Universiteit
Leiden
The Netherlands

Glycosyl cations in glycosylation reactions

Hansen, T.

Citation
Hansen, T. (2020, November 25). *Glycosyl cations in glycosylation reactions*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/138249

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/138249

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

| Book chapters

2. Hansen. T.; van der Vorm, S.; Tugny C.; Remmerswaal, W. A.; van Hengst, J. M. A.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Stereoelectronic effects in glycosylation reactions. *Comprehensive Glycoscience 2nd ed.* **2020**, *Accepted.*

1. Hagen, B.; van der Vorm, S.; Hansen. T.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Stereoselective Glycosylations – Additions to Oxocarbenium Ions. *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts* **2017**, Wiley & Sons, 1–28.

| Peer-reviewed journal publications

22. Vermeeren, P.‡; Hansen, T.‡; Grasser, M.; Silva, D. R.; Hamlin, T.; Bickelhaupt, F. M.; A. S_N2 versus E2 Competition for F^- and PH_2^- Revisited, *J. Org. Chem.* **2020**, *Accepted.*

21. Vermeeren, P.‡; Hansen, T.‡; Jansen, P.; Swart, M.; Hamlin, T.; Bickelhaupt, F. M.; A Unified Framework for Understanding Nucleophilicity and Protophilicity in the S_N2/E2 Competition, *Chem. Eur. J.* **2020**, *Accepted*; (*Featured on the Cover*).

20. Hansen, T.‡; Ofman, T. P.‡; Vlaming, J. G. C.‡; Gagarinov, I. A.; van Beek, J.; Goté, T. A.; Tichem, J. A.; Ruijgrok, G., Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; Codée, J. C. D. Reactivity-Stereoselectivity Mapping for the Assembly of *Mycobacterium Marinum* Lipooligosaccharides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *Accepted.*

19. Hansen, T.‡; Vermeeren, P.‡; Haim, A.; van Dorp, M. J. H.; Codée, J. D. C.; Bickelhaupt, F. M.; Hamlin, T. A. Regioselectivity of Epoxide Ring-Openings via S_N2 Reactions Under Basic and Acidic Conditions, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (25), 3822–3828.

18. Hansen, T.‡; Elferink, H.‡; van Hengst, J. M. A.; Houthuijs, K.; Remmerswaal, W. A.; Kromm, A.; Berden, G.; van der Vorm, S.; Rijs, A.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; Rutjes, F. P. J. T.; van der Marel, G. A.; Martens J.; Oomens, J.; Codeé, J. D. C.; Boltje, T. J. Characterization of Glycosyl Dioxolenium Ions and Their Role in Glycosylation Reactions. *Nat. Commun.* **2020**, 11 (1), 2664.

17. de Geus, M. A. R.‡; Maurits, E.‡; Sarris, A. J.‡; Hansen, T.; Kloet, M. S.; Kamphorst, K.; ten Hoeve, W.; Robillard, M. S.; Pannwitz, A.; Bonnet, S. A.; Codée, J. D. C.; Filippov, D. V.; Overkleeft, H. S.; van Kasteren, S. I., Fluorogenic Bifunctional *Trans*-cyclooctenes as Efficient Tools for Investigating Click-to-Release Kinetics. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26 (1), 9900–9904.

16. Liu, H., Hansen, T.; Zhou, S.; Wen, G., Liu, X.; Zhang, Q.-J.; Codée, J. D. C.; Schmidt, R. R.; Sun, J.-S., A Dual-Participation Protecting Group Solves the Anomeric Stereocontrol Problems in Glycosylation Reactions. *Org. Lett.* **2019**, 21 (21), 8713–8717.

15. Chen, J.; Hansen, T.; Zhang, Q.-J.; Liu, D.-Y.; Sun, Y.; Yan, H.; Codée, J. D. C.; Schmidt, R. R.; Sun, J.-S. 1-Picolinyl-5-Azido Thiosialosides: Versatile Donors for the Stereoselective Construction of Sialyl Linkages. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (47), 17000–17008.

14. van der Ham, A.[‡]; Hansen, T.[‡]; Lodder, G.; Codée, J. D. C.; Hamlin, T. A.; Filippov, D. V. Computational and NMR Studies on the Complexation of Lithium Ion to 8-Crown-4. *ChemPhysChem* **2019**, 20 (16), 2103–2109.

13. Zhang, Q.-J.; Gimeno, A.; Santana, D.; Wang, Z.; Valdés-Balbin, Y.; Rodríguez-Noda, L. M.; Hansen, T.; Kong, L.; Shen, M.; Overkleeft, H. S.; Vérez-Bencomo, V.; van der Marel, G. A.; Jiménez-Barbero, J.; Chiodo, F.; Codée, J. D. C. Synthetic, Zwitterionic Sp1 Oligosaccharides Adopt a Helical Structure Crucial for Antibody Interaction. *ACS Cent. Sci.* **2019**, 5 (8), 1407–1416.

12. van der Vorm, S.; Hansen, T.; van Rijssel, E. R.; Dekkers, R.; Madern, J. M.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Furanosyl Oxocarbenium Ion Conformational Energy Landscape Maps as a Tool to Study the Glycosylation Stereoselectivity of 2-Azidofuranoses, 2-Fluorofuranoses and Methyl Furanosyl Uronates. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25 (29), 7149–7157; (*Featured on the Cover*).

11. Hansen, T.; Lebedel, L.; Remmerswaal, W. A.; van der Vorm, S.; Wander, D. P. A.; Somers, M.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; Désiré, J.; Mingot, A.; Bleriot, Y.; van der Marel, G. A.; Thibaudeau, S.; Codeé, J. D. C. Defining the S_N1 Side of Glycosylation Reactions: Stereoselectivity of Glycopyranosyl Cations. *ACS Cent. Sci.* **2019**, 5 (5), 781–788; (*Featured on the Cover*).

10. Madern, J. M.; Hansen, T.; van Rijssel, E. R.; Kistemaker, H. A. V.; van der Vorm, S.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Filippov, D. V.; Codée, J. D. C. Synthesis, Reactivity, and Stereoselectivity of 4-Thiofuranosides. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (3), 1218–1227.

9. van der Vorm, S.; Hansen, T.; van Hengst, J. M. A.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Acceptor Reactivity in Glycosylation Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48 (17), 4688–4706.

8. Artola, M.; Kuo, C.-L.; McMahon, S. A.; Oehler, V.; Hansen, T.; van der Lienden, M.; He, X.; van den Elst, H.; Florea, B. I.; Kermode, A. R.; van der Marel, G. A.; Gloster, T. M.; Codée, J. D. C.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. G. New Irreversible α-L-Iduronidase Inhibitors and Activity-Based Probes. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24 (71), 19081–19088.

7. Sarris, A. J. C.; Hansen, T.; de Geus, M. A. R.; Maurits, E.; Doelman, W.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; Filippov, D. V.; van Kasteren, S. I. Fast and pH-Independent Elimination of *Trans*-Cyclooctene by Using Aminoethyl-Functionalized Tetrazines. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24 (68), 18075–18081.

6. Schröder, S. P.; Kallemeijn, W. W.; Debets, M. F.; Hansen, T.; Sobala, L. F.; Hakki, Z.; Williams, S. J.; Beenakker, T. J. M.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Davies, G. J.; Overkleeft, H. S. Spiro-Epoxyglycosides as Activity-Based Probes for Glycoside Hydrolase Family 99 Endomannosidase/Endomannanase. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24 (39), 9983–9992.

5. Schröder, S. P.; Wu, L.; Artola, M.; Hansen, T.; Offen, W. A.; Ferraz, M. J.; Li, K.-Y.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Davies, G. J.; Overkleeft, H. S. Gluco-1*H*-Imidazole: A New Class of Azole-Type β-Glucosidase Inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (15), 5045–5048.

4. Rooden, E. J. van; Kreekel, R.; Hansen, T.; A. Janssen, A. P.; Esbroeck, A. C. M. van; den Dulk, H.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Codée, J. D. C.; van der Stelt, M. Two-Step Activity-Based Protein Profiling of Diacylglycerol Lipase. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (29), 5250–5253.

3. Beenakker, T. J. M.; Wander, D. P. A.; Offen, W. A.; Artola, M.; Raich, L.; Ferraz, M. J.; Li, K.-Y.; Houben, J. H. P. M.; van Rijssel, E. R.; Hansen, T.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Aerts, J. M. F. G.; Rovira, C.; Davies, G. J.; Overkleeft, H. S. Carba-Cyclophellitols Are Neutral Retaining-Glucosidase Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (19), 6534–6537.

2. van der Vorm, S.; Hansen, T.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. The Influence of Acceptor Nucleophilicity on the Glycosylation Reaction Mechanism. *Chem. Sci.* **2017**, 8 (3), 1867–1875.

1. Mukhopadhyay, P.; Baggelaar, M.; Erdelyi, K.; Cao, Z.; Cinar, R.; Fezza, F.; Ignatowska-Janlowska, B.; Wilkerson, J.; Gils, N. van; Hansen, T.; Ruben, M.; Soethoudt, M.; Heitman, L.; Kunos, G.; Maccarrone, M.; Lichtman, A.; Pacher, P.; van der Stelt, M. The Novel, Orally Available and Peripherally Restricted Selective Cannabinoid CB_2 Receptor Agonist LEI-101 Prevents Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Br. J. Pharmacol.* **2016**, 173 (3), 446–458.

ACS Cent. Sci. **2019**, 5 (5)

Chem. Eur. J. **2019**, 25 (29)

Thomas Hansen was born in Leiden, The Netherlands, on July 30th, 1992. From 2004 until 2009, he attended the Da Vinci College in Leiden, at which secondary education diplomas, with majors in science, were obtained in 2009 (HAVO). In 2009, he started his bachelor in chemistry at the University of Applied Sciences Leiden. As part of the bachelor program, a research internship in the field of inorganic chemistry was followed, concerning the kinetics of microstructure formation between iron-oxides and dolomite, under the guidance of prof. dr. S. R. van der Laan. Another research internship in the field of organic chemistry was followed, concerning the synthesis of CB_2-selective cannabinoid receptor ligands, under the guidance of prof. dr. M. van der Stelt. In 2013, he obtained his B.A.Sc. degree from the University of Applied Sciences Leiden. Subsequently, the research M.Sc. program in chemistry was started with a specialization in chemical biology. During the program, a research internship at the bio-organic synthesis group, headed by prof. dr. H. S. Overkleeft and prof. dr. G. A. van der Marel, of the Leiden University, was pursued. The research was directed at unraveling mechanistic features of the glycosylation reaction, crucial for the assembly of synthetic oligosaccharides for biological research. His research was awarded the "AkzoNobel Graduation Award for Chemistry and Process Technology 2016" for the master thesis entitled "The relationship between the acceptor properties and stereoselectivity in glycosylations: a continuum of mechanisms" under supervision of prof. dr. J. D. C. Codée and prof. dr. G. A. van der Marel. In 2015, he obtained his M.Sc. degree (*summa cum laude*).

In November of 2015, the research described in this Ph.D. thesis was started under the supervision of prof. dr. J. D. C. Codée and prof. dr. G. A. van der Marel, in the bio-organic synthesis group. Parts of the research described in this thesis was performed at the superacid group under the supervision of prof. dr. S. Thibaudeau and prof. dr. Y. Blériot in Poitiers (France) with a Van Gogh travel grant (October 2017). During the final two years of his doctoral studies, he also joined the theoretical chemistry group under the supervision of prof. dr. F. M. Bickelhaupt and dr. T. A. Hamlin. Parts of the research described herein were presented as oral presentations at 29th International Carbohydrate Symposium (Portugal, 2018), Carbohydrate and Fluorine Symposium, (France, 2018), EUROCARB XX, (The Netherlands, 2019), and CHAINS (The Netherlands, 2019). In May 2020, he started his postdoctoral research in the theoretical chemistry group of prof. dr. F. M. Bickelhaupt and dr. T. A. Hamlin.

De laatste regels van dit proefschrift zijn natuurlijk gewijd aan alle mensen die dit mogelijk maakten. Dit was zeker niet gelukt zonder de ondersteuning en inbreng van velen, en die wil ik bij deze zeer danken!

Ten eerste wil ik graag Jeroen en Gijs bedanken voor alle begeleiding door de jaren heen! De talloze koffiemomenten en motiverende discussies zijn onmisbaar geweest. Jullie hebben me zoveel geleerd, waarbij kritisch kijken naar wetenschap centraal stond. Jeroen jouw onbreekbare positieve houding heeft mij met gemak over de finishlijn gebracht. Ook de nodige schouderklopjes en labbezoekjes van Gijs waren zeker goud waard. Eveneens was de inbreng van Hermen met zijn scherpe en doelmatige commentaren zeer waardevol.

Ik begon het Ph.D. avontuur met wat mooie glycosyl kationen die we zouden gaan bestuderen. Dit mondde uit in een mooie *ACS Central Science* publicatie, waarbij hulp uit Frankrijk essentieel was. Merci beaucoup, Ludivine, Sébastien and Yves for all the hard work and hospitality! Idem de vele computeravonden met Dima waren een mooie toevoeging aan het verhaal. Ook Wouter Driever wil ik danken voor zijn bijdrage met wat pracht moleculen, die jammer genoeg minder stabiel bleken in HF/SbF_5 dan gehoopt.

Vervolgens zijn we in parallel gestart met het bouwen van het "beest" (LOS-IV), wat uiteindelijk beschreven staat in *Angewandte Chemie*. Deze verbinding bleek een inspanning van vele kanten te vereisen, en zo zijn er een behoorlijk aantal studenten, Jacqueline, Gijs, Tim, Tessa, Joey en Jessey, die ik zeer wil bedanken voor het aangaan van deze monstrueuze uitdaging. Vooral Tim en Joey hebben een enorme bak aan synthese kunnen verzetten! Tim jouw hoeveelheid proefjes in parallel zullen weinigen kunnen evenaren en jouw passie voor scheikunde maakte elke dag, een dag vol met mooie proefjes. Nu zitten we in hetzelfde schuitje en ben je ook lekker bezig aan je Ph.D., super! Joey, jouw mentale onbreekbaarheid heeft mede geleid tot het uiteindelijke synthetische fragment, grote hulde hiervoor! Bovendien kan jij als één van de beste op bijna kiloschaal werken in een lab dat daar eigenlijk niet voor bedoeld is, en deze hobby ga jij gelukkig de komende jaren ook voortzetten in je Ph.D.!

Nadat we de glycosyl kationen met model nucleofielen redelijk begrepen, gingen we aan de slag met *O*-nucleofielen, en dit bleek toch veel moeilijker dan gedacht. Veel dank aan Wouter Remmerswaal voor zijn bijdrage aan dit project. Zelfs met alle inspanning hebben we deze puzzel nog niet geheel opgelost, maar gelukkig kan jij nog 4 jaar lang doorklussen aan deze ongelofelijke hersenbreker! Wouter jouw enthousiasme en gezellige babbel brachten geen moment stilte op het lab. Echt geen moment.

Vervolgens zijn we gestart met een project dat al lange tijd op de plank lag, onderzoek naar lange-afstands participatie. Halverwege kwamen we erachter dat ook onze vrienden in Nijmegen met dit project aan de slag waren. Eerst geteisterd door misschien wel een kaping van het project vanuit deze richting, nu gelukkig mooie samenwerkingspartners! Dit mondde uit in een prachtige *Nature Communications* publicatie, waarbij ik in het speciaal Hidde en Thomas Boltje zeer wil bedanken! Natuurlijk wil ik ook Jacob en Wouter R. bedanken voor de ondersteuning vanuit Leiden in dit project.

Het laatste onderzoek van dit proefschrift omvat nog een verdere studie naar glycosyl kationen, maar met het grootste detail, waarbij de theoretische achterban in Amsterdam onmisbaar was! Heel veel dank aan Pascal, Hans, Stephanie, Eva, Celine, Trevor, Célia en Matthias voor alle hulp en de gezellige sfeer! Eveneens veel dank aan alle mensen binnen de bio-organic synthesis groep die alle rekenhulp met open armen ontvingen, waaronder, Stefan, Thomas Beenakker, Dennis, Eva, Sybrin, Martha, Alexi, Jerre, Qingju, Alex, Elmer, Mark en Dima! Also, Jian-Song, from outside Leiden, thank you for some very fruitful collaborations! As well, many thanks to Pascal and Trevor for some very cool chemistry, which will be published soon! Also, Royji thank you for all your hard work. I know this work is going to be another awesome story!

Natuurlijk zijn er veel meer mensen die ik wil bedanken buiten de projecten, en laat ik beginnen met Fons en Karthick die talloze prachtige NMR platen voor me hebben geschoten. Hans voor alle HRMS-analyses. Stefan dank voor alles wat je me hebt geleerd door de jaren. Je was de beste begeleider die ik me kan voorstellen voor mijn voorafgaande masterproject! Berend ik heb genoten van de heerlijke CHAINS-reisjes en de gezellige middagjes koffie. En natuurlijk de heerlijke werkatmosfeer in EE4.02 met Tim, Alex, Mark, Jerre, Dennis, Coralie en Jacob! De donderdagavond borrels in het kantoor ga ik zeker missen! Evenzeer mensen buiten het lab waren een essentiële steunpilaar om zo deze jaren door te komen en zorgden voor de nodige afleiding buiten het onderzoek. Dank aan Marinda, Steven, Wyanne, Daan, Maico, Sanne, Robert, Bas, Nikki, Matthieu en Iris voor het aanhoren van alle chemische verhalen en de nodige drankjes die dit proefschrift tot stand hebben gebracht.

Rest mij mijn familie te bedanken. Ten eerste mijn ouders en broer, ook al begrepen jullie niet altijd precies wat ik deed, waren jullie altijd benieuwd en enthousiast over wat er gaande was. Jullie aanmoedig heeft me geholpen om ook in de mindere periodes gewoon door te gaan! En tot slot, Eliane, zonder jou was me dit nooit gelukt! Bedankt voor al je steun en liefde. Ik kijk uit naar de toekomst die wij samen tegemoet gaan.

Thomas

0000-0002-6291-1569