

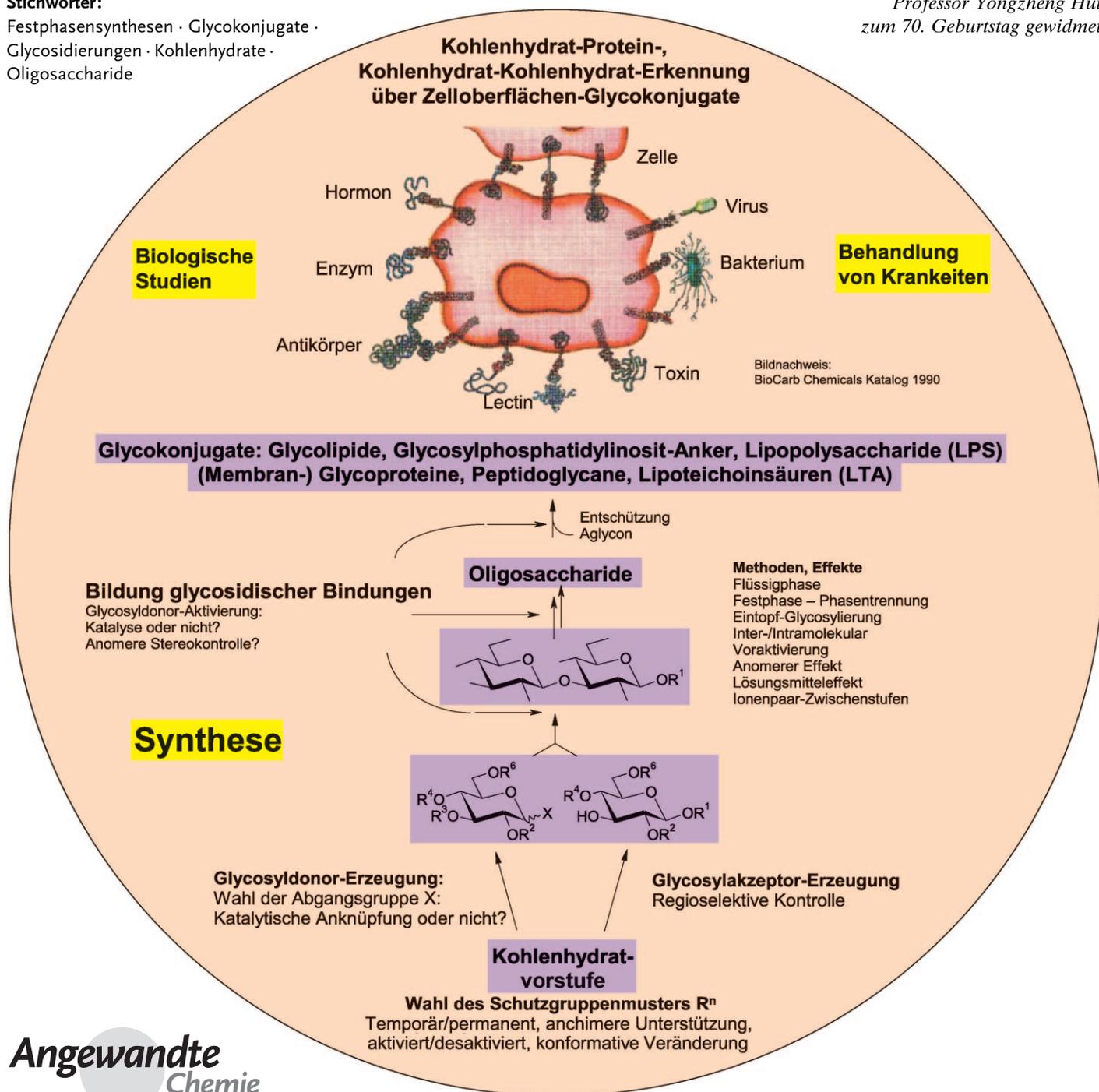
Neue Prinzipien für die Bildung von glycosidischen Bindungen

Xiangming Zhu* und Richard R. Schmidt*

Stichwörter:

Festphasensynthesen · Glykokonjugate · Glycosidierungen · Kohlenhydrate · Oligosaccharide

Professor Yongzheng Hui zum 70. Geburtstag gewidmet



Das zunehmende Wissen um die bedeutende Rolle, die Oligosaccharide und Glykokonjugate in biologischen Prozessen spielen, hat rasch das Interesse an solchen Verbindungen für biologische, medizinische und pharmakologische Studien geweckt. Deshalb wurden und werden große Anstrengungen unternommen, um neue Methoden für die Synthese von Glycosiden zu entwickeln, wobei das Hauptaugenmerk auf die Bildung der glycosidischen Bindung gerichtet ist. Etliche Übersichtsartikel wurden in den letzten Jahren zur Glycosidsynthese verfasst, die meisten waren jedoch auf einen bestimmten Typ von Glycosiden oder eine bestimmte Methode zur Glycosidsynthese ausgerichtet. In diesem Aufsatz werden neue Prinzipien für die Bildung von glycosidischen Bindungen diskutiert, indem vor allem Arbeiten aus den letzten zehn Jahren berücksichtigt werden, die zu erheblichen Fortschritten in der Oligosaccharid- und Glykokonjugatsynthese geführt haben.

1. Einführung

Die meisten in der Natur vorkommenden Kohlenhydrate werden als Polysaccharide, Glykokonjugate oder Glycoside angetroffen, in denen Zuckereinheiten direkt oder mit einem Aglycon über *O*-glycosidische Bindungen verknüpft sind. Demnach ist die stereoselektive Bildung von *O*-glycosidischen Bindungen der Schlüsselschritt in den meisten Glycosidsynthesen. Seit den ersten Glycosidsynthesen durch Michael^[1] und Fischer^[2] gefolgt von der bahnbrechenden Arbeit von Koenigs und Knorr^[3] sind viele Glycosidierungsmethoden entwickelt worden. In diesem Aufsatz werden die jüngsten Fortschritte in der Bildung von *O*-glycosidischen Bindungen behandelt, wobei der Schwerpunkt auf der Literatur der letzten zehn Jahre liegt. Am Anfang werden grundsätzliche Aspekte der Glycosidsynthese diskutiert, dann folgt die Erörterung neuer Methoden.

Die chemische Glycosidsynthese umfasst im Allgemeinen die Umwandlung eines Zuckers in einen voll geschützten Glycosyldonor, der an seinem anomeren Zentrum eine Abgangsgruppe trägt; danach folgt die Glycosylierung eines geeignet geschützten Glycosylakzeptors, der normalerweise nur eine freie Hydroxygruppe aufweist [d. h., gemäß allgemeinem Gebrauch in der Kohlenhydratchemie überträgt der „Glycosyl-(Gruppen)-Donor“ den Glycosylrest (normalerweise als Elektrophil) auf den „Glycosyl-(Gruppen)-Akzeptor“ (normalerweise das Nucleophil)].^[4-6] Folglich sind die Abgangsgruppe der Glycosyldonoren und die Schutzgruppen wesentliche Parameter für die Ausbeute und die anomere Selektivität der Glycosylierungsreaktionen (Abschnitte 2 und 3).

Eine häufig genutzte Methode für die Erzeugung von Glycosyldonoren ist die anomere Sauerstoffaustauschreaktion am Halbacetalrest von Pyranosen und Furanosen.^[4a,7,8] Die Fischer-Helferich-Methode (Abbildung 1, **A**), eine direkte säurekatalysierte anomere Sauerstoffaustauschreaktion, wurde und wird erfolgreich für die Synthese von vielen Vorprodukten eingesetzt. Ihre Reversibilität begrenzt jedoch ihre Nützlichkeit bei der Synthese von komplexen Oligosacchariden und Glykokonjugaten. Dazu sind irreversible Me-

thoden erforderlich, die durch Präaktivierung des anomeren Zentrums, d. h. durch die Einführung einer guten Abgangsgruppe erhalten werden.

Die bekannteste dieser irreversiblen Methoden ist die Koenigs-Knorr-Methode (Abbildung 1, **B**), bei der als Glycosyldonor ein α -Halogenether erzeugt wird (Abschnitt 2.1). Dieses Intermediat wird dann im Glycosylierungsschritt durch halophile Promotoren aktiviert. Generell werden ein bis vier Äquivalente des Promotors (aus diesem Grund sollte die Bezeichnung „Katalysator“ nicht verwendet werden) und häufig zusätzliche Reagentien (z. B. eine sterisch gehinderte Base) eingesetzt, woraus sich ein irreversibler Transfer des Glycosylrestes auf den Akzeptor ergibt. Die offensichtlichen Grenzen dieser Methode waren der Grund für die Suche nach weiteren Alternativen.^[4a,5,7-10]

Andere, eng mit der Koenigs-Knorr-Methode verwandte Verfahren wurden intensiv bearbeitet. Der Austausch des anomeren Sauerstoffs durch Fluor, Alkylthio- und Arylthiogruppen als Abgangsgruppen weckte großes Interesse, da diese Gruppen Manipulationen an orthogonalen Schutzgruppen tolerieren (Abschnitt 2.2). Auch aufeinander folgende Eintopf-Glycosylierungen von Akzeptoren konnten durchgeführt werden; neue Entwicklungen auf diesem Gebiet werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 diskutiert. Die grund-

Aus dem Inhalt

1. Einführung	1933
2. Glycosyldonoren und Aktivierungsbedingungen	1936
3. Schutzgruppen	1947
4. Eintopf-Glycosylierung	1953
5. Festphasen-Oligosaccharidsynthese	1953
6. Intramolekulare Glycosidierung	1955
7. Andere Aspekte	1958
8. Zusammenfassung und Ausblick	1959

[*] Dr. X. Zhu

Centre for Synthesis and Chemical Biology, UCD School of Chemistry and Chemical Biology, University College Dublin
Belfield, Dublin 4 (Irland)
Fax: (+353) 1-716-2501
E-Mail: xiangming.zhu@ucd.ie
Prof. Dr. R. R. Schmidt
Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, Fach 725
78457 Konstanz (Deutschland)
Fax: (+49) 7531-883-135
E-Mail: richard.schmidt@uni-konstanz.de

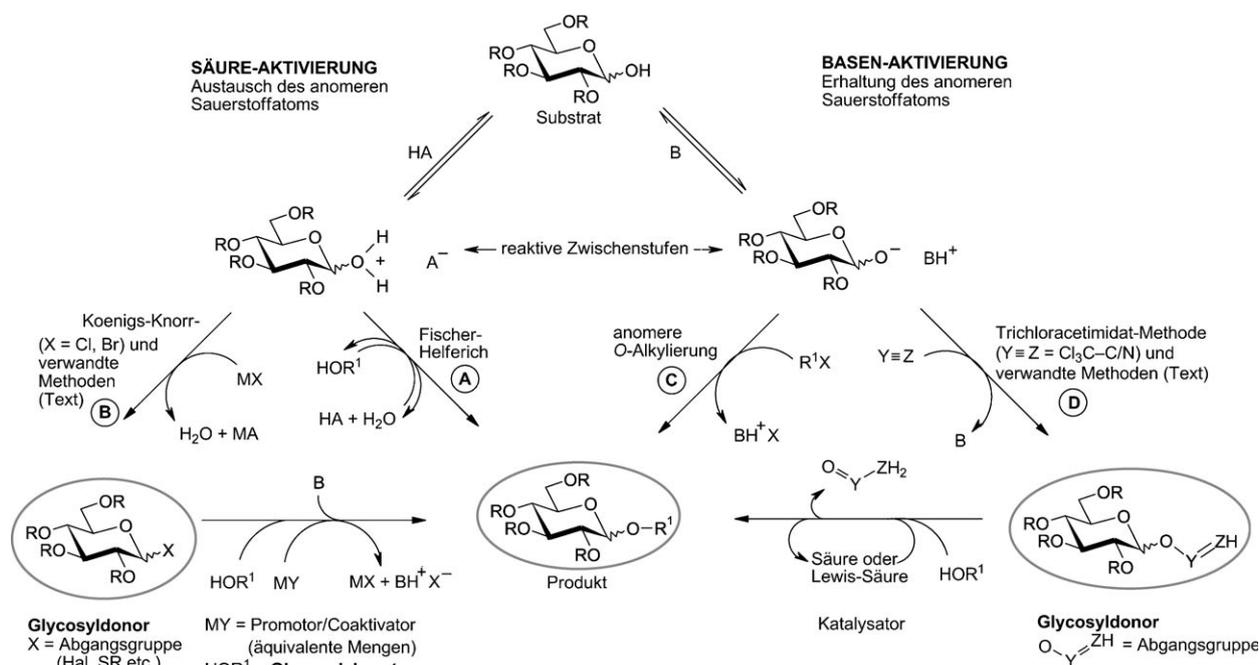


Abbildung 1. Erzeugung von glycosidischen und saccharidischen Bindungen.

sätzlichen Vor- und Nachteile dieser Koenigs-Knorr-analogen Methoden folgen aus den erforderlichen Aktivierungsbedingungen.

In den oben beschriebenen Verfahren dient der anomere Kohlenstoff der zu verknüpfenden Zuckerreste als Elektrophil und der Alkohol als Nucleophil. Eine nützliche Alternative sollte die basenvermittelte Deprotonierung der anomeren Hydroxygruppe sein, wobei zuerst ein anomeres Oxid einer Pyranose oder Furanose erzeugt wird; die nachfolgende anomere O-Alkylierung führt direkt und irreversibel zu Glycosiden (Abbildung 1, C). Überraschenderweise wurden vor unseren Arbeiten keine Studien durchgeführt, die diese einfache, von uns als „anomere O-Alkylierung“ bezeichnete Methode zur Synthese von komplexen Glycosiden und Glycokonjugaten verwenden.^[4a,7,8] Die direkte anomere O-Alkylierung von unterschiedlich geschützten und sogar vollständig ungeschützten Zuckern in Gegenwart einer Base und Triflaten oder Michael-Akzeptoren als alkylierenden Agenten ist so eine sehr bequeme Methode zur Bildung von gly-

cosidischen Bindungen geworden.^[11–14] Die häufig beobachtete hohe anomere Stereokontrolle in Pyranosen basiert auf der erhöhten Nucleophilie äquatorialer Sauerstoffatome (aufgrund sterischer Effekte und dem stereoelektronischen kinetischen anomeren Effekt, der aus der Abstoßung von freien Elektronenpaaren, dipolaren Effekten oder beidem resultiert)^[4a,7,8] und auf der höheren Stabilität von Produkten mit axialem anomerem Sauerstoffatom (aufgrund des thermodynamischen anomeren Effekts, der aus n^o*-Orbitalwechselwirkungen, günstigen dipolaren Effekten oder beidem resultiert). Auch Chelateffekte können genutzt werden, um anomere Stereokontrolle zu erzielen. Da jedoch die Verfügbarkeit und in gewissem Umfang die Stabilität der von Kohlenhydraten abgeleiteten Alkylierungsmittel begrenzt ist, ist die generelle Anwendung dieser einfachen Methode auf die Synthese komplexer Oligosaccharide und Glycokonjugate begrenzt.

Die Voraussetzungen für eine effiziente Glycosylierung sind folgende:



Xiangming Zhu promovierte 2001 in organischer Chemie am Shanghai Institute of Organic Chemistry. Nach einer Zeit als Postdoktorand an der Universität Konstanz bei Prof. Dr. Richard R. Schmidt wurde er Dozent an der Zhejiang-Universität. 2005 verbrachte er ein Jahr in der Arbeitsgruppe von Prof. Geert-Jan Boons am Complex Carbohydrate Research Center in den USA und arbeitete an der Synthese von Arabinofuranosiden. Seit 2006 ist er Dozent am University College Dublin, Irland.



Richard R. Schmidt promovierte 1962 in Stuttgart bei Professor Rudolf Gompper über vinylenhomologe Carbonsäure- und Kohlen säurederivate und neue Chinonmethide. Von 1965 bis 1966 arbeitete er als Postdoktorand bei Professor Frank M. Huennekens an der Scripps Research Foundation in La Jolla, USA, über den Metabolismus von Coenzym B₁₂. Von 1975 bis 2003 war er Ordinarius an der Universität Konstanz; er lehnte Rufe an andere Universitäten ab. Seither ist er emeritierter Professor. In der letzten Zeit widmete er sich besonders der Glycokonjugatchemie und deren biologischer Bedeutung.

- Bedarf an geringen Mengen an Reagentien, d.h. Herstellung des Glycosyldonors durch einfache Verfahren und Aktivierung des Donors durch katalytische Mengen an Reagens,
- stereoselektive Glycosylierung in hoher Ausbeute,
- Anwendbarkeit des Verfahrens auch für große Mengen.

Diese Bedingungen werden praktisch von keiner der oben beschriebenen Methoden erfüllt. Die allgemeine Strategie für die Bildung von glycosidischen Bindungen ist jedoch richtig:

- Der erste Schritt (Erzeugung des Glycosyldonors) sollte aus einer Voraktivierung des anomeren Zentrums mit gleichzeitiger Bildung eines stabilen Glycosyldonors bestehen – am besten durch katalytisches Anknüpfen einer Abgangsgruppe an die anomere Hydroxygruppe.

- Der zweite Schritt (Aktivierung des Glycosyldonors) sollte aus einem sterisch einheitlichen, hoch ergebnisreichen Glycosyltransfer zum Glycosylakzeptor bestehen, der auf einer Glycosyldonoraktivierung mit katalytischen Promotormengen, d.h. einem Katalysator, und kovalenter Bindung von freiem Wasser in dieser Kondensationsreaktion an die Abgangsgruppe basiert. So können die Mengen der erforderlichen Reagentien minimiert werden.

Die Erfahrung mit der direkten anomeren *O*-Alkylierung ergab, dass diese Erfordernisse durch eine einfache basenkatalysierte Transformation des anomeren Sauerstoffatoms in eine Abgangsgruppe und deren säurekatalysierte Aktivierung im Glycosylierungsschritt erfüllt werden können. Diese orthogonalen Aktivierungs- und Glycosylierungsschritte sollten auch die Forderung nach Einfachheit in Verbindung mit Effizienz erfüllen, die entscheidend sind für eine allgemeine Akzeptanz.

Elektronenarme Nitrile, z.B. Trichloracetonitril (Abbildung 1, **D**: $X \equiv Y = CCl_3C \equiv N$), gehen eine direkte und reversible basenkatalysierte Addition der anomeren Hydroxygruppe ein, die zu *O*-Glycosyltrichloracetimidaten führt. Die sterisch anspruchsvolle und stark elektronenziehende Trichlormethyl- und die Glycosylgruppe, die durch das α -Sauerstoffatom die Oxocarbeniumionen-Bildung am anomeren Zentrum unterstützt, liefern die Energie für die säurekatalysierte Freisetzung von Trichloracetamid als Abgangsgruppe. Trichloracetamid weist keine Säure- oder Baseneigenschaften unter den Reaktionsbedingungen auf und ermöglicht so Säurekatalyse. Deshalb haben *O*-Glycosyltrichloracetimide, die auf säurekatalysierter Aktivierung basieren, exzellente Glycosyldonoreigenschaften (Abschnitt 2.7).

Eng verwandte Methoden sind die Aktivierung der anomeren Hydroxygruppe durch Trifluoracetonitril, Dichlormalodinitril und Dichloracetonitril.^[15–18] Eine weitere wichtige Verbindungsgruppe sind Ketenimine, die eine Addition der anomeren Hydroxygruppe durch Basenkatalyse ermöglichen. Bislang wurden nur wenige Ketenimine untersucht, weswegen das Potenzial der daraus abgeleiteten Glycosyldonoren bislang noch nicht erforscht ist.^[15,19,20] Eine weitere interessante Verbindungsgruppe sind Imidhalogenide, die elektronenziehende Kohlenstoffsubstituenten tragen, und deren heterocyclische Äquivalente. Älteren Arbeiten folgend,^[15,21–25] haben Imidhalogenide in letzter Zeit großes Interesse ge-

funden, und über exzellente Glycosylierungsergebnisse wurde berichtet (Abschnitt 2.7).

Andere verwandte Methoden sind die Aktivierung der anomeren Hydroxygruppe z.B. durch Sulfat-, Sulfonat-, Phosphat- und Phosphitbildung, wie für *O*-Glycosylphosphate beschrieben wird (Abschnitt 2.8). Neben den bei der Aktivierung durch Imidhalogenide vorhandenen Nachteilen ist hier außerdem der Säureanstieg im Reaktionsgemisch beim Glycosylierungsschritt ungünstig.

Glycals – einfach aus Zuckern herstellbar – sind ebenfalls attraktive Ausgangsmaterialien für die Bildung von glycosidischen Bindungen (Abbildung 2). Ihr nucleophiler Cha-

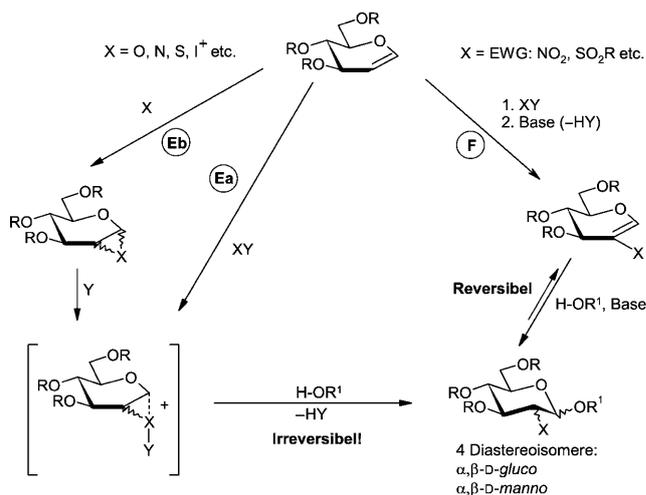


Abbildung 2. Glycals als Intermediate für die Erzeugung glycosidischer Bindungen.

rakter an C-2 ermöglicht Reaktionen z.B. mit Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefel-Elektrophilen, die unter hoher Substrats stereokontrolle im Allgemeinen zu dreigliedrigen Ringen führen; Ringöffnung mit Alkoholen als Akzeptoren unter Säurekatalyse, entweder direkt nach Methode **Ea** oder **Eb** mit Y als Promotor, liefert die entsprechenden Glycoside.^[26–33] Abhängig vom Elektrophil X, wird diese Methode auch für die Synthese von 2-Desoxyglycosiden eingesetzt.

Glycals können auch in Derivate mit einer elektronenziehenden Gruppe an C-2 umgewandelt werden, z.B. in 2-Nitroglycals, die für eine Michael-Addition gut geeignet sind. So wird die Bildung von glycosidischen Bindungen durch Basekatalyse erreicht (Methode **F**), was zu 2-Desoxy-2-nitroglycosiden führt.^[34] Diese Intermediate werden leicht in 2-Amino-2-desoxyglycoside umgewandelt, die Bausteine fast aller Glykokonjugate sind. Vor kurzem wurde diese 2-Nitroglycal-Verknüpfung besonders mit 2-Nitrogalactal-Derivaten detailliert untersucht (Abschnitt 2.9).

Nicht nur Substrate und Abgangsgruppen, sondern auch Promotoren beeinflussen die Selektivität von Glycosylierungen, indem sie die Bildung von Reaktionsintermediaten beeinflussen. Deswegen ist die richtige Wahl von Promotoren im Einklang mit den übrigen Reaktionspartnern für die stereoselektive Bildung von glycosidischen Bindungen oftmals entscheidend,^[4–6] und es kann eine echte Herausforderung

sein, ein geeignetes Promotorsystem für hohe Stereoselektivität und Ausbeute zu finden. Auf der anderen Seite ist das Promotorsystem auch sehr wichtig in Bezug auf die Durchführung der Glycosylierungsreaktion im industriellen Maßstab. In diesem Zusammenhang haben *O*-Glycosyltrichloracetimidate^[19] große Vorteile und sind die wohl am meisten genutzten Glycosyldonoren der Kohlenhydratchemie geworden.^[4a]

Die Bildung von glycosidischen Bindungen führt häufig zu einem Gemisch aus zwei anomeren Stereoisomeren, d. h. zu 1,2-*cis*- und 1,2-*trans*-Glycosiden. Nachbargruppenbeteiligung von 2-*O*- oder 2-*N*-Acyl-geschützten Glycosyldonoren oder Glycosyldonoren mit sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen an der 2-Position ergibt recht verlässlich 1,2-*trans*-Glycoside. Demzufolge wird die Präsenz einer sterisch nicht anspruchsvollen, nicht in das Reaktionsgeschehen eingreifenden Gruppe an der 2-Position oft für die Synthese von 1,2-*cis*-Glycosiden genutzt. Dennoch sind die Vorteile von solchen inaktiven Gruppen oft nicht ausreichend, um stereoselektive *cis*-Glycosylierungen zu gewährleisten, da die meisten Glycosylierungsreaktionen eher einem S_N1-Mechanismus folgen, der zu Oxocarbeniumion-Zwischenstufen führt, welche von Akzeptoren von der α - oder der β -Seite angegriffen werden können. Da die Kenntnisse über die Natur der S_N1-Reaktionen immer noch begrenzt sind,^[35] wird vor allem der Einfluss von Schutzgruppen auf die anomere Stereokontrolle diskutiert (Abschnitt 3).

Andere Mittel werden häufig genutzt, um hohe anomere Stereokontrolle bei Glycosidsynthesen zu erzielen.^[4-6,36] Das Konzept der In-situ-Anomerisierung von Halogenosen mit axialem Halogenid zu Halogenosen mit äquatorialem Halogenid, das Lemieux und Mitarbeiter eingeführt haben,^[37] war schon früh ein wichtiger Durchbruch in der Synthese von *cis*-Glycosiden. Relativ stabile α -Glycosylhalogenide werden in Gegenwart von quartären Ammoniumhalogeniden aktiviert und führen so zu einem Gleichgewicht mit den reaktiveren β -Glycosylhalogeniden. Die Energiebarriere der nucleophilen Substitution von β -Glycosylhalogeniden, die zu *cis*-Glycosiden führt, ist niedriger als die der entsprechenden Reaktion der α -Halogenide zu den *trans*-Glycosiden; das Nettoresultat ist die bevorzugte Bildung von *cis*-Glycosiden. Ebenso wurde der Einfluss der Lösungsmittel auf die anomere Stereokontrolle schon früh erkannt. Besonders der Ethereffekt^[4-6] und der Nitrileffekt^[4a,38] spielen in dieser Hinsicht eine große Rolle.

Andere Parameter wie Temperatur, Druck, Konzentration und selbst die Reihenfolge der Reagentenzugabe üben großen Einfluss auf die Glycosylierungsergebnisse aus.^[39] Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ist häufig notwendig für eine bestimmte Glycosylierungsreaktion, um hohe Stereoselektivitäten zu erreichen. Neue Fortschritte werden in diesem Aufsatz im entsprechenden Kontext hervorgehoben.

Effiziente Eintopf-Glycosylierungsprotokolle, die eine bequeme Oligosaccharidherstellung aus entsprechend geschützten Bausteinen mit einem Minimum an Syntheseschritten ermöglichen, haben viel Aufmerksamkeit in den letzten Jahren erfahren (Abschnitt 4).^[40] In Kombination mit rechnergestützten Hilfsmitteln wurde diese Technik weiter entwickelt, und programmierbare Eintopf-Synthesen wurden

erfolgreich durchgeführt.^[41] Auch die Festphasen-Oligosaccharidsynthese wurde in letzter Zeit aktiv untersucht,^[42] da sie die schnelle Herstellung interessanter Strukturen bei nur einem einzigen Reinigungsschritt ermöglicht (Abschnitt 5). Diese Technik wurde in wenigen Arbeitsgruppen zur automatisierten Oligosaccharidsynthese genutzt.^[43] Die enzymatische Glycosylierung ist eng verwandt mit dem intramolekularen Glycosyltransfer auf den Akzeptor. Deswegen wurde dieses Konzept in den letzten Jahren intensiv bearbeitet (Abschnitt 6).^[44,45]

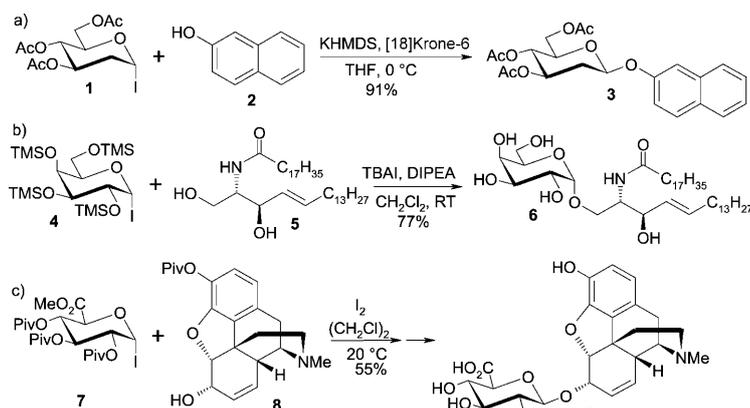
Trotz all dieser vielversprechenden Techniken in Verbindung mit anderen Verfahren, wie z. B. Produkttrennung mithilfe von Fluorchemie, gibt es immer noch kein allgemein anwendbares Verfahren für die stereoselektive Synthese von Glycosiden und komplexen Glycokonjugaten. Ihre Synthese erfordert deshalb fundiertes Wissen und systematische Forschung.^[4,46]

2. Glycosyldonoren und Aktivierungsbedingungen

2.1. Glycosyliodide

Glycosylhalogenide wurden als Glycosyldonoren von Koenigs und Knorr im Jahr 1901 eingeführt.^[3] Glycosyliodide wurden vor mehr als einem halben Jahrhundert durch eine Reaktion aus Glycosylbromiden mit Natriumiodid in Aceton erstmals erhalten,^[47] und neue Herstellungsmethoden werden immer noch entwickelt.^[48] Obwohl Glycosyliodide für zu reaktiv gehalten wurden, um für Synthesen nützlich zu sein, haben mehrere Arbeitsgruppen gezeigt, dass Glycosyliodide hervorragende Eigenschaften in Glycosylierungsreaktionen haben können und häufig Vorteile gegenüber Glycosylchloriden und -bromiden bieten, was die Reaktionszeit, die Effizienz und das stereochemische Ergebnis betrifft.^[49] Verschiedene Glycoside wurden mit Glycosyliodiden als Donoren synthetisiert, vor allem von Gervay-Hague und Mitarbeitern, die auch mechanistische Studien über die stereoselektive Bildung von α,β -Glycosyliodiden durchführten.^[50] Iodidendonoren können unter basischen Bedingungen aktiviert werden und liefern hochselektiv β -Glycoside.^[51] Als Alternative kann für die selektive Synthese von α -Glycosiden die In-situ-Anomerisierung eingesetzt werden.^[52] Alle Glucosyl-, Galactosyl- und Mannosyliodide zeigten in Gegenwart von Magnesiumoxid hohe Reaktivität gegenüber gespannten Oxacycloalkanakzeptoren und ergaben die entsprechenden Glycoside mit hoher β -Selektivität.^[53]

Standardverfahren mit TBAI/Hünig-Base wurden eingesetzt, um die In-situ-Anomerisierung von α -Glycosyliodiden durchzuführen; die α -Glycoside können dann selbst mit sterisch anspruchsvollen Akzeptoren hergestellt werden, indem β -Glycosyliodid-Intermediate nucleophil substituiert werden oder ein axialer Angriff auf die Oxocarbeniumion-Zwischenstufe erfolgt. Die Nützlichkeit der Iodidendonoren wurde auch bei der hoch stereoselektiven Synthese von Aryl-2-desoxy- β -glycosiden gezeigt (Synthese von **3** aus **1** und **2**, Schema 1 a). Die direkte S_N2-Substitution des anomeren Iodids erlaubt den Verzicht auf temporäre stereodirigierende Gruppen an C-2, die ansonsten wieder entfernt werden



Schema 1. Glycosidensynthesen mit Glycosyliodiden als Donoren.

müssten.^[54] Auch das vollständig silylierte Galactosyliodid **4** wurde synthetisiert und für die hochselektive Synthese des biologisch aktiven α -Glycolipids **6** eingesetzt (Schema 1 b).^[55] Bislang wurden die meisten Glycosyliodide mit aktivierenden Gruppen geschützt (typischerweise *O*-Benzyl oder elektronenliefernde Gruppen), obwohl auch Glucuronyliodide mit inaktivierenden, elektronenziehenden Gruppen am Pyranosering effiziente Donoren für β -Glucuronylierungen von verschiedenen Steroidalkoholen sind.^[56] Die Reaktion des pivaloylierten Glucuronyliodids **7** mit 3-*O*-Pivaloylmorphin **8** in Gegenwart von Iod als Aktivator lieferte stereospezifisch das 1,2-*trans*-Glycosid in 55 % Ausbeute; nach Entschützung wurde Morphin-6-glucuronid **9** erhalten (Schema 1 c).^[48d, 138a] Die Synthese von Glucuroniden medizinisch aktiver Verbindungen ist häufig erforderlich, um einen analytischen Standard für die Quantifizierung des Metabolitpiegels in klinischen Proben und Material für weitere pharmakologische Studien zu erhalten.

Kürzlich wurden Mannosyliodide mit einer nachbargruppenaktiven Schutzgruppe an C-2 eingesetzt, um Oligomannoside unter Verwendung von AgOTf als Aktivator zu synthetisieren.^[57] Dies ergänzt die Glycosidierung durch In-situ-Anomerisierung und beweist, dass an C-2 acylierte Iodidendonoren genauso effizient sind und dass die baseninduzierte Nebenreaktion der Glycosyliodide – die Eliminierung – reduziert werden kann.^[52c] Glycosyliodide sind demzufolge sehr nützliche Glycosylierungsreagentien geworden; in vielen Fällen können sie jedoch wegen ihrer hohen Reaktivität nur in situ hergestellt werden. Die Erhöhung der Stabilität und weitere Aktivierungsbedingungen könnten Glycosyliodide zu häufig eingesetzten Glycosyldonoren machen.

2.2. Thioglycoside

Thioglycoside werden häufig als Glycosyldonoren in der Glycosidsynthese verwendet. Seit dem ersten Bericht im Jahr 1909^[58] ist die Thioglycosidchemie ständig weiter bearbeitet worden. Zahlreiche Protokolle über ihre Herstellung und Aktivierung wurden im letzten Jahrhundert veröffentlicht.^[59] Der Vorteil der Thioglycoside liegt in ihrer großen Stabilität gegen eine ganze Reihe an Veränderungen im Schutzgruppenmuster. Anomere Thioethergruppen können dabei selbst

als temporäre Schutzgruppen dienen. Als solche können Thioglycoside nicht nur als Glycosyldonoren, sondern auch als Glycosylakzeptoren fungieren. Diese Eigenschaft, zusammen mit ihrer einstellbaren Reaktivität, wurde häufig für effiziente Synthesen von komplexen Oligosacchariden genutzt.^[60]

Thioglycoside werden normalerweise erhalten, indem man peracetylierte Zucker mit geeigneten Thiolen und einer Lewis-Säure, typischerweise $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, behandelt.^[61] Der alternative Syntheseweg für die Herstellung von Alkylthioglycosiden über *S*-Glycosylisothiuronium-Zwischenstufen wurde neu untersucht;^[62] die Intermediate wurden aus den entsprechenden Glycosylbromiden und Thioharnstoff gewonnen und dann durch *S*-Alkylierung in Gegenwart einer milden Base mit einem geeigneten Alkylhalogenid in Thioglycoside umgewandelt.^[63] Thioglycoside wurden auch durch Reaktion von Glycosylbromiden mit nucleophilen Thiolaten hergestellt, die in situ durch eine Zink-gesteuerte Reduktion von Disulfiden gewonnen wurden.^[64]

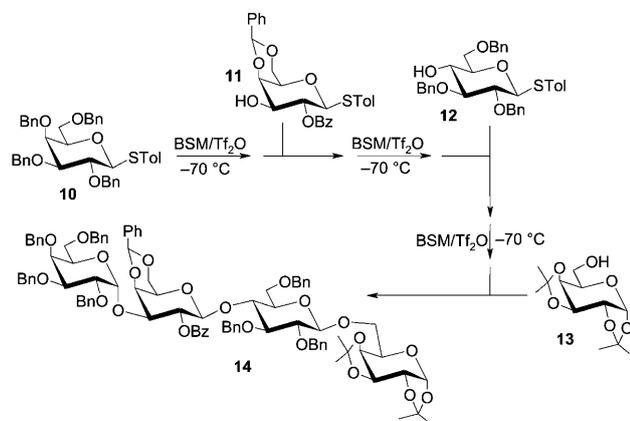
Thioglycoside können durch eine große Anzahl Promotoren mit unterschiedlicher Reaktivität aktiviert werden. In allen Fällen ist mindestens eine stöchiometrische Menge Reagens erforderlich. Ein bedeutender Beitrag wurde 1990 von van Boom und Mitarbeitern geleistet,^[65] die als erste mindestens stöchiometrische Mengen oder einen Überschuss *N*-Iodsuccinimid (NIS) mit katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure als Promotor einsetzten, um Thioglycoside zu aktivieren. Außerdem wurde über das NIS/AgOTf-System berichtet.^[66] Seitdem wurde die Wirksamkeit von Iodoniumsystemen durch zahlreiche erfolgreiche Anwendungen belegt, und weitere Varianten dieses Aktivierungssystems wurden veröffentlicht (Tabelle 1).^[67–81] Als Alternative zu HOTf wurde die Verwendung von Kieselgel-immobilisierter HClO_4 für die Aktivierung von Thioglycosiden beschrieben, wobei vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.^[68] Mukaiyama et al. führten die kombinierte Verwendung von stöchiometrischen Mengen von entweder NIS oder NBS und katalytischen Mengen $\text{TrB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ als Promotor ein.^[69] Erst kürzlich konnte für ein anderes Iodoniumsystem,

Tabelle 1: Typische thiophile Promotoren, veröffentlicht zwischen 1998 und 2007.

Promotor	Lit.
NIS/ $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ oder $\text{Cu}(\text{OTf})_2$	[67]
NIS/ HClO_4 -Kieselgel	[68]
NIS/ $\text{TrB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$	[69]
$\text{Ipy}_2\text{BF}_4/\text{HOTf}$	[70]
IX/AgOTf	[72]
NBS/ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$	[73]
1-Fluorpyridiniumtriflat	[74]
$\text{EtSNPhth}/\text{TrB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$	[75]
<i>N</i> -(Phenylthio)- ϵ -caprolactam/ TF_2O	[76]
<i>S</i> -(4-Methoxyphenyl)benzothiosulfonat/ TF_2O	[77a]
BSP/ TF_2O	[77b, 78]
$\text{Ph}_2\text{SO}/\text{TF}_2\text{O}$	[77c, 80]
BSM/ TF_2O	[77e]
$\text{Me}_2\text{S}_2/\text{TF}_2\text{O}$	[81]

nämlich $\text{IPy}_2\text{BF}_4/\text{HOTf}$, bewiesen werden, dass es für β -selektive Glycosidierungen von perbenzylierten Thioglycosiden wirkungsvoll und ebenso für sequenzielle Eintopf-Glycosylierungen kompatibel ist.^[70] Daneben führen reaktive Thioglycoside, die zusammen mit Alkoholen auf Aluminium-DC-Platten aufgebracht werden, zu Glycosiden, wenn sie Iodampf ausgesetzt werden. Die Produktreinigung erfolgt dann durch konventionelles Auswaschen mit Lösungsmittel.^[71] Interhalogene (ICl oder IBr)/ AgOTf wurden auch als effiziente Promotorsysteme zur Aktivierung von Thioglycosiden eingesetzt, und Sialylierungen mit hoher Ausbeute wurden durch dieses System erreicht.^[72] Thioglycoside wurden auch von anderen Haloniumsystemen aktiviert, z. B. wurde ein preiswertes Bromoniumsystem (stöchiometrische NBS und katalytische Mengen $\text{Bi}(\text{OTf})_3$) eingesetzt, um verschiedene Thioglycosiddonoren zu aktivieren.^[73] Käufliche 1-Fluorpyridiniumtriflate konnten ebenso erfolgreich die Umwandlung von Thioglycosiden in *O*-Glycoside vermitteln.^[74]

In den letzten zehn Jahren haben weitere Promotortypen auf schwefelorganischer Basis für die Aktivierung von Thioglycosiden Bedeutung erlangt: Anfänglich wurden Sulfonium- oder Sulfenyltriflate wie DMTST, MeSOTf , PhSOTf beschrieben; in letzter Zeit wurden Sulfenamidaktivatoren in Verbindung mit Lewis-Säuren wie $\text{EtSNPhth-TrB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$,^[75] und *N*-(Phenylthio)- ϵ -caprolactam- TiF_2O ^[76] untersucht; ebenso wurden Sulfinat in Verbindung mit TiF_2O als Thioglycosidaktivatoren eingesetzt.^[77] Zum Beispiel erwies sich das Benzolsulfinylpiperidin(BSP)/ TiF_2O -System von großem Vorteil bei der Synthese der Kerntrisaccharide von Salmonellen Typ E_1 .^[78] $\text{Ph}_2\text{SO}/\text{TiF}_2\text{O}$ wurde erfolgreich für die Synthese von anspruchsvollen Sialylsäureglycosiden^[79] und Hyaluronsäureoligomeren^[80] eingesetzt. Ein weiteres leistungsstarkes System, nämlich $\text{Me}_2\text{S}_2/\text{TiF}_2\text{O}$, wurde für die Aktivierung von Thioglycosiden entwickelt.^[81] Ein wichtiges Merkmal dieser Systeme ist ihre Fähigkeit, Thioglycoside bei niedrigen Temperaturen zu präaktivieren^[82] und somit die Aktivierung eines Thioglycosids in Anwesenheit eines weiteren zu ermöglichen. Viele komplexe Strukturen wurden auf diese Weise effizient synthetisiert, wobei die Vorteile dieser Sulfinylderivat-gesteuerten Glycosylierungen genutzt wurden. Durch den Einsatz dieser Präaktivierungsstrategie konnte Tetrasaccharid **14** (Schema 2) aus den Thioglycosidbausteinen **10–13** mit Ben-



Schema 2. Oligosaccharidsynthesen mit Thioglycosiden als Donoren.

zolsulfinylmorpholin(BSM)/ TiF_2O als Promotor in weniger als zwei Stunden hergestellt werden.^[77e]

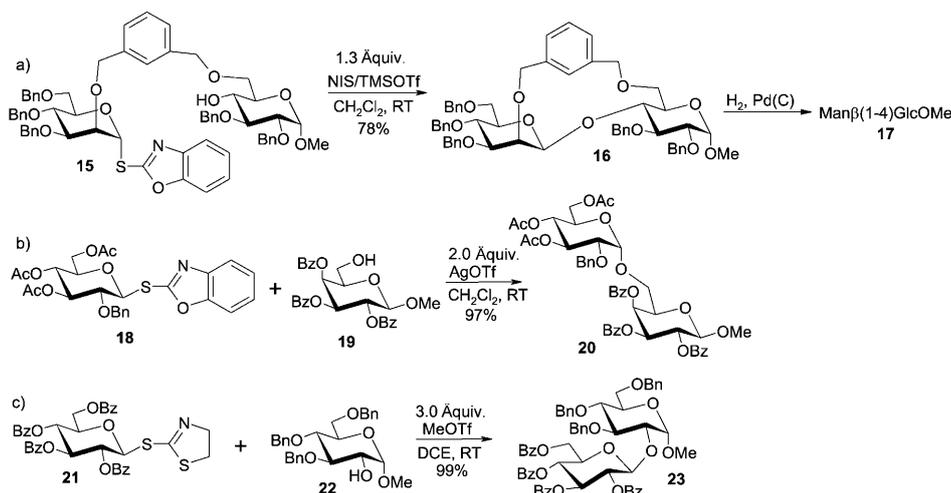
In den letzten Jahren wurden noch andere Methoden zur Thioglycosidaktivierung vorgestellt, z. B. solche mit AgPF_6 ^[83] und elektrochemische Oxidationen.^[84]

Zusammenfassend wurden in den letzten zehn Jahren viele neue Methoden für die Herstellung und Aktivierung von Thioglycosiden veröffentlicht. Trotz des hohen Bedarfs an reaktiven Aktivierungsreagentien sind Thioglycoside die besten Koenigs-Knorr-analogen Glycosyldonoren; sie werden deshalb weiterhin eine wichtige Rolle in der Glycosidsynthese spielen.

2.3. Glycosylthioimide

Glycosylthioimide enthalten ein $\text{SCR}^1=\text{NR}^2$ -Aglycon. Ihre Herstellung ist über vierzig Jahre alt,^[85] und ihre Nutzung als Glycosyldonoren datiert aus der Zeit der späten 70er Jahre, als Woodward und Mitarbeiter *N*-heterocyclische Thioglycoside als glycosylierende Agentien in der Totalsynthese von Erythromycin einsetzten (diese Arbeit wurde erst 1981 veröffentlicht).^[86] Vor kurzem wurden die Glycosyldonoreigenschaften von Glycosylthioimidaten eingehend bearbeitet.^[87] Zwei klassische Wege zu Glycosylthioimidaten sind entweder die Lewis-Säure-aktivierte Substitution von anomeren Acetoxygruppen durch Thiolaglycone oder die Substitution anomerer Halogenidatome durch Thiolatanionen.^[88] Beide Verfahren werden häufig eingesetzt und liefern hohe Ausbeuten.

Weil Thioimidatdonoren sowohl Thioglycosid- als auch Imidat-Eigenschaften haben, sollten für die Aktivierung konzeptionell unterschiedliche Methoden verfügbar sein. Folglich wurden nicht nur thiophile Reagentien wie NIS/TMSOTf , sondern auch konventionelle Promotoren wie $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ für die Aktivierung von Glycosylimidaten getestet (Schema 3). Zum Beispiel wurden Mannosylthioimide, darunter *S*-Benzoxazolyl(SBox)-Glycoside **15** und *S*-Benzothiazolylglycoside, hergestellt und erfolgreich mit NIS/TMSOTf zur Synthese von β -Mannosiden (z. B. **17**) durch intramolekulare Glycosylierung (\rightarrow **16**) eingesetzt (Schema 3 a).^[89] SBox-Glycoside wurden zur Synthese von 1,2-*trans*-^[90] und 1,2-*cis*-Glycosiden^[91] mit einem Überschuss an MeOTf oder AgOTf (≥ 2.0 Äquiv.) aktiviert. Die Glycosylierung des Galactosylakzeptors **19** mit dem SBox-Donor **18** in Gegenwart von AgOTf führte zum Disaccharid **20** mit vollständiger Stereoselektivität in 97% Ausbeute (Schema 3 b).^[91] Interessanterweise ergaben mechanistische Studien, dass sowohl MeOTf als auch AgOTf diesen Donortyp durch Angriff am anomeren Schwefelatom aktivieren.^[92] *S*-Thiazolyl(STaz)-Glycoside, z. B. **21**, werden durch Aktivierung mit AgOTf , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, MeOTf , NIS/TfOH oder anderen Promotorsystemen^[93] effiziente Glycosyldonoren; sie liefern mit verschiedenen Akzeptoren die entsprechenden Glycoside in hohen Ausbeuten (Schema 3 c). Weiter wurde die chemoselektive Aktivierung einer STaz-Abgangsgruppe in Gegenwart einer zweiten Thioimidatgruppe erreicht, indem eine der Abgangsgruppen in einen stabilen Palladium(II)-Komplex eingebunden wurde.^[94] In allen oben erwähnten Reaktionen



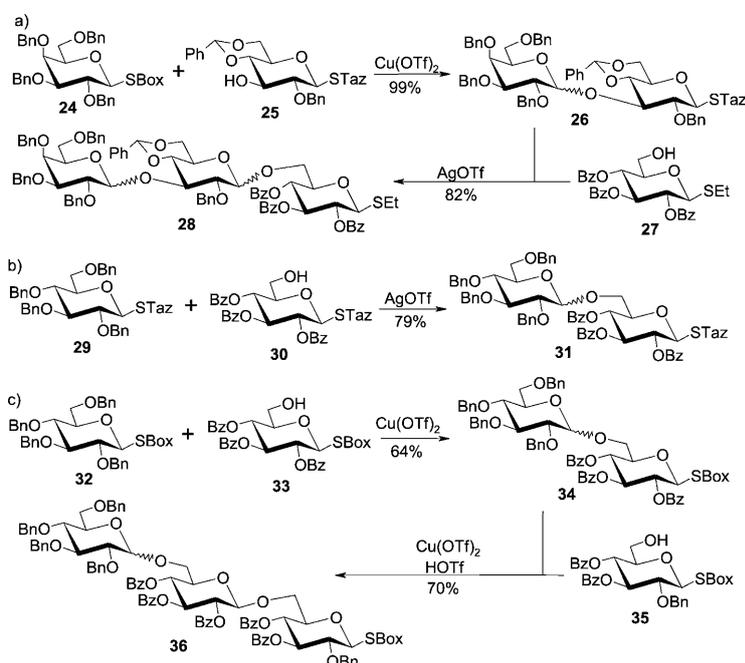
Scheme 3. Glycosidysynthesen mit Glycosylthioimidaten als Donoren.

sind mindestens stöchiometrische Mengen an Promotor erforderlich. Die üblichen thiophilen Reagentien, wie NIS/katalytische Mengen an TfOH, konnten jedoch die Glycosylierung mit STaz-Donoren nicht initiieren. Diese Reaktion konnte nur mithilfe von NIS/stöchiometrischem TfOH ausgelöst werden.^[93]

Ein Vorteil von Thioimidatdonoren ist ihre hohe Stabilität. Normalerweise halten sie sehr energische Reaktionsbedingungen aus, wie sie zur Veränderung des Schutzgruppenmusters etwa durch Acetylierung, Benzylierung, Benzylidenierung, Desacetylierung usw. erforderlich sind. Dadurch können Glycosylthioimidate mit verschiedenen Schutzgruppen einfach hergestellt werden.^[95] Ungeschützte Hexofuranosylthioimidate wurden kürzlich auch synthetisiert; sie fanden Anwendung in der Synthese der entsprechenden Glycosylphosphate^[96] und Hexofuranoside.^[97] Thioimidatdonoren überstehen Reaktionsbedingungen, die für die Aktivierung anderer Glycosyldonoren wie Thioglycoside, Glycosylbromide, *O*-Glycosyltrichloracetimidate usw. erforderlich sind, während Thioimidate selbst selektiv in Gegenwart von Thioglycosiden und *n*-Pentenylglycosiden (NPGs) aktiviert werden können. Diese Möglichkeiten wurden genutzt, um schnelle Synthesewege zu Oligosacchariden zu entwickeln, z. B. die Synthese des Trisaccharids **28** (Schema 4a).^[98] Die konventionelle „Aktiviert-desaktiviert“-Strategie wurde auch bei Thioimidatdonoren angewendet (Schema 4b),^[98] wobei perbenzylierte („aktivierte“) Thioimidate wie **29** chemoselektiv in Gegenwart von acylierten („desaktivierten“) Thioimidaten wie **30** aktiviert werden konnten. Kürzlich wurde ein außergewöhnliches Reaktionsmuster bei SBox-Glycosiden beobachtet, demnach 2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-acyl-SBox-glycoside deutlich weniger reaktiv sind als „desaktivierte“ peracetylierte Derivate. Diese Beobachtung wurde zusammen mit der Aktiviert-desaktiviert-Strategie genutzt, um Oligosaccharide mit unterschiedlichen Bindungsmustern zu synthetisieren, z. B. Trisaccharid **36** in Schema 4c.^[99] Präzise mechanistische Details, die diesen Ergebnissen zugrunde liegen, stehen noch aus, aber das Fehlen von Nachbargruppenbeteiligung bedingt möglicherweise die geringe Reaktivität von 2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-acyl-SBox-

glycosiden, wenn sie von einem relativ schwachen Promotor aktiviert werden.^[100] Außerdem wurde die chemoselektive Aktivierung von Thioimidatdonoren bei der Synthese von Sialosiden^[101] und Galactofuranosiden erfolgreich eingesetzt.^[102]

Insgesamt weisen Glycosylthioimidate gute Glycosyldonoreigenschaften auf, und es wurden interessante Anwendungen für sie in der Oligosaccharidsynthese gefunden. Wie für die meisten Glycosyldonoren sollte auch hier das Verringern der erforderlichen Promotormenge im Vordergrund weiterer Arbeiten stehen.

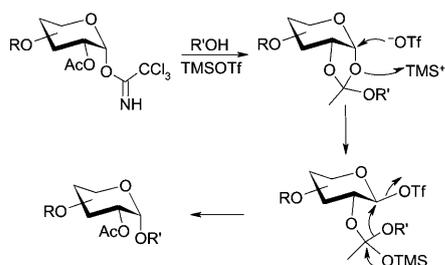


Scheme 4. Chemoselektive Aktivierung von Thioimidatdonoren.

2.4. 1,2-Orthoester von Aldosen

1,2-Orthoester sind häufig Intermediate in Glycosylierungsreaktionen. Ihre reversible Bildung ist mit der Fischer-Helferich-Methode verwandt. Bei der säurekatalysierten anomeren Aktivierung des Glycosyldonors wird zunächst mithilfe der 2-*O*-Acyl-Gruppe eine Dioxoleniumstruktur gebildet. Dann erfolgt jedoch ein acylierender Angriff des resonanzstabilisierten Carbeniumions statt eines alkylierenden Angriffs durch den elektrophilen anomeren Kohlenstoff am Akzeptor. Die so hergestellten Orthoester-Zwischenstufen können in situ in die angestrebten Glycoside umgewandelt werden, indem zusätzlich Katalysator hinzugefügt wird, die Reaktionszeit verlängert wird oder andere Mittel eingesetzt

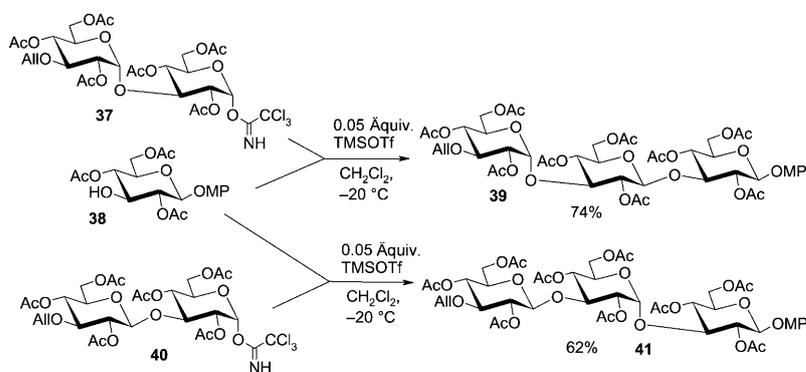
werden.^[103] Diese Umlagerung führt auf verschiedenen möglichen Reaktionspfaden normalerweise zu 1,2-*trans*-Glycosiden.^[104] Sie wurde erfolgreich eingesetzt, um neue Strategien für die regio- und stereoselektive Oligosaccharidsynthese zu entwickeln.^[105] Neue Arbeiten vor allem von Kong und Mitarbeitern ergaben, dass diese Umlagerung unerwartet auch 1,2-*cis*-verknüpfte Produkte ergeben kann,^[106] wobei die klassische Nachbargruppenbeteiligung aufgehoben wird.^[107] Es ist bislang noch nicht klar, wie diese ungewöhnliche Umlagerung vor sich geht, und vorläufig wurde ein Mechanismus mit β -Glycosyltriflatbildung vorgeschlagen (Schema 5).^[108]



Schema 5. Vorschlag für die Umlagerung von Orthoestern in α -Glycoside.

Auch wurde bei der Umlagerung von Orthoestern eine Konfigurationssteuerung durch entfernte Gruppierungen beobachtet, d. h., die glycosidischen Bindungen, die sich bereits entweder im Donor oder im Akzeptor befinden, haben einen entscheidenden Einfluss auf die Stereochemie der neu gebildeten glycosidischen Bindungen.^[106b,109] Zum Beispiel wird in der (1 \rightarrow 3)-Glucosylierung (**37** + **38** oder **40** + **38**) das stereochemische Ergebnis dadurch gesteuert, dass die Konfiguration der glycosidischen Bindungen in den Donoren variiert (Schema 6). Zusätzlich ist anzumerken, dass Orthoester nicht immer in die gewünschten Glycoside umgewandelt werden können. Manchmal können sie als Nebenprodukte in hoher Ausbeute isoliert werden.^[110]

In diesem Abschnitt wird die Nützlichkeit von solchen Orthoestern als Glycosyldonoren in der Glycosidsynthese diskutiert, deren Aktivierung den Prinzipien der Koenigs-Knorr-Methode folgt. In der Vergangenheit wurden bedeutende Ergebnisse durch Verwendung von 1,2-Thioorthoestern^[111] und Cyanethylenanaloga^[112] als Glycosylierungs-



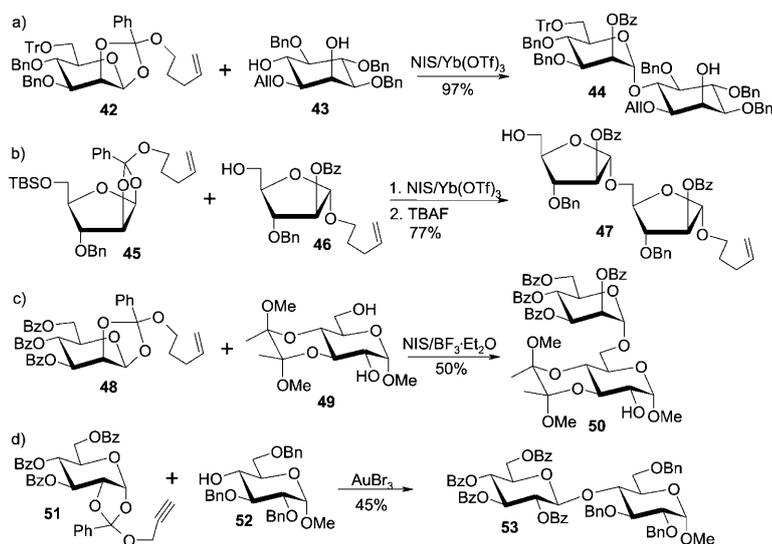
Schema 6. Fernsteuerung von Orthoester-vermittelten Glycosylierungsreaktionen.

agentien erreicht; sie können durch äquimolare Mengen jeweils thio- oder cyangruppenspezifischer Reagentien chemoselektiv aktiviert werden. Diese Glycosyldonoren fanden jedoch keine große Anwendung, weil während der Glycosylierung Nebenprodukte entstehen oder hoch toxische Reagentien für ihre Herstellung erforderlich sind. Orthoester wurden deshalb lange Zeit nicht als ideale Glycosyldonoren angesehen. Diese Meinung könnte sich aber aufgrund der kürzlich erschienenen Publikationen von Fraser-Reid und Mitarbeitern über *n*-Pentenylorthoester (NPOEs) ändern.^[113] Es sollte jedoch vorausgeschickt werden, dass auch die NPOE-Aktivierung mindestens äquimolare Mengen Pentenylgruppen-aktivierender Reagentien bedarf.

NPOEs wurden ursprünglich als vielseitige Synthesemittel eingesetzt, bei denen sich Schutzgruppenmanipulationen unter nicht-sauren Bedingungen vornehmen ließen und die danach in andere Glycosyldonoren, besonders *n*-Pentenylglycoside (NPGs), umgewandelt werden konnten.^[114] Schon bald folgten Studien, in denen diese vom Pentenylalkohol abgeleiteten Orthoester als Glycosyldonoren mit verschiedenen Promotoren in Gegenwart von Akzeptoren detailliert untersucht wurden.^[113] Ein Vorteil dieser Donoren ist, dass bei NIS-Aktivierung die Aktivität des Iodoniumions den Pentenylrest während der Glycosidierung als Iodmethyltetrahydrofuran freisetzt, weshalb er nicht mit dem Akzeptor um die Bildung glycosidischer Bindungen konkurriert.

Verschiedene Lewis-Säure/NIS-Kombinationen wurden als Promotoren für die Aktivierung von NPOE-Donoren untersucht,^[115] wobei Yb(OTf)₃/NIS die besten Ergebnisse in puncto Glycosidierungsausbeute, Regioselektivität und Schutzgruppenkompatibilität erbrachte. Zum Beispiel konnte das *myo*-Inosidol **43** als Akzeptor regiospezifisch mit dem NPOE-Donor **42** in Gegenwart von NIS/Yb(OTf)₃ mannosyliert werden, wobei das mono-mannosylierte Produkt **44** in fast quantitativer Ausbeute entstand (Schema 7a); sowohl Selektivität als auch Ausbeute gingen zurück, wenn andere Lewis-Säuren stattdessen eingesetzt wurden.^[115c] Auch säureempfindliche Schutzgruppen wie cyclische Acetale wurden unter NIS/Yb(OTf)₃-Bedingungen nicht gespalten.^[115a] Darüber hinaus aktivierte dieses Promotorsystem weder aktivierte noch desaktivierte NPGs. NPGs konnten somit als Akzeptoren gegenüber NPOE fungieren (Synthese von **47**; Schema 7b).^[116]

Ein weiterer offensichtlicher Vorteil der NPOE-Donoren ist, dass sie in Glycosidsynthesen desaktivierte NPGs ersetzen können und häufig bessere Ergebnisse in puncto Ausbeute und Selektivität erzielen.^[117] Des Weiteren sind desaktivierte NPGs viel weniger reaktiv und neigen zur Addition über die Doppelbindung, ein Problem, das bei NPOE-Donoren nie auftrat.^[118] Noch interessanter ist die Tatsache, dass NPOE-Donoren verglichen mit anderen Glycosyldonoren häufig eine viel bessere Regioselektivität aufweisen, manchmal sogar entgegengesetzte Regioselektivität gegen Diolakzeptoren.^[119] Wie in Schema 7c gezeigt, konnte das cyclische Ketal-geschützte Glucosediol **49** regioselektiv mit dem Mannosyl-NPOE-Donor **48** glycosyliert werden und ergab das 6-



Scheme 7. Glycosidysynthesen mit NPOEs als Glycosyldonoren.

O-gekuppelte Disaccharid **50** in guter Ausbeute, während die Verknüpfung mit dem entsprechenden Phenylthioglycosiddonor unter den gleichen Bedingungen eine Mischung aus 6- und 3-*O*-gekoppelten Disacchariden ergab, wobei das 6-*O*-gekoppelte Isomer in viel geringerer Ausbeute erhalten wurde.^[119c] NPOEs glycosylieren spezifisch das äquatoriale OH von cyclischen *syn*-1,3-Diolakzeptoren, während aktivierte NPGs hauptsächlich die axiale OH-Gruppe glycosylieren. Somit führte die gleichzeitige Reaktion der Dirole mit NPOE- und aktivierten NPG-Donoren nur zu einem Trisaccharid von vier möglichen Doppelglycosidierungsprodukten.^[119a] Die Rationalisierung der Regioselektivitäten führte zu dem Konzept der reziproken Donor-Akzeptor-Selektivität (RDAS),^[120] das zum Teil Paulsens Konzept der Donor/Akzeptor-Übereinstimmung aufgreift.^[5]

Die Vielseitigkeit der NPOE-Donoren wurde vor kurzem bei der effizienten Herstellung eines Pentadecamannans erneut belegt,^[121] indem NPOEs nicht nur als Donoren fungierten, sondern auch als geeignete Intermediate für andere Glycosyldonoren, z. B. Trichloracetimidate, Thioglycoside und NPGs. Zusätzlich zu den NPOEs wurden Propargyl-1,2-orthoester (z. B. **51**) als Glycosyldonoren identifiziert (Schema 7d).^[122] Der Propargylorthoester konnte wirksam mit AuBr₃ aktiviert werden und ergab mit einer Reihe von Akzeptoren Glycosidprodukte in bescheidenen bis guten Ausbeuten.

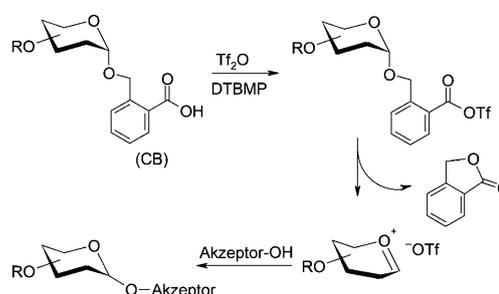
2.5. Carboxybenzylglycoside

Vor kurzem veröffentlichten Kim und Mitarbeiter einen neuen Typ Glycosyldonoren, 2-Carboxybenzyl(CB)-glycoside, die bei Glycosylierungen sehr gute Stereoselektivitäten und Ausbeuten lieferten (Schema 8). Bereits früher wurden CB-Glycoside genutzt, um Pentadienyloxy-Systeme mit hohem Glycosyldonorvermögen herzustellen.^[123] Im Allgemeinen können CB-Donoren bequem durch selektive Hydrogenolyse ihrer Vorstufen, nämlich 2'-(Benzyloxycarbo-

nyl)benzyl(BCB)-Glycoside, selbst in Gegenwart Wasserstoff-empfindlicher Schutzgruppen wie Benzyl oder Benzyliden hergestellt werden. Die BCB-Glycoside werden allerdings über Glycosylbromide nach der Koenigs-Knorr-Methode synthetisiert, was die Gesamtmenge an Reagentien erhöht, die für die Glycosidysynthese erforderlich ist. Alternativ kann auch die anomere *O*-Alkylierung zur Synthese von BCB-Glycosiden angewendet werden.

Konzeptuell ist die Kim'sche Glycosylierungsmethode eine Variante der *n*-Pentenyl-Methode. Die treibende Kraft für die Herstellung von Oxocarbeniumionen ist die Freisetzung des stabilen Phthalidlactons durch Einsatz von mindestens äquimolaren Mengen Tf₂O/DTBMP (Schema 8).^[124]

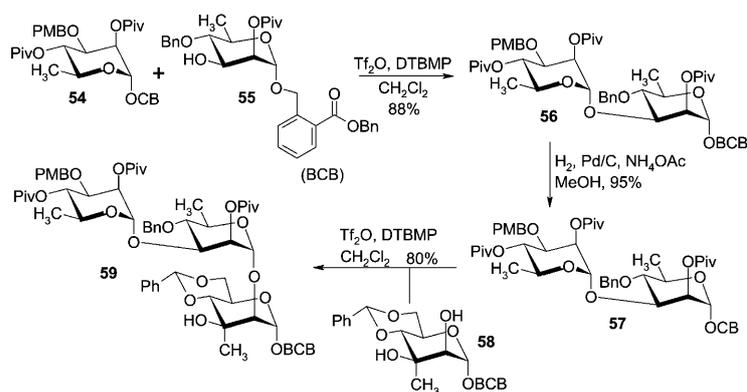
Im Unterschied zu den meisten Glycosyldonoren werden CB-Glycoside sowohl in Gegen-



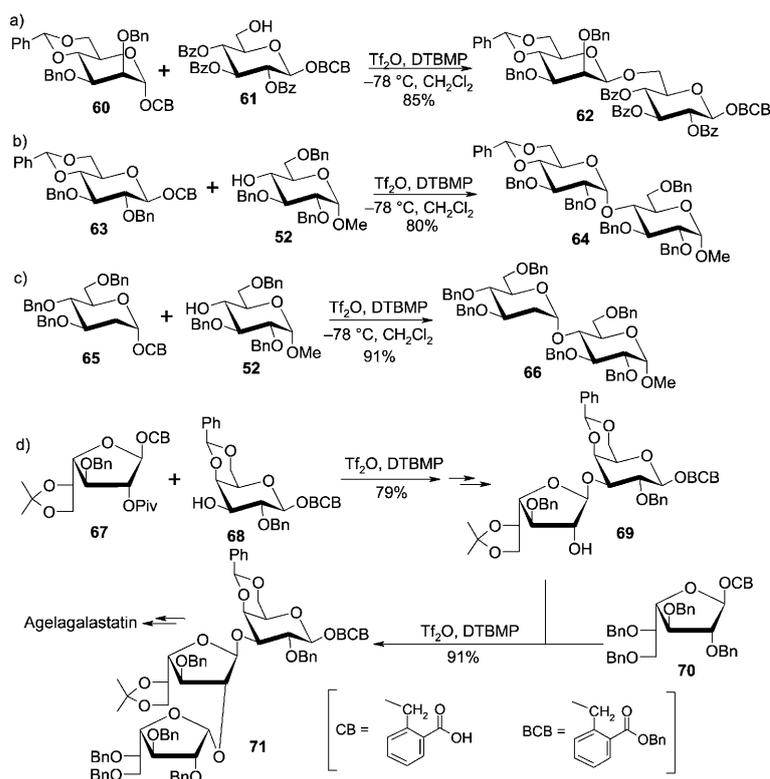
Scheme 8. Vorschlag zum Mechanismus der Aktivierung von CB-Glycosiden.

wart von Säuren als auch von Basen aktiviert, was viele Nebenreaktionen, die durch Lewis-Säure hervorgerufen werden, vermeidet.^[4c] Ein weiterer Vorteil ist, dass die latent aktive Glycosylierungsstrategie erfolgreich auf diese Methode angewendet werden konnte, da anomere BCB-Gruppen unter Glycosidierungsbedingungen einigermaßen stabil sind, aber bequem in CB-Abgangsgruppen umgewandelt werden können (siehe oben). Somit konnte die rasche Herstellung von Oligosacchariden durch den Einsatz der latenten BCB-Glycoside und der aktiven CB-Glycoside erreicht werden (siehe Synthese des Trisaccharids **59** in Schema 9).^[125]

Auf der anderen Seite hat sich die Nützlichkeit von CB-Donoren in der Herstellung von vielen glycosidischen Bindungen erwiesen, einschließlich der schwierigen β -Mannopyranosid- und β -Arabinofuranosid-Synthese. Das β -Mannopyranosid **62** wurde ausschließlich und in hoher Ausbeute hergestellt, wenn 4,6-*O*-Benzyliden-geschütztes CB-Mannosid **60** als Glycosyldonor verwendet wurde (Schema 10),^[124] während die Glycosylierung mit dem entsprechenden 4,6-*O*-Benzyliden-geschützten CB-Glucosid **63** nur α -verknüpfte Glycoside **64** ergab, gleichgültig welche Akzeptoren verwendet wurden (Schema 10b).^[126] Ebenso wurde die stereoselektive Synthese von α - und β -2-Desoxyglycosiden mit CB-2-Desoxyglycosiden als Donoren durch-



Schema 9. Oligosaccharidsynthese mit CB-Glycosiden als Donoren.



Schema 10. Glycosidensynthesen mit CB-Glycosiden als Donoren.

geführt (Schema 10c, Synthese von **66**), wobei die Schutzgruppen an den Donoren eine ausschlaggebende Rolle für die Stereokontrolle spielen. Auch die Glycosylierungseigenschaften von CB-Arabinofuranosiden wurden untersucht, und eine hohe β -Selektivität bei 2-*O*-Acylgruppen-geschützten Glycosylakzeptoren wurde beobachtet.^[127] Ebenso wurde die stereospezifische α -Galactofuranosylierung (Herstellung von **71**) bei der Totalsynthese von Agelagalastatin, einem antineoplastischen Glycosphingolipid, vor kurzem veröffentlicht, wobei CB-Glycoside erneut als Glycosylierungsagenten eingesetzt wurden (Schema 10d).^[128] Außerdem wurden 2'-(Allyloxycarbonyl)benzyl(ACB)-glycoside als latente Glycosyldonoren synthetisiert und für die Herstellung komplexer Oligosaccharide via aktiver CB-Glycoside genutzt.^[129] Erwähnenswert ist, dass die anomere Konfiguration der CB-

Glycoside im Allgemeinen keinen Einfluss auf das stereochemische Ergebnis bei der Glycosidierung hatte.

2.6. Andere Glycosyldonoren und Promotoren

Da keine einzige der vorgestellten Methoden allgemein anwendbar ist und somit alle Probleme in der Bildung von glycosidischen Bindungen lösen könnte, wurde in den letzten Jahren auch über etliche andere Glycosyldonoren berichtet, z. B. Tellurglycoside,^[130] Glycosylcarbonate,^[131] verschiedene Hetarylglycoside,^[15,21–25,132] unterschiedlich N-substituierte Glycosylcarbamate,^[133] Methyl-3,5-dinitrosalicylat(DISAL)-glycoside,^[134,135] Glycosyldisulfide,^[136] Glycosylsulfimide,^[137] N-Glycosylamide,^[138] Glycosylphthalate,^[139] 2-Allyloxyphenylglycoside,^[140] Glycosyl-5-hexynoate^[141] und Propargylglycoside.^[142] Außerdem führte die Entwicklung neuer Aktivierungssysteme für bereits vorhandene Glycosyldonoren zu Fortschritten in der Kohlenhydratchemie. Wie in Tabelle 2 zusammengefasst, wurden verschiedene Aktivierungen und neue Promotorsysteme in den letzten Jahren vorgestellt, wobei einige sich der Vereinfachung der Glycosidsynthese widmen und andere die Stereoselektivität der Glycosidierung erhöhen. Besonders erwähnenswert ist die dehydratisierende Glycosylierung nach Gin und Mitarbeitern, die wie die Fischer-Helferich-Methode direkt von Halbacetalen ausgeht und deren irreversible In-situ-Aktivierung mit einem Sulfonsäureanhydrid und einem Sulfoxid in Gegenwart einer Base ausnutzt. Diese Methode wurde erfolgreich auf verschiedene Glycosidierungsreaktionen angewendet, einschließlich der Synthese eines komplexen Saponins.^[144a–d] Die Mehrheit der Systeme in Tabelle 2 benötigt jedoch ebenfalls stöchiometrische oder sogar

Tabelle 2: Promotoren für andere typische Donoren, veröffentlicht zwischen 1998 und 2007.

Donor	Promotoren (Aktivierungssysteme)	Lit.
Glycosylacetat	TMSI/Ph ₃ P=O	[143a]
	Aktivierte Kohlefaser (ACF)	[143b]
1-Hydroxyzucker	Ph ₂ SO/Tf ₂ O/2-Cl-Pyr	[144a]
	Me ₂ S/Tf ₂ O/TTBP	[144b]
	nBu ₂ SO/(PhSO ₂) ₂ O/TTBP	[144c]
	CuCl ₂ /dppf/AgClO ₄ /CaSO ₄	[144e]
	CBr ₄ /PPh ₃	[144f,g]
	Rh ^{III} -Triphos-Katalysator	[144h]
Glycosylfluorid	LiClO ₄	[145a,b]
	TfOH/5-Å-MS	[145c]
	SnCl ₂ oder SnCl ₄ /AgB(C ₆ F ₅) ₄	[145d,e]
	HB(C ₆ F ₅) ₄	[146]
Glycosylbromid	Sulfatiertes ZrO ₂	[145f]
	I ₂ /K ₂ CO ₃	[71b]
	InCl ₃	[147a]
Glycosylsulfoxid	Tri-(1-pyrrolidino)phosphinoxid	[147b]
	Tf ₂ O/DTBMP/4-Allyl-1,2-dimethoxybenzol	[148a]
	[Cp ₂ ZrCl ₂]/AgClO ₄	[148b]
Selenglycosid	Nafion-H oder sulfatiertes ZrO ₂	[148c]
	Br ₂	[149a]
	Elektrochemische Aktivierung	[149b]

überschüssige Mengen an Promotor, und bislang sind nur wenige Anwendungen veröffentlicht.

2.7. *O*-Glycosylimidate mit elektronenziehenden Gruppen

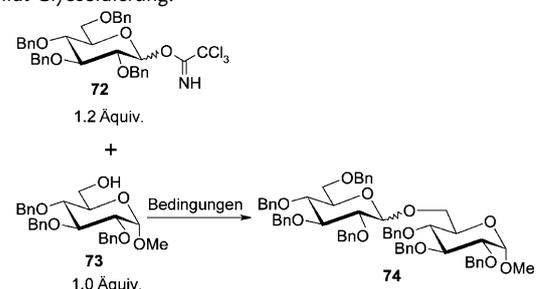
Von den vielen bis zum heutigen Tag entwickelten Synthesestrategien sind die Glycosidthesen, die auf *O*-Glycosylimidaten, besonders Trichloracetimidaten, basieren (oftmals als Schmidt-Glycosidierung bezeichnet) am populärsten. *O*-Glycosyltrichloracetimide, von Schmidt und Michel 1980 eingeführt,^[19] haben exzellente Donoreigenschaften. Sie sind einfach herstellbar, besitzen hohe Reaktivität, sind allgemein anwendbar, und üblicherweise sind die Ausbeuten und die anomere Stereokontrolle sehr hoch. Die anomere Stereochemie ist abgeleitet von der anomeren Konfiguration der *O*-Glycosyltrichloracetimide (Inversion oder Retention), der anchimeren Beteiligung, dem Einfluss des Lösungsmittels und/oder thermodynamischen oder kinetischen Effekten.^[6] 1984 berichteten Schmidt und Mitarbeiter von einem weiteren Typ Glycosylimidate als Glycosyldonoren, nämlich den *O*-Glycosyltrifluoracetimidaten.^[15,16] Es wurde auch eine Reihe verschiedener *N*-substituierter *O*-Glycosyltrihalogenacetimide aus den entsprechenden Glycosylhalbacetalen und *N*-substituierten Trihalogenacetimidoylchloriden hergestellt.^[21] Erste Experimente ergaben, dass die Glycosylierungen mit Trifluoracetimidaten niedrigere Ausbeuten liefern als jene mit Trichloracetimidaten. Später untersuchten Yu^[150] und Iadonisi^[151] und Mitarbeiter die Anwendung von *O*-Glycosyl-*N*-phenyltrifluoracetimidaten und berichteten von besonders guter Reaktivität bei einigen spezifischen Glycosylierungsreaktionen. Insgesamt sind *N*-Phenyltrifluoracetimidatdonoren weniger reaktiv als die entsprechenden Trichloracetimidatdonoren; dies ist vermutlich bedingt durch eine niedrigere Basizität am Stickstoff, das Vorliegen eines Substituenten am Stickstoff und geringere Trifluormethylgruppen-bedingte konformative Änderungen.^[152] Kürzlich wurden Dichlorcyanacetimide als ein neuer Typ Glycosyldonoren vorgestellt; sie zeigten ähnliche Glycosylierungseigenschaften wie Trichloracetimide.^[17,18]

O-Glycosyltrichloracetimide können bequem durch basekatalysierte Addition der anomeren Hydroxygruppe an Cl_3CCN hergestellt werden, indem entweder anorganische oder organische Basen eingesetzt werden (normalerweise werden NaH oder DBU als Basen verwendet; NaH ist besonders vorteilhaft, wenn Donoren mit temporären Fmoc-Schutzgruppen synthetisiert werden, da die Fmoc-Gruppe durch DBU abgespalten wird). Kürzlich berichteten zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander, dass polymergebundenes DBU^[153] und TBD^[154] (1,5,7-Triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-en) effiziente Reagentien für die Herstellung von Trichloracetimidaten sind, die nach einfacher Filtrierung und Verdampfung hervorragende Ausbeuten reiner Produkte liefern. Dies ist besonders nützlich, wenn die hergestellten Trichloracetimide sehr labil sind.^[155] Eine weitere Untersuchung ergab, dass polymergebundenes DBU unter substöchiometrischen Bedingungen sehr effizient ist und deswegen bei der Herstellung dieser wichtigen Gruppe von Glycosyldonoren das Reagens der Wahl ist.^[155]

Die *N*-unsubstituierten Trifluoracetimide sind schwieriger herzustellen als die Trichloracetimide, da das entsprechende Trifluoracetonitril gasförmig (Siedepunkt -64°C) und toxisch ist.^[156] Demgegenüber erlangten *N*-Phenyltrifluoracetimide (PTFA)^[21,157] weit größere Aufmerksamkeit und wurden zu den am besten untersuchten Trifluoracetimidaten. PTFA-Donoren werden üblicherweise aus anomeren Halbacetalen in einer irreversiblen Reaktion hergestellt, wobei diese mit *N*-Phenyltrifluoracetimidoylchlorid in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge Base behandelt werden. Die Verwendung von K_2CO_3 als Base führt bevorzugt zur Bildung von α -PTFA,^[157] während die Verwendung von NaH^[21] oder DIPEA^[158] hauptsächlich β -Produkte liefert. Häufiger sind allerdings α/β -Mischungen. Nachteile dieser Methode sind, dass bei der Herstellung des Glycosyldonors äquimolare Mengen Salz entstehen, die Glycosyldonorbildung nicht reversibel ist und Strukturzuordnungen durch NMR wegen der möglichen Anwesenheit von Invertomeren und der Signalaufspaltung von benachbarten Kohlenstoffatomen durch Fluor schwierig sind.

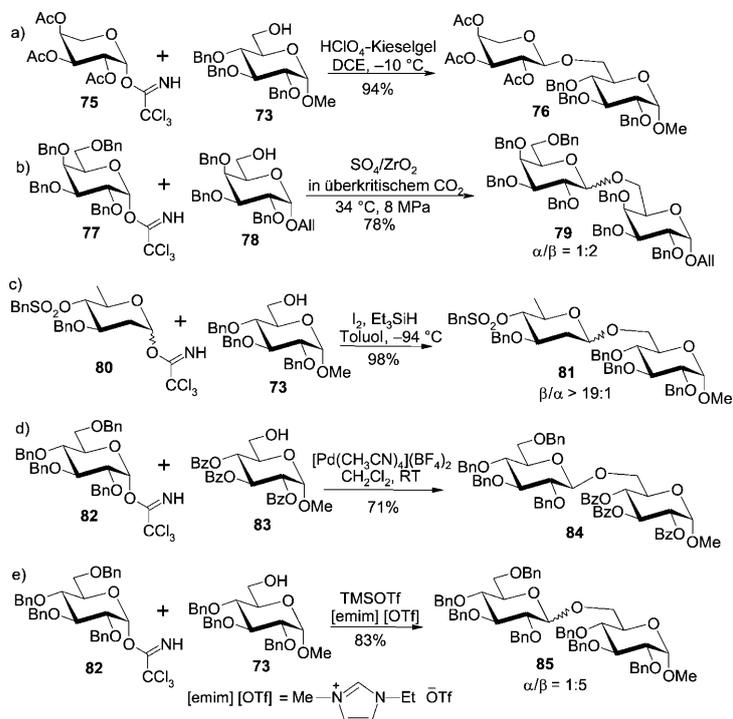
TMSOTf und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ sind die meistverwendeten Katalysatoren für Trihalogenacetimidat-basierte Glycosidierungsreaktionen. Viele neue Katalysatoren für die Aktivierung von *O*-Glycosyltrichloracetimidatdonoren wurden in den letzten Jahren entwickelt. Katalytische Mengen von $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ aktivieren aktive *O*-Glycosyltrichloracetimide unter sehr milden Bedingungen,^[159] während weniger reaktive Trichloracetimide bequem durch $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ aktiviert werden können.^[160] Diese trivalenten Lanthanoidtriflate sind stabile Salze, die ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen gelagert werden können. Untersuchungen mit AgOTf als Katalysator ergaben, dass es ein milder und in einigen Fällen effizienter Katalysator vor allem in TMSOTf-sensiblen Glycosylierungsreaktionen ist.^[161] Neben dem Lösungsmittel ist die Art des Gegenanions im Katalysator von großem Einfluss auf die Stereokontrolle in der Schmidt-Glycosidierung (siehe Tabelle 3; Bildung von **74**).^[146] Wie die Anionen genau eingreifen, wurde bislang noch nicht eindeutig geklärt. Entsprechend funktionalisierte Acylsulfonamide wurden auch als Katalysatoren für Trichloracetimidat-basierte Glycosidierungen

Tabelle 3: Einfluss von Katalysatoren auf die Stereokontrolle in der Schmidt-Glycosidierung.



Eintrag	Bedingungen	Ausb. [%]	α/β
1	HClO_4 , Et_2O	99	91:9
2	$\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, Et_2O	97	43:57
3	HClO_4 , $\text{PhCF}_3/t\text{BuCN}$	95	54:46
4	$\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, $\text{PhCF}_3/t\text{BuCN}$	97	10:90

verwendet.^[162] Kürzlich wurde an Kieselgel adsorbierte Perchlorsäure (HClO₄-SiO₂) als geeigneter und effizienter Katalysator in verschiedenen Glycosylierungsreaktionen mit Trichloracetimidaten als Glycosyldonoren verwendet (Herstellung von **76**, Schema 11a).^[163] Auch die Nutzung von

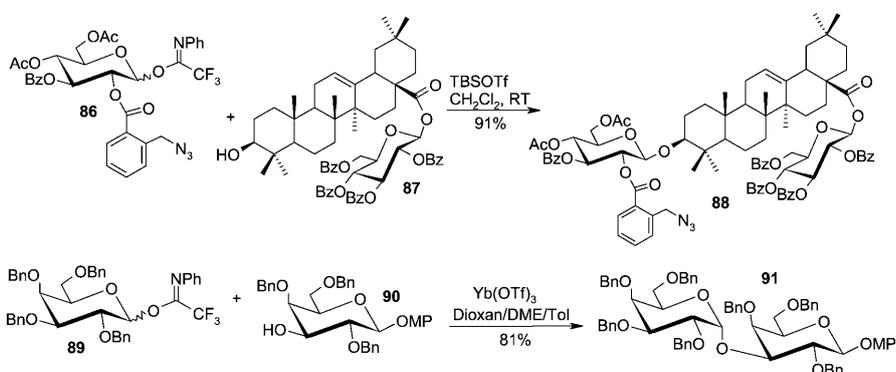


Schema 11. Neue Aktivierungsbedingungen für O-Glycosyltrichloracetimide.

HClO₄-SiO₂ für „Glycosylierungen auf der Säule“ und anschließende In-situ-Trennung führte zu einer neuen und robusten Methode für die Glycosidsynthese.^[164] Wiederverwendbare feste Supersäuren in überkritischem Kohlendioxid (Herstellung von **79**, Schema 11b)^[165] und Amberlyst-15^[166] wurden ebenfalls erfolgreich als Aktivoren verwendet. Die direkte stereoselektive Synthese von β -verknüpften 2-Desoxyoligosacchariden wurde durch die oxidative Aktivierung von Glycosylimidaten erreicht. Die Glycosidierung mit *O*-2-Desoxyglycosyltrichloracetimidaten mit in situ hergestellter HI aus I₂ und einer katalytischen Menge Triethylsilan in Toluol verlief ebenfalls problemlos und ergab die entsprechenden 2-Desoxy- β -glycoside in exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 11c, Synthese von **81**).^[167] Der luft- und feuchtigkeitsstabile Lewis-Säure-Katalysator [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ wurde genutzt, um verschiedene Glycoside in guten Ausbeuten und exzellenten Stereoselektivitäten zu gewinnen. Bemerkenswerterweise lieferte dieser Katalysator β -Glucosylierungen ohne die klassische Nachbargruppenbeteiligung (Herstellung

von **84**, Schema 11d).^[168] Trichloracetimidatdonoren wurden auch durch präzise Mikrowellenheizung ohne Zugabe starker Lewis-Säure aktiviert, wobei die gewünschten Glycoside in guten Ausbeuten gebildet wurden.^[134] Einige Arbeiten widmeten sich der Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als Lösungsmittel (Herstellung von **85**, Schema 11e), in denen die Glycosidierungen unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur abliefen, und in manchen Fällen konnte die Verwendung von Lewis-Säure-Katalysatoren gänzlich vermieden werden.^[169] Des Weiteren wurde die inverse Prozedur, die von Schmidt und Mitarbeitern 1991 entwickelt wurde,^[170] häufig angewendet, wenn Glycosidierungsreaktionen fehlschlagen oder wenn dabei tendenziell Orthoester entstanden.^[103] Verglichen mit der normalen Prozedur erfolgt bei der inversen Prozedur vermutlich eine Aggregation von Akzeptormolekülen um den Katalysator, was bei Donorzusatz zu einer Art intramolekularer Glycosylierung führt.^[170]

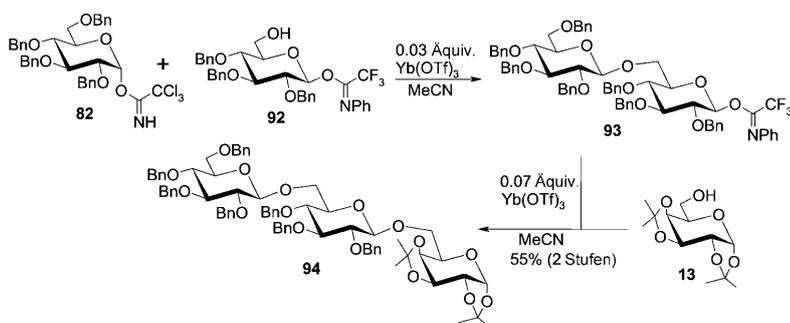
Obwohl die meisten Trichloracetimidat-Aktivoren auch genutzt werden können, um PTFA-Glycosidierungen zu katalysieren, wie z. B. TMSOTf,^[21] BF₃·Et₂O,^[21,171] TBSOTf,^[172] Yb(OTf)₃^[173] und Säure-gewaschene Molekularsiebe,^[174] so benötigt die PTFA-Aktivierung im Allgemeinen energiereichere Bedingungen. Zwei repräsentative Lewis-Säure-katalysierte PTFA-Glycosidierungen sind in Schema 12 aufgeführt (Herstellung der Glycoside **88** und **91**). Auch andere Aktivierungssysteme, z. B. I₂/Et₃SiH,^[151] Bi(OTf)₃^[175] und TMSB(C₆F₅)₄,^[176] wurden für PTFA-Glycosidierungen eingesetzt. Die unterschiedlichen Reaktivitäten von PTFA- und Trichloracetimidatdonoren wurde genutzt, um Eintopf-Verfahren über mehrere Stufen zu entwickeln, wobei ein Trichloracetimidatdonor selektiv in Gegenwart eines PTFA-Restes^[177] aktiviert wird; dabei wurde das PTFA-Derivat **92**



Schema 12. Aktivierungsbedingungen für O-Glycosyltrifluoroacetimide.

nur zum Teil geschützt, um als Glycosylakzeptor im ersten Glycosidierungsschritt zu dienen (Schema 13).

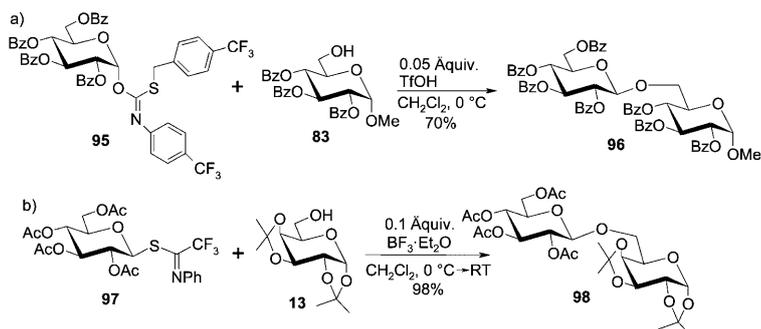
N-Aryltrifluoroacetimidatdonoren haben wegen ihrer geringeren Neigung zu Nebenreaktionen zuweilen Vorteile gegenüber Trichloracetimidaten, beispielsweise bei der Synthese von β -Mannosiden.^[176] Während einer Trichloracetimidat-Glycosidierung kann vom Donor freigesetztes Trichloracetamid *N*-Glycosyltrichloracetamid liefern, das normalerweise einfach durch Chromatographie entfernt wird. Diese Nebenreaktion kann dann beobachtet werden, wenn der



Schema 13. Selektive Aktivierung von *O*-Glycosyltrichloracetimidaten in Anwesenheit von PTFA-Donoren.

Akzeptor geringe Nucleophilie aufweist oder sterisch gehindert ist. Bei PTFA-Glycosidierungen ist diese Nebenreaktion durch die sterische Hinderung der *N*-Phenylgruppe eingeschränkt. Somit besitzen PTFA-Donoren exzellente Glycosylierungseigenschaften in der Synthese von *N*-Glycosiden durch Glycosylierung von Asparagin-haltigen Peptiden.^[178] PTFA-Donoren fanden auch mehrfache Anwendung in anderen Oligosaccharid- und Glyconjugatsynthesen.^[179]

Andere Arten von *O*-Glycosylimidaten, z. B. Thioformimidat **95** (Schema 14 a),^[180] wurden hinsichtlich ihrer Eigenschaft als Glycosyldonoren untersucht, fanden bislang aber keine allzu große Aufmerksamkeit. Durch die Einführung



Schema 14. Glycosidierungsreaktionen anderer *O*-Glycosylimidate.

einer neuen Art von Glycosylthioimidaten, nämlich *S*-Glycosyltrifluoracetimidaten, wurde jüngst die katalytische Glycosidierung mithilfe von *S*-Glycosylthioimidatdonoren erzielt. Katalytische Mengen $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ waren hinreichend, um Glycosidierung mit *S*-Glycosyl-*N*-phenyltrifluoracetimidatdonoren (z. B. **97**) zu gewährleisten, welche leicht aus den entsprechenden Glycosylthiolen hergestellt werden konnten (Schema 14b). Die Glycosidierungsprodukte wurden in exzellenten Ausbeuten erhalten.^[181] Bemerkenswert ist, dass Glycosylthiole leicht aus den entsprechenden reduzierenden Zuckern mithilfe des Lawesson-Reagens hergestellt werden können.^[182] Eine hoch stereoselektive Methode für die Synthese von α -Glycosylthiolen wurde vor kurzem ebenfalls beschrieben.^[183] Die Verfügbarkeit und hohe konfigurative Stabilität sowohl von β - als auch von α -Glycosylthiolen erleichtert den Zugang zu davon abgeleiteten

Glycosyldonoren und fördert ihre Verwendung in Glycosylierungsreaktionen.

Die Erfahrungen mit der Trichloracetimidat-Methode zeigten, dass in vielen Fällen die Forderungen für die Glycosidierungsreaktion erfüllt sind (siehe Einführung):

- *O*-Glycosyltrichloracetimidate sind leicht herzustellen und normalerweise bei Raumtemperatur stabil. Säurekatalyse führt zu extrem hohem Glycosyldonorvermögen.
- Die Freisetzung nicht-basischer Trichloracetamide erfüllt die Kriterien für saure Katalyse: Die Säure wird nicht von der Abgangsgruppe aufgebraucht, deswegen werden nur katalytische Mengen (Lewis-

Säure benötigt.

- Trichloracetamid ist nicht sauer, dadurch bleibt die Säurekonzentration – vorgegeben durch die Katalysatormenge – während der gesamten Reaktion konstant.
- Die Glycosidierung ist im Wesentlichen eine Kondensationsreaktion. In diesem Verfahren wird bei der Trichloracetimidatbildung Wasser an Trichloracetonitril gebunden. Dadurch sind Trocknungsmittel nicht erforderlich.
- Trichloracetamid kann vom Reaktionsgemisch entfernt und in Trichloracetonitril zurückgeführt werden. Dadurch ist diese Methode auch bei Großansätzen kosteneffizient und umweltfreundlich.

- Weder während der Bildung von *O*-Glycosyltrichloracetimidaten noch in der Glycosidierungsreaktion werden äquivalente oder höhere Mengen Salz produziert. Somit sind auch keine teuren sterisch gehinderten Basen erforderlich.

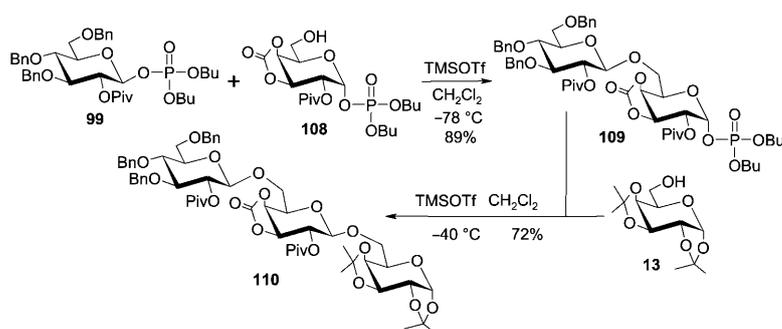
Weitere Arbeiten mit anderen *O*-Glycosylimidaten mit stark elektronenziehenden Gruppen sind notwendig, um deren Glycosyldonoreigenschaften vollständig zu bewerten.

2.8. Glycosylphosphate und -phosphite

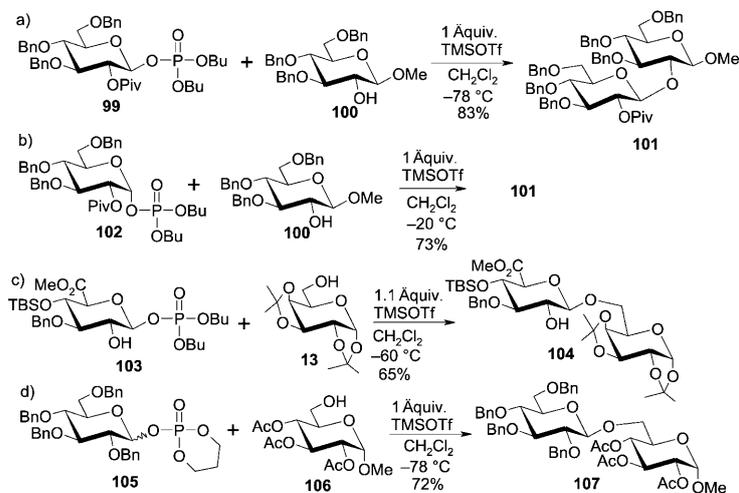
Die Herstellung von Glycosylphosphaten, z. B. durch Reaktion von *O*-Glycosyltrichloracetimidaten mit Phosphorsäure, hat seit den frühen 80er Jahren große Aufmerksamkeit erfahren, da sie in biologischen Vorgängen sehr wichtig sind.^[184] Weitere neue Synthesemethoden wurden in den letzten Jahren entwickelt.^[185] Wie *O*-Glycosyltrichloracetimidatdonoren können sowohl α - als auch β -Glycosylphosphate leicht hergestellt werden; sie sind hinreichend stabil für eine monatelange Aufbewahrung bei 0 °C. α -Isomere können aus β -Isomeren durch säurekatalysierte Anomerisierung hergestellt werden. Auch Schutzgruppenmanipulationen wurden direkt an Glycosylphosphaten durchgeführt, sodass die Herstellung von Phosphatdonoren flexibler wurde.^[186]

Nach unserer Erkenntnis wurde die erste Nutzung von Glycosylphosphaten als Glycosyldonoren in den 80er Jahren beschrieben.^[187] Schmidt und Mitarbeiter untersuchten die Glycosylierungseigenschaften dieser Donoren, die sich als

weniger effizient erwiesen als die der entsprechenden *O*-Glycosyltrichloracetimidate.^[188] Deshalb wurde der Verwendung von Glycosylphosphaten in der Synthese bis vor kurzem nicht viel Aufmerksamkeit zuteil.^[189] Seeberger und Mitarbeiter untersuchten eine Reihe von Lewis-Säuren als Aktivatoren für Glycosylphosphatdonoren und kamen zu dem Ergebnis, dass nur Silyltriflatreagentien wie TMSOTf und TBSOTf Glycosylierungen mit hoher Ausbeute liefern und BF₃·Et₂O bescheidene Ergebnisse erbringt, während protische Säuren wie TfOH, TsOH usw. wenig effizient sind.^[190] Somit werden Phosphat-basierte Glycosidierungen vor allem durch TMSOTf aktiviert (Schema 15); allerdings benötigt man mindestens stöchio-



Schema 16. Anomer-gesteuerte Glycosylierungen mit Glycosylphosphaten.



Schema 15. Glycosidsynthesen mit Glycosylphosphaten als Donoren.

metrische Mengen^[191] oder bis zu drei Äquivalente^[182] TMSOTf, um Glycosylphosphate zu aktivieren. Der Grund dafür könnte die Bildung stöchiometrischer Mengen an Silylphosphaten sein; vermutlich ist ihre Bildung die treibende Kraft für diese Art von Glycosidierungsreaktionen.^[190]

Das reaktivere β -Glycosylphosphat **99** kann bei -78°C aktiviert werden, während das entsprechende α -Isomer **102** höhere Temperaturen für die Aktivierung benötigt (Schema 15 a und b).^[182] Der Unterschied in der Reaktivität zwischen α - und β -Glycosylphosphaten wurde genutzt, um eine Anomer-gesteuerte, orthogonale Glycosylierungsstrategie zu entwickeln (Reaktion zwischen **99** und **108**, Schema 16),^[190] was bislang bei anderen Glycosylierungsmethoden nicht beschrieben wurde. Außerdem wurden regioselektive Glycosylierungen auf der Basis von Phosphatdonoren entwickelt, die Bausteine mit sowohl Donor- als auch Akzeptoreigenschaften einsetzen (**103**, Schema 15c) und so Schutzgruppenmanipulationen in der Oligosaccharidsynthese vermindern. Eine weitere interessante Eigenschaft von Phosphatdonoren ist die Bildung von 1,2-*trans*-Glycosiden bei niedrigen Temperaturen selbst ohne Nachbargruppenbeteiligung durch die C-2-Position (**103**, **105**, Schema 15c und d).^[191] Vermutlich ver-

laufen die Glycosidierungen über eine kompakte Ionenpaar-Zwischenstufe, die aus einem Oxocarbeniumion und einem Phosphat- oder Triflatgegenion besteht. Weiter wurde der Lösungsmittelleffekt von Propionitril genutzt, um die β -Selektivität der Glycosylierung mit 2-Azido-2-desoxyglycosylphosphaten zu unterstützen.^[192] Somit konnten bei der Bildung von 1,2-*trans*- und 1,2-*cis*-glycosidischen Bindungen Ergebnisse anderer Glycosylierungsmethoden wie etwa der Trichloracetimidatmethode erfolgreich auf *O*-Glycosylphosphate übertragen werden.^[193]

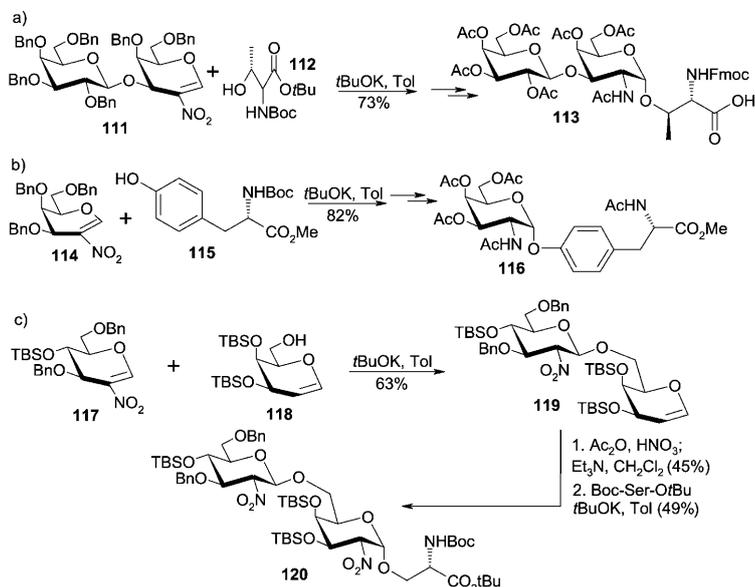
Ein anderer Typ Glycosyldonoren, Glycosylphosphite, ist in der Literatur seit Jahren bekannt.^[194] Insgesamt fanden Glycosylphosphite weniger Aufmerksamkeit als Glycosylphosphate. Einige neue Aktivierungssysteme und erfolgreiche Anwendungen auf die 1,2-*cis*-Glycosidsynthese wurden veröffentlicht.^[195]

2.9. Nitroglycane

Die Glycalchemie wurde in den 90er Jahren intensiv bearbeitet, und die Ergebnisse wurden unter anderem erst kürzlich in Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[26,196] Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt auf 2-Nitroglycalen, die jüngst viel Aufmerksamkeit erlangt haben.^[34] 2-Nitroglycane sind seit etwa vierzig Jahren bekannt,^[197] aber ihre Anwendbarkeit in der Kohlenhydratchemie und insbesondere in der Glycosidsynthese wurde erst durch die Arbeiten von Schmidt und Mitarbeitern gezeigt. 2-Nitroglycane können leicht aus den entsprechenden Glycalen durch Zugabe von in situ hergestelltem Acetylnitrat und anschließende basische Eliminierung von Essigsäure synthetisiert werden.^[198]

Die große Nützlichkeit der 2-Nitroglycane wurde in vielen Fällen bewiesen, wobei die interessanteste Anwendung die basenkatalysierte Nitroglycalverknüpfung ist.^[199] Bekanntermaßen ist die chemische Synthese von 2-Acetamido-2-desoxy- α -D-galactopyranosiden schwierig, da sie eine Nachbargruppen-inaktive, latente Aminofunktion an Position 2 des Glycosyldonors benötigt. Da diese α -glycosidische Bindung in Glycoproteinen, besonders in Mucinen,^[200] vorkommt, ist die Entwicklung eines effizienten Synthesewegs von großer Bedeutung. Die Nitroglycal-Verknüpfung erwies sich als geeignete Methode für die Synthese aller Struktur-motive der Mucinfamilie.^[201] Diese Methode, bestehend aus einer milden säurekatalysierten Glycosylierung von Glycalen,

Nitrierung des Enoether-Restes (um Michael-Akzeptoren zu erzeugen), der hoch stereoselektiven Addition von Nucleophilen (besonders der weniger reaktiven Alkohole) und schließlich der Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe, konnte bequem auf die Synthese anderer komplexer Glycoside ausgedehnt werden (Schema 17).



Schema 17. Glycosid syntheses mit 2-Nitroglucalen als Donoren.

Michael-Addition von Serin- und Threoninderivaten an 2-Nitroglucal und Derivate (**111**, Schema 17 a) in Gegenwart von KO t Bu lieferte die entsprechenden α -Galactoside in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten; die Produkte wurden dann in nützliche Bausteine für die Glycopeptidsynthese umgewandelt.^[202] Ähnliche Verknüpfungen durch schwache Basen wie DBU und NE $_3$ ergaben hauptsächlich β -Galactoside.^[198] Hohe Stereoselektivitäten wurden bei der Glycosylierung von aromatischen Alkoholen, einschließlich des Tyrosinderivats **115** (Schema 17 b) beobachtet.^[203] Andere Nucleophile wie Lactate,^[204] resonanzstabilisierte weiche Carbanionen^[205] und Dimethylhydrogenphosphonate^[206] wurden mit 2-Nitroglucalen ebenfalls in stereoselektiver Weise verknüpft; erhalten wurden entsprechende Glycosyl-lactate, C-Glycoside bzw. Glycosylphosphonate in hohen Ausbeuten.^[204–206]

In der Zwischenzeit wurde diese Methode auf die Synthese komplexer Oligosaccharide angewendet. Eine Reihe komplexer Glycane wurde durch die Glycosylierung einfacher Glycane mit Trichloracetimidatdonoren in Gegenwart einer milden Lewis-Säure, Sn(OTf) $_2$, synthetisiert und dann Nitrierungsbedingungen ausgesetzt.^[201, 207] Wie erwartet konnten die so erhaltenen 2-Nitroglucal Michael-Additionen mit verschiedenen Akzeptoren eingehen, wobei die entsprechenden Glycoside in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten entstanden (Schema 17).^[207] Wie oben erwähnt, wurde nicht nur α -, sondern auch β -Selektivität in diesem Glycosylierungsschritt erreicht. Besonders interessant ist Nitroglucal **117**, das aufgrund einer durch die TBS-Schutzgruppen be-

dingten Konformationsänderung mit dem Galactal **118** stereoselektiv das β -verknüpfte Intermediat **119** liefert. Anschließende Verwendung von Nitroglucalchemie führte mit Boc-Ser-O t Bu zur α -verknüpften Glycosylaminosäure **120** (Schema 17 c).^[200] 2-Nitroglucal können sehr einfach in 2-Nitrothioglycoside umgewandelt werden, die gute Glycosyldonoren sind und durch Aktivierung in Gegenwart verschiedener Akzeptoren hauptsächlich β -Glycoside ergeben.^[208]

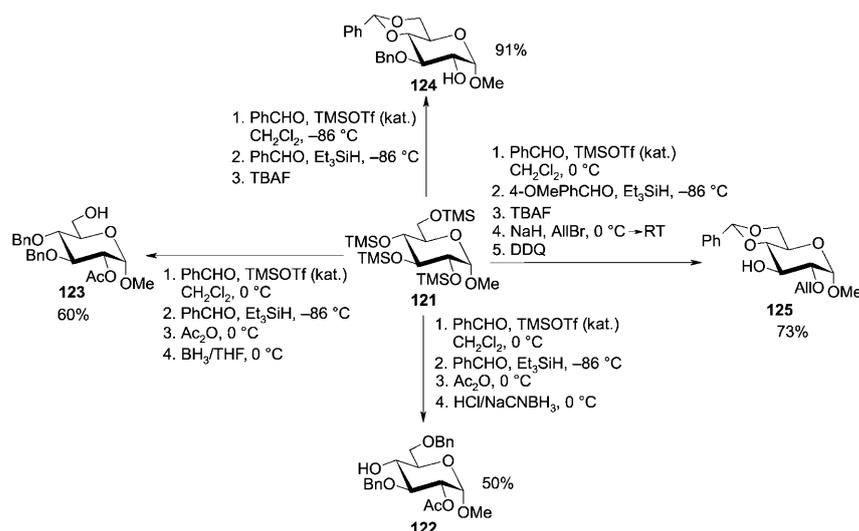
3. Schutzgruppen

3.1. Regioselective Eintopf-Schutzung und „Uni-Chemo“-Schutzung

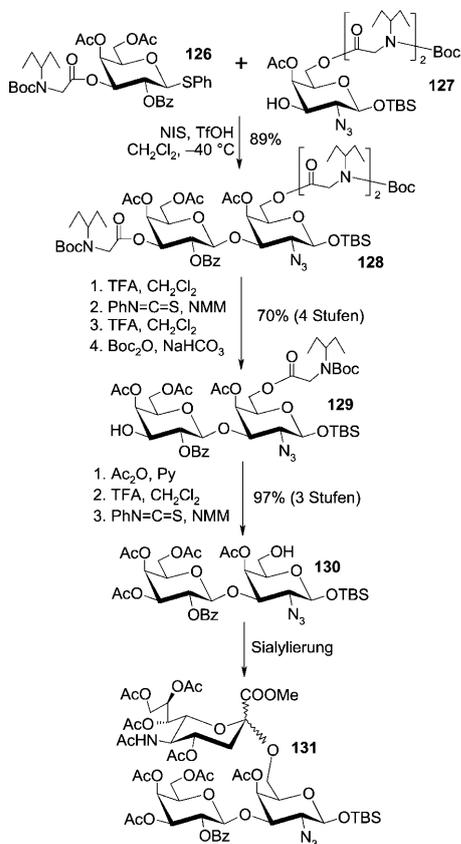
Viele Schritte bei der Glycosidsynthese gehen mit selektiver Schutzung und Entschützung von Hydroxygruppen (bzw. Aminogruppen) einher. Daher benötigt die Schutzgruppenmanipulation häufig die meiste Zeit bei der Glycosidsynthese. Diese ungünstige Situation kann zumindest in einigen Fällen durch beeindruckende regioselective Eintopf-Schutzung von Kohlenhydraten verbessert werden, die von Hung und später von Beau und Mitarbeitern entwickelt wurde. Das Verfahren bietet die Möglichkeit, Zuckerbausteine mit verschiedenen Schutzgruppenmustern sehr schnell und effizient herzustellen.^[209] In diesem Protokoll wird eine einzige Lewis-Säure, TMSOTf oder Cu-

(OTf) $_2$, verwendet, um in einem Reaktionsgefäß eine aufeinander abgestimmte Reaktionsfolge zu bewerkstelligen, die dann zu den gewünschten partiell geschützten Bausteinen führt. Beispielsweise kann das TMS-geschützte Glucosid **121** nach dieser Eintopf-Methode in eine Reihe von Akzeptoren (**122–125**) umgewandelt werden, die chemisch differenzierbare Schutzgruppen tragen (Schema 18).^[209a] Das Verfahren arbeitet genauso gut in großem Maßstab und kann an andere Zucker angepasst werden. Die Glycosidsynthese kann mit diesem neuen Verfahren sehr beschleunigt werden.^[210]

Eine weitere vielversprechende Strategie, die „Uni-Chemo“-Schutzung (UCP), wurde von Meldal und Mitarbeitern^[211] entwickelt und auch in der Kohlenhydratchemie angewendet. Diese Strategie benötigt nur eine Sorte Schutzgruppen und ein einziges Entschützungsverfahren für die Oligosaccharidsynthese, weil jede Hydroxygruppe durch eine UCP-Gruppe, allerdings mit unterschiedlichem Oligomerisierungsgrad der Aminosäurederivate, geschützt ist (Schema 19, Synthese von **131**).^[212] Die Hydroxygruppen können von den UCP-Gruppen erfolgreich vom niedrigsten zum höchsten Oligomerisierungsgrad abgetrennt werden, indem der Edman-Abbau wiederholt wird. Diese neue Vorschrift ergänzt orthogonale Schutzgruppenstrategien und könnte in der Oligosaccharidsynthese nützlich sein. Häufig sind jedoch Amidgruppen mit primären Aminen weniger kompatibel in Glycosylierungsreaktionen.



Scheme 18. Beispiele für die regioselektive Eintopf-Schätzung von Kohlenhydraten.



Scheme 19. Uni-Chemo-Schutzstrategie für die Oligosaccharidsynthese.

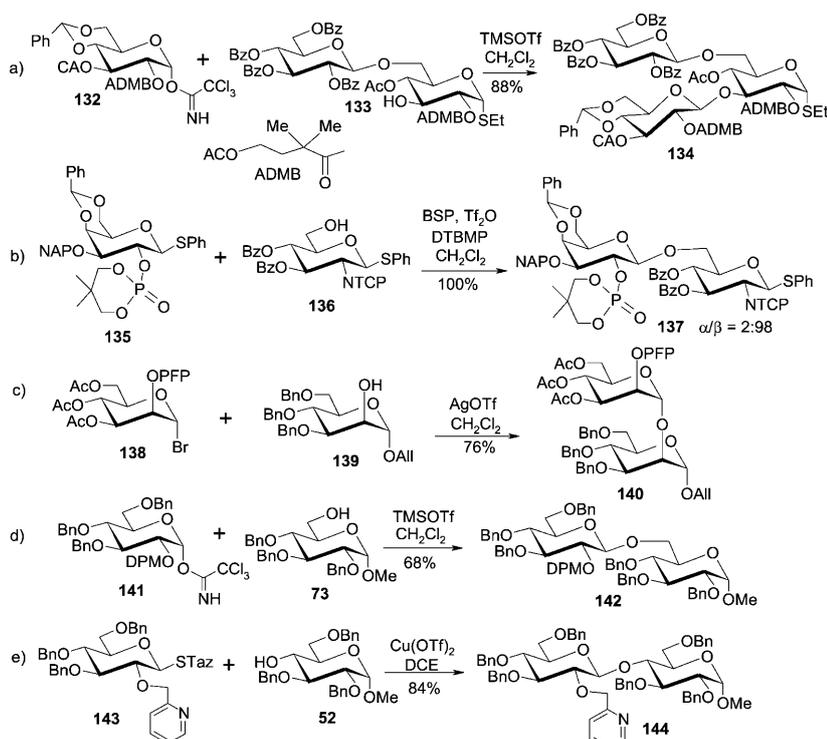
3.2. Nicht-konformationsbeeinflussende Schutzgruppen

In der Kohlenhydratchemie gehen Schutzgruppen weit über die simple Blockierung von Hydroxygruppen hinaus. Sie spielen häufig eine wichtige Rolle in der Anpassung der Reaktivität^[213] der Glycosyldonoren und -akzeptoren, und sie steuern die Stereochemie von Glycosidierungsreaktionen.

Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt auf solchen Schutzgruppen, die einen großen Einfluss auf die Stereokontrolle der Glycosidierungen haben. Diese Schutzgruppen können versuchsweise in zwei Gruppen eingeteilt werden, je nach ihrer Wirkung auf die Zuckerringkonformation: die Konformation nicht beeinflussende Schutzgruppen (Abschnitt 3.2) und die Konformation beeinflussende Schutzgruppen (Abschnitt 3.3).

3.2.1. Nachbarschutzgruppen, die zu 1,2-trans-Glycosiden führen

Nachbargruppenbeteiligung durch die Acylgruppen ist die am häufigsten genutzte Methode für die Herstellung von 1,2-trans-Glycosiden. Diese Methode hat aber ihre Nachteile, denn es werden häufig Orthoester als Nebenprodukte gebildet, die manchmal nicht in 1,2-trans-Glycoside umgewandelt werden können.^[110] Um die Orthoesterbildung zu vermeiden, wurden etliche neue 2-O-Schutzgruppen für 1,2-trans-Glycosylierungen entwickelt (Schema 20). Die sperrige nachbargruppenaktive 4-Acetoxy-2,2-dimethylbutanoyl (ADMB)-Gruppe wurde verwendet, um das 2-OH der Glucose zu schützen; wegen der schieren Größe wird die Orthoesterbildung während der Glucosidierungsreaktion verhindert und gleichzeitig die selektive Bildung von β -Glucosiden gefördert (Schema 20a, **134**).^[214] Verglichen mit der sperrigen Pivaloylgruppe kann die ADMB-Gruppe unter viel mildereren Bedingungen entfernt werden. Auch Dialkylphosphate wurden als stereodirigierende Schutzgruppen für die Synthese von 1,2-trans-Glycosiden eingesetzt (Schema 20b, Synthese von **137**), und die beobachtete Stereoselektivität wurde der Nachbargruppenbeteiligung des Phosphorsäureesters zugeschrieben.^[215a] Die Phosphoryl-Schutzgruppe wurde auch für die Aminogruppe von *O*-Glucosaminyltrichloracetimidaten eingesetzt, die nach Aktivierung mit einer Reihe verschiedener Akzeptoren hauptsächlich oder ausschließlich β -Produkte ergeben.^[215b] Stereospezifische α -Mannosylierung kann mit Mannosylbromiden erzielt werden, wenn eine Pentafluorpropionylgruppe (PFP) an der 2-*O*-Position vorhanden ist (**138**, Schema 20c).^[216] Die α -Selektivität wird wahrscheinlich durch die Nachbargruppenbeteiligung hervorgerufen und nicht durch den elektronischen Effekt der PFP-Gruppe auf das Oxocarbeniumintermediat, da der elektronische Effekt eher die Bildung von β -Produkten begünstigt (Abschnitt 3.2.2). Eine neue Ether-Schutzgruppe, die Diphenylmethyl (DPM)-Gruppe, wurde am 2-OH der Glucose eingeführt, und das sich daraus ergebende *O*-Glucosyltrichloracetimidat **141** lieferte ausschließlich β -Glucoside (Schema 20d).^[217] Die sterische Abschirmung durch diese Gruppe leistet anchimere Hilfeleistung bei der anomeren Stereokontrolle, dadurch dass α -Seitenangriffe des Nucleophils benachteiligt werden. Das *S*-Thiazolinynglucosid **143** mit einer Picolylgruppe an der 2-*O*-Position wurde ebenfalls hergestellt und Glycosidierungsbedingungen unterzogen (Schema 20e).^[218] Wie erwartet agiert die Picolylgruppe als aktivierende, nachbargruppenaktive Gruppe, was ausschließlich zu β -Glycosiden führt.



Schema 20. Nachbarschutzgruppen für 1,2-*trans*-Glycosidysynthesen.

Diese Methode ermöglicht die Isolierung sowohl von α - als auch von β -anomeren Pyridiniumzwischenstufen, aber nur erstere ergaben 1,2-*trans*-Glycoside. Andere Nachbarschutzgruppen wie die 2-(Allyloxy)phenylacetyl^[219] und 2-(Azidomethyl)benzoylgruppe^[220] wurden eingesetzt, um 1,2-*trans*-Glycosidierungen zu gewährleisten. Diesen Gruppen ist ebenso wie der ADMB-Gruppe die Freisetzung eines stabilen fünfgliedrigen Lactons bzw. Lactams während der Entschützung gemeinsam, was ihre Entfernung erleichtert.

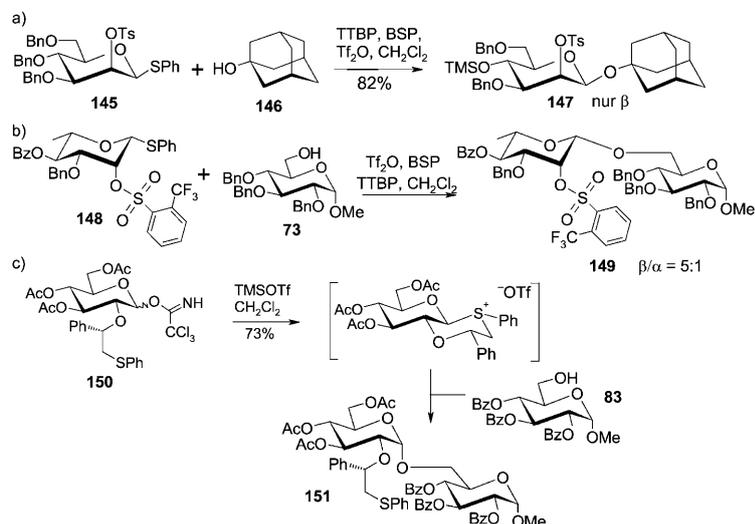
Bei 2-Aminozuckern führt die Nachbargruppenbeteiligung durch Acylgruppen häufig zur Bildung relativ stabiler Oxazolin-Nebenprodukte, die schwache Glycosyldonoreigenschaften aufweisen.^[221] Deswegen wurden etliche andere N-schützende Gruppen eingesetzt, um die Bildung dieser Nebenprodukte zu vermeiden, die die Glycosidierung erschweren. In diesem Zusammenhang sei auf einen umfassenden Übersichtsartikel über die Synthese von 2-Aminoglycosiden verwiesen.^[222] Die Dimethylmaleoyl(DMM)-Gruppe hat wegen ihrer guten Eigenschaften viel Aufmerksamkeit als N-Schutzgruppe erlangt.^[223] Im Unterschied zur Phthaloylgruppe kann sie einfach mit einer Base und anschließender Behandlung mit Säure entfernt werden.

3.2.2. 1,2-*cis*-Glycosidbildung fördernde Nachbarschutzgruppen

Ether-Schutzgruppen an der 2-*O*-Position eines Gluco- oder Galactopyranosyldonors begünstigen normalerweise die Bildung von 1,2-*cis*-Glycosiden aufgrund des anomeren Effekts. Daher werden sie häufig als Schutzgruppen bei der Synthese von 1,2-*cis*-Glycosiden verwendet. Entsprechend ist bei 2-Aminozuckern die Azidofunktion eine exzellente

Maskierung für die Aminogruppe. Der Einfluss von stark elektronenziehenden, aber nicht nachbargruppenaktiven Sulfonylschutzgruppen auf die Stereokontrolle der Glycosidierungsreaktionen wurde kürzlich von Schmidt und Mitarbeitern und von Crich und Mitarbeitern erneut untersucht.^[224,225] Insgesamt gesehen haben diese Schutzgruppen einen guten 1,2-*cis*-dirigierenden Effekt in Glycosidierungsreaktionen mit Mannosyl- und Rhamnosyldonoren. Zum Beispiel können β -Mannoside mit einem *O*-Mannosyltrichloracetimidat hergestellt werden, das eine Benzylsulfonylgruppe an der 2-*O* Position hat, oder mit Mannosylthioglycosiden, die eine Arylsulfonylgruppe an der 2-*O*-Position als Glycosyldonoren tragen (Schema 21 a, 145).^[225] Diese Donoren begünstigen nach Aktivierung durch einen starken Dipoleffekt in der Zwischenstufe die Bildung einer abgeflachten Twist-Boot-Konformation (Abbildung 3), die von der β -Seite angegriffen wird, um β -Mannoside zu ergeben.^[224] Obwohl bei NMR-Experimenten α -Triflatintermediate in ähnlichen Glycosidierungsreaktionen gefunden wurden, folgen die Reaktionen angesichts der

schwachen bis moderaten β -Selektivität nicht einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -typischen Reaktionspfad.^[225] Ein plausiblerer Mechanismus berücksichtigt die oben diskutierten Oxocarbeniumionen-



Schema 21. Nachbarschutzgruppen für 1,2-*cis*-Glycosidysynthesen.

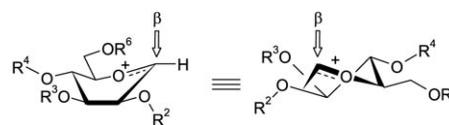


Abbildung 3. Abgeflachte Twist-Boot-Zwischenstufen.

Zwischenstufen,^[224] die wegen stark elektronenziehender Gruppen allerdings so reaktiv sind, dass die Stereoselektivität verringert wird. Eine ähnliche Situation besteht bei der Aktivierung von 2-Fluorglycosyldonoren.^[226] Moderate bis gute β -Selektivitäten werden bei der Glycosylierung einer Reihe von Akzeptoren mit Rhamnosyldonoren erreicht, die mit Sulfonylgruppen an der 2-O-Position geschützt sind (Schema 21 b, **148**).^[227] Auch die Trifluorethylsulfonylgruppe wurde an der 2-O-Position von *O*-Glucosyltrichloracetimidaten eingeführt, aber in diesem Fall war die anomere Selektivität in der Glycosidierungsreaktion gering.^[228]

Eine neue Strategie für die stereoselektive Einführung von 1,2-*cis*-glycosidischen Bindungen wurde auf der Basis von *O*-Glycosyltrichloracetimidaten mit einer (*S*)-1-Phenyl-2-phenylthioethylgruppe an der 2-O-Position entwickelt (**150**, Schema 21 c). Diese Donoren folgen einem ungewöhnlichen Reaktionspfad: die Phenylthiogruppe des chiralen Auxiliars bildete unter Nachbargruppenbeteiligung ein quasi-stabiles, anomeres Sulfoniumion mit *trans*-Decalin-Struktur (Schema 21 c). Somit kann ein Akzeptor nur an der Unterseite dieses Sulfoniumion-Intermediats angreifen, was zu α -Glycosiden führt.^[229] Es sind jedoch energische Bedingungen erforderlich, um dieses Auxiliar einzuführen und zu spalten. Die frühe Version dieses Auxiliars, die (*S*)-Ethoxycarbonylbenzylgruppe, kann ebenfalls das anomere Ergebnis von Glycosylierungen steuern, vermutlich durch ein ähnliches *trans*-verknüpftes Dioxeniumion-Intermediat, das aber dem oben erwähnten Auxiliar hinsichtlich 1,2-*cis*-Stereoselektivität unterlegen ist.^[230]

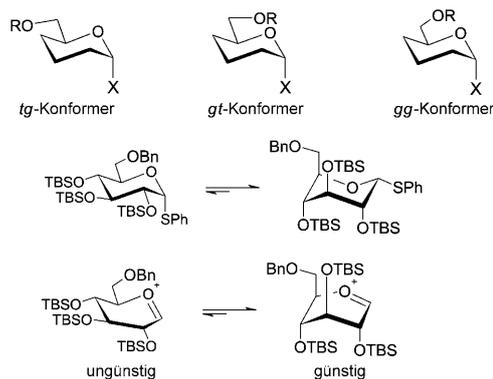
3.2.3. Nicht-nachbargruppenaktive Schutzgruppen – ferngelenkte Stereokontrolle

In den letzten Jahren wurde gelegentlich der Effekt der ferngesteuerten anchimeren Mitwirkung genutzt, um die Konfiguration des anomeren Zentrums bei Glycosylierungen zu kontrollieren.^[231] Die Diethylthiocarbamoylgruppe wurde jeweils an der 6-Position von Glucosylfluoriden und an der 4-Position von Galactosylfluoriden eingeführt, um die β -Seite der Zuckerringe abzuschirmen, wodurch hoch α -selektive Glycosylierungen erreicht wurden.^[231c] An dieser Stelle sollen allerdings solche weit reichenden Effekte nicht weiter diskutiert werden, da sie in den meisten Fällen noch nicht gut untersucht sind.

3.3. Konformationsbeeinflussende Schutzgruppen

Bereits zu Beginn der 90er Jahre berichteten Fraser-Reid und Mitarbeiter, dass cyclische Alkylidenschutzgruppen an *n*-Pentenylglycosiddonoren durch einen Torsionseffekt deaktivierend wirken.^[232] Seitdem werden konformationsbeeinflussende Schutzgruppen häufig verwendet, um die Reaktivität von Donoren zu steigern oder zu senken und um orthogonale Aktivierung bei anderen konventionellen aktivierten oder nichtaktivierten Donoren zu erreichen.^[233] Die Ursache für den deaktivierenden Einfluss von 4,6-*O*-Acetalgruppen auf Hexopyranosyldonoren wurde untersucht und nicht nur Torsions-, sondern auch elektronischen Effekten

zugeschrieben.^[234] Die Acetalgruppe, z.B. eine Benzyliden-Gruppe, kann die Hydroxymethylgruppe in der *tg*-Konformation einfrieren (Schema 22), in welcher die (C-6)-(O-6)-

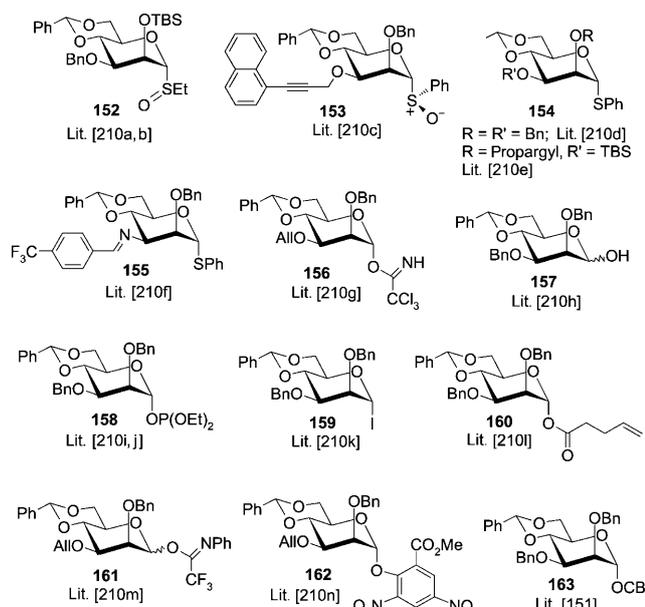


Schema 22. Konformation der (C-6)-(O-6)-Bindung und superaktivierte Donoren.

Bindung als Dipol agiert, bei dem der negative Pol vom elektronenarmen anomeren Zentrum im Übergangsstadium weggerichtet ist. Dieses Konformer ist weniger reaktiv als die gestaffelten *gt*- und *gg*-Konformere, in denen der Dipol eher senkrecht zur sich entwickelnden positiven Ladung steht. Basierend auf der Theorie der Ladung-Dipol-Interaktion wurden zwischenzeitlich sperrige Silylschutzgruppen wie die TBS-Gruppe in einen Zuckerring eingeführt, um einen so genannten „superaktivierten Donor“ zu bilden, in dem der Ring von den Silylgruppen gezwungen wird, eine Konformation reich an axialen OR-Gruppen anzunehmen, die günstigere Ladung-Dipol-Interaktionen im Übergangsstadium haben können (Schema 22).^[235] Die sich daraus ergebenden aktivierten Donoren sind reaktiver als benzylierte Donoren und können in Gegenwart anderer konventioneller aktivierter oder deaktivierter Donoren selektiv zur Reaktion gebracht werden.

3.3.1. Benzyliden-Schutzgruppen

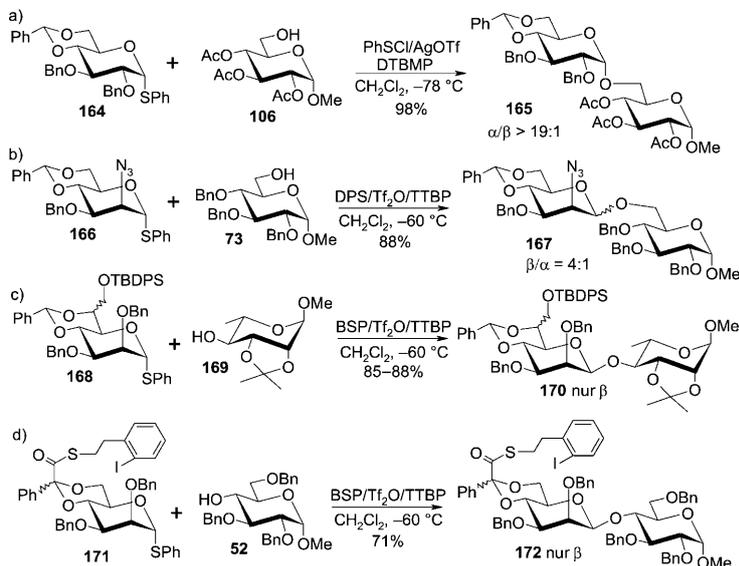
In letzter Zeit sind konformativ festgelegte Glycosyldonoren als effiziente Glycosylierungsagentien in den Blickpunkt geraten, da sie die Bildung einiger glycosidischer Bindungen ermöglichen, die als große Herausforderung in der Synthese gelten.^[236] Das Prinzip dieser Technik ist, dass durch die Anwesenheit von konformationsbestimmenden Schutzgruppen nach Aktivierung seitendiskriminierende Glycosylierungen erzeugt werden, die dann bevorzugt von einer Seite angegriffen werden. Mit anderen Worten, die Stereochemie wird dadurch gesteuert, dass die Donoren in bestimmten Konformationen festgelegt sind.^[237] Die meisten dieser Donoren tragen cyclische difunktionelle Schutzgruppen,^[238] die die Flexibilität des Zuckerrings einschränken, um so eine bestimmte Konformation des Oxocarbeniumions zu begünstigen. Von verschiedenen 4,6-*O*-benzylidenierten Mannosyldonoren wurde zuerst von Crich und Mitarbeitern berichtet, dass sie zu hoch β -selektiven Mannosidierungen führen (Schema 23).^[176,239] Crich und Mitarbeiter verwendeten den


 Schema 23. 4,6-*O*-Benzylidierte Mannopyranosyldonoren.

Sulfoxiddonor **152**^[239a] und den Thioglycosiddonor **154**^[239d] um direkt β -Mannopyranoside zu bilden. Sie postulierten für den Reaktionsverlauf ein α -Glycosyltriflat-Intermediat (möglicherweise auch über das entsprechende Kontaktionenpaar)^[240] was zur bevorzugten Substitution von der β -Seite führt, da der 4,6-*O*-Benzyliden-Rest die Rehybridisierung des anomeren Kohlenstoffs verhindert. Danach führten Schmidt und Mitarbeiter den entsprechenden Trichloracetimidatdonor **156** ein und erhielten ebenfalls hohe β -Selektivität mit katalytischen Mengen an TMSOTf als Promotor.^[239g] Der Reaktionsverlauf und die beachtliche β -Selektivität wurden auf die intermediäre Bildung einer konformativ eingeschränkten Twist-Boot-Struktur zurückgeführt, d. h., die anomere Stereokontrolle wird durch einen Konformationseffekt der Benzylidengruppe hervorgerufen und nicht durch Reaktion mit α -Glycosyltriflat-Zwischenstufen. Dieser mechanistische Vorschlag vereint alle bisherigen Ergebnisse mit verschiedenen 4,6-*O*-Benzyliden-geschützten Mannopyranosyldonoren.^[239g] Neuere Untersuchungen zur Ursache der hohen β -Selektivität der Glycosidierungsreaktionen von benzylidierten 2-Desoxy-2-iodglucosyldonoren weisen auch auf ein ähnliches Twist-Boot-Intermediat hin und schließen den Glycosyltriflat-Pfad aus.^[241]

4,6-*O*-Benzyliden-gesteuerte β -Mannosylierungen wurden auch mit Phosphitdonor **158**^[239i], Iodidonor **159**^[239k] und PTFA-Donor **161**^[176] in Gegenwart von anderen als Triflat-Promotoren und ohne Bildung von Mannosyltriflat-Intermediaten erhalten. Dies stützt das Argument, dass die Konformationspräferenz von Reaktionsintermediaten die Stereochemie von Glycosidierungsreaktionen lenken kann. Trotzdem sollte hier erwähnt werden, dass wie in anderen Glycosylierungen Abgangsgruppen,^[239] Aktivierungsbedingungen,^[239m] Schutzgruppen, Substituenten an 2- und/oder 3-Position,^[242] Glycosylakzeptoren^[239g] usw. die Stereoselektivität dieser β -Mannosylierungen in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen können.

Benzyliden-Schutzgruppen werden auch eingesetzt, um die Konformation anderer Glycosyldonortypen zu beeinflussen, die nach Aktivierung mit Akzeptoren die entsprechenden Glycoside hoch selektiv ergeben. Glycosidierung des 4,6-*O*-benzylidierten Thioglycosiddonors **164** mit einer Reihe von Akzeptoren ergab α -Glucoside mit exzellenten Selektivitäten (Schema 24a),^[243] was in starkem Kontrast zu den



Schema 24. Glycosidierungen von Benzylidengruppen enthaltenden Donoren.

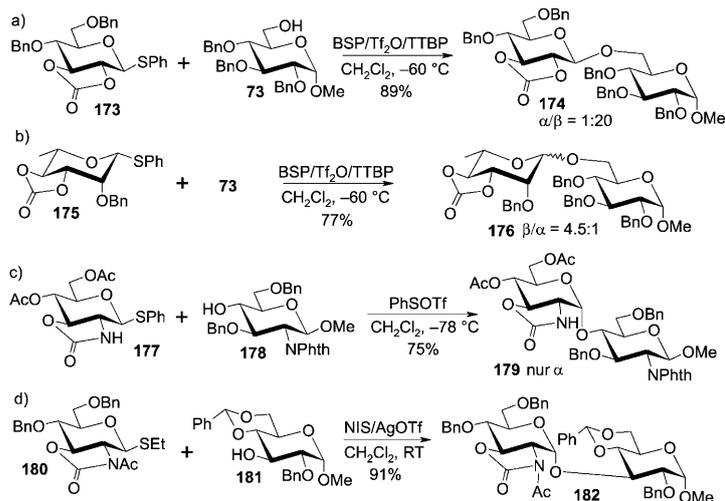
oben genannten β -selektiven Mannosylierungsreaktionen steht. Bei diesen Reaktionen und den meisten Glycosidierungsreaktionen gibt es jedoch sehr wahrscheinlich ein Kontinuum an Zwischenstufen mit unterschiedlicher Stabilität und Lebensdauer, und jede hat ihre eigene Reaktivität und Selektivität. Die Gleichgewichtsproportionen hängen sehr stark von den Abgangsgruppen, Promotoren, Reaktionsbedingungen usw. ab. Trotzdem trägt der Konformationseffekt, der durch die Benzylidengruppe auferlegt wird, unzweifelhaft als ein Hauptfaktor zu den beobachteten Stereoselektivitäten bei. Auch α -Glucosaminide wurden stereospezifisch synthetisiert, indem der Konformationseffekt einer 4,6-*O*-Benzylidengruppe bei *n*-Pentenylglycosiddonoren genutzt wird.^[244] Die gleiche Strategie wurde auf die Synthese von β -Mannosaminiden angewendet, in der überraschenderweise die Stereoselektivität hauptsächlich von der Konfiguration der Akzeptoren gelenkt wird (Schema 24b).^[245]

Durch den Benzyliden-Acetal-Effekt kann die direkte stereokontrollierte Synthese sowohl von *D*- als auch *L*-glycero- β -*D*-manno-Heptopyranosiden **170** erfolgreich durchgeführt werden (Schema 24c).^[246] Die Konfiguration an C-6 hat hierbei wenig Einfluss auf die stereochemischen Ergebnisse. Crich und Mitarbeiter entwickelten kürzlich ein Protokoll für die Synthese von β -*D*-Rhamnosiden, das aus einer stereoselektiven, von modifizierten Benzyliden- oder Alkylidengruppen (**171** + **52** \rightarrow **172**) gelenkten β -Mannosylierung besteht, gefolgt von einer Zinn-vermittelten radikalischen Fragmentierung.^[247] Dabei fördert die konformativ desakti-

vierende Acetalgruppe die hervorragende β -Selektivität (Schema 24 d).^[247b]

3.3.2. Carbonat- und Oxazolidinon-Schutzgruppen

In Anbetracht des stereodirigierenden Effekts der Benzylidengruppe wurden Carbonat- und Oxazolidinongruppen erneut in Bezug auf ihren Einfluss auf die anomere Konfiguration untersucht. 2,3-Carbonat-geschützte Thioglycoside sind gestützt auf den Lösungsmiteleinfluss gute α -Glycosylierungsagentien,^[248] da der cyclische Carbonatring während der Glycosidierungsreaktion keine Nachbargruppenbeteiligung ausüben kann. Wie die 4,6-*O*-Benzylidengruppe deaktiviert die Carbonatgruppe diese Thioglycoside sowohl elektronisch als auch konformativ; demzufolge können diese Donoren als Akzeptoren in chemoselektiven Glycosylierungen mit anderen 2-*O*-alkylierten oder acylierten Thioglycosiden eingesetzt werden. Ohne den Lösungsmiteleffekt zeigen diese Donoren jedoch gute β -Selektivität und ermöglichen somit die Synthese von β -Glucosiden, ohne auf Nachbargruppenbeteiligung zurückgreifen zu müssen (**174**, Schema 25 a).^[249] Offensichtlich spielen Konformationsfaktoren eine wichtige Rolle in der anomeren Stereokontrolle dieser Glycosylierungen, die Bedeutung von Glycosyltriflat-Zwischenstufen ist allerdings noch nicht geklärt.



Schema 25. Glycosidierungen von Carbonat- und Oxazolidinongruppen enthaltenden Donoren.

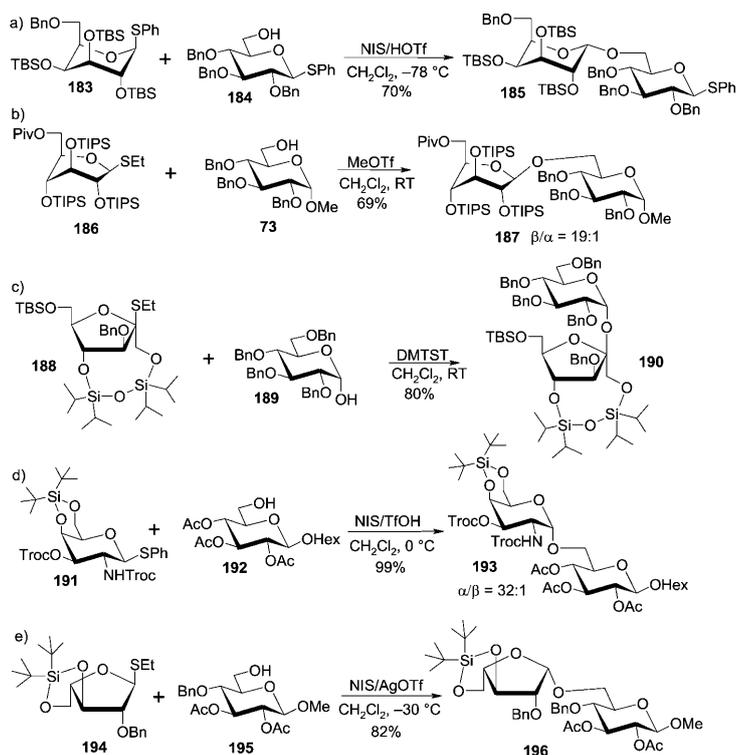
Die 2,3-Carbonatgruppe wird in der Rhamno- und Mannopyranosereihe als torsionsaktivierend erachtet, weil die durch den Carbonatring erzwungene Halbsessel-Konformation des Zuckerrings die Aktivierungsbarriere für die Bildung des Oxocarbeniumions absenkt.^[250] In beiden Reihen werden jedoch wegen dieses Konformationseffekts vornehmlich α -Glycoside gebildet. Wenn 3,4-Carbonatthiorhamnoside wie **175** als Donoren verwendet werden (Schema 25 b), werden hauptsächlich β -Glycoside erhalten. Nach den Autoren ist dies auf die elektronenziehende Wirkung der Carbonatgruppe und ihre Unfähigkeit zur Nachbargruppenbeteiligung zurückzuführen.^[250]

In den letzten Jahren hat die Oxazolidinongruppe als stereodirigierende Gruppe in Glycosylierungen großes Interesse gefunden. Kerns und Mitarbeiter zeigten, dass 2,3-Oxazolidinon-geschützte Thioglycoside wie **177** hoch effiziente Agentien für die Synthese von α -verknüpften 2-Amino-2-desoxyglucopyranosiden sind (Schema 25 c).^[251a] Der cyclische Carbamatring ist nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigt und fördert somit die Bildung von α -Produkten. Eine Einschränkung dieser Methode ist die Neigung zu *N*-Glycosylierungen, d.h., zuweilen wird der Oxazolidinon-Stickstoff glycosyliert.^[251b] Deshalb wurden die entsprechenden *N*-acetylierten Thioglycoside (z.B. **180**) als Glycosylierungsagentien unter verschiedenen Aktivierungssystemen erprobt. Danach hängt das stereochemische Ergebnis bei der Bildung glycosidischer Bindungen von der relativen Reaktivität und der sterischen Hinderung der Akzeptoren unter BSP/Tf₂O/TTBP-Bedingungen ab.^[252a] Die mechanistischen Details wurden noch nicht veröffentlicht, aber Glycosyltriflat-Zwischenstufen und sterische Hinderung durch die *N*-Acetylgruppe wurden als Erklärung für die beobachteten Selektivitäten angeführt. Die entsprechenden *N*-acetylierten bicyclischen Donoren weisen bei der Verwendung von NIS/AgOTf als Aktivierungssystem ungeachtet der Akzeptorreaktivität vollständige β -Selektivität auf. Überdies können die β -Produkte durch die Verwendung von mehr AgOTf (0.4 Äquiv.) in situ zu α -Produkten anomersiert werden, was gleichzeitig einen einfachen Weg zu α -Glucosaminiden liefert (Schema 25 d).^[252b] Die Glycosylierungseigenschaften von *N*-Benzyl-2,3-oxazolidinon-geschützten Thioglycosiden wurden kürzlich ebenfalls untersucht, und im Allgemeinen wurden hohe α -Selektivitäten beobachtet.^[253]

Zusätzlich bewiesen 4,5-Oxazolidinon-geschützte Thiosialoside, dass sie exzellente α -sialylierende Agentien für viele unterschiedliche Akzeptoren sind, dies auch in Abwesenheit des Nitril-Effekts und der Nachbargruppenbeteiligung durch irgendwelche Auxiliare.^[254] Dies zeigt wieder, dass konformationseinschränkende Schutzgruppen eine wichtige Rolle bei der stereochemischen Steuerung von Glycosidierungen spielen.

3.3.3. Silyl-Schutzgruppen

Silylgruppen sind sehr beliebte Schutzgruppen in der Kohlenhydratchemie, aber bis vor kurzem wurde ihre Fähigkeit, die Zuckerringkonformation zu steuern, nicht systematisch genutzt, um effiziente oder stereoselektive Glycosidsynthesen durchzuführen. In den 90er Jahren beobachteten viele Arbeitsgruppen, dass die natürlich bevorzugte Zuckerringkonformation, typischerweise ⁴C₁ oder ¹C₄, durch die Einführung von sperrigen Silylgruppen an benachbarten Hydroxygruppen des Zuckers umgedreht werden kann, um entgegengesetzte oder ungewöhnliche Konformere zu ergeben,^[255] in denen z.B. die meisten Substituenten wegen der sterischen Abstoßung der sperrigen Schutzgruppen axial orientiert sind. Darüber hinaus ergibt die Glycosidierung der Silyl-geschützten Donoren häufig bevorzugt oder ausschließlich ein Stereoisomer und dies auch ohne Nachbargruppenbeteiligung.^[256] Das Tri-*O*-TBS-geschützte „superaktivierte“ Thiogalactosid **183** lieferte nach Aktivierung mit



Schema 26. Glycosidierungen von Silylgruppen enthaltenden Donoren.

unterschiedlichen Akzeptoren stereospezifisch α -Produkte (Schema 26a).^[235a] Eine hoch β -selektive Glucosylierungsmethode mithilfe von Tri-*O*-TIPS-geschützten Thiofructofuranosiden wie **186** wurde entwickelt, deren Ringe eine Twist-Boot-Konformation einnehmen (Schema 26b).^[256c] Diese Methode wird zur Synthese von 2-*O*-glycosylierten Glucosiden angewendet.^[256d]

Cyclische difunktionelle Silylgruppen wurden ebenfalls häufig als Schutzgruppen eingesetzt; sie üben ihren Einfluss auf die Stereochemie der Glycosidierung durch Bildung recht starrer Zuckerringkonformationen aus. Ein interessantes Beispiel ist die stereospezifische Synthese von Sucrose mithilfe von 1,1,3,3-Tetraisopropylidisiloxan(TIPDS)-geschützten Thiofructofuranosiden wie **188** als Glycosyldonoren (Schema 26c).^[257a] Die α -Seite des Donors ist durch eine interne Silylactalbrücke blockiert, was vollständige β -Glycosylierung gewährleistet. Dieses Verfahren wurde dann auf die Synthese von β -verknüpften Oligofructofuranosiden angewendet.^[257b] Eine weitere cyclische Silylschutzgruppe ist die von Nishimura und Mitarbeitern im Jahr 2001 in die Kohlenhydratchemie eingeführte Di-*tert*-butylsilylen(DTBS)-Gruppe.^[258] Durch ihren starken stereodirigierenden Effekt auf Glycosidierungsreaktionen hat sie große Aufmerksamkeit erlangt. Zum Beispiel ergibt die Glycosidierung von 4,6-*O*-DTBS-geschützten Galactosyldonoren (wie **191**) mit verschiedenen Akzeptoren die entsprechenden α -Galactoside in sehr hohen Selektivitäten.^[259] Hohe α -Selektivitäten wurden sogar in Gegenwart von nachbargruppenaktiven Schutzgruppen beobachtet (Schema 26d),^[259b] was auf einen sehr starken DTBS-Effekt schließen lässt.

Die DTBS-Gruppe wurde eingesetzt, um die anomere Konfiguration bei der Bildung von L-Arabinofuranosid zu

steuern; dabei werden die Donoren durch Einführung einer DTBS-Schutzgruppe an 3-*O* und 5-*O* in der E_3 -Konformation fixiert.^[260a] Der konformativ fixierte Donor **194** ergibt in einer Reihe von Glycosylierungen mit Glycosylakzeptoren mit primären und sekundären Hydroxygruppen exzellente β -Selektivität (Schema 26e). Dieses Verfahren wurde erfolgreich zur Synthese eines von der Pflanzenzellwand abgeleiteten Arabinogalactan-Fragments eingesetzt.^[260a] Es ist ebenfalls von großem Nutzen und Potenzial in der β -D-Arabinofuranosidsynthese, was durch erfolgreiche Synthese von Arabinan-Bereichen von mycobakteriellem Arabinogalactan und Lipoarabinomannan bewiesen wurde, wobei gleichzeitig zwei β -D-arabinofuranosidische Bindungen durch Verwendung eines ähnlichen DTBS-geschützten Donors gebildet werden.^[236d,261] β -Selektive D-Arabinofuranosylierung kann auch unter Verwendung von 3,5-*O*-TIPDS-geschützten Thioarabinofuranosiden als Glycosyldonoren erreicht werden.^[262]

4. Eintopf-Glycosylierung

Die Eintopf-Glycosylierung ist eine sehr nützliche Errungenschaft in der Oligosaccharidsynthese.

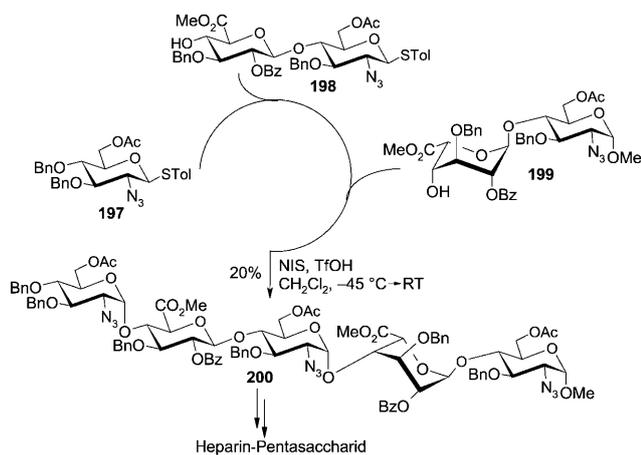
Sie basiert auf den Reaktivitätsunterschieden von Glycosylierungsagentien. Zurzeit werden bei Eintopf-Synthesen am häufigsten drei Verfahren eingesetzt:

- chemoselektive Glycosylierungen nutzen basierend auf dem Aktiviert-desaktiviert-Konzept die verschiedenen Reaktivitäten von Glycosyldonoren und -akzeptoren;
- orthogonale Glycosylierungen basieren auf selektiver Aktivierung von Abgangsgruppen;
- Präaktivierungs-basierte Glycosylierungen nutzen die separate Aktivierung des Glycosyldonors vor der Zugabe des Akzeptors, der bereits eine Abgangsgruppe für die nächste Glycosylierung trägt.

Dieses Thema wurde erst kürzlich zusammenfassend dargestellt,^[40] und in der dortigen und anderen relevanten Übersichten^[60,263] werden die oben genannten Strategien und Fortschritte diskutiert. Üblicherweise werden zwei oder drei glycosidische Bindungen in einem solchen Eintopf-Verfahren erzeugt. Eine hoch effiziente chemoselektive Eintopf-Synthese von Heparin- und Heparansulfat-Oligosacchariden mithilfe von Thioglycosiden gut definierter Reaktivität als Bausteine (Schema 27, Synthese des Pentasaccharids **200**)^[264] zeigt die Attraktivität dieses Verfahrens.

5. Festphasen-Oligosaccharidsynthese

Erste Versuche zur Festphasen-Oligosaccharidsynthese (SPOS) wurden in den 70er Jahren unternommen,^[265] große Erfolge blieben jedoch aufgrund der damals vorhandenen Glycosylierungsmethoden aus. Die Festphasensynthese wurde dann vor kurzem intensiver bearbeitet, wobei viele neue Methoden eingeführt wurden. Dabei wurden beträcht-



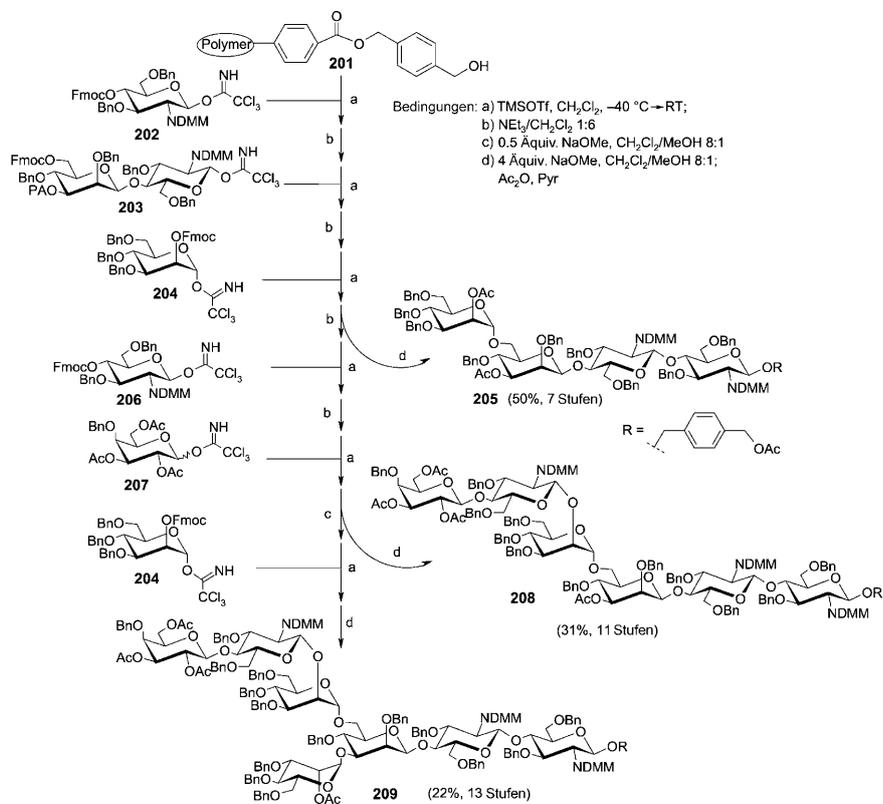
Schema 27. Eintopf-Synthese eines Heparin-Pentasaccharids.

liche Erfolge von einigen Arbeitsgruppen erzielt.^[266] Dieser Abschnitt beleuchtet wesentliche Arbeiten der letzten Jahre, kann aber nicht alle Aspekte der SPOS berücksichtigen.

In den frühen 90er Jahren bearbeiteten Danishefsky und Mitarbeiter erfolgreich die Anwendung der Glycalmethode zur SPOS,^[267] bei der die Zuckerkette vom nicht-reduzierenden Ende her verlängert wird. Das erste Glycal wird an ein Divinylbenzol-Polystyrol-Copolymer über eine Disilan-Bindung geknüpft, die nach Vollendung der Synthese leicht mit Fluorid gespalten werden kann. Dieses Protokoll ist selbstkorrigierend, da die in einem Syntheseschritt nicht genutzten Donoren im nächsten Zyklus nicht wieder auftauchen; es ist offensichtlich dann besonders leistungsfähig, wenn an C-2 verzweigte Zucker hergestellt werden. Allerdings können mit diesem Verfahren 2-aminoglycosidische Bindungen von großer biologischer Bedeutung ohne eine zusätzliche anomere Manipulation nicht direkt hergestellt werden.^[268] Außerdem kann diese donorgebundene Strategie nicht einfach auf andere Donoren ausgeweitet werden, da die meisten Nebenreaktionen bei Glycosylierungen mit dem Donor zusammenhängen. Die Strategie kann deshalb sehr leicht zur Beendigung der Kettenverlängerung führen,^[269] und sie wird deswegen selten für die SPOS genutzt.^[270] Gelegentlich wird die Methode zusammen mit der akzeptorgebundenen Strategie eingesetzt, um kurze Oligosaccharide im so genannten bidirektionalen Verfahren zu synthetisieren.^[271] Im Unterschied dazu wurden die akzeptorgebundenen Strategien wegen ihrer offensichtlichen Vorteile besonders von Schmidt und Mitarbeitern und Seeberger und Mitarbeitern eingehend bearbeitet. So kann der Donor im Überschuss einge-

setzt werden, um die Glycosidierungsausbeuten zu maximieren, und etwaige vom Donor abgeleitete Nebenprodukte können nach jedem Kupplungsschritt ausgewaschen werden.

Sehr gebräuchliche Glycosyldonoren wurden als Glycosylierungsagentien in der akzeptorgebundenen Strategie für SPOS untersucht, so z. B. Glycosylsulfoxide,^[272] *O*-Glycosyltrichloracetimidate,^[273] Thioglycoside,^[274] *n*-Pentenylglycoside^[275] und Glycosylphosphate.^[276] Von diesen wurden die größten Fortschritte mit der auf Trichloracetimidaten basierenden SPOS gemacht. Ein wichtiger Fortschritt ist, dass *O*-Glycosyltrichloracetimidate mit einer *O*-Fmoc-Schutzgruppe erfolgreich hergestellt werden können und sie für die Oligosaccharidsynthese an festen Trägern geeignet sind.^[277] Eine ganze Reihe von *N*-Glycan-Oligosacchariden wurde an Merrifield-Harz mit dem Hydroxymethylbenzylbenzoat-Spacer-Linker-System **201** synthetisiert.^[278a] Die Glycosylierungen werden stereospezifisch mit drei Typen von Trichloracetimidatdonoren durchgeführt, die entweder Kettenverlängerung (**202**, **204**, **206**), Verzweigung (**203**) oder Kettenbeendigung (**207**) ermöglichen (Schema 28).^[278] Für Kettenverzweigungsdonoren wie **203** wurden Fmoc und Phenoxyacetyl (PA) als temporäre Schutzgruppen und Ac, Bz, Bn und/oder *N*-DMM als permanente Schutzgruppen verwendet. Die vom Harz abgespaltenen Saccharid-Rohprodukte sind nach allen Glycosylierungs- und Schutzgruppenmanipulationen bereits sehr rein. Die Einfachheit und Effizienz der gesamten Synthese ist die Basis für die Entwicklung eines allgemeinen Verfahrens zur Oligosaccharidsynthese mit verschiedenen glycosidischen Bindungen. Beispielsweise wurde



Schema 28. Festphasensynthese von *N*-Glycanen.

eine ähnliche Strategie auf die Synthese eines verzweigten Lacto-*N*-neohexasaccharids angewendet, das in humaner Milch vorkommt.^[279] Das Produkt wird als benzylisches Glycosid vom Harz abgespalten, was die weitere Entschützung vereinfacht. In dieser Synthese wird der Hauptbaustein, *O*-Lactosyltrichloracetimidat, orthogonal mit Fmoc- und Lev-Gruppen geschützt, was an beiden Positionen eine selektive Glycosylierung ermöglicht. Darüber hinaus sind die Trichloracetimidat-Glycosidierungen am festen Träger hoch stereoselektiv und ergiebig, und das Hexasaccharid wird in exzellenter Gesamtausbeute erhalten. Die Tauglichkeit von Fmoc-geschützten *O*-Glycosyltrichloracetimidaten wird bei der Synthese anderer Oligosaccharide belegt, so z. B. von Oligomannosiden,^[280] Lactosamin- und Lactose-haltigen Oligosacchariden^[280b] und Glycosylphosphatidylinosit-Vorstufen.^[281] Andere Techniken wurden für SPOS in Kombination mit dem Schmidt-Glycosylierungsprotokoll entwickelt, einschließlich Echtzeitmethoden zur Reaktionskontrolle am Harz^[282] und neuartige „Capping“-Reagentien.^[283]

Ein wichtiger Fortschritt in der Kohlenhydratchemie war die Entwicklung des ersten automatischen Oligosaccharid-Synthesizers.^[284] Im Jahr 2001 führten Seeberger und Mitarbeiter die automatische Oligosaccharidsynthese mit einem Festphasensynthesizer und *O*-Glycosyltrichloracetimidaten und -phosphaten als Glycosylierungsagentien ein.^[284] Dieser Synthesizer kann Oligosaccharide bis zu Dodecasacchariden zwanzig Mal schneller als konventionelle Methoden aufbauen, indem er einfache Kupplungs-Entschützens-Zyklen durchführt. Eine Reihe biologisch relevanter Strukturen konnte so automatisch hergestellt werden.^[285] Das tumorassoziierte Kohlenhydrat-Antigen Globo-H (**217**) wurde in sechs aufeinanderfolgenden Glycosylierungsreaktionen zu-

sammengefügt (Schema 29).^[285d] Das erhaltene Hexasaccharid **218** wurde aus dem Octendiol-funktionalisierten Merrifield-Harz mit Grubbs-Katalysator als *n*-Pentenylglycosid abgespalten. Eine schnelle Synthese eines Tetrasaccharid-fragments des Malariatoxins wurde ebenfalls auf diesem Synthesizer durchgeführt, wobei die Trichloracetimidat-Methode angewendet wurde.^[285b] Allerdings ist die zeitaufwändige Herstellung der erforderlichen Glycosyldonoren durch diesen technischen Fortschritt nicht gelöst.

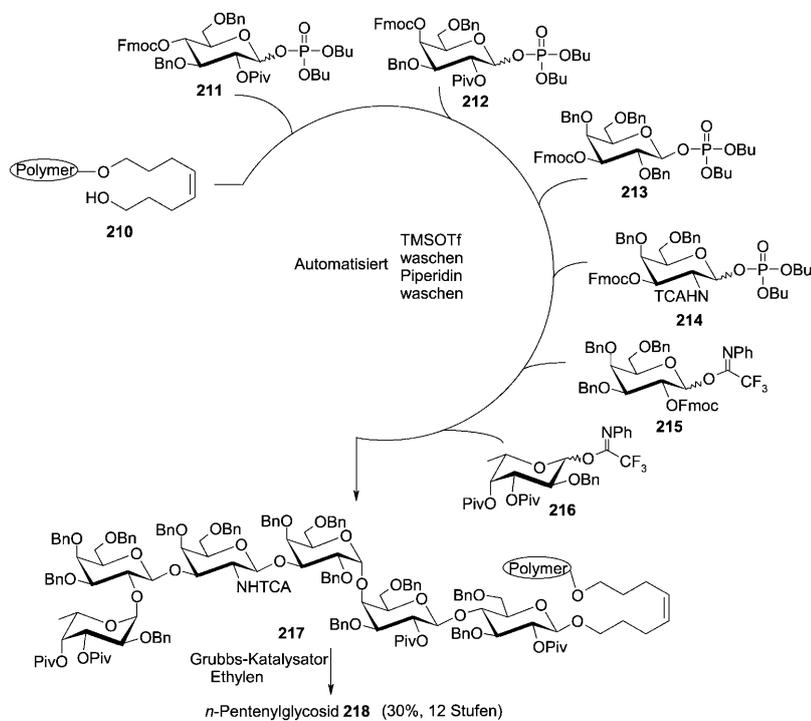
SPOS profitiert auch von anderen technischen Neuerungen wie den oben genannten Analysemethoden am Harz,^[286] Reinigungstechniken durch Anknüpfen-Freisetzen^[287] und vielen neuen Linkersystemen.^[288] Ein neues Konzept, der hydrophob unterstützte Phasenwechsel (HASP), wurde ebenfalls in die Oligosaccharidsynthese eingeführt. Das Verfahren kombiniert die große Wirksamkeit von Reaktionen in Lösung mit der hohen Effizienz der Festphasenreinigung.^[289] Die Diskussion all dieser Aspekte geht jedoch über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus. Auch die polymerunterstützte Oligosaccharidsynthese in Lösung, vor allem im Hinblick auf ihre Homogenitätseigenschaft, wird hier nicht erörtert.

6. Intramolekulare Glycosidierung

Die große Anzahl von möglichen Oligosaccharidisomeren beruht nicht nur auf der Anzahl verschiedener Zuckermomere sondern auch auf deren unterschiedlichen regio- (z. B. Verknüpfung mit 2-OH, 3-OH, 4-OH und/oder 6-OH der Hexopyranosen) und stereoisomeren Verknüpfungen (α - und β -Konfiguration). Obwohl der Vorteil intramolekularer Reaktionen für Regio- und Stereoselektivität wohlbekannt ist, z. B. in der asymmetrischen Induktion, und die enzymatische Glycosidierung eng verwandt ist mit dem intramolekularen Glycosyltransfer vom Donor zum Akzeptor, wurden intramolekulare Glycosylierungen erst vor kurzer Zeit intensiver bearbeitet.^[44,45] Die veröffentlichten Methoden können in drei verschiedene Typen von Spacer-vermittelten Verknüpfungen zwischen Akzeptor und Donor unterteilt werden (Abbildung 4 a–c).^[44,45,290]

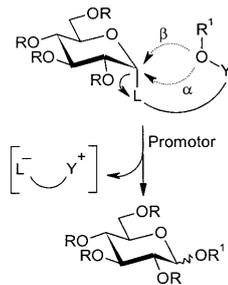
6.1. Abgangsgruppen-vermittelte Verknüpfung zwischen Donor und Akzeptor

Der Glycosylakzeptor wird durch den Spacer Y an die Abgangsgruppe des Glycosyldonors geknüpft (Abbildung 4a). Wenn die Abgangsgruppe freigesetzt wird, wird der die Glycosylgruppe tragende Sauerstoff an den anomeren Kohlenstoff unter heterolytischer Spaltung der O-Y-Bindung übertragen. Formell wird ein $^{\ominus}L-Y^{+}$ -Fragment freigesetzt, dessen Wahl vor allem die Stabilisierung des Y^{+} -Restes gewährleisten muss, ansonsten

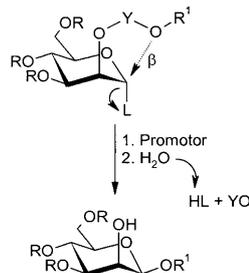


Schema 29. Automatisierte Synthese des tumorassoziierten Antigens Globo-H.

a) Abgangsgruppen-vermittelte Verknüpfung



b) Verknüpfung über eine nichtreagierende funktionelle Gruppe am Donor



c) Verknüpfung über nichtreagierende funktionelle Gruppen

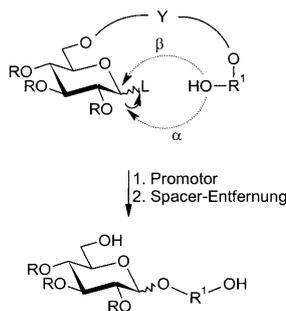


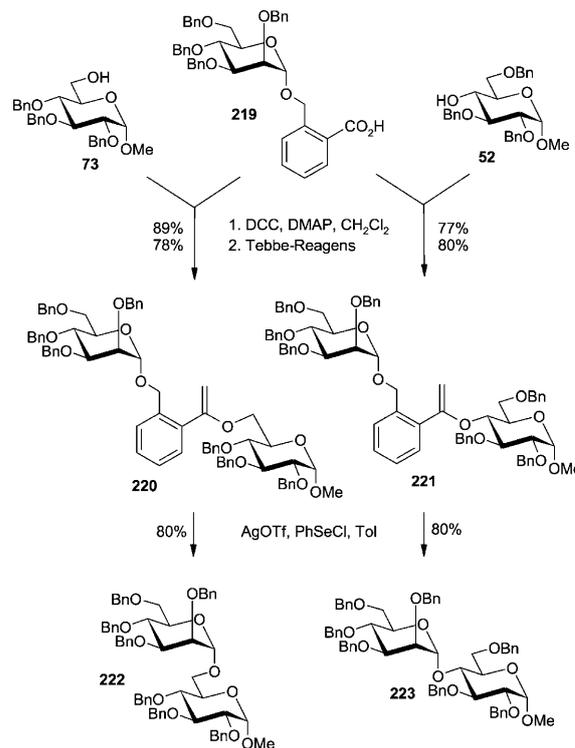
Abbildung 4. Verschiedene Arten von Spacer-vermittelten Verknüpfungen zwischen Glycosyldonor und -akzeptor.

findet die heterolytische Spaltung der O-Y-Bindung nur erschwert statt.

Die Verknüpfung der anomeren Hydroxygruppe des Glycosyldonors über eine Carbonyl-Anbindung an den Akzeptor-Sauerstoff wurde für eine decarboxylierende Glycosylierung genutzt.^[291] Die so erhaltenen gemischten Carbonatester führten in Anwesenheit von Säure unter Abgabe von Kohlendioxid zu Glycosiden.^[292] Normalerweise sind die Ausbeuten bei dieser Reaktion hoch, allerdings zeigen Konkurrenzexperimente, dass die Reaktionen zumindest zum Teil oder sogar vollständig intermolekular verlaufen.^[293] Ähnlich wurde die Verknüpfung zwischen Donor und Akzeptor mithilfe von 2-Fluor-3,5-dinitrobenzoesäure ausgeführt, wobei die Bildung der glycosidischen Bindung (wenn auch nur in bescheidenen Ausbeuten) durch bloßes Erhitzen in einem polaren Lösungsmittel erreicht wird.^[294]

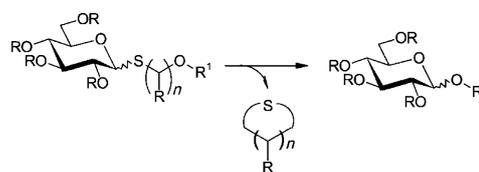
Alternativ werden 1-O-Glycosylester eingesetzt, deren Akzeptoren an der β - oder γ -Position des Esterrestes gebunden sind. Dies ermöglicht Lactonbildung des freigesetzten

$^-L-Y^+$ -Fragments.^[295] Die Pentadienyl-artige Aktivierung mit verschiedenen Systemen wurde ebenfalls untersucht (Schema 30).^[123] Die Zwischenstufen **220** und **221** ergaben



Schema 30. Pentadienylgruppen-vermittelte Bindung zwischen einem Mannosyldonor und einem Glucoseakzeptor.

exzellente Glycosylierungsergebnisse, aber auch diese Reaktionen verlaufen bevorzugt intermolekular. Ähnliche Beobachtungen gibt es mit Thioglycosidendonoren, wo die Bildung der glycosidischen Bindungen über eine intramolekulare (1,3)-, (1,4)-, (1,5)- oder (1,9)-Verschiebung stattfinden kann (mit $n = 1, 2, 3, 7$; Schema 31).^[296] Demnach hat dieses einfache Konzept zur intramolekularen Glycosylierung noch nicht die erwünschten Ergebnisse gebracht.



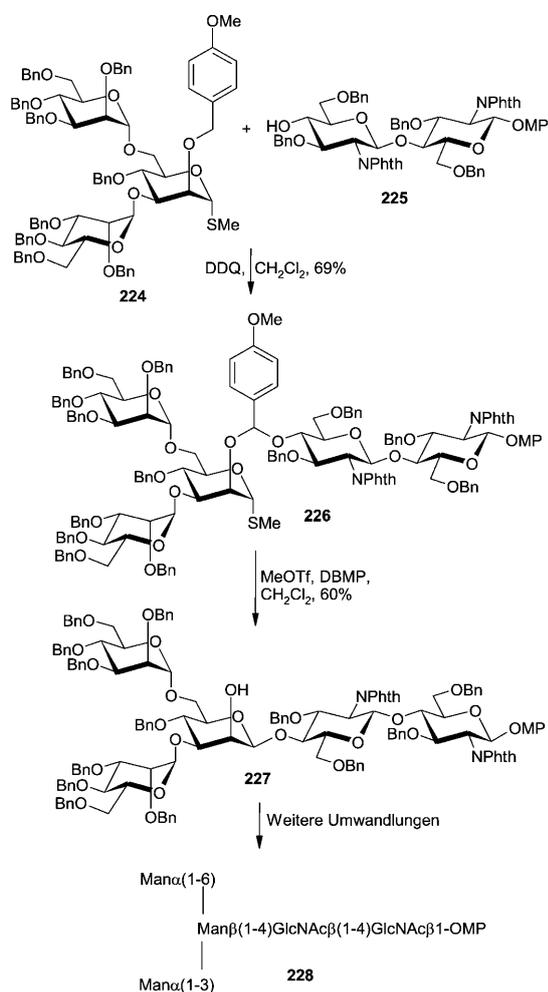
Schema 31. Thioglycosid-vermittelte Bindung zwischen Glycosyldonor und -akzeptor.

6.2. Verknüpfung von Glycosyldonor und -akzeptor über eine funktionelle Gruppe am Donor

Bei diesem Konzept (Abbildung 4b) ist das Akzeptor-Sauerstoffatom über einen Spacer Y an eine nicht-anomere funktionelle Gruppe des Donors gebunden (im Allgemeinen das 2-O des Donors). Wenn die Abgangsgruppe freigesetzt

wird, führt die Bindung des Donors an den Akzeptor-Sauerstoff zur Spaltung des Y-O-Restes, wobei Y eine positive Ladung trägt, die stabilisiert werden muss. Wässrige Aufarbeitung des Gemischs ergibt die Produkte neben HL und YO. Verschiedene Spacer Y wurden untersucht und unterschiedliche Bezeichnungen für diese Reaktionen vorgeschlagen: „intramolekulare oder interne Aglyconübertragung“ (IAD), „Verknüpfung temporärer Siliconether“, „Siliconether-vermittelte intramolekulare Glycosylierung“, „auf funktionellen Substituenten basierende intramolekulare Glycosylierung“.^[44,297]

Das IAD-Konzept wurde ursprünglich für die β -Mannosidsynthese entwickelt und später erweitert. Als Y-Gruppen wurden vor allem Isopropyliden, Propyliden, Ethyliden, 4-Methoxybenzyliden, Naphthylmethyliden und Dimethylsilylen verwendet. Besonders die aufgeführten Arylidengruppen führen zu exzellenten Ergebnissen (Schema 32, Umwandlung



Schema 32. Verknüpfung von Glycosyldonor und -akzeptor über eine 4-Methoxybenzylidengruppe.

von **226** in **227**).^[298] Die hohen Ausbeuten und β -Selektivitäten der Mannopyranosidsynthese stützen die Intramolekularität dieser Reaktionen, nach unserem Kenntnisstand wurde dies jedoch nie durch Konkurrenzexperimente bestätigt.

6.3. Verknüpfung von Glycosyldonor und -akzeptor über nichtreagierende Zentren

Der Glycosyltransfer innerhalb des aktiven Teils eines Enzyms kann als ein intramolekularer Prozess angesehen werden, bei dem Glycosyldonor und -akzeptor so in räumliche Nähe zueinander gebracht werden, dass die regio- und stereoselektive Bildung der glycosidischen Bindungen erzwungen wird.^[290,293,299] Um einen ähnlichen Prozess in vitro nachzuahmen, wurde die Verknüpfung des Akzeptors mit dem Donor über einen mit nichtreagierenden Zentren verbundenen Spacer konzipiert (Abbildung 4c). Besonders starre Spacer, die die Nähe der Reaktionszentren erzwingen, sollten zur effizienten Bildung von glycosidischen Bindungen führen.^[290] Auf diese Weise bleibt der Spacer Teil des Zielmoleküls und muss in einem zweiten Schritt entfernt werden, d. h., intramolekulare Produktbildung ist offensichtlich. Verschiedene Bezeichnungen wurden für dieses sehr erfolgreiche Konzept zur Oligosaccharidsynthese verwendet: „Konzept des starren Spacers“, „intramolekulare Glycosylierung mit vorarrangierten Glycosiden“, „templatgesteuerte Cycloglycosylierung“, „ferngesteuerte Glycosylierung“.^[44]

Glycosylierungen mit einem Succinylspacer (Umwandlung von **229** in **230**, Tabelle 4, Eintrag 2) wurden untersucht, um Donor und Akzeptor in eine vorarrangierte Position zu bringen und so anomere Stereokontrolle zu erhalten.^[300] Dieser Spacer ermöglicht hohe Konformationsflexibilität, weshalb die Reaktionszentren für die exklusive Bildung eines Produkts statistisch eigentlich zu weit voneinander entfernt sind. Überraschenderweise führte dieses flexible Succinylspacer-Konzept ebenso wie der Einsatz von Glutaryl- und Malonylspacern zu guten bis exzellenten Ergebnissen in Bezug auf Ausbeute und/oder Stereokontrolle (Tabelle 4, Einträge 1 und 2).^[301] Das Konzept wurde kürzlich auch sehr erfolgreich auf eine Glycosphingolipidsynthese angewendet.^[302] Ähnliche Untersuchungen mit Peptidspacern mit Asparaginresten am N- und C-Terminus waren, vermutlich

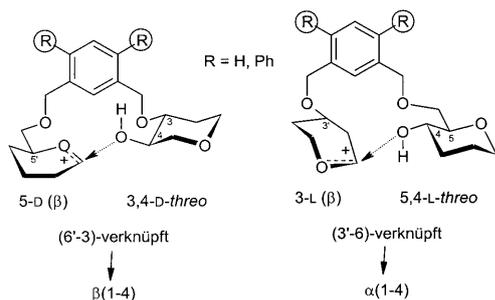
Tabelle 4: Glycosylierungsergebnisse mit verschiedenen (6'-6)-verknüpften Glucoseresten.

Eintrag	Linker (X)	Ausb. [%]	α/β
1		37	89:11
2		67	93:7
3		86	99:1
4		77	3:97

wegen der Beeinflussung durch die Amidgruppen, nicht so erfolgreich.^[303]

Um größere Nähe zwischen Glycosyldonor und -akzeptor zu erzielen, wurde das „Konzept des starren Spacers“ entwickelt.^[290,300,304] Da dies zu strukturell starren Molekülen führt, sollte eine hoch diastereoselektive Glycosylierung unter Ausbildung eines großen Ringes stattfinden. Als ein Beispiel für einen starren Spacer wurde der *m*-Xylylen-Rest gewählt. Der Konformationsraum von Glycosyldonor und -akzeptor wurde mit 4,6-Substitution weiter eingeschränkt (Tabelle 5).^[304] Die Etherbindungen zum Spacer und den Schutzgruppen schließen alle potenziellen Nachbargruppenbeteiligungen aus. Die Stereoselektivität der intramolekula-

Tabelle 5: Zusammenfassung von Ergebnissen mit einem *m*-Xylylen-Spacer.

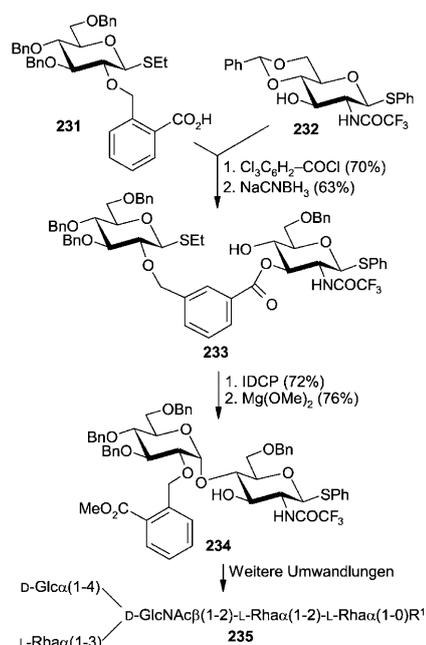


Eintrag	Verknüpfung	Konfig. Donor	Konfig. Akzeptor	Ringgröße	Verknüpfung
1	6'-6	5-D (β)	5,4-L-threo	15	Glc β (1-4)Glc
2	6'-4	5-D (β)	4,5-L-threo	15	Glc β (1-6)Glc
3	6'-2	5-D (β)	2,3-L-threo	14	Glc β (1-3)Glc
4	6'-4	5-D (β)	4,3-L-erythro	14	Glc β (1-3)Gal
5	6'-3	5-D (β)	3,4-D-threo	14	Glc β (1-4)Glc
6	6'-3	5-D (β)	3,4-D-erythro	14	Glc α (1-4)Gal
7	3'-6	3-L (β)	5,4-L-threo	14	Glc α (1-4)Glc

ren Glycosylierungsreaktion sollte so über die relative Orientierung des Donor- und Akzeptorrestes durch den verknüpfenden Spacer gesteuert werden. So wird ein großer Einfluss durch die Anbindungsstelle des Spacers an den Donor (α - oder β -Seite), durch die Konfiguration des Akzeptors (*D,L*-threo oder *D,L*-erythro) innerhalb des makrocyclischen Rings und durch die Ringgröße ausgeübt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Stereoselektivität der Glycosylierung tatsächlich durch die Ringgröße (14- oder 15-gliedrig), die Konfiguration des Donors und der beiden chiralen Zentren des Akzeptors (*L*-threo, *L*-erythro, *D*-threo, *D*-erythro) innerhalb des makrocyclischen Rings und den verfügbaren Konformationsraum gesteuert wird.

Die Spacer-vermittelte Verknüpfung über nichtreaktive Zentren kann auch mit Phthaloyl- oder Isophthaloylspacern^[305] erfolgreich durchgeführt werden (Tabelle 4, Eintrag 3). Der Ersatz dieser Spacer durch den *Di-tert*-butylsilylen-Spacer führte wegen des sterischen Anspruchs der *tert*-Butylgruppen und der kleineren Ringgröße zu einem Wechsel in der bevorzugten anomeren Konfiguration (Tabelle 4, Eintrag 4).^[301] Die Kombination des *m*-Xylylen- und des Isophthaloyl-Spacers führt zu unsymmetrischen Spacern, z. B. dem 1,3-Phenyl-1-carbonylmethyl-Spacer, der für iterative in-



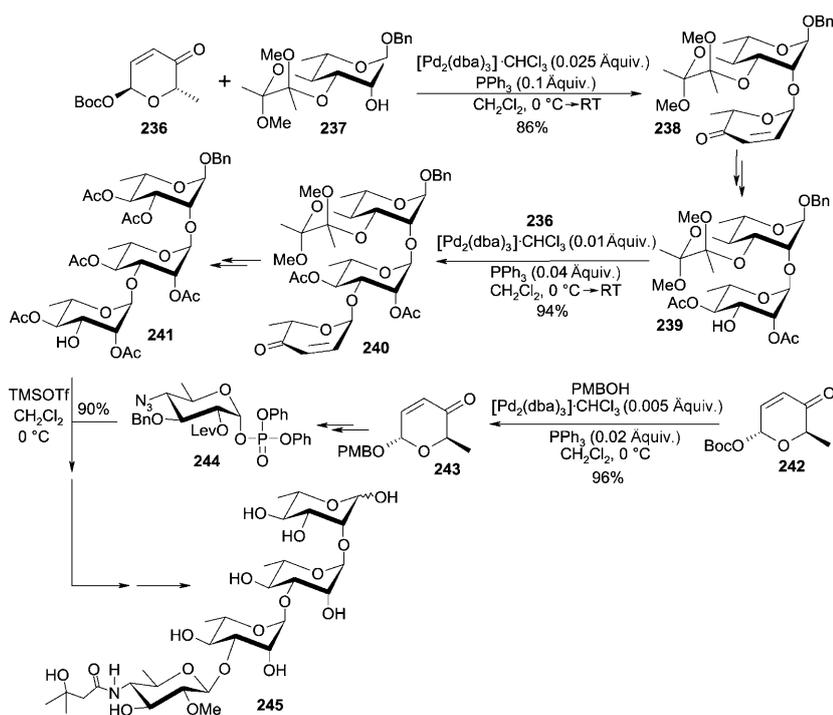
Schema 33. Synthese der Wiederholungseinheit von Serotyp 1a in *Shigella flexneri*.

tramolekulare Glycosylierungen und eine sehr erfolgreiche Synthese der Wiederholungseinheit des Serotyps 1a in *Shigella flexneri* eingesetzt wurde (Schema 33; Synthese des Intermediats **235**).^[307]

In den letzten zehn bis fünfzehn Jahren wurden große Anstrengungen zur Entwicklung der intramolekularen Glycosylierung unternommen, um so hohe Ausbeuten und hohe anomere Stereokontrolle zu erreichen. Gute Lösungen wurden für fast alle wichtigen glycosidischen Bindungen gefunden, einschließlich der Herstellung von 1,2-*cis*-Glycosiden, wie sie in β -Mannopyranosiden und α -Glucopyranosiden vorkommen. Nur wenige Anwendungen für komplexe Glycokonjugatsynthesen wurden bislang veröffentlicht. Um allerdings eine ähnliche allgemeine Akzeptanz für intramolekulare Glycosylierungen wie für intermolekulare Methoden zu erlangen, sind weitere Anstrengungen notwendig: Der Zugang zu den benötigten Ausgangsmaterialien muss verbessert und die Methode auf komplexe Glycokonjugatsynthesen am besten durch einfache iterative Methoden ausgeweitet werden. Molecular Modeling kann die Spacerauswahl und die Anbindungsstellen von Glycosyldonoren und -akzeptoren unterstützen.

7. Andere Aspekte

Zusätzlich zur Eintopf-Glycosylierung und SPOS wurden in den letzten Jahren viele weitere Verfahren entwickelt, um Oligosaccharidsynthesen zu beschleunigen. Als Alternative zu den traditionellen Polymerträgern wurde ein neuartiger Fluor-haltiger Träger entwickelt und erfolgreich auf die Oligosaccharidsynthese zusammen mit der Trichloracetimidat-Methode angewendet.^[308] Jedes Intermediat in dieser Oligosaccharidsynthese^[309] kann durch einfache fluororganische



Scheme 34. Asymmetrische De-novo-Synthese des Anthrax-Tetrasaccharids.

Lösungsmittel-extraktion isoliert werden. Die Reaktionen können dann im Unterschied zu Festphasenreaktionen durch Dünnschichtchromatographie, NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie überwacht werden. Von dieser neuen Flüssigphasentechnik wird angenommen, dass sie einfach auf Synthesen von großen Mengen anwendbar ist.

Viel Mühe wurde auf eine konzeptuell sehr verschiedene Glycosylierungsmethode aufgewendet, nämlich die De-novo-Glycosidsynthese, obwohl solche Methoden bereits vor Jahren erfolgreich bearbeitet wurden.^[310] In neueren Arbeiten^[311] werden die glycosidischen Bindungen durch eine Palladium-katalysierte Allylierungsreaktion gebildet. Die anomere Konfiguration wird dabei eher durch das Reagens als durch anomere oder Nachbargruppeneffekte gesteuert. Die Glycosylierung verläuft normalerweise hoch stereoselektiv und geht ohne die Nutzung von Lewis-Säure-Promotoren vonstatten; die Produkte können einfach weiter verarbeitet werden, um natürliche oder nichtnatürliche Kohlenhydrate zu ergeben. Nach diesem Verfahren synthetisierten O'Doherty und Mitarbeiter erfolgreich eine Anzahl komplexer Oligosaccharide und Glycokonjugate.^[312] Ein neuer Syntheseweg zum Anthrax-Tetrasaccharid **245** wurde entwickelt, dessen Hauptschritt Palladium-katalysierte Glycosylierungen umfasst (Synthese der Intermediate **238**, **240** und **243**, Schema 34).^[312h] Allerdings sei erwähnt, dass das Anthrax-Tetrasaccharid auch nach anderen Verfahren erfolgreich synthetisiert wurde.^[313]

8. Zusammenfassung und Ausblick

Unzweifelhaft haben die hier diskutierten Fortschritte in der Glycosidsynthese viele Probleme in der Bildung von

glycosidischen Bindungen gelöst und effiziente Strategien und wirkungsvolle Werkzeuge für den Zugang zu komplexen Oligosacchariden und Glycokonjugaten von biologischer Bedeutung geliefert. Man sollte jedoch nicht vergessen, dass Kohlenhydrate und Glycokonjugate zu den komplexesten Biopolymeren zählen, die in der Natur vorkommen. Ihre Synthese ist, verglichen mit der Peptidsynthese auf der Basis von Amidbindungen oder der Oligonucleotidsynthese auf der Basis von Phosphatdiestern, auf keinen Fall als Routine anzusehen. Selbst für die Erzeugung einfacher glycosidischer Bindungen muss eine sehr sorgfältige Parameteroptimierung stattfinden (Abgangsgruppe, Promotor/Katalysator, Schutzgruppenmuster, Glycosidierungsbedingungen usw.), denn nur dann können hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten erzielt werden. Also sind neue Glycosidierungskonzepte und neuartige Strategien für die Herstellung von komplexen Oligosacchariden und Glycokonjugaten weiterhin willkommen, um die immanente Strukturdiversität zu meistern.

Woher wird diese Innovation kommen? Weitere Variationen der Abgangsgruppen der existierenden Methoden werden eher nicht zu größeren Fortschritten in der Bildung von glycosidischen Bindungen führen. Eher ist es das bessere Verständnis für die zugrunde liegenden mechanistischen Prinzipien (Ionenpaar-Erzeugung, Gedächtniseffekte kompakter Ionenpaare, Reaktivität in Abhängigkeit von der Konformation, Stereodifferenzierung des Glycosyldonors zwischen unterschiedlichen Nucleophilen usw.), das den Fortschritt beflügelt. Die Verwendung von Enzymen, d.h. Glycosyltransferasen, Transglycosidasen und Glycosidasen, und deren auf Molekularbiologie basierenden Manipulationen (die in diesem Aufsatz nicht besprochen wurden) werden von größerem Interesse sein, besonders bei der Erzeugung von spezifischen glycosidischen Bindungen und/oder Zielmolekülen. Das größere Verständnis der Enzymkatalyse wird dann auch zu neuen, allgemein anwendbaren Konzepten für die chemische regio- und stereoselektive Bildung von glycosidischen Bindungen unter gleichzeitiger Minimierung des erforderlichen Schutzgruppenmusters führen. Die für die intramolekulare Glycosidierung bislang entwickelten Methoden sind das Modell und die Evidenz: Sie liefern viele glycosidische Bindungen mit exzellenter Regio- und Stereoselektivität.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
ACB	2'-(Allyloxycarbonyl)benzyl
ADMB	4-Acetoxy-2,2-dimethylbutanoyl
AgOTf	Silbertriflat

All	Allyl
BCB	2'-(Benzyloxycarbonyl)benzyl
Bi(OTf) ₃	Bismut(III)-triflat
Bn	Benzyl
BSM	Benzolsulfinylmorpholin
BSP	Benzolsulfinylpiperidin
Bz	Benzoyl
CA	Chloracetyl
CB	2'-Carboxybenzyl
Cu(OTf) ₂	Kupfer(II)-triflat
DBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMM	Dimethylmaleoyl
DMTST	Dimethyl(methylthio)sulfoniumtriflat
DPM	Diphenylmethyl
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphan)ferrocen
DPS	Diphenylsulfoxid
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
DTBS	Di- <i>tert</i> -butylsilylen
EtSNPhth	<i>N</i> -(Ethylthio)phthalimid
EWG	elektronenziehende Gruppe
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HOTf oder TfOH	Trifluormethansulfonsäure
IAD	Interne Aglycon-Übertragung
IDCP	Dicollidinoiodoniumperchlorat
IPy ₂ BF ₄	Bis(pyridino)iodoniumtetrafluorborat
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
Lev	Levulinoyl
MeOTf	Methyltriflat
MeSOTf	Methylsulfenyltriflat
MP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
NAP	2-Napthylmethyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NPGs	<i>n</i> -Pentenylglycoside
NPOEs	<i>n</i> -Pentenylorthoester
PA	Phenoxyacetyl
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium
PFP	Pentafluorpropionyl
PhSOTf	Phenylsulfenyltriflat
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PTFA	<i>N</i> -Phenyltrifluoracetimidat
Pyr	Pyridin
RDAS	Reziproke Donor-Akzeptor-Selektivität
SBox	<i>S</i> -Benzoxazolyl
Sm(OTf) ₃	Samarium(III)-triflat
Sn(OTf) ₂	Zinn(II)-triflat
SPOS	Festphasenoligosaccharidsynthese
STaz	<i>S</i> -Thiazolyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat
TCA	Trichloracetyl
TCP	<i>N</i> -Tetrachlorphthalimido
TFA	Trifluoressigsäure
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPDS	1,1,3,3-Tetraisopropylidisiloxan
TMS	Trimethylsilyl
TMSI	Trimethylsilyliodid
TMSOTf	Trimethylsilyltriflat
Tol	Toluol
Tr	Trityl
TrB(C ₆ F ₅) ₄	Trityltetrakis(pentafluorphenyl)borat
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylpyrimidin
UCP	Uni-Chemo-Schätzung
Yb(OTf) ₃	Ytterbium(III)-triflat

Wir bitten um Verständnis, falls exzellente Arbeiten zur Bildung von glycosidischen Bindungen und besonders deren Anwendung auf komplexe Oligosaccharid- und Glycokonjugatsynthesen wegen des Schwerpunkts dieses Aufsatz nicht zitiert werden konnten. X.Z. dankt dem University College Dublin und der Science Foundation Ireland für die Unterstützung seiner Forschungen. R.R.S. dankt für finanzielle Unterstützung durch die Universität Konstanz, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den Fonds der Chemischen Industrie und die Alexander von Humboldt-Stiftung. Beide Autoren bedanken sich bei ihren Mitarbeitern, besonders denen, die in den Literaturangaben erwähnt sind, für ihre wertvollen Beiträge zu diesem Forschungsgebiet.

Eingegangen am 30. April 2008
Online veröffentlicht am 28. Januar 2009

- [1] A. Michael, *Am. Chem. J.* **1879**, *1*, 305–312.
- [2] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400–2412.
- [3] W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957–981.
- [4] Einige Übersichten über Glycosidsynthesen: a) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21–123; b) B. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2137–2160; c) K. J. Jensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2219–2233; d) A. V. Demchenko, *Synlett* **2003**, 1225–1240; e) K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1282–1297; f) D. P. Galonic, D. Y. Gin, *Nature* **2007**, *446*, 1000–1007; g) A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [5] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184–201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155–173.
- [6] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212–235.
- [7] „Oligosaccharide Synthesis via Trichloroacetimidates“: R. R. Schmidt, K.-H. Jung in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hannessian), Marcel Dekker, New York, **1997**.
- [8] „Trichloroacetimidates“: R. R. Schmidt, K.-H. Jung in *Carbohydrates in Chemistry and Biology, Part I: Chemistry of Saccharides, Vol. 1* (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.

- [9] H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 297–311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 294–308; H. Kunz, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1223–1232.
- [10] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531.
- [11] R. R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 497–499; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 466–467.
- [12] W. Klotz, R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 1093–1101.
- [13] R. R. Schmidt, W. Klotz, *Synlett* **1991**, 168–170.
- [14] W. Klotz, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 683–690.
- [15] J. Michel, Dissertation, Universität Konstanz, **1983**.
- [16] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343–1357.
- [17] U. Schmelzer, Dissertation, Universität Konstanz, **1997**.
- [18] U. Schmelzer, Z. Zhang, R. R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 223–238.
- [19] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763–764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731–732.
- [20] H. Yamada, T. Hayashi, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 581–585.
- [21] U. Huchel, Dissertation, Universität Konstanz, **1998**.
- [22] U. Huchel, C. Schmidt, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9457–9460.
- [23] U. Huchel, C. Schmidt, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1353–1360.
- [24] S. Hanessian, J. J. Condé, B. Lion, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5865–5868.
- [25] S. Hanessian in *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, zit. Lit.
- [26] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482–1522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380–1419.
- [27] R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2190–2198.
- [28] K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita, S. Umezawa, *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 85–104.
- [29] J. Thiem, H. Karl, H. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696–697.
- [30] G. Jaurand, J.-M. Beau, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 572–573.
- [31] Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2723–2726.
- [32] R. Preuss, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1988**, 694–697.
- [33] H. M. Zuurmond, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2063–2066.
- [34] R. R. Schmidt, Y. D. Vankar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1059–1073.
- [35] K. S. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1–7.
- [36] A. V. Demchenko, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 35–79.
- [37] R. H. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Sticks, K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4056–4062.
- [38] a) R. R. Schmidt, E. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1421–1421; b) R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett* **1990**, 694–697.
- [39] G. J. Boons, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 173–200.
- [40] Y. Wang, X. S. Ye, L. H. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2189–2200.
- [41] K. M. Koeller, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465–4493.
- [42] P. H. Seeberger, *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 613–643.
- [43] a) P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2003**, 1115–1121; b) siehe Lit. [275a].
- [44] K.-H. Jung, M. Müller, R. R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4423–4442.
- [45] T. Ziegler in *Handbook of Chemical Glycosylation* (Hrsg.: A. Demchenko), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 469–496.
- [46] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1624–1672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576–1624.
- [47] B. Helferich, R. Gootz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 2788–2792.
- [48] a) R. Caputo, H. Kunz, D. Mastroianni, G. Palumbo, S. Pedatella, F. Solla, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3147–3150; b) S. M. Chervin, P. Abada, M. Koreeda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 369–372; c) M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Ravidà, M. Schiattarella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7863–7866; d) J. Bickley, J. A. Cottrell, J. R. Ferguson, R. A. Field, J. R. Harding, D. L. Hughes, K. P. R. Kartha, J. L. Law, F. Scheinmann, A. V. Stachulski, *Chem. Commun.* **2003**, 1266–1267.
- [49] a) J. Gervay, M. J. Hadd, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6961–6967; b) M. J. Hadd, J. Gervay, *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 61–69; c) N. Miquel, S. Vignando, G. Russo, L. Lay, *Synlett* **2004**, *2*, 341–343; d) R. M. van Well, K. P. R. Kartha, R. A. Field, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 463–474.
- [50] J. Gervay, T. N. Nguyen, M. J. Hadd, *Carbohydr. Res.* **1997**, *300*, 119–125.
- [51] M. H. El-Badry, J. Gervay-Hague, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6727–6728.
- [52] a) S. N. Lam, J. Gervay-Hague, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1953–1965; b) S. N. Lam, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2039–2042; c) S. N. Lam, J. Gervay-Hague, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2387–2390.
- [53] D. R. Dabideen, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 973–975.
- [54] S. N. Lam, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4219–4222.
- [55] a) W. Du, J. Gervay-Hague, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2063–2065; b) W. Du, S. S. Kulkarni, J. Gervay-Hague, *Chem. Commun.* **2007**, 2336–2338.
- [56] J. R. Harding, C. D. King, J. A. Perrie, D. Sinnott, A. V. Stachulski, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1501–1507.
- [57] S. N. Lam, J. Gervay-Hague, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8772–8779.
- [58] E. Fischer, K. Delbrück, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 1476–1482.
- [59] S. Oscarson in *Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol. 1* (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 93–116.
- [60] J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleef, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769–782.
- [61] Aktuelle Beispiele für BF₃·Et₂O-katalysierte Thioglycosidbildung: a) C. A. Tai, S. S. Kulkarni, S. C. Hung, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8719–8722; b) G. Agnihotri, P. Tiwari, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1393–1396; c) J. Y. Hasegawa, M. Hamada, T. Miyamoto, K. Nishide, T. Kajimoto, J. I. Uenishi, M. Node, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2360–2368; d) T. Kajimoto, Y. Ishioka, T. Katoh, M. Node, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5736–5739; andere Lewis-Säure-katalysierte Thioglycosidbildungen: e) S. K. Das, J. Roy, K. A. Reddy, C. Abbineni, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2237–2240; f) S. S. Weng, Y. D. Lin, C. T. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5633–5636.
- [62] D. Horton, D. H. Hutson, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1963**, *18*, 123–199.
- [63] a) F. M. Ibatullin, S. I. Selivanov, A. G. Shavva, *Synthesis* **2001**, 419–422; b) F. M. Ibatullin, K. A. Shabalin, J. V. Jänis, A. G. Shavva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7961–7964.
- [64] C. Mukherjee, P. Tiwari, A. K. Misra, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 441–445.
- [65] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331–1334.
- [66] P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313–4316.
- [67] R. Péron, L. Lemée, V. Ferrières, R. Duval, D. Plusquellec, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2779–2792.
- [68] a) B. Mukhopadhyay, B. Collet, R. A. Field, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5923–5925; b) C. Mukherjee, A. K. Misra, *Synthesis* **2007**, 683–692.
- [69] K. Takeuchi, T. Tamura, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2000**, 124–125.
- [70] K. T. Huang, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1887–1890.

- [71] a) B. Mukhopadhyay, P. Cura, K. P. R. Kartha, C. H. Botting, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3468–3470; b) K. P. Ravindranathan Kartha, L. Ballell, J. Bilke, M. McNeil, R. A. Field, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 770–772.
- [72] a) T. Ercegovic, A. Meijer, U. Ellervik, G. Magnusson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 913–915; b) A. Meijer, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7407–7412; c) A. Meijer, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6249–6256.
- [73] S. Valerio, A. Iadonisi, M. Adinolfi, A. Ravidà, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6097–6106.
- [74] H. Tsukamoto, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5247–5249.
- [75] H. Jona, K. Takeuchi, T. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2000**, 1178–1179.
- [76] S. G. Durón, T. Polat, C. H. Wong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 839–841.
- [77] a) D. Crich, M. Smith, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4067–4069; b) D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015–9020; c) J. D. C. Codée, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519–1522; d) D. Crich, A. Banerjee, W. Li, Q. Yao, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 415–424; e) C. Wang, H. Wang, X. Huang, L. H. Zhang, X. S. Ye, *Synlett* **2006**, 2846–2850.
- [78] D. Crich, W. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4640–4646.
- [79] D. Crich, W. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 959–962.
- [80] J. Dinkelaar, J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5737–5742.
- [81] J. Tatai, P. Fügedi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4647–4650.
- [82] a) J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, R. E. J. N. Litjens, H. S. Overkleeft, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057–1064; b) L. J. van den Bos, B. A. Duivenvoorden, M. C. de Koning, D. V. Filippov, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 116–124; c) P. Bindschädler, C. Noti, E. Castagnetti, P. H. Seeberger, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2591–2610.
- [83] M. J. Lear, F. Yoshimura, M. Hirama, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 972–975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 946–949.
- [84] a) S. Suzuki, K. Matsumoto, K. Kawamura, S. Suga, J. I. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3755–3758; b) T. Nokami, A. Shibuya, H. Tsuyama, S. Suga, A. A. Bowers, D. Crich, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10922–10928; c) L. Drouin, R. G. Compton, N. Fietkau, A. J. Fairbanks, *Synlett* **2007**, 2711–2717; d) N. Tanaka, F. Ohnishi, D. Uchihata, S. Torii, J. Nokami, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7383–7387.
- [85] a) H. Zinner, K. Peseke, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3508–3514; b) P. Nuhn, G. Wagner, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1968**, *301*, 186–200.
- [86] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chtnevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217.
- [87] A. Ramakrishnan, P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 649–663, zit. Lit.
- [88] E. S. H. El Ashry, L. F. Awad, A. I. Atta, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2943–2998.
- [89] A. A. H. Abdel-Rahman, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 195–206.
- [90] A. V. Demchenko, M. N. Kamat, C. De Meo, *Synlett* **2003**, 1287–1290.
- [91] A. V. Demchenko, N. N. Malysheva, C. De Meo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 455–458.
- [92] M. N. Kamat, N. P. Rath, A. V. Demchenko, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6938–6946.
- [93] A. V. Demchenko, P. Pornsuriyasak, C. De Meo, N. N. Malysheva, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3131–3134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3069–3072.
- [94] P. Pornsuriyasak, U. B. Gangadharmath, N. P. Rath, A. V. Demchenko, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4515–4518.
- [95] M. N. Kamat, C. De Meo, A. V. Demchenko, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6947–6955.
- [96] a) V. Ferrières, S. Blanchard, D. Fischer, D. Plusquellec, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3515–3518; b) R. Euzen, V. Ferrières, D. Plusquellec, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 847–855.
- [97] R. Euzen, J. P. Guégan, V. Ferrières, D. Plusquellec, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5743–5747.
- [98] P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6630–6646.
- [99] M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3215–3218.
- [100] D. Crich, M. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4115–4118.
- [101] a) C. De Meo, O. Parker, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 303–307; b) K. Ikeda, M. Aizawa, M. Sato, M. Sato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2618–2620.
- [102] R. Euzen, V. Ferrières, D. Plusquellec, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2759–2768.
- [103] Aktuelle Beispiele: a) J. R. Ferguson, J. R. Harding, K. W. Lumbard, F. Scheinmann, A. V. Stachulski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 389–392; b) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2203–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2097–2101; c) J. L. De Paz, R. Ojeda, N. Reichardt, M. Martín-Lomas, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3308–3324; d) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 320–326; e) M. J. Thompson, E. J. Hutchinson, T. H. Stratford, W. B. Bowler, G. M. Blackburn, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1207–1210.
- [104] Übersicht: F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 345–373.
- [105] a) W. Wang, F. Kong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5744–5745; b) W. Wang, F. Kong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1330–1333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1247–1250.
- [106] a) B. Yu, X. Zhu, Y. Hui, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9403–9413; b) F. Yang, H. He, Y. Du, M. Lü, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1165–1169; c) Z. Wu, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 377–384; d) Z. Wu, F. Kong, *Synlett* **2004**, 2594–2596; e) G. Zhang, M. Fu, J. Ning, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 597–602.
- [107] Weitere Beispiele von 1,2-*cis*-Glycosidbildungen mit Nachbargruppenbeteiligung: a) K. N. Jayaprakash, J. Lu, B. Fraser-Reid, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6044–6048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5894–5898; b) T. Ikeda, K. Yamauchi, D. Nakano, K. Nakanishi, H. Miyashita, S. I. Ito, T. Nohara, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4355–4359; c) L. Chen, X. E. Zhao, D. Lai, Z. Song, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1174–1180.
- [108] a) J. Ning, W. Zhang, Y. Yi, G. Yang, Z. Wu, J. Yi, F. Kong, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2193–2203; b) Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3729–3733.
- [109] Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 307–311.
- [110] a) X. Zhu, B. Yu, Y. Hui, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 965–973; b) W. Zhao, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1673–1681; c) S. G. Gouin, W. Pilgrim, R. K. Porter, P. V. Murphy, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1547–1552.
- [111] N. K. Kochetkov, L. V. Backinowsky, Y. E. Tsvetkov, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3681–3684.
- [112] N. K. Kochetkov, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2389–2436.
- [113] a) M. Mach, U. Schlueter, F. Mathew, B. Fraser-Reid, K. C. Hazen, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7345–7354; b) B. Fraser-Reid, S. Grimme, M. Piacenza, M. Mach, U. Schlueter, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4687–4692; c) J. Lu, B. Fraser-Reid, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3051–3054; d) J. Lu, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.* **2005**,

- 862–864; e) K. N. Jayaprakash, B. Fraser-Reid, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 490–498.
- [114] a) J. G. Allen, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 468–469; b) C. Roberts, R. Madsen, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1546–1553.
- [115] a) K. N. Jayaprakash, K. V. Radhakrishnan, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6953–6955; b) K. N. Jayaprakash, B. Fraser-Reid, *Synlett* **2004**, 301–305; c) K. N. Jayaprakash, J. Lu, B. Fraser-Reid, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3815–3819.
- [116] B. Fraser-Reid, J. Lu, K. N. Jayaprakash, J. C. López, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2449–2463.
- [117] B. Fraser-Reid, J. C. Lopez, K. V. Radhakrishnan, M. Mach, U. Schlueter, A. Gomez, C. Uriel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3198–3199.
- [118] B. Fraser-Reid, U. E. Udodong, Z. Wu, H. Ottosson, J. R. Merritt, C. S. Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett* **1992**, 927–942.
- [119] a) G. Anilkumar, L. G. Nair, B. Fraser-Reid, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2587–2589; b) J. C. López, A. M. Gómez, C. Uriel, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1417–1420; c) C. Uriel, A. Agocs, A. M. Gómez, J. C. López, B. Fraser-Reid, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4899–4902; d) C. Uriel, A. M. Gomez, J. C. López, B. Fraser-Reid, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 665–675; e) J. C. López, A. Agocs, C. Uriel, A. M. Gómez, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.* **2005**, 5088–5090.
- [120] a) C. Uriel, A. M. Gómez, J. C. López, B. Fraser-Reid, *Synlett* **2003**, 2203–2207; b) B. Fraser-Reid, J. C. López, A. M. Gómez, C. Uriel, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1387–1395.
- [121] K. N. Jayaprakash, S. R. Chaudhuri, C. V. S. R. Murty, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5534–5545.
- [122] G. Sureshkumar, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6564–6568.
- [123] G. Scheffler, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1319–1325.
- [124] K. S. Kim, J. H. Kim, Y. J. Lee, Y. J. Lee, J. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8477–8481.
- [125] Y. T. Kwon, Y. J. Lee, K. Lee, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3901–3904.
- [126] K. S. Kim, S. S. Kang, Y. S. Seo, H. J. Kim, Y. J. Lee, K. S. Jeong, *Synlett* **2003**, 1311–1314.
- [127] Y. J. Lee, K. Lee, E. H. Jung, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3263–3266.
- [128] Y. J. Lee, B. Y. Lee, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3971–3974.
- [129] a) B. R. Lee, J. M. Jeon, J. H. Jung, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 506–515; b) D. B. Fulse, H. B. Jeon, K. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9963–9972.
- [130] a) S. Yamago, K. Kokubo, H. Murakami, Y. Mino, O. Hara, J. I. Yoshia, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7905–7908; b) S. Yamago, K. Kokubo, O. Hara, S. Masuda, J. I. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8584–8592.
- [131] T. Mukaiyama, K. Miyazaki, H. Uchiro, *Chem. Lett.* **1998**, 635–636.
- [132] T. Yasukochi, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6591–6593.
- [133] a) H. Herzner, J. Eberling, M. Schultz, J. Zimmer, H. Kunz, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 759–776; b) R. J. Hinklin, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3379–3380; c) H. P. Knoblen, U. Schlüter, H. Redlich, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2821–2833; d) K. Jayakanthan, Y. D. Vankar, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2688–2692; e) J. I. Matsuo, T. Shirahata, S. Omura, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 267–271.
- [134] K. Larsen, K. Worm-Leonhard, P. Olsen, A. Hoel, K. J. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3966–3970.
- [135] a) L. Petersen, K. J. Jensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6268–6275; b) L. Petersen, J. B. Laursen, K. Larsen, M. S. Motawia, K. J. Jensen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1309–1312; c) J. B. Laursen, L. Petersen, K. J. Jensen, J. Nielsen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3147–3153; d) S. Grathe, M. B. Thygesen, K. Larsen, L. Petersen, K. J. Jensen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1439–1448.
- [136] a) B. G. Davis, S. J. Ward, P. M. Rendle, *Chem. Commun.* **2001**, 189–190; b) E. J. Grayson, S. J. Ward, A. L. Hall, P. M. Rendle, D. P. Gamblin, A. S. Batsanov, B. G. Davis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9740–9754.
- [137] F. Chéry, S. Cassel, H. P. Wessel, P. Rollin, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 171–180.
- [138] a) N. Pleuss, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3282–3284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3174–3176; b) N. Pleuss, H. Kunz, *Synthesis* **2005**, 122–130.
- [139] a) K. S. Kim, Y. J. Lee, H. Y. Kim, S. S. Kang, S. Y. Kwon, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2408–2410; b) M. Meppen, Y. Wang, H. S. Cheon, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1941–1950; c) M. C. Hsu, J. Lee, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1931–1940.
- [140] J. C. Lee, G. R. Pan, S. S. Kulkarni, S. Y. Luo, C. C. Liao, S. C. Hung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1621–1624.
- [141] H. Imagawa, A. Kinoshita, T. Fukuyama, H. Yamamoto, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4729–4731.
- [142] S. Hotha, S. Kashyap, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9620–9621.
- [143] a) Y. Kobashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 874–875; b) S. Lautrette, R. Granet, P. Krausz, *Chem. Commun.* **2004**, 586–587.
- [144] a) B. A. Garcia, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4269–4279; b) H. M. Nguyen, Y. Chen, S. G. Duron, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8766–8772, zit. Lit.; c) T. A. Boebel, D. Y. Gin, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6054–6057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5874–5877; d) Y.-I. Kim, P. Wang, M. Navarro-Villalobos, B. D. Rohde, J. Derryberry, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11906–11915; e) T. Suzuki, S. Watanabe, T. Yamada, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2561–2563; f) Y. Nishida, Y. Shingu, H. Dohi, K. Kobayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2377–2380; g) Y. Shingu, Y. Nishida, H. Dohi, K. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2518–2521; h) B. Wagner, M. Heneghan, G. Schnabel, B. Ernst, *Synlett* **2003**, 1303–1306.
- [145] a) H. Schene, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **1998**, 2759–2760; b) U. Schmid, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 494–501; c) H. Jona, K. Takeuchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2000**, 1278–1279; d) T. Mukaiyama, H. Maeshima, H. Jona, *Chem. Lett.* **2001**, 388–389; e) H. Jona, H. Maeshima, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 726–727; f) K. Tushima, H. Nagai, K. I. Kasumi, K. Kawahara, S. Matsumura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5331–5339.
- [146] H. Jona, H. Mandai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 426–427.
- [147] a) D. Mukherjee, P. K. Ray, U. S. Chowdhury, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7701–7704; b) T. Mukaiyama, Y. Kobashi, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 10–11.
- [148] a) J. Gildersleeve, A. Smith, K. Sakurai, S. Raghavan, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6176–6182; b) P. Wipf, J. Reeves, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7910–7914; c) H. Nagai, K. Kawahara, S. Matsumura, K. Tushima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4159–4162.
- [149] a) S. Yamago, T. Yamada, O. Hara, H. Ito, Y. Mino, J. I. Yoshida, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3867–3870; b) R. R. France, R. G. Compton, B. G. Davis, A. J. Fairbanks, N. V. Rees, J. D. Wadhawan, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2195–2202.
- [150] B. Yu, H. Tao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405–2407.
- [151] M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, M. Schiattarella, *Synlett* **2002**, 269–270.
- [152] R. R. Schmidt, H. Gaden, H. Jatzke, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 327–330.
- [153] I. Ohashi, M. J. Lear, F. Yoshimura, M. Hiram, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 719–722.

- [154] M. Oikawa, T. Tanaka, N. Fukuda, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4039–4042.
- [155] J. L. Chiara, L. Encinas, B. Díaz, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2445–2448.
- [156] N. Nakajima, M. Saito, M. Kudo, M. Ubukata, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3579–3588.
- [157] B. Yu, H. Tao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9099–9102.
- [158] M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Ravidà, M. Schiattarella, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5316–5319.
- [159] M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello, A. Iadonisi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9005–9008.
- [160] M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, L. Mangoni, M. Schiattarella, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5967–5969.
- [161] G. Wei, G. Gu, Y. Du, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 385–393.
- [162] K. S. Griswold, T. E. Horstmann, S. J. Miller, *Synlett* **2003**, 1923–1926.
- [163] Y. Du, G. Wei, S. Cheng, Y. Hua, R. J. Linhardt, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 307–310.
- [164] B. Mukhopadhyay, S. V. Maurer, N. Rudolph, R. M. van Well, D. A. Russell, R. A. Field, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9059–9062.
- [165] X. B. Li, M. Ogawa, T. Monden, T. Maeda, E. Yamashita, M. Naka, M. Matsuda, H. Hinou, S. I. Nishimura, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5780–5783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5652–5655.
- [166] Q. Tian, S. Zhang, Q. Yu, M. B. He, J. S. Yang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2142–2147.
- [167] a) K. P. Ravindranathan, T. S. Kärkkäinen, S. J. Marsh, R. A. Field, *Synlett* **2001**, 260–262; b) H. Tanaka, A. Yoshizawa, T. Takahashi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2557–2559; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2505–2507.
- [168] J. Yang, C. Cooper-Vanosdell, E. A. Mensah, H. M. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 794–800.
- [169] a) Z. Pakulski, *Synthesis* **2003**, 2074–2078; b) L. Poletti, A. Rencurosi, L. Lay, G. Russo, *Synlett* **2003**, 2297–2300; c) A. Rencurosi, L. Lay, G. Russo, E. Caneva, L. Poletti, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7765–7768.
- [170] R. R. Schmidt, A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3353–3356.
- [171] M. Li, X. Han, B. Yu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6842–6845.
- [172] W. Peng, J. Sun, F. Lin, X. Han, B. Yu, *Synlett* **2004**, 259–262.
- [173] a) M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, M. Schiattarella, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5573–5577; b) M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Ravidà, M. Schiattarella, *Synlett* **2004**, 275–278.
- [174] M. Adinolfi, G. Barone, A. Iadonisi, M. Schiattarella, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 987–989.
- [175] M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Ravidà, S. Valerio, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2595–2599.
- [176] S. I. Tanaka, M. Takashina, H. Tokimoto, Y. Fujimoto, K. Tanaka, K. Fukase, *Synlett* **2005**, 2325–2328.
- [177] M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Ravidà, *Synlett* **2006**, 583–586.
- [178] H. Tanaka, Y. Iwata, D. Takahashi, M. Adachi, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1630–1631.
- [179] Beispiele für Glycosidsynthesen mit PTFA als Donoren: a) S. Cai, B. Yu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3827–3830; b) W. Peng, X. Han, B. Yu, *Synthesis* **2004**, 1641–1647; c) J. Sun, X. Han, B. Yu, *Synlett* **2005**, 437–440; d) E. Bedini, A. Carabellese, M. Schiattarella, M. Parrilli, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5439–5448; e) N. Ding, P. Wang, Z. Zhang, Y. Liu, Y. Li, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2769–2776; f) B. S. Komarova, Y. E. Tsvetkov, Y. A. Knirel, U. Zähringer, G. B. Pier, N. E. Nifantiev, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3583–3587; g) E. Bedini, D. Esposito, M. Parrilli, *Synlett* **2006**, 825–830; h) E. Bedini, A. Carabellese, D. Comegna, C. D. Castro, M. Parrilli, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8474–8483; i) Z. Zhang, B. Yu, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2006**, 1301–1306; j) N. Al-Maharik, N. P. Botting, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8703–8706; k) M. Adinolfi, P. Galletti, D. Giacomini, A. Iadonisi, A. Quintavalla, A. Ravidà, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 69–73; l) M. Thomas, J. P. Gesson, S. Papot, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4262–4264; m) S. Hanashima, B. Castagner, D. Esposito, T. Nokami, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1777–1779.
- [180] a) T. Mukaiyama, H. Chiba, S. Funasaka, *Chem. Lett.* **2002**, 392–393; b) H. Chiba, S. Funasaka, K. Kiyota, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2002**, 746–747; c) H. Chiba, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 172–173.
- [181] C. Lucas-Lopez, N. Murphy, X. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4401–4404.
- [182] G. J. L. Bernardes, D. P. Gamblin, B. G. Davis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4111–4115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4007–4011.
- [183] R. T. Dere, Y. Wang, X. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2061–2063.
- [184] a) R. R. Schmidt, M. Stumpp, J. Michel, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 405–408; b) R. R. Schmidt, M. Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 680–691.
- [185] Aktuelle Beispiele für die Herstellung von Glycosylphosphaten: a) O. J. Plante, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 211–214; b) B. A. Garcia, D. Y. Gin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2135–2138; c) A. Ravidà, X. Liu, L. Kovacs, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1815–1818.
- [186] F. R. Carrel, P. H. Seeberger, *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 125–139.
- [187] S. I. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 685–687.
- [188] R. R. Schmidt in *Carbohydrates—Synthetic Methods and Applications in Medicinal Chemistry* (Hrsg.: H. Ogura, A. Hasegawa, T. S. Kodanasha), VCH, Weinheim, **1992**, S. 67–88.
- [189] Übersicht: H. Vankayalapati, S. Jiang, G. Singh, *Synlett* **2002**, 16–25.
- [190] O. J. Plante, E. R. Palmacci, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9545–9554.
- [191] a) V. Hariprasad, G. Singh, I. Tranoy, *Chem. Commun.* **1998**, 2129–2130; b) H. Vankayalapati, G. Singh, I. Tranoy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1373–1381.
- [192] a) T. Tsuda, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6453–6457; b) T. Tsuda, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10711–10737.
- [193] F. Bosse, L. A. Marcaurette, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6659–6670.
- [194] a) T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123–6236; b) T. J. Martin, R. Brescello, A. Toepfer, R. R. Schmidt, *Glycoconjugate J.* **1993**, *10*, 16–25; c) H. Kondo, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748–8750.
- [195] a) H. Tanaka, H. Sakamoto, A. Sano, S. Nakamura, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Chem. Commun.* **1999**, 1259–1260; b) H. Nagai, S. Matsumura, K. Toshima, *Chem. Lett.* **2002**, 1100–1101; c) H. Nagai, K. Sasaki, S. Matsumura, K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 337–353; d) R. Arihara, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2285–2289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2245–2249.
- [196] a) L. J. Williams, R. M. Garbaccio, S. J. Danishefsky in *Carbohydrates in Chemistry and Biology, Vol. 1* (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinay), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 61–92; b) R. J. Ferrier, J. O. Hoberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, *58*, 55–119.
- [197] R. U. Lemieux, T. L. Nagabushan, I. K. O'Neill, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 413–418.
- [198] J. Das, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1609–1613.
- [199] G. A. Winterfeld, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2718–2721; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2654–2657.
- [200] L. A. Marcaurette, C. R. Bertozzi, *Glycobiology* **2002**, *12*, 69R–77R.
- [201] J. Geiger, B. G. Reddy, G. A. Winterfeld, R. Weber, M. Przybylski, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4367–4377.

- [202] a) G. A. Winterfeld, Y. Ito, T. Ogawa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1167–1171; b) G. A. Winterfeld, A. I. Khodair, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1009–1021.
- [203] A. I. Khodair, G. A. Winterfeld, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1847–1852.
- [204] A. I. Khodair, K. Pachamuthu, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2004**, 53–58.
- [205] K. Pachamuthu, A. Gupta, J. Das, R. R. Schmidt, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1479–1483.
- [206] K. Pachamuthu, I. Figueroa-Perez, I. A. I. Ali, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3959–3961.
- [207] J. Geiger, N. Barroca, R. R. Schmidt, *Synlett* **2004**, 836–840.
- [208] N. Barroca, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1551–1554.
- [209] a) C. C. Wang, J. C. Lee, S. Y. Luo, S. S. Kulkarni, Y. W. Huang, C. C. Lee, K. L. Chang, S. C. Hung, *Nature* **2007**, 446, 896–899; b) A. François, D. Urban, J. M. Beau, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8816–8819; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8662–8665.
- [210] C. C. Wang, J. C. Lee, S. Y. Luo, H. F. Fan, C. L. Pai, W. C. Yang, L. D. Lu, S. C. Hung, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2466–2468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2360–2362.
- [211] L. P. Miranda, M. Meldal, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3767–3769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3655–3657.
- [212] a) S. Komba, M. Kitaoka, T. Kasumi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2759–2762; b) S. Komba, M. Kitaoka, T. Kasumi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5313–5329.
- [213] Aktuelle Beispiele: a) B. W. Gung, R. M. Fox, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9405–9415; b) H. Ando, Y. Koike, H. Ishida, M. Kiso, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6883–6886; c) M. L. Bohn, M. I. Colombo, C. A. Stortz, E. A. Rúveda, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1096–1104; d) D. Crich, A. U. Vinod, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1291–1296; e) T. H. Schmidt, R. Madsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3935–3941.
- [214] H. Yu, D. L. Williams, H. E. Ensley, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3417–3421.
- [215] a) T. Yamada, K. Takemura, J. I. Yoshida, S. Yamago, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7737–7740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7575–7578; b) Y. Yang, B. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4557–4560.
- [216] M. Takatani, I. Matsuo, Y. Ito, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1073–1081.
- [217] I. A. I. Ali, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4121–4131.
- [218] J. T. Smoot, P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7285–7288; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7123–7126.
- [219] E. Arranz, G. J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6469–6471.
- [220] a) K. R. Love, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8165–8176; b) K. R. Love, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3168–3177.
- [221] Berichte über Glycosidsynthesen mit Oxazolinen als Donoren: a) V. Wittmann, D. Lennartz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1363–1367; b) H. Mohan, E. Gemma, K. Ruda, S. Oscarson, *Synlett* **2003**, 1255–1256; c) T. J. Donohoe, J. G. Logan, D. D. P. Laffan, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4995–4998; d) C. F. Crasto, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4891–4894.
- [222] A. F. G. Bongat, A. V. Demchenko, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 374–406.
- [223] a) M. R. E. Aly, J. C. Castro-Palomino, E. S. I. Ibrahim, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2305–2316; b) M. R. E. Aly, E. S. I. Ibrahim, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **1999**, 316, 121–132; c) M. V. Chiesa, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3541–3554; d) M. R. E. Aly, E. S. I. Ibrahim, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **2001**, 331, 129–142.
- [224] A. A. H. Abdel-Rahman, S. Jonke, E. S. H. El Ashry, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3100–3103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2972–2974.
- [225] D. Crich, T. K. Hutton, A. Banerjee, P. Jayalath, J. Picione, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 105–119.
- [226] a) S. Sugiyama, W. Haque, J. Diakur, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3489–3491; b) L. Barbieri, V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, N. Basilico, M. Mondani, D. Taramelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3279–3285.
- [227] a) D. Crich, J. Picione, *Org. Lett.* **2003**, 5, 781–784; b) E. Bedini, A. Carabellese, G. Barone, M. Parrilli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8064–8070.
- [228] N. A. Karst, T. F. Islam, F. Y. Avci, R. J. Linhardt, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6433–6437.
- [229] J. H. Kim, H. Yang, J. Park, G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12090–12097.
- [230] a) J. H. Kim, H. Yang, G. J. Boons, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 969–971; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 947–949; b) J. H. Kim, H. Yang, V. Khot, D. Whitfield, G. J. Boons, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5007–5028.
- [231] Aktuelle Beispiele: a) A. V. Demchenko, E. Rousson, G. J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6523–6526; b) Y. P. Cheng, H. T. Chen, C. C. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7721–7723; c) T. Mukaiyama, M. Suenaga, H. Chiba, H. Jona, *Chem. Lett.* **2002**, 56–57; d) C. De Meo, M. N. Kamat, A. V. Demchenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 706–711; e) H. Tokimoto, Y. Fujimoto, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 441–447; f) N. Ustyuzhanina, B. Komarova, N. Zlotina, V. Krylov, A. Gerbst, Y. Tsvetkov, N. Nifantiev, *Synlett* **2006**, 921–923; g) M. N. Amin, A. Ishiwata, Y. Ito, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8181–8198.
- [232] B. Fraser-Reid, Z. Wu, C. W. Andrews, E. Skowronski, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1434–1435.
- [233] S. V. Ley, H. W. M. Priepeke, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2412–2414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2292–2294.
- [234] a) H. H. Jensen, L. U. Nordstrøm, M. Bols, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9205–9213; b) H. H. Jensen, M. Bols, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 259–265.
- [235] a) C. M. Pedersen, L. U. Nordstrøm, M. Bols, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9222–9235; b) H. H. Jensen, C. M. Pedersen, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7576–7582.
- [236] Berichte über die Anwendung konformativ eingeschränkter Donoren: a) D. Crich, W. Li, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15081–15086; b) R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, M. S. M. Timmer, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1010–1016; c) Z. H. Jiang, R. Xu, C. Wilson, A. Brenk, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2915–2918; d) M. Joe, Y. Bai, R. C. Nacario, T. L. Lowary, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9885–9901.
- [237] T. Nukada, A. Bérces, D. M. Whitfield, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 765–774.
- [238] R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, J. D. C. Codée, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 419–429.
- [239] a) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4506–4507; b) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1198–1199; c) D. Crich, B. Wu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4879–4882; d) D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 435–436; e) D. Crich, P. Jayalath, T. K. Hutton, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3064–3070; f) D. Crich, H. Xu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5183–5192; g) R. Weingart, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8753–8758; h) J. D. C. Codée, L. H. Hossain, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3251–3254; i) H. Nagai, S. Matsumura, K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1531–1534; j) T. Tsuda, R. Arihara, S. Sato, M. Koshiba, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10719–10733; k) M. H. El-Badry, D. Willenbring, D. J. Tantillo, J. Gervay-Hague, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4663–4672; l) J. Y. Baek, T. J. Choi, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7596–7600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7436–7440; m) K. Worm-Leonhard, K. Larsen, K. J. Jensen, *J. Carbohydr.*

- Chem.* **2007**, *26*, 349–368; n) E. S. H. El Ashry, N. Rashed, E. S. I. Ibrahim, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 175–213.
- [240] a) D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217–11223; b) D. Crich, *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 667–690; c) D. Crich, N. S. Chandrasekera, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5500–5503; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386–5389.
- [241] P. Y. Chong, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4523–4526.
- [242] a) D. Crich, O. Vinogradova, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473–8480; b) D. Crich, L. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1681–1690.
- [243] D. Crich, W. Cai, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926–4930.
- [244] G. Anilkumar, L. G. Nair, L. Olsson, J. K. Daniels, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7605–7608.
- [245] a) R. E. J. N. Litjens, M. A. Leeuwenburgh, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8693–8696; b) R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, J. D. C. Codée, R. J. B. H. N. van den Berg, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 918–924.
- [246] a) D. Crich, A. Banerjee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1395–1398; b) D. Crich, A. Banerjee, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8078–8086.
- [247] a) D. Crich, Q. Yao, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2189–2191; b) D. Crich, Q. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8232–8236; c) D. Crich, A. A. Bowers, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3452–3463; d) D. Crich, A. A. Bowers, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4327–4330.
- [248] T. Zhu, G. J. Boons, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4201–4203.
- [249] D. Crich, P. Jayalath, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7252–7259.
- [250] D. Crich, A. U. Vinod, J. Picione, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8453–8458.
- [251] a) K. Benakli, C. Zha, R. J. Kerns, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9461–9462; b) R. J. Kerns, C. Zha, K. Benakli, Y. Z. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8069–8072.
- [252] a) P. Wei, R. J. Kerns, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4195–4198; b) M. Boysen, E. Gemma, M. Lahmann, S. Oscarson, *Chem. Commun.* **2005**, 3044–3046.
- [253] a) S. Manabe, K. Ishii, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10666–10667; b) S. Manabe, K. Ishii, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6107–6115.
- [254] a) H. Tanaka, Y. Nishiura, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7124–7125; b) M. D. Farris, C. De Meo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1225–1227; c) D. Crich, W. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7794–7797.
- [255] a) T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 663–666; b) C. Walford, R. F. W. Jackson, N. H. Rees, W. Clegg, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **1997**, 1855–1856; c) H. Yamada, M. Nakatani, T. Ikeda, Y. Marumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5573–5576; d) S. Ichikawa, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10270–10280.
- [256] Beispiele: a) H. Yamada, T. Ikeda, *Chem. Lett.* **2000**, 432–433; b) T. Ikeda, H. Yamada, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 889–893; c) Y. Okada, T. Mukae, K. Okajima, M. Taira, M. Fujita, H. Yamada, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1573–1576; d) Y. Okada, O. Nagata, M. Taira, H. Yamada, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2755–2758.
- [257] a) S. Oscarson, F. W. Sehgelmeble, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8869–8872; b) S. Oscarson, F. W. Sehgelmeble, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8457–8462.
- [258] D. Kumagai, M. Miyazaki, S. I. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1953–1956.
- [259] a) A. Imamura, H. Ando, H. Ishida, M. Kiso, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4415–4418; b) A. Imamura, A. Kimura, H. Ando, H. Ishida, M. Kiso, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8862–8870; c) A. Kimura, A. Imamura, H. Ando, H. Ishida, M. Kiso, *Synlett* **2006**, 2379–2382.
- [260] a) X. Zhu, S. Kawatkar, Y. Rao, G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11948–11957; b) D. Crich, C. M. Pedersen, A. A. Bowers, D. J. Wink, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1553–1565.
- [261] C. Rademacher, G. K. Shoemaker, H. S. Kim, R. B. Zheng, H. Taha, C. Liu, R. C. Nacario, D. C. Schriemer, J. S. Klassen, T. Peters, T. L. Lowary, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10489–10502.
- [262] A. Ishiwata, H. Akao, Y. Ito, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5525–5528.
- [263] B. Yu, Z. Yang, H. Cao, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 179–194.
- [264] T. Polat, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12795–12800.
- [265] J. M. J. Fréchet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492–496.
- [266] Übersicht: a) P. H. Seeberger, W. C. Haase, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4349–4393; b) W. C. Haase, P. H. Seeberger, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 481–511; Lit. [13]; c) *Solid Support Oligosaccharide Synthesis and Combinatorial Carbohydrates Libraries* (Hrsg.: P. H. Seeberger), Wiley, New York, **2001**.
- [267] a) S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307–1309; b) J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1538–1541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1470–1473; c) J. T. Randolph, K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5712–5719.
- [268] C. Zheng, P. H. Seeberger, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 831–834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 786–789.
- [269] X. Zhu, R. R. Schmidt, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [270] a) T. Doi, M. Sugiki, H. Yamada, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2141–2144; b) S. Manabe, Y. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1234–1235; c) D. Crich, M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8867–8869; d) J. Ferguson, C. Marzabadi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3573–3577; e) O. Kanie, I. Ohtsuka, T. Ako, S. Daikoku, Y. Kanie, R. Kato, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3935–3938; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3851–3854; f) T. Ako, S. Daikoku, I. Ohtsuka, R. Kato, O. Kanie, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 798–813.
- [271] a) T. Zhu, G. J. Boons, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2000–2003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1898–1900; b) T. Doi, A. Kinbara, H. Inoue, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 188–198.
- [272] a) L. Yan, C. M. Taylor, R. Goodnow, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6953–6954; b) R. Liang, L. Yan, J. Loebach, M. Ge, Y. Uozumi, K. Sekanina, N. Horan, J. Gildersleeve, C. Thompson, A. Smith, K. Biswas, W. C. Still, D. Kahne, *Science* **1996**, *274*, 1520–1522.
- [273] a) J. Rademann, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3989–3990; b) J. Rademann, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3650–3653; c) J. A. Hunt, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9998–9999.
- [274] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. DeRoose, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449–450; b) K. C. Nicolaou, N. Watanabe, J. Li, J. Pastor, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1636–1638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1559–1561.
- [275] R. Rodebaugh, S. Joshi, B. Fraser-Reid, H. M. Geysen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5660–5661.
- [276] a) R. B. Andrade, O. J. Plante, L. G. Melean, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1811–1814; b) L. G. Melean, K. R. Love, P. H. Seeberger, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1893–1916.
- [277] F. Roussel, L. Knerr, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3043–3046.
- [278] a) S. Jonke, K. G. Liu, R. R. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1274–1290; b) J. Rademann, A. Geyer, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1309–1313; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1241–1245; c) X. Wu, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4664–4668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4489–4493.
- [279] F. Roussel, M. Takhi, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8540–8548.
- [280] a) M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Synthesis* **2001**, 2263–2272; b) F. Roussel, L. Knerr, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2067–2073.

- [281] N.-C. Reichardt, M. Martin Lomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4822–4825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4674–4677.
- [282] S. Manabe, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12638–12639.
- [283] X. Wu, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1853–1857.
- [284] O. J. Plante, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Science* **2001**, *291*, 1523–1527.
- [285] a) D. M. Ratner, E. R. Swanson, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4717–4720; b) M. C. Hewitt, D. A. Snyder, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13434–13436; c) K. Routenberg Love, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 612–615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 602–605; d) D. B. Werz, B. Castagner, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2770–2771; e) J. D. C. Codée, L. Kröck, B. Castagner, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3987–3994.
- [286] a) T. Kanemitsu, C. H. Wong, O. Kanie, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3591–3599; b) M. Mogemark, M. Elofsson, J. Kihlberg, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7281–7288; siehe auch Lit. [290].
- [287] K. Egusa, S. Kusumoto, K. Fukase, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3435–3445.
- [288] Berichte über neue Linker für SPOS: a) X. Wu, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 747–750; b) M. Izumi, K. Fukase, S. Kusumoto, *Synlett* **2002**, 1409–1416; c) M. Mogemark, L. Gustafsson, C. Bengtsson, M. Elofsson, J. Kihlberg, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4885–4888.
- [289] J. Bauer, J. Rademann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7296–7297.
- [290] M. Müller, U. Huchel, A. Geyer, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6190–6201.
- [291] Y. Ishido, S. Inaba, A. Matsuno, T. Yoshino, H. Umezawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1382–1390.
- [292] T. Iimori, I. Azumaya, T. Shibazaki, S. Ikegami, *Heterocycles* **1997**, *46*, 221–224.
- [293] G. Scheffler, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2943–2946.
- [294] J. B. Laursen, L. Petersen, K. Jensen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 687–690.
- [295] a) E. Behrendt, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6733–6736; b) C. Mukai, T. Itoh, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4595–4598.
- [296] G. Scheffler, E. Behrendt, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3527–3539.
- [297] a) F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9376–9377; b) S. C. Ennis, A. J. Fairbanks, R. J. Tennant-Eyles, H. S. Yates, *Synlett* **1999**, 1387–1390; c) Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1843–1845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1765–1767; d) Y. Ito, Y. Ohnishi, T. Ogawa, Y. Nakahara, *Synlett* **1998**, 1102–1104.
- [298] A. Dan, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7487–7490.
- [299] U. Huchel, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7693–7694.
- [300] a) T. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1417–1420; b) T. Ziegler, G. Lemanski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3367–3369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3129–3132; c) T. Ziegler, G. Lemanski, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 181–186.
- [301] M. Wakao, K. Fukase, S. Kusumoto, *Synlett* **1999**, 1911–1914.
- [302] K. Fujikawa, A. Imamura, H. Ishida, M. Kiso, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2729–2734.
- [303] a) R. J. Tennant-Eyles, B. G. Davis, J. A. Fairbanks, *Chem. Commun.* **1999**, 1037–1038; b) E. Attolino, T. W. D. F. Rising, C. D. Heidecke, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1721–1734.
- [304] M. Müller, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2055–2066.
- [305] a) S. Valverde, A. M. Gómez, A. Hernández, B. Herradón, J. C. López, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2005–2006; b) S. Valverde, M. García, A. M. Gómez, J. C. López, *Synlett* **2000**, 22–26.
- [306] a) T. Ziegler, G. Lemanski, J. Hürttlen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 569–572; b) S. Paul, M. Müller, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 128–137.
- [307] G. Lemanski, T. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2618–2630.
- [308] a) T. Miura, K. Goto, D. Hosaka, T. Inazu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2093–2097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2047–2051; b) K. Goto, T. Miura, D. Hosaka, H. Matsumoto, M. Mizuno, H. K. Ishida, T. Inazu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8845–8854.
- [309] a) T. Miura, Y. Hirose, M. Ohmae, T. Inazu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3947–3950; b) T. Miura, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1819–1821; c) K. Goto, T. Miura, M. Mizuno, H. Takaki, N. Imai, Y. Murakami, T. Inazu, *Synlett* **2004**, 2221–2223.
- [310] R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 250–259.
- [311] a) A. C. Comely, R. Eelkema, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8714–8715; b) R. S. Babu, G. A. O'Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12406–12407; c) H. Kim, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336–1337.
- [312] a) H. Guo, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3921–3924; b) R. S. Babu, M. Zhou, G. A. O'Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3428–3429; c) R. S. Babu, G. A. O'Doherty, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 169–177; d) M. Shan, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5149–5152; e) R. S. Babu, S. R. Guppi, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1605–1608; f) M. Zhou, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4339–4342; g) M. Zhou, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2485–2493; h) H. Guo, G. A. O'Doherty, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5298–5300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5206–5208.
- [313] a) D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6474–6476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6315–6318; b) R. Adamo, R. Saksena, P. Kovac, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2579–2582; c) R. Saksena, R. Adamo, P. Kovac, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 615–617; d) R. Adamo, R. Saksena, P. Kovac, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1075–1089; e) A. S. Mehta, E. Saile, W. Zhong, T. Buskas, R. Carlson, E. Kannenberg, Y. Reed, C. P. Quinn, G. J. Boons, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9136–9149; f) D. Crich, O. Vinogradova, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6513–6520.