



ELSEVIER

## Note

## Synthèse du 6-désoxy-6-iodo-D-fructose

Mustapha Fellahi, Christophe Morin \*

Groupe des Marqueurs Biomédicaux, LEDSS, UMR CNRS 5616, Bâtiment 52 Chimie Recherche,  
Université de Grenoble, BP 53X, F-38041 Grenoble, France

Reçu le 30 Avril 1999; accepté le 28 Juillet 1999

## Abstract

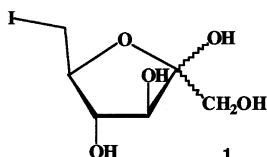
6-Deoxy-6-iodo-D-fructose was prepared from D-fructose by a three-step sequence involving partial acetylation, iodination to yield an acyclic D-arabino-hex-2-ulose derivative, followed by deprotection of the acetates. Structures were confirmed by simulation of  $^1\text{H}$  NMR spectra.

## Résumé

Le 6-désoxy-6-iodo-D-fructose a été obtenu à partir du D-fructose en trois étapes: acétylation partielle, iodation pour conduire à un dérivé acyclique d'un D-arabino-hex-2-ulose, suivi de la déprotection des acétates. Les structures ont pu être établies sans ambiguïté par simulation des spectres RMN de  $^1\text{H}$ . © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

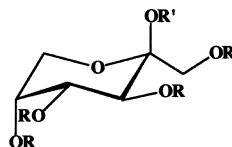
**Keywords:** D-Fructose; Halogenation; Acyclic hex-2-ulose; NMR; Spectral simulation

Le 6-désoxy-6-iodo-D-fructose, **1**, préparé afin d'étudier son interaction avec le transporteur du glucose chez le trypanosome, a été obtenu par synthèse chimio-enzymatique [1]; toutefois cette préparation nécessitant six étapes, nous en avons envisagé une synthèse plus courte, à partir du D-fructose ou du saccharose.



Il est possible d'halogéner sélectivement en C-6' le saccharose [2]; cependant la séparation

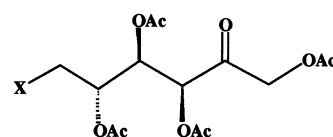
des deux monosaccharides obtenus après hydrolyse acide s'est révélée problématique [2]. Le ditosylate en C-6,6' du saccharose est également aisément préparé [3], mais sa diiodation, qui aurait, après coupure de la liaison glycosidique, donné **1** accompagné du 6-désoxy-6-iodo-D-glucose [4,5], n'a pu être effectuée de manière satisfaisante; c'est donc à partir du D-fructose lui-même que l'accès à son dérivé iodé en C-6 a été envisagé.



**2** R = Ac, R' = H

**5** R = H, R' =  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

**6** R = Ac, R' =  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

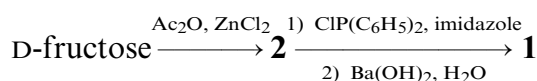


**3** X = Br

**4** X = I

\* Corresponding author.

Un dérivé partiellement acétylé du D-fructose, **2** [6,7], est obtenu par action de l'anhydride acétique sur le D-fructose en présence de chlorure de zinc [8–10]; ceci permet d'en faire réagir ensuite sélectivement l'hydroxyle primaire de sa forme linéaire [11–13]. La bromation en C-6 de **2** a ainsi été effectuée par action du tribromure de phosphore, pour conduire à **3** (52%), ce qui a été suivi d'échange d'halogènes (NaI, acétone-88%). Le dérivé iodé **4** ainsi obtenu peut également être directement préparé à partir de **2** (69%) par action du système iode–chlorodiphénylphosphine–imidazole [14]; la chlorodiphénylphosphine a ici remplacé avantageusement la triphénylphosphine habituellement utilisée en raison de difficultés de purification de **4** rencontrées avec cette dernière. La déprotection des fonctions acétates de **4** est ensuite effectuée soit en milieu acide (HCl 0,1 N à 100 °C, 6 h), ou alcalin (Ba(OH)<sub>2</sub> à 5 °C) [15], pour conduire à **1**. Le 6-désoxy-6-iodo-D-fructose est ainsi devenu accessible en trois étapes à partir du D-fructose.



Au cours de ce travail, deux problèmes structuraux se sont présentés:

(1) Une étude en spectroscopie de RMN <sup>1</sup>H du tétraacétate obtenu par acétylation partielle du fructose [8] avait conclu à la structure β-pyranose **2**; toutefois le spectre observé (Fig. 1) pour le dérivé préparé au laboratoire ne correspondait pas aux données proposées [16], ce qui nous a amenés à recalculer le spectre (attributions présentées dans le Tableau 1). En raison des différences observées, nous avons alors cherché à conforter la structure de **2** par filiation chimique à partir du β-D-fructopyranoside d'allyle **5** [17]; celui-ci a été acétylé dans les conditions usuelles et la coupure du groupe allyle de **6** ainsi obtenu [17] effectuée dans des conditions radicalaires [18]; le fructose tétraacétylé en résultant s'est trouvé identique à celui préparé selon la méthode d'acétylation directe du fructose d'Hudson et Braun [8], et de plus son allylation (carbonate d'allyle et d'éthyle–Pd(0) [19]) a redonné **6**. La structure **2** proposée par Anteunis et coll. [16] est donc correcte bien que les données de spectroscopie de RMN qui lui avaient été associées ne le soient pas (voir Tableau 1).

(2) La méthode utilisée pour déterminer les proportions des anomères de **1** nous a également surpris: mesure d'intensités de carbones quaternaires en RMN de <sup>13</sup>C DEPT [1]; ceci nous a conduits à une étude en spectroscopie de RMN approfondie de **1**: spectroscopies de corrélations homo- et hétéro-nucléaires et simulation du spectre <sup>1</sup>H (voir Fig. 2), ce qui nous a permis:

(i) d'attribuer complètement les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C pour *chaque* anomère;

(ii) de rectifier ainsi certaines attributions de la littérature [1];

(iii) de déterminer dans des conditions rigoureuses leur proportion à l'équilibre. Ceci a été conduit de deux manières: soit par intégration relative de protons des deux séries (puisque l'attribution complète a pu être effectuée dans chaque série), soit par celle des carbones en mode quantitatif, l'enregistrement du spectre ayant été effectué sans découplage proton (suppression des effets nOe hétéro-nucléaires) avec un délai d'une minute entre chaque impulsion. Les résultats sont présentés en partie expérimentale.

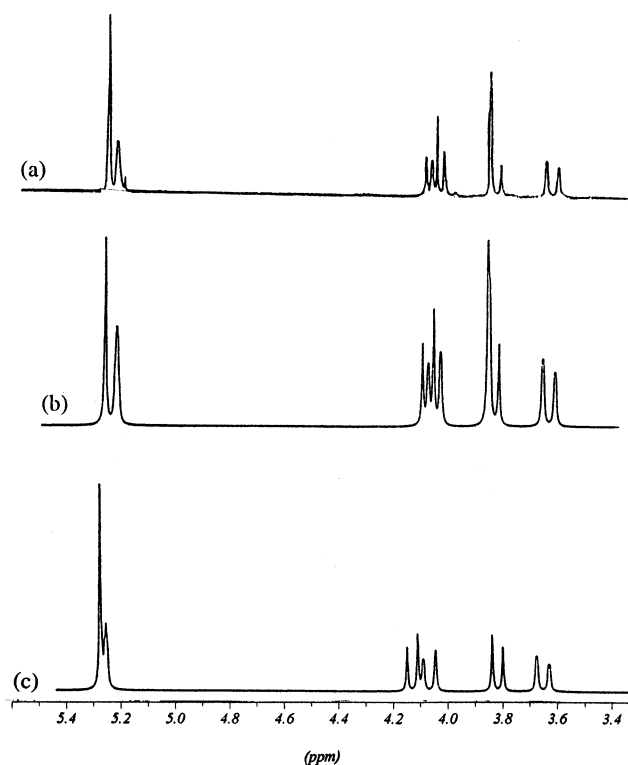


Fig. 1. Spectre expérimental (a), simulé (b) et simulation selon la Ref. [16] (c) de **2** (RMN de <sup>1</sup>H à 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Tableau 1

Valeurs calculées (déplacements chimiques et constantes de couplage) de **2** (RMN) de  $^1\text{H}$  à 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

	ppm	Ref. [16]
H-1a	4,14	4,25
H-1b	3,91	3,95
H-3	3,93	~ 5,37
H-4	5,30	~ 5,37
H-5	5,26	5,35
H-6a	4,12	4,19
H-6b	3,72	3,79
	Hz	Ref. [16]
$J(1a-1b)$	-11,8	-11,3
$J(6a-6b)$	-13,1	-13,0
$J(3-4)$	0	
$J(3-5)$	1,5	n.d.
$J(4-5)$	0,25	
$J(5-6a)$	1,6	1,4
$J(5-6b)$	1,8	1,8

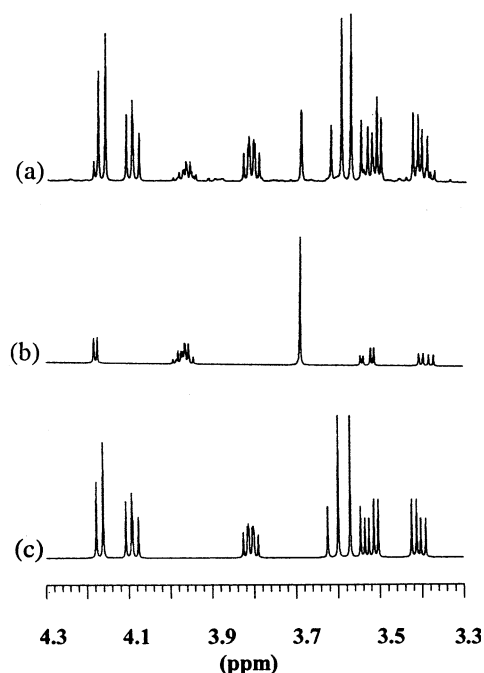


Fig. 2. Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **1**: (a) spectre expérimental, (b) spectre simulé de l'anomère  $\alpha$ , (c) spectre simulé de l'anomère  $\beta$ . Les valeurs sont données en partie expérimentale.

## Partie expérimentale

**Méthodes générales.**—Le toluène est séché par distillation sur sodium. Après traitement, les fractions volatiles sont évaporées sous pression réduite à température ambiante; les dérivés iodés sont protégés de la lumière (feuille d'aluminium) tout au long des opérations. Les chromatographies sur colonne sont

effectuées sur Gel de Silice SI 60 (70–230 mesh) Geduran. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareillage Bruker AM300 et Varian Unity + 500, l'absorption résiduelle du solvant ayant été utilisée pour la calibration (excepté pour les spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  dans l'eau). Un polarimètre Perkin–Elmer 341 a été utilisé pour la détermination des pouvoirs rotatoires. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central d'Analyses du CNRS, Vernaison (France).

**1,3,4,5-Tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-fructopyranose (**2**).**—Préparé par acétylation partielle [7,8] du D-fructose ou par déprotection [18] de l'acétal de **4** [17]. Pf 128–129 °C; litt. 128–129 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -82^\circ$  ( $c$  1,5;  $\text{CHCl}_3$ ); litt.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -80,1^\circ$  ( $c$  1,5;  $\text{CHCl}_3$ ) [20]. Les données de RMN  $^1\text{H}$  sont présentées dans le Tableau 1 et celles du  $^{13}\text{C}$ , non décrites précédemment, ont été attribuées par spectroscopie de corrélation hétéronucléaire: RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,9; 170,4; 170,1; 169,9 (C=O); 96,1 (C-2); 68,9 (C-3); 68,2 (C-4); 67,6 (C-5); 65,9 (C-6); 61,4 (C-1); 20,8; 20,6; 20,5 ( $\text{CH}_3$ ).

**1,3,4,5-Tétra-O-acétyl-6-bromo-6-désoxy-D-arabino-hex-2-ulose (**3**).**—A une suspension de **2** (200 mg, 0,574 mmole) dans du toluène (3 mL),  $\text{PBr}_3$  (0,07 mL, 0,750 mmol, 1,3 equiv) est ajouté sous agitation et le mélange chauffé à reflux (10 h) (ccm, 97:3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH). Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aq de  $\text{NaHCO}_3$  puis extrait avec du toluène. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée sous pression réduite et l'huile orange obtenue (200 mg) est chromatographiée sur colonne de gel de silice (3:1 AcOEt–toluène) pour conduire à **3** sous forme de solide blanc (120 mg, 52%) après cristallisation dans MeOH; pf 114 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44^\circ$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,62 (m, 1H, H-4); 5,43 (m, 1H, H-3); 5,22 (m, 1H, H-5); 4,86, 4,65 (système AB, 2H,  $J_{1a-1b} = 17$  Hz, H-1a, -1b); 3,55 et 3,40 (partie AB d'un système ABM..., 2H,  $J_{6a,6b} 11,5$  Hz, H-6a et 6b); 2,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197,7 (C-2); 169,9; 169,6; 169,5 (C=O); 73,9 (C-3); 70,0 (C-4); 68,7 (C-5); 66,7 (C-1); 30,9 (C-6); 20,6; 20,3 ( $\text{CH}_3$ ). Anal. Calcd pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_9$ : C, 40,89; H, 4,66; Br, 19,43. Trouvé: C, 40,88; H, 4,51; Br, 19,26.

**1,3,4,5-Tétra-O-acétyl-6-désoxy-6-iodo-D-arabino-hex-2-ulose (4).**—(i) A partir du 1,3,4,5-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-fructopyranose: A une solution de **2** (3,5 g, 10,05 mmol) dans du toluène fraîchement distillé (80 mL) sont ajoutés sous agitation et sous atmosphère d'argon, de l'imidazole (1,5 g, 22,25 mmol, 2,2 equiv) et de la chlorodiphénylphosphine fraîchement distillée (2,45 mL, 13,65 mmol, 1,3 equiv). Après agitation à 60 °C pendant 1 h de l'iode est ajouté au mélange réactionnel (3,3 g, 12,85 mmol, 1,3 equiv) qui est agité pendant 12 h (ccm, 97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH). Après retour à température ambiante, le mélange est neutralisé par addition d'une solution aq saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mL) et de l'iode moléculaire est additionné sous agitation jusqu'à coloration de la phase organique. La phase aq est extraite avec du toluène (3  $\times$  150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées (soln aq saturée en thiosulfite de sodium), séchées puis évaporées sous pression réduite pour conduire à une huile orange (4,3 g). Celle-ci est chromatographiée sur colonne de gel de silice (3:1 toluène–EtOAc) pour conduire après cristallisation (MeOH) à **4** sous forme d'un solide blanc (3,17 g, 6,96 mmol, 69%).

(ii) A partir du 1,3,4,5-tétra-O-acétyl-6-bromo-6-désoxy-D-arabino-hex-2-ulose: A une solution de **3** (100 mg, 0,243 mmol) dans l'acétone (2 mL) est ajouté du NaI (0,214 g) et le mélange réactionnel agité à 60 °C pendant 6 h (ccm, 2:1 EtOAc–*n*-pentane). Après refroidissement l'acétone est éliminée sous pression réduite et le résidu repris dans un mélange 1:1 eau–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après séparation des phases et lavage de la phase organique à l'eau, suivi d'évaporation de cette dernière sous pression réduite, l'huile incolore obtenue est cristallisée dans MeOH ce qui donne **4** (97 mg, 0,213 mmol, 88%) identique au produit préparé en (i).

Pf 110 °C (MeOH);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35^\circ$  (*c* 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr):  $\nu$  1750 cm<sup>−1</sup> (C=O), 670 cm<sup>−1</sup> (C-I); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,53 (dd, 1H,  $J_{4,3}$  2,1,  $J_{4,5}$  8,4 Hz, H-4); 5,42 (d, 1H,  $J_{3,4}$  2,1 Hz, H-3); 4,94 (ddd, 1H,  $J_{5,4}$  8,4,  $J_{5,6a}$  3,5,  $J_{5,6b}$  6,3 Hz, H-5); 4,87; 4,66 (système AB, 2H,  $J_{1a,1b}$  17,4 Hz, H-1a, -1b); 3,40 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  11,2,  $J_{6a,5}$  3,5 Hz, H-6a);

3,21 (dd, 1H,  $J_{6b,6a}$  11,2,  $J_{6b,5}$  6,3 Hz, H-6b); 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197,7 (C-2); 169,9; 169,6; 169,6; 169,3 (O–C=O); 73,9 (C-4); 71,3 (C-3); 68,7 (C-5); 66,7 (C-1); 20,8; 20,5; 20,4; 20,4 (CH<sub>3</sub>); 4,7 (C-6). Anal. Calcd pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>9</sub>: C, 36,70; H, 4,18; I, 27,70. Trouvé: C, 37,00; H, 4,21; I, 27,62.

**6 - Désoxy - 6 - iodo - D - fructose (1).**—A Ba(OH)<sub>2</sub>·8 H<sub>2</sub>O (5,67 g) dans de l'eau (50 mL) à 5 °C, on ajoute sous agitation **4** (1,2 g, 2,63 mmol) et le mélange réactionnel est agité à cette température 3 h (ccm, 97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH). On sature le mélange réactionnel avec du CO<sub>2</sub> gazeux et filtre ensuite sur Célite. On porte le pH à 5,5 avec H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M ajouté goutte à goutte sous agitation et filtre à nouveau sur Célite. Le pH est ensuite ajusté à 7,0 par addition de Ba(OH)<sub>2</sub>·8 H<sub>2</sub>O et l'on place le mélange à 4 °C avant de filtrer à nouveau. Après évaporation de l'eau, le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (préablement lavée avec MeOH puis séchée) et l'élution par un mélange 7:3:1 EtOAc–EtOH–eau conduit à **1** (376 mg, 50%) sous forme d'huile incolore.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20^\circ$  (10 min),  $+ 7^\circ$  (24 h) (*c* 1,0; EtOH); litt.  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 20,12$  (*c* 1,2; EtOH) [1]. Les données de spectroscopie de RMN <sup>1</sup>H sont issues des simulations spectrales présentées dans la Fig. 2, et les attributions <sup>13</sup>C proviennent de corrélations hétéronucléaires. Anomères  $\alpha/\beta$  18,5:81,5 à l'équilibre.

Anomère  $\alpha$ : RMN: <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  4,17 (d, 1H,  $J_{3,4}$  8 Hz, H-3); 4,09 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  8,  $J_{4,5}$  7 Hz, H-4); 3,81 (ddd, 1H,  $J_{5,4}$  7,  $J_{5,6a}$  6,  $J_{5,6b}$  5 Hz, H-5); 3,61 et 3,56 (système AB, 2H,  $J_{1a,1b}$  – 12,5 Hz, H-1a et 1b); 3,52 (dd, 1H,  $J_{6b,5}$  5,  $J_{6b,6a}$  – 11 Hz, H-6b); 3,41 (dd, 1H,  $J_{6a,5}$  6,  $J_{6a,6b}$  – 11 Hz, H-6a). <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  102,0 (C-2); 79,9 (C-5); 78,8 (C-4); 75,8 (C-3); 63,0 (C-1); 7,6 (C-6).

Anomère  $\beta$ : RMN: <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  4,18 (d, 1H,  $J_{3,4}$  5 Hz, H-3); 3,98 (ddd, 1H,  $J_{5,4}$  6,  $J_{5,6a}$  6,  $J_{5,6b}$  4 Hz, H-5); 3,96 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  5,  $J_{5,4}$  6 Hz, H-4); 3,688 et 3,690 (système AB, 2H,  $J_{1a,1b}$  – 3 Hz, H-1a, et 1b); 3,53 (dd, 1H,  $J_{6b,5}$  4,  $J_{6b,6a}$  – 12 Hz, H-6b); 3,39 (dd, 1H,  $J_{6a,5}$  6,  $J_{6a,6b}$  – 12 Hz, H-6a). <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  104,9 (C-2); 82,5 (C-3); 80,3 (C-4); 80,2 (C-5); 63,3 (C-1); 6,3 (C-6).

## Remerciements

M.F. remercie la Ligue Régionale contre le Cancer, Comité de l'Isère, pour une Bourse de Doctorat. Nous remercions également M.-C. Brochier pour son aide dans les simulations de RMN.

## Bibliographie

- [1] P. Page, C. Blonski, J. Périé, *Tetrahedron*, 52 (1996) 1557–1572.
- [2] V. Corizzi, B. Badet, M.-A. Badet-Denisot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1992) 189–190.
- [3] C.H. Bolton, L. Hough, R. Khan, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 133–143.
- [4] E. Charronneau, J.-P. Mathieu, C. Morin, *Appl. Radiat. Isot.*, 49 (1998) 1605–1607.
- [5] C. Morin, in M. Comet, M. Vidal (Eds.), *Radiopharmaceutiques, Chimie des radiotraceurs et applications biologiques*, Presses Universitaires, Grenoble, 1998, pp. 295–305.
- [6] D.H. Brauns, *Proc. R. Acad. Amsterdam*, 10 (1908) 563–566.
- [7] B. Helferich, R. Steinpreis, *Chem. Ber.*, 91 (1958) 1794–1799.
- [8] C.S. Hudson, D.H. Braun, *J. Am. Chem. Soc.*, 39 (1917) 2736–2745.
- [9] E.S. Steele, *J. Chem. Soc.*, 113 (1918) 257–263.
- [10] E. Pascu, F.V. Rich, *J. Am. Chem. Soc.*, 55 (1933) 3018–3024.
- [11] D.H. Brauns, *J. Am. Chem. Soc.*, 42 (1922) 1846–1854.
- [12] E. Pascu, F.V. Rich, *J. Am. Chem. Soc.*, 54 (1932) 1697–1698.
- [13] F.W. Lichtenthaler, J. Klotz, F.-J. Flath, *Liebigs Ann.*, (1995) 2069–2080.
- [14] B. Classon, Z. Liu, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 6126–6130.
- [15] L.B. Lockwood, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 151–154.
- [16] A. DeBruyn, M. Anteunis, G. Verhegge, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 83 (1974) 475–476.
- [17] H.W.C. Raaijmakers, E.G. Arnouts, B. Zwanenberg, G.J.F. Chittenden, *Carbohydr. Res.*, 257 (1994) 293–297.
- [18] R.R. Diaz, C.R. Melgarejo, M.T.P. Lopez-Espinosa, I.I. Cuerdo, *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 7928–7929.
- [19] I. Minami, J. Tsuji, *Tetrahedron*, 43 (1987) 3903–3915.
- [20] G.M. Christensen, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 1442–1443.