

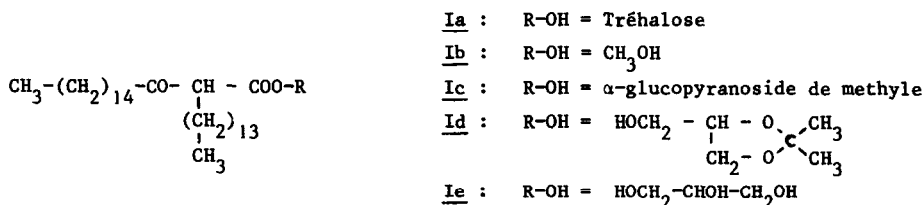
TRANSESTERIFICATION DE β -CÉTOESTERS PAR DES POLYOLS : INTERVENTION DE CLIVAGES
NUCLEOPHILES INTRAMOLECULAIRES.

Antoine Ahibo-Coffy et Jean-Claude Promé*
Centre de Recherche de Biochimie et de Génétique Cellulaires
118 Route de Narbonne 31400 Toulouse, France.

(Received in France 9 February 1976; received in UK for publication 23 March 1976)

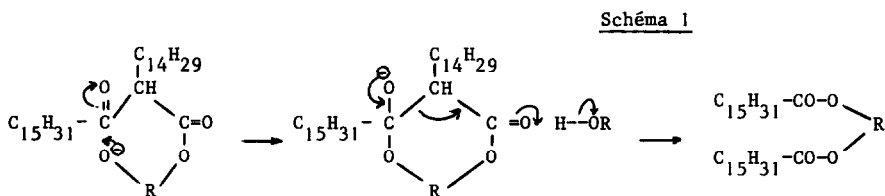
Nous avons récemment mis en évidence l'intervention d'un β -cétoester de tréhalose Ia dans la biosynthèse de l'acide corynomycolique (1), et nous avons entrepris d'en réaliser la synthèse chimique ainsi que celle de substances analogues. Nous avons dans ce but étudié la transestérification alcaline du β -cétoester Ib par divers substrats hydroxylés (2).

Lorsque l'accepteur hydroxylé de transestérification est, soit une substance mono-hydroxylée comme l'isopropylidène -1,2 glycérol, soit un dérivé d'un monosaccharide comme l' α -D-glucopyranoside de méthyle, les β -cétoesters attendus sont obtenus avec des rendements supérieurs à 50 %. Nous avons ainsi synthétisé, d'une part le β -cétoester d'isopropylidène-1,2 glycérol Id ($\nu_{CO} = 1705-1745 \text{ cm}^{-1}$, $M^+ = 608$, $F^\circ = 40-44^\circ$) et, par déblocage acide, le β -cétoacyl-1 glycérol Ie ($\nu_{CO} = 1710-1735 \text{ cm}^{-1}$, $F^\circ = 42-43^\circ$) et d'autre part le β -cétoacyl- α -D-glucopyranoside de méthyle Ic ($\nu_{CO} = 1710-1740 \text{ cm}^{-1}$, M^+ (peracétate) = 796, $F^\circ = 54-55^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (chloroforme, $c=0,7$)).



Par contre, lorsque l'on utilise comme accepteur de transestérification, soit l' α -D-tréhalose, soit des α -diols aliphatiques comme le glycérol ou l'éthylène glycol, la réaction ne conduit pas aux β -cétoesters correspondants. En présence de tréhalose, il se forme quantitativement un mélange de mono- et di-palmitates de ce disaccharide, tandis que de la palmitone (hentriacontanone-16) et des palmitates de glycérol et d'éthylène glycol sont obtenus en rendement élevé en présence de ces polyols aliphatiques.

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 β -cétœster de polyol ainsi formé et la fonction carbonyle. Cette attaque nucléophile intramoléculeaire 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 intramoléculeaire 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 β -cétœstacyl-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 β -cétœster et de palmitates.

La faible importance de la réaction de rétro-Claisen induite par l' α -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 β -cétœstacyl- α -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' α -glucopyranoside réagit préférentiellement dans les réactions de transestérification (4); les hydroxyles susceptibles d'interagir intramoléculeairement se trouvent alors en position β ou γ 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 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
α -glucopyranoside de méthyle	30	55	11	4
α -D-tréhalose	0	0	95	5
Pas d'accepteur	90	--	7	3

Ainsi que le montre le tableau ci-dessus, les α -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 β -diol devrait être aussi favorisé qu'un cycle à 5 chaînons formé pour les α -diols. Il est vraisemblable que se superpose ici un effet de solvatation propre aux α -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 β -cétoesters ne fait l'objet que d'hypothèses et de récentes publications suggèrent la complexité de ce problème (10,11). Si cet effet de solvatation spécifique est le facteur dominant qui gouverne la formation de palmitone, il est normal de constater que les dérivés de l' α -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 cm³ 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 β -cétoesters totaux sont mesurées par chromatographie en phase vapeur des dérivés TMS de leurs produits de réduction par $LiAlH_4$. Les quantités de cétoester Ib n'ayant pas réagi sont déterminées par isolement de ce composé par chromatographie sur acide silicique et la proportion de cétoester 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).