

Glykosylierungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201606774
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201606774

Nucleophil-dirigierte Stereokontrolle über Glykosylierungsreaktionen durch geminal-difluorierte Nucleophile

Benjamin Schumann⁺, Sharavathi G. Parameswarappa⁺, Marilda P. Lisboa, Naresh Kottari, Fabio Guidetti, Claney L. Pereira* und Peter H. Seeberger*

Abstract: Die Glykosylierung ist der wichtigste Schritt bei der Synthese komplexer Oligosaccharide, oft allerdings mit geringer Kontrolle der Stereoselektivität verbunden. Die Einführung cis-glykosidischer Bindungen ist besonders aufwändig und kann bislang fast nur durch Wahl von Glykosylierungsreagens oder Reaktionsbedingungen kontrolliert werden. Hier wird gezeigt, dass die Wahl des Nucleophils eine bedeutende Rolle bei der Stereokontrolle von Glykosylierungen spielt. Durch Einführung zweier Fluorosubstituenten wird die O-Nucleophilie eines aliphatischen Aminoalkohols herabgesetzt, was zu einer Umkehr der Stereoselektivität von Glykosylierungen zugunsten der gewünschten cis-Glykoside in einer Reihe von Substraten führt. Dieses Prinzip wurde beim Entwurf eines cis-selektiven Linkers für die automatisierte Glykansynthese angewendet. Fluorierung eines Aminoalkohol-Linkers beeinträchtigt nicht die Immobilisierung und Erkennung von Glykanen durch Lektine in Glykan-Mikroarray-Experimenten. Fluorierte Linker eignen sich zur Herstellung α-terminierender Glykanstrukturen für den Aufbau von Glykokonjugaten.

Glykane sind wichtige Bestandteile kommerziell erhältlicher Arzneimittel, Impfstoffe und Immunstimulanzien.^[1] Für die Herstellung dieser Therapeutika ist der Zugang zu synthetischen, homogenen Glykanen von besonderer Bedeutung. Die stereoselektive Einführung von 1,2-cis-glykosidischen Bindungen („α“ in weit verbreiteten *gluco-* oder *galacto*-konfigurierten Monosacchariden) ist seit jeher eine große Herausforderung bei der Glykansynthese, auch weil keine direkten Nachbargruppeneffekte durch Substituenten an 2-Position genutzt werden können.^[2] Es gibt eine Vielzahl von Methoden, um die α-Stereoselektivität von Glykosylierungen zu verbessern, z.B. durch Änderung von Schutzgruppen, Lösungsmitteln, Additiven und anomeren Abgangsgruppen.

[*] Dr. B. Schumann,^[+] Dr. S. G. Parameswarappa,^[+] Dr. M. P. Lisboa, Dr. N. Kottari, F. Guidetti, Dr. C. L. Pereira, Prof. Dr. P. H. Seeberger Abteilung Biomolekulare Systeme Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung 14424 Potsdam (Deutschland)
 E-Mail: claney.pereira@vaxilon.com
 peter.seeberger@mpikg.mpg.de

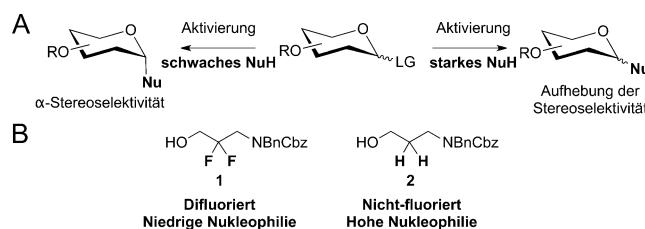
Dr. B. Schumann,^[+] Prof. Dr. P. H. Seeberger Institut für Chemie und Biochemie Freie Universität Berlin Arnimallee 22, 14195 Berlin (Deutschland)

[+] Gleichwertiger Beitrag.

Hintergrundinformationen (experimentelle Details und Charakterisierungen) und die Identifikationsnummer (ORCID) der Autoren sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606774> zu finden.

pen.^[2] Diese Methoden sind jedoch oftmals unzureichend, wenn ein hochreaktiver, primärer Alkohol als Nucleophil verwendet wird, um eine α-glykosidische Bindung am reduzierenden Ende einer wachsenden Oligosaccharidkette aufzubauen.^[3] Solche Alkohole sind Bestandteil von Amin-basierten Linkern, mit denen synthetische Glykane versehen werden, um kovalent mit Reportermolekülen und Trägerproteinen verknüpft werden zu können.^[4]

Eine bislang wenig beachtete Größe bei der Stereoselektivität von Glykosylierungen ist der Einfluss des Nucleophils. Woerpel et al. fanden heraus, dass durch Fluorierung an 2-Position und somit Herabsetzung der Nucleophilie von Alkoholen die α-Selektivität einer Modellglykosylierung sehr stark anstieg.^[5] Diese rein mechanistischen Untersuchungen waren jedoch nicht auf präparative Anwendbarkeit ausgelegt. Falls sich Nucleophil-dirigierte Stereoselektivität als allgemein anwendbares Prinzip herausstellen sollte (Schema 1 A), würde dies eine erhebliche Vereinfachung bei der selektiven Einführung von α-glykosidischen Bindungen in Glykokonjugaten bedeuten. Unseren Überlegungen zufolge sollte sich durch Einführen von zwei geminalen Fluorosubstituenten die Nucleophilie des aliphatischen Alkohols **2**^[6] so stark verringern lassen, dass der resultierende Alkohol **1** eine erhöhte α-Stereoselektivität aufweist (Schema 1 B). Die Fluorosubstituenten sollten dabei keine Auswirkungen auf die Erkennung der Glykane in biologischen Systemen, z.B. durch Lektine, haben.



Schema 1. A) Konzept der Nucleophil-dirigierten Stereokontrolle. LG = Abgangsgruppe, Nu = Nucleophil. B) Aminoalkohole, die entworfen wurden, um das Konzept zu illustrieren. Bn = Benzyl, Cbz = Benzyl-oxykarbonyl.

Um das Konzept der Nucleophil-dirigierten Stereokontrolle zu testen, wurde der aliphatische Aminoalkohol **1** in vier Stufen aus kommerziell erhältlichem 2,2-Difluordimethylmalonat hergestellt (Hintergrundinformationen) und in Glykosylierungen mit Alkohol **2** verglichen.

Die Stereoselektivität von Glykosylierungen bei unterschiedlichen Temperaturen wurde komplett umgekehrt, wenn

Tabelle 1: Nucleophile **1** und **2** induzieren entgegengesetzte Stereoselektivitäten bei Glykosylierungen.

Nr. ^[a,b]	T	Lösungsmittel ^[b]	Sel. [α/β] (Ausb. [%]) ^[c,d] R = F (4α/β) R = H (5α/β)
1	-78°C	CH ₂ Cl ₂	k.R. 1:26 (67)
2	-40°C	CH ₂ Cl ₂	5.5:1 (83) 1:26 (73)
3	-20°C	CH ₂ Cl ₂	8:1 (83) 1:5.4 (67)
4	0°C	CH ₂ Cl ₂	9:1 (66) 1:2.6 (76)
5	RT	CH ₂ Cl ₂	6:1 (62) 1:1.9 (74)
6	-40°C	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O ^[e]	15.7:1 (86) 1:5.9 (83)
7	RT	Toluol/1,4-Dioxan ^[f]	28:1 (75) 3:1 (67)
8	-40°C	MeCN	1:3.5 (81) 1:31 (74)

[a] 1.0 Äquiv. Nucleophil **1** oder **2**, 1.5 Äquiv. Thioglycosid **3**, 1.5 Äquiv. NIS, 0.2 Äquiv. TfOH. [b] 3-Å-AW-Molekularsiebe. [c] Selektivitäten durch HPLC bestimmt. [d] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [e] 4:1 (v/v) Et₂O/CH₂Cl₂-Verhältnis. [f] 1:3 (v/v) Toluol/1,4-Dioxan-Verhältnis. k.R. = keine Reaktion, NIS = *N*-Iodsuccinimid, TfOH = Trifluormethansulfonsäure.

statt des nicht-fluorierten der fluorierte Alkohol mit dem Glykosylierungsagens **3**^[7] verwendet wurde (Tabelle 1, Nr. 1–5). Glykosylierungen mit Aminoalkohol **2** ergaben temperaturabhängig bevorzugt das β-Glykosid, mit der höchsten Selektivität (1:26 α/β) bei Temperaturen unter -40°C und Aufhebung der Stereoselektivität bei höheren Temperaturen. Alkohol **1** mit geringerer Nucleophilie reagierte nicht bei -78°C, aber bei Temperaturen von -40°C und höher mit gleichmäßig starker Präferenz des α-Glykosids. Modulation der Nucleophilie resultierte somit in einer kompletten Umkehr der Stereoselektivität.

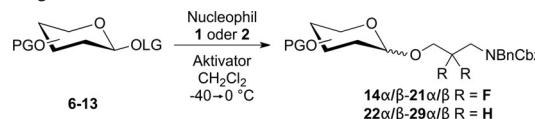
Die Auswirkungen verschiedener Lösungsmittel auf Nucleophil-dirigierte Stereoselektivität wurden als nächstes untersucht (Tabelle 1, Nr. 6–8). Gegenüber dem nicht-partizipierenden Lösungsmittel Dichlormethan erhöhten Ether-Lösungsmittel die α-Selektivität von Glykosylierungen mit Alkohol **1** wie auch **2** deutlich durch Nutzung des reversen anomeren Effektes.^[8] Die Stereoselektivitäten waren noch immer entgegengesetzt, wenn eine Mischung aus Diethylether und Dichlormethan verwendet wurde, sodass mit Alkohol **1** das α-Glykosid (15.7:1 α/β) und mit Alkohol **2** das β-Glykosid (1:5.9 α/β) das Hauptprodukt war. Eine Mischung aus Toluol und 1,4-Dioxan^[9] ergab α-selektive Glykosylierungen mit beiden Nucleophilen, wobei Nucleophil **1** zu einem deutlich höheren Anteil des α-Produktes führte (28:1 α/β) als Nucleophil **2** (3:1 α/β).

Acetonitril als Lösungsmittel führte zu β-selektiven Glykosylierungen mit beiden Alkoholen.^[10] Die β-Selektivität bei dem nucleophileren Alkohol **2** war dabei noch stärker ausgeprägt (1:31 α/β) als in Dichlormethan (1:26 α/β; siehe auch Tabelle 1, Nr. 2). Lösungsmittelleffekte lassen sich also mit dem stereodirigierenden Effekt der O-Nucleophilie kombinieren, um α/β-Selektivitäten von 28:1 bis 1:31 zu erhalten.

Nucleophil-dirigierte Stereokontrolle war kompatibel mit einer Reihe unterschiedlicher Thioglykosid-Aktivatoren und Abgangsgruppen, um α-selektive Glykosylierungen mit Al-

kohol **1** und β-selektive Glykosylierungen mit Alkohol **2** zu erreichen (Hintergrundinformationen).

Eine Vielzahl natürlich vorkommender Glykane enthält α-glykosidische Bindungen.^[2,11] Substrukturen dieser Glykane, die sich zur Kupplung bei der Herstellung von Mikroarrays oder Impfstoffen eignen sollen, müssen mit einer α-glykosidischen Bindung am reduzierenden Ende versehen werden. Um herauszufinden, ob sich diese Bindungen mittels Nucleophil-dirigierter Stereokontrolle einführen lassen, wurde die Anwendbarkeit der Methode auf diverse Monosaccharidsubstrate untersucht (Tabelle 2). Thiogalactosid **6**

Tabelle 2: Nucleophile **1** und **2** induzieren entgegengesetzte Stereoselektivitäten bei Glykosylierungen mit unterschiedlichen Glykosylierungsreagentien.

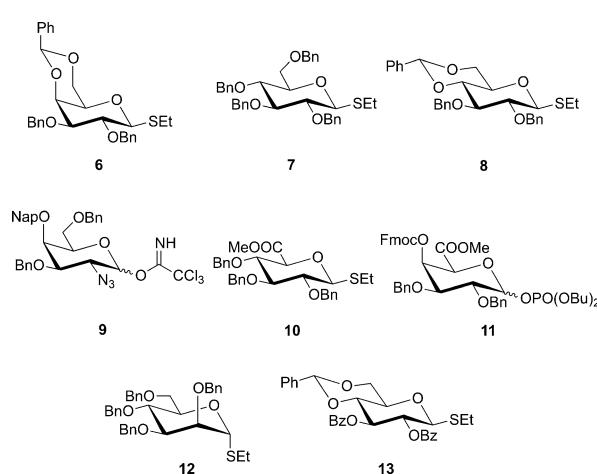
Nr. ^[a,b]	Substrat, Aktivator	Sel. [α/β] (Ausb. [%]) ^[c,d] R = F R = H
1	6 , NIS/TfOH	14 , 13.8:1 (70) 22 , 1:10 (80)
2	7 , NIS/TfOH	15 , 19:1 (76) 23 , überw. β ^[e] (71)
3	8 , NIS/TfOH	16 , 1:0 (90) 24 , 1:1 (57)
4	9 , TMSOTF	17 , 6.5:1 (54) 25 , 1:34 (80)
5	10 , NIS/TfOH	18 , 28.6:1 (74) 26 , 1:1.1 ^[f] (78)
6	11 , ^[g,h] TMSOTF	19 , 2.6:1 (60) 27 , 1:27 (58)
7	12 , NIS/TfOH	20 , 1:1.2 (70) 28 , 1:1.3 (74)
8	13 , NIS/TfOH	21 , 0:1 (74) 29 , 0:1 (70)

[a] 1.0 Äquiv. Nucleophil **1** oder **2**, 1.5 Äquiv. Glykosylierungsreagens.

[b] 3-Å-AW-Molekularsiebe. [c] Selektivitäten durch HPLC bestimmt.

[d] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [e] α/β-Verhältnis nicht durch ¹H-NMR oder HPLC quantifizierbar. [f] Selektivität durch ¹H-NMR bestimmt. [g] -40°C bis RT [h] 1.3 Äquiv. Glykosylierungsreagens.

PG = Schutzgruppe, TMS = Trimethylsilyl.

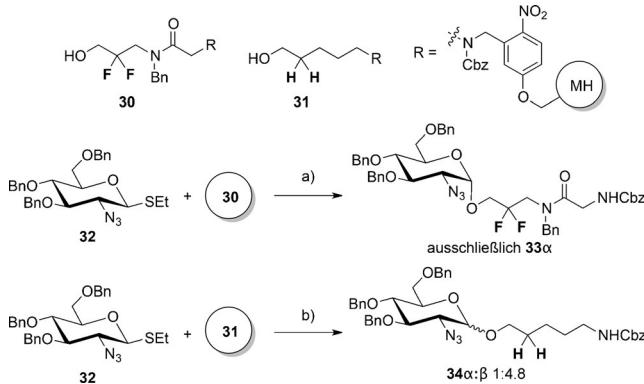


(Bn = Benzyl),^[12] das ein 4,6-O-Benzylidenacetals enthält, zeigte eine ähnliche Umkehr der Stereoselektivität wie **3** (13.8:1 α/β mit **1** gegenüber 1:10 α/β mit **2**). Glucobasierte Glykosylierungsreagentien **7**^[9] und **8**^[13] reagierten mit bemerkenswerter Stereoselektivität, wobei das α-Glykosid von **8** als einziges Produkt isoliert wurde. Der D-Galactosamin-

Baustein **9** (Nap = 2-Naphthylmethyl), eine potenzielle Vorstufe Pathogen-assozierter Zelloberflächenglykane,^[14] folgte demselben Trend (6.5:1 mit **1** gegenüber 1:34 α/β mit **2**). Uronsäuren sind wichtige Bausteine von Polysacchariden aus Säugetieren, Bakterien und Pflanzen. D-Glucuronsäure **10**^[15] und D-Galacturonsäure **11**^[3b] (Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl) reagierten mit **1** unter α -Stereoselektivität (28.6:1 und 2.6:1 α/β), während Nucleophil **2** β -selektive Glykosylierungen induzierte (1:1.1 und 1:27 α/β). Überraschenderweise verliefen Glykosylierungen mit D-Mannose-Thioglykosid **12**^[16] ohne nennenswerte Stereoselektivität mit beiden Nucleophilen.

Eine partizipierende funktionelle Gruppe an 2-Position übertrifft durch Nachbargruppenbeteiligung den Effekt der Nucleophil-dirigierten Stereoselektivität. So wurde bei Glykosylierungen mit Thioglucosid **13**^[17] (Bz = Benzoyl) und sowohl Nucleophil **1** als auch **2** kein α -Produkt erhalten. Zusammengefasst kann Alkohol **1** mit guter bis exzellenter α -Stereoselektivität in eine Reihe unterschiedlicher Monosaccharidbausteine eingeführt werden, solange keine partizipierende Gruppe an der 2-Position vorhanden ist. D-Mannose stellt dabei eine wichtige Ausnahme dar.

Mittels automatisierter Festphasenglykansynthese („automated glycan assembly“, AGA) konnte bereits eine Reihe konjugierbarer Oligosaccharide von biologischer Relevanz hergestellt werden.^[18] Festphasensynthese erleichtert generell den Zugang zu komplexen Glykanen, da keine Aufreinigungsschritte von Zwischenprodukten notwendig sind. Daher ist eine möglichst komplettete Stereokontrolle bei jeder Glykosylierung besonders wichtig. Der erste Glykosylierungsschritt zum Harz beinhaltet einen primären Alkohol als Nucleophil, sodass Stereoselektivitäten oftmals schwer zu kontrollieren sind.^[19] Nucleophil-dirigierte Stereoselektivität ist eine vielversprechende Möglichkeit zur Lösung dieses Problems. Harz **30**, das einen photospaltbaren,^[20] difluorierten Linker enthält, wurde mit dem konventionellen Harz **31**^[20] mit einem nicht-fluorierten Linker ähnlicher Länge verglichen. Thioglykosid **32** wurde einer Suspension von Harz **30** oder **31** zugeführt und in situ aktiviert (Schema 2). Stereoselektivitäten wurden nach Photoabspaltung von der



Schema 2. Nucleophil-dirigierte Stereoselektivität bei AGA. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) 1. Harz **30**, NIS, TfOH, 2:1 CH₂Cl₂/1,4-Dioxan; 2. Photoabspaltung, 38%, >19:1 α/β (zwei Stufen); b) 1. Harz **31**, NIS, TfOH, 2:1 CH₂Cl₂/1,4-Dioxan; 2. Photoabspaltung, 46%, 1:4.8 α/β (zwei Stufen). MH = Merrifield-Harz.

Festphase bestimmt. Die Nucleophilie hatte einen erheblichen Einfluss auf die Stereoselektivität: Die Verwendung von Harz **30** als Nucleophil führte zu kompletter α -Selektivität, während mit Harz **31** eine 1:4.8 α/β -Produktmischung erhalten wurde. Zusammengefasst lässt sich das Prinzip der Nucleophil-dirigierten Stereoselektivität sowohl an fester als auch in flüssiger Phase anwenden, um die α -Selektivität sehr unterschiedlicher Glykosylierungen zu erhöhen.

Amin-basierte Linker dienen dazu, Glykane chemoselektiv an Elektrophile, wie Aktivester, zu kuppeln. Die Einführung zweier Fluorosubstituenten an der 2-Position kann prinzipiell die Reaktivität einer Aminogruppe und damit die Kupplungseffizienz herabsetzen. Um diesen Sachverhalt zu überprüfen, wurden die Mannoside **35** und **36**, entweder mit dem nicht-fluorierten (**35**) oder mit dem difluorierten Linker (**36**) versehen (Abbildung 1 A und Hintergrundinformation-

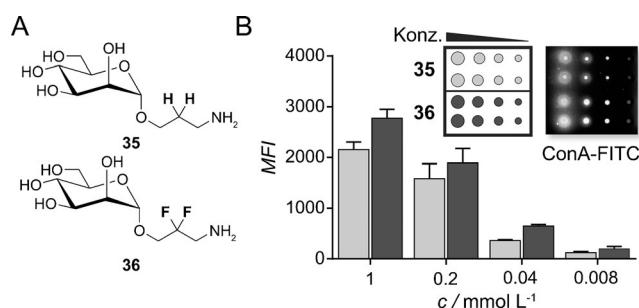


Abbildung 1. Glykan-Mikroarray-Analyse von Glykanen mit difluorierten und nicht-fluorierten Linkern. A) D-Mannose-Derivate, die zur Immobilisierung genutzt wurden. B) Glykan-Mikroarray-Analyse. **35** und **36** wurden unter verschiedenen Bedingungen auf Aktivester-funktionalisierten Glasträgern immobilisiert und mit Fluorophor-konjugiertem Concanavalin A inkubiert. Einschub: repräsentatives Glykan-Mikroarray-Ergebnis. Graph: Mittelwert der Fluoreszenzintensitäten von vier Spots als Replikate. Fehlerbalken geben Mittelwert \pm Standardabweichung an. MFI = mittlere Fluoreszenzintensität.

nen), hergestellt und auf Aktivester-funktionalisierten Glasträgern immobilisiert.^[21] Nach Inkubation mit dem Fluorophor-konjugierten, D-Mannose-bindenden Lektin Concanavalin A wurde für die Glykane **35** und **36** eine ähnliche Fluoreszenzintensität beobachtet (Abbildung 1 B). Die Verwendung unterschiedlicher Immobilisierungsbedingungen (Glykankonzentration, pH) ergab schließlich, dass Difluorierung die Immobilisierung sogar etwas verbessert, was wahrscheinlich auf den verringerten pK_a-Wert der Aminogruppe und somit einen höheren Anteil des nicht-protonierten Amins gegenüber dem nicht-fluorierten Glykan bei physiologischem pH-Wert zurückzuführen ist (Abbildung 1 B und Hintergrundinformationen).

Wir zeigen hier, dass bei Glykosylierungsreaktionen mit einer Reihe von Substraten und Reaktionsbedingungen durch Anpassung des Nucleophils α -Stereoselektivität induziert werden kann. Durch Kombination von Nucleophil und Lösungsmittel kann die Stereoselektivität dabei vollständig in die gewünschte Richtung dirigiert werden. Trotz der Kompatibilität der Methode mit einer Vielzahl von Substraten wurden Glykosylierungen mit einem D-Mannose-Thioglyko-

sid nicht von der Reaktivität des Nucleophils beeinflusst. Die Anwendbarkeit des difluorierten Linkers **1** wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt, da in Mannose grundsätzlich die Möglichkeit des Nachbargruppeneffektes zur Induktion von α -Stereoselektivität besteht.^[14a,22] Difluorierung beeinträchtigt die Reaktivität eines entschützten Glykans gegenüber Aktivestern nicht, was eine wichtige Voraussetzung für die Verwendung von Linker **1** bei der Synthese biologisch aktiver Glykane ist.

Um den Mechanismus der Nucleophil-dirigierten Stereoselektivität zu erklären, wurde von Woerpel und Beaver ein Modell entworfen, das auf der Stabilität des Oxocarbeniumions als Zwischenprodukt der Glykosylierung basiert. Demnach würde ein hoch nucleophile Alkohol eine Aufhebung von Stereoselektivität bewirken.^[5a] Mit diesem Modell lässt sich nicht erklären, warum der nicht-fluorierte Alkohol **2** β -Selektivitäten bei den meisten von uns durchgeführten Glykosylierungen verursacht. Das Konzept eines „kinetischen anomeren Effektes“ wurde entworfen und danach kontrovers diskutiert.^[23] D-Mannose, ein Monosaccharid mit einem ausgeprägten anomeren und einem Δ -2-Effekt, die zusammen zu einer Stabilisierung des α -Anomers führen sollten,^[24] wurde nicht von der Nucleophilie des Reaktionspartners beeinflusst. Ein anomerer Effekt kann daher als Ursache für Nucleophil-dirigierte Stereokontrolle ausgeschlossen werden.^[25]

Erste Dichtefunktionaltheorie(DFT)-basierte Modellierungen (B3LYP6-31G(d,p)-Niveau) ergaben, dass die Konformationen der Nucleophile **1** und **2** im Grundzustand ähnlich sind, was sterische Effekte bei Glykosylierungen ausschließt (Hintergrundinformationen). Im Unterschied dazu ist durch Difluorierung die Alkohol-Acidität stark erhöht und die Ladungsdichte stark reduziert. Die Berechnung der Grundzustandsenergien von difluorierten und nicht-fluorierten Glykosiden ergab eine ähnlich große Stabilisierung beider α -konfigurierter Reaktionsprodukte. Auch wenn ein thermodynamischer Einfluss bei höheren Reaktionstemperaturen nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, weisen die verfügbaren Daten somit auf kinetische anstatt thermodynamische Kontrolle Nucleophil-dirigierter Stereoselektivität hin. Glykosylierungen mit unterschiedlich stark fluorierten Alkoholen als Nucleophile ergaben ein Kontinuum von Stereoselektivitäten, die mit der Nucleophilie korrelierten (Hintergrundinformationen). Weiterführende Computer-gestützte Rechnungen werden Aufschluss über den Einfluss von Nucleophilie auf die konkurrierenden kinetischen Reaktionswege von Glykosylierungen sowie den Grund für die fehlende Empfindlichkeit von D-Mannose für Nucleophil-dirigierte Stereoselektivität geben. Diese Studien sowie die Anwendung von Linker **1** bei der Synthese von Oligosacchariden sind in Bearbeitung.

Danksagung

Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Körber-Stiftung für großzügige finanzielle Unterstützung. Diese Arbeit wurde durch ein Kekulé-Doktorandenstipendium des Fonds

der chemischen Industrie (an B.S.) und einen Advanced Grant Nr. 227875 AUTOHEPARIN des Europäischen Forschungsrates (an P.H.S.) unterstützt. Wir danken Eva Settels und Olaf Niemeyer für ausgezeichnete technische Unterstützung sowie Hilfe bei HPLC- und NMR-Messungen. Wir danken Dr. Fabian Pfrengle und Matthew Plutschak für hilfreiche Diskussionen.

Stichwörter: Diastereoselektivität · Fluor · Glykosylierungen · Mikroarrays · Nucleophilie

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14431–14434
Angew. Chem. **2016**, *128*, 14644–14648

- [1] R. D. Astronomo, D. R. Burton, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 308–324.
- [2] S. S. Nigudkar, A. V. Demchenko, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2687–2704.
- [3] a) C. E. Martin, M. W. Weishaupt, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10260–10262; b) B. Schumann, R. Pragani, C. Anish, C. L. Pereira, P. H. Seeberger, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1992–2002; c) T. J. Boltje, W. Zhong, J. Park, M. A. Wolfert, W. X. Chen, G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14255–14262; d) M. J. Thijssen, M. N. van Rijswijk, J. P. Kamerling, J. F. Vliegenthart, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 93–109; e) Y. Jiao, Z. Ma, D. Hodgins, B. Pequegnat, L. Bertolo, L. Arroyo, M. A. Monteiro, *Carbohydr. Res.* **2013**, *378*, 15–25.
- [4] a) C. E. Martin, F. Broecker, S. Eller, M. A. Oberli, C. Anish, C. L. Pereira, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7159–7161; b) D. Safari, H. A. T. Dekker, J. A. F. Joosten, D. Michalik, A. C. de Souza, R. Adamo, M. Lahmann, A. Sundgren, S. Oscarson, J. P. Kamerling, H. Snippe, *Infect. Immun.* **2008**, *76*, 4615–4623.
- [5] a) M. G. Beaver, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107–1118; b) J. R. Krumper, W. A. Salamant, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8039–8050; c) K. Le Mai Hoang, X.-W. Liu, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5051.
- [6] G. Tiruchinapally, Z. Yin, M. El-Dakdouki, Z. Wang, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10106–10112.
- [7] J. O. Kihlberg, D. A. Leigh, D. R. Bundle, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2860–2863.
- [8] a) A. Ishiwata, Y. Munemura, Y. Ito, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 92–102; b) G. Wulff, G. Rohle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 157–170; *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 173–187; c) A. V. Demchenko, E. Rousson, G. J. Boons, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6523–6526.
- [9] A. V. Demchenko, T. Stauch, G. J. Boons, *Synlett* **1997**, 1997, 818–820.
- [10] a) A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett* **1990**, 694–696.
- [11] A. Adibekian, P. Stallforth, M. L. Hecht, D. B. Werz, P. Gagneux, P. H. Seeberger, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 337–344.
- [12] E. M. Scanlan, M. M. Mackeen, M. R. Wormald, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7238–7239.
- [13] A. M. P. van Steijn, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegenthart, *Carbohydr. Res.* **1992**, *225*, 229–245.
- [14] a) Y. H. Tsai, S. Gotze, N. Azzouz, H. S. Hahm, P. H. Seeberger, D. V. Silva, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9961–9964; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10136–10139; b) M. N. Amin, A. Ishiwata, Y. Ito, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8181–8198.
- [15] A. Kumar Misra, N. Roy, *Carbohydr. Res.* **1995**, *278*, 103–111.
- [16] S. G. Pistorio, J. P. Yasomane, A. V. Demchenko, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 716–719.
- [17] H. M. Osborn, V. A. Brome, L. M. Harwood, W. G. Suthers, *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 157–166.

- [18] P. H. Seeberger, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1450–1463.
- [19] a) B. Schumann, H. S. Hahm, S. G. Parameswarappa, K. Reppe, A. Wahlbrink, S. Govindan, P. Kaplonek, L. Pirofski, M. Wittenrath, C. Anish, C. L. Pereira, P. S. Seeberger, unveröffentlichte Ergebnisse; b) C.-H. Lai, H. S. Hahm, C.-F. Liang, P. H. Seeberger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 617–621.
- [20] S. Eller, M. Collot, J. Yin, H. S. Hahm, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5858–5861; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5970–5973.
- [21] J. L. de Paz, P. H. Seeberger, *Methods Mol. Biol.* **2012**, *808*, 1–12.
- [22] C. Anish, C. E. Martin, A. Wahlbrink, C. Bogdan, P. Ntais, M. Antoniou, P. H. Seeberger, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2412–2422.
- [23] a) M. L. Sinnott, in *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, Bd. 539, American Chemical Society, Washington, **1993**, S. 97–113; b) I. Cumpstey, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2503–2508.
- [24] a) J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, A. R. de Jong, J. Dinkelaar, G. Lodder, H. S. Overkleef, G. A. van der Marel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 38–47; b) M. Miljkovic, *Electrostatic and Stereoelectronic Effects in Carbohydrate Chemistry*, Springer, Berlin, **2014**.
- [25] a) M. Hederos, P. Konradsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7196–7207; b) S. Sarbajna, N. Roy, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 401–407.

Eingegangen am 12. Juli 2016,
veränderte Fassung am 31. August 2016
Online veröffentlicht am 13. Oktober 2016