

FRITZ MICHEEL

(bearbeitet von ALMUTH KLEMER¹⁾, MARIA NOLTE²⁾, HANS NORDIEK³⁾,
LEO TORK⁴⁾ und HANS WESTERMANN⁵⁾)

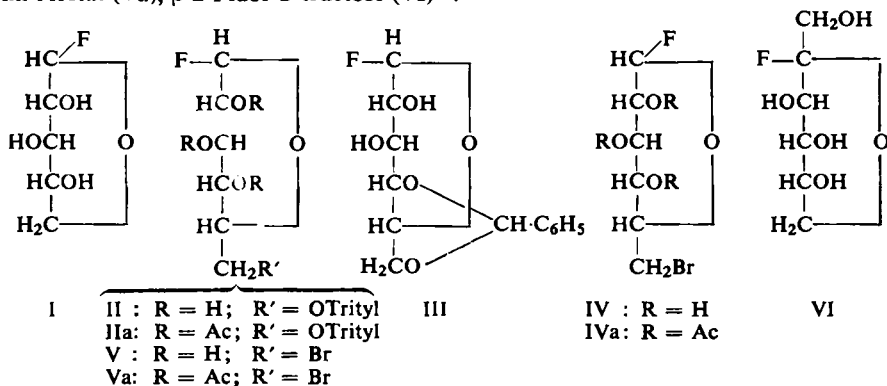
ÜBER FLUORZUCKER UND EINIGE IHRER UMSETZUNGEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 2. Mai 1957)

Es werden Darstellung und Umsetzungen einer Reihe von Fluorderivaten freier Zucker beschrieben, die das Fluoratom am glykosidischen C-Atome tragen, und zwar solche der D-Glucose, D-Fructose und D-Xylose.

Von den Halogenzuckern mit freien Hydroxylgruppen, die das Halogen am glykosidischen C-Atome tragen, sind nur diejenigen des Fluors beständig. Die Fluorverbindungen sind wegen ihrer Reaktionsfähigkeit zu verschiedenen Umsetzungen befähigt. Wir haben in den letzten Jahren eine größere Zahl hergestellt und für Reaktionen verwendet, ohne daß von allen ihre Darstellungsweise und ihre z. T. ungewöhnlichen Umsetzungen bekanntgegeben wurden. Einige von ihnen wurden lediglich mit ihren Daten in einer Tabelle meines Buches aufgeführt⁶⁾. Im Versuchsteil werden die folgenden Fluorzucker beschrieben: α -1-Fluor-D-xylose (I)³⁾, 6-Trityl- β -1-fluor-D-glucose (II)⁵⁾ und ihr Acetat (IIa), 4,6-Benzal- β -1-fluor-D-glucose (III)¹⁾, α -1-Fluor-6-brom-D-glucose (IV)²⁾ und ihr Acetat (IVa), β -1-Fluor-6-brom-D-glucose (V)²⁾ und ihr Acetat (Va), β -2-Fluor-D-fructose (VI)⁴⁾.



I wurde aus seinem Triacetat durch Verseifen mit Natriummethylat (nach ZEMPLÉN) gewonnen. II wurde aus β -1-Fluor-D-glucose durch Umsetzen mit Tritylchlorid in 2,6-Lutidin dargestellt. 2,6-Lutidin als sterisch behinderte Base reagiert nicht mit dem Fluoratom. III erhält man aus β -1-Fluor-D-glucose mit Benzaldehyd und Zink-

1) Dissertat. Univ. Münster (Westf.) 1952.

2) Dissertat. Univ. Münster (Westf.) 1954.

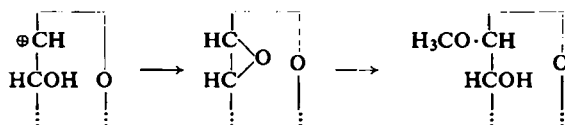
3) Diplomarb. Univ. Münster (Westf.) 1954.

4) Diplomarb. Univ. Münster (Westf.) 1953.

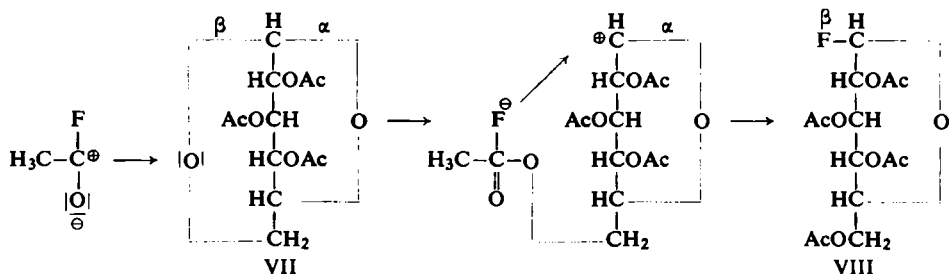
5) Diplomarb. Univ. Münster (Westf.) 1954.

6) F. MICHEEL (unter Mitarb. von A. KLEMER), Chemie der Zucker und Polysaccharide, 2. Aufl., Leipzig 1956, S. 457, Tab. 41.

chlorid. Die Struktur von III ergibt sich daraus, daß man mit Natriummethylat das bekannte 4.6-Benzal- β -methyl-D-glucosid erhält. Die damals überraschende Bildung eines β -Glykosides aus einer β -Fluorverbindung wurde inzwischen geklärt⁷⁾. Als Zwischenprodukt tritt unter *trans*-Abspaltung



von Fluorwasserstoff ein nicht isolierter Stoff mit Äthylenoxydring auf, der unter *trans*-Öffnung des Ringes das Methyl-glucosid bildet. Die Bildung eines Zuckeranhydrides konnte nicht beobachtet werden. Die Triacetate von IV und V werden auf folgendem Wege hergestellt: α -1.6-Dibrom-2.3.4-triacetyl-D-glucose gibt mit Silberfluorid die β -1-Fluor-6-brom-2.3.4-triacetyl-D-glucose. Durch deren Verseifung (ZEMPLÉN) entsteht V. Wird 1.2.3.4-Tetraacetyl-6-brom-D-glucose in der α - oder β -Form mit flüssigem Fluorwasserstoff umgesetzt, so erhält man die α -1-Fluor-6-brom-2.3.4-triacetyl-D-glucose. Diese gibt bei der Verseifung (nach ZEMPLÉN) IV. Es gelang nicht, die 1.6-Difluor-D-glucose oder ihr Acetat zu gewinnen. Bei der Einwirkung von wasserfreier Flußsäure auf 2.3.4-Triacetyl-lävoglucosan (VII) wurde bei Zimmertemperatur stets das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Bei höherer Temperatur trat tiefergehende Umwandlung ein, ohne daß nennenswerte Mengen an Fluor aufgenommen wurden. Anders verlief die länger dauernde Einwirkung von Fluorwasserstoff in Acetanhydrid, also letzten Endes die Einwirkung von Acetylfluorid. Es wurde dabei in hoher Ausbeute die β -1-Fluor-2.3.4.6-tetraacetyl-D-glucose (β -Acetofluor-D-glucose) (VIII) erhalten. Dies ist zunächst überraschend, weil sowohl aus der α - wie aus der β -Pentaacetyl-D-glucose stets die stabile α -1-Acetofluor-D-glucose gewonnen wird. Dem Reaktionsmechanismus der Bildung von VIII muß deshalb wahrscheinlich eine *cis*-Öffnung des β -1.6-Ringes zugrunde liegen. Da alle Hydroxylgruppen acetyliert sind, ist etwa die intermediäre Bildung eines $\alpha < 1.2 >$ Ringes recht unwahrscheinlich. Die folgenden Formeln mögen die Ringöffnung erläutern:



Das C-Atom der Carbonylgruppe in den Säurefluoriden ist wesentlich stärker positiv als in den Säurechloriden oder Säurebromiden, bedingt durch die stärkere Negativität des Fluoratoms. Säurefluoride reagieren z. B. mit Grignardschen Mole-

⁷⁾ F. MICHEEL und H. WULFF, Chem. Ber. 89, 1521 [1956].

külen wesentlich schneller als die Chloride oder Bromide. So kann primär eine Addition des C^{\oplus} -Atoms der polarisierten Carbonylgruppe an das Äther-Sauerstoffatom des 1.6-Ringes erfolgen, worauf der Ring geöffnet wird und das negative Fluor an die Stelle tritt, die der Äthersauerstoff inne hatte (siehe die Formeln). Damit tritt am C(1)-Atom *kein* Platzwechsel ein. Zur Darstellung von VI geht man von der β -2-Fluor-1.3.4.5-tetraacetyl-D-fructose oder der β -2-Fluor-3.4.5-triacetyl-D-fructose aus. Diese geben bei der Verseifung mit methanolischem Ammoniak VI. Bemerkenswert ist hier, daß dabei das Fluoratom nicht unter Bildung von Derivaten der 2-Amino-D-fructose oder des Di-fructosylamins reagiert, wie es die Acetobrom-D-glucose tut⁸⁾. Alle beschriebenen Fluorverbindungen sind kristallin und relativ stabil.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die α -1-Aceto-fluorzucker werden unter gewissen Abänderungen der Darstellungsmethodik aus den betreffenden Zuckeracetaten durch Behandeln mit wasserfreiem Fluorwasserstoff⁹⁾ in Polyäthylen-Gefäßen gewonnen. Die β -1-Aceto-fluorzucker werden, ebenfalls unter Abänderung bekannter Verfahren, aus den α -1-Aceto-fluorzuckern mit Silberfluorid in Acetonitril gewonnen.

α -1-Fluor-D-xylose (I) (NORDIEK): 1 g *α -1-Fluor-2.3.4-triacetyl-D-xylose*¹⁰⁾ wird in 4 ccm absol. Methanol gelöst und 1 ccm 1-proz. Natriummethylatlösung zugegeben. Nach einigen Stunden kristallisiert I aus. Es wird abgesaugt, mit wenig absol. Methanol und dann mit Petroläther gewaschen und aus absol. Äthanol oder sek. Propanol umkristallisiert. Schmp. 105° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: -176° (Alkohol, $c = 1$).

$C_5H_9O_4F$ (152.1) Ber. C 39.47 H 5.96 F 12.5 Gef. C 39.35 H 5.81 F 12.1¹¹⁾

Versuche, die β -1-Fluor-D-xylose herzustellen, führten stets zur α -Form. Aus α -1-Brom-2.3.4-triacetyl-D-xylose mit Silberfluorid wird ein Gemisch wechselnder Zusammensetzung an β - und α -Form gewonnen. Nach der Verseifung der Acetylgruppen erhält man reine α -Form. Offenbar tritt leichte Isomerisierung $\beta \rightarrow \alpha$ -Form ein.

6-Trityl- β -1-fluor-D-glucose (II) (WESTERMANN): 1.8 g *β -1-Fluor-D-glucose*¹²⁾ werden in 10 ccm trockenem 2.6-Lutidin gelöst und unter Kühlen und Umschütteln 3 g *Tritylchlorid* zugegeben. Nach 3 Tagen wird das abgeschiedene Lutidin-hydrochlorid abgesaugt und mehrmals mit Lutidin ausgewaschen. Zur Lösung gibt man etwas Eis und läßt unter kräftigem Rühren in 500 ccm Eiswasser eintropfen. Vom abgeschiedenen Sirup wird abgegossen und letzterer mehrfach mit Eiswasser durchgeknetet. Dann wird in Chloroform gelöst, die Lösung getrocknet und durch Eintropfen in das 10fache Volumen Petroläther ein flockiges Produkt erhalten. Ausb. 3 g (71% d. Th.), Schmp. 70–80°. $[\alpha]_D^{20}$: $+17.9^\circ$ (Pyridin, $c = 1$).

$C_{25}H_{25}O_5F$ (424.5) Ber. C 70.73 H 5.98 F 4.47 Gef. C 70.57 H 5.75 F 4.09¹¹⁾

⁸⁾ F. MICHEEL, R. FRIER, E. PLATE und A. HILLER, Chem. Ber. **85**, 1092 [1952].

⁹⁾ Für die Überlassung des Fluorwasserstoffs sind wir den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, zu großem Dank verpflichtet.

¹⁰⁾ D. H. BRAUNS, J. Amer. chem. Soc. **45**, 833 [1923].

¹¹⁾ Bestimmt nach H. OST, Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, 151 [1893], oder nach B. HELFERICH, K. BÄUERLEIN und F. WIEGAND, Liebigs Ann. Chem. **447**, 27 [1926].

¹²⁾ Erhalten nach F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **85**, 187 [1952].

6-Trityl-2,3,4-triacetyl- β -l-fluor-D-glucose (IIa) (WESTERMANN): 1.2 g II werden mit 10 ccm Pyridin gelöst und unter Kühlung 5 ccm *Acetanhydrid* tropfenweise zugegeben. Nach 24 Stdn. wird in Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus sek. Propanol umkristallisiert. Ausb. 1 g (65% d. Th.), Schmp. 123°. $[\alpha]_D^{20}$: +69.6° (Pyridin, $c = 1$).

$C_{31}H_{31}O_8F$ (555.6) Ber. C 67.62 H 5.67 F 3.45 Gef. C 67.45 H 5.53 F 3.19¹¹⁾

β -l-Fluor-4,6-benzal-D-glucose (III) (KLEMER): 1 g β -l-Fluor-D-glucose wird in 10 ccm frisch dest. Benzaldehyd suspendiert und in 4 Portionen unter Schütteln 1 g wasserfreies gepulvertes Zinkchlorid unter Kühlung eingetragen. Dann wird bei Zimmertemperatur $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stde. weitergeschüttelt. Nach 1stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird der Kristallbrei schnell abgesaugt, zweimal mit wenig Eiswasser suspendiert, durchgerieben, abgesaugt und zum Schluß mit reichlich Petroläther ausgewaschen. Alle Operationen müssen schnell ausgeführt werden. Zur völligen Entfernung des Benzaldehyds muß noch mehrmals mit reichlich Petroläther geschüttelt und abgesaugt werden. Umkristallisiert wird aus Äther. Ausb. ca. 50% d. Th., Schmp. 156° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -36° (Dioxan, $c = 1$); -74.5° (Pyridin, $c = 1$).

$C_{13}H_{15}O_5F$ (270.3) Ber. C 57.77 H 5.60 F 7.03 Gef. C 58.17 H 5.78 F 6.85¹¹⁾

4,6-Benzal- β -methyl-D-glucosid (KLEMER): 280 mg III werden in 25 ccm absol. Methanol mit 1.5 ccm einer 3 n methanolischen NaOH versetzt und 18 Stdn. bei Zimmertemperatur aufgehoben. Es wird sodann mit CO₂ neutralisiert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus siedendem Wasser umkristallisiert. Ausb. 85% d. Th., Schmp. 205°, Misch-Schmp. mit authentischer Probe ebenso. $[\alpha]_D^{20}$: -74.8° (Methanol, $c = 1$).

β -l-Fluor-2,3,4-triacetyl-6-brom-D-glucose (Va) (NOLTE): 10 g α -l-Brom-2,3,4-triacetyl-6-brom-D-glucose (Aceto-1,6-dibrom-glucose), dargestellt aus Lävoglucosan-triacetat¹³⁾, werden mit 2.9 g Silberfluorid in 30 ccm Acetonitril $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Es wird abgesaugt (Zusatz von Aktivkohle), die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Nochmals aus sek. Propanol umkristallisiert, Ausb. 4.47 g (52% d. Th.), Schmp. 99°. $[\alpha]_D^{20}$: +36° (Chlf., $c = 1$).

$C_{12}H_{16}O_7FBr$ (371.2) Ber. C 38.83 H 4.35 F 5.12 Br 21.53 Acetyl 34.79
Gef. C 37.93 H 4.44 F 4.95¹¹⁾ Br 21.84 Acetyl 34.08

β -l-Fluor-6-brom-D-glucose (V) (NOLTE): 200 mg Va werden in 0.2 ccm absol. Methanol gelöst und 0.03 ccm 1-proz. Natriummethylatlösung eingetragen. Nach 12 Stdn. wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der getrocknete Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 60 mg (45% d. Th.), Schmp. 110–112° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +35° (Wasser, $c = 1$).

$C_6H_{10}O_4FBr$ (245.1) Ber. C 29.40 H 4.11 F 7.75 Br 32.61
Gef. C 28.20 H 4.10 F 6.82¹¹⁾ Br 32.49

α -l-Fluor-2,3,4-triacetyl-6-brom-D-glucose (IVa) (NOLTE): 5 g 1,2,3,4-Tetraacetyl-6-brom-D-glucose (α - oder β -Form) werden mit einer Mischung von 15 ccm Fluorwasserstoff und 10 ccm Acetanhydrid versetzt und 30 Min. bei -15° und weitere 30 Min. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wird in Eiswasser-Chloroform gegossen und wie üblich aufgearbeitet (säurefrei waschen). Die getrocknete Chloroformlösung hinterläßt nach dem Trocknen einen Rückstand, der aus sek. Propanol umkristallisiert wird. Ausb. 3 g (60% d. Th.), Schmp. 149°. $[\alpha]_D^{20}$: +104° (Chlf., $c = 1$).

$C_{12}H_{16}O_7FBr$ (371.2) Ber. C 38.83 H 4.35 F 5.12 Br 21.53 Acetyl 34.79
Gef. C 38.21 H 4.31 F 4.88¹¹⁾ Br 21.76 Acetyl 34.58

¹³⁾ P. KARRER und A. P. SMIRNOFF, Helv. chim. Acta 5, 124 [1931].

α-1-Fluor-6-brom-D-glucose (IV) (NOLTE): 200 mg *IVa* werden, wie bei V beschrieben, verseift. Ausb. an *IV* 63 mg (48 % d. Th.), Schmp. 131° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +82° (Wasser, $c = 1$).

$C_6H_{10}O_4FBr$ (245.1) Ber. C 29.40 H 4.11 F 7.75 Br 32.61

Gef. C 29.22 H 3.65 F 6.90¹¹⁾ Br 33.08

β-1-Fluor-2.3.4.6-tetraacetyl-D-glucose (VIII) aus *2.3.4-Triacetyl-laeovoglucosan (VII)* (NOLTE): 10 g *2.3.4-Triacetyl-laeovoglucosan* werden langsam in eine auf 0° gekühlte Lösung von 10 ccm *Fluorwasserstoff* in 25 ccm Acetanhydrid eingetragen. Nach 20 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird in Eis-Wasser-Chloroform unter Rühren eingetragen. Die wäßrige Schicht wird noch zweimal mit Chloroform ausgewaschen und die vereinigten Chloroformauszüge säurefrei gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert, Schmp. 87–89°; $[\alpha]_D^{20}$: +20° (Chlf.). Schmp., Misch-Schmp. mit authentischer Probe und Drehung, ferner die Analysen (C, H, F) zeigen, daß es sich um *VIII* handelt.

β-2-Fluor-1.3.4.5-tetraacetyl-D-fructose (TORK): Diese, bereits von D. H. BRAUNS¹⁴⁾ dargestellt, läßt sich wie folgt in wesentlich besserer Ausbeute erhalten: In 100 g auf –60° gekühlten *Fluorwasserstoff* werden 50 g feingepulverte *Pentaacetyl-D-fructose* portionsweise eingetragen. Nach 40 Min. (davon die letzten 15 bei Zimmertemperatur) wird die Lösung unter kräftigem Rühren in Chloroform-Wasser-Eis eingetragen. Es wird getrennt, die wäßrige Schicht zweimal mit Chloroform und die vereinigten Chloroformlösungen mit Eiswasser säurefrei gewaschen. Die Chloroformlösung hinterläßt nach dem Trocknen und Abdampfen i. Vak. die Acetofluor-D-fructose. Ausb. 29 g (65 % d. Th.), Schmp. 112°. $[\alpha]_D^{20}$: –90.4° (Chlf., $c = 1$).

β-2-Fluor-D-fructose (VI) (TORK): 10 g reine *β-2-Fluor-1.3.4.5-tetraacetyl-D-fructose* oder *β-2-Fluor-3.4.5-triacetyl-D-fructose*⁵⁾ werden in 300 ccm absol. Methanol gelöst und bei 0° trockenes Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 6 stdg. Stehenlassen bei 0° wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 60 ccm absol. Äthanol aufgenommen. Diese Lösung wird auf 30 ccm i. Vak. eingengt. Es scheidet sich *VI* kristallin ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol erhält man 2.8 g (50 % d. Th.). Schmp. 110–119° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: –119° (Wasser, $c = 2$).

$C_6H_{11}O_5F$ (182.2) Ber. C 39.56 H 6.04 F 10.43 Gef. C 39.38 H 6.04 F 10.10

¹⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **45**, 2381 [1923].