendes Oxacarbeniumion nukleophil angreifen, und man würde zumindest Spuren von Glykosid **179** in MS-ESI-Spektrum beobachten, was nicht der Fall war.

Im Falle von Hexafluorobenzol kann 4-Chlorphenol sowohl auf dieses als auch an Pyryliumkation koordinieren (Abb.74b). Dennoch scheint die Koordination an Hexafluorobenzol nicht besonders stark zu sein, was zur schwächeren Inhibierung führt. Hingegen scheint die Koordination von DMSO an Pyryliumkation so stark zu sein, dass die Reaktion komplett unterbunden wird.

3.7. NMR-Experimente zum Vergleich des Einflusses von Pyryliumsalz und Schreiner's Thioharnstoff auf Glykosylakzeptor

Um die Auswirkung der oben vermuteten Koordination von Glykosylakzeptoren mit Pyryliumkation zu registrieren, basierend auf der im Kapitel 3.1 (S.49) angesprochenen Beobachtung der Verschiebung vom H₂O-Signal im ¹H-NMR-Spektrum vom Pyrylium Tetrafluoroborat in CD₃CN, wurden NMR-Proben von jeweils Ethanol und 4-Chlorphenol mit Pyrylium Tetrafluoroborat (Verhältnis 1:1) in CD₃CN vorbereitet. Zum Vergleich auch eine Probe mit Schreiner's Thioharnstoff (*N,N*-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-Thioharnstoff, **180**) und Ethanol (Verhältniss 1:1) in CD₃CN angefertigt.

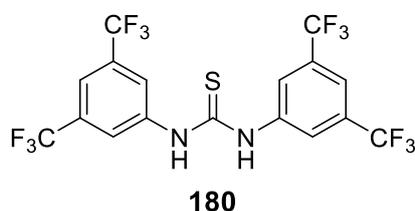


Tabelle 3.7. Chemische Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale von Ethanol in reinem CD₃CN und in Gemischen mit H₃Pyry*BF₄ und Schreiner's Thioharnstoff

Protons	δ in CD ₃ CN, ppm	δ für EtOH+H ₃ Pyry*BF ₄ in CD ₃ CN, ppm	δ für EtOH+TU in CD ₃ CN, ppm
H ₂ O in CD ₃ CN	2.13		2.54
CH ₃ CH ₂ OH	1.12	1.17	1.13
CH ₃ CH ₂ OH	3.54	3.65	3.57
CH ₃ CH ₂ OH	2.47	6.12	2.85

Die Veränderung der Verschiebung von Signalen im ¹H-NMR-Spektrum von Ethanol/H₃Pyry*BF₄ (Tab.3.7) ist sehr auffällig und ist an allen drei Signalen von Ethanol bemerkbar. Dabei die größte Veränderung gilt für den Signal der OH-Gruppe, nämlich

4. Zusammenfassung

Restsignal vom H₂O bei 2.13 ppm verschwindet gänzlich und statt Singulett bei 2.47 ppm wird ein sehr breites Singulett bei 6.12 ppm beobachtet. Ähnliche Veränderung findet im ¹H-NMR-Spektrum von 4-Chlorphenol/H₃Pyry*BF₄ statt, wobei noch mehr verbreiteter Signal OH-Gruppe bei 5.04 ppm liegt, aber H_{Ar}-Signale keine Veränderung zeigen.

Im ¹H-NMR-Spektrum von Ethanol/Thioharnstoff **180** verschieben sich Signale auch ins Tieffeld, allerdings ist die Verschiebung deutlich kleiner (OH-Signal des Ethanols liegt bei 2.85 ppm) und es liegen die getrennten Signale von OH-Ethanols und OH-Wassers (2.54 ppm) vor.

Auf Grundlage dieser Beobachtung kann man sagen, dass Piryliumkation sich als eine Lewis-Säure verhält und die Koordination über $p_O-\pi_{H_3Pyry}$ -Wechselwirkung erfolgt. Der Unterschied in der Verschiebung von OH-Signalen im Vergleich zum Thioharnstoff, lässt auch anzunehmen, dass diese $p_O-\pi_{H_3Pyry}$ -Wechselwirkung deutlich stärker ist als die Koordination durch die H-Bindungen.

4. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neben den bekannten Verbindungen insgesamt achtzehn neue Verbindungen synthetisiert. Davon für sechs Verbindungen konnten Röntgenkristallstrukturen aufgenommen werden. Für die Synthese von Pirylium Tertafluoroborat wurde die Synthesevorschrift optimiert. Die Synthesen von den TCA-Imidaten **140** und **141** als nur α -Anomer wurden sorgfältig untersucht. Für das TCA-Imidat **140** wurde Methode für die Synthese des α -Anomers entwickelt, für das TCA-Imidat **141** konnte nur Anomerengemisch mit maximalen Anomerenverhältnis $\alpha/\beta=9.1/1$ erhalten werden. Mit beiden TCA-Imidaten wurden erfolgreich die mit Piryliumsalz katalysierten stereoselektiven O-Glykosylierungen durchgeführt. Die beobachtete β -Stereoselektivität wurde diskutiert und der Einfluss auf diese von Lösungsmitteln wurde untersucht. Es wurden Experimente, die die Inhibierung von Katalysator der Glykosylierung darstellen sollen, durchgeführt und ausgewertet. Auch die NMR-Experimente, die den Koordinationseffekt des Piryliumkations mit diesen von Schreiner's Thioharnstoff vergleichen sollen, wurden gemacht.

Die vor kurzem publizierte Vorschrift^[251,252] zur Synthese von Pirylium Tetrafluoroborat **137** (Abb.75), die sich in einem Schritt schwer reproduzieren ließ, wurde optimiert. Durch die Absenkung der Reaktionstemperatur im Schritt 3 um 20°C, konnte die Bildung der

4. Zusammenfassung

Polymerisationsnebenprodukte vermieden werden und Pyrylium Tetrafluorborat mit exzellenter Ausbeute erhalten werden.

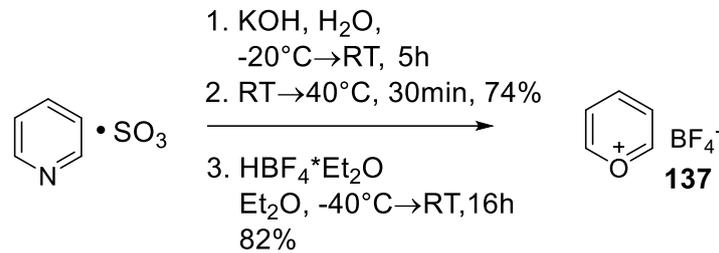


Abbildung 75. Synthese von Pyrylium Tetrafluorborat.

Für die Reaktionsbedingungen für die Synthese der α -Anomere von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl-2,2,2-trichloroacetimidat (2,3,5-Tris-O-(phenylmethyl)- α -D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloro-ethanimidat, **140**) und (2R,3R,4R,5R)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-imino-ethoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (2,3,5-Tris-O-(benzoyl)- α -D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloro-ethanimidat, **141**) wurden Screenings gemacht. Und für das TCA-Ribosyldonor **140** ist es gelungen nur α -Anomer zu erhalten (Abb.76), während für das TCA-Ribosyldonor **141** trotz aller Bemühungen nur Anomeregemische synthetisiert werden konnten (im besten Fall wurde Anomerenverhältnis $\alpha/\beta=9.1/1$ erreicht).

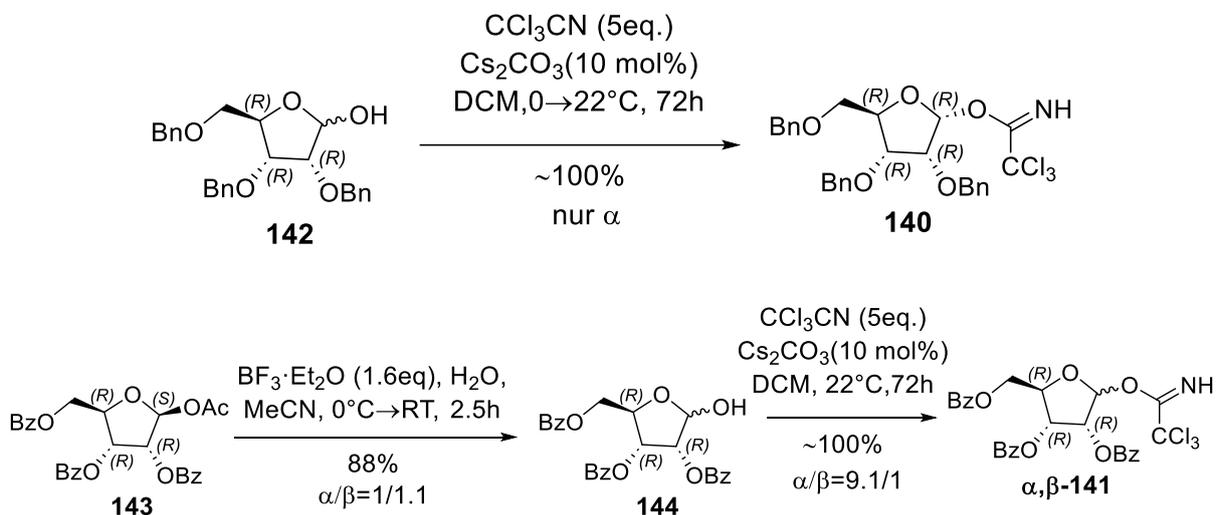


Abbildung 76. Synthese von TCA-Ribosyldonoren **140** und **141**.

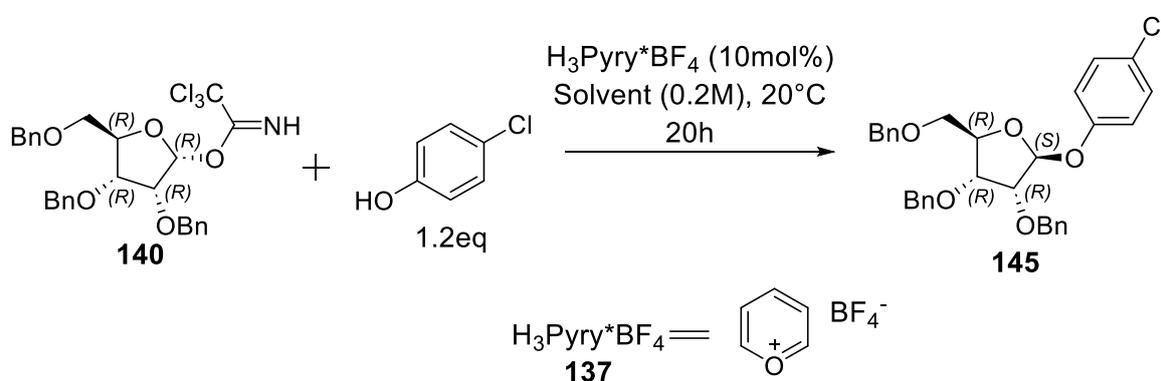
Als wichtigstes Element dieser Synthesen hatte sich die Notwendigkeit, die Reaktionsbedingungen so auszuwählen, herausgestellt, dass die säulenchromatographische Ausreinigung des Produkts vermieden werden konnte. Die Säulenchromatographie, selbst auf dem mit TEA neutralisierten Kieselgel, führte zu extrem niedrigen Ausbeuten und der Bildung

4. Zusammenfassung

von Anomerengemischen des Produkts. Die Reaktionsbedingungen mit Cs_2CO_3 und prolongierten Reaktionszeiten erwiesen sich als die beste Methode zur Synthese von TCA-Imidaten **140** und **141**. Bei den Kristallisationsversuchen konnten die Kristalle von β -**141** bekommen werden und von denen die Röntgenkristallstruktur aufgenommen werden.

Weiter wurde der Einfluss des Lösungsmittel auf die mit Pyrylium Tetrafluorborat katalysierte Glykosylierungen von oben synthetisierten TCA-Ribosyldonoren **140** und **141** mit 4-Chlorphenol (als Glykosylakzeptor) untersucht (Tab 4.1 und 4.2).

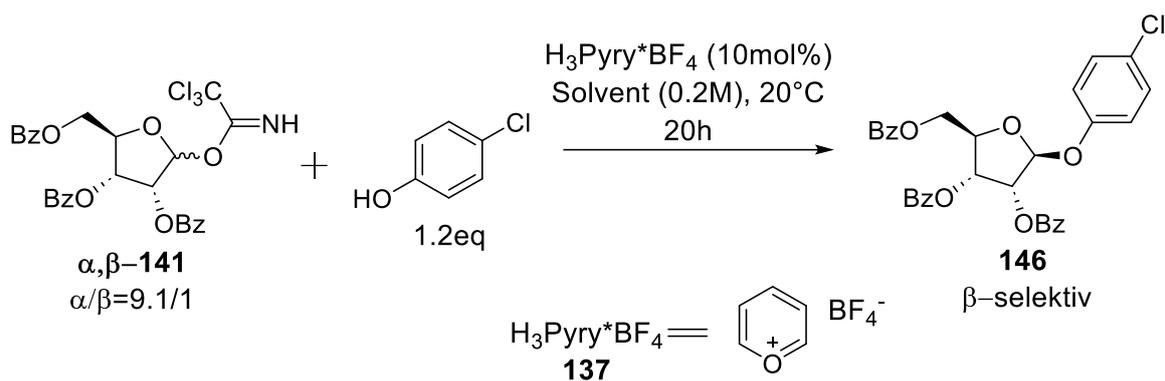
Tabelle 4.1. Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf Glykosylierung von **140**.



Lösungsmittel	Ausbeute (%)	α/β -Verhältnis	Rel.Polarität
Et_2O	40	0/100	0.117
Toluol	28	0/100	0.099
DCM	46	0/100	0.309
CH_3CN	20	23/77	0.46
THF	50	5/95	0.207
EtOAc	38	6/94	0.228
1,4-Dioxan	58	3/97	0.164
1,2-Dichloroethan	36	9/91	0.327
Nitromethan	16	0/100	0.481
Nitrobenzol	35	0/100	0.324

Tabelle 4.2. Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels auf Glykosylierung von **141**.

4. Zusammenfassung

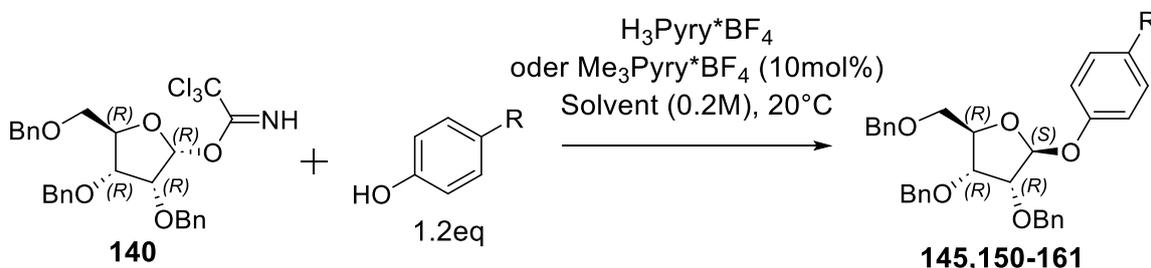


Lösungsmittel	Ausbeute (%)	α/β -Verhältnis	Rel.Polarität
Et ₂ O	51	0/100	0.117
DCM	59	0/100	0.309
CH ₃ CN	43	9/91	0.46
THF	54	1/99	0.207

Als Lösungsmittel der Wahl für die Glykosylierungen hat sich DCM erwiesen. Es wurde auch keine eindeutige Korrelation von Ausbeuten und Anomerenverhältnissen des Produkts mit relativer Polarität des Lösungsmittels festgestellt. Für TCA-Imidat **141** wurde festgestellt, dass dessen Anomerenverhältnis keinen Einfluss auf die Ausbeute und Stereochemie des Produkts hat, und Erklärung für diese Beobachtung wurde vorgeschlagen.

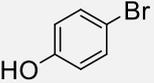
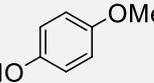
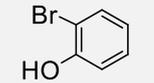
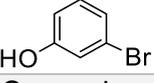
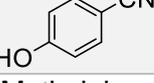
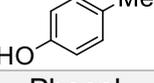
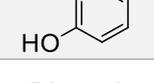
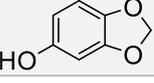
Für beiden TCA-Ribosyldonoren **140** und **141** wurden die mit Pyryliumsalzen katalysierten O-Glykosylierungen mit einer Reihe Phenolen/Alkoholen durchgeführt (Tab.4.3 und 4.4).

Tabelle 4.3. Die Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(phenylmethyl)- α -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), **140** mit Phenolen (20°C), katalysiert mit Pyryliumsalzen.



Phenol	Katalysator, Menge	Lösungsmittel	Zeit (h)	Yield, (%), Nr. Verbindung	α/β , (%)
4-Chlorophenol, 	$\text{H}_3\text{Pyry}^+\text{BF}_4^-$ (10mol%)	Et ₂ O	20	40, 145	0/100

4. Zusammenfassung

4-Chlorophenol	-	Et ₂ O	48	n.r.	-
4-Chlorophenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	46, 145	0/100
4-Chlorophenol	-	DCM	48	n.r.	-
4-Chlorophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄ (10 mol%)	Et ₂ O	20	35	9/91
4-Chlorophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄ (10 mol%)	DCM	20	30	10/90
4-Bromophenol, 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	46, 150	0/100
4-Bromophenol	-	Et ₂ O	48	n.r.	-
4-Bromophenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	48, 150	0/100
4-Bromophenol	-	DCM	48	n.r.	-
4-Bromophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄ (10 mol%)	Et ₂ O	20	44, 150	5/95
4-Bromophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄ (10 mol%)	DCM	20	46, 150	6/94
4-Methoxyphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	44, 151	0/100
4-Methoxyphenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	49, 151	0/100
2-Bromophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	22, 152	0/100
3-Bromophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	42, 153	0/100
4-Cyanophenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	33, 154	0/100
4-Methylphenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	30, 155	0/100
Phenol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	35, 156	0/100
Phenol	-	DCM	48	n.r.	-
Sesamol 	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	37, 157	0/100
1-Naphthol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	27, 158	0/100

4. Zusammenfassung

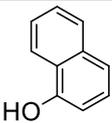
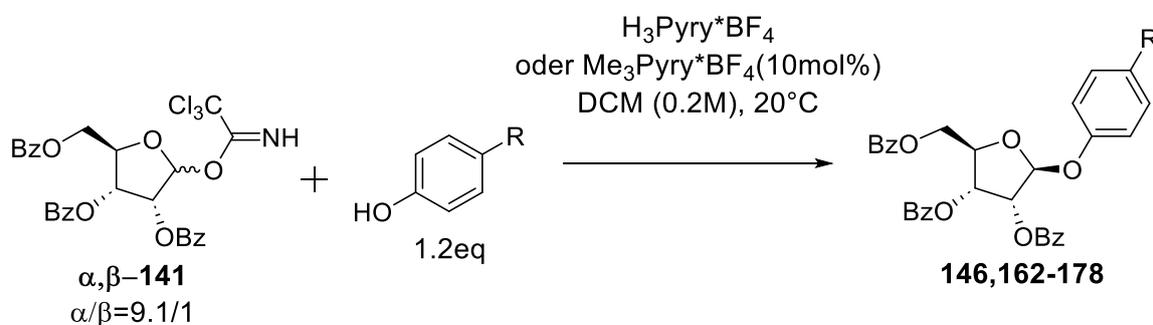
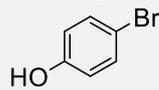
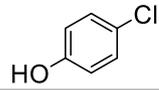
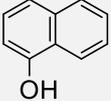
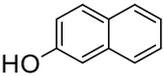
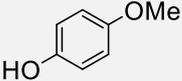
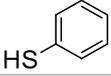
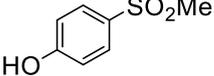
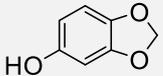
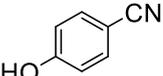
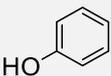
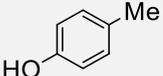
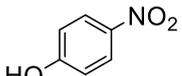
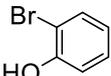
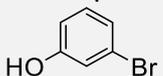
					
2-Naphthol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	34, 159	0/100
	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	18, 160	0/100
4-Nitrophenol	-	Et ₂ O	48	n.r.	-
4-Nitrophenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	20, 160	0/100
4-Nitrophenol	-	DCM	48	n.r.	-
	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	Et ₂ O	20	n.r.	-
4-Methylsulfonylphenol	H ₃ Pyry*BF ₄ (10mol%)	DCM	20	22, 161	0/100

Tabelle 4.4. Die Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -**141** ($\alpha/\beta=9.1/1$) mit Phenolen und Alkoholen (DCM, 20°C), katalysiert mit Pyryliumsalzen.

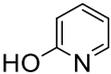
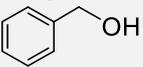
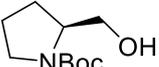
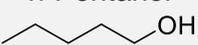


Phenol/Alkohol	Katalysator	Zeit, (h)	Yield, (%), Nr.Verbindung	α/β , (%)
	-	48	n.r.	-
4-Bromophenol	H ₃ Pyry*BF ₄	20	81, 162	0/100
4-Bromophenol	Me ₃ Pyry*BF ₄	20	75, 162	0/100
	-	48	n.r.	-

4. Zusammenfassung

4-Chlorophenol	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	59, 146	0/100
4-Chlorophenol	$\text{Me}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	52, 146	0/100
1-Naphthol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	28, 163	0/100
2-Naphthol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	67, 164	0/100
4-Methoxyphenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	71, 165	0/100
Thiophenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	86, 166	0/100
Thiophenol	-	48	n.r.	-
4-Methylsulphonylphenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	70, 167	0/100
Sesamol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	58, 168	0/100
4-Cyanophenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	92, 169	0/100
Phenol 	-	48	n.r.	-
Phenol	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	74, 170	0/100
4-Methylphenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	99, 171	0/100
4-Nitrophenol 	-	48	n.r.	-
4-Nitrophenol	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	94, 172	0/100
2-Bromophenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	62, 173	0/100
3-Bromophenol 	$\text{H}_3\text{Pyr}^*\text{BF}_4$	20	42, 174	0/100

4. Zusammenfassung

2-Pyridinol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	76, 175	0/100
Benzylalkohol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	83, 176	0/100
N-Boc-Prolinol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	96, 177	0/100
n-Pentanol 	H ₃ Pyry*BF ₄	20	87, 178	0/100

Für beide TCA-Donoren verlaufen die Glykosylierungen β -selektiv und für das Ribosylimidat **141** trotz aller Erwartungen mit höheren Ausbeuten. Die Erklärung dieser Beobachtung basierend auf der Beteiligung O-2-Bz-Gruppe wurde vorgeschlagen. Für die Glykosylierungsprodukte **145**, **164**, **168**, **173** und **175** konnten Röntgenkristallstrukturen erhalten werden.

In Versuchen mit Additiven, die zur Koordination entweder mit Pyryliumkation (DMSO, 1,3,5-Trimethoxybenzol) oder Phenolen (Hexafluorbenzol) fähig sind, konnte deutliche Verlangsamung der Reaktion beobachtet werden (im Falle von DMSO wurde Glykosylierung erst gar nicht beobachtet). Als Erklärung wurde die kompetitive Gleichgewichte mit diesen Additiven vorgeschlagen.

Die NMR-Experimente von Systemen H₃Pyry*BF₄-EtOH und Schreiner's Thioharnstoff-EtOH in CD₃CN (Tab. 4.5) haben gezeigt, dass das Koordinationseffekt an Ethanol für das Pyryliumkation viel stärker ist als für Thioharnstoff, was an deutlich stärker veränderten chemischen Verschiebung der Signale von Ethanol bemerkbar wurde. Somit fungiert Pyryliumkation als Lewis-Säure und dessen Koordination an Pyryliumkation zu stärkeren Protonenaustausch (Ethanol wird acider) führt.

Tabelle 4.5. Chemische Verschiebungen der ¹H-NMR-Signale von Ethanol in reinem CD₃CN und in Gemischen mit H₃Pyry*BF₄ und Schreiner's Thioharnstoff

Protons	δ in CD ₃ CN, ppm	δ für EtOH+H ₃ Pyry*BF ₄ in CD ₃ CN, ppm	δ für EtOH+TU in CD ₃ CN, ppm
H ₂ O in CD ₃ CN	2.13		2.54
CH ₃ CH ₂ OH	1.12	1.17	1.13
CH ₃ CH ₂ OH	3.54	3.65	3.57
CH ₃ CH ₂ OH	2.47	6.12	2.85

5. Ausblick

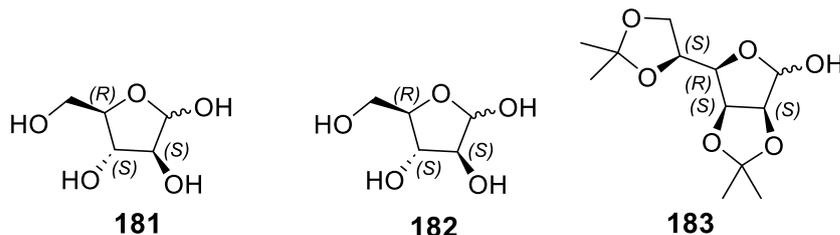
Die Analyse der Arbeit von Pedersen^[198] und der in dieser Arbeit erhaltenen Daten bietet die zahlreichen Möglichkeiten für die Fortsetzung der Forschung der Glykosylierungen.

1. Zunächst angesichts dessen, dass die Löslichkeit von Pyrylium Tetrafluoroborat in Ether oder Toluol sehr gering ist (das Pyryliumsalz wird bei der Herstellung zum Beispiel mit Diethylether ausgefällt), aber allgemein solchen weniger polaren Lösungsmittel günstig für die gute Stereoselektivität sind, sollte man sich den Weg überlegen, die Löslichkeit von Pyryliumsalzen in solchen Lösungsmitteln zu erhöhen. Außerdem im Kapitel 3.1 wurde darauf hingewiesen, dass es ziemlich starke Koordination von BF₄-Anion ans Pyryliumkation vorhanden ist. Dementsprechend um richtig die kinetischen Untersuchungen dieser Glykosylierungen zu machen, sollte man die Löslichkeits- und Dissoziierungsgleichgewichte ausschließen. Der beste und sinnvollste Weg zu erreichen, ist der Verwendung entweder im Vorfeld oder in situ generierten Pyryliumsalzen mit den schwach-koordinierenden Anionen, wie z.B. Tetrakis(pentafluorophenyl)borat (B(C₆F₅)⁻) oder Kobayashi's Anion (Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat, BARF, [B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄]⁻).

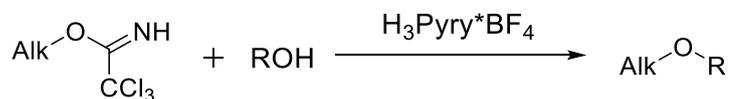


Die Verwendung von solchen Salzen würde, dank der erhöhten Löslichkeit, die Glykosylierungen sogar in Toluol oder Cyclohexan mit guten Ausbeuten ermöglichen. Und außerdem durch die niedrige Polarität der Lösungsmittel und Unmöglichkeit dessen, dass Lösungsmittel irgendwie an der Reaktion sich beteiligen würde, würde zur Verbesserung der Stereoselektivität der Glykosylierung führen.

2. Der andere Ansatz, den man verfolgen kann, ist die Verwendung von den anderen durch die Säure aktivierenden Glykosyldonoren anstatt TCA-Donoren. Zum Beispiel könnte Glykosyl-OFox-Donoren^[240], PFTAI-Donoren oder Glucosyl-p-Trifluoromethylbenzylthio-p-trifluoromethylphenylformimidate^[245] getestet werden. Solchen Glykosyldonoren zeigen oft eine entweder deutlich verbesserte oder manchmal umgekehrte Stereoselektivität im Vergleich zu den TCA-Donoren.
3. Man sollte auch unbedingt die Glykosylierungen und deren Stereoselektivität von anderen Furanosyldonoren austesten, wie z.B. α,β -D-Xylofuranose, **181**, oder α,β -D-Arabinofuranose, **182**, oder 2,3:5,6-Di-O-isopropylidene- α,β -D-mannofuranose, **183**.



4. Die Furanosyldonoren und Pyranosyldonoren mit unterschiedlichen Schutzgruppenprofilen sollten ausgetestet werden (z.B. im Rahmen des „armed-disarmed-superarmed“ Konzepts) für die „one-pot“ Triglykosid-Synthese. Auch die Untersuchungen der Effizienz der Katalyse mit Pyryliumsalzen mit den Glykosylakzeptoren, die komplexer aufgebaut sind als einfache Phenole erscheint sehr spannend zu sein.
5. Es sollten weitere Versuchen unternommen werden die Kristalle von Addukten des Pyrylium Tetrafluorborats mit z.B. Diphenylsulfoxid oder 1,3,5-Tromethoxybenzol zu züchten. Die Röntgenstrukturaufklärung des Aufbaus solcher Addukte würde zum Verstehen des Mechanismus der Glykosylierung viel beitragen.
6. In Anlehnung an die Arbeit von Berkessel^[197] sollte man die durch die Pyryliumsalzen katalysierten Additionen von Phenolen und Alkoholen (Glykosylierungen) an Glycale und Dihydrofuran derivaten von Glykosiden testen. Als einfachstes Model solcher Reaktionen könnte die Einführung der THP-Schutzgruppe in Alkohole durch die Pyryliumsalz-Katalyse ausprobiert werden.
7. Die Pyryliumsalz-Katalyse könnte als allgemeine Ethersynthese-Methode ausprobiert werden.



6. Experimenteller Teil

6.1. Arbeitstechniken

6.1.1. Allgemeine Methoden

Sämtliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in den ausgeheizten Schlenk- oder Mehrhalskolben unter Argon-Schutzgasatmosphäre, sowie unter Verwendung der Septum- und Spritzentechnik durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden entweder bereits getrocknet gekauft oder nach Bedarf frisch nach Standardvorschriften unter Argon-Schutzgasatmosphäre absolutiert. Die erhaltenen Reaktionsprodukten wurden vor dem Abwiegen und vor der Anfertigung der Analytik mindestens 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

6.1.2. Angaben zur Analytik

Sämtliche analytischen Daten wurden zur Sicherung auf einen Datenträger gezogen und stehen im Arbeitskreis von Prof. Dr. Goldfuß im Department für Chemie der Universität zu Köln zur Verfügung. Zusätzlich befindet sich eine Kopie als zusätzliche Sicherung in dem Besitz des Verfassers der vorliegenden Arbeit. Die durchgeführten Vorschriften sind in den Kapiteln aufgelistet. Es wurden nur Arbeitsvorschriften aufgelistet, bei denen entweder mindestens zwei analytischen Daten (NMR-Spektren, Mass-Spektrum) oder eine Röntgenkristallstruktur für die dazugehörigen Verbindungen vorhanden waren.

Chromatographie

Die präparative Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel (35-70 μm , 60 \AA) von der Firma Acros Organics. Die Chromatographiesäulen wurden feucht mit Kieselgel gepackt. Die Zusammensetzungen der verwendeten Laufmittel sind angegeben.

Bei der Durchführung der Dünnschichtchromatographie kamen die kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien (F_{254} , 200 μm Schichtdicke, VWR, Leuven) zum Einsatz. Die Detektion erfolgte durch Verwendung von UV-Licht (254 nm und nach Bedarf 366 nm) der UV-Lampe der Firma Camag und zur Vollständigkeit durch anschließendes Anfärben mit der Kaliumpermanganatlösung. Alle R_f -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt.

NMR-Spektroskopie

^1H -, ^{13}C -, ^{11}B - und ^{19}F -NMR-Spektren wurden auf den Geräten *Bruker Avance II 300* (Probenkopf: BBO ATM 5 mm mit z-Gradient), *Bruker Avance III 499* (Probenkopf: TCI Prodigy 5 mm mit z-Gradient) sowie *Bruker Avance //+ 600* (Probenkopf: L.T. TBI 5 mm mit z-Gradient; L.T. BBO 5 mm mit z-Gradient) bei 296 K aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten CDCl_3 , CD_3CN und DMSO-d_6 . Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Als interner Standard wurde bei der Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren das Restprotonensignal der entsprechenden Lösungsmittel gelockt (CDCl_3 , δ_{H} 7.26 ppm, δ_{C} 77.0 ppm; CD_3CN , δ_{H} 1.94 ppm, δ_{C} 1.32, 118.26 ppm; DMSO-d_6 , δ_{H} 2.50 ppm, δ_{C} 39.52 ppm). Falls dies wegen überlagernder Signale nicht möglich war, wurde das Signal von Tetramethylsilan (δ_{H} 0.00 ppm) verwendet. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden protonenbreitbandentkoppelt gemessen. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett, t: Triplett; q: Quartett; dd: Dublett eines Dubletts; ddd: Dublett eines Dubletts eines Dubletts; td: Triplett eines Dubletts und m: Multipllett. Im Falle von literaturbekannten Verbindungen wurden die Literaturdaten zum Vergleich herangezogen. Zum Auswerten der Spektren wurde ACD/NMR Processor Academic Edition verwendet.

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden auf dem Gerät Thermo Fischer Scientific LTQ Orbitrap XL mit FTMS Analyser für ESI-Messungen sowie Thermo Fischer Scientific ISQ mit zusätzlichem Thermo Fischer Scientific DPC bei 70 eV für EI-Messungen aufgenommen. ESI-Messungen erfolgten mit dem Auflösungsvermögen HR und wurden mit den Referenzsubstanzen Thymopentin (ARG-LYS. ASP-VAL-TYR), MRFA (MET-ARG-PHE-ALA) und Trileucin als interne Kalibrierung aufgenommen.

Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Die IR-Spektren wurden mit dem FT-IR-Spektrometer Nicolet iS20 der Firma Thermo Fischer Scientific aufgenommen. Die Wellenzahlen sind in $[\text{cm}^{-1}]$ angegeben und auf die ganzen Zahlen gerundet.

Röntgenkristallstrukturaufklärung

Kristallstrukturen wurden auf einem *Bruker D8 Venture* mit Kappa-Geometrie, einer Kupfer Microfocus-Quelle und einem PhotonIII M14 Detektor gemessen. Die Steuerung und Datenreduktion erfolgte mit APEX3, Absorptionskorrektur mit SADABS^[261], Strukturlösung mit Shelxt^[262] und Verfeinerung mit Shelxl^[263]. Als Frontend für die Verfeinerung wurde Shelxle^[264], verwendet und die Bilder wurden mit Platon^[265] oder mit ORTEP3 (Ver. 2023.1)^[266] erstellt.

Drehwerte

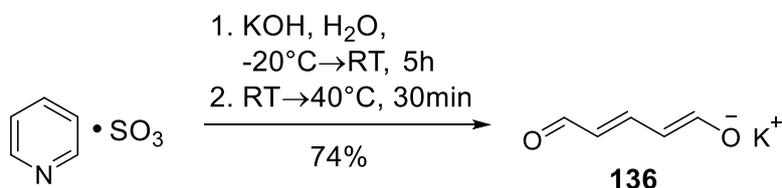
Optische Drehwerte wurden auf dem Polarimeter MCP 200 des Herstellers *Anton Paar* (A-8054 Graz, Österreich) gemessen, Die Messungen fanden bei 20°C statt und sind unter $[\alpha]_{589}^{20}$ angegeben.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden mittels dem Schmelzpunktmessgerät SMP3 von *Stuart Scientific* (Staffordshire, ST15 OSA, UK) gemessen.

6.2. Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat

6.2.1. Synthese von Kalium (1*E*,3*E*)-5-oxopenta-1,3-dien-1-olat (Glutacondialdehyd Kaliumsalz), 136



Unter Argon-Schutzgasatmosphäre wurde Lösung von 50.2g (895 mmol, 5.7 Äq.) KOH in 90 ml Wasser beim starken Rühren auf -20°C abgekühlt. Dazu wurde 25g (157 mmol, 1.00 Äq.) Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex so schnell zugefügt, dass die Temperatur bei -20°C bleibt. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Lösung langsam (4 Stunden) auf die Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten auf 40°C erwärmt und danach wieder auf 5°C abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, eis-kaltem Aceton (2*50 ml) gewaschen und in Vakuum getrocknet. Es wurde 26.9 g von rohem Produkt als orange-braune Kristalle erhalten. Zum Umkristallisieren wurde rohes Produkt in 700 ml Methanol mit 2 g Aktivkohle für 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Aktivkohle wurde danach abfiltriert und das Filtrat auf Volumen ungefähr 20 ml einrotiert und auf Eis gestellt. Ausgefallener Feststoff wurde abfiltriert, mit eis-kaltem Aceton (2*50ml) gewaschen und in Vakuum getrocknet. Es wurden 15.8g (116 mmol, 74%) von hell-gelben Feststoff erhalten.

Summenformel: C₅H₅KO₂

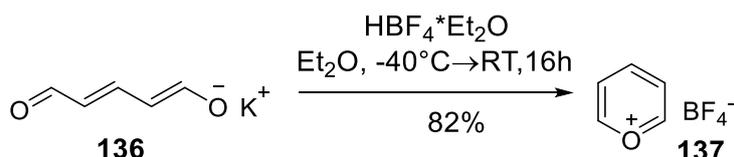
M: 136.19 g/mol

Schm.: >350°C

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 5.11 (dd, *J*=13, 9.3 Hz, 2H), 7.05 (t, *J*=13.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J*=9.2 Hz, 2H)

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ[ppm] 106.22, 159.88, 184.42
HR-MS (ESI): [M-K]⁻ ber: 97.02950
 gem: 97.02976
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2783, 1624, 1572, 1386, 1263, 1175, 1024

6.2.2. Synthese von Pyrylium Tetrafluoroborat, **137**



Ein in Vakuum ausgeheizter 1L Dreihalskolben wurde komplett mit Alufolie ummantelt, da die folgende Reaktion, um die Polymerisation zu vermeiden, in der Dunkelheit durchgeführt werden soll. Es wurden 15g von Glutacondialdehyd Kaliumsalz, **136** (110.1 mmol, 1 Äq) in 250 ml abs. Diethylether unter Argon-Schutzgasatmosphäre in Dunkelheit aufgenommen und auf -40°C abgekühlt. Bei sehr starkem Rühren wurden 100 ml auf -40°C abgekühlten HBF₄·Et₂O (734.9 mmol, 6.7 Äq) in einer Portion hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde weiter 16 Stunden gerührt und dann auf die Raumtemperatur erwärmt und dann sofort mit weiteren 500 ml abs. Et₂O versetzt. Nach 2 weiteren Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde Reaktionsgemisch auf -20°C abgekühlt und unter Argon-Schutzgasatmosphäre abfiltriert (Temperatur sollte bei -20°C bleiben). Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether (3*100 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein hell-braune Feststoff erhalten. Dieser wurde in Acetonitril (~950 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde mit 1,5 g Aktivkohle versetzt. Nach 30 Minuten Rühren wurde Aktivkohle über Schicht von Celite abfiltriert. Das erhaltene dunkel-rote Filtrat wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 1600 ml Diethylether versetzt. Dabei war ein cremefarbige Feststoff ausgefallen. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 15.2 g (90.3 mmol, 82%) von Pyrylium Tetrafluoroborat, **137** als cremefarbiger, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₅H₅BF₄O

M: 167.9 g/mol

Schm.: >350°C (Zersetzung)

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃CN) δ[ppm] 8.37 (ddd, *J*=8, 3.8, 1.5 Hz, 2H), 9.2 (tt, *J*=8, 1.9 Hz, 1H), 9.59 (dt, *J*=3.4, 1.9 Hz, 2H)

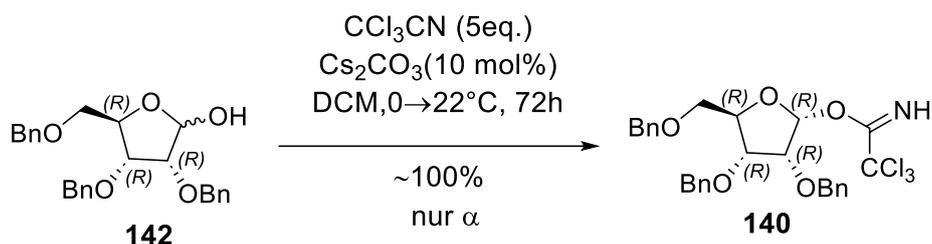
¹³C-NMR: (126 MHz, CD₃CN) δ[ppm] 127.79, 161.27, 169.40

¹⁹F{¹H}-NMR: (471 MHz, CD₃CN) δ[ppm] -151.53 (s), -151.58 (s)

¹¹B-NMR: (471 MHz, CD₃CN) δ[ppm] -1.17
HR-MS (ESI): [M-BF₄]⁺ ber: 81.03349
 gem: 81.03350
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2987, 1618, 1555, 1472, 1406, 1394, 1250, 1170, 1035, 957

6.3. Synthese von Ribosyltrichloroacetimidaten

6.3.1. Synthese von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidat, **140**



Zur Lösung von 1 g (2.38 mmol, 1 Äq) 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribose **142** in absolutiertem DCM (50 ml) wurde 1.2 ml (11.9 mmol, 5 Äq) von CCl₃CN hinzugefügt, auf 0°C abgekühlt und 1 Stunde gerührt. Danach wurde 78.2 mg (0.24 mmol, 10 mol%, 0.1 Äq) Cs₂CO₃ hinzugefügt, über eine Stunde auf die Raumtemperatur gebracht und weiter 72 Stunden gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde einrotiert. Nach dem Trocknen im Vakuum wurde 1.34 g (2.37 mmol, 99.6%) Produkt **140** (nur α) als farbloses Öl erhalten. Das Produkt und seine vorbereiteten Lösungen sind immer bei -20°C zu lagern!

Summenformel: C₂₈H₂₈O₅NC₃

M: 564.88 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=5:1) 0.53

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 3.63 (dd, *J*=11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J*=11.1, 3.5 Hz, 1H), 4.06 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.22 (m, 1H), 4.41 - 4.53 (m, 2H), 4.53 - 4.61 (m, 3H), 4.66 - 4.74 (m, 1H), 4.76 - 4.86 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.24 - 7.46 (m, 15H), 8.48 (s, 1H)

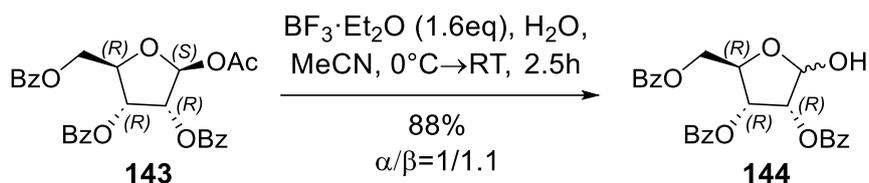
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 586.09308

gem: 586.09291

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2351, 2330, 1667, 1440, 1312, 1287, 1269, 1253, 1126, 1116, 1108, 1088, 1071, 1058, 1022, 991, 923, 891, 824, 810

[α]₅₈₉²⁰: +72.4° (c=0.46, CHCl₃)

6.3.2. Synthese von (2R,3R,4R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-hydroxytetrahydrofuran-3,4-diyl-di-benzoat (2,3,5-tri-O-benzoyl-1'- α,β -D-ribofuranose), **144**



Zur Lösung von 10g des (2S,3R,4R,5R)-2-acetoxy-5-((benzoyloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl-di-benzoats (1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose, **143**) (19.8 mmol, 1 Äq.) in 200 ml CH₃CN wurde 1 ml von destilliertem Wasser hinzugefügt und das Gemisch auf 0°C abgekühlt. BF₃·Et₂O (5.1 ml, 31.7 mmol, 1.6 Äq.) wurden über 20 Minuten beim intensiven Rühren zugetropft (Temperatur sollte stets bei 0°C bleiben) und danach noch 10 Minuten bei 0°C gehalten. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weiter 2.5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 120 ml gesättigter NaHCO₃ Lösung versetzt und 5 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (6*30 ml) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wurde mit 30 ml gesättigter NaHCO₃ Lösung und danach mit 20 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Danach wurde Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittelgemisch in Vakuum entfernt. Es wurde 8.07 g (17.5mmol, 88%, $\alpha/\beta=1/1.1$) Produkt **144** als weißen Schaum.

Summenformel: C₂₆H₂₂O₈

M: 462.45 g/mol

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.22

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 3.25 (br.s, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.47 (dd, $J=11.7, 6.4$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=11.7, 4.1$ Hz, 1H), 5.34-5.43 (m, 1H), 5.43-5.56 (m, 1H), 5.72 (dd, $J=5.8, 4.7$ Hz, 1H), 5.99-6.13 (m, 1H), 7.34 - 7.48 (m, 6H), 7.49 - 7.62 (m, 3H), 7.98-8.14 (m, 6H)

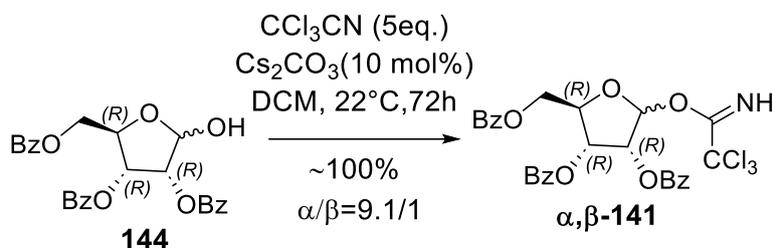
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 65.21, 72.40, 76.19, 79.38, 100.51, 128.40, 128.45, 128.50, 128.51, 128.58, 128.63, 129.77, 129.79, 129.84, 129.90, 133.20, 133.41, 133.50, 165.42, 165.50, 166.62

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 485.12069

gem: 485.12121

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2950, 2340, 1732, 1724, 1667, 1450, 1319, 1287, 1269, 1263, 1144, 1126, 1116, 1108, 1090, 1072, 1058, 1030, 1022, 827

6.3.3. Synthese von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -141



Zur Lösung von 2.77 g (5.99 mmol, 1 Äq) des (2R,3R,4R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-hydroxytetrahydrofuran-3,4-diyl-di-benzoats (2,3,5-tri-O-benzoyl-1'- α,β -D-ribofuranose), **144** in absolutiertem DCM (100 ml) wurde 3 ml (5 Äq) von CCl_3CN hinzugefügt, auf 0°C abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Danach wurde 195.3 mg (0.6 mmol, 10 mol%, 0.1 Äq) Cs_2CO_3 hinzugefügt, über eine Stunde auf Raumtemperatur gebracht und weiter 72 Stunden gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde einrotiert. Nach dem Trocknen im Vakuum wurde 3.62 g (5.97 mmol, 99.7%) Produkt **141** ($\alpha/\beta=9.1/1$) als weißen Schaum erhalten. Nach der Säulenchromatographie erhält man 2.84 g (4.68 mmol, 78%) Produkt **141** ($\alpha/\beta=3/1$) als weißen kristallinen Feststoff.

Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{NCl}_3$

M: 606.83 g/mol

Schm.: 144.3°C

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.51

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 4.62 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1H) 4.71 - 4.77 (m, 1H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.67 (dd, $J=6.6, 4.4$ Hz, 1H), 5.90 - 5.96 (m, 1H), 5.99 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.91 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 7.84 - 7.96 (m, 3H), 8.00 - 8.07 (m, 4H), 8.09 - 8.13 (m, 1H), 8.16 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 63.89, 64.59, 70.51, 71.42, 71.89, 74.77, 80.31, 82.87, 102.67, 128.31, 128.34, 128.36, 128.38, 128.54, 128.62, 128.75, 129.04, 129.37, 129.41, 129.69, 129.73, 129.79, 129.80,

6. Experimenteller Teil

129.87, 130.10, 133.18, 133.38, 133.50, 133.53, 133.57, 133.69,
160.56, 161.21, 164.92, 165.22, 166.07

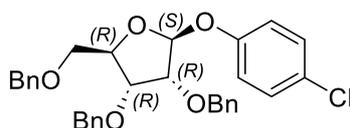
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 628.03032
gem: 628.03131

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2359, 2340, 1732, 1724, 1667, 1450, 1319, 1287, 1269, 1253,
1126, 1116, 1108, 1098, 1071, 1058, 1022, 991, 923, 891, 827, 801

6.4. Mit Pyrylium Tetrafluoroborat katalysierte O-Glykosylierungen von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidat, 140

Allgemeine Vorgehensweise zu den O-Glykosylierungen von (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-tetrahydrofuran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidat (2,3,5-Tris-O-(phenylmethyl)- α -D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloro-ethanimidat)) **140**, katalysiert mit Pyryliumsalzen, sieht folgendermaßen aus. In einem im Vakuum ausgeheizten Schlenk-Röhrchen wurden 2 ml von 0.2M Lösung (0.4 mmol) von 2,3,5-Tris-O-(phenylmethyl)- α -D-ribofuranose-1-(2,2,2-trichloro-ethanimidat), nur α , in absolutiertem DCM bzw. Et₂O vorgelegt. Es wurde dazu 6.7 mg (0.04 mmol, 10 mol %, 0,1 Äq) von Pyrylium Tetrafluoroborat (H₃Pyry*BF₄) oder 8.4 mg (0.04 mmol, 10 mol %, 0,1 Äq) von 2,4,6-Trimethylpyrylium Tetrafluoroborat (Me₃Pyry*BF₄) hinzugefügt, und danach 1,2 Äq des Glykosylakzeptors (des entsprechenden Phenols) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon-Schutzgasatmosphäre 20 Stunden gerührt und danach direkt säulenchromatographisch aufgetrennt (c-Hex/EE von 10/1 zu 5/1). Das Produkt wurde von Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute wird bestimmt und die analytischen Daten gemessen. Die Reaktionszeit für die Referenzansätze ohne Katalysator betrug 48 Stunden.

6.4.1. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran, 145



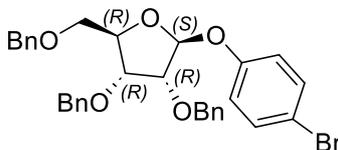
Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 98.3 mg (0.19 mmol, 46%).

Summenformel: C₃₂H₃₁O₅Cl
M: 531.05 g/mol
Schm.: 79.1°C

6. Experimenteller Teil

R_f:	(c-Hex/EE=4:1) 0.56
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 3.46 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 36.9, 11.9 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 5.56 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 10H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 70.49, 72.55, 72.60, 73.18, 77.89, 80.08, 81.66, 103.56, 117.74, 126.89, 127.42, 127.43, 127.86, 127.93, 128.22, 128.40, 128.46, 129.26, 137.54, 137.66, 138.10, 155.13
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 553.17522 gem: 553.17527
IR:	$\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] 1489, 1229, 1154, 1118, 1082, 1025, 1007, 966, 835, 745, 733
[α]₅₈₉²⁰:	+68.1° (c=0.49, CHCl ₃)

6.4.2. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-bromophenoxy)-tetrahydrofuran, 150



Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 111 mg (0.19 mmol, 48%).

Summenformel:	C ₃₂ H ₃₁ O ₅ Br
M:	575.50 g/mol
Schm.:	79.9°C
R_f:	(c-Hex/EE=4:1) 0.58
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 3.45 (dd, <i>J</i> =11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, <i>J</i> =10.8, 3.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =4.6, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> =6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.38 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 2H), 5.55 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.80 (m, 2H), 7.08 - 7.12 (m, 2H), 7.16 - 7.20 (m, 3H), 7.21 - 7.33 (m, 12H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 70.44, 72.53, 72.57, 73.15, 77.85, 80.05, 81.65, 103.44, 114.25, 118.19, 127.39, 127.40, 127.84, 127.91, 127.92, 128.19, 128.37, 128.44, 132.18, 137.51, 137.63, 138.07, 155.61
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 597.12471

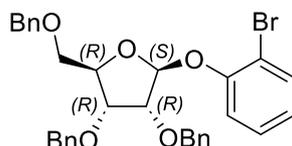
6. Experimenteller Teil

gem: 597.12479

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 1481, 1231, 1151, 1117, 1080, 1029, 1001, 959, 830, 748, 720.

[α]₅₈₉²⁰: +70.1° (c=0.51, CHCl₃)

6.4.3. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy) tetrahydrofuran, 152



Farbloses Öl. Ausbeute: 51.6 mg (0.9 mmol, 22%)

Summenformel: C₃₂H₃₁O₅Br

M: 575.50 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=4:1) 0.61

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 3.59 (dd, *J*=10.9, 5.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J*=11, 3.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 2H), 4.47 - 4.56 (m, 3H), 4.57 - 4.73 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.89 - 6.99 (m, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.49 (m, 16H), 7.56 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H)

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 48.81, 52.81, 70.72, 72.57, 72.66, 73.16, 78.04, 80.09, 81.85, 104.15, 113.03, 117.11, 123.30, 127.39, 127.48, 127.82, 127.86, 127.95, 128.21, 128.36, 128.40, 128.42, 133.17, 137.58, 137.63, 138.11, 153.10

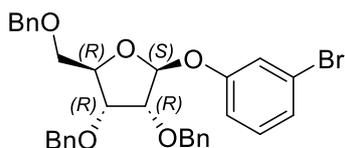
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 597.12471

gem: 597.12461

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 1481, 1231, 1151, 1117, 1080, 1029, 1001, 959, 830, 748, 720

[α]₅₈₉²⁰: +59.7° (c=0.49, CHCl₃)

6.4.4. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(3-bromophenoxy)-tetrahydrofuran, 153



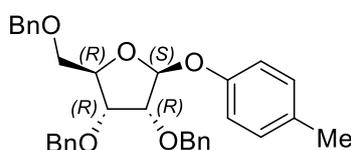
Farbloses Öl. Ausbeute: 97.6 mg (0.17 mmol, 42%)

Summenformel: C₃₂H₃₁O₅Br

6. Experimenteller Teil

M:	575.50 g/mol
Schm.:	-
R_f:	(c-Hex/EE=4:1) 0.60
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 3.51 (dd, <i>J</i> =10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, <i>J</i> =11, 3.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> =4.6, 1 Hz, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> =6.6, 4.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.49 (m, 3H), 4.58 (q, <i>J</i> =11.9 Hz, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 2H), 5.63 (d, <i>J</i> =1 Hz, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 1H), 7.09 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 3H), 7.21 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.41 (m, 10H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 70.41, 72.55, 72.61, 73.19, 77.86, 80.10, 81.78, 103.45, 115.08, 119.90, 122.62, 125.03, 127.42, 127.87, 127.95, 128.23, 128.41, 128.47, 130.48, 137.53, 137.67, 138.12, 157.32
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 597.12471 gem: 597.12458
IR:	$\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] 1481, 1235, 1154, 1117, 1075, 1029, 1003, 959, 830, 738, 718
[α]₅₈₉²⁰:	+60.9° (c=0.50, CHCl ₃)

6.4.5. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(p-tolyloxy)tetrahydrofuran, 155



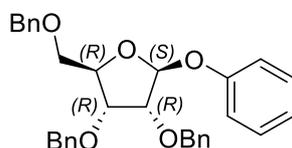
Farbloses Öl. Ausbeute: 61.5 mg (0.12 mmol, 30%)

Summenformel:	C ₃₃ H ₃₄ O ₅
M:	510.63 g/mol
Schm.:	-
R_f:	(c-Hex/EE=5:1) 0.64
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 2.32 (s, 3H), 3.48 - 3.72 (m, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.34-4.53 (m, 3H), 4.53-4.81 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.49 (m, 15H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 21.30, 70.35, 72.50, 72.57, 73.15, 77.85, 80.05, 81.65, 103.44, 114.25, 118.19, 127.39, 127.40, 127.84, 127.91, 127.92, 128.19, 128.37, 128.44, 132.18, 137.51, 137.63, 138.07, 154.31
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 533.22985 gem: 533.22948

6. Experimenteller Teil

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 1481, 1231, 1151, 1117, 1080, 1029, 1001, 959, 830, 748, 720
[α]₅₈₉²⁰: +71.2° (c=0.55, CHCl₃)

6.4.6. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-phenoxytetrahydrofuran, 156



Farbloses Öl. Ausbeute: 70.2 mg (0.14 mmol, 35%)

Summenformel: C₃₂H₃₂O₅

M: 496.60 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=5:1) 0.61

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 4.16 (dd, *J*=4.7, 1.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J*=7, 4.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.53 (m, 3H), 4.55 - 4.70 (m, 2H), 4.73 (d, *J*=4.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.96 - 7.08 (m, 3H), 7.18 - 7.45 (m, 17H)

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 70.37, 72.50, 72.57, 73.15, 77.85, 80.05, 81.65, 103.44, 114.25, 118.19, 127.39, 127.40, 127.84, 127.91, 127.92, 128.19, 128.37, 128.44, 132.18, 137.51, 137.63, 138.07, 154.31

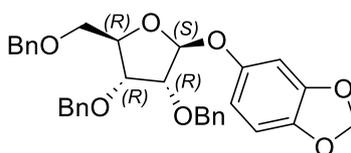
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 519.21420

gem: 519.21365

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 1472, 1241, 1150, 1117, 1084, 1029, 1010, 959, 835, 741, 725

[α]₅₈₉²⁰: +75.5° (c=0.61, CHCl₃)

6.4.7. 5-(((2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)oxy)benzo[d][1,3]dioxol, 157



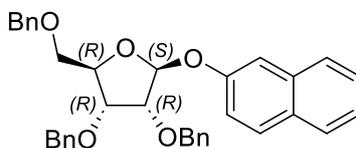
Farbloses Öl. Ausbeute: 80.7 mg (0.15 mmol, 37%)

Summenformel: C₃₃H₃₂O₇

M: 540.61 g/mol

Schm.:	-
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=4:1) 0.42
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> =4.6, 0.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> =6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.54 (dd, <i>J</i> =12.0, 6.0 Hz, 2H), 4.60 (dd, <i>J</i> =11.9, 5.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.73 (m, 2H), 5.53 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.43 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.44 (m, 15H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 70.69, 72.46, 72.54, 73.21, 77.99, 80.06, 81.45, 99.97, 101.17, 104.54, 107.93, 108.67, 127.42, 127.51, 127.60, 127.81, 127.86, 127.89, 127.94, 127.97, 128.07, 128.23, 128.32, 128.38, 128.43, 128.44, 137.63, 137.73, 142.60, 148.01, 151.85
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 563.20402 gem: 563.20302
IR:	$\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] 1472, 1230, 1150, 1121, 1081, 1029, 1005, 954, 830, 748, 724
[α]₅₈₉²⁰:	+64.7° (<i>c</i> =0.51, CHCl ₃)

6.4.8. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy) tetrahydrofuran, 159



Farbloses Öl. Ausbeute: 75 mg (0.14 mmol, 34%)

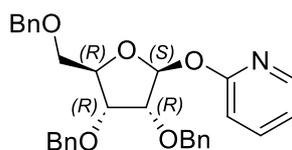
Summenformel:	C ₃₆ H ₃₄ O ₅
M:	546.66 g/mol
Schm.:	-
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=4:1) 0.53
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 3.60 (dd, <i>J</i> =11, 5.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> =10.8, 3.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> =4.6, 0.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> =6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.51 - 4.56 (m, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.83 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 6H), 7.31 - 7.51 (m, 13H), 7.75 - 7.84 (m, 3H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 70.68, 72.48, 72.58, 73.15, 78.12, 80.15, 81.66, 103.42, 110.31, 118.85, 124.03, 126.30, 127.10, 127.30, 127.38, 127.52, 127.81, 127.85, 127.88, 127.92, 128.12, 128.38, 128.44, 129.29, 129.45, 134.34, 137.62, 137.72, 138.11, 154.32

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 569.22985
gem: 569.23083

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2910, 1489, 1230, 1170, 1118, 1082, 1025, 1007, 970, 835, 745, 733

[α]₅₈₉²⁰: +64.3° (c=0.46, CHCl₃)

6.4.9. 2-(((2S,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)oxy)pyridin, 160



Farbloses Öl. Ausbeute: 78.9 mg (0.16 mmol, 40%)

Summenformel: C₃₁H₃₁O₅N

M: 497.59 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=4:1) 0.41

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 3.46 - 3.67 (m, 2H), 4.07 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.22 (m, 1H), 4.32 - 4.53 (m, 5H), 4.63 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J*=7.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.28 (m, 13H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 7.45 (ddd, *J*=8.3, 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.16 (m, 1H)

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 70.15, 71.98, 72.30, 73.07, 77.51, 79.12, 81.35, 100.50, 111.20, 117.64, 127.28, 127.37, 127.67, 127.72, 128.01, 128.11, 128.27, 128.30, 137.75, 138.32, 138.83, 147.10, 162.03

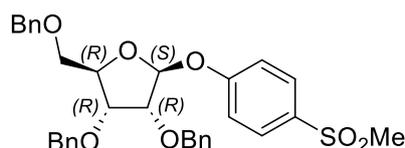
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 520.20944
gem: 520.20878

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2913, 1495, 1230, 1180, 1121, 1082, 1028, 1006, 970, 835, 745, 741, 680

[α]₅₈₉²⁰: +64.5° (c=0.51, CHCl₃)

6.4.10. (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)tetrahydrofuran, 161

6. Experimenteller Teil



Farbloser Schaum. Ausbeute: 51.6 mg (0.09 mmol, 22%)

Summenformel: C₃₃H₃₄O₇S

M: 574.69 g/mol

Schm.: 82.4°C

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.31

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 3.02 (s, 3H), 3.51 (dd, J=11, 4.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=11, 3.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.26 (dd, J=6.7, 4.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.44 - 4.48 (m, 1H), 4.57 (d, J=11.90 Hz, 1H), 4.65 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 3H), 7.30 - 7.42 (m, 12H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H)

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 44.72, 70.02, 72.65, 72.68, 73.12, 77.52, 80.07, 81.95, 103.13, 116.66, 127.30, 127.47, 127.53, 127.81, 127.88, 127.90, 127.93, 127.98, 128.02, 128.19, 128.36, 128.40, 128.41, 128.46, 128.48, 129.31, 133.29, 137.34, 137.48, 137.91, 160.57

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 597.19175
gem: 597.19221

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2915, 1470, 1340, 1230, 1170, 1118, 1082, 1025, 1007, 970, 832, 755, 730

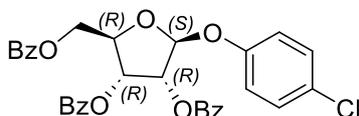
[α]₅₈₉²⁰: +71.4° (c=0.59, CHCl₃)

6.5. Mit Pyrylium Tetrafluoroborat katalysierte O-Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -141

Allgemeine Vorschrift zu den O-Glykosylierungen von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -**141**, katalysiert mit Pyryliumsalzen, sieht folgendermaßen aus. In einem im Vakuum ausgeheizten Schlenk-Röhrchen wurden 2 ml von 0.2M Lösung (0.4 mmol) von 2,3,5-tris-O-(benzoyl)- α,β -D-Ribofuranose-1-(2,2,2-trichloroethanimidat), α,β -**141** ($\alpha/\beta=9.1/1$) in absolutiertem DCM bzw. Et₂O vorgelegt. Es wurde dazu 6.7 mg (0.04 mmol, 10 mol %, 0,1 Äq) von Pyrylium Tetrafluoroborat (H₃Pyry⁺BF₄⁻) oder 8.4 mg (0.04 mmol, 10 mol %, 0,1 Äq) von 2,4,6-Trimethylpyrylium Tetrafluoroborat

(Me₃Pyry*BF₄) hinzugefügt, und danach 1,2 Äq des Glykosylakzeptors (Phenol oder Alkohol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon-Schutzgasatmosphäre 20 Stunden gerührt und danach direkt säulenchromatographisch aufgetrennt (c-Hex/EE von 10/1 zu 3/1). Das Produkt wurde von Lösungsmittel befreit und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute wird bestimmt und die analytischen Daten gemessen. Die Reaktionszeit für die Referenzansätze ohne Katalysator betrug 48 Stunden.

6.5.1. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 146



Weiser, kristalliner Feststoff. Ausbeute: 135.9 mg (0.24 mmol, 59%)

Summenformel: C₃₂H₂₅O₈Cl

M: 572.99 g/mol

Schm.: 158.2°C

R_f: (c-Hex/EE=2:1) 0.75

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 4.52 (dd, *J*=12.2, 4.3 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J*=11.9, 4.3 Hz, 1H), 4.83 - 4.90 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.95 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J*=7, 4.6 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J*=8.9, 2.2 Hz, 2H), 7.20 (dt, *J*=9.1, 2.2 Hz, 2H), 7.36 (td, *J*=7.7, 6.3 Hz, 4H), 7.45 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.60 (tt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 4H) 8.06 (dd, *J*=8, 0.9 Hz, 2H)

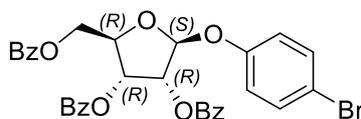
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 63.54, 71.78, 75.63, 79.73, 103.57, 117.66, 127.41, 128.16, 128.35, 128.48, 128.71, 128.88, 129.28, 129.43, 129.61, 129.68, 129.75, 132.99, 133.45, 133.59, 154.62, 165.10, 165.31, 165.91

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 595.11302
gem: 595.11313

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2987, 2971, 2901, 1727, 1491, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1080, 1073, 1066, 1053, 1028, 968, 936, 898, 873, 821

[α]₅₈₉²⁰: +21.6° (c=0.48, CHCl₃)

6.5.2. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 162



Weißer, kristalliner Feststoff. Ausbeute: 200 mg (0.32 mmol, 81%)

Summenformel: C₃₂H₂₅O₈Br

M: 617.45 g/mol

Schm.: 150.8°C

R_f: (c-Hex/EE=5:1) 0.7

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 4.51 (dd, *J*=11.7, 4.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.91 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.94 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J*=7, 4.7 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J*=9.4, 2.2 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 6H), 7.41-7.64 (m, 5H), 7.91-8.01 (m, 4H), 8.01-8.10 (m, 2H)

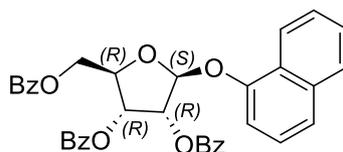
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 63.54, 71.78, 75.63, 79.73, 103.57, 117.66, 127.41, 128.16, 128.35, 128.48, 128.71, 128.88, 129.28, 129.43, 129.61, 129.68, 129.75, 132.99, 133.45, 133.59, 154.62, 165.10, 165.31, 165.91

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 639.06250
gem: 639.06213

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2979, 2970, 2900, 1721, 1500, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1080, 1073, 1064, 1053, 1028, 968, 936, 898, 881, 811

[α]₅₈₉²⁰: +20.1°C (c=0.42, CHCl₃)

6.5.3. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-1-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 163



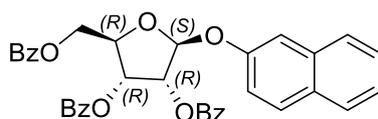
Weißer Schaum. Ausbeute: 66.9 mg (0.11 mmol, 28%)

Summenformel: C₃₆H₂₈O₈

6. Experimenteller Teil

M:	588.61 g/mol
Schm.:	149.7°C
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=3:1) 0.51
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 4.58 (dd, <i>J</i> =12.2, 4 Hz, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> =12.2, 4 Hz, 1H), 4.88 - 4.96 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> =7, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 4H), 7.46 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 4H), 7.61 (tt, <i>J</i> =7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 2H), 8.08 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.1 Hz, 2H), 8.24 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.2 Hz, 1H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 63.58, 71.91, 75.91, 77.25, 79.68, 103.90, 108.60, 121.89, 122.24, 125.54, 125.65, 125.66, 126.41, 127.49, 128.00, 128.41, 128.53, 128.83, 129.01, 129.23, 129.46, 129.75, 129.84, 132.78, 133.49, 133.61, 134.47, 151.97, 165.18, 165.43, 166.14
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 611.16764 gem: 611.16707
IR:	ν̄ [cm ⁻¹] 2984, 2961, 2901, 1722, 1481, 1450, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1070, 1073, 1066, 1053, 1028, 968, 936, 880, 877, 820
[α]₅₈₉²⁰:	+26,5° (<i>c</i> =0.56, CHCl ₃)

6.5.4. (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 164



Weißer, kristalliner Feststoff. Ausbeute: 158.3 mg (0.27 mmol, 67%)

Summenformel:	C ₃₆ H ₂₈ O ₈
M:	588.61 g/mol
Schm.:	148.5°C
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=5:1) 0.45
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 4.55 (dd, <i>J</i> =12.1, 4.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, <i>J</i> =12.2, 4.3 Hz, 1H), 4.89 (dt, <i>J</i> =6.9, 4.4 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.08 (dd, <i>J</i> =6.7, 4.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.4 Hz, 1H),

6. Experimenteller Teil

7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 5H), 7.52 (tt, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (tt, $J=7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 4H), 8.05 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H)

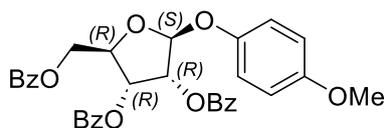
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 63.93, 72.07, 75.82, 79.72, 103.62, 110.55, 118.68, 124.27, 126.37, 127.17, 127.57, 128.17, 128.38, 128.52, 128.83, 129.02, 129.48, 129.67, 129.69, 129.75, 129.83, 132.96, 133.46, 133.60, 134.19, 153.92, 165.18, 165.39, 166.06

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber: 611.16764
gem: 611.16795

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2980, 2965, 2901, 1727, 1491, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1070, 1073, 1066, 1053, 1028, 968, 936, 898, 873, 821

$[\alpha]_{589}^{20}$: $+20,4^\circ$ ($c=0.48, \text{CHCl}_3$)

6.5.5. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-methoxyphenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 165



Weißer Schaum. Ausbeute: 162.2 mg (0.29 mmol, 71%)

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{O}_9$

M: 568.58 g/mol

Schm.: 152.5°C

R_f : ($c\text{-Hex/EE}=3:1$) 0.43

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 3.76 (s, 3H), 4.59 (dd, $J=11.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J=11.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.86 (dt, $J=7, 4.4$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.95 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J=7, 4.9$ Hz, 1H), 6.81 (dt, $J=8.8, 2$ Hz, 2H), 7.02 (dt, $J=9.1, 3.8$ Hz, 2H), 7.35 (td, $J=7.6, 2.9$ Hz, 4H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (tt, $J=7.3, 1.1$, 1H), 7.94 (dd, $J=8.7, 0.8$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H), 8.65 (dd, $J=8.5, 1$ Hz, 2H)

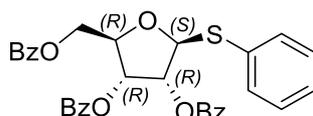
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 55.52, 64.11, 72.09, 75.70, 79.41, 104.14, 114.48, 117.76, 128.16, 128.31, 128.41, 128.79, 128.99, 129.50, 129.63, 129.69, 129.74, 132.94, 133.37, 133.50, 150.22, 155.04, 165.12, 165.29, 166.02

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 591.16255
gem: 591.16293

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2979, 2974, 2913, 1721, 1500, 1448, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1174, 1070, 1073, 1064, 1053, 1018, 968, 936, 898, 870, 808

[α]₅₈₉²⁰: +30.1° (c=0.61, CHCl₃)

6.5.6. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(phenylthio)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 166



Farbloses Öl. Ausbeute: 191.7 mg (0.35 mmol, 86%)

Summenformel: C₃₂H₂₆O₇S

M: 554.61 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.61

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 4.57 (dd, *J*=11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.63-4.74 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.70-5.82 (m, 2H), 7.00 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.42 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.57 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.5, 1.2 Hz, 2H), 8.03 (dd, *J*=7, 1.2 Hz, 2H), 8.11 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 2H)

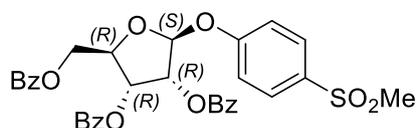
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 64.01, 72.05, 75.74, 79.52, 103.55, 116.37, 122.43, 128.16, 128.31, 128.33, 128.46, 128.79, 128.97, 129.43, 129.49, 129.65, 129.66, 129.68, 129.74, 129.76, 132.94, 133.40, 133.54, 156.14, 165.12, 165.31, 166.02

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 577.12915

gem: 577.12950

[α]₅₈₉²⁰: +32.2° (c=0.48, CHCl₃)

6.5.7. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 167

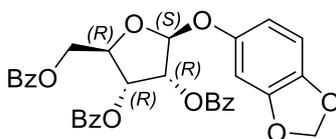


6. Experimenteller Teil

Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 172.9 mg (0.28 mmol, 70%)

Summenformel:	C ₃₃ H ₂₈ O ₁₀ S
M:	616.64 g/mol
Schm.:	163.0°C
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=2:1) 0.25
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 2.99 (s, 3H), 4.45 (dd, <i>J</i> =12.2, 4 Hz, 1H), 4.83 (dd, <i>J</i> =12.2, 4 Hz, 1H), 4.86-4.92 (m, 1H), 5.95-5.98 (m, 2H), 6.05 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.6 Hz, 1H), 7.10 (dt, <i>J</i> =8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.44 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.60 (tt, <i>J</i> =7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dt, <i>J</i> =8.9, 1.9 Hz, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.1 Hz, 2H), 8.04 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.4 Hz, 2H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 44.62, 63.07, 71.41, 75.46, 80.13, 102.97, 116.54, 128.20, 128.37, 128.50, 128.54, 128.66, 129.28, 129.49, 129.65, 129.73, 133.08, 133.54, 133.70, 133.85, 159.75, 165.04, 165.28, 165.73
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 639.12954 gem: 639.12921
IR:	ν̄ [cm ⁻¹] 2982, 2967, 2900, 1720, 1540, 1448, 1401, 1394, 1382, 1268, 1251, 1244, 1232, 1174, 1070, 1073, 1064, 1053, 1020, 965, 941, 897, 864, 780
[α]₅₈₉²⁰:	+27.6° (<i>c</i> =0.54, CHCl ₃)

6.5.8. (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yloxy)-5-((benzoyloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 168



Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 135.8 mg (0.23 mmol, 58%)

Summenformel:	C ₃₂ H ₂₆ O ₁₀
M:	582.56 g/mol
Schm.:	156.5°C
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=3:1) 0.49
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 4.57 (dd, <i>J</i> =12.1, 4.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.3 Hz, 1H), 4.84 (dt, <i>J</i> =6.9, 4.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.89 - 5.93 (m, 3H), 6.02 (dd, <i>J</i> =6.7, 4.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.62

6. Experimenteller Teil

(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 7.44 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.59 (tt, $J=7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H)

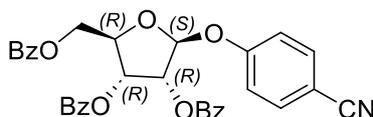
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 63.97, 71.99, 75.66, 79.51, 99.84, 101.21, 104.48, 107.90, 108.60, 128.18, 128.34, 128.47, 128.79, 128.97, 129.50, 129.69, 129.76, 132.99, 133.41, 133.54, 142.93, 148.00, 151.39, 165.13, 165.31, 166.04

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber: 605.14182
gem: 605.14234

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2984, 2970, 2910, 1731, 1500, 1448, 1406, 1394, 1382, 1268, 1264, 1250, 1234, 1200, 1174, 1070, 1073, 1064, 1053, 1018, 968, 936, 888, 870, 780

$[\alpha]_{589}^{20}$: +29.1° ($c=0.6, \text{CHCl}_3$)

6.5.9. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-cyanophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 169



Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 207.3 mg (0.37 mmol, 92%)

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{N}$

M: 563.56 g/mol

Schm.: 161°C

R_f : ($c\text{-Hex/EE}=5:1$) 0.44

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 4.40-4.50 (m, 1H), 4.80-4.93 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.95 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J=7, 4.6$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J=7, 4.7$ Hz, 1H), 7.01 (dt, $J=8.8, 2.7$ Hz, 2H), 7.29-7.65 (m, 11H), 7.84-7.99 (m, 4H) 8.04 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 63.54, 71.78, 75.63, 79.73, 103.57, 118.82, 127.41, 128.16, 128.35, 128.48, 128.71, 128.88, 129.28, 129.43, 129.61, 129.68, 129.75, 132.99, 133.45, 133.59, 154.62, 165.10, 165.31, 165.91

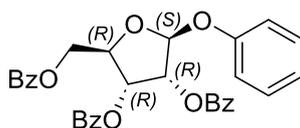
HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber: 586.14724
gem: 586.14657

6. Experimenteller Teil

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2985, 2961, 2900, 2256, 1727, 1480, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1080, 1073, 1061, 1053, 1028, 968, 936, 898, 873, 815

[α]₅₈₉²⁰: +25.4° (c=0.45, CHCl₃)

6.5.10. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-phenoxytetrahydrofuran-3,4-diyl-di-benzoat, 170



Weißer Schaum. Ausbeute: 160.2 mg (0.30 mmol, 74%)

Summenformel: C₃₂H₂₆O₈

M: 538.55 g/mol

Schm.: 146.1°C

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.63

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 4.54 (dd, *J*=11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J*=12.2, 4.3 Hz, 1H), 4.84 (dt, *J*=7, 4.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.94 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J*=7, 1H), 7 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.42 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.57 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.5, 1.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J*=7, 1.2 Hz, 2H), 8.03 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 2H)

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 64.01, 72.05, 75.74, 79.52, 103.55, 116.37, 122.43, 128.16, 128.31, 128.33, 128.46, 128.79, 128.97, 129.43, 129.49, 129.65, 129.66, 129.68, 129.74, 129.76, 132.94, 133.40, 133.54, 156.14, 165.12, 165.31, 166.02

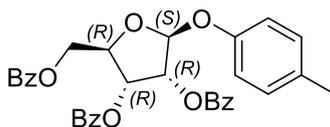
HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 561.15199
gem: 561.15091

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2981, 2960, 2909, 1727, 1491, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1070, 1073, 1066, 1051, 1020, 970, 934, 898, 877, 820

[α]₅₈₉²⁰: +27.2° (c=0.61, CHCl₃)

6.5.11. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(p-tolyloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl-dibenzoat, 171

6. Experimenteller Teil



Farbloses Öl. Ausbeute: 218.9 mg (0.39 mmol, 99%)

Summenformel: C₃₃H₂₈O₈

M: 552.58 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.58

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 2.29 (s, 3H), 4.56 (dd, *J*=11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J*=11.9, 4.3 Hz, 1H), 4.83 (dt, *J*=7, 4.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.93 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J*=7, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J*=8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.45 (t; *J*=7.8 Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J*=8.7, 0.9 Hz, 2H), 8.05 (dd, *J*=8.3, 1.2 Hz, 2H)

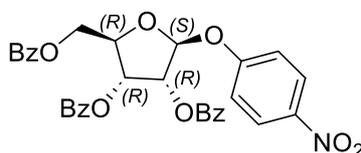
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 20.54, 64.23, 72.18, 75.77, 79.47, 103.85, 116.38, 128.2, 128.36, 128.50, 128.87, 129.07, 129.57, 129.74, 129.72, 129.92, 131.85, 132.99, 133.42, 133.55, 154.08, 165.18, 165.35, 166.11

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 575.16764
gem: 575.16727

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2980, 2965, 2901, 1727, 1491, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1070, 1073, 1066, 1053, 1028, 968, 936, 898, 873, 821

[α]₅₈₉²⁰: +19.7° (c=0.42, CHCl₃)

6.5.12. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(4-nitrophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 172



Weißer Schaum. Ausbeute: 219.3 mg (0.38 mmol, 94%)

Summenformel: C₃₂H₂₅NO₁₀

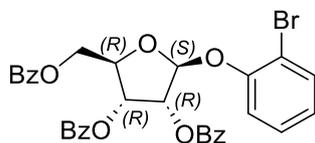
M: 583.55 g/mol

Schm.: 151.1°C

6. Experimenteller Teil

R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=3:1) 0.55
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 4.45 (dd, <i>J</i> =11.8, 3.5 Hz, 1H), 4.83-4.95 (m, 2H), 5.95-6.01 (m, 2H), 6.07 (dd, <i>J</i> =6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.02 (dt, <i>J</i> =9.1, 2.2 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.1 Hz, 2H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.0 Hz, 2H), 8.08 (dt, <i>J</i> =9.4, 2.1 Hz, 2H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 62.76, 71.28, 75.45, 80.27, 103.00, 116.10, 125.48, 128.16, 128.38, 128.41, 128.42, 128.51, 128.54, 128.65, 129.25, 129.49, 129.63, 129.67, 129.74, 129.78, 133.09, 133.56, 133.72, 142.47, 160.53, 165.04, 165.30, 165.66
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 606.13707 gem: 606.13714
IR:	ν̄ [cm ⁻¹] 2980, 2965, 2901, 1727, 1537, 1491, 1451, 1406, 1394, 1382, 1358, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1070, 1073, 1066, 1053, 1028, 968, 920, 898, 8713, 819, 682, 677
[α]₅₈₉²⁰:	+31.1° (<i>c</i> =0.52, CHCl ₃)

6.5.13. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 173



Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 154 mg (0.25 mmol, 62%)

Summenformel:	C ₃₂ H ₂₅ O ₈ Br
M:	617.45 g/mol
Schm.:	151.1°C
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=3:1) 0.51
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 4.47 (dd, <i>J</i> =11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, <i>J</i> =12.1, 4.1 Hz, 1H), 4.76 (dt, <i>J</i> =7, 4.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> =7, 4.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, <i>J</i> =7.9, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 4H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 3H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.2 Hz, 2H)

6. Experimenteller Teil

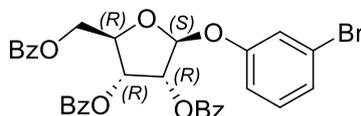
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 63.89, 71.90, 75.71, 79.93, 104.25, 113.08, 116.66, 123.79, 128.20, 128.33, 128.39, 128.48, 128.74, 128.92, 129.36, 129.61, 129.67, 129.76, 132.94, 133.34, 133.41, 133.57, 152.79, 165.04, 165.24, 166.04

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 639.06250
gem: 639.06231

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2979, 2970, 2900, 1721, 1500, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1080, 1073, 1064, 1053, 1028, 968, 936, 898, 881, 811

[α]₅₈₉²⁰: +20.1°C (c=0.42, CHCl₃)

6.5.14. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(3-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 174



Farbloses Öl. Ausbeute: 103.5 mg (0.17 mmol, 42%)

Summenformel: C₃₂H₂₅O₈Br

M: 617.45 g/mol

Schm.: -

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.55

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 4.47 - 4.61 (m, 1H), 4.78 - 4.94 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.95 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.01 - 6.09 (m, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.94 - 7.21 (m, 4H), 7.32 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.66 (m, 4H), 7.90 - 8.00 (m, 4H), 8.02 - 8.10 (m, 2H)

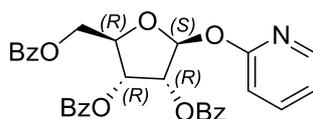
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 63.89, 71.90, 75.71, 79.93, 104.25, 113.08, 116.66, 123.79, 128.20, 128.33, 128.39, 128.48, 128.74, 128.92, 129.36, 129.61, 129.67, 129.76, 132.94, 133.34, 133.41, 133.57, 152.79, 165.04, 165.24, 166.04

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 639.06250
gem: 639.06238

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2979, 2970, 2900, 1721, 1500, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1175, 1080, 1073, 1064, 1053, 1028, 968, 936, 898, 881, 811

[α]₅₈₉²⁰: +22.3°C (c=0.44, CHCl₃)

6.5.15. (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pyridin-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl-dibenzoat, 175



Weißer kristalliner Feststoff. Ausbeute: 164.6 mg (0.31 mmol, 76%)

Summenformel: C₃₁H₂₅O₈N

M: 539.54 g/mol

Schm.: 157.5°C

R_f: (c-Hex/EE=3:1) 0.49

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 4.57 (dd, *J*=11.9, 4.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J*=11.9, 4.3 Hz, 1H), 4.83 - 4.90 (m, 1H), 6.00 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J*=6.7, 4.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.90 - 6.96 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.49 - 7.61 (m, 4H), 7.92 (dd, *J*=8.4, 1.1 Hz, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 4H), 8.17 - 8.23 (m, 1H)

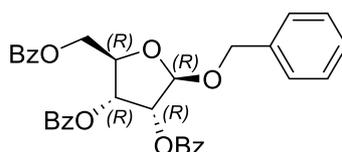
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ[ppm] 63.90, 71.87, 75.36, 79.47, 99.91, 111.23, 118.15, 128.15, 128.26, 128.38, 128.75, 128.97, 129.52, 129.63, 129.66, 129.72, 132.95, 133.33, 133.42, 139.06, 146.91, 161.17, 165.04, 165.27, 165.91

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 562.14724
gem: 562.14630

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2975, 2961, 2911, 1751, 1500, 1448, 1406, 1394, 1382, 1268, 1264, 1250, 1234, 1200, 1174, 1070, 1073, 1064, 1053, 1018, 968, 936, 888, 870, 782, 731, 476

[α]₅₈₉²⁰: +29.8° (c=0.54, CHCl₃)

6.5.16. (2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(benzyloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyl-dibenzoat, 176



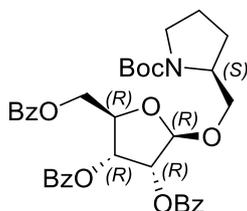
Farbloses Öl. Ausbeute: 184.1 mg (0.33 mmol, 83%)

Summenformel: C₃₃H₂₈O₈

M: 552.58 g/mol

Schm.:	-
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=3:1) 0.54
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 4.58-4.67 (m, 2H), 4.75-4.84 (m, 2H), 4.87 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> =6.9, 4.7 Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 9H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 2H), 8.06 (dd, <i>J</i> =8.5, 0.9 Hz, 2H), 8.09 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.1 Hz, 2H)
¹³C-NMR:	(126 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 64.62, 69.57, 72.29, 75.56, 78.99, 104.43, 127.80, 127.86, 128.20, 128.24, 128.36, 128.37, 128.84, 129.11, 129.54, 129.58, 129.61, 129.64, 129.69, 132.97, 133.26, 133.37, 136.66, 165.11, 165.24, 166.12
HR-MS (ESI):	[M+Na] ⁺ ber: 575.16764 gem: 575.16678
IR:	ν̄ [cm ⁻¹] 2980, 2965, 2901, 1727, 1491, 1451, 1406, 1394, 1382, 1268, 1250, 1241, 1232, 1169, 1070, 1073, 1066, 1053, 1028, 968, 936, 898, 875, 823
[α]₅₈₉²⁰:	+ 37.1° (<i>c</i> =0.55, CHCl ₃)

6.5.17. (2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-methoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 177



Farbloses Öl. Ausbeute: 247.5 mg (0.38 mmol, 96%)

Summenformel:	C ₃₆ H ₃₉ NO ₁₀
M:	645.71 g/mol
Schm.:	-
R_f:	(<i>c</i> -Hex/EE=3:1) 0.44
¹H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ[ppm] 1.46 (s, 9H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 3.21-3.42 (m, 2H), 3.47-3.79 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 45.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 4.62-4.81 (m, 2H), 5.30 (d, <i>J</i> = 27.6 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 4.58 Hz, 1H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H),

6. Experimenteller Teil

7.57 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 2H),
8.05 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H)

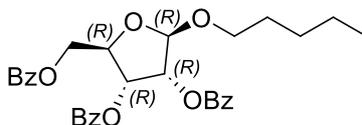
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 28.39, 75.40, 77.25, 78.73, 128.23, 128.37,
128.80, 129.07, 129.57, 129.59, 129.62, 129.68, 133.01, 133.27,
133.36, 165.11, 165.27, 165.98

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber: 668.24662
gem: 668.24688

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2990, 2960, 2900, 1741, 1720, 1643, 1540, 1480, 1434, 1401,
1394, 1382, 1268, 1251, 1244, 1232, 1218, 1174, 1070, 1073, 1064,
1053, 1020, 965, 941, 897, 864, 780, 640

$[\alpha]_{589}^{20}$: -17.4° ($c=0.51, \text{CHCl}_3$)

6.5.18. (2R,3R,4R,5R)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pentyloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 178



Farbloses Öl. Ausbeute: 185.6 mg (0.35 mmol, 87%)

Summenformel: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_8$

M: 532.59 g/mol

Schm.: -

R_f : (c -Hex/EE=4:1) 0.61

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.89 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.49-
1.62 (m, 2H), 3.46 (dt, $J=9.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J=9.5, 6.7$ Hz, 1H),
4.51-4.59 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.71 (d, $J=4.9$ Hz, 1H),
5.91 (dd, $J=6.7, 4.9$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.41-
7.45 (m, 2H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.91 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 8.04 (dd,
 $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 13.89, 22.33, 28.03, 28.99, 64.88, 68.47,
72.54, 75.51, 78.67, 105.41, 128.21, 128.23, 128.28, 128.36, 128.41,
128.88, 129.18, 129.60, 129.63, 129.67, 132.98, 133.24, 133.34, 165.17,
165.27, 166.05

6. Experimenteller Teil

HR-MS (ESI): [M+Na]⁺ ber: 555.19894
gem: 555.19780

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2982, 2971, 2900, 1731, 1500, 1448, 1406, 1394, 1382, 1268, 1264, 1240, 1233, 1210, 1174, 1070, 1073, 1064, 1053, 1018, 968, 936, 888, 870, 780

[α]₅₈₉²⁰ : +20.4° (c=0.52, CHCl₃)

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Å	Ångström
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
Alk	Alkyl
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
ber.	berechnet
BINOL	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
CPA	chiral phosphoric acid, chirale Phosphorsäure
col	2,4,6-Collidin, 2,4,6-Trimethylpyridin
d	Duplett (¹ H-NMR), Tag(e)
D/L	D/L-Konfigurationen der Kohlenhydrate vgl. mit Glycerinaldehyd
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DCE	Dichloroethan
DCM	Dichloromethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DME	1,2-Dimethoxyethan, Ethylenglycoldimethylether
DMSO	Dimethylsilfoxid

7.1. Abkürzungsverzeichnis

DMTST	Dimethyl(methylthio)sulfoniumtriflat
DTBMP	2,6-Di(<i>tert</i> -butyl)-4-methylpyridin
eq.	equivalent, Äquivalent
ESI	Elektronen-Spray Ionisierung
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
GA	Glykosylakzeptor
Galf	Galaktofuranosyl
GD	Glykosyldonor
gem.	gemessen
Glc _p	Glucopyranosyl
h	hour, Stunde
H ₃ Pyry	Pyryliumion
Hz	Hertz
h ν	Lichteinstrahlung, Licht
IR	Infrarotspektroskopie, Infrarotspektrum
<i>J</i>	Kopplungskonstante (¹ H-NMR, Hz)
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LED	light-emitting diode, Leuchtdiode
m	Multipllett (¹ H-NMR)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid, <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
M	Molarität, Konzentrationangabe
Me	Methyl
Me ₃ Pyry	2,4,6-Trimethylpyryliumion
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MS	Molekularsieb

7.1. Abkürzungsverzeichnis

n.r.	no reaction, keine Reaktion
NIS	N- Iodsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
OS	Oligosaccharid
Nu	Nukleophil
<i>p</i>	<i>para</i>
PFTAI	N-Phenyltrifluoroacetylimidat
PG	protecting group, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PhthN	Phthalimidoyl
ppm	parts per million, chemische Verschiebung in NMR
PS	Polysaccharid
<i>p</i> TSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid, <i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett (¹ H-NMR)
RED	Restelektrodendichte
R _f	Retentionsfaktor
Ribf	Ribofuranosyl
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
S.	Seite
Schm.	Schmelzpunkt
S _N 1	unimolekulare nukleophile Substitution
S _N 2	bimolekulare nukleophile Substitution
SPINOL	1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCA	Trichloroacetoimidat

7.1. Abkürzungsverzeichnis

TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluoromethansulfonyl, Triflyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl, Tosyl
TTMPP	Tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphin
TU	thiourea, Thioharnstoff
UDP	Uridin-5'-diphosphat
vgl.	vergleiche
vs.	versus, gegenüber
UV	Ultraviolettstrahlung
z.B.	zum Beispiel

7.3. Röntgenstrukturdaten

7.3.1. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 141

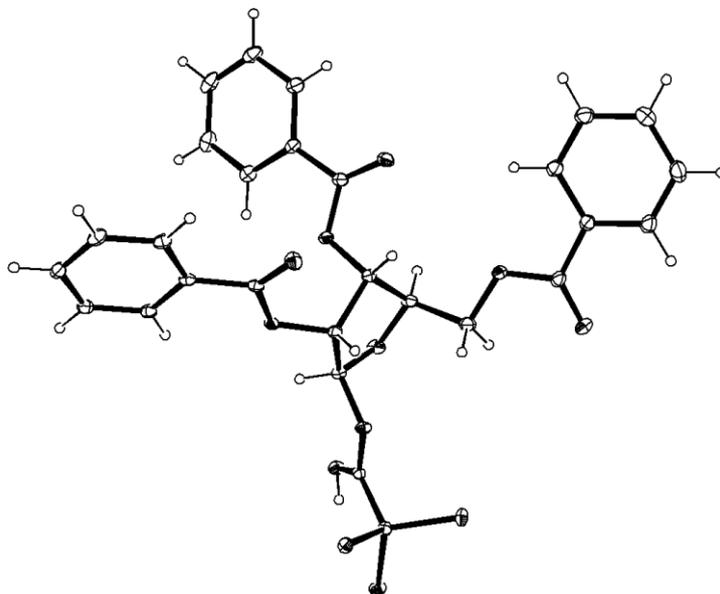


Abbildung 77. Röntgenstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (dsvs38_1), 141. Ellipsoide sind mit 25% Wahrscheinlichkeit gezeigt.

Tabelle 7.1. Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2,2,2-trichloro-1-iminoethoxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (dsvs38_1), 141.

Identifikationsnummer	dsvs38_1	
Summenformel	C ₂₈ H ₂₂ Cl ₃ NO ₈	
Strukturformel	C ₂₈ H ₂₂ Cl ₃ NO ₈	
Molare Masse	606.81	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Gitterkonstanten	a = 11.9898(4) Å	α = 90°.
	b = 5.6084(2) Å	β = 91.702(2)°.
	c = 20.3331(6) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	1366.67(8) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.475 Mg/m ³	

7.3. Röntgenstrukturdaten

Absorptionskoeffizient	3.491 mm ⁻¹
F(000)	624
Kristallgröße	0.200 x 0.020 x 0.020 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.174 to 72.076°.
Indexgrenzen	-14<=h<=14, -6<=k<=6, -25<=l<=25
Gemessene Reflexe	42430
Unabhängige Reflexe	5222 [R(int) = 0.0638]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	98.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max./min. Transmission	0.7536 and 0.5701
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	5222 / 1 / 364
Goodness-of-fit on F ²	1.075
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0235, wR2 = 0.0575
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0253, wR2 = 0.0579
Absolute Strukturparameter	0.035(5)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max./min. RED	0.215 and -0.204 e.Å ⁻³

7.3.2. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran, 145

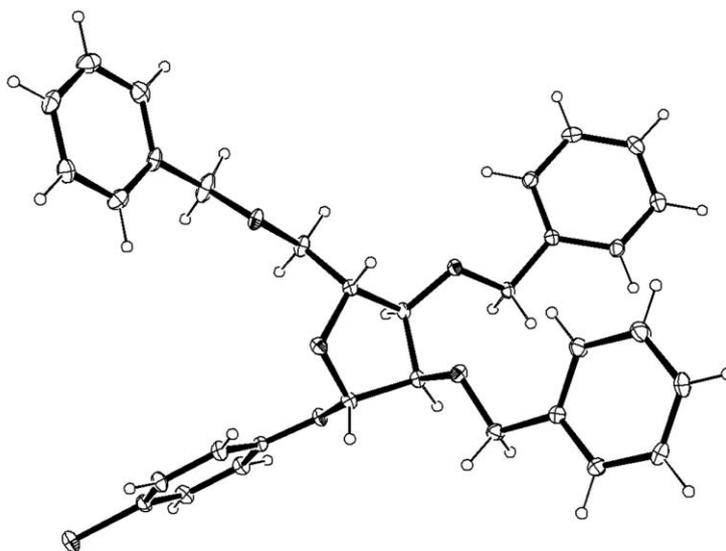


Abbildung 78. Röntgenstruktur von (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran (dsrv10_1), **145**. Ellipsoide sind mit 25%Wahrscheinlichkeit gezeigt.

7.3. Röntgenstrukturdaten

Tabelle 7.2. Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(4-chlorophenoxy)tetrahydrofuran (dsrv10_1), **145**.

Identifikationsnummer	dsrv10_1	
Summenformel	C ₃₂ H ₃₁ ClO ₅	
Strukturformel	C ₃₂ H ₃₁ ClO ₅	
Molare Masse	531.02	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Gitterkonstanten	a = 9.7656(2) Å	α = 90°.
	b = 10.6479(3) Å	β = 90°.
	c = 26.6490(7) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	2771.05(12) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.273 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	1.538 mm ⁻¹	
F(000)	1120	
Kristallgröße	0.250 x 0.040 x 0.030 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	3.317 to 72.454°.	
Indexgrenzen	-12 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 13, -29 ≤ l ≤ 32	
Gemessene Reflexe	49252	
Unabhängige Reflexe	5456 [R(int) = 0.1211]	
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max./min. Transmission	0.7536 and 0.5681	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	5456 / 0 / 343	
Goodness-of-fit on F ²	1.053	
Finale R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.1091	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1110	
Absolute Strukturparameter	0.037(8)	
Extinktionskoeffizient	n/a	
Max./min. RED	0.669 and -0.356 e.Å ⁻³	

7.3.3. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-

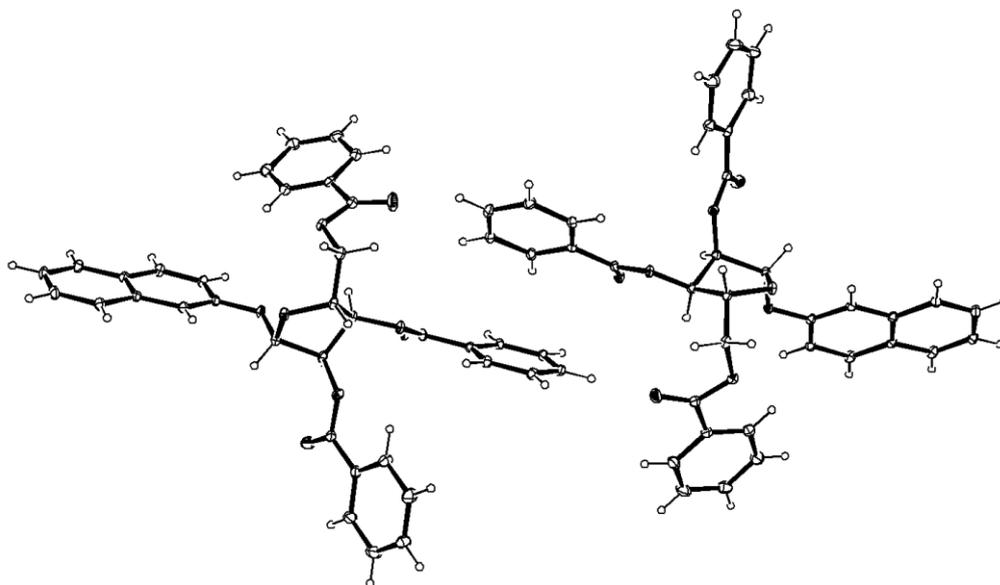
yl oxy)tetrahydro- furan-3,4-diyldibenzoat, 164

Abbildung 79. Röntgenstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat (dsvs42_1), **164**. Ellipsoide sind mit 25% Wahrscheinlichkeit gezeigt.

Tabelle 7.3. Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(naphthalen-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat (dsvs42_1), **164**

Identifikationsnummer	dsvs42_1	
Summenformel	C ₃₆ H ₂₈ O ₈	
Strukturformel	C ₃₆ H ₂₈ O ₈	
Molare Masse	588.58	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Gitterkonstanten	a = 13.4259(6) Å	α = 90°.
	b = 5.7461(2) Å	β = 93.949(2)°.
	c = 38.5074(17) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	2963.7(2) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.319 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.768 mm ⁻¹	
F(000)	1232	

7.3. Röntgenstrukturdaten

Kristallgröße	0.300 x 0.030 x 0.020 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.300 to 72.081°.
Indexgrenzen	-16<=h<=16, -6<=k<=7, -47<=l<=47
Gemessene Reflexe	66065
Unabhängige Reflexe	11436 [R(int) = 0.0679]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	99.5 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max./min. Transmission	0.7536 and 0.6770
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	11436 / 1 / 793
Goodness-of-fit on F ²	1.026
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0289, wR2 = 0.0712
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0317, wR2 = 0.0721
Absolute Strukturparameter	-0.01(5)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max./min. RED	0.169 and -0.178 e.Å ⁻³

7.3.4. Kristallstruktur von (2S,3R,4R,5R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-5-((benzoyloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 168

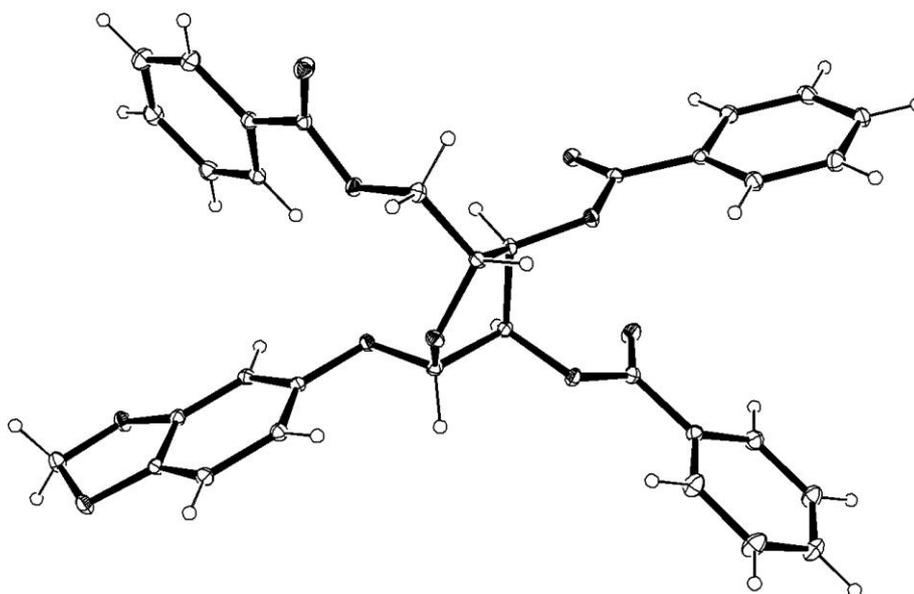


Abbildung 80. Röntgenstruktur von (2S,3R,4R,5R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-5-((benzoyloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (dsmk14), 168. Ellipsoide sind mit 25% wahrscheinlichkeit gezeigt.

7.3. Röntgenstrukturdaten

Tabelle 7.4. Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für (2S,3R,4R,5R)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-5-((benzoyloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (dsmk14), **168**.

Identifikationsnummer	dsmk14	
Summenformel	C ₃₃ H ₂₆ O ₁₀	
Strukturformel	C ₃₃ H ₂₆ O ₁₀	
Molare Masse	582.54	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P1	
Gitterkonstanten	a = 5.6761(5) Å	α = 68.708(3)°.
	b = 9.8969(8) Å	β = 81.703(3)°.
	c = 13.5494(11) Å	γ = 87.646(3)°.
Zellvolumen	701.72(10) Å ³	
Z	1	
Dichte (berechnet)	1.379 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.858 mm ⁻¹	
F(000)	304	
Kristallgröße	0.100 x 0.080 x 0.060 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	3.535 to 72.225°.	
Indexgrenzen	-6<=h<=7, -12<=k<=12, -16<=l<=16	
Gemessene Reflexe	24610	
Unabhängige Reflexe	5297 [R(int) = 0.0436]	
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	99.9 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max./min. Transmission	0.7536 and 0.6350	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	5297 / 3 / 388	
Goodness-of-fit on F ²	1.035	
Finale R-Werte [I>2σ(I)]	R1 = 0.0255, wR2 = 0.0645	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0263, wR2 = 0.0647	
Absolute Strukturparameter	0.00(3)	
Extinktionskoeffizient	n/a	
Max./min. RED	0.174 and -0.227 e.Å ⁻³	

7.3.5. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2-

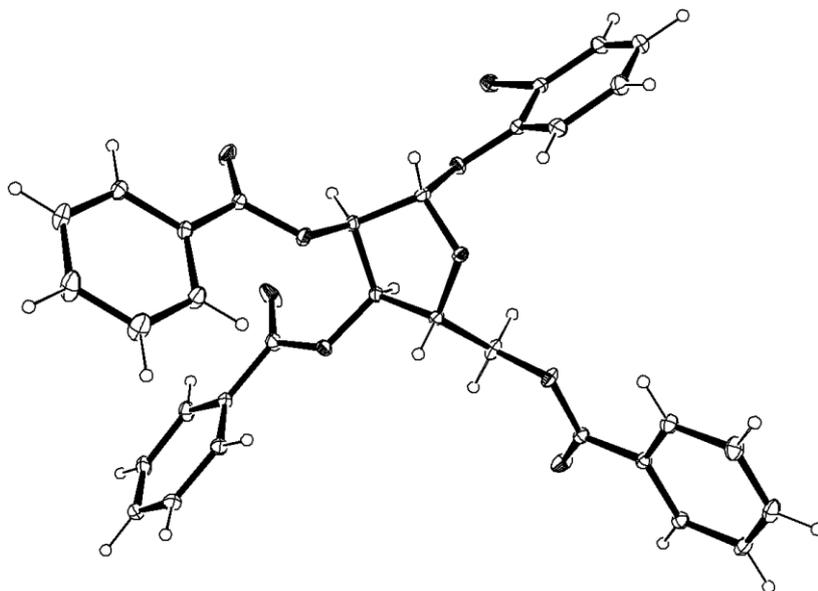
bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat, 173

Abbildung 81. Röntgenstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat (dsgo250f1), **173**. Ellipsoide sind mit 25% Wahrscheinlichkeit gezeigt.

Tabelle 7.5. Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(2-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat (dsgo250f1), **173**.

Identifikationsnummer	dsgo250f1	
Summenformel	C ₃₂ H ₂₅ BrO ₈	
Strukturformel	C ₃₂ H ₂₅ BrO ₈	
Molare Masse	617.43	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Gitterkonstanten	a = 9.6394(4) Å	α = 90°.
	b = 15.3138(6) Å	β = 90°.
	c = 18.9953(7) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	2804.01(19) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.463 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	2.443 mm ⁻¹	
F(000)	1264	

7.3. Röntgenstrukturdaten

Kristallgröße	0.400 x 0.050 x 0.020 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	3.707 to 72.259°.
Indexgrenzen	-11<=h<=11, -18<=k<=18, -23<=l<=23
Gemessene Reflexe	86386
Unabhängige Reflexe	5521 [R(int) = 0.0790]
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	100.0 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max./min. Transmission	0.7536 and 0.5471
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	5521 / 0 / 370
Goodness-of-fit on F ²	1.039
Finale R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0201, wR2 = 0.0510
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0211, wR2 = 0.0513
Absolute Strukturparameter	0.007(4)
Extinktionskoeffizient	n/a
Max./min. RED	0.187 and -0.276 e.Å ⁻³

7.3.6. Kristallstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pyridin-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat, 175

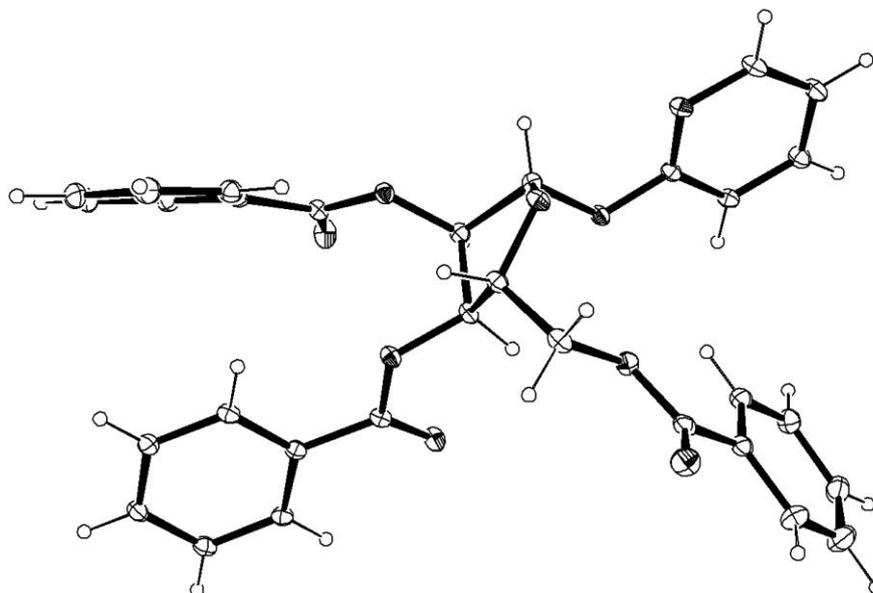


Abbildung 82. Röntgenstruktur von (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pyridin-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diylidibenzoat (dsmk31f1), 175. Ellipsoide sind mit 25% Wahrscheinlichkeit gezeigt

7.3. Röntgenstrukturdaten

Tabelle 7.6. Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für (2R,3R,4R,5S)-2-((benzoyloxy)methyl)-5-(pyridin-2-yloxy)tetrahydrofuran-3,4-diyldibenzoat (dsmk31f1), **175**.

Identifikationsnummer	dsmk31f1	
Summenformel	C ₃₁ H ₂₅ NO ₈	
Strukturformel	C ₃₁ H ₂₅ NO ₈	
Molare Masse	539.52	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Gitterkonstanten	a = 11.0016(4) Å	α = 90°.
	b = 9.4237(4) Å	β = 103.923(2)°.
	c = 12.8805(5) Å	γ = 90°.
Zellvolumen	1296.16(9) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.382 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.835 mm ⁻¹	
F(000)	564	
Kristallgröße	0.150 x 0.030 x 0.003 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	3.535 to 72.177°.	
Indexgrenzen	-13 ≤ h ≤ 13, -11 ≤ k ≤ 10, -15 ≤ l ≤ 15	
Gemessene Reflexe	33596	
Unabhängige Reflexe	5018 [R(int) = 0.1119]	
Vollständigkeit zu Theta = 67.679°	100.0 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max./min. Transmission	0.7536 and 0.6056	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	5018 / 1 / 361	
Goodness-of-fit on F ²	1.080	
Finale R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0291, wR2 = 0.0683	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0370, wR2 = 0.0695	
Absolute Strukturparameter	0.07(9)	
Extinktionskoeffizient	n/a	
Max./min. RED	0.116 and -0.168 e.Å ⁻³	

8. Literatur

- [1] Flynn, R. A.; Pedram, K.; Malaker, S. A.; Batista, P. J.; Smith, B. A. H.; Johnson, A. G.; George, B. M.; Majzoub, K.; Villalta, P. W.; Carette, J. E.; Bertozzi, C. R. Small RNAs Are Modified with N-Glycans and Displayed on the Surface of Living Cells. *Cell* **2021**, *184* (12), 3109-3124.e22. DOI:10.1016/j.cell.2021.04.023.
- [2] a) Payen A., Memoire sur la composition du tissu propre des plantes et du ligneux. *Comptes Rendus* **1838**, *7*, 1052-1056. b) Payen A., Composition de la matière ligneuse. *Comptes Rendus* **1839**, *8*, 51-53.
- [3] a) Stevens, C. L.; Gutowski, G. E.; Bryant, C. P.; Glinski, R. P.; Edwards, O. E.; Sharma, G. M. The Isolation and Synthesis of Ossamine, the Aminosugar Fragment from the Fungal Metabolite Ossamycin. *Tetrahedron Letters* **1969**, *10* (15), 1181–1184. DOI:10.1016/s0040-4039(01)87837-0. b) Hochlowski, J. E.; Mullally, M. M.; Brill, G. M.; Whittern, D. N.; Buko, A. M.; Hill, P.; Mcalpine, J. B. Dunaimycins, a New Complex of Spiroketal 24-Membered Macrolides with Immunosuppressive Activity. II. Isolation and Elucidation of Structures. *J. Antibiot.* **1991**, *44* (12), 1318–1330. DOI: 10.7164/antibiotics.44.1318. c) Graupner, P. R.; Jacek Martynow; Anzeveno, P. B. Spinosyn G: Proof of Structure by Semisynthesis. *J.Org. Chem.* **2005**, *70* (6), 2154–2160. DOI:10.1021/jo048173k. d) Paululat, T.; Kulik, A.; Hausmann, H.; Karagouni, A. D.; Zinecker, H.; Imhoff, J. F.; Fiedler, H.-P. Grecoacyclines: New Angucyclines from *Streptomyces* Sp. *Acta 1362. Eur.J.Org. Chem.* **2010**, *2010* (12), 2344–2350. DOI:10.1002/ejoc.201000054.
- [4] Hans-Joachim Gabius. *The Sugar Code : Fundamentals of Glycosciences*; Wiley-Vch: Weinheim, **2009**.
- [5] a) Pieters, R. J. Carbohydrate Mediated Bacterial Adhesion. *Advances in experimental medicine and biology* **2011**, 227–240. DOI:10.1007/978-94-007-0940-9_14. b) Brandley, B. K. Cell Surface Carbohydrates in Cell Adhesion. *PubMed* **1991**, *2* (5), 281–287. c) Gahmberg Cg; Kotovuori P; Tontti E. Cell Surface Carbohydrate in Cell Adhesion. Sperm Cells and Leukocytes Bind to Their Target Cells through Specific Oligosaccharide Ligands. *PubMed* **1992**, *27*, 39–52. d) Fukuda, M. Carbohydrate-Dependent Cell Adhesion. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1995**, *3* (3), 207–215. DOI:10.1016/0968-0896(95)00014-8.
- [6] Dean, L. *Blood Groups and Red Cell Antigens*; National Center for Biotechnology Information: Bethesda, Md., **2005**.
- [7] a) Cooper, G. M. *The Cell: A Molecular Approach*, 2nd ed.; Sinauer Associates: New York, **2000**. b) Jensen, K. J.; Brask, J. Carbohydrates as Templates for Control of

- Distance-Geometry in de Novo-Designed Proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)* **2002**, 59 (5), 859–869. DOI:10.1007/s00018-002-8473-z.
- [8] a) Bleil, J. D.; Wassarman, P. M. Identification of a ZP3-Binding Protein on Acrosome-Intact Mouse Sperm by Photoaffinity Crosslinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1990**, 87 (14), 5563–5567. DOI:10.1073/pnas.87.14.5563. b) Giannis, A. The Sialyl Lewis X Group and Its Analogues as Ligands for Selectins: Chemoenzymatic Syntheses and Biological Functions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, 33 (2), 178–180. DOI:10.1002/anie.199401781. c) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaý P. *Carbohydrates in Chemistry and Biology*; Wiley-Vch: Weinheim, **2000**. d) Lowe, J. B. Glycosylation, Immunity, and Autoimmunity. *Cell* **2001**, 104 (6), 809–812. DOI:10.1016/s0092-8674(01)00277-x. e) Fuster, M. M.; Esko, J. D. The Sweet and Sour of Cancer: Glycans as Novel Therapeutic Targets. *Nature Reviews Cancer* **2005**, 5 (7), 526–542. DOI:10.1038/nrc1649.
- [9] a) *COMPREHENSIVE GLYCOSCIENCE : From Chemistry to Systems Biology*; Elsevier: S.L., **2021**. b) Kamerling, J. P. *Comprehensive Glycoscience. Vol. 1 : From Chemistry to Systems Biology : Introduction to Glycoscience. Synthesis of Carbohydrates*; Elsevier Science: Oxford Mrw, **2007**. c) Taniguchi, N.; Suzuki, A.; Ito, Y.; Narimatsu, H.; Kawasaki, T.; Hase, S. *Experimental Glycoscience*; Springer Science & Business Media, **2009**.
- [10] a) Sangwan, R.; Khanam, A.; Mandal, P. K. An Overview on the Chemical N -Functionalization of Sugars and Formation of N -Glycosides. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020 (37), 5949–5977. DOI:10.1002/ejoc.202000813. b) Carlo, U.; Yasuhiro, K. Recent Advances in the Chemical Synthesis of N-Linked Glycoproteins. *Current Opinion in Chemical Biology* **2018**, 46, 130–137. DOI:10.1016/j.cbpa.2018.07.004. c) Kobayashi, Y.; Yuya Nakatsujji; Li, S.; Tsuzuki, S.; Takemoto, Y. Direct N-Glycofunctionalization of Amides with Glycosyl Trichloroacetimidate by Thiourea/Halogen Bond Donor Co-Catalysis. *Angewandte Chemie* **2018**, 57 (14), 3646–3650. DOI:10.1002/anie.201712726. d) Khanam, A.; Pintu Kumar Mandal. Direct N-Glycosylation of Tosyl and Nosyl Carbamates with Trichloroacetimidate Donors. *New journal of chemistry* **2021**, 45 (34), 15386–15391. DOI:10.1039/d1nj02051j.
- [11] a) Wan, L.-Q.; Zhang, X.; Zou, Y.; Shi, R.; Cao, J.-G.; Xu, S.-Y.; Deng, L.-F.; Zhou, L.; Gong, Y.; Shu, X.; Lee, G. Y.; Ren, H.; Dai, L.; Qi, S.; Houk, K. N.; Niu, D. Nonenzymatic Stereoselective S-Glycosylation of Polypeptides and Proteins. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, 143 (31), 11919–11926. DOI:10.1021/jacs.1c05156. b) Qiao, M.; Zhang, L.; Jiao, R.; Zhang, S.; Li, B.; Zhang, X. Chemical and Enzymatic Synthesis of S-Linked Sugars and Glycoconjugates. *Tetrahedron* **2021**, 81, 131920.

- DOI:10.1016/j.tet.2020.131920. c) Ding, H.; Jian Lv; Zhang, X.-L.; Xu, Y.; Zhang, Y.-H.; Liu, X.-W. Efficient O- and S-Glycosylation with *Ortho*-2,2-Dimethoxycarbonylcyclopropylbenzyl Thioglycoside Donors by Catalytic Strain-Release. *Chemical science* **2024**, *15*, 3711-3720. DOI:10.1039/d3sc06619c.
- [12] a) Pradip Shit; Samim Sahaji; Anup Kumar Misra. Synthesis of Selenoglycosides and Selenium Linked Disaccharides Using Reductive Cleavage of Diselenides. *Carbohydrate research* **2022**, *516*, 108554–108554. DOI: 10.1016/j.carres.2022.108554. b) Manna, T.; Anup Kumar Misra. Glycosyl Selenoacetates: Versatile Building Blocks for the Preparation of Stereoselective Selenoglycosides and Selenium Linked Disaccharides. *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17* (39), 8902–8912. DOI:10.1039/c9ob01623f.
- [13] a) Yang, Y.; Yu, B. Recent Advances in the Chemical Synthesis of C-Glycosides. *Chemical Reviews* **2017**, *117* (19), 12281–12356. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00234. b) Liao, H.; Ma, J.; Yao, H.; Liu, X.-W. Recent Progress of C-Glycosylation Methods in the Total Synthesis of Natural Products and Pharmaceuticals. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16* (11), 1791–1806. DOI:10.1039/c8ob00032h. c) Sonali Priyadarshini Parida; Das, T. P.; Mohammed Ansar Ahemad; Pati, T.; Mohapatra, S.; Nayak, S. Recent Advances on Synthesis of C-Glycosides. *Carbohydrate Research* **2023**, *530*, 108856–108856. DOI: 10.1016/j.carres.2023.108856. d) Ghosh, T.; Nokami, T. Recent Development of Stereoselective C-Glycosylation via Generation of Glycosyl Radical. *Carbohydrate Research* **2022**, *522*, 108677. DOI:10.1016/j.carres.2022.108677.
- [14] a) Robert; Carolien Smitsman; Alex de Haan; Hamzink, M.; Hans; Uittenbogaard, J. P.; Janny Westdijk; Stork, M.; Olga J.A.E Ophorst; Françoise Thouron; Guerreiro, C.; Sansonetti, P. J.; Armelle Phalipon; Mulard, L. A. The First-In-Human Synthetic Glycan-Based Conjugate Vaccine Candidate against *Shigella*. *ACS Cent. Sci.* **2022**, *8* (4), 449–460. DOI:10.1021/acscentsci.1c01479. b) Seeberger, P. H. Discovery of Semi- and Fully-Synthetic Carbohydrate Vaccines against Bacterial Infections Using a Medicinal Chemistry Approach. *Chemical Reviews* **2021**, *121* (7), 3598–3626. DOI:10.1021/acs.chemrev.0c01210. c) Verez-Bencomo, V.; Fernández-Santana, V.; Hardy, E.; Toledo, M. E.; Rodríguez, M. C.; Heynngnezz, L.; Rodriguez, A.; Baly, A.; Herrera, L.; Izquierdo, M.; Villar, A.; Valdés, Y.; Cosme, K.; Deler, M. L.; Montane, M.; Garcia, E.; Ramos, A.; Aguilar, A.; Medina, E.; Toraño, G. A Synthetic Conjugate Polysaccharide Vaccine against *Haemophilus Influenzae* Type B. *Science* **2004**, *305* (5683), 522–525. DOI:10.1126/science.1095209. d) Mettu, R.; Chen, C.-Y.; Wu, C.-Y. Synthetic Carbohydrate-Based Vaccines: Challenges and

- Opportunities. *Journal of Biomedical Science* **2020**, 27 (1). DOI:10.1186/s12929-019-0591-0.
- [15] a) de Wit, D.; Maat, L.; Kieboom, A. P. G. Carbohydrates as Industrial Raw Materials. *Industrial Crops and Products* **1993**, 2 (1), 1–12. DOI:10.1016/0926-6690(93)90004-s. b) Lichtenthaler, F. W. Carbohydrates as Renewable Raw Materials: A Major Challenge of Green Chemistry. *Methods and Reagents for Green Chemistry* 23–63. DOI:10.1002/9780470124086.ch2.
- [16] a) Shaw, D. M.; Woods, A. M.; Myers, K. A.; Westwater, C.; Veena Rahi-Saund; Davies, M. J.; Renouf, D. V.; Hounsell, E. F.; Stern, P. L. Glycosylation and Epitope Mapping of the 5T4 Glycoprotein Oncofoetal Antigen. *Biochemical journal* **2002**, 363 (1), 137–145. DOI:10.1042/bj3630137. b) Trujillo, J. D.; Kumpula-McWhirter, N. M.; HötzelK. J.; Gonzalez, M.; Cheevers, W. P. Glycosylation of Immunodominant Linear Epitopes in the Carboxy-Terminal Region of the Caprine Arthritis-Encephalitis Virus Surface Envelope Enhances Vaccine-Induced Type-Specific and Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses. *Journal of Virology* **2004**, 78 (17), 9190–9202. DOI:10.1128/jvi.78.17.9190-9202.2004.
- [17] a) Stevens, J.; Blixt, O.; Tumpey, T. M.; Taubenberger, J. K.; Paulson, J. C.; Wilson, I. A. Structure and Receptor Specificity of the Hemagglutinin from an H5N1 Influenza Virus. *Science* **2006**, 312 (5772), 404–410. DOI:10.1126/science.1124513. b) B. Vulliez-Le Normand; Saul, F. A.; A. Phalipon; F. Bélot; Guerreiro, C.; Mulard, L. A.; Bentley, G. A. Structures of Synthetic O-Antigen Fragments from Serotype 2a *Shigella Flexneri* in Complex with a Protective Monoclonal Antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2008**, 105 (29), 9976–9981. DOI:10.1073/pnas.0801711105. c) Solanki, V.; Krüger, K.; Crawford, C. J.; Pardo-Vargas, A.; José Danglad-Flores; Le, K.; Klassen, L.; D. Wade Abbott; Seeberger, P. H.; Amann, R. I.; Teeling, H.; Hehemann, J.-H. Glycoside Hydrolase from the GH76 Family Indicates That Marine Salegentibacter Sp. Hel_I_6 Consumes Alpha-Mannan from Fungi. *The ISME journal* **2022**, 16 (7), 1818–1830. DOI:10.1038/s41396-022-01223-w. d) Doyle, L.; Ovchinnikova, O. G.; Huang, B.-S.; Taylor; Lowary, T. L.; Kimber, M. S.; Whitfield, C. Mechanism and Linkage Specificities of the Dual Retaining β -Kdo Glycosyltransferase Modules of KpsC from Bacterial Capsule Biosynthesis. **2023**, 299 (5), 104609–104609. DOI:10.1016/j.jbc.2023.104609.
- [18] a) Pröbstel, A.-K.; Zhou, X.; Baumann, R.; Wischnewski, S.; Kutza, M.; Rojas, O. L.; Sellrie, K.; Bischof, A.; Kim, K.; Ramesh, A.; Dandekar, R.; Greenfield, A. L.; Schubert, R. D.; Bisanz, J. E.; Vistnes, S.; Khaleghi, K.; Landefeld, J.; Kirkish, G.; Liesche-Starnecker, F.; Ramaglia, V. Gut Microbiota-Specific IgA+ B Cells Traffic to the CNS in Active Multiple Sclerosis. *Science Immunology* **2020**, 5 (53), eabc7191.

- DOI:10.1126/sciimmunol.abc7191. b) Li, Z.; Lang, Y.; Liu, L.; Mehman Bunyatov; Angelic Isaza Sarmiento; Raoul; Geert-Jan Boons. Synthetic O-Acetylated Sialosides Facilitate Functional Receptor Identification for Human Respiratory Viruses. *Nature Chemistry* **2021**, *13* (5), 496–503. DOI:10.1038/s41557-021-00655-9.
- [19] a) Fittolani, G.; Tyrikos-Ergas, T.; Poveda, A.; Yu, Y.; Yadav, N.; Seeberger, P. H.; Jiménez-Barbero, J.; Delbianco, M. Synthesis of a Glycan Hairpin. *Nature Chemistry* **2023**, 1–9. DOI:10.1038/s41557-023-01255-5. b) Kwon, J.; Ruda, A.; Azurmendi, H. F.; Zarb, J.; Battistel, M. D.; Liao, L.; Ari Asnani; France-Isabelle Auzanneau; Göran Widmalm; Freedberg, D. I. Glycan Stability and Flexibility: Thermodynamic and Kinetic Characterization of Nonconventional Hydrogen Bonding in Lewis Antigens. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145* (18), 10022–10034. DOI:10.1021/jacs.2c13104. c) Delbianco, M.; Kononov, A.; Poveda, A.; Yu, Y.; Diercks, T.; Jesús Jiménez-Barbero; Seeberger, P. H. Well-Defined Oligo- and Polysaccharides as Ideal Probes for Structural Studies. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (16), 5421–5426. DOI:10.1021/jacs.8b00254.
- [20] a) Crawford, C. J.; Wear, M. P.; Daniel; d'Errico, C.; McConnell, S. A.; Casadevall, A.; Oscarson, S. A Glycan FRET Assay for Detection and Characterization of Catalytic Antibodies to the *Cryptococcus Neoformans* Capsule. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2021**, *118* (5). DOI:10.1073/pnas.2016198118. b) Samy Cecioni; Ashmus, R. A.; Pierre-André Gilormini; Zhu, S.; Chen, X.; Shan, X.; Gros, C.; Deen, M. C.; Wang, Y.; Britton, R.; Vocadlo, D. J. Quantifying Lysosomal Glycosidase Activity within Cells Using Bis-Acetal Substrates. *Nature Chemical Biology* **2022**, *18* (3), 332–341. DOI:10.1038/s41589-021-00960-x.
- [21] a) Williams, G. J.; Thorson, J. S. Natural Product Glycosyltransferases: Properties and Applications. *Advances in Enzymology - and Related Areas of Molecular Biology* 55–119. DOI:10.1002/9780470392881.ch2. b) Etzler M.E., Varki A., Cummings R.L., Esko J.D., Freeze H.H., Hart G.W., eds. *Essentials of Glycobiology* (2nd ed.). Plainview, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, **2008**. c) Lovering, A. L.; de Castro, L. H.; Lim, D.; Strynadka, N. C. J. Structural Insight into the Transglycosylation Step of Bacterial Cell-Wall Biosynthesis. *Science* **2007**, *315* (5817), 1402–1405. DOI:10.1126/science.1136611.
- [22] Fraser-Reid, B. O.; Kuniaki Tatsuta; J Thiem. *Glycoscience : Chemistry and Chemical Biology*; Springer: Berlin ; New York, **2008**.
- [23] a) Unverzagt, C.; Kunz, H.; Paulson, J. C. High-Efficiency Synthesis of Sialyloligosaccharides and Sialoglycopeptides. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (25), 9308–9309. DOI:10.1021/ja00181a037. b) Li, T.; Liu, L.; Wei,

- N.; Yang, J.-Y.; Chapla, D.; Moremen, K. W.; Geert-Jan Boons. An Automated Platform for the Enzyme-Mediated Assembly of Complex Oligosaccharides. *Nature Chemistry* **2019**, *11* (3), 229–236. DOI:10.1038/s41557-019-0219-8. c) Danby, P. M.; Withers, S. G. Advances in Enzymatic Glycoside Synthesis. *ACS Chemical Biology* **2016**, *11* (7), 1784–1794. DOI:10.1021/acscchembio.6b00340. d) Wang, Z.; Chinoy, Z. S.; Ambre, S. G.; Peng, W.; McBride, R.; de Vries, R. P.; Glushka, J.; Paulson, J. C.; Boons, G.-J. A General Strategy for the Chemoenzymatic Synthesis of Asymmetrically Branched *N*-Glycans. *Science* **2013**, *341* (6144), 379–383. DOI:10.1126/science.1236231. e) Dolan, J. P.; Cosgrove, S. C.; Miller, G. J. Biocatalytic Approaches to Building Blocks for Enzymatic and Chemical Glycan Synthesis. *JACS Au* **2022**. DOI:10.1021/jacsau.2c00529.
- [24] a) Srivastava, A. D.; Luca Unione; Mehman Bunyatov; Gagarinov, I. A.; Delgado, S.; Nicola; Ardá, A.; Geert-Jan Boons. Chemoenzymatic Synthesis of Complex *N*-Glycans of the Parasite *S. Mansoni* to Examine the Importance of Epitope Presentation on DC-SIGN Recognition. *Angewandte Chemie* **2021**, *60* (35), 19287–19296. DOI:10.1002/anie.202105647. b) Gagarinov, I. A.; Li, T.; Wei, N.; Sastre Toraño, J.; de Vries, R. P.; Wolfert, M. A.; Boons, G. Protecting-Group-Controlled Enzymatic Glycosylation of Oligo- *N* -Acetyllactosamine Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (31), 10547–10552. DOI:10.1002/anie.201903140. c) Li, T.; Liu, L.; Wei, N.; Yang, J.-Y.; Chapla, D.; Moremen, K. W.; Geert-Jan Boons. An Automated Platform for the Enzyme-Mediated Assembly of Complex Oligosaccharides. *Nature Chemistry* **2019**, *11* (3), 229–236. DOI:10.1038/s41557-019-0219-8. d) Karlsson, R.; Chopra, P.; Joshi, A.; Yang, Z.; Vakhrushev, S. Y.; Thomas Mandel Clausen; Painter, C. D.; Szekeres, G. P.; Chen, Y.-H.; Sandoval, D. R.; Hansen, L.; Esko, J. D.; Pagel, K.; Dyer, D. P.; Turnbull, J. E.; Clausen, H.; Geert-Jan Boons; Miller, R. L. Dissecting Structure-Function of 3-O-Sulfated Heparin and Engineered Heparan Sulfates. *Science Advances* **2021**, *7* (52). DOI:10.1126/sciadv.abl6026.
- [25] Michael, A. On the synthesis of helicin and phenolglucoside. *Journal of the American Chemical Society* **1880**, *2* (1), 42–44. DOI:10.1021/ja02132a600.
- [26] Fischer, E. Ueber Die Configuration Des Traubenzuckers Und Seiner Isomeren. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1891**, *24* (1), 1836–1845. DOI:10.1002/cber.189102401311.
- [27] Christensen, H. M.; Oscarson, S.; Jensen, H. H. Common Side Reactions of the Glycosyl Donor in Chemical Glycosylation. *Carbohydrate Research* **2015**, *408*, 51–95. DOI:10.1016/j.carres.2015.02.007.
- [28] El, M. M.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. New Synthesis of a Benzylated Chitobiose Derivative, Employing 4-O-Acetyl-3,6-Di-O-Benzyl-2-Deoxy-2-Phthalimido- α -d-

- Glucopyranosyl Chloride. *Carbohydrate research* **1982**, *100* (1), C35–C38. DOI:10.1016/s0008-6215(00)81066-6.
- [29] a) Bennett, C. S. *Selective Glycosylations : Synthetic Methods and Catalysts Edited by Clay S. Bennett.*; Wiley-Vch: Weinheim, **2017**. b) Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation*; John Wiley & Sons, **2008**. c) Miljkovic, M. *Carbohydrates*; Springer Science & Business Media, **2009**. d) Hung, S.-C.; Zulueta, M. L. *Glycochemical Synthesis*; John Wiley & Sons, **2016**. e) Werz, D. B.; Sébastien Vidal. *Modern Synthetic Methods in Carbohydrate Chemistry : From Monosaccharides to Complex Glycoconjugates*; Wiley-Vch: Weinheim, **2014**. f) Brito-Arias, M. *Synthesis and Characterization of Glycosides*; Springer Nature, **2022**.
- [30] a) Mana Mohan Mukherjee; Ghosh, R.; Hanover, J. A. Recent Advances in Stereoselective Chemical O-Glycosylation Reactions. *Frontiers in Molecular Biosciences* **2022**, *9*. DOI:10.3389/fmolb.2022.896187. b) Mydock, L. K.; Demchenko, A. V. Mechanism of Chemical O-Glycosylation: From Early Studies to Recent Discoveries. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (3), 497–510. DOI:10.1039/b916088d. c) Crawford, C. J.; Seeberger, P. H. Advances in Glycoside and Oligosaccharide Synthesis. *Chemical Society Reviews* **2023**, *52* (22), 7773–7801. DOI:10.1039/D3CS00321C. d) Das, R.; Mukhopadhyay, B. Chemical O-Glycosylations: An Overview. *ChemistryOpen* **2016**, *5* (5), 401–433. DOI:10.1002/open.201600043. e) Akihiro Ishiwata; Tanaka, K.; Ao, J.; Ding, F.; Ito, Y. Recent Advances in Stereoselective 1,2-Cis-O-Glycosylations. *Frontiers in Chemistry* **2022**, *10*. DOI:10.3389/fchem.2022.972429. f) Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. V. Stereocontrolled 1,2-Cis Glycosylation as the Driving Force of Progress in Synthetic Carbohydrate Chemistry. *Chemical Science* **2015**, *6* (5), 2687–2704. DOI:10.1039/c5sc00280j. g) Demchenko, A. Stereoselective Chemical 1,2-Cis O-Glycosylation: From “Sugar Ray” to Modern Techniques of the 21st Century. *Synlett* **2003**, *2003* (09). DOI:10.1055/s-2003-40349. i) Bennett, C. S.; Galan, M. C. Methods for 2-Deoxyglycoside Synthesis. *Chemical Reviews* **2018**, *118* (17), 7931–7985. DOI:10.1021/acs.chemrev.7b00731.
- [31] a) Chatterjee, S.; Moon, S.; Hentschel, F.; Seeberger, P. H. An Empirical Understanding of the Glycosylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (38), 11942–11953. DOI:10.1021/jacs.8b04525. b) Crich, D. Mechanism of a Chemical Glycosylation Reaction. *Accounts of Chemical Research* **2010**, *43* (8), 1144–1153. DOI:10.1021/ar100035r.
- [32] a) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. Stereochemistry of Nucleophilic Substitution Reactions Depending upon Substituent: Evidence for Electrostatic Stabilization of Pseudoaxial Conformers of Oxocarbenium

- Ions by Heteroatom Substituents. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (50), 15521–15528. DOI:10.1021/ja037935a. b) Crich, D.; N. Susantha Chandrasekera. Mechanism of 4,6-O-Benzylidene-Directed β -Mannosylation as Determined by α -Deuterium Kinetic Isotope Effects. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (40), 5386–5389. DOI:10.1002/anie.200453688. c) Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bohé, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. Dissecting the Mechanisms of a Class of Chemical Glycosylation Using Primary ^{13}C Kinetic Isotope Effects. *Nature Chemistry* **2012**, *4* (8), 663–667. DOI:10.1038/nchem.1404. d) Huang, M.; Pascal Retailleau; Bohé, L.; Crich, D. Cation Clock Permits Distinction between the Mechanisms of α - and β -O- and β -C-Glycosylation in the Mannopyranose Series: Evidence for the Existence of a Mannopyranosyl Oxocarbenium Ion. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (36), 14746–14749. DOI:10.1021/ja307266n. e) Adero, P. O.; Furukawa, T.; Huang, M.; Mukherjee, D.; Pascal Retailleau; Bohé, L.; Crich, D. Cation Clock Reactions for the Determination of Relative Reaction Kinetics in Glycosylation Reactions: Applications to Gluco- and Mannopyranosyl Sulfoxide and Trichloroacetimidate Type Donors. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (32), 10336–10345. DOI:10.1021/jacs.5b06126. f) Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M. Mechanisms of Glycosylation Reactions Studied by Low-Temperature Nuclear Magnetic Resonance. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (11), 4963–5013. DOI:10.1021/cr500434x. g) Martin, A.; A. Arda; J. Désiré; A. Martin-Mingot; Probst, N.; P. Sinaÿ; J. Jiménez-Barbero; Thibaudeau, S.; Y. Blériot. Catching Elusive Glycosyl Cations in a Condensed Phase with HF/SbF₅ Superacid. *Nature Chemistry* **2015**, *8* (2), 186–191. DOI:10.1038/nchem.2399. i) David Crich and; Sun, S. Are Glycosyl Triflates Intermediates in the Sulfoxide Glycosylation Method? A Chemical and ^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR Spectroscopic Investigation. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (46), 11217–11223. DOI:10.1021/ja971239r. j) Crich, D. En Route to the Transformation of Glycoscience: A Chemist's Perspective on Internal and External Crossroads in Glycochemistry. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *143* (1), 17–34. DOI:10.1021/jacs.0c11106. k) Fu, Y.; Bernasconi, L.; Liu, P. Ab Initio Molecular Dynamics Simulations of the $\text{S}_{\text{N}}1/\text{S}_{\text{N}}2$ Mechanistic Continuum in Glycosylation Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143* (3), 1577–1589. DOI:10.1021/jacs.0c12096. l) Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M. Mechanisms of Glycosylation Reactions Studied by Low-Temperature Nuclear Magnetic Resonance. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (11), 4963–5013. DOI:10.1021/cr500434x.
- [33] a) Hansen, T.; Lebedel, L.; Remmerswaal, W. A.; van der Vorm, S.; Wander, D. P. A.; Somers, M.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; Désiré, J.; Mingot, A.; Bleriot, Y.; van der

- Marel, G. A.; Thibaudeau, S.; Codée, J. D. C. Defining the S_N1 Side of Glycosylation Reactions: Stereoselectivity of Glycopyranosyl Cations. *ACS Central Science* **2019**, *5* (5), 781–788. DOI:10.1021/acscentsci.9b00042. b) Ma, X.; Zhang, Y.; Zhu, X.; Wei, Y.; Zhang, L. Directed S_N2 Glycosylation Employing an Amide-Functionalized 1-Naphthoate Platform Featuring a Selectivity-Safeguarding Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145* (22), 11921–11926. DOI:10.1021/jacs.3c02792. c) Takeuchi, H.; Fujimori, Y.; Shibayama, H.; Masaru Nagaishi; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Takahiro Sasamori; Norihiro Tokitoh; Furuta, T.; Kawabata, T. S_N2-Type Glycosylation with Unprotected Pyranoses. *ChemRxiv* **2019**. DOI:10.26434/chemrxiv.11276384.v1.
- [34] a) Adero, P. O.; Amarasekara, H.; Wen, P.; Bohé, L.; Crich, D. The Experimental Evidence in Support of Glycosylation Mechanisms at the S_N1-S_N2 Interface. *Chemical reviews* **2018**, *118* (17), 8242–8284. DOI:10.1021/acs.chemrev.8b00083. b) Marthe; Lodder, G.; Mazurek, J.; Overkleeft, H. S.; Jeroen D. C. Codée; van. Equatorial Anomeric Triflates from Mannuronic Acid Esters. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (34), 12080–12081. DOI:10.1021/ja905008p. c) Sophon Kaeothip; Yasomanee, J. P.; Demchenko, A. V. Glycosidation of Thioglycosides in the Presence of Bromine: Mechanism, Reactivity, and Stereoselectivity. *Journal of organic chemistry* **2011**, *77* (1), 291–299. DOI:10.1021/jo2019174. d) Liu, J.; Gin, D. Y. C2-Amidoglycosylation. Scope and Mechanism of Nitrogen Transfer. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (33), 9789–9797. DOI:10.1021/ja026281n.
- [35] a) Goodman, L. Neighboring-Group Participation in Sugars. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **1967**, *22*, 109–175. DOI:10.1016/s0096-5332(08)60152-6. b) Greis, K.; Kirschbaum, C.; Giulio Fittolani; Mucha, E.; Chang, R.; Gert von Helden; Meijer, G.; Delbianco, M.; Seeberger, P. H.; Pagel, K. Neighboring Group Participation of Benzoyl Protecting Groups in C3- and C6-Fluorinated Glucose. *European journal of organic chemistry* **2022**, *2022* (15). DOI:10.1002/ejoc.202200255.
- [36] Crich, D.; Sun, S. Direct Chemical Synthesis of β-Mannopyranosides and Other Glycosides via Glycosyl Triflates. *Tetrahedron* **1998**, *54* (29), 8321–8348. DOI:10.1016/s0040-4020(98)00426-8.
- [37] Edward, J. T. Stability of glycosides to acid hydrolysis. *Chemistry and industry* **1955**, *3*, 1102-1104.
- [38] Lemieux, R. U. Effects of Unshared Pairs of Electrons and Their Solvation on Conformational Equilibria. *Pure and applied chemistry* **1971**, *25* (3), 527–548. DOI:10.1351/pac197125030527.
- [39] a) Igor Tvaroška; Tomáš Bleha. Anomeric and Exo-Anomeric Effects in Carbohydrate Chemistry. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* **1989**, 45–123.

- DOI:10.1016/s0065-2318(08)60412-6. b) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; French, A. D. Exo-Anomeric Effects on Energies and Geometries of Different Conformations of Glucose and Related Systems in the Gas Phase and Aqueous Solution. *Carbohydrate research* **1997**, *298* (1-2), 1–14. DOI:10.1016/s0008-6215(96)00297-2. c) P Kaliannan; S Vishveshwara; Rao, V. S. R. Anomeric Effect in Carbohydrates—Anab Initio Study on Extended Model Systems. *Journal of chemical sciences/Proceedings of the Indian Academy of Sciences. Chemical sciences* **1986**, *96* (5), 327–339. DOI:10.1007/bf02895729. d) Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D. The Anomeric Effect: It's Complicated. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83* (9), 5242–5255. DOI:10.1021/acs.joc.8b00707.
- [40] a) Wang, C.; Ying, F.; Wu, W.; Mo, Y. How Solvent Influences the Anomeric Effect: Roles of Hyperconjugative versus Steric Interactions on the Conformational Preference. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (4), 1571–1581. DOI:10.1021/jo402306e. b) Jean-Pierre Praly; Lemieux, R. U. Influence of Solvent on the Magnitude of the Anomeric Effect. *Canadian Journal of Chemistry* **1987**, *65* (1), 213–223. DOI:10.1139/v87-034. c) Fuchs, B.; Aviyakar Ellenweig; Tartakovsky, E.; Pinchas Aped. Solvent Polarity and the Anomeric Effect. *Angewandte Chemie* **1986**, *25* (3), 287–289. DOI:10.1002/anie.198602871. d) Alabugin, I. V.; Kuhn, L.; Krivoschapov, N. V.; Mehaffy, P.; Medvedev, M. G. Anomeric Effect, Hyperconjugation and Electrostatics: Lessons from Complexity in a Classic Stereoelectronic Phenomenon. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (18), 10212–10252. DOI:10.1039/d1cs00564b.
- [41] Satoh, H.; Hansen, H. S.; Manabe, S.; Wilfred; Hünenberger, P. H. Theoretical Investigation of Solvent Effects on Glycosylation Reactions: Stereoselectivity Controlled by Preferential Conformations of the Intermediate Oxacarbenium-Counterion Complex. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2010**, *6* (6), 1783–1797. DOI:10.1021/ct1001347.
- [42] a) Wulff, G.; Gerbard Röhle. Results and Problems of O-Glycoside Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1974**, *13* (3), 157–170. DOI:10.1002/anie.197401571. b) Demchenko, A.; Stauch, T.; Boons, G.-J. Solvent and Other Effects on the Stereoselectivity of Thioglycoside Glycosidations. *Synlett* **1997**, *1997* (7), 818–820. DOI:10.1055/s-1997-5762.
- [43] a) Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y. Synergistic Solvent Effect in 1,2-Cis-Glycoside Formation. *Tetrahedron* **2008**, *64* (1), 92–102. DOI:10.1016/j.tet.2007. 10.087. b) Alpe, M.; Oscarson, S.; Pär Svahnberg. Synthesis of *Cryptococcus Neoformans* Capsular Polysaccharide Structures. Part v: Construction of Glucuronic Acid-Containing

- Thioglycoside Donor Blocks. *Journal of carbohydrate chemistry* **2004**, 23 (6-7), 403–416. DOI:10.1081/car-200040114.
- [44] a) Atsuhito Kuboki; Sekiguchi, T.; Sugai, T.; Ohta, H. A Facile Access to Aryl α -Sialosides: The Combination of a Volatile Amine Base and Acetonitrile in Glycosidation of Sialosyl Chlorides. *Synlett* **1998**, 1998 (5), 479–482. DOI:10.1055/s-1998-1717. b) Jean-René Pougny; Sinaÿ, P. Reaction d'Imidates de Glucopyranosyle Avec l'Acetonitrile. Applications Synthetiques. *Tetrahedron letters* **1976**, 17 (45), 4073–4076. DOI:10.1016/s0040-4039(00)92578-4. c) Braccini, I.; C. Derouet; J. Esnault; C. Herv'e de Penhoat; Mallet, J.-M.; Michon, V.; P. Sinaÿ. Conformational Analysis of Nitrilium Intermediates in Glycosylation Reactions. *Carbohydrate research* **1993**, 246 (1), 23–41. DOI:10.1016/0008-6215(93)84021-w.
- [45] a) Lu, S.-R.; Lai, Y.-H.; Chen, J.-H.; Liu, C.-Y.; Mong, K.-K. T. Dimethylformamide: An Unusual Glycosylation Modulator. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50 (32), 7315–7320. DOI:10.1002/anie.201100076. b) Hu, J.-C.; Ai-Fen Wendy Feng; Chang, B.-Y.; Lin, C.-H.; Kwok-Kong Tony Mong. A Flexible 1,2-Cis α -Glycosylation Strategy Based on in Situ Adduct Transformation. *Organic & biomolecular chemistry* **2017**, 15 (25), 5345–5356. DOI:10.1039/c7ob00839b.
- [46] Li, Y.; Yang, X.; Liu, Y.; Zhu, C.; Yang, Y.; Yu, B. Gold(I)-Catalyzed Glycosylation with Glycosyl *Ortho*-Alkynylbenzoates as Donors: General Scope and Application in the Synthesis of a Cyclic Triterpene Saponin. *Chemistry - A European Journal* **2010**, 16 (6), 1871–1882. DOI:10.1002/chem.200902548.
- [47] a) Wright, K.; Guerreiro, C.; Laurent, I.; Baleux, F.; Mulard, L. A. Preparation of Synthetic Glycoconjugates as Potential Vaccines against Shigella Flexneri Serotype 2a Disease. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2 (10), 1518–1527. DOI:10.1039/b400986j. b) Bélot, F.; Rabuka, D.; Fukuda, M.; Ole Hindsgaul. Chemoenzymatic Synthesis of Sulfated O-Linked Oligosaccharides: Epitopes for MECA-79. *Tetrahedron letters* **2002**, 43 (43), 7743–7747. DOI:10.1016/s0040-4039(02)01795-1.
- [48] a) Hirofumi Dohi; Nishida, Y.; Tanaka, H.; Kobayashi, K. O-Methoxycarbonylphenyl 1-Thio- β -d-Galactopyranoside, a Non-Malodorous Thio Glycosylation Donor for the Synthesis of Globosyl α (1-4)-Linkages. *Synlett* **2001**, 2001 (09), 1446–1448. DOI:10.1055/s-2001-16803. b) Nishizawa, M.; Waka Shimomoto; Momii, F.; Yamada, H. Stereoselective Thermal Glycosylation of 2-Deoxy-2-Acetoamino-3,4,6-Tri-O-Acetyl- α -D-Glucopyranosyl Chloride. *Tetrahedron letters* **1992**, 33 (14), 1907–1908. DOI:10.1016/s0040-4039(00)74174-8. c) Chenault, H. K.; Castro, A.; Chafin, L. F.; Yang, J. The Chemistry of Isopropenyl Glycopyranosides. Transglycosylations and Other Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61 (15), 5024–5031. DOI:10.1021/jo960190p. d) Tuck, O. T.; Sletten, E. T.; Danglad-Flores, J.; Seeberger,

- P. H. Towards a Systematic Understanding of the Influence of Temperature on Glycosylation Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61* (15). DOI:10.1002/anie.202115433.
- [49] Sasaki, M.; Gama, Y.; Masahiko Yasumoto; Yutaka Ishigami. Glycosylation Reaction under High Pressure. *Tetrahedron letters* **1990**, *31* (45), 6549–6552. DOI:10.1016/s0040-4039(00)97114-4.
- [50] a) P. H. Seeberger and H. S. Overkleeft, *Chemical Synthesis of Glycans and Glycoconjugates*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, **2022**. b) Tokatly, A. I.; Vinnitskiy, D. Z.; Ustuzhanina, N. E.; Nifantiev, N. E. Protecting Groups as a Factor of Stereocontrol in Glycosylation Reactions. *Russian journal of bioorganic chemistry* **2021**, *47* (1), 53–70. DOI:10.1134/s1068162021010258. c) Leng, W.-L.; Yao, H.; He, J.-X.; Liu, X.-W. Venturing beyond Donor-Controlled Glycosylation: New Perspectives toward Anomeric Selectivity. *Accounts of Chemical Research* **2018**, *51* (3), 628–639. DOI:10.1021/acs.accounts.7b00449.
- [51] a) Koichi Fukase; Nakai, Y.; Takeshi Kanoh; Kusumoto, S. Mild but Efficient Methods for Stereoselective Glycosylation with Thioglycosides: Activation by [*N*-Phenylselenophthalimide-Mg(ClO₄)₂] and [PhIO-Mg(ClO₄)₂]. *Synlett* **1998**, 1998 (01), 84–86. DOI:10.1055/s-1998-1575. b) Koichi Fukase; Nakai, Y.; Kenji Egusa; Porco, J. A.; Kusumoto, S. A Novel Oxidatively Removable Linker and Its Application to α -Selective Solid-Phase Oligosaccharide Synthesis on a Macroporous Polystyrene Support. *Synlett* **1999**, 1999 (7), 1074–1078. DOI:10.1055/s-1999-2779. c) Houdier, S.; Vottero, P. J. A. Synthesis of Benzylated Cycloisomaltotetraose. *Carbohydrate Research* **1993**, *248*, 377–384. DOI:10.1016/0008-6215(93)84145-v. d) Fei, C. P.; Chan, T. H. Stereoselective Synthesis of α -D-Glucopyranosides via 6-Silyl- α -D-Glucopyranosyl Bromides. *Tetrahedron letters* **1987**, *28* (8), 849–852. DOI:10.1016/s0040-4039(01)81005-4.
- [52] a) Van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Van Aelst, S. F. Substituent Effects on Carbohydrate Coupling Reactions Promoted by Insoluble Silver Salts. *Tetrahedron* **1984**, *40* (20), 4097–4107. DOI:10.1016/0040-4020(84)85091-7. b) Hansen, T.; Elferink, H.; van Hengst, J. M. A.; Houthuijs, K. J.; Remmerswaal, W. A.; Kromm, A.; Berden, G.; van der Vorm, S.; Rijs, A. M.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; Rutjes, F. P. J. T.; van der Marel, G. A.; Martens, J.; Oomens, J.; Codée, J. D. C.; Boltje, T. J. Characterization of Glycosyl Dioxolenium Ions and Their Role in Glycosylation Reactions. *Nature Communications* **2020**, *11* (1), 2664. DOI:10.1038/s41467-020-16362-x. c) Cheng, Y.-P.; Chen, H.-T.; Lin, C.-C. A Convenient and Highly Stereoselective Approach for α -Galactosylation Performed by Galactopyranosyl Dibenzyl Phosphite with Remote Participating Groups. *Tetrahedron letters* **2002**, *43* (43), 7721–7723.

- DOI:10.1016/s0040-4039(02)01849-x. d) Teruaki Mukaiyama; Suenaga, M.; Chiba, H.; Jona, H. Highly α -Selective Glycosylation with Glycopyranosyl Fluorides Having Diethylthiocarbamoyl Group. *Chemistry letters* **2002**, 31 (1), 56–57. DOI:10.1246/cl.2002.56.
- [53] Tipson, R. S. A Note on the Action of Silver Salts of Organic Acids on Bromoacetyl Sugars. A New Form of Tetraacetyl L-Rhamnose. *Journal of Biological Chemistry* **1939**, 130 (1), 55–59. DOI:10.1016/s0021-9258(18)73556-4.
- [54] Isbell, H. S. Chemistry of the Carbohydrates and Glycosides. **1940**, 9 (1), 65–92. DOI:10.1146/annurev.bi.09.070140.000433.
- [55] Paulsen, H.; Herold, C. Carboxoniumverbindungen in Der Kohlenhydratchemie, X. Untersuchungen Zur Acetoxonium-Umlagerung von D-Glucose Zu D-Idose. *Chemische Berichte* **1970**, 103 (8), 2450–2462. DOI:10.1002/cber.19701030817.
- [56] Crich, D.; Dai, Z.; Gastaldi, S. On the Role of Neighboring Group Participation and Ortho Esters in β -Xylosylation: ^{13}C NMR Observation of a Bridging 2-Phenyl-1,3-Dioxalenium Ion. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64 (14), 5224–5229. DOI:10.1021/jo990424f.
- [57] Mucha, E.; Mateusz Marianski; Xu, F.-F.; Thomas, D. A.; Meijer, G.; Gert von Helden; Seeberger, P. H.; Pagel, K. Unravelling the Structure of Glycosyl Cations via Cold-Ion Infrared Spectroscopy. *Nature communications* **2018**, 9 (1). DOI:10.1038/s41467-018-06764-3.
- [58] Greis, K.; Lechnitz, S.; Kirschbaum, C.; Chang, C.-W.; Lin, M.-H.; Meijer, G.; Gert von Helden; Seeberger, P. H.; Pagel, K. The Influence of the Electron Density in Acyl Protecting Groups on the Selectivity of Galactose Formation. *Journal of the American Chemical Society* **2022**, 144 (44), 20258–20266. DOI:10.1021/jacs.2c05859.
- [59] Yu, H.; Williams, D. L.; Ensley, H. E. 4-Acetoxy-2,2-Dimethylbutanoate: A Useful Carbohydrate Protecting Group for the Selective Formation of β -(1 \rightarrow 3)-d-Glucans. *Tetrahedron letters* **2005**, 46 (19), 3417–3421. DOI:10.1016/j.tetlet.2005.03.099.
- [60] Liu, H.; Hansen, T.; Zhou, S.-Y.; Wen, G.-E.; Liu, X.-X.; Zhang, Q.-J.; Jeroen D. C. Codée; Schmidt, R. R.; Sun, J.-S. Dual-Participation Protecting Group Solves the Anomeric Stereocontrol Problems in Glycosylation Reactions. *Organic letters* **2019**, 21 (21), 8713–8717. DOI:10.1021/acs.orglett.9b03321.
- [61] Smoot, J. T.; Pornsuriyasak, P.; Demchenko, A. V. Development of an Arming Participating Group for Stereoselective Glycosylation and Chemoselective Oligosaccharide Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44 (43), 7123–7126. DOI:10.1002/anie.200502694.

- [62] a) Buda, S.; Patrycja Gołębiowska; Mlynarski, J. Application of the 2-Nitrobenzyl Group in Glycosylation Reactions: A Valuable Example of an Arming Participating Group. *European journal of organic chemistry* **2013**, 2013 (19), 3988–3991. DOI:10.1002/ejoc.201300123. b) Le Mai Hoang, K.; Liu, X.-W. The Intriguing Dual-Directing Effect of 2-Cyanobenzyl Ether for a Highly Stereospecific Glycosylation Reaction. *Nature Communications* **2014**, 5 (1). DOI:10.1038/ncomms6051. c) Karak, M.; Joh, Y.; Suenaga, M.; Oishi, T.; Torikai, K. 1,2-*Trans* Glycosylation via Neighboring Group Participation of 2-*O*-Alkoxyethyl Groups: Application to One-Pot Oligosaccharide Synthesis. *Organic Letters* **2019**, 21 (4), 1221–1225. DOI:10.1021/acs.orglett.9b00220.
- [63] a) Komarova, B. S.; Tsvetkov, Y. E.; Nifantiev, N. E. Design of α -Selective Glycopyranosyl Donors Relying on Remote Anchimeric Assistance. **2016**, 16 (1), 488–506. DOI:10.1002/tcr.201500245. b) Khatuntseva, E. A.; Ustuzhanina, N. E.; Zatonskii, G. V.; Shashkov, A. S.; Usov, A. I.; Nifant'ev, N. E. Synthesis, NMR and Conformational Studies of Fucoidan Fragments 1:¹Desulfated 2,3- and 3,4-Branched Trisaccharide Fragments and Constituting Disaccharides. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2000**, 19 (9), 1151–1173. DOI:10.1080/07328300008544140. c) Gerbst, A. G.; Ustuzhanina, N. E.; Grachev, A. A.; Khatuntseva, E. A.; Tsvetkov, D. E.; Shashkov, A. S.; Usov, A. I.; Preobrazhenskaya, M. E.; Ushakova, N. A.; Nifantiev, N. E. Synthesis, NMR and Conformational Studies of Fucoidan Fragments. V.[1] Linear 4,4',4''-Tri-*O*-Sulfated and Parent Non-Sulfated (1→3)-Fucotrioside Fragments. *Journal of carbohydrate chemistry* **2003**, 22 (2), 109–122. DOI:10.1081/car-120020481. d) Vinnitskiy, D. Z.; Krylov, V. B.; Ustyuzhanina, N. E.; Dmitrenok, A. S.; Nifantiev, N. E. The Synthesis of Heterosaccharides Related to the Fucoidan from Chordaria Flagelliformis Bearing an α -L-Fucofuranosyl Unit. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, 14 (2), 598–611. DOI:10.1039/C5OB02040A.
- [64] Mateusz Marianski; Mucha, E.; Greis, K.; Moon, S.; Pardo, A.; Kirschbaum, C.; Thomas, D. A.; Meijer, G.; Gert von Helden; Gilmore, K.; Seeberger, P. H.; Pagel, K. Remote Participation during Glycosylation Reactions of Galactose Building Blocks: Direct Evidence from Cryogenic Vibrational Spectroscopy. *Angewandte Chemie* **2020**, 59 (15), 6166–6171. DOI:10.1002/anie.201916245.
- [65] Kamat, M. N.; Demchenko, A. V. Revisiting the Armed–Disarmed Concept Rationale: S-Benzoxazolyl Glycosides in Chemoselective Oligosaccharide Synthesis. *Organic letters* **2005**, 7 (15), 3215–3218. DOI:10.1021/ol050969y.
- [66] a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. Armed and Disarmed N-Pentenyl Glycosides in Saccharide Couplings Leading to Oligosaccharides. 1988, 110 (16), 5583–5584. DOI:10.1021/ja00224a060. b) Fraser-

- Reid, B.; Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; Uko Udodong. Direct Elaboration of Pent-4-Enyl Glycosides into Disaccharides. *Journal of the Chemical Society. Chemical communications* **1988**, No. 12, 823–823. DOI:10.1039/c39880000823. c) Paulsen, H. Advances in Selective Chemical Syntheses of Complex Oligosaccharides. *Angewandte Chemie* **1982**, 21 (3), 155–173. DOI:10.1002/anie.198201553. d) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U. E.; Håkan Ottosson. Armed/Disarmed Effects in Glycosyl Donors: Rationalization and Sidetracking. *Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55 (25), 6068–6070. DOI:10.1021/jo00312a004.
- [67] a) Yang, B., Yoshida, K., and Huang, X., in *Glycochemical Synthesis*, Hung, S.-C. and Zulueta, M.M.L., Eds., Hoboken, New Jersey: Wiley, **2016**, pp. 155–188. DOI:10.1002/9781119006435.ch6 b) Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. Programmable One-Pot Oligosaccharide Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121 (4), 734–753. DOI:10.1021/ja982232s. c) Raghavan, S.; Kahne, D. A One Step Synthesis of the Ciciamycin Trisaccharide. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115 (4), 1580–1581. DOI:10.1021/ja00057a056.
- [68] a) Pedersen, C. M.; Marinescu, L. G.; Bols, M. Conformationally Armed Glycosyl Donors: Reactivity Quantification, New Donors and One Pot Reactions. *Chemical Communications* **2008**, No. 21, 2465. DOI:10.1039/b801305e. b) Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Bols, M. A Free-Energy Relationship between the Rate of Acidic Hydrolysis of Glycosides and the PKa of Isofagomines. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40 (18), 3447–3449. DOI:10.1002/1521-3773(20010917)40:18%3C3447::aid-anie3447%3E3.0.co;2-8. c) Mads Heuckendorff; Pedersen, C. M.; Mikael Bols. Quantifying Electronic Effects of Common Carbohydrate Protecting Groups in a Piperidine Model System. *Chemistry-A European Journal* **2010**, 16 (47), 13982–13994. DOI:10.1002/chem.201002313. d) Henrik Jeldtoft Jensen; Pedersen, C.; Mikael Bols. Going to Extremes: “Super” Armed Glycosyl Donors in Glycosylation Chemistry. *Chemistry-A European Journal* **2007**. DOI:10.1002/chem.200700947. e) Hans Jørgen Jensen; Lars Ulrik Nordstrøm; Mikael Bols. The Disarming Effect of the 4,6-Acetal Group on Glycoside Reactivity: Torsional or Electronic? *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (30), 9205–9213. DOI:10.1021/ja047578j.
- [69] a) Imamura, A.; Ando, H.; Satomi Korogi; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Ishida, H.; Kiso, M. Di-Tert-Butylsilylene (DTBS) Group-Directed α -Selective Galactosylation Unaffected by C-2 Participating Functionalities. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44 (35), 6725–6728. DOI:10.1016/s0040-4039(03)01647-2. b) Imamura, A.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. Di-Tert-Butylsilylene-Directed α -Selective Synthesis of 4-Methylumbelliferyl T-Antigen. *Organic letters* **2005**, 7 (20), 4415–4418. DOI:10.1021/ol051592z.

- [70] a) van der Vorm, S.; Hansen, T.; van Hengst, J. M. A.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Acceptor Reactivity in Glycosylation Reactions. *Chemical Society Reviews* **2019**, *48* (17), 4688–4706. DOI:10.1039/c8cs00369f. b) van Hengst, J.; Hellemons, R.; Remmerswaal, W. A.; van de Vrande, K.; Hansen, T.; van der Vorm, S.; Overkleeft, H. S.; van der marel, G.; Codee, J. D. Mapping the Effect of Configuration and Protecting Group Pattern on Glycosyl Acceptor Reactivity. *Chemical Science* **2023**. DOI:10.1039/d2sc06139b.
- [71] a) Stefan; Jacob; Bakker, N.; Overkleeft, H. S.; Der, V.; Jeroen D. C. Codée. Mapping the Relationship between Glycosyl Acceptor Reactivity and Glycosylation Stereoselectivity. *Angewandte Chemie* **2018**, *130* (27), 8372–8376. DOI:10.1002/ange.201802899. b) Lee, J.-C.; Greenberg, W. A.; Wong, C.-H. Programmable Reactivity-Based One-Pot Oligosaccharide Synthesis. *Nature Protocols* **2006**, *1* (6), 3143–3152. DOI:10.1038/nprot.2006.489. c) Chang, C.; Lin, M.; Chan, C.; Su, K.; Wu, C.; Lo, W.; Lam, S.; Cheng, Y.; Liao, P.; Wong, C.; Wang, C. Automated Quantification of Hydroxyl Reactivities: Prediction of Glycosylation Reactions. *Angewandte Chemie* **2021**, *60* (22), 12413–12423. DOI:10.1002/anie.202013909.
- [72] a) Behera, A.; Rai, D.; Kulkarni, S. S. Total Syntheses of Conjugation-Ready Trisaccharide Repeating Units of *Pseudomonas Aeruginosa* O11 and *Staphylococcus Aureus* Type 5 Capsular Polysaccharide for Vaccine Development. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *142* (1), 456–467. DOI:10.1021/jacs.9b11309. b) Crich, D.; Vinod, A. U. Oxazolidinone Protection of *N*-Acetylglucosamine Confers High Reactivity on the 4-Hydroxy Group in Glycosylation. *Organic Letters* **2003**, *5* (8), 1297–1300. DOI:10.1021/ol0342305. c) Tyrikos-Ergas, T.; Bordoni, V.; Giulio Fittolani; Chaube, M. A.; Grafmüller, A.; Seeberger, P. H.; Delbianco, M. Systematic Structural Characterization of Chitooligosaccharides Enabled by Automated Glycan Assembly. *Chemistry* **2021**, *27* (7), 2321–2325. DOI:10.1002/chem.202005228.
- [73] a) Jensen, K. J. O-Glycosylations under Neutral or Basic Conditions. *Perkin Transactions* **2002**, *20*, 2219–2233. DOI:10.1039/b110071h. b) Gervay, J.; Hadd, M. J. Anionic Additions to Glycosyl Iodides: Highly Stereoselective Syntheses of β C-, *N*-, and O-Glycosides¹. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (20), 6961–6967. DOI:10.1021/jo970922t. c) Issa, J. P.; Bennett, C. S. A Reagent-Controlled S_N2-Glycosylation for the Direct Synthesis of β -Linked 2-Deoxy-Sugars. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (15), 5740–5744. DOI:10.1021/ja500410c.
- [74] a) Fischer, E. Ueber Die Glucoside Der Alkohole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1893**, *26* (3), 2400–2412. DOI:10.1002/cber.18930260327. b) Fischer, E.; Beensch, L. Ueber Einige Synthetische Glucoside. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1894**, *27* (2), 2478–2486. DOI:10.1002/cber.189402702248. c) Fischer,

- E. Ueber Die Verbindungen Der Zucker Mit Den Alkoholen Und Ketonen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1895**, 28 (1), 1145–1167. DOI:10.1002/cber.189502801248. d) Helferich, B.; Ernst Schmitz-Hillebrecht. Eine Neue Methode Zur Synthese von Glykosiden Der Phenole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Abteilung B, Abhandlungen* **1933**, 66 (3), 378–383. DOI:10.1002/cber.19330660313.
- [75] a) Levene, P. A.; Stiller, E. T. The Synthesis of Ribose-5-Phosphoric Acid. *Journal of Biological Chemistry* **1934**, 104 (2), 299–306. DOI:10.1016/s0021-9258(18)75766-9. b) Philip A.J. Gorin; Perlin, A. S. CONFIGURATION of GLYCOSIDIC LINKAGES in OLIGOSACCHARIDES: IX. SYNTHESIS of α - and β -D-MANNOPYRANOSYL DISACCHARIDES. **1961**, 39 (12), 2474–2485. DOI:10.1139/v61-327.
- [76] Marlow, A. L.; Kiessling, L. L. Improved Chemical Synthesis of UDP-Galactofuranose. *Organic Letters* **2001**, 3 (16), 2517–2519. DOI:10.1021/ol016170d.
- [77] Izumi, M.; Fukase, K.; Kusumoto, S. TMSCl as a Mild and Effective Source of Acidic Catalysis in Fischer Glycosidation and Use of Propargyl Glycoside for Anomeric Protection. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2002**, 66 (1), 211–214. DOI:10.1271/bbb.66.211.
- [78] a) Koenigs, W.; Knorr, E. Ueber Einige Derivate Des Traubenzuckers Und Der Galactose. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, 34 (1), 957–981. DOI:10.1002/cber.190103401162. b) Fischer, E.; E. Frankland Armstrong. Ueber Die Isomeren Acetohalogen-Derivate Des Traubenzuckers Und Die Synthese Der Glucoside¹. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1901**, 34 (2), 2885–2900. DOI:10.1002/cber.190103402251.
- [79] Helferich, B.; Joachim Zirner. Zur Synthese von Tetraacetyl-Hexosen Mit Freiem 2-Hydroxyl. Synthese Einiger Disaccharide. *Chemische Berichte* **1962**, 95 (11), 2604–2611. DOI:10.1002/cber.19620951103.
- [80] Conrow Rb; Bernstein, S. Steroid Conjugates. VI. Improved Koenigs--Knorr Synthesis of Aryl Glucuronides Using Cadmium Carbonate, a New and Effective Catalyst. *Journal of Organic Chemistry* **1971**, 36 (7), 863–870. DOI:10.1021/jo00806a001.
- [81] Lemieux, R. U.; Takeda, T.; Chung, B. Y. Synthesis of 2-Amino-2-Deoxy- β -D-Glucopyranosides. *ACS symposium series* **1977**, 90–115. DOI:10.1021/bk-1977-0039.ch006.
- [82] Teruaki Mukaiyama; Murai, Y.; Shoda, S. AN EFFICIENT METHOD for GLUCOSYLATION of HYDROXY COMPOUNDS USING GLUCOPYRANOSYL FLUORIDE. *Chemistry letters* **1981**, 10 (3), 431–432. DOI:10.1246/cl.1981.431.

- [83] Nicolaou, K. C.; Chucholowski, A.; Dolle, R. E.; Randall, J. L. Reactions of Glycosyl Fluorides. Synthesis of O-, S-, and N-Glycosides. *Journal of the Chemical Society. Chemical communications* **1984**, No. 17, 1155–1155. DOI:10.1039/c39840001155.
- [84] Kunz, H.; Sager, W. Stereoselective Glycosylation of Alcohols and Silyl Ethers Using Glycosyl Fluorides and Boron Trifluoride Etherate. *Helvetica Chimica Acta* **1985**, *68* (1), 283–287. DOI:10.1002/hlca.19850680134.
- [85] a) Matsumoto, T.; Hideki Maeta; Suzuki, K.; late Gen-ichi Tsuchihashi. New Glycosidation Reaction 1. *Tetrahedron letters* **1988**, *29* (29), 3567–3570. DOI:10.1016/0040-4039(88)85294-8. b) Suzuki, K.; Hideki Maeta; Matsumoto, T.; late Gen-ichi Tsuchihashi. New Glycosidation Reaction 2. Preparation of 1-Fluoro-d-Desosamine Derivative and Its Efficient Glycosidation by the Use of Cp₂HfCl₂-AgClO₄ as the Activator. *Tetrahedron letters* **1988**, *29* (29), 3571–3574. DOI:10.1016/0040-4039(88)85295-x.
- [86] Helferich, B.; Gootz, R. Über Einige Neue 1-Acyl-Derivate Der Glucose. Synthese Des α -Benzyl-Glucosids. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Abteilung B, Abhandlungen* **1929**, *62* (10), 2788–2792. DOI:10.1002/cber.19290621021.
- [87] a) Lam, S. N.; Gervay-Hague, J. Solution- and Solid-Phase Oligosaccharide Synthesis Using Glucosyl Iodides: A Comparative Study. *Carbohydrate Research* **2002**, *337* (21-23), 1953–1965. DOI:10.1016/s0008-6215(02)00227-6. b) Hadd, M. J.; Gervay, J. Glycosyl Iodides Are Highly Efficient Donors under Neutral Conditions. *Carbohydrate research* **1999**, *320* (1-2), 61–69. DOI:10.1016/s0008-6215(99)00146-9.
- [88] a) Imlirenla Pongener; Nikitin, K.; McGarrigle, E. M. Synthesis of Glycosyl Chlorides Using Catalytic Appel Conditions. *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17* (32), 7531–7535. DOI:10.1039/c9ob01544b. b) Thiem, J.; Meyer, B. Synthesen Mit Iod- Und Bromtrimethylsilan in Der Saccharidchemie. *Chemische Berichte* **1980**, *113* (9), 3075–3085. DOI:10.1002/cber.19801130922.
- [89] Rosenbrook, W.; Riley, D. A.; Lartey, P. A. A New Method for the Synthesis of Glycosyl Fluorides. *Tetrahedron letters* **1985**, *26* (1), 3–4. DOI:10.1016/s0040-4039(00)98450-8.
- [90] a) Van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Van Aelst, S. F. Substituent Effects on Carbohydrate Coupling Reactions Promoted by Insoluble Silver Salts. *Tetrahedron* **1984**, *40* (20), 4097–4107. DOI:10.1016/0040-4020(84)85091-7. b) Pongener, I.; Pepe, D. A.; Ruddy, J. J.; McGarrigle, E. M. Stereoselective β -Mannosylations and β -Rhamnosylations from Glycosyl Hemiacetals Mediated by Lithium Iodide. *Chemical Science* **2021**, *12* (29), 10070–10075. DOI:10.1039/d1sc01300a.
- [91] a) Isbell, H. S.; Frush, H. L. Mechanisms for the Formation of Acetylglycosides and Orthoesters from Acetylglycosyl Halides. *Journal of research of the National Bureau of*

- Standards* **1949**, 43 (2), 161–161. DOI:10.6028/jres.043.019. b) Wulff, G.; Röhle, G. Untersuchungen Zur Glykosidsynthese, VI. Kinetische Untersuchungen Zum Mechanismus Der Koenigs-Knorr-Reaktion. *Chemische Berichte* **1972**, 105 (4), 1122–1132. DOI:10.1002/cber.19721050405. c) Wallace, J. E.; Schroeder, L. R. Koenigs–Knorr Reactions. Part II. A Mechanistic Study of Mercury(II) Cyanide-Promoted Reactions of 2,3,4,6-Tetra-O-Methyl- α -D-Glucopyranosyl Bromide with Cyclohexanol in Benzene–Nitromethane. *Journal of the Chemical Society. Perkin transactions II* **1976**, No. 14, 1632–1636. DOI:10.1039/p29760001632. d) Bowden, T.; Garegg, P. J.; Jean-Luc Maloisel; Konradsson, P. A Mechanistic Study: Nucleophile Dependence in Glucosylations with Glucosyl Bromides. *Israel journal of chemistry/Israel Journal of Chemistry* **2000**, 40 (3-4), 271–277. DOI:10.1560/p2j6-2mn2-0whq-r3bf.
- [92] Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. Halide Ion Catalyzed Glycosidation Reactions. Syntheses of α -Linked Disaccharides. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97 (14), 4056–4062. DOI:10.1021/ja00847a032.
- [93] Igarashi, K. The Koenigs-Knorr Reaction. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* **1977**, 243–283. DOI:10.1016/s0065-2318(08)60326-1.
- [94] Shimada, N.; Sugimoto, T.; Noguchi, M.; Ohira, C.; Yutaro Kuwashima; Takahashi, N.; Sato, N.; Makino, K. Boronic Acid-Catalyzed Regioselective Koenigs–Knorr-Type Glycosylation. *Journal of Organic Chemistry* **2021**, 86 (8), 5973–5982. DOI:10.1021/acs.joc.1c00130.
- [95] Singh, Y.; Demchenko, A. V. Koenigs–Knorr Glycosylation Reaction Catalyzed by Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate. *Chemistry – A European Journal* **2018**, 25 (6), 1461–1465. DOI:10.1002/chem.201805527.
- [96] Josien-Lefebvre, D.; Le Drian, C. Total Synthesis of (–)-Lithospermoside. *Helvetica chimica acta* **2003**, 86 (3), 661–672. DOI:10.1002/hlca.200390065.
- [97] Alois Fürstner; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. Ring-Closing Alkyne Metathesis. Application to the Total Synthesis of Sophorolipid Lactone. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65 (25), 8758–8762. DOI:10.1021/jo0012952.
- [98] Ren, F.; Hogan, P. C.; Anderson, A. J.; Myers, A. G. Kedarcidin Chromophore: Synthesis of Its Proposed Structure and Evidence for a Stereochemical Revision. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (17), 5381–5383. DOI:10.1021/ja071205b.
- [99] a) Joseph, A. A.; Pardo-Vargas, A.; Seeberger, P. H. Total Synthesis of Polysaccharides by Automated Glycan Assembly. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, 142 (19), 8561–8564. DOI:10.1021/jacs.0c00751. b) Wang, L.; Overkleeft, H. S.; van; Jeroen D. C. Codée. Reagent Controlled Stereoselective Synthesis of α -Glucans. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, 140 (13),

- 4632–4638. DOI:10.1021/jacs.8b00669. c) Mancuso, E.; Romanò, C.; Nino Trattinig; Gritsch, P.; Kosma, P.; Clausen, M. H. Rhamnogalacturonan II: Chemical Synthesis of a Substructure Including α -2,3-Linked Kdo**. *Chemistry* **2021**, 27 (24), 7099–7102. DOI:10.1002/chem.202100837.
- [100] Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviyasar, N. A Potentially Versatile Synthesis of Glycosides. *Carbohydrate Research* **1973**, 27 (1), 55–61. DOI:10.1016/s0008-6215(00)82424-6.
- [101] Lönn, H. Glycosylation Using a Thioglycoside and Methyl Trifluoro-Methanesulfonate. A New and Efficient Method for CIS and Trans Glycoside Formation. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1987**, 6 (2), 301–306. DOI:10.1080/07328308708058879.
- [102] Fügedi, P.; Garegg, P. J. A Novel Promoter for the Efficient Construction of 1,2-Trans Linkages in Glycoside Synthesis, Using Thioglycosides as Glycosyl Donors. *Carbohydrate research* **1986**, 149 (1), C9–C12. DOI:10.1016/s0008-6215(00)90385-9.
- [103] Veeneman, G. H.; Steven; Jacques; van Boom J.H. Iodonium Ion Promoted Reactions at the Anomeric Centre. II an Efficient Thioglycoside Mediated Approach toward the Formation of 1,2-Trans Linked Glycosides and Glycosidic Esters. **1990**, 31 (9), 1331–1334. DOI:10.1016/s0040-4039(00)88799-7.
- [104] David Crich and; Smith, M. A. 1-Benzenesulfinyl Piperidine/Trifluoromethanesulfonic Anhydride: A Potent Combination of Shelf-Stable Reagents for the Low-Temperature Conversion of Thioglycosides to Glycosyl Triflates and for the Formation of Diverse Glycosidic Linkages. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123 (37), 9015–9020. DOI:10.1021/ja0111481.
- [105] Ito, Y.; Ogawa, T. Benzeneselenenyl Triflate as a Promoter of Thioglycosides : A New Method for O-Glycosylation Using Thioglycosides. *Tetrahedron letters* **1988**, 29 (9), 1061–1064. DOI:10.1016/0040-4039(88)85335-8.
- [106] K.P. Ravindranathan Kartha; Mahmoud Aloui; Field, R. A. Iodine: A Versatile Reagent in Carbohydrate Chemistry II. Efficient Chemospecific Activation of Thiomethylglycosides. *Tetrahedron letters* **1996**, 37 (29), 5175–5178. DOI:10.1016/0040-4039(96)01029-5.
- [107] Ercegovic, T.; Meijer, A.; Magnusson, G.; Ellervik, U. Iodine Monochloride/Silver Trifluoromethanesulfonate (ICl/AgOTf) as a Convenient Promoter System for O-Glycoside Synthesis. *Organic Letters* **2001**, 3 (6), 913–915. DOI:10.1021/ol015547c.
- [108] Garegg, P. J. Thioglycosides as Glycosyl Donors in Oligosaccharide Synthesis. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* **1997**, 179–205. DOI:10.1016/s0065-2318(08)60091-8.

- [109] a) Escopy, S.; Singh, Y.; Demchenko, A. V. Triflic Acid-Mediated Synthesis of Thioglycosides. *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17* (36), 8379–8383. DOI:10.1039/c9ob01610d. b) Verma, N.; Cloutier, M.; Gauthier, C. Thioglycoside-Based Glycosylations in Oligosaccharide Synthesis. *Elsevier eBooks* **2024**, 95–138. DOI:10.1016/b978-0-323-91729-2.00005-7.
- [110] a) Hasegawa, J.; Hamada, M.; Miyamoto, T.; Kiyoharu Nishide; Tetsuya Kajimoto; Jun-ichi Uenishi; Manabu Node. The Application of Phenylmethanethiol and Benzenethiol Derivatives as Odorless Organosulfur Reagents in the Synthesis of Thiosugars and Thioglycosides. *Carbohydrate research* **2005**, *340* (15), 2360–2368. DOI:10.1016/j.carres.2005.07.011. b) Agnihotri, G.; Tiwari, P.; Misra, A. K. One-Pot Synthesis of Per-O-Acetylated Thioglycosides from Unprotected Reducing Sugars. *Carbohydrate Research* **2005**, *340* (7), 1393–1396. DOI:10.1016/j.carres.2005.02.027.
- [111] Zhu, X.; Schmidt, R. R. New Principles for Glycoside-Bond Formation. *Angewandte Chemie International Edition in English* **2009**, *48* (11), 1900–1934. DOI:10.1002/anie.200802036.
- [112] a) Chen, M.-Y.; Laxmikant Narhari Patkar; Lin, C.-C. Selective Oxidation of Glycosyl Sulfides to Sulfoxides Using Magnesium Monoperoxyphthalate and Microwave Irradiation. *Journal of organic chemistry* **2004**, *69* (8), 2884–2887. DOI:10.1021/jo035698o. b) Crich, D.; Mataka, J.; Sun, S.; Wink, D. J.; Lam, K.-C. ; Rheingold, A. L. Stereoselective Sulfoxidation of α -Mannopyranosyl Thioglycosides: The Exo-Anomeric Effect in Action. *Chemical Communications* **1998**, No. 24, 2763–2764. DOI:10.1039/a804126a. c) Chen, M.-Y.; Laxmikant Narhari Patkar; Chen, H.-T.; Lin, C.-C. An Efficient and Selective Method for Preparing Glycosyl Sulfoxides by Oxidizing Glycosyl Sulfides with OXONE or T-BuOOH on SiO₂. *Carbohydrate research* **2003**, *338* (12), 1327–1332. DOI:10.1016/s0008-6215(03)00164-2.
- [113] a) Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Van Engen, D. Glycosylation of Unreactive Substrates. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111* (17), 6881–6882. DOI:10.1021/ja00199a081. b) Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Kahne, D. Sulfenate Intermediates in the Sulfoxide Glycosylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (24), 5961–5969. DOI:10.1021/ja980827h. c) Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Kahne, D. Sulfenate Intermediates in the Sulfoxide Glycosylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (24), 5961–5969. DOI:10.1021/ja980827h.
- [114] a) Fascione, M. A.; Brabham, R.; W. Bruce Turnbull. Mechanistic Investigations into the Application of Sulfoxides in Carbohydrate Synthesis. *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22* (12), 3916–3928. DOI:10.1002/chem.201503504. b) Chen, W.; Wu, P.; Zeng,

- J.; Fang, J.; Liao, Z.; Cai, L.; Wang, H.; Meng, L.; Wan, Q. Exploring the Far Side of Glycosyl Sulfoxide Activation Process. *Chinese journal of chemistry* **2022**, 41 (4), 383–391. DOI:10.1002/cjoc.202200706.
- [115] Liang, X.-Y.; Bin, H.-C.; Yang, J.-S. Tuning Effect of Silyl Protecting Groups on the Glycosylation Reactivity of Arabinofuranosyl Thioglycosides. *Organic letters* **2013**, 15 (11), 2834–2837. DOI:10.1021/ol401166x.
- [116] a) Raghavan, S.; Kahne, D. A One Step Synthesis of the Ciclamycin Trisaccharide. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115 (4), 1580–1581. DOI:10.1021/ja00057a056. b) Gildersleeve, J.; Smith, A.; Sakurai, K.; Raghavan, S.; Kahne, D. Scavenging Byproducts in the Sulfoxide Glycosylation Reaction: Application to the Synthesis of Ciclamycin 0. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121 (26), 6176–6182. DOI:10.1021/ja990690a.
- [117] a) Cai, L.; Meng, L.; Zeng, J.; Wan, Q. Sequential Activation of Thioglycosides Enables One-Pot Glycosylation. *Organic chemistry frontiers* **2021**, 8 (12), 3150–3165. DOI:10.1039/d0qo01414a. b) Osamu Kanie; Ito, Y.; Ogawa, T. Orthogonal Glycosylation Strategy in Oligosaccharide Synthesis. **1994**, 116 (26), 12073–12074. DOI: 10.1021/ja00105a066. c) Ye, X.-S.; Wong, C.-H. Anomeric Reactivity-Based One-Pot Oligosaccharide Synthesis: A Rapid Route to Oligosaccharide Libraries. *Journal of organic chemistry* **2000**, 65 (8), 2410–2431. DOI:10.1021/jo991558w.
- [118] An-Hsiang Adam Chu; Andrei Minciunescu; Montanari, V.; Kumar, K.; Bennett, C. S. An Air- and Water-Stable Iodonium Salt Promoter for Facile Thioglycoside Activation. *Organic letters* **2014**, 16 (6), 1780–1782. DOI:10.1021/ol5004059.
- [119] a) Miller, G. J.; Hansen, S. U.; Marek Baráth; Johannessen, C.; Blanch, E. W.; Jayson, G. C.; Gardiner, J. M. Synthesis of a Heparin-Related GlcN–IdoA Sulfation-Site Variable Disaccharide Library and Analysis by Raman and ROA Spectroscopy. *Carbohydrate research* **2014**, 400, 44–53. DOI:10.1016/j.carres.2014.06.026. b) Miller, G. J.; Broberg, K. R.; Rudd, C.; Helliwell, M. R.; Jayson, G. C.; Gardiner, J. M. A Latent Reactive Handle for Functionalising Heparin-like and LMWH Deca- and Dodecasaccharides. *Organic & biomolecular chemistry* **2015**, 13 (46), 11208–11219. DOI:10.1039/c5ob01706h. c) Hansen, S. U.; Miller, G. J.; Cliff, M. J.; Jayson, G. C.; Gardiner, J. M. Making the Longest Sugars: A Chemical Synthesis of Heparin-Related [4]N Oligosaccharides from 16-Mer to 40-Mer. *Chemical Science* **2015**, 6 (11), 6158–6164. DOI:10.1039/C5SC02091C.
- [120] a) Guazzelli, L.; Crawford, C. J.; Ulc, R.; Bowen, A.; McCabe, O.; Jedlicka, A. J.; Wear, M. P.; Casadevall, A.; Oscarson, S. A Synthetic Glycan Array Containing *Cryptococcus Neoformans* Glucuronoxylomannan Capsular Polysaccharide Fragments Allows the Mapping of Protective Epitopes. *Chemical science* **2020**, 11 (34), 9209–9217.

- DOI:10.1039/d0sc01249a. b) Zhu, Y.; Delbianco, M.; Seeberger, P. H. Automated Assembly of Starch and Glycogen Polysaccharides. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143* (26), 9758–9768. DOI:10.1021/jacs.1c02188. c) Ito, Y.; Kanie, O.; Ogawa, T. Orthogonal Glycosylation Strategy for Rapid Assembly of Oligosaccharides on a Polymer Support. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, *35* (21), 2510–2512. DOI:10.1002/anie.199625101.
- [121] a) Jean-René Pougny; Sinaÿ, P. Reaction d'Imidates de Glucopyranosyle Avec l'Acetonitrile. Applications Synthetiques. *Tetrahedron letters* **1976**, *17* (45), 4073–4076. DOI:10.1016/s0040-4039(00)92578-4. b) Sinaÿ, P. Recent Advances in Glycosylation Reactions. *Pure and Applied Chemistry* **1978**, *50* (11-12), 1437–1452. DOI:10.1351/pac197850111437. c) Jean René Pougny; Jean Claude Jacquinet; M. A. M. Nassr; Duchet, D.; M.-L. Milat; Sinaÿ, P. A Novel Synthesis of 1,2-Cis-Disaccharides. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99* (20), 6762–6763. DOI:10.1021/ja00462a052.
- [122] a) Schmidt, R. R.; Michel, J. Einfache Synthese von α -Und β -O-Glykosylimidaten; Herstellung von Glykosiden Und Disacchariden. *Angewandte Chemie* **1980**, *92* (9), 763–764. DOI:10.1002/ange.19800920933. b) Schmidt, R. R.; Kinzy, W. Anomeric-Oxygen Activation for Glycoside Synthesis: The Trichloroacetimidate Method. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **1994**, 21–123. DOI:10.1016/s0065-2318(08)60150-x. c) Schmidt, R. R. New Methods for the Synthesis of Glycosides and Oligosaccharides? Are There Alternatives to the Koenigs-Knorr Method? [New Synthetic Methods (56)]. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, *25* (3), 212–235. DOI:10.1002/anie.198602121.
- [123] a) Yu, B.; Tao, H. Glycosyl Trifluoroacetimidates. Part 1: Preparation and Application as New Glycosyl Donors. *Tetrahedron letters* **2001**, *42* (12), 2405–2407. DOI:10.1016/s0040-4039(01)00157-5. b) Yu, B.; Sun, J. Glycosylation with Glycosyl N-Phenyltrifluoroacetimidates (PTFAI) and a Perspective of the Future Development of New Glycosylation Methods. *Chemical Communications* **2010**, *46* (26), 4668. DOI:10.1039/c0cc00563k.
- [124] a) Urban, F. K.; Moore, B. S.; Breitenbach, R. Synthesis of Tigogenyl β -O-Cellobioside Heptaacetate and Glycoside Tetraacetate via Schmidt's Trichloroacetimidate Method; Some New Observations. **1990**. DOI:10.1016/s0040-4039(00)97637-8. b) Roush, W. R.; Gung, B. W.; Bennett, C. E. 2-Deoxy-2-Iodo- and 2-Deoxy-2-Bromo- α -Glucopyranosyl Trichloroacetimidates: Highly Reactive and Stereoselective Donors for the Synthesis of 2-Deoxy- β -Glycosides. *Organic letters* **1999**, *1* (6), 891–893. <https://doi.org/10.1021/ol9908070>.

- [125] a) Haeckel, R.; Troll, C.; Fischer, H.; Schmidt, R. R. Synthesis of Unprotected O-Glycosyl Trichloroacetimidates Structure Assignment and New Results. *Synlett* **1994**, 1994 (01), 84–86. DOI:10.1055/s-1994-22748. b) Keith, D. J.; Marasligiller, S. A.; Sasse, A. W.; Townsend, S. D. One-Pot Microwave-Assisted Conversion of Anomeric Nitrate-Esters to Trichloroacetimidates. *Journal of Visualized Experiments* **2018**, No. 131. DOI:10.3791/56610.
- [126] Lassaletta, J. M.; Carlsson, K.; Garegg, P. J.; Schmidt, R. R. Total Synthesis of Sialylgalactosylgloboside: Stage-Specific Embryonic Antigen 4. *Journal of organic chemistry* **1996**, 61 (20), 6873–6880. DOI:10.1021/jo9608073.
- [127] a) Marino-Albernas, J. R.; Bittman, R.; Peters, A.; Mayhew, E. Synthesis and Growth Inhibitory Properties of Glycosides of 1-O-Hexadecyl-2-O-Methyl-*Sn*-Glycerol, Analogs of the Antitumor Ether Lipid ET-18-OCH₃ (Edelfosine). *Journal of medicinal chemistry* **1996**, 39 (17), 3241–3247. DOI:10.1021/jm960164j. b) Wegmann, B.; Schmidt, R. R. The Application of the Trichloroacetimidate Method to the Synthesis of α -D-Gluco- and α -D-Galactopyranosides. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1987**, 6 (3), 357–375. DOI:10.1080/07328308708057926.
- [128] Roush, W. R.; Gung, B. W.; Bennett, C. E. 2-Deoxy-2-Iodo- and 2-Deoxy-2-Bromo- α -Glucopyranosyl Trichloroacetimidates: Highly Reactive and Stereoselective Donors for the Synthesis of 2-Deoxy- β -Glycosides. *Organic letters* **1999**, 1 (6), 891–893. DOI:10.1021/ol9908070.
- [129] Larson, D. P.; Heathcock, C. H. Total Synthesis of Tricolorin A. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62 (24), 8406–8418. DOI:10.1021/jo971413u.
- [130] Mukhopadhyay, B.; Maurer, S. V.; Rudolph, N.; Renate; Russell, D. A.; Field, R. A. From Solution Phase to “On-Column” Chemistry: Trichloroacetimidate-Based Glycosylation Promoted by Perchloric Acid–Silica. *Journal of organic chemistry* **2005**, 70 (22), 9059–9062. DOI:10.1021/jo051390g.
- [131] Jona, H.; Hiroki Mandai; Teruaki Mukaiyama. A Catalytic and Stereoselective Glycosylation with Glucopyranosyl Fluoride by Using Various Protic Acids. *Chemistry letters* **2001**, 30 (5), 426–427. DOI:10.1246/cl.2001.426.
- [132] Korber, N. K.; Pedersen, C. M. Slow Glycosylation: Activation of Trichloroacetimidates under Mild Conditions Using Lithium Salts and the Role of Counterions. *Carbohydrate Research* **2022**, 511, 108497. DOI:10.1016/j.carres.2021.108497.
- [133] Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Schiattarella, M. Iodine/Triethylsilane as a Convenient Promoter System for the Activation of Disarmed Glycosyl Trichloro- and N-(Phenyl)Trifluoroacetimidates. *Synlett* **2002**, 2002 (02), 0269–0270. DOI:10.1055/s-2002-19770.

- [134] Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Marialuisa Schiattarella. Efficient Activation of Glycosyl N-(Phenyl)Trifluoroacetimidate Donors with Ytterbium(III) Triflate in the Glycosylation Reaction. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43 (32), 5573–5577. DOI:10.1016/S0040-4039(02)01124-3.
- [135] Izumi, M.; Tsuruta, O.; Satoru Harayama; Hashimoto, H. Synthesis of 5-Thio-L-Fucose-Containing Disaccharides, as Sequence-Specific Inhibitors, and 2'-Fucosyllactose, as a Substrate of α -L-Fucosidases. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62 (4), 992–998. DOI:10.1021/jo961725h.
- [136] a) Bélot, F.; Guerreiro, C.; Baleux, F.; Mulard, L. A. Synthesis of Two Linear PADRE Conjugates Bearing a Deca- or Pentadecasaccharide B Epitope as Potential Synthetic Vaccines against *Shigella Flexneri* Serotype 2a Infection. *Chemistry - A European Journal* **2005**, 11 (5), DOI:10.1002/chem.200400903. b) Mönnich, M.; Eller, S.; Karagiannis, T.; Lukas Perkams; Lubert, T.; Ott, D.; Niemiets, M.; Hoffman, J.; Walcher, J.; Berger, L.; Matthias Pischl; Weishaupt, M.; Cathrin Wirkner; Lichtenstein, R. G.; Unverzagt, C. Highly Efficient Synthesis of Multiantennary Bisected N-Glycans Based on Imidates. *Angewandte Chemie* **2016**, 55 (35), 10487–10492. DOI:10.1002/anie.201604190. c) Pfister, H. B.; Mulard, L. A. Synthesis of the Zwitterionic Repeating Unit of the O-Antigen from *Shigella Sonnei* and Chain Elongation at Both Ends. *Organic Letters* **2014**, 16 (18), 4892–4895. DOI:10.1021/ol502395k. d) Iadonisi, A.; Adinolfi, M.; Ravidà, A. Tunable Activation of Glycosyl Trichloro- and (N-Phenyl)Trifluoroacetimidates with Ytterbium(III) Triflate: One-Pot Synthesis of Trisaccharides under Catalytic Conditions. *Synlett* **2006**, No. 4, 0583–0586. DOI:10.1055/s-2006-932484.
- [137] Banik, S. M.; Pedram, K.; Wisnovsky, S.; Ahn, G.; Riley, N. M.; Bertozzi, C. R. Lysosome-Targeting Chimaeras for Degradation of Extracellular Proteins. *Nature* **2020**, 584 (7820), 291–297. DOI:10.1038/s41586-020-2545-9.
- [138] Doi, T.; Atsushi Kinbara; Inoue, H.; Takahashi, T. Donor-Bound Glycosylation for Various Glycosyl Acceptors: Bidirectional Solid-Phase Semisynthesis of Vancomycin and Its Derivatives. *Chemistry - an Asian journal* **2006**, 2 (1), 188–198. DOI:10.1002/asia.200600301.
- [139] Videcrantz Faurshou, N.; Marcus Pedersen, C. Self-Promoted Stereoselective Glycosylations – Past, Present, Future. *The Chemical Record* **2021**, 21 (11), 3063–3075. DOI:10.1002/tcr.202100092.
- [140] Schmidt, R. R.; Michel, J. O-(α -D-Glucopyranosyl)Trichloroacetimidate as a Glucosyl Donor. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1985**, 4 (2), 141–169. DOI:10.1080/07328308508058829.

- [141] Gould, N. D.; Liana Allen, C.; Nam, B. C.; Schepartz, A.; Miller, S. J. Combined Lewis Acid and Brønsted Acid-Mediated Reactivity of Glycosyl Trichloroacetimidate Donors. *Carbohydrate Research* **2013**, *382*, 36–42. DOI:10.1016/j.carres.2013.09.011.
- [142] Pinna, A.; Pedersen, C. M. Chemoselectivity in Self-Promoted Glycosylation: N - vs. O-Glycosylation. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020* (25), 3914–3917. DOI:10.1002/ejoc.202000526.
- [143] a) Helferich, B.; Ernst Schmitz-Hillebrecht. Eine Neue Methode Zur Synthese von Glykosiden Der Phenole¹). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Abteilung B, Abhandlungen* **1933**, *66* (3), 378–383. DOI:10.1002/cber.19330660313. b) Yeon Soo Lee; Eun Suk Rho; Yong Ki Min; Bum Tae Kim; Ki Ho Kim. PRACTICAL β -STEREOSELECTIVE O-GLYCOSYLATION of PHENOLS with PENTA-O-ACETYL- β -D-GLUCOPYRANOSE. *Journal of carbohydrate chemistry* **2001**, *20* (6), 503–506. DOI:10.1081/car-100106933.
- [144] a) Hanessian, S.; Bacquet, C.; Nghiep Lehong. Chemistry of the Glycosidic Linkage. Exceptionally Fast and Efficient Formation of Glycosides by Remote Activation. *Carbohydrate research* **1980**, *80* (2), C17–C22. DOI:10.1016/s0008-6215(00)84882-x. b) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P. A Mild and General Method for the Synthesis of O-Glycosides. **1983**, *105* (8), 2430–2434. DOI:10.1021/ja00346a053. c) Teruaki Mukaiyama; Nakatsuka, T.; Shoda, S. AN EFFICIENT GLUCOSYLATION of ALCOHOL USING 1-THIOGLUCOSIDE DERIVATIVE. *Chemistry letters* **1979**, *8* (5), 487–490. DOI:10.1246/cl.1979.487. d) Papapida Pornsuriyasak; Demchenko, A. V. S-Thiazolinyll (STaz) Glycosides as Versatile Building Blocks for Convergent Selective, Chemoselective, and Orthogonal Oligosaccharide Synthesis. *Chemistry* **2006**, *12* (25), 6630–6646. DOI:10.1002/chem.200600262.
- [145] a) Garcia, B. A.; Poole, J. L.; Gin, D. Y. Direct Glycosylations with 1-Hydroxy Glycosyl Donors Using Trifluoromethanesulfonic Anhydride and Diphenyl Sulfoxide. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (32), 7597–7598. DOI:10.1021/ja971067y. b) Tietze, L.-F.; Fischer, P.; Guder, H.-J. Einfache Und Stereoselektive Synthese von α - Und β -Phenylglykosiden. *Tetrahedron letters* **1982**, *23* (45), 4661–4664. DOI:10.1016/s0040-4039(00)85681-6.
- [146] a) Fraser-Reid, B.; Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; Uko Udodong. Direct Elaboration of Pent-4-Enyl Glycosides into Disaccharides. *Journal of the Chemical Society. Chemical communications* **1988**, No. 12, 823–823. DOI:10.1039/c39880000823. b) Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. Iodonium Ion Generated in Situ from N-Iodosuccinimide and Trifluoromethanesulphonic Acid Promotes Direct Linkage of

- “Disarmed” Pent-4-Enyl Glycosides. *Journal of the Chemical Society. Chemical communications* **1990**, No. 3, 270–272. DOI:10.1039/c39900000270. c) B. Fraser-Reid; Merritt, J. R.; Handlon, A. L.; C. Webster Andrews. The Chemistry of N-Pentenyl Glycosides: Synthetic, Theoretical, and Mechanistic Ramifications. *Pure and applied chemistry* **1993**, 65 (4), 779–786. DOI:10.1351/pac199365040779.
- [147] a) Hashimoto, S.; Honda, T.; Ikegami, S. A Rapid and Efficient Synthesis of 1,2-Trans- β -Linked Glycosides via Benzyl- or Benzoyl-Protected Glycopyranosyl Phosphates. *Journal of the Chemical Society. Chemical communications* **1989**, No. 11, 685–687. DOI:10.1039/c39890000685. b) Kondo, H.; Ichikawa, Y.; Wong, C. H. Beta-Sialyl Phosphite and Phosphoramidite: Synthesis and Application to the Chemoenzymic Synthesis of CMP-Sialic Acid and Sialyl Oligosaccharides. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114 (22), 8748–8750. DOI:10.1021/ja00048a085. c) J. Martin, T.; R. Schmidt(rk), R. Efficient Sialylation with Phosphite as Leaving Group. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33 (41), 6123–6126. DOI:10.1016/s0040-4039(00)60022-9.
- [148] a) Pougny, J.-R. Anomeric Xanthates: A New Activation of the Anomeric Center for Rapid Glycosylation. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1986**, 5 (3), 529–535. DOI:10.1080/07328308608058854. b) Lönn, H.; Stenvall, K. Exceptionally High Yield in Glycosylation with Sialic Acid. Synthesis of a GM3 Glycoside. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33 (1), 115–116. DOI:10.1016/s0040-4039(00)77688-x. c) Ford, M. J.; Knight, J. G.; Ley, S. V.; Vile, S. Total Synthesis of Avermectin B1a: Synthesis of the Carbohydrate Bis-Oleandrose Fragment and Coupling to the Avermectin B1a Aglycone. *Synlett* **1990**, 1990 (06), 331–332. DOI:10.1055/s-1990-21081.
- [149] a) B. Lou, G. V. Reddy, H. Wang, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 389-412 b) B. Lou, E. Eckhardt, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 449-466 c) B. Lou, H. Huynh, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 413-430
- [150] a) B. Lou, H. Huynh, S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp. 431-448. b) Hanessian, S.; Qiu, D.; Hubli Prabhanjan; Reddy, G. V.; Lou, B. Synthesis of Clustered D-GalNAc (Tn) and D-Gal β (1→3)GalNAc (T) Antigenic Motifs Using a Pentaerythritol Scaffold. *Canadian journal of chemistry* **1996**, 74 (9), 1738–1747. DOI:10.1139/v96-192.
- [151] Takayama, S.; McGarvey, G. J.; Wong, C.-H. Enzymes in Organic Synthesis: Recent Developments in Aldol Reactions and Glycosylations. *Chemical Society reviews* **1997**, 26 (6), 407–415. DOI:10.1039/cs9972600407.

- [152] a) Ranade, S. C.; Demchenko, A. V. Mechanism of Chemical Glycosylation: Focus on the Mode of Activation and Departure of Anomeric Leaving Groups. *Journal of carbohydrate chemistry* **2013**, *32* (1), 1–43. DOI:10.1080/07328303.2012.749264. b) Zhu, X.; Schmidt, Richard R. Neue Prinzipien Für Die Bildung von Glycosidischen Bindungen. *Angewandte Chemie* **2009**, *121* (11), 1932–1967. DOI:10.1002/ange.200802036.
- [153] a) Leloir, L. F. Two Decades of Research on Biosynthesis of Saccharides. *Science* **1971**, *172* (3990), 1299–1303. DOI:10.1126/science.172.3990.1299. b) Jürgen Heidlas; Williams, K. W.; Whitesides, G. M. Nucleoside Phosphate Sugars: Syntheses on Practical Scales for Use as Reagents in the Enzymatic Preparation of Oligosaccharides and Glycoconjugates. *Accounts of Chemical Research* **1992**, *25* (7), 307–314. DOI:10.1021/ar00019a006.
- [154] a) Kondo, H.; Aoki, S.; Ichikawa, Y.; Halcomb, R. L.; Ritzén, H.; Chi Huey Wong. Glycosyl Phosphites as Glycosylation Reagents: Scope and Mechanism. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59* (4), 864–877. DOI:10.1021/jo00083a032. b) Duynstee, H. I.; Wijsman, E. R.; van; Jacques. Synthesis of 2'-O-[(4''-O-Sorboyl)- α -L-Fucopyranosyl]Inosine: A Shimofuridin Analogue. *Synlett* **1996**, *1996* (04), 313–314. DOI:10.1055/s-1996-5401. c) Toshiyuki Inazu; Hosokawa, H.; Yuzuru Satoh. GLUCOSYLATION USING GLUCOPYRANOSYL DIMETHYLPHOSPHINOTHIOATE. *Chemistry letters* **1985**, *14* (3), 297–300. DOI:10.1246/cl.1985.297. d) Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C. H. Synthesis of Dibenzyl Glycosyl Phosphites Using Dibenzyl N,N-Diethylphosphoramidite as Phosphitylating Reagent: An Effective Route to Glycosyl Phosphates, Nucleotides, and Glycosides. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115* (6), 2260–2267. DOI:10.1021/ja00059a023.
- [155] a) Plante, O. J.; Andrade, R. B.; Seeberger, P. H. Synthesis and Use of Glycosyl Phosphates as Glycosyl Donors. *Organic Letters* **1999**, *1* (2), 211–214. DOI:10.1021/ol9905452. b) Weishaupt, M. W.; Hahm, H. S.; A. Geissner; Seeberger, P. H. Automated Glycan Assembly of Branched β -(1,3)-Glucans to Identify Antibody Epitopes. *Chemical communications* **2017**, *53* (25), 3591–3594. DOI:10.1039/c7cc00520b. c) Seeberger, P. H. Automated Oligosaccharide Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (1), 19–28. DOI:10.1039/b511197h. d) Guberman, M.; Seeberger, P. H. Automated Glycan Assembly: A Perspective. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141* (14), 5581–5592. DOI:10.1021/jacs.9b00638.
- [156] Premathilake, H. D.; Demchenko, A. V. 2-Allylphenyl Glycosides as Complementary Building Blocks for Oligosaccharide and Glycoconjugate Synthesis. *Beilstein journal of organic chemistry* **2012**, *8*, 597–605. DOI:10.3762/bjoc.8.66.

- [157] a) Kim, K. S.; Kim, J. H.; Lee, Y. J.; Lee, Y. J.; Park, J. 2-(Hydroxycarbonyl)Benzyl Glycosides: A Novel Type of Glycosyl Donors for Highly Efficient β -Mannopyranosylation and Oligosaccharide Synthesis by Latent-Active Glycosylation. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (35), 8477–8481. DOI:10.1021/ja015842s. b) Yong Joo Lee; Lee, K.; Eun Hye Jung; Heung Bae Jeon; Kwan Soo Kim. Acceptor-Dependent Stereoselective Glycosylation: 2'-CB Glycoside-Mediated Direct β -d-Arabinofuranosylation and Efficient Synthesis of the Octaarabinofuranoside in Mycobacterial Cell Wall. *Organic letters* **2005**, *7* (15), 3263–3266. DOI:10.1021/ol0510668. c) Kim, K.; Kang, S.; Seo, Y.; Kim, H.; Lee, Y.; Jeong, K.-S. Glycosylation with 2'-Carboxybenzyl Glycosides as Glycosyl Donors: Scope and Application to the Synthesis of a Tetrasaccharide. *Synlett* **2003**, *2003* (09). DOI:10.1055/s-2003-40348. d) Kwan Soo Kim; Park, J.; Yong Joo Lee; Yong Sung Seo. Dual Stereoselectivity of 1-(2'-Carboxy)Benzyl 2-Deoxyglycosides as Glycosyl Donors in the Direct Construction of 2-Deoxyglycosyl Linkages. *Angewandte Chemie* **2003**, *42* (4), 459–462. DOI:10.1002/anie.200390139. e) Kwan Soo Kim; Heung Bae Jeon. 2'-Carboxybenzyl Glycosides: A Novel Type of Glycosyl Donors and Their Application to Oligosaccharide Synthesis. *ACS symposium series* **2007**, 134–149. DOI:10.1021/bk-2007-0960.ch009.
- [158] a) Gallier, F.; Leandro. Organocatalysis Applied to Carbohydrates: From Roots to Current Developments. *Organic & biomolecular chemistry* **2022**, *20* (5), 919–933. DOI:10.1039/d1ob01919h. b) Williams, R.; Galan, M. C. Recent Advances in Organocatalytic Glycosylations. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (42), 6247–6264. DOI:10.1002/ejoc.201700785.
- [159] a) McKay, M. J.; Nguyen, H. M. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Glycosylation. *ACS Catalysis* **2012**, *2* (8), 1563–1595. DOI:10.1021/cs3002513. b) Li, X.; Zhu, J. Glycosylation via Transition-Metal Catalysis: Challenges and Opportunities. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016* (28), 4724–4767. DOI:10.1002/ejoc.201600484. c) Chen, A.; Yang, B.; Zhou, Z.; Zhu, F. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Glycosyl Cross-Coupling Reactions. *Chem Catalysis* **2022**, *12*(2), 3430–3470. DOI:10.1016/j.checat.2022.10.019. d) Wei, Y.; Lin, L. Q. H.; Lee, B. C.; Koh, M. J. Recent Advances in First-Row Transition Metal-Catalyzed Reductive Coupling Reactions for π -Bond Functionalization and C-Glycosylation. *Accounts of Chemical Research* **2023**, *56* (22), 3292–3312. DOI:10.1021/acs.accounts.3c00531.
- [160] a) Ragains, J. Photochemical Glycosylation. **2017**, 211–230. DOI:10.1002/9783527696239.ch10. b) Sangwan, R.; Mandal, P. K. Recent Advances in

- Photoinduced Glycosylation: Oligosaccharides, Glycoconjugates and Their Synthetic Applications. *RSC Advances* **2017**, 7 (42), 26256–26321. DOI:10.1039/c7ra01858d.
- [161] Ling, J.; Bennett, C. S. Recent Developments in Stereoselective Chemical Glycosylation. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, 8 (6), 802–813. DOI:10.1002/ajoc.201900102.
- [162] Schreiner, P.; Kotke, M. Generally Applicable Organocatalytic Tetrahydropyranylation of Hydroxy Functionalities with Very Low Catalyst Loading. *Synthesis* **2007**, 2007 (5), 779–790. DOI:10.1055/s-2007-965917.
- [163] Balmond, E. I.; Coe, D. M.; Galan, M. C.; McGarrigle, E. M. α -Selective Organocatalytic Synthesis of 2-Deoxygalactosides. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (36), 9152–9155. DOI:10.1002/anie.201204505.
- [164] Geng, Y.; Kumar, A.; Faidallah, H. M.; Albar, H. A.; Mhkalid, I. A.; Schmidt, R. R. Cooperative Catalysis in Glycosidation Reactions with O-Glycosyl Trichloroacetimidates as Glycosyl Donors. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (38), 10089–10092. DOI:10.1002/anie.201302158.
- [165] Shaw, M.; Kumar, Y.; Thakur, R.; Kumar, A. Electron-Deficient Pyridinium Salts/Thiourea Cooperative Catalyzed O-Glycosylation via Activation of O-Glycosyl Trichloroacetimidate Donors. *Bellstein journal of organic chemistry* **2017**, 13, 2385–2395. DOI:10.3762/bjoc.13.236.
- [166] Dubey, A.; Sangwan, R.; Mandal, P. K. N-Benzoylglycine/Thiourea Cooperative Catalyzed Stereoselective O-Glycosidation: Activation of O-Glycosyl Trichloroacetimidate Donors. *Catalysis Communications* **2019**, 125, 123–129. DOI:10.1016/j.catcom.2019.04.006.
- [167] Palo-Nieto, C.; Sau, A.; Williams, R.; M. Carmen Galan. Cooperative Brønsted Acid-Type Organocatalysis for the Stereoselective Synthesis of Deoxyglycosides. *Journal of organic chemistry* **2016**, 82 (1), 407–414. DOI:10.1021/acs.joc.6b02498.
- [168] a) Sun, L.; Wu, X.; Xiong, D.-C.; Ye, X.-S. Stereoselective Koenigs-Knorr Glycosylation Catalyzed by Urea. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55 (28), 8041–8044. DOI:10.1002/anie.201600142. b) Park, Y.; Harper, K. C.; Kuhl, N.; Kwan, E. E.; Liu, R. Y.; Jacobsen, E. N. Macrocyclic Bis-Thioureas Catalyze Stereospecific Glycosylation Reactions. *Science* **2017**, 355 (6321), 162–166. DOI:10.1126/science.aal1875.
- [169] Ghosh, T.; Mukherji, A.; Kancharla, P. K. Influence of Anion-Binding Schreiner's Thiourea on DMAP Salts: Synergistic Catalysis toward the Stereoselective Dehydrative Glycosylation from 2-Deoxyhemiacetals. *Journal of organic chemistry* **2020**, 86 (1), 1253–1261. DOI:10.1021/acs.joc.0c02473.

- [170] a) Levi, S. M.; Li, Q.; Rötheli, A. R.; Jacobsen, E. N. Catalytic Activation of Glycosyl Phosphates for Stereoselective Coupling Reactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**, *116* (1), 35–39. DOI:10.1073/pnas.1811186116. b) Li, Q.; Levi, S. M.; Jacobsen, E. N. Highly Selective β -Mannosylations and β -Rhamnosylations Catalyzed by Bis-Thiourea. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142* (27), 11865–11872. DOI:10.1021/jacs.0c04255. c) Li, Q.; Levi, S. M.; Corin Wagen; Wendlandt, A. E.; Jacobsen, E. N. Site-Selective, Stereocontrolled Glycosylation of Minimally Protected Sugars. *Nature* **2022**, *608* (7921), 74–79. DOI:10.1038/s41586-022-04958-w.
- [171] Xu, C.; Charles. An Ultra-Low Thiourea Catalyzed Strain-Release Glycosylation and a Multicatalytic Diversification Strategy. *Nature communications* **2018**, *9* (1). DOI:10.1038/s41467-018-06329-4.
- [172] Kimura, T.; Eto, T.; Takahashi, D.; Toshima, K. Stereocontrolled Photoinduced Glycosylation Using an Aryl Thiourea as an Organo Photoacid. *Organic Letters* **2016**, *18* (13), 3190–3193. DOI:10.1021/acs.orglett.6b01404.
- [173] Medina, S.; Harper, M. J.; Balmond, E. I.; Miranda, S.; Crisenza, G. E. M.; Coe, D. M.; McGarrigle, E. M.; Galan, M. C. Stereoselective Glycosylation of 2-Nitrogalactals Catalyzed by a Bifunctional Organocatalyst. *Organic Letters* **2016**, *18* (17), 4222–4225. DOI:10.1021/acs.orglett.6b01962.
- [174] Yoshida, K.; Yohei Kanoko; Takao, K. Kinetically Controlled α -Selective O-Glycosylation of Phenol Derivatives Using 2-Nitroglycals by a Bifunctional Chiral Thiourea Catalyst. *Asian journal of organic chemistry* **2016**, *5* (10), 1230–1236. DOI:10.1002/ajoc.201600307.
- [175] Xiao, K.; Hu, Y.; Wan, Y.; Li, X.; Nie, Q.; Yan, H.; Wang, L.; Liao, J.; Liu, D.; Tu, Y.; Sun, J.; Codée, J. D. C.; Zhang, Q. Hydrogen Bond Activated Glycosylation under Mild Conditions. *Chemical Science* **2022**, *13* (6), 1600–1607. DOI:10.1039/d1sc05772c.
- [176] Kobayashi, Y.; Yuya Nakatsuji; Li, S.; Tsuzuki, S.; Takemoto, Y. Direct *N*-Glycofunctionalization of Amides with Glycosyl Trichloroacetimidate by Thiourea/Halogen Bond Donor Co-Catalysis. *Angewandte Chemie* **2018**, *57* (14), 3646–3650. DOI:10.1002/anie.201712726.
- [177] a) Bradshaw, G. A.; Colgan, A. C.; Allen, N. P.; Imlirenla Pongener; Boland, M. B.; Yannick Ortin; McGarrigle, E. M. Stereoselective Organocatalyzed Glycosylations – Thiouracil, Thioureas and Monothiophthalimide Act as Brønsted Acid Catalysts at Low Loadings. **2019**, *10* (2), 508–514. DOI:10.1039/c8sc02788a. b) Li, Z.; Shen, W.; Cao, C.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Xue, W. Thiourea-Cu(OTf)₂/NIS-Synergistically Promoted Stereoselective Glycoside Formation with 2-Azidoselenoglycosides or Thioglycosides

- as Donors. *Organic & biomolecular chemistry* **2024**, 22 (10), 2137–2144. DOI:10.1039/d4ob00064a.
- [178] Cox, D. J.; Smith, M. D.; Fairbanks, A. J. Glycosylation Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. **2010**, 12 (7), 1452–1455. DOI:10.1021/ol1001895.
- [179] Kimura, T.; Sekine, M.; Takahashi, D.; Kazunobu Toshima. Chiral Brønsted Acid Mediated Glycosylation with Recognition of Alcohol Chirality. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (46), 12131–12134. DOI:10.1002/anie.201304830.
- [180] Liu, D.; Soshian Sarrafpour; Guo, W.; Goulart, B.; Bennett, C. S. Matched/Mismatched Interactions in Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Glycosylation Reactions with 2-Deoxy-Sugar Trichloroacetimidate Donors. *Journal of carbohydrate chemistry* **2014**, 33 (7-8), 423–434. DOI:10.1080/07328303.2014.927882.
- [181] Tay, J.-H.; Argüelles, A. J.; DeMars, M. D.; Zimmerman, P. M.; Sherman, D. H.; Nagorny, P. Regiodivergent Glycosylations of 6-Deoxy-Erythronolide B and Oleandomycin-Derived Macrolactones Enabled by Chiral Acid Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, 139 (25), 8570–8578. DOI:10.1021/jacs.7b03198.
- [182] Sniady, A.; Bedore, M. W.; Jamison, T. F. One-Flow, Multistep Synthesis of Nucleosides by Brønsted Acid-Catalyzed Glycosylation. *Angewandte Chemie* **2011**, 50 (9), 2155–2158. DOI:10.1002/anie.201006440.
- [183] Shen, B.; Jamison, T. F. Rapid Continuous Synthesis of 5'-Deoxyribonucleosides in Flow via Brønsted Acid Catalyzed Glycosylation. *Organic Letters* **2012**, 14 (13), 3348–3351. DOI:10.1021/ol301324g.
- [184] Oshima, K.; Aoyama, Y. Regiospecific Glycosidation of Unprotected Sugars via Arylboronic Activation. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121 (10), 2315–2316. DOI:10.1021/ja982395g.
- [185] Gábor Báti; He, J.-X.; Kumar Bhaskar Pal; Liu, X.-W. Stereo- and Regioselective Glycosylation with Protection-Less Sugar Derivatives: An Alluring Strategy to Access Glycans and Natural Products. *Chemical Society Reviews* **2019**, 48 (15), 4006–4018. DOI:10.1039/c8cs00905h.
- [186] Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S. Regioselective Activation of Glycosyl Acceptors by a Diarylborinic Acid-Derived Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133 (35), 13926–13929. DOI:10.1021/ja2062715.
- [187] Lee, D.; Williamson, C. L.; Chan, L.; Taylor, M. S. Regioselective, Borinic Acid-Catalyzed Monoacylation, Sulfonylation and Alkylation of Diols and Carbohydrates: Expansion of Substrate Scope and Mechanistic Studies. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134 (19), 8260–8267. <https://doi.org/10.1021/ja302549c>.
- [188] a) Beale, T. M.; Moon, P. J.; Taylor, M. S. Organoboron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Formation of β -2-Deoxyglycosidic Linkages. *Organic*

- Letters* **2014**, *16* (13), 3604–3607. DOI:10.1021/ol501711v. b) Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Stefi Anthonipillai; Taylor, M. S. Organoboron-Promoted Regioselective Glycosylations in the Synthesis of a Saponin-Derived Pentasaccharide from *Spergularia Ramosa*. *Journal of organic chemistry* **2015**, *80* (17), 8501–8510. DOI:10.1021/acs.joc.5b00950.
- [189] Kumar, A.; Kumar, V.; Dere, R. T.; Schmidt, R. R. Glycoside Bond Formation via Acid–Base Catalysis. *Organic Letters* **2011**, *13* (14), 3612–3615. DOI:10.1021/ol201231v.
- [190] Kumar, A.; Geng, Y.; Schmidt, R. R. Silicon Fluorides for Acid-Base Catalysis in Glycosidations. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354* (8), 1489–1499. DOI:10.1002/adsc.201100933.
- [191] Kunj Bihari Mishra; Adesh Kumar Singh; Kandasamy, J. Tris(Pentafluorophenyl)Borane-Promoted Stereoselective Glycosylation with Glycosyl Trichloroacetimidates under Mild Conditions. *Journal of organic chemistry* **2018**, *83* (7), 4204–4212. DOI:10.1021/acs.joc.8b00215.
- [192] a) Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Stefi Anthonipillai; Taylor, M. S. Organoboron-Promoted Regioselective Glycosylations in the Synthesis of a Saponin-Derived Pentasaccharide from *Spergularia Ramosa*. *Journal of organic chemistry* **2015**, *80* (17), 8501–8510. DOI:10.1021/acs.joc.5b00950. b) D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S. Borinic Acid Catalyzed Stereo- and Regioselective Couplings of Glycosyl Methanesulfonates. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (34), 11058–11066. DOI:10.1021/jacs.6b06943.
- [193] a) Nakagawa, A.; Tanaka, M.; Shun Hanamura; Takahashi, D.; Kazunobu Toshima. Regioselective and 1,2-*Cis*- α -Stereoselective Glycosylation Utilizing Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester Catalyst. *Angewandte Chemie* **2015**, *54* (37), 10935–10939. DOI:10.1002/anie.201504182. b) Tanaka, M.; Junki Nashida; Takahashi, D.; Kazunobu Toshima. Glycosyl-Acceptor-Derived Borinic Ester-Promoted Direct and β -Stereoselective Mannosylation with a 1,2-Anhydromannose Donor. *Organic Letters* **2016**, *18* (9), 2288–2291. DOI:10.1021/acs.orglett.6b00926. c) Nishi, N.; Sueoka, K.; Iijima, K.; Sawa, R.; Takahashi, D.; Kazunobu Toshima. Stereospecific β -L-Rhamnopyranosylation through an S_N1 -Type Mechanism by Using Organoboron Reagents. *Angewandte Chemie* **2018**, *57* (42), 13858–13862. DOI:10.1002/anie.201808045.
- [194] a) M. Carmen Galan; Brunet, C.; Fuensanta, M. [Bmim][OTf]: A Versatile Room Temperature Glycosylation Promoter. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (4), 442–445. DOI:10.1016/j.tetlet.2008.11.042. b) M. Carmen Galan; Anh Tuan Tran; Boisson, J.; Benito, D.; Butts, C.; Eastoe, J.; Brown, P. [R₄N][AOT]: A Surfactant Ionic Liquid as a Mild Glycosylation Promoter. *Journal of carbohydrate chemistry* **2011**, *30* (7-9), 486–

497. DOI:10.1080/07328303.2011.609626. c) Galan, M. C.; Tran, A. T.; Whitaker, S. [Bmim][OTf] as Co-Solvent/Promoter in Room Temperature Reactivity-Based One-Pot Glycosylation Reactions. *Chemical Communications* **2010**, 46 (12), 2106. DOI:10.1039/b926177j.
- [195] a) Balmond, E. I.; Benito-Alifonso, D.; Coe, D. M.; Alder, R. W.; McGarrigle, E. M.; Galan, M. C. A 3,4-*Trans*-Fused Cyclic Protecting Group Facilitates α -Selective Catalytic Synthesis of 2-Deoxyglycosides. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53 (31), 8190–8194. DOI:10.1002/anie.201403543. b) Suresh Dharuman; Crich, D. Determination of the Influence of Side-Chain Conformation on Glycosylation Selectivity Using Conformationally Restricted Donors. **2016**, 22 (13), 4535–4542. DOI:10.1002/chem.201505019.
- [196] Anastassia Matviitsuk; Berndt, F.; Rainer Mahrwald. Four into One: Organocatalyzed Stereoselective Conjugate Addition of Unprotected and Unactivated Carbohydrates. *Organic Letters* **2014**, 16 (20), 5474–5477. DOI:10.1021/ol5027443.
- [197] Das, S.; Pekel, D.; Jörg-M. Neudörfl; Albrecht Berkessel. Organocatalytic Glycosylation by Using Electron-Deficient Pyridinium Salts. *Angewandte Chemie* **2015**, 54 (42), 12479–12483. DOI:10.1002/anie.201503156.
- [198] Michael Martin Nielsen; Holmstrøm, T.; Christian Marcus Pedersen. Stereoselective O-Glycosylations by Pyrylium Salt Organocatalysis**. *Angewandte Chemie* **2021**, 61 (6), e202115394. DOI:10.1002/anie.202115394.
- [199] a) Slaughter, L. M. *Homogeneous Gold Catalysis*; Springer, **2015**. b) Hashmi, A.S.K. Gold-catalyzed organic reactions. in Gooßen, L. J. *Inventing reactions*, Springer, **2012**, pp.143-164.
- [200] Hotha S.; Kashyap, S. Propargyl Glycosides as Stable Glycosyl Donors: Anomeric Activation and Glycoside Syntheses. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (30), 9620–9621. DOI:10.1021/ja062425c.
- [201] Gopalsamy Sureshkumar; Srinivas Hotha. Propargyl 1,2-Orthoesters as Glycosyl Donors: Stereoselective Synthesis of 1,2-*Trans* Glycosides and Disaccharides. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48 (37), 6564–6568. DOI:10.1016/j.tetlet.2007.07.015.
- [202] Kayastha, A. K.; Srinivas Hotha. Versatile Gold Catalyzed Transglycosidation at Ambient Temperature. *Chemical Communications* **2012**, 48 (57), 7161–7161. DOI:10.1039/c2cc32649c.
- [203] Gopalsamy Sureshkumar; Srinivas Hotha. Gold Mediated Glycosylations: Selective Activation of Propargyl 1,2-Orthoesters in the Presence of Aglycones Containing a Propargyl Moiety. *Chemical Communications* **2008**, No. 36, 4282–4282. DOI:10.1039/b806707d.

- [204] Thadke, S. A.; Mishra, B.; Islam, M.; Pasari, S.; Manmode, S.; Rao, B. V.; Neralkar, M.; Shinde, G. P.; Walke, G.; Hotha, S. [Au]/[Ag]-Catalysed Expedient Synthesis of Branched Heneicosafuranosyl Arabinogalactan Motif of Mycobacterium Tuberculosis Cell Wall. *Nature Communications* **2017**, *8* (1). DOI:10.1038/ncomms14019.
- [205] a) Li, Y.; Yang, Y.; Yu, B. An Efficient Glycosylation Protocol with Glycosyl Ortho-Alkynylbenzoates as Donors under the Catalysis of Ph₃PAuOTf. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (22), 3604–3608. DOI:10.1016/j.tetlet.2008.04.017. b) Li, Y.; Yang, X.; Liu, Y.; Zhu, C.; Yang, Y.; Yu, B. Gold(I)-Catalyzed Glycosylation with Glycosyl Ortho-Alkynylbenzoates as Donors: General Scope and Application in the Synthesis of a Cyclic Triterpene Saponin. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16* (6), 1871–1882. DOI:10.1002/chem.200902548.
- [206] Zhu, Y.; Yu, B. Highly Stereoselective β -Mannopyranosylation via the 1- α -Glycosyloxy-Isochromenylium-4-Gold(I) Intermediates. *Chemistry - A European Journal* **2015**, *21* (24), 8771–8780. DOI:10.1002/chem.201500648.
- [207] a) Zhu, Y.; Yu, B. Characterization of the Isochromen-4-Yl-Gold(I) Intermediate in the Gold(I)-Catalyzed Glycosidation of Glycosyl Ortho-Alkynylbenzoates and Enhancement of the Catalytic Efficiency Thereof. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (36), 8329–8332. DOI:10.1002/anie.201103409. b) Tang, Y.; Li, J.; Zhu, Y.; Li, Y.; Yu, B. Mechanistic Insights into the Gold(I)-Catalyzed Activation of Glycosyl Ortho-Alkynylbenzoates for Glycosidation. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (49), 18396–18405. DOI:10.1021/ja4064316. c) Yu, B. Gold(I)-Catalyzed Glycosylation with Glycosyl O-Alkynylbenzoates as Donors. *Accounts of Chemical Research* **2018**, *51* (2), 507–516. DOI:10.1021/acs.accounts.7b00573.
- [208] a) Zhang, X.; Zhou, Y.; Zuo, J.; Yu, B. Total Synthesis of Periploside A, a Unique Pregnane Hexasaccharide with Potent Immunosuppressive Effects. *Nature Communications* **2015**, *6* (1). DOI:10.1038/ncomms6879. b) Sun, P.; Wang, P.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wang, C.; Liu, S.; Lu, J.; Li, M. Construction of β -Mannosidic Bonds via Gold(I)-Catalyzed Glycosylations with Mannopyranosyl Ortho-Hexynylbenzoates and Its Application in Synthesis of Acremomannolipin A. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (8), 4164–4175. DOI:10.1021/acs.joc.5b00140. c) Nicolaou, K. C.; Cai, Q.; Sun, H.; Qin, B.; Zhu, S. Total Synthesis of Trioxacarcins DC-45-A1, A, D, C, and C7"-Epi-C and Full Structural Assignment of Trioxacarcin C. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (9), 3118–3124. DOI:10.1021/jacs.5b12687.
- [209] Yang, F.; Wang, Q.; Yu, B. Ortho-Alkynylphenyl Thioglycosides as a New Type of Glycosylation Donors under the Catalysis of Au(I) Complexes. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* (39), 5231–5234. DOI:10.1016/j.tetlet.2012.07.059.

- [210] a) Lacey, K. D.; Quarels, R. D.; Du, S.; Fulton, A.; Reid, N. J.; Firesheets, A.; Ragains, J. R. Acid-Catalyzed O-Glycosylation with Stable Thioglycoside Donors. *Organic Letters* **2018**, *20* (17), 5181–5185. DOI:10.1021/acs.orglett.8b02125. b) Du, S.; Ragains, J. R. MPTGs: Thioglycoside Donors for Acid-Catalyzed O-Glycosylation and Latent-Active Synthetic Strategies. *Organic Letters* **2019**, *21* (4), 980–983. DOI:10.1021/acs.orglett.8b03958.
- [211] Adhikari, S.; Baryal, K. N.; Zhu, D.; Li, X.; Zhu, J. Gold-Catalyzed Synthesis of 2-Deoxy Glycosides Using S-But-3-Ynyl Thioglycoside Donors. *ACS catalysis* **2012**, *3* (1), 57–60. DOI:10.1021/cs300670k.
- [212] Liu, H.; Liang, Z.-F.; Liu, H.-J.; Liao, J.-X.; Zhong, L.-J.; Tu, Y.-H.; Zhang, Q.-J.; Xiong, B.; Sun, J.-S. *Ortho*-Methoxycarbonylethynylphenyl Thioglycosides (MCEPTs): Versatile Glycosyl Donors Enabled by Electron-Withdrawing Substituents and Catalyzed by Gold(I) or Cu(II) Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145* (6), 3682–3695. DOI:10.1021/jacs.2c13018.
- [213] Qiao, Z.; Wang, P.; Ni, J.; Li, D.; Sun, Y.; Li, T.; Li, M. Triflic Imide-Catalyzed Glycosylation of Disarmed Glycosyl *Ortho*-Isopropenylphenylacetates and *Ortho*-Isopropenylbenzyl Thioglycosides. *European Journal of Organic Chemistry* **2022**, *2022* (2). DOI:10.1002/ejoc.202101367.
- [214] Wang, J.; Lan, X.; Zhang, S.; Cai, C.; Zhang, Q.; Feng, Y.; Chai, Y. S-O-(*P*-Methoxyphenylethynyl)Benzyl (SMPEB) Glycosides for Catalytic Glycosylation and Their Application in the Synthesis of *Polyporus Umbellatus* Polysaccharides. *Organic Letters* **2023**, *25* (33), 6116–6121. DOI:10.1021/acs.orglett.3c02072.
- [215] Zhou, S.-Y.; Hu, X.-P.; Liu, H.-J.; Zhang, Q.-J.; Liao, J.-X.; Tu, Y.-H.; Sun, J.-S. 8-(Methyltosylaminoethynyl)-1-Naphthyl (MTAEN) Glycosides: Potent Donors in Glycosides Synthesis. *Organic Letters* **2021**, *24* (2), 653–657. DOI:10.1021/acs.orglett.1c04102.
- [216] Zu, Y.; Cai, C.; Sheng, J.; Cheng, L.; Feng, Y.; Zhang, S.; Zhang, Q.; Chai, Y. *N*-Pentenyl-Type Glycosides for Catalytic Glycosylation and Their Application in Single-Catalyst One-Pot Oligosaccharide Assemblies. *Organic Letters* **2019**, *21* (20), 8270–8274. DOI:10.1021/acs.orglett.9b03038.
- [217] Chen, X.; Shen, D.; Wang, Q.; Yang, Y.; Yu, B. *Ortho*-(Methyltosylaminoethynyl)Benzyl Glycosides as New Glycosyl Donors for Latent-Active Glycosylation. *Chemical Communications* **2015**, *51* (73), 13957–13960. DOI:10.1039/c5cc05651a.
- [218] Lan, X.; Cai, C.; Wang, J.; Zhang, Q.; Feng, Y.; Chai, Y. Tf₂O/TfOH Catalytic Glycosylation Using O-(*P*-Methoxyphenylethynyl)Benzyl Glycosides as Donors and Its Application in Synthesis of Oligosaccharides. *Tetrahedron Letters* **2023**, *116*, 154342–154342. DOI:10.1016/j.tetlet.2023.154342.

- [219] Ding, H.; Jian Lv; Zhang, X.-L.; Xu, Y.; Zhang, Y.-H.; Liu, X.-W. Efficient O- and S-Glycosylation with *Ortho*-2,2-Dimethoxycarbonylcyclopropylbenzyl Thioglycoside Donors by Catalytic Strain-Release. *Chemical science* **2024**. DOI:10.1039/d3sc06619c.
- [220] Li, P.; He, H.; Zhang, Y.; Yang, R.; Xu, L.; Chen, Z.; Huang, Y.; Bao, L.; Xiao, G. Glycosyl *Ortho*-(1-Phenylvinyl)Benzoates Versatile Glycosyl Donors for Highly Efficient Synthesis of Both O-Glycosides and Nucleosides. *Nature Communications* **2020**, *11* (1). DOI:10.1038/s41467-020-14295-z.
- [221] Peng, P.; Schmidt, R. R. An Alternative Reaction Course in O-Glycosidation with O-Glycosyl Trichloroacetimidates as Glycosyl Donors and Lewis Acidic Metal Salts as Catalyst: Acid-Base Catalysis with Gold Chloride-Glycosyl Acceptor Adducts. **2015**, *137* (39), 12653–12659. DOI:10.1021/jacs.5b07895.
- [222] Mensah, E. A.; Azzarelli, J. M.; Nguyen, H. M. Palladium-Controlled β -Selective Glycosylation in the Absence of the C(2)-Ester Participatory Group. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (4), 1650–1657. DOI:10.1021/jo802468p.
- [223] Mensah, E. A.; Yu, F.; Nguyen, H. M. Nickel-Catalyzed Stereoselective Glycosylation with C(2)-*N*-Substituted Benzylidene D-Glucosamine and Galactosamine Trichloroacetimidates for the Formation of 1,2-*Cis*-2-Amino Glycosides. Applications to the Synthesis of Heparin Disaccharides, GPI Anchor Pseudodisaccharides, and α -GalNAc. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (40), 14288–14302. DOI:10.1021/ja106682m.
- [224] Yang, T.; Zhu, F.; Walczak, M. A. Stereoselective Oxidative Glycosylation of Anomeric Nucleophiles with Alcohols and Carboxylic Acids. *Nature Communications* **2018**, *9* (1). DOI:10.1038/s41467-018-06016-4.
- [225] a) Zhou, M.; O'Doherty, G. A. A Stereoselective Synthesis of Digitoxin and Digitoxigen Mono- and Bisdigitoxoside from Digitoxigenin via a Palladium-Catalyzed Glycosylation. *Organic Letters* **2006**, *8* (19), 4339–4342. DOI:10.1021/ol061683b. b) Palo-Nieto, C.; Sau, A.; M. Carmen Galan. Gold(I)-Catalyzed Direct Stereoselective Synthesis of Deoxyglycosides from Glycals. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (40), 14041–14044. DOI:10.1021/jacs.7b08898. c) Rengarajan Balamurugan; Srinivasa Rao Koppolu. Scope of AuCl₃ in the Activation of Per-O-Acetylglycals. *Tetrahedron* **2009**, *65* (39), 8139–8142. DOI:10.1016/j.tet.2009.07.087.
- [226] Sangwan, R.; Mandal, P. K. Recent Advances in Photoinduced Glycosylation: Oligosaccharides, Glycoconjugates and Their Synthetic Applications. *RSC Advances* **2017**, *7* (42), 26256–26321. DOI:10.1039/c7ra01858d.
- [227] a) Mao, R.-Z.; Xiong, D.-C.; Guo, F.; Li, Q.; Duan, J.; Ye, X.-S. Light-Driven Highly Efficient Glycosylation Reactions. *Organic chemistry frontiers* **2016**, *3* (6), 737–743.

- DOI:10.1039/c6qo00021e. b) Koike, T.; Akita, M. Trifluoromethylation by Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis. *Topics in Catalysis* **2014**, *57* (10-13), 967–974. DOI:10.1007/s11244-014-0259-7.
- [228] Zhang, J.; Luo, Z.-X.; Wu, X.; Gao, C.-F.; Wang, P.-Y.; Chai, J.-Z.; Liu, M.; Ye, X.-S.; Xiong, D.-C. Photosensitizer-Free Visible-Light-Promoted Glycosylation Enabled by 2-Glycosyloxy Tropone Donors. *Nature communications* **2023**, *14* (1). DOI:10.1038/s41467-023-43786-y.
- [229] a) Zhao, G.; Wang, T. Stereoselective Synthesis of 2-Deoxyglycosides from Glycals by Visible-Light-Induced Photoacid Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (21), 6120–6124. DOI:10.1002/anie.201800909. b) Liu, J.; Yin, S.; Wang, H.; Li, H.; Ni, G. A Visible Light Promoted O-Glycosylation with Glycosyl Trichloroacetimidates Using Eosin Y as an Organo Photoacid. *Carbohydrate research* **2020**, *490*, 107963–107963. DOI:10.1016/j.carres.2020.107963. c) Otani, N.; Kohei Higashiyama; Sakai, H.; Taku Hasobe; Takahashi, D.; Kazunobu Toshima. Photoinduced Glycosylation Using a Diarylthiophene as an Organo Lewis Photoacid Catalyst. *European Journal of Organic Chemistry* **2023**, *26* (20). DOI:10.1002/ejoc.202300287. d) Wang, T.; Li, J.; Zhao, G. Organic-Photoacid-Catalyzed Glycosylation. *Synlett* **2020**, *31* (09), 823–828. DOI:10.1055/s-0039-1690773.
- [230] Zhao, G.; Li, J.; Wang, T. Visible-Light-Induced Photoacid Catalysis: Application in Glycosylation with O-Glycosyl Trichloroacetimidates. *Chemical communications* **2021**, *57* (94), 12659–12662. DOI:10.1039/d1cc04887b.
- [231] Spell, M. L.; Deveaux, K.; Bresnahan, C. G.; Bernard, B. L.; Sheffield, W.; Kumar, R.; Ragains, J. R. A Visible-Light-Promoted O-Glycosylation with a Thioglycoside Donor. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (22), 6515–6519. DOI:10.1002/anie.201601566.
- [232] Yu, Y.; Xiong, D.-C.; Mao, R.-Z.; Ye, X.-S. Visible Light Photoredox-Catalyzed O-Sialylation Using Thiosialoside Donors. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (16), 7134–7138. DOI:10.1021/acs.joc.6b00999.
- [233] Wever, W. J.; Cinelli, M. A.; Bowers, A. A. Visible Light Mediated Activation and O-Glycosylation of Thioglycosides. *Organic Letters* **2013**, *15* (1), 30–33. DOI:10.1021/ol302941q.
- [234] Wen, P.; Crich, D. Blue Light Photocatalytic Glycosylation without Electrophilic Additives. *Organic Letters* **2017**, *19* (9), 2402–2405. DOI:10.1021/acs.orglett.7b00932.
- [235] Zhang, C.; Zuo, H.; Ga Young Lee; Zou, Y.; Dang, Q.-D.; Houk, K. N.; Niu, D. Halogen-Bond-Assisted Radical Activation of Glycosyl Donors Enables Mild and

- Stereoconvergent 1,2-Cis-Glycosylation. *Nature chemistry* **2022**, *14* (6), 686–694. DOI:10.1038/s41557-022-00918-z.
- [236] Sau, A.; M. Carmen Galan. Palladium-Catalyzed α -Stereoselective O-Glycosylation of O(3)-Acyated Glycals. *Organic Letters* **2017**, *19* (11), 2857–2860. DOI:10.1021/acs.orglett.7b01092.
- [237] Das, P.; Thakur, R. Amino-Acid-Derived Amides as Stereodirecting Leaving Groups for Ferrier Rearrangement via Pd(0)-Catalyzed Tsuji–Trost Reactions. *Organic Letters* **2023**, *25* (32), 6046–6051. DOI:10.1021/acs.orglett.3c02226.
- [238] Xiang, S.; He, J.; Yu Jia Tan; Liu, X.-W. Stereocontrolled O-Glycosylation with Palladium-Catalyzed Decarboxylative Allylation. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (23), 11473–11482. DOI:10.1021/jo502078c.
- [239] Roy, R.; Rajasekaran, P.; Mallick, A.; Vankar, Y. D. Gold(III) Chloride and Phenylacetylene: A Catalyst System for the Ferrier Rearrangement, And O-Glycosylation of 1-O-Acetyl Sugars as Glycosyl Donors. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014* (25), 5564–5573. DOI:10.1002/ejoc.201402606.
- [240] Nigudkar, S. S.; Wang, T.; Pistorio, S. G.; Yasomanee, J. P.; Stine, K. J.; Demchenko, A. V. OFox Imidates as Versatile Glycosyl Donors for Chemical Glycosylation. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017**, *15* (2), 348–359. DOI:10.1039/c6ob02230h.
- [241] Shu, P.; Xiao, X.; Zhao, Y.; Xu, Y.; Yao, W.; Tao, J.; Wang, H.; Yao, G.; Lu, Z.; Zeng, J.; Wan, Q. Interrupted Pummerer Reaction in Latent-Active Glycosylation: Glycosyl Donors with a Recyclable and Regenerative Leaving Group. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (48), 14432–14436. DOI:10.1002/anie.201507861.
- [242] Kamat, M. N.; C. De Meo; Demchenko, A. V. S-Benzoxazolyl as a Stable Protecting Moiety and a Potent Anomeric Leaving Group in Oligosaccharide Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72* (18), 6947–6955. DOI:10.1021/jo071191s.
- [243] Ranade, S. C.; Kaeothip, S.; Demchenko, A. V. Glycosyl Alkoxythioimidates as Complementary Building Blocks for Chemical Glycosylation. *Organic Letters* **2010**, *12* (24), 5628–5631. DOI:10.1021/ol1023079.
- [244] Teruaki Mukaiyama; Nakatsuka, T.; Shoda, S. An Efficient Glucosylation of Alcohol Using 1-Thioglucoside Derivate. *Chemistry Letters* **1979**, *8* (5), 487–490. DOI:10.1246/cl.1979.487.
- [245] Chiba, H.; Teruaki Mukaiyama. Highly α -Stereoselective One-Pot Sequential Glycosylation Using Glucosyl Thioformimidate Derivatives. *Chemistry Letters* **2003**, *32* (2), 172–173. DOI:10.1246/cl.2003.172.
- [246] a) Jin Hwan Kim; Yang, H.; Park, J.; Geert-Jan Boons. A General Strategy for Stereoselective Glycosylations. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (34), 12090–12097. DOI:10.1021/ja052548h. b) Boltje, T. J.; Kim, J.-

- H.; Park, J.; Boons, G.-J. Stereoelectronic Effects Determine Oxacarbenium vs β -Sulfonium Ion Mediated Glycosylations. *Organic Letters* **2010**, *13* (2), 284–287. DOI:10.1021/ol1027267.
- [247] Fascione, M. A.; Adshear, S. J.; Stalford, S. A.; Kilner, C. A.; Leach, A. G.; Turnbull, W. B. Stereoselective Glycosylation Using Oxathiane Glycosyl Donors. *Chemical Communications* **2009**, No. 39, 5841. DOI:10.1039/b913308a.
- [248] Fang, T.; Mo, K.; Geert-Jan Boons. Stereoselective Assembly of Complex Oligosaccharides Using Anomeric Sulfonium Ions as Glycosyl Donors. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (17), 7545–7552. DOI:10.1021/ja3018187.
- [249] a) Bohé, L.; Crich, D. A Propos of Glycosyl Cations and the Mechanism of Chemical Glycosylation; the Current State of the Art. *Carbohydrate Research* **2015**, *403*, 48–59. DOI:10.1016/j.carres.2014.06.020. b) Bohé, L.; Crich, D. Glycosyl Cations out on Parole. *Nature chemistry* **2016**, *8* (2), 99–100. DOI:10.1038/nchem.2436.
- [250] Taha, H. A.; Richards, M. R.; Lowary, T. L. Conformational Analysis of Furanoside-Containing Mono- and Oligosaccharides. *Chemical Reviews* **2012**, *113* (3), 1851–1876. DOI:10.1021/cr300249c.
- [251] Moser, D.; Duan, Y.; Wang, F.; Ma, Y.; O'Neill, M. J.; Cornella, J. Selective Functionalization of Aminoheterocycles by a Pyrylium Salt. *Angewandte Chemie* **2018**, *57* (34), 11035–11039. DOI:10.1002/anie.201806271.
- [252] Alejandro Gómez Palomino. Preparation of Pyrylium Tetrafluoroborate (Pyry-BF₄). *Organic Syntheses* **2023**, *100*, 361–381. DOI:10.15227/orgsyn.100.0361.
- [253] a) Khanam, A.; Pintu Kumar Mandal. Direct *N*-Glycosylation of Tosyl and Nosyl Carbamates with Trichloroacetimidate Donors. *New journal of chemistry* **2021**, *45* (34), 15386–15391. DOI:10.1039/d1nj02051j. b) Babouri, R.; Clarion, L.; Rolland, M.; Van der Lee, A.; Kabouche, Z.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. Synthesis of Oxaphosphinane-Based Pseudodisaccharides. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (36), 5357–5369. DOI:10.1002/ejoc.201700878.
- [254] Guinan, M.; Huang, N.; Hawes, C. S.; Lima, M. A.; Smith, M.; Miller, G. J. Chemical Synthesis of 4'-Thio and 4'-Sulfinyl Pyrimidine Nucleoside Analogues. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2022**, *20* (7), 1401–1406. DOI:10.1039/d1ob02097h.
- [255] a) Reichardt, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. *Chemical Reviews* **1994**, *94* (8), 2319–2358. DOI:10.1021/cr00032a005. b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, **2011**, pp.455-461.
- [256] Plakhotnik, V. N.; Ernst, L.; Peyman Sakhaii; Tovmash, N. F.; Schmutzler, R. Interparticle Interaction in Lithium Tetrafluoroborate Solutions. *Journal of Fluorine Chemistry* **1999**, *98* (2), 133–135. DOI:10.1016/s0022-1139(99)00099-8.

- [257] Kim, T. Y.; Lucas, N. T.; Crowley, J. D. A Diaryl-Linked [Pd₂L₄]⁴⁺ Metallosupramolecular Architecture: Synthesis, Structures and Cisplatin Binding Studies. *Supramolecular chemistry* **2015**, *27* (11-12), 734–745. DOI:10.1080/10610278.2015.1063633.
- [258] a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, A. S.; Reddy, Ch. S.; Raju, S. S. Highly Diastereoselective Allylation of Lactols and Their Ethers Using Molecular Iodine. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (48), 6631–6634. DOI:10.1016/j.tetlet.2009.09.025. b) Casali, E.; Othman, S. T.; Dezaye, A. A.; Chiodi, D.; Porta, A.; Zaroni, G. Highly Stereoselective Glycosylation Reactions of Furanoside Derivatives via Rhenium (v) Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (11), 7672–7686. DOI:10.1021/acs.joc.1c00706. c) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. Stereoselective C-Glycosylation Reactions of Ribose Derivatives: Electronic Effects of Five-Membered Ring Oxocarbenium Ions. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (31), 10879–10884. DOI:10.1021/ja0524043. d) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. A Stereoelectronic Model to Explain the Highly Stereoselective Reactions of Nucleophiles with Five-Membered-Ring Oxocarbenium Ions. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (51), 12208–12209. DOI:10.1021/ja993349z. e) Araki, Y.; Kobayashi, N.; Yoshiharu Ishido; Nagasawa, J. Highly Stereoselective C- α -d-Ribofuranosylation. Reactions of D-Ribofuranosyl Fluoride Derivatives with Enol Trimethylsilyl Ethers and with Allyltrimethylsilane. *Carbohydrate Research* **1987**, *171* (1), 125–139. DOI:10.1016/s0008-6215(00)90883-8.
- [259] Erwin; Pieter van Delft; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; van; Filippov, D. V.; Jeroen D C Codée. Furanosyl Oxocarbenium Ion Stability and Stereoselectivity. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (39), 10381–10385. DOI: 10.1002/anie.201405477.
- [260] Nader Sakhaee. Conformational Analysis of Cis-Octahydropentalene, Insights on Bioactive Conformers. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* **2019**, *17* (2), 12704-12707. DOI:10.26717/bjstr.2019.17.002982.
- [261] Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. Comparison of Silver and Molybdenum Microfocus X-Ray Sources for Single-Crystal Structure Determination. *Journal of Applied Crystallography* **2015**, *48* (1), 3–10. DOI:10.1107/s1600576714022985.
- [262] Sheldrick, G. M. SHELXT– Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances* **2015**, *71* (1), 3–8. DOI:10.1107/s2053273314026370.
- [263] Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement With SHELXL. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry* **2015**, *71* (1), 3–8. DOI:10.1107/s2053229614024218.

8. Literatur

- [264] Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *ShelXle*: A Qt Graphical User Interface for *SHELXL*. *Journal of Applied Crystallography* **2011**, *44* (6), 1281–1284. DOI:10.1107/s0021889811043202.
- [265] a) Spek, A. L. Structure Validation in Chemical Crystallography. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* **2009**, *65* (2), 148–155. DOI:10.1107/s090744490804362x. b) Spek, A. L. *PLATONSQUEEZE*: A Tool for the Calculation of the Disordered Solvent Contribution to the Calculated Structure Factors. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* **2015**, *71* (1), 9–18. DOI:10.1107/s2053229614024929.
- [266] Farrugia, L. J. WinGXandORTEP for Windows: An Update. *Journal of Applied Crystallography* **2012**, *45* (4), 849–854. DOI:10.1107/s0021889812029111.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten	Name:	Denis Sartakov
	Geburtstag:	01 Mai 1979
	Geburtsort:	Krasnovishersk, Russland
	Adresse:	Schumannstraße 55B, 63069 Offenbach am Main
	Familienstand:	ledig
	Staatsangehörigkeit:	deutsch
Berufspraxis	2020-2024	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität zu Köln, Köln Promotion und Anfertigung der Dissertation „Untersuchung der stereoselektiven O-Glykosylierungen von Ribosyltrichloro-acetimidaten durch die Organokatalyse mit Pyryliumsalzen“ unter der Anleitung von Prof. Dr. Bernd Goldfuß
	2015-2020	Freiberuflicher Übersetzer (wegen Pflege von Eltern)
	2009-2015	Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Vorlesungsassistent an der Goethe –Universität im Arbeitskreis Göbel, Frankfurt am Main <ul style="list-style-type: none"> • Arbeit am Projekt „Organokatalytische enantioselektive Friedel-Crafts Alkylierung von Indolen und Pyrrolen mit Nitroalkenen durch den Einsatz der C₂-chiralen Bisamidinium Salzen“ • Entwicklung und Zusammenstellung von Skript zur Vorlesung „Organische Chemie II“ • Themensetzung und Durchführung von Übungsseminaren zu den Vorlesungen „Organische Chemie II“ und „Organische Chemie III: Chemische Synthese von Naturstoffen“ • Fachliche Anleitung, Themensetzung, Betreuung und Korrektur von Bachelor- und Masterarbeiten

9. Lebenslauf

	2008-2009	Lehrer der Chemie und Biologie an der Weibelfeldschule, Dreieich
	2002-2008	Freiberuflicher Übersetzer (wegen Pflege von Eltern)
	2000-2002	Firma "Rada-Pharma", Moskau Chemiker-Synthetiker in der Abteilung „Synthese und Methodikoptimierung“. Leitung von 5 Mitarbeitern <ul style="list-style-type: none">• Synthesen organischer Verbindungen anhand vorhandener Methoden• Entwicklung neuer synthetischer Strategien, sowie Optimierung und Pflege der schon vorhandenen• Koordination des Arbeitsverlaufs zwischen Mitarbeitern
Studium	2000-2002	Aspirantur an der Staatlichen M.V.Lomonosow – Universität, Fachbereich Chemie, Moskau, Russland
	1995-2000	Staatliche M.V.Lomonosow–Universität, Fachbereich Chemie, Moskau, Russland. Abschluss: Diplom "Chemiker" mit Auszeichnung. Diplomarbeit mit dem Titel "Synthese und chemische Eigenschaften der Phosphin-Komplexe von Niobozen mit funktionalisierten silizium-, germanium- und zinnhaltigen Liganden"
	1985-1995	Gymnasiale (vollständige) Schulbildung, entspricht dem Abschluss "Abitur" in Deutschland, Krasnowischersk, Russland. Mit Auszeichnung abgeschlossen.
Sprachen		Deutsch: sehr gut , in Wort (C2) und Schrift (C2) Russisch: Muttersprache Englisch: sehr gut , in Wort (B2) und Schrift (C1)
Publikationen und		Goldberg, M.; Sartakov, D.; Bats, J. W.; Bolte, M.; Göbel, M. W. A Chiral Analog of the Bicyclic Guanidine TBD: Synthesis, Structure and Brønsted Base

9. Lebenslauf

wissenschaftliche Beiträge

Catalysis. *Beilstein journal of organic chemistry* **2016**, 12, 1870–1876. DOI:10.3762/bjoc.12.176.

Cologne Graduate School of Chemistry (CGSC) Ph.D. Symposium, 2022

Poster: *With 9-Amino-(9-deoxy)-epi-cinchonidine functionalized*

Cyclodiphosphazanes as chiral, bifunctional Hydrogen-bonding Catalysts

Cologne Graduate School of Chemistry (CGSC) Ph.D. Symposium, 2023

Poster: *Stereoselective O-Glycosylations of Ribosyl Trichloro-acetimidates by Pyrylium Salt Organocatalysis*

Außerberufliche Bildung

2005-2006 Kurse für deutsche Sprache. Abschluss "Kleines deutsches Sprachdiplom (KDS)" und „Großes deutsches Sprachdiplom (GDS)“

Zusatzqualifikationen

Microsoft Office (Word, Excel und Powerpoint)
chemische Software (Spartan, Ortep3, Hyperchem, ChemBioOffice 2022, ACDLabs 12, MestReC usw.)
chemische Datenbanken (SciFinder, STN, Reaxys)

10. Erklärung zur Dissertation

Gemäß der Promotionsordnung vom 12. März 2020,

hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Untersuchung der stereoselektiven O-Glykosylierungen von Ribosyltrichloroacetimidaten durch die Organokatalyse mit Pyryliumsalzen

selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen und eingebundenen Artikeln und Manuskripten - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine Veröffentlichung der Dissertation vor Abschluss der Promotion nicht ohne Genehmigung des Promotionsausschusses vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Ordnung sind mir bekannt. Darüber hinaus erkläre ich hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation zugrundeliegenden Arbeiten und der schriftlich verfassten Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen. Ich versichere, dass die eingereichte elektronische Fassung der eingereichten Druckfassung vollständig entspricht.

Datum:

09.08.2024

Name:

Denis Sartakov

Unterschrift:

