

# Organokatalytische Glycosylierung durch elektronenarme Pyridiniumsalze\*\*

Somnath Das, Daniel Pekel, Jörg-M. Neudörfl und Albrecht Berkessel\*

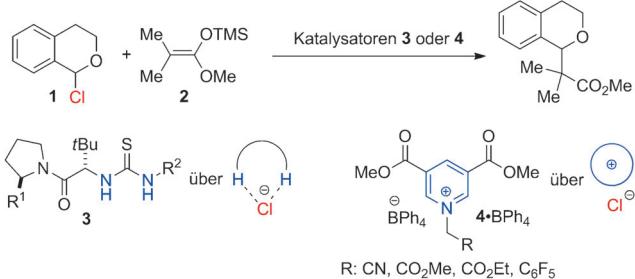
Professor David Milstein gewidmet

**Abstract:** Es wird eine neuartige organokatalytische Glycosylierung mittels elektronenarmer Pyridiniumsalze vorgestellt. 2-Deoxyglucoside konnten bei Raumtemperatur und geringen Katalysatormengen (bis zu 1 Mol-%) aus benzyl- und silylgeschützten Glycalen und primären oder sekundären Glycosylakzeptoren mit hohen Ausbeuten und Anomerienverhältnissen erhalten werden. 1,2-Alkohol-Pyridinium-Addukte fungieren vermutlich als Schlüsselintermediate des Katalysezyklus.

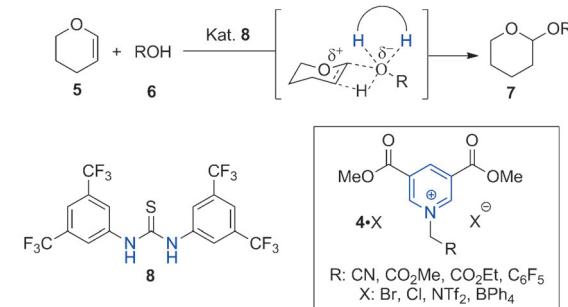
Eine der wichtigsten und zugleich schwierigsten Reaktionen in der Kohlenhydratchemie ist die Glycosylierung.<sup>[1]</sup> Insbesondere die stereoselektive Synthese von 2-Desoxyglycosiden stellt aufgrund der Hydrolyselabilität der Produkte und des Fehlens einer dirigierenden Gruppe in der 2-Position eine Herausforderung dar.<sup>[2]</sup> 2-Desoxyglycoside sind wichtige Bausteine für die Synthese biologisch aktiver Naturstoffe.<sup>[3]</sup> Darüber hinaus treten sie häufig als Strukturmotiv in Antibiotika und Krebsmedikamenten auf.<sup>[4]</sup> Ein Syntheseansatz ist die Addition von Alkoholen an Glycale, d.h. die Acetalisierung von Vinyletheren. In der jüngeren Vergangenheit wurden in mehreren Publikationen organokatalytische Acetalbildungen beschrieben,<sup>[5]</sup> doch nur zwei Arbeiten von Galan et al. befassen sich direkt mit der Glycosylierung von Glycanen.<sup>[6]</sup> Diese Methode nutzt Thioharnstoffe, um die Addition von Alkoholen an Glycale zu katalysieren, wenn auch für ein relativ begrenztes Substratspektrum.<sup>[6,7]</sup>

Unsere Arbeitsgruppe konnte vor kurzem zeigen, dass elektronenarme Pyridiniumsalze **4·BPh<sub>4</sub>** als Anionenbindungskatalysatoren die Addition von Silylketenacetalen (z.B. **2**) an 1-Chlorisochroman (**1**) vermitteln.<sup>[8]</sup> Diese Modellreaktion wurde ursprünglich von Jacobsen et al. unter Verwendung des Thioharnstoffs **3** (Schema 1 a) beschrieben.<sup>[9]</sup> Die Anwendungen von Thioharnstoffen in der Organokatalyse sind inzwischen mannigfaltig.<sup>[10]</sup> Aufgrund der ähnlichen Reaktivität von Pyridiniumsalzen und Thioharnstoffen in der

a) Halogenidbindungs-Organokatalyse von C-C-Verknüpfungen:



b) Oxyanionenstabilisierung in organokatalytischen Acetalisierungen:



**Schema 1.** Organokatalyse durch Thioharnstoffe und Pyridiniumsalze:  
a) Anionenbindung, C-C-Knüpfung zwischen  $\alpha$ -Chlorethern und Silylketenacetalen; b) Oxyanionenstabilisierung bei der Addition von Alkoholen an Vinylether.

Anionenbindungskatalyse war der konzeptionelle Ansatz der vorliegenden Arbeit, das Spektrum der Pyridiniumkatalyse auf die Tetrahydropyranyl(THP)-Schützung von Alkoholen auszuweiten. Für Thioharnstoffe war diese Reaktion bereits von Schreiner et al. beschrieben worden (Schema 1 b).<sup>[11]</sup> Diese Transformation ist hoch effizient und benötigt nur 0.001 Mol-% Katalysator. Experimente und Berechnungen deuten auf eine Erhöhung der Azidität des Alkohols hin. Dies ist auf die Stabilisierung des intermediär entstehenden Oxyanions durch zwei Wasserstoffbrücken des Thioharnstoffs **8** im Sinne eines „Oxyanionen-Lochs“ zurückzuführen. Wir stellen uns die Frage, ob eine analoge Stabilisierung durch die Pyridiniumsalze **4·X** möglich sei.<sup>[12]</sup>

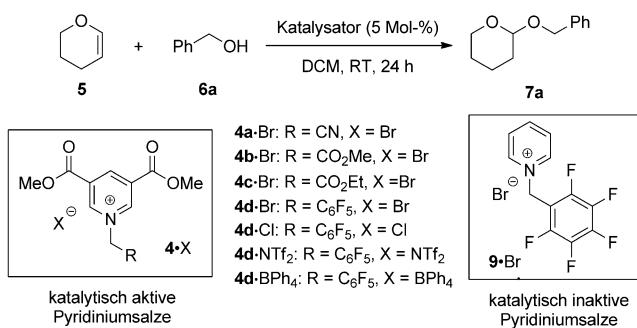
Zunächst untersuchten wir die THP-Schützung von Benzylalkohol. Erfreulicherweise katalysierten die Bromide **4a-d·Br** diese Reaktion effizient bei RT in Dichlormethan (DCM; Schema 2). Im Fall des elektronenärmsten Salzes **4a·Br** genügte sogar 1 Mol-%, um vollen Umsatz und eine hohe Ausbeute (88 %) des Produkts **7a** zu erhalten. Andere Pyridiniumsalze, wie das Bis(trifluormethansulfonyl)imid **4d·NTf<sub>2</sub>**, das Tetraphenylborat **4d·BPh<sub>4</sub>** und das Chlorid

[\*] S. Das, D. Pekel, Dr. J.-M. Neudörfl,<sup>[†]</sup> Prof. Dr. A. Berkessel  
Universität zu Köln, Department für Chemie  
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)  
E-Mail: berkessel@uni-koeln.de  
Homepage: <http://www.berkessel.de>

[†] Röntgenstrukturanalyse.

[\*\*] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und SusChem-Sys<sup>[10]</sup> für Unterstützung sowie Florian Berger, Benjamin Zonker und Ines Schmidt für Hilfe bei den Synthesen.

■ Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201503156> zu finden.

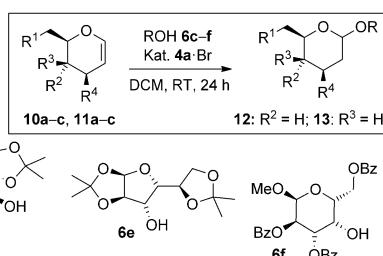


**4d·Cl** waren ebenfalls katalytisch aktiv.<sup>[13]</sup> Interessanterweise erwies sich das Salz **9·Br**, ohne elektronenziehende Substituenten am Pyridinring, als inaktiv. Diese Notwendigkeit hinreichender Elektronenarmut gleicht unseren vorherigen Beobachtungen im Falle der Silylenolether-Addition an  $\alpha$ -Chlorether.<sup>[8]</sup>

Nachdem die THP-Schützung erfolgreich etabliert werden konnte, wandten wir uns Glycosylierungsreaktionen zu (Tabelle 1). Dabei wurden benzyl-, silyl- und acetylgeschützte Galactale (**10a–c**) und Glucale (**11a–c**) als Glycal-Komponenten untersucht. Als Glycosylakzeptoren dienten bis-acetonidgeschützte D-Galactose (**6c**) (primärer Alkohol), und die sekundären Akzeptoren **6d–f**, abgeleitet von D-Fructose (**6d**), D-Glucose (**6e**) und D-Galactose (**6f**). Tabel-

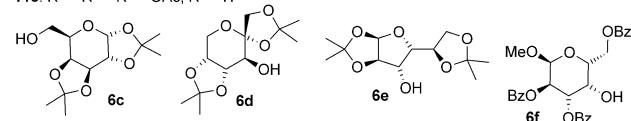
le 1 (Nr. 1–5) fasst die Resultate für das benzylgeschützte Galactal **10a** zusammen. Erfreulicherweise zeigte sich, dass nicht nur primäre (MeOH (**6b**) und **6c**, Nr. 1,2], sondern auch sekundäre Akzeptoren (**6d–f**, Nr. 3–5) bei Zusatz von 1–2 Mol-% Katalysator problemlos die gewünschten Glycoside **12ab–af** lieferten. Im Fall der elektronenreichen Akzeptoren **6c–e** wurde nach 24 h ein quantitativer Umsatz erreicht (Nr. 2–4), wohingegen der benzylgeschützte Akzeptor etwas langsamer reagierte (Nr. 5). Die Glycoside **12ac–af** wurden ausschließlich in Form des  $\alpha$ -Anomers gebildet. Die mit dem silylgeschützten Donor **10b** erhaltenen Resultate sind in Nr. 6–8 zusammengefasst. In Kombination mit primären (**6c**) und sekundären (**6d,e**) Akzeptoren lieferte auch dieser Donor **10b** hohe Ausbeuten des jeweiligen  $\alpha$ -Galactosids. Das acetylgeschützte Galactal **10c** reagierte unter den Standard-Reaktionsbedingungen noch nicht einmal mit Methanol (**6b**, Nr. 9). Der deaktivierende Effekt dieser Schutzgruppe ist bekannt.<sup>[6a]</sup> In der Serie der unreaktiveren Glucale reagierte das benzylgeschützte Derivat **11a** problemlos mit dem primären Akzeptor **6c** bei sehr hoher Anomerselektivität (Nr. 10).<sup>[14a,b]</sup> Das Gleiche gilt für das silylgeschützte Glucal **11b** (Nr. 11), wenn auch mit geringerer Ausbeute (63 % statt quantitativ). Wie in dem Fall des Galactals **10c** reagierte das acetylgeschützte Glucal **11c** nicht (Nr. 12). In keinem der genannten Beispiele wurden Ferrier-Umlagerungsprodukte beobachtet.

Die bemerkenswerte Aktivität elektronenarmer Pyridiniumsalze in der Glycosylierungskatalyse veranlasste uns dazu, den zugrunde liegenden Mechanismus zu untersuchen. Dabei wurde die Addition von Methanol (**6b**) an das benzylgeschützte Glucal **11a** als Modellreaktion gewählt. Wir vermuteten, dass die Kombination von Pyridiniumsalz und Alkohol zur Bildung eines wie auch immer gearteten Pyridinium-Alkohol-Konjugats führt, welches sauer genug wäre, um katalytisch aktiv zu sein. Vor diesem Hintergrund wurden zunächst die Ammoniumsalze **16–18** synthetisiert und ihre



**Tabelle 1:** Die Addition von Alkoholen an die Glycale **10a–c** und **11a–c** in Gegenwart des Pyridiniumsalzes **4a-Br**.<sup>[a]</sup>

10a: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OBN, R<sup>2</sup> = H  
10b: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OTBS, R<sup>2</sup> = H  
10c: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OAc, R<sup>2</sup> = H  
11a: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = OBN, R<sup>3</sup> = H  
11b: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = OTBS, R<sup>3</sup> = H  
11c: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = H

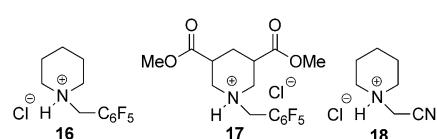


| Nr. | Glycal                   | Alkohol   | Kat. [Mol-%] | Umsatz [%] <sup>[b]</sup> | Ausbeute [%] <sup>[c,d]</sup>  |
|-----|--------------------------|-----------|--------------|---------------------------|--------------------------------|
| 1   | <b>10a</b>               | <b>6b</b> | 1            | quant.                    | <b>12ab</b> 89 [5.9:1]         |
| 2   | <b>10a</b>               | <b>6c</b> | 1            | quant.                    | <b>12ac</b> 94 [nur $\alpha$ ] |
| 3   | <b>10a<sup>[e]</sup></b> | <b>6d</b> | 2            | quant.                    | <b>12ad</b> 97 [nur $\alpha$ ] |
| 4   | <b>10a<sup>[e]</sup></b> | <b>6e</b> | 2            | quant.                    | <b>12ae</b> 97 [nur $\alpha$ ] |
| 5   | <b>10a<sup>[e]</sup></b> | <b>6f</b> | 2            | 66                        | <b>12af</b> 60 [nur $\alpha$ ] |
| 6   | <b>10b</b>               | <b>6c</b> | 2            | quant.                    | <b>12bc</b> 96 [nur $\alpha$ ] |
| 7   | <b>10b<sup>[e]</sup></b> | <b>6d</b> | 2            | quant.                    | <b>12bd</b> 82 [nur $\alpha$ ] |
| 8   | <b>10b<sup>[e]</sup></b> | <b>6e</b> | 2            | quant.                    | <b>12be</b> 88 [nur $\alpha$ ] |
| 9   | <b>10c<sup>[e]</sup></b> | <b>6b</b> | 2            | 0                         | —                              |
| 10  | <b>11a<sup>[e]</sup></b> | <b>6c</b> | 2            | quant.                    | <b>13ac</b> 89 [33:1]          |
| 11  | <b>11b<sup>[e]</sup></b> | <b>6c</b> | 2            | quant.                    | <b>13bc</b> 63 [nur $\alpha$ ] |
| 12  | <b>11c<sup>[e]</sup></b> | <b>6b</b> | 2            | 0                         | —                              |

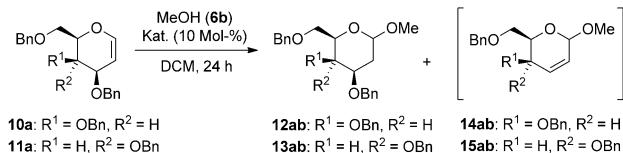
[a] 3 Äquiv. MeOH (**6b**) wurden eingesetzt, alle anderen Alkohol-Nucleophile wurden in 1.2 Äquiv. eingesetzt. [b] Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Reaktionsmischung. [c] Isoliert nach Säulenchromatographie. [d]  $\alpha$ / $\beta$ -Verhältnis bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. [e] Die Reaktion wurde bei 40 °C durchgeführt.

Aktivität in der Modellreaktion geprüft (siehe die Hintergrundinformationen für die Synthese und Röntgen-Kristallstrukturen von **16–18**). Dabei stellte sich heraus, dass das Piperidiniumsalz **16** deutlich unreaktiver war als sein Diester-Analogon **17** (Tabelle 2, Nr. 1,2). Dieses Resultat ist vergleichbar mit der Reaktivität der verwandten Pyridiniumsalze **9·Br/4d·Br**. Das N-cyanomethylierte Piperidiniumsalz **18** war ebenfalls deutlich reaktiver als sein pentafluorbenzyliertes Analogon **16** (Tabelle 2, vergleiche Nr. 1 mit 3,4). Diese Experimente deuten darauf hin, dass elektronenarme Ammoniumsalze, jedoch nicht einfache Trialkylammoniumsalze, sauer genug sind, um Acetalisierungen zu katalysieren.<sup>[14c]</sup>

Die nächsten Experimente befassten sich damit, auszuschließen, dass freies HX der eigentlich aktive Katalysator in diesem System ist. Zunächst wurde die Reaktion in Gegenwart von 10 Mol-% HBr und HCl durchgeführt und die Produktverteilungen mit denen, die aus dem Einsatz von



**Tabelle 2:** Addition von Methanol an die Glycale **10a** und **11a** in Gegenwart der Pyridiniumsalze **4d**-Br und **4d**-Cl und anderer Katalysatorkandidaten.<sup>[a]</sup>



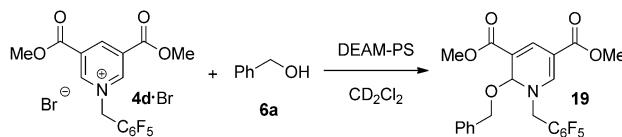
| Nr. | Glycal     | Katalysator      | Temperatur | Umsatz [%] <sup>[b]</sup>  |
|-----|------------|------------------|------------|----------------------------|
| 1   | <b>11a</b> | <b>16</b>        | 40°C       | 0                          |
| 2   | <b>11a</b> | <b>17</b>        | 40°C       | quant.                     |
| 3   | <b>11a</b> | <b>18</b>        | RT         | 30                         |
| 4   | <b>11a</b> | <b>18</b>        | 40°C       | quant.                     |
| 5   | <b>11a</b> | <b>4d</b> -Br    | 40°C       | 71                         |
| 6   | <b>11a</b> | <b>4d</b> -Cl    | 40°C       | 82                         |
| 7   | <b>11a</b> | HBr              | 40°C       | quant.                     |
| 8   | <b>11a</b> | HCl              | 40°C       | quant. (22) <sup>[c]</sup> |
| 9   | <b>10a</b> | — <sup>[d]</sup> | RT         | 0                          |
| 10  | <b>10a</b> | <b>8</b>         | RT         | 0                          |
| 11  | <b>11a</b> | <b>8</b>         | 40°C       | 0                          |

[a] In allen Reaktionen wurden 3 Äquiv. Methanol eingesetzt. [b] Bestimmt anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Rohprodukts (Umsatz zu den Produkten **12** und **13**); für das Galactosid **12ab** war das Anomerieverhältnis typischerweise ca. 5.5–6 ( $\alpha/\beta$ ), und für das Glucosid **13ab** ca. 4.5. [c] Menge an Ferrier-Umlagerungsprodukt **15ab** in Klammern. [d] Durchgeführt in Gegenwart von 10 Mol-% Pentafluorbenzylbromid oder Pentafluorbenzoësäure.

**4d**-Cl und **4d**-Br resultierten, verglichen (Tabelle 2, vergleiche Nr. 5,6 mit 7,8).

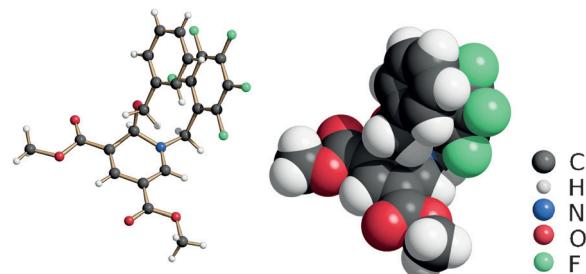
Falls wirklich freie Säure, die sich womöglich aus den Pyridiniumsalzen bilden kann, der eigentliche Katalysator sein sollte, sollten die Produktverteilungen für die Brønsted-Säure HX und ihr korrespondierendes Pyridiniumsalz **4X** gleich sein. Während **4d**-Cl und **4d**-Br sehr ähnlich reagierten, verhielten sich HCl und HBr jedoch sehr unterschiedlich. HBr führte zu quantitativerem Umsatz von **11a** zum Produkt **13ab** (Tabelle 2, Nr. 7); dagegen ergab der Einsatz von HCl neben dem gewünschten Glycosylierungs-Produkt **13ab** einen deutlichen Anteil an Ferrier-Umlagerungsprodukt **15ab** (Tabelle 2, Nr. 8). Dieses Resultat spricht gegen freies HX als Katalysator, und bestätigt die zentrale Rolle des Pyridiniumsalzes. Eine potenzielle Quelle von HX könnte auch die Dealkylierung des Katalysators durch den Alkohol sein. Jedoch führte sogar der Einsatz von 10 Mol-% Pentafluorbenzylbromid zu keiner Produktbildung (Tabelle 2, Nr. 9), ebenso wurde in Gegenwart von 10 Mol-% Pentafluorbenzoësäure ( $pK_a$  1.60) kein Umsatz beobachtet (Tabelle 2, Nr. 9). Zusammenfassend sprechen diese Kontrollexperimente gegen Katalyse durch anorganische Brønsted-Säuren und für eine spezifische Funktion der Pyridiniumsalze. Unter unseren Reaktionsbedingungen lieferte der Thioharnstoff **8** kein Methanol-Additionsprodukt mit den Glycalen **10a** und **11a** (Nr. 10,11).

Die Zugabe der polymergebundenen Base Diethylaminomethyl-Polystyrol (DEAM-PS) zum Reaktionsgemisch brachte die Acetalbildung zum Erliegen, wobei mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie die Bildung des 1,2-Additionsprodukts des Alkohols an den Pyridinring von z.B. **4d**-Br detektiert



**Schema 3.** 1,2-Addition von Benzylalkohol (**6a**) an das Pyridiniumsalz **4d**-Br liefert das Halbaminal **19** (DEAM-PS: Diethylaminomethyl-Polymer).

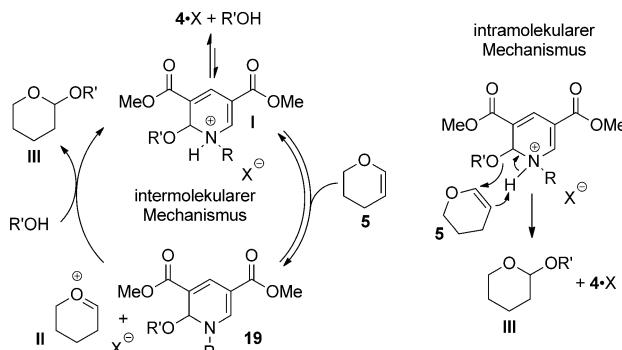
werden konnte. Wurde **4d**-Br gezielt mit einer äquimolaren Menge Benzylalkohol in der Gegenwart von DEAM-PS in DCM versetzt, konnte sogar eine quantitative Bildung des 1,2-Additionsprodukts **19** beobachtet werden (Schema 3, siehe Hintergrundinformationen für die Charakterisierung von **19**).<sup>[15,16]</sup> Darüber hinaus konnten Einkristalle dieser Verbindung erhalten werden. Die Röntgenkristallstruktur ist in Abbildung 1 gezeigt.<sup>[17]</sup> Die Addition an die 2-Position



**Abbildung 1.** Röntgenkristallstruktur des Halbaminals **19**; auffällig ist die parallele Anordnung („π-stacking“) des Phenyl- und des Pentafluorphenylrings.

konnte sowohl für weitere Alkohole als auch für Benzylamin beobachtet werden. Dagegen führte der Einsatz von Benzylthiol zu einem Gemisch der 2- und 4-Additionsprodukte (siehe die Hintergrundinformationen).<sup>[18]</sup>

Zur Interpretation unserer Beobachtungen schlagen wir den in Schema 4, links am Beispiel des Dihydriopyrans (**5**) gezeigten Mechanismus vor. Der erste Schritt besteht in der Addition des Alkohols an die 2-Position des Pyridiniumions



**Schema 4.** Mechanistischer Vorschlag für die Addition von Alkoholen an den Vinylether **5**, katalysiert durch das Pyridiniumsalz **4X**.

**4-X** unter Bildung des protonierten Halbaminals **I**. Das Ammoniumion protoniert dann den Enoether **5** zu dem Oxoniumion **II**. Letzteres wird von einem weiteren Alkoholmolekül intermolekular angegriffen. Dies führt zur Bildung des Produkts **III** unter Rückgewinnung des Ammoniumions **I**. Eine intramolekulare Variante dieses Mechanismus ist denkbar (Schema 4, rechts), bei der der Protonentransfer von Spezies **I** auf den Enoether **5** vom Alkoholat-Transfer von der Halbaminalfunktion begleitet ist. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen „inter“ und „intra“ ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Nichtsdestotrotz unterstützt die katalytische Aktivität des Piperidiniumions **18** – mit welchem keine intramolekulare Nucleophilübertragung möglich ist – die Annahme eines Reaktionspfads, der ein externes Nukleophil involviert. In beiden mechanistischen Varianten erfolgt die Enoether-Aktivierung durch  $\beta$ -Protonierung. Es ist daher einleuchtend, dass das neutrale Aminal **19** katalytisch inaktiv ist.

Zusammenfassend wird in dieser Zuschrift eine neue organokatalytische Glycosylierung, basierend auf elektronenarmen Pyridiniumsalzen, beschrieben. Die Addition von Alkoholen an Glycale läuft effizient mit geringen Katalysatormengen ab. Die Methode ermöglicht exzellente Ausbeuten, hohe Anomerselektivität und vermeidet die Bildung von Nebenprodukten (z. B. Ferrier-Umlagerung). Mechanistische Studien deuten auf die 2-Addition des Alkohols an das Pyridiniumion als zentralen Schritt hin. Weitere Arbeiten in unserem Labor befassen sich mit der Ausnutzung dieses Mechanismus für die Katalyse anderer Additionen an polare Doppelbindungen.

## Experimentelles

### Glycosylierung von **10a** mit **6c**:

In einem Schraubdeckelglas wurde das *D*-Galactal **10a** (110 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äquiv.) in 5.0 mL absolutiertem DCM gelöst. Zu dieser Lösung wurde der Katalysator **4a**:Br (0.8 mg, 2.6  $\mu$ mol, 0.01 Äquiv.) hinzugegeben, gefolgt vom Glycosylakzeptor **6c** (82 mg, 0.31 mmol, 1.2 Äquiv.). Das Reaktionsgefäß wurde dicht verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 24 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt. Das Galactosid **12ac** wurde in Form eines farblosen Öls erhalten. Ausbeute: 166 mg (94%);  $R_f$ =0.29 (20% EtOAc in Cyclohexan);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.18 (m, 15), 5.52 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.67–4.55 (m, 3H), 4.48 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.00–3.92 (m, 4H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.65–3.60 (m, 1H), 3.55–3.51 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139.1, 138.7, 138.3, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 109.4, 108.6, 97.7, 96.5, 74.8, 74.4, 73.5, 73.0, 71.2, 70.8, 70.7, 69.8, 69.3, 66.0, 65.7, 31.3, 26.3, 26.1, 25.1, 24.7 ppm; IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2985, 2933, 2910, 1454, 1209, 1166, 1093, 1064, 999, 732, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI): ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{Na}$  ( $[M + \text{Na}]^+$ ) 699.3139, gefunden 699.3141.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des Produkts **12ac** stimmen mit der Literatur überein (Lit. [6a]).

**Stichwörter:** Acetale · Anionenbindung · Glycosylierungen · Organokatalyse · Pyridiniumionen

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12479–12483  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12656–12660

- [1] a) S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, *32*, 1–43; b) A. V. Demchenko in *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance* (Hrsg.: A. V. Demchenko), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 1–27.
- [2] a) D. Hou, T. L. Lowary, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1911–1940; b) A. Borovika, P. Nagorny, *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 255–283.
- [3] a) R. M. De Ledekermer, C. Marino, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2007**, *61*, 143–216; b) A. Kirschning, A. F.-W. Bechtold, J. Rohr, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 1–84.
- [4] a) M. Sastry, D. J. Patel, *Biochemistry* **1993**, *32*, 6588–6604; b) P. T. Daniel, U. Koert, J. Schuppan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 872–893; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 886–908; c) H. Pelicano, D. S. Martin, R.-H. Xu, P. Huang, *Oncogene* **2006**, *25*, 4633–4646.
- [5] a) Q.-W. Zhang, C.-A. Fan, H.-J. Zhang, Y.-Q. Tu, Y.-M. Zhao, P. Gu, Z.-M. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572–8574; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8724–8726; b) I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315–319; c) Z. Sun, G. A. Winschel, A. Borovika, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8074–8077.
- [6] a) E. I. Balmond, D. M. Coe, M. C. Galan, E. M. McGarrigle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9152–9155; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9286–9289; b) E. I. Balmond, D. Benito-Alfonso, D. M. Coe, R. W. Alder, E. M. McGarrigle, M. C. Galan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8190–8194; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8329–8333.
- [7] Andere metallfreie Glycosylierungen: a) E. I. Balmond, M. C. Galan, E. M. McGarrigle, *Synlett* **2013**, 2335–2339; b) Y. Q. Geng, A. Kumar, H. M. Faidallah, H. A. Albar, I. A. Mhkalid, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10089–10092; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10273–10277; c) Y. Geng, H. M. Faidallah, H. A. Albar, I. A. Mhkalid, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7035–7040; d) T. M. Beale, P. J. Moon, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3604–3607; e) G. Díaz, A. Ponzinibbio, R. D. Bravo, *Top. Catal.* **2012**, *55*, 644–648; f) X.-K. Cui, M. Zhong, X.-B. Meng, Z.-J. Li, *Carbohydr. Res.* **2012**, *358*, 19–22; g) I. K. Kelson, B.-A. Feit, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 827–841; V. Bolitt, C. Mioskowski, S. G. Lee, J. R. Falck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812–5813; h) N. Kaila, M. Blumenstein, H. Bielawski, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4576–4578; i) A. Matviitsuk, F. Berndt, R. Mahrwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5474–5477; j) S. Schmalisch, R. Mahrwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5854–5857.
- [8] A. Berkessel, S. Das, D. Pekel, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11660–11664; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11846–11850.
- [9] a) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534–561; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558–588; b) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198–7199.
- [10] a) K. Hof, M. Lippert, P. R. Schreiner, in *Science of Synthesis Asymmetric Organocatalysis*, Bd. 2 (Hrsg.: B. List, K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**, S. 297–412; b) M. Kotke, P. R. Schreiner, in *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 141–351; c) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
- [11] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779–790.
- [12] Pyridiniumkatalyse wurde schon zuvor in der Acetalisierung von Aldehyden beschrieben: a) B. Procuranti, S. J. Connolly, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4935–4938; b) B. Procuranti, L. Myles, N. Gathergood, S. J. Connolly, *Synthesis* **2009**, 4082–4086.
- [13] Die Tetraphenylborate **4-BPh<sub>4</sub>** waren nur bedingt stabil in DCM. Deshalb wurden keine weiteren Versuche zur Katalyse mit diesen Salzen unternommen.

- [14] a) Wurde der Thioharnstoff **8** als Katalysator eingesetzt, führte die Reaktion des dreifach benzylgeschützten D-Glucals **11a** zu einer schlechten Anomerselektivität und lieferte eine substantielle Menge an Ferrier-Umlagerungs-Produkt; siehe Lit. [6]. b) Siehe die Hintergrundinformationen für die Addition von Benzylalkohol, Methanol, 2-Propanol und *tert*-Butanol an **10a** und **11a**. c) Trialkylammoniumsalze, z.B. Triethylammoniumchlorid, sind dafür bekannt, dass sie in dieser Transformation katalytisch inaktiv sind [siehe Lit. [6a] (SI)].
- [15] Über verwandte 1,2-Additionen an Pyridiniumkationen wurde kürzlich berichtet: J. Šturala, S. Boháčová, J. Chudoba, R. Metelková, R. Cibulka, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2676–2699.
- [16] Synthese von N,O-Aminalen: a) S. Wan, M. E. Green,, J.-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385–5388; b) G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12216–12217.
- [17] CCDC 1057632 (**17**), 1057633 (**S6**), 1057634 (**16**), 1057635 (**19**), 1057636 (**4d**-NTf<sub>2</sub>) und 1067637 (**18**) enthalten die kristallographischen Daten dieser Zuschrift. Diese Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [18] Connon et al. schlagen in Lit. [11a] einen Mechanismus vor, der auf der Erzeugung von HBr durch 4-Addition des Alkohols an das Pyridiniumion basiert.
- [19] Das Projekt „Sustainable Chemical Synthesis (SusChemSys)“ ist kofinanziert vom European Regional Development Fund (ERDF) und dem Bundesland Nordrhein-Westfalen unter dem Operationsprogramm „Regional Competitiveness and Employment“ 2007–2013.

Eingegangen am 6. April 2015  
Online veröffentlicht am 16. Juli 2015