

## Artigo

**Ocorrência, Biossíntese, Síntese e Aplicações de S-Glicosídeos: uma Visão Geral**

De Oliveira, R. J.; Guimarães, B. M.; Silva, R. O.; Ramos, C. S.; Holanda, L. E. G.; Freitas, J. C. R.\*; Freitas Filho, J. R.\*

Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (1), 13-42. Data de publicação na Web: 12 de Novembro de 2020

<http://rvq.s bq.org.br>

**Occurrence, Biosynthesis, Synthesis and Applications Of S-Glycosides: an Overview**

**Abstract:** Carbohydrates are the most abundant biomolecules that play crucial roles in many biological processes. In carbohydrate chemistry, the S-glycoside is an organic molecule in which sugar is bound to another functional group via a glycosidic bond. In the last few years, considerable progress has been made in the synthesis and applications of S-glycosides. Despite their challenging chemistry, S-glycosides play a pivotal role the development of the development of chemistry of biologically active molecules. This review, we report the natural occurrences, biosynthesis, different synthetic methodologies, proposed mechanisms and applications of S-glycosides.

**Keywords:** Carbohydrates; thioglycosides; glycosylation.

**Resumo**

Os carboidratos são as biomoléculas mais abundantes que desempenham papéis fundamentais em muitos processos biológicos. Na química dos carboidratos, o S-glicosídeo é uma molécula orgânica na qual o açúcar é ligado a outro grupo funcional por meio de uma ligação glicosídica. Nos últimos anos, houve um avanço na síntese e aplicações de S-glicosídeos. Apesar de sua química desafiadora, os S-glicosídeos desempenham papel fundamental no desenvolvimento da química de moléculas biologicamente ativas. Nesta revisão, relatamos as ocorrências naturais, biossíntese, diferentes metodologias sintéticas, mecanismos propostos e aplicações de S-glicosídeos.

**Palavras-chave:** Carboidratos; tioglicosídeos; glicosilação.

\* Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

 [joaoveronice@yahoo.com.br](mailto:joaoveronice@yahoo.com.br) ; [julianocrufino@pq.cnpq.br](mailto:julianocrufino@pq.cnpq.br)  
DOI: [10.21577/1984-6835.20200130](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200130)

## Ocorrência, Biossíntese, Síntese e Aplicações de S-Glicosídeos: uma Visão Geral

Romário Jonas de Oliveira,<sup>a</sup> Bruna Martins Guimarães,<sup>a</sup> Rayane de Oliveira Silva,<sup>a</sup> Luiz Eduardo Gomes de Holanda,<sup>a</sup> Clécio Souza Ramos,<sup>a</sup> Juliano Carlo Rufino Freitas,<sup>a,b,\*</sup>  João Rufino de Freitas Filho<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

<sup>b</sup> Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Sítio Olho D'água da Bica s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

\*[joaoveronice@yahoo.com.br](mailto:joaoveronice@yahoo.com.br) e [julianocrufino@pq.cnpq.br](mailto:julianocrufino@pq.cnpq.br)

*Recebido em 5 de Dezembro de 2019. Aceito para publicação em 5 de Outubro de 2020.*

1. Introdução
2. S-Glicosídeos de Ocorrência Natural
3. Biossíntese de S-Glicosídeos
4. Síntese de S-Glicosídeos e Mecanismos Propostos
  - 4.1. Proposta Sintética
  - 4.2. Abordagens sobre os diferentes métodos de síntese e mecanismos propostos
5. Aplicações de S-Glicosídeos
  - 5.1. Aplicações na farmacologia
  - 5.2. Aplicações sintéticas
6. Vantagens das Ligações S-Glicosídicas frente as Ligações O, C e N-Glicosídicas
7. Considerações Finais

### 1. Introdução

Os carboidratos são as biomoléculas mais comumente encontradas na natureza, constituindo desde organismos simples até organismos de elevada complexidade.<sup>1-3</sup> Dentre as classes de carboidratos existentes, os glicais merecem uma atenção especial, uma vez que são amplamente utilizados como materiais de partida utilizados na síntese de produtos naturais, em especial, no desenvolvimento dos diferentes tipos de glicosídeos.<sup>4-6</sup> Além disso, os glicais compreendem uma classe de substâncias

químicas formadas pela união de moléculas de um monossacarídeo e um nucleófilo do tipo R-XH (em que X pode ser O, N, C, S), também chamado de aglicona, ou R-monossacarídeos, denominado glicona.<sup>7</sup> Os glicosídeos podem existir na forma de quatro grandes grupos diferenciados pelo tipo de átomo da aglicona conectado à porção açúcar por intermédio de uma ligação glicosídica, sendo eles: O-<sup>8</sup>, C-<sup>9</sup>, N-<sup>10</sup> e S-glicosídeos.<sup>11-14</sup> A Figura 1 mostra alguns exemplos de S-glicosídeos.

No reino *Plantae*, existem várias plantas que biossintetizam e armazenam substâncias químicas sob a forma de glicosídeos inativos, os quais

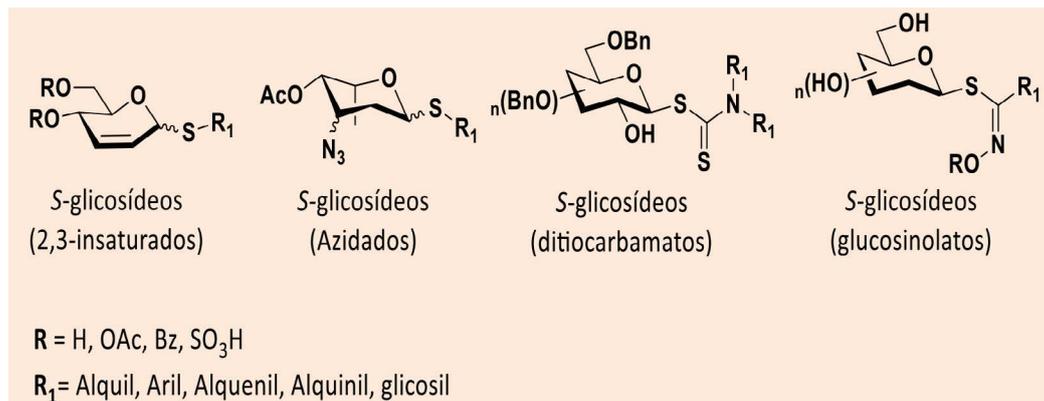


Figura 1. Exemplos de S-glicosídeos descritos na literatura

podem ser ativados a partir da hidrólise enzimática fornecendo, no geral, um metabólito secundário (referente à unidade aglicona) e a parte sacarídica (referente à unidade carboidrato). Cabe ressaltar, que apenas no reino *Plantae*, existe um conjunto enorme de *O*-, *C*-, *N*- e *S*-glicosídeos,<sup>14</sup> dessa forma, nesta revisão descreveremos sobre a ocorrência, biossíntese, síntese e aplicações dos *S*-glicosídeos.

O interesse da comunidade científica envolvendo os *S*-glicosídeos, derivados de carboidratos que possuem um átomo de enxofre substituindo o oxigênio envolvido na ligação glicosídica no carbono anomérico, está constantemente presente na literatura, fato este, justificado pelo número de publicações nos últimos vinte anos envolvendo esse tipo de composto, como averiguado em pesquisa realizada nas principais plataformas de pesquisa (*Web of Science*, *Scopus*, *PubMed*) utilizando o termo "*S-Glycosides*" (Figura 2).

Os *S*-glicosídeos se caracterizam por apresentar elevadas estabilidades, apresentando vida útil longa, tolerando a mais diversas transformações químicas, de modo a preservar intactamente a função tioglicosídeo. Cabe ressaltar que a maioria das manipulações de grupos protetores de carboidratos comuns pode ser realizada em *S*-glicosídeos, característica essa que possibilita a preparação de doadores de tioglicosídeos altamente funcionalizados.<sup>7</sup>

Atualmente, os *S*-glicosídeos ganharam notoriedade devido à sua importância no meio biológico, pois fazem parte, junto com a enzima micosinase do GH do sistema de "bomba de mostarda", e também ao fato do mesmo apresentar mecanismo de proteção para as plantas contra a agressão de insetos.<sup>15,16</sup> Por outro lado, *S*-glicosídeos podem sintetizados e avaliados quanto as diversas atividades biológicas, a citar, anticâncer,<sup>17</sup> antimicrobiana,<sup>18</sup> anti-inflamatória,<sup>19</sup> antioxidante,<sup>20</sup> antitumoral,<sup>21</sup> antiviral,<sup>22</sup> entre outras.<sup>23</sup>

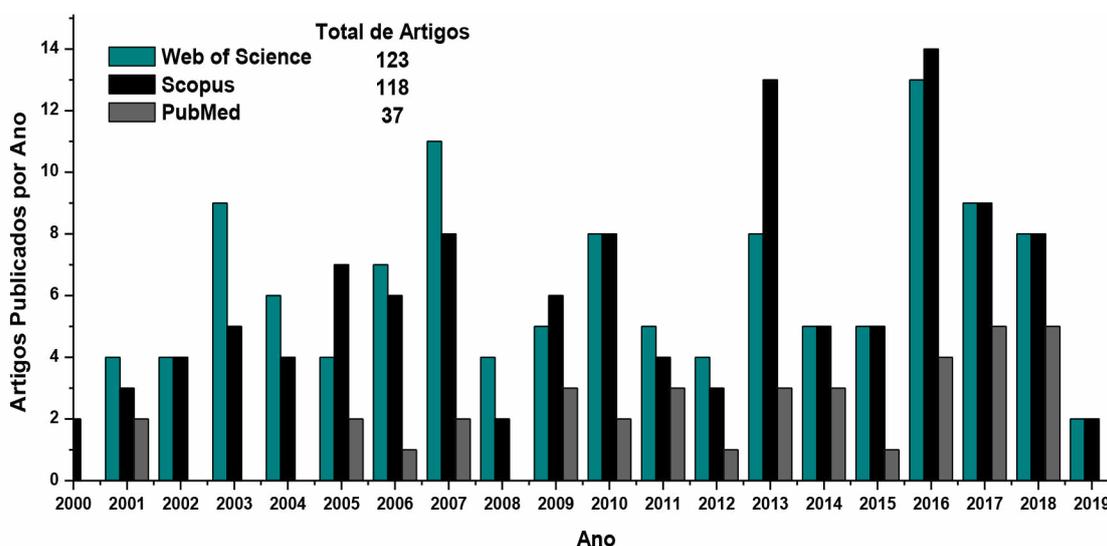


Figura 2. Publicações em bases de dados científicos sobre o tema *S-Glycosides* nos últimos 20 anos

Devido à importância, relevância e avanços na síntese S-glicosídeos, nos últimos anos, nesta revisão são apresentados alguns tópicos sobre a sua síntese e biossíntese, reações e aplicações de S-glicosídeos, como compostos biologicamente ativos e como materiais funcionais.

## 2. S-Glicosídeos de Ocorrência Natural

Os S-glicosídeos são sintetizados na natureza a partir de um carboidrato-NDP (Nucleosídeo difosfato) que se ligam a um composto contendo um átomo de enxofre nucleofílico, assim formando uma ligação glicosídica.<sup>24</sup> Os glicosinolatos isolados pela primeira vez em 1830 de sementes de mostarda preta (*Brassicainigra*) e branca (*Sinapis alba*) são a primeira evidência de S-glicosídeos de origem natural.<sup>25</sup> Os S-glicosídeos de origem natural têm sido amplamente estudados, por exemplo as lincomicinas **1 (A e B)** (Figura 3), demonstraram alto poder bactericida quando de forma semissintética tornou a estrutura mais lipofílica.<sup>26-28</sup>

Os 1-tioglicosídeos ocorrem pouco na natureza, com a maioria dos seus membros pertencendo a

classe dos glicosinolatos (**2**, Figura 4), que são tio-hidroxiimatos contendo um resíduo de 1-tio-β-D-glicopiranosídeos. Segundo Agerbirk e Olsen<sup>29</sup> existem cerca de 132 glicosinolatos que foram caracterizados em 2011, e que grande parte pertencem as espécies vegetais, *Barbarea vulgaris*, *Arabidopsis thaliana*, *Eruca sativa* e *Isatistinctoria*. Outros 1-tioglicosídeos incluem o afrostitraxtiosídeo A (**3**) isolada de *Afrostryax lepidophyllus*,<sup>30</sup> o rafanusídeo (**4**) isolada das sementes de *Raphanus sativus*.<sup>31-33</sup> Por outro lado, o salacínol (**5**)<sup>34,35</sup> e seus congêneres, que, com o oxigênio do anel sendo substituído pelo enxofre, são inibidores potentes. Além disso, os carboidratos com qualquer um dos grupos hidroxila sendo substituídos por enxofre são raros por natureza, embora o enxofre seja um elemento essencial encontrado onipresente nos sistemas vivos.<sup>36</sup>

Os glicosinolatos (GSLs) constituem um grupo bem definido de metabólitos vegetais especializados, com estrutura e bioquímica característica. Os GSLs podem ser classificados em subgrupos de acordo com muitos critérios. Uma classificação 'natural' atraente é baseada no aminoácido padrão, precursor biossintético, conhecidos antes do ano 2000 (Figura 5).<sup>25</sup>

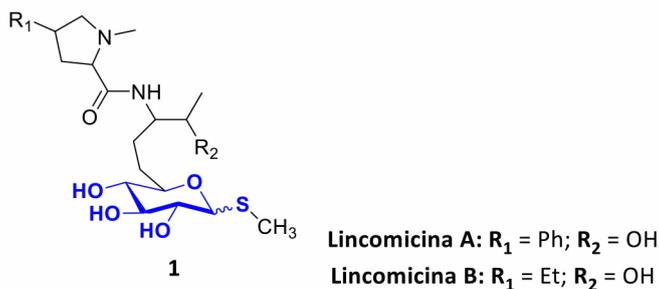


Figura 3. Lincomicina 1 (A e B) de ocorrência natural com atividade bactericida

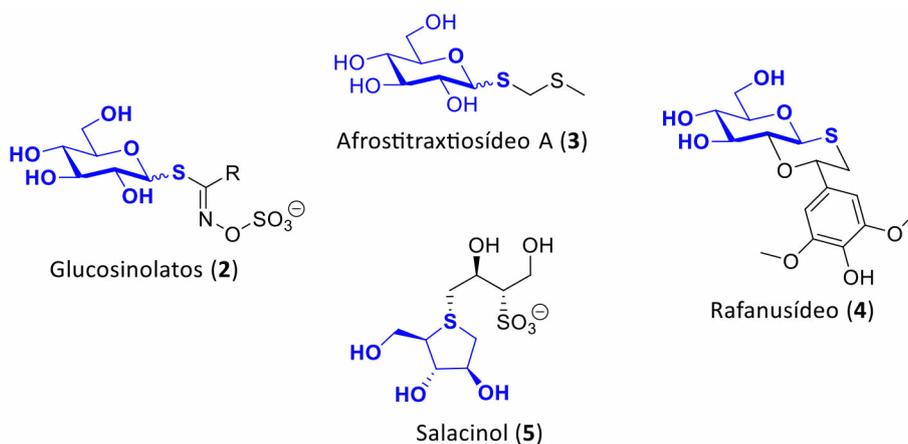
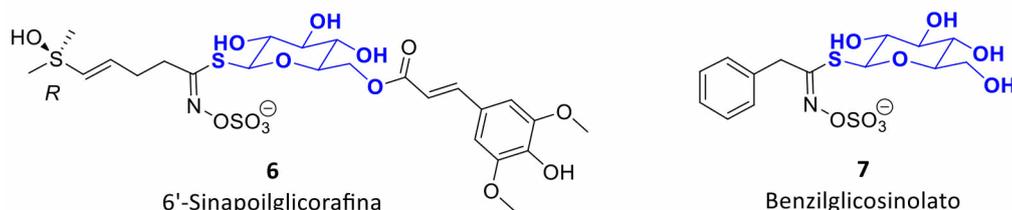


Figura 4. Exemplos de 1-Tioglicosídeos de ocorrência natural



**Figura 5.** Estruturas de glicosinatos identificados antes do ano 2000

Em 1971, Lote e Weiss<sup>38</sup> relataram a presença de S-glicosídeo na urina humana. Neste composto há uma ligação glicosídica entre a galactose e o aminoácido cisteína. A presença da galactopiranosose foi confirmada por cromatografia gasosa, após realização de uma reação de redução alcalina do glicopeptídeo com borohidreto de sódio.

Por outro lado, poucos exemplos de S-glicosídeos naturais são descritos na literatura. Convém destacar que em bactérias foram isolados os S-glicosídeos, sublancina (**8**),<sup>39,40</sup> glicosina F (**9**)<sup>41-43</sup> e turandacina(**10**) (Figura 6).<sup>44,45</sup> Destes três S-glicosídeos, apenas a glicosina F e turandacina foram caracterizados e a sua versatilidade para uma vasta gama de doadores de açúcar foi testada.

### 3. Biossíntese de S-Glicosídeos

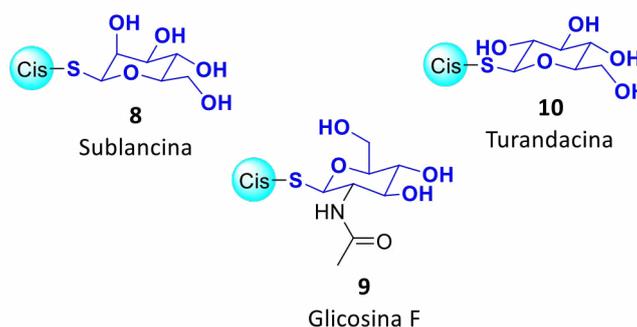
Os glicoconjugados estão envolvidos em diversos processos biológicos na natureza. Dentro desse grande e diversificado grupo de compostos, destacam-se os S-glicosídeos, que possuem um átomo de enxofre na posição anomérica, e que são de grande interesse nos processos biológicos naturais.<sup>46</sup>

Os carboidratos apresentam caráter eletrofílico no centro anomérico, o que permite que o carboidrato-UDP (Uridina difosfato) se ligue a

diferentes moléculas que possuam um grupo funcional que atua como nucleófilo. Geralmente, os principais grupos funcionais na natureza que efetuam esse papel nucleofílico são: o grupo hidroxila dos alcoóis, o grupo amino ou um grupo carbonílico das amidas e, ocasionalmente, um grupo contendo enxofre também pode estar envolvido, formando S-glicosídeos.<sup>47</sup>

Poucos exemplos de S-glicosídeos naturais foram descritos na literatura.<sup>48,49</sup> Historicamente, os glicosinatos foram os primeiros S-glicosídeos identificados em vegetais.<sup>50</sup> Juntamente com a enzima mirosinase GH, eles fazem parte do sistema de “bomba de mostarda” como mecanismo de proteção das plantas contra a agressão de insetos. Por outro lado, as enzimas responsáveis por essa via biossintética são as enzimas pertencentes às glicosiltransferases (S-GT - UGT74B1), que catalisam a reação entre o tiohidroximato e o doador de carboidrato (UDP- $\alpha$ -D-glicose). As glicosiltransferases (GTs) são enzimas que catalisam a adição de uma porção glicosila a um aceptor, nessas reações geralmente usa-se um carboidrato ativado como doador, nesse caso, para produzir os S-glicosídeos (**13**), usa-se a UDP- $\alpha$ -D-glicose (**11**),<sup>47,51</sup> conforme mostrado no Esquema 1.

Convém destacar que o UGT74B1 de *A. thaliana* é uma enzima versátil e doadores de açúcar, e segundo Marroun e colaboradores<sup>52</sup> essa enzima demonstrou um potencial como



**Figura 6.** S-glicosídeos naturais isolados de bactérias



enzima *S*-transferases, *S*-metiltransferases e *S*-glicosiltransferases, que são mais conhecidas por sua capacidade de formar ligações C-O, C-N e C-C usando *S*-adenosilmetionina (SAM) e açúcares ativados como co-substratos.<sup>56,57</sup>

Numa perspectiva química, a metilação de um tiol representa um dos tipos mais simples de formação da ligação C-S. Todavia, a *S*-metilação é a etapa final da biossíntese de metionina a partir da homocisteína.<sup>58</sup> Essa reação é frequentemente catalisada por uma metionina sintase dependente de cobalamina, que utiliza 5-metiltetrahydrofolato (N5-MeTHF) como doador de metila.<sup>59</sup> Além disso, a metilação gradual de sulfeto é uma via possível para a formação do dimetilsulfeto (Esquema 3).

A enzima glicosiltransferase é capaz de catalisar a formação da ligação tioglicosídica e levar a desulfoglicosinolatos. Todavia, na química sintética, os *S*-glicosídeos são bem conhecidos como potentes agentes de glicosilação.<sup>60</sup> Por outro lado, produtos naturais com resíduos de *S*-glicosila são raros, provavelmente porque as glicosiltransferases carregam preferencialmente açúcares ativados, como UDP- $\alpha$ -D-glicose, nos nucleófilos.<sup>56</sup> Mesmo assim, as *S*-glicosilações estão envolvidas nas vias biossintéticas de importantes produtos naturais biologicamente ativos, como *S*-glicopeptídeos, *S*-glicosinolatos e o antibiótico da classe das lincosamidas **22** (Figura 8).

Embora a biossíntese de produtos naturais contendo *S*-glicosídeos tenha crescido muito nos últimos anos, muitas questões permanecem sem resposta em relação às enzimas, mecanismos biossintéticos e componentes envolvidos.<sup>61</sup> Por fim, outros processos biossintéticos de

*S*-glicosídeos são bem relatados em artigos escritos por diferentes autores.<sup>62-67</sup>

## 4. Síntese de *S*-Glicosídeos e Mecanismos Propostos

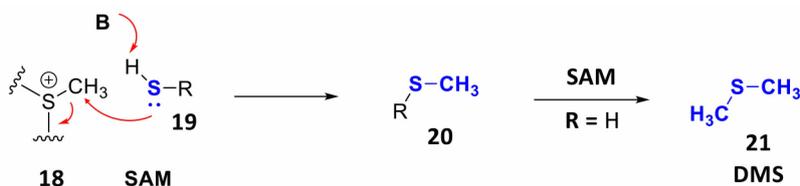
### 4.1. Proposta Sintética

Existem na literatura diversos artigos relatando diferentes metodologias para obtenção de *S*-glicosídeos.<sup>68-86</sup> Neste trabalho de revisão, focamos nos métodos gerais mais importantes, e os exemplos relatados são focados na síntese de *S*-glicosídeos não naturais de interesse biológico. Os métodos de obtenção de *S*-glicosídeos podem ser resumidos em seis propostas: 1) *S*-glicosilação promovido por ácido no carbono anomérico, utilizando doadores de glicosila; 2) *S*-glicosilação via reação  $S_N2$  de 1-tioaçúcares 3) *S*-glicosilação via reação  $S_N2$  de íon tiolato; 4) *S*-glicosilação via adição de Michael de 1-tioaçúcares a um sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado; 5) *S*-glicosilação enzimática; 6) *S*-glicosilação através de Rearranjo de Ferrier (Esquema 4).

### 4.2. Abordagens sobre os diferentes métodos de síntese e mecanismos propostos

#### *S*-Glicosilação promovido por ácido no carbono anomérico utilizando doadores de glicosila

Um método usado para síntese de *S*-glicosídeos consiste na utilização de ácido e doadores de glicosila para promover o ataque no



Esquema 3. Metilação de sulfeto para a formação do dimetilsulfeto

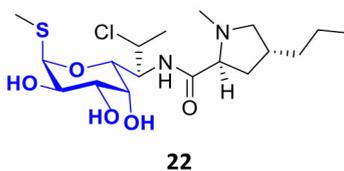
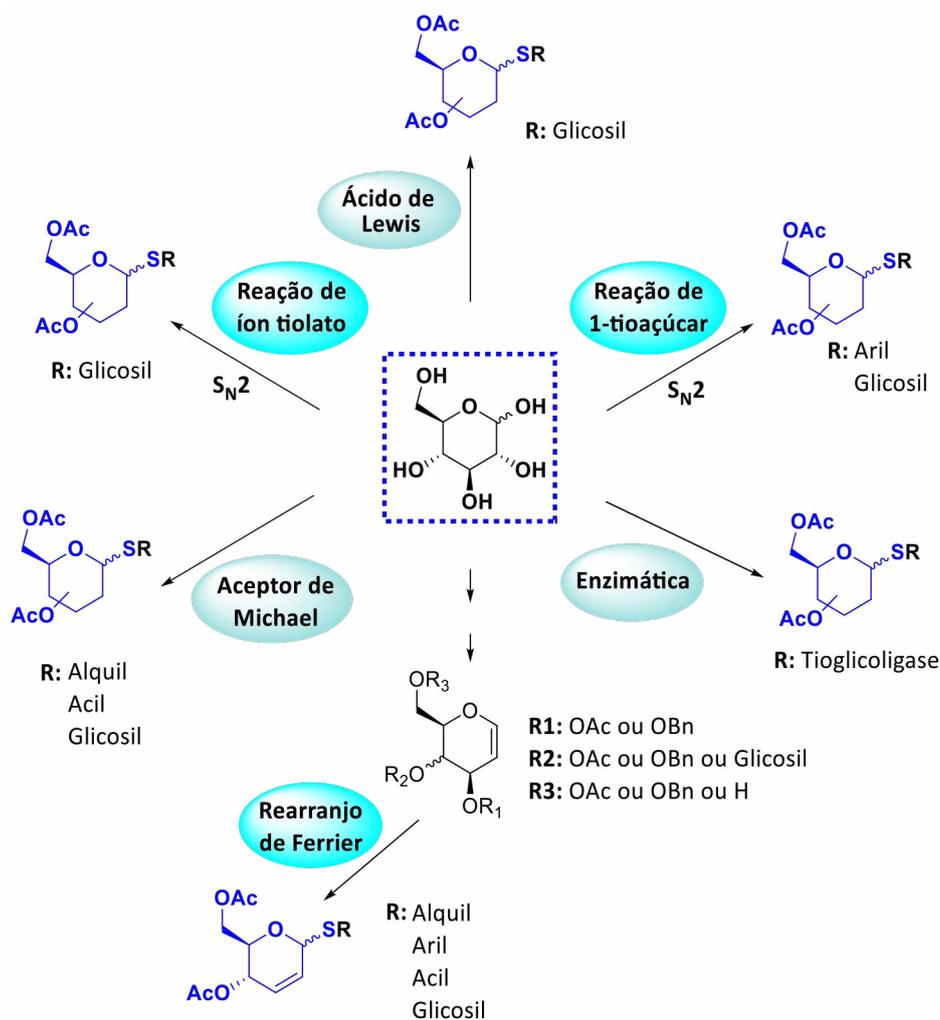


Figura 8. Estrutura do antibiótico Clindamicina (Lincosamidas)



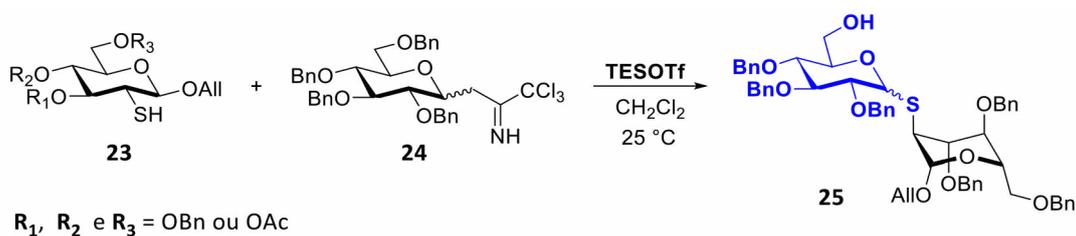
Esquema 4. Propostas de Síntese de S-glicosídeos

carbono anomérico do composto a ser obtido. Andrews e Pinto demonstraram uma reação de glicosilação para a preparação de tio-análogos de kojibiosídeo (**25**). Conforme Esquema 5, os autores empregaram tricloroacetimidatos de glicopiranosose (**24**) como doadores, ativados com um ácido de Lewis (TESOTf) e um 2-tioglicopiranosídeo (**23**) como aceitador.<sup>68</sup>

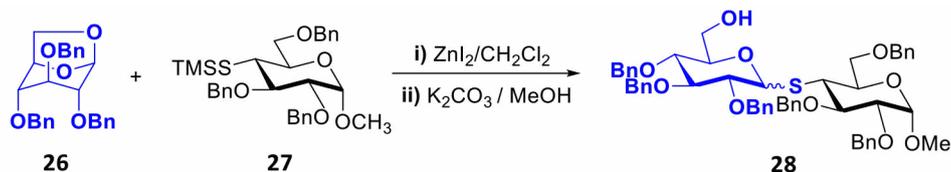
Ousodotricloroacetimidato de  $\alpha\beta$ -glicopiranosose benzilado resultou em uma reação de glicosilação

altamente estereosseletiva que proporcionou exclusivamente a formação do  $\alpha$ -anômero, enquanto o doador  $\alpha$ -tricloroacetimidato acetilado deu uma mistura dos anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ .

Por outro lado, os derivados de 1,6-anidro de mono- e dissacarídeos podem ser utilizados como doadores de glicosila. Com essa abordagem, Wang *et al.*<sup>69</sup> obtiveram, em condições ácidas, o dissacarídeo **28**, precursor na síntese de 4-tiomaltose (Esquema 6).



Esquema 5. Síntese de S-glicosídeo utilizando de ácido e doadores de glicosila



**Esquema 6.** Síntese de um tio-análogo da maltose usando um derivado 1,6-anidro da glicose como doador

Outra possibilidade para síntese de *S*-glicosídeos foi descrita por Ferrier e Furneaux<sup>70</sup> e é representada pelo uso de açúcares protegidos contendo acetatos anoméricos, sob catálise de ácido de Lewis. Um dos primeiros exemplos relatados pelos autores está demonstrado no Esquema 7. Sucede que Das *et al.*<sup>71</sup> descreveram o uso do catalisador  $\text{InCl}_3$ , em  $\text{TiCl}_4$  como co-ativador, como novo promotor alternativo para a síntese de *S*-glicosídeos a partir de doadores de acetato.

Em 2003, Tai e colaboradores propuseram a síntese one-pot de *S*-glicosídeos per-*O*-acetilados a partir de açúcares redutores não protegidos (Esquema 8).<sup>72</sup> Nesse método, o uso de uma quantidade estequiométrica de anidrido acético, com a adição de catalisador  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , evitando excesso de neutralização do reagente, seguida da purificação, antes da segunda etapa, possibilitou a formação dos compostos finais em bons rendimentos (71-73%) e seletividades de  $\alpha/\beta$ : 0/1 para per-*O*-acetilados tioglicopiranosídeo; 1/0 per-*O*-acetilados tiomanopiranosídeo e 0/1 para per-*O*-acetilados tiogalactopiranosídeo.

#### *S*-glicosilação via reação $S_N2$ de 1-tioaçúcares

Este método consiste no fato do átomo de enxofre ser menos básico, ou seja, mais nucleofílico que o oxigênio. O Esquema 9, ilustra

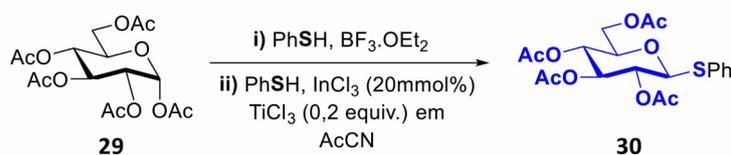
a síntese de dissacarídeos realizado por Driguez e colaboradores<sup>87</sup>, onde o anômero  $\alpha$  ou  $\beta$ -1-Tiolatos reagiram com o aceitador adequado **36**, proporcionando, através de um mecanismo  $S_N2$ , os tiodissacarídeos apropriados, respectivamente, dependendo da estereoquímica do doador.

Um método para síntese exclusiva de 1,2-*trans*-tioglicosídeos consistiu em utilizar sais de *S*-glicosilisotiorônio para a introdução da função tio na posição  $\beta$ -anomérica. Segundo Horton e Wolfrom,<sup>88</sup> os sais de *S*-glicosilisotiorônio são sintetizados a partir de haletos de glicosila **38** por tratamento com tiourea (Esquema 10). Esses compostos apresentam a vantagem adicional de que, em contraste com os halogenetos de glicosila a partir dos quais são gerados, eles são sólidos estáveis.

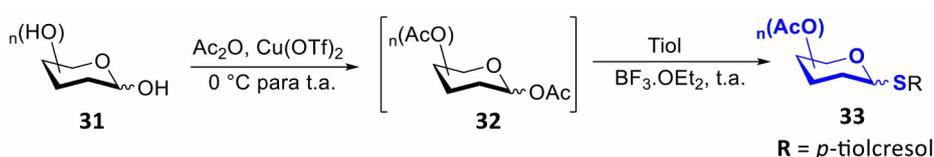
Falconer e colaboradores<sup>79</sup> demonstraram que os *S*-glicosídeos podem ser obtidos através da reação de um 1-tioaçúcar e um álcool via condensação de Mitsunobu, com retenção da configuração no centro anomérico (Esquema 11).

#### *S*-glicosilação via reação $S_N2$ de íon tiolato

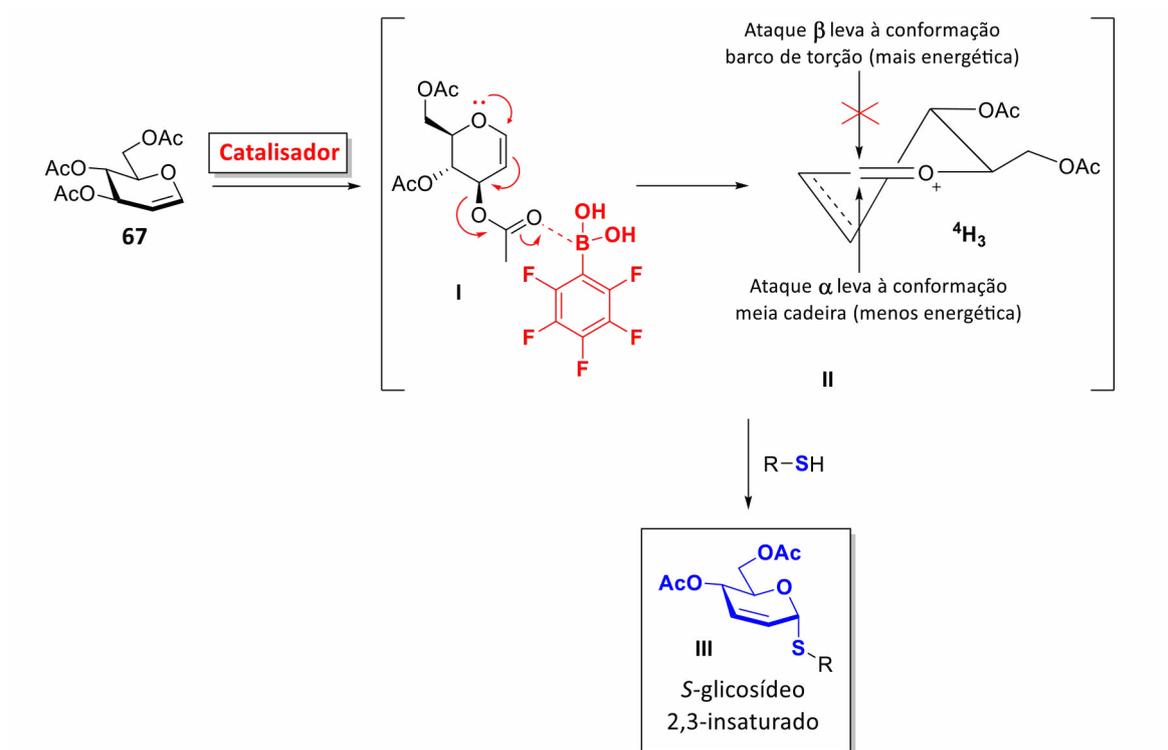
Este método é baseado no deslocamento de um grupo eletrofílico na posição anomérica do doador através do grupo tiolato presente no aceitador. Como exemplo deste tipo de



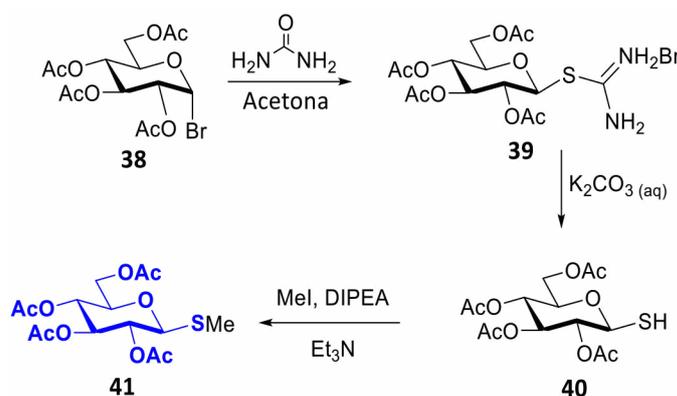
**Esquema 7.** Síntese de tiofenil glicosídeo a partir de um doador tipo acetato glicosila



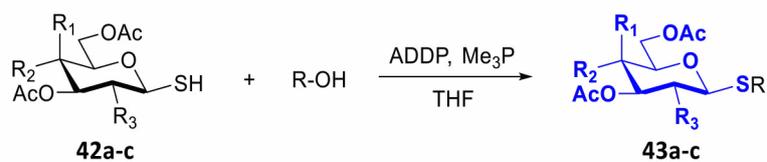
**Esquema 8.** Síntese one-pot de tioglicosídeos per-*O*-acetilados a partir de açúcares redutores não protegidos



Esquema 9. Síntese de tiodissacarídeos através de uma reação SN2 empregando a1-tio-doador



Esquema 10. Síntese de tioglicosídeo empregando um sal S-glicosilisotiorônio



- a: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OAc
- b: R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = OAc
- c: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OAc, R<sub>3</sub> = NHDde

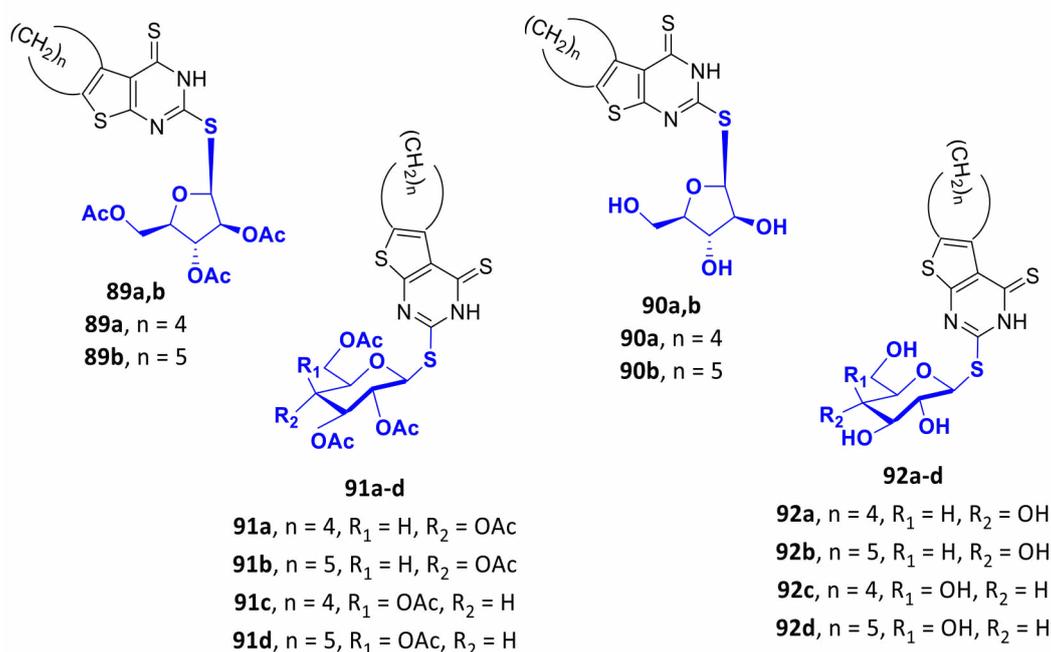
Esquema 11. Uso da condensação de Mitsunobu para a síntese de tioglicosídeos

glicosilação apresentaremos a síntese de *S*-dissacarídeos proposta por Blanc-Muesser, Defaye e Driguez,<sup>89</sup> qual descrevem a reação entre cloreto de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-glicopiranosose **44** (doador) com metil 4-desoxi-4-tio- 2,3,6-tetra-*O*-acetil-glicopiranosose **45** (aceitador) para fornecer o *S*-dissacarídeos **46** (Esquema 12).

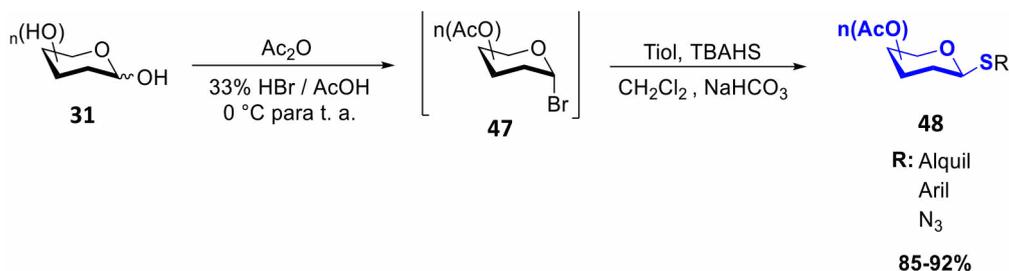
Em 2006, Kumar *et al.*<sup>90</sup> desenvolveram uma estratégia baseada em reação one-pot para a síntese de *S*-glicosídeos com excelente rendimento (85-92%) por meio da geração *in situ* de brometo de glicosila 2,3,4,6-tetra-*O*-acetilados (Esquema 13). Nesta reação os autores usaram uma quantidade estequiométrica de anidrido acético na presença de HBr / AcOH (30%) fornecendo o brometo de glicosila 2,3,4,6-tetra-*O*-acetilados diretamente, a partir de um açúcar livre, o qual foi então submetido a uma glicosilação no carbono anomérico catalisada

por transferência de fase por adição de um tiol adequado, para fornecer o *S*-glicosídeos.

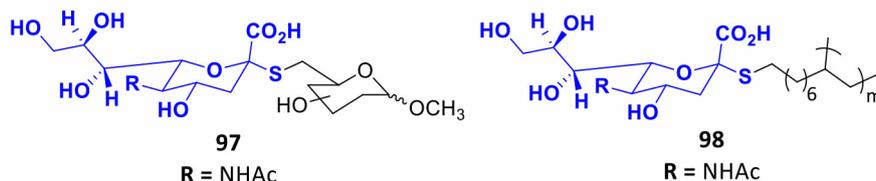
Chao e colaboradores (2010)<sup>91</sup> descreveram a síntese de uma série de novos 5-aryl-3-(β-D-glucopiranosiltio)-1,2,4-triazóis. Segundo os autores os compostos **50a-k**, foram obtidos em rendimento variando de 31-71%, através da reação de glicosilação do brometo de tetra-*O*-acetil-α-D-glucopiranosila **38** com 3-aryl-5-mercapto 1,3,4-triazóis **49a-k** em etanol na presença de hidróxido de potássio (Esquema 14). A desacetilação de **50a-k** usando metóxido de sódio em metanol forneceu os correspondentes 5-aryl-3-(β-D-glucopiranosiltio)-1,2,4-triazóis (**51a-k**) com bons rendimentos (85-95%). As estruturas desses novos compostos foram confirmadas por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e análise elementar. As atividades antibacterianas dos compostos também foram avaliadas.



Esquema 12. Síntese de *S*-dissacarídeos através de uma reação SN2



Esquema 13. Síntese *one-pot* de tioglicosídeos per-*O*-acetilados a partir de açúcares redutores não protegidos sob condições de reação de transferência de fase



**Esquema 14.** Síntese de S-glicosídeos contendo 1,2,4-triazol como aglicona

**S-glicosilação via adição de Michael de 1-tioaçúcares a um sistema  $\alpha,\beta$ -insaturados**

Essa abordagem, introduzida em 1995 por Witczak *et al.*,<sup>83</sup> consiste na adição estereosseletiva de Michael de um 1-tioaçúcar ao sistema conjugado  $\alpha,\beta$ -insaturado de uma levoglicosenona, para fornecer o 1,6-anidro-3-deoxi-4-S-(2,3,4-tri-O-acetil- $\alpha$ -L-fucopiranosil)-D-glicero-hexopiranos-2-uloses-2-ulose em rendimento de 91% (Esquema 15). A estrutura do composto foi comprovada RMN de hidrogênio e carbono-13.

As reações de S-glicosilação, vistas anteriormente, são reações de acoplamento entre dois blocos de construção para formar uma nova ligação denominada ligação glicosídica, mais comumente uma ligação O, mas exemplos que levam a S e N-glicosídeos também são abundantes. Como pode ser visto numa reação típica de S-glicosilação, um bloco de construção, doador de glicosila, contém um grupo de saída anomérico (**GS**, Esquema 16). Outro componente da reação é o aceitador de glicosila, que contém um grupo sulfidril que atua como um nucleófilo e desloca o grupo de saída do doador de glicosila. Tipicamente, todos os outros grupos funcionais dos doadores glicosila e os seus homólogos aceitadores, contêm grupos de proteção temporários (**P**).

Convém destacar que a síntese de S-glicosídeos pode ser realizada em uma grande variedade de procedimentos e também foi descrita por diversos pesquisadores.<sup>144-154</sup>

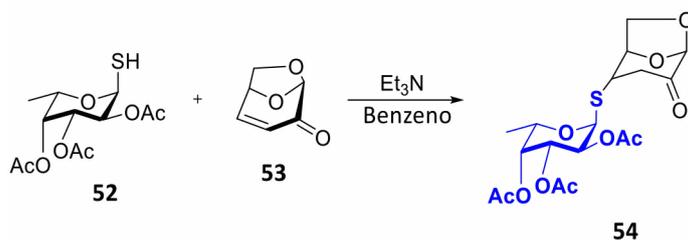
**S-glicosilação enzimática**

As rotas de síntese descritas anteriormente requerem diferentes etapas de proteção e desproteção e um bom controle da estereoquímica anomérica. Atualmente, duas estratégias foram desenvolvidas para biocatalisar a síntese de S-glicosídeos, usando um doador de açúcar e um aceitador contendo enxofre: as tioglicoligases e as S-Glicosiltransferases (Esquema 17).

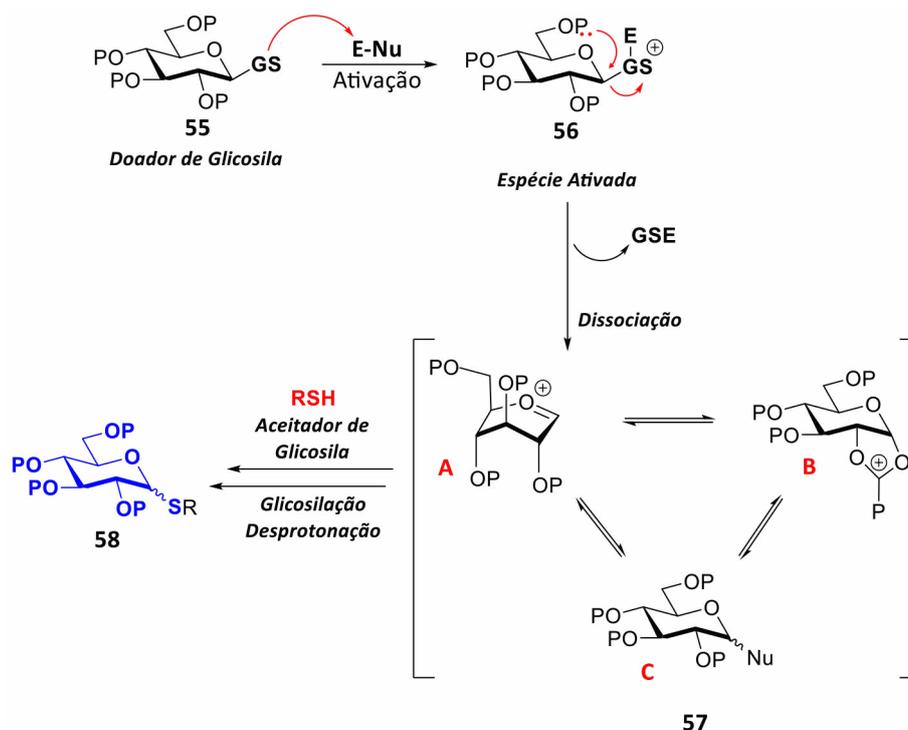
Segundo Jahn e colaboradores<sup>85,92</sup> na reação de síntese de (1-4)- $\beta$ -S-glicosídeos utilizou a enzima tioglicoligases (Esquema 18). Ainda segundo os autores, nesta estratégia empregou-se glicosídeos doadores ativados não protegidos, em particular dinitrofenil glicosídeos e desoxi-tioaçúcares como aceitadores.

Esta mesma reação foi realizada empregando a enzima Man2 E429A.<sup>155</sup> Em 2005, Stick e colaboradores<sup>93</sup> estenderam o uso dessa metodologia para a síntese de S-dissacarídeos (Esquema 19). De acordo com os autores, o tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosídeo **62** na presença de metóxido de sódio em metanol em presença da enzima AbgE171A forneceu os S-dissacarídeos **64a-b**.

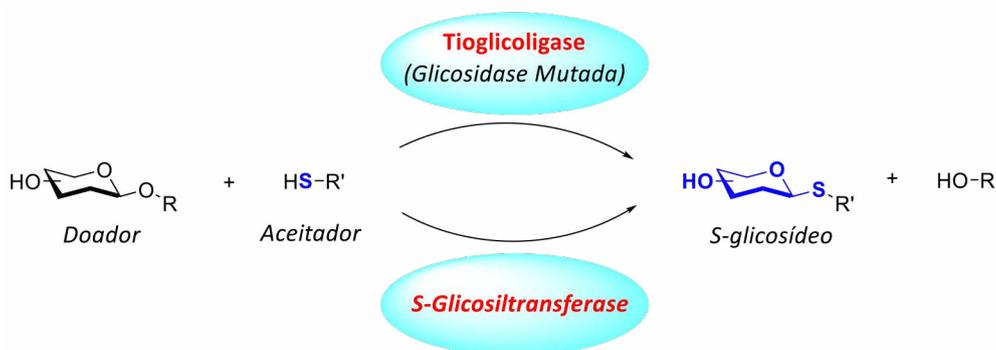
Na retenção de GHs, a inativação do resíduo catalítico ácido / base é de particular interesse e pode levar a um biocatalisador original com atividades hidrolíticas ruins, mas com a capacidade de promover a formação de ligações tioglicosídicas. Tais enzimas foram primeiramente descritas por Chen e Withers<sup>94</sup> e são denominadas tioligases. Com relação ao mecanismo (Esquema 20), percebe-se



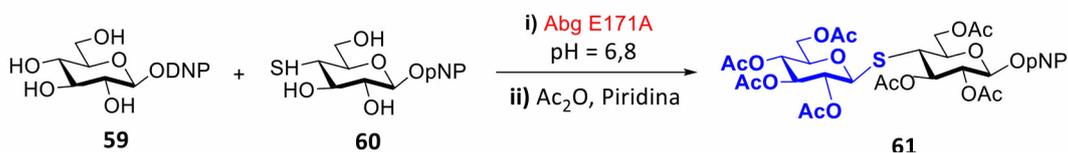
**Esquema 15.** Síntese de S-dissacarídeos via adição de Michael



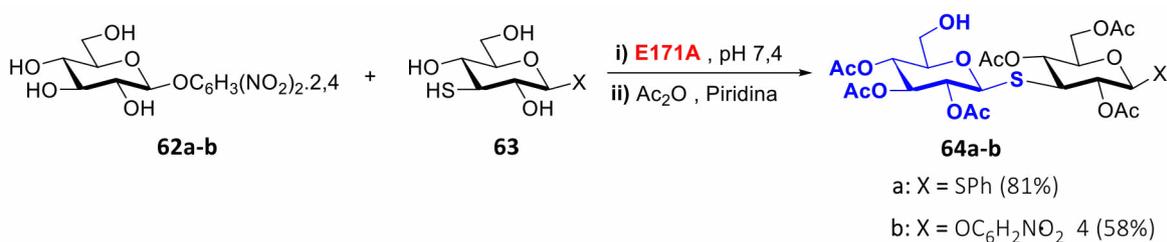
Esquema 16. Mecanismo de S-glicosilação



Esquema 17. Estratégia biocatalítica para síntese de S-glicosídeos



Esquema 18. Síntese de 1,4-β-tioglicosídeos catalisada pela enzima AbgE171A



Esquema 19. Síntese enzimática de S-glicosídeos catalisada por Abg E171A

a formação do intermediário glicosil-enzima que requer o uso de um doador de glicosila ativado, tais como, o dinitrofenil ou azido glicosídeos, e a etapa de glicosilação requer nucleófilos mais fortes, como derivados de tiol. Segundo Ati e colaboradores<sup>95</sup>, atualmente, as enzimas relacionadas aos carboidratos, como glicosiltransferases e glicosídeos hidrolases, são mais facilmente acessíveis e são consideradas alternativas poderosas e mais ecológicas aos procedimentos convencionais de glicosilação química.

Conforme Chen e Withers<sup>96</sup> os S-glicosídeos provaram ser úteis, enzimaticamente estáveis, para estudos estruturais e mecanísticos e sua síntese é consideravelmente simplificada pelo uso de tioglicoligases.

**S-glicosídeos 2,3-insaturados obtidos através de Rearranjo de Ferrier**

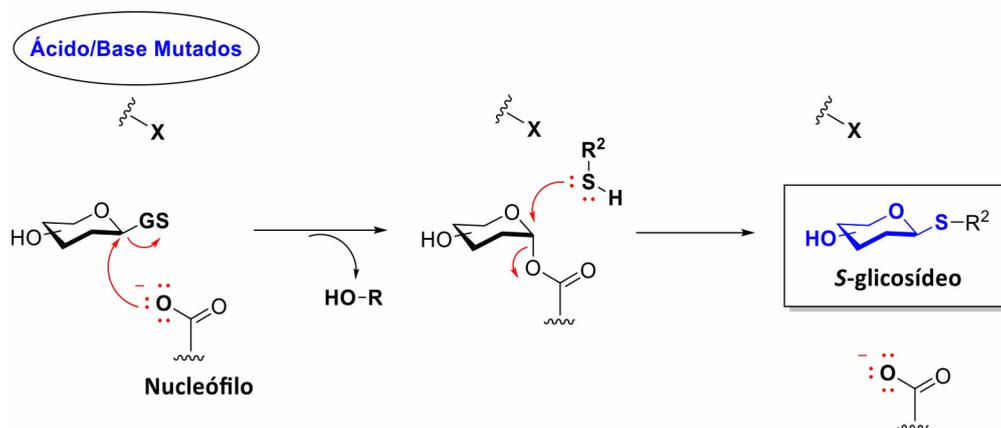
Os S-glicosídeos 2,3-insaturados podem ser preparados através da reação entre o glicial (I) e o tiol na presença de um ácido de Lewis, cujo intermediário de reação é o íon oxônio (II) (Esquema 21).<sup>97</sup> Esta reação é comumente conhecida como rearranjo de Ferrier. De acordo com Gomes et al.,<sup>98</sup> nesse tipo de reação há a

formação de anômeros α e β, cuja orientação da ligação pode ser controlada a partir de diversos fatores reacionais como: catalisador, efeito anomérico, efeitos estéricos da aglicona, solvente, entre outros.

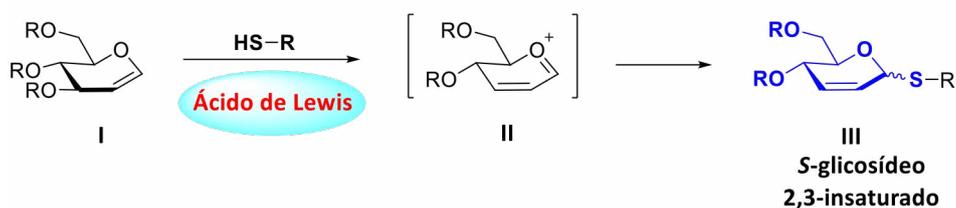
Este íon oxônio (II) pode reagir com nucleófilo do tipo S-, O-, N-, ou C- no carbono anomérico (C-1) para fornecer os respectivos glicosídeos. A aproximação do nucleófilo pode ocorrer pelas duas faces, desta forma, em geral, é obtida uma mistura de isômeros: o α-anômero e o β-anômero.

Zhou et al.,<sup>99</sup> relataram a síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados a partir dos glicais A e B e diferentes tiois usando um catalisador imobilizado acessível e ecológico, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O/C (Esquema 22). Segundo os autores, uma série de S-glicosídeos 2,3-insaturados 66a-d foram obtidos a partir dos correspondentes 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicial e D-galactal com rendimentos bons a excelentes (56% a 99%) e alta seletividade anomérica (α/β = 7:1 para 19:1). Além disso, o catalisador foi eficiente em reações em escala de grama e reciclável por pelo menos três vezes.

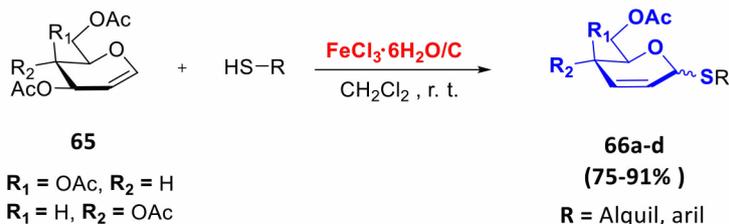
Battina et al.<sup>100</sup> descreveram a síntese do S-glicosídeos 2,3-insaturados 68 através de uma reação de tioglicosilação utilizando o rearranjo de Ferrier. Nesta reação os autores



Esquema 20. Mecanismo de glicosilação enzimática



Esquema 21. Formação do intermediário, íon oxônio 2 no rearranjo de Ferrier



**Esquema 22.** Síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados usando um catalisador imobilizado acessível e ecológico,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O/C}$

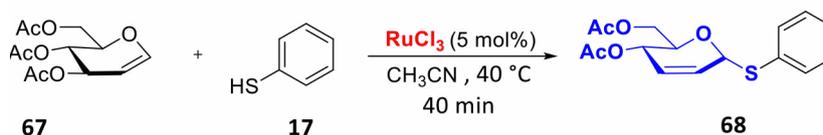
reagiram o 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral (67) e o tiofenol (17) em presença de 5% molar de  $\text{RuCl}_3$  em acetonitrila sob atmosfera de nitrogênio para fornecer o correspondente S-glicosídeo 2,3-insaturado (68) com 85% de rendimento com a estereosseletividade  $\alpha/\beta$  de (88/12) (Esquema 23).

A adição de ácido benzenossulfínico aos glicais foi investigada por Giuliano e colaboradores<sup>101</sup> sob várias condições, e os rendimentos otimizados, onde os produtos finais foram obtidos na presença de tetracloreto de estanho como catalisador. O deslocamento de ligação dupla (rearranjo de Ferrier) ocorreu em quase todos os casos, exceto no que não possui um substituinte no carbono alílico. A síntese consistiu em reagir os glicais 67 e 69 com ácido benzenossulfínico em presença do catalisador  $\text{SnCl}_4$  em diclorometano para fornecerem compostos 70a-b com bons rendimentos e excelentes estereosseletividades (Esquema 24).

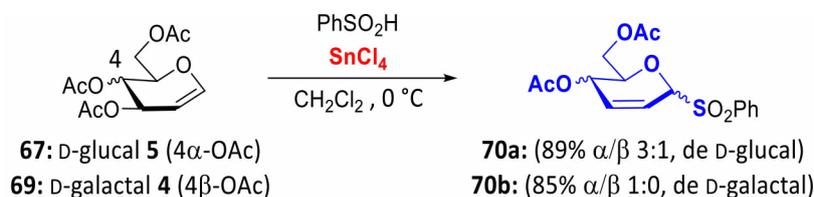
Em 2013, Liu e colaboradores<sup>102</sup> relataram a síntese de  $\beta$ -S-glicosídeos por alilação descarboxilativa catalisada por paládio. Segundo os autores, o tratamento de gliceral com C3-tioarilcarbonato em 10 mol%  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 20% molar de 1,1'-bis (di-isopropilfosfina) ferroceno (DiPPF),

$\text{PhCH}_3$ , 60 °C por 12 h forneceu os S-glicósídeos com configuração anomérica  $\beta$  desejados, em bons rendimentos (Esquema 25). Ainda segundo os autores, em todos os casos, o grupo ariloxi, ariltio ou alcoxi do carbonato C3 foi transferido intramolecularmente para o carbono anomérico de maneira altamente estereosseletiva (apenas o  $\beta$ -anômero foi observado).

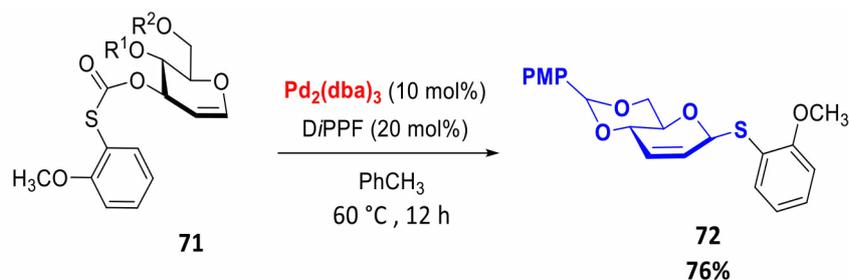
Com base em estudos mecanísticos<sup>103-105</sup> da descarboxilação catalisada por paládio e nos resultados de experimentos de competição, os autores propuseram o mecanismo conforme mostrado no Esquema 26. Acredita-se que o ciclo catalítico comece com a formação do complexo de paládio-DiPPF ou paládio-DtBPFDPdLn. Após a coordenação binária do complexo  $\text{PdLn}$ , tanto para a ligação dupla da olefina quanto para o grupo carbonila do carbonato do gliceral de face  $\beta$ , é produzido o intermediário 73. Em solventes não polares como o tolueno, uma descarboxilação subsequente do intermediário 73 gera um íon intermediário 74. A adição nucleofílica intramolecular subsequente e a eliminação do complexo de paládio  $\text{PdLn}$  resultam nos  $\beta$ -S-glicosídeos desejados, completando o ciclo catalítico.



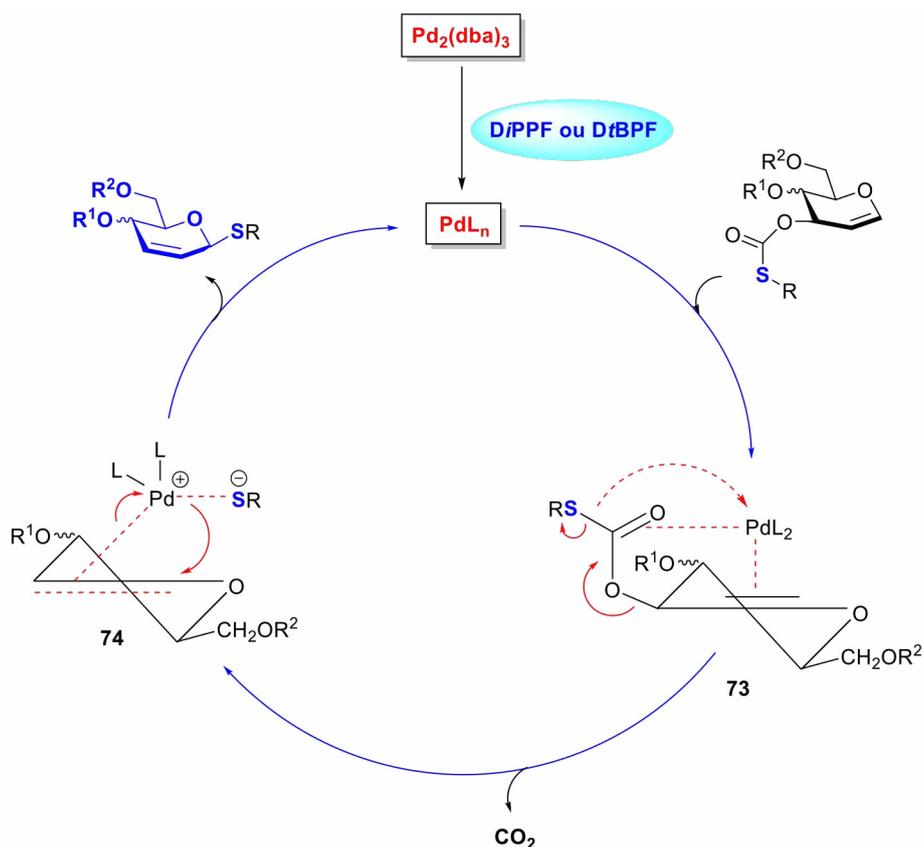
**Esquema 23.** Síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados usando um catalisador  $\text{RuCl}_3$



**Esquema 24.** Síntese de S-glicosídeos através de rearranjo de Ferrier sob catálise com  $\text{SnCl}_4$



Esquema 25. Síntese do  $\beta$ -S-glicosídeos por alilação descarboxilativa catalisada por paládio



Esquema 26. Proposta mecanística catalisada por paládio

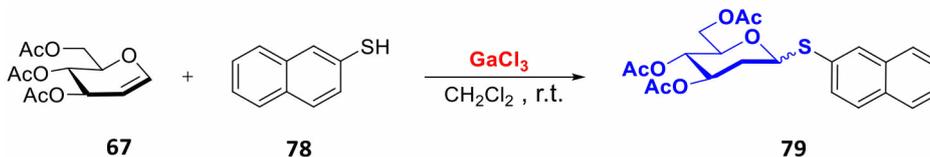
A estratégia de rearranjo de Ferrier para obtenção de S-glicosídeo catalisada por  $\text{AuCl}_3$  foi relatada por Balamurugan e Koppolu.<sup>106</sup> Durante tentativas de obter C- e S-glicosídeos 2,3-insaturados, eles investigaram o uso de nucleófilos contendo carbono e enxofre catalisados por ouro. A Reação de Ferrier para a síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados (Esquema 27), foi realizada reagindo o tri-O-acetil-D-gliceral **67** com acetoacetato de etila em presença de catalisador  $\text{AuCl}_3$  a 0,5% mol, para obter C-glicosídeo 2,3-insaturado **75** em 80% de rendimento ( $\alpha / \beta = 4,4: 1$ ). O uso de benzil tiol ou tiofenol como nucleófilos proporcionou a

formação do S-glicosídeo 2,3-insaturado **76** e **77** com rendimentos bons a excelentes e seletividade anomérica moderada. Segundo os autores, este método de síntese também tolera outros tipos de glicais, como o D-galactal e L-rhamnal.

Outra metodologia sintética para síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados consistiu na reação do 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral **67** com  $\beta$ -tionaftol **78** em presença de 5% molar de  $\text{GaCl}_3$  em diclorometano por 20 minutos à temperatura ambiente, para produzir o correspondente 2-desoxi-1-tioglicosídeo **79** com um rendimento de 90% com o  $\alpha$ -anômero como o principal produto (Esquema 28).<sup>86</sup>



**Esquema 27.** Síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados em presença do catalisador AuCl<sub>3</sub>.



**Esquema 28.** Síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados em presença do catalisador GaCl<sub>3</sub>.

Recentemente Tatina e colaboradores<sup>107</sup> relataram a reação entre D-glicais com S-nucleófilos (usando tiofenol e *p*-toluenotiol) (Esquema 29). Em ambos os casos, as reações produziram com sucesso os respectivos S-glicosídeos 2,3-insaturados com ótimos rendimentos de 90 e 94% e excelente e boa seletividade em favor do  $\alpha$ -anômeros.

Segundo os autores um possível mecanismo para esta reação consiste na coordenação do ácido perfluoropenilborônico com a porção acetato alílico do tri-O-acetil-D-glicais (**67**) que induz a polarização (estrutura I) e leva à formação de um íon aliloxicarbênio (estrutura II) na conformação <sup>4</sup>H<sub>3</sub> preferida. A adição dos nucleófilos a C1 da face  $\alpha$  fornece o conformador de meia cadeira de energia mais baixa e resulta na seletividade  $\alpha$  observada dos glicosídeos 2,3-insaturados III

(Figura 9). No entanto, a adição dos nucleófilos da face  $\beta$  fornece o conformador de barco de torção de energia mais alta.

Outras reações de síntese para obtenção de S-glicosídeos 2,3-insaturados são utilizando a metodologia de Ferrier a glicais são descritos na literatura.<sup>108-120</sup>

## 5. Aplicações de S-Glicosídeos

Nas últimas décadas, um grande número de trabalho de pesquisa relacionado à síntese de S-glicosídeos surgiu devido a uma ampla variedade de atividades biológicas e aplicações tanto como doadores de grupo glicosila na reação de glicosilação como também na farmacologia.

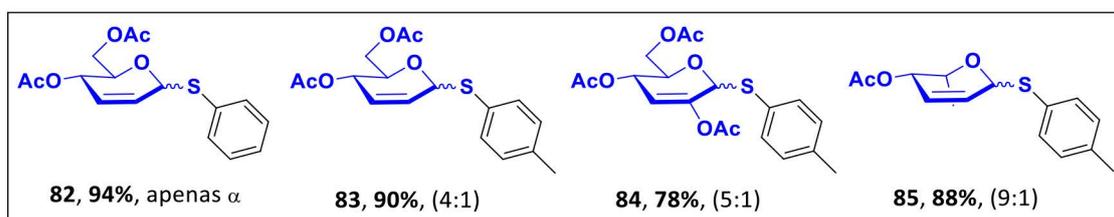


**67:** R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OAc

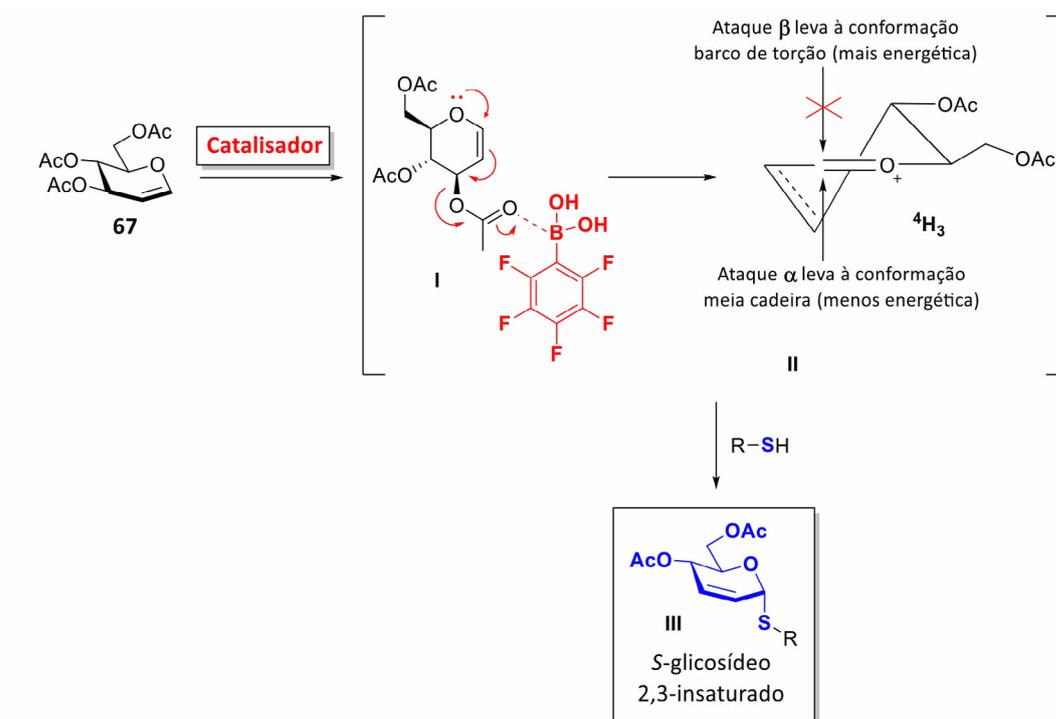
**80:** R<sub>1</sub> = OAc; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OAc

**81:** R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

R<sub>3</sub> = Ph, *p*-Tol



**Esquema 29.** Reação catalisada por ácido perfluorofenilborônico para obtenção de S-glicosídeos 2,3-insaturados



**Figura 9.** Mecanismo da reação de síntese de S-glicosídeos 2,3-insaturados catalisada por ácido perfluorofenilborônico

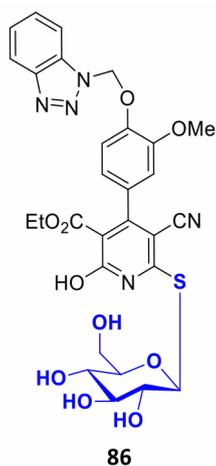
### 5.1. Aplicações na farmacologia

A literatura revelou que os S-glicosídeos possuem um potencial biológico diversificado, tais como, atividade anticâncer, antimicrobiana e antiviral, as quais são descritas em seguida.

#### S-glicosídeos com atividade anticâncer

Khodair e colaboradores<sup>121</sup> relataram a atividade anticâncer frente a células cancerígenas MCF-7 em testes *in vitro* de S-glicosídeos

derivados de pirimidina-2-tiona. Segundo os autores, os resultados mostraram que o composto (86) foi mais efetivo na indução de apoptose celular em comparação com a célula não tratada e solubilizada apenas em DMSO (dimetilsulfóxido). Estudos de Docking Molecular revelaram que a ligação com o receptor MDM é favorecida através da formação da ligação de hidrogênio da hidroxila livre do C-4 com as proteínas Gly 24 AA e Ala 21 AA assim como a ligação de hidrogênio do anel triazólico com a proteína Gly 58 AA.



**Figura 10.** S-glicosídeo com atividade anticâncer

### S-glicosídeos com atividade antimicrobiana e antiviral

Saleh e colaboradores<sup>122</sup> no ano de 2004 relataram a atividade antimicrobiana *in vitro* de uma série de compostos frente à *Staphylococcus aureus* e quanto à atividade antifúngica contra *Candida albicans*, dentre esses compostos testados o **87** e **88** que pertenciam à classe dos S-glicosídeos apresentaram atividade antimicrobiana, contra *S. aureus*. Na Figura 11 podemos observar as respectivas estruturas dos S-glicosídeos mencionados que apresentaram atividade antimicrobiana. Os autores não mencionaram no estudo, os valores obtidos para a atividade biológica obtida.

O grupo de pesquisa do professor El-Gazzar,<sup>123</sup> no ano de 2010, sintetizaram alguns S-glicosídeos derivados de tienopirimidina derivados de tieno[2,3-*d*]-pirimidino-2,4-ditiona, de modo que os compostos foram projetados para estudo dos substituintes heterocíclicos diretamente ligados ao núcleo de tienopirimidinas em C-2, buscando obtenção de possíveis agentes antimicrobianos e antivirais.

Os resultados dos estudos antibacterianos (Figura 12) demonstraram que entre os derivados S-glicosídicos sintetizados, **89** a **92**, os compostos **89a** e **90a** apresentaram inibição completa de 128 mg/mL ou menos para *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas putida*. Os S-glicosídeos acetilados **91a**, **91b** resultaram numa diminuição da atividade, no entanto, a adição de um grupo arabinofuranosil acetilado em C-2, no anel de pirimidina em tieno[2,3-*d*]-pirimidina resultou nos potentes compostos **89a**, **89b** quando comparados com todos os outros compostos. Os S-glicosídeos desacetilados contendo a tienopirimidina como aglicona resultaram nos compostos **90a**, **90b** e **92a**, **92b**, que foram ativos contra *P. putida* e a atividade foi aumentada no caso do grupo arabinofuranosil na

posição de C-2. Além disso, a CIM (concentração inibitória mínima) de **90a**, **90b** para *P. putida* foi de 64 mg/mL enquanto que o antibiótico ampicilina estava inativo até 256 mg/mL.

Em 2013, El-Ebiary e colaboradores<sup>124</sup> sintetizaram uma nova série de pirazóis que contendo as porções 1,3,5-oxadiazol e 1,2,4-triazol e os seus respectivos S-glicosídeos, numa tentativa de desenvolver uma eficaz atividade antimicrobiana contra duas espécies de fungos, *Aspergillus flavus* e *Candida albicans*, e duas espécies bacterianas, *Escherichia coli* (Gram positivas) e *Staphylococcus aureus* (Gram negativas). Os resultados obtidos indicaram que os compostos **93** e **94** (S-glicosídeos) exibiram uma atividade comparável aos agentes antibacterianos e antifúngicos bem conhecidos, tais como, Tetraciclina e Anfotericina B respectivamente. Na Figura 13 podem ser observadas as estruturas e atividades exibidas pelos respectivos S-glicosídeos sintetizados no estudo.

Em 2005, Mangte e Deshmukh<sup>125</sup> foi relatado que uma série de S-glicosídeos a partir da lactose para fornecer o composto **95** (Figura 14), o qual possui atividade antibacteriana e antifúngica, enquanto o aril S-glicosídeo **96** obtido da galactofuranose é um inibidor da  $\beta$ -D-galactofuranosidase de *Penicillium fellutanum* de acordo com Mariño *et al.*<sup>126</sup> e têm sido usado em estudos com organismos que contêm galactofuranose.

Os S-glicosídeos obtidos a partir do ácido siálico são úteis como sondas para proteínas que faz reconhecimento o ácido siálico de acordo com Kiefel e von Itzstein.<sup>126</sup> Em uma tentativa de elucidar a verdadeira natureza da sequência de carboidratos na superfície celular ligada ao rotavírus, o S-glicosídeo **97** foi avaliado quanto à inibição do rotavírus de diferentes fontes (Figura 15). Por outro lado, de acordo com Matsuoka *et al.*,<sup>127</sup> o S-glicosídeo polimérico **98** foi avaliado quanto à sua capacidade de inibir a neuraminidase do vírus influenza.

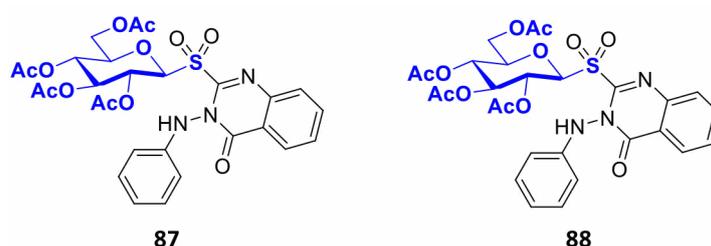
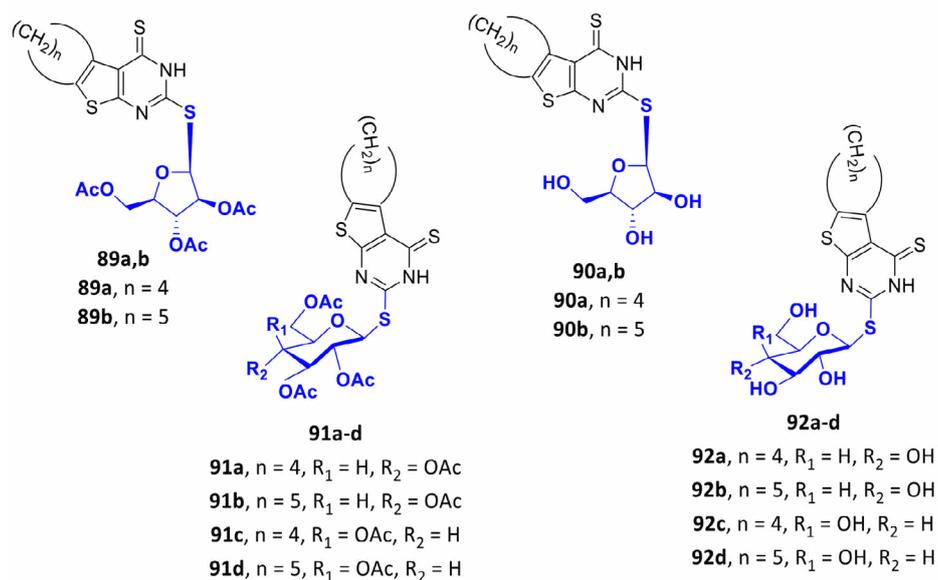
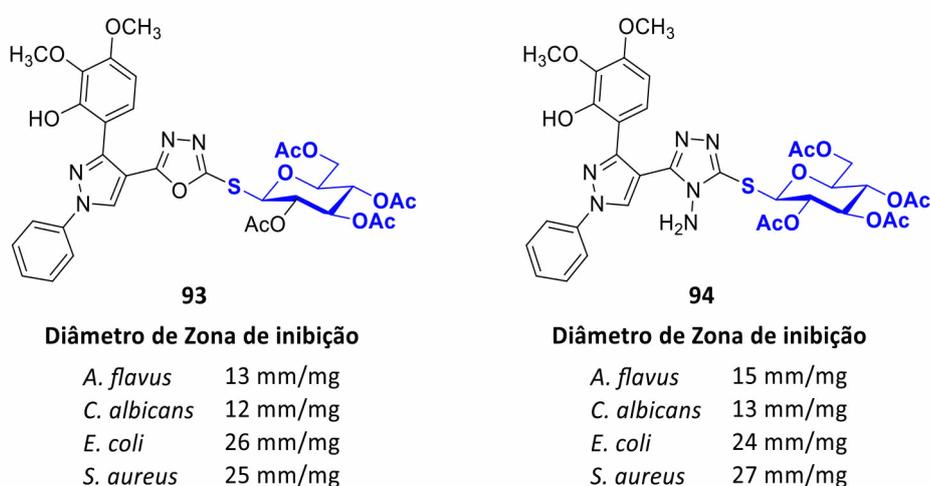


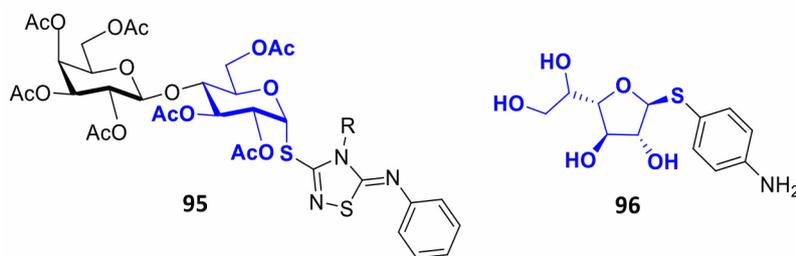
Figura 11. S-glicosídeos com atividade antimicrobiana e antiviral



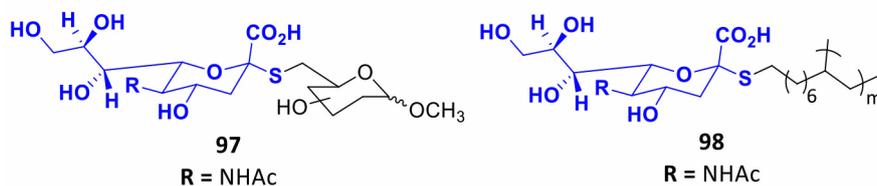
**Figura 12.** S-glicosídeos que apresentaram atividades antibacterianas



**Figura 13.** Atividade antimicrobiana contra duas espécies de fungos de S-glicosídeos



**Figura 14.** Exemplos de diferentes glicomiméticos à base de enxofre com atividade antibacteriana e antifúngica



**Figura 15.** Exemplos de S-glicosídeos com atividade antiviral

## 5.2. Aplicações sintéticas

Os 1-S-glicosídeos têm sido amplamente utilizados como excelentes doadores de glicosila na reação de glicosilação, não apenas na fase de solução, mas também em suportes sólidos ou poliméricos.<sup>128,129</sup> No entanto, odores fétidos gerados durante a síntese dos tioglicosídeos e reações de glicosilação são inevitáveis devido à propriedade volátil de tióis comumente disponíveis, como etanotiol e benzenotiol.

Do ponto de vista da aplicação sintética, os S-glicosídeos tornaram-se blocos de construção úteis para a síntese de S-glico-aminoácidos, S-glicopeptídeos e S-glicoproteínas, explorando a excepcional nucleofilicidade do grupo tiol (Figura 16). Os glicosil tióis podem reagir quimiosseletivamente através da adição de

conjugados,<sup>130,131</sup> substituições nucleofílicas de halogenetos,<sup>132-135</sup> aberturas de anel de aziridinas<sup>136</sup> e sulfamidatos cíclicos,<sup>137</sup> ou formação de dissulfetos seguida de um rearranjo dessulfurativo.<sup>138</sup>

Os S-glicosídeos são substitutos atraentes dos O-glicosídeos, pois são resistentes à clivagem enzimática e menos suscetíveis à degradação química.<sup>139,140</sup> Nas últimas três décadas, houve um crescimento significativo na síntese e aplicações de tioanalogos de O-glicosídeos de ocorrência natural, como oligossacarídeos<sup>141</sup> e glicolipídios.<sup>142,143</sup> A maioria dos S-glicosídeos testados apresentou aumento nas atividades biológicas, presumivelmente decorrentes de sua resistência às glicosidases combinadas com uma relação isostérica entre as ligações tioéter e éter. Nesse contexto, os S-glicopeptídeos emergiram

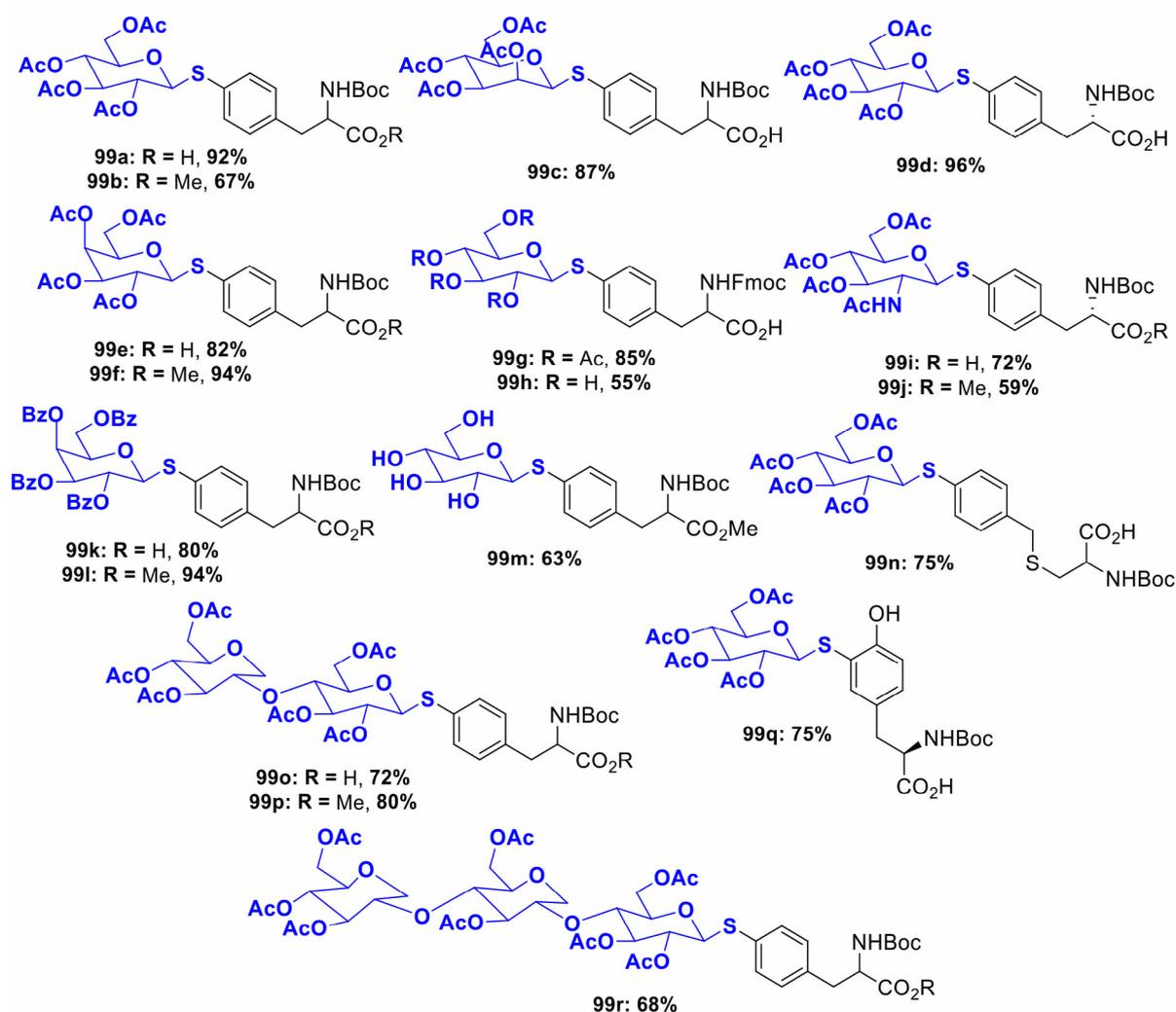


Figura 16. Tioglicopeptídeos obtidos através da reação de S-glicosídeos

como ferramentas promissoras para o estudo biológico de peptídeos e proteínas *O*-glicosilados e são reconhecidos como excelentes modelos estruturais.<sup>144-147</sup>

Outras aplicações sintéticas de *S*-glicosídeos são relatadas por vários pesquisadores.<sup>148-150</sup>

## 6. Vantagens das Ligações *S*-Glicosídicas frente as Ligações *O*, *C* e *N*-Glicosídicas

A ligação glicosídica é o resultado da reação entre um carboidrato e uma espécie nucleofílica, podendo esta espécie ser ou não outro carboidrato. Além disso, a ligação glicosídica é instável e suscetível à hidrólise promovida por ácidos diluídos ou por enzimas. Dependendo da espécie nucleofílica utilizada na reação de glicosilação, as ligações glicosídicas podem ser classificadas como: a) Ligações *O*-glicosídicas, presentes abundantemente nas plantas, b) Ligações *S*-glicosídicas, presente em glicosinolatos, c) Ligações *N*-glicosídicas, presentes nas glicosilaminas e d) Ligações *C*-glicosídicas, sendo este tipo de ligação a menos susceptível à hidrólise.

Embora, os *S*-glicosídeos não sejam abundantes na natureza, esses carboidratos são interessantes do ponto de vista terapêutico, uma vez que são menos suscetíveis à degradação química e clivagem enzimática.<sup>151</sup> A estabilidade à clivagem enzimática, bem como a semelhança na conformação dos *S*-glicosídeos aos *O*-glicosídeos análogo os tornam análogos atraentes.

Em relação aos comprimentos e ângulos de ligação, os éteres [C-O-C] apresentam um comprimento de ligação C-O de ~140 pm e ângulo de ligação de ~104°, enquanto que, os tioéteres [C-S-C] apresentam um comprimento de ligação C-S de ~180 pm e ângulo de ligação de ~90°. Montero *et al.*,<sup>152</sup> relataram que em *S*-glicosídeos o comprimento da ligação C-S e de ~1,78 Å e o ângulo da ligação de ~99°, também divergentes dos valores encontrados para *O*-glicosídeos, cujos valores foram de 1,41 Å e 116° para o comprimento da ligação C-O e o ângulo de ligação, respectivamente. As diferenças, entre os comprimentos e ângulos da ligação dos *O*- e *S*-glicosídeos, implicam em pequenas variações nas posições dos átomos oxigênio e enxofre ao longo da ligação glicosídica, no entanto, tornam os *S*-glicosídeos mais flexíveis devido às suas

ligações serem mais longas e mais fracas os efeitos estereo-eletrônicos.<sup>153</sup>

Os *S*-glicosídeos apresentam uma conformação semelhante aos *O*-glicosídeos correspondentes e, como tal, são alternativas atraentes para os *O*- ou *N*-glicosídeos encontrados na natureza. Isso justifica por que os *S*-glicosídeos são utilizados como blocos de construção dos *S*-oligossacarídeos e *S*-glicoconjugados.<sup>154</sup> Adicionalmente, os *S*-glicosídeos apresentam grande estabilidade quando submetidos a gama de condições, além disso, os grupos tioéter anoméricos podem atuar como grupos de proteção temporários. Portanto, os *S*-glicosídeos não apenas atuam como doadores de glicosila, mas também como aceptores de glicosila. Esta característica, combinada com a reatividade ajustável dos *S*-glicosídeos, tem sido frequentemente explorada para a síntese eficiente de oligossacarídeos complexos.<sup>154, 155</sup>

Cabe ressaltar que os *S*-glicosídeos foram introduzidos como doadores de glicosila por Ferrier *et al.*,<sup>156</sup> e após esse relato outros métodos para a preparação e ativação de *S*-glicosídeos foram relatados na última década.<sup>157-159</sup> No mais, os *S*-glicosídeos estão entre os melhores doadores de glicosila do tipo Koenig-Knorr, e continuam a desempenhar um papel importante na formação de ligações glicosídicas.

## 7. Considerações Finais

Esta revisão consistiu em descrever os progressos mais recentes no que se refere à ocorrência, biossíntese, aplicações, bem como no desenvolvimento de métodos para a síntese de *S*-glicosídeos. À medida que houve aumento no reconhecimento da importância biológica dos *S*-glicosídeos, também aumentaram os esforços para desenvolver métodos químicos para síntese dos mesmos

Embora haja muito mais esforço na reação de *O*-glicosidação, a *S*-glicosidação também tem um lugar importante na química dos carboidratos. A *S*-glicosidação é importante na síntese de muitos glicoconjugados devido às reações ortogonais possíveis com os nucleófilos contendo enxofre.

Uma metodologia eficiente para síntese de *S*-glicosídeos é a reação one-pot de brometo de glicosila sobre condições neutras através e o uso de um reagente de transferência de enxofre,

no caso o tetratiomolibdato. Por outro lado, vários S-glicosídeos foram sintetizados a partir de glicosídeos propagílicos estáveis usando quantidade catalítica de AuBr<sub>3</sub> e vários tióis como aglicona. O protocolo atual permite a preparação de S-glicosídeos a partir de glicosídeos propagílicos de maneira eficiente e simples.

Na atualidade, um grande número de trabalho de pesquisa relacionado à síntese de S-glicosídeos surgiu devido a uma ampla variedade de atividades biológicas e aplicações sintéticas tanto como doadores de grupo glicosila na reação de glicosilação como também na farmacologia, uma vez que os S-glicosídeos possui um potencial biológico diversificado, tais como, atividades anticâncer, antimicrobiana e antiviral etc.

Espera-se, portanto, que esses compostos não apenas ajudem os cientistas a espalhar luz sobre os complexos e variados papéis fisiológicos dos carboidratos, mas também na busca de novos medicamentos à base de carboidratos

## Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Pós-Graduação.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Ferreira, V. F.; Rocha, D. R.; Silva, F. C. Potencialidades e Oportunidades na Química da Sacarose e Outros Açúcares. *Química Nova* **2009**, *32*, 623. [CrossRef]
- <sup>2</sup> Ferreira, V. F.; Silva, F. C.; Ferreira, P. G. Carboidratos como Fonte de Compostos para a Indústria de Química Fina. *Química Nova* **2013**, *36*, 1514. [CrossRef].
- <sup>3</sup> Bandera, D.; Sapkota, J.; Josset, S.; Weder, C.; Gao, X.; Foster, E. J.; Zimmermann, T. Influence of Mechanical Treatments on the Properties of Cellulose Nanofibers Isolated from Microcrystalline Cellulose. *Reactive and Functional Polymers* **2014**, *85*, 134. [CrossRef]
- <sup>4</sup> Chen, H.; Xian, T.; Zhang, W.; Si, W.; Luo, X.; Zhang, B.; Zhang, M.; Wang, Z.; Zhang, J. An Efficient Method for the Synthesis of Pyranoid Glycols. *Carbohydrate Research* **2016**, *431*, 42. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>5</sup> Fraser-Reid, B. Some Progeny of 2,3-Unsaturated Sugars. They Little Resemble Grandfather Glucose: Ten Years Later. *Accounts of Chemical Research* **1985**, *18*, 347. [CrossRef]
- <sup>6</sup> Narasimha, G.; Srinivas, B.; Krishna, P. R.; Kashyap, S. Zn(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Glycosylation of Glycols: Synthesis of 2,3-Unsaturated Glycosides via a Ferrier Reaction. *Synlett* **2014**, *25*, 523. [CrossRef]
- <sup>7</sup> Levy, D. E.; Fügedy, P. *The Organic Chemistry of Sugars*. Taylor & Francis Group, 2006.
- <sup>8</sup> Moura, A. L. M.; Lima, L. M. A.; Bezerra, G. B.; Freitas, J. J. R.; Belian, M. F.; Ramos, C. S.; Avelino, R. A.; Freitas Filho, J. R. O-Glicosídeos 2,3-Insaturados: Aplicações, Rearranjo de Ferrier e Reações. *Química Nova* **2018**, *41*, 550. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Lima, J. A. C.; Mata, M. M. S.; Silva, R. G.; Silva, W. E.; Freitas, J. C. R.; Freitas Filho, J. R. Avanços Recentes na Química de C-Glicosídeos: Aplicação, Síntese e Reações. *Revista Virtual de Química* **2018**, *10*, 900. [CrossRef]
- <sup>10</sup> Moura, A. L.; Guimarães, B. M.; Lima, J. A. C.; Mata, M. M. S.; Silva, J. F.; Oliveira, R. N.; Freitas, J. C. R.; Freitas Filho, J. R. Avanços recentes na química dos aminoaçúcares: ocorrência, biossíntese, síntese e Aplicação. *Química Nova* **2019**, *42*, 642. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Santra, A.; Guchhait, G.; Misra, A. K. Nitrosyl Tetrafluoroborate Catalyzed Preparation of 2,3-Unsaturated Glycosides and 2-Deoxyglycosides of Hindered Alcohols, Thiols, and Sulfonamides. *Synlett* **2013**, *24*, 581. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Ohlin, M.; Manner, S.; Lofgren, J.; Persson, A.; Ellervik, U. Short and efficient synthesis of a daunosamine donor from L-fucal. *RSC Advances* **2014**, *4*, 12486. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A. Glycosyldithiocarbamates: β-selective couplings without auxiliary groups. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 2611. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>14</sup> Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2a.ed., John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2002.
- <sup>15</sup> Kopycki, J.; Wieduwild, E.; Kohlschmidt, J.; Brandt, W.; Stepanova, A. N.; Alonso, J. M.; Pedras, M. S. C.; Abel, S.; Grubb, C. D. Kinetic Analysis of Arabidopsis Glucosyltransferase UGT74B1 Illustrates a General Mechanism by Which Enzymes can Escape Product Inhibition. *Biochemical Journal* **2013**, *450*, 37. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>16</sup> Romero-Ramírez, L.; García-Álvarez, I.; Casas, J.; Barreda-Manso, M. A.; Yanguas-Casás, N.; Nieto Sampedro, M.; Fernández-Mayoralas, A. *Biochemical Pharmacology* **2015**, *97*, 158. [CrossRef]

- <sup>17</sup> Belkhadem, F.; Adil, A.; Othman, A. A. Synthesis and Antibacterial Evaluation of New *N*- and *S*-glycosides Analogues with Dinitrophenyl-substituted Heterocyclic Bases. *Molecular Diversity* **2017**, *21*, 115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Ghoneim, A. A.; Elkanzi, N. A. A.; Bakr, R. B. Synthesis and studies molecular docking of some new thioxobenzo[g]pteridine derivatives and 1,4-dihydroquinoxaline derivatives with glycosidic Moiety. *Journal of Taibah University for Science* **2018**, *12*, 774. [[CrossRef](#)]
- <sup>19</sup> Wasfy, A. A. F.; Hassan, A. A.; Khattab, R. R.; Abu-Zied, K. M.; Awad, H. M.; Otaibi, F. A.; Hassan, N. A. Synthesis of Some New Thioglycosides Derived from Thieno[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives and Their Anticancer and Antioxidant Activity. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* **2018**, *9*, 77. [[Link](#)]
- <sup>20</sup> Salam, H. A. A. E.; Yakout, S. M. A.; El-Hashash, M. A.; Nawwar, G. A. M. Facile Synthesis of 6-(heptadec-8-enyl)thiopyrimidines Incorporating Glycosyl Moiety and their Antitumor Activity. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* **2013**, *144*, 1893. [[CrossRef](#)]
- <sup>21</sup> El-Sayed, H. A.; Moustafa, A. H.; Haikal, A. El-Fattah, Z. Synthesis, Antiviral, and Antimicrobial Activity of 1,2,4-Triazole Thioglycoside Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2013**, *188*, 649. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> Singer, M.; Lopez, M.; Bornaghi, L. F.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Poulsen, S. -A. Inhibition of Carbonic Anhydrase Isozymes with Benzene Sulfonamides Incorporating Thio, Sulfinyl and Sulfonyl Glycoside Moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 2273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>23</sup> Ibatullin, F. M.; Shabalin, K. A.; Jänis, J. V.; Shavvac, A. G. Reaction of 1,2-trans-glycosyl acetates with thiourea: a new entry to 1-thiosugars. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 7961. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Richter, W. J.; Alt, K. O.; Dieterle, W.; Faigle, J. W.; Kriemler, H. -P.; Winkler, H. M. T. C-Glucuronides, a Novel Type of Drug Metabolites. *Helvetica Chimica Acta* **1975**, *58*, 2512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>25</sup> Fahey, J. D.; Zalcman, A. T.; Talalay, P. The Chemical Diversity and Distribution of Glucosinolates and Isothiocyanates Among Plants. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Nicotra, F.; Airoldi, C.; Cardona, F. Em *Comprehensive Glycoscience: From Chemistry to Systems Biology*, Hamerling, J. P. Elsevier, Oxford 2007, cap. 1.16.
- <sup>27</sup> Schaffer, L.; Finkelstein, J.; Hohn, A.; Djerassi, I. Lincomycin—a New Antibiotic: Studies in Children Carrying  $\beta$ -Hemolytic Streptococci in Association with Acute Pharyngitis, Tonsillitis, or Both. *Clinical Pediatrics* **1963**, *2*, 642. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Hoeksema, H.; Bannister, B.; Birkenmeyer, R. D.; Kagan, F.; Magerlein, B. J.; Mackellar, F. A.; Schroeder, W.; Slomp, G.; Herr, R. R. Chemical Studies on Lincomycin. I. The Structure of Lincomycin. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86*, 4223. [[CrossRef](#)]
- <sup>29</sup> Agerbirk, N.; Olsen, C. E. Glucosinolate structures in evolution. *Phytochemistry* **2012**, *77*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>30</sup> Ngane, A. N.; Lavault, M.; Séraphin, D.; Landreau, A.; Richomme, P. Three 1-thio- $\beta$ -*D*-glucopyranosides from the seeds of *Afrostryaxlepidophyllus* Mildbr. *Carbohydrate Research* **2006**, *341*, 2799. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Duan, L.; Feng, B.; Wang, W.; Chen, F.; Cai, G.; Pei, Y.; Wang, Y. Thioglycosides from the Seeds of *Raphanussativus* L. *Helvetica Chimica Acta* **2006**, *89*, 2953. [[CrossRef](#)]
- <sup>32</sup> Feng, B.; Duan, L.; Tang, L.; Pei, Y.; Wang, Y. A New Cyclo-thioglycoside from the Seeds of *Raphanussativus* L. *Heterocycles* **2008**, *75*, 173. [[CrossRef](#)]
- <sup>33</sup> Yang, F.; Lian, G.; Yu, B. Synthesis of raphanuside, an unusual oxathiane-fused thioglycoside isolated from the seeds of *Raphanussativus* L. *Carbohydrate Research* **2010**, *345*, 309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Tanabe, G.; Muraok, O. Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 8367. [[CrossRef](#)]
- <sup>35</sup> Mohan, S.; Pinto, B. M. Zwitterionic glycosidase inhibitors: salacinol and related analogues. *Carbohydrate Research* **2007**, *342*, 1551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> Sasaki, E.; Ogasawara, Y.; Liu, H. -W. A Biosynthetic Pathway for BE-7585A, a 2-Thiosugar-Containing Angucycline-Type Natural Product. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 7405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>37</sup> Bell, L. The Biosynthesis of Glucosinolates: Insights, Inconsistencies, and Unknowns. *Annual Plant Reviews*, **2019**, *3*, 1. [[CrossRef](#)]
- <sup>38</sup> Lote, C. J.; Weiss, J. B. Identification of Digalactosylcysteine in a Glycopeptide Isolated from Urine by a New Preparative Technique. *Febs Letters* **1971**, *16*, 81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>39</sup> Wu, C; Biswas, S.; Gonzalo, C. V. G.; Donk, W. A. V. D. Investigations into the Mechanism of Action of Sublancin. *ASC Infectious Diseases* **2019**, *53*, 454. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>40</sup> Paik, S. H.; Chakicherla, A.; Hansen, J. N. Identification and characterization of the structural and transporter genes for, and the chemical and biological properties of, sublancin 168, a novel lantibiotic produced by *Bacillus subtilis* 168. *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 23134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>41</sup> Kelly, W. J.; Asmundson, R. V.; Huang, C. M. Characterisation of plantaricin KW30, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum*. *Journal of Applied Bacteriology* **1996**, *81*, 657. [[CrossRef](#)]
- <sup>42</sup> Venugopal, H.; Edwards, P. J. B.; Schwalbe, M.; Claridge, J. K.; Libich, D. S.; Stepper, J.; Loo, T.; Patchett, M. L.; Norris, G. E.; Pascal, S. M. Structural, Dynamic, and Chemical Characterization of a Novel S-Glycosylated Bacteriocin. *Biochemistry* **2011**, *50*, 2748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>43</sup> Kaunietis, Arnoldas; Buivydas, Andrius; Čitavičius, Donaldas J; Kuipers, Oscar P. Heterologous biosynthesis and characterization of a glycocin from a thermophilic bacterium. *Nature Communications* **2019**, *10*, 1. [[Link](#)]
- <sup>44</sup> Wang, H.; Oman, T. J.; Zhang, R.; Garcia De Gonzalo, C. V.; Zhang, Q.; van der Donk, W. A. J. The Glycosyltransferase Involved in Thurandacin Biosynthesis Catalyzes Both O- and S-Glycosylation. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>45</sup> Norris, G. E.; Patchett, M. L. The glycocins: in a class of their own. *Current Opinion in Structural Biology* **2016**, *40*, 112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>46</sup> Varki, A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>47</sup> Grubb, C. D.; Zipp, B. J.; Ludwig-Müller, J.; Masuno, M. N.; Molinski, T. F.; Abel, S. Arabidopsis glucosyltransferase UGT74B1 functions in glucosinolate biosynthesis and auxin homeostasis. *Plant Journal* **2004**, *40*, 893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>48</sup> Guillotin, L.; Lafite, P.; Daniellou, R. Em *Carbohydrate Chemistry: Volume 40*, Rauter, A. P.; Lindhorst, T.; Queneau, Y. The Royal Society of Chemistry, 2014, cap.10. [[CrossRef](#)]
- <sup>49</sup> Spiro, R. G. Protein glycosylation: nature, distribution, enzymatic formation, and disease implications of glycopeptide bonds. *Glycobiology* **2002**, *12*, 43R. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>50</sup> ZuKalová, H.; Vasák, J. The role and effects of glucosinolates of Brassica species: a review. *Rostlinná Výroba* **2002**, *48*, 175. [[CrossRef](#)]
- <sup>51</sup> Marillia, E. F.; MacPherson, J. M.; Tsang, E. W.; Van Audenhove, K.; Keller, W. A.; GrootWassink, J. W. Molecular Cloning of a Brassica Napus Thiohydroximate S-Glucosyltransferase Gene and Its Expression in Escherichia Coli. *Physiologia Plantarum* **2001**, *113*, 176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>52</sup> Marroun, S.; Montaut, S.; Marquès, S.; Lafite, P.; Coadou, G.; Rollin, P.; Jousset, G.; Schuler, M.; Tatibouët, A.; Oulyadi, H.; Daniellou, R. UGT74B1 from Arabidopsis thaliana as a versatile biocatalyst for the synthesis of desulfoglucosinolates. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14*, 6252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>53</sup> Ati, J.; Lafite, P.; Daniellou, R. Enzymatic synthesis of glycosides: from natural O- and N-glycosides to rare C- and S-glycosides. *Beilstein Journal of Chemistry Organic* **2017**, *13*, 1857. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>54</sup> Kopycki, J.; Schmidt, J.; Abel, S.; Grubb, C. D. Chemoenzymatic synthesis of diverse thiohydroximates from glucosinolate-utilizing enzymes from Helix pomatia and Caldicellulosiruptor saccharolyticus. *Biotechnology Letters* **2011**, *33*, 1039. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>55</sup> Paquette, S.; Møller, B. L.; Bak, S. On the origin of family 1 plant glucosyltransferases. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>56</sup> Lairson, L. L.; Henrissat, B.; Davies, G. J.; Withers, S. G. Glycosyltransferases: Structures, Functions, and Mechanisms. *Annual Review of Biochemistry* **2008**, *77*, 521. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>57</sup> Liscombe, D. K.; Louie, G. V.; Noel, J. P. Architectures, Mechanisms and Molecular Evolution of Natural Product Methyltransferases. *Natural Product Reports* **2012**, *29*, 1238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>58</sup> Matthews, R. G.; Koutmos, M.; Datta, S. Cobalamin-Dependent and Cobamide-Dependent Methyltransferases. *Current Opinion in Structural Biology* **2008**, *18*, 658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>59</sup> Clarke, S. G. Protein Methylation at the Surface and Buried Deep: Thinking Outside the Histone Box. *Trends Biochemical Sciences* **2013**, *38*, 243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>60</sup> Dunbar, K. L.; Scharf, D. H.; Litomska, A.; Hertweck, C. Enzymatic Carbon-Sulfur Bond Formation in Natural Product Biosynthesis. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 5521. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>61</sup> Oman, T. J.; Boettcher, J. M.; Wang, H.; Okalibe, X. N.; van der Donk, W. A. Sublancin Is Not a Lantibiotic but an S-Linked Glycopeptide. *Nature Chemical Biology* **2011**, *7*, 78. [[Link](#)]
- <sup>62</sup> Stepper, J.; Shastri, S.; Loo, T. S.; Preston, J. C.; Novak, P.; Man, P.; Moore, C. H.; Havlicek, V.; Patchett, M. L.; Norris, G. E. Cysteine S-Glycosylation, a New Post-Translational Modification Found in Glycopeptide Bacteriocins. *FEBS Letters* **2011**, *585*, 645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>63</sup> Li, J.; Wang, C.; Zhang, Z. M.; Cheng, Y. Q.; Zhou, J. H. The Structural Basis of an NADP(+)-Independent Dithiol Oxidase in Fk228 Biosynthesis. *Scientific Reports* **2014**, *4*, 4145. [[Link](#)]
- <sup>64</sup> Gonzalo, C. V. G.; Denham, E. L.; Mars, R. A.; Stulke, J.; van der Donk, W. A.; van Dijk, J. M. The Phosphoenolpyruvate: Sugar Phosphotransferase System Is Involved in Sensitivity to the Glucosylated Bacteriocin Sublancin. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **2015**, *59*, 6844. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>65</sup> Wang, H.; van der Donk, W. A. Substrate Selectivity of the Sublancin S-Glycosyltransferase. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 16394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>66</sup> Gonzalo, C. V. G.; Zhu, L.; Oman, T. J.; van der Donk, W. A. NMR Structure of the S-Linked Glycopeptide Sublancin 168. *ACS Chemical Biology* **2014**, *9*, 796. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>67</sup> Halkier, B. A.; Gershenzon, J. Biology and Biochemistry of Glucosinolates. *Annual Review of Plant Biology* **2006**, *57*, 303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>68</sup> Andrews, J. S.; Pinto, B. M. Synthesis of a Thio Analogue of *n*-propyl kojibioside, a Potential Glucosidase Inhibitor. *Carbohydrate Research* **1995**, *270*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>69</sup> Wang, L. X.; Sakairi, N.; Kuzuhara, H. 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose Derivatives as Glycosyl Donors for Thioglycosidation Reactions. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1990**, *1*, 1677. [[CrossRef](#)]
- <sup>70</sup> Ferrier, R.; Furneaux, R. Synthesis of 1,2-trans-related 1-thioglycoside esters. *Carbohydrate Research* **1976**, *8*, 63. [[CrossRef](#)]
- <sup>71</sup> Das, S. K.; Roy, J.; Reddy, K. A.; Abbineni, C. A Mild and Convenient Indium(III) Chloride-Catalyzed Synthesis of Thioglycosides. *Carbohydrate Research* **2003**, *338*, 2237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>72</sup> Tai, C.-A.; Kulkarni, S. S.; Hung, S. -C. Facile Cu(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Preparation of Per-O-acetylated Hexopyranoses with Stoichiometric Acetic Anhydride and Sequential One-Pot Anomeric Substitution to Thioglycosides under Solvent-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 8719. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>73</sup> Mukhopadhyay, B.; Kartha, K. P. R.; Russell, D. A.; Field, R. A. Streamlined Synthesis of Per-O-acetylated Sugars, Glycosyl Iodides, or Thioglycosides from Unprotected Reducing Sugars. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 7758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>74</sup> Agnihotri, G.; Tiwari, P.; Misra, A. K. One-pot Synthesis of per-O-acetylated Thioglycosides from Unprotected Reducing Sugars. *Carbohydrate Research* **2005**, *340*, 1393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>75</sup> Driguez, H. Thiooligosaccharides as Tools for Structural Biology. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>76</sup> Rye, C. S.; Withers, S. G. The Synthesis of a Novel Thio-linked Disaccharide of Chondroitin as a Potential Inhibitor of Polysaccharide Lyases. *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>77</sup> Driguez, H.; Szeja, W. Facile Synthesis of 1,2-trans-Nitrophenyl-1-Thioglycopyranosides. *Synthesis* **1994**, 1413. [[CrossRef](#)]
- <sup>78</sup> Garcia-Lopez, J. J.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-Garcia, J.; Kim, J. M.; Roy, R.; Santoyo-Gonzalez, F.; Vargas-Berenguel, A. Synthesis of Per-Glycosylated  $\beta$ -Cyclodextrins Having Enhanced Lectin Binding Affinity. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 522. [[CrossRef](#)]
- <sup>79</sup> Falconer, R. A.; Jablonkai, I.; Toth, I. Efficient Synthesis of Thioglycosides via a Mitsunobu Condensation. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 8663. [[CrossRef](#)]
- <sup>80</sup> Eisele, T.; Toepfer, A.; Kretschmar, G.; Schimdt, R. R. Synthesis of a Thio-linked Analogue of Sialyl Lewis X. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 1389. [[CrossRef](#)]
- <sup>81</sup> Wenzl, I.; Kahlig, H.; Unger, F. M.; Schmidt, W. A Novel Approach to  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-Linked Thiodisaccharides Starting from Disulfide Sugars. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **1999**, *130*, 1137. [[CrossRef](#)]
- <sup>82</sup> Kumar, R.; Tiwari, P.; Maulik, P. R.; Misra, A. K. A Generalized Procedure for the One-Pot Preparation of Glycosyl Azides and Thioglycosides Directly from Unprotected Reducing Sugars under Phase-Transfer Reaction Conditions. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 74. [[CrossRef](#)]
- <sup>83</sup> Witczak, Z. J.; Sun, J.; Mielgaj, R. Synthesis of L-Fucopyranosyl-4-thiodisaccharides from Levoglucosenone and their Inhibitory Activity on  $\alpha$ -L-Fucosidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5*, 2169. [[CrossRef](#)]
- <sup>84</sup> Uhrig, M. L.; Manzano, V. E.; Varela, O. Stereoselective Synthesis of 3-Deoxy-4-S-(1 $\rightarrow$ 4)-Thiodisaccharides and Their Inhibitory Activities Towards  $\beta$ -Glycoside Hydrolases. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 162. [[CrossRef](#)]

- <sup>85</sup> Jahn, M.; Marles, J.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 352. [[CrossRef](#)]
- <sup>86</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Bhasker, E. V.; Raghavendra, S.; Narsaiah, A. V. GaCl<sub>3</sub>-Catalyzed Addition of Thiols to Glycals: A Facile Synthesis of 2-Deoxy thioglycosides. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 677. [[CrossRef](#)]
- <sup>87</sup> Blanc-Muesser, M.; Defaye, J.; Driguez, H. Stereoselective Thioglycoside Syntheses. Part 4. A New Approach to 1,4-linked 1-thio-disaccharides and a Synthesis of Thiomaltose. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1982**, *1*, 15. [[CrossRef](#)]
- <sup>88</sup> Horton, D.; Wolfrom, M. L. Thiosugars. I. Synthesis of Derivatives of 2-Amino-2-deoxy-1-thio-D-glucose<sup>1</sup>. *The Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27*, 1794. [[CrossRef](#)]
- <sup>89</sup> Blanc-Muesser, M.; Defaye, J.; Driguez, H. Syntheses Stereoselectives de 1-Thioglycosides. *Carbohydrate Research* **1978**, *67*, 305. [[CrossRef](#)]
- <sup>90</sup> Chao, S. -J.; Geng, M. -J.; Wang, Y. -L. Synthesis and Antibacterial Activities of New S-glycosides Bearing 1,2,4-Triazole. *Journal of the Korean Chemical Society* **2010**, *54*, 731. [[Link](#)]
- <sup>91</sup> Tanaka, T.; Matsumoto, T.; Noguchi, M.; Kobayashi, A.; Shoda, S. Direct Transformation of Unprotected Sugars to Aryl 1-Thio-β-glycosides in Aqueous Media Using 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Chloride. *Chemistry Letters* **2009**, *38*, 458. [[CrossRef](#)]
- <sup>92</sup> Bernardes, G.J.L.; Gablin, D.P.; Davis, B. G. The Direct Formation of Glycosyl Thiols from Reducing Sugars Allows One-Pot Protein Glycoconjugation. *Angewandte Chemie, International Edition* **2006**, *45*, 4007. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>93</sup> Bernardes, G. J. L.; Grayson, E. J.; Thompson, S.; Chalker, J. M.; Errey, J. C.; Oualid, F. E.; Claridge, T. D. W.; Davis, B. G. From Disulfide- to Thioether-Linked Glycoproteins. *Angewandte Chemie, International Edition* **2008**, *47*, 2244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>94</sup> Floyd, N.; Vijayakrishnan, B.; Koeppe, J. R.; Davis, B. G. Thiol Glycosylation of Olefinic Proteins: S-Linked Glycoconjugate Synthesis. *Angewandte Chemie, International Edition* **2009**, *48*, 7798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>95</sup> Aksenova, A.A.; Sebyakin, Y.L.; Mironov, A.F. Synthesis and Properties of O- and S-Glycosylated Derivatives of Pyropheophorbide $\alpha$ . *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* **2001**, *27*, 145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>96</sup> Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. Synthesis of S-Linked Glycosyl Amino Acids in Aqueous Solution with Unprotected Carbohydrates. *Organic Letters* **2001**, *3*, 405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>97</sup> Zhu, Y.; van der Donk, W. A. Convergent Synthesis of Peptide Conjugates Using Dehydroalanines for Chemoselective Ligations. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1189. [[CrossRef](#)]
- <sup>98</sup> Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. Application of Serine- and Threonine-Derived Cyclic Sulfamidates for the Preparation of S-Linked Glycosyl Amino Acids in Solution- and Solid-Phase Peptide Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 2534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>99</sup> Zhu, X.; Schmidt, R. R. Efficient Synthesis of S-Linked Glycopeptides in Aqueous Solution by a Convergent Strategy. *Chemistry A European Journal* **2004**, *10*, 875. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>100</sup> Battina, S. K.; Reddy, T. R.; Krishna, P. R.; Kashyap, S. Ruthenium-Catalyzed Thioglycosylation: Synthesis of 2,3-Unsaturated-S-glycosides. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 1798. [[CrossRef](#)]
- <sup>101</sup> Conte, M. L.; Pacifico, S.; Chambery, A. M.; Dondoni, A. Photoinduced Addition of Glycosyl Thiols to Alkynyl Peptides: Use of Free-Radical Thiol-Yne Coupling for Post-Translational Double-Glycosylation of Peptides. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 4644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>102</sup> Andrey, V.; Samoshin, I. A.; Dotsenko, N. M.; Samoshina, A. H. F.; Vyacheslav, V. S. Thio-β-D-glucosides: Synthesis and Evaluation as Glycosidase Inhibitors and Activators. *International Journal of Carbohydrate Chemistry* **2014**, *1*. [[CrossRef](#)]
- <sup>103</sup> Jahn, M.; Withers, S. G. New Approaches to Enzymatic Oligosaccharide Synthesis: Glycosynthases and Thioglycoligases. *Biocatalysis and Biotransformation* **2003**, *21*, 159. [[CrossRef](#)]
- <sup>104</sup> Sick, R. V.; Stubbs, K. A. From Glycoside Hydrolases to Thioglycoligases: The Synthesis of Thioglycosides. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 321. [[CrossRef](#)]
- <sup>105</sup> Chen, H. -M.; Withers, S. G. Syntheses of p-Nitrophenyl 3- and 4-Thio-β-d-Glycopyranosides. *Carbohydrate Research* **2010**, *345*, 2596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>106</sup> Hotha, S.; Kashyap, S. Propargyl Glycosides as Stable Glycosyl Donors: Anomeric Activation and Glycoside Syntheses. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 9620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- <sup>107</sup> Priebe, W.; Zamojski, A. The Acid-Catalysed Reaction of Thiols with Alkyl 2,3-Dideoxy-Glyc-2-Enopyranosides or Glycals. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 287. [[CrossRef](#)]

- <sup>108</sup> Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C. Recent Developments in the Ferrier Rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 7221. [[CrossRef](#)]
- <sup>109</sup> Zhou, J.; Chen, H.; Shan, J.; Li, J.; Yang, X.; Chen, X.; Xin, K.; Zhang, J. FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O/C: An Efficient and Recyclable Catalyst for the Synthesis of 2,3-Unsaturated *O*- and *S*-Glycosides. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2014**, *33*, 313. [[CrossRef](#)]
- <sup>110</sup> Basava, V.; Flores, B.; Giovine, M.; Licisyn, T.; Walck, K.; Boyko, W.; Giuliano, R. Addition Reactions of Benzenesulfinic Acid with Glycals and 1,2-Dibromosugars. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2008**, *27*, 389. [[CrossRef](#)]
- <sup>111</sup> Xiang, S.; Lu, Z.; He, J.; Hoang, K. L. M.; Zeng, J.; Liu, X. -W. β-Type Glycosidic Bond Formation by Palladium-Catalyzed Decarboxylative Allylation. *Chemistry A European Journal* **2013**, *19*, 14047. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>112</sup> Weaver, J. D.; Recio, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. Transition Metal-Catalyzed Decarboxylative Allylation and Benzoylation Reactions. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1846. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>113</sup> Trost, B. M.; Xu, J. Y.; Schmidt, T. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation of Enol Carbonates. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 18343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>114</sup> Li, X.; Zhu, J. Glycosylation via Transition-Metal Catalysis: Challenges and Opportunities. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *28*, 4724. [[CrossRef](#)]
- <sup>115</sup> Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. Scope of AuCl<sub>3</sub> in the Activation of per-*O*-acetylglycals. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8139. [[CrossRef](#)]
- <sup>116</sup> Tatina, M. B.; Mengxin, X.; Peilin, R.; Judeh, Z. M. A. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2019**, *15*, 1275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>117</sup> Paul, S.; Jayaraman, N. Catalytic Ceric Ammonium Nitrate Mediated Synthesis of 2-Deoxy-1-Thioglycosides. *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 2197. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>118</sup> Procopio, A.; Dalpozzo, R.; Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B. A Facile Er(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Synthesis of 2,3-unsaturated *O*- and *S*-glycosides. *Carbohydrate Research* **2007**, *342*, 2125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>119</sup> Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. Synthesis of 2,3-Unsaturated Thioglycopyranosides Mediated by Lithium Tetrafluoroborate. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 5777. [[CrossRef](#)]
- <sup>120</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Geetha, V. Scandium Triflate Catalyzed Thioglycosidation of Glycals: A Facile Synthesis of 2,3-Unsaturated Thioglycopyranosides. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 717. [[CrossRef](#)]
- <sup>121</sup> Khodair, A. I.; Attia, A. M.; Gendy, E. A.; Elshaier, Y. A. M. M.; El-magd, M. A. Discovery of New *S*-Glycosides and *N*-Glycosides of Pyridine-Biphenyl System with Antiviral Activity and Induction of Apoptosis in MCF7 Cells. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2019**, *56*, 1733. [[CrossRef](#)]
- <sup>122</sup> W. Saleh, M. A.; Hafez, Y. A.; Abdel-Hay, F. E.; Gad, W. I. Synthesis and biological activities of some new 3h-quinazolin-4-one derivatives derived from 3-Phenylamino- 2 thioxo-3h-quinazolin-4-one. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2004**, *179*, 411. [[CrossRef](#)]
- <sup>123</sup> Hafez, H. N.; El-Gazzar, A. R.; Nawwar, G. A. Synthesis, biological and medicinal significance of *S*-glycosido-thieno[2,3-*d*]-pyrimidines as new anti-inflammatory and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 1485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>124</sup> El-Ebiary, N. M. A.; El-Telbani, E. M.; Swellem, R. H.; Zeid, I. F.; Nawwar, G. A. M. Design, Synthesis, Crystal Structure, and Antimicrobial Evaluation of Novel Pyrazolyl-1,3,5-oxadiazoles, Pyrazolyl-1,2,4-triazoles and their Related Thioglycosides. *Letters in Drug Design & Discovery* **2013**, *10*, 444. [[CrossRef](#)].
- <sup>125</sup> Mangte, D. V.; Deshmukh, S. P. On lactosylthioureaides: Synthesis of certain *S*-hepta-*O*-acetyl lactosyl-1-arylisothiocarbamides. *Journal of the Indian Chemical Society* **2005**, *82*, 1025. [[Link](#)]
- <sup>126</sup> Mariño, K.; Lima, C.; Maldonado, S.; Marino, C.; Lederkremer, R. M. Influence of exo β-D-galactofuranosidase inhibitors in cultures of *Penicillium fellutanum* and modifications in hyphal cell structure. *Carbohydrate Research* **2002**, *337*, 891. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>127</sup> Kiefel, M. J.; von Itzstein, M. Recent advances in the synthesis of sialic acid derivatives and sialylmimetics as biological probes. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>128</sup> Sakamoto, J.; Koyama, T.; Miyamoto, D.; Yingsakmongkon, S.; Hidari, K. I.; Jampangern, W.; Suzuki, T.; Suzuki, Y.; Esumi, Y.; Hatano, K.; Terunuma, D.; Matsuoka, K. Thiosialoside clusters using carbosilane dendrimer core scaffolds as a new class of influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>129</sup> Hanashima, S.; Manabe, S.; Inamori, K.; Taniguchi, N.; Ito, Y. Synthesis of a bisubstrate-type inhibitor of *N*-acetylglucosaminyl transferases. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 5674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>130</sup> Kajimoto, T.; Ishioka, Y.; Katoh, T.; Node, M. Application of Novel Glycosides Prepared with Odorless Benzenethiols in Glycosylation Reaction. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2007**, *26*, 469. [[CrossRef](#)]
- <sup>131</sup> Levensgood, M. R.; van der Donk, W. A. Dehydroalanine-containing peptides: preparation from phenylselenocysteine and utility in convergent ligation strategies. *Nature Protocols* **2006**, *1*, 3001. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>132</sup> Galonic, D. P.; van der Donk, W. A.; Gin, D. Y. Oligosaccharide-peptide ligation of glycosyl thioliates with dehydropeptides: synthesis of *S*-linked mucin-related glycopeptide conjugates. *Chemistry* **2003**, *9*, 5997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>133</sup> Thayer, D. A.; Yu, H. N.; Galan, M. C.; Wong, C. H. A general strategy toward *S*-linked glycopeptides. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 4596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>134</sup> Calce, E.; Digilio, G.; Menchise, V.; Saviano, M.; De Luca, S. Chemoselective Glycosylation of Peptides through *S*-Alkylation Reaction. *Chemistry a European Journal* **2018**, *24*, 6231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>135</sup> Knapp, S.; Myers, D. S. Synthesis of  $\alpha$ -GalNAcThioconjugates from an  $\alpha$ -GalNAcMercaptan. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 2995. [[CrossRef](#)]
- <sup>136</sup> Galonic, D. P.; van der Donk, W. A.; Gin, D. Y. Site-Selective Conjugation of Thiols with Aziridine-2-Carboxylic Acid-Containing Peptides. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12712. [[CrossRef](#)]
- <sup>137</sup> Montoir, D.; Amoura, M.; Ababsa, Z. El, A.; Vishwanatha, T. M.; Yen-Pon, E.; Robert, V.; Beltramo, M.; Piller, V.; Alami, M.; Aucagne, V.; Messaoud, S. Synthesis of aryl-thioglycopeptides through chemoselective Pd-mediated conjugation. *Chemical Science* **2018**, *9*, 8753. [[CrossRef](#)]
- <sup>138</sup> Avenoz, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. Enantioselective Synthesis of *S*-Linked Glycosyl- $\beta^{2,2}$ -Amino Acid Derivatives by  $S_N2$  Reaction with Hindered Sulfamidates. *Synthesis* **2006**, *4*, 641. [[CrossRef](#)]
- <sup>139</sup> Crich, D.; Yang, F. Synthesis of Neoglycoconjugates by the Desulfurative Rearrangement of Allylic Disulfides. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 7017. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>140</sup> Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. Synthetic Routes to Thiooligosaccharides and Thioglycopeptides. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>141</sup> Lian, G.; Zhang, X.; Yu, B. Thioglycosides in Carbohydrate research. *Carbohydrate Research* **2015**, *403*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>142</sup> Buckingham, J.; Brazier, J. A.; Fisher, J.; Cosstick, R. Incorporation of a *S*-glycosidic linkage into a glyconucleoside changes the conformational preference of both furanose sugars. *Carbohydrate Research* **2007**, *342*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>143</sup> Dere, R. T.; Zhu, X. The first synthesis of a thioglycoside analogue of the immunostimulant KRN7000. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4641. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>144</sup> O'Reilly, C.; Murphy, P. V. Synthesis of  $\alpha$ -*S*-Glycosphingolipids Based on Uronic Acids. *Organic Letters* **2011**, *13*, 5168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>145</sup> Zeng, X.; R. Smith, R.; Zhu, X. Synthesis of Thioglycoside Analogues of Maradolipid. *Journal Organic Chemistry* **2013**, *78*, 4165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>146</sup> De Leon, C. A.; Levine, P.M.; Craven, T. W.; Pratt, M. R. The Sulfur-Linked Analogue of *O*-GlcNAc (*S*-GlcNAc) Is an Enzymatically Stable and Reasonable Structural Surrogate for *O*-GlcNAc at the Peptide and Protein Levels. *Biochemistry* **2017**, *56*, 3507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>147</sup> Martínez-Sáez, N.; Castro-López, J.; Valero-González, J.; Madariaga, D.; Compañón, I.; Somovilla, V. J.; Salvadó, M.; Asensio, J. L.; Jiménez-Barbero, J.; Avenoz, A.; Busto, J. H.; Bernardes, G. J. L.; Peregrina, J. M.; Hurtado-Guerrero, R.; Corzana, F. Deciphering the Non-Equivalence of Serine and Threonine *O*-Glycosylation Points: Implications for Molecular Recognition of the Tn Antigen by an anti-MUC1 Antibody. *Angewandte Chemie International edition* **2015**, *54*, 9830. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>148</sup> Tarrant, M. K.; Rho, H. S.; Xie, Z.; Jiang, Y. L.; Gross, C.; Culhane, J. C.; Yan, G.; Qian, J.; Ichikawa, Y.; Matsuoka, T.; Zachara, N.; Etkorn, F. A.; Hart, G. W.; Jeong, J. S.; Blackshaw, S.; Zhu, H.; Cole, P. A. Regulation of CK2 by phosphorylation and *O*-GlcNAcylation revealed by semisynthesis. *Nature Chemical Biology* **2012**, *8*, 262. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>149</sup> Orsini, M. J.; Klein, M. A.; Beavers, M. P.; Connolly, P. J.; Middleton, S. A.; Mayo, K. H. Metastin (KiSS-1) Mimetics Identified from Peptide Structure-Activity Relationship-Derived Pharmacophores and Directed Small Molecule Database Screening. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 462. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>150</sup> Curtis, A. E.; Cooke, J. H.; Baxter, J. E.; Parkinson, J. R. C.; Bataveljic, A.; Ghatei, M. A.; Bloom, S. R.; Murphy, K. G. A kisspeptin-10 analog with greater in vivo bioactivity than kisspeptin-10. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **2010**, *298*, E296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>151</sup> Capon, B. Mechanism in carbohydrate chemistry. *Chemical Reviews* **1969**, *69*, 407. [[CrossRef](#)]
- <sup>152</sup> Montero, E.; Garcia-Herrero, A.; Jimenez-Barbero, J. The Conformational Behaviour of Non-Hydrolyzable Lactose Analogues: The Thioglycoside, Carbaglycoside, and Carba-Iminoglycoside Cases. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 1945. [[CrossRef](#)]
- <sup>153</sup> Blauvelt, M. L.; Khalili, M.; Jaung, W.; Paulsen, J.; Anderson, A. C.; Wilson, S. B.; Howell, A. R.  $\alpha$ -S-GalCer: Synthesis and evaluation for iNKT cell stimulation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 6374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>154</sup> Li, X.; Huang, L.; Hu, X.; Huang, X. Thioarylglycosides with various aglyconpara-substituents: a probe for studying chemical glycosylation reactions. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>155</sup> Codée, J. D. C.; Litjens, R. E. J. N.; van den Bos, L. J.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A. Thioglycosides in sequential glycosylation strategies. *Chemical Society Reviews* **2005**, *34*, 769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>156</sup> Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N. A potentially versatile synthesis of glycosides. *Carbohydrate Research* **1973**, *27*, 55. [[CrossRef](#)]
- <sup>157</sup> Lonn, H. Synthesis of a tri- and a hepta-saccharide which contain  $\alpha$ -L-fucopyranosyl groups and are part of the complex type of carbohydrate moiety of glycoproteins. *Carbohydrate Research* **1985**, *139*, 105. [[CrossRef](#)]
- <sup>158</sup> Mydock, L. K.; Kamat, M. N.; Demchenko, A. V. Direct Synthesis of Diastereomerically Pure Glycosyl Sulfonium Salts. *Organic Letters* **2011**, *13*, 2928. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>159</sup> Hasty, S. J.; Kleine, M. A.; Demchenko, A. V. S-Benzimidazolyl Glycosides as a Platform for Oligosaccharide Synthesis by an Active-Latent Strategy. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 4197. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]