

## ETUDE COMPARATIVE DE L'HALOGENATION DES GLYCOSIDES PAR SONO ET PHOTOCHEMIE

Saïdouba BALDE<sup>1</sup>, Amadou Woppa DIALLO<sup>2</sup>, Sory FOFANA<sup>1</sup>,  
Mamadou Kabirou BAH<sup>1</sup>, Chen GUORONG<sup>3</sup>, & Ro GANG<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Organique, Département de Chimie Université de Conakry,  
Conakry B.P. 1147 République de Guinée

<sup>2</sup>Laboratoire de Technologie Inorganique Département de Génie Chimique  
Université de Conakry, Conakry B P 1147 République de Guinée

<sup>3</sup>Laboratoire de l'Institut de chimie fine d'Est China University of Science and  
Technology(ECUST), SHANGA\_200237 République populaire de Chine

( Reçu le 29-09-2003 – Accepté le 27/09/2004)

---

*Summary* : The aim of this work is to compare the bromination of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-chloro- $\beta$ -D-glucopyranose and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-chloro- $\beta$ -D-galactopyranose through ultrasound and photochemistry technics. The sonochemistry is accompanied by increased yields and purity of products. However reaction time is longer. Under the same conditions the optic and acoustic bromine reactions get the same E.S.R. spectrum. So the mechanisms are the same

*Key words*: C-glycosides, chloration, photobromination, sonobromination and free radical

---

### I - INTRODUCTION

Le développement de la sono chimie est marqué par l'élaboration de méthodes de création des liaisons C-C, C-O et C-N largement utilisées dans la synthèse des sucres et de leurs dérivés. L'intérêt des scientifiques pour ces derniers s'explique par leurs propriétés antibactériennes, anticancéreuses, antibiotiques comme dans le cas de

---

\* Auteur de correspondance

la showdomycine, l'ambruticine et du chaetiacandin<sup>[1,2,3]</sup>. Le schéma général de la préparation de la série des dérivés carbonés, oxygénés et azotés des glycosides se présente comme indiqué dans la Figure N° 1.

Une étape clé de ce processus est la préparation des halogénures de pyranne. Les expériences photochimique<sup>[5]</sup> et sono chimique<sup>[6,7]</sup> de bromation ont été traitées séparément dans l'optique de la réalisations des phases ultérieures du schéma de travail.

Ainsi, nous menons dans le présent travail une étude comparative des voies sono- et photochimiques de cette importante réaction en l'appliquant aux composés (5) et (6) qui sont respectivement le 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-glucopyrannose et le 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro  $\beta$ -D-galactopyrannose.

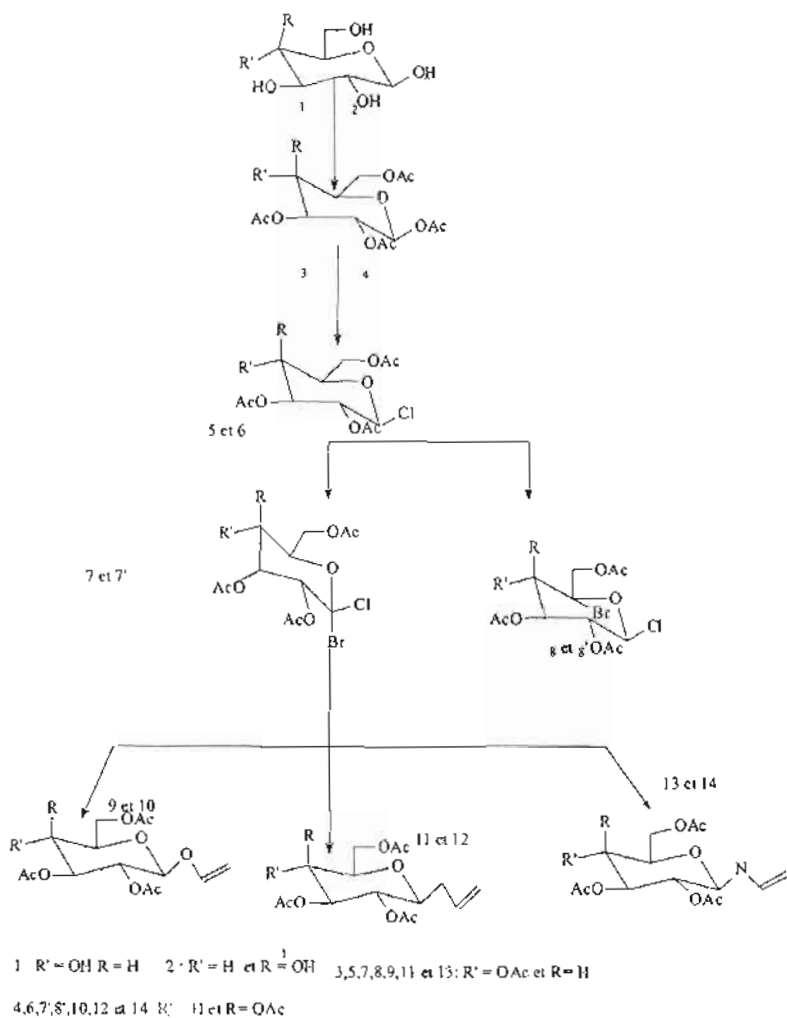


Figure N°1: Schéma général d'utilisation des sucres en synthèse

## II - PARTIE EXPERIMENTALE

Le point de départ de nos travaux est le D-glucose et le D-galactose optiquement purs qui comme les autres réactifs ont été fournis par « Shanghai reagents Factory »

1°-Préparation de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl - $\beta$ -D-glucopyranose (3) et de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- $\beta$  -D-galactopyranose (4) : Elle a été effectuée selon la Réaction d'acylation de Chattaway<sup>18, 91</sup>.

Prendre 2,5 g (0,014 mole) de glucose (1) ou galactose (2), les dissoudre complètement dans 12,5 ml (13,5 g 0,13 mole) d'anhydride acétique pur. Pour que la réaction se déroule entièrement, le glucose (ou la galactose) devra être dissout complètement. S'il ne peut être dissous immédiatement on peut utiliser à cette fin l'agitation et la vibration au bain-marie. Après la dissolution totale, ajouter 1,15 g d'acétate de sodium anhydre et chauffer dans un bain d'huile pour le soumettre au reflux à la température de 80-90° C. Observer l'éclaircissement du mélange réactionnel. La réaction est terminée lorsque les troubles cessent. Si la réaction se prolonge le rendement de la réaction principale est fortement diminué.

Le mélange réactionnel est rapidement versé sur 250 ml de morceaux de glace et mélangé pendant 1 heure. Il se forme alors une couche jaune - blanchâtre qui se sépare graduellement. Dissoudre ce gâteau dans l'alcool éthylique et chauffer jusqu'à sa disparition. Filtrer instantanément pendant qu'il est chaud afin d'éviter les pertes. Le filtrat est laissé au repos pour la recristallisation. On obtient sous forme de cristaux blancs 0,95 g de (3) soit un rendement de 38,00 % ou 0,90 g de (4) soit un rendement de 36,00 %.

2°/--Préparation de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-glucopyrannose (5) et de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-galactopyrannose (6) : Elle a été effectuée selon la réaction de Zemplén - Korynyk<sup>[10, 11, 12]</sup>.

Dissoudre entièrement 2,50 g de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyrannose (3) ou de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- $\beta$ -D-galactopyrannose (4) dans du chloroforme en respectant l'ordre suivant d'exécution des opérations : déposer la quantité indiquée de composé dans un petit ballon à fond rond à l'aide d'une spatule propre et sèche. Ajouter le chloroforme pur (10 ml environ) jusqu'à la dissolution complète. Veiller à ne pas mettre trop de solvant. Ajouter 625 mg de  $AlCl_3$  anhydre et chauffer dans un bain d'huile jusqu'à la température de 30° C pendant 2 heures. Lorsque la réaction démarre, il se produit alors un trouble qui cesse avec la fin de réaction. La réaction est suivie sur CCM dont l'éluant est l'Acétate d'éthyle ou un mélange acétate d'isoamyl - éther de pétrole 4 :6.

Ajouter 10 ml de toluène dans le mélange pour nettoyer le résidu de  $AlCl_3$  qui le tourne au rouge. Il est recommandé de ne pas mélanger longtemps. Après filtration, la couleur jaune apparaît. Le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est recristallisé dans le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 1:1. On obtient 1,68 g de (5) soit un rendement de 67,20 % ou 1,65 g de (6) soit un rendement de 66, 00 %

3°/ Préparation de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\alpha$ -bromo- $\beta$ -D-glucopyrannose (7) et, 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\alpha$ -bromo- $\beta$ -D-galactopyrannose (7') : Elle a été effectuée selon la méthode décrite par<sup>[7, 13]</sup>.

### Méthode optique

Prendre 80 mg de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -Dglucopyranose (5) ou 238 mg de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-galactopyranose (6) dissoudre dans 7 à 8 ml de  $\text{CCl}_4$  pur, sécher et filtrer. Transvaser dans un erlenmeyer. Pour que la réaction se déroule entièrement, le  $\text{CCl}_4$  doit dissoudre complètement le composé initial. Ajouter 208,8 mg (1,174 mole) ou 476 mg (2,676 mole) de N.B.S. et adapter un réfrigérant à reflux. L'erlenmeyer est installé au-dessus d'une lampe à I.R. de 250 W à la distance de 1 cm (Ne pas oublier de porter les lunettes de protection). Allumer la lampe et 5 minutes après vérifier si le mélange réactionnel est en ébullition. Après 1 heure vérifier par la C.C.M. en utilisant comme éluant le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 4:6. La révélation se fait à l'aide de la solution alcoolique de phosphore et d'acide acétique (1:1) contenant 30 % d'eau oxygénée dans le rapport 1:1. Après évaporation de l'éluant, une tache rouge indiquant le produit bromé apparaît sur la plaque chromatographique.

La réaction terminée, le mélange réactionnel est transvasé dans une ampoule à décanter, y ajouter du  $\text{CCl}_4$  pour rincer le ballon. Le contenu de l'ampoule est lavé 3 fois avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  et de l'eau distillée. On récupère la couche organique que l'on sèche avec  $\text{MgSO}_4$  ou  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre. Laisser au repos pour 12 heures puis filtrer et évaporer le solvant par l'évaporateur rotatif et faire la C.C.M. sur plaque de silicagel avec le mélange éluant : acétate d'éthyle-Ether 4:6. Le filtrat obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne. Récupérer les 2 fractions qui réagissent positivement au test de C.C.M susmentionné. Evaporer le solvant dans l'évaporateur rotatif. On obtient les produits (7) et (7') ou (8) et (8')

### Méthode acoustique

Prendre 102 mg de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-glucopyrannose (5) ou 113,5 mg de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-galactopyrannose (6) dissoudre dans 7 à 8 ml de  $\text{CCl}_4$  pur, sécher et filtrer. Transvaser dans un erlenmeyer. Pour que la réaction se déroule entièrement, le  $\text{CCl}_4$  doit dissoudre complètement le composé initial. Ajouter 100 mg de N.B.S. et 20 mg A.I.B.N. ou 200 mg de N.B.S. et 20 mg de A.I.B.N. et adapter un réfrigérant à reflux. Lancer le chauffage électrique du générateur d'ultrason (40 W, 50 KHz). Lorsque la température de l'eau atteint 50–60°C y introduire l'erlenmeyer de telle sorte que son ouverture soit à 1 cm au-dessus de l'eau et porter le mélange réactionnel à 50–95°C. Ceci permet d'homogénéiser le mélange réactionnel. Disposer l'erlenmeyer dans le front du convertisseur d'énergie ultrasonique de manière à assurer une large irradiation du mélange réactionnel. On peut observer une vibration et un reflux intenses dans le ballon.

Après 1h 30 mn d'ébullition arrêter la réaction et faire le test à la C.C.M. sur plaque de silicagel en utilisant le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 4:6 pour l'élution. La révélation se fait à l'aide de la solution alcoolique de phosphore et d'acide acétique contenant 30 % d'eau oxygénée. Après évaporation de l'éluant sur le réchaud, une tache rouge indiquant le produit bromé apparaît sur la plaque chromatographique.

Le reste se déroule comme précédemment.

Les composés obtenus ont été soumis à la C.C.M, la spectroscopie R.M.N.H<sup>1</sup> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), et E.P.R.

La spectroscopie EPR a été effectuée sur les 2,3,4,6 – tetra-O-acétyl-1-chloro – $\beta$ -D-glucopyrannose (5) et 2,3,4,6 – tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-galactopyrannose (6) par voie sono- et photochimique

dans  $\text{CCl}_4$  avec NBS et PBN dans les 2 cas ainsi que AIBN dans celui de la sono chimie.

### III - RESULTATS ET INTERPRETATION

Les différentes manipulations ont donné les résultats consignés dans le tableau N°1 et la figure N°2. Il ressort de cette dernière que les 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\beta$ -D-glucopyrannose (5) et 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro - $\beta$ -D-galactopyrannose (6) produisent des radicaux par voie acoustique.. Dans les mêmes conditions, les réactions acoustiques et optiques donnent des spectres identiques. La formation des radicaux libres se fait selon le mécanisme supposé de la réaction (Figure N°3).

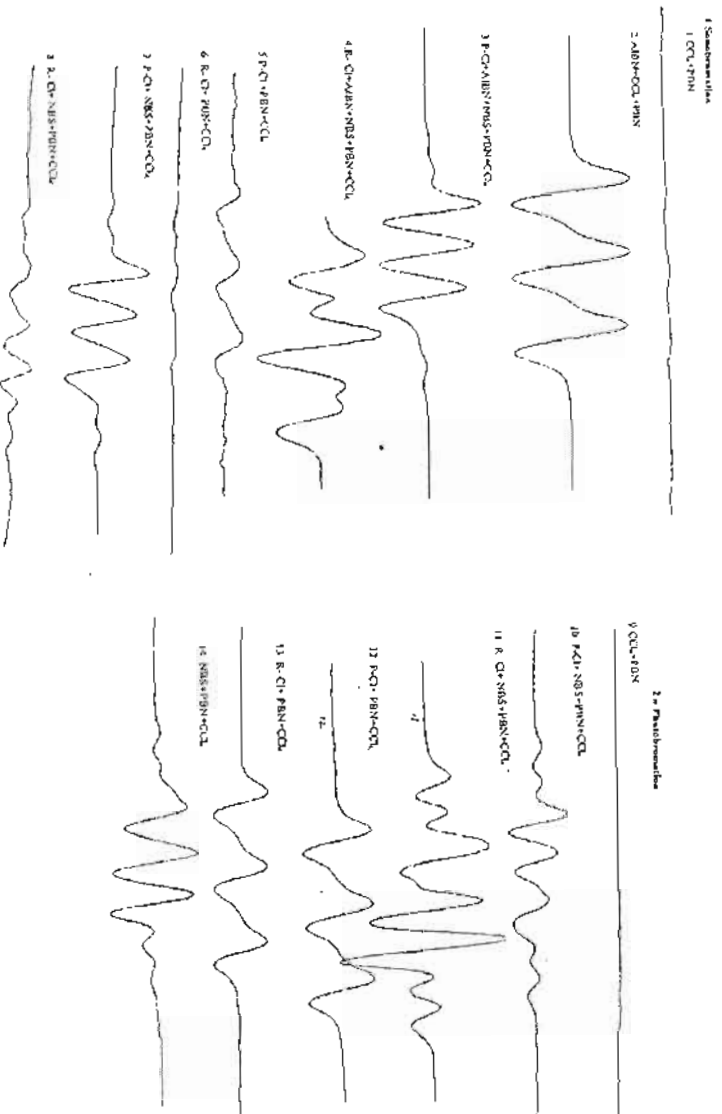
Le tableau N°1 permet de constater que la bromation sous onde ultrasonique comparée à celle traditionnelle optique donne de meilleurs rendements. En outre comme il fallait s'attendre les deux cas donnent lieu à une régiosélectivité avec la formation d'une part de produits majoritaires ( 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro- $\alpha$ -bromo- $\beta$ -D-glucopyrannose (7) et 2,3,4,6 - tetra-O-acétyl-1-chloro- $\alpha$ -bromo- $\beta$ -D-galactopyrannose (7')) et d'autres part, minoritaires (2,3,4,6 - tetra-O-acétyl-1-chloro-5-bromo- $\beta$ -D-glucopyrannose (8) et 2,3,4,6 - tetra-O-acétyl-1-chloro-5-bromo- $\beta$ -D-galactopyrannose (8')). Ce résultat est conforme aux réaction de substitution des sucres en position 1 et 5.

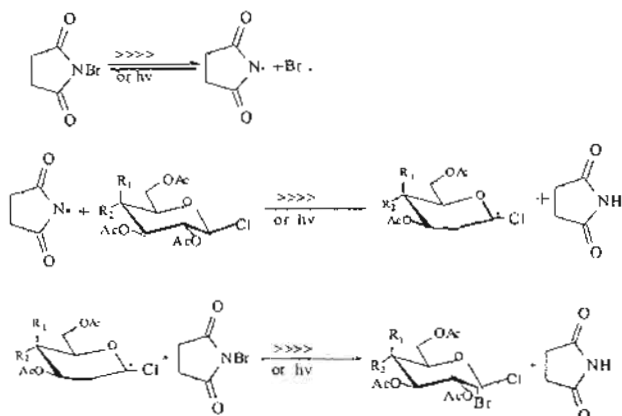


TABLEAU N°1 : Rendement et caractéristiques de la réduction de bromation

Composé Initial	Méthodes	Produits	Rendement (%)	R.M.N.. H <sup>1</sup> (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)
(5)	Sonochimie	7	42,93	1,94, 1,98, 2,08, 2,12(12H, 4s, OAc), 4,14(1H, dd, J=12,5Hz, H-6'), 4,31(1H, dd, J=1,7 Hz, H-6), 4,26(1H, m, J=1,7Hz, H-6), 4,26(1H, m, J=4,24Hz, H-5), 5,21(1H, t, J=9,8Hz, H-4), 5,32(1H, t, J=9,5Hz, H-3), 5,12(1H, d, J=9,5Hz, H-2)
		8	6,33	1,95, 2,04, 2,06, 2,08(12H, 4s, OAc) 4,32, 4,54(2H, 2,d, J=12,4Hz, H-6,6'), 5,25(1H, dd, J=9,4Hz, H-4), 5,27(1H, t, J=9,4Hz, H-2), 5,44(1H, t, H-3), 5,69(1H, dd, J=9,3Hz, H-1)
		Photochimie	7	27,95
(6)	Sonochimie	8	5,97	
		7	42,61	2,19, 2,08, 1,99 (12H, 4s, OAc), 4,21(1H, m, J=11,5 Hz, H-6'), 4,28 (1H, m, J = 6,5 Hz, H-6), 4,5(1H, t, J=1,2Hz, H-5), 5,2(1H, dd, J=10,0Hz, H-3), 5,36(1H, d, J=10,4Hz, H-2), 5,53(1H, DD, J=1,2 Hz, et 3,2Hz, H-4).
		8'	6,70	
		Photochimie	7'	30,48
	Photochimie	8'	5,05	

Figure No.2 Special EPR of the possible decomposition of the dyes in water





**Figure N°3:** Mécanisme de la réaction par voie acoustique et optique

Ceci tient au fait que dans plusieurs réactions des sucres les effets électroniques jouent un rôle déterminant dans le domaine des réactions sélectives des radicaux libres : La réaction peut se dérouler en position C-5 avec la formation du radical secondaire et tertiaire le plus stable.

(Figure N°4). Cependant, au cours de la réaction de substitution la dissociation préalable de l'hydro-radical en C-5 peut être plus brève que précédemment. S'il y a dans le sucre un groupe électroattracteur comme l'atome de chlore en position C-1, il s'y forme un radical plus stable. Cela a été démontré dans la bromation photochimique dont les produits se forment plus facilement en C-1<sup>[6,7]</sup>

Les données des spectres RMN  $H^1$  sont conformes aux formules des composés synthétisés

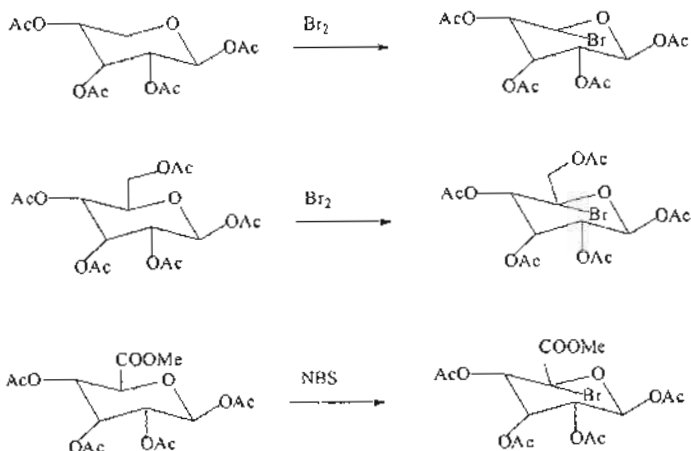
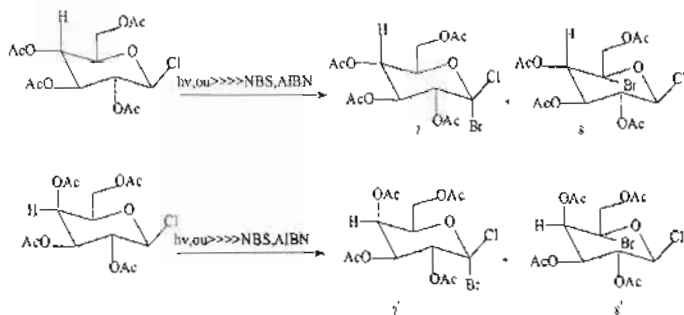


Figure N°4: Bromation par voie photochimique des sucres en C<sub>2</sub>.

Les équations de la réaction se présentent comme suit (Figure N° 5)

**FIGURE N°5** : Réaction sono- et photochimique de bromation des 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro-β-D-glucopyranose (5 et 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-1-chloro-β-D galactopyranose (6)



Il est nécessaire de bien surveiller le déroulement de la bromation par CCM car au delà d'un certain temps il peut se produire une réaction secondaire qui épuise les réactifs, favorisant de ce fait la réaction inverse.

Les avantages de la réaction sono chimique constatés du point de vue rendement sont accompagnés de certains inconvénients en terme de temps de réaction. Celui-ci est plus long ici que dans le cas de la photochimie. Les raisons de cette variation seraient de deux ordres :

1°/- La réaction acoustique se heurte à une constante évaporation du bain-marie. Ce qui requiert une plus grande attention et des mesures de protection pour éviter que la vapeur n'entre dans le ballon. Il pourrait en résulter l'hydrolyse de N.B.S et A.I.B.N. et la formation de sous – produits .Il en découle un ralentissement ou des arrêts de ce genre de réaction.

2°/- les interruptions intempestives de l'ébullition suite à la diminution du volume de l'eau dans le bain-marie et à sa compensation par des ajouts périodiques tout en relançant l'ébullition.

#### IV – CONCLUSION

La méthode de sonobromation de 2,3,4,6-tétra-O-acetyl-1-chloro- $\beta$ -D-glucopyrannose et de 2,3,4,6-tétra-O-acetyl-1-chloro-D- $\beta$ -galactopyrannose donne de meilleurs rendements et une plus grande stéréo sélectivité que celle de photobromation. Les produits de ces réactions sont les 2,3,4,6-tétra-O-acetyl-1-chloro- $\alpha$ -bromo- $\beta$ -D-glucopyrannose (7) et 2,3,4,6-tétra-O-acetyl-1-chloro-5-bromo- $\beta$ -D-glucopyrannose (8) d'un côté et 2,3,4,6-tétra-O-acetyl-1-chloro- $\alpha$ -bromo- $\beta$ -D-galactopyrannose (7') et 2,3,4,6-tétra-O-acetyl-1-chloro-5-bromo- $\beta$ -D-galactopyrannose (8')de l'autre.

L'identité des mécanismes de réaction photo- et sono chimique a été confirmée par spectroscopie EPR.

Il est possible d'améliorer le rendement de la sonobromation par l'utilisation de bacs ultrason plus puissants.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] - NISHIMURA, H. MAYAMAN M. KOMATSU, Y. *J. Antibiotic. Ser A* (1964) ; 17 ; 148.
- [2] - RINGEL, S.M, GREENOUGH, C. ROEMER, *J. Antibiotic* (1977) ; 30 ; 371.
- [3] - KOKMORI, T.; YAMASHITA, M.; TSURUMI, Y.; *J. Antibiotic* (1985) ; 38 ; 455.
- [4] - EINHORN C. EINHORN J. J. L. Luche Sonochemistry : The use of ultrasonic waves in synthetic organic chemistry 1989 ; 788 – 810.
- [5] - CHAT AWAY F. D., *J. Chem. Soc.* (1931) ; 2495
- [6] - PRALY J. P., DESCOTES G. Synthesis of «anomeric» Gem Dihalogenated glucopyranosyl Derivatives [J] *Tetrahedron Lett.* (1987) ; 28 ; 1405
- [7] - PRALY J. P. BRARDL, DECOSTES G. TOUPET G. Photohalogenation of glycopyranosyl halides : An Expedient route to C-1 Gem Dihalogenated sugar [J] *Tetrahedron* ( 1989) ; 45 ; 4141
- [8] - POSTEMA M. H. D. «C-glycosides synthesis, C.R.C. Press Boca Raton 1995
- [9] - LEVY, D. E. TANG. C. «The Chemistry of C-glycosides» Pergamon, Elsevier Sciences Ltd Oxford 1995
- [10] - ZEMPLÉN G., MESTER L., ECKHART E., *Acta. Chim. Hungar.* (1954) ; 4 ; 73.

- [11] - KORYTNYK W., MILLS J. A., *J. Chem. Soc.* (1959) ; 636.
- [12] - UMEZAWA S., KATO S., ITO Y., *Bull. Chem. Soc. Japan* (1963) ; 36 ; 183.
- [13] - XU JINLOU, FEI ZHONGBO, CHEN KONG CHANG ET CHEN GUORONG  
Photobromination and sonobromination of C-glycosides *J. Chem. East. China.* University of Science and Technology (1999) ; 9 ; 466.