

文章编号: 1004-0374(2011)06-0592-06

## 糖链的化学合成

王 玥, 叶新山\*

(北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京100191)

**摘要:** 作为生物大分子之一, 糖链的研究还没有像蛋白质和核酸那样深入。现阶段糖链的获得仍然存在很大的挑战, 阻碍了糖生物学的发展。鉴于通过分离手段得到所需的糖链很困难, 酶法合成糖链亦存在着诸多问题, 因此目前化学方法合成糖链是最佳的选择。对近年来糖链的化学合成所取得的最新进展进行简要的介绍, 主要包括一釜合成、固相合成和标签辅助的合成三个方面。

**关键词:** 寡糖; 化学合成; 一釜合成; 固相合成; 氟固相萃取; 糖基化反应; 糖

**中图分类号:** Q53

**文献标志码:** A

## Chemical synthesis of oligosaccharides

WANG Yue, YE Xin-Shan\*

(State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Carbohydrate, one of the three major biomolecules, is less studied than protein and nucleic acid. It still remains a challenge to get pure oligosaccharides for biological studies. Since isolation of oligosaccharides is tedious and enzymatic preparation of oligosaccharides is also problematic, chemical synthesis of oligosaccharides is the most popular approach at current stage. This review will summarize the latest advances in chemical oligosaccharide synthesis including one-pot synthesis, solid-phase synthesis, and tag-assisted synthesis.

**Key words:** oligosaccharide; chemical synthesis; one-pot synthesis; solid-phase synthesis; fluorosolid-phase extraction; glycosylation; carbohydrate

当生物学研究中需要一段特定的肽或者 DNA 时, 可以用一台机器来合成它们。合成的自动化提供了快速、便捷的途径来获得这些分子, 从而大大加速了生物学的研究进程。然而, 寡糖的合成却没有这么简单, 它仍然需要专业的糖合成工作者花费较长的时间和较高的费用来进行组装。这是因为对于多肽和寡核苷酸来说, 氨基酸和核苷酸单元分别由等同的肽键和磷酸二酯键连接, 从而容易找到高效、普适的键形成方法。而糖是一类多功能团化合物, 要实现不同位置的选择性连接, 就需要复杂的保护和去保护操作, 使得其合成路线大大加长; 不同糖型之间的偶联反应(即糖基化反应)往往差别很大, 或者产率不高, 或者立体专一性不易控制, 缺乏通用高效的连接方法; 另外, 糖链的分支化和羟基的功能化(比如硫酸化和磷酸化)也使得这类化合物的合成变得更为复杂。尽管如此, 近年来寡

糖的化学合成工作还是取得了很大的进展, 并朝着自动化合成迈进, 本文将对这些进展作一介绍。

### 1 传统的化学合成

所谓的糖基化反应通常是指一个全保护的糖基供体(端基带有一个离去基)和一个适当保护的糖基受体(含有一个游离的羟基)在活化剂的作用下, 进行偶联生成二糖的反应。在这个过程中, 糖基受体的端基取代基一般不受影响(图1)。接下来可以通过两种不同的方式来继续延伸糖链: 第一, 将所得到的二糖选择性脱保护暴露出新的羟基而作为二糖受体, 再与另一糖基供体在活化剂的作用下生成

收稿日期: 2011-02-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(20732001)

\*通信作者: E-mail: xinshan@bjmu.edu.cn

三糖 A, 这个过程可以重复下去, 从而得到更长的糖链, 这就是从还原端向非还原端的线性合成; 第二, 将所得到的二糖中暂时稳定的端基取代基转化为一个离去基而作为二糖供体, 再与另一糖基受体在活化剂的作用下生成三糖 B, 这个过程也可以重复下去使糖链延长, 这就是从非还原端向还原端的线性合成。当然, 也可以将这两种方式结合在一起, 形成双向的汇聚合成<sup>[1]</sup>。这些传统的化学合成方法虽然依旧被广泛采用, 但它们存在着很大的缺陷, 即在延长糖链的过程中, 需要多次保护基的操作和中间体的分离, 这是发展快速、高通量的糖链化学合成方法的制约因素。为了解决这个问题, 糖化学工作者已经发展了一些新的策略和方法, 如一釜合成 (one-pot synthesis)、固相合成 (solid-phase synthesis) 和标签辅助的合成 (tag-assisted synthesis) 方法, 这些策略和方法的进步促进了寡糖化学合成技术的发展。

## 2 一釜合成

一釜合成作为一种液相合成的新方法, 它是从非还原端向还原端的合成, 将反应原料糖基模块依次加入到反应瓶中, 待上一步偶联反应结束后再加入新的模块, 与上一步反应的产物或者中间体进行偶联反应; 重复上述过程, 使得多步偶联反应在同

一个反应瓶中进行, 最终分离出所需的寡糖产物。这种合成策略不仅避免了对反应中间体进行分离, 而且也不需要反应中间体进行额外的保护基操作, 因而使寡糖合成的效率大为提高<sup>[2]</sup>。

要实现一釜合成, 需要解决的问题是在每次加入新的糖基模块时, 只能让糖基模块上的羟基发生反应, 不能影响糖基模块及其偶联产物的端基离去基。依照达到这一目的的方式之不同, 可以将一釜合成分为三种方式: 化学选择性的一釜合成 (chemoselective one-pot synthesis)、正交选择性的一釜合成 (orthogonal one-pot synthesis) 和基于预活化的一釜合成 (pre-activation based one-pot synthesis) (图 2)。

### 2.1 化学选择性的一釜合成

在化学选择性的一釜合成中, 每个糖基供体所用的离去基团是同一种类型的 (主要是硫苷), 按照糖基供体相对反应活性从高到低的顺序依次加入到反应瓶中。如果活性差别足够大的话, 活性最高的糖基供体就会和活性次高的糖基模块的羟基反应, 而不会发生活性次高的糖基模块自身之间的偶联。依次类推, 偶联反应有序进行, 最终得到所需要的寡糖产物 (图 2a)。Ley 小组和 Wong 小组先后对糖基供体的活性进行定量测定<sup>[3-4]</sup>, 特别是 Wong

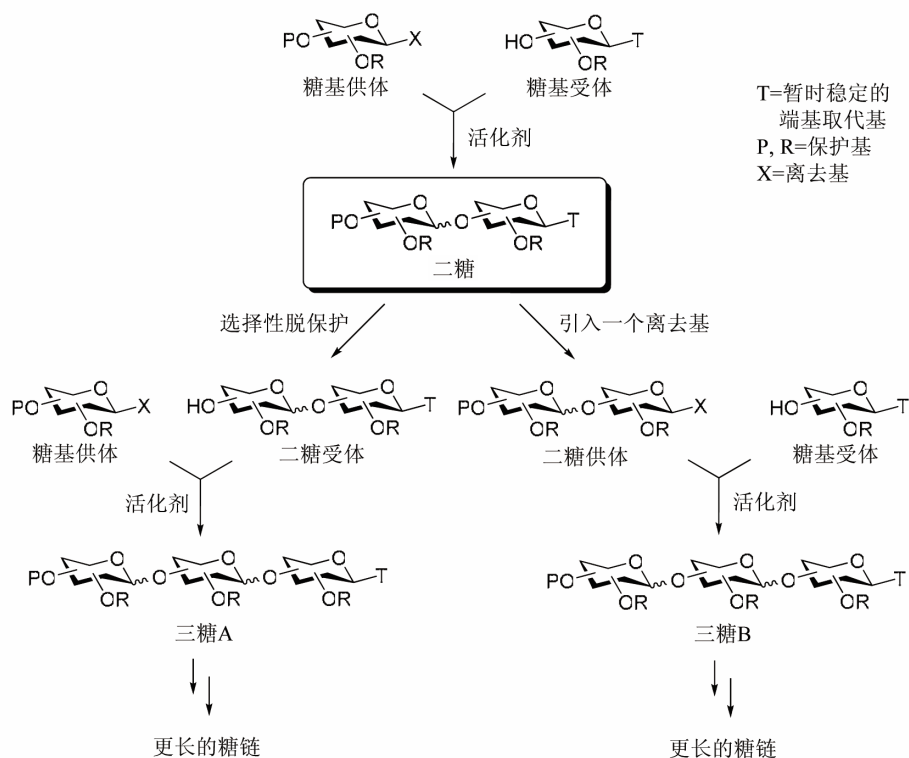


图1 传统的化学合成

小组提出相对反应活性值 (relative reactivity values, RRVs) 的概念, 构建了一个硫苷糖基供体的数据库, 并开发了相应的软件“OptiMer”作为数据库的检索工具, 用于指导选择合适的糖基模块来一釜合成所需要的糖链和糖库<sup>[4]</sup>。

这一策略已经成功地应用于多种寡糖的合成, 例如 Globo H 六糖<sup>[5]</sup>、结肠癌抗原 Lewis Y<sup>[6]</sup>、唾液酸化的 Lewis X<sup>[7]</sup>、岩藻糖化的 GM1<sup>[8]</sup>、 $\alpha$ -Gal 抗原五糖<sup>[9]</sup>、肿瘤相关糖抗原 N<sub>3</sub> minor 八糖<sup>[10]</sup>、肝素五糖<sup>[11]</sup>和其它一些生物活性的糖链<sup>[12-14]</sup>。这种方法也被用于含线性或者分支结构的寡糖库的构建<sup>[15]</sup>。

需要注意的是, 要得到活性适宜的糖基模块需要精细的保护基来调节, 该策略对活性的依赖很大程度上限制了它的应用。

## 2.2 正交选择性的一釜合成

与化学选择性的一釜合成不同, 正交选择性的一釜合成所用的糖基模块带有不同类型的离去基, 这些离去基可以在互不干扰的条件下选择性地活化, 从而打破对糖基模块活性的依赖 (图 2b)。

这一策略最早由 Takahashi 小组于 1994 年提出<sup>[16]</sup>。2002 年, 该策略被成功地应用于植物抗毒素诱导子七糖的合成<sup>[17]</sup>。值得一提的是, 这个由七个独立的糖基模块构成的偶联反应和随后的脱保护反应都是在同一台平行手工合成仪中进行的, 可以说这是液相自动化合成糖链的雏形。随后, 他们利用这一策略合成了 Core 2 型糖氨基酸<sup>[18]</sup>及含有唾液酸的线型和分支型糖氨基酸<sup>[19-20]</sup>。最近, 他们又将这一策略

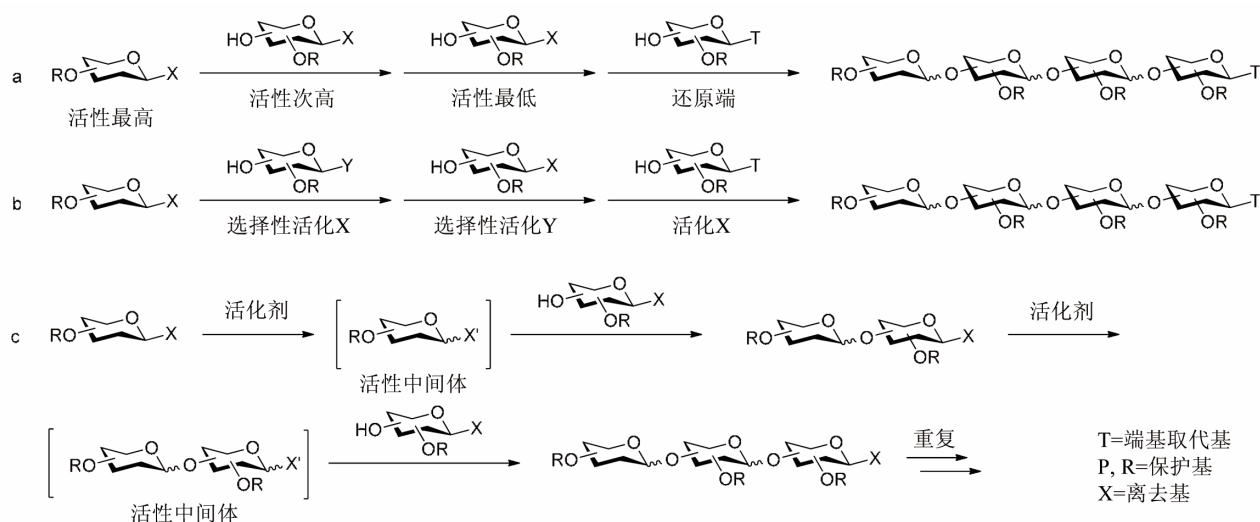
引入到  $\alpha(2,9)$ - 连接的唾液酸三聚体的合成中<sup>[21]</sup>。基于他们以前的工作, Takahashi 小组还使用自动化合成仪构建了两个糖库: 一个糖库包括 54 个线性三糖和 18 个分支三糖<sup>[22]</sup>, 另一个糖库包括 12 个二聚的 Lewis<sup>x</sup> 抗原和其衍生物<sup>[23]</sup>。

尽管如此, 这种策略有一个较大的缺陷, 即为了实现离去基团被活化的正交选择性, 需要制备两套或者多套糖基模块, 这对实现自动化合成是不利的。

## 2.3 基于预活化的一釜合成

2004 年, 本实验室和黄雪飞实验室共同提出了基于预活化的一釜合成策略<sup>[24]</sup>。在这种策略中, 所有的糖基供体都使用相同的离去基和活化条件, 通过改变加料的顺序来避免偶联反应对糖基模块反应活性的依赖。具体操作是: 第一个糖基供体在没有糖基受体存在的条件下, 预先与活化剂作用生成一个活性中间体 (这是“预活化”概念的精髓); 然后再加入第二个糖基模块, 其羟基与前面生成的活性中间体发生偶联反应, 生成一个二糖; 中间产物不需分离, 重复上述过程即可得到所需的寡糖 (图 2c)。相对于上述两种策略来说, 基于预活化的一釜合成取之所长, 补之所短, 可以说是液相合成寡糖的最高境界。

目前, 这种策略已被成功地应用于 chitotetroses<sup>[25]</sup>、透明质酸寡糖<sup>[26]</sup>、肿瘤相关寡糖抗原 Globo-H<sup>[27]</sup>、Lewis X 二聚体<sup>[28]</sup>和复杂型双天线 N-连接十二糖<sup>[29]</sup>的合成。



a)化学选择性的一釜合成; b)正交选择性的一釜合成; c)基于预活化的一釜合成。

图2 一釜合成

最近, 黄雪飞实验室又应用此策略构建了一个含有 12 个六糖的肝素 (heparin, HP) 和硫酸类肝素 (heparan sulfate, HS) 的糖库, 并分析了它们与纤维母细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 结合的构效关系, 发现了一个最小的结合序列——N-硫酸化的三糖 GlcNS-IdoA2S-GlcNS, 这对于进一步研究以 FGF-2 为靶的药物有着重要的意义<sup>[30]</sup>。

基于预活化的一釜合成反应一般只需要数小时即可以完成, 这种策略的高效性为实现液相自动化合成迈出了一步。但迄今为止, 仅限于三组分和四组分的合成, 而对于较长糖链的合成就需要二糖或者寡糖作为模块, 更多组分的合成仍在探索中。

### 3 固相合成

基于固相合成多肽的方法, 2001 年, Seeberger 小组描绘了寡糖合成仪的草图<sup>[31]</sup>。与多肽和 DNA 的固相合成类似, 糖的固相合成也是将亲核体 (即糖基受体) 通过合适的连接臂固载到树脂上, 就是说从还原端向非还原端来合成, 这与生物体内糖链合成的方向是一致的, 对分支糖的构建十分方便。经过脱保护和偶联反应的交替循环, 使糖链得以延长, 这些过程都是在一台改造的多肽合成仪 Applied Biosystems 433 上进行的。最终, 整个糖链从树脂上切下来, 脱除全部的保护基即可以得到所需的目标产物 (图 3)。目标产物既可以含有一个游离的还原端, 也可以带有一个连接臂, 用于连接到蛋白质载体或者糖芯片上。

固相合成的最大优势在于只需要简单的过滤和洗涤即可实现中间产物的分离, 但是固相合成也存

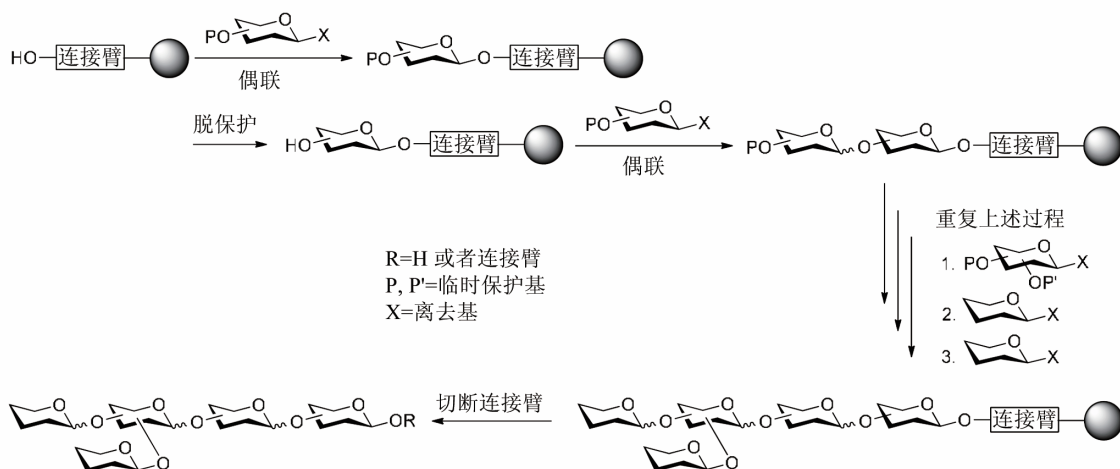
在缺点: 为了让偶联反应进行得很彻底, 往往需要加入大大过量的糖基模块, 这在一定程度上影响了合成的效率。

Seeberger 小组先后应用这台合成仪合成了  $\beta$ -葡聚糖——植物抗毒素诱导子十二糖<sup>[31]</sup>, 利什曼虫细胞表面脂磷酸聚糖的分支四糖单元<sup>[32]</sup>, N-连接糖蛋白的核心五糖<sup>[33]</sup>, 血型决定簇及肿瘤相关糖抗原 Lewis X、Lewis Y、Le<sup>y</sup>-Le<sup>x</sup><sup>[34]</sup>。此外, 该小组结合液相片段偶联方法, 合成了疟疾毒素——糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 六糖, 并用于发展相应的疫苗<sup>[35]</sup>。

以上这些合成目标寡糖中, 或者只含有容易构建的 1, 2-反式糖苷键, 或者使用二糖模块来回避固相合成 1, 2-顺式糖苷键问题。然而, 最近 Seeberger 小组在固相合成 1, 2-顺式糖苷键方面也取得了进展, 比如  $\alpha$ -半乳糖连接<sup>[36]</sup>和  $\beta$ -甘露糖连接结构的构建<sup>[37]</sup>。近来 Boons 小组利用手性辅助基完成了分支化  $\alpha$ -葡聚糖的构建<sup>[38]</sup>, 这对 Seeberger 小组的工作也是一个很好的补充。

据报道, 商业化的合成仪将于今年上市, 现在正在荷兰的莱顿大学和加拿大埃德蒙顿的阿尔伯塔大学进行测试, 位于美国马萨诸塞州德福德的 Ancora 制药公司也在使用它, 这家公司由 Seeberger 合作创办, 进行糖疫苗的研发<sup>[39]</sup>。生物信息学研究表明已知的哺乳动物中 75% 的糖链仅需要由 36 个糖基模块来构建, Seeberger 正计划大量供应这些模块<sup>[39-40]</sup>。

与树脂固载的固相合成法类似, Demchenko 和 Stine 小组共同提出表面连接的重复糖合成策略



黑色圆球为树脂或者标签。

图3 固相合成和标签辅助的合成



(surface-tethered iterative carbohydrate synthesis, STICS)。在这种策略中,化学稳定的、高表面面积的多孔金制成的“杆”扮演树脂的角色,它可以很方便地在不同的反应器间转移,从而适合于高通量组合合成糖库,但这种方法的合成规模仅在毫克级<sup>[41]</sup>。

#### 4 标签辅助的合成

考虑到固相合成的载量有限和糖基模块的大量消耗,用标签分子来代替树脂是个不错的选择,这样脱保护和偶联反应实际上都是在液相中进行的。Miura 和 Inazu 小组合作,利用氟标签通过氟相-有机相萃取达到分离中间产物的目的<sup>[42]</sup>。这种方法虽然可以大量地制备糖链,但需要使用价格昂贵的氟代溶剂萃取;另外,随着糖链的延长,在氟代溶剂中的溶解度会下降。近年来,氟固相萃取 (fluorous solid-phase extraction, FSPE) 的出现及易于实现自动化,促使 Pohl 小组将其应用于氟标签辅助的自动化合成中,在这里脱保护反应和偶联反应与标准的自动化试剂传递平台是兼容的,而且整个反应和分离过程只需要常规的溶剂<sup>[43]</sup>。在美国爱荷华州埃姆斯, Pohl 的 LuCella 生物技术公司于 2009 年 11 月已经开始接受合成糖链的订单<sup>[39]</sup>。但由于标签大小的限制,这一策略只能提供较固相合成短一些的糖链。值得一提的是,这一策略可以与固相合成共用相同的糖基模块。此外,Seeberger 小组还将氟固相萃取与微反应器技术相结合,方便了反应条件的优化和反应规模的放大<sup>[44]</sup>。

与氟标签方法类似,离子液标签和疏水基团标签也被应用于糖链的合成中,不过还处于概念的验证阶段,仅有个别简单连接的寡糖如寡聚甘露糖合成的报道<sup>[45-49]</sup>。

#### 5 结语和展望

近年来,糖链的化学合成有了很大的发展,特别是在固相合成和氟固相萃取技术方面进展迅速,但这两种方法是否能够高效合成各种不同的糖链还存在疑义。对于已经确立合成路线的糖库的构建应该是可行的,但对于全新结构的糖链来说,这两种方法是否能够胜任,还有待证实。基于预活化的一釜合成,如果能够实现更多组分的偶联,将更加诱人。总之,虽然糖的合成在过去几年中取得的进步非常显著,但要实现像合成肽段和 DNA 片段那样合成所需要的寡糖链,一个非专业人员就能够操作,还有相当长的路要走。

#### [参 考 文 献]

- [1] Smoot JT, Demchenko AV. Oligosaccharide synthesis: from conventional methods to modern expeditious strategies. *Adv Carbohydr Chem Biochem*, 2009, 62: 161-250
- [2] Wang Y, Ye XS, Zhang LH. Oligosaccharide assembly by one-pot multi-step strategy. *Org Biomol Chem*, 2007, 5(14): 2189-200
- [3] Douglas NL, Ley SV, Lucking U, et al. Tuning glycoside reactivity: new tool for efficient oligosaccharide synthesis. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1998, 1: 51-66
- [4] Zhang Z, Ollmann IR, Ye XS, et al. Programmable one-pot oligosaccharide synthesis. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(4): 734-53
- [5] Burkhart F, Zhang Z, Wacowich-Sgarbi S, et al. Synthesis of the globo H hexasaccharide using the programmable reactivity-based one-pot strategy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40(7): 1274-7
- [6] Mong KK, Wong CH. Reactivity-based one-pot synthesis of a Lewis Y carbohydrate hapten: a colon-rectal cancer antigen determinant. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41(21): 4087-90
- [7] Zhang Z, Niikura K, Huang XF, et al. A strategy for the one-pot synthesis of sialylated oligosaccharides. *Can J Chem*, 2002, 80(8): 1051-4
- [8] Mong TK, Lee HK, Duron SG, et al. Reactivity-based one-pot total synthesis of fucose GM1 oligosaccharide: a sialylated antigenic epitope of small-cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 797-802
- [9] Wang Y, Huang X, Zhang LH, et al. A four-component one-pot synthesis of  $\alpha$ -Gal pentasaccharide. *Org Lett*, 2004, 6(24): 4415-7
- [10] Lee JC, Wu CY, Apon JV, et al. Reactivity-based one-pot synthesis of the tumor-associated antigen N3 minor octasaccharide for the development of a photo-cleavable DIOS-MS sugar array. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, 45(17): 2753-7
- [11] Polat T, Wong CH. Anomeric reactivity-based one-pot synthesis of heparin-like oligosaccharides. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(42): 12795-800
- [12] Lee HK, Scalan CN, Huang CY, et al. Reactivity-based one-pot synthesis of oligo-mannoses: defining antigens recognized by 2G12, a broadly neutralizing anti-HIV-1 antibody. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43(8): 1000-3
- [13] Mong TK, Huang CY, Wong CH. A new reactivity-based one-pot synthesis of N-acetylactosamine oligomers. *J Org Chem*, 2003, 68(6): 2135-42
- [14] Ritter TK, Mong K-KT, Liu H, et al. A programmable one-pot oligosaccharide synthesis for diversifying the sugar domains of natural products: A case study of vancomycin. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42(38): 4657-60
- [15] Ye XS, Wong CH. Anomeric reactivity-based one-pot oligosaccharide synthesis: a rapid route to oligosaccharide libraries. *J Org Chem*, 2000, 65(8): 2410-31
- [16] Yamada H, Harada T, Miyazaki H, et al. One-pot sequential glycosylation: a new method for the synthesis of oligosaccharides. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35(23): 3979-82
- [17] Tanaka H, Adachi M, Tsukamoto H, et al. Synthesis of di-branched heptasaccharide by one-pot glycosylation using seven independent building blocks. *Org Lett*, 2002, 4(24):

- 4213-6
- [18] Tanaka H, Adachi M, Takahashi T. Efficient synthesis of core 2 class glycosyl amino acids by one-pot glycosylation approach. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(7): 1433-6
- [19] Adachi M, Tanaka H, Takahashi T. An effective sialylation method using N-Troc- and N-Fmoc-protected  $\beta$ -thiophenyl sialosides and application to the one-pot two-step synthesis of 2,6-sialyl-T antigen. *Synlett*, 2004, (4): 609-14
- [20] Tanaka H, Adachi M, Takahashi T. One-pot synthesis of sialo-containing glycosyl amino acids by use of an N-trichloroethoxycarbonyl- $\beta$ -thiophenyl sialoside. *Chem Eur J*, 2005, 11(3): 849-62
- [21] Tanaka H, Tateno Y, Nishiura Y, et al. Efficient synthesis of an  $\alpha$ (2,9) trisialic acid by one-pot glycosylation and polymer-assisted deprotection. *Org Lett*, 2008, 10(24): 5597-600
- [22] Takahashi T, Adachi M, Matsuda A, et al. Combinatorial synthesis of trisaccharides via solution-phase one-pot glycosylation. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(15): 2599-603
- [23] Tanaka H, Matoba N, Tsukamoto H, et al. Automated parallel synthesis of a protected oligosaccharide library based upon the structure of dimeric Lewis X by one-pot sequential glycosylation. *Synlett*, 2005, 2005(05): 824-8
- [24] Huang X, Huang L, Wang H, et al. Iterative one-pot synthesis of oligosaccharides. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43(39): 5221-4
- [25] Huang L, Wang Z, Li X, et al. Iterative one-pot syntheses of chitotetroses. *Carbohydr Res*, 2006, 341(10): 1669-79
- [26] Huang L, Huang X. Highly efficient syntheses of hyaluronic acid oligosaccharides. *Chem Eur J*, 2007, 13(2): 529-40
- [27] Wang Z, Zhou L, El-Boubbou K, et al. Multi-component one-pot synthesis of the tumor-associated carbohydrate antigen globo-H based on preactivation of thioglycosyl donors. *J Org Chem*, 2007, 72(17): 6409-20
- [28] Miermont A, Zeng Y, Jing Y, et al. Syntheses of Lewis X and dimeric Lewis X: construction of branched oligosaccharides by a combination of preactivation and reactivity based chemoselective one-pot glycosylations. *J Org Chem*, 2007, 72(23): 8958-61
- [29] Sun B, Srinivasan B, Huang X. Pre-activation-based one-pot synthesis of an  $\alpha$ -(2,3)-sialylated core-fucosylated complex type bi-antennary N-glycan dodecasaccharide. *Chem Eur J*, 2008, 14(23): 7072-81
- [30] Wang Z, Xu Y, Yang B, et al. Preactivation-based, one-pot combinatorial synthesis of heparin-like hexasaccharides for the analysis of heparin-protein interactions. *Chem Eur J*, 2010, 16(28): 8365-75
- [31] Plante OJ, Palmacci ER, Seeberger PH. Automated solid-phase synthesis of oligosaccharides. *Science*, 2001, 291(5508): 1523-7
- [32] Hewitt MC, Seeberger PH. Automated solid-phase synthesis of a branched *Leishmania cap* tetrasaccharide. *Org Lett*, 2001, 3(23): 3699-702
- [33] Ratner DM, Swanson ER, Seeberger PH. Automated synthesis of a protected N-linked glycoprotein core pentasaccharide. *Org Lett*, 2003, 5(24): 4717-20
- [34] Love KR, Seeberger PH. Automated solid-phase synthesis of protected tumor-associated antigen and blood group determinant oligosaccharides. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(5): 602-5
- [35] Hewitt MC, Snyder DA, Seeberger PH. Rapid synthesis of a glycosylphosphatidylinositol-based malaria vaccine using automated solid-phase oligosaccharide synthesis. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(45): 13434-6
- [36] Werz DB, Castagner B, Seeberger PH. Automated synthesis of the tumor-associated carbohydrate antigens Gb-3 and globo-H: incorporation of  $\alpha$ -galactosidic linkages. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(10): 2770-1
- [37] Codee JDC, Kroeck L, Castagner B, et al. Automated solid-phase synthesis of protected oligosaccharides containing beta-mannosidic linkages. *Chem Eur J*, 2008, 14(13): 3987-94
- [38] Boltje TJ, Kim JH, Park J, et al. Chiral-auxiliary-mediated 1,2-cis-glycosylations for the solid-supported synthesis of a biologically important branched  $\alpha$ -glucan. *Nat Chem*, 2010, 2(7): 552-7
- [39] Noorden RV. Sugar synthesis speeds up. *Nature*, 2010, 466(7310): 1209
- [40] Seeberger PH. Automated oligosaccharide synthesis. *Chem Soc Rev*, 2008, 37(1): 19-28
- [41] Pornsuriyasak P, Ranade SC, Li A, et al. STICS: surface-tethered iterative carbohydrate synthesis. *Chem Comm*, 2009(14): 1834-6
- [42] Miura T, Goto K, Waragai H, et al. Rapid oligosaccharide synthesis using a fluororous protective group. *J Org Chem*, 2004, 69(16): 5348-53
- [43] Jaipuri FA, Pohl NL. Toward solution-phase automated iterative synthesis: fluororous-tag assisted solution-phase synthesis of linear and branched mannose oligomers. *Org Biomol Chem*, 2008, 6(15): 2686-91
- [44] Carrel FR, Geyer K, Codee JDC, et al. Oligosaccharide synthesis in microreactors. *Org Lett*, 2007, 9(12): 2285-8
- [45] He X, Chan TH. Ionic-tag-assisted oligosaccharide synthesis. *Synthesis*, 2006, 2006(10): 1645-51
- [46] Huang JY, Lei M, Wang YG. A novel and efficient ionic liquid supported synthesis of oligosaccharides. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(18): 3047-50
- [47] Pathak AK, Yerneni CK, Young Z, et al. Oligomannan synthesis using ionic liquid supported glycosylations. *Org Lett*, 2007, 10(1): 145-8
- [48] Yerneni CK, Pathak V, Pathak AK. Imidazolium cation supported solution-phase assembly of homoliner  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 6)-linked octamannoside: an efficient alternate approach for oligosaccharide synthesis. *J Org Chem*, 2009, 74(16): 6307-10
- [49] Bauer J, Rademann J. Hydrophobically assisted switching phase synthesis: the flexible combination of solid-phase and solution-phase reactions employed for oligosaccharide preparation. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(20): 7296-7