



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Computational and experimental studies of reactive intermediates in glycosylation reactions

Remmerswaal, W.A.

Citation

Remmerswaal, W. A. (2024, September 12). *Computational and experimental studies of reactive intermediates in glycosylation reactions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4083515>

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/1887/4083515>

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

List of publications |

12. Remmerswaal, W. A.; de Jong, T.; van de Vrande, K. N. A.; Louwersheimer, R.; Verwaal, T.; Filippov, D.; Codée, J.; Hansen, T. Backside versus Frontside S_N2 Reactions of Alkyl Triflates and Alcohols. *Chem. – Eur. J.* **2024**, e202400590.

11. Remmerswaal, W. A.*; Hoogers, D.*; Hoopman, M.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. The Influence of Acceptor Acidity on Hydrogen Bond Mediated Aglycone Delivery (HAD) through the Picoloyl Protecting Group. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, e202301063.

10. Remmerswaal, W. A.; Elferink, H.; Houthuijs, K. J.; Hansen, T.; ter Braak, F.; Berden, G.; van der Vorm, S.; Martens, J.; Oomens, J.; van der Marel, G. A.; Boltje, T. J.; Codée, J. D. C. Anomeric Triflates versus Dioxanium Ions: Different Product-Forming Intermediates from 3-Acyl Benzylidene Mannosyl and Glucosyl Donors. *J. Org. Chem.* **2024**, 89 (3), 1618–1625.

9. Chun, Y.; Remmerswaal, W. A.; Codée, J. D. C.; Woerpel, K. A. Neighboring-Group Participation by C-2 Acyloxy Groups: Influence of the Nucleophile and Acyl Group on the Stereochemical Outcome of Acetal Substitution Reactions. *Chem. – Eur. J.* **2023**, 29, e202301894.

8. Remmerswaal, W. A.; Hansen, T.; Hamlin, T. A.; Codée, J. D. C. Origin of Stereoselectivity in S_E2' Reactions of Six-Membered Ring Oxocarbenium Ions. *Chem. – Eur. J.* **2023**, 29 (14), e202203490.

7. Hengst, J. M. A. van; Hellemons, R. J. C.; Remmerswaal, W. A.; Vrande, K. N. A. van de; Hansen, T.; Vorm, S. van der; Overkleef, H. S.; Marel, G. A. van der; Codée, J. D. C. Mapping the Effect of Configuration and Protecting Group Pattern on Glycosyl Acceptor Reactivity. *Chem. Sci.* **2023**, 14 (6), 1532–1542.

6. Elferink, H. ^{*}; Remmerswaal, W. A. ^{*}; Houthuijs, K. J. ^{*}; Jansen, O.; Hansen, T.; Rijs, A. M.; Berden, G.; Martens, J.; Oomens, J.; Codée, J. D. C.; Boltje, T. J. Competing C-4 and C-5-Acyl Stabilization of Uronic Acid Glycosyl Cations. *Chem. – Eur. J.* **2022**, *28*, e202201724.

5. Demkiw, K. M.; Remmerswaal, W. A.; Hansen, T.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; Woerpel, K. A. Halogen Atom Participation in Guiding the Stereochemical Outcomes of Acetal Substitution Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209401.

4. Remmerswaal, W. A. ^{*}; Houthuijs, K. J. ^{*}; van de Ven, R.; Elferink, H.; Hansen, T.; Berden, G.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Filippov, D. V.; Boltje, T. J.; Martens, J.; Oomens, J.; Codée, J. D. C. Stabilization of Glucosyl Dioxolenium Ions by “Dual Participation” of the 2,2-Dimethyl-2-(*Ortho*-Nitrophenyl)Acetyl (DMNPA) Protection Group for 1,2-*Cis*-Glucosylation. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (14), 9139–9147.

3. 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. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier, 2021.

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

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

Curriculum vitae |



Wouter Adriaan Remmerswaal was born in The Hague, The Netherlands, on April 19th 1992. In 2012 he enrolled in the Bio-pharmaceutical Sciences bachelor program, at Leiden University, The Netherlands. As a final examination to obtain the bachelor degree he undertook a research internship at the Molecular Physiology group, headed by Prof. Dr. Mario van der Stelt. Here, he partook in the

synthesis of a type 2 cannabinoid receptor ligand derivative to act as a photo-affinity based probe. In 2016 he started the 'research in Chemistry' master program of Leiden University, specializing in chemical biology. Part of his degree involved internships in different research groups. First, he joined the Bio-organic synthesis group, Leiden University, and under the supervision of Prof. Dr. Jeroen Codée he investigated unusual mechanisms in *O*-glycosylation reactions. Next, he joined the Davis Group, University of Oxford, The United Kingdom, and under the supervision of Prof. Dr. Benjamin Davis he explored the catalytic mechanism of TunD glycosyltransferases.

In 2019 he started his Ph.D. research at Leiden University under the supervision of Prof. Dr. Jeroen Codée, at the Bio-organic Synthesis group. The computational parts of this thesis were supervised by Dr. Thomas Hansen, Vrije Universiteit Amsterdam. Parts of the research described in this thesis were performed in collaboration with the research groups of Dr. Thomas Boltje, Prof. Dr. Jos Oomens, Dr. Trevor Hamlin, and Prof. Dr. Keith Woerpel. Parts of the thesis described herein have been presented with a poster at the HRSMC Summer School Organic Synthesis 2021, and through oral lectures at NWO CHAINS 2022, NWO CHAINS 2023, and Eurocarb 2023.

Currently (2024), he is continuing his academic career as a post-doctoral researcher at Uppsala University, Sweden, in the halogen bonding group led by Prof. Dr. Máté Erdélyi.

Dankwoord |

De weg tot het verkrijgen van een doctoraat is lang en vol met hindernissen. Gelukkig was ik zelden alleen, en werd ik bijgestaan door begeleiders, collegae, vrienden en familie. Dit proefschrift was er niet geweest zonder al deze mensen die hun onvoorwaardelijke steun betuigden, deze laatste pagina's zijn daarom aan jullie toegewijd.

Als eerste gaat mijn dank uit naar Jeroen Codée en Thomas Hansen, de promotor en co-promotor van dit proefschrift. Jeroen, bedankt voor alle tijd en moeite die je geïnvesteerd hebt om mij op te leiden! Met veel plezier kijk ik terug op de lange werkbesprekingen waarbij we langzaam maar zeker mechanistische orde in de glycosyleringschaos probeerden te scheppen. Thomas, al vanaf mijn master ben je onlosmakelijk betrokken geweest bij mijn opleiding en carrière. Je steun, en grenzeloze enthousiasme, is altijd onmisbaar voor mij geweest. Bedankt voor alles wat je voor me hebt gedaan de laatste jaren.

Naast de promotores gaat ook veel dank uit naar de rest van de biosyn professoren groep. Gijs van der Marel is veel betrokken geweest bij meerdere projecten in dit proefschrift, en heeft bij veel werkbesprekingen inbreng gebracht. Tevens gaat dank uit naar Hermen Overkleef en Dima Filippov, die bij sprongen waar dat nodig was.

Buiten de Leidse begeleiders groep, hebben veel mensen meegewerkt aan diverse hoofdstukken in dit proefschrift. Voor hoofdstuk 2 gaat mijn dank uit naar Trevor Hamlin van de Vrije Universiteit Amsterdam, die zijn expertise op computationeel gebied heeft gedeeld om dit hoofdstuk tot een goed eind te brengen.

De vertaalslag van de versimpelde systemen van hoofdstuk 2 naar de volwaardige suikers in hoofdstuk 3 en de future prospects, is een langlopend project geweest. Er gaat veel dank uit naar Joeri Schoenmakers, die een jaar lang masterstage heeft gedaan naar dit onderwerp. Zonder jouw inzet voor zowel het computationele als het experimentele werk aan deze systemen hadden we nooit zoveel begrip gekregen voor deze systemen. Tevens hebben Thijmen van Kampen en Daan Hoogers meegewerkt aan de begripsvorming van dit project. Als laatste gaat mijn dank uit naar Jacob van Hengst, die dit project opgestart heeft en de syntheseroutes naar de acht stereoisomeren (future prospects) ontworpen heeft.

Het uitgevoerde onderzoek in hoofdstuk 4, en een elders beschreven publicatie, waren in samenwerking met de onderzoeksgroep van Keith Woerpel, New York University. Deze samenwerkingen waren voor mij, als een bewonderaar van zijn oeuvre, een prachtige ervaring. Onwijs bedankt Keith! Yuge Chun en Krystyna Demkiw hebben als promovendi van Keith het essentieelste gedeelte van dit onderzoek uitgevoerd: het synthetische werk. Veel dank hiervoor, het zal niet makkelijk zijn geweest om met deze verbindingen te werken, zowel qua synthese als mede de structurele bepalingen.

Het werk wat gepresenteerd wordt in hoofdstuk 5, 6 en 7 is in samenwerking geweest met onderzoeksgroepen uit Nijmegen, de suikerchemie groep van Thomas Boltje en de spectroscopische groep van Jos Oomens. Deze onderzoeken bevatten veel inzichten die opgedaan zijn dankzij de infrarood ion spectroscopie waarin zij gespecialiseerd zijn. Van de groep van Jos, mede onder begeleiding van Jonathan Martens en Giel Berden, is veel werk gedaan door Kas Houthuijs en Roel van de Ven. In de groep van Thomas Boltje, is veel

synthetisch en spectroscopisch werk gedaan door Hidde Elferink en Floor ter Braak. Ik wil jullie graag allemaal bedanken voor deze mooie samenwerkingen, een waar stukje Nederlandse interdisciplinaire trots.

Aan het onderzoek in hoofdstuk 8 hebben Daan Hoogers en Moescha Hoopman significant bijgedragen. Bedankt voor jullie harde werk tijdens de bachelorstages, dankzij jullie is de invloed van de picoloyl-groep op het glycosyleringsmechanisme weer een stukje duidelijker. Gelukkig gaan jullie nog een paar jaar verder in de groep als promovendi.

Hoofdstuk 9, het laatste hoofdstuk, betreft het onderzoek naar het ongebruikelijke S_N2 -front side mechanisme. Aan dit project heeft mijn collega Koen van de Vrande meegewerkt, alsmede drie studenten: Tjeerd de Jong, Rick Louwersheimer en Thomas Verwaal. Allemaal onwijs bedankt, zonder dit staaltje Leids teamwerk was dit project nooit zover gekomen.

Voor al deze projecten hebben veel mensen op de achtergrond meegewerkt. Veel dank gaat naar de NMR afdeling: Fons Lefebber, Karthick Sai Sankar Gupta en Maria Nardella. Ook niet onbelangrijk is het meten van alle HRMS data door Hans van den Elst. Daarnaast veel dank aan Rian van den Nieuwendijk en Nico Meeuwenoord voor het regelen van de dagelijkse rompslomp. Voor het computationele gedeelte heeft Mark Somers (Theoretical Chemistry) veel ondersteuning gegeven voor zowel het gebruik van de Leidse rekencluster.

Tijdens het werken aan deze hoofdstukken ben ik bijgestaan door de Leidse collega's waarmee ik dagelijks werkte. Vanaf het begin van mijn wetenschappelijke carrière heb ik altijd samengewerkt met Gijs. Wij hebben eerst samen op het lab gestaan en daarna deze vier jaar als goede vrienden kunnen meemaken! Later heeft René zich toegevoegd aan ons team. René en ik zijn jarenlang kamergenoot geweest en hebben daar een boel stennis geschopt! Dankjewel Gijs en René voor jullie kameraadschap.

Voor de mensen uit Leiden rest het mij alleen dan nog om de rest van de collega's te bedanken waarmee ik al die jaren dagelijks heb samengewerkt op de DE4 vleugel: Dung, Francesca, Gabriel, Haoru, Ivan, Jacopo, Jianyun, Joey, Karin, Kitt, Laura, Liming, Lee, Marjolein, Mickey, Sara, Thijs, Tony, Vincent Lit, Vincent Verhoeks, Yevhenii, Yongzhen en Yurong. Maar uiteraard was het ook een plezier om samen te werken met alle anderen biosyn-leden.

Daarnaast wil ik graag de mensen bedanken buiten de academische wereld. Vele vrienden hebben mij bijgestaan en daarvoor ben ik heel dankbaar voor. In bijzonder gaat mijn dank uit naar Tamara en Dominique die mij altijd hebben bijgestaan.

Tot slot wil ik graag mijn familie bedanken voor al hun liefde en steun. Mijn directe familie: mijn broer Gijs, mijn moeder Diana en mijn vader Luuk. Zij hebben mij altijd gesteund. Mijn vader is helaas niet meer in ons midden, maar hij is wel altijd een inspiratie voor mij. Tevens bedank ik mijn verdere familie, in bijzonder: Arno, Ellen en Juliëtte. Daarnaast veel dank aan mijn schoonfamilie voor al hun steun en begrip: Hans, Esther, Yvonne en Max. Als allerlaatste ben ik ongelooflijk dankbaar voor mijn partner Eline, die mij elk moment heeft bijgestaan. Eline, dank je wel voor je begrip, je geduld en je liefde, zonder jou was dit boekje er niet geweest.

Wouter A. Remmerswaal