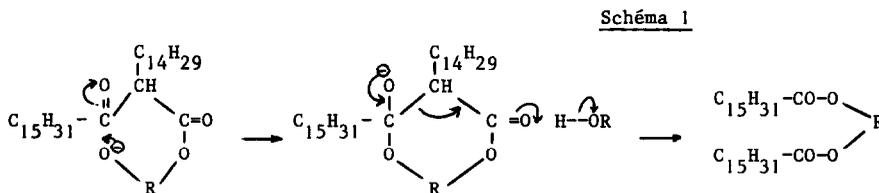




Le clivage en dérivés de l'acide palmitique du cétœster Ib en présence des polyols précédents constitue une réaction de rétro-Claisen. Nous avons émis l'hypothèse que cette réaction résulte d'une transestérification initiale par un hydroxyle du polyol, suivie d'une interaction entre un hydroxyle libre (sous forme d'anion alcoolate) du  $\beta$ -cétœster de polyol ainsi formé et la fonction carbonyle. Cette attaque nucléophile intramoléculaire réaliserait la scission du cétœster en un dipalmitate de polyol (schéma 1) qui subirait d'ultérieures transestérifications.



Nous avons comparé, dans le tableau 1, l'importance des réactions de rétro-Claisen en fonction du substrat utilisé dans les réactions de transestérification. Si une telle réaction intramoléculaire intervient, sa vitesse doit être dépendante de la stabilité du cycle formé dans l'état intermédiaire, et doit donc être fonction du nombre de chaînons constituant le cycle. Nous constatons que l'intensité de la réaction de rétro-Claisen décroît en fonction de l'éloignement des hydroxyles primaires dans les diols aliphatiques II, III et IV résultat que nous pouvons mettre en parallèle avec la taille des cycles formés dans l'état de transition correspondant, qui possède respectivement 7, 8 ou 9 chaînons. A ce dernier cas peu favorable thermodynamiquement correspond effectivement une réaction négligeable de rétro-Claisen et une importante stabilité du mono-cétœster de diol dans le milieu réactionnel. A l'appui de l'hypothèse précédente, nous avons vérifié que, placé dans les conditions de transestérification, le  $\beta$ -cétœsteryl-1 glycérol Ia subit une rapide réaction de rétro-Claisen : nous avons obtenu un mélange complexe formé de mono- et di-palmitoyl glycérol, de palmitone et de glycérides mixtes constitués de  $\beta$ -cétœster et de palmitates.

La faible importance de la réaction de rétro-Claisen induite par l' $\alpha$ -diol bis-secondaire V peut s'expliquer par un encombrement stérique au niveau de la formation de l'état de transition cyclique. La stabilité du  $\beta$ -cétœsteryl- $\alpha$ -D- glucopyranoside de méthyle Ic vis à vis de ce clivage nucléophile s'explique par la superposition de deux effets défavorables: ce dérivé est acylé en position 6 puisqu'il est connu que la fonction hydroxyle primaire de l' $\alpha$ -glucopyranoside réagit préférentiellement dans les réactions de transestérification (4); les hydroxyles susceptibles d'interagir intramoléculeirement se trouvent alors en position  $\beta$  ou  $\gamma$  et sont de type secondaire. Au niveau du tréhalose, par contre, bien que le site préférentiel de transestérification soit également une fonction hydroxyle primaire (5), on peut admettre qu'il existe des conformations privilégiées permettant l'interaction entre la fonction carbonyle du cétœster de tréhalose et un hydroxyle de la partie glucopyranoside non acylée de ce disaccharide, par l'intermédiaire d'un cycle de grande taille.

Tableau 1

Nature de l'accepteur hydroxylé (3)	% de cétoester <u>Ib</u> n'ayant pas réagi. (8)	% de cétoester fixé sur l'accepteur(8)	% de palmitate (rétro-Claisen) (8)	% de palmitone (8)
Ethylèneglycol <u>II</u>	17	8	50	25
Propanediol-1,3 <u>III</u>	20	42	36	2
Butanediol -1,4 <u>IV</u>	30	52	14	4
Butanediol -2,3 <u>V</u>	33	24	15	26
Glycérol	0	0	70	30
Isopropylidène-1,2 glycérol	30	55	10	5
$\alpha$ -glucopyranoside de méthyle	30	55	11	4
$\alpha$ -D-tréhalose	0	0	95	5
Pas d'accepteur	90	--	7	3

Ainsi que le montre le tableau ci-dessus, les  $\alpha$ -diols catalysent également une réaction de décarbo-alkoxylation (formation de palmitone). On pourrait penser que cette réaction est due à un clivage nucléophile (9) provoqué par l'interaction entre un hydroxyle libre (sous forme d'anion) d'un monocétoester de diol formé initialement, et la fonction carboxyle de cet ester par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique. L'examen du tableau nous montre que cette réaction de perte du carboxyle est spécifiquement reliée à la présence de diols aliphatiques vicinaux, et de ce fait rend peu probable que le facteur dominant soit la facilité de former un état intermédiaire cyclique : un cycle à 6 chaînons, nécessaire pour réaliser cet état de transition pour un  $\beta$ -diol devrait être aussi favorisé qu'un cycle à 5 chaînons formé pour les  $\alpha$ -diols. Il est vraisemblable que se superpose ici un effet de solvation propre aux  $\alpha$ -diols aliphatiques, relatif au cation  $K^+$  issu du catalyseur alcalin : ceci aurait pour effet d'augmenter la basicité des ions associés et de favoriser les attaques nucléophiles. Il faut remarquer que, si le mécanisme des réactions de Claisen et de rétro-Claisen est aujourd'hui bien connu, celui qui conduit aux décarbo-alkoxylation de  $\beta$ -cétoesters ne fait l'objet que d'hypothèses et de récentes publications suggèrent la complexité de ce problème (10,11). Si cet effet de solvation spécifique est le facteur dominant qui gouverne la formation de palmitone, il est normal de constater que les dérivés de l' $\alpha$ -glucopyranose n'induisent pas une telle réaction puisque la configuration équatoriale des hydroxyles vicinaux ne constitue pas un facteur favorable à la stabilité des complexes avec les cations (6).

On ne peut par contre établir de relation entre le pouvoir complexant des diols et l'intensité des réactions de rétro-Claisen, ce qui indique que ce phénomène ne joue ici qu'un rôle mineur.

En conclusion, les facteurs influant sur les réactions de rétro-Claisen sont essentiellement la distance séparant les hydroxyles et leur degré d'encombrement, tandis que la formation de palmitone suit la capacité complexante vis à vis du cation du diol mis en jeu.

#### Références et notes

- 1- J.C. Promé, R. Walker et C. Lacave, Comptes Rend. Acad. Sci., Ser. C, 278, 1065, (1974).
- 2- Les conditions expérimentales sont les suivantes : un mélange de 0,5 mM de Ib, 2 mM de composé hydroxylé (3), 0,1 mM de  $K_2CO_3$  calciné et 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre est chauffé à 90° sous un vide de 100 torr pendant 6 heures.
- 3- Les polyols sont soigneusement séchés avant d'être utilisés dans la réaction de transestérification. Le tréhalose est deshydraté selon (7), le glucopyranoside de méthyle est séché dans une étuve à vide à 100° pendant 10 heures, les autres composés sont distillés sous vide immédiatement avant l'emploi.
- 4- G.N. Bollenback et F.W. Parrish, Carbohyd. Res., 17, 431, (1971).
- 5- R. Toubiana et M.J. Toubiana, Biochimie, 65, 575, (1983).
- 6- S.J. Angyal, Tetrahedron, 30, 1695, (1974).
- 7- G.G. Birch, J. Chem. Soc., 3489, (1965).
- 8- Ces valeurs ont été déterminées comme suit : les proportions relatives de palmitone, de palmitates et de  $\beta$ -cétosters totaux sont mesurées par chromatographie en phase vapeur des dérivés TMS de leurs produits de réduction par  $LiAlH_4$ . Les quantités de cétostere Ib n'ayant pas réagi sont déterminées par isolement de ce composé par chromatographie sur acide silicique et la proportion de cétostere transestérifié s'en déduit par différence.
- 9- J. Mathieu et A. Allais, Cahiers de Synthèse Organique, 5, 24, (1959), Masson, Paris.
- 10- A.P. Krapcho, E.G.E. Jahngen, A.J. Lovey et F.W. Short, Tetrahed. Lett., 1091 (1974).
- 11- A.P. Krapcho et A.J. Lovey, Tetrahed. Lett. 957, (1973).