

Reaktionen mit und in wasserfreiem Fluorwasserstoff 7.¹ Von Isopropylidenzuckern zu acylierten Pyranosyl- oder Furanosylfluoriden in einem Schritt

Ralf Miethchen,* Torsten Gabriel, Gundula Kolp

Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Rostock, Buchbinderstraße 9, D-(O)-2500 Rostock 1, Germany

Herrn Prof. Dr. Alois Haas mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

Reactions with and in Anhydrous Hydrogen Fluoride 7.¹ From Isopropylidene Sugars to Acylated Pyranosyl and Furanosyl Fluorides in One Step

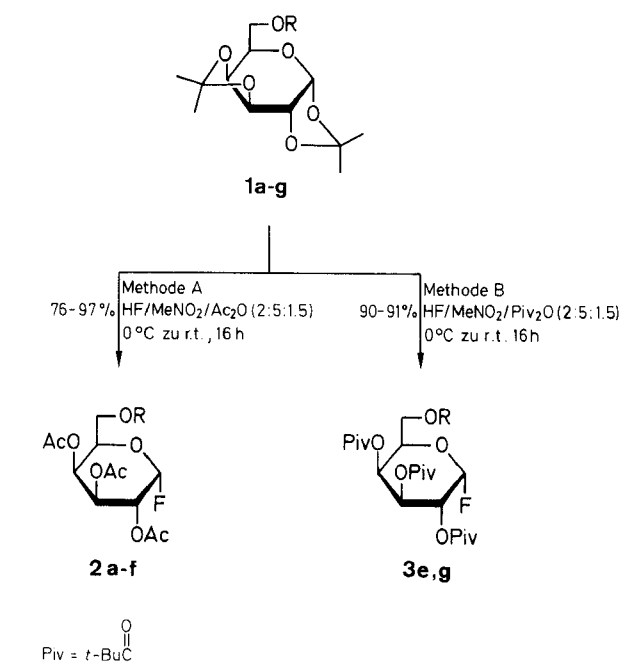
A convenient one-pot transformation of the 6-*O*-substituted 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranoses **1a–g** and the 3-*O*-substituted 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranoses **5a–c** is described to form the corresponding 6-*O*-substituted 2,3,4-tri-*O*-acyl- α -D-galactopyranosyl fluorides **2a–f**, **3e**, **3g** and 3-*O*-substituted 2,5,6-tri-*O*-acetyl- α -D-glucofuranosyl fluorides **6a–c**, respectively. This short way of synthesis is possible by use of the new homogeneous reagent/catalyst/solvent combination composed of anhydrous hydrogen fluoride/nitromethane/carboxylic acid anhydride (2:5:1–1.5). A ring contraction or extension is not found; in addition the functional groups are regiostable in 6-position of **2a–f**, **3e**, **3g** and in 3-position of **6a–c**, respectively.

Glycosylfluoride sind potentielle Glycosyl-Donatoren, die mit Hilfe verschiedener Fluorierungsmethoden gut zugänglich sind². Verglichen mit den Glycosylbromiden werden die stabileren Fluoride jedoch bisher für Glycosidierungen nur begrenzt eingesetzt; die Suche nach neuen Katalysatoren und nach verbesserten Methoden wird daher in verschiedenen Arbeitsgruppen fortgesetzt (vgl. Lit.² und dort zitierte Literatur)

Bei der Synthese von Glycosylfluoriden mit wasserfreiem Fluorwasserstoff kommen mit zunehmender Reaktionszeit Umlagerungen, Ringtransformationen und Defunktionalisierungen zum Zuge^{2,3}; Acetal- und Ketalfunktionen erleiden schnelle Protolyse⁴. Weniger aktive Fluorwasserstoff-haltige Systeme, wie Fluorwasserstoff/Pyridin^{5,6}, Triethylamin-trishydrofluorid^{7,8} oder Fluorwasserstoff/Nitromethan^{1,8,9}, ermöglichen jedoch die direkte Fluorierung von Monosacchariden unter Erhalt säurelabiler Acetalfunktionen in nichtglycosidischen Positionen.

In einer Notiz wiesen wir kürzlich auf ein neues homogenes Dreikomponenten-Fluorierungsreagenz aus wasserfreiem Fluorwasserstoff, Nitromethan und Acetanhydrid hin, das die Überführung von isopropyliden-geschützten 6-*O*-Alkyl-D-galactopyranosen in peracetylierte 6-*O*-Alkyl-D-galactopyranosylfluoride in einem Syntheseschritt ermöglicht⁹. Wir können nun zeigen, daß mit dieser Methode selektiv und auf kurzem Wege verschiedene gemischt funktionalisierte Pyranosyl- und Furanosylfluoride zugänglich sind. Unter den Reaktionsbedingungen (0–20°C, 12–20 h) bleiben sowohl Pyranose- als auch Furanosestrukturen erhalten und alle übrigen Schutzgruppen in nichtglycosidischen Positionen regio stabil. Das im Reagenz verwendete Carbonsäureanhydrid ist frei variierbar¹⁰. Aus den 6-*O*-substituierten 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranosen **1a–g** bzw. den 3-*O*-substituierten 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-glucofuranosen **5a–c** erhält man so die 6-*O*-substituierten 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosylfluoride **2a–f** (Schema 1) bzw. 3-*O*-substituierten 2,5,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucofuranosylfluoride **6a–c** (Schema 2) in guten Ausbeuten.

Analog sind aus **1e** und **1g** bei Verwendung von Pivalinsäureanhydrid anstelle von Acetanhydrid die 6-*O*-Mesyl- bzw. 6-*O*-Acetyl-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-galactopyranosylfluoride **3e** und **3g** in hohen Ausbeuten zugänglich (Schema 1).

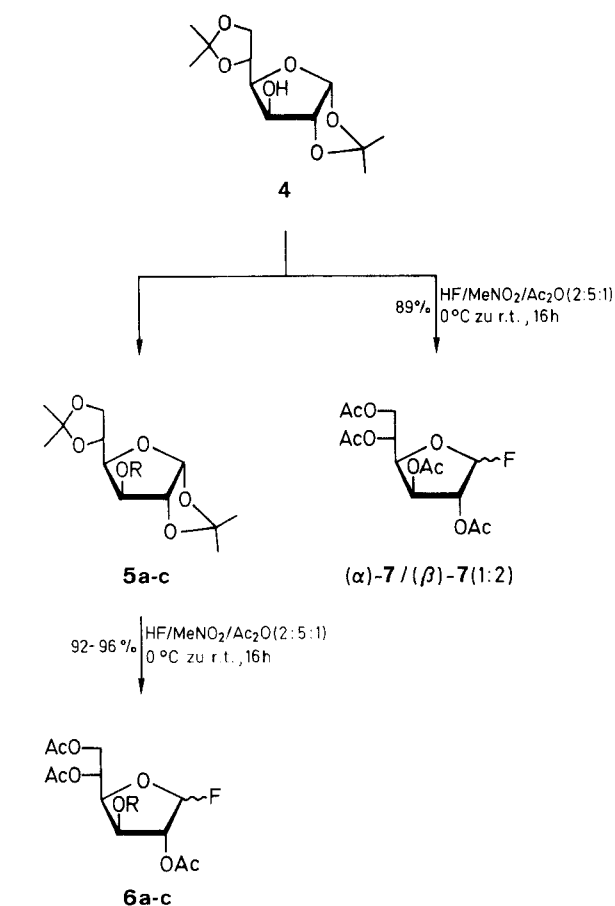


1–3	R	1–3	R
a	Me	e	MeSO ₂
b	Octyl	f	4-MeC ₆ H ₄ SO ₂
c	Decyl	g	MeCO
d	PhCO		

Schema 1

Wegen des schwächeren anomeren Effektes bei Furanosen¹¹ fallen **6a–c** im Unterschied zu **2a–f** als α/β -Anomerengemische an. Analog entstehen aus **4** die bereits bekannten¹² 2,3,5,6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucofuranosylfluoride **7** als Anomerengemisch (Schema 2). Es kann davon ausgegangen werden, daß die reaktivere 5,6-*O*-Isopropyliden-Schutzgruppe in **4** bzw. **5a–c** vor der 1,2-verbrückten Ketalfunktion gespalten wird¹³; zwischen Acetolyse und Protolyse mit anschließender Acetylierung kann nicht entschieden werden (zu „Acetolysen“ vergleiche auch¹⁴).

Bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze wird der Fluorwasserstoff zunächst mit Triethylamin in Tetrachlorkohlenstoff^{8,9} zu Triethylamin-trishydrofluorid umgesetzt, welches problemlos in Glasgeräten handhabbar ist. Dabei tritt Phasentrennung ein und die Zielprodukte fallen weitgehend frei von Nebenprodukten in der



5, 6	R	α/β
a	PhCO	1:2.5
b	MeSO ₂	1:2
c	4-MeC ₆ H ₄ SO ₂	1:1.5

Schema 2

unpolaren Tetrachlorkohlenstoff-Phase an. Eine gesonderte Aufarbeitung der Triethylamin-trishydrofluorid-Phase macht sich entsprechend Tabelle 1 bei den Furanose-Derivaten und den mesylierten D-Galactosen **2e** und **3e** erforderlich, da hier die Verteilungsgewichte ungünstig liegen, wie Vergleiche der Gesamt- und Teilausbeuten für **2a–f**, **3e**, **3g**, **6a–c** sowie **7** in Tabelle 1 erkennen lassen.

Die vorgestellte acylierende Fluorierungsmethode eröffnet die Möglichkeit, neben Diisopropyliden-Zuckern auch Monoisopropyliden-, Alkyliden- oder Benzyliden-pentosen und -hexosen auf kurzem Wege in gemischt funktionalisierte Glycosylfluoride zu überführen, wobei in Abhängigkeit von der Position der Acetal- bzw. Ketalfunktion(en) im Monosaccharid neben Fluor wahlweise ein bis vier Acylreste als Schutzgruppe eingeführt werden können¹⁰.

Die Struktur und Stereochemie der erstmals beschriebenen Glycosylfluoride **2a–f**, **3e**, **3g**, **6a–c** konnte mit Hilfe der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren gesichert werden^{15–17}; spektroskopische Daten siehe Tabelle 2. Für die D-Galactopyranosylfluoride ergibt sich eine axial-äquatoriale Anordnung von H-1 und H-2 und damit die

Tabelle 1. Synthetisierte α-D-Galactopyranosylfluoride **2a–f**, **3e**, **3g** und D-Glucufuranosylfluoride **6a–c**, **7**

Substrat	Produkt	Mesylat	Ausbeute ^a (%)	mp (°C) (solvent)	Summenformel ^b od. Lit. mp (°C)	[α] _D ²⁰ (c)	R _f ^d
1a	2a	A	78 (68)	102 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₉ FO ₈ (322.3)	+108.2 (1.0)	0.47
1b	2b	A	97 (89)	Sirup	C ₂₀ H ₃₃ FO ₈ (420.5)	+64.7 (1.4)	0.57
1c	2c	A	96 (93)	Sirup	C ₂₂ H ₃₇ FO ₈ (448.5)	+54.4 (1.0)	0.58
1d	2d	A	96 (93)	Sirup	C ₁₉ H ₂₁ FO ₉ (412.4)	+54.8 (1.0)	0.59
1e	2e	A	76 (26)	117–118 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₉ FO ₁₀ S (386.3)	+95.2 (1.0)	0.32
1f	2f	A	94 (84)	96 (EtOH)	C ₁₉ H ₂₃ FO ₁₀ S (462.4)	+73.4 (1.0)	0.50
1e	3e	B	90	129–130 (EtOH)	C ₂₂ H ₃₇ FO ₈ (448.5)	+81.5 (1.0)	0.66
1g	3g	B	91	Sirup	C ₂₃ H ₃₇ FO ₉ (476.5)		0.72
5a	6a	A	95 (73)	Sirup	C ₁₉ H ₂₁ FO ₉ (412.4)	+15.5 (1.2)	0.51
5b	6b	A	92 (42)	Sirup	C ₁₃ H ₁₉ FO ₁₀ S (386.3)	+7.6 (1.5)	0.37
5c	6c	A	96 (46)	90	C ₁₉ H ₂₃ FO ₁₀ S (462.4)	+37.5 (1.0)	0.53
4	7	A	89 (51)	Sirup	Sirup ¹²	+56.7 (1.0)	0.45

^a in Klammern anteilige Ausbeuten aus der CCl₄-Phase.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.37, H ± 0.30.

^c CHCl₃.

^d Toluol/EtOAc (3:1).

α-anomere Konfiguration der Produkte aus den niedrigen ³J_{1,2}-Kopplungskonstanten von 2.7–3 Hz sowie den ³J_{2,F}-Werten von 23–24 Hz (Tabelle 2). Die C-1,F-Kopplungskonstanten > 220 Hz beweisen ebenfalls die axiale Anordnung des Fluoratoms (Tabelle 2).

Die Isomerenverhältnisse in den α/β-Anomerenmischungen der D-Glucufuranosylfluoride **6a–c** und **7** wurden über die Integrale der NMR-Peaks ermittelt. Die Zuordnung der Signale zu den einzelnen Anomeren erfolgte mit Hilfe von ¹H/¹H-COSY und ¹H/¹³C-COSY Aufnahmen sowie durch Vergleich mit Literaturdaten¹⁷. Das Fehlen einer (H-1/H-2)-Kopplung und die kleinen ³J_{2,F}-Werte um 4 Hz beweisen eine β-Konfiguration bei D-Glucufuranosylfluoriden, während für die α-Anomeren Werte von 3.8 bzw. 15–20 Hz charakteristisch sind (Tabelle 2)¹⁷. Die ¹³C-Daten (Tabelle 2) stehen ebenfalls mit der Zuordnung im Einklang^{16,17}. Für α-D-Glucufuranosylfluoride sind δ_{C-1} < 110 sowie J_{C-1,F} Werte von ca. 235 Hz und J_{C-2,F} < 20 Hz charakteristisch (β-Fluoride δ_{C-1} > 110, J_{C-1,F} > 230 Hz, J_{C-2,F} ca. 35 Hz).

Die eingesetzten Kohlenhydratderivate **1a**¹⁸, **1b**¹⁹, **1c**¹⁹, **1d**²⁰, **1e**²¹, **1f**²², **1g**²³, **4**²⁴, **5a**²⁵, **5b**²¹ und **5c**²⁵ wurden nach Literaturvorschriften hergestellt. Für die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reinheit der Produkte wurde handelsübliche DC-Alurolle (Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm) verwendet; Laufmittel Toluol/EtOAc (3:1). Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Bruker-Spektrometern WM 250 und AMX 600 aufgenommen; weitere Angaben vgl. Tabelle 2.

Tabelle 2. NMR-Daten der D-Galactopyranosylfluoride **2a–f**, **3e** sowie der D-Glucufuranosylfluoride **6a–c**

Ver- bindung	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ , J (Hz)	¹³ C-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ , J (Hz)
2a	2.01 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.12 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.16 (s, 3 H, OCOCH ₃), 3.35 (s, 3 H, CH ₃), 3.41 (dd, 1 H, H-6'), 3.51 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 10.1$, H-6), 4.35 (m, 1 H, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{5,6'} = 5.5$, H-5), 5.20 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 10.9$, $J_{2,F} = 23.6$, H-2), 5.37 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$, H-3), 5.53 (m, 1 H, $J_{4,5} = 1.2$, H-4), 5.81 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 2.7$, $J_{1,F} = 53.4$, H-1)	20.4 (OCOCH ₃), 20.5 (OCOCH ₃), 59.3 (CH ₃), 67.2 (C-3), 67.6 (d, $J_{C-2,F} = 23.7$, C-2), 68.0 (C-4), 69.8 (d, $J_{C-5,F} = 3.1$, C-5), 70.5 (C-6), 104.4 (d, $J_{C-1,F} = 228.0$, C-1), 169.9 (OCOCH ₃), 170.0 (OCOCH ₃), 170.3 (OCOCH ₃)
2c	0.87 (t, 3 H, CH ₃), 1.26 (m, 14 H, CH ₂), 1.52 (m, 2 H, CH ₂ - β), 2.00 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.11 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.14 (s, 3 H, OCOCH ₃), 3.34 (dd, 1 H, H-6'), 3.42 (m, 2 H, CH ₂ - α), 3.52 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 10.0$, H-6), 4.32 (m, 1 H, $J_{5,6} = 6.5$, $J_{5,6'} = 6.1$, H-5), 5.16 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 11.0$, $J_{2,F} = 23.5$, H-2), 5.35 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$, H-3), 5.52 (m, 1 H, $J_{4,5} = 1.3$, H-4), 5.77 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,F} = 53.0$, H-1)	
2d	1.94 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.05 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.11 (s, 3 H, OCOCH ₃), 4.23 (dd, 1 H, H-6'), 4.40 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 11.4$, H-6), 4.48 (m, 1 H, $J_{5,6} = 7.6$, $J_{5,6'} = 6.8$, H-5), 5.15 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 10.6$, $J_{2,F} = 23.5$, H-2), 5.34 (dd, 1 H, H-3), 5.57 (m, 1 H, H-4), 5.76 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 2.9$, $J_{1,F} = 53.1$, H-1), 7.37–7.94 (m, 5 H, OCOPh)	20.5 (OCOCH ₃), 61.5 (C-6), 66.8 (C-3), 67.3 (C-4), 67.3 (d, $J_{C-2,F} = 23.8$, C-2), 68.8 (d, $J_{C-5,F} = 3.1$, C-5), 104.2 (d, $J_{C-1,F} = 228.6$, C-1), 128.4, 129.1, 129.7, 133.3 (C _{arom}), 165.8 (C=O, Bz), 169.8, 169.9, 170.2 (C=O, Ac)
2e	1.97 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.08 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.13 (s, 3 H, OCOCH ₃), 3.01 (s, 3 H, CH ₃), 4.20 (dd, 1 H, H-6'), 4.22 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 10.7$, H-6), 4.44 (m, 1 H, $J_{5,6} = 6.53$, $J_{5,6'} = 6.11$, H-5), 5.14 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 10.9$, $J_{2,F} = 23.7$, H-2), 5.32 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$, H-3), 5.52 (m, 1 H, $J_{4,5} = 1.2$, H-4), 5.78 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 2.7$, $J_{1,F} = 53.1$, H-1)	20.4, 20.5 (OCOCH ₃), 37.3 (CH ₃), 65.5 (C-6), 66.6 (C-3), 67.0 (C-4), 67.1 (d, $J_{C-2,F} = 22.4$, C-2), 68.7 (d, $J_{C-5,F} = 3.5$, C-5), 104.1 (d, $J_{C-1,F} = 229.0$, C-1), 169.7, 169.8, 170.1 (C=O)
2f	1.99 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.07 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.10 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.45 (s, 3 H, CH ₃), 4.03 (dd, 1 H, H-6'), 4.09 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 10.2$, H-6), 4.37 (m, 1 H, $J_{5,6} = 6.4$, $J_{5,6'} = 6.3$, H-5), 5.12 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 11.7$, $J_{2,F} = 23.6$, H-2), 5.30 (dd, 1 H, H-3), 5.49 (m, 1 H, H-4), 5.74 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 2.7$, $J_{1,F} = 53.1$, H-1), 7.35–7.76 (m, 4 H, Ts)	20.4, 20.5, 20.6 (OCOCH ₃), 21.7 (CH ₃), 65.9 (C-6), 66.7 (C-3), 67.0 (C-4), 67.2 (d, $J_{C-2,F} = 24.2$, C-2), 68.5 (d, $J_{C-5,F} = 3.5$, C-5), 104.1 (d, $J_{C-1,F} = 229.3$, C-1), 128.0, 130.0, 132.2, 145.3 (C _{arom}), 169.7, 170.1 (C=O)
3e	1.14 (s, 9 H, CH ₃ , Piv), 1.20 (s, 9 H, CH ₃ , Piv), 1.28 (s, 9 H, CH ₃ , Piv), 3.04 (s, 3 H, CH ₃), 4.16 (dd, 1 H, H-6'), 4.25 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 10.6$, H-6), 4.51 (m, 1 H, $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,6'} = 5.9$, H-5), 5.19 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 10.8$, $J_{2,F} = 23.6$, H-2), 5.45 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.1$, H-3), 5.58 (m, 1 H, H-4), 5.81 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 2.7$, $J_{1,F} = 53.2$, H-1)	27.0, 27.1, 27.2 (CH ₃ , Piv), 37.9 (O ₂ SCH ₃), 38.8, 38.9, 39.2 (quat. C, Piv), 65.2 (C-6), 66.8 (C-3), 67.0 (C-4), 67.3 (d, $J_{C-2,F} = 24.1$, C-2), 69.3 (d, $J_{C-5,F} = 3.4$, C-5), 104.2 (d, $J_{C-1,F} = 229.6$, C-1), 176.9, 177.1, 177.7 (C=O, Piv)
(α)- 6a	1.81 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.10 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.18 (s, 3 H, OCOCH ₃), 4.17 (dd, 1 H, H-6'), 4.63 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 12.4$, H-6), 4.76 (m, 1 H, $J_{4,5} = 9.1$, H-4), 5.19 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 3.8$, $J_{2,F} = 15.0$, H-2), 5.34 (m, 1 H, $J_{5,6} = 2.4$, $J_{5,6'} = 4.5$, H-5), 5.87 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 5.8$, H-3), 6.02 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, $J_{1,F} = 62.2$, H-1), 7.98–8.03 (5H _{arom})	20.3, 20.7, 20.8 (OCOCH ₃), 62.3, (C-6), 68.2 (C-5), 73.7 (C-3), 75.9 (C-4), 78.2 (d, $J_{C-2,F} = 19.2$, C-2), 106.8 (d, $J_{C-1,F} = 236.8$, C-1), 128.4, 128.6, 128.6, 129.9, 129.9 (C _{arom}), 165.2, 169.4 (C=O)
(β)- 6a	1.84 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.10 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.18 (s, 3 H, OCOCH ₃), 4.27 (dd, 1 H, H-6'), 4.68 (d, 1 H, $J_{6,6'} = 12.5$, H-6), 4.83 (dddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{4,F} = 4.8$, H-4), 5.32 (d, 1 H, $J_{2,3} = 0$, $J_{2,F} = 4.0$, H-2), 5.36 (m, 1 H, $J_{5,6} = 2.3$, $J_{5,6'} = 3.8$, H-5), 5.76 (d, 1 H, $J_{3,4} = 5.2$, H-3), 5.78 (d, 1 H, $J_{1,2} = 0$, $J_{1,F} = 61.2$, H-1), 7.44–7.48, 7.58–7.62 (5H _{arom})	20.5, 20.6, 20.8 (OCOCH ₃), 62.6, (C-6), 68.9 (C-5), 72.5 (C-3), 79.4 (d, $J_{C-2,F} = 35.7$, C-2), 80.2 (d, $J_{C-4,F} = 1.9$, C-4), 111.7 (d, $J_{C-1,F} = 228.7$, C-1), 130.0, 133.9, 133.9 (C _{arom}), 164.9 (C=O, Bz), 169.0/169.3/170.5 (C=O, Ac)
(α)- 6b	2.09 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.09 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.17 (s, 3 H, OCOCH ₃), 3.10 (s, 3 H, O ₂ SCH ₃), 4.13 (dd, 1 H, H-6'), 4.60 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 12.3$, H-6), 4.66 (m, 1 H, H-4), 5.26 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 3.5$, $J_{2,F} = 14.6$, H-2), 5.30 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 5.0$, H-3), 5.31 (m, 1 H, $J_{5,6} = 2.5$, $J_{5,6'} = 4.7$, H-5), 6.00 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, $J_{1,F} = 61.6$, H-1)	20.2, 20.6, 20.7 (OCOCH ₃), 38.4 (O ₂ SCH ₃), 62.3 (C-6), 67.2 (C-5), 76.2 (C-3), 77.7 (C-4), 78.1 (d, $J_{C-2,F} = 19.4$, C-2), 106.9 (d, $J_{C-1,F} = 235.5$, C-1), 169.5, 170.0, 170.6 (C=O)
(β)- 6b	2.08 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.11 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.16 (s, 3 H, OCOCH ₃), 3.15 (s, 3 H, O ₂ SCH ₃), 4.21 (dd, 1 H, H-6'), 4.65 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 12.6$, H-6), 4.75 (dddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{4,F} = 5.4$, H-4), 5.18 (d, 1 H, $J_{3,4} = 5.05$, H-3), 5.30 (m, 1 H, $J_{5,6} = 2.2$, $J_{5,6'} = 3.8$, H-5), 5.39 (d, 1 H, $J_{2,3} = 0$, $J_{2,F} = 3.8$, H-2), 5.76 (d, 1 H, $J_{1,2} = 0$, $J_{1,F} = 61.0$, H-1)	20.5, 20.8, 20.9 (OCOCH ₃), 38.5 (O ₂ SCH ₃), 62.5 (C-6), 68.0 (C-5), 76.0 (C-3), 78.8 (d, $J_{C-2,F} = 35.6$, C-2), 80.1 (d, $J_{C-4,F} = 2.3$, C-4), 111.6 (d, $J_{C-1,F} = 229.3$, C-1), 169.0, 169.9, 170.6 (C=O)
(α)- 6c	2.01 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.09 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.09 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.45 (s, 3 H, CH ₃), 4.13 (dd, 1 H, H-6'), 4.59 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 12.4$, H-6), 4.66 (m, 1 H, H-4), 4.99 (dddd, 1 H, $J_{2,3} = 3.0$, $J_{2,F} = 14.2$, H-2), 5.21 (m, 1 H, $J_{5,6} = 2.5$, $J_{5,6'} = 4.2$, H-5), 5.28 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 5.4$, H-3), 5.88 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, $J_{1,F} = 61.8$, H-1), 7.36–7.80 (4H _{arom})	20.0, 20.7, 20.9 (OCOCH ₃), 21.7 (CH ₃), 62.1 (C-6), 67.6 (C-5), 75.9 (C-3), 77.9 (d, $J_{C-2,F} = 19.4$, C-2), 79.0 (C-4), 106.6 (d, $J_{C-1,F} = 234.7$, C-1), 128.1, 130.0, 132.6, 145.8 (C _{arom}), 169.2, 169.6, 170.5 (C=O)
(β)- 6c	2.08 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.09 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.10 (s, 3 H, OCOCH ₃), 2.45 (s, 3 H, CH ₃), 4.20 (dd, 1 H, H-6'), 4.65 (dd, 1 H, $J_{6,6'} = 12.6$, H-6), 4.75 (dddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{4,F} = 5.4$, H-4), 5.14 (d, 1 H, $J_{2,3} = 0$, $J_{2,F} = 3.9$, H-2), 5.21 (m, 1 H, $J_{5,6} = 2.2$, $J_{5,6'} = 3.4$, H-5), 5.22 (d, 1 H, $J_{3,4} = 4.1$, H-3), 5.63 (d, 1 H, $J_{1,2} = 0$, $J_{1,F} = 61.3$, H-1), 7.36–7.80 (4H _{arom})	20.5, 20.8, 20.9 (OCOCH ₃), 21.7 (CH ₃), 63.3 (C-6), 68.3, (C-5), 77.3 (C-3), 78.2 (d, $J_{C-2,F} = 34.9$, C-2), 79.9 (d, $J_{C-4,F} = 2.0$, C-4), 111.4 (d, $J_{C-1,F} = 229.3$, C-1), 128.0, 130.0, 132.8, 145.7 (C _{arom}), 168.6, 169.5, 170.5 (C=O)

6-O-Substituierte 2,3,4-Tri-O-acyl- α -D-galactopyranosylfluoride 2a–f und 3e, 3g sowie 3-O-substituierte 2,5,6-Tri-O-acyl- α/β -D-glucufuranosylfluoride 6a–c und 7; allgemeine Arbeitsvorschriften: Methode A (für 6-O-substituierte 2,3,4-Tri-O-acyl- α -D-galactopyranosylfluoride 2a–f und 3-O-substituierte 2,5,6-Tri-O-acyl- α/β -D-glucufuranosylfluoride 6a–c, 7): In eine trockene, verschließbare Teflon- oder Polyethylenflasche gibt man eine Lösung der 6-O-substituierten 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosen 1a–f (4 mmol) oder der 3-O-substituierten 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranosen 4 bzw. 5a–c (4 mmol) in MeNO₂ (10 mL)/Ac₂O (2 mL, 21.5 mmol) und kühlt auf 0°C ab. Danach wird wasserfreier HF (4 mL, 0.2 mol) hinzugegeben und das verschlossene Reaktionsgefäß über Nacht (12–16 h) stehengelassen (langsame Erwärmung auf r. t.). Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Rühren in eine Lösung aus Et₃N (9.2 mL, 67 mmol) in CCl₄ (100 mL) gegossen, wobei sich ein Zweiphasensystem aus CCl₄ und Et₃N · 3HF ausbildet. Da letzteres Glasgefäße nicht angreift, ist lediglich darauf zu achten, daß die Reaktionslösung nicht während des Quenchens mit Glas kontaktiert. Die abgetrennte CCl₄-Phase wird mit ges. aq. NaHCO₃ (15 mL) und H₂O neutral gewaschen, getrocknet und schließlich im Vakuum eingengt. Die sirupösen Rückstände enthalten kaum Nebenprodukte.

Weiteres Produkt kann aus der Et₃N · 3HF-Phase gewonnen werden. Dazu wird diese Phase in CHCl₃ (50 mL) oder CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen und anschließend mit H₂O (2 × 50 mL) und einer wäßrigen NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase verbleibt wie oben ein sirupöser Rückstand nahezu gleicher Zusammensetzung. Eine getrennte Aufarbeitung der organischen Phasen ist wegen der Rückgewinnung der organischen Lösungsmittel zweckmäßig. Die Zielprodukte 2a–f, 6a–c bzw. 7 wurden umkristallisiert (vgl. Tabelle 1) oder über Kieselgel gereinigt.

Methode B [für 6-O-Mesyl- (3e) bzw. 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-pivaloyl- α -D-galactopyranosylfluorid (3g)]: In eine trockene, verschließbare Teflon- oder Polyethylenflasche gibt man eine Lösung von 6-O-Mesyl-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (1e²¹; 1.35 g, 4 mmol) oder 6-O-Acetyl-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (1g²³; 1.21 g, 4 mmol) in MeNO₂ (10 mL)/Pivalinsäureanhydrid (3 mL, 14.8 mmol) und kühlt auf 0°C ab. Anschließend wird wasserfreier HF (4 mL, 0.2 mol) hinzugefügt und das verschlossene Reaktionsgefäß unter langsamen Erwärmen auf r. t. 16 h stehengelassen. Danach wird wie unter Methode A beschrieben aufgearbeitet. 3e bzw. 3g fallen als leicht gelbliche Sirupe an, die dünnschichtchromatographisch nur sehr geringe Anteile an Nebenprodukten aufweisen; analytische Daten siehe Tabellen.

Unser Dank gilt den Herren Prof. Dr. M. Haake (Universität Marburg), Dr. H. J. Frohn (Universität Duisburg) und Prof. Dr. H. Kessler (TU München) für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung von NMR-Spektren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die großzügige Bereitstellung von Fördermitteln.

- (1) 6. Mitteilung: Miethchen, R.; Peters, D.; Pedersen, C. *J. Fluorine Chem.* **1991**, im Druck.
- (2) Micheel, F.; Klemer, A. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1961**, 16, 85.
Penglis, A.A.E. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 38, 195.
Miethchen, R. *Z. Chem.* **1989**, 29, 425.
Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 91.
- (3) Paulsen, H.; Behre, H.; Herold, C.-P. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 14, Springer-Verlag, Berlin, 1970, 471.
Paulsen, H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1971**, 26, 127.
Paulsen, H. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 41, 69.
- (4) Defaye, J.; Gadelle, A.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1988**, 14, 323.
- (5) Hayashi, M.; Hashimoto, S.; Noyori, R. *Chem. Lett.* **1984**, 1747.
- (6) Szarek, W.A.; Gryniewicz, G.; Doboszewski, B.; Hay, G.W. *Chem. Lett.* **1984**, 1751.
- (7) Picq, D.; Anker, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, 4, 113.
- (8) Miethchen, R.; Kolp, G.; Peters, D.; Holz, J. *Z. Chem.* **1990**, 30, 56.
- (9) Miethchen, R.; Gabriel, T.; Peters, D.; Holz, J.; Michalik, M. *Carbohydr. Res.* **1991**, 214, 331.
- (10) Kolp, G. *Dissertation*, Universität Rostock, 1991.
Miethchen, R.; Gabriel, T.; Firl, H. unveröffentl. Ergebnisse.
- (11) Schleifer, L.; Senderowitz, H.; Aped, P.; Tartakovsky, E.; Fuchs, B. *Carbohydr. Res.* **1990**, 206, 21.
- (12) Bock, K.; Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 2360.
- (13) De Belder, A.N. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, 20, 252.
- (14) Thiem, J.; Meyer, B. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 3067.
Vogel, C.; Boye, H.; Kristen, H. *J. Prakt. Chem.* **1990**, 332, 28.
- (15) Breitmaier, E.; Voelter, V. *¹³C-NMR-Spectroscopy*, Verlag Chemie, Weinheim, 1974.
- (16) Bock, K.; Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1983**, 41, 27.
- (17) Csuk, R.; Glänzer, B.I. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1988**, 46, 73.
- (18) Freudenberg, K.; Hixon, R.M. *Ber. Dtsch. Chem. Res.* **1923**, 56, 2119.
- (19) Cabaret, D.; Kazandjian, R.; Wakselman, M. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, 464.
- (20) Binkley, R.W.; Meinzer, J.L. *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides* **1975**, 2 (6), 465.
- (21) Helferich, B.; Dressler, H.; Griebel, R. *J. Prakt. Chem.* **1939**, 153, 285.
- (22) Raymond, A.L.; Schroeder, E.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2785.
- (23) Ohle, H.; Berend, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, 58, 2585.
- (24) Glen, N.L.; Myers, G.S.; Grant, G.A. *J. Chem. Soc. London* **1951**, 2568.
- (25) Muskat, I.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2449.

Received: 29 March 1991; revised: 3 May 1991