



HAL
open science

Synthèse de glycopeptides et recherche de nouveaux antibactériens glucidiques

Marc Lecouvey

► **To cite this version:**

Marc Lecouvey. Synthèse de glycopeptides et recherche de nouveaux antibactériens glucidiques. Chimie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 1995. Français. NNT : 1995NAN10368 . tel-01747121

HAL Id: tel-01747121

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01747121>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Institut Nancéen de Chimie Moléculaire
FU CNRS E0008 / URA CNRS 486

U.F.R. S.T.M.P



THESE

présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré - Nancy I

Mention Chimie et Physicochimie Moléculaires

Groupe de Formation Doctorale :
Chimie et Physicochimie Moléculaires et Théoriques

par

Marc LECOUEY

**"Synthèse de glycopeptides et recherche
de nouveaux antibactériens glucidiques"**

Soutenue le 8 Novembre 1995
devant la commission d'examen

Membres du jury :

Monsieur H. J. CRISTAU

Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier

Rapporteur

Monsieur M. MARRAUD

Directeur de Recherche au CNRS à l'Ecole Nationale
Supérieure des Industries Chimiques de Nancy

Président

Monsieur R. UZAN

Professeur à l'Université d'Amiens

Rapporteur

Madame C. GRISON

Professeur à l'Université Henri Poincaré - Nancy I

Monsieur Ph. COUTROT

Professeur à l'Université Henri Poincaré - Nancy I

A Delphine

A mes Parents

A mes deux soeurs Muriel et Joëlle

A Colette et René

Ces recherches ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique II sous la direction de **Monsieur le Professeur Coutrot**.

Je le remercie pour le sujet de cette thèse et je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour ses conseils éclairés et sa disponibilité.

Je remercie également **M^{me} Claude Grison, Professeur** à l'Université Henri Poincaré-Nancy I qui m'a fait profiter de son savoir et de son expérience et sans qui cette thèse n'aurait pu être menée à bien.

Elle a su, par ses conseils précieux et sa disponibilité de tous les instants, me guider tout au long de ce travail.

Je tiens à assurer à **Monsieur Uzan, Professeur** à l'Université d'Amiens et **Monsieur Cristau, Professeur** à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier de ma respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger cette thèse.

J'apprécie sincèrement que **Monsieur Marraud, Directeur de Recherche** au CNRS à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy ait également accepté d'examiner cette thèse. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.

J'ai été particulièrement touché par le soutien apporté par Catherine Antoni, Sandrine Beaucourt et Fabienne Hamel lors de la dactylographie de ce manuscrit.

*Voulez vous que je vous enseigne le
moyen d'arriver à la science véritable ?
Ce qu'on sait, savoir qu'on le sait ;
ce qu'on ne sait pas, savoir qu'on ne le
sait pas ; c'est savoir véritablement.*

Confucius

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	1
ABREVIATIONS ET NOTATIONS	7
PREMIERE PARTIE	9
Synthèse d'analogues de glycopeptides Application à la synthèse d'une d'une galactoenképhaline	
I - INTRODUCTION	10
II - SYNTHÈSE DE DERIVÉS INSATURÉS D'ACIDES AMINES PRECURSEURS DE PSEUDOGLYCOPEPTIDES	13
II.1 - Voie A : Etude de la réaction de Wittig-Horner entre un phosphono-peptide N-terminal 3 et un aldéhyde en série glucidique 4	14
II.1.1 - Introduction	14
II.1.2 - Préparation des substrats glucidiques 4	17
II.1.3 - Choix et préparation des phosphono-peptides N-terminaux 3	19
II.1.4 - Etude de la réaction de carbonyl-oléfine entre les phosphono-peptides N-terminaux et les différents substrats glucidiques	21
a) Résultats	22
b) Réactivité des phosphono-peptides et influence des substrats glucidiques	22
c) Stéréosélectivité	23
d) Conclusion	25
II.2 - Voie B : Préparation des acides α,β-éthyléniques 5 suivie d'un couplage peptidique	27
II.2.1 - Etude de la synthèse des acides α,β-éthyléniques 5 en série glucidique	27
II.2.1.1 - Introduction	27
II.2.1.2 - Choix des substrats glucidiques 4	29
II.2.1.3 - Choix et préparation des acides phosphonoalcanoïques 2	29
II.2.1.4 - Etude de la réaction de Wittig-Horner sur des substrats glucidiques 4	30
a) Résultats	31
b) Réactivité des acides phosphonoalcanoïques et influence des substrats glucidiques	31
c) Stéréosélectivité	32
II.2.2 - Préparation des esters α,β-éthyléniques 8 en série glucidique	32
II.2.3 - Conclusion	34
II.2.4 - Etude du couplage entre les acides α,β-éthyléniques glucidiques 5 et différentes structures peptidiques 6	36

II.2.5 - Comparaison des deux voies de synthèse des glycopeptides 1	37
III - APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'UNE GALACTOENKEPHALINE ETHYLENIQUE	39
III.1 - Introduction	
III.2 - Rappels bibliographiques	40
III.3 - Synthèse de la galactoenképhaline éthylénique 1 enk	46
IV - HYDROGENATION DES ANALOGUES DE GLYCOPEPTIDES 1	49
IV.1 - Introduction	49
IV.2 - Résultats et commentaires	50
V - ETUDE DE L'ACTION DES THIOLS SUR LES GLYCOPEPTIDES ETHYLENIQUES 1	51
V.1 - Rappels bibliographiques	51
V.2 - Etude de la réaction de Michaël sur un substrat aliphatique modèle	53
V.3 - Etude de l'addition des thiols sur les glycopeptides 1	55
V.3.1 - Etude de l'addition des thiolates sur un glycopeptide modèle	55
V.3.2 - Addition de dérivés soufrés sur les glycopeptides 1	57
a) Résultats	57
b) Réactivité	57
c) Diastéréosélectivité	58
d) Conclusion	60
V.4 - Etude de l'addition du thiophénol et de l'acide thioacétique sur les glycopeptides éthyléniques 1 dans d'autres conditions	60

DEUXIEME PARTIE 62

Méthodologies originales d'introduction d'un motif
α-cétophosphonate en série glucidique
en vue de la préparation d'un analogue phosphoré de
l'acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique (KDO)

I - INTRODUCTION	63
II - STRATEGIE DE DE SYNTHÈSE DE L'ANALOGUE PHOSPHORE DU KDO 11	77
III- ETUDE DE LA REACTIVITE DE DERIVES PHOSPHORES 15 DU TYPE $\begin{matrix} Z_2P-CHCl_2 \\ \\ Y \end{matrix}$ SUR LES DERIVES CARBONYLES	71
III.1 - Préparation de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine 15a	71
III.1.1 - Préparations des réactifs	71
III.1.2 - Etude de la formation de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine 15a	72
III.2 - Etude de la formation du carbanion de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine 15a	74

III.3 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonylé et l'anion de l'oxyde de dichlorométhyldiphénylphosphine 15a	75
III.4 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonylé et le carbanion du 2-dichloro-2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b	76
III.4.1 - Préparations des réactifs	76
III.4.2 - Etude de la réaction entre le benzaldéhyde et le carbanion du 2-dichloro-2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b	77
III.5 - Conclusion	78
IV - ETUDE DE LA SYNTHÈSE D'EPOXYPHOSPHONATES α-CHLORES A PARTIR D'EPOXYPHOSPHONATES DE DIALKYLE	79
IV.1 - Préparation des réactifs	80
IV.2 - Halogénéation par voie carbanionique	80
IV.2.1 - Etude de la formation du carbanion époxyphosphonate	80
IV.2.2 - Variation de l'électrophile	82
IV.3 - Halogénéation par voie radicalaire	83
IV.4 - Conclusion	83
V - ETUDE DE L'EPOXYDATION DE PHOSPHONATES VINyliQUES α-HALOGENES	84
V.1 - Préparation des vinylphosphonates α -halogénés aliphatiques 27	84
V.2 - Etude des conditions d'époxydation d'un substrat modèle	86
V.3 - Préparation d'époxyphosphonates α -halogénés 28	89
V.4 - Préparation du vinylphosphonate α -halogéné dérivé du mannose	91
VI - ETUDE D'AUTRES VOIES D'ACCES AUX α-CETOPHOSPHONATES	93
VI.1 - Voie "MICHAELIS-ARBUSOV"	93
VI.1.1 - Préparation des chlorures d'acides modèles 34	94
a) Préparation des 1,2-O-isopropylidènealkyltriols 32	95
b) Synthèse des acides 33	95
c) Synthèse des chlorures d'acides 34	96
VI.1.2 - Etude de la réaction de Michaëlis-Arbusov	98
VI.2 - Etude de l'introduction du groupement acylphosphonate par l'intermédiaire d'équivalents " \ominus COP(O)(OEt) ₂ "	100
VI.2.1 - Préparation d'équivalents synthétiques d'acylphosphonates	101
VI.2.2 - Préparation des substrats glucidiques 30	102
VI.2.3 - Etude de la réaction de substitution des carbanions équivalents synthétiques d' α -cétophosphonates sur les substrats glucidiques 30	104
VI.2.4 - Réactions de déblocage	107
a) Déblocage de l'hydroxyle en position 5	107

b) Déblocage du dithioacétal	107
c) Déprotection du groupement phosphoré	108
CONCLUSION	110
PARTIE EXPERIMENTALE	113
<u>INDICATIONS GENERALES</u>	114
PREMIERE PARTIE	116
Synthèse d'analogues de glycopeptides Application à la synthèse d'une enképhaline galactoconjuguée	
II - SYNTHÈSE DE DERIVES INSATURES D'ACIDES AMINES PRECURSEURS DE PSEUDOGLYCOPEPTIDES	116
II.1 - Voie A : Etude de la réaction de Wittig-Horner entre un phosphonopeptide N-terminal 3 et un aldéhyde en série glucidique 4	116
II.1.2 - Préparation des substrats glucidiques 4	116
a) Préparation du 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactohexa- dialdo-1,5-pyranose 4a	116
b) Préparation du 1-O-méthyl 2,3-O-isopropylidène- β -D-ribopenta- dialdo-1,4-furannose 4b	118
c) Préparation du 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxopenta- dialdo-1,4-furannose 4c	119
II.1.3 - Préparation des phosphonopeptides N-terminaux 3	122
a) Préparation des acides phosphonoalcanoïques 2	122
b) Préparation du leucinate de méthyle racémique	125
c) Préparation des phosphonopeptides N-terminaux 3	125
II.1.4 - Etude de la réaction de carbonyloléfination entre les phosphonopeptides N-terminaux 3 et les différents substrats glucidiques 4	130
II.2 - Voie B : Préparation des acides α,β -éthyléniques 5 suivie d'un couplage peptidique	144
II.2.1 - Etude de la synthèse des acides α,β -éthyléniques 5 en série glucidique	144
II.2.1.3 - Préparation des acides phosphonoalcanoïques 2	
a) Préparation des acides 2-phosphonoalcanoïques par carbonatation	144
b) Préparation des acides 2-phosphonoalcanoïques à partir des esters correspondants	146

III.2.2- Etude de la formation de l'oxyde de dichlorodiphénylphosphine 15a	195
III.2 - Etude de la formation du carbanion de l'oxyde de dichlorométhyldiphénylphosphine 15a	196
III.3 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonyle et le carbanion de l'oxyde de dichlorométhyldiphénylphosphine	197
III.4 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonyle et le carbanion du 2-dichlorométhyl 2-oxo-1,3-diméthyl-1, 3-diaza-2-phospholidine 15b	197
III.4.1 - Préparation des réactifs	197
a) Préparation du 2-chlorométhyl-2-oxo-2-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 21b	197
b) Préparation du 2-dichlorométhyl-2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b	198
III.4.2 - Etude de la condensation entre le benzaldéhyde et 2-dichlorométhyl -2-oxo 1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b	198
IV - ETUDE DE LA SYNTHÈSE D'EPOXYPHOSPHONATE DE DIALKYLE α -CHLORE A PARTIR D'EPOXYPHOSPHONATE DE DIALKYLE	199
IV.1 - Préparation des réactifs	199
V - ETUDE DE L'EPOXYDATION DE PHOSPHONATES VINyliQUES α -HALOGENES	199
V.1 - Préparation des vinylphosphonates α -halogénés aliphatiques 27	199
V.3 - Préparation d'époxyphosphonates α -halogénés 28	203
VI - ETUDE D'AUTRES VOIES D'ACCES AUX α -CETOPHOSPHONATES	207
VI.1 - Voie "MICHAELIS ARBUSOV"	207
VI.1.1 - Préparation des chlorures d'acides modèles 34	207
a) Synthèse des 1,2-O-isopropylidènealkyltriols 32	207
b) Synthèse des acides 33	208
c) Synthèse des chlorures d'acides 34	209
VI.1.2 - Etude de la réaction de Michaëlis-Arbusov	210
VI.2 - Etude de l'introduction du groupement acylphosphonate par l'intermédiaire d'équivalents " COP(O)(OEt)_2 "	212
VI.2.1 - Préparation des réactifs phosphorés	212
a) Préparation du 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle 36	212
b) Préparation du thiophénylméthoxyphosphonate de diéthyle	212
VI.2.2 - Préparation des substrats glucidiques 30	214
a) Préparation du 1,4-sulfate-2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-	

<i>mannitol 30a</i>	214
<i>b) Préparation du 1-trifluorométhanesulfonate-4-acétyl- 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol 30b</i>	216
VI.2.3 - Etude de la réaction de substitution des carbanions équivalents synthétiques d'α-cétosphonates sur les substrats glucidiques 30	219
VI.2.4 - Réactions de déblocages	220
<i>a) Déblocage de l'hydroxyle en position 4</i>	220
<i>b) Déblocage du dithioacétal</i>	221
<i>c) Déblocage des esters phosphoniques</i>	222
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	224
ENCARTS DES DIFFERENTS COMPOSES DECRITS	231

AVANT-PROPOS

Les recherches présentées dans ce mémoire sont la poursuite de deux des axes du laboratoire à l'interface Chimie-Biologie :

- la synthèse et l'étude de pseudopeptides ;
- la recherche rationnelle de nouveaux agents antibactériens de bactéries à Gram-négatif.

Tandis qu'une équipe de notre groupe s'intéresse à la préparation de phosphonopeptides, mimes d'état de transition des réactions de carbamylation de l'ornithine ou de l'acide aspartique catalysées par l'Aspartate Transcarbamylase (1), le premier thème que nous avons étudié concerne la synthèse de peptides glucidiques. L'idée est au départ, de pouvoir introduire dans la chaîne peptidique un motif glucidique avec un double point de vue :

- protéger certaines fonctions amides du peptide, de la dégradation par les protéases par encombrement stérique avec un motif naturel tel qu'un glucide ;
- restreindre le degré de mobilité de petits peptides tels que les enképhalines afin de gagner en sélectivité par rapport à un "bon" récepteur.

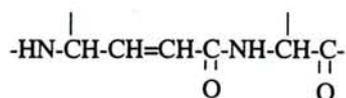
Au delà de ces motivations, une raison également essentielle qui guide ce travail est l'importance que l'on pressent du rôle des parties glucidiques dans la reconnaissance mutuelle entre glycoprotéines. Alors que des zones clés sont souvent établies comme étant les séquences d'acides aminés permettant la reconnaissance entre deux protéines, on connaît beaucoup moins bien le rôle des parties glucidiques intégrées aux protéines dans ce phénomène.

A titre d'exemple, la gp 120 du VIH est une protéine comportant de nombreux glucides dont le rôle commence seulement à être évoqué dans la reconnaissance de la protéine CD4.

Le monde des glycoprotéines devient donc actuellement un sujet de recherche important. Comment un sucre branché sur un peptide influence les conformations ? Quelles sont alors les relations structures-activité ? Ces questions sont à l'ordre du jour pour une meilleure compréhension des mécanismes biologiques et pour pouvoir orienter ceux-ci dans un but thérapeutique.

Il est donc important de pouvoir, d'un point de vue synthétique, disposer de méthodes d'accès à des glycopeptides artificiels pour étudier leur structure et l'impact de celle-ci sur leur réactivité.

Le travail que nous présentons sur ce thème, s'appuie sur des recherches menées en parallèle dans le laboratoire consistant à faire des vinylogues de peptides, c'est-à-dire intercaler une liaison éthylénique entre la liaison amide et le carbone en α d'un résidu aminé :



Maîtrisant parfaitement la technique de synthèse de cette modification structurale, il nous a paru intéressant de l'étudier comme moyen de greffage d'une chaîne peptidique en position 6 d'un dialdose, ceci d'autant plus que la plupart des études sur les glycopeptides concernent des dérivés où le glucide et le peptide sont reliés en position anomère du glucide et pas dans d'autres positions.

Dans la première partie de ce travail, nous avons synthétisé des analogues de glycopeptide **1**. Pour atteindre cette cible, deux stratégies ont été développées :

- nous avons étudié la réactivité des phosphono-peptides N-terminaux **3** en tant que réactifs de Wittig-Horner sur des substrats glucidiques **4** (schéma 1).

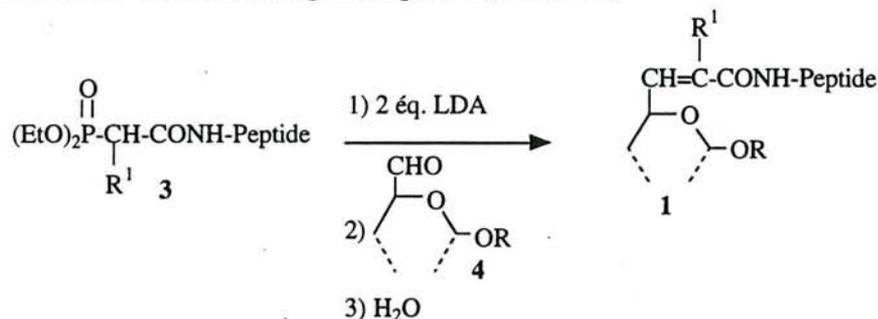


Schéma 1

La seconde stratégie consiste à condenser le dianion lithien de l'acide 2-dialkylphosphonoalcanoïque **2** sur un substrat glucidique **4** suivi d'un couplage peptidique avec un partenaire aminé **6** (schéma 2).

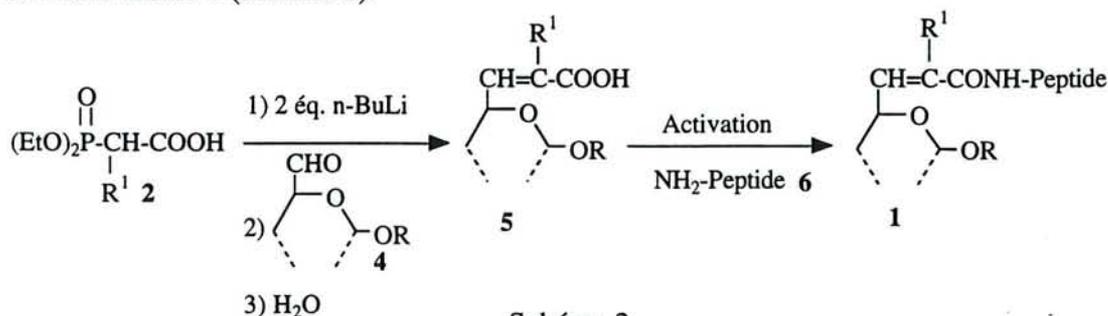


Schéma 2

Nous avons comparé la stéréosélectivité de la réaction de Wittig-Horner obtenue avec les dianions lithiens des acides phosphonoalcanoïques **2** et celle obtenue avec les carbanions lithiens

des esters correspondants **7** en série glucidique (schéma 3).

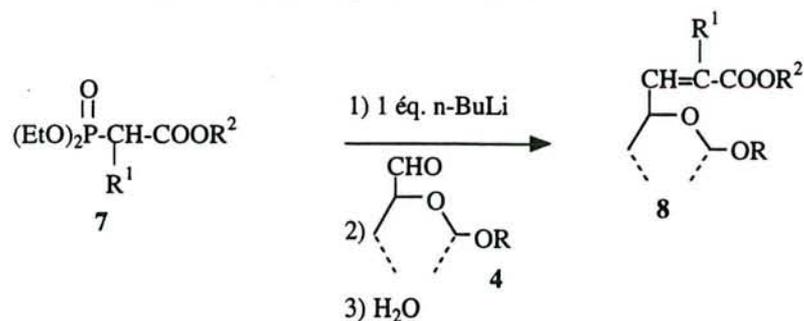
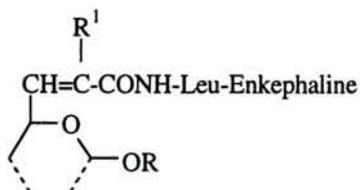


Schéma 3

Après avoir discuté les avantages et les inconvénients des deux stratégies, nous avons greffé à titre d'exemple, un motif glucidique sur un neuromédiateur peptidique : la Leu-enképhaline.



Des analogues de glycopeptides de type **9** et **10** ont été également préparés à partir des glycopeptides **1** (schéma 4) :

- les composés **9** sont obtenus par hydrogénation catalytique.
- les dérivés **10** sont préparés par addition de Michaël avec les thiolates réputés comme d'excellents nucléophiles.

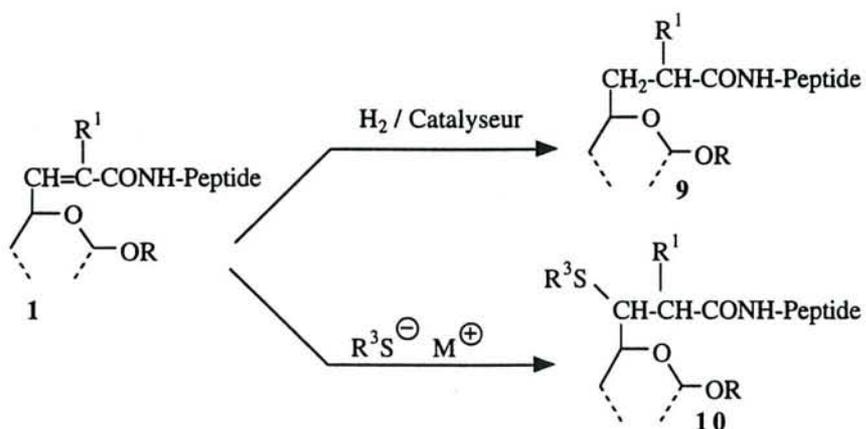
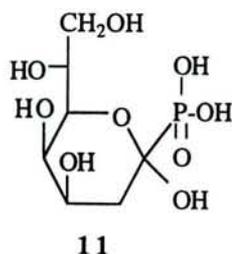


Schéma 4

Le deuxième thème abordé est relatif à la recherche rationnelle de nouveaux antibactériens des bactéries Gram-négatives.

Dans cette partie, différentes méthodologies d'introduction d'un motif α -cétophosphate en série glucidique ont été étudiées.

L'objectif est de synthétiser un analogue phosphoré de l'acide 3-désoxy-D-manno 2-octulosonique (KDO) : l'acide 2-céto-3-désoxy-D-mannoheptylphosphonique **11**. Ce composé est une cible très attrayante car il pourrait constituer un nouvel antibiotique contre les bactéries Gram-négatives.



La stratégie de synthèse est simple car il suffit de remarquer que cet analogue phosphoré du KDO n'est autre qu'un acide α -cétophosphonique masqué possédant les centres asymétriques d'un dérivé du mannose :

- une première stratégie s'inspire de travaux réalisés dans notre laboratoire en série dihalogénoacétate d'alkyle. En effet, notre équipe a montré que la réaction d'un carbanion d'un dihalogénoacétate d'isopropyle sur un dérivé carbonyle conduit via une réaction de Darzens suivie d'une isomérisation au motif α -cétoester (schéma 5).

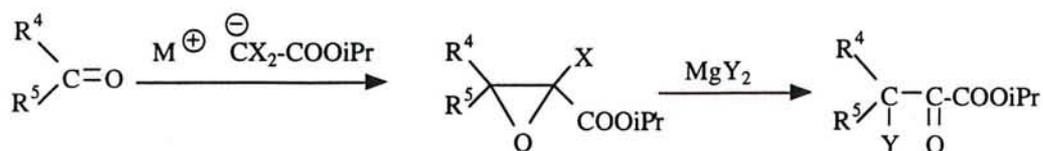


Schéma 5

En revanche, en série phosphonate, la réaction du carbanion lithien dihalogéné sur un dérivé carbonyle conduit à la gemdihalogénooléfine correspondante alors que le carbanion lithien monohalogéné conduit par le biais d'une réaction de Darzens à l'époxyphosphonate correspondant (schéma 6, voies a et b).

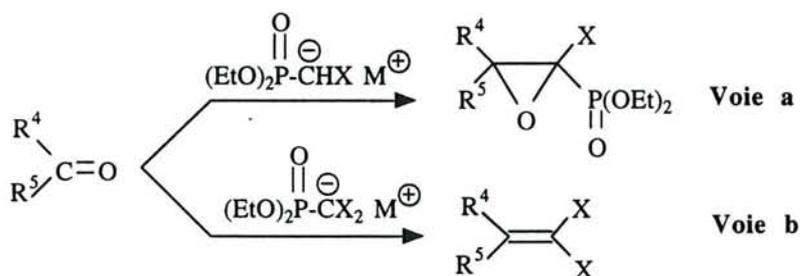


Schéma 6

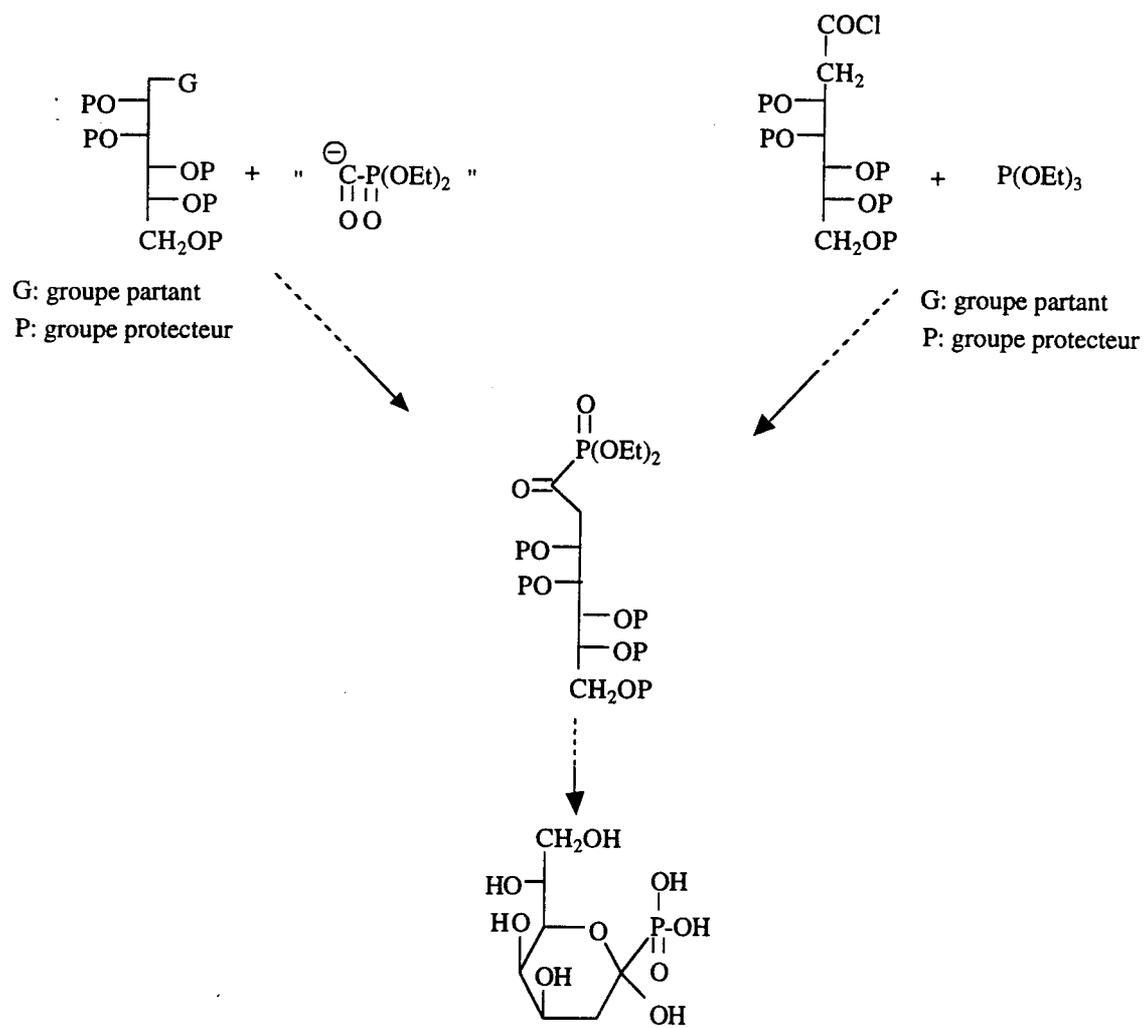


Schéma 9

Dans l'hypothèse où les effets électroniques au niveau du phosphore sont les facteurs déterminant l'orientation de la réaction, nous espérons éviter la réaction de Darzens en diminuant l'électrophilie du phosphore.

Nous avons donc étudié l'influence de différents substituants électrodonneurs sur le cours de la réaction.

Une autre stratégie mise en oeuvre pour atteindre l'intermédiaire-clé époxyphosphonate α -halogéné est basée sur la capacité d' α -halogénéation d'un époxyphosphonate.

Deux approches ont été abordées (schéma 7) :

- la première est basée sur la formation d'un carbanion suivie d'une attaque d'halogène positif
- la deuxième est une halogénéation par voie radicalaire.

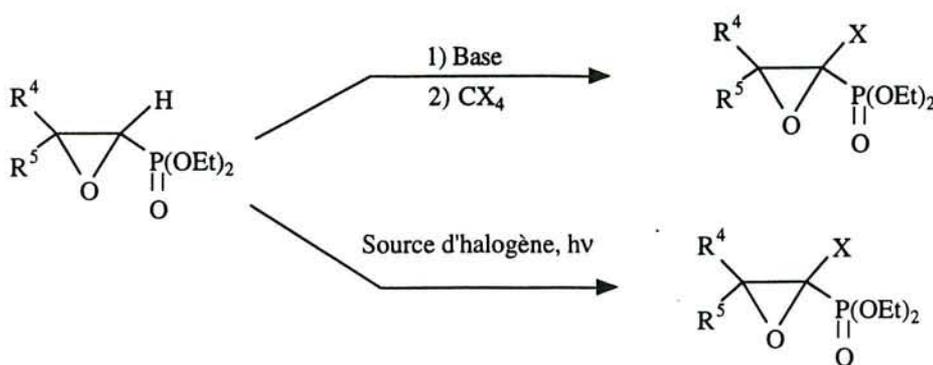


Schéma 7

La dernière stratégie envisagée est l'époxydation d'un phosphonate α,β -éthylénique α -halogéné (schéma 8).

La double liaison de ce genre de substrat est très désactivée, ce qui a nécessité une étude préliminaire en série aliphatique.

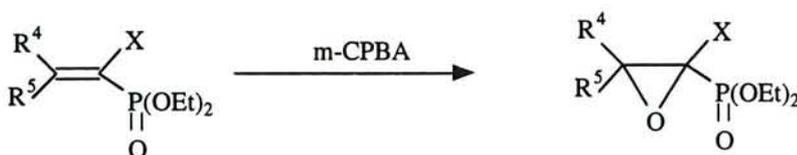


Schéma 8

Pour créer le motif α -cétophosphonate, nous avons utilisé des méthodes plus classiques. La première est une réaction de Michaëlis-Arbusov entre le triéthylphosphite et un chlorure d'acide glucidique.

L'utilisation d'équivalents synthétiques de groupement α -cétophosphonate peut être aussi une solution efficace pour introduire ce motif. Ainsi, nous avons étudié la substitution d'un sucre ayant la configuration des centres asymétriques du KDO et possédant un bon groupe partant en position 1 par un carbanion équivalent synthétique d'un α -cétophosphonate (schéma 9).

Les travaux relatés dans ce travail ont fait l'objet de deux publications :

- Synthèse de dérivés insaturés d'acides α -aminés précurseurs de pseudoglycopeptides
Tetrahedron Letters 34, 2767 (1993)
Ph. COUTROT, C. GRISON, C. GERARDIN, M. LECOUEY

- Introduction de motifs acides α , β -éthyléniques en position 5 ou 6 de pentosides et d'hexosides par réaction de Horner
Phosphorus, Sulfur and Silicon 97, 47 (1994)
Ph. COUTROT, C. GRISON, M. LECOUEY

Trois autres publications sont en cours de rédaction ou soumises.

Ce mémoire comporte deux types de typographie :

Les paragraphes en caractères italiques concernent certains aspects bibliographiques que nous avons souhaité les plus complets possibles sur un sujet donné dans le but de faciliter la tâche du lecteur directement intéressé par le thème abordé.

Les paragraphes en caractères "classiques" constituent le thème principal.

Le choix de ces deux types de caractères a été fait pour améliorer la présentation et la clarté de ce mémoire. Il est également destiné à faciliter la tâche du lecteur pressé qui pourra aller ainsi à l'essentiel et se dispenser en première lecture des paragraphes en italique.

La numérotation des composés est uniforme tout au long des deux parties. Celle-ci est rassemblée en fin de mémoire dans des encarts destinés à pouvoir être consultés à tout moment pendant la lecture d'un paragraphe et éviter ainsi au lecteur des renvois fastidieux.

ABREVIATIONS ET NOTATIONS UTILISEES

AA	: acide aminé
Ac	: acétyle
Ala	: alanine
APTS	: acide paratoluènesulfonique
Asp	: acide aspartique
Bn	: benzyle
BOC	: tertbutoxycarbone
BOP	: hexafluorophosphate de benzotriazoloxyltrisdiméthylaminophosphonium
BtOH	: hydroxybenzotriazole
Bu	: butyle
Bz	: benzoyle
Cys	: cystéine
DCCI	: dicyclohexylcarbodiimide
DMF	: diméthylformamide
DMSO	: diméthylsulfoxyde
EDC, HCl	: chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et	: éthyle
Gly	: glycine
HMPT	: hexaméthylphosphotriamide
hv	: rayonnement ultraviolet
iBu	: isobutyle
iPr	: isopropyle
KDO	: acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique
LDA	: diisopropylamidure de lithium
Leu	: leucine
Lys	: lysine
m-CPBA	: acide métachloroperbenzoïque
Me	: méthyle
NbOH	: N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboximide
NBS	: N-bromosuccinimide
n-BuLi	: n-butyllithium
NCS	: N-chlorosuccinimide
PCP	: pentachlorophényle
Phe	: phénylalanine

Pro	: proline
tBu	: terbutyle
t-BuLi	: t-butyllithium
TFA	: acide trifluoracétique
THF	: tétrahydrofuranne
Troc	: trichloroéthoxycarbonyle
Tyr	: tyrosine
Val	: valine
Z	: benzyloxycarbonyle
Δ	: chauffage

En RMN :

d	: doublet
dd	: doublet de doublet
dq	: doublet de quadruplet
dt	: doublet de triplet
h	: heptuplet
m	: multiplet
q	: quadruplet
s	: singulet
t	: triplet

PREMIERE PARTIE

**Synthèse d'analogues de glycopeptides
Application à la synthèse d'une
enképhaline galactoconjugée**

I - INTRODUCTION

Pendant très longtemps, les biologistes et les biochimistes ont différencié complètement le rôle des protéines du rôle des sucres. Un grand nombre d'études ont été menées sur les protéines car elles sont susceptibles d'avoir une activité enzymatique et donc d'être un vecteur de l'information biologique spécifique.

En revanche, les sucres ne semblaient pas intéresser les biologistes. Ils pensaient que les glucides avaient seulement un rôle de stockage de l'énergie (amidon) ou qu'ils constituaient des éléments de structure (la cellulose pour les plantes et la chitine pour l'exosquelette).

L'existence de biomolécules possédant une liaison covalente entre une protéine et un sucre ne fut montré qu'au début des années 50. L'évolution des techniques d'analyse de ces vingt dernières années a permis d'isoler et de caractériser de nombreuses glycoprotéines en particulier celles composant la membrane cellulaire (2).

Ces biomolécules font donc l'objet de recherches très intenses dans tous les domaines des sciences de la vie. Des études récentes ont montré que la plupart des protéines des cellules eucaryotiques sont glycosylées (3). Elles sont présentes dans tous les organismes vivants comme les animaux, les plantes mais aussi les microbes et les virus.

Les propriétés des résidus oligosaccharidiques ou glycanniques des glycoprotéines sont très variées (4) :

- ces structures glycanniques jouent un rôle primordial dans le transport de l'information biologique car ce sont des signaux de reconnaissance de cellules par d'autres cellules ou par des molécules. Présentes à la surface des cellules, elles se lient d'une part à des protéines membranaires (récepteurs), d'autre part à des protéines solubles à l'intérieur de cellules ou dans des liquides biologiques. Les structures capables de reconnaître les oligosaccharides appartiennent à des classes très diverses comme les enzymes (glycosidases et glycosyltransférases), les anticorps, les hormones mais aussi les toxines, les virus et les bactéries (5).

- La partie glycannique des glycoprotéines induit et maintient la chaîne peptidique dans la conformation tridimensionnelle biologiquement active (6, 7). Les mucoprotéines ou mucines par exemple, perdent par simple désyalylation leur propriété de donner des solutions visqueuses protectrices des muqueuses.

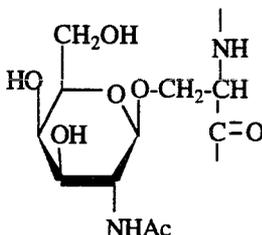
- Les sucres sont aussi responsables de la bonne résistance des glycoprotéines à la protéolyse (8).

- Etant très hydrophiles, ils augmentent la solubilité des protéines (9). En effet, des glycoprotéines ont été retrouvées dans le sang ainsi que dans de nombreuses sécrétions (lymphe, plasma).

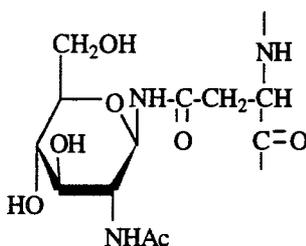
Il apparaît donc que la glycosilation des protéines représente l'un des plus importants évènements post-traductionnels en raison de son caractère universel.

Selon la nature de la liaison entre la protéine et la partie oligosaccharidique, on distingue deux grandes familles de glycopeptides.

- Les O-glycosylprotéines résultant de l'anhydrisation entre un des hydroxyaminoacides naturels et l'hydroxyle anomère d'un sucre.



- Les N-glycosylprotéines dans lesquelles seule la liaison GlcNAc(β 1-N)AsN de la N-acétylglucosamine avec l'asparagine a été jusqu'à présent caractérisée .

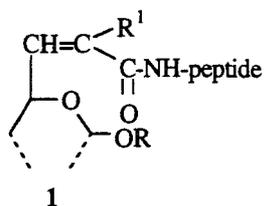


La synthèse chimique de glycopeptides et d'analogues de glycopeptides semble donc intéressante pour identifier les différentes structures glycaniques et les protéines qui les reconnaissent, et mettre en évidence leur rôle dans divers phénomènes pathologiques.

De plus, une telle approche peut également permettre la vectorisation d'un agent thérapeutique peptidique par un sucre ce qui doit présenter l'avantage d'accroître son efficacité en ciblant spécifiquement les cellules infectées.

La plupart des travaux cités dans la littérature concernent des synthèses de glycopeptides où la partie glucidique est liée au peptide par le carbone anomère (10). Plus rares sont les travaux concernant l'introduction du reste peptidique dans d'autres positions (11) surtout quand le peptide n'est pas directement relié au glucide.

Compte tenu de l'acquis du laboratoire dans les réactifs de Wittig-Horner originaux et d'une expertise récente dans la chimie des glucides et des peptides modifiés, il paraissait naturel d'étudier l'application de certains réactifs phosphorés mis au point au laboratoire en vue de l'introduction d'un motif peptidique en position 6 d'un glucide. L'objectif était d'étudier le greffage du peptide par son bout N-terminal, sur le glucide, via un pont "énone".



Nous avons, en effet, la connaissance des techniques d'accès aux dialdoses et nous disposons des réactifs de Wittig-Horner permettant, en principe, en série aliphatique, la transformation d'un aldéhyde soit en acide aminé α,β -éthylénique (12), soit en acide α,β -éthylénique (13, 14, 15).

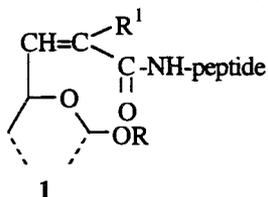
L'extension de ces méthodes en série glucidique pouvait donc conduire, en cas de succès, et par une voie d'accès originale, à des analogues de glycopeptides réunissant le sucre et le peptide par un motif cétone α,β -éthylénique ce qui n'avait jusqu'alors jamais été proposé.

Outre l'impact des stéréochimies juxtaposées de la partie glucidique et du motif éthylénique sur les conformations privilégiées de la partie peptidique, dont il est difficile de prévoir a priori la nature, et qui est en soi un motif suffisant à l'étude, le pontage "énone" peut également par réduction de la double liaison éthylénique conduire à un autre mode de jonction conférant de nouvelles conformations, et donc de nouvelles propriétés à l'ensemble du système.

Le pont "énone" peut également présenter une réactivité propre, notamment vis à vis des réactions de type Michaël. Il semble intéressant d'examiner ultérieurement le comportement de ce type de "glycopeptides" avec des thiols dans la mesure où, si la réaction se produit, il est alors envisageable que de tels substrats puissent fonctionner comme de puissants inhibiteurs de certains sites enzymatiques en se liant par covalence avec un résidu cystéine du site.

II - SYNTHÈSE DE DERIVES INSATURES D'ACIDES AMINES PRECURSEURS DE PSEUDOGLYCOPEPTIDES

Les analogues de glycopeptides que nous voulons synthétiser sont de la forme :



Ces composés sont originaux car ils présentent une élongation éthylénique entre le résidu sucré et la partie peptidique. Aucune méthode permettant d'obtenir ces molécules n'a été décrite dans la littérature.

Différents résultats acquis dans notre laboratoire nous permettent d'envisager deux méthodologies pour atteindre les produits désirés.

Voie A : synthèse d'un phosphono-peptide **3** et utilisation de ce dernier comme réactif de Wittig-Horner

Voie B : synthèse d'un acide α,β -éthylénique glucidique **5** suivi d'un couplage peptidique (schéma 10).

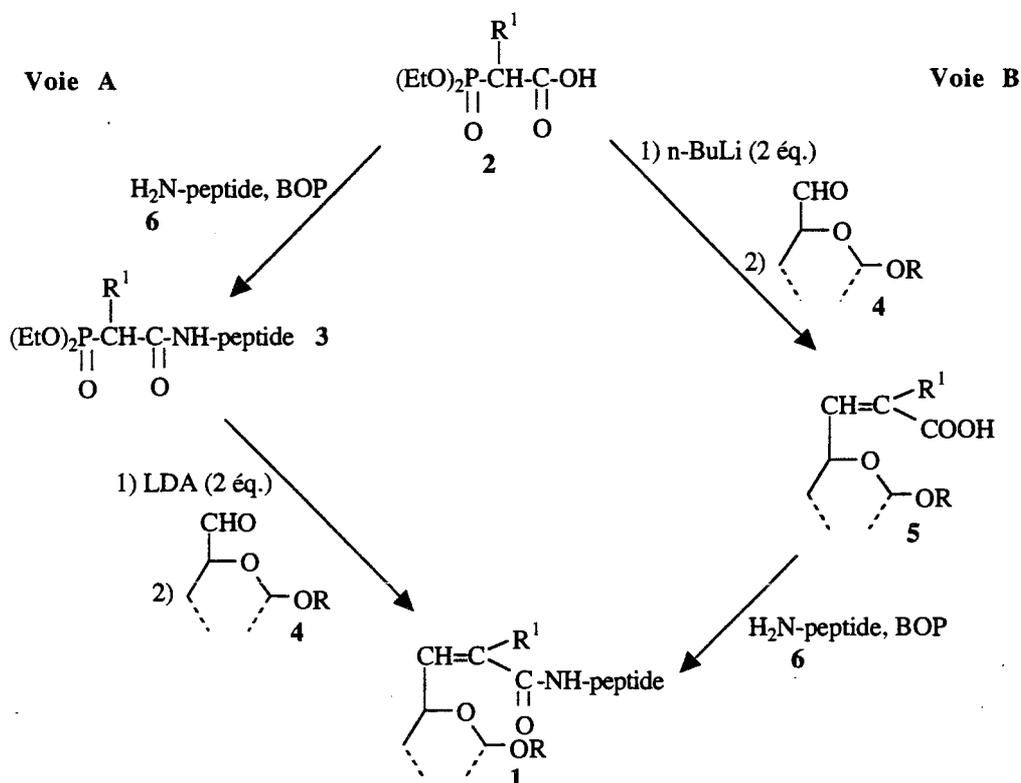


Schéma 10

II.1 - Voie A: étude de la réaction de Wittig-Horner entre un phosphono-peptide N-terminal 3 et un aldéhyde en série glucidique 4

II.1.1 - Introduction

La synthèse d'amides α, β -insaturés par la méthode de Wittig-Horner est très peu utilisée car l'accès aux amides α -phosphorylés précurseurs est souvent très délicat. Une méthode décrite par Collignon et Savignac permet d'obtenir les amides α -phosphorylés ainsi que les oléfines correspondantes par réaction de carbonyloléfination (16).

Une première stratégie consiste à générer le dianion lithien du phosphonate précurseur à partir d'un alkylphosphonate de diéthyle et d'un isocyanate ou d'un carbamate, suivie de la réaction d'oléfination *in situ*. L'alkylphosphonate est métallé par un équivalent de diisopropylamide de lithium à -70°C puis condensé sur un isocyanate ou sur un carbamate en présence d'un autre équivalent de diisopropylamide de lithium nécessaire à la formation et à la stabilisation du chélate lithié. L'addition d'un dérivé carbonylé conduit à l'oléfine avec de très bons rendements (schéma 11).

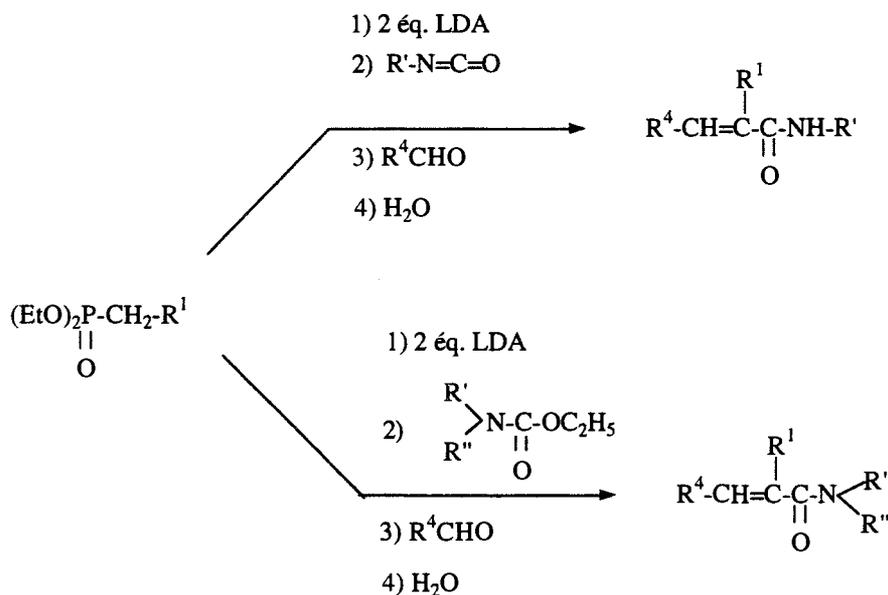


Schéma 11

Une deuxième méthode basée sur la phosphorylation d'un énolate d'amide a été également utilisée (schéma 12).

Cette méthode reste limitée car elle ne permet pas la préparation de phosphono-peptides α -ramifiés. De plus, la préparation des chloracétamides est souvent difficile.

Notre groupe a montré que le couplage entre un acide 2-dialkylphosphonoalcanoïque et un résidu aminé donne de loin les meilleurs résultats. Parmi les différentes méthodes de couplage étudiées, l'activation par le BOP se révèle la plus efficace (19) (schéma 14). Il présente l'avantage de donner de bons rendements dans des temps de réaction relativement courts.

De plus, nous n'observons pas de racémisation du carbone asymétrique de l'acide aminé.

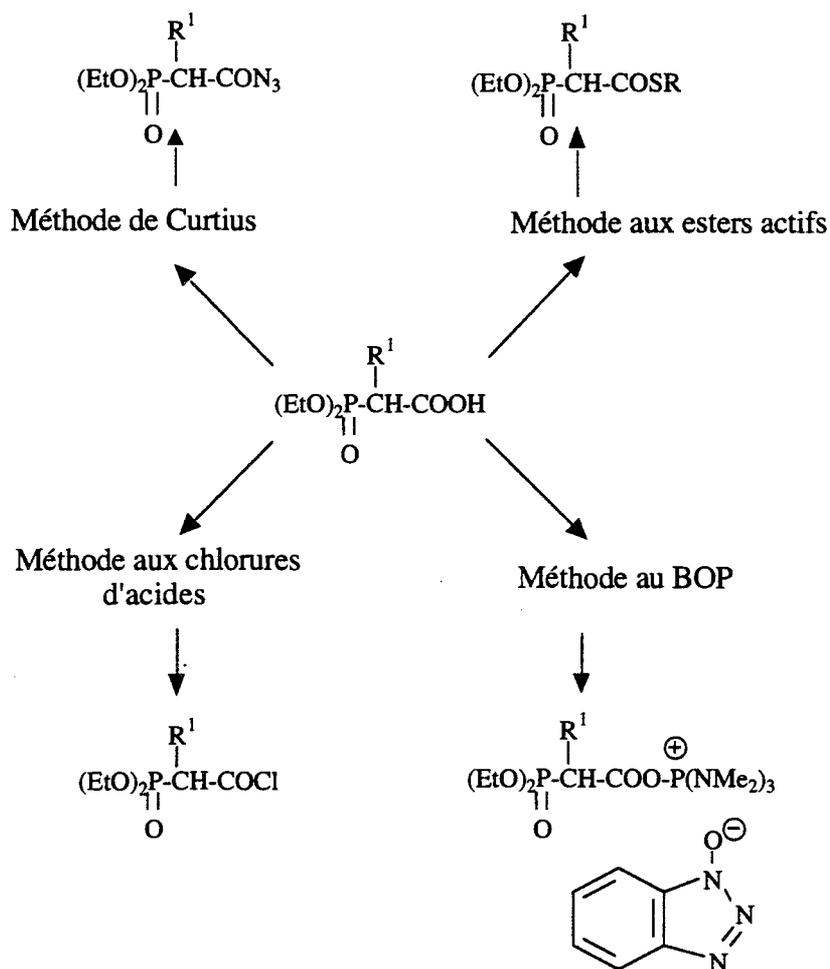


Schéma 14

Nous avons appliqué les conditions expérimentales mises au point dans cette étude pour préparer de nouveaux phosphono-peptides N-terminaux avec des acides aminés comportant une chaîne latérale fonctionnelle ainsi que des dipeptides (schéma 15).

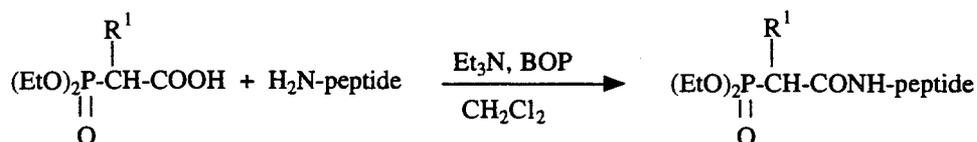


Schéma 15

Lors d'une étude préliminaire, nous avons montré que ces nouveaux phosphono-peptides sont de bons réactifs de Wittig-Horner lorsqu'ils sont soumis à des aldéhydes simples. Ils peuvent être facilement dimétallés par deux équivalents de diisopropylamide de lithium dans le THF à -70°C . L'addition à température ambiante du dérivé carbonylé aromatique ou aliphatique sur le dianion lithien conduit aux oléfines correspondantes avec d'excellents rendements (12) (schéma 16).

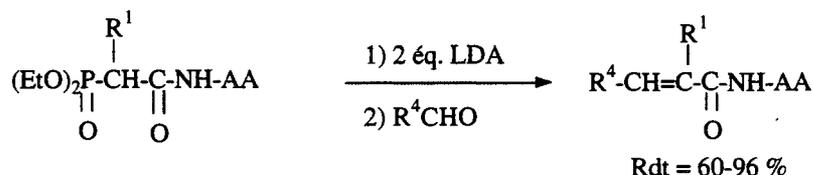


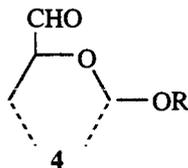
Schéma 16

Nous avons utilisé ces nouveaux phosphono-peptides comme agent d'oléfination de substrats glucidiques.

Nous avons étudié l'influence de la structure des sucres, ainsi que l'influence de la nature des protections, sur la stéréochimie des oléfines obtenues.

II.1.2 - Choix et préparation des structures glucidiques 4

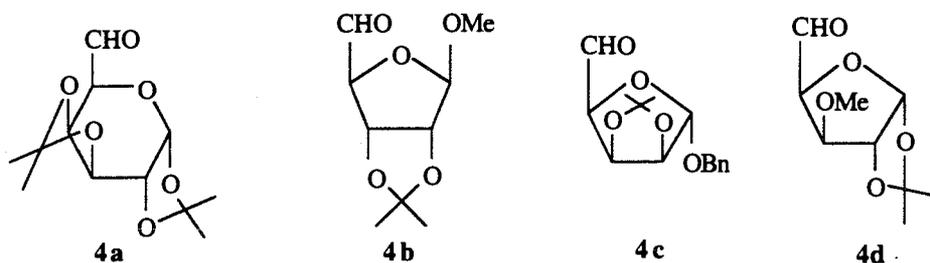
Nous avons choisi d'étudier la réaction de Wittig-Horner sur différents substrats glucidiques **4** qui diffèrent par la taille du cycle, par la nature des protections et par les stéréochimies afin de mettre en évidence l'influence de ces différents paramètres sur la stéréosélectivité de la réaction.



Notre choix s'est porté sur quatre structures glucidiques:

- le 1,5-dialdo-1,2;3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyrannose **4a**
- le 1,4-dialdo-2,3-O-isopropylidène-1-O-méthyl- β -D-ribofurannose **4b**
- le 1,4-dialdo-2,3-O-isopropylidène-1-O-benzyl- α -D-lyxofurannose **4c**

- le 1,4-dialdo-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylofuranose **4d**



Il faut noter que les structures **4a**, **4c** et **4d** ont la fonction aldéhyde encombrée par le groupement protecteur acétalique ou méthoxy.

En revanche, le dialdose **4b** présente un carbonyle moins encombré.

Le dialdogalactose **4a**, représentant unique de la série pyranique, est synthétisé en deux étapes à partir du D-galactose (schéma 17).

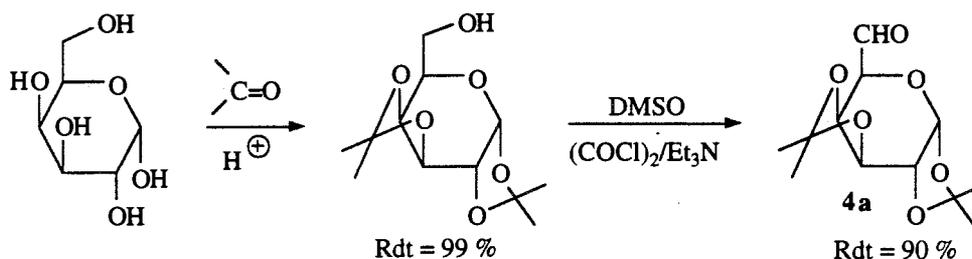


Schéma 17

Les fonctions hydroxyles des carbones 1, 2, 3 et 4 sont bloquées sous la forme acétal par la méthode préconisée par Raymond et Schroeder (20). L'alcool primaire libre est ensuite oxydé par la méthode de Swern (21).

Le dérivé du ribose **4b** est préparé en deux étapes à partir du D-ribose (schéma 18).

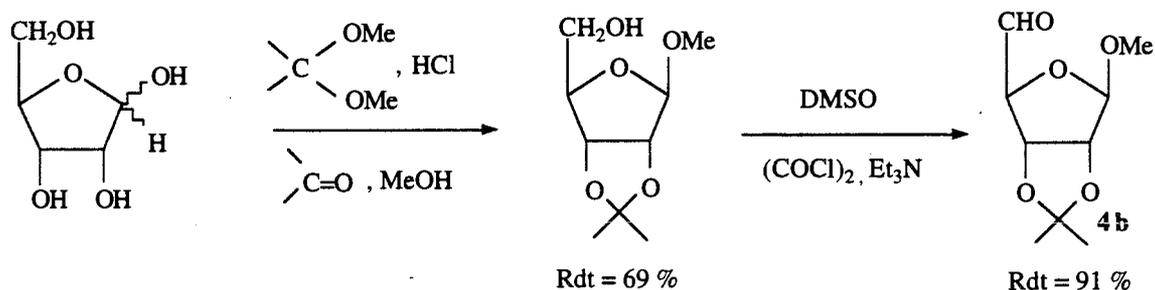


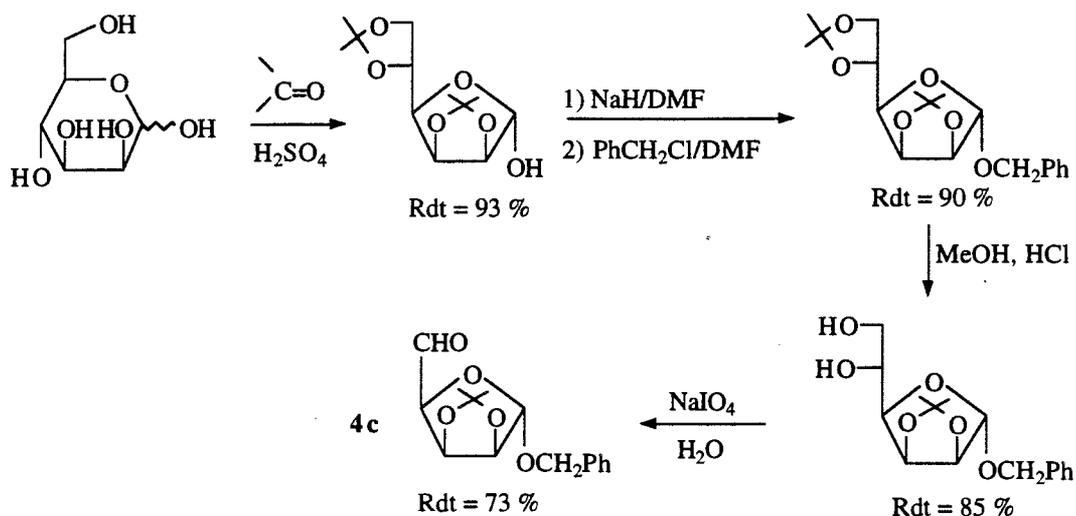
Schéma 18

Les hydroxyles des positions 1, 2 et 3 sont protégés en une seule étape, ceux des positions 2 et 3 sous forme isopropylidène, celui du carbone anomère sous forme méthoxy. Le méthyl

furannoside est obtenu sous la configuration β . Cette méthode, préconisée par Léonardi et Carraway, nécessite l'utilisation d'acide chlorhydrique comme catalyseur (22).

L'alcool primaire est ensuite oxydé par la méthode de Swern (23, 24).

L'obtention du dialdolyxose **4c** est moins aisée. Il est préparé en quatre étapes à partir du D-mannose (schéma 19).



Les hydroxyles des positions 2, 3, 5 et 6 sont protégés sous forme d'acétal. La réaction est catalysée par l'acide sulfurique pour favoriser la cyclisation sous forme furannique. L'hydroxyle porté par le carbone anomère est protégé sous forme d'éther benzylique selon la réaction de Williamson. Le benzyl furannoside est obtenu sous la configuration α (25).

Après une hydrolyse sélective de la fonction acétal de la position 5 et 6 par l'acide chlorhydrique, le dialdose **4c** est obtenu par l'action du périodate de sodium en présence de chlorure de ruthénium (26).

Le dérivé du xylose **4d** n'a pas nécessité de préparation car celui-ci est commercial sous sa forme protégée.

II.1.3 - Choix et préparation des phosphopeptides N-terminaux 3

Nous avons répété avec succès la réaction de couplage entre un acide phosphonoalcanoïque et un acide α -aminé en présence de BOP sur de nombreux exemples (19) (schéma 20).

Le tableau 1 résume l'ensemble des résultats.

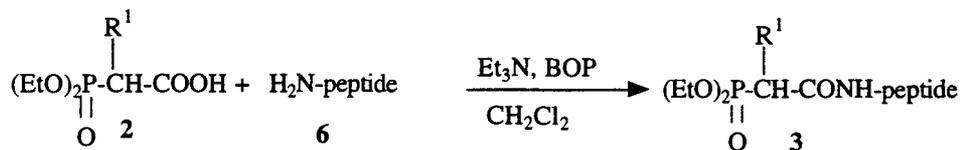


Schéma 20

Le choix des phosphonoacides est guidé par l'étude de la réaction de Wittig-Horner.

Ainsi, nous avons examiné l'effet de la taille de R¹ et de la chaîne latérale du peptide sur la réaction de carbonylolation.

Nous avons synthétisé des acides aminés phosphonylés comportant un motif leucine de configuration D, un motif leucine de configuration L et un motif leucine racémique dans le but d'étudier la stabilité configurationnelle des centres asymétriques de l'acide aminé et de la partie glucidique au cours de la réaction de Wittig-Horner ultérieure.

Nous avons également appliqué la méthode de couplage à la préparation d'un phosphonodipeptide.

La plupart des acides aminés protégés du côté C-terminal sous forme d'ester de méthyle sont commerciaux. Cependant, dans le cas de la leucine racémique, la méthylation de l'acide carboxylique est réalisée à l'aide du chlorure de thionyle dans le méthanol (27) (schéma 21).

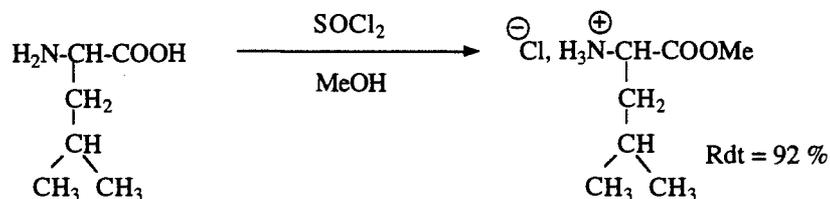
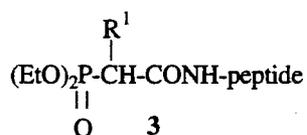


Schéma 21

Tableau 1



Essai n°	R ¹	peptide	3	Rdt en %
1	H	-Val-OMe	3e	98
2	H	-Leu-OMe (L)	3f (L)	95
3	H	-Leu-OMe (D)	3f (D)	94
4	H	-Leu-OMe (L+D)	3f (L+D)	76
5	H	-Asp(OtBu)-OtBu	3g	98
6	CH ₃	-Val-OMe	3h	94
7	Bu	-Val-OMe	3i	80
8	H	-Ala-OEt	3j	85
9	CH ₃	-Ala-OEt	3k	85
10	H	-Asp(OMe)-OMe	3l	94
11	CH ₃	-Asp(OMe)-OMe	3m	90
12	H	-Ala-Ala-OMe	3n	85

Tous les composés sont obtenus avec d'excellents rendements. L'efficacité de la réaction ne semble pas être affectée par des effets stériques. En effet, dans le cas d'acides aminés très encombrés (essai 5 où l'acide aspartique est protégé par un ester de terbutyle), le couplage peptidique est toujours aussi efficace. La réaction entre un dipeptide protégé sous forme d'ester de méthyle et l'acide diéthylphosphonoacétique (essai 12) a été réalisée avec succès.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants et illustrent, une nouvelle fois, l'efficacité de la méthode.

Tous les phosphonopeptides synthétisés ont servi d'agents d'oléfination des différents substrats glucidiques envisagés.

II.1.4 - Etude de la réaction de carbonyloléfination entre les phosphono peptides N-terminaux et les différents substrats glucidiques

Lors d'un travail préliminaire (12), nous avons montré que les acides aminés phosphonylés utilisés comme réactifs de Wittig-Horner étaient très efficaces sur des substrats aliphatiques et

aromatiques. Nous avons appliqué les conditions opératoires mises au point par notre équipe en série aliphatique, aux substrats glucidiques **4** préparés précédemment (schéma 22).

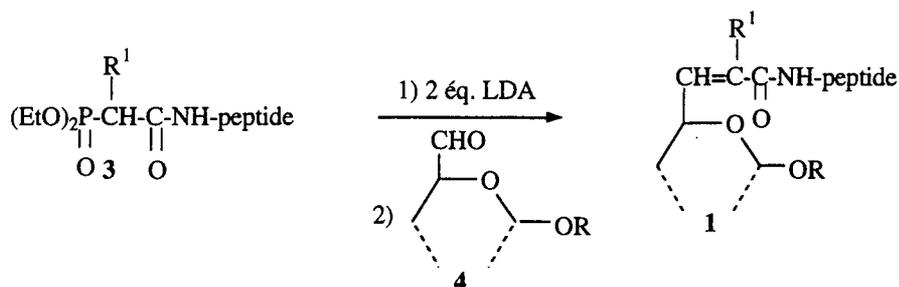


Schéma 22

Le principe est d'ajouter à température ambiante le dérivé carbonyle à une solution du dianion lithié. Celui-ci est préparé par action de deux équivalents de diisopropylamide de lithium à $-78^\circ C$ dans le THF.

La purification du produit se fait par chromatographie sur colonne de silice.

Dans le cas d'un phosphonodipeptide, nous avons utilisé trois équivalents de diisopropylamide de lithium pour déprotonner les hydrogènes acides des deux fonctions amides présentes dans la molécule.

Il a été également nécessaire de vérifier l'absence d'épimérisation du centre asymétrique des résidus aminés. En effet, cette condition est absolument essentielle pour la synthèse de produit d'intérêt biologique.

a) Résultats

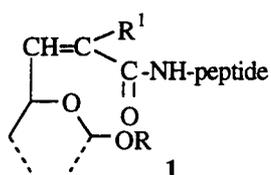
Le tableau 2 regroupe l'ensemble des résultats.

b) Réactivité des phosphonopeptides et influence des substrats glucidiques

Les résultats figurant dans le tableau 2 illustrent la différence de réactivité des différents substrats glucidiques. On remarque que le dialdogalactose, représentant de la série pyranique (essais 13 à 20) est plus réactif que ses homologues de la série furannique (essais 21 à 29) car il donne de meilleurs résultats dans un temps plus court. La baisse de rendement observée avec les dialdopentoses se traduit par l'apparition de produits de dégradation.

L'introduction d'un groupement volumineux, comme un groupe butyle en α du phosphore, diminue fortement le rendement de la réaction (essai 19). En revanche, si $R^1 =$ méthyle (essai 18), la réaction donne des résultats satisfaisants.

Tableau 2



Essai n°	4	R ¹	-peptide	1	Rdt (%) ^{a)}	Rapport E/Z ^{b)}
13		H	-Val-OMe (L)	1ae	82	> 98/2
14	"	H	-Leu-OMe (L)	1af(L)	80	> 98/2
15	"	H	-Leu-OMe (D)	1af (D)	82	> 98/2
16	"	H	-Leu-OMe (L+D)	1af (L+D)	76	> 98/2
17	"	H	-Asp(OtBu)-OtBu (L)	1ag	50	> 98/2
18	"	Me	-Val-OMe (L)	1ah	81	60/40
19	"	Bu	-Val-OMe (L)	1ai	52	62/38
20	"	H	-Ala-Ala-OMe (L)	1an	14	66/34
21		H	-Val-OMe (L)	1be	62	58/42
22	"	H	-Ala-OEt (L)	1bj	55	56/44
23		H	-Val-OMe (L)	1ce	62	67/33
24	"	Me	-Val-OMe (L)	1ci	60	60/40
25	"	H	-Ala-OEt (L)	1cj	67	64/36
26	"	Me	-Ala-OEt (L)	1ck	60	60/40
27	"	H	-Asp(OMe)-OMe (L)	1cl	42	56/44
28	"	Me	-Asp(OMe)-OMe (L)	1cm	41	60/40
29		H	-Val-OMe (L)	1de	63	> 98/2

a) Tous les rendements sont donnés en produits chromatographiés.

b) Les rapports E/Z sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ¹H.

La réaction est aussi sensible à la nature du motif peptidique : une baisse sensible de rendement est observée lorsque la chaîne latérale est fonctionnelle (essai 17). En revanche, des structures peptidiques phosphorées possédant une chaîne latérale alkyle sont de bons agents d'oléfination.

La réaction avec le phosphonodipeptide n'est pas très efficace car on observe une chute considérable du rendement (essai 20). De nombreux produits de dégradation sont apparus aux dépens du glycopeptide α , β -éthylénique. L'utilisation de trois équivalents de diisopropylamidure de lithium permettant la métallation complète du phosphonodipeptide, n'augmente pas l'efficacité de la réaction d'oléfination.

La présence de motif glucidique, donc d'une entité chirale permet d'étudier la stabilité configurationnelle des centres asymétriques du phosphonopeptide précurseur et du pseudoglycopeptide formé. Lors de la réaction de carbonyloléfination entre un acide aminé phosphonylé comportant un motif leucine racémique et le dialdogalactose, nous observons après examen du spectre RMN ^1H du produit brut la présence de deux produits. Seuls les hydrogènes de la fonction ester de méthyle ont un déplacement chimique différent. De plus, l'intensité des deux singulets est identique. Ces deux isomères ne peuvent être du type éthylénique car dans ce cas, seul le stéréoisomère E est formé. Aucune épimérisation des centres asymétriques du squelette glucidique n'a été observée car tous les signaux des hydrogènes du motif galactosidique sont uniques. La différence de déplacement chimique des deux singulets caractéristiques de l'ester de méthyle indique donc bien la présence de deux diastéréomères "D-galactose-(E)L-Leucine" et D-galactose-(E)D-leucine (essais 14 et 15).

La même réaction d'oléfination réalisée successivement entre le dialdogalactose et les acides aminés phosphonylés comprenant des motifs leucine-OMe sous configuration L (essai 14) et D (essai 15) confirme l'explication. Dans les essais 14 et 15, un seul singulet correspondant aux hydrogènes de la fonction ester de méthyle est détecté, le déplacement chimique de chaque singulet est différent et correspond à celui des deux signaux observés dans le cas de la leucine racémique.

L'examen de ces trois spectres de RMN ^1H permet donc de conclure que la réaction de Wittig-Horner s'effectue sans aucune épimérisation des centres chiraux des motifs peptidiques et glucidiques.

c) Stéréosélectivité

Afin de discuter de la stéréosélectivité de la réaction, rappelons le mécanisme de la réaction de Wittig-Horner (schéma 23).

La première étape est une réaction d'aldolisation qui conduit à deux alcoolates diastéréomères. Ces derniers se décomposent irréversiblement en deux oléfines Z et E et en diéthylphosphate grâce au transfert de l'atome d'oxygène sur le phosphore.

Nous avons pu déterminer le rapport E/Z par résonance magnétique nucléaire car

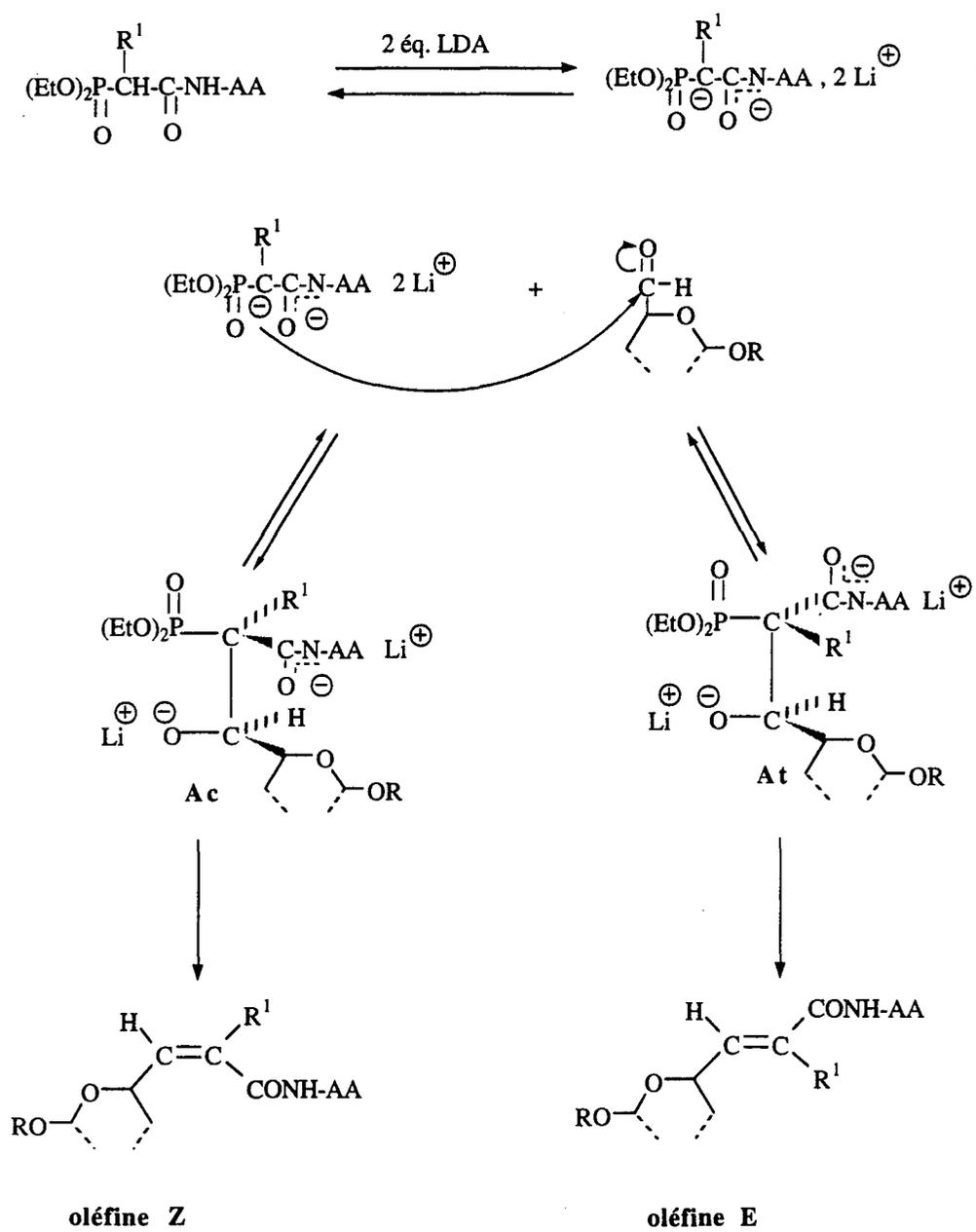


Schéma 23

l'hydrogène d'une oléfine trisubstituée E résonne à champ plus faible que celui d'une oléfine Z. Le signal de l'hydrogène vinylique le plus déblindé est celui porté par le carbone provenant du dialdose lorsque celui-ci est en position cis de la fonction carboxamide. Il se situe entre 6,91 et 6,21 ppm selon les structures.

Le degré de réversibilité de la première étape est un facteur déterminant pour la stéréosélectivité de la réaction. Si la première étape est réversible, l'équilibration entre l'alcoolate cinétique **Ac** et l'alcoolate thermodynamique **At** sera possible, ce qui entraînera une diminution de la stéréosélectivité. Dans tous les exemples que nous avons étudiés, et quelle que soit la nature des substituants sur le phosphonopeptide ou sur le dialdose, l'isomère Z, produit de l'attaque cinétique, est toujours minoritaire. Le manque de réactivité du dianion phosphoré est probablement à l'origine de ce phénomène. La vitesse de décomposition des alcoolates devient alors inférieure à la vitesse de rétroaldolisation si bien que l'alcoolate thermodynamique et l'alcoolate cinétique sont en équilibre. L'alcoolate thermodynamique étant plus stable d'un point de vue énergétique, l'oléfine E est préférentiellement formée.

Les résultats que nous observons en série glucidique sont en accord avec ceux que nous obtenons sur des aldéhydes simples. En effet, nous avons observé, la formation de l'oléfine E majoritairement en série aliphatique et exclusivement en série aromatique.

Dans la série issue du dialdogalactopyrannose, la stéréosélectivité dépend de la nature du substituant en α du phosphore. Si $R^1 = H$, la réaction est hautement stéréosélective en faveur de l'oléfine E (essais 13 à 17). Dans ce cas, il semble que la première étape soit totalement réversible et que la vitesse de décomposition de l'alcoolate cinétique soit beaucoup plus faible que la vitesse de rétroaldolisation. L'alcoolate thermodynamique, beaucoup plus stable, est exclusivement formé car les interactions stériques entre le motif glucidique et le motif carboxamide sont minimisées.

Si R^1 est un groupe alkyle, l'oléfine E reste majoritaire mais la réaction est très peu stéréosélective (E/Z = 60/40, essais 18 et 19). Dans ce cas, on observe, là encore, la réversibilité de la première étape. Toutefois, la différence de stabilité entre l'alcoolate thermodynamique et l'alcoolate cinétique n'est plus suffisante pour éviter l'équilibration des alcoolates. Le déplacement de l'équilibre est légèrement plus prononcé vers le produit **At**. Les interactions entre le groupement alkyle et le motif glucidique sont légèrement moins importantes que celles entre le motif carboxamide et le motif glucidique.

Le tableau 2 montre aussi que la nature du substrat glucidique influence la stéréosélectivité de la réaction.

Ce facteur devient déterminant lorsque l'acide aminé phosphonylé est substitué par un hydrogène en α du phosphore. En effet, si $R^1 = \text{alkyle}$, on trouve toujours un rapport E/Z de l'ordre de 60/40 quelle que soit la nature du substrat glucidique. Par contre, si $R^1 = H$, la réaction est totalement stéréosélective en faveur de l'oléfine E dans la série du galactose (essai 13) et dans la

série du xylose (essai 29). Cette stéréosélectivité est moindre dans le cas du lyxose (essai 23) et même négligeable dans le cas du ribose (essai 21). Il apparaît donc que l'encombrement de la fonction aldéhydique contrôle la stéréochimie de l'oléfine formée.

Lorsque les protections des fonctions hydroxyles sont en position cis de la fonction aldéhyde, l'alcoolate thermodynamique **At** est beaucoup plus stable que l'alcoolate cinétique si bien que l'équilibre est totalement déplacé vers ce dernier. Les interactions stéréoélectroniques entre le groupement protecteur du glucide et la fonction carboxamide défavorisent l'alcoolate cinétique.

Dans le cas du galactopyrannose, l'importance de l'encombrement dû à la présence de l'acétal cyclique sur les carbones 4 et 5 a déjà été observée dans d'autres réactions d'aldolisation (28).

En série furannique, la différence de stéréosélectivité entre le dérivé du lyxose et le dérivé du xylose peut s'expliquer par de plus fortes interactions stériques induites par la libre rotation du groupement méthoxy par rapport au groupe acétal plus rigide et en conformation bloquée.

Dans le cas du dérivé du ribose où la fonction aldéhyde et le groupement protecteur sont en trans, les contraintes stériques semblent moins importantes, ce qui entraîne une stéréosélectivité faible.

d) Conclusion

Lors de ce travail, nous avons montré une application intéressante des acides aminés phosphonylés en tant que réactifs de Wittig-Horner sur des substrats glucidiques de différentes natures.

Cette méthode permet d'accéder à des acides aminés glycosylés possédant un pont porteur carboné difficilement accessible par ailleurs. Elle donne des résultats très satisfaisants dans le cas de structures courtes et peu encombrées.

Nous avons montré que, pour un même phosphono-peptide, la performance de la méthode est fonction de la nature du substrat glucidique. Lorsque le dialdose est fragile, des réactions de dégradations concurrentes sont observées.

La réaction est hautement stéréosélective (>98%) en faveur de l'oléfine E lorsque le phosphono-peptide n'est pas ramifié et lorsque les interactions stériques entre les groupements protecteurs du glucide et la fonction carboxamide sont très importantes.

Dans tous les autres cas, la stéréosélectivité devient négligeable et le rapport E/Z est toujours de l'ordre de 60/40 en faveur de l'oléfine E.

La méthode utilisée permet d'accéder aux acides aminés glycosylés avec d'excellents rendements. En revanche, les résultats obtenus avec un phosphonodipeptide ne sont pas satisfaisants ce qui indiquent les limites de la méthode. Celle-ci n'est utilisable pratiquement que dans le cas où le réactif de Wittig-Horner comporte un seul résidu aminé. Au cas où l'on souhaiterait avoir un peptide glycosylé, il faudrait alors propager la chaîne de façon classique, ce

qui suppose d'abord un déblocage de la fonction ester C-terminale. Comme le sens de propagation favorise la formation d'oxazolones et donc la racémisation, la méthode devra alors être limitée dans ce cas, à introduire le seul motif glycine puis après saponification de l'acide aminé glycosylé obtenu, coupler avec un fragment peptidique et non propager pas à pas (schéma 24).

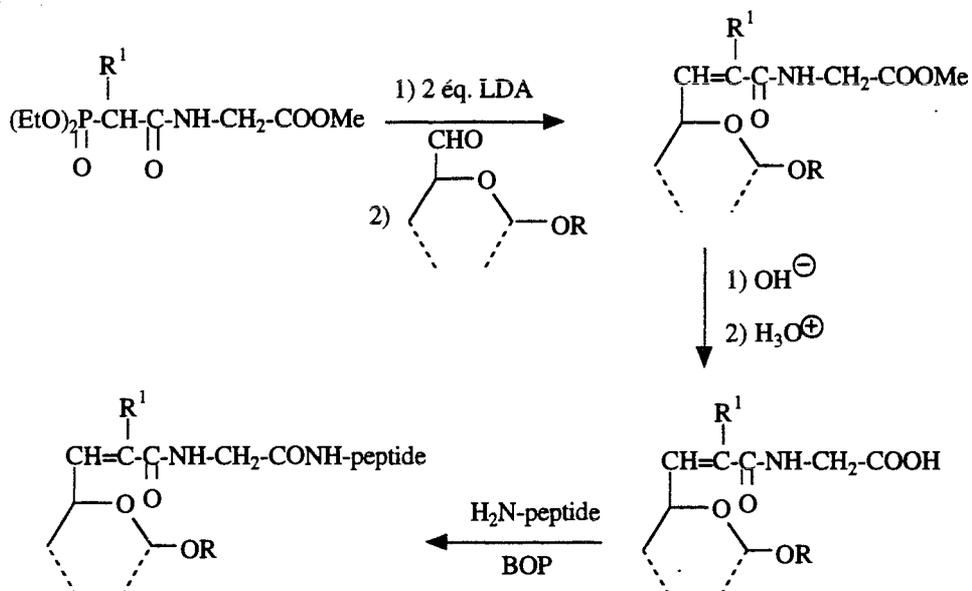


Schéma 24

Pour faciliter la synthèse, nous avons développé une alternative permettant d'accéder à ces glycopeptides de façon plus simple. Cette étude est présentée dans le paragraphe suivant.

II.2 - Voie B: préparation des acides α, β -éthylénique 5 suivie d'un couplage peptidique

Rappelons brièvement la stratégie de synthèse envisagée (schéma 25) :

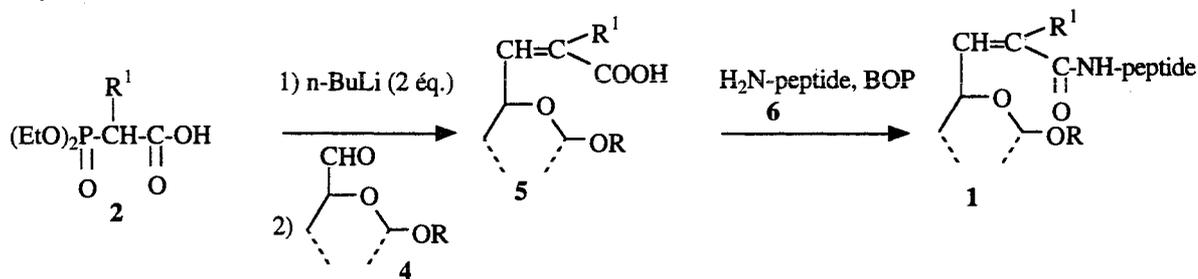


Schéma 25

Les glycopeptides **1** sont préparés par couplage peptidique entre un acide α, β -éthylénique glucidique **5** et un peptide protégé sous forme C-terminale **6**. Les acides **5** sont obtenus par réaction de Wittig-Horner entre le dianion lithien de l'acide 2-diéthylphosphonoalcanoïque **2** et les dialdoses **4**.

II.2.1 - Etude de la synthèse des acides α, β -éthyléniques en série glucidique 5

II.2.1.1 - Introduction

Très peu de travaux décrits dans la littérature permettent d'accéder à des acides α, β -éthyléniques sur les carbones 5 et 6 de sucres. Pourtant ces structures sont les précurseurs de glycopeptides où le lien éthylénique sert de pont porteur entre le résidu osidique et le résidu peptidique (schéma 25).

En revanche, l'introduction d'un motif ester α, β -éthylénique sur un glucide a été souvent décrite soit en position anomérique, soit sur la fonction aldéhydique d'un aldose bloqué sous forme ouverte. L'élongation du squelette glucidique a permis d'atteindre des produits d'intérêt biologique comme l'acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique (29) ou l'acide shikimique (30).

Nous proposons donc d'introduire le motif acide α, β -éthylénique substitué par différents groupements en α de la double liaison. Nous envisageons d'utiliser des acides phosphonoalcanoïques ramifiés en α comme agents d'oléfination sur différents dialdoses. Nous avons étudié l'influence de la nature des substituants du réactif phosphoré sur la stéréosélectivité de la réaction de Wittig-Horner.

La méthode que nous envisageons s'inspire de différentes études réalisées au laboratoire en séries aliphatique et aromatique.

En effet, Coutrot et Grihbi ont proposé une méthode efficace de synthèse d'acides α , β -éthyléniques substitués ou non en α par un groupement alkyle à partir d'un dérivé carbonyle (13) (schéma 26).

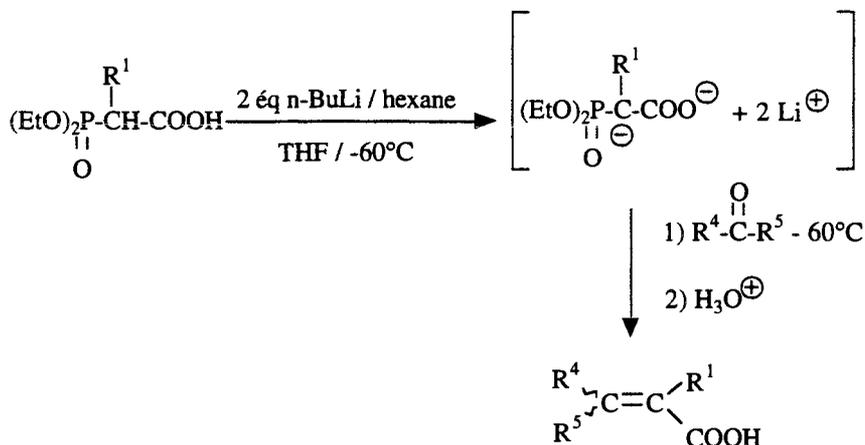


Schéma 26

L'acide 2-phosphonoalcanoïque (31) est métallé par deux équivalents de *n*-butyllithium dans l'hexane à -60°C . L'acide α , β -éthylénique ($\text{R}^1 = \text{alkyle}$) est ensuite obtenu après ajout du dérivé carbonyle à cette température suivie d'une hydrolyse.

Les rendements obtenus en série aliphatique ou en série aromatique sont tout à fait satisfaisants. La réaction est hautement stéréosélective en faveur de l'oléfine *E* dans le cas d'aldéhydes aromatiques ou α , β -éthyléniques. En série aliphatique, un mélange d'oléfines *Z* et *E* est observé.

Une stratégie similaire a été employée pour atteindre les acides α , β -éthyléniques α -chlorés ($\text{R}^1 = \text{Cl}$) (14). En série aromatique, la réaction de Wittig-Horner est très efficace et hautement stéréosélective en faveur de l'oléfine *Z*. En série aliphatique, les résultats restent satisfaisants. Toutefois, on observe en mélange, la formation d'oléfines *Z* et *E*. Le dérivé phosphoré précurseur est très facilement obtenu par carbonatation du chlorométhylphosphonate de diéthyle (schéma 27).

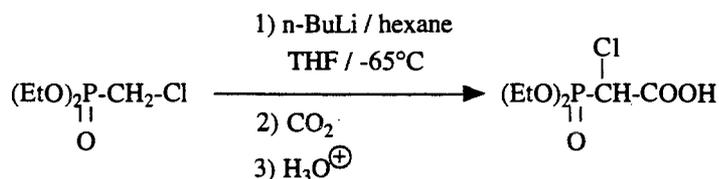


Schéma 27

La réaction de Wittig-Horner permet également d'obtenir des acides α , β -éthyléniques α -fluorés ($\text{R}^1 = \text{F}$), composés particulièrement intéressants pour la préparation de nouveaux

insecticides dans la série des pyréthrénoïdes (15). Cependant, la préparation du phosphonate précurseur est plus difficile à mettre en oeuvre. En effet, la méthode par carbonatation du phosphonate α -fluoré décrite pour la série chlorée est limitée car le phosphonate fluoré n'est pas commercial et difficilement synthétisable.

Coutrot et Grison ont préparé cet acide α -fluoré par saponification de l'ester correspondant en présence de carbonate de potassium (schéma 28) (15).

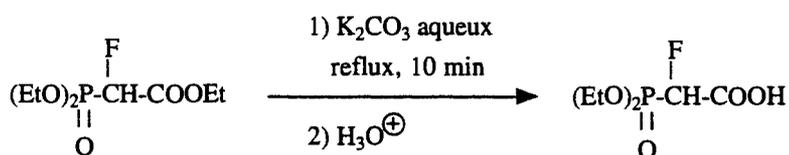
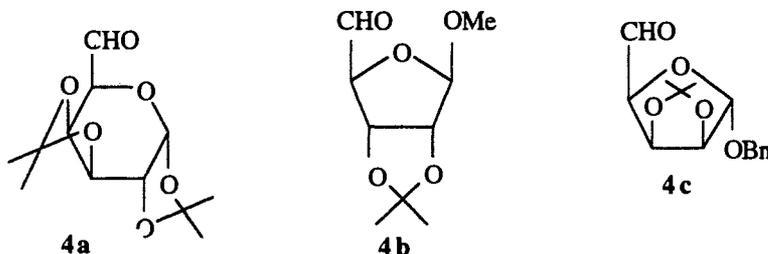


Schéma 28

II.2.1.2 Choix des substrats glucidiques 4

Pour étudier la réaction des dianions lithiens des acides phosphonoalcanoïques 2 en série glucidique, nous avons utilisé trois des dialdoses préparés précédemment.

- le 1,5-dialdo-1,2;3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyrannose **4a**
- le 1,4-dialdo-2,3-O-isopropylidène-1-O-méthyl- β -D-ribofurannose **4b**
- le 1,4-dialdo-2,3-O-isopropylidène-1-O-benzyl- α -D-lyxofurannose **4c**



II.2.1.3 - Choix et préparation des acides phosphonoalcanoïques 2

Afin d'étudier l'influence du dérivé phosphoré sur le cours de la réaction de Wittig-Horner en série glucidique, nous avons synthétisé divers acides phosphonoalcanoïques 2 qui diffèrent par la nature de R¹.

L'acide 2-éthoxy-2-diéthylphosphonoacétique a été également préparé dans le but de synthétiser des acides α,β -éthyléniques α -éthoxylés, précurseurs d' α -cétoacides.

Ce dernier est obtenu par saponification de l'ester correspondant (32) (schéma 29).

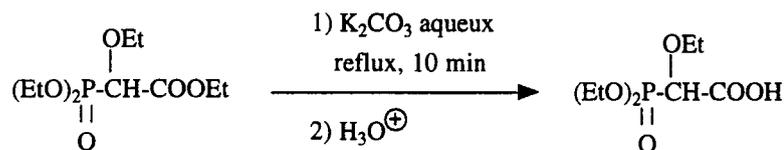
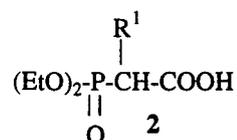


Schéma 29

Le tableau 3 résume l'ensemble des structures préparées.

Tableau 3



Essai n°	R ¹	2	Rdt %
30	H	2e	82
31	CH ₃	2f	80
32	C ₅ H ₁₁	2g	83
33	F	2h	78
34	Cl	2i	80
35	OEt	2j	98

II.2.1.4 - Etude de la réaction de Wittig-Horner sur des substrats glucidiques **4**

Lors de cette étude, en série glucidique, nous avons appliqué les conditions mises au point par notre équipe sur des aldéhydes simples. La métallation des acides phosphonoalcanoïques est assurée par deux équivalents de n-butyllithium à basse température dans le THF (schéma 30).

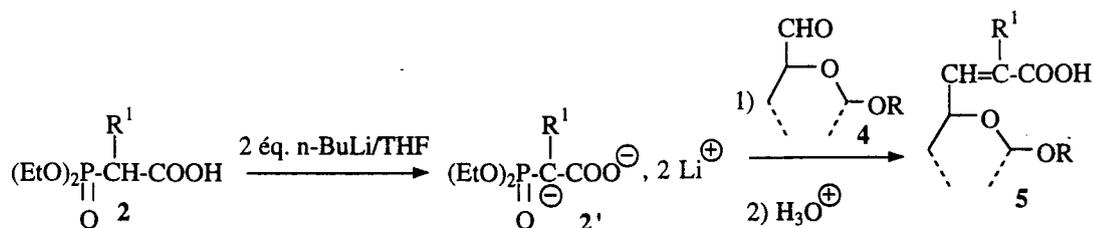
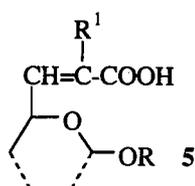
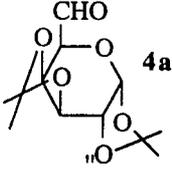
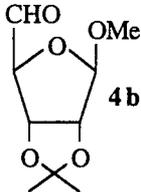
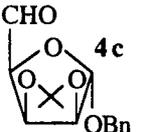


Schéma 30

Tableau 4



Essai n°	Dialdose 4	R ¹	T°C de réaction	Durée de réaction (h)	5	Rdt %	Rapport E/Z % a)
36	 4a	H	- 65 puis 20	1 3	5ae	90	>98/2
37	"	Me	- 65 puis 20	1 3	5af	80	64/36
38	"	Me	- 65	1	5af	25	71/29
39	"	n-C ₅ H ₁₁	- 65 puis 20	1 3	5ag	35	51/49
40	"	F	- 65 puis 20	1 3	5ah	51	52/48
41	"	Cl	- 65 puis 20	1 3	5ai	70	38/62
42	"	OEt	- 65 puis 20	1 3	5aj	62	68/32
43	 4b	H	- 65 puis 20	1 3	5be	62	68/32
44	"	Me	- 65 puis 20	1 3	5bf	65	50/50
45	"	n-C ₅ H ₁₁	- 65 puis 20	1 3	5bg	26	58/42
46	 4c	H	- 65 puis 20	1 3	5ce	66	87/13
47	"	Me	-65 puis 20	1 3	5cf	67	68/32
48	"	n-C ₅ H ₁₁	-65 puis 20	1 3	5cg	52	57/43

a) Les rapports E/Z sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ¹H

Toutefois, lorsque $R^1 = \text{OEt}$, l'utilisation du diisopropylamidure de lithium est nécessaire (schéma 31).

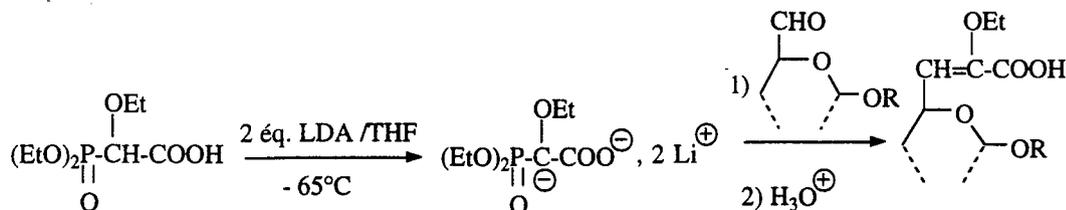


Schéma 31

a) Résultats

Le tableau 4 regroupe l'ensemble des résultats.

b) Réactivité des acides phosphonoalcanoïques et influence des substrats glucidiques

Quelle que soit la nature du substrat glucidique, les acides α,β -éthyléniques sont obtenus avec de bons rendements à l'exception du cas où $R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (essais 39, 45 et 48).

L'encombrement provoqué par un groupement volumineux comme un groupe pentyle entraîne une diminution de la réactivité du dianion lithien phosphoré. De plus, comme le groupement aldéhyde des différents dialdoses est également encombré par les groupements protecteurs, l'attaque nucléophile du dianion se fait encore plus difficilement. On observe donc une chute considérable du rendement.

Le dialdogalactose, représentant de la série pyrannique, donne de meilleurs résultats que les représentants de la série furannique, le dialdolyxose et le dialdoribose. Cette différence de réactivité peut être expliquée par la plus grande fragilité des dialdofurannoses. La présence de produits de dégradation est en effet observée avec ces derniers.

Les rendements des acides α,β -éthyléniques- α -halogénés (essais 40 et 41) sont satisfaisants. Le dérivé fluoré a été plus difficile à obtenir car des problèmes de solubilité sont intervenus lors de l'extraction. En effet, l'acide éthylénique formé est très soluble dans l'eau, et par conséquent, très difficile à extraire par les solvants organiques usuels.

Nous avons préparé l'acide α,β -éthylénique α -éthoxylé, dérivé du galactose avec un rendement satisfaisant. Nous avons ainsi, préparé pour la première fois le dianion de l'acide 2-éthoxy-2-diéthylphosphonoacétique et montré que c'est un bon réactif de Wittig-Horner.

La métallation par le diisopropylamidure de lithium a permis d'engendrer le dianion lithien

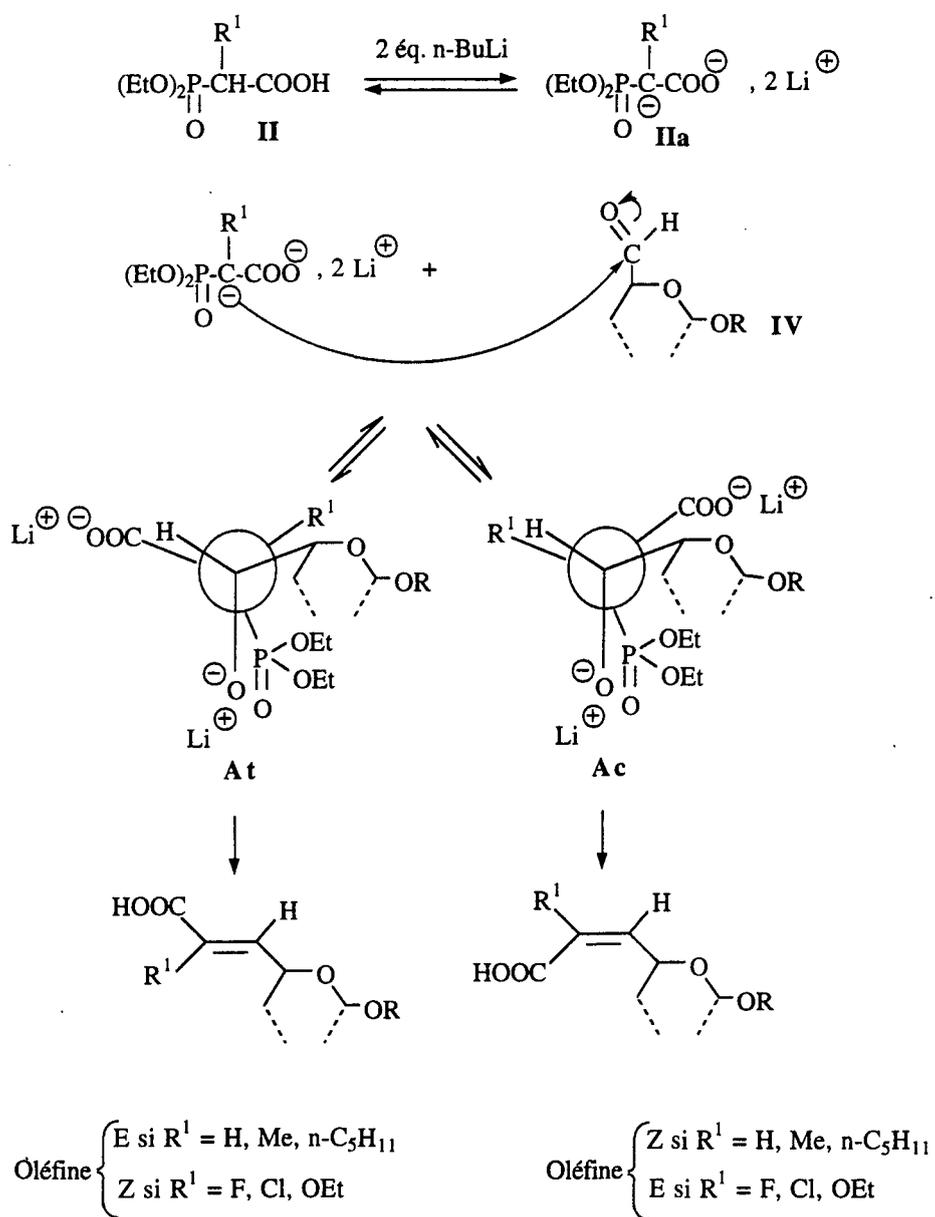


Schéma 32

dans de bonnes conditions et son utilisation comme agent d'oléfination est envisageable sur des aldéhydes simples mais aussi sur des aminoaldéhydes dérivés d'acides aminés (33).

c) Stéréosélectivité

Afin de discuter de la stéréosélectivité de la réaction de Wittig-Horner, nous avons déterminé les proportions d'oléfines Z et E à partir des produits bruts grâce à la mesure des intensités relatives des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ^1H (250 MHz).

En effet, le signal de l'hydrogène vinylique porté par le carbone provenant de l'aldéhyde du glucide est le plus déblindé lorsqu'il est en position cis de la fonction acide et se situe entre 5,82 et 6,99 ppm selon les structures.

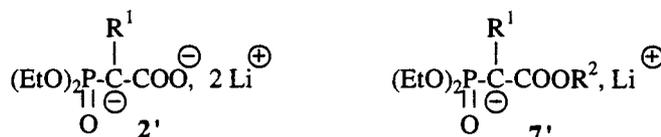
Lorsque $R^1 = \text{H}$, la réaction est hautement stéréosélective en faveur de l'oléfine E. La représentation en projection de Newman des deux alcoolates intermédiaires **At** et **Ac** permet de visualiser les interactions stériques entre le groupe R^1 et le motif glucidique d'une part, et entre les motifs carboxylate et glucidique d'autre part (schéma 32).

Lorsque $R^1 = \text{H}$, la formation de l'alcoolate **At**, plus stable que **Ac**, est favorisée et conduit majoritairement à l'oléfine E. Dans le cas du motif galactosidique, la formation de cet isomère E est même exclusive (essai 36).

Lorsque R^1 est différent de H, les interactions stériques ou électroniques créées entre le motif alkyle ($R^1 = \text{Me}$, $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$) ou un hétéroatome riche en électrons (F, Cl, OEt) et le motif glucidique, rendent plus difficile la formation de l'alcoolate intermédiaire **At**, qui devient beaucoup plus proche en énergie que le diastéréomère **Ac**. C'est pourquoi la réaction perd en stéréosélectivité.

II.2.2 - Préparation des esters α , β -éthyléniques **8** en série glucidique

En série aliphatique ou aromatique, l'utilisation des dianions lithiens **2'** dans la réaction de Wittig-Horner conduit souvent à une stéréosélectivité différente de celle observée lors de la réaction des anions esters **7'**.



Afin de mieux comprendre l'intérêt de cette étude, rappelons brièvement les principaux résultats stéréochimiques obtenus en séries aliphatique et aromatique.

Le tableau 5 rappelle les principaux résultats.

Tableau 5

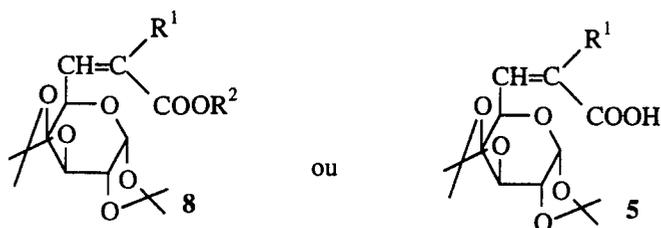
Espèces anioniques	Aldéhyde	R ¹	R ²	T (°C) de réaction	Rapport E/Z %
2'h (15)	PhCHO	F		+ 20	<1/99
7'h (34)	PhCHO	F	Me	+ 20 - 78	75/25 98/2
2'h (15)	iPrCHO	F		+ 20	60/40
7'h (34)	iPrCHO	F	Me	- 78	98/2
2'f (13)	iPrCHO	Me		+ 20	87/13
7'f (35)	iPrCHO	Me	Me	+ 20 - 78	50/50 10/90

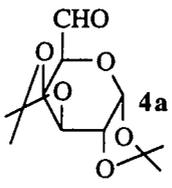
Ces résultats montrent de façon tout à fait nette, dans le cas des aldéhydes aromatiques, plus nuancée dans le cas des aldéhydes aliphatiques une tendance générale des dianions **2'** à donner toujours en plus forte proportion que l'anion ester **7'** le composé possédant la fonction acide en trans du motif phényle ou alkyle, E (R¹ = Me) ou Z (R¹ = F). C'est la tendance inverse qui est obtenue avec l'anion phosphonate **7'** qui donne majoritairement le produit pour lequel la double liaison présente la fonction ester en position cis du motif phényle ou alkyle, Z (R¹ = Me) ou E (R¹ = F).

La stéréosélectivité de ces réactions étant étroitement liée à la nature du réactif anionique, il nous a semblé intéressant d'étudier, à titre de comparaison avec les dianions **2'**, le comportement des anions esters **7'** (R² = Et) sur un dialdose modèle pour voir si les observations se généralisaient à la série glucidique.

Cette étude a été faite avec le 1,5-dialdo-1,2;3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyrannose **4a** (schéma 33).

Tableau 6



Essai n°	dialdose	R ¹	R ²	T (°C) de réaction	Durée de réaction (h)	8 ou 5	Rdt %	Rapport E/Z a)
49		H	Et	- 65 puis 20	1 3	8e	79	64/36
36	"	H	H	- 65 puis 20	1 3	5e	90	>98/2
50	"	Me	Et	- 65 puis 20	1 3	8f	80	10/90
37	"	Me	H	- 65 puis 20	1 3	5f	80	64/36
51	"	Me	Et	- 65	1	8f	68	11/89
38	"	Me	H	- 65	1	5f	25	71/29
52	"	F	Et	- 65 puis 20	1 3	8h	79	>98/2
39	"	F	H	- 65 puis 20	1 3	5h	51	52/48

a) Les rapports E/Z sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ¹H

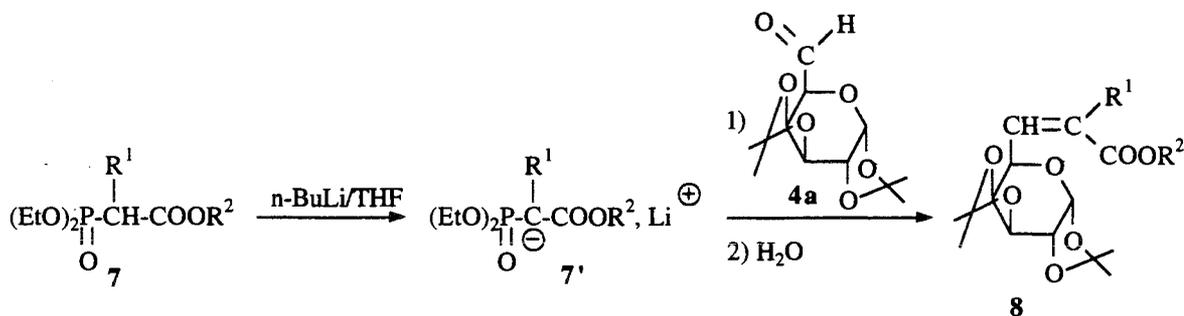


Schéma 33

Le tableau 6 regroupe l'ensemble des esters α,β -éthyléniques **8** préparés. Il indique aussi les résultats obtenus avec le dianion de l'acide phosphonoalcanoïque.

Le carbanion ester **7'** ($R^1 = \text{Me}$) est beaucoup plus réactif que le dianion analogue **2'** ($R^1 = \text{Me}$) ; en effet, la réaction peut être effectuée avec **7'** à basse température sans trop affecter le rendement de la réaction (essais 50 et 51). Les étapes d'"aldolisation" et d'oléfination sont donc rapides avec **7'** et sont considérés comme irréversibles (34, 35). L'étape d'"aldolisation" doit conduire rapidement à l'alcoolate cinétique **Ac** qui dans les cas où $R^1 = \text{Me}$ ou F , conduit à l'obtention très majoritaire des esters éthyléniques **Z** ($R^1 = \text{Me}$) ou **E** ($R^1 = \text{F}$) présentant le motif ester carboxylique en position *cis* du squelette glucidique.

Curieusement, il est à remarquer que dans le cas où $R^1 = \text{H}$, la stéréosélectivité est plus faible et est inversée en faveur du stéréoisomère **E**. Ce comportement particulier avait déjà été observé en série aliphatique où la stéréosélectivité s'inverse brutalement quand on passe d'un phosphonate **7** non ramifié en α à un phosphonate substitué en α et ce fait a été attribué à la réversibilité de l'étape d'aldolisation dans le cas où $R^1 = \text{H}$ (35).

Dans des conditions identiques, les dianions **2'** conduisent majoritairement au stéréoisomère où la fonction acide est en *trans* du motif glucidique, au moins pour ce qui concerne les cas où $R^1 = \text{H}$ ou Me (essais 36 et 38). Ici dans le cas où $R^1 = \text{F}$, il est à remarquer que la réaction est non stéréosélective mais permet cependant d'accéder à 48 % de stéréoisomère **Z** qui peut être séparé. Cette tendance à la formation générale du stéréoisomère "trans" pourrait être due à la moins grande réactivité des dianions **2'** qui favoriseraient la réversibilité de l'étape d'aldolisation et, par conséquent, le diastéréomère **At** thermodynamiquement plus stable que **Ac**.

II.2.3 - Conclusion

Dans les conditions opératoires de cette étude, on peut donc dire que les réactions de Wittig-Horner réalisées avec les dianions des acides phosphonoalcanoïques **2** sur des substrats

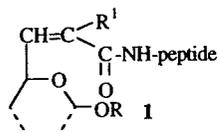
formation de l'oléfine, où la fonction acide et le squelette glucidique sont en position "trans", est presque toujours majoritaire.

En revanche, pour certaines structures **7**, il est possible de réaliser la réaction sous contrôle cinétique et favoriser ainsi la formation de la double liaison "cis".

Les dianions **2'** ou les anions **7'** donnent donc en série glucidique des résultats comparables du point de vue stéréochimique à ceux obtenus en série aliphatique. Un dialdose se comporte comme un aldéhyde aliphatique.

On dispose ainsi, en série glucidique, de deux types de réactifs de Wittig-Horner, **2** et **6**, qui se complètent et permettent selon les besoins, l'obtention majoritaire de l'un ou l'autre des stéréoisomères.

Tableau 7



Essai n°	5	H ₂ N-peptide 6	1	Rdt a) (%)	Rapport b) E/Z
53		NH ₂ -Val-OMe (L)	1ae	90	> 98/2
54	"	NH ₂ -Leu-OMe (L)	1af (L)	97	> 98/2
55	"	NH ₂ -Leu-OMe (L+D)	1af (L+D)	93	> 98/2
56	"	NH ₂ -Asp(OtBu)-OMe (L)	1ag	86	> 98/2
57	"	NH ₂ -Lys(BOC)-OMe (L)	1ao	93	> 98/2
58	"	NH ₂ -Ala-Gly-OMe (L)	1ap	91	> 98/2
59	"	NH ₂ -Asp(OMe)-Phe-OMe (L,L)	1aq	61	> 98/2
61	"	NH ₂ -Lys(BOC)-Leu-OMe (L,L)	1ar	93	> 98/2
62	"	NH ₂ -Phe-Leu-OMe (L,L)	1as	93	> 98/2
63	"	NH ₂ -Pro-Leu-Gly-OEt (L,L)	1at	93	> 98/2
64	"	NH ₂ -Tyr-Gly-Gly-OMe (L)	1au	91	> 98/2
65	"	NH ₂ -Ala-Gly-Gly-Gly-OMe (L)	1av	17	> 98/2
66		NH ₂ -Val-OMe (L)	1ah	75	64/36
67		NH ₂ -Val-OMe (L)	1aw	82	52/48

Essai n°	5	H ₂ N-peptide 6	1	Rdt a) (%)	Rapport b) E/Z
68		NH ₂ -Val-OMe (L)	1ax	90	38/62
69		NH ₂ -Val-OMe (L)	1ay	80	68/32
70		NH ₂ -Val-OMe (L)	1be	84	78/22
71	"	NH ₂ -Ala-Gly-OMe (L)	1bp	91	78/22
72	"	NH ₂ -Asp(OMe)-Phe-OMe (L,L)	1bq	61	78/22
73		NH ₂ -Val-OMe (L)	1ce	77	87/13
74		NH ₂ -Val-OMe (L)	1ci	77	62/38

a) Tous les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

b) Les rapports E/Z sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ¹H.

II.2.4 - Etude du couplage entre les acides α,β -éthyléniques glucidiques 5 et différentes structures peptidiques 6

L'introduction d'un acide éthylénique en position 5 ou 6 d'un dialdose étant parfaitement maîtrisée, nous avons entrepris l'étude du couplage de ces acides éthyléniques avec des résidus aminés dans l'optique cette fois, d'aboutir à la construction d'une chaîne peptidique (schéma 34).

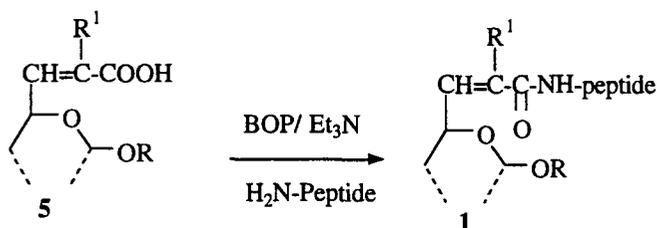


Schéma 34

Nous avons utilisé comme agent de couplage le réactif mis au point par Castro, Dormoy, Selve et Evin (36) : l'hexafluorophosphate de benzotriazoloxyltris-(diméthylamino)phosphonium ou BOP. Sa facilité d'utilisation et les conditions non racémisantes qu'il entraîne sont ses principaux atouts.

Celui-ci permet l'obtention d'un ester actif de la fonction carboxylique.

Nous avons choisi comme partenaire aminé, des acides aminés, des di, des tri et tétrapeptides. La plupart des peptides utilisés sont protégés du côté C-terminal sous forme d'esters de méthyle et sont commerciaux.

Nous avons utilisé les différents acides α,β -éthyléniques glucidiques 5 préparés précédemment comme partenaires carboxylique.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 7.

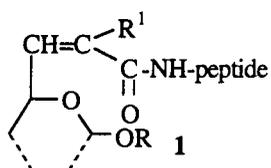
La méthode que nous avons mise au point permet d'atteindre des glycopeptides éthyléniques très variés tant dans leur partie osidique tant que dans leur partie peptidique.

Quelle que soit la taille du peptide utilisé, la conversion de l'acide α,β -éthylénique glycoconjugué en glycopeptide insaturé est très satisfaisante. Il semble donc que la réactivité de l'acide carboxylique ne soit pas affectée par la présence de la double liaison conjuguée.

Les temps de couplage sont relativement brefs et sont fonction de la nature du partenaire aminé. Si celui-ci est un acide aminé, le temps de couplage est de 45 minutes. Pour des structures di ou tripeptidiques, la réaction est plus lente et nécessite des temps variant de 2 à 4 heures.

Avec ces différentes conditions, les rendements sont voisins avec un acide aminé ou un di ou tripeptide à l'exception du dipeptide Asp-Phe (essai 59). Dans ce cas, il semble que l'encombrement inhérent à la structure aspartique, conjugué à celui de la phénylalanine soit responsable de cette baisse de rendement.

Tableau 8



Dialdose 4	Glycopeptide 1	Rdt %	
		Voie A	Voie B
<p>4a</p>	<p>1ae</p>	80	81
"	<p>1af</p>	76	87
"	<p>1ag</p>	49	77
"	<p>1ah</p>	76	68
<p>4b</p>	<p>1be</p>	61	55
<p>4c</p>	<p>1ce</p>	61	51
"	<p>1ci</p>	56	52

L'introduction d'un tétrapeptide est plus délicate (essai 65). Le faible rendement obtenu est probablement lié à la difficulté de solubilité du tétrapeptide. Ce dernier n'étant pas soluble dans les solvants du type dichlorométhane ou acétonitrile, nous avons dû employer le DMF pour dissoudre les réactifs. Cependant, l'extraction en milieu acide pour éliminer le solvant et les sous-produits de la réaction a entraîné une grande partie du glycopeptide très hydrophile. De plus, l'étape de purification sur colonne de silice n'a pas permis d'éliminer le DMF résiduel. Pour des enchaînements supérieurs à trois acides aminés, il est donc préférable de préparer de tels glycopeptides par une méthode associant des fragments.

On constate également qu'il est possible d'introduire des substituants très divers sur la double liaison comme des halogènes y compris le fluor, des groupements alkyles ou un groupement éthoxy (essais 67, 68, 69) sans que le couplage avec le résidu aminé ne soit affecté.

Par ailleurs, l'examen des spectres RMN ^1H a montré que la méthode de couplage utilisée n'est pas racémisante car aucun dédoublement des signaux n'a été observé.

Aucune variation des pourcentages en oléfines Z et E lors de la réaction de couplage n'a non plus été constatée: les rapports E/Z obtenus sont le strict reflet des valeurs obtenues lors de la préparation des acides α,β -éthyléniques.

II.2.5 - Comparaison des deux voies de synthèse des glycopeptides 1

La conversion de l'acide α,β -éthylénique glycoconjugué en glycopeptide insaturé est très efficace, qu'il s'agisse du couplage avec un résidu simple ou avec un di- ou tripeptide.

Dans le but de comparer strictement l'efficacité des deux stratégies A et B, des rendements globaux comparatifs évalués à partir des mêmes précurseurs phosphonylés **2** sont donnés dans le tableau 8.

Les résultats exposés dans le tableau 8 montrent que la stratégie A est sensiblement meilleure dans la plupart des cas quand il s'agit de ne greffer qu'un seul résidu aminé sur le motif glucidique. Seuls les exemples particuliers de l'ester aspartique et l'ester de méthyle de la leucine font exception à cette tendance. La différence observée s'explique essentiellement par une différence de l'efficacité des réactions de couplage de la partie acide aminé dans les deux stratégies. En effet, les réactions de Wittig-Horner effectuées à partir des phosphonopeptides **3** ou des acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques **2** conduisent à des rendements équivalents. Seule la réaction de Wittig-Horner entre l'acide 2-diéthylphosphonoacétique **2e** et le dialdogalactopyrannose **4a** conduit à un meilleur rendement.

En revanche, les couplages peptidiques sont plus efficaces s'ils sont réalisés sur les acides 2-dialkylphosphonoalcanoïques **2** (ils sont pratiquement quantitatifs dans la plupart des cas) que sur les acides α,β -éthyléniques **5**. La légère désactivation de la fonction acide

carboxylique conjuguée au motif éthylénique dans les acides **5** est donc suffisante pour préférer la stratégie A lorsque l'acide aminé n'est pas trop encombré. Dans le cas opposé (cas de l'ester aspartique), il est préférable d'introduire l'acide aminé sur l'acide α,β -éthylénique glucidique **5**, cette réaction paraissant moins sensible à l'encombrement que celle de la première méthode dans ce cas.

Les deux stratégies sont donc complémentaires quand il ne s'agit que d'introduire un seul résidu aminé.

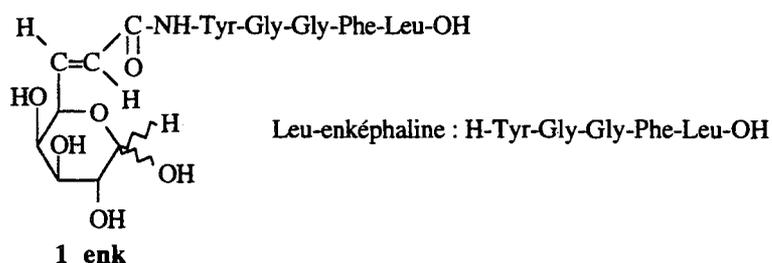
L'introduction d'un motif peptidique par réaction de Wittig-Horner n'est pas satisfaisante. L'accès à ces glycopeptides renfermant deux ou trois acides aminés est cependant possible en couplant le di ou tripeptide avec un acide α,β -éthylénique glucidique.

Le cas des enchaînements supérieurs à trois acides aminés est plus délicat à mettre en oeuvre. Il est alors préférable de préparer les glycopeptides en utilisant une méthode par fragment. Nous allons illustrer ce cas de figure par la synthèse de la galactoenképhaline.

III - APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'UNE GALACTOENKÉPHALINE ÉTHYLENIQUE

III.1 - Introduction

Nous avons choisi d'illustrer la méthode de greffage que nous proposons d'un peptide en position 6 d'un dialdose via un pont énone par la synthèse d'une galactoenképhaline éthylénique à motif Leu-enképhaline.



Précisons tout de suite très clairement qu'il s'agit seulement d'un exemple destiné à vérifier la validité de la stratégie proposée d'un seul point de vue synthétique. Nous avons conscience en effet, que la substitution de l'azote N-terminal de la Leu-enképhaline, que notre voie d'accès implique, ne peut pas conduire en principe à un produit biologiquement actif, puisqu'il est établi qu'une fonction NH_2 terminale est nécessaire à l'activité biologique (37).

Si cet exemple a été choisi, c'est parce qu'il représente une structure relativement accessible à l'organicien de synthèse, où la synthèse de la partie peptidique a déjà été réalisée avec des méthodes de couplage et des protections variées et que cette connaissance permet des solutions possibles au cas où il y aurait des difficultés de protection-déprotection que nécessite la synthèse du peptide et qui doit être compatibles avec les protections du glucide.

Par ailleurs, nous nous sommes également proposé de nous servir de cette structure pour tester les possibilités de déprotection finale d'un glycopeptide, ces étapes de déprotection étant souvent difficiles (dans ce type de cas, il est en effet, à prévoir que le produit final totalement déprotégé doit être soluble dans l'eau ce qui pose le problème de la nature des méthodes de déblocage à utiliser pour pouvoir caractériser le produit final avec les méthodes de l'organicien).

Au delà d'un simple motif d'exercice, il est certain que la démarche consistant à greffer un sucre sur une enképhaline dans l'espoir de lui conférer des propriétés spécifiques commence à être très recherchée depuis une quinzaine d'années, notamment par les équipes de Horvat et Torres (cf.III.2).

Notre démarche s'inscrit donc dans ce thème mais en essayant de greffer le peptide en position 6 d'un dialdose.

III.2 - Rappels bibliographiques

Les enképhalines sont des peptides endogènes ayant une activité morphinomimétique. Elles constituent, comme la morphine, de puissants analgésiques. Leur utilisation se heurte cependant, à deux problèmes importants :

- leur durée de vie, in vivo, est très fugace car elles sont rapidement hydrolysées par diverses enzymes protéolytiques ;

- le manque de sélectivité vis à vis du récepteur μ responsable de la réponse analgésique, entraîne des effets indésirables importants. Ce problème est dû probablement à la flexibilité du squelette peptidique qui peut adopter soit la conformation nécessaire à la reconnaissance du récepteur μ , soit celle nécessaire à la reconnaissance du récepteur δ .

Nous savons également que les résidus glycaniques jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance cellulaire et dans la sélectivité vis à vis de récepteurs membranaires dans les glycoprotéines et les hormones glycopeptidiques. De plus, le sucre devrait induire des restrictions conformationnelles et rigidifier le squelette peptidique.

Cette modification structurale semble d'autant plus intéressante que l'introduction d'un glucide sur des peptides permet également d'augmenter leur durée de vie in vivo car le sucre joue le rôle de groupement protecteur vis à vis des enzymes protéolytiques.

Quelques essais encourageants ont été décrits dans la littérature.

En effet, depuis une dizaine d'année, Horvat et ses collaborateurs se sont intéressés à la vectorisation des enképhalines par les sucres. Cette équipe a proposé la première synthèse d'enképhaline glucoconjuguée (38). Ce glycopeptide présente un pont porteur de type éther entre le groupe hydroxyle de la tyrosine et l'hydroxyle anomérique du D-glucopyrannose. Après avoir examiné différentes stratégies, les auteurs ont montré que la plus efficace consiste à coupler le 2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-glucopyrannose avec le dipeptide protégé Z-Tyr(OH)-Gly-OtBu en présence de DCCI et de chlorure cuivreux. La réaction conduit à un mélange des deux formes anomères dans un rapport 4/1 en faveur de la forme β . Après hydrolyse de l'ester de tertbutyle, la glucoenképhaline protégée est préparée en une étape par la méthode aux esters actifs. Les groupements protecteurs sont ensuite éliminés par hydrogénation catalytique (schéma 35).

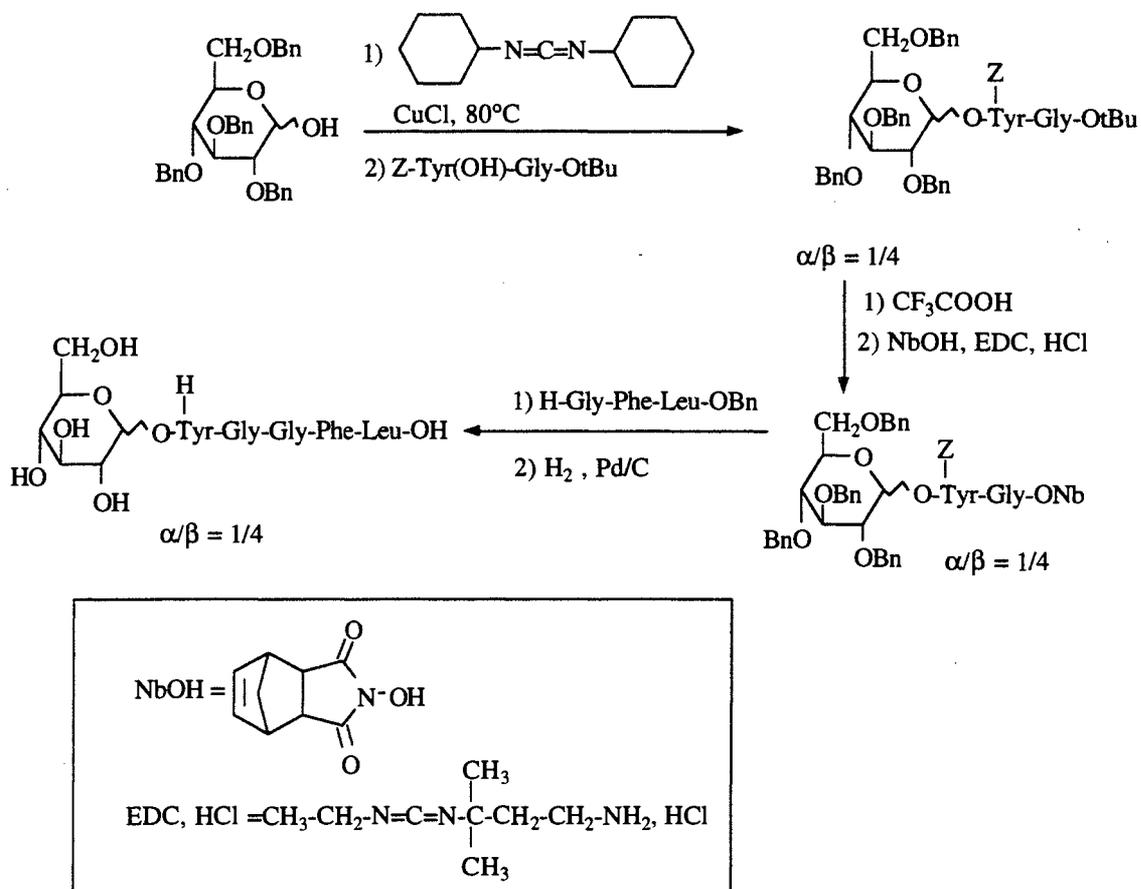


Schéma 35

L'activité opioïde de cette glucoenképhaline a été déterminée *in vitro*. Les résultats ont montré une activité 1000 fois moins importante que celle de la Leu-enképhaline. Ils confirment donc l'importance du groupement hydroxyle de la tyrosine dans la reconnaissance du récepteur.

Afin de laisser le groupement hydroxyle de la tyrosine libre, l'introduction du motif peptidique a été réalisée par l'intermédiaire d'une liaison amide sur le glucose soit en position anomérique, soit en position 6 (39) : deux stratégies ont été étudiées pour synthétiser la 1-O-[(Leu⁵]enképhalyl)-β-D-glucopyranose.

La première consiste à coupler le 2,3,4,6-tétra-O-benzylglucopyranose activé avec la Leu-enképhaline protégée par le groupement Z du côté N-terminal et sur la fonction alcool de la tyrosine. L'agent d'activation est le N,N'-ditolylcarbodiimide en présence de chlorure cuivreux (schéma 36).

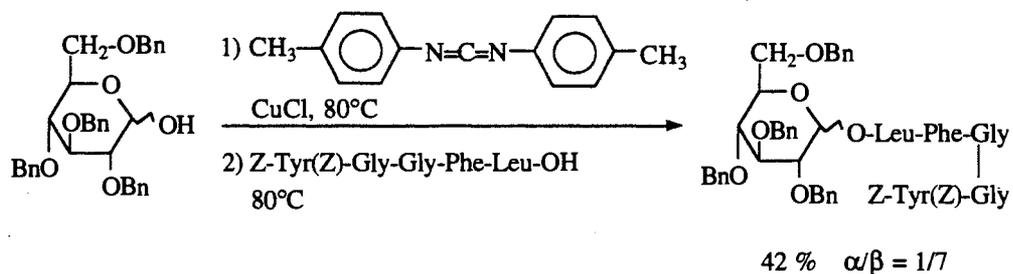


Schéma 36

La deuxième méthode est une synthèse par fragment. Elle a été utilisée pour obtenir seulement la forme β .

Le dipeptide BOC-Phe-Leu-OH est couplé au glucopyranose protégé de la même manière que précédemment en présence de N,N' -ditolylcarbodiimide et de chlorure cuivreux. Une déprotection sélective du groupement BOC par l'acide trifluoroacétique suivie d'un couplage avec le tripeptide protégé et activé $\text{Z-Tyr(Z)-Gly-Gly-ONb}$, conduit au β -D-glucosylpyrannosylester protégé. La déprotection complète se fait par hydrogénation catalytique (schéma 37).

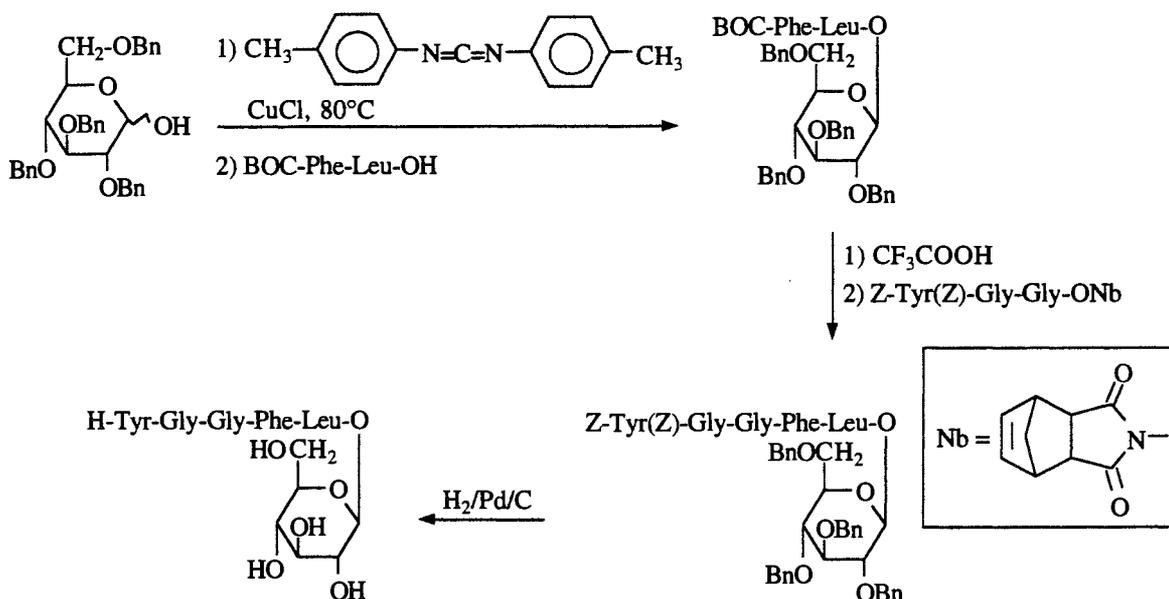


Schéma 37

Pour introduire le fragment peptidique sur le carbone 6, une stratégie similaire a été envisagée à partir du 1,2,3,4-tétra-O-acétyl- α -D-galactopyranose. L'obtention du glycopeptide protégé n'a pas posé de problème particulier mais la déprotection sélective des hydroxyles a échoué. Horvat et ses collaborateurs ont donc mis au point une méthode originale permettant d'obtenir le 6-O-([Leu⁵]enképhalyl)-D-glucopyranose à partir du glucopyranose non protégé

(40).

Dans un premier temps, le dipeptide phénylalanylleucine protégé sous forme de BOC du côté N-terminal et activé sous forme d'ester de pentachlorophényle est couplé au glucose (trois équivalents) en présence de cinq équivalents d'imidazole. Après élimination du motif BOC par de l'acide trifluoroacétique, le glucodipeptide est couplé à l'ester actif du tripeptide protégé par BOC.

L'analogue glycopeptidique est déprotégé par l'acide trifluoroacétique (schéma 38).

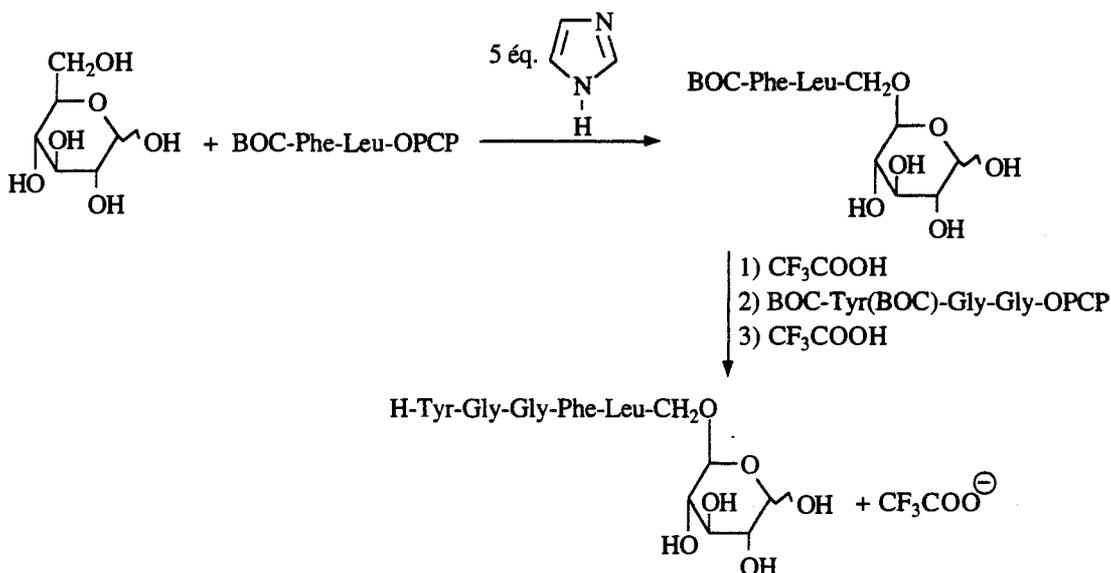
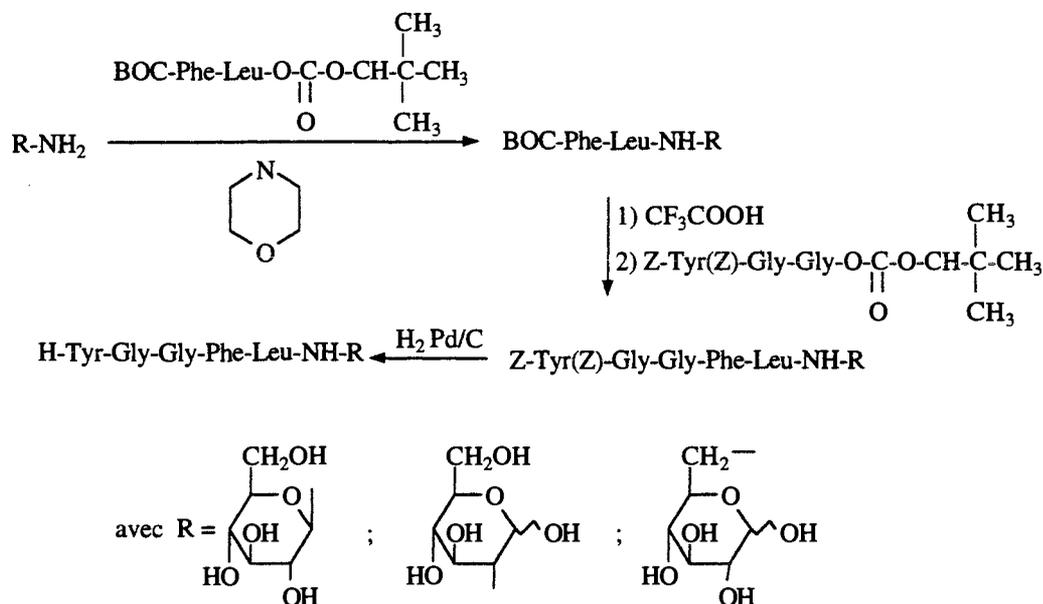


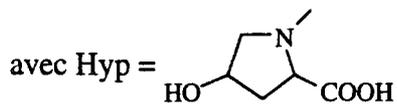
Schéma 38

Horvat s'est également intéressé à la synthèse de N-glycoenképhalines (41, 42). La jonction entre le résidu peptidique et l'aminosucré est constituée d'une liaison amide. La synthèse est conduite par fragment entre un dipeptide bloqué et un aminosucré débloqué, afin d'éviter les étapes de protection et de déprotection. Le couplage est réalisé sur trois positions du sucre : le carbone anomérique, le carbone 2 ou le carbone 6. La même méthode a été utilisée dans les trois cas. La première étape de la synthèse consiste à coupler le dipeptide N-protégé, BOC-Phe-Leu-OH avec la fonction amine libre du sucre correspondant en utilisant la méthode aux anhydrides mixtes. La position N-terminal de la phénylalanine est déprotégée par de l'acide trifluoroacétique. Le tripeptide N-protégé et O-protégé Z-Tyr (Z)-Gly-Gly-OH activé est ensuite couplé au N-glucodipeptide. L'élimination des groupements Z du résidu tyrosine se fait par hydrogénation catalytique (schéma 39).



Très récemment, des stratégies analogues pour synthétiser différentes méthionine-enképhalines glycoconjuguées ont été mises au point par la même équipe (43, 44). Ils introduisent le pentapeptide en position 6 soit sur le glucose soit sur le glucose *N*-acétylé en position 2.

Afin d'augmenter la sélectivité du neuropeptide vis-à-vis du récepteur μ , Torres et ses collaborateurs se sont intéressés à la synthèse de nouveaux analogues d'enképhalines glycoconjuguées. Ils ont greffé des analogues enkephaliniques sur le carbone anomère d'un aminosucre par l'intermédiaire d'une liaison amide et sur le carbone anomère d'un hexose par l'intermédiaire d'une liaison éther. Leur choix s'est porté sur les pentapeptides suivants :



Ces deux structures sont intéressantes car elles ont un caractère agoniste spécifique pour le récepteur μ .

Les résidus glucidiques sont soit dérivés du galactose, soit dérivés du glucose. Ils ont montré grâce au test de l'immersion de la queue, que le Tyr-D-Met-Gly-Phe [*1N*- β -D-glucopyrannose]Pro avait une activité antinociceptive 2000 fois plus importante chez le rat et 200 fois plus importante chez la souris que la morphine. Le glycopeptide a été injecté par voie

intrapéritonéale (45).

Nous décrivons ci dessous la synthèse des dérivés glucosylés (46) sachant que les dérivés galactosylés sont préparés de manière similaire (47, 48).

La synthèse de BOC-Tyr-D-Met-Gly-Phe[1N-2, 3, 4, 6 O-acétyl- β -D-glucopyranosyl] Pro se fait par couplage peptidique entre le 1-amino-2, 3, 5, 6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranose et le pentapeptide dérivé de l'enképhaline en présence du mélange DCCI/Bt-OH. L'obtention du N-glycopeptide totalement déprotégé se fait en deux étapes. La première est la déprotection du groupe BOC par un mélange CH_2Cl_2 / TFA en présence de quelques gouttes de 2-mercaptoéthanol. La deuxième est la saponification des groupements acétates à l'aide d'un mélange NH_3 / CH_3OH (schéma 40).

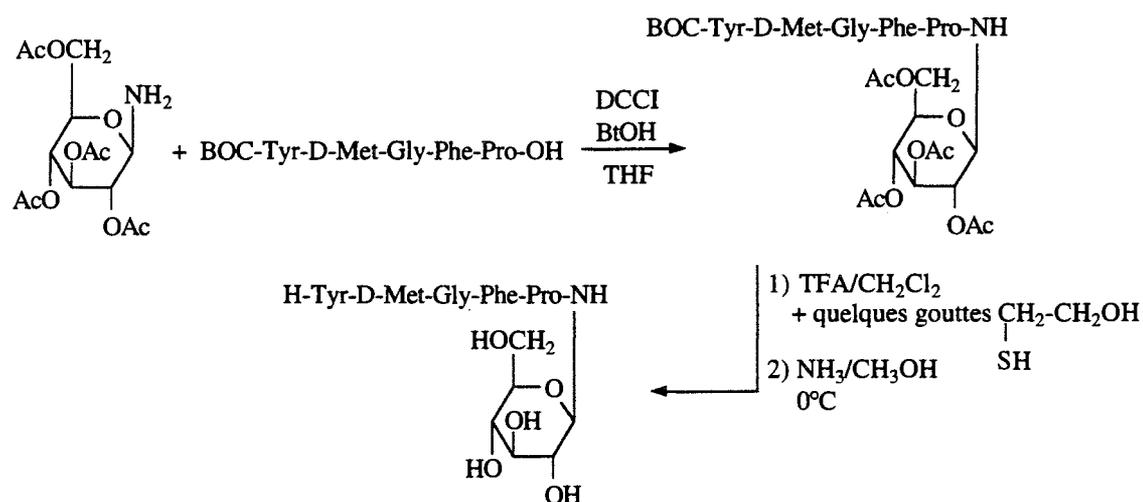


Schéma 40

La synthèse du dérivé O-glycosylé est plus délicate à mettre en oeuvre. Elle nécessite dans un premier temps de réaliser la O-glycosylation entre le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranose et l'hydroxyproline protégée sous forme Z du côté N-terminal et sous forme ester de méthyle du côté C-terminal dans les conditions d'Helperich. Après hydrogénolyse du groupement Z, le térapeptide BOC-Tyr-(D)Met-Gly-Phe-OH est couplé à la β -glucohydroxyproline en présence du mélange DCCI/Bt-OH pour donner BOC-Tyr-(D)Met-Gly-Phe-[1O-2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranose] Hyp (schéma 41).

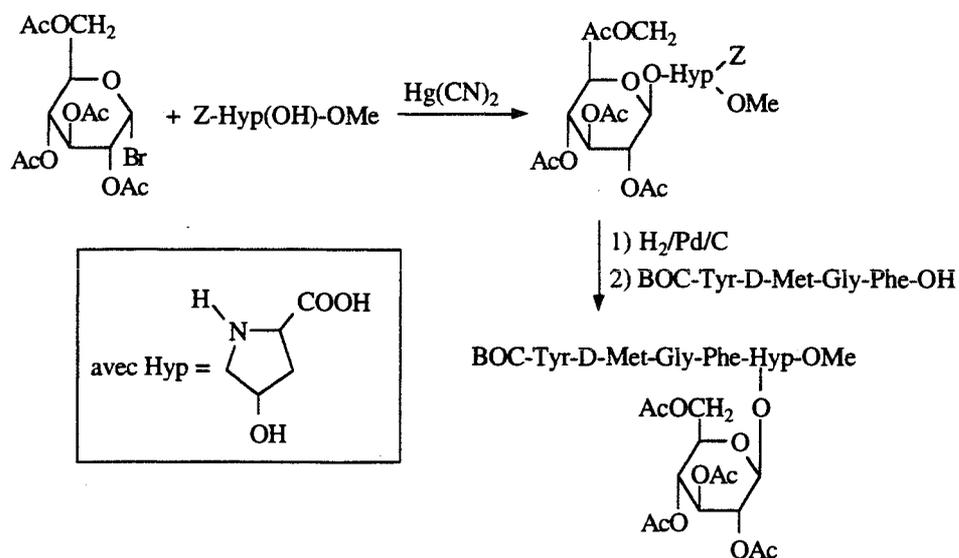
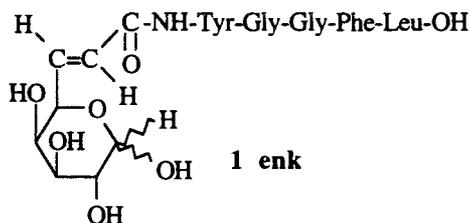


Schéma 41

III.3 - Synthèse de la galactoenkephaline éthylénique 1 enk

La voie B constitue une approche privilégiée du dérivé insaturé enképhalinique **1 enk**.



Compte tenu des résultats obtenus dans le tableau 7, où nous avons greffé le tripeptide Tyr-Gly-Gly-OMe sur un motif dialdogalactose dans des conditions très satisfaisantes, nous envisageons de déprotéger l'ester de méthyle de la glycine terminale et de coupler alors, avec le dipeptide H-Phe-Leu-OMe.

La stratégie choisie pour les fragments à coupler est évidente : le coté C-terminal est porté par une glycine dont l'activation ne peut entraîner la racémisation.

Le schéma 42 montre la stratégie de synthèse ainsi que les rendements obtenus pour chaque étape.

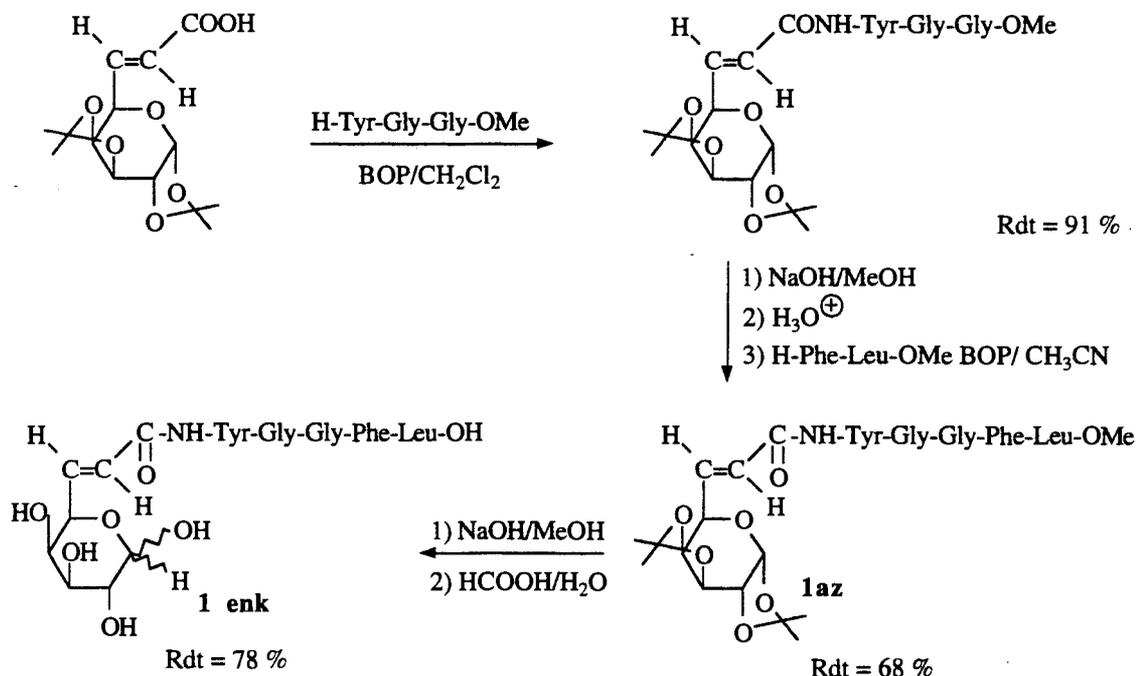


Schéma 42

La galactoenképhaline protégée **1az** est préparée avec un rendement global de 68 % en trois étapes.

La première étape de cette synthèse est un couplage peptidique entre un acide α,β -éthylénique glucidique dérivé du galactose et le tripeptide protégé du côté C-terminal sous forme d'ester de méthyle H-Tyr-Gly-Gly-OMe en présence de BOP. La réaction a été effectuée dans le dichlorométhane pendant 4 heures. Après purification sur colonne de silice, le glycopeptide éthylénique a été saponifié dans des conditions très douces (une nuit à température ambiante).

La saponification chimiosélective de la fonction ester de méthyle de la glycine a été réalisée dans d'excellentes conditions. En effet, nous n'avons jamais observé de réaction de Michaël concurrente, sur le système insaturé.

L'acide carboxylique est obtenu par acidification jusqu'à pH = 4 (contrôle au pHmètre) afin d'éviter l'hydrolyse des groupements isopropylidènes du galactose.

La galactoenképhaline protégée est préparée en couplant l'acide obtenu avec le dipeptide H-Phe-Leu-OMe en présence de BOP dans l'acétonitrile. Le temps de couplage est de 4 heures.

Au cours de cette étape, nous n'avons pas rencontré de difficultés à placer les réactifs et les produits en solution. En effet, le tripeptide déprotégé du côté C-terminal conjugué au galactose protégé sous forme isopropylidène acétal ainsi que le glycopeptide protégé **1az** sont parfaitement solubles dans l'acétonitrile. Les groupements protecteurs du sucre et la double liaison contribuent donc à solubiliser le pentapeptide dans des solvants usuels ce qui permet d'éviter des étapes de purifications longues et fastidieuses comme c'est souvent le cas pour des enchaînements

peptidiques aussi longs. Le produit **1az** a ainsi été facilement purifié sur colonne de silice.

Les étapes de déprotection de **1az** ont fait l'objet d'une étude particulière.

Deux voies ont été envisagées pour atteindre la galactoenképhaline **1 enk** totalement déprotégée.

La première voie consiste dans un premier temps à réaliser l'hydrolyse des groupements isopropylidènes du résidu sucré en milieu acide suivie de la saponification de la fonction ester de méthyle du peptide.

La première étape d'hydrolyse n'a pas présenté de difficultés particulières. En revanche, l'étape de saponification a posé des problèmes délicats de purification. En effet, la protonation du carboxylate de sodium par l'acide chlorhydrique entraîne la formation de NaCl difficilement séparable de l'analogie glycopeptidique, dans la mesure où ce dernier est très soluble dans l'eau.

L'ordre des étapes de déprotection a alors été modifié afin de s'affranchir de ces difficultés.

Nous avons réalisé avec succès la saponification de la fonction ester de méthyle de la leucine par de l'hydroxyde de sodium dans le méthanol. Le glycopeptide peut alors être purifié par un traitement acido-basique conventionnel, la présence de groupements isopropyles lui conférant une faible solubilité dans l'eau. L'hydrolyse des fonctions acétals isopropylidènes par de l'acide formique aqueux conduit à la galactoenképhaline déprotégée avec un rendement global de 78 %. Aucun signe de dégradation et d'épimérisation des centres asymétriques du pentapeptide et du squelette glucidique n'a été observé. Le produit brut est obtenu pratiquement pur après évaporation de l'azéotrope H₂O-HCOOH.

Une purification a été cependant entreprise en phase inverse (silice greffée octadécyle) par chromatographie liquide haute performance afin d'obtenir un glycopeptide parfaitement pur et plus facilement cristallisable. L'éluant utilisé est un mélange acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique. Après collecte des fractions, le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit **1 enk** se présente sous forme d'une poudre blanche.

Il est donc possible de préparer la Leu-enképhaline modifiée **1 enk** en 5 étapes avec un rendement global de 48 %.

La cristallisation de ce produit ainsi que son étude structurale par diffraction des rayons X sont actuellement en cours au Laboratoire de Cristallographie (URA 809) de la Faculté des Sciences de Nancy.

Les informations obtenues au cours de cette étude devrait nous permettre d'apprécier les premières modifications conformationnelles apportées par la présence du motif glucidique sur la structure peptidique.

IV - HYDROGENATION DES ANALOGUES GLYCOPEPTIDIQUES 1

IV.1 - Introduction

La modification de la structure tridimensionnelle du squelette peptidique grâce à la présence du résidu glucidique étant l'un de nos objectifs, nous avons pensé réduire la double liaison éthylénique afin de créer un lien carboné plus souple et donc induire de nouvelles restrictions conformationnelles.

Nous avons donc entrepris la réduction chimiosélective de différents glycopeptides **1** (schéma 43).

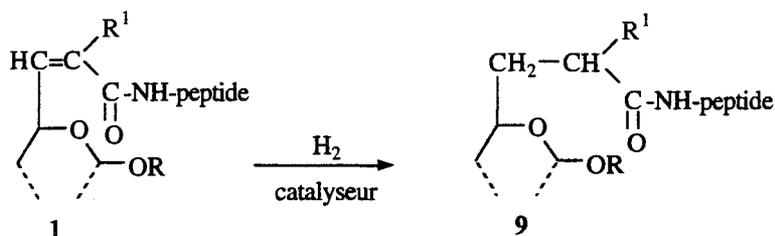


Schéma 43

Les structures choisies diffèrent par la nature du peptide, par la nature du sucre et la nature du groupement R¹ en α de la double liaison.

L'hydrogénation des dérivés du galactose, ribose et xylose a été catalysée par le palladium sur charbon. Cette méthode a été choisie car elle est en principe compatible avec les autres groupements fonctionnels de la molécule ainsi que les groupements protecteurs des résidus glucidiques et peptidiques. Les réductions sont menées dans le méthanol à température ambiante.

Cette méthode n'a pas pu être employée pour les dérivés du lyxose car ils possèdent une protection du type éther benzylique sensible à l'hydrogénolyse.

Afin d'hydrogéner la double liaison de façon sélective, en série lyxose, nous avons choisi d'utiliser le catalyseur de Wilkinson : le chlorure de tris(triphénylphosphine)Rhodium I. Ce catalyseur respecte les protections de type éther benzylique comme l'a montré Lukacs et ses collaborateurs sur un analogue de la daunosamine (49) (schéma 44).

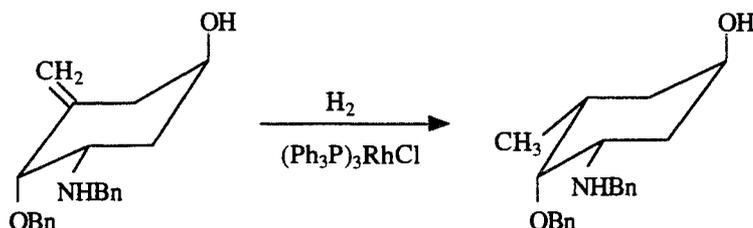
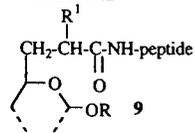
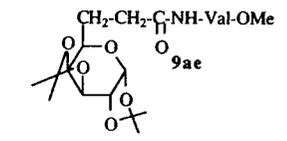
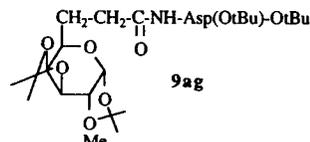
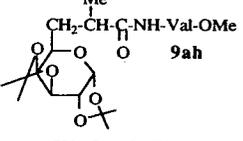
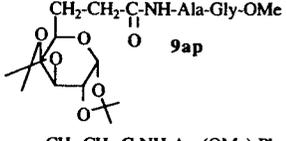
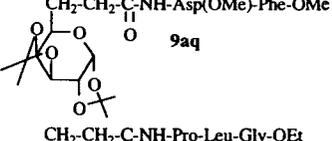
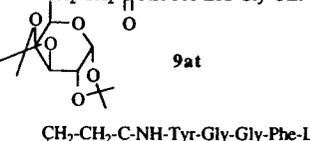
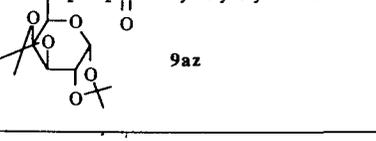
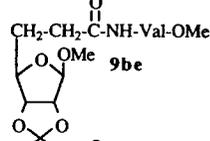
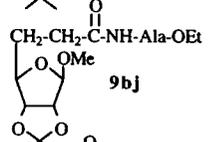
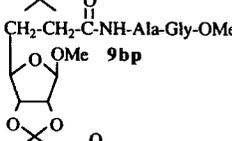
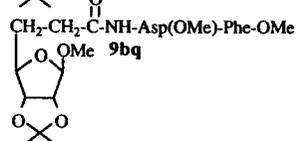
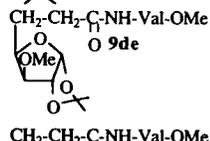
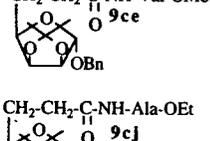
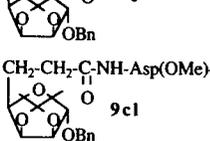
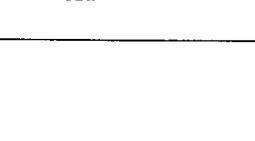


Schéma 44

Tableau 9



Essai n°	9	Catalyseur	Rdt (%)
75	 9ae	Pd/C	80
76	 9ag	Pd/C	77
77	 9ah	Pd/C	85
78	 9ap	Pd/C	88
79	 9aq	Pd/C	98
80	 9at	Pd/C	98
81	 9az	Pd/C	80

Essai n°	9	Catalyseur	Rdt (%)
82	 9be	Pd/C	92
83	 9bj	Pd/C	93
84	 9bp	Pd/C	85
85	 9bq	Pd/C	98
86	 9de	Pd/C	91
87	 9ce	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	66
88	 9cj	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	66
89	 9cl	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	67

Nous avons utilisé les conditions préconisées par cette équipe à l'hydrogénation des différents glycopeptides dérivés du lyxose.

IV.2 - Résultats et commentaires

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 9.

Dans le cas des dérivés du galactose, du ribose et du xylose, les hydrogénations ont été catalysées par du palladium sur charbon à 10 % dans le méthanol, à température ambiante, pendant 12 heures excepté pour les dérivés du ribose et du xylose où un début d'épimérisation est observé. L'utilisation de l'acétate d'éthyle a permis dans ce dernier cas de s'affranchir facilement de cette réaction secondaire sans rallonger le temps de réaction.

Les composés renfermant le motif lyxose qui possèdent une protection de type benzylique en position anomérique ont été hydrogénés en présence de chlorure de tris(triphénylphosphine)Rhodium I. Dans ces conditions, la réduction de la double liaison éthylénique est parfaitement chimiosélective, les temps de réaction étant toutefois supérieurs à ceux utilisés dans le cas du palladium (12 h au lieu de 92 h).

Les rendements obtenus en catalyse homogène sont un peu moins bons qu'en catalyse hétérogène. Ils restent cependant satisfaisants (essais 87 à 89).

Les rendements obtenus dans chaque cas sont excellents lorsque le palladium est le catalyseur utilisé et les produits bruts obtenus sont purs.

La présence d'un aminoacide encombré (essais 76 et 52) ou d'un peptide (essais 78 à 81, 84 et 85) n'affecte pas l'efficacité de la réduction. En revanche, la réaction est très sensible au degré de substitution de la double liaison. En effet, le temps de réduction est beaucoup plus long (48 h au lieu de 12 h) lorsque la double liaison est trisubstituée (essai 77)

En milieu homogène, les rendements obtenus, quoiqu'inférieurs à l'hydrogénation sur palladium, restent satisfaisants (essais 87 à 89). La décroissance observée est attribuable à la difficulté de purification des glycopeptides formés. En effet, les hydrogénations catalysées par le chlorure de triphénylphosphine rhodium ont été réalisées dans les conditions préconisées par Lukacs pour des éneglycosides, c'est à dire en présence d'une quantité importante de catalyseur. La séparation du catalyseur du produit hydrogéné est donc plus délicate que précédemment et cette difficulté se traduit par une baisse de rendement en produits purifiés.

Enfin, l'hydrogénation sur la Leu-enképhaline modifiée (essai 81) montre bien la fiabilité de la préparation des glycopeptides de ce type par cette méthode, puisque cette structure déjà élaborée est obtenue avec 80 % de rendement en produit pur.

V - ETUDE DE L'ACTION DES THIOLS SUR LES GLYCOPEPTIDES ETHYLENIQUES I

V.1 - Rappels bibliographiques

La synthèse des glycopeptides éthyléniques étant parfaitement maîtrisée, nous avons examiné la réactivité de la liaison éthylénique conjuguée à la fonction amide vis-à-vis de nucléophiles soufrés.

Différentes équipes ont étudié l'addition de nucléophiles comme les organomagnésiens (50, 51) ou les allylsilanes (52), mais aussi des composés possédant un méthylène actif sur des amides α , β -éthyléniques simples (53). Ils ont montré que l'addition de Michaël se fait généralement en 1,4.

Afin d'améliorer le stéréosélectivité de la réaction d'addition, des amides α , β -éthyléniques comportant un centre asymétrique ont été synthétisés par Soai et Ookawa. Ces amides α , β -éthyléniques sont dérivés de la (*S*)-proline et ont permis d'étudier l'induction asymétrique lors d'addition d'organométalliques comme les lithiens et les magnésiens (54). Ils ont montré que la présence d'amine tertiaire dans le milieu augmente le rendement et l'excès énantiomérique (schéma 46).

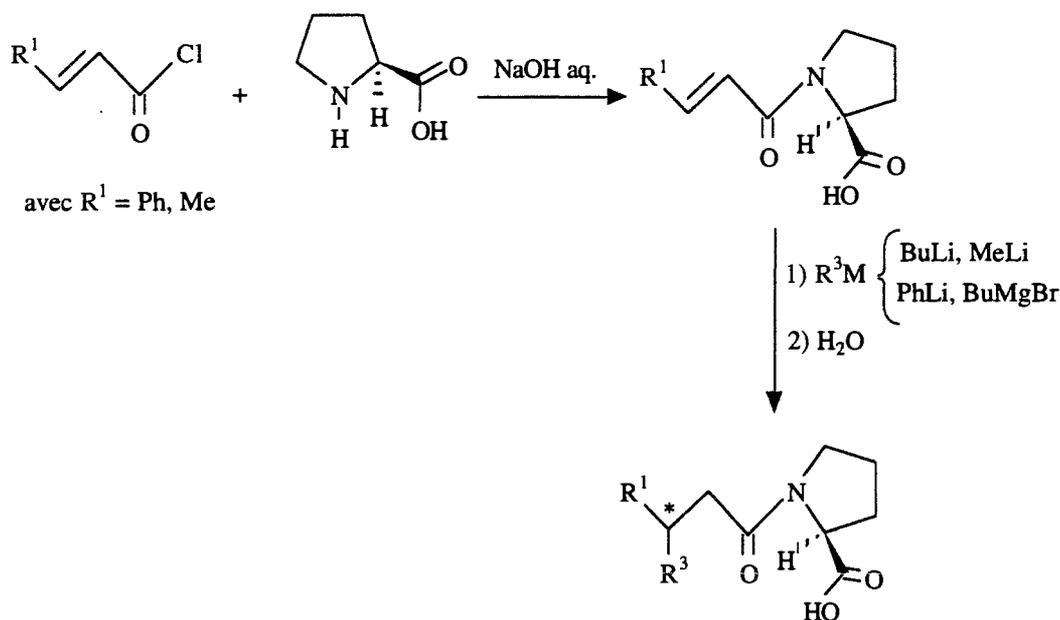


Schéma 46

Très récemment, l'addition de thiols aromatiques sur les dérivés des acides α , β -éthyléniques a été étudiée (55). Les auteurs ont montré que les carboxamides sont des accepteurs de Michaël moins réactifs que les esters vis-à-vis de thiolates. En présence de 0,1

équivalent thiophénate de lithium dans 10 équivalents de thiophénol, l'addition est hautement stéréospécifique (schéma 47).

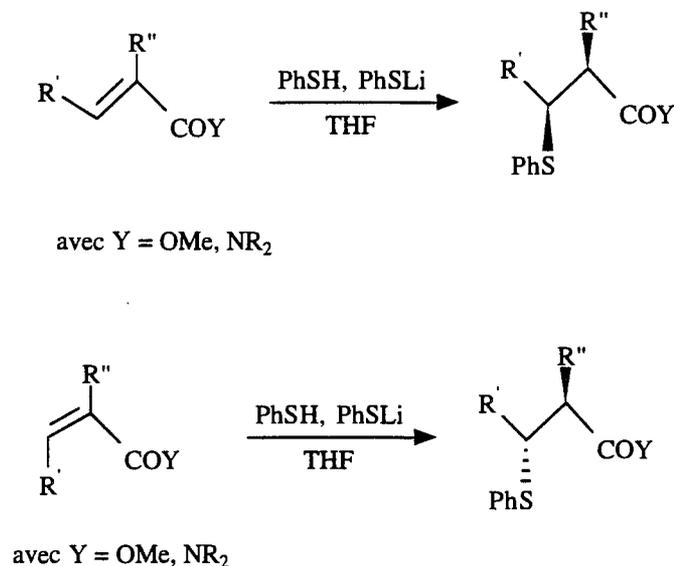


Schéma 47

D'autres dérivés soufrés ont été additionnés sur des amides α,β -éthyléniques comme la fonction thiol de la cystéine protégée sous forme acétyle du côté N-terminal et sous forme ester de méthyle du côté C-terminal (56). L'accepteur de Michaël choisi est l'acrylamide (schéma 48).

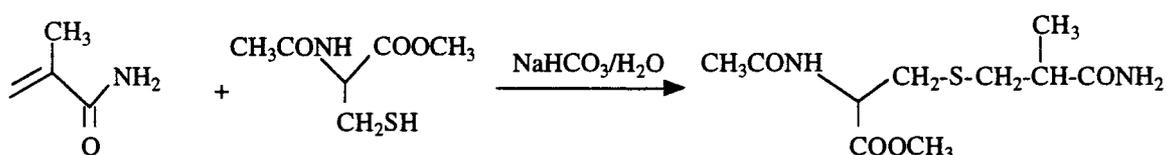


Schéma 48

Si la synthèse de thioéther par réaction de Michaël est relativement aisée, l'introduction de la fonction thiol est plus difficile à réaliser par réaction d'addition. En effet, l'hydrogénosulfure de sodium n'est pas suffisamment nucléophile pour réagir avec les dérivés d'acides α,β -éthyléniques.

Roques et Fournié-Zalusky ont proposé une méthode qui procède en deux étapes à partir d'un acide α,β -éthylénique (57) :

- addition 1,4 de l'acide thioacétique sur un acide α,β -éthylénique ;
- saponification du thioester par de la soude 1 M dans le méthanol (schéma 49).

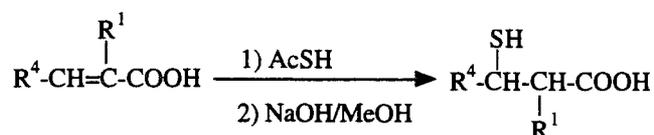


Schéma 49

Avant d'examiner la réactivité de différents dérivés soufrés sur les glycopeptides éthyléniques **1**, nous avons recherché les meilleures conditions opératoires sur un amide α,β -éthylénique modèle, en série aliphatique. Dans ce but, nous avons fait varier la nature de la base, la nature du solvant et les temps de réaction.

V.2 - Etude de la réaction de Michaël sur un substrat aliphatique modèle

Le substrat choisi dérive du couplage peptidique entre l'acide crotonique de stéréochimie E et la valine protégée sous forme d'ester de méthyle. Le couplage est effectué en présence de BOP (schéma 50).

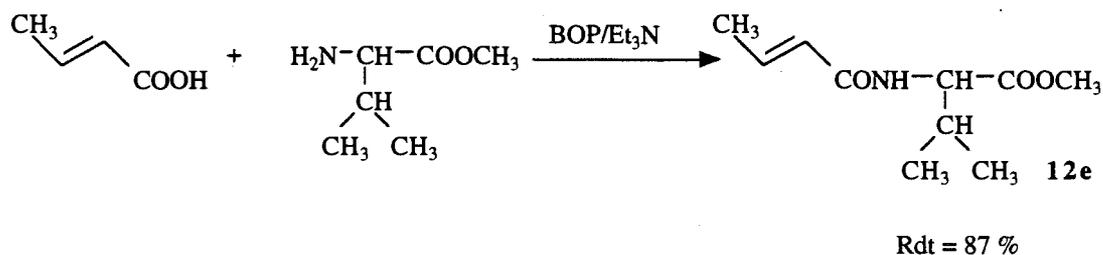


Schéma 50

Lors de cette étude, nous avons fait varier la nature de la base et la température. Nous avons choisi l'éthanthiol comme nucléophile soufré (schéma 51).

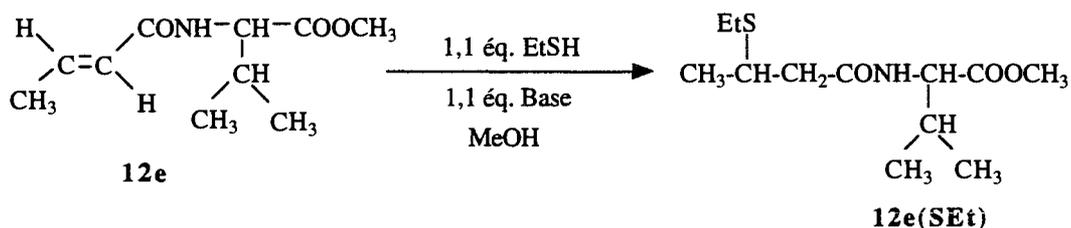


Schéma 51

Nous avons volontairement limité la température de la réaction à 40°C afin d'éviter des réactions de dégradation telle qu'une attaque concurrente de la fonction ester carboxylique.

Le tableau 10 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 10

Essai n°	Base	T °C de réaction	Durée de réaction (h)	12e (%) a)	12e(SEt) (%) a)
90	Et ₃ N	25	72	100	0
91	Et ₃ N	40	72	100	0
92	NaHCO ₃	25	72	100	0
93	NaHCO ₃	40	72	85	15
94	NaHCO ₃	40	168	67	33
95	CH ₃ ONa	25	48	0	100

a) Les pourcentages en **12e** et **12e(SEt)** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes de la fonction amide en RMN ¹H.

Il apparaît que la nature de la base joue un rôle essentiel sur le déroulement de la réaction. Ainsi, en employant la triéthylamine comme base, nous observons 0 % de taux de conversion quelles que soient les conditions de température (essais 90 et 91). L'utilisation d'une base minérale comme l'hydrogénocarbonate de sodium n'est efficace qu'à partir de 40°C (essai 93). Cependant, la réaction d'addition est très lente : en effet, après une semaine, seulement 33 % de l'amide α,β-éthylénique a réagi.

En revanche, l'essai 95 montre que la transformation de **12e** en **12e(SEt)** est pratiquement totale. Le méthylate de sodium est la base adéquate pour déprotoner l'éthanethiol. Dans ces conditions, l'addition de thioéthylate de sodium est quasiment quantitative. Aucune réaction secondaire ni aucune épimérisation ne sont observées.

Ces résultats montrent que l'éthanethiol n'est pas suffisamment nucléophile pour réagir en Michaël. L'espèce active est donc l'éthanethiolate de sodium.

La génération de l'espèce chargée est donc fonction de la nature de la base. Il faut que la différence de pKa entre la base et le dérivé soufré soit suffisamment grande pour déplacer totalement l'équilibre vers la formation de la base conjuguée soufrée (schéma 52).



Schéma 52

Les pKa des couples $\text{EtSH}/\text{EtS}^{\ominus}$ et $\text{Et}_3\text{NH}^{\oplus}/\text{Et}_3\text{N}$ sont sensiblement du même ordre de grandeur ce qui entraîne une faible dissociation de l'éthanethiol. La présence d'une faible quantité d'éthanethiolate ne permet pas d'amorcer la réaction d'addition et donc de déplacer l'équilibre vers la formation de l'amide thioéthylé.

La réaction acide base entre l'éthanethiol et l'hydrogénocarbonate de sodium semble moins équilibrée à haute température. Cependant, la réaction reste très lente.

En revanche, le méthylate de sodium est suffisamment basique pour déplacer totalement l'équilibre vers la formation du nucléophile soufré. La stoechiométrie de la réaction est alors respectée, un équivalent de donneur pour un équivalent d'accepteur.

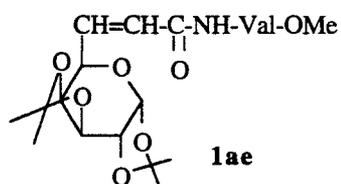
D'un point de vue stéréochimique, nous ne constatons aucune induction asymétrique. En effet, on obtient les deux diastéréomères dans une proportion de 50 / 50. La présence de la partie chirale valine, n'a donc pas permis de distinguer nettement une des deux faces diastéréotopiques de la double liaison éthylénique

Nous avons donc essayé de transposer les excellents résultats obtenus avec l'essai 95 aux différents glycopeptides éthyléniques 1.

V.3 - Etude de l'addition des thiols sur les glycopeptides 1

V.3.1 - Etude de l'addition des thiolates sur un glycopeptide modèle

Afin de tester l'efficacité de la réaction en série glucidique, nous avons choisi la structure glucidique **1ae** dont l'obtention est aisée.



Pour des raisons pratiques, nous avons choisi d'ajouter sur le glycopeptide **1ae** le propanethiol, moins volatil que l'éthanethiol (schéma 53).

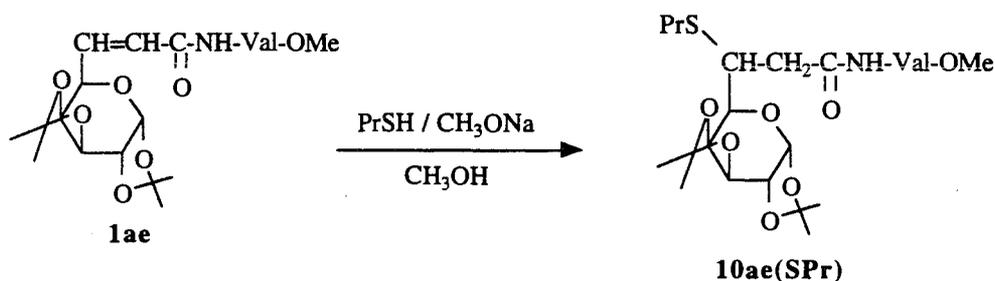


Schéma 53

Les conditions opératoires utilisées identiques à celles de la série aliphatique n'ont pas permis d'obtenir quantitativement le produit d'addition. Seulement 56 % de **1ae** ont réagi. Il semble donc que l'encombrement provoqué par la présence du sucre soit responsable de cette baisse de réactivité. Afin de favoriser l'attaque nucléophile du thiolate, nous avons augmenté la température et la concentration en nucléophile soufré.

Les résultats sont exposés dans le tableau 11.

Tableau 11

Essai n°	équivalents PrS [⊖]	T °C de réaction	Durée de réaction (h)	% 1ae a)	% 10ae(SPr) a)	Rdt (%)b)
96	1,1	25	48	44	56	52
97	1,1	25 puis 40	24 24	60	40	37
98	1,1	60	7	49	51	34
99	2,0	25	48	6	94	94
100	2,0	50	48	20	80	34

a) Les pourcentages en **1ae** et **10ae(SPr)** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes de la fonction amide en RMN¹H.

b) Les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

Nous constatons que l'utilisation d'une quantité quasi stoechiométrique de propanethiolate ne permet pas d'obtenir un taux de conversion satisfaisant. Il n'a pas été possible de dépasser 52 % en dérivé thioalkylé **10ae(SPr)**. Une augmentation de température ne conduit à aucune amélioration sensible du taux de conversion ainsi que du rendement. Il apparaît au contraire, des produits de dégradation difficilement identifiables. L'essai 99 montre que l'utilisation de 2 équivalents du nucléophile pour un équivalent d'amide α,β -éthylénique permet d'obtenir un excellent taux de conversion et un rendement tout à fait satisfaisant.

En revanche, l'utilisation de la même stoechiométrie à plus haute température (essai 100) favorise des réactions secondaires concurrentes. Nous avons pu isoler le produit **13ae(SPr)** de transestérification (schéma 54).

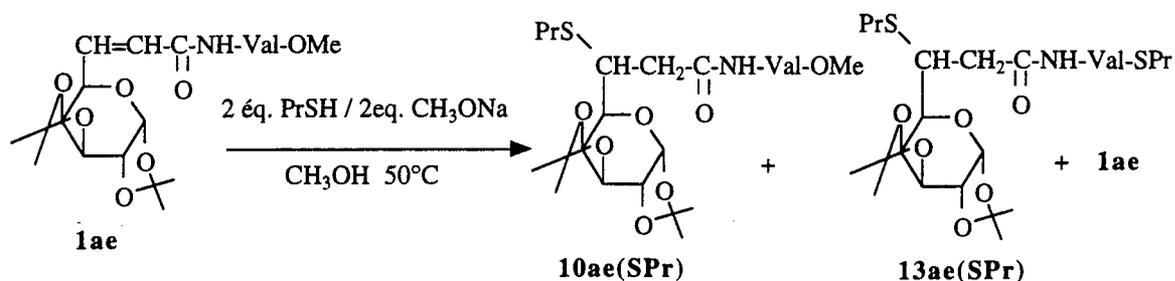


Schéma 54

Nous avons donc montré, pour la première fois, que des thiolates aliphatiques s'additionnent avec un bon rendement sur les glycopeptides de type 1. Des conditions très douces et un excès de nucléophile sont cependant, nécessaires au bon déroulement de la réaction.

V.3.2 - Addition de dérivés sulfurés sur les glycopeptides 1

L'addition de nucléophile sulfuré aliphatique sur le glycopeptide modèle **1ae** étant parfaitement maîtrisée, nous avons donc étendu cette réaction à divers carboxamides éthyléniques **1**. Nous avons essayé de transposer cette méthode à d'autres nucléophiles sulfurés comme le thiophénol, l'acide thioacétique et la O-méthyl N-acétylcystéine.

La création d'un nouveau centre asymétrique permet aussi de discuter la stéréosélectivité de la réaction ainsi que l'induction asymétrique provoqué par la présence des centres chiraux du glucide et du peptide (schéma 55).

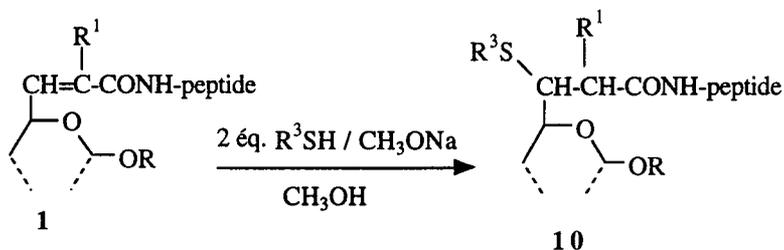


Schéma 55

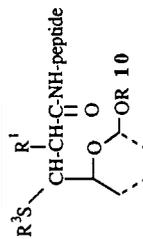
a) Résultats

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 12.

b) Réactivité

Les résultats figurant dans le tableau 12 illustrent la différence de réactivité des divers

Tableau 12



Essai	10	T°C	Durée	Rdt (%) a)	Rapport en
rf		de réaction	de réaction (h)		diastéréomère b)
101	 10ae(SPr)	25	48	94	60/40
102	 10ae(SPh)	25 puis 40	48 48	0	
103	 10ae(SH)	25 puis 40	48 48	0	
104	 10ae(SAc)	25 puis 40	48 48	0 0	
105	 10ae(Cys(Ac)OMe)	25	48	0	
106	 10ap(SPr)	25	48	94	71/29

Essai	10	T°C	Durée	Rdt (%) a)	Rapport en
rf		de réaction	de réaction (h)		diastéréomère b)
107	 10ab(SPr)	25 puis 40	48 48	0	
108	 10bp(SPr)	25	48	62	60/40
109	 10bp(SPh)	25	48	0	
110	 10ce(SPr)	25	48	68	53/47
111	 10cl(SPr)	25 puis 40	48 48	0	

a) Tous les rendements sont donnés après purification par chromatographie

b) Les rapports des diastéréomères sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes des fonctions amides en RMN ¹H

nucléophiles soufrés :

Lorsque le nucléophile est un thiolate aliphatique, la nature de l'oléfine est le facteur qui détermine le cours de la réaction.

En effet, si l'oléfine est trisubstituée, aucun produit d'addition n'a été détecté et nous récupérons intégralement le produit de départ (essais 107 et 111). Il apparaît donc, que l'encombrement de la double liaison est responsable de ce manque de réactivité .

De plus, il est bien connu que la réaction de Michaël est sensible à l'encombrement stérique particulièrement du coté de l'accepteur (53). Pour vaincre le manque de réactivité des accepteurs encombrés, les additions sont souvent réalisées à haute température. Malheureusement, nous avons vu que l'extrême fragilité des glycopeptides impose des conditions de réaction douces et donc une température n'excédant pas 50°C.

Lorsque l'oléfine est disubstituée, la réaction de Michaël conduit à de bons rendements (essais 101, 106, 108 et 109). Nous observons, cependant, une différence de réactivité entre les glycopeptides. Les dérivés du galactose (essais 101 et 106) donnent de meilleurs résultats que les dérivés du ribose et du lyxose (essais 108 et 110). Cette différence de réactivité peut être expliqué par la plus grande fragilité des glycopeptides furanniques. La présence de produits de dégradation a été en effet, observée avec ces derniers.

L'efficacité de la réaction n'est pas affectée par la nature du motif peptidique. La présence d'un acide aminé ou d'un dipeptide conduit à des rendements identiques (essais 102 et 107).

En revanche, aucun produit d'addition n'a été observé avec les autres nucléophiles soufrés testés (essais 103, 104, 105, 106 et 110). Le milieu réactionnel a été laissé deux jours à température ambiante et deux jours à 40 °C sans aucune évolution. Les glycopeptides **1** ont toujours été récupérés intégralement.

Il semble donc que les conditions de réaction établies avec des thiolates aliphatiques ne soient pas applicables avec des dérivés soufrés aromatiques ou fonctionnels.

c) Diastéréosélectivité

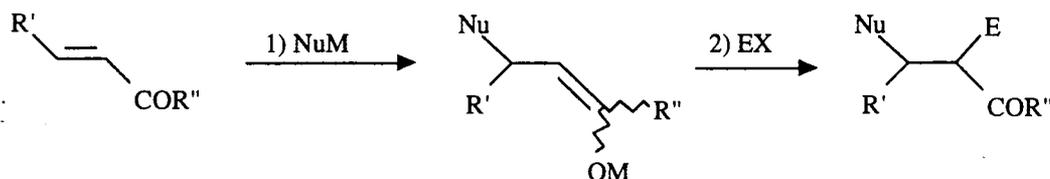
Les réactions d'addition nucléophile sur des systèmes insaturés ont fait l'objet d'études approfondies aussi bien au niveau mécanistique que stéréochimique.

Elles peuvent être classé en deux catégories (55) (schéma 56) :

- le premier type de réaction se fait en deux étapes. La première est l'attaque du nucléophile sur l'accepteur pour former l'énolate qui est ensuite piégé par un électrophile approprié.

- le deuxième type de réaction consiste à traiter le substrat par le nucléophile en présence de l'électrophile.

Type I



Type II

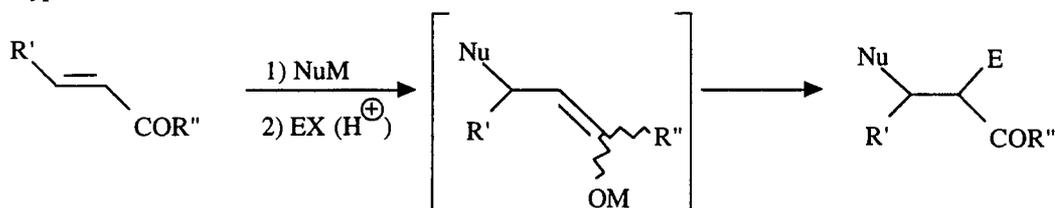


Schéma 56

Les conditions utilisées pour notre étude s'apparentent donc au deuxième type de réaction. En effet, le solvant utilisé étant le méthanol, il permet la reprotonation de l'énolate in situ.

La diastéréosélectivité de l'addition de thiolates en milieu protique sur des dérivés d'acides a été étudiée. Les auteurs ont montré que l'étape de protonation de l'énolate est très rapide ce qui ne permet aucune équilibration entre les énolates. De plus, les effets stéréoélectroniques du groupement thioéther entraînent la reprotonation de l'énolate sur la face opposée au groupement encombrant. On peut donc dire que l'addition de thiol sur un dérivé d'acide α,β -éthylénique se fait en anti.

Afin d'essayer d'expliquer la diastéréosélectivité de la réaction d'addition du propanethiol sur les glycopeptides **1**, nous avons écrit le mécanisme de la réaction d'addition en utilisant les règles établies en série aliphatique.

Dans un souci de clarté, cette étude a été réalisée avec des glycopeptides éthyléniques de configuration E.

L'addition de thiolates sur les amides α,β -éthyléniques de type **1** peut conduire à deux diastéréomères (schéma 57).

Lorsque $R^1 = H$, nous observons un rapport entre les deux diastéréomères de l'ordre de 60/40. Cette proportion n'est pas affectée par la nature du substrat glucidique (essai 102 et 111). En revanche, pour un même résidu sucré, la longueur de la chaîne peptidique favorise la formation d'un diastéréomère (essais 101 et 106).

Il semble donc que la présence du motif glucidique soit responsable de l'induction asymétrique. En effet, la même réaction effectuée sur le substrat aliphatique **12e** conduit à un

mélange racémique.

Lorsque le glycopeptide éthylénique est substitué par le galactopyrannose protégé sous forme isopropylidène, il semble que la conformation privilégiée permette une attaque préférentielle du nucléophile sur la face la moins encombrée par les groupements acétals cycliques.

En revanche, en série furannique, il apparaît que la diastéréosélectivité est moins bonne. L'encombrement provoqué par la présence des isopropylidènes ne permet donc pas de différencier les deux faces d'attaque de l'oléfine.

d) Conclusion

Lors de cette étude, nous avons mis au point une méthode permettant de créer une liaison carbone soufre sur les glycopeptides éthyléniques **1** par réaction de Michaël. Nous avons montré que ces substrats sont de bons accepteurs de Michaël vis à vis de nucléophiles soufrés aliphatiques. En revanche, l'addition de nucléophiles soufrés plus élaborés n'a pas abouti aux résultats escomptés.

Nous avons vu que la substitution de la double liaison par un motif glucidique permet d'obtenir une faible diastéréosélectivité de la réaction d'addition.

Afin d'étendre cette réaction à d'autres nucléophiles soufrés comme le thiophénol ou l'acide thioacétique, nous avons testé d'autres conditions opératoires décrites dans la littérature sur des amides α,β -éthyléniques.

V.4 - Etude de l'addition du thiophénol et de l'acide thioacétique sur les glycopeptides éthyléniques **1** dans d'autres conditions opératoires

Pour additionner le thiophénol sur les glycopeptides éthyléniques **1**, nous avons utilisé les conditions préconisées par Takeaki et ses collaborateurs (55).

L'addition de thiophénol est réalisée à température ambiante en présence d'une quantité catalytique de thiophénate de lithium et d'un excès de thiophénol comme source de proton (schéma 58).

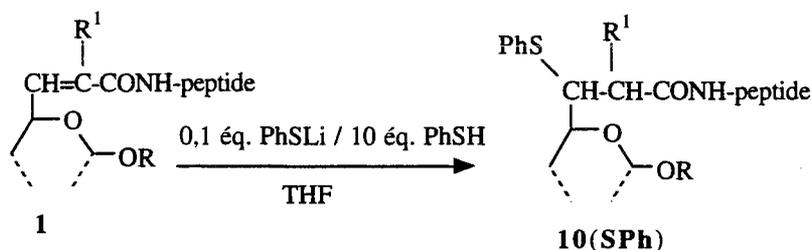
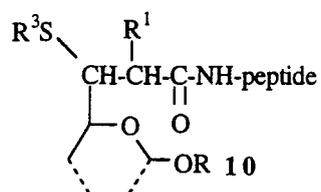


Tableau 13



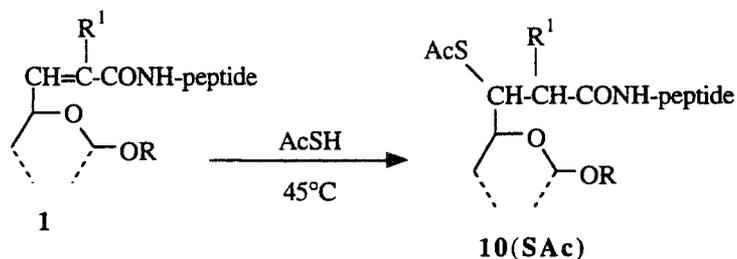
Essai n°	10	T °C de réaction	Durée de réaction (h)	Rdt (%) a)	Rapport en diastéréomère b)
112	<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{PhS} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH-Val-OMe} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{OR} \end{array}$ 10ae(SPh) </p>	25	24	94	60/40
113	<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{AcS} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH-Val-OMe} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{OR} \end{array}$ 10ae(SAc) </p>	45	24	80	59/41
114	<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{PhS} \quad \text{Me} \\ \quad \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{NH-Val-OMe} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{OR} \end{array}$ 10ah(SPh) </p>	25	48	0	
115	<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{AcS} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH-Phe-Leu-OMe} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{OR} \end{array}$ 10as(SAc) </p>	45	24	82	60/40

a) Tous les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

b) Les rapports des diastéréomères sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes des fonctions amides en RMN ¹H.

Nous avons vu que l'introduction directe d'un motif SH par voie directe n'a pas permis d'obtenir le produit d'addition. En effet, l'hydrogénosulfure de sodium n'est pas suffisamment nucléophile pour réagir avec le système insaturé. Un moyen astucieux pour résoudre ce problème est d'introduire un précurseur de la fonction thiol, le motif thioacétate.

Pour incorporer un tel motif sur le glycopeptide **1**, nous avons testé la méthode proposée par Roques et Fournié-Zalusky pour la synthèse de nouveaux inhibiteurs d'endopeptidase neutre (57). Elle consiste à utiliser l'acide thioacétique comme nucléophile et comme solvant (schéma 59).



Les résultats sont consignés dans le tableau 13.

Lorsque le glycopeptide éthylénique **1** est disubstitué, il apparaît que l'addition de thiophénol et d'acide thioacétique est très efficace. En effet, les rendements obtenus après purification par chromatographie, sont excellents (essais 112, 113 et 114).

En revanche, dans le cas d'une oléfine trisubstituée, aucune évolution n'a été observée même après plusieurs jours (essai 114). Nous retrouvons intégralement le substrat de départ.

D'un point de vue stéréochimique, les rapports en diastéréomères sont toujours de 60 / 40. Ces résultats montrent que la diastéréosélectivité n'est influencée ni par les conditions opératoires, ni par la nature du nucléophile (essais 101, 112 et 113).

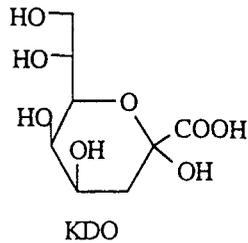
Il apparaît donc que le seul facteur déterminant la diastéréosélectivité de la réaction d'addition sur les glycopeptides **1** est la nature du substituant glucidique.

DEUXIEME PARTIE

**Méthodologies originales d'introduction d'un motif
 α -cétophosphonate en série glucidique
en vue de la préparation d'un analogue phosphoré de
l'acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique (KDO)**

I- INTRODUCTION

L'apparition de résistance aux antibiotiques classiques comme la pénicilline devient un problème médical de plus en plus important. C'est pourquoi l'acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique (KDO) est actuellement une cible privilégiée dans la recherche de nouveaux antibiotiques destinés aux microorganismes Gram-négatifs. Ce dernier est en effet, un élément-clé dans la composition des lipopolysaccharides des bactéries Gram-négatives.



Afin de bien comprendre notre démarche, il est nécessaire de connaître la constitution de la paroi bactérienne (schéma 60).

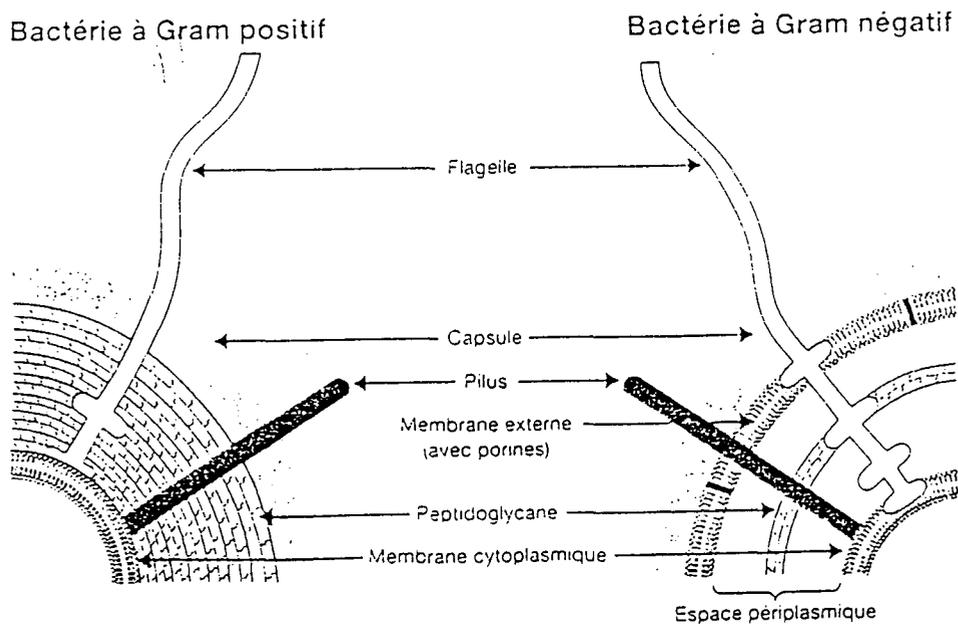


Schéma 60 : composition de la paroi des bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif

Les bactéries Gram-positives ont une paroi relativement simple composée d'une épaisse couche de peptidoglycane entourée d'une capsule polysaccharidique.

La paroi des microorganismes Gram-négatifs est beaucoup plus complexe. Elle se différencie par une couche de peptidoglycane beaucoup plus fine et située au milieu d'un espace périplasmique. Ce dernier est lui-même entouré par deux membranes interne et externe.

La membrane externe, caractéristique des bactéries Gram-négatives, est responsable de leur

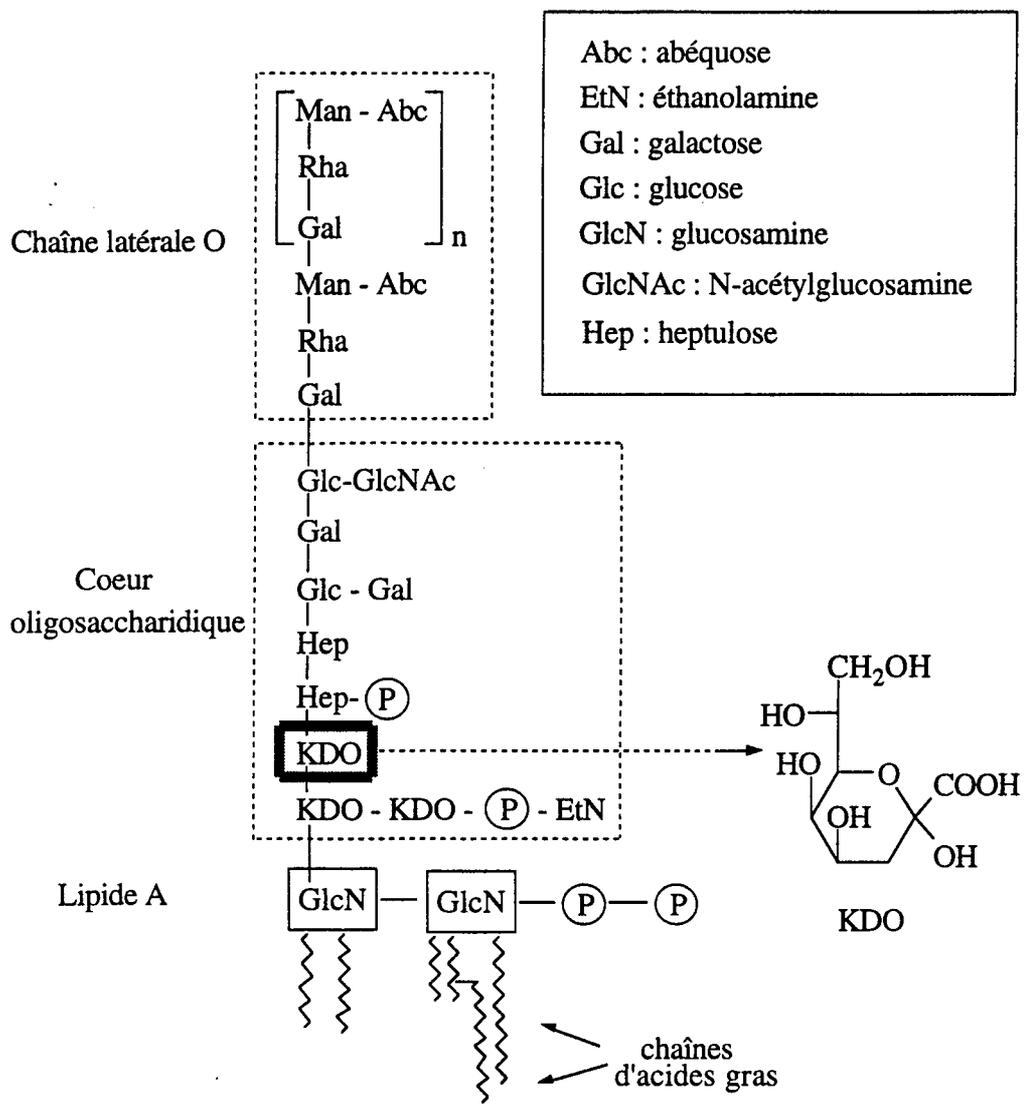


Schéma 61 : molécule de lipopolysaccharide issu de *Salmonella typhimurium*
 (endotoxine)

résistance aux traitements antibiotiques classiques. Elle contient des phospholipides, des protéines et des endotoxines. Les endotoxines ou lipopolysaccharides sont de grosses molécules amphotères articulées en trois parties (schéma 61) :

- le lipide A
- le coeur oligosaccharidique
- la chaîne latérale O.

Le principal constituant est le lipide A. Il présente six chaînes d'acides gras insaturés liées à deux résidus glucosamines. Il forme la partie hydrophobe de cette grosse molécule.

Le coeur oligosaccharidique vient ensuite. Il est constitué d'une chaîne de dix motifs osidiques se projetant vers l'extérieur. Il est suivie de la chaîne latérale O constituée de nombreuses unités tétrasaccharidiques. Ces deux régions sont par conséquent, très hydrophiles contrairement à la partie acide gras du lipide A. Elles contiennent plusieurs oses rarement présents dans la nature : le KDO, l'heptulose, le L-rhamnose et l'abéquose.

La membrane externe contient également un grand nombre de canaux constitués par des assemblages de protéines transmembranaires (porines) qui permettent aux petites molécules polaires telles que les oses de diffuser à travers elle. En revanche, les molécules hydrophobes ne traversent pas facilement les canaux de porines.

C'est pourquoi les antibiotiques, comme les pénicillines, à caractère hydrophobe, efficaces contre les bactéries Gram-positives ne le sont pas contre les microorganismes Gram-négatifs. De plus, la rigidité des molécules d'endotoxines hydrophiles est également un obstacle à la pénétration de l'enveloppe bactérienne par ces antibiotiques.

Les endotoxines sont responsables de la recrudescence d'effets pathogènes lors de l'infection bactérienne et lors de la lyse bactérienne succédant à l'action des antibiotiques.

Comme les endotoxines générées par les bactéries sont nécessaires à leur existence, l'inhibition de leur biosynthèse entraînerait l'arrêt de toute prolifération bactérienne et l'impossibilité de diffusion dans l'organisme de toute molécule d'endotoxine.

Dans ce contexte, le KDO représente une cible thérapeutique de choix. En effet, ce sucre assure la liaison entre le lipide A et le reste de la molécule d'endotoxine. Il est donc indispensable à la production d'endotoxines et à la croissance bactérienne.

L'élaboration d'inhibiteurs enzymatiques intervenant dans la biosynthèse de ce sucre ou dans son processus d'intégration au lipide A constituerait une nouvelle génération d'antibactériens particulièrement efficaces. De plus, ils seraient les premiers antibiotiques capables d'inhiber la synthèse d'endotoxines.

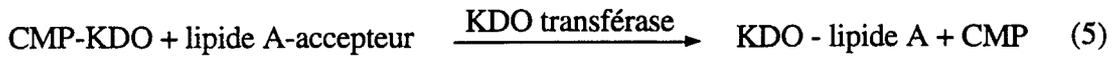
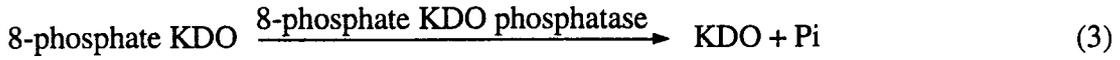
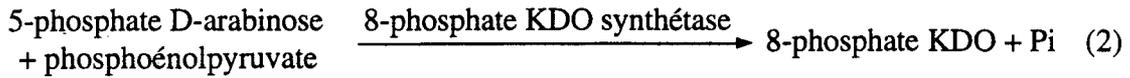
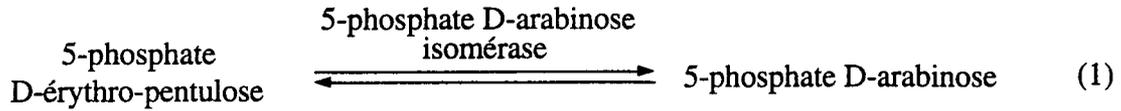


Schéma 62 : métabolisme du KDO

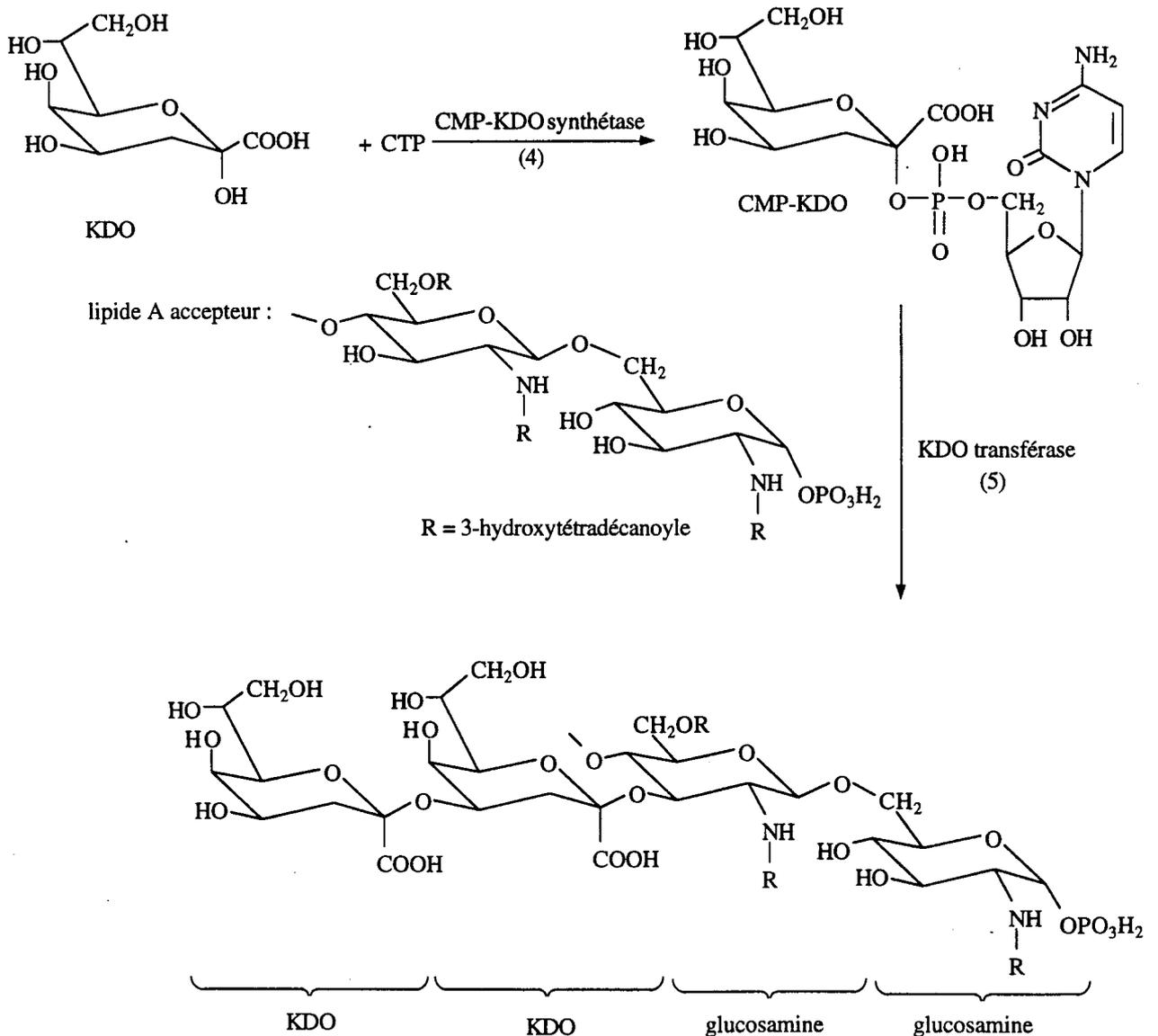


Schéma 63 : étapes 4 et 5 du métabolisme du KDO

La compréhension de cette stratégie suppose la connaissance élémentaire du métabolisme du KDO qui figure ci-contre.

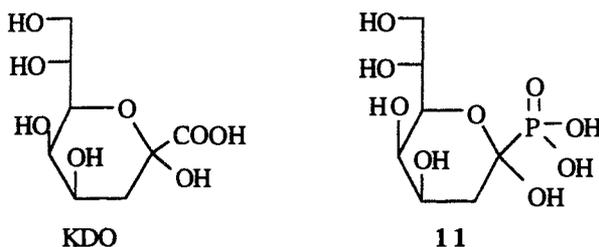
Les trois premières étapes réalisent la synthèse du KDO à partir du 5-phosphate-D-érythrophentulose, les deux dernières concernent l'accrochage du KDO au lipide A (schéma 62).

Une démarche très travaillée consiste à inhiber la CMP-KDO synthétase qui catalyse la forme activée du KDO, la CMP-KDO, à partir de la cytidine triphosphate et le KDO lui-même, (schéma 63).

Le substrat de la CMP-KDO synthétase étant le KDO- β -pyrannose, de nombreux efforts sont consacrés à la préparation d'analogues structuraux du KDO capables d'inhiber cette enzyme. Si cette idée paraît séduisante, elle a toutefois une limite importante, qui est la synthèse de ces analogues du KDO. En effet, ce glucide présente à la fois une structure particulière et complexe, et la préparation de celui-ci et de ses analogues structuraux constitue un problème difficile de synthèse organique.

Le problème a été abordé par notre équipe il y a 6 ans. Une thèse a été passée en 1993, ayant pour thème principal une synthèse originale du KDO basée sur l'introduction en deux étapes d'un motif α -cétoester sur un D-mannose convenablement protégé (28). Une autre thèse est actuellement en cours sur l'inhibition de la 8-phosphate KDO synthétase.

Nous nous sommes intéressé pour notre part, à la synthèse de l'analogue phosphoré **11** dans lequel le groupement acide carboxylique du KDO est remplacé par un acide phosphonique et qui pourrait constituer un un inhibiteur compétitif du KDO lors de son activation par la cytidine triphosphate catalysée par la CMP-KDO synthétase.



La synthèse de l'acide **11** paraît pouvoir répondre à deux objectifs :

- le remplacement du groupe acide carboxylique par le groupe acide phosphonique plus hydrophile doit constituer une modification structurale utile et efficace pour faciliter la pénétration de l'inhibiteur à travers les canaux transmembranaires ;

- la deuxième raison concerne l'inhibition elle-même. En effet, Ghalambor et Heath (58) ont montré que la CMP-KDO synthétase n'est activée qu'en présence de cations métalliques bivalents tels que Mg^{2+} , Mn^{2+} et Ca^{2+} , cofacteurs de l'enzyme.

Par analogie avec l'adénosine triphosphate dont la forme active est un complexe avec du magnésium ou du manganèse, on peut raisonnablement penser que la forme active de la CTP est un

complexe du même type. Le groupement hydroxyphosphonate ayant un fort pouvoir chélatant (59), doit entraîner une complexation compétitive du magnésium avec le triphosphate de la CTP et donc défavoriser ainsi la réaction d'activation du KDO (schéma 64).

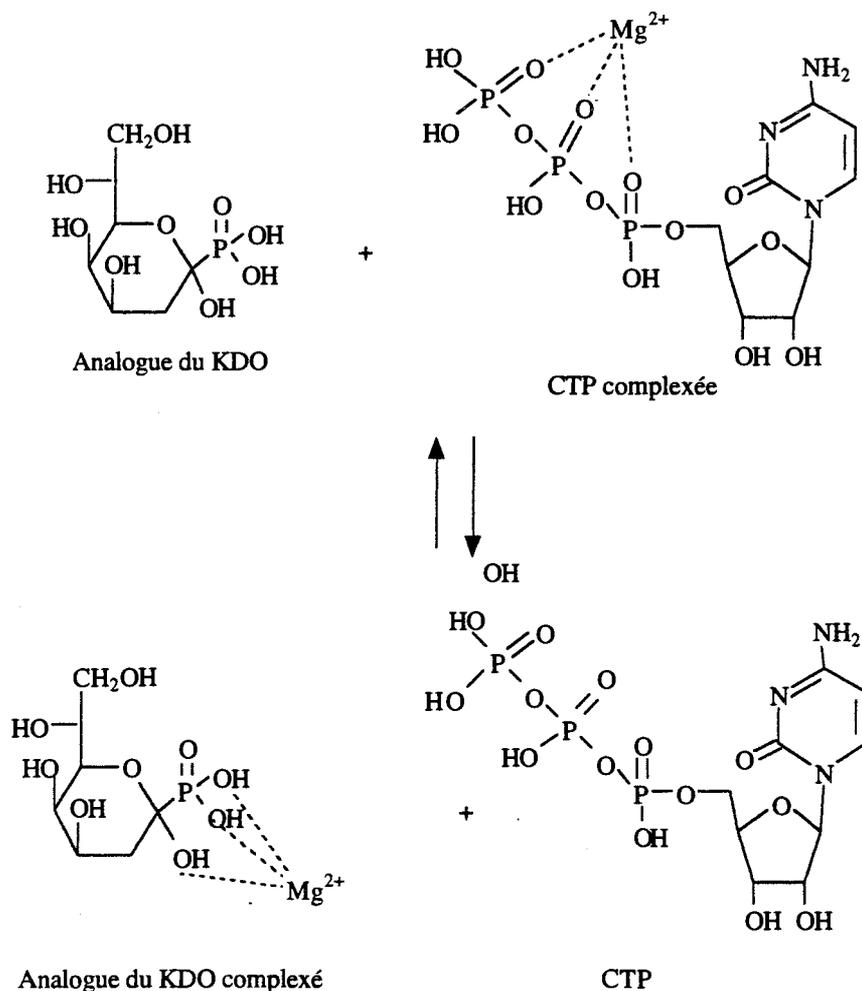


Schéma 64

De nombreuses équipes ont synthétisé des analogues du KDO en halogénant la position 2 (60) empêchant ainsi la formation de la liaison O-P de la CMP-KDO mais personne n'a encore modifié la fonction acide carboxylique. Nous envisageons donc une approche originale qui consiste à remplacer le groupement $COOH$ par le groupement $P(O)(OH)_2$.

II - STRATEGIE DE SYNTHESE DE L'ANALOGUE PHOSPORE DU KDO 11

Nous avons d'abord choisi d'essayer la synthèse de l'analogue phosphoré du KDO en adoptant la stratégie qui avait conduit au succès pour le KDO lui-même.

Rappelons que le KDO représenté sous sa forme ouverte n'est autre qu'un α -cétoacide lié à un reste glucidique possédant les centres chiraux du D-mannose (schéma 65).

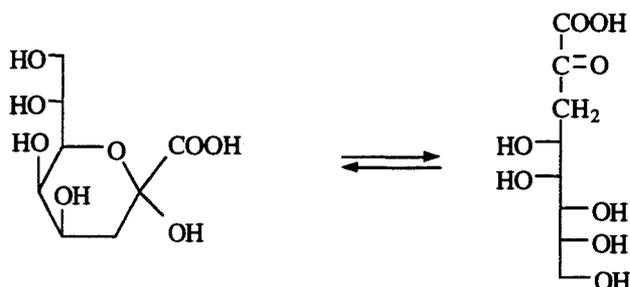


Schéma 65

La stratégie mise au point au laboratoire pour accéder à ce composé repose sur les travaux antérieurs de Coutrot et Legris (61) qui ont mis au point une méthode très efficace pour transformer une fonction carbonylée en motif α -cétoester avec augmentation de la chaîne carbonée de deux carbones en série aliphatique.

La méthode consiste à réaliser une réaction de Darzens en milieu protique entre le carbanion dérivé d'un dihalogénoacétate d'isopropyle et un dérivé carbonylé. L'ester glycidique α -chloré ou α -bromé obtenu peut être très facilement transformé en α -halogénocétoester par les halogénures de magnésium. L'action de MgI_2 suivie d'un lavage au bisulfite de sodium permet d'obtenir directement l' α -cétoester non-halogéné (schéma 66).

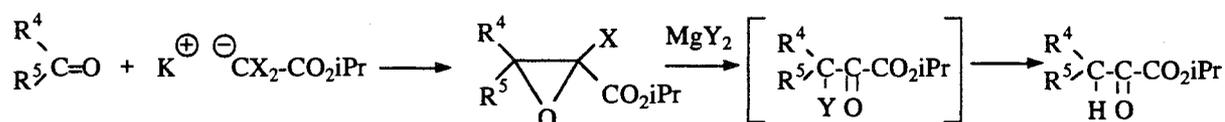


Schéma 66

Partant d'un mannose convenablement protégé, il est donc possible via l'ester glycidique intermédiaire d'obtenir le dérivé pyruvique protégé, et après déprotection, le KDO (62) (schéma 67).

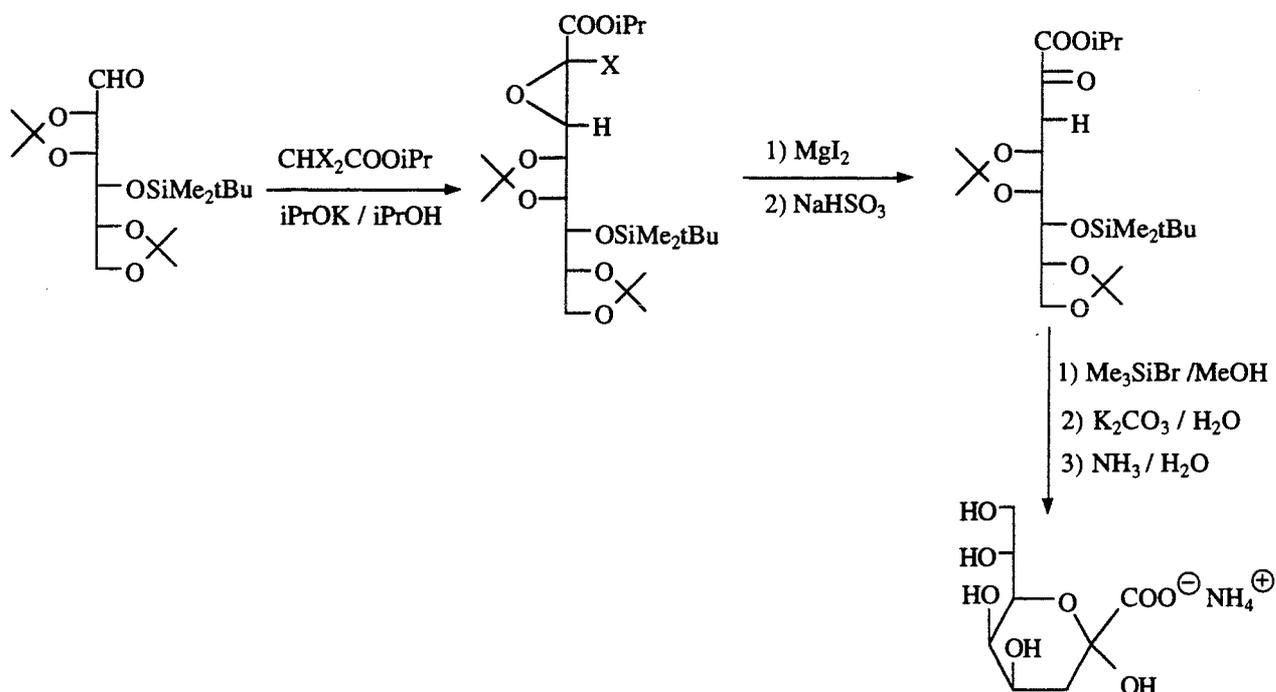


Schéma 67

Cette synthèse figure parmi les meilleurs synthèses chimiques actuellement décrites. En effet, le rendement global à partir de l'alcool dérivé du mannose précurseur est de 63 %.

Dans la mesure où l'acide phosphonique analogue du KDO 11 qui est notre cible, est un α -cétoacide phosphonique (schéma 68), nous avons pensé transposer la méthode précédente

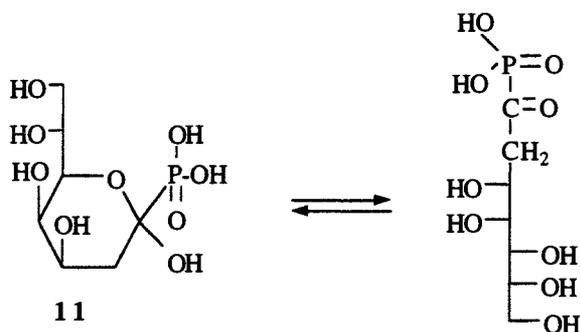


Schéma 68

en l'adaptant à la réaction d'anions dihalogénés phosphonylés sur le même précurseur D-mannose dans le but d'obtenir un époxyphosphonate α -halogéné qui pourrait conduire par le même type de transformation que précédemment à l' α -cétophosphonate puis après déblocage, à la molécule cible recherchée (schéma 69).

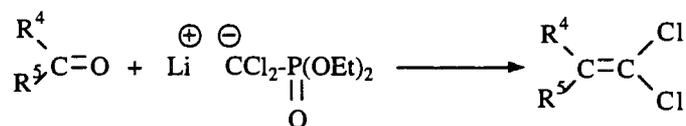


Schéma 71

Il apparaît donc que l'orientation de la réaction des carbanions halogénés phosphoniques vers la réaction de Darzens ou vers la réaction de Wittig-Horner dépend de la nature du carbanion phosphoré. Si la substitution intramoléculaire d'un atome de chlore est réalisée préférentiellement à l'attaque du phosphore avec un monochlorophosphonate de diéthyle (schéma 70), elle ne l'est plus avec un dichlorophosphonate de diéthyle où c'est l'attaque de l'alcoolate intermédiaire sur le phosphore qui l'emporte (schéma 71).

Il nous a semblé qu'il était envisageable, en jouant sur une diminution de l'électrophilie du phosphore, de changer le cours de la réaction et de l'orienter vers la production de l'époxyphosphonate α -halogéné (schéma 72). Ceci suppose que les effets électroniques au niveau du phosphore soient les facteurs principaux de l'orientation de la réaction vers la production d'oléfine, ce que l'on ignore, et qui mérite d'être étudié dans le cas précis de ce type de carbanion.

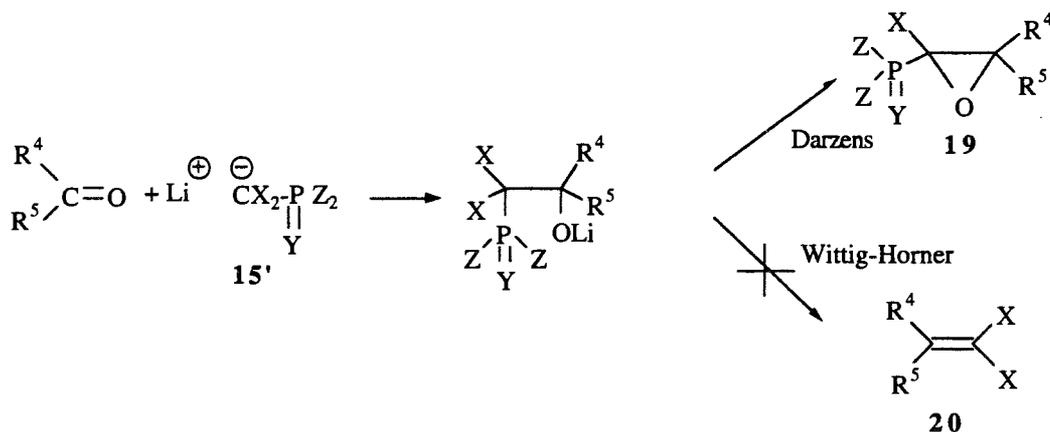


Schéma 72

Nous avons donc étudié l'influence des substituants Y et Z du phosphore sur l'orientation des réactions des carbanions dihalogénophosphorés du type $\text{CX}_2\text{P}(\text{Z})_2\text{Y}^{\ominus}$ avec les dérivés carbonylés simples vers la réaction de Wittig-Horner ou vers la réaction de Darzens.

III - ETUDE DE LA REACTIVITE DE DERIVES PHOSPHORES 15 DU TYPE

$$\begin{array}{c} Z_2P-CHCl_2 \\ | \\ Y \end{array} \quad \text{SUR LES DERIVES CARBONYLES}$$

Pour favoriser la réaction de Darzens, nous avons dans un premier temps, substitué le phosphore par des groupements phényles ($Z = \text{aryle}$, $Y = O$). Ces substituants sont en effet susceptibles de se conjuguer avec le phosphoryle entraînant une diminution du caractère électrophile du phosphore et un ralentissement de la réaction de Wittig-Horner.

Cette étude nécessite la préparation de dérivés phosphorés dichlorés en série oxyde de phosphine.

III.1 - Préparation de l'oxyde de dichlorométhylphénylphosphine 15a

Aucune synthèse de l'oxyde de dichlorométhylphénylphosphine n'est citée dans la littérature.

En série phosphonate, Coutrot, Savignac et Dreux ont décrit une méthode d'halogénéation du chlorométhane phosphonate de diéthyle (65) (schéma 73) .

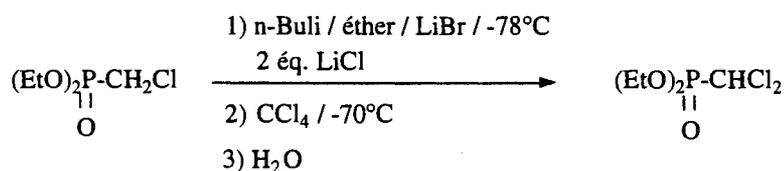


Schéma 73

Ils ont montré que le traitement du carbanion lithien issu du chlorométhylphosphonate de diéthyle par le tétrachlorure de carbone fournit, après hydrolyse, le dichlorométhylphosphonate de diéthyle. Cette réaction ne s'applique efficacement que si le réactif carbanionique engendré in situ est suffisamment stable.

Le même groupe a montré que la présence de LiBr est absolument nécessaire à la stabilisation du carbanion lithien dichloré. La présence de LiCl en excès empêche les réactions d'échange halogène-métal et favorise la formation du dérivé dichloré (66).

Nous avons donc transposé les conditions opératoires établies en série phosphonate à la série oxyde de phosphine.

III.1.1 - Préparation des réactifs

Le n-butyllithium dans l'éther est préparé par addition vers $-10^\circ C$, de bromure de butyle sur du lithium martelé au préalable (schéma 74).



Schéma 74

L'oxyde de chlorométhylidiphénylphosphine n'étant pas commercial, a dû être préalablement synthétisé.

Mathey et Charrier (67) ont proposé une méthode de préparation de ce produit (schéma 75). Cette synthèse nécessite cinq étapes à partir de la triphénylphosphine. Malgré sa longueur apparente, elle présente l'avantage de donner d'excellents rendements.

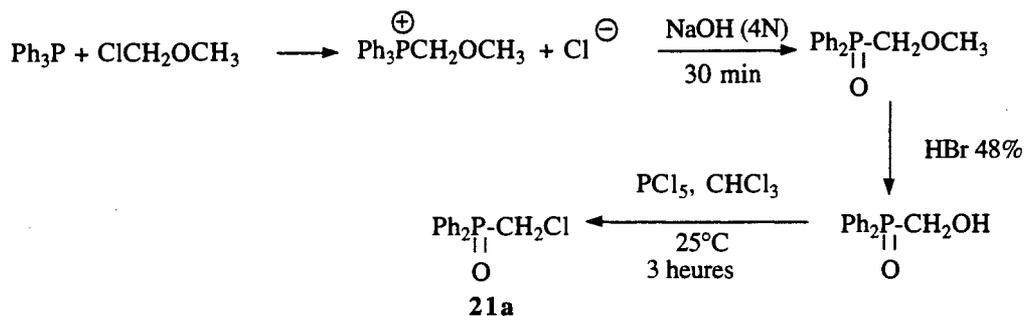


Schéma 75

L'oxyde de chlorométhylidiphénylphosphine est ainsi obtenu avec un rendement global de 83% à partir de la triphénylphosphine.

III.1.2 - Etude de la formation de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine 15a

Pour préparer l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine, nous avons utilisé les conditions établies en série phosphonate (schéma 76).

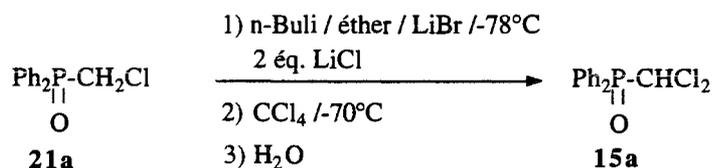
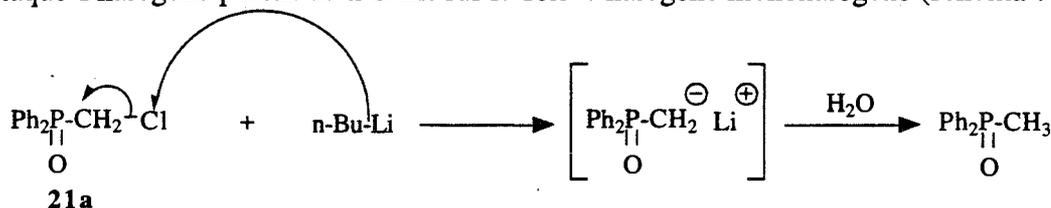


Schéma 76

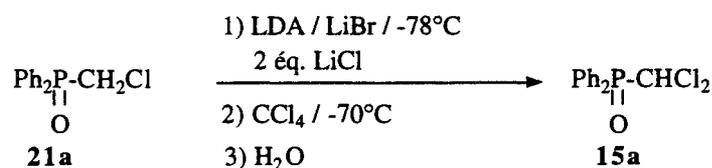
Les conditions opératoires décrites par Coutrot et ses collaborateurs n'ont pas permis d'obtenir l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine avec un rendement satisfaisant. Nous

avons observé de nombreux produits de dégradation difficilement identifiables. Cependant, un produit secondaire, l'oxyde de méthyldiphénylphosphine a pu être clairement identifié. Il résulte de l'attaque d'halogène positif du n-BuLi sur le dérivé halogéné monohalogéné (schéma 77).



Il semble donc que la présence des groupements phényles sur le phosphore diminue l'acidité de l'hydrogène en α ce qui favorise la réaction d'échange chlore-lithium.

Afin d'éviter cette réaction secondaire, nous avons utilisé une base moins nucléophile : le diisopropylamidure de lithium (schéma 78).



Nous avons fait varier la durée de formation du carbanion lithien afin de trouver les meilleures conditions.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 14

Tableau 14

Essai n°	Temps de formation du carbanion (min)	T (°C)	Temps d'halogénéation (min)	% 21a a)	% 15a a)	Rdt % b)
116	30	-78	30	40	60	40
117	60	-78	30	0	100	60

a) Les pourcentages en **21a** et **15a** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes en α du phosphore.

b) Les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

Les résultats du tableau 14 montre que l'utilisation de LDA permet d'obtenir le dérivé

dichloré **15a** avec un rendement satisfaisant. Aucune réaction d'échange lithium-chlore n'a été observée.

La déprotonation de l'oxyde de chlorométhylidiphénylphosphine est plus lente qu'en série phosphonate. En effet, une heure de réaction est nécessaire pour achever la réaction acide-base.

III.2 - Etude de la formation du carbanion de l'oxyde de dichlorométhyl-diphénylphosphine **15a**

Ce carbanion étant également inconnu, il a été nécessaire de procéder à différents essais pour tester sa formation et sa stabilité. Nous avons utilisé un agent alkylant, l'iodométhane, pour mettre en évidence le carbanion (schéma 79).

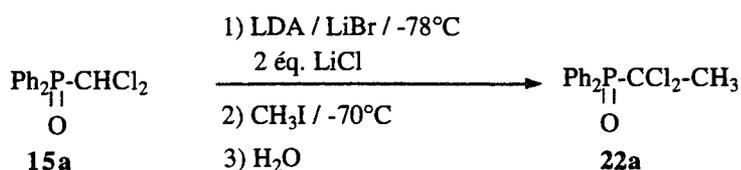


Schéma 79

Le tableau 15 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 15

Essai n°	Formation du carbanion		alkylation		% 15a a)	% 22a a)	Rdt b) %
	Durée (h)	T °C	Durée (h)	T °C			
118	0,5	-78	1	-70	75	25	15
			2	25			
119	1	-78	1	-70	0	100	61
			2	25			

a) Les pourcentages en **15a** et **22a** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des hydrogènes du groupement méthyle.

b) Les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

Les résultats exposés dans le tableau 15 illustrent la faible réactivité des oxydes de phosphine. En effet, la déprotonation complète de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine est réalisée en une heure alors qu'en série phosphonate 10 minutes suffisent (68).

L'alkylation du carbanion lithien dihalogéné phosphoré permet d'atteindre des oxydes de phosphine dihalogénés substitués avec de bons rendements.

La présence de sels de lithium est absolument nécessaire au bon déroulement de la réaction. En effet, en l'absence de LiBr, le carbanion dichloré est particulièrement instable. De nombreux produits de dégradation sont alors observés.

Au cours de cette étude, nous avons donc mis au point les conditions de formation du carbanion lithien de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine. Nous avons testé sa réactivité vis à vis de l'iodométhane. Il nous reste donc à étudier sa réactivité vis à vis des dérivés carbonylés.

III.3 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonylé et l'anion de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine 15a

Pour cette étude, nous avons utilisé le benzaldéhyde comme substrat modèle :

La première étape de la réaction entre le carbanion lithien de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine et le benzaldéhyde est une réaction de type "aldolisation" qui conduit à un alcoolate lithien. Ce dernier peut évoluer vers la formation d'un époxyde α -halogéné 19a par le biais d'une réaction de Darzens ou vers la formation d'une oléfine gemdichlorée 20a par le biais d'une réaction de Wittig-Horner (schéma 80).

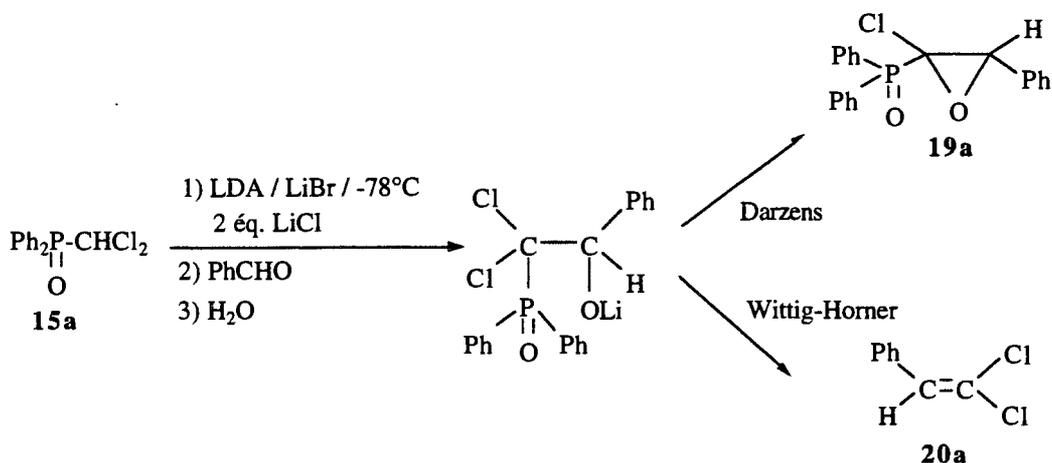


Schéma 80

Nous avons utilisé les conditions de carbonyloléfination établies par Coutrot et ses collaborateurs en série phosphonate (64). Nous avons fait varier cependant le temps de réaction.

Le tableau 16 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 16

Essai n°	T °C	Durée (h)	% 15a a)	% 19a a)	% 20a a)	Rdt % b)
120	-70	2	25	0	75	40
	25	24				
121	-70	2	0	0	100	65
	25	48				

a) Les pourcentages en **15a**, **19a** et **20a** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux de l'hydrogène en α du phosphore et de l'hydrogène vinylique.

b) Les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

Les résultats du tableau 16 montrent que la formation de l'oléfine gemdichlorée se fait exclusivement aux dépens de l'époxyde α -halogéné. Il semble donc que la diminution de l'électrophilie du phosphore grâce au noyau benzénique, n'ait pas favorisé la substitution nucléophile intramoléculaire. La présence des noyaux aromatiques sur le phosphore a pour principal effet de diminuer fortement la vitesse de réaction. En effet, il faut 48 heures de réaction pour former la double liaison éthylénique (essai 121).

Nous avons persévéré dans cette idée en remplaçant les groupements phényles par le groupement diméthyléthylènediamine sur le phosphore.

III.4 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonylé et le carbanion du 2-dichlorométhyl-2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b

La synthèse des phosphoramides dichlorés est décrite dans la littérature. Elle procède en deux étapes (66) :

- préparation du phosphoramide monochloré
- α -chloration par voie carbanionique du dérivé monochloré.

III.4.1 - Préparation des réactifs

Le 2-chlorométhyl-2-oxo-2-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine est préparé par condensation du dichlorure de chlorométhylphosphine sur la diméthyléthylènediamine en présence de triéthylamine. La méthode a été proposée par Ulrich, Tucker, Sayigh (69) (schéma 81).

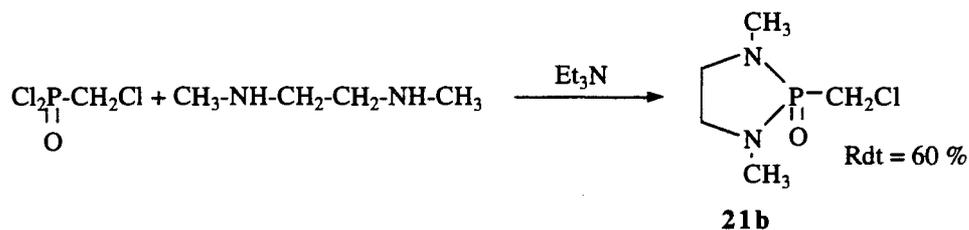


Schéma 81

Le produit dichloré est préparé grâce à la méthode d' α -chloration déjà exposée en série oxyde de phosphine (schéma 82).

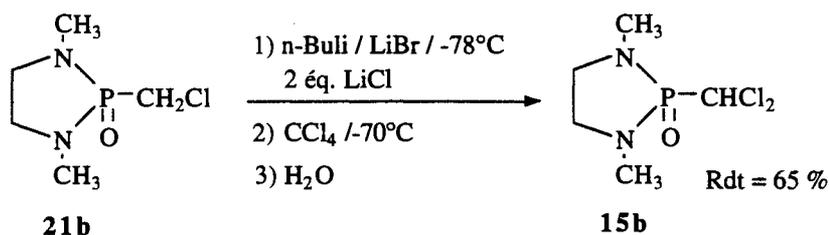


Schéma 82

III.4.2 - Etude de la réaction entre le benzaldéhyde et le carbanion lithien du 2-dichlorométhyl 2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine **15b**

Pour cette étude, nous n'avons pas recherché les conditions optimales de formation du carbanion. Nous avons appliqué celles trouvées en série oxyde de phosphine. Le dérivé carbonylé utilisé est le benzaldéhyde (schéma 83).

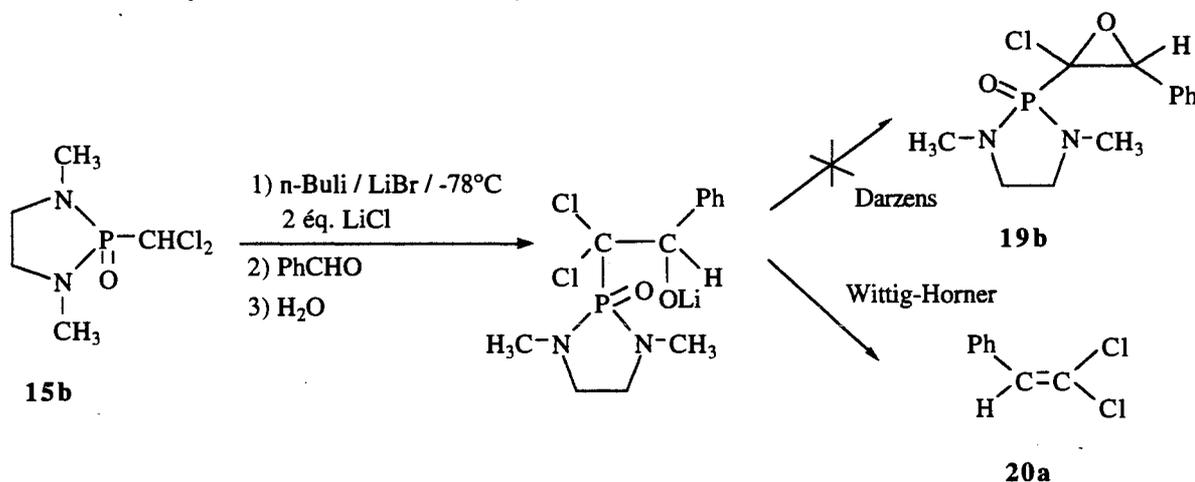


Schéma 83

Après avoir formé l'alcoolate intermédiaire par réaction d'aldolisation, ce dernier peut

évoluer vers la formation de l'époxyde α -halogéné ou vers l'oléfine gemdichlorée.

Les résultats obtenus montrent que la réaction de Wittig-Horner est encore exclusive. L'oléfine gemdichlorée est le seul produit obtenu.

L'effet électrodonneur de l'azote n'a donc pas permis de diminuer suffisamment l'électrophilie du phosphore. L'encombrement stérique du phosphore, apporté par la structure cyclique diazotée n'a pas favorisé l'orientation de la réaction vers l'attaque du carbone porteur de l'halogène.

III.5 - Conclusion

Il résulte de cette étude que la réaction de Darzens n'est pas favorisée par la diminution de l'électrophilie ou l'encombrement du phosphore : seule l'oléfine dihalogénée est obtenue.

La substitution par des groupements phényles ou des groupements azotés au niveau du phosphore ralentit cependant fortement la réaction de Wittig-Horner.

Nous avons donc abandonné cette stratégie de synthèse pour obtenir les époxyphosphonates α -halogénés.

Comme il est possible d'obtenir les époxyphosphonates non-halogénés à partir de l'anion dérivé du monochlorométhylphosphonate de diéthyle et d'un dérivé carbonyle, et compte tenu des acquis du laboratoire dans la série aziridine phosphonate, une alternative possible pour la production d'époxyphosphonates α -halogénés était de tenter l'halogénéation d'un époxyphosphonate par voie carbanionique ou radicalaire.

IV - ETUDE DE LA SYNTHÈSE D'EPOXYPHOSPHONATE α -CHLORE A PARTIR D'EPOXYPHOSPHONATE DE DIALKYLE

Une deuxième voie d'approche au précurseur clé **16** est basée sur les capacités d' α -halogénéation d'un phosphonate sur le carbone en α du phosphore, conformément aux travaux antérieurs de notre équipe sur la méthode d' α -halogénéation-carbonyloléfination en série aziridine. L'anion dérivé du monochlorophosphonate de diéthyle réagit lentement sur les bases de Schiff pour conduire avec d'excellents rendements aux aziridines phosphonates.

Il a été montré qu'il était possible de déprotonner l'hydrogène en α du phosphore dans ces aziridines par le LDA. La seule réaction qui a pu être décrite pour ces nouveaux carbanions est l'attaque d'un chlore positif de CCl_4 conduisant à une α -chloration et une aziridine phosphonate α -chloré (70). Curieusement, ces carbanions sont totalement inertes vis-à-vis des agents alkylants et des dérivés carbonylés (schéma 84).

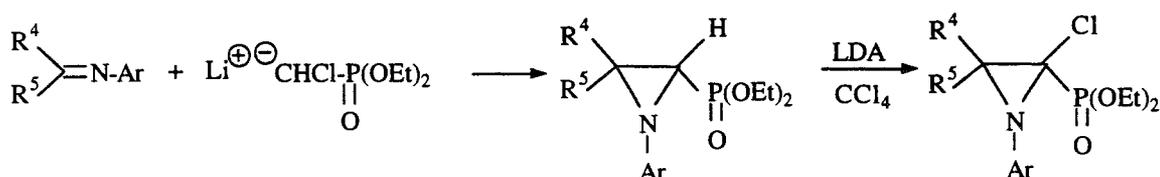


Schéma 84

Il paraissait donc logique de préparer l'époxyphosphonate glucidique **23** et de tenter l'halogénéation dans des conditions voisines de celles réalisées avec les aziridines afin d'atteindre l'époxyphosphonate α -halogéné **24** (schéma 85).

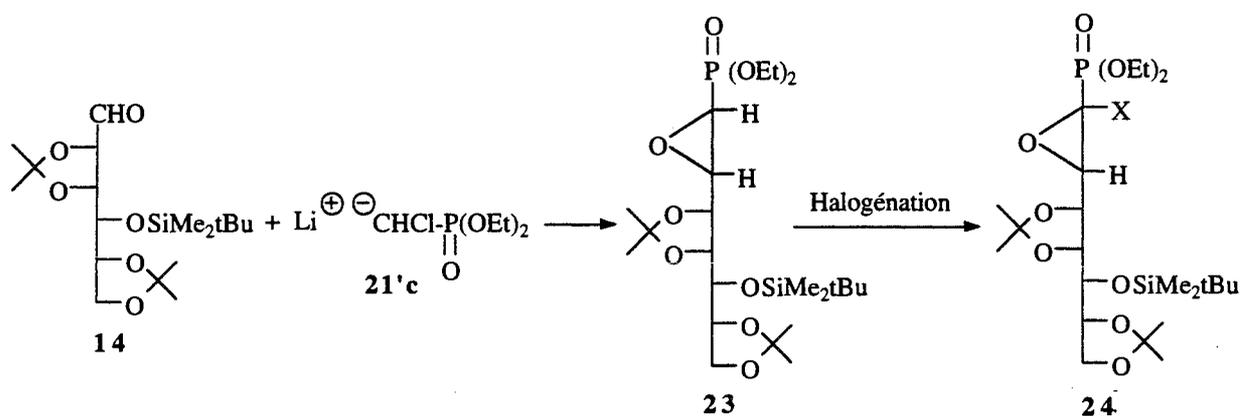


Schéma 85

La préparation de l'aldéhyde glucidique précurseur étant longue et difficile à mettre en

oeuvre, nous avons dans un premier temps, recherché les conditions de formation du carbanion époxyphosphonate sur un substrat aliphatique modèle ainsi que son halogénéation éventuel.

Nous avons également essayé des méthodes d'halogénéation de l'époxyphosphonate par voie radicalaire.

IV.1 - Préparation des réactifs

Le chlorométhylphosphonate de diéthyle a été préparé par substitution du dérivé dichloré par l'éthylate de sodium (schéma 86).

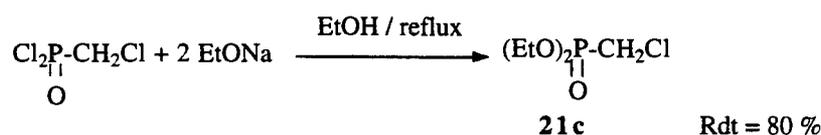


Schéma 86

L'époxyphosphonate modèle a été préparé à l'aide des conditions préconisées par Coutrot et Savignac (63). Il dérive de la réaction entre l'acétone et le carbanion lithien du chlorométhylphosphonate de diéthyle (schéma 87).

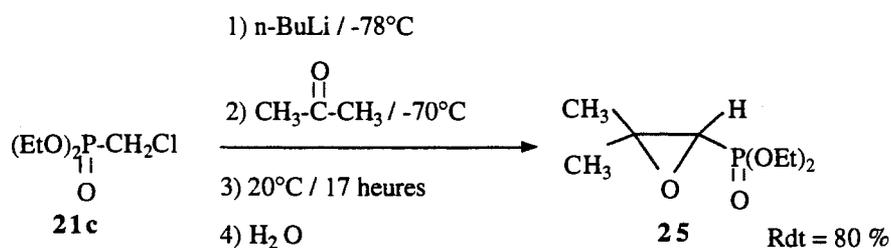


Schéma 87

Il faut indiquer ici le déplacement chimique du l'hydrogène époxydique en α du phosphonate obtenu en RMN ^1H : celui-ci est de 2,55 ppm. La disparition de ce signal est une preuve de la formation du carbanion lors du piégeage par un électrophile.

IV.2 - Halogénéation par voie carbanionique

IV.2.1 - Etude de la formation du carbanion époxyphosphonate

Afin d'étudier l'influence des conditions expérimentales sur le déroulement de la réaction,

nous avons fait varier la nature de la base ainsi que les temps de déprotonation. Nous avons hydrolysé le milieu avec de l'eau lourde (schéma 88).

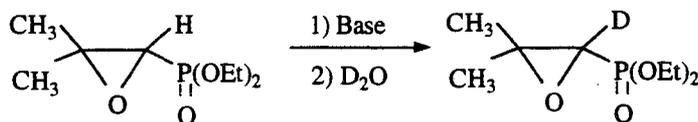


Schéma 88

Nous avons étudié la disparition du signal de l'hydrogène en α de l'époxyde en RMN ^1H et l'apparition d'une bande C-D en infrarouge.

Le tableau 17 repertorie l'ensemble des essais.

Tableau 17

Essai n°	Base utilisée	T °C	Temps de formation (h)	IR cm^{-1}	RMN ^1H (80MHz) δ (ppM)
122	BuLi	-78	0,5	bande OH	
123	LDA	-78	0,5	pas de bande C-D	2,55
124	LDA	-78	1	1950 bande C-D	2,55
125	LDA	-78	3	pas de bande C-D	2,55
126	LDA	-60	1	pas de bande C-D	2,55
127	NaH	reflux THF	1	pas de bande C-D	2,55

Nous constatons que les résultats obtenus dans le tableau 17 sont décevants.

L'essai 122 montre que l'utilisation de base nucléophile comme le n-butyllithium n'est pas compatible avec le cycle époxydique. En effet, nous avons obtenu le produit d'ouverture du cycle époxydique.

L'utilisation de base moins nucléophile comme le LDA a permis d'éviter cette réaction secondaire.

La déprotonation de l'époxyphosphonate n'a donc pas donné les résultats attendus. Malgré un essai encourageant (essai 124) où nous observons la formation d'une liaison C-D en infrarouge, nous n'avons jamais reproduit ou amélioré ce résultat dans les essais suivants (essais 124, 125 et 126).

Nous avons alors pensé que l'eau lourde contenait suffisamment d'eau pour reprotoner le carbanion. Nous avons donc changé la nature de l'électrophile.

IV.2.2 - Variation de l'électrophile

Plusieurs électrophiles tels que le tétrachlorure de carbone, l'iodométhane, le brome et le N-bromosuccinimide ont été essayés (schéma 89).

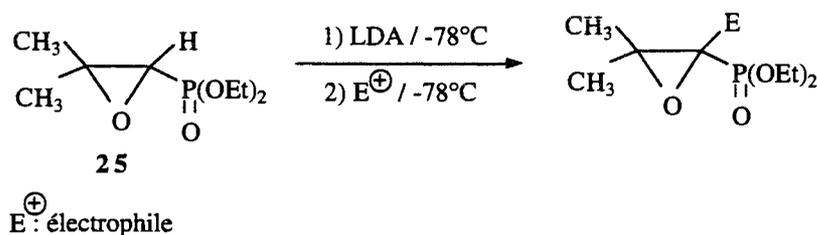


Schéma 89

Nous avons recherché les conditions de réaction optimales en changeant le sens d'introduction des réactifs et en faisant varier les temps de réaction.

Le tableau 18 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 18

Essai n°	Formation du carbanion			Réaction avec l'électrophile			Résultat
	Ordre d' introduction	T °C	Durée (min)	Electrophile	T °C	Durée (min)	
128	25 sur LDA	-78	20	CCl ₄	-78	5	25
129	LDA sur 25	-78	60	CCl ₄	-78	60	25
130	25 sur LDA	-78	60	CCl ₄	-78	60	25
131	25 sur LDA	-78	60	CH ₃ I	-78	60	25
132	25 sur LDA	-78	60	Br ₂	-78	60	25
133	25 sur LDA	-78	60	NBS	-78	60	25

Quelles que soient les conditions opératoires utilisées, il apparaît que la déprotonation du diméthylépoxyphosphonate de diéthyle **25** a échoué. En effet, les différents électrophiles utilisés n'ont pas permis de piéger le carbanion.

Il semble donc que le proton en α du cycle époxydique et du groupement phosphonate ne soit pas suffisamment acide pour réagir avec le diisopropylamide de lithium.

Nous avons donc abandonné cette stratégie de synthèse par voie carbanionique pour essayer

IV.3 - Halogénéation par voie radicalaire

A notre connaissance, personne n'a tenté d'halogéner des dialkylépoxyphosphonates de diéthyle par voie radicalaire. Cependant, des auteurs japonais ont réalisé des halogénations radicalaires en série phénylthiométhanephosphonate (71). Une équipe allemande a aussi travaillé en série acylaminophosphonate (72).

Les deux procédés préconisent l'utilisation de N-halosuccinimide comme agent d'halogénéation. Seules les conditions opératoires et la nature de l'agent d'halogénéation les différencient. Nous avons testé les deux méthodes sur le diméthylépoxyphosphonate de diéthyle (schéma 90).

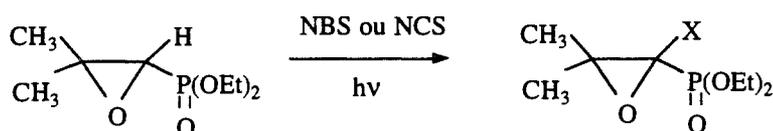


Schéma 90

Le tableau 19 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 19

Essai n°	Agent d'halogenation	Conditions opératoires	Solvant	Résultat
134	NBS	2 heures sous lampe 1000W	CCl ₄	Produit de départ
135	NCS	1 nuit à température ambiante	CCl ₄	Produit de départ

Les résultats obtenus montrent que l'halogénéation par voie radicalaire est un échec. Nous avons retrouvé intégralement dans les deux cas, le produit de départ.

IV.4 - Conclusion

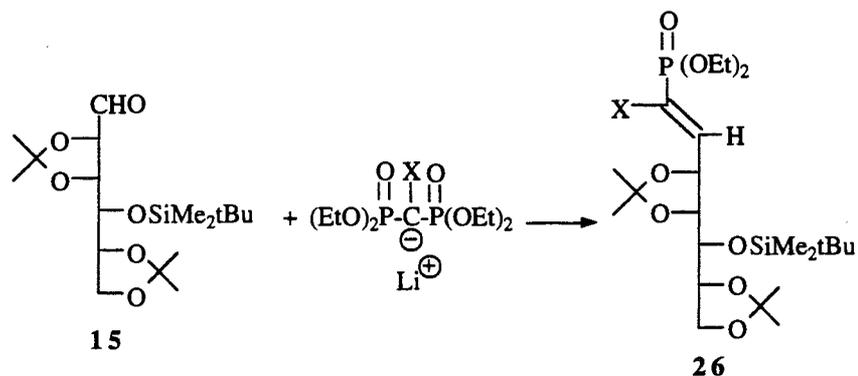
La synthèse d'époxyphosphonates α -halogénés à partir d'époxyphosphonates par voie carbanionique ou par voie radicalaire, n'a pas donné les résultats escomptés.

Nous avons donc abandonné cette stratégie pour étudier l'époxydation de phosphonates vinyliques α -halogénés.

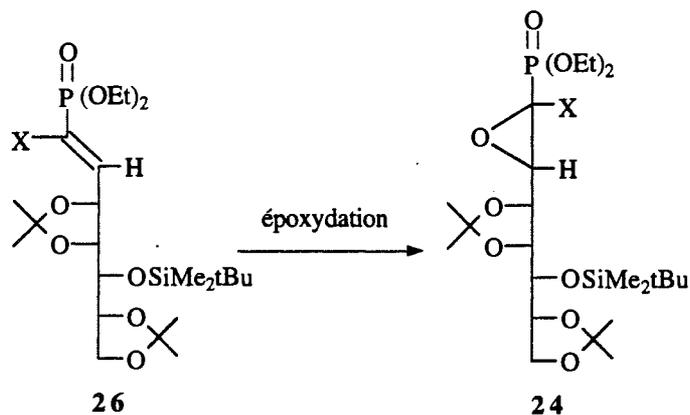
V - ETUDE DE L'EPOXYDATION DE PHOSPHONATES VINyliQUES α -HALOGENES

La dernière stratégie envisagée pour atteindre l'intermédiaire époxyphosphonate α -halogéné **24** procède en deux étapes :

- synthèse de l'oléfine α -chlorée α -phosphonylée **26** dérivé du mannose (schéma 91)



- époxydation de la double liaison pour atteindre l'intermédiaire-clé **26** (schéma 92).



Un examen de la littérature montre qu'il existe très peu de méthodes d'époxydation de dérivés phosphorés vinyliques (73). Ces composés sont difficiles à époxyder car la double liaison est fortement désactivée. Dans le cas des phosphonates vinyliques α -halogénés, il est à prévoir que la conjugaison de l'effet électroattracteur du chlore diminue encore la réactivité de ces composés. Malgré le manque de réactivité prévisible de la double liaison, nous avons entrepris dans un premier temps, une étude sur des substrats simples en série aliphatique. Nous avons testé un agent d'époxydation classique, l'acide métachloroperbenzoïque (m-CPBA).

V.1 - Préparation des vinylphosphonates α -halogénés aliphatiques **27**

Nous avons adopté le schéma synthétique proposé par Savignac et ses collaborateurs (74). Il consiste à générer le carbanion chlorométhylènediphosphonate lithié par phosphonoalkylation par le chlorophosphate de diéthyle de l'anion dérivé du chlorométhylphosphonate de diéthyle en présence d'un excès de LDA. Opposé à un aldéhyde aliphatique ou aromatique, il conduit aux vinylphosphonates désirés **27** (schéma 93).

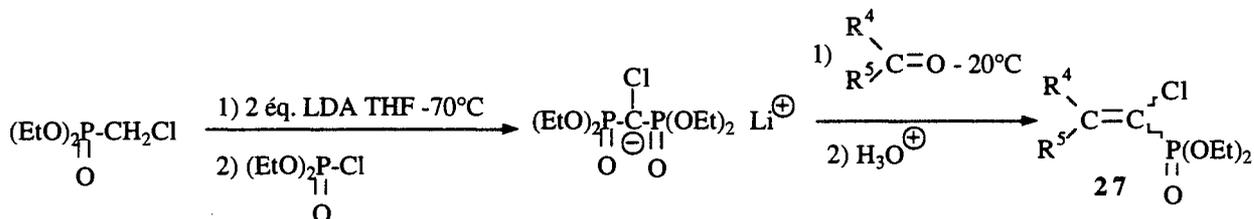
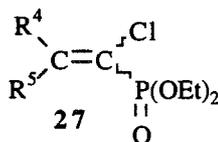


Schéma 93

Le tableau 20 regroupe l'ensemble des structures préparées.

Tableau 20



Essai n°	R ⁴	R ⁵	27	Rdt % a)	E/Z % b)
136	Me	H	27d	87	10/90
137	Et	H	27e	70	15/85
138	Pr	H	27f	77	15/85
139	iPr	H	27g	90	20/80
140	iBu	H	27h	89	15/85
141	Ph-CH ₂ -CH ₂	H	27i	93	10/90
142	Ph	H	27j	71	15/85
143	C ₆ H ₁₁	H	27k	0	
144	tBu	H	27l	0	
145	Et	Me	27m	52	40/60

a) Les rendements sont donnés après purification par chromatographie.

b) Les rapports E/Z sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des phosphonates en RMN ³¹P.

Lorsque R⁵ = H, les vinylphosphonates α-halogénés sont obtenus avec d'excellents rendements à l'exception des essais 143 et 144 où nous retrouvons le diphosphonate chloré. Il semble donc que la réaction d'aldolisation soit sensible à l'encombrement du dérivé carbonylé.

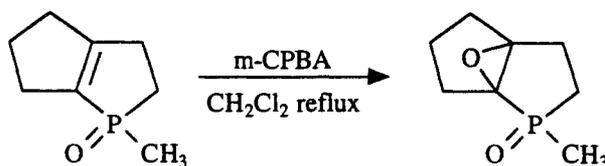


Schéma 95

Nous avons appliqué les conditions d'époxydation décrites par cette équipe à notre modèle **27g** (schéma 96).

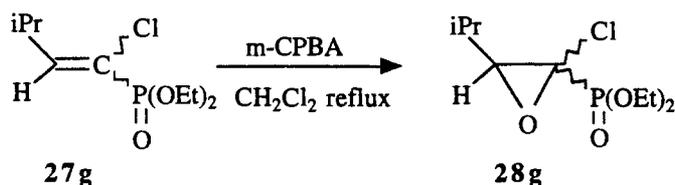


Schéma 96

Afin de détecter la formation de l'époxyde, nous avons effectué des prélèvements au cours du temps et nous avons suivi l'évolution de la réaction en RMN ^{31}P . La disparition des signaux caractéristiques des vinylphosphonates Z et E à 7,20 et 5,60 ppm sera la preuve d'une réaction chimique.

Le tableau 21 regroupe l'ensemble des résultats

Tableau 21

Conditions de réaction	Temps de réaction (h)	% 27g a)	% 28g a)	δ ^{31}P ppm
1,1 éq. m-CPBA	24	100	0	
1,1 éq. m-CPBA	48	95	5	7,54
1,1 éq. m-CPBA	72	90	10	7,54

a) Les rapports en **27g** et **28g** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des phosphonates en RMN ^{31}P .

Nous constatons que dans ces conditions, la réaction d'époxydation est très lente. En effet, après 72 heures, seulement 10% d'époxyphosphonate ont été formés. Ces résultats sont

encourageants mais insuffisants. Nous avons poursuivi l'idée en augmentant très fortement la concentration en m-CPBA. Nous avons utilisé quatre équivalents de peracide pour un équivalent de substrat. Nous avons étudié l'évolution de la réaction en fonction du temps par RMN ^{31}P .

Les résultats sont consignés dans le tableau 22.

Tableau 22

Conditions de réaction	Temps de réaction (h)	% 27g a)	% 28g a)	δ ^{31}P ppm
4 éq. m-CPBA	0	100	0	
4 éq. m-CPBA	12	90	10	7,54
4 éq. m-CPBA	24	82	18	7,54 et 7,00
4 éq. m-CPBA	48	65	35	7,54 et 7,00
4 éq. m-CPBA	72	52	48	7,54 et 7,00
4 éq. m-CPBA	120	33	67	7,54 et 7,00
4 éq. m-CPBA	144	25	75	7,54 et 7,00
4 éq. m-CPBA	240	2	98	7,54 et 7,00

a) Les rapports en **27g** et **28g** sont évalués à partir des produits bruts par calcul de l'intégration des signaux des phosphonates en RMN ^{31}P .

Il apparaît que l'utilisation de quatre équivalents d'acide métachloroperbenzoïque permet l'oxydation complète du vinylphosphonate α -chloré modèle. Pour la première fois, nous avons synthétisé un époxyphosphonate α -halogéné avec un excellent rendement. Celui-ci est de 80 % après purification sur colonne de silice.

Le temps de réaction est cependant, très long ce qui montre la faible réactivité de la liaison éthylénique. Afin d'illustrer cette observation, nous avons tracé la courbe représentant le taux de conversion c'est à dire le nombre de moles de produit sur le nombre de mole initial de réactif, en fonction du temps (schéma 97).

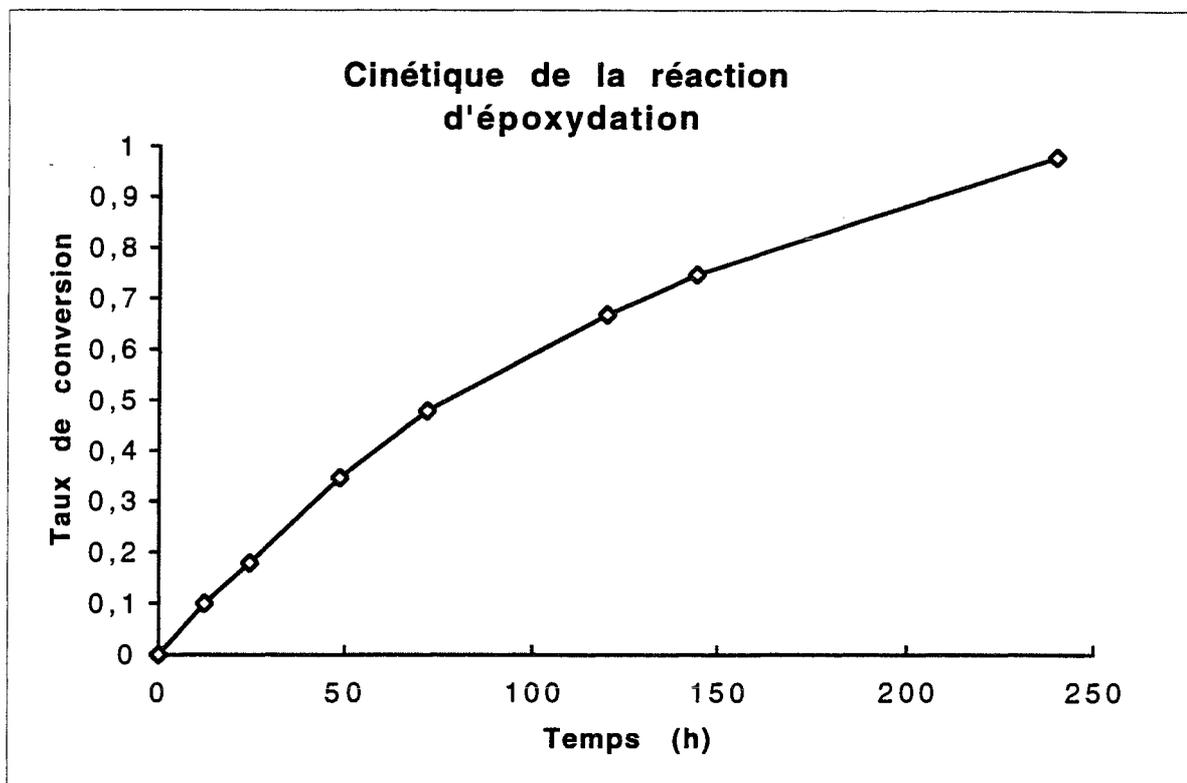


Schéma 97

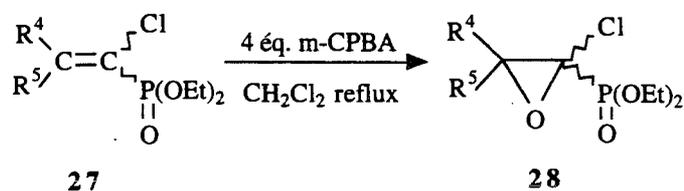
Afin de discuter la stéréochimie de la réaction d'époxydation, nous avons déterminé le rapport E/Z à partir des produits bruts par intégration des signaux des phosphonates observés sur les spectres RMN ^{31}P . La confirmation de la structure est obtenue par RMN ^1H à partir du déplacement chimique de l'hydrogène du cycle époxydique. En effet, cet hydrogène a un déplacement chimique de 2,95 ppm pour l'époxyde Z et de 2,90 pour l'époxyde E.

Le rapport E/Z de l'époxyde préparé est 20/80. Celui-ci est identique au rapport E/Z du vinylphosphonate modèle de départ.

Nous pouvons donc dire que la réaction d'époxydation par le m-CPBA des vinylphosphonates α -halogénés est stéréospécifique. De plus, nous n'avons jamais observé d'isomérisation de la double liaison préalable à l'époxydation comme c'est le cas pour l'époxydation des esters α,β -éthyléniques α -chlorés (75).

V.3 - Préparation d'époxyphosphonates α -halogénés 28

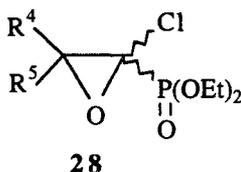
Nous avons appliqué ces conditions de réaction aux différents vinylphosphonates préparés précédemment (schéma 98).



Sch\u00e9ma 98

Les r\u00e9sultats sont rassembl\u00e9s dans le tableau 23

Tableau 23



Essai n ^o	R ⁴	R ⁵	28	Rdt % a)	E/Z % b)
146	iPr	H	28g	88	20/80
147	Me	H	28d	70	10/90
148	Et	H	28e	80	15/85
149	Pr	H	28f	80	15/85
150	iBu	H	28h	81	15/85
151	Ph-CH ₂ -CH ₂	H	28i	88	10/90
152	Ph	H	28j	0	
153	Et	Me	28m	0	

a) Les rendements sont donn\u00e9s apr\u00e8s purification par chromatographie.

b) Les rapports E/Z sont \u00e9valu\u00e9s \u00e0 partir des produits bruts par calcul de l'int\u00e9gration des signaux des phosphonates en RMN ³¹P.

Nous constatons que dans la plupart des cas, les \u00e9poxyphosphonates sont obtenus avec d'excellents rendements.

Lorsque l'ol\u00e9fine est substitu\u00e9e par un hydrog\u00e8ne et un groupement alkyle aliphatique, la r\u00e9action d'\u00e9poxydation est particuli\u00e8rement efficace (essais 146, 147, 148, 149, 150 et 151). Les temps de r\u00e9action sont cependant, tr\u00e8s longs (de l'ordre de 10 jours).

En revanche, si R⁴ = Ph, aucune \u00e9volution de la r\u00e9action n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e m\u00eame apr\u00e8s 10

jours de reflux (essai 152). Il apparaît que la présence du noyau aromatique conjuguée à la double liaison diminue fortement sa réactivité.

De même, le m-CPBA ne réagit pas sur l'oléfine si R⁴ et R⁵ sont deux groupes alkyles (essai 153).

Afin de discuter de la stéréochimie de la réaction, nous avons déterminé le rapport E/Z par calcul de l'intégration des signaux obtenus en RMN ³¹P.

Quelle que soit la nature du substituant de l'époxyde, nous observons un rapport E/Z identique à celui des vinylphosphonates précurseurs. La réaction d'époxydation est donc stéréospécifique.

En conclusion, nous pouvons dire que la méthode que nous avons mise au point, permet de préparer des époxyphosphonates α-halogénés monosubstitués.

La réaction d'époxydation est par ailleurs stéréospécifique.

V. 4 - Préparation du vinylphosphonate α-halogéné dérivé du mannose

Pour synthétiser le vinylphosphonate dérivé du mannose, nous avons envisagé une voie directe. Elle consiste à tenter la réaction de Wittig-Horner directement sur la forme hémiacétalique du D-mannose qui est susceptible de se comporter comme un aldéhyde masqué.

La configuration des centres asymétriques du D-mannose permet la protection des hydroxyles des carbones 2 et 3 et des carbones 5 et 6 sous forme isopropylidène laissant la fonction hydroxyle anomérique libre.

La réaction du carbanion chlorométhylènediphosphonate sur le diisopropylidène-α-D-mannofurannose a été tentée dans différentes conditions (schéma 99).

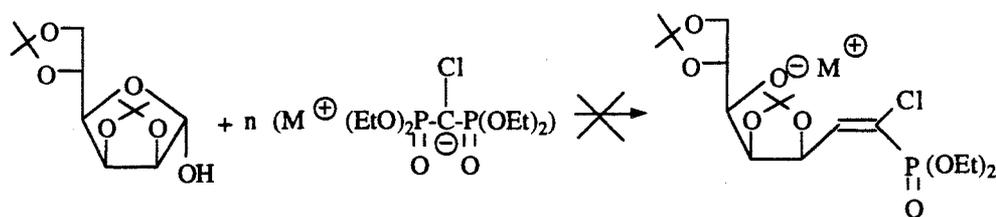


Schéma 99

La déprotonation du chlorométhylènediphosphonate a été effectuée par le n-butyllithium dans le THF ou par l'hydrure de sodium dans le DME.

L'évolution de la réaction est suivie en chromatographie sur couche mince.

Le tableau 24 regroupe l'ensemble des résultats.

Tableau 24

Essai n°	M ⁺	n	T °C de réaction	Durée de réaction (h)	Rdt %	E/Z
154	Li	2	- 20	1,5	0	
			50	5		
155	Na	4	25	24	0	

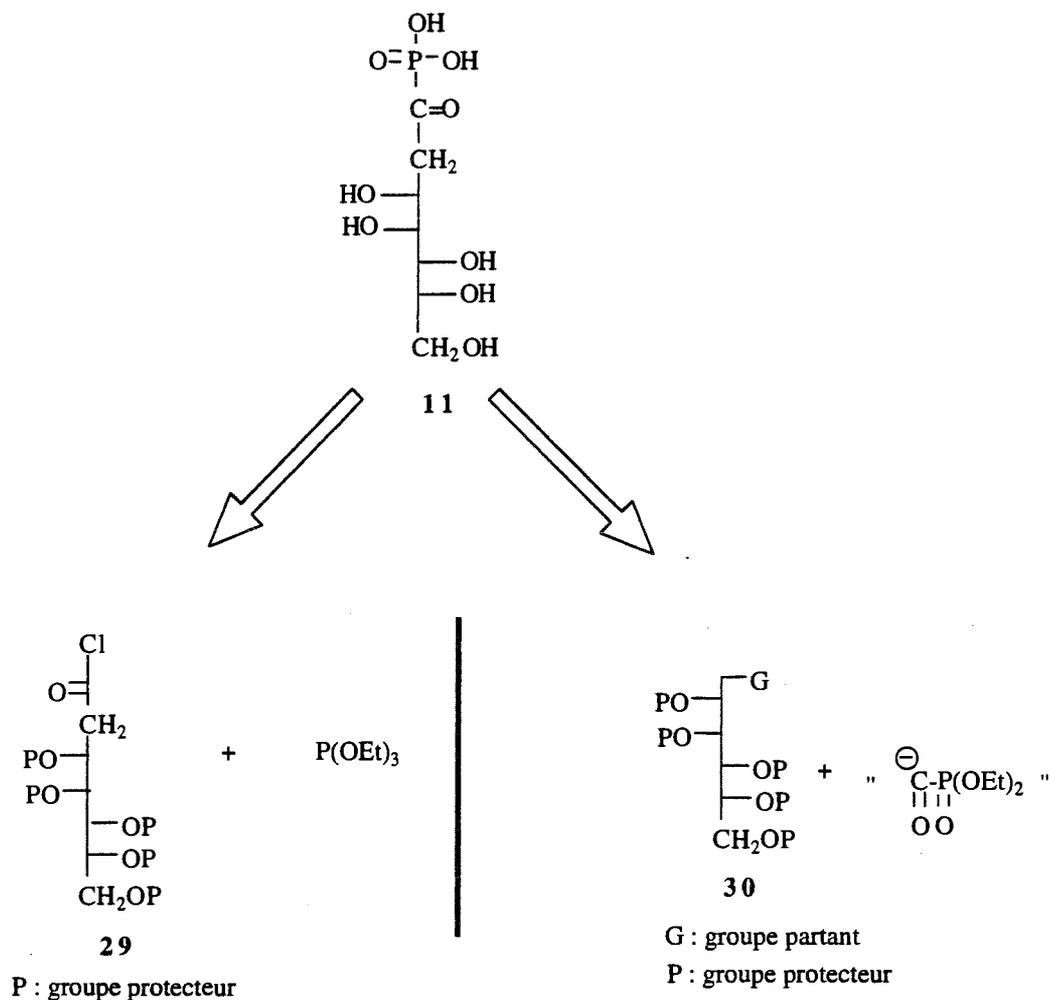
Les résultats obtenus montrent que la synthèse du vinylphosphonate α -chloré dérivé du mannose n'est pas possible par voie directe. Dans les deux cas envisagés, la première réaction que nous observons est l'anomérisation partielle du D-mannose. Ensuite, le milieu réactionnel évolue vers de nombreux produits de dégradation difficilement identifiables.

Les carbanions chlorométhylidiphosphonates de diéthyle ne sont donc pas capables de déplacer l'équilibre hémiacétalique en faveur de la forme aldéhydique ouverte.

L'accès au vinylphosphonate glucidique est cependant, envisageable à partir du carbanion lithien diphosphoré mais elle nécessite la préparation du mannose sous forme ouverte et convenablement protégé. Les difficultés de synthèse et la fragilité de ce substrat ainsi que les conditions très dures d'époxydation nous ont amené à envisager des stratégies de synthèse plus classiques.

VI - ETUDES D'AUTRES VOIES D'ACCES AUX α -CETOPHOSPHONATES

Pour synthétiser le précurseur phosphoré **11**, deux stratégies plus classiques ont été envisagées (schéma 100).



- la première voie de synthèse est une réaction de Michaëlis-Arbusov entre le triéthylphosphite et un chlorure d'acide glucidique possédant pour la partie chirale la configuration du D-mannose

- la deuxième voie de synthèse consiste à substituer un mannitol activé en position 1 par un carbanion équivalent synthétique d'un anion α -cétophosphonate.

VI.1 - Voie "MICHAELIS-ARBUSOV"

La réaction de Michaëlis-Arbusov peut paraître la méthode la plus simple pour créer le motif α -cétophosphonate. La réaction d'un chlorure d'acide glucidique **29** convenablement protégé sur le

triéthylphosphite doit conduire à l'intermédiaire α -cétophosfonate **31** recherché (schéma 101).

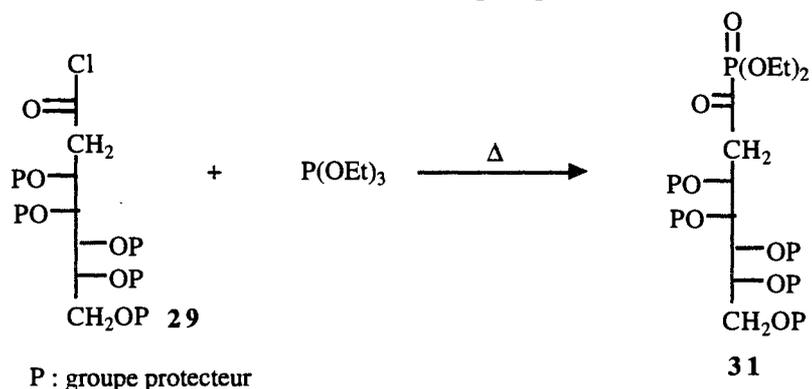


Schéma 101

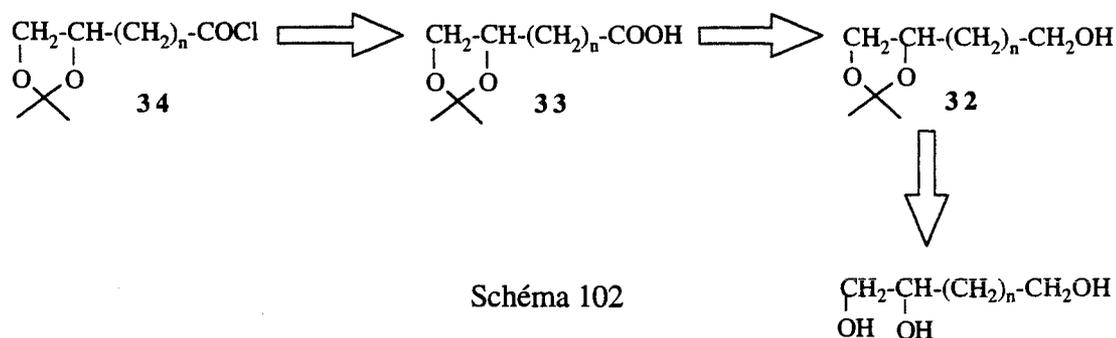
Si cette réaction est très utilisée sur des substrats simples, elle est plus délicate à mettre en oeuvre sur des substrats élaborés comme les glucides. C'est pourquoi, nous avons dans un premier temps, étudié la compatibilité de la réaction de Michaëlis-Arbuzov avec des substrats polyfonctionnels possédant des protections usuelles utilisées en série glucidique.

Nous avons testé la réaction sur trois modèles :

- le chlorure de 2, 3-O-isopropylidènepropanoyle
- le chlorure de 3, 4-O-isopropylidènebutanoyle
- le chlorure de 5, 6-O-isopropylidènehexanoyle

VI.1.1 - Préparation des chlorures d'acide modèles 34

L'analyse rétrosynthétique montre que la synthèse des chlorures d'acide protégés sous forme d'isopropylidène peut être envisagée en trois étapes à partir du triol commercial (schéma 102).



- la première étape est une réaction d'acétalisation pour protéger les hydroxyles vicinaux ;
- la deuxième étape est une réaction d'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique ;
- la troisième étape est la formation du chlorure d'acide à partir de l'acide correspondant.

a) Synthèse des 1,2-O-isopropylidènealcanetriols **32**

La méthode proposée par Remoll et Newman a été utilisée pour protéger les fonctions alcools en position 1 et 2 sous forme isopropylidène ⁽⁷⁶⁾ (schéma 103).

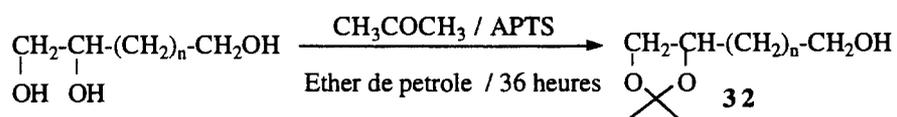
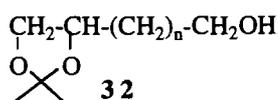


Schéma 103

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 25

Tableau 25



Essai n°	n	32	Rdt % a)
156	0	32a	82
157	1	32b	60
158	3	32c	65

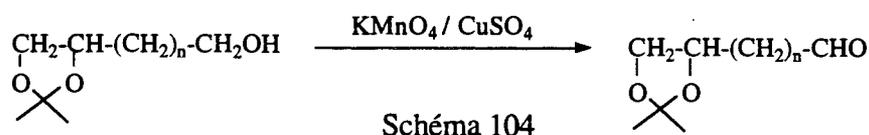
a) Les rendements sont donnés en produit purifié par distillation sous pression réduite.

Les rendements obtenus en produit **35** sont satisfaisants. Les alcools protégés ont été ensuite engagés dans des réactions d'oxydation.

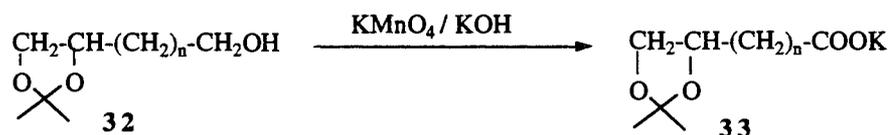
b) Synthèse des acides **33**

Deux systèmes oxydants ont été utilisés pour atteindre les acides **33**.

La première utilise le mélange $\text{KMnO}_4\text{-CuSO}_4$ ⁽⁷⁷⁾ mais n'a pas donné les résultats escomptés. En effet, le seul produit obtenu est l'aldéhyde (schéma 104).

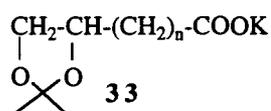


La deuxième méthode, proposée par Tanaka et Yamashita, utilise le système KOH / KMnO₄ (78) (schéma 105).



Les résultats sont consignés dans le tableau 26.

Tableau 26



Essai n°	n	Durée de réaction (h)	33	Rdt %
159	0	3	33a	66
160	1	3	33b	30
161	3	3	33c	67

Les résultats obtenus sont relativement satisfaisants à l'exception de l'essai 160 où une chute nette de rendement est observée. N'ayant pas d'explication logique pour expliquer ce phénomène, nous avons poursuivi la synthèse en préparant les chlorures d'acide correspondants.

c) Synthèse des chlorures d'acides 34

Tanaka et Yamashita proposent une méthode douce de synthèse du chlorure d'acide à partir du carboxylate de potassium (78). Ce mode de préparation présente l'avantage d'éviter le passage en milieu acide qui pourrait affecter l'isopropylidène. Nous avons donc utilisé ces conditions opératoires sur les différents carboxylates (schéma 106).

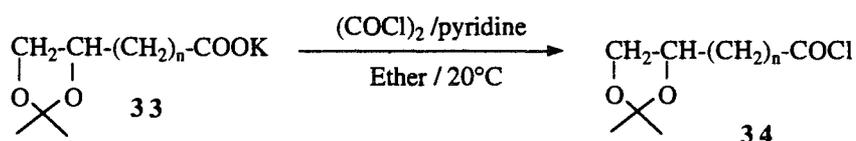
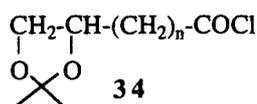


Schéma 106

Les résultats sont consignés dans le tableau 27.

Tableau 27



Essai n°	n	Durée de réaction (h)	34	Rdt %
162	0	20	34a	68
163	1	20	34b	0
164	3	20	34c	25

Nous constatons que la nature du substrat est un facteur prépondérant sur la formation du chlorure d'acide.

En effet, pour $n = 0$, le rendement est satisfaisant.

En revanche, pour $n = 1$ et 3 , les résultats obtenus sont décevants.

Pour ces deux structures, nous avons changé de méthode de synthèse.

Après obtention de l'acide carboxylique par neutralisation à pH contrôlé du carboxylate de potassium, le chlorure d'acide correspondant est préparé par action du chlorure de thionyle (schéma 107). Cette méthode a permis de préparer les produits attendus avec un rendement de 90% pour $n = 1$ et 95 % pour $n = 3$.

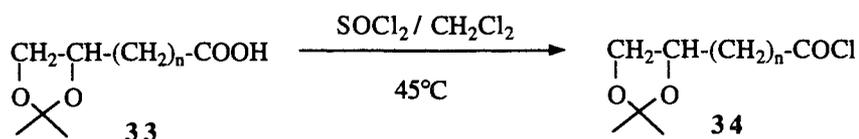
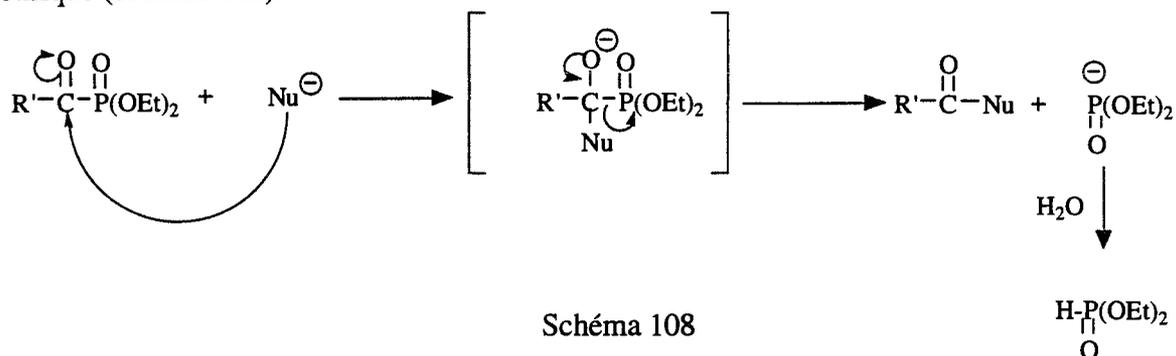


Schéma 107

VI.1.2 - Etude de la réaction de Michaëlis-Arbuzov

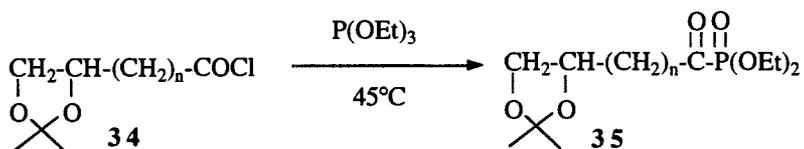
La synthèse des α -cétophosphonates par réaction d'acylation entre un chlorure d'acide

aliphatique ou aromatique et le triéthylphosphite a été très étudiée (79). Cette méthode a permis d'obtenir les acylphosphonates avec de bons rendements. Cependant, ces produits sont relativement fragiles. Ils sont rapidement dégradés sous l'action de différents nucléophiles protiques ou aprotiques. La coupure de la liaison C-P est aussi rapide en milieu acide qu'en milieu basique (schéma 108).



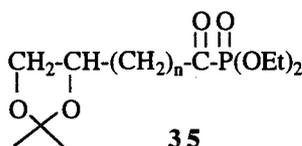
L'extrême sensibilité de la liaison C-P nous a amené à utiliser des conditions très douces pour réaliser la réaction de Michaëlis-Arbusov.

Nous avons condensé le triéthylphosphite sur les chlorures d'acides **34** à des températures n'excédant pas 45°C et sans solvant (schéma 109). L'évolution de la réaction a été suivie par infrarouge.



Les résultats sont consignés dans le tableau 28.

Tableau 28



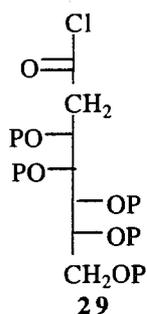
Essai n°	n	T °C de réaction	Durée de réaction (h)	35	Rdt %
165	0	45	20	35a	63
166	1	45	20	35b	55
167	3	45	20	35c	60

Les résultats montrent que l'utilisation d'un acétal cyclique comme groupement protecteur de la fonction diol est compatible avec la réaction de Michaëlis-Arbusov. En effet, nous avons obtenu les acylphosphonates **35** protégés avec des rendements honorables.

Les acylphosphonates préparés sont cependant, extrêmement sensibles à la dégradation. En effet, lors de la réaction de Michaëlis-Arbusov, nous avons observé l'apparition de produits secondaires difficilement identifiables.

Ces constatations montrent que la réaction sera certainement délicate à maîtriser en série glucidique.

De plus, la synthèse du chlorure d'acide glucidique précurseur **29** n'est pas décrite dans la littérature et est une cible synthétique par elle-même.



P : groupe protecteur

Il s'agit de préparer un acide glucidique comportant sept carbones et possédant les hydroxyles avec la configuration absolue du D-mannose convenablement protégés.

Le choix des groupements protecteurs est un facteur déterminant car il est nécessaire que leur élimination soit réalisée dans des conditions très douces pour ne pas couper la liaison C-P.

Etant données les difficultés de préparation d'un tel substrat glucidique, nous avons préféré explorer la dernière voie de synthèse proposée pour atteindre notre cible avant d'éventuellement revenir sur ce thème qui reste une possibilité d'accès.

VI.2 - Etude de l'introduction du groupement acylphosphonate par l'intermédiaire d'équivalents " $\ominus\text{COP(O)(OEt)}_2$ "

La synthèse de l'analogue phosphoré du KDO à partir du D-mannose nécessite l'ajout du motif acylphosphonate. Pour introduire ce motif, nous avons pensé utiliser des carbanions équivalents synthétiques de " $\ominus\text{COP(O)(OEt)}_2$ " dans une réaction de substitution nucléophile sur un mannitol activé en position 1.

Cette méthodologie nous semble intéressante car elle présente de grandes similitudes avec deux méthodes de synthèse du KDO décrites dans la littérature. En effet, l'étape-clé de ces deux synthèses est l'introduction du motif pyruvique par l'intermédiaire de carbanions issus de dithianes fonctionnels sur un mannitol convenablement activé en position 1.

Deux variantes ont été proposées :

- la première consiste à activer la position C1 par un triflate suivie d'une substitution nucléophile par l'anion d'un dithioacétal de glyoxylate de méthyle (80) (schéma 110).

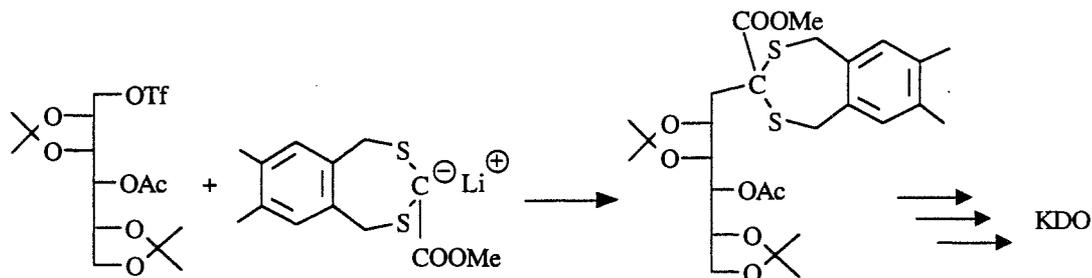


Schéma 110

- La deuxième consiste à activer la position C1 sous forme de sulfate suivie d'une substitution par l'anion 1,3-dithiane-2-carboxylate d'éthyle (81). Cette méthode constitue une amélioration de la précédente car le substrat glucidique et le réactif carbanionique sont plus facilement accessibles (schéma 111).

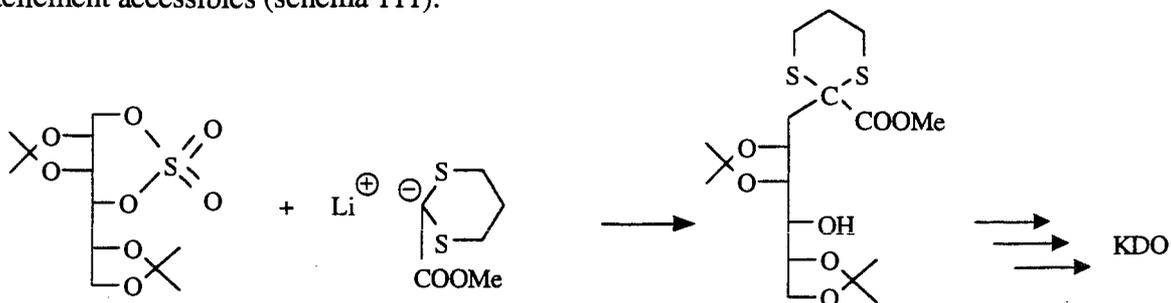


Schéma 111

Les auteurs ont montré que l'emploi de HMPT en forte concentration est absolument

nécessaire au bon déroulement de la réaction. Ces résultats satisfaisants en série carbonée nous ont amené à entreprendre leur transposition éventuelle à la série phosphorée.

VI.2.1 - Préparations d'équivalents synthétiques d'acylphosphonates

L'objectif est de préparer différents équivalents synthétiques d'anions acylphosphonates dérivés de dithianes méthylphosphonates.

Ces dérivés phosphorés trouvent de nombreuses applications en synthèse car ils permettent d'accéder aux vinylthioacétals par le biais d'une réaction de Wittig-Horner (82).

En revanche, leur utilisation en tant que réactifs de substitution nucléophile, est originale. C'est pourquoi, nous avons choisi de tester deux carbanions issus du 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle et du 2-méthoxy-2-phénylthiométhylphosphonate de diéthyle.

La synthèse du 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle est décrite dans la littérature (83).

L'obtention de ce dérivé phosphoré nécessite deux étapes à partir du 1,3-dithiane (schéma 112).

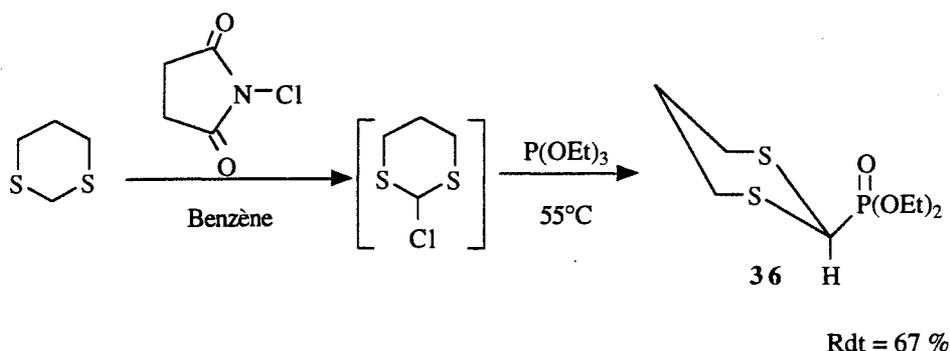


Schéma 112

Le 1,3-dithiane est monohalogéné en position 2 en 24 heures par le N-chlorosuccinimide. La solution obtenue est ensuite soumise sans aucun traitement, à l'action du triéthylphosphite dans le benzène afin de limiter la dégradation du dérivé chloré. Le 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle distillé est obtenu avec un rendement de 67%.

La synthèse du phosphonate α -soufré et α -oxygéné est plus délicate à mettre en oeuvre. Elle nécessite la préparation du chlorothiophénylméthylphosphonate de diéthyle qui est réalisée en trois étapes à partir du thioanisole selon une méthode décrite par Coutrot et ses collaborateurs et qui permet d'obtenir le phosphonate dans de bonnes conditions (84).

Le chlorométhylphénylsulfure est obtenu par action du N-chlorosuccinimide sur le thioanisole. Il est ensuite engagé dans une réaction de Michaëlis-Becker sur l'anion sodique du diéthylphosphite. Le phénylthiométhylphosphonate de diéthyle est obtenu avec un rendement de 67%. Le phosphonate est ensuite métallé par du n-butyllithium dans l'éther. Le carbanion lithien est ensuite halogéné par du tétrachlorure de carbone avant d'être hydrolysé. Le dérivé phosphoré

halogéné est obtenu avec un rendement de 75 % (schéma 113).

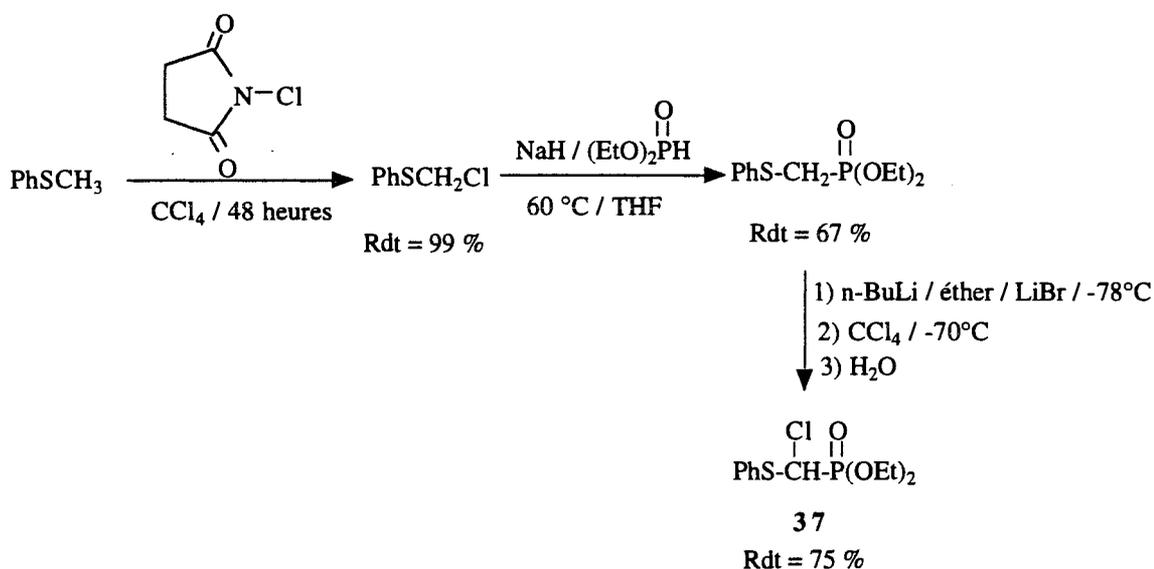


Schéma 113

La substitution nucléophile de l'halogène a été effectuée dans le méthanol à température ambiante (85) (schéma 114).

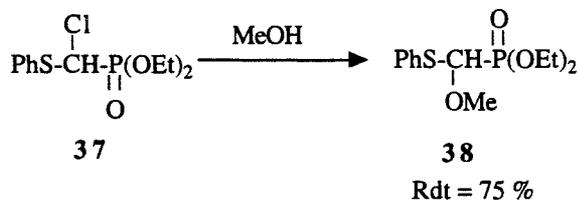
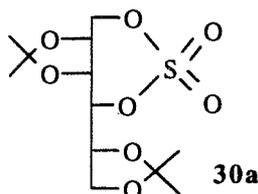


Schéma 114

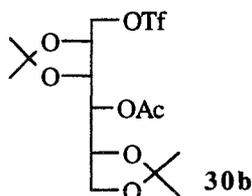
VI.2.2 - Préparation des substrats glucidiques 30

Pour étudier l'action des différents carbanions équivalents synthétiques d'anions acylphosphonates, nous avons entrepris la synthèse des deux substrats glucidiques utilisés lors de la synthèse du KDO.

- le 1,4-sulfate-2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol



- Le 1-trifluorométhanesulfonate-2,3;5,6-di-O-isopropylidène-4-acétyl-D-mannitol



Le sulfate cyclique est préparé à partir du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol obtenu par réduction du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannose. L'obtention du sulfate cyclique s'inspire d'une méthode proposée par Sharpless et ses collaborateurs (86). Elle nécessite le passage par un sulfite cyclique obtenu par réaction entre les deux fonctions hydroxyles libres en position 1 et 4 et le chlorure de thionyle en présence de triéthylamine. La dernière étape de cette synthèse est l'oxydation du sulfite cyclique en sulfate par le système oxydant périodate de sodium - chlorure de ruthénium (schéma 115).

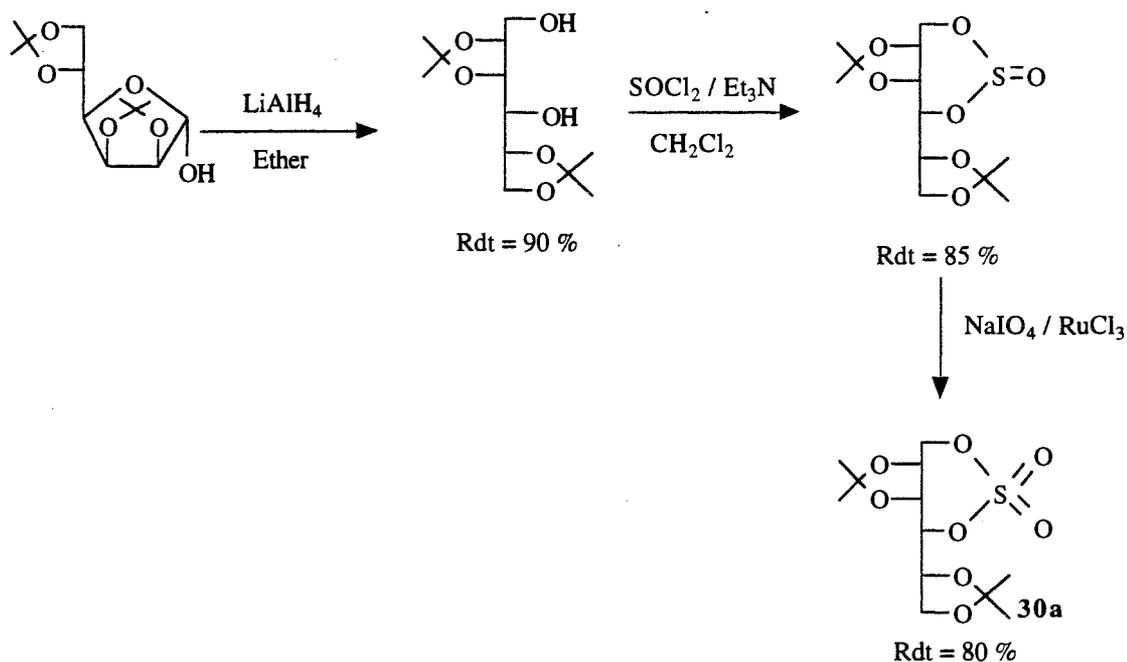


Schéma 115

Le rendement global de cette préparation est de 61% sur trois étapes à partir du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannose.

La synthèse du mannitol activé sous forme de triflate est réalisée en cinq étapes à partir du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannose (schéma 116).

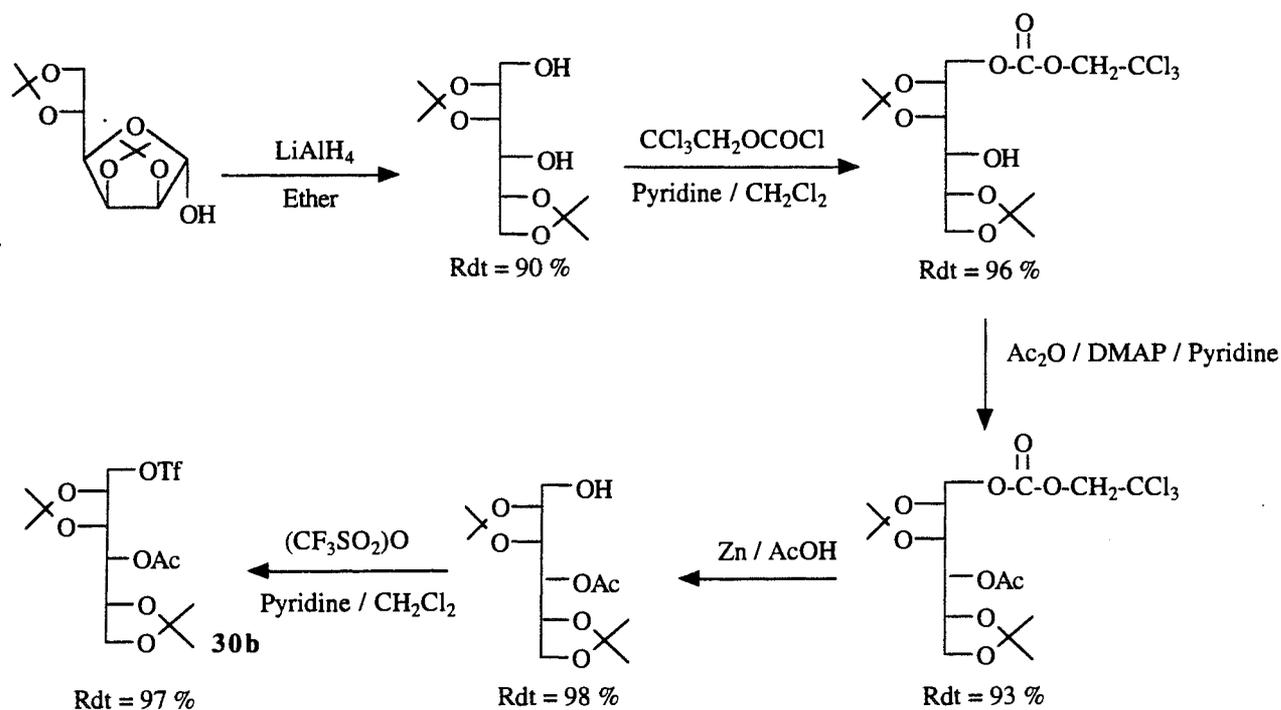


Schéma 116

Après réduction du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannose par l'hydrure de lithium aluminium, l'alcool primaire est protégé sélectivement par le groupement trichloroéthoxycarbonyl (TROC). L'alcool secondaire en position 4 est ensuite acétylé par l'anhydride acétique. L'alcool primaire est ensuite libéré sous l'action du zinc en milieu acétique. En raison de sa grande fragilité, le triflate est préparé juste avant son utilisation.

Bien que cette synthèse soit longue, le rendement global sur cinq étapes est de 76%.

VI.2.3 - Etude de la réaction de substitution des carbanions équivalents synthétiques d' α -cétophosphonates sur les substrats glucidiques 30

Dans un premier temps, nous avons testé la réaction de substitution des carbanions 1,3-dithiane-2-phosphonates de diéthyle et méthoxyphénylthiométhylphosphonate de diéthyle sur le mannitol activé par un sulfate. En effet, le produit de substitution conduit directement à l'alcool déprotégé en position 4 évitant ainsi une étape de déprotection.

La préparation de tels carbanions a été décrite lors de la synthèse de vinylthioacétals et de vinylthioacétals (87). La métallation du 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle est réalisée par le n-butyllithium à -78°C (schéma 117) alors que celle du méthoxyphénylthiométhylphosphonate de diéthyle (schéma 118) nécessite l'utilisation de t-butyllithium. Afin d'augmenter la réactivité de ces

différents carbanions, nous avons dû ajouter une forte proportion de HMPT pour complexer le cation lithium.

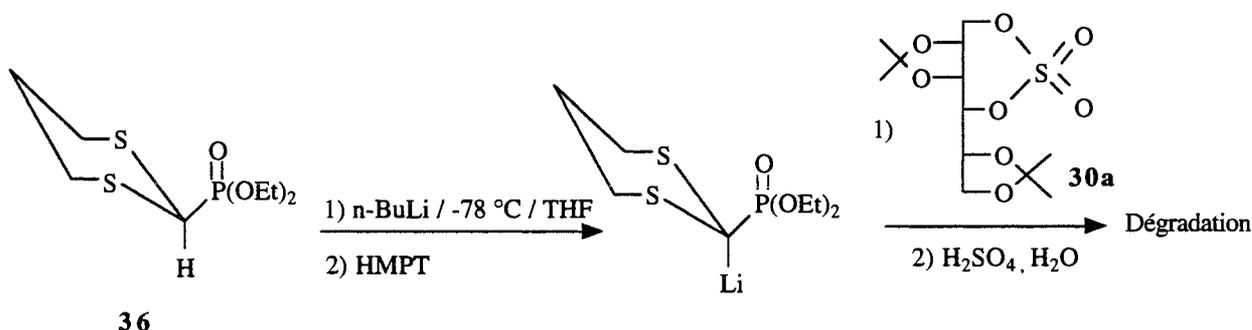


Schéma 117

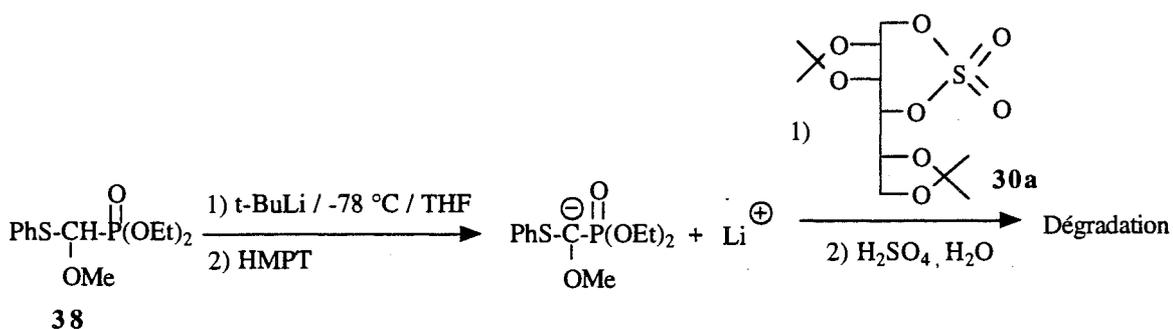


Schéma 118

Les résultats obtenus montrent que nous n'avons jamais obtenu le produit de substitution. Nous observons au contraire de nombreux produits de dégradation difficilement identifiables.

Il semble donc que les carbanions lithiens phosphorylés ne soient pas suffisamment nucléophiles pour substituer l'ester sulfurique.

La dégradation du substrat glucidique se fait au cours de l'étape d'hydrolyse de l'ester sulfurique. En effet, cette étape nécessite des conditions très dures (H_2SO_4 concentré, H_2O , 2h, 50°C) propices à la formation de produits secondaires.

Ces résultats peu encourageants nous ont amené à changer de substrat et à utiliser le mannitol activé par un triflate.

Les esters sulfoniques sont aussi très utilisés comme méthode d'activation des alcools dans les réactions de substitutions nucléophiles. En effet, certains d'entre eux sont de meilleurs groupes partants que les dérivés halogénés (88). L'ester sulfonique le plus réactif est sans aucun doute, le triflate. C'est pourquoi, malgré sa fragilité, nous avons utilisé ce groupe partant pour tester l'action des carbanions α -phosphorylés équivalents synthétiques d'anions α -cétophosponates.

Nous avons utilisé les mêmes conditions que précédemment pour générer les nucléophiles phosphorés (schéma 119 et 120).

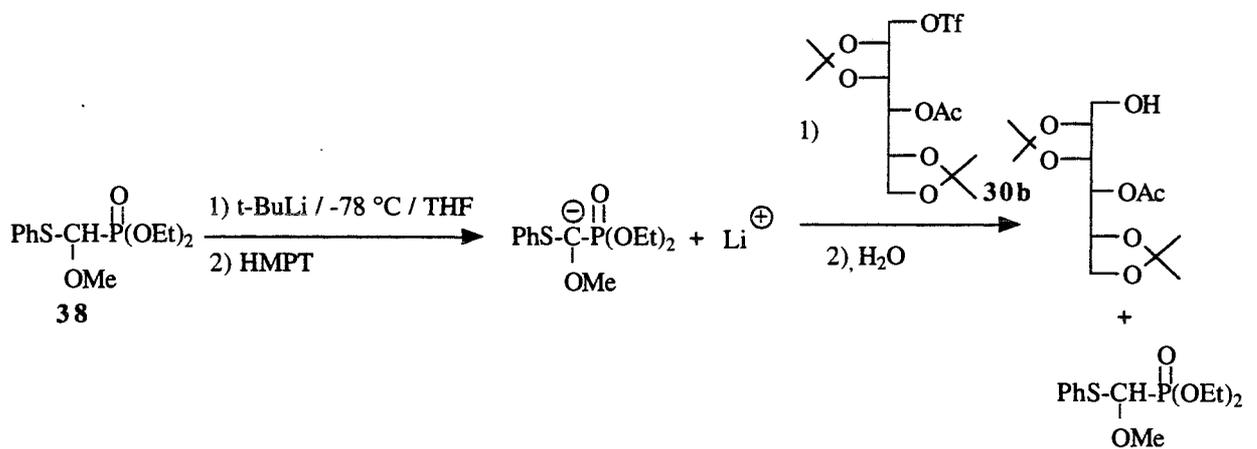


Schéma 119

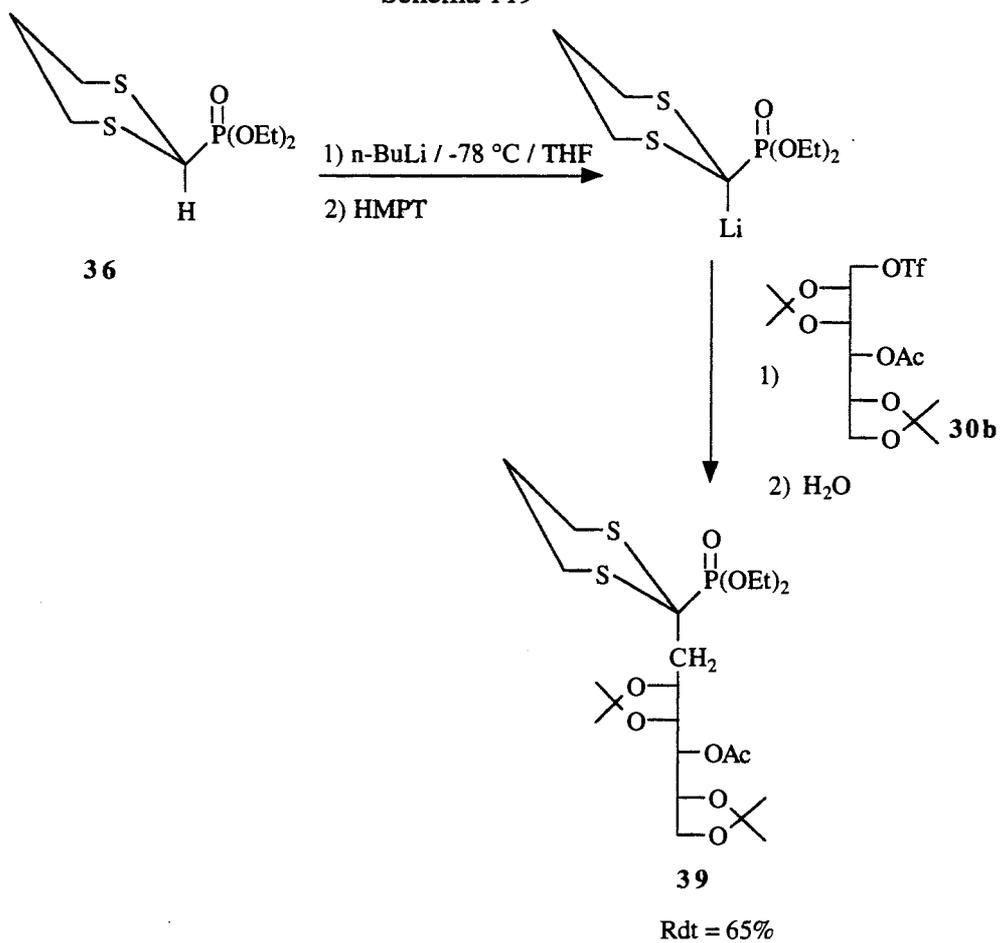


Schéma 120

La substitution du triflate par le carbanion O,S-thioacétal phosphonate de diéthyle n'a pas été possible dans les conditions de réaction utilisées. Nous retrouvons intégralement le réactif

phosphoré et le produit d'hydrolyse du triflate c'est à dire le mannitol protégé.

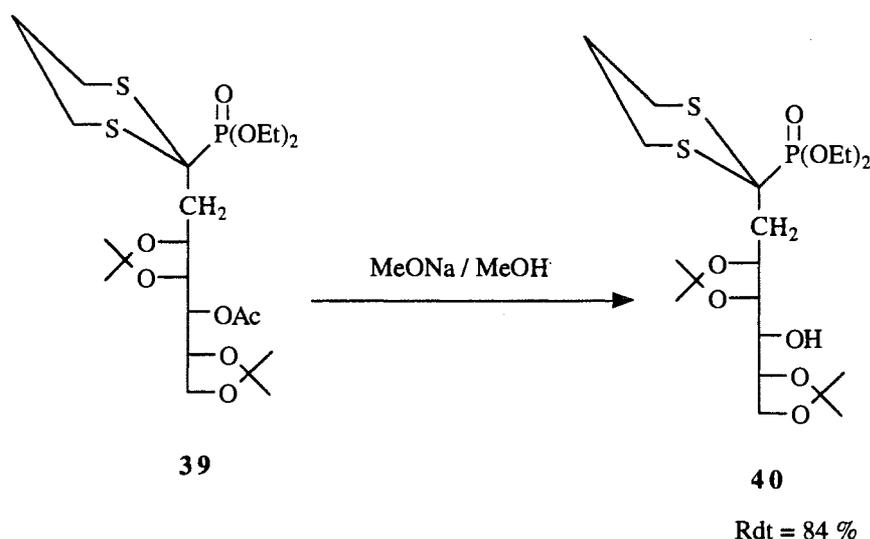
Il apparaît que ce nucléophile n'est pas un bon candidat pour les réactions de type S_N2 . En revanche, l'utilisation du carbanion issu du 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle permet d'obtenir le produit de substitution avec un rendement satisfaisant. La confirmation structurale a été établie en RMN ^{31}P , en RMN 1H , en RMN ^{13}C ainsi qu'en spectrométrie de masse.

La réussite de cette réaction et l'obtention d'une forme protégée de l'analogue phosphoré du KDO, permet d'envisager la suite de la synthèse avec beaucoup d'espoir.

VI.2.4 - Réactions de déblocage

a) Déblocage de l'hydroxyle en position 5

La déprotection du groupement alcool protégé sous forme d'ester acétique a été effectuée par réaction de transestérification au méthylate de sodium dans le méthanol à température ambiante (80) (schéma 121).



Le rendement obtenu de 84 % après purification sur colonne de silice, est très satisfaisant.

b) Déblocage du dithioacétal

Différentes méthodes de déblocage des dithioacétals cycliques sont décrites dans la littérature. Les méthodes d'hydrolyse catalysées par les acides de Lewis ne sont pas compatibles avec la structure glucidique car elles nécessitent des conditions de réaction très dures (chauffage entre 60 et 90 °C pendant 1 à 8 heures) (89,90).

Corey et Erickson ont proposé une méthode d'hydrolyse très douce basée sur une coupure oxydante du dithioacétal cyclique. Les agents d'oxydation utilisés sont dérivés des

N-halosuccinimides (90).

Pour débloquent le dithioacétal glucidique, nous avons dû adapter les conditions de déblocage décrites par Corey au cas de la structure dithianephosphonate glucidique. En effet, il est ici indispensable de limiter au maximum la quantité d'eau afin de ne pas rompre la liaison C-P de l' α -cétophosphonate formé. C'est pourquoi les essais ont été réalisés dans un milieu acétone à 99 %.

Dans un premier temps, le N-bromosuccinimide est utilisé en excès, dans un rapport 5 / 1, malheureusement, sans résultat.

Nous avons dû augmenter la concentration de NBS jusqu'à 20 équivalents d'oxydant pour un équivalent de substrat pour obtenir la coupure du dithioacétal et la formation de l' α -cétophosphonate. Le produit obtenu se cyclise immédiatement in situ, pour aboutir à l'analogue phosphoré du KDO sous forme pyranique, protégé sous forme isopropylidène (schéma 122).

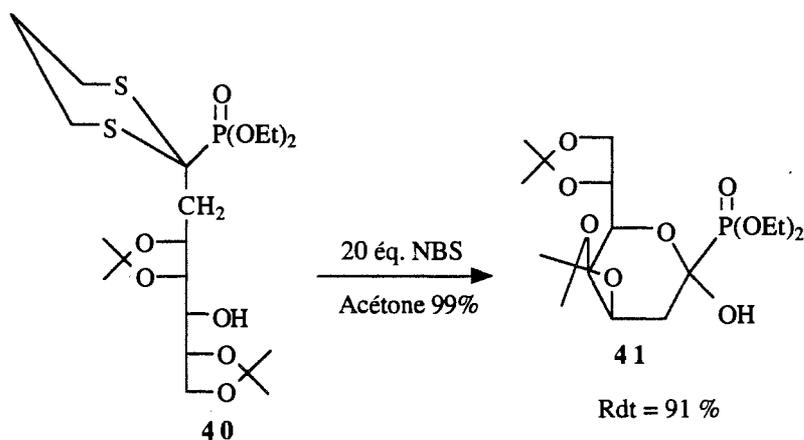


Schéma 122

La purification par chromatographie sur colonne de silice n'étant pas possible, le rendement de la réaction a été déterminé à partir du produit brut. En effet, lors du passage sur la silice, la coupure de la liaison C-P a été observée et nous avons obtenu la lactone correspondante (schéma 123).

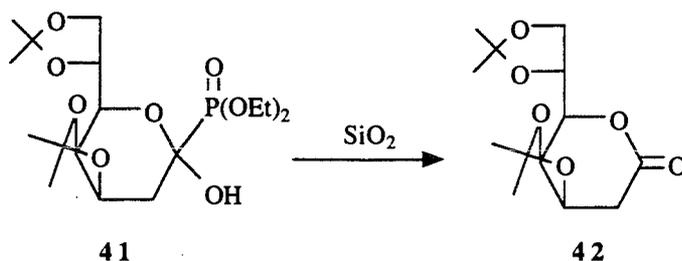


Schéma 123

c) Déprotection du groupement phosphoré

La déprotection de l'ester phosphonique a été effectuée par une méthode douce et très performante. Le groupement phosphonate de diéthyle est converti en phosphonate de ditriméthylsilyle par le bromure de triméthylsilyle avant de subir une méthanolyse pour libérer l'acide phosphonique (91).

Nous avons appliqué cette méthode au substrat **41**.

L'étape de silylation a été réalisée à température ambiante et elle a été suivie en RMN ^{31}P . Au bout de 2 heures de réaction, nous observons la disparition du pic caractéristique du produit **41** ($\delta = 13,6$ ppm) au profit d'un pic unique ayant un déplacement chimique de 4,6 ppm (schéma 124).

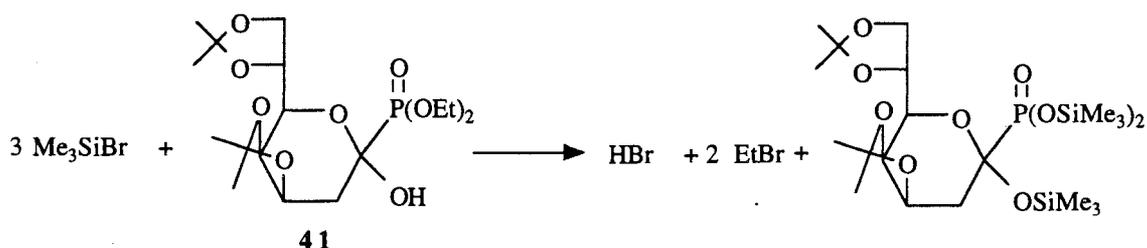


Schéma 124

A ce stade de la réaction, on peut raisonnablement penser que nous avons obtenu le phosphonate de ditriméthylsilyle.

L'étape de méthanolyse est plus délicate à mettre en oeuvre. En effet, lors d'un essai où nous avons utilisé un large excès de méthanol, nous avons observé la dégradation complète du substrat glucidique.

Nous avons donc utilisé une faible quantité de méthanol afin d'éviter toute réaction de coupure de la liaison carbone-phosphore.

La méthanolyse a été effectuée pendant une nuit à température ambiante.

Après 12 heures de réaction, l'examen des spectres RMN ^1H , ^{31}P , ^{13}C montre non seulement que le déblocage du motif ester phosphonique est total, mais aussi que l'hydrolyse des fonctions acétals s'effectue parallèlement à celle du phosphonate (schéma 125).

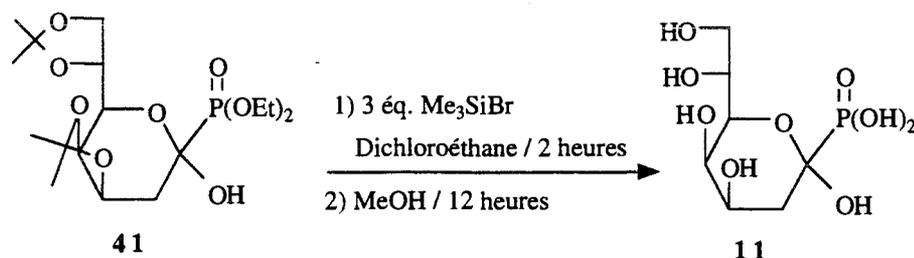


Schéma 125

La réaction de déblocage des acétals peut être attribuée à une transacétalisation du motif isopropylidène lors de l'étape de méthanolyse, catalysée par l'acide bromhydrique libéré lors de la réaction du bromotriméthylsilane sur l'hydroxyle hémiacétalique du dérivé glucidique **41** (schéma 126).

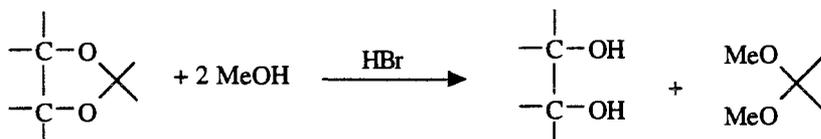


Schéma 126

La facilité de cette dernière réaction est très intéressante, car elle permet de débloquent les acétals *in situ*, dans des conditions très douces, en milieu non aqueux et compatibles avec la fragilité du squelette glucidique et du motif α -cétophosphonique. Nous avons donc réussi à réaliser en une seule séquence deux déblocages au départ très délicats, les déblocages du phosphonate de diéthyle et des acétals.

Le KDO phosphoré totalement déblocqué **11** a été purifié par lavages à l'éther afin de s'affranchir des sous-produits organiques peu polaires comme Me_3SiOEt et $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$.

Le composé **11** a été caractérisé en RMN ^1H , ^{31}P , ^{13}C . Il est cependant fragile et se dégrade lentement en produit de coupure de la liaison C-P, la lactone **43**, y compris vers -15°C (schéma 127).

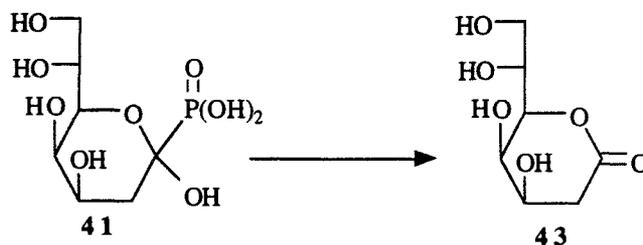


Schéma 127

Cette fragilité nous incite donc à étudier sa stabilité dans les conditions des tests biologiques afin d'entreprendre l'étude de son activité enzymatique. Ces essais seront prochainement réalisés au laboratoire.

CONCLUSION

Le travail présenté dans ce mémoire a été consacré à l'étude de la réactivité de carbanions α -phosphorylés hautement fonctionnalisés en série glucidique, dans le but de préparer de nouvelles molécules d'intérêt biologique.

La première partie du travail présente la synthèse de nouveaux glycopeptides renfermant un lien porteur carboné, insaturé ou non, à partir de dialdoses.

Dans le cas de l'introduction d'un seul résidu aminé sur la structure glucidique, une méthode efficace peut être la réaction de Wittig-Horner entre un aminoacide N-substitué par un motif β -cétophosfonate et un dialdose. Une stabilité totale des différents centres asymétriques présents a été démontrée. Dans le cas des structures peu encombrées, la réaction d'oléfination a montré une stéréosélectivité très marquée en faveur de l'oléfine E.

Dans le cas général de l'introduction d'une séquence de plusieurs résidus aminés, les glycopeptides sont plus efficacement synthétisés en deux étapes à partir des mêmes dialdoses via l'introduction en premier lieu, d'un motif α,β -éthylénique suivie dans un second temps, d'une réaction de couplage avec le fragment peptidique.

La méthode s'est révélée être efficace et très générale. Ainsi elle a pu être appliquée par la suite à la préparation d'une galactoenképhaline. La synthèse totale de ce glycopeptide totalement débloqué a été menée à terme avec de bons rendements.

Nous avons, ensuite, testé la réactivité des glycopeptides éthyléniques vis-à-vis de nucléophiles soufrés. Nous avons montré que ces substrats sont de bons accepteurs de Michaël. Ces résultats sont très intéressants car ces analogues de glycopeptides seront susceptibles d'être utilisés comme inhibiteur suicide d'enzyme faisant intervenir le groupement SH d'une cystéine.

Nous espérons par ces travaux avoir contribué à l'élaboration de nouveaux dérivés peptidiques dont la structure conformationnelle permettra peut-être d'accéder à de nouveaux peptides bioactifs.

La deuxième partie de ce travail est consacrée à la préparation d'un nouvel inhibiteur enzymatique de la CMP-KDO synthétase, l'acide phosphonique analogue du KDO.

Ce type de glucide présentant une fonction phosphonate gemellée avec une fonction alcool en position anomérique n'existait pas et la seule méthode pratique d'accès aux α -cétophosphonates précurseurs, l'action d'un phosphite sur un chlorure d'acide, n'avait pas été étudiée en série sucrée, tout au moins dans ce but.

Comme cette dernière méthode basée sur une stratégie d'allongement de chaîne à une unité structurale phosphorée nécessitait une préparation élaborée d'un produit de départ glucidique à 7 carbones difficile à réaliser, nous avons fait le choix de faire porter principalement l'étude sur de nouvelles conceptions de synthèse basées sur un allongement de chaîne à deux unités structurales, une carbonée et une phosphorée, le précurseur glucidique étant plus facilement accessible.

Il se trouve que l'idée, séduisante a priori de transposer en série phosphorée une stratégie originale d'introduction d'un motif α -cétoester par la méthode aux carbanions dihalogénés n'a pas été réussie dans le cadre de ce travail. En effet, les voies d'approche, consistant à changer l'orientation de la réaction de Horner vers une réaction de Darzens en modifiant l'électrophilie du phosphore a échoué, de même que les tentatives d'halogénéation en α d'époxyphosphonates.

Nous avons réussi cependant, pour la première fois, à préparer les époxyphosphonates α -halogénés en époxydant un vinylphosphonate α -halogénés à l'aide d'acide métachloroperbenzoïque. Cette réaction a été appliquée avec succès à différents dérivés insaturés aliphatiques. Malheureusement, les conditions très dures d'oxydation (10 jours à reflux de dichlorométhane) paraissent peu adaptées à la série glucidique.

En revanche, l'utilisation d'équivalents synthétiques d' α -cétophosphonates a permis de résoudre le problème. En effet, nous avons réussi à substituer un mannose activé par le carbanion lithien du 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle.

Cette dernière stratégie a le mérite d'utiliser un substrat glucidique d'accès aisé. La faible réactivité du carbanion a longtemps posé de grosses difficultés. Une solution a été trouvée à ce problème en préparant le dérivé triflé du mannitol. Le KDO phosphoré protégé a été ainsi obtenu dans des conditions d'efficacité remarquables. Le dernier objectif que nous nous étions fixé, et qui a été réalisé, était le déblocage total de l'inhibiteur phosphoré. Des conditions d'hydrolyse douces, efficaces, respectant la fragilité du motif hydroxyphosphonique et des fonctions acétals ont été trouvées à l'aide du système NBS/Acétone 99%. Enfin la réaction tandem silylation-méthanolyse a permis le déblocage des motifs phosphonates et acétals ce qui constitue une solution élégante au problème très difficile de la déprotection totale des substrats glucidiques hautement fonctionnalisés.

**PARTIE
EXPERIMENTALE**

INDICATIONS GENERALES

RMN :

Les spectres de RMN ^1H , RMN ^{31}P , RMN ^{19}F et RMN ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 250.

Certains spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AM 400 et AW 80.

L'utilisation de l'un de ces deux appareils est précisé lors de la description RMN.

Le tétraméthylsilane ou le CDCl_3 ont été utilisés comme référence interne pour la RMN ^1H , le CDCl_3 pour la RMN ^{13}C , l'acide phosphorique pour la RMN ^{31}P , le trichlorofluorométhane pour la RMN ^{19}F .

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Lors des descriptions RMN, nous avons numéroté indifféremment tous les atomes de carbone ainsi que tous les atomes d'azote.

Infrarouge :

Les spectres ont été effectués sur un spectromètre Perkin Elmer 580B ou sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR à partir de produits purs. Les fréquences de transmission sont données en cm^{-1} .

Spectres de masse :

les spectres de masse FAB ont été enregistrés sur un ZAB-HF et les spectres de masse Electrospray ont été enregistrés sur un VG BioQ triple quadrupôle.

Points de fusion :

Ils ont été relevés sur banc de Kofler.

Analyses centésimales :

Elles ont été réalisées au laboratoire de microanalyse du CNRS de Vernaison.

Chromatographies :

- sur couche mince : elles sont réalisées sur des plaques de silice Merck (5535) KIESELGEL 60F254 puis révélées à l'acide sulfurique. Les éluants sont précisés pour chaque analyse ;

- sur colonne en utilisant le gel de silice 60 Merk (7734) ou lorsqu'on procède par chromatoflash en utilisant le gel de silice Merk (9385) KIESELGEL 60, possédant une granulométrie comprise entre 0,040 et 0,063 mm.

Solvants :

Ils ont été distillés avant usage :

- Et₂O : séché sur MgSO₄, distillé sur P₂O₅ et conservé sur sodium,
- THF : distillé sur sodium en présence de benzophénone et conservé sur sodium,
- CH₂Cl₂ : distillé sur P₂O₅, conservé sur CaCl₂,
- CH₃COOEt : distillé puis conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- CH₃COCH₃ : séchée sur K₂CO₃ distillé sur KMnO₄, conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- MeOH , EtOH , iPrOH : distillés sur Na, conservés sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- DMF : séché et distillé sur CaH₂, conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- HMPT : séché et distillé sur CaH₂, conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- C₆H₆ : distillé sur Na, conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- DME : séché et distillé sur CaH₂, conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms),
- Toluène : distillé sur Na, conservé sur tamis moléculaire (4 Angströms).

Préparation du n-butyllithium / éther :

A 300 ml d'éther anhydre et 13,8 g (soit 2 mol) de lithium martelé au préalable et découpé en fins morceaux puis rincé à l'éther anhydre, on ajoute 5 g de bromure de butyle à température ambiante. Après 15 min environ, la température s'élève jusqu'à 30-35°C. L'aspect du milieu change. Après refroidissement vers -20°C, 109 g de bromure de butyle restant (114 g au total, soit 0,83 mol) dilués dans 200 ml d'éther anhydre sont additionnés goutte à goutte sous agitation à -20°C pendant une période de 2 h. L'introduction terminée, l'agitation est maintenue à -20°C pendant 1 h, puis à température ambiante pendant 2 h.

Le mélange réactionnel est alors décanté pendant une nuit et la phase limpide surnageante, bleutée, est siphonnée sous azote dans un flacon de stockage.

Dosage du n-butyllithium / éther et du n-butyllithium / hexane :

Nous avons utilisé la méthode de Watson et Eastham (92). (Dosage acido-basique par le 2-butanol en présence de bisquinoléine ou d'orthophénantroline).

PREMIERE PARTIE

Synthèse d'analogues de glycopeptides
Application à la synthèse
d'une enképhaline galactoconjugée

II -SYNTHESE DE DERIVES INSATURES D'ACIDES AMINES
PRECURSEURS DE PSEUDOGLYCOPEPTIDES

II.1 -Voie A : étude de la réaction de Wittig-Horner entre un phosphono-
peptide N-terminal 3 et un aldéhyde en série glucidique 5

II.1.2 - Préparation des substrats glucidiques 4

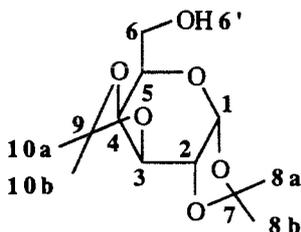
a) Préparation du 1,2;3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactohexa-
dialdo-1,5-pyranose 4a

- Préparation du 1,2;3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose

16 ml d'acide sulfurique 36N sont ajoutés à 0°C à de l'acétone fraîchement distillé sur KMnO_4 (1600 ml) . Après 10 minutes d'agitation à 25°C, 20 g de galactose sont introduits en une seule fois. Après 18 heures d'agitation, le milieu prend une couleur jaune foncé. La solution organique acide est neutralisée par du carbonate de sodium séché au préalable dans un dessiccateur chauffant pendant 24 heures.

Après filtration, la solution est portée à reflux en présence de charbon actif et de 20 g de carbonate de sodium.

Après une deuxième filtration et évaporation de l'acétone à l'évaporateur rotatif, le produit obtenu est élué sur gel de silice.



Produit huileux jaune. Rdt = 99 %. Rf = 0,50 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/1).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3100\text{-}3700 \text{ cm}^{-1}$ (bande large) ; $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1455$ et 1391 cm^{-1} (bandes fines).

RMN (CDCl_3) : δ : 5,58 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,35 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,28 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 3,91-3,80 (m, 2 H, **6**) ; 3,70-3,80 (m, 1 H, **5**) ; 2,20 (s, 1 H, **6'**) ; 1,55 ; 1,46 ; 1,35 (s ; s ; s, 12 H, **8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

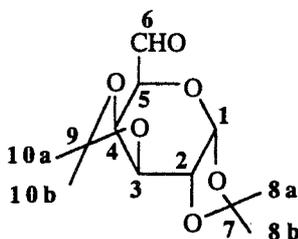
- Préparation du 1,2;3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactohexadialdo
-1,5-pyranose **4a**

Une solution de diméthylsulfoxyde (9,4 ml, 121 mmol) dans 25 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée à -55°C à une solution de chlorure d'oxalyle (8,3 ml, 95 mmol) dans 125 ml de CH_2Cl_2 sous courant d'azote. Après 2 minutes d'agitation, une solution de 1,2;3,4-di-O-isopropylidène α -D-galactopyranose (14,4 g, 55,4 mol) dans CH_2Cl_2 (50 ml) est ajoutée goutte à goutte.

Après 15 minutes d'agitation à -55°C , un précipité blanc est observé. On réchauffe le mélange à -30°C et on ajoute ensuite une solution de triéthylamine (39 ml, 279 mmol). Le mélange devient clair au début puis un précipité jaune se forme.

Une fois le mélange revenu à température ambiante, celui-ci est hydrolysé par 100 ml d'eau et on extrait la phase aqueuse par deux fois 100 ml de CH_2Cl_2 . Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec HCl 20 %, NaHCO_3 5 %, puis séchées sur MgSO_4 . Après évaporation et élution sur gel de silice, on isole le dialdose **4a** :

4a



Produit visqueux jaune orange. Rdt = 90 %. Rf = 0,46 (éther de pétrole/éther : 1/2).

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1740\text{cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1455$ et 1391 cm^{-1} (bandes fines).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,75 (s, 1 H, **6**) ; 5,79 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,70-4,50 (m, 2 H, **2** ; **3**) ; 4,37 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,29 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2 \text{ Hz}$, **5**) ; 1,50 ; 1,45 ; 1,40 ; 1,35 (s ; s ; s ; s, 12 H, **8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

b) Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-β-D-ribo-pentadialdo-1,4-furannose 4b

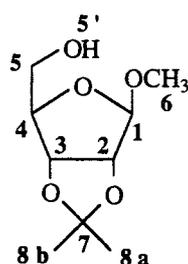
- Préparation du 1-O-méthyl 2,3-O-isopropylidène-β-D-ribofurannose

Une solution contenant 25 g (16,5 mmol) de D-ribose, 500 ml d'acétone anhydre, 50 ml de 2, 2-diméthoxypropane et 100 ml de méthanol anhydre contenant 20 ml de méthanol saturé par de l'acide chlorhydrique gazeux à 0°C est agitée pendant une nuit à 25°C.

La solution orange résultant du mélange est neutralisée par la pyridine puis évaporée.

Le résidu obtenu est repris par 250 ml d'eau et 100 ml d'éther. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite par 2 x 100 ml d'éther.

Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées à l'évaporateur rotatif. Le produit huileux obtenu est élué sur gel de silice.



Produit huileux jaune. Rdt = 69 %. Rf = 0,41 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1)

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3100\text{-}3700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1375 \text{ cm}^{-1}$.

RMN (CDCl₃) : δ : 5,02 (s, 1 H, 1) ; 4,84 (d, 1 H, ³J H₂-H₃ = 8 Hz, 2) ; 4,60 (d, 1 H, ³J H₃-H₂ = 8 Hz, 3) ; 4,43 (t, 1 H, ³J H₄-H₅ = 2,5 Hz, 4) ; 3,75-3,65 (m, 2 H, 5) ; 3,43 (s, 3 H, 6) ; 1,50 ; 1,32 (s ; s, 6 H, 8a ; 8b).

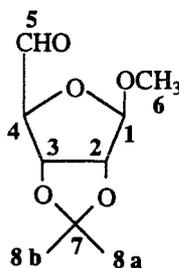
- Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-β-D-ribo-pentadialdo-1,4-furannose 4b

Une solution de diméthylsulfoxyde (1,7 ml, 21,5 mmol) dans 25 ml de dichlorométhane est ajoutée à -55°C à une solution de chlorure d'oxalyle (1,5 ml, 17 mmol) dans 23 ml de dichlorométhane sous courant d'azote. Après 2 mn d'agitation, une solution de l'alcool (2 g, 9,8 mmol) dissout dans 9 ml de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte. Après 15 min à -55°C, un précipité blanc est observé. On réchauffe la solution à -30°C et on ajoute ensuite 7 ml (49 mmol) de triéthylamine. Le mélange devient clair au départ puis un précipité jaune se forme.

Après retour à température ambiante, le mélange est repris par 18 ml d'eau. Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite par 2 x 20 ml de dichlorométhane. Les différentes phases

organiques sont rassemblées, lavées par HCl 20 %, NaHCO₃ 5 %, séchées sur MgSO₄ puis évaporées à l'évaporateur rotatif. Après élution sur gel de silice, on isole le dialdose **4b**.

4b



Produit visqueux jaune. Rdt = 91 %. Rf = 0,42 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1735 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1380 \text{ cm}^{-1}$.

RMN (CDCl₃) : δ : 9,56 (s, 1 H, **5**) ; 5,15 (s, 1H, **1**) ; 5,00 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,50 (1H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 8 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,43 (s, 1H, **4**) ; 3,45 (s, 3H, **6**) ; 1,50 ; 1,32 (s ; s, 6 H, **8a** ; **8b**).

c) Préparation du 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxopentodialdo-1,4-furannose **4c**

- Préparation du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène- α -D-mannofurannose

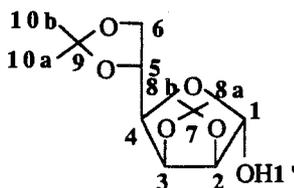
9 ml d'acide sulfurique 36N sont ajoutés à 0°C à de l'acétone fraîchement distillé sur KMnO₄. Après 10 minutes d'agitation à 25°C, 13 g de mannose sont introduits en une seule fois. Après 5 heures d'agitation, le milieu devient jaune.

La solution acide est neutralisée par du carbonate de sodium séché au préalable dans un dessiccateur chauffant pendant 24 heures, puis filtrée. Le filtrat est porté à reflux en présence de charbon actif et de 10 g de carbonate de sodium anhydre.

Après filtration et évaporation, le résidu est obtenu cristallisé. Les cristaux sont dissous dans un minimum d'éther puis précipités par l'éther de pétrole. Une première filtration permet d'obtenir 10 g de produit.

L'évaporation des eaux mères permet de récupérer à nouveau 8 g de produit.

Après recristallisation dans un mélange éther/éther de pétrole, on récupère 17 g de produit.



Produit cristallisé. Rdt = 93 %. F = 122-124°C.

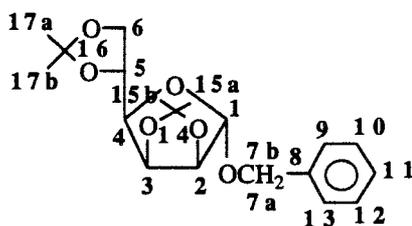
IR (pastille) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ (bande large) ; $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1450$ et 1370 cm^{-1} (bandes fines).

RMN (CDCl_3) : δ : 5,38 (s, 1 H, **1**) ; 4,81 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 6\text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 2\text{ Hz}$, **3**) ; 4,62 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 6\text{ Hz}$, **2**) ; 4,43-4,32 (m, 1 H, **5**) ; 4,20 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 2\text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 6\text{ Hz}$, **4**) ; 4,13-4,04 (m, 2 H, **6**) ; 3,28 (s, 1 H, **1'**) ; 1,47 ; 1,38 ; 1,27 (s ; s ; s, 12 H, **8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

- Préparation du 1-O-benzyl-2,3;5,6-di-O-isopropylidène- α -D-mannofurannose

Dans un tétracol de 250 ml muni d'une agitation mécanique et d'une arrivée d'azote, on place (1,1 g, 46 mmol) de NaH dans 25 ml de DMF. On introduit goutte à goutte du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène- α -D-mannofurannose (10 g, 38,4 mmol) dissous dans 25 ml de DMF et on agite 5 minutes à 25°C. On introduit ensuite le chlorure de benzyle (11 ml, 95 mmol) goutte à goutte et on laisse reposer sous agitation à 25°C pendant 4 heures.

Une solution 1N de MeONa / MeOH (60 ml) est ajoutée et l'ensemble est porté à reflux pendant 30 minutes. Après dilution dans 200 ml d'éther, la solution est lavée par 3x100 ml d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à l'évaporateur rotatif à 30°C. Le résidu obtenu est cristallisé après élution sur gel de silice.



Produit cristallisé. Rdt = 90 %. Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/5) .

F = 54-56°C.

IR (pastille) : $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1450$ et 1370 cm^{-1} (bandes fines) .

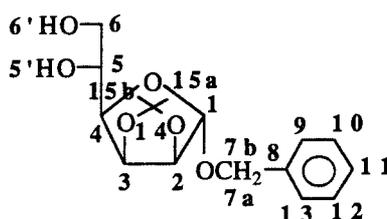
RMN (CDCl_3) : δ : 7,45-7,25 (m, 5 H, **9** ; **10** ; **11** ; **12** ; **13**) ; 5,10 (s, 1 H, **1**) ; 4,82 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 6\text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 4\text{ Hz}$, **3**) ; 4,70 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 6\text{ Hz}$, **2**) ; 4,68 (d, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{7a}\text{-H}_{7b}} = 12\text{ Hz}$, **7a**) ; 4,51 (d, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{7a}\text{-H}_{7b}} = 12\text{ Hz}$, **7b**) ; 4,43-4,40 (m, 1 H, **5**) ; 4,14-4,12 (m, 1 H, **4**) ; 4,02-3,94 (m, 2 H, **6**) ; 1,48 ; 1,40 ; 1,34 (s ; s ; s, 12 H, **15a** ; **15b** ; **17a** ; **17b**).

- Préparation du 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-mannofurannose

Dans un tétracol muni d'une agitation mécanique et d'une arrivée d'azote, on dissout le 1-O-benzyl-2,3;

5,6-di-O-isopropylidène- α -D-mannofurannose (12 g, 34,2 mmol) dans 150 ml de méthanol distillé sur sodium. Après 5 minutes d'agitation, 2 ml d'une solution concentrée d'HCl sont ajoutés. On ajoute de l'eau jusqu'à ce que la solution devienne trouble et on agite pendant 3 heures.

Le mélange est ramené à neutralité par une solution concentrée d'ammoniaque. Après concentration de la solution à l'évaporateur rotatif, 40 ml d'acétone sont ajoutés. Après filtration du sel formé et évaporation du solvant, le résidu huileux obtenu est purifié par élution sur gel de silice. Le produit obtenu cristallise en le mettant au congélateur.



Produit cristallisé. Rdt = 85 %. Rf = 0,30 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/1) ; F = 60-62°C

IR (pastille) : $\nu(\text{OH}) = 3100\text{-}3700 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}(\text{CH}_3)_2) = 1380 \text{ cm}^{-1}$.

RMN (CDCl_3) : δ : 7,30 (m, 5 H, **9** ; **10** ; **11** ; **12** ; **13**) ; 5,11 (s, 1 H, **1**) ; 4,85 (dd, 1 H, $^3J \text{H}_3\text{-H}_2 = 6 \text{ Hz}$ et $^3J \text{H}_3\text{-H}_4 = 4 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,66 (d, 1 H, $^3J \text{H}_2\text{-H}_3 = 6 \text{ Hz}$, **12**) ; 4,62 (d, 1 H, $^2J \text{H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 12 \text{ Hz}$, **7a**) ; 4,50 (d, 1 H, $^2J \text{H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 12 \text{ Hz}$, **7b**) ; 3,93-4,02 (m, 2 H, **5** ; **4**) ; 3,80 (dd, 1 H, $^3J \text{H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 11 \text{ Hz}$ et $^3J \text{H}_6\text{-H}_5 = 3 \text{ Hz}$, **6a**) ; 3,67 (dd, 1 H, $^3J \text{H}_{6b}\text{-H}_5 = 6 \text{ Hz}$ et $^3J \text{H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 11 \text{ Hz}$, **6b**) ; 2,45 (s, 2 H, **5'** ; **6'**) ; 1,47 ; 1,31 (s, s, 6 H, **15a** ; **15b**).

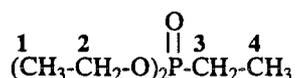
*- Préparation du 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxopentadialdo-1,4-furannose **4c***

Dans un tétracol de 250 ml muni d'une agitation mécanique et d'une arrivée d'azote, on dissout le 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-mannofurannose (4,4 g, 14 mmol) dans 100 ml de méthanol distillé sur sodium. On introduit ensuite goutte à goutte une solution contenant NaIO_4 (3,5 g, 16 mmol) dissous dans 31 ml d'eau. La solution laiteuse est agitée pendant 24 heures à température ambiante.

Le mélange est repris par 30 ml d'acétone puis filtré. Le filtrat est évaporé aux trois quarts de son volume puis dilué dans de l'éther. Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite par 3 x 30 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 ,

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-3,90 (m, 4 H, 2) ; 1,50 (d, 3 H, $2J_{\text{H}_3-\text{P}} = 20$ Hz, 3) ; 1,30 (t, 6 H, $3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, 1).

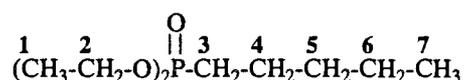
RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 28,2



Liquide incolore. Rdt = 90 %. Eb $_{0,4 \text{ mm Hg}} = 73^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-4,10 (m, 4 H, 2) ; 1,90-1,10 (m, 8 H, 3 ; 1) ; 0,86 (t, 3 H, $3J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 7$ Hz, 4).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 29,0.



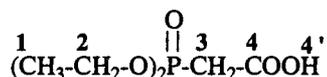
Liquide incolore. Rdt = 86 %. Eb $_{0,2 \text{ mm Hg}} = 78^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-4,10 (m, 4 H, 2) ; 1,80-1,50 (m, 4 H, 3 ; 4) ; 1,45-1,20 (m, 4 H, 5 ; 6) ; 1,30 (t, 6 H, $3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, 1) ; 0,90 (t, 3 H, $3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 7$ Hz, 7).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 29,8.

- Préparation des acides phosphonoalcanoïques 2 par carbonatation des phosphonates de dialkyle

On opère dans un tétracol de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre plongeant, d'une ampoule isobare et balayé par un courant d'argon sec. A 70 ml de THF anhydride, on ajoute, à -65°C , 0,104 mol de n-Buli / hexane dosé 1,6M. A cette solution, on additionne goutte à goutte à -65°C et sous agitation 0,1 mol de phosphonate dans 20 ml de THF. Le mélange est agité à -65°C pendant trente minutes puis versé rapidement dans un dewar contenant une solution d'éther saturé de carboglace. Le mélange est versé dans un béccher et l'agitation est maintenue pendant que la température est ramenée lentement à l'ambiante (environ deux heures). Après hydrolyse par 100 ml d'eau, la phase organique est lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 % (2 x 25 ml). Les phases aqueuses réunies sont lavées à l'éther (2 x 50 ml) acidifiées à pH = 2 avec une solution aqueuse de HCl 6N, saturées avec NaCl et extraites au dichlorométhane (3 x 50 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Les produits obtenus sont de couleur jaune clair et très visqueux.

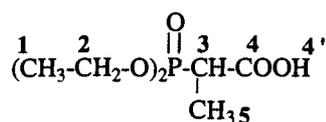
Données physicochimiques des acides phosphonoalcanoïques 2

Huile incolore. Rdt = 82 %.

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3500\text{-}2600 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P=O}) = 1230 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 11,70 (s, 1 H, 4') ; 4,40-3,90 (m, 4 H, 2) ; 2,95 (d, 2 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 21$ Hz, 3) ; 1,30 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 18,8.

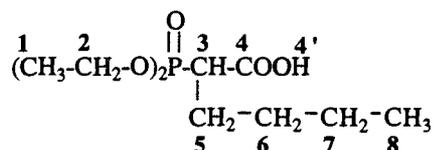


Huile jaunâtre. Rdt = 80 %.

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3500\text{-}2600 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) = 1745 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P=O}) = 1230 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,70 (s, 1 H, 4') ; 4,40-4,20 (m, 4 H, 2) ; 2,95 (dq, 2 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 24$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_5 = 7,5$ Hz, 3) ; 1,47 (d, 3 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_3 = 7$ Hz, 5) ; 1,30 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 22,0.



Huile jaunâtre. Rdt = 67 %.

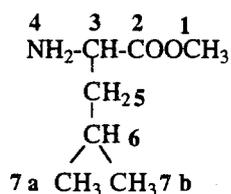
IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3500\text{-}2600 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P=O}) = 1230 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,70 (s, 1 H, 4') ; 4,40-4,10 (m, 4 H, 2) ; 3,00 (ddd, 2 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 25,5$ Hz, $^3\text{J H}_3\text{-H}_{5a} = 10,5$ Hz, $^3\text{J H}_3\text{-H}_{5b} = 4$ Hz, 3) ; 1,88-1,60 (m ; m, 2 H, 5a ; 5b) ; 1,53-1,29 (m, 4 H, 6 ; 7) ; 1,30 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 0,93 (t, 3 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_7 = 7$ Hz, 8).

RMN ^{31}P (CDCl_3) = δ : 21,9.

b) Préparation du leucinate de méthyle racémique

Dans un tétacol de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare, d'un réfrigérant, et d'une arrivée d'azote, on ajoute, à - 5°C, le chlorure de thionyle (7,65 g, 0,055 mol) dans 15 ml de méthanol. A cette solution, on additionne ensuite la leucine racémique (6,55 g, 0,050 mol) par petite portion. La température ne doit pas s'élever au delà de - 5°C. L'addition terminée, la solution est réchauffée jusqu'à 40 °C et est agitée pendant deux heures. La leucine se dissout lentement dans la solution méthanolique. Le solvant est ensuite éliminé sous vide et on obtient ainsi le chlorhydrate de leucinate de méthyle cristallisé. L'acide aminé protégé est obtenu sous sa forme NH₂ après reprise par 250 ml d'éther et basification du milieu par de l'ammoniaque concentré en présence de phénophtaléine. La solution est filtrée pour éliminer le chlorure d'ammonium et la phase organique est lavée par de l'eau (2 x 25 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée. Le solvant est éliminé sous pression réduite.



Liquide jaune pâle. Rdt = 92 %.

IR (film) : ν (NH) = 3500-3300 cm⁻¹, ν (C=O) = 1735 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 3,75 (s, 3 H, 1) ; 3,41-3,50 (m, 1 H, 3) ; 1,95-1,82 (m, 1 H, 6) ; 1,60 (s, 2 H, 4) ; 1,59-1,40 (m, 2 H, 5) ; 0,99 (d, 3 H, ³J H_{7a}-H₆ = 7 Hz, 7a), 0,97 (d, 3 H, ³J H_{7b}-H₆ = 7 Hz, 7b).

c) Préparation des phosphopeptides N-terminaux 3

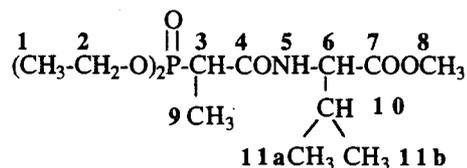
Dans un bicol équipé d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'une agitation magnétique, on neutralise à température ambiante une solution de chlorhydrate de l'acide aminé C-protégé (1,5 10⁻³ mol) dans CH₂Cl₂ (10 ml) par un équivalent de triéthylamine (1,5 10⁻³ mol) (contrôle au papier indicateur de pH). On additionne alors successivement dans le milieu réactionnel une solution d'acide 2-dialkylphosphonoalcanoïque (1,5 10⁻³ mol) dans CH₂Cl₂ (15 ml), une solution de BOP (1,5 10⁻³ mol) dans CH₂Cl₂ (7 ml) et enfin une solution de triéthylamine (1,5 10⁻³ mol) dans CH₂Cl₂ (5 ml). Un pH légèrement basique est maintenu par une addition progressive de triéthylamine.

Le mélange est agité à température ambiante ; puis le milieu est repris par 50 ml de CH₂Cl₂.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3400\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,35 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,78-4,64 (m, 1 H, **6**) ; 4,30-4,15 (m, 4 H, **2**) ; 2,90 (d, 2 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 20 \text{ Hz}$, **3**) ; 2,85 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{10a}\text{-H}_{10b} = 20 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{10a}\text{-H}_6 = 5 \text{ Hz}$, **10a**) ; 2,76 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{10a}\text{-H}_{10b} = 20 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{10b}\text{-H}_6 = 5 \text{ Hz}$, **10b**) ; 1,45 (s, 18 H, **9a** ; **9b** ; **9c** ; **13a** ; **13b** ; **13c**) ; 1,30 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, **1**).

3h



Huile jaune : Rdt = 94 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3400\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} .

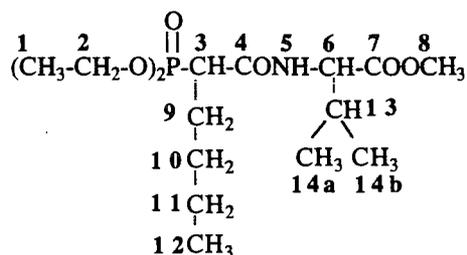
1^{er} Isomère : 70 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,15 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8,5 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,54 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_{10} = 5 \text{ Hz}$, **6**) ; 4,40-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 3,73 (s, 3 H, **8**) ; 2,90 (dq, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_9 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^2\text{J H}_3\text{-P} = 20 \text{ Hz}$, **3**) ; 2,30-2,12 (m, 1 H, **10**) ; 1,42 (dd, 3 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_9 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-P} = 17,5 \text{ Hz}$, **9**) ; 1,33 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, **1**) ; 0,98 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{11a}\text{-H}_{10} = 7 \text{ Hz}$, **11a**) ; 0,95 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{11b}\text{-H}_{10} = 7 \text{ Hz}$, **11b**).

2^{ème} Isomère : 30 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,39 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8,5 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,48 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_{10} = 5 \text{ Hz}$, **6**) ; 4,28-4,04 (m, 4 H, **2**) ; 3,72 (s, 3 H, **8**) ; 2,88 (dq, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_9 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^2\text{J H}_3\text{-P} = 20 \text{ Hz}$, **3**) ; 2,30-2,12 (m, 1 H, **10**) ; 1,44 (dd, 3 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_3 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-P} = 17,5 \text{ Hz}$, **9**) ; 1,34 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, **1**) ; 0,97 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{11a}\text{-H}_{10} = 7 \text{ Hz}$, **11a**) ; 0,93 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{11b}\text{-H}_{10} = 7 \text{ Hz}$, **11b**).

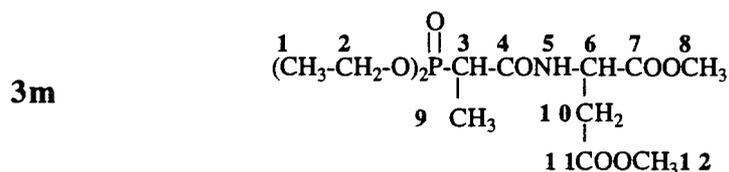
3i



Huile jaune. Rdt = 80 %.

cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,25 (d, 1 H, ³J H₅-H₆ = 7 Hz, **5**) ; 5,00-4,90 (m, 1 H, **6**) ; 4,20-4,05 (m, 4 H, **2**) ; 3,79 (s, 3 H, **8**) ; 3,71 (s, 3 H, **11**) ; 3,02 (dd, 1 H, ²J H_{9a}-H_{9b} = 17 Hz, et ³J H_{9a}-H₆ = 5 Hz, **9a**) ; 2,90 (d, 2 H, ²J H₃-P = 22,5 Hz, **3**) ; 2,26 (dd, 1 H, ²J H_{9a}-H_{9b} = 17 Hz et ²J H_{9b}-H₆ = 5 Hz, **9b**) ; 1,17 (t, 6 H, ³J H₁-H₂ = 7 Hz, **1**).



Huile jaune. Rdt = 90 %.

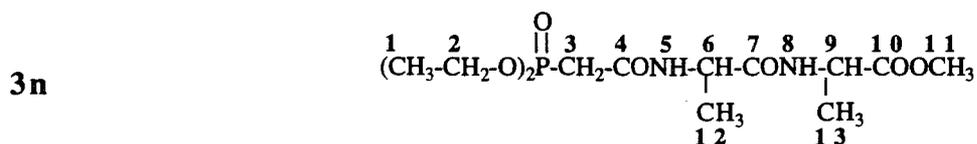
IR (film) : ν(NH) = 3450-3100 cm⁻¹, ν(C=O) ester = 1745 cm⁻¹, ν(C=O) amide = 1675 cm⁻¹.

1^{er} Isomère : 67 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,35 (d, 1 H, ³J H₅-H₆ = 7 Hz, **5**) ; 4,89-4,82 (m, 1 H, **6**) ; 4,32-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 3,79 (s, 3 H, **8**) ; 3,72 (s, 3 H, **12**) ; 3,02 (dd, 1 H, ²J H_{10a}-H_{10b} = 17,5 Hz et ³J H_{10a}-H₆ = 5 Hz, **10a**) ; 2,87 (dd, 1 H, ²J H_{10a}-H_{10b} = 17,5 Hz et ³J H_{10b}-H₆ = 5 Hz, **10b**) ; 2,92-2,81 (m, 1 H, **3**) ; 1,50-1,30 (m, 9 H, **9** ; **1**).

2^{ème} Isomère : 33 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,60 (d, 1 H, ³J H₅-H₆ = 7 Hz, **5**) ; 4,89-4,82 (m, 1 H, **6**) ; 4,32-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 3,79 (s, 3 H, **8**) ; 3,72 (s, 3 H, **12**) ; 3,03 (dd, 1 H, ²J H_{10a}-H_{10b} = 17,5 Hz, **10a**) ; 2,88 (dd, 1 H, ²J H_{10a}-H_{10b} = 17,5 Hz et ³J H_{10b}-H₆ = 5 Hz, **10b**) ; 2,92-2,81 (m, 1 H, **3**) ; 1,50-1,30 (m, 9 H, **9** ; **1**).



Huile jaune. Rdt = 85 %.

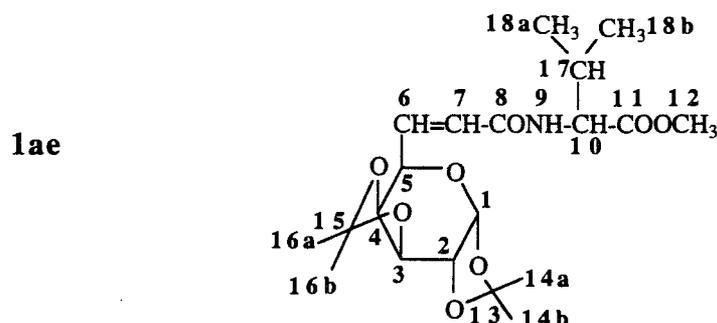
IR (film) : ν(NH) = 3400-3100 cm⁻¹, ν(C=O) ester = 1740 cm⁻¹, ν(C=O) amide = 1675 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,45 (d, 1 H, ³J H₅-H₆ = 8 Hz, **5**) ; 7,41 (d, 1 H, ³J H₈-H₉ = 8 Hz, **8**) ; 4,70-4,50 (m, 2 H, **6** et **9**) ; 4,39-4,05 (m, 4 H, **2**) ; 3,87 (s, 3 H, **11**) ; 2,90 (d, 2 H, ²J H₃-P = 20 Hz, **3**) ; 1,37 (d, 3 H, ³J H₁₂-H₆ = 7 Hz, **12**) ; 1,35 (d, 3 H, ³J H₁₃-H₉ = 7 Hz, **13**) ; 1,30-1,15 (m, 6 H, **1**).

II.1.4 - Etude de la réaction de carbonyloléfination entre les phosphonopeptides N-terminaux **3** et les différents substrats glucidiques **4**

Une solution de 1,05 mmol de *n*-BuLi (1,6 M) dans 10 ml de THF est introduite à 0°C dans un tétracol de 100 ml muni d'un agitateur mécanique, d'une entrée d'azote, d'un thermomètre basse température et d'une ampoule isobare. Après refroidissement de la solution jusqu'à -30°C, 1,05 mmol de diisopropylamine dans 10 ml de THF sont ajoutées goutte à goutte. Le mélange est agité et ramené lentement à température ambiante. La solution est ensuite portée à -70°C. 0,5 mmol de *N*-(diéthyl-β-cétophosphono)-α-aminoacide **3** dans 10 ml de THF sont ajoutées goutte à goutte à -70°C. L'agitation et la température sont maintenues pendant 15 minutes. Après une lente remontée à température ambiante, 0,55 mmol de dialdose dans 10 ml de THF sont ajoutées goutte à goutte. Le mélange est agité durant 30 minutes puis hydrolysé par 7 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 20 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'oléfine est chromatographiée sur silice.

Caractéristiques physicochimiques des glycopeptides 1



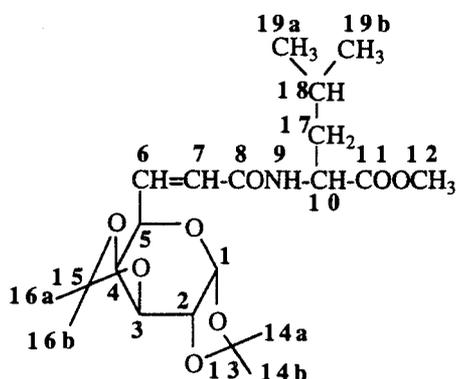
Poudre blanche. Rdt = 82 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,58 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

F = 110°C. $[\alpha]_D^{20} = -80$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,84 (dd, 1 H, ³J H₆-H₇ = 15,5 Hz et ³J H₆-H₅ = 4 Hz, **6**) ; 6,20 (dd, 1 H, ³J H₇-H₆ = 15,5 Hz et ⁴J H₇-H₅ = 2 Hz, **7**) ; 6,10 (d, 1 H, ³J H₉-H₁₀ = 8,5 Hz, **9**) ; 5,59 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, **1**) ; 4,70-4,60 (m, 1 H, **10**) ; 4,61 (dd, 1 H, ³J H₃-H₂ = 2 Hz et ³J H₃-H₄ = 7,5 Hz, **3**) ; 4,50-4,42 (m, 1 H, **5**) ; 4,34 (dd, 1 H, ³J H₂-H₁ = 5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2 Hz, **2**) ; 4,30 (dd, 1 H, ³J H₄-H₃ = 7,5 Hz et ³J H₄-H₅ = 2 Hz, **4**) ; 3,72 (s, 3 H, **12**),

2,30-2,10 (m, 1 H, **17**) ; 1,50 ; 1,42 ; 1,34 ; 1,31 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ;
0,94 (d, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_{17}} = 7$ Hz, **18a**) ; 0,91 (d, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_{17}} = 7$ Hz, **18b**).

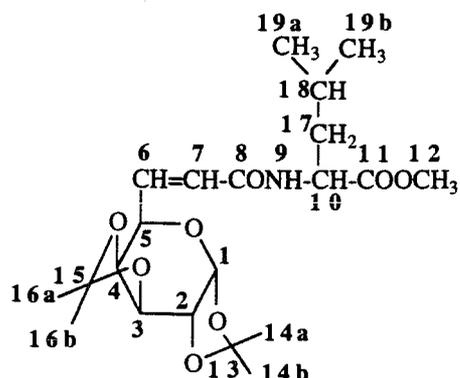
1af(L)

Poudre jaunâtre. Rdt = 80 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,57 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

F = 72°C. $[\alpha]_D^{20} = -73$ (c = 1,0 ; CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100$ cm⁻¹, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1745 cm⁻¹, $\nu(\text{C=O})$ amide = 1685 cm⁻¹,
 $\nu(\text{C=C}) = 1640$ cm⁻¹.

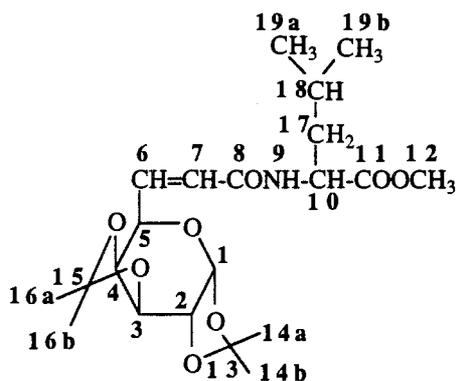
RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,83 (dd, 1 H, $^3J_{H_6-H_7} = 15,5$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 4$ Hz, **6**) ; 6,16 (dd,
1 H, $^3J_{H_7-H_6} = 15,5$ Hz et $^4J_{H_7-H_5} = 2$ Hz, **7**) ; 6,04 (d, 1 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 5,5$ Hz, **9**) ; 5,60
(d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,78-4,68 (m, 1 H, **10**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 7,5$ Hz et
 $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, **3**) ; 4,50-4,43 (m, 1 H, **5**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} =$
2,5 Hz, **2**) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 7,5$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2$ Hz, **4**) ; 3,73 (s, 3 H, **12**), 1,70-
1,45 (m, 3 H, **17** ; **18**), 1,50 ; 1,42 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ;
0,94 (d, 6 H, $^3J_{H_{19}-H_{18}} = 3$ Hz, **9**).

1af(D)

Gomme jaune. Rdt = 82 %. Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1685 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

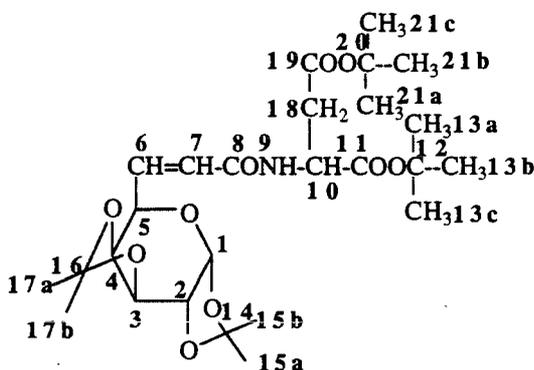
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 15,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 4 \text{ Hz}$, **6**) ; 6,16 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 15,5 \text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_7\text{-H}_5 = 2 \text{ Hz}$, **7**) ; 6,00 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 5,5 \text{ Hz}$, **9**) ; 5,60 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,78-4,60 (m, 1 H, **10**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,50-4,43 (m, 1 H, **5**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2 \text{ Hz}$, **4**) ; 3,72 (s, 3 H, **12**) ; 1,70-1,45 (m, 3 H, **17** ; **18**) ; 1,50 ; 1,42 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,92 (d, 6 H, $^3\text{J H}_{19}\text{-H}_{18} = 3 \text{ Hz}$, **19**).

1af(L+D)

Gomme jaune. Rdt = 76 %.

"D-galactose-(E)-L-leucine" : Rf = 0,57 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

"D-galactose-(E)-D-leucine" : Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

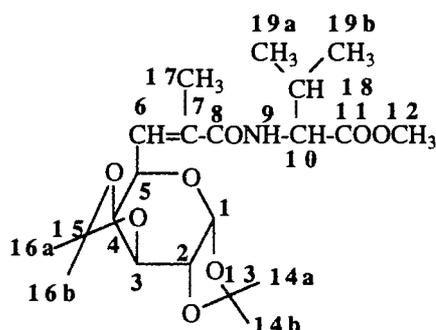
1ag

Huile jaune. Rdt = 50 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,51 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 15,5$ Hz et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 4$ Hz, **6**) ; 6,57 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 8$ Hz, **9**) ; 6,16 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 15,5$ Hz et $^4\text{J H}_7\text{-H}_5 = 2$ Hz, **7**) ; 5,58 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5$ Hz, **1**) ; 4,80-4,70 (m, 1 H, **10**) ; 4,62 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5$ Hz, **3**) ; 4,47-4,42 (m, 1 H, **5**) ; 4,33 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5$ Hz et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5$ Hz, **2**) ; 4,24 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2$ Hz, **4**) ; 2,89 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{18a}\text{-H}_{18b} = 17$ Hz et $^3\text{J H}_{18}\text{-H}_{10} = 4,5$ Hz, **18b**) ; 2,73 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{18}\text{-H}_{10} = 4,5$ Hz et $^2\text{J H}_{18a}\text{-H}_{18b} = 17$ Hz, **18a**) ; 1,54 ; 1,44 ; 1,36 ; 1,34 (s ; s ; s ; s, 12 H, **15a** ; **15b** ; **17a** ; **17b**), 1,46 (s, 18 H, **13a** ; **13b** ; **13c** ; **21a** ; **21b** ; **21c**).

1ah



Huile jaune. Rdt = 81 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1645$ cm^{-1} .

Isomère E : 60 %. Rf = 0,60 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

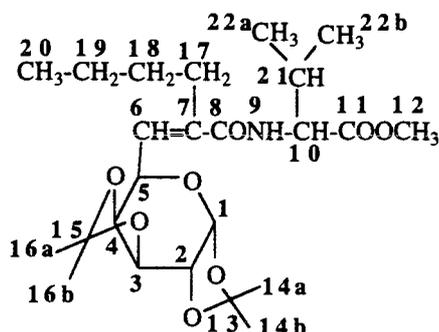
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,33 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7$ Hz, **9**) ; 6,30 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7,5$ Hz, **6**) ; 5,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5$ Hz, **1**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2$ Hz, **3**) ; 4,62-4,54 (m, 2 H, **10**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2$ Hz et $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5$ Hz, **2**) ; 4,20 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5$ Hz, **4**) ; 3,72 (s, 3 H, **12**) ; 2,20-2,10 (m, 1 H, **18**) ; 1,95 (s, 3 H, **17**) ; 1,57 ; 1,48 ; 1,36 ; 1,34 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,96 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{19a}\text{-H}_{18} = 5$ Hz, **19a**) ; 0,93 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{19b}\text{-H}_{18} = 5$ Hz, **19b**).

Isomère Z : 40 %. Rf = 0,79 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,22 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7$ Hz, **9**) ; 5,79 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8$ Hz et $^4\text{J H}_6\text{-H}_{17} = 1$ Hz, **6**) ; 5,48 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5$ Hz, **1**) ; 4,94 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 1,5$ Hz, **3**) ; 4,62-4,54 (m, 1 H, **10**) ; 4,52 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5$ Hz, **4**) ; 4,27 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5$ Hz et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5$ Hz, **2**) ; 3,71 (s, 3 H, **12**) ; 2,20-2,10 (m, 1 H, **18**) ; 2,00 (d, 1 H, $^4\text{J H}_{17}\text{-H}_6 = 1$ Hz, **17**) ; 1,48 ; 1,41 ; 1,34 ; 1,30 (s ; s ;

s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,89 (d, 3 H, $^3J_{H_{19}-H_{18}} = 5$ Hz, **19a**) ; 0,84 (d, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_{19b}} = 5$ Hz, **19b**).

1ai



Huile jaune. Rdt = 52 %.

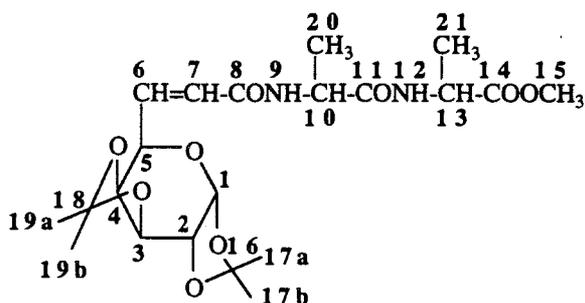
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1670 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640$ cm^{-1} .

Isomère E : 62 %. Rf = 0,34 (éther de pétrole/éther/ CH_2Cl_2 : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,33 (d, 1 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 6,5$ Hz, **9**) ; 6,21 (d, 1 H, $^3J_{H_6-H_5} = 8$ Hz, **6**) ; 5,57 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,73-4,50 (m, 3 H, **3** ; **5** ; **10**) ; 4,27 (dd, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2$ Hz, **2**) ; 4,18 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 1,5$ Hz, **4**) ; 3,77 (s, 3 H, **12**) ; 2,50-2,10 (m, 3 H, **17** ; **21**) ; 1,51-1,31 (m, 4 H, **18** ; **19**) ; 1,48 ; 1,36 ; 1,33 ; 1,26 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,96 (d, 3 H, $^3J_{H_{22a}-H_{21}} = 6$ Hz, **22a**) ; 0,94 (d, 3 H, $^3J_{H_{22b}-H_{21}} = 6$ Hz, **22b**) ; 0,86 (t, 3 H, $^3J_{H_{20}-H_{19}} = 6$ Hz, **20**).

Isomère Z : 38 %. Rf = 0,27 (éther de pétrole/éther/ CH_2Cl_2 : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,32 (d, 1 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 6,5$ Hz, **9**) ; 5,73 (d, 1 H, $^3J_{H_6-H_5} = 8$ Hz, **6**) ; 5,49 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,73-4,50 (m, 3 H, **3** ; **5** ; **10**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2$ Hz, **2**) ; 4,32 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 1,5$ Hz, **4**) ; 3,75 (s, 3 H, **12**) ; 2,50-2,10 (m, 3 H, **17** ; **21**) ; 1,51-1,31 (m, 4 H, **18** ; **19**) ; 1,57 ; 1,49 ; 1,34 ; 1,29 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,96 (d, 3 H, $^3J_{H_{22a}-H_{21}} = 6$ Hz, **22a**) ; 0,94 (d, 3 H, $^3J_{H_{22b}-H_{21}} = 6$ Hz, **22b**), 0,88 (t, 3 H, $^3J_{H_{20}-H_{19}} = 6,5$ Hz, **20**).

1an

Huile jaune. Rdt = 14 %.

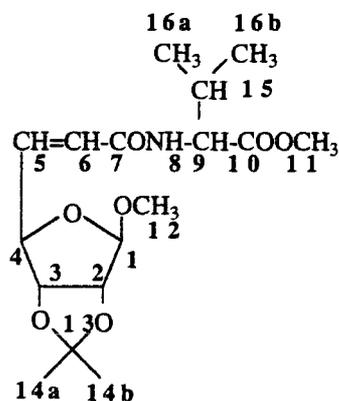
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 66 %. Rf = 0,15 (éther de pétrole/ CH_2Cl_2 /éther : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,00 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{13} = 7\text{ Hz}$, 12) ; 6,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 5\text{ Hz}$, 6) ; 6,47 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7\text{ Hz}$, 9) ; 6,20 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_7\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$, 7) ; 5,58 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, 1) ; 4,67 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2\text{ Hz}$, 3) ; 4,70-4,42 (m, 4 H, 5 ; 10 ; 13 ; 14) ; 4,35 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2\text{ Hz}$, 2) ; 3,73 (s, 3 H, 15), 1,56 ; 1,47 ; 1,41 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, 17a ; 17b ; 19a ; 19b) ; 1,41 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{20}\text{-H}_{10} = 7,5\text{ Hz}$, 20) ; 1,39 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_{13} = 7,5\text{ Hz}$, 21).

Isomère Z : 34 %. Rf = 0,26 (éther de pétrole/ CH_2Cl_2 /éther : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,57 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7\text{ Hz}$, 9) ; 6,26 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{13} = 7\text{ Hz}$, 12) ; 6,14 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 11,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7\text{ Hz}$, 6) ; 5,82 (dd, 1 H, $^4\text{J H}_7\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 11,5\text{ Hz}$, 7) ; 5,57 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, 1) ; 4,65 (dd, 1 H, $^3\text{J H-H} = 2\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$, 3) ; 4,55 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2\text{ Hz}$, 4), 4,61-4,45 (m, 3 H, 5, 10, 13) ; 4,33 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2\text{ Hz}$, 2) ; 3,75 (s, 3 H, 15) ; 1,57 ; 1,48 ; 1,40 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, 17a ; 17b ; 19a ; 19b) ; 1,41 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{20}\text{-H}_{19} = 7,5\text{ Hz}$, 20) ; 1,39 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_{13} = 7,5\text{ Hz}$, 21).

1be

Huile jaune. Rdt = 62 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

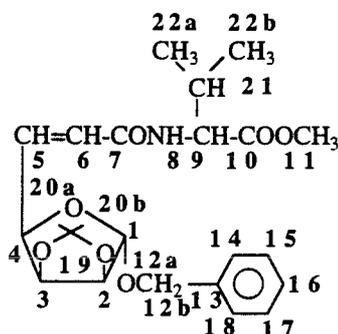
Isomère E : 58 %. Rf = 0,37 (éther de pétrole/ CH_2Cl_2 /éther : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,78 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$, **4**) ; 6,27 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 9\text{ Hz}$, **8**) ; 6,04 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1\text{ Hz}$, **6**) ; 4,99 (s, 1 H, **1**) ; 4,72 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_4\text{-H}_6 = 1\text{ Hz}$, **4**) ; 4,69-4,61 (m, 1 H, **9**) ; 4,64 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6\text{ Hz}$, **2**) ; 4,58 (d, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6\text{ Hz}$, **3**) ; 3,72 (s, 3 H, **11**), 3,33 (s, 3 H, **12**) ; 2,30-2,05 (m, 1 H, **15**) ; 1,50 ; 1,30 (s ; s, 6 H, **14a** ; **14b**) ; 0,96 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{16a}\text{-H}_{15} = 6,5\text{ Hz}$, **16a**) ; 0,93 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{16b}\text{-H}_{15} = 6,5\text{ Hz}$, **16b**).

Isomère Z : 42 %. Rf = 0,28 (éther de pétrole/ CH_2Cl_2 /éther : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,45 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_7 = 9\text{ Hz}$, **8**) ; 6,08 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 11,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$, **5**) ; 5,80 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 11,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1\text{ Hz}$, **6**) ; 5,61 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_4\text{-H}_6 = 1\text{ Hz}$, **4**) ; 4,94 (s, 1 H, **1**) ; 4,69-4,61 (m, 1 H, **9**) ; 4,62 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 7,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,55 (d, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 7,5\text{ Hz}$, **3**) ; 3,70 (s, 3 H, **11**), 3,34 (s, 3 H, **12**) ; 2,30-2,09 (m, 1 H, **15**) ; 1,50 ; 1,32 (s ; s, 6 H, **14a** ; **14b**) ; 0,96 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{16a}\text{-H}_{15} = 6,5\text{ Hz}$, **16a**) ; 0,93 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{16b}\text{-H}_{15} = 6,5\text{ Hz}$, **16b**).

1ce



Huile jaune. Rdt = 62 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1675 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 67 %. Rf = 0,18 (éther/éther de pétrole : 2/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45-7,29 (m, 5 H, **14** ; **15** ; **16** ; **17** ; **18**) ; 6,90 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 5,5\text{ Hz}$, **5**) ; 6,20 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 12\text{ Hz}$, **6**) ; 6,17 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8\text{ Hz}$, **8**) ; 5,02 (s, 1 H, **1**) ; 4,70 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,65-4,50 (m, 3 H, **2** ; **4** ; **9**) ; 4,61 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 11\text{ Hz}$, **12a**) ; 4,41 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 11\text{ Hz}$, **12b**) ; 3,70 (s, 3 H, **11**) ; 2,25-2,10 (m, 1 H, **21**) ; 1,41 ; 1,28 (s ; s, 6 H, **20a** ; **20b**) ; 0,95 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{22b}\text{-H}_{21} = 8\text{ Hz}$, **22b**) ; 0,93 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{22a}\text{-H}_{21} = 8\text{ Hz}$, **22a**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,3 (**10**) ; 165,6 (**7**) ; 138,4 (**5**) ; 137,8 ; 129,2 ; 128,8 (**14** ; **15** ; **17** ; **18**) ; 128,7 (**16**) ; 126,0 (**6**) ; 113,6 (**19**) ; 105,9 (**1**) ; 86,0 (**4**) ; 81,7 (**2**) ; 80,0 (**3**) ; 69,8 (**12**) ; 57,8 (**9**) ; 52,9 (**11**) ; 32,1 (**21**) ; 26,7 ; 25,6 (**20a** ; **20b**) ; 19,6 (**22a**) ; 18,6 (**22b**).

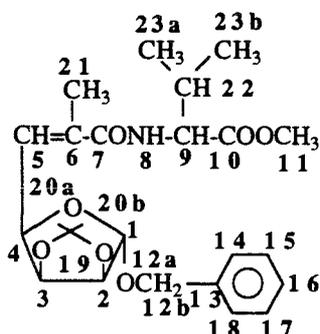
Isomère Z : 33 %. Rf = 0,34 (éther/éther de pétrole : 2/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45-7,29 (m, 5 H, **14** ; **15** ; **16** ; **17** ; **18**) ; 6,21 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 11\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 6\text{ Hz}$, **5**) ; 6,15 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8\text{ Hz}$, **8**) ; 5,97 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 11\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1,5\text{ Hz}$, **6**) ; 5,62-5,58 (m, 1 H, **4**) ; 5,13 (s, 1 H, **1**) ; 5,10 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 4\text{ Hz}$, **2**) ; 4,67 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6\text{ Hz}$, **3**) ; 4,56 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_8 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{21} = 5\text{ Hz}$, **9**) ; 4,49 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12\text{ Hz}$, **12b**) ; 4,45 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12\text{ Hz}$, **12a**) ; 3,70 (s, 3 H, **11**) ; 2,25-2,15 (m, 1 H, **21**) ; 1,46 ; 1,27 (s ; s, 6 H, **20a** ; **20b**) ; 0,96 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_{22b} = 3,5\text{ Hz}$, **22b**) ; 0,93 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_{22a} = 3,5\text{ Hz}$, **22a**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,2 (**10**) ; 165,5 (**7**) ; 138,2 (**6**) ; 137,8 (**13**) ; 129,1 (**19**) ; 128,7 (**14** ; **15** ; **17** ; **18**) ; 128,6 (**16**) ; 126,0 (**5**) ; 113,5 (**19**) ; 106,1 (**1**) ; 85,9 (**4**) ; 81,8 (**2**) ; 80,1 (**3**) ;

69,9 (12) ; 57,7 (9) ; 52,9 (11) ; 31,8 (21) ; 26,7 ; 25,5 (20a ; 20b) ; 19,7 (22a) ; 18,7 (22b).

1ci



Huile jaune. Rdt = 60 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 60 %. Rf = 0,50 (éther/éther de pétrole : 3/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18) ; 6,33 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7$ Hz, 5) ; 6,27 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8,5$ Hz, 8) ; 5,10 (s, 1 H, 1) ; 4,76-4,59 (m, 3 H, 2 ; 4 ; 3) ; 4,69 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, 12a) ; 4,55 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{22} = 5$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_8 = 8,5$ Hz, 9) ; 4,45 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, 12b) ; 3,70 (s, 3 H, 11) ; 2,21-2,05 (m, 1 H, 22) ; 1,88 (s, 3 H, 21) ; 1,39 ; 1,23 (s ; s, 6 H, 20a ; 20b) ; 0,90 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{23a}\text{-H}_{22} = 7$ Hz, 23a) ; 0,85 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{23b}\text{-H}_{22} = 7$ Hz, 22).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 168,8 (10) ; 166,6 (7) ; 147,2 (5) ; 145,6 (13) ; 132,0 (6) ; 129,0 ; 128,8 ; 128,6 ; 128,4 (14 ; 15 ; 17 ; 18) ; 128,2 (3) ; 113,0 (19) ; 105,5 (1) ; 85,6 (4) ; 81,1 (2) ; 76,5 (3) ; 69,4 (12) ; 57,4 (1) ; 52,4 (11) ; 31,8 (22) ; 26,3 ; 26,0 (20a ; 20b) ; 19,2 (23a) ; 18,1 (23b) ; 14,1 (21).

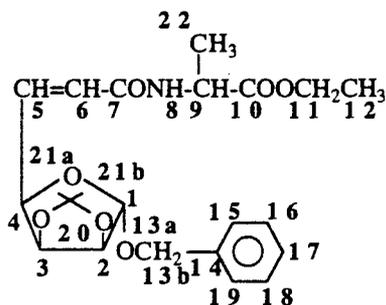
Isomère Z : 40 %. Rf = 0,59 (éther/éther de pétrole : 3/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18) ; 6,16 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8$ Hz, 8) ; 5,81 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 8$ Hz, 5) ; 5,00 (s, 1 H, 1) ; 5,01-4,98 (m, 1 H, 4) ; 4,81 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 3,5$ Hz, 3) ; 4,72 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 11,5$ Hz, 12a) ; 4,72- 4,60 (m, 1 H, 2) ; 4,53 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_8 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{22} = 4,5$ Hz, 9) ; 4,45 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 11,5$ Hz, 12b) ; 3,70 (s, 3 H, 11) ; 2,20-2,05 (m, 1 H, 22) ; 2,00 (s, 3 H, 21) ; 1,31 ; 1,29 (s ; s, 6 H, 20a ; 20b) ; 0,90 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{23a}\text{-H}_{22} = 8$ Hz, 23a) ; 0,85 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{23b}\text{-H}_{22} = 8$ Hz, 23b).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,6 (10) ; 168,6 (7) ; 147,6 (6) ; 144,9 (13) ; 135,1 (5) ; 129,0 ;

128,8 ; 128,6 ; 128,4 (18 ; 17 ; 15 ; 14) ; 128,2 (3) ; 112,9 (19) ; 105,5 (1) ; 85,6 (4) ; 81,1 (2) ; 76,5 (3) ; 69,2 (12) ; 57,3 (9) ; 52,4 (11) ; 31,5 (22) ; 26,2 ; 24,9 (20a ; 20b) ; 19,3 (23a) ; 18,2 (23b) ; 14,3 (21).

1cj



Huile jaune. Rdt = 67 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 64 %. Rf = 0,14 (éther/éther de pétrole : 2/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,25 (m, 5 H, 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19) ; 6,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 5,5\text{ Hz}$, 5) ; 6,15 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7\text{ Hz}$, 8) ; 6,09 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1,5\text{ Hz}$, 6) ; 5,08 (s, 1 H, 1) ; 4,71 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$, 3) ; 4,75-4,51 (m, 3 H, 9 ; 2 ; 4) ; 4,62 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 11,5\text{ Hz}$, 13a) ; 4,50 (q, 2 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 7\text{ Hz}$, 11) ; 4,29 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 11,5\text{ Hz}$, 13b) ; 1,37 ; 1,26 (s ; s, 6 H, 21a ; 21b) ; 1,28 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{22}\text{-H}_9 = 8\text{ Hz}$, 22) ; 1,23 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{11} = 7\text{ Hz}$, 12).

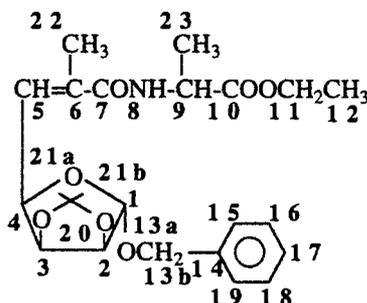
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 174,0 (10) ; 164,9 (7) ; 137,1 (5) ; 136,6 (15) ; 128,7 ; 128,3 (15 ; 16 ; 18 ; 19) ; 128,2 (17) ; 125,6 (6) ; 112,3 (20) ; 105,4 (1) ; 85,4 (4) ; 81,2 (2) ; 79,5 (3) ; 69,3 (13) ; 62,0 (11) ; 48,4 (9) ; 26,3 ; 25,2 (21a ; 21b) ; 18,9 (22) ; 14,4 (13).

Isomère Z : 36 %. Rf = 0,35 (éther/éther de pétrole : 2/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19) ; 6,19 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 6,5\text{ Hz}$, 8) ; 6,14 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 12\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 6,5\text{ Hz}$, 5) ; 5,86 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 12\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1\text{ Hz}$, 6) ; 5,57-5,49 (m, 1 H, 4) ; 5,26 (s, 1 H, 1) ; 5,25 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$, 3) ; 4,62 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 12,5\text{ Hz}$, 13a) ; 4,61 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 5\text{ Hz}$, 2) ; 4,60-4,48 (m, 1 H, 9) ; 4,39 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 12,5\text{ Hz}$, 13b) ; 4,14 (q, 2 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 7\text{ Hz}$, 11) ; 1,39 ; 1,23 (s ; s, 6 H, 21a ; 21b) ; 1,36 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{22}\text{-H}_9 = 7,5\text{ Hz}$, 22) ; 1,22 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{11} = 7\text{ Hz}$, 12).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 174,0 (10) ; 164,9 (7) ; 137,1 (6) ; 136,6 ; 128,7 ; 128,3 ; 128,2 (15 ; 16 ; 18 ; 19) ; 125,6 (5) ; 112,2 (20) ; 105,5 (1) ; 85,4 (4) ; 81,3 (2) ; 79,6 (3) ; 69,4 (13) ; 62,6 (11) ; 48,4 (9) ; 26,2 ; 25,0 (21a ; 21b) ; 20,0 (22) ; 14,4 (13).

1ck



Huile jaune. Rdt = 60 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 60 %. Rf = 0,36 (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19) ; 6,39 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 6,5\text{ Hz}$, 8) ; 6,32 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 6,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_5\text{-H}_{22} = 1\text{ Hz}$, 5) ; 5,23 (s, 1 H, 1) ; 4,74-4,56 (m, 4 H, 2 ; 3 ; 4 ; 9) ; 4,70 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 11,5\text{ Hz}$, 13a) ; 4,46 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 12\text{ Hz}$, 13b) ; 4,16 (q, 2 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 7\text{ Hz}$, 11) ; 1,88 (d, 3 H, $^4\text{J H}_{22}\text{-H}_5 = 1\text{ Hz}$, 22) ; 1,40 ; 1,22 (s ; s, 6 H, 21a ; 21b) ; 1,34 (d, 3 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{23} = 7\text{ Hz}$, 23) ; 1,21 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{11} = 7\text{ Hz}$, 12).

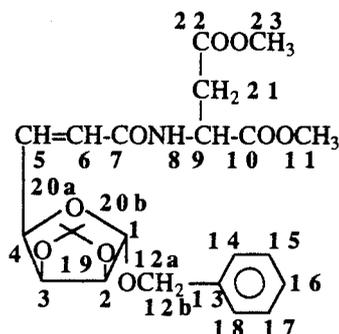
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,0 (10) ; 168,0 (7) ; 137,4 (6) ; 135,0 (14) ; 128,9 ; 128,8 ; 128,3 (16 ; 15 ; 18 ; 19) ; 128,1 (14) ; 113,0 (20) ; 105,5 (1) ; 85,7 (4) ; 81,2 (2) ; 76,5 (3) ; 69,4 (13) ; 61,7 (11) ; 48,4 (2) ; 26,3 ; 25,0 (21a ; 21b) ; 18,4 (23) ; 14,3 (22) ; 14,0 (12).

Isomère Z : 40 %. Rf = 0,50 (éther/éther de pétrole/ CH_2Cl_2 : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19) ; 6,37 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7\text{ Hz}$, 8) ; 5,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_5\text{-H}_{22} = 1\text{ Hz}$, 5) ; 5,15-5,05 (m, 1 H, 4) ; 5,00 (s, 1 H, 1) ; 4,81 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 3,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6\text{ Hz}$, 3) ; 4,76 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 12\text{ Hz}$, 13a) ; 4,74-4,54 (m, 2 H, 9 ; 2) ; 4,38 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{13a}\text{-H}_{13b} = 12\text{ Hz}$, 13a) ; 4,06 (q, 2 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{21} = 7\text{ Hz}$, 11) ; 1,96 (d, 3 H, $^4\text{J H}_{22}\text{-H}_5 = 1\text{ Hz}$, 22) ; 1,44 ; 1,22 (s ; s, 6 H, 21a ; 21b) ; 1,35 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{23}\text{-H}_9 = 7\text{ Hz}$, 23) ; 1,15 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{11} = 7\text{ Hz}$, 12).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,3 (10) ; 168,3 (7) ; 137,6 (6) ; 135,6 (14) ; 130,8 (5) ; 128,8 ; 128,1 (15 ; 16 ; 18 ; 19) ; 127,9 (17) ; 112,6 (20) ; 105,6 (1) ; 85,7 (4) ; 81,9 (2) ; 77,3 (3) ; 69,0 (13) ; 61,7 (11) ; 48,6 (2) ; 26,3 (21) ; 18,7 (23) ; 14,0 (22) ; 13,9 (12).

1cl



Huile jaune. Rdt = 42 %.

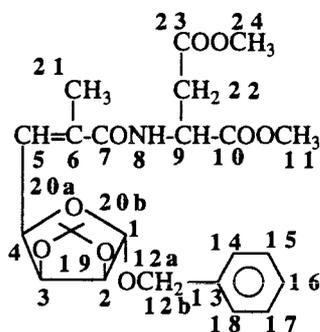
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1735 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1645\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 56 %. Rf = 0,29 (CH_2Cl_2 /éther/hexane : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45-7,30 (m, 5 H, 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18) ; 6,92 (dd, 1H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7\text{ Hz}$, 5) ; 6,64 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7\text{ Hz}$, 8) ; 6,19 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_6 = 1\text{ Hz}$, 6) ; 5,14 (s, 1 H, 1) ; 4,98-4,91 (m, 1 H, 9) ; 4,81 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 5,5\text{ Hz}$, 3) ; 4,70-4,62 (m, 2 H, 2 ; 4) ; 4,69 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12\text{ Hz}$, 12a) ; 4,42 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12\text{ Hz}$, 12b) ; 3,78 (s, 3 H, 11) ; 3,69 (s, 3 H, 23) ; 3,08 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{21a}\text{-H}_{21b} = 17,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{21a} = 4,5\text{ Hz}$, 9) ; 2,91 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{21a}\text{-H}_{21b} = 17,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{21b} = 4,5\text{ Hz}$) ; 1,48 ; 1,49 (s ; s, 6 H, 20a ; 20b).

Isomère Z : 44 %. Rf = 0,36 (CH_2Cl_2 /éther/hexane : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,50-7,35 (m, 5 H, 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18) ; 6,69 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7,5\text{ Hz}$, 8) ; 6,23 (dd, 1H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 11,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7\text{ Hz}$, 5) ; 5,95 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 11,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_6 = 1\text{ Hz}$, 6) ; 5,60-5,56 (m, 1 H, 4) ; 5,13 (s, 1 H, 1) ; 5,10 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 5,5\text{ Hz}$, 3) ; 4,91-4,85 (m, 1 H, 9) ; 4,68 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12\text{ Hz}$, 12a) ; 4,67 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 5,5\text{ Hz}$, 2) ; 4,46 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12\text{ Hz}$, 12b) ; 3,80 (s, 3 H, 11) ; 3,70 (s, 3 H, 23) ; 3,08 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{21a}\text{-H}_{21b} = 17,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{21b} = 4,5\text{ Hz}$, 21b) ; 2,91 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{21a}\text{-H}_{21b} = 17,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{21a} = 4,5\text{ Hz}$, 21a) ; 1,44 ; 1,28 (s ; s, 6 H, 20a ; 20b).

1cm

Huile jaune; Rdt = 41%.

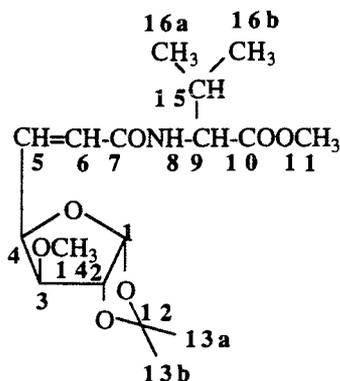
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 60 %. Rf = 0,35 (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, **14** ; **15** ; **16** ; **17** ; **18**) ; 6,92 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8$ Hz, **8**) ; 6,43 (d, 1H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz, **5**) ; 5,13 (s, 1 H, **1**) ; 4,97-4,86 (m, 1 H, **9**) ; 4,83-4,62 (m, 3 H, **2** ; **3** ; **4**) ; 4,68 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 11,5$ Hz, **12b**) ; 4,52 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 11,5$ Hz, **12a**) ; 3,67 (s, 3 H, **11**) ; 3,65 (s, 3 H, **24**) ; 3,06 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{22a}\text{-H}_{22b} = 17,5$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{22a} = 4,5$ Hz, **22a**) ; 2,88 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{22a}\text{-H}_{22b} = 17,5$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{22b} = 4,5$ Hz, **22b**) ; 1,95 (s, 3 H, **21**) ; 1,47 ; 1,30 (s ; s, 6 H, **20a** ; **20b**).

Isomère Z : 40 %. Rf = 0,44 (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1/1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, **14** ; **15** ; **16** ; **17** ; **18**) ; 6,984d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8$ Hz, **8**) ; 5,89 (d, 1H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz, **5**) ; 5,09 (s, 1 H, **1**) ; 5,04-5,02 (m, 1 H, **4**) ; 4,97-4,86 (m, 3 H, **9**) ; 4,83-4,62 (m, 3 H, **2** ; **3**) ; 4,76 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, **12a**) ; 4,47 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, **12b**) ; 3,67 (s, 3 H, **11**) ; 3,65 (s, 3 H, **24**) ; 3,06 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{22a}\text{-H}_{22b} = 17,5$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{22a} = 4,5$ Hz, **22a**) ; 2,90 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{22a}\text{-H}_{22b} = 17,5$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{22b} = 4,5$ Hz, **22b**) ; 1,47 ; 1,30 (s ; s, 6 H, **20a** ; **20b**).

1de

Huile jaune. Rdt = 63%. E/Z : >98/2.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : Rf = 0,22 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/2).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,91 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 4 \text{ Hz}$, **5**) ; 6,24 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15 \text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 2 \text{ Hz}$, **6**) ; 6,01 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8,5 \text{ Hz}$, **8**) ; 5,97 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,85-4,79 (m, 1 H, **4**) ; 4,65 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_8 = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{15} = 4,5 \text{ Hz}$, **9**) ; 4,61 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **2**) ; 3,78 (d, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 3 \text{ Hz}$, **3**) ; 3,74 (s, 3 H, **11**), 3,38 (s, 3 H, **14**) ; 2,25-2,10 (m, 1 H, **15**) ; 1,50 ; 1,34 (s ; s, 6 H, **13a** ; **13b**) ; 0,97 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{16a}\text{-H}_{15} = 7 \text{ Hz}$, **16a**) ; 0,89 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{16b}\text{-H}_{15} = 7 \text{ Hz}$, **16b**).

II.2 - Voie B : Préparation des acides α,β -éthyléniques **5** suivie d'un couplage peptidique

II.2.1 - Etude de la synthèse des acides α,β -éthyléniques **5** en série glucidique

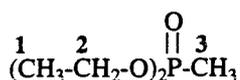
II.2.1.3 - Préparation des acides phosphonoalcanoïques **2**

a) Préparation des acides 2-diéthylphosphonoalcanoïques **2** par carbonatation.

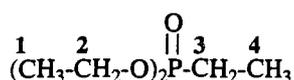
- Préparation des alkylphosphonates de diéthyle

Les phosphonates sont préparés par réaction de Michaëlis-Arbusov entre le triéthylphosphite et l'halogénure d'alkyle. Le mode opératoire est identique à celui utilisé au paragraphe II.1.3 a).

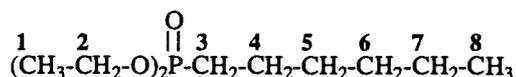
Caractéristiques physicochimiques des différents phosphonates préparés



Données identiques au II.1.3 a).



Données identiques au II.1.3 a).



Liquide incolore. Rdt = 63 %. Eb_{0,1 mm de Hg} = 92 °C.

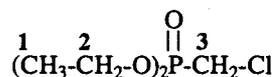
RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 4,32-4,01 (m, 4 H, 2) ; 1,82-1,50 (m, 4 H, 3 ; 4) ; 1,40-1,20 (m, 6 H, 5 ; 6 ; 7) ; 1,24 (t, 6 H, ³J H₂-H₁ = 7 Hz, 1) ; 1,32 (t, 3 H, ³J H₇-H₈ = 7 Hz, 8).

RMN ³¹P (CDCl₃) : δ : 30,2.

- Préparation du chlorométhylphosphonate de diéthyle

Dans un tétracol de 250 ml équipé d'un thermomètre, d'une agitation mécanique, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, 30 mmol de dichlorure chlorométhylphosphonique (5.5 g) sont ajoutés à 40°C à une solution alcoolique (100 ml), comprenant 2.1 équivalents d'éthylate de sodium. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 h 30, puis hydrolysé avec 50 ml d'eau.

La phase aqueuse est extraite 5 x 40 ml à l'éther. Les phases étherées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le phosphonate est distillé sous pression réduite.



Liquide incolore. Rdt = 80 %. Eb_{0.1 mm Hg} = 61-65°C.

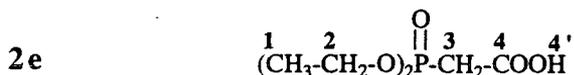
RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 4,32-4,04 (m, 4 H, 2) ; 3,55 (d, 1 H, ²J H₃-P = 10,5 Hz, 3) ; 1,24 (t, 6 H, ³J H₂-H₁ = 7 Hz, 1).

RMN ³¹P (CDCl₃) : δ : 13,10.

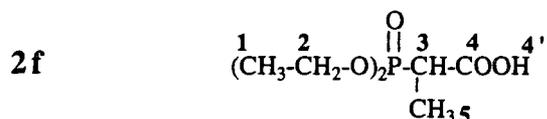
- Carbonatation des phosphonates de diéthyle

Le mode opératoire est identique à celui utilisé au paragraphe II.1.3 a).

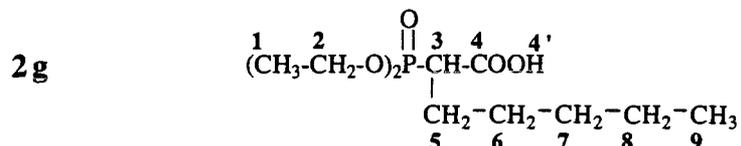
Caractéristiques physicochimiques des acides phosphonoalcanoïques 2



Données identiques au II.1.3 a).



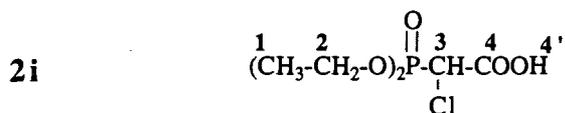
Données identiques au II.1.3 a).



Liquide visqueux jaunâtre. Rdt = 83 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,70 (s, 1 H, 4') ; 4,37-4,05 (m, 4 H, 2) ; 3,00 (ddd, 2 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 25,5$ Hz, $^3\text{J H}_3\text{-H}_{5a} = 10,5$ Hz, $^3\text{J H}_3\text{-H}_{5b} = 4$ Hz, 3) ; 2,15-2,00 ; 1,88-1,60 (m ; m, 2 H, 5a ; 5b) ; 1,53-1,29 (m, 6 H, 6 ; 7 ; 8) ; 1,30 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 0,93 (t, 3 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_8 = 7$ Hz, 9).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 21,7.

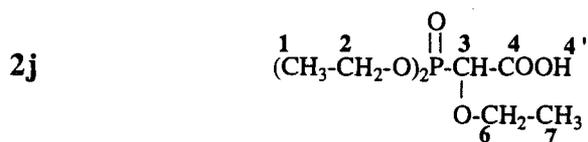


RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 11,70 (s, 1 H, 4') ; 4,54 (d, 1 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 22$ Hz, 3) ; 4,32-4,01 (m, 4 H, 2) ; 1,42 (t, 6 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 11,2.

b) Préparation des acides 2-diéthylphosphonoalcanoïques à partir des esters correspondants

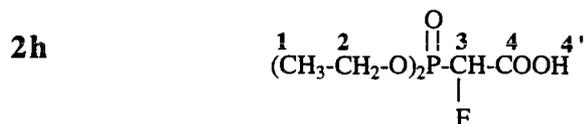
Dans un ballon à trois cols muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à introduction isobare, on introduit 20 mmol de carbonate de potassium dans 15 ml d'eau. Le 2-éthoxydiéthylphosphonoacétate d'éthyle (15 mmol) est ajouté. Le mélange est porté 10 minutes à reflux. La solution est lavée à l'éther (2 x 10 ml), puis est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 6mol/l jusqu'à pH = 2. L'acide est extrait au dichlorométhane (4 x 25 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide.



Huile incolore. Rdt = 98 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 11,35 (s, 1 H, 4') ; 4,34 (d, 1 H, $2J_{\text{H}_3-\text{P}} = 20$ Hz, 3) ; 4,32-4,01 (m, 4 H, 2) ; 3,82-3,56 (m, 2 H, 6) ; 1,32 (t, 3 H, $3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 7$ Hz, 7) ; 1,24 (t, 6 H, $3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P (CDCl_3) δ (ppm) : 13,10.



Huile incolore. Rdt = 78 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 8,72 (s, 1 H, 4') ; 5,25 (dd, 1 H, $2J_{\text{H}_3-\text{P}} = 16$ Hz et $2J_{\text{H}_3-\text{F}} = 45,5$ Hz, 3) ; 4,52-4,20 (m, 4 H, 2) ; 1,24 (t, 6 H, $3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 9,40 (d, $2J_{\text{P-F}} = 130,0$ Hz).

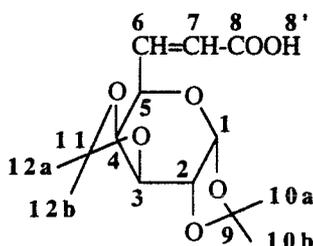
II.2.1.4 - Etude de la réaction de Wittig-Horner sur des substrats glucidiques 4

- Méthode générale de préparation des acides α,β -éthyléniques α -substitués 5.

Dans un tétracol de 100 ml équipé d'un thermomètre basse température, d'une agitation mécanique, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit 8,4 mmol de n-BuLi (1,6M) dans l'hexane et 15 ml de THF. On refroidit la solution à -60°C (pour $\text{R}^1 = \text{H}$ ou alkyle), à -65°C ($\text{R}^1 = \text{Cl}$), à -78°C ($\text{R}^1 = \text{F}$). L'acide 2-diéthylphosphonoalcanoïque (4 mmol) en solution dans le THF (5 ml) est ajouté goutte à goutte. L'addition achevée, le mélange est agité 30 min à -60°C ($\text{R}^1 = \text{H}$, CH_3) ou 1 heure à -60°C ($\text{R}^1 = \text{n-C}_5\text{H}_{11}$) ou 30 min à -65°C ($\text{R}^1 = \text{Cl}$) ou 30 min à -78°C ($\text{R}^1 = \text{F}$). On ajoute alors goutte à goutte 4 mmol de dialdose dans 5 ml de THF à -65°C . L'agitation est maintenue 1 heure à cette température puis la solution est ramenée lentement à 20°C . Après 3 heures d'agitation, le mélange est traité par 10 ml d'eau. La phase organique est lavée par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (2 x 10 ml) et les phases aqueuses sont extraites à l'éther (2 x 15 ml). La phase aqueuse est alors acidifiée jusqu'à $\text{pH} = 4$, en contrôlant au pHmètre, par une solution d'acide chlorhydrique 6N puis extraite à l'éther (3 x 20 ml). Les phases étherées d'extraction sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par filtration sur silice (éluant : acétone).

Caractéristiques physicochimiques des acides éthyléniques 5

5ae



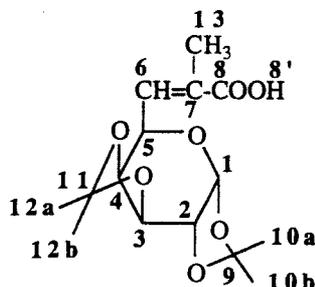
Solide blanc. Rdt = 98%. E/Z : >98/2.

Analyse Calculée : C (55,99), H (6,71), trouvée : C (55,71), H (6,77).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3700\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1700\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650\text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 8,10 (s, 1 H, **8'**) ; 6,99 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 4\text{ Hz}$, **6**) ; 6,12 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 15,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_7\text{-H}_5 = 2\text{ Hz}$, **7**) ; 5,57 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,62 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,43-4,66 (m, 1 H, **5**) ; 4,33 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,27 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5\text{ Hz}$, **4**) ; 1,29 ; 1,31 ; 1,40 ; 1,49 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

5af



Huile jaune. Rdt = 80 %.

Analyse Calculée : C (57,31), H (7,05), trouvée : C (57,17), H (7,18).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3700\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1700\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1650\text{ cm}^{-1}$.

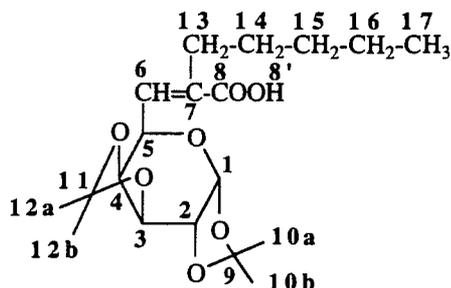
Isomère E : 64 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 10,10 (s, 1 H, **8'**) ; 6,93 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8\text{ Hz}$, **6**) ; 5,59 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,66 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 1,5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 2\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8\text{ Hz}$, **5**) ; 4,37 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 1,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,25 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2\text{ Hz}$, **4**) ; 1,93 (s, 3 H, **13**) ; 1,35 ; 1,36 ; 1,49 ; 1,58 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

Isomère Z : 36 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 10,10 (s, 1 H, **8'**) ; 6,14 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7,5$ Hz, **6**) ; 5,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5$ Hz, **1**) ; 5,30 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 1,5$ Hz et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7,5$ Hz, **5**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 1,5$ Hz, **3**) ; 4,43 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8$ Hz, et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5$ Hz, **4**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5$ Hz et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5$ Hz, **2**) ; 2,05 (s, 3 H, **13**) ; 1,34 ; 1,35 ; 1,49 ; 1,53 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

5ag



Huile jaune. Rdt = 35 %.

Analyse Calculée : C (61,60), H (8,16), trouvée : C (61,70), H (8,19).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3700\text{-}2200$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1705$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1645$ cm^{-1} .

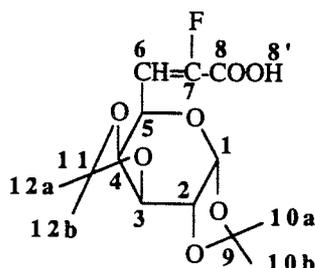
Isomère E : 51 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 10,80 (s, 1 H, **8'**) ; 6,92 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8$ Hz, **6**) ; 5,58 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5,5$ Hz, **1**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8$ Hz, **3**) ; 4,61 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8$ Hz, **5**) ; 4,33 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5,5$ Hz et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2$ Hz, **2**) ; 4,20 (dd, 1H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 8$ Hz, **4**) ; 2,26-2,23 (m, 2 H, **13**) ; 1,33 ; 1,36 ; 1,50 ; 1,57 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**) ; 1,56-1,21 (m, 6 H, **14** ; **15** ; **16**) ; 0,89 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{16}\text{-H}_{17} = 7$ Hz, **17**).

Isomère Z : 49 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 10,80 (s, 1 H, **8'**) ; 6,09 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7,5$ Hz, **6**) ; 5,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5,5$ Hz, **1**) ; 5,25 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7,5$ Hz et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 2$ Hz, **5**) ; 4,66 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8$ Hz, **3**) ; 4,36 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5$ Hz et $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5,5$ Hz, **2**) ; 2,38-2,23 (m, 2 H, **13**) ; 1,33 ; 1,35 ; 1,48 ; 1,53 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**) ; 1,56-1,21 (m, 6 H, **14** ; **15** ; **16**) ; 0,90 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{16}\text{-H}_{17} = 7$ Hz, **17**).

5ah



Huile jaune. Rdt = 51 %.

Analyse Calculée : C (52,82), H (6,02), F (5,97), trouvée : C (52,70), H (6,10), F (5,75).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) = 1710\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=C}) = 1650\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 52 %.

RMN ^1H (DMSO d_6) : δ : 8,00 (s, 1 H, **8'**) ; 5,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8,5\text{ Hz}$, **5**) ; 5,42 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5,5\text{ Hz}$, **1**) ; 5,31 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-F} = 22\text{ Hz}$, **6**) ; 4,61 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,29 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,25 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$, **4**) ; 1,27 ; 1,39 ; 1,50 (s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

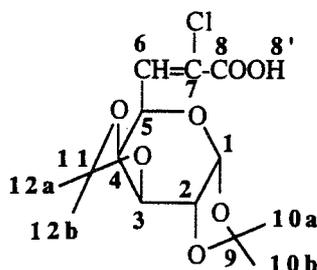
RMN ^{19}F (DMSO d_6) : δ : -102,9 (d, $^3\text{J H}_6\text{-F} = 22\text{ Hz}$).

Isomère Z : 48 %.

RMN ^1H (DMSO d_6) : δ : 8,00 (s, 1 H, **8'**) ; 5,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-F} = 35\text{ Hz}$, **6**) ; 5,46 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5,5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,65 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8,5\text{ Hz}$, **5**) ; 4,57 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,35 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,15 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$, **4**) ; 1,30 ; 1,40 ; 1,48 (s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

RMN ^{19}F (DMSO d_6) : δ : -110,4 (d, $^3\text{J H}_6\text{-F} = 35\text{ Hz}$).

5ai



Huile jaune. Rdt = 70 %.

Analyse Calculée : C (50,22), H (5,71), Cl (10,60) trouvée : C (50,02), H (5,83), Cl (10,45).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) = 1705\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=C}) = 1635\text{ cm}^{-1}$.

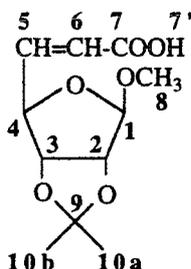
Isomère E : 38 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,75 (s, 1 H, **8'**) ; 7,18 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7,5\text{ Hz}$, **6**) ; 5,57 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,84 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 1,5\text{ Hz}$, **5**) ; 4,67 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$, **3**) ; 4,41-4,36 (m, 2 H, **4** ; **2**) ; 1,34 ; 1,36 ; 1,49 ; 1,59 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

Isomère Z : 62 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,75 (s, 1 H, **8'**) ; 6,57 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,55 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 5,27 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8\text{Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 2 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 3,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,41-4,36 (m, 1 H, **4**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 3,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 1,34 ; 1,36 ; 1,49 ; 1,59 (s ; s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**).

5be



Huile jaune. Rdt = 62 %.

Analyse Calculée : C (54,09), H (6,60), trouvée : C (54,48), H (6,51).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

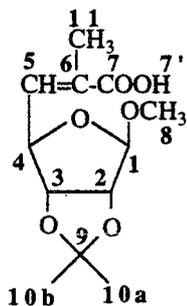
Isomère E : 68 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,10 (s, 1 H, **7'**) ; 6,98 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 6,5 \text{ Hz}$, **5**) ; 5,98 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15,5 \text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 0,5 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,00 (s, 1 H, **1**) ; 4,76 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6,5 \text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_4\text{-H}_6 = 0,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,67 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,60 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6 \text{ Hz}$, **3**) ; 3,34 (s, 3 H, **8**) ; 1,29 ; 1,58 (s ; s, 6 H, **10a** ; **10b**).

Isomère Z : 32 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,10 (s, 1 H, **7'**) ; 6,37 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 11 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5 \text{ Hz}$, **5**) ; 5,81 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 11 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,63 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7,5 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,94 (s, 1 H, **1**) ; 4,67 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,60 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6 \text{ Hz}$, **3**) ; 3,35 (s, 3 H, **8**) ; 1,29 ; 1,58 (s ; s, 6 H, **10a** ; **10b**).

5bf



Huile jaune. Rdt = 65 %.

Analyse Calculée : C (55,80), H (7,02), trouvée : C (55,67), H (7,15).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

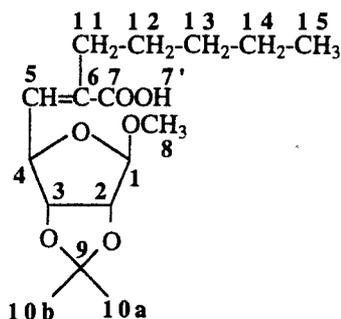
Isomère E : 50 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 8,60 (s, 1 H, 7) ; 6,81 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 8,5$ Hz, 5) ; 5,03 (s, 1 H, 1) ; 4,97 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 8,5$ Hz, 4) ; 4,68-4,58 (m, 2 H, 2, 3) ; 3,34 (s, 3 H, 8) ; 1,93 (s, 3 H, 11) ; 1,32 ; 1,51 (s ; s, 6 H, 10a ; 10b).

Isomère Z : 50 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 8,60 (s, 1 H, 7') ; 6,11 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5$ Hz, 5) ; 5,10 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7,5$ Hz, 4) ; 5,01 (s, 1 H, 1) ; 4,58-4,68 (m, 2 H, 2 ; 3) ; 3,39 (s, 3 H, 8) ; 1,93 (s, 3 H, 11) ; 1,31 ; 1,48 (s ; s, 6 H, 10a ; 10b).

5bg



Huile jaune. Rdt = 26 %.

Analyse Calculée : C (61,12), H (8,33), trouvée : C (60,91), H (8,33).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1700$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640$ cm^{-1} .

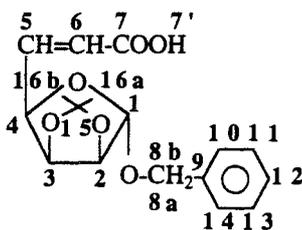
Isomère E : 58 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 8,25 (s, 1 H, 7') ; 6,72 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 9$ Hz, 5) ; 4,96 (s, 1 H, 1) ; 4,88 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 9$ Hz, 4) ; 4,60-4,50 (m, 2 H, 2 ; 3) ; 3,27 (s, 3 H, 8) ; 2,30 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 7,5$ Hz, 11) ; 1,38-1,48 (m, 2 H, 12) ; 1,25 ; 1,44 (s ; s ; 6 H, 10a ; 10b) ; 1,33-1,18 (m, 4 H, 13 ; 14) ; 0,82 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{14}\text{-H}_{15} = 7$ Hz, 15).

Isomère Z : 42 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 8,25 (s, 1 H, 7') ; 5,98 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5$ Hz, 5) ; 5,40 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7,5$ Hz, 4) ; 4,95 (s, 1 H, 1) ; 4,60-4,50 (m, 2 H, 2 ; 3) ; 3,32 (s, 3 H, 8) ; 2,20 (t, 2 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 7,5$ Hz, 11) ; 1,48-1,38 (m, 2 H, 12) ; 1,25 ; 1,44 (s ; s, 6 H, 10a ; 10b) ; 1,33-1,18 (m, 4 H, 13 ; 14) ; 0,82 (t, 3H, $^3\text{J H}_{14}\text{-H}_{15} = 7$ Hz, 15).

5ce



Solide blanc. Rdt = 66 %.

Analyse Calc : C (63,74), H (6,29), tr : C (63,69), H (6,25).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

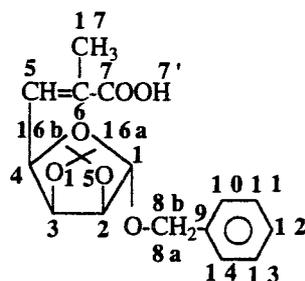
Isomère E : 87 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 10,80 (s, 1 H, 7') ; 7,45-7,25 (m, 5 H, 10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14) ; 7,13 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 5\text{ Hz}$, 5) ; 6,20 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 15,5\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1\text{ Hz}$, 6) ; 5,19 (s, 1 H, 1) ; 4,84-4,82 (m, 1 H, 4) ; 4,72 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 11,5\text{ Hz}$, 8b) ; 4,62-4,75 (m, 2 H, 2 ; 3) ; 4,54 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 11,5\text{ Hz}$, 8a) ; 1,32 ; 1,46 (s ; s, 6 H, 17a ; 17b).

Isomère Z : 13 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 10,80 (s, 1 H, 7') ; 7,45-7,25 (m, 5 H, 10 ; 11 ; 12 ; 13) ; 6,50 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 12\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7\text{ Hz}$, 5) ; 6,05 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 12\text{ Hz}$ et $^4\text{J H}_6\text{-H}_4 = 1\text{ Hz}$, 6) ; 5,18 (s, 1 H, 1) ; 5,06 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 5,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$, 3) ; 4,70 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 11,5\text{ Hz}$, 8a) ; 4,62-4,75 (m, 1 H, 2 ; 3) ; 4,52 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 11,5\text{ Hz}$, 8b) ; 1,30 ; 1,46 (s ; s, 6 H, 17a ; 17b).

5cf



Huile jaune. Rdt = 66 %.

Analyse Calculée : C (64,66), H (6,63), trouvée : C (64,75), H (6,53).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

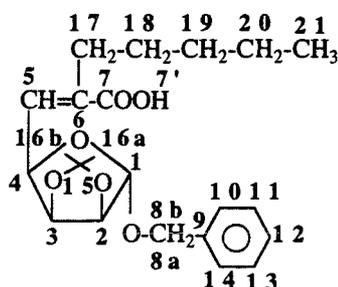
Isomère E : 68%.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,40 (s, 1 H, 7') ; 7,45-7,25 (m, 5 H, 10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14) ; 7,04 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7\text{ Hz}$, 5) ; 5,24 (s, 1 H, 1) ; 4,71 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, 8b) ; 4,67-4,90 (m, 3 H, 2 ; 3 ; 4) ; 4,55 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, 8a) ; 1,38 ; 1,55 (s ; s, 6 H, 16a ; 16b).
Isomère Z : 32 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,40 (s, 1 H, 7') ; 7,45-7,25 (m, 5 H, 10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14) ; 6,30 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7\text{ Hz}$, 5) ; 5,39 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$, 4) ; 5,21 (s, 1 H, 1) ; 5,04 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 5,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 4\text{ Hz}$, 3) ; 4,75 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, 8b) ; 4,62-4,75 (m, 1 H, 2) ; 4,62 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, 8a) ; 2,10 (s, 3 H, 17)

; 1,32 ; 1,54 (s ; s, 6 H, **16a** ; **16b**).

5cg



Huile jaune. Rdt = 52 %.

Analyse Calculée : C (67,67), H (7,74), trouvée : C (67,70), H (7,86).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 57 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,10 (s, 1 H, **7'**) ; 7,40-7,20 (m, 5 H, **10** ; **11** ; **12** ; **13** ; **14**) ; 6,91 (d, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$, **5**) ; 5,20 (s, 1 H, **1**) ; 4,75-4,58 (m, 3 H, **2** ; **3** ; **4**) ; 4,66 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, **8a**) ; 4,43 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, **8b**) ; 2,22 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{17}\text{-H}_{18} = 7\text{ Hz}$, **17**) ; 1,50-1,40 (m, 2 H, **18**) ; 1,30-1,15 (m, 4 H, **19** ; **20**) ; 1,24 ; 1,41 (s ; s, 6 H, **16a** ; **16b**) ; 0,81 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{20}\text{-H}_{21} = 7\text{ Hz}$, **21**).

Isomère Z : 43 %.

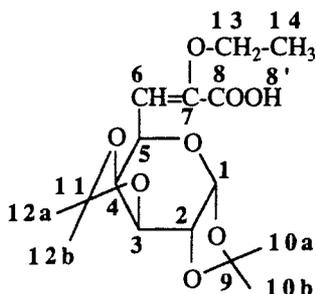
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 9,10 (s, 1 H, **7'**) ; 7,40-7,20 (m, 5 H, **10** ; **11** ; **12** ; **13** ; **14**) ; 6,08 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7\text{ Hz}$, **5**) ; 5,05 (s, 1 H, **1**) ; 5,20 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 3,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7\text{ Hz}$, **4**) ; 4,90 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 3,5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,62 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, **8b**) ; 4,60 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6\text{ Hz}$, **2**) ; 4,40 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{8a}\text{-H}_{8b} = 12\text{ Hz}$, **8a**) ; 2,22 (t, 2 H, $^3\text{J H}_{17}\text{-H}_{18} = 7,5\text{ Hz}$, **14**) ; 1,40-1,20 (m, 2 H, **18**) ; 1,30- 1,15 (m, 4 H, **19** ; **20**) ; 1,24 ; 1,41 (s ; s, 6 H, **16a** ; **16b**) ; 0,82 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{20}\text{-H}_{21} = 7\text{ Hz}$, **21**).

- Préparation de l'acide éthylénique **5aj**

Dans un tétracol de 100 ml équipé d'un thermomètre basse température, d'une agitation mécanique, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit 8,4 mmol de n-BuLi (1,6M) et 10 ml de THF. On refroidit la solution à $-50\text{ }^\circ\text{C}$. La diisopropylamine (8,4 mmol, 848 mg) dans 5 ml de THF est ajoutée goutte à goutte. La solution est ramenée à température ambiante. La réaction terminée, la solution de diisopropylamidure de lithium est refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. L'acide 2-diéthylphosphono-2-éthoxy alcanoïque (4 mmol, 960 mg) en solution dans le THF (5 ml) est ajouté goutte à goutte. L'addition achevée, le mélange est agité une heure à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. On introduit

alors goutte à goutte le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactohexa-1,5-dialdopyrannose **4a** (4 mmol, 1,032 g) dans 5 ml de THF à -65°C . Le mélange est agité une heure à cette température puis est ramené lentement à 20°C . Après 3 heures d'agitation, la solution est hydrolysée par 10 ml d'eau. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium 10 % (2 x 10 ml) et les phases aqueuses sont lavées à l'éther (2 x 15 ml). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 4 en contrôlant au pHmètre par une solution d'acide chlorhydrique 6N puis extraite à l'éther (3 x 20 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par filtration sur silice (éluant : acétone).

5aj



Huile jaune. Rdt = 62%.

Analyse Calculée : C (55,81), H (7,02), trouvée : C (55,93), H (7,09).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3300\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 68 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,80-7,30 (s, 1H, **8'**) ; 5,56 (d, 1H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 5,46 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 1,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8\text{ Hz}$, **5**) ; 5,26 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8\text{ Hz}$, **6**) ; 4,65 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$, **3**) ; 4,38 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$, **4**) ; 4,31 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,05-3,80 (m, 2 H, **13**) ; 1,57 ; 1,49 ; 1,39 (s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**) ; 1,33 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{14}\text{-H}_{13} = 7,5\text{ Hz}$, **14**).

Isomère Z : 32 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,80-7,30 (s, 1H, **8'**) ; 6,33 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8\text{ Hz}$, **6**) ; 5,56 (d, 1H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,86 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 1,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8\text{ Hz}$, **5**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$, **3**) ; 4,33 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, **2**) ; 4,22 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$, **4**) ; 4,05-3,80 (m, 2 H, **13**) ; 1,60 ; 1,49 ; 1,34 (s ; s ; s, 12 H, **10a** ; **10b** ; **12a** ; **12b**) ; 1,33 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{14}\text{-H}_{13} = 7,5\text{ Hz}$, **14**).

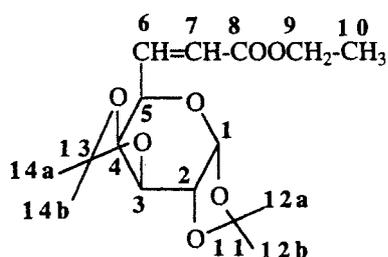
II.2.2 - Préparation des esters α,β -éthyléniques α -substitués **8**

- Méthode générale de préparation des esters α,β -éthyléniques 8

Dans un ballon à quatre cols muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre basse température, d'une entrée d'azote et d'une ampoule isobare, on introduit 3 mmol de phosphonate diluées dans 24 ml de THF. Une solution de n-BuLi dans l'hexane (3,15 mmol, 1,6M) est ajoutée goutte à goutte, le mélange est agité 15 min à température ambiante. La solution est ensuite refroidie à -65°C avant l'addition de 3 mmol de dialdose **4a** dans 5 ml de THF. L'ajout doit être lent afin que la température reste constante. Le mélange réactionnel est agité une heure à -65°C puis la solution est ramenée lentement à température ambiante. Après trois heures d'agitation, le mélange réactionnel est traité par 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. La solution obtenue est extraite à l'éther (3 x 20 ml). Les phases organiques sont lavées à l'eau (2 x 20 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de silice si nécessaire.

Données physicochimiques des esters 8

8ae



Huile jaune. Rdt = 79 %.

Analyse Calculée : C (58,53), H (7,36), trouvée : C (58,60), H (7,46).

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 64 %.

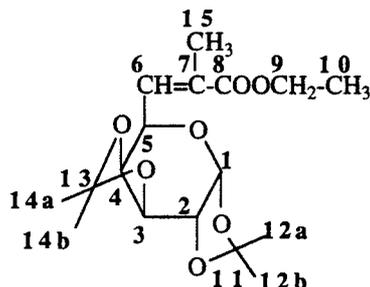
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,87 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 4,5 \text{ Hz}$, **6**) ; 6,08 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^4\text{J}_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 7,5 \text{ Hz}$, **7**) ; 5,54 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,60 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,42-4,40 (m, 1 H, **5**) ; 4,30 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 2 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 5 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,24 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 2 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,15 (q, 2 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 7,5 \text{ Hz}$, **9**) ; 1,28 ; 1,29 ; 1,38 ; 1,46 (s ; s ; s ; s, 12 H, **12a** ; **12b** ; **14a** ; **14b**) ; 1,23 (t, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 7,5 \text{ Hz}$, **10**).

Isomère Z : 36 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,21 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 4,5 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,86 (dd, 1

H, $^3J_{H_7-H_6} = 15,5$ Hz et $^4J_{H_7-H_5} = 1,5$ Hz, 7) ; 5,50 (d, 1H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, 1) ; 5,46-5,42 (m, 1 H, 5) ; 4,60 (dd, 1H, $^3J_{H_2-H_3} = 2$ Hz et $^3J_{H_3-H_4} = 7,5$ Hz, 3) ; 4,30 (dd, 1H, $^3J_{H_2-H_3} = 2$ Hz et $^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz, 2) ; 4,24 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 7,5$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2$ Hz, 4) ; 4,11 (q, 2 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 7,5$ Hz, 9) ; 1,28 ; 1,29 ; 1,38 ; 1,46 (s ; s ; s ; s, 12 H, 12a ; 12b ; 14a ; 14b) ; 1,23 (t, 3 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 7,5$ Hz, 10).

8af



Huile jaune. Rdt = 80 %.

Analyse Calculée : C (59,63), H (7,65), trouvée : C (59,79), H (7,80).

IR (film) : $\nu(C=O) = 1720$ cm⁻¹, $\nu(C=C) = 1655$ cm⁻¹.

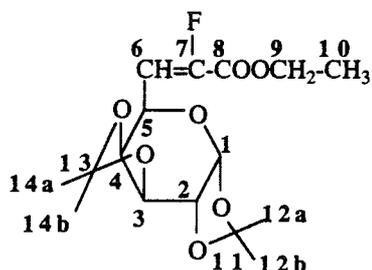
Isomère E : 90 %.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,79 (dd, 1H, $^4J_{H_{15}-H_6} = 1$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 7,5$ Hz, 6) ; 5,55 (d, 1H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, 1) ; 4,64 (dd, 1H, $^3J_{H_3-H_4} = 8$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, 3) ; 4,48-4,46 (m, 1 H, 5) ; 4,46 (dd, 1H, $^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2$ Hz, 4) ; 4,32 (dd, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz, 2) ; 4,16 (q, 2 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 7,5$ Hz, 9) ; 1,94 (d, 3 H, $^4J_{H_{15}-H_6} = 1$ Hz, 15) ; 1,34 ; 1,43 ; 1,58 (s ; s ; s, 12 H, 12a ; 12b ; 14a ; 14b) ; 1,29 (t, 3 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 7,5$ Hz, 10).

Isomère Z : 10%.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,00 (dd, 1H, $^4J_{H_{15}-H_6} = 1$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 7$ Hz, 6) ; 5,55 (d, 1H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, 1) ; 5,24 (d, 1 H, $^3J_{H_5-H_6} = 7$ Hz, 5) ; 4,64 (dd, 1H, $^3J_{H_3-H_4} = 8$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, 3) ; 4,46 (dd, 1H, $^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2$ Hz, 4) ; 4,32 (dd, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz, 2) ; 4,16 (q, 2 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 7,5$ Hz, 9) ; 1,97 (d, 3 H, $^4J_{H_{15}-H_6} = 1$ Hz, 15) ; 1,34 ; 1,43 ; 1,58 (s ; s ; s, 12 H, 12a ; 12b ; 14a ; 14b) ; 1,29 (t, 3 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 7$ Hz, 10).

8ah



Huile jaune. Rdt = 79 %.

Analyse Calculée : C (55,48), H (6,70), F (5,48), trouvée : C (55,55), H (6,82), F (5,33).

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 92 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,87 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{F}-\text{H}_6} = 20 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 8 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,49 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,5 \text{ Hz}$, **1**) ; 5,30 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 8 \text{ Hz}$, **5**) 4,60 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,38-4,07 (m, 4 H, **9** ; **2** ; **4**) ; 1,29 ; 1,43 ; 1,54 (s ; s ; s, 12 H, **12a** ; **12b** ; **14a** ; **14b**) ; 1,30 (t, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 7,5 \text{ Hz}$, **10**).

RMN ^{19}F (CDCl_3) δ (ppm) : -120 (d, $^3\text{J}_{\text{F}-\text{H}_6} = 20 \text{ Hz}$).

Isomère Z : 8 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,25 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{F}-\text{H}_6} = 34 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 8,5 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,34 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,84 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 8,5 \text{ Hz}$, **5**) 4,60 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,38-4,07 (m, 4 H, **9** ; **2** ; **4**) ; 1,29 ; 1,43 ; 1,54 (s ; s ; s, 12 H, **12a** ; **12b** ; **14a** ; **14b**) ; 1,30 (t, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 7,5 \text{ Hz}$, **10**).

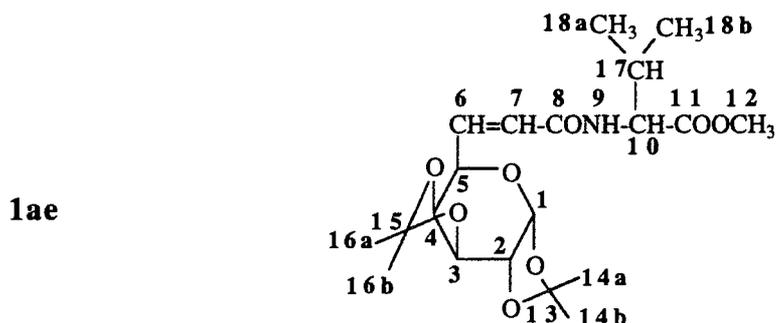
II.2.4 - Etude du couplage entre les acides α , β -éthyléniques glucidiques 5 et différentes structures peptidiques 6

- Mode opératoire général utilisé pour les réactions de couplage

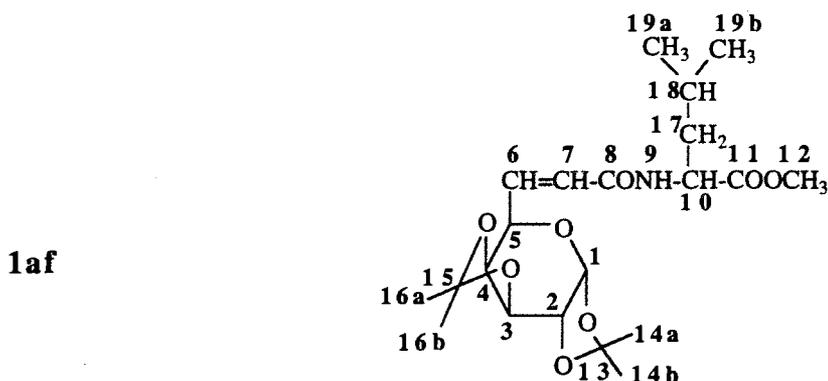
Dans un bicol équipé d'un thermomètre, d'une ampoule isobare et d'une agitation magnétique, on neutralise à température ambiante une solution de chlorhydrate de l'acide aminé ou du peptide C-protégé (1,5 mmol) dans CH_2Cl_2 (10 ml) par un équivalent de triéthylamine (1,5 mmol) (contrôle au papier indicateur de pH). On additionne alors successivement dans le milieu réactionnel une solution d'acide α , β -éthylénique glucidique **5** (1,5 mmol) dans CH_2Cl_2 (15 ml), une solution de BOP (1,5 mmol) dans CH_2Cl_2 (7 ml) et enfin une solution de triéthylamine (1,5 mmol) dans CH_2Cl_2 (5 ml). Un pH basique est maintenu par addition

progressive de triéthylamine. Le mélange est agité à température ambiante. La réaction terminée (contrôle en chromatographie sur couche mince), le mélange est dilué par 50 ml de CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée successivement par H_2SO_4 2M (3 x 10 ml), une solution saturée de NaCl (1 x 10 ml), une solution saturée de NaHCO_3 (3 x 10 ml) et enfin par une solution saturée de NaCl (1 x 10 ml). Elle est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est filtré sur silice.

Caractéristiques physicochimiques des glycopeptides insaturés 1



Temps de couplage = 45 min. Huile jaune. Rdt = 90 %. E/Z : >98/2.

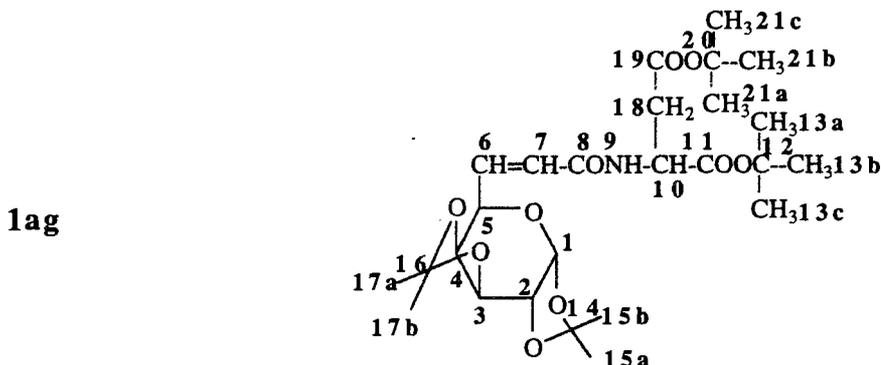


1af(L) temps de couplage = 45 min. Huile jaune. Rdt = 97%. E/Z : >98/2.

"D-galactose-(E)-L-leucine" : Rf = 0,57 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

1af(L+D) temps de couplage = 45 mn. Huile jaune. Rdt = 93%. E/Z : >98/2.

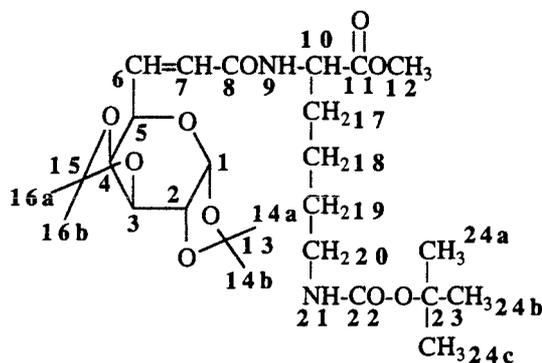
"D-galactose-(E)-D-leucine" : Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).



Temps de couplage = 45 min.

Huile jaune. Rdt = 97%. E/Z : >98/2. Rf = 0,51 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

1ao



Temps de couplage = 1 h.

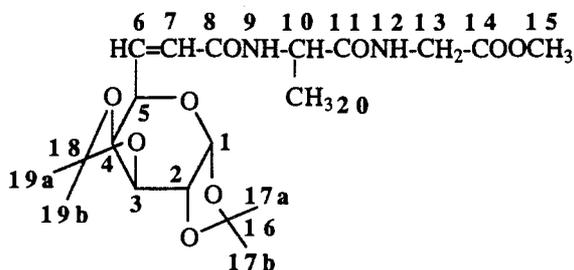
Poudre blanche. Rdt = 86 %. E/Z : >98/2.

F = 82°C. $[\alpha]_D^{20} = -33$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,84 (dd, 1 H, ³J H₆-H₇ = 15,5 Hz et ³J H₆-H₅ = 4 Hz, **6**) ; 6,67 (d, 1 H, ³J H₉-H₁₀ = 7,5 Hz, **9**) ; 6,25 (dd, 1 H, ³J H₇-H₆ = 15,5 Hz et ⁴J H₇-H₅ = 2 Hz, **7**) ; 5,58 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, **1**) ; 4,99 (t, 1 H, ³J H₂₁-H₂₀ = 7 Hz, **21**) ; 4,64-4,58 (m, 1 H, **10**) ; 4,64 (dd, 1 H, ³J H₃-H₄ = 7,5 Hz et ³J H₃-H₂ = 2 Hz, **3**) ; 4,50-4,46 (m, 1 H, **5**) ; 4,34 (dd, 1 H, ³J H₄-H₃ = 7,5 Hz et ³J H₄-H₅ = 2 Hz, **4**) ; 4,30 (dd, 1 H, ³J H₂-H₁ = 5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2 Hz, **2**) ; 3,73 (s, 3 H, **12**) ; 3,15-3,00 (m, 2 H, **20**) ; 1,95-1,60 (m, 6 H, **17** ; **18** ; **19**) ; 1,43 (s, 9 H, **24a** ; **24b** ; **24c**) ; 1,51 ; 1,34 ; 1,32 ; 1,26 (s ; s ; s ; s, 12H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**).

1ap



Temps de couplage = 2 h.

Poudre blanche. Rdt = 91 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,58 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

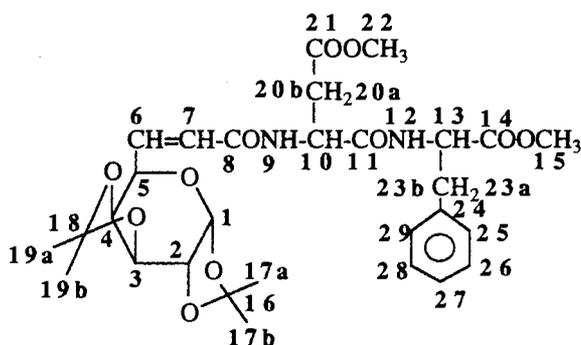
F = 88°C. $[\alpha]_D^{20} = -119$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1645\text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,30 (t, 1 H, ³J H₁₂-H₁₃ = 5,5 Hz, **12**) ; 6,99 (d, 1 H, ³J H₉-H₁₀ = 6,5

Hz, **9**) ; 6,77 (dd, 1 H, $^3J_{H_6-H_7} = 15,5$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 4$ Hz, **6**) ; 6,17 (dd, 1 H, $^3J_{H_7-H_6} = 15,5$ Hz et $^4J_{H_6-H_7} = 2$ Hz, **7**) ; 5,58 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 7,5$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, **3**) ; 4,62-4,57 (m, 1 H, **10**) ; 4,50-4,43 (m, 1 H, **5**) ; 4,33 (dd, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz, **2**) ; 4,26 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 7,5$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2$ Hz, **4**) ; 4,03 (d, 2 H, $^3J_{H_{13}-H_{12}} = 5,5$ Hz, **13**) ; 3,75 (s, 3 H, **15**), 1,51 ; 1,43 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 1,42 (d, 3 H, $^3J_{H_{20}-H_{10}} = 7$ Hz, **20**).

1aq

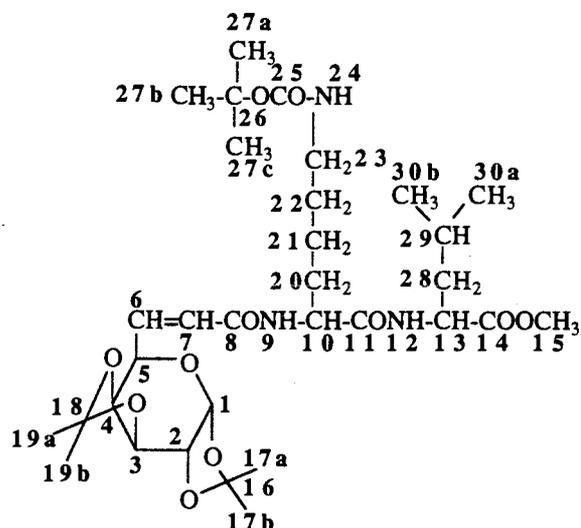


Temps de couplage = 3 h.

Huile jaune. Rdt = 61 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,45 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100$ cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1645$ cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,30-7,10 (m, 5 H, **25** ; **26** ; **27** ; **28** ; **29**) ; 7,00 (d, 1 H, $^3J_{H_{12}-H_{13}} = 7$ Hz, **12**) ; 6,85 (dd, 1 H, $^3J_{H_6-H_7} = 15,5$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 4$ Hz, **6**) ; 6,82 (d, 1 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 4$ Hz, **9**) ; 6,11 (dd, 1 H, $^3J_{H_7-H_6} = 15,5$ Hz et $^4J_{H_7-H_5} = 2$ Hz, **7**) ; 5,62 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,91-4,81 (m, 1 H, **10**) ; 4,79-4,71 (m, 1 H, **13**) ; 4,66 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 8$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, **3**) ; 4,54-4,52 (m, 1 H, **5**) ; 4,39 (dd, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz et $^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz, **2**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2$ Hz, **4**) ; 3,70 (s, 3 H, **15**) ; 3,69 (s, 3 H, **22**) ; 3,20-2,99 (m, 2 H, **23a** ; **23b**) ; 2,98 (dd, 1 H, $^3J_{H_{20a}-H_{10}} = 6,5$ Hz et $^2J_{H_{20a}-H_{20b}} = 17$ Hz, **20a**) ; 2,60 (dd, 1 H, $^2J_{H_{20a}-H_{20b}} = 17$ Hz et $^3J_{H_{20b}-H_{10}} = 6,5$ Hz, **20b**) ; 1,54 ; 1,43 ; 1,36 ; 1,33 (s ; s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**).

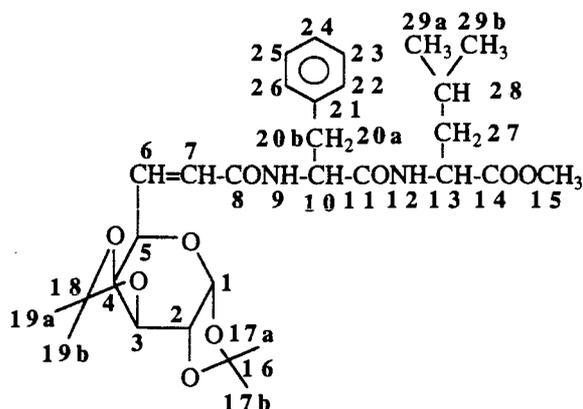
**1ar**

Temps de couplage = 2 h.

Poudre blanche. Rdt = 91%. E/Z: >98/2. Rf = 0,74 (acétate d'éthyle).

F = 88°C. $[\alpha]_D^{20} = -59$ (c = 1,0, CHCl₃).IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,07 (d, 1 H, ³J H₁₂-H₁₃ = 8 Hz, **12**) ; 6,82 (dd, 1 H, ³J H₆-H₇ = 15,5 Hz et ³J H₆-H₅ = 4 Hz, **6**) ; 6,58 (d, 1 H, ³J H₉-H₁₀ = 8 Hz, **9**) ; 6,19 (dd, 1 H, ³J H₇-H₆ = 15,5 Hz et ⁴J H₇-H₅ = 1 Hz, **7**) ; 5,59 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, **1**) ; 4,83 (t, 1 H, ³J H₂₄-H₁₃ = 7 Hz, **24**) ; 4,60 (dd, 1 H, ³J H₃-H₄ = 7,5 Hz et ³J H₃-H₂ = 2,5 Hz, **3**) ; 4,60-4,50 (m, 2 H, **13** ; **10**) ; 4,50-4,42 (m, 1 H, **5**) ; 4,32 (dd, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2 Hz, **2**) ; 4,30 (dd, 1 H, ³J H₄-H₃ = 7,5 Hz et ³J H₄-H₅ = 1,5 Hz, **4**) ; 3,73 (s, 3 H, **15**) ; 3,20-3,00 (m, 2 H, **23**) ; 1,90-1,25 (m, 9 H, **20** ; **21** ; **22** ; **28** ; **29**) ; 1,50 (s, 9 H, **27a** ; **27b** ; **27c**) ; 1,50 ; 1,49 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19b** ; **19b**) ; 0,90 (d, 6 H, ³J H₂₉-H₃₀ = 3,5 Hz, **30a** ; **30b**).

**1as**

Temps de couplage = 2 h.

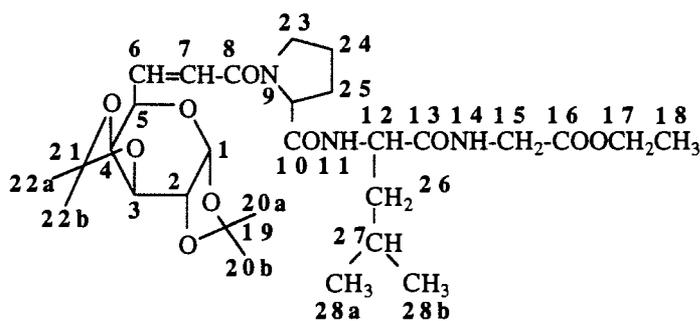
Poudre blanche. Rdt = 93 %. E / Z : >98/2. Rf = 0,29 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

F = 102°C. $[\alpha]_D^{20} = -87$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,29-7,15 (m, 5 H, **22** ; **23** ; **24** ; **25** ; **26**) ; 7,07 (d, 1 H, ³J H₁₂-H₁₃ = 8 Hz, **12**) ; 6,82 (dd, 1 H, ³J H₆-H₇ = 15,5 Hz et ³J H₆-H₅ = 5 Hz, **6**) ; 6,65 (d, 1 H, ³J H₉-H₁₀ = 7 Hz, **9**) ; 6,16 (dd, 1 H, ³J H₇-H₆ = 15,5 Hz et ⁴J H₇-H₅ = 2 Hz, **14**) ; 5,58 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, **1**) ; 5,00-4,87 (m, 1 H, **10**) ; 4,63 (dd, 1 H, ³J H₃-H₄ = 8 Hz et ³J H₃-H₂ = 2 Hz, **3**) ; 4,58-4,47 (m, 1 H, **13**) ; 4,47-4,42 (m, 1 H, **5**) ; 4,33 (dd, 1 H, ³J H₂-H₁ = 5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2 Hz, **2**) ; 4,27 (dd, 1 H, ³J H₄-H₃ = 8 Hz et ³J H₄-H₅ = 1,5 Hz, **4**) ; 3,68 (s, 3 H, **15**) ; 3,09 (d, 2 H, ³J H₂₀-H₁₀ = 9 Hz, **20**) ; 1,63-1,38 (m, 3 H, **27** ; **28**) ; 1,50 ; 1,42 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 0,86 (d, 6 H, ³J H₂₉-H₂₈ = 5 Hz, **29a** ; **29b**).

lat



Temps de couplage = 3 h.

Poudre blanche. Rdt = 93 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,38 (acétate d'éthyle/éther de pétrole/éthanol : 1/1/1).

F = 118°C. $[\alpha]_D^{20} = -152$ (c = 1,0, CHCl₃).

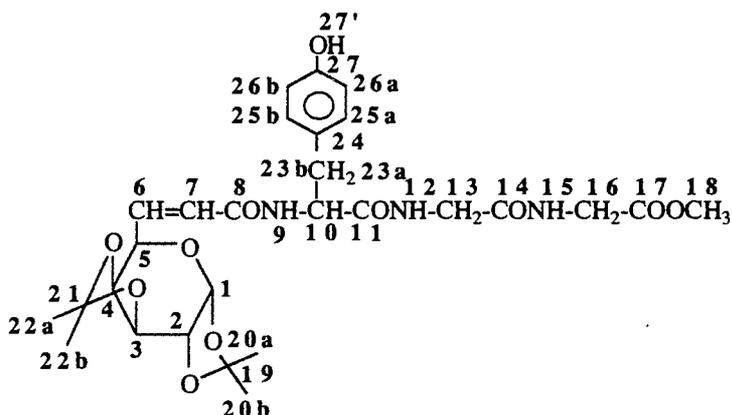
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,14 (d, 1 H, ³J H₁₁-H₁₂ = 7 Hz, **11**) ; 7,10 (t, 1 H, ³J H₁₄-H₁₅ = 5 Hz, **14**) ; 6,94 (dd, 1 H, ³J H₆-H₇ = 15 Hz et ³J H₆-H₅ = 3,5 Hz, **6**) ; 6,50 (dd, 1 H, ³J H₆-H₇ = 15 Hz et ⁴J H₇-H₅ = 1,5 Hz, **7**) ; 5,61 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, **1**) ; 4,66 (dd, 1 H, ³J H₃-H₄ = 7,5 Hz et ³J H₃-H₂ = 2,5 Hz, **3**) ; 4,64 (t, 1 H, ³J H₉-H₂₅ = 5,5 Hz, **9**) ; 4,56-4,50 (m, 1 H, **5**) ; 4,49-4,40 (m, 1 H, **12**) ; 4,37 (dd, 1 H, ³J H₂-H₁ = 5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2,5 Hz, **2**) ; 4,32 (dd, 1 H, ³J H₄-H₃ = 7,5 Hz et ³J H₄-H₅ = 3 Hz, **4**) ; 4,18 (q, 2 H, ³J H₁₇-H₁₈ = 7 Hz, **17**) ; 4,08

(dd, 1 H, $^2J_{H_{15a}-H_{15b}} = 18$ Hz et $^3J_{H_{15a}-H_{14}} = 5$ Hz, **15a**) ; 3,92 (dd, 1 H, $^2J_{H_{15a}-H_{15b}} = 18$ Hz et $^3J_{H_{15b}-H_{14}} = 5$ Hz, **15b**) ; 3,80-3,55 (m, 2 H, **23**) ; 2,40-2,30 (m, 1 H, **27**) ; 2,10-1,70 (m, 6 H, **24** ; **25** ; **26**) ; 1,53 ; 1,42 ; 1,36 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **20a** ; **20b** ; **22a** ; **22b**) ; 0,91 (d, 3 H, $^3J_{H_{28a}-H_{27}} = 6,5$ Hz, **28a**) ; 0,88 (d, 3 H, $^3J_{H_{28b}-H_{27}} = 6,5$ Hz, **28b**).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ : 172,0 ; 171,4 ; 169,6 (**14** ; **10** ; **12**) ; 166,4 (**8**) ; 142,0 (**6**) ; 120,9 (**7**) ; 109,4 ; 108,6 (**19** ; **20**) ; 95,2 (**1**) ; 72,2 (**4**) ; 70,7 (**3**) ; 70,0 (**2**) ; 67,2 (**5**) ; 61,0 (**17**) ; 60,1 (**9**) ; 51,8 (**12**) ; 46,1 (**23**) ; 41,2 (**15**) ; 40,2 (**26**) ; 27,5 (**25**) ; 26,0 (**24**) ; 25,9 (**27**) ; 25,7 ; 24,8 ; 24,9 ; 24,1 (**20a** ; **20b** ; **22a** ; **22b**) ; 22,9 ; 21,4 (**28a** ; **28b**) ; 14,0 (**18**).

1au



Temps de couplage = 4 h.

Poudre blanche. Rdt = 93 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,68 (acétone).

F = 108°C. $[\alpha]_D^{20} = -58$ (c = 1,0, CHCl₃).

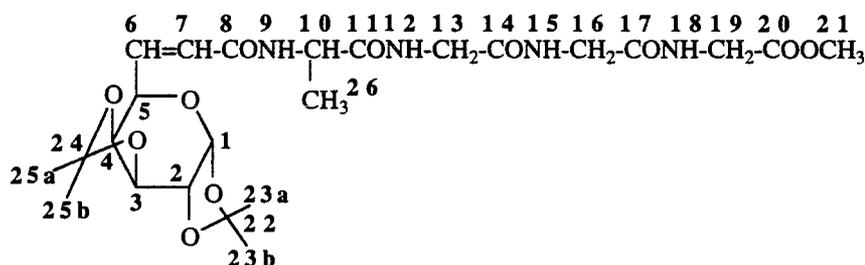
IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3100$ cm⁻¹, $\nu(C=O)$ ester = 1735 cm⁻¹, $\nu(C=O)$ amide = 1680 cm⁻¹, $\nu(C=C) = 1640$ cm⁻¹.

RMN 1H (acétone-d₆) : δ : 7,84 (t, 1 H, $^3J_{H_{12}-H_{13}} = 5,5$ Hz, **12**) ; 7,68-7,48 (m, 2 H, **19** ; **15**) ; 7,11 (d, 2 H, $^3J_{H_{25}-H_{26}} = 8,5$ Hz, **25a** ; **25b**) ; 6,77 (dd, 1 H, $^3J_{H_6-H_7} = 15$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 5$ Hz, **6**) ; 6,73 (d, 2 H, $^3J_{H_{25}-H_{26}} = 8,5$ Hz, **26a** ; **26b**) ; 6,23 (dd, 1 H, $^3J_{H_7-H_6} = 15$ Hz et $^4J_{H_7-H_5} = 1,5$ Hz, **7**) ; 5,54 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 7,5$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, **3**) ; 4,63-4,54 (m, 1 H, **10**) ; 4,49-4,41 (m, 1 H, **5**) ; 4,36 (dd, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5,5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz, **2**) ; 4,32 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 7,5$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2,5$ Hz, **4**) ; 3,91 (d, 2 H, $^3J_{H_{12}-H_{13}} = 5,5$ Hz, **13**) ; 3,84 (d, 2 H, $^3J_{H_{15}-H_{16}} = 5,5$ Hz) ; 3,66 (s, 3 H, **18**) ; 3,10 (dd, 1 H, $^3J_{H_{23b}-H_{10}} = 8$ Hz et $^2J_{H_{23a}-H_{23b}} = 12$ Hz, **23b**) ; 2,92 (dd, 1 H, $^3J_{H_{23a}-H_{10}} = 8$ Hz et $^2J_{H_{23a}-H_{23b}} = 12$ Hz, **23a**) ; 2,61 (s, 1 H, **27**) ; 1,45 ; 1,32 ; 1,28 ; 1,21 (s ; s ; s ; s, **20a** ; **20b** ; **21a** ; **21b**).

RMN ^{13}C (acétone-d₆) : δ : 171,1 ; 169,1 ; 168,7 (**11** ; **14** ; **17**) ; 165,0 (**8**) ; 155,0 (**27**) ; 133,0

(7) ; 129,5 (25a ; 25b) ; 127,2 (24) ; 123,1 (6) ; 114,4 (26a ; 26b) ; 108,2 ; 107,5 (19 ; 21) ; 95,7 (1) ; 71,3 (4) ; 70,1 (3) ; 69,8 (2) ; 66,6 (5) ; 55,4 (10) ; 50,6 (18) ; 41,8 ; 39,9 (13 ; 16), 35,7 (23a ; 23b) ; 24,7 ; 23,5 ; 24,7 (20a ; 20b ; 22a ; 22b).

1au



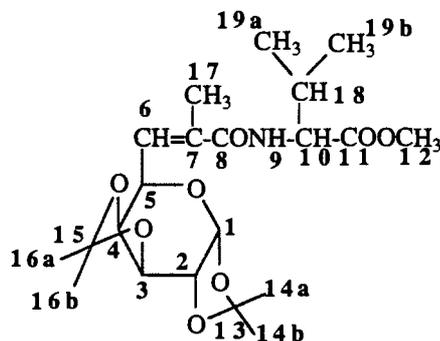
Temps de couplage = 4 h.

Huile jaune. Rdt = 17 %. E/Z : >98/2. Rf = 0,25 (acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol : 2/2/1).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640\text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (acétone- d_6) : δ : 7,81-7,51 (m, 2 H, 18 ; 15) ; 7,33-7,20 (m, 2 H, 8 ; 13) ; 6,77 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 2\text{ Hz}$, 6) ; 6,26 (d, 1 H, $^3\text{J H}_7\text{-H}_6 = 15,5\text{ Hz}$, 7) ; 5,54 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, 1) ; 4,62 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2\text{ Hz}$, 3) ; 4,48-4,23 (m, 4 H, 2 ; 4 ; 5 ; 10) ; 4,02-3,82 (m, 6 H, 19 ; 16 ; 13) ; 3,67 (s, 3 H, 21) ; 1,48 ; 1,37 ; 1,33 ; 1,30 (s ; s ; s ; s, 12 H, 23a ; 23b ; 25a ; 25b) ; 1,36 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{26}\text{-H}_{10} = 7\text{ Hz}$, 26).

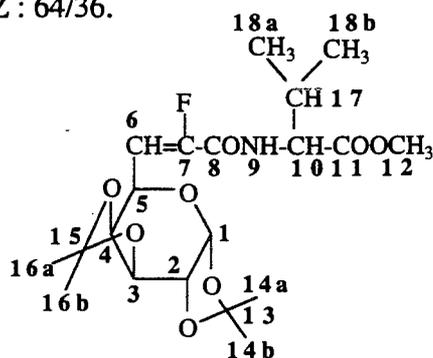
1ah



Temps de couplage = 45 min.

Huile jaune. Rdt = 75 %. E/Z : 64/36.

1aw



Temps de couplage = 2 h.

Huile jaune. Rdt = 82 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1670 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 52 %. Rf = 0,72 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,75 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9\text{-H}_{10}} = 9 \text{ Hz}$, **10**) ; 5,86 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-F}} = 22 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,55 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 2 \text{ Hz}$, **5**) ; 5,52 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 2,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,60-4,52 (m, 1 H, **10**) ; 4,39 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 7 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 2 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 2,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 3,75 (s, 3 H, **12**) ; 2,30-2,10 (m, 1 H, **17**) ; 1,58 ; 1,48 ; 1,32 (s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,95 ; 0,91 (d ; d, 6 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{18}\text{-H}_{17}} = 6 \text{ Hz}$, **18a** ; **18b**).

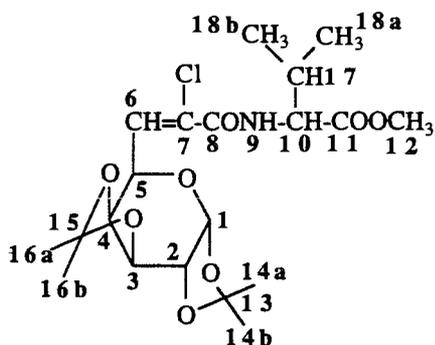
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ : -121,5 (d, $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 22 \text{ Hz}$).

Isomère Z : 48 %. Rf = 0,83 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,71 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9\text{-H}_{10}} = 9 \text{ Hz}$, **9**) ; 6,30 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-F}} = 36 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 8,5 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,54 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,81 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 2 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,62 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 2,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,60-4,52 (m, 1 H, **10**) ; 4,32 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 2,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,20 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 2 \text{ Hz}$, **4**) ; 3,76 (s, 3 H, **12**) ; 2,30-2,10 (m, 1 H, **17**) ; 1,58 ; 1,48 ; 1,46 ; 1,35 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,96 ; 0,91 (d ; d, $^3\text{J}_{\text{H}_{18}\text{-H}_{17}} = 6 \text{ Hz}$, **18a** ; **18b**).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ : -127,5 (d, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 36 \text{ Hz}$).

1ax



Temps de couplage = 2 h.

Huile jaune. Rdt = 90%.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} ,

$\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

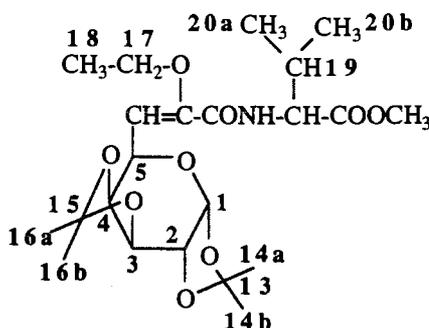
Isomère E : 38 % . Rf = 0,54 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,08 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7,5 \text{ Hz}$, **9**) ; 6,99 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,48 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 4,58 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,60-4,52 (m, 2 H, **5** ; **10**) ; 4,28 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 4,24 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 3,69 (s, 3 H, **12**) ; 2,22-2,05 (m, 1 H, **17**) ; 1,52 ; 1,39 ; 1,28 ; 1,24 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,88 (d, 6 H, $^3\text{J H}_{18}\text{-H}_{17} = 6 \text{ Hz}$, **18a** ; **18b**).

Isomère Z : 62%. Rf = 0,71 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,95 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7 \text{ Hz}$, **9**) ; 6,27 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7,5 \text{ Hz}$, **6**) ; 5,43 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 5,33 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 1,5 \text{ Hz}$, **5**) ; 4,72 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 1,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,58-4,50 (m, 1 H, **10**) ; 4,44 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,23 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 1,5 \text{ Hz}$, **2**) ; 3,67 (s, 3 H, **12**) ; 2,22-2,05 (m, 1 H, **17**) ; 1,45 ; 1,40 ; 1,24 (s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,85 (d, 6 H, $^3\text{J H}_{18}\text{-H}_{17} = 7 \text{ Hz}$, **18a** ; **18b**).

1ay



Temps de couplage = 2 h.

Huile jaune. Rdt = 68 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 68%. Rf = 0,66 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

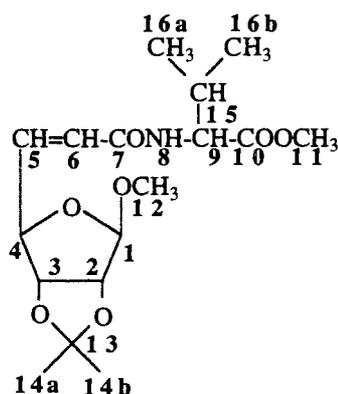
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,10 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 8 \text{ Hz}$, **9**) ; 5,59 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 2 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 8 \text{ Hz}$, **5**) ; 5,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, **1**) ; 5,09 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 8 \text{ Hz}$, **6**) ; 4,67-4,60 (m, 1 H, **10**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,45 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et ^3J

$H_2-H_3 = 2,5 \text{ Hz, 2}$; 3,95-3,80 (m, 2 H, **17**) ; 3,73 (s, 3 H, **12**) ; 2,27-2,20 (m, 1 H, **17**) ; 1,56 ; 1,48 ; 1,33 ; 1,26 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,94 (d, 3 H, $^3J H_{19}-H_{20} = 6 \text{ Hz, 20a ; 20b}$) ; 0,93 (d, 3 H, $^3J H_{17}-H_{18} = 6 \text{ Hz, 18}$).

Isomère Z : 32 %. Rf = 0,74 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 6,94 (d, 3 H, $^3J H_9-H_{10} = 9 \text{ Hz, 9}$) ; 6,35 (d, 1 H, $^3J H_6-H_5 = 8 \text{ Hz, 6}$) ; 5,54 (d, 1 H, $^3J H_1-H_2 = 5 \text{ Hz, 1}$) ; 4,77 (dd, 1 H, $^3J H_5-H_6 = 8 \text{ Hz et } ^3J H_5-H_4 = 2 \text{ Hz, 5}$) ; 4,62 (dd, 1 H, $^3J H_3-H_2 = 2 \text{ Hz et } ^3J H_3-H_4 = 8 \text{ Hz, 3}$) ; 4,50-4,47 (m, 1 H, **10**) ; 4,34 (dd, 1 H, $^3J H_1-H_2 = 5 \text{ Hz et } ^3J H_2-H_3 = 2 \text{ Hz, 2}$) ; 4,15 (dd, 1 H, $^3J H_4-H_3 = 8 \text{ Hz et } ^3J H_4-H_5 = 2 \text{ Hz, 4}$) ; 3,75 (s, 3 H, **12**) ; 2,27-2,10 (m, 1 H, **19**) ; 1,60 ; 1,47 ; 1,32 (s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 1,33 (t, 3 H, $^3J H_{18}H_{17} = 7 \text{ Hz, 18}$) ; 0,95 ; 0,92 (d ; d, 6 H, $^3J H_{19}-H_{20} = 6 \text{ Hz, 20a ; 20b}$).

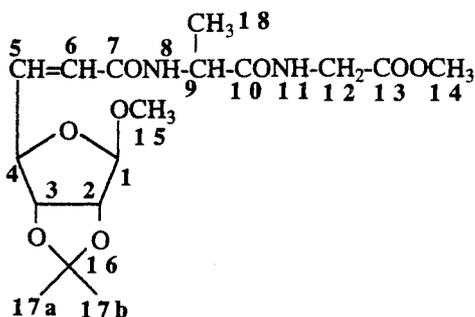
1be



Temps de couplage = 1 h.

Huile jaune. Rdt = 84 %. E/Z : 78/22.

1bp



Temps de couplage = 3 h.

Huile jaune. Rdt = 91%.

IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(C=O)$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(C=O)$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(C=C) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

Isomère E : 78%. Rf = 0,45 (acétate d'éthyle/éther de pétrole: 2/1).

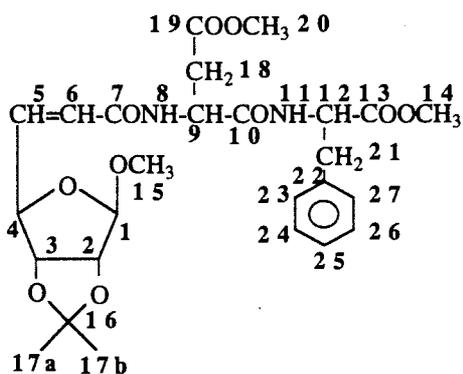
RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,49 (t, 1 H, $^3J H_{11}-H_{12} = 5,5 \text{ Hz, 11}$) ; 7,27 (d, 1 H, $^3J H_8-H_9 = 7,5 \text{ Hz, 8}$) ; 6,80 (dd, 1 H, $^3J H_5-H_6 = 15,5 \text{ Hz et } ^3J H_5-H_4 = 7,5 \text{ Hz, 5}$) ; 6,09 (d, 1 H, 3J

$H_5-H_6 = 15,5$ Hz) ; 5,00 (s, 1 H, **1**) ; 4,75 (d, 1 H, $^3J_{H_4-H_5} = 7,5$ Hz, **4**) ; 4,70-4,60 (m, 1 H, **9**) ; 4,66 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 5,5$ Hz, **2**) ; 4,61 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 5,5$ Hz, **3**) ; 4,02 (d, 2 H, $^3J_{H_{11}-H_{12}} = 5,5$ Hz, **12**) ; 3,74 (s, 3 H, **14**) ; 3,35 (s, 3 H, **15**) ; 1,48 ; 1,31 ; (s ; s, 6 H, **17a** ; **17b**) ; 1,43 (d, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_9} = 7$ Hz, **18**).

Isomère Z : 22%. Rf = 0,54 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,51 (t, 1 H, $^3J_{H_{11}-H_{12}} = 5,5$ Hz, **11**) ; 7,12 (d, 1 H, $^3J_{H_8-H_9} = 7,5$ Hz, **8**) ; 6,16 (dd, 1 H, $^3J_{H_5-H_6} = 11,5$ Hz et $^3J_{H_5-H_4} = 7,5$ Hz, **5**) ; 5,81 (d, 1 H, $^3J_{H_6-H_5} = 11,5$ Hz, **6**) ; 5,69 (d, 1 H, $^3J_{H_4-H_5} = 7,5$ Hz, **4**) ; 4,93 (s, 1 H, **1**) ; 4,68-4,59 (m, 1 H, **9**) ; 4,68 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 5$ Hz, **2**) ; 4,58 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 5$ Hz, **3**) ; 4,02 (d, 2 H, $^3J_{H_{11}-H_{12}} = 5,5$ Hz, **12**) ; 3,72 (s, 3 H, **14**) ; 3,37 (s, 3 H, **15**) ; 1,48 ; 1,31 (s ; s, 6 H, **17a** ; **17b**) ; 1,43 (d, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_9} = 7$ Hz, **18**).

1bq



Temps de couplage = 3 h.

Huile jaune. Rdt = 61%.

IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3100$ cm^{-1} , $\nu(C=O)$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(C=O)$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(C=C) = 1640$ cm^{-1} .

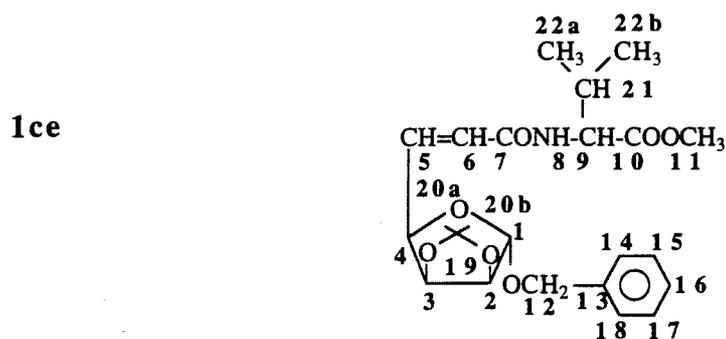
SM FAB : $m/Z = 535,1$ ($M+1$).

Isomère E : 78%. Rf = 0,41 (acétate d'éthyle/éther de pétrole: 2/1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,37-7,10 (m, 5 H, **23** ; **24** ; **25** ; **26** ; **27**) ; 7,01 (d, 1 H, $^3J_{H_8-H_9} = 8$ Hz, **8**) ; 6,86 (d, 1 H, $^3J_{H_{11}-H_{12}} = 8$ Hz, **11**) ; 5,14 (s, 1 H, **1**) ; 5,01 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 6$ Hz, **2**) ; 4,88-4,70 (m, 3 H, **4** ; **9** ; **12**) ; 4,50 (d, 1 H, $^3J_{H_3-H_2} = 6$ Hz, **3**) ; 3,70 ; 3,66 (s ; s, 6 H, **20** ; **14**) ; 3,17-2,95 (m, 4 H, **21a** ; **21b**, **6**, **7**) ; 2,87 (dd, 1 H, $^3J_{H_{18a}-H_9} = 7$ Hz et $^2J_{H_{18a}-H_{18b}} = 17$ Hz, **18a**) ; 2,60 (dd, 1 H, $^3J_{H_{18b}-H_9} = 7$ Hz et $^2J_{H_{18a}-H_{18b}} = 17$ Hz, **18b**) ; 1,44 ; 1,34 (s ; s, 6 H, **17a** ; **17b**).

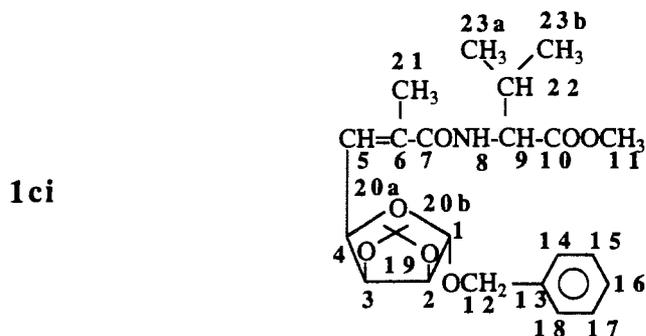
Isomère Z : 22%. Rf = 0,54 (acétate d'éthyle/éther de pétrole: 2/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,38-7,10 (m, 5 H, **23** ; **24** ; **25** ; **26** ; **27**) ; 6,93 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7$ Hz, **8**) ; 6,77 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 7$ Hz, **11**) ; 5,95 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 11,5$ Hz et $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7$ Hz) ; 5,74 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 11,5$ Hz, **6**) ; 5,69 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz, **4**) ; 5,11 (s, 1 H, **1**) ; 4,97 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 7$ Hz, **2**) ; 4,90-4,70 (m, 2 H, **9** ; **12**) ; 4,51 (d, 1 H, $^3\text{J H-H} = 7$ Hz, **3**) ; 3,71 ; 3,68 (s, 6 H, **14** ; **20**) ; 3,35 (s, 3 H, **15**) ; 3,15-3,00 (m, 2 H, **21**) ; 2,87 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{18a}\text{-H}_9 = 4$ Hz et $^2\text{J H}_{18a}\text{-H}_{18b} = 17$ Hz, **18a**) ; 2,60 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{18b}\text{-H}_9 = 7$ Hz et $^2\text{J H}_{18a}\text{-H}_{18b} = 17$ Hz, **18b**) ; 1,40 ; 1,35 (s ; s, 6 H, **17a** ; **17b**).



Temps de couplage = 45 min.

Huile jaune. Rdt = 77%. E/Z : 87/13.



Temps de couplage = 1 h.

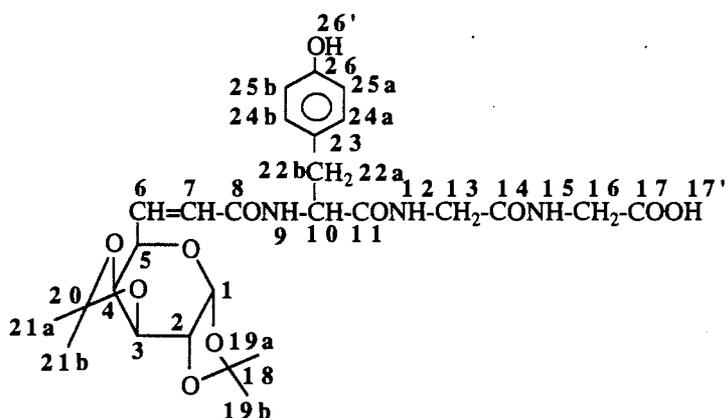
Huile jaune. Rdt = 77%. E/Z : 62/38.

III - APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'UNE GALACTOENKEPHALINE ETHYLENIQUE

III.3 - Synthèse de la galactoenképhaline éthylénique

a) Saponification de l'ester de méthyle du glycopeptide 1au

Dans un bicol muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à introduction et d'un thermomètre, on introduit 150 mg (0,25 mmol) du glycopeptide **1au**. On ajoute alors 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 mol dm⁻³ dans le méthanol. Le mélange est porté à 40°C pendant trois heures. Après avoir refroidi le milieu réactionnel, la solution est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 6 mol dm⁻³ jusqu'à pH = 4. Le mélange est ensuite extrait par deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est éliminé sous pression réduite. L'acide est obtenu sous forme de poudre blanche.



Poudre blanche. Rdt = 92 %. E/Z : >98/2.

F = 142-144°C. $[\alpha]_D^{20} = -87$ (c = 1,0, CHCl₃).

SM ES : m/z = 576 (M-1).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ acide = 1730 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1680 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

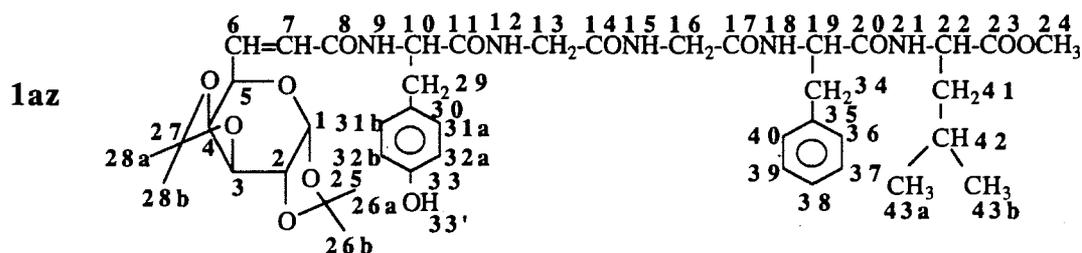
RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,91 (d, 1 H, ³J H₉-H₁₀ = 5,5 Hz, 9) ; 7,60 (t, 1 H, ³J H₁₂-H₁₃ = 5 Hz, 12) ; 7,55 (t, 1 H, ³J H₁₅-H₁₆ = 5 Hz, 15) ; 7,08 (d, 2 H, ³J H₂₄-H₂₅ = 8 Hz, 24a ; 24b) ; 6,90-6,50 (m, 4 H, 6 ; 25a ; 25b ; 17') ; 6,22 (d, 1 H, ³J H₇-H₆ = 15 Hz, 7), 5,55 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, 1) ; 4,69-4,57 (m, 2 H, 10 ; 3) ; 4,50-4,41 (m, 1 H, 5) ; 4,37-4,25 (m, 2 H, 2 ; 4) ; 4,09 (d, 2 H, ³J H₁₃-H₁₂ = 5 Hz, 13) ; 3,95 (d, 2 H, ³J H₁₆-H₁₅ = 5 Hz, 16) ; 3,39 (s, 1 H, 26') ; 3,10 (dd, 1 H, ²J H_{22a}-H_{22b} = 13,5 Hz et ³J H_{22a}-H₁₀ = 5

Hz, **22a**) ; 2,97 (dd, 1 H, $^2J_{H_{22a}-H_{22b}} = 13,5$ Hz et $^3J_{H_{22b}-H_{10}} = 5$ Hz, **22b**) ; 1,48 ; 1,36 ; 1,34 ; 1,30 (s ; s ; s ; s, 12 H, **19a** ; **19b** ; **21a** ; **21b**).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : δ : 171,0 (**17**), 169,0 ; 166,3 (**11** ; **14**) ; 163,0 (**8**) ; 154,0 (**26**) ; 136,9 (**6**) ; 128,2 (**24a** ; **24b**) ; 126,6 (**23**) ; 122,8 (**7**) ; 113,2 (**25a** ; **25a**), 108,2 ; 107,5 (**18** ; **20**) ; 94,0 (**1**) ; 71,3 (**4**) ; 70,1 (**3**) ; 69,8 (**2**) ; 66,8 (**5**) ; 52,8 (**10**), 41,2 ; 40,2 (**13** ; **16**), 35,6 (**22**), 24,2 ; 23,0 ; 22,0 (**19a** ; **19b** ; **21a** ; **21b**).

b) Préparation de la galactoenképhaline protégée **1az**

Le mode opératoire suivi est identique à celui de la stratégie B. Le dichlorométhane a été remplacé par de l'acétonitrile. Le temps de couplage est de 4 heures. Le produit brut est purifié sur colonne de silice.



Huile jaune. Rdt = 73 %. Rf = 0,57 (acétone/ CH_2Cl_2 : 1/1).

SM FAB : $m/z = 852$ (M+1).

IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3100$ cm^{-1} , $\nu(C=O)$ ester = 1735 cm^{-1} , $\nu(C=O)$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(C=C) = 1660$ cm^{-1} .

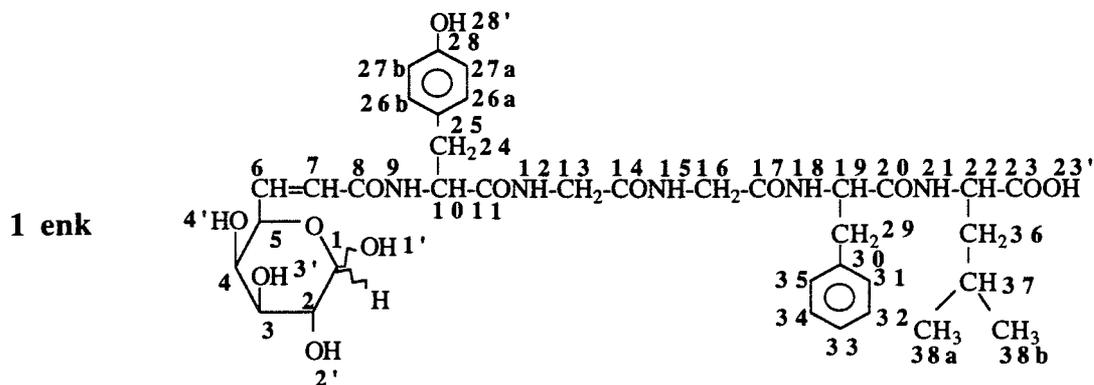
Isomère E : RMN 1H (acétone- d_6) : δ : 8,03 ; 7,75 (t ; t, 2 H, $^3J_{H_{12}-H_{13}} = 5$ Hz ; $^3J_{H_{15}-H_{16}} = 5$ Hz, **12** ; **15**) ; 7,74 ; 7,53 ; 7,34 (d ; d ; d, 3 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 6$ Hz ; $^3J_{H_{18}-H_{19}} = 6$ Hz ; $^3J_{H_{21}-H_{22}} = 6$ Hz, **9** ; **18** ; **21**) ; 7,30-7,12 (m, 5 H, **36** ; **37** ; **38** ; **39** ; **40**) ; 7,05 (d, 1 H, $^3J_{H_{32}-H_{31}} = 9$ Hz, **32a** ; **32b**) ; 6,79 (dd, 1 H, $^3J_{H_6-H_7} = 15$ Hz et $^3J_{H_6-H_5} = 5$ Hz, **6**) ; 6,72 (d, 1 H, $^3J_{H_{32}-H_{31}} = 9$ Hz, **31a** ; **31b**) ; 6,35 (dd, 1 H, $^3J_{H_6-H_7} = 15$ Hz et $^4J_{H_7-H_5} = 1,5$ Hz, **7**) ; 5,54 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,75-4,40 (m, 5 H, **3** ; **5** ; **10** ; **19** ; **22**) ; 4,39-4,24 (m, 2 H, **2** ; **4**) ; 3,88 ; 3,79 ; (d ; d, 4 H, $^3J_{H_{15}-H_{16}} = 5$ Hz ; $^3J_{H_{12}-H_{13}} = 5$ Hz, **13** ; **16**) ; 3,66 (s, 3 H, **24**) ; 3,45-3,00 (m, 4 H, **29** ; **34**) ; 2,61 (s, 1 H, **33'**) ; 2,41-2,13 (m, 3 H, **41** ; **42**), 1,46 ; 1,33 ; 1,28 ; 1,20 (s ; s ; s ; s, 12 H, **26a** ; **26b** ; **28a** ; **28b**) ; 0,91 (d, 3 H, $^3J_{H_{43b}-H_{42}} = 4$ Hz, **43b**) ; 0,88 (d, 3 H, $^3J_{H_{43a}-H_{42}} = 4$ Hz, **43a**).

RMN ^{13}C (acétone- d_6) : δ : 172,1 ; 172,0 ; 171,0 ; 169,0 ; 167,9 ; 165,1 (**8** ; **11** ; **14** ; **17** ; **20** ; **23**) ; 158,0 (**33**) ; 139,4 (**6**) ; 137,2 (**35**) ; 129,3 (**31a** ; **31b**) ; 128,6 (**37** ; **39**) ; 127,4 (**36** ; **40**)

; 127,1 (30) ; 125,6 (38) ; 122,8 (7) ; 114,4 (32a ; 32b) ; 108,1 ; 107,4 (25 ; 27) ; 95,6 (1) ; 71,9 (4) ; 70,1 (3) ; 69,7 (2) ; 66,6 (5) ; 55,2 (10) ; 53,7 (19) ; 50,7 (22) ; 50,0 (24) ; 42,5 ; 42,0 (13 ; 16) ; 39,6 (41) ; 36,7 (34) ; 35,8 (29) ; 23,6 (42) ; 24,7 ; 23,4 ; 22,9 (26a ; 26b) ; 28a ; 28b) ; 21,7 ; 20,2 (43a ; 43b).

c) Préparation de la galactoenképhaline déprotégée 1 enk

Dans un bicol muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à introduction et d'un thermomètre, on introduit 50 mg (0,058 mmol) de 1az puis on ajoute 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à $2 \cdot 10^{-1}$ M dans le méthanol. Le mélange est ensuite porté à 40°C pendant 4 heures. Après avoir refroidi le mélange, la solution est acidifiée jusqu'à pH = 4 par de l'acide chlorhydrique 6 M. Après avoir extrait par 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'acide est obtenu sous forme de poudre blanche. Le produit brut est utilisé sans purification. Il est alors introduit dans un ballon de 25 ml muni d'une agitation magnétique. On ajoute 10 ml d'une solution d'acide formique à 50 %. La solution est agitée 24 heures à température ambiante. Le déblocage des isopropylidènes réalisé, l'acide formique aqueux est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu se présente sous forme d'une poudre jaunâtre.



Poudre jaunâtre. Rdt = 78 %.

RMN ^{13}C (méthanol- d_4) : δ : 172,3 ; 172,0 ; 171,0 ; 169,0 ; 168,0 ; 166,0 (8 ; 11 ; 14 ; 17 ; 20 ; 23) ; 157,4 (28) ; 142,0 (6 α) ; 141,5 (6 β) ; 138,4 (30) ; 131,3 (26a ; 26b) ; 130,4 (32 ; 34) ; 129,5 (31 ; 35) ; 128,9 (25) ; 127,8 (33), 125,0 (7 α) ; 122,0 (7 β) ; 116,0 (32a ; 32b) ; 98,0 (1 β) ; 95,0 (1 α) ; 75,0 (5 β) ; 74,8 (3 β) ; 72,4 (2 β) ; 72,2 (5 α) ; 71,8 (4 α) ; 70,2 (4 β) ; 70,0 (3 α) ; 69,7 (2 α) ; 57,3 (10) ; 56,0 (19) ; 52,8 (22) ; 43,8 ; 43,5 (13 ; 16) ; 41,3 (41) ; 38,7 (29) ; 38,0 (24) ; 37,0 (36), 23,4 ; 22,0 (38a ; 38b).

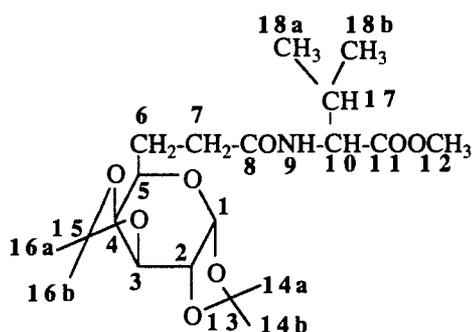
Le produit brut a été purifié par HPLC sur colonne greffé ^{18}C (93). L'éluant utilisé est un mélange acétonitrile / Eau / CF_3COOH 1%. Après évaporation du solvant, le produit obtenu se présente sous forme d'une poudre blanche.

IV - HYDROGENATION DES ANALOGUES GLYCOPEPTIDIQUES 1

IV. 2 - Résultats et commentaires

Les dérivés du galactose, du ribose et du xylose sont hydrogénés selon le mode opératoire suivant. Dans un ballon muni d'une agitation magnétique et d'un montage permettant de réaliser une hydrogénation, on introduit 10 mg de palladium sur carbone (10 %) avec 5 ml d'acétate d'éthyle. Le glycopeptide **1** (100 mg) est alors ajouté. Après avoir réalisé trois purges successives à l'azote et à l'hydrogène, le mélange est maintenu sous une légère pression d'hydrogène pendant 12 heures. Le palladium est ensuite éliminé par filtration sur célite. Après lavage par 3 x 20 ml d'acétate d'éthyle, le solvant est éliminé sous pression réduite.

9ae

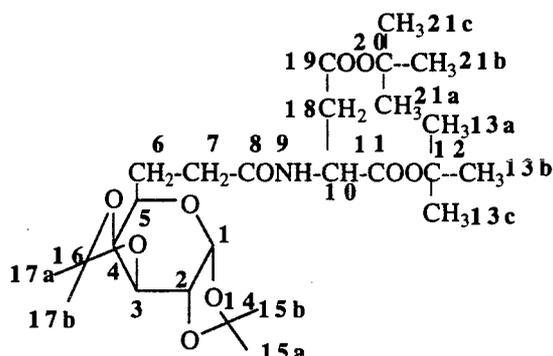


Huile jaune. Rdt = 80 %. $[\alpha]_D^{20} = -31$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,16 (d, 1 H, $^3J_{\text{H}_9\text{-H}_{10}} = 8,5 \text{ Hz}$, 9) ; 5,44 (d, 1 H, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 5 \text{ Hz}$, 1) ; 4,51 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 8 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 2 \text{ Hz}$, 3) ; 4,52-4,45 (m, 1 H, 10) ; 4,22 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 5 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 2,5 \text{ Hz}$, 2) ; 4,06 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = 8 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 2 \text{ Hz}$, 4) ; 3,70-3,68 (m, 1 H, 5) ; 3,69 (s, 3 H, 12) ; 2,50-2,20 (m, 1 H, 17) ; 2,15-2,00 (m, 2 H, 7) ; 1,95-1,81 (m, 2 H, 6) ; 1,41 ; 1,38 ; 1,27 ; 1,24 (s ; s ; s ; s, 12 H, 14a ; 14b ; 16a ; 16b) ; 0,86 (d, 3 H, $^3J_{\text{H}_{18a}\text{-H}_{17}} = 7,5 \text{ Hz}$, 18a) ; 0,83 (d, 3 H, $^3J_{\text{H}_{18b}\text{-H}_{17}} = 7,5 \text{ Hz}$, 18b).

9ag

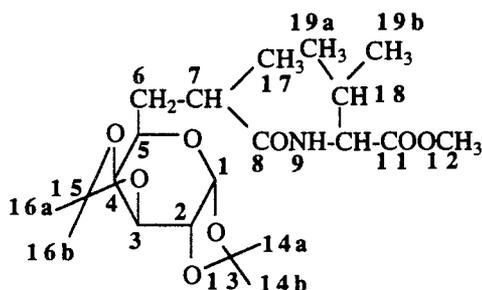


Huile jaune. Rdt = 77 %. $[\alpha]_D^{20} = -19$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,54 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8$ Hz, **9**) ; 5,52 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,66 (dt, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_9} = 8$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_{10}-\text{H}_{18}} = 4,5$ Hz, **10**) ; 4,61 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 7,5$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2$ Hz, **3**) ; 4,29 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 5$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 2$ Hz, **2**) ; 4,13 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 7,5$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 2,5$ Hz, **4**) ; 3,80-3,70 (m, 1 H, **5**) ; 2,86 (dd, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{18a}-\text{H}_{18b}} = 20$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_{18a}-\text{H}_{10}} = 4,5$ Hz, **18a**) ; 2,71 (dd, 1 H, $^2\text{J}_{\text{H}_{18a}-\text{H}_{18b}} = 20$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_{18b}-\text{H}_{10}} = 4,5$ Hz, **18b**) ; 2,50-2,25 (m, 2 H, **7**) ; 2,00-1,89 (m, 2 H, **6**) ; 1,49 ; 1,45 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **15a** ; **15b** ; **17a** ; **17c**) ; 1,46 (s, 18 H, **13a** ; **13b** ; **13c** ; **21a** ; **21b** ; **21c**).

9ah



Huile incolore. Rdt = 85 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600-3100$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1675 cm^{-1} .

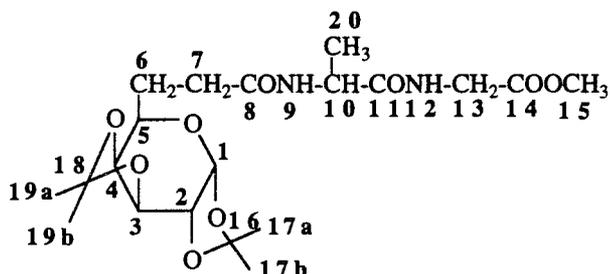
Diastéréomère S : 62 %. Rf = 0,38 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,14 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8,5$ Hz, **9**) ; 5,41 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,54-4,45 (m, 1 H, **10**) ; 4,47 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8$ Hz, **3**) ; 4,17 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 2$ Hz, **2**) ; 4,03 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 8$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 1,5$ Hz, **4**) ; 3,70-3,60 (m, 1 H, **5**) ; 3,68 (s, 3 H, **12**) ; 2,60-2,42 (m, 1 H, **7**) ; 2,20-1,90 (m, 1 H, **18**) ; 1,89-1,70 (m, 2 H, **6**) ; 1,38 ; 1,31 ; 1,26 ; 1,20 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 1,14 (d, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{17}-\text{H}_7} = 7$ Hz, **17**) ; 0,84 (d, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{19a}-\text{H}_{18}} = 7$ Hz, **19a**) ; 0,83 (d, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{19b}-\text{H}_{18}} = 7$ Hz, **19b**).

Diastéréomère R : 38 %. Rf = 0,46 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,06 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8,5$ Hz, **9**) ; 5,47 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,53 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2$ Hz, **3**) ; 4,54-4,42 (m, 1 H, **10**) ; 4,23 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 2$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 5$ Hz, **2**) ; 4,03 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 7$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 1,5$ Hz, **4**) ; 3,80-3,70 (m, 1 H, **5**) ; 3,67 (s, 3 H, **12**) ; 2,52-2,40 (m, 1 H, **7**) ; 2,18-2,00 (m, 1 H, **18**) ; 1,62-1,50 (m, 2 H, **6**) ; 1,46 ; 1,38 ; 1,27 ; 1,20 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 1,11 (d, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{17}-\text{H}_7} = 7$ Hz, **7**) ; 0,87 (d, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{18}-\text{H}_{19a}} = 7$ Hz, **19a**) ; 0,83 (d, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{18}-\text{H}_{19b}} = 7$ Hz, **19b**).

9ap

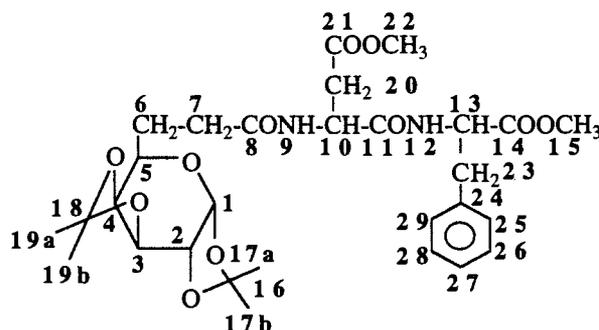


Huile jaune. Rdt = 88 %. $[\alpha]_D^{20} = -36$ (c = 1,0, CHCl_3).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CHCl_3) : δ : 7,18 (t, 1 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{13} = 5,5 \text{ Hz}$, 12) ; 6,46 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 6,5 \text{ Hz}$, 9) ; 5,51 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5,5 \text{ Hz}$, 1) ; 4,59 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2 \text{ Hz}$, 3) ; 4,57-4,50 (m, 1 H, 10) ; 4,29 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2 \text{ Hz}$, 2) ; 4,13 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5 \text{ Hz}$, 4) ; 4,01 (d, 2 H, $^3\text{J H}_{13}\text{-H}_{12} = 5,5 \text{ Hz}$, 13) ; 3,72-3,70 (m, 1 H, 5) ; 3,70 (s, 3 H, 15) ; 2,50-2,27 (m, 2 H, 7) ; 2,06-1,81 (m, 2 H, 6) ; 1,52 ; 1,48 ; 1,34 ; 1,31 (s ; s ; s ; s, 12 H, 17a ; 17b ; 19a ; 19b) ; 1,41 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{10}\text{-H}_{20} = 5 \text{ Hz}$, 20).

9aq

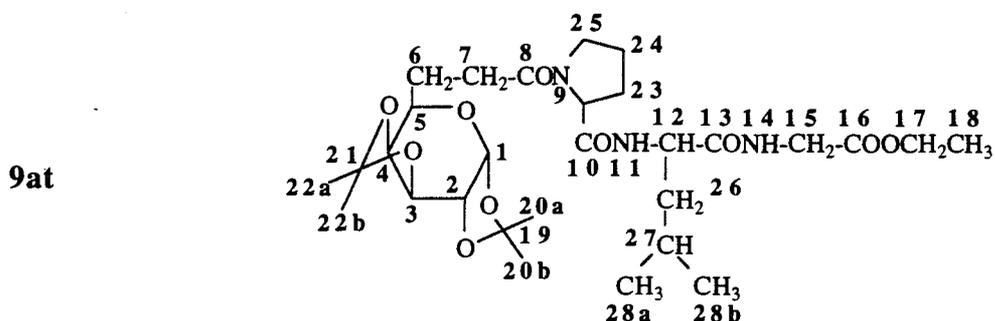


Huile jaune. Rdt = 98 %. $[\alpha]_D^{20} = -20$ (c = 1,0, CHCl_3).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,10 (m, 5 H, 25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 29) ; 7,01 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7,5 \text{ Hz}$, 9) ; 6,67 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{13} = 8 \text{ Hz}$, 12) ; 5,53 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, 1) ; 4,85-4,69 (m, 2 H, 10 ; 13) ; 4,59 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5 \text{ Hz}$, 3) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5 \text{ Hz}$, 2) ; 4,12 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5 \text{ Hz}$, 4) ; 3,85-3,75 (m, 1 H, 5) ; 3,70 ; 3,68 (s ; s, 6 H, 15 ; 22) ; 3,17 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{23a}\text{-H}_{23b} = 14 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{23a}\text{-H}_{13} = 5,5 \text{ Hz}$, 23a) ; 3,04 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{23a}\text{-H}_{23b} = 14 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{23b}\text{-H}_{13} = 5,5 \text{ Hz}$, 23b) ; 2,94 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{20a}\text{-H}_{20b} = 17 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{20a}\text{-H}_{10} = 7,5 \text{ Hz}$, 20a)

; 2,58 (dd, 1 H, $^2J_{H_{20a}-H_{20b}} = 17$ Hz et $^3J_{H_{20b}-H_{10}} = 7,5$ Hz, **20b**) ; 2,40-2,20 (m, 2 H, **7**) ; 2,05-1,80 (m, 2 H, **6**) ; 1,51 ; 1,46 ; 1,35 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**).



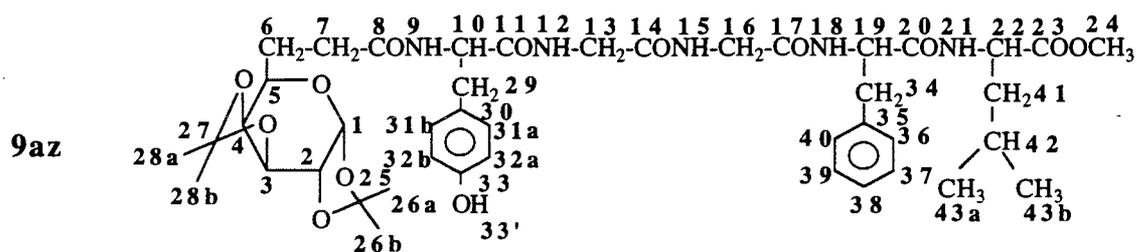
Huile jaune. Rdt = 98 %.

SM FAB : m/z 598 (M+1). $[\alpha]_D^{20} = -108$ (c = 1,0, $CHCl_3$).

IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3100$ cm^{-1} , $\nu(C=O)$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(C=O)$ amide = 1660 cm^{-1}

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,24 (d, 1 H, $^3J_{H_{11}-H_{12}} = 8$ Hz, **11**) ; 6,99 (t, 1 H, $^3J_{H_{14}-H_{15}} = 5,5$ Hz, **14**) ; 5,52 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,58 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 8$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 2,5$ Hz, **3**) ; 4,60-4,50 (m, 1 H, **12**) ; 4,40-4,32 (m, 1 H, **9**) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 2,5$ Hz, **2**) ; 4,20 (q, 2 H, $^3J_{H_{17}-H_{18}} = 7$ Hz, **17**) ; 4,13 (dd, 1 H, $^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 3$ Hz, **4**) ; 4,05 (dd, 1 H, $^3J_{H_{15a}-H_{14}} = 5,5$ Hz et $^2J_{H_{15a}-H_{15b}} = 18$ Hz, **15a**) ; 3,92 (dd, 1 H, $^3J_{H_{15b}-H_{14}} = 5,5$ Hz et $^2J_{H_{15a}-H_{15b}} = 18$ Hz, **15b**) ; 3,80-3,70 (m, 1 H, **5**) ; 3,70-3,40 (m, 2 H, **25**) ; 2,65-2,40 (m, 2 H, **7**) ; 2,12-1,70 (m, 6 H, **24** ; **25** ; **6**) ; 1,67-1,52 (m, 3 H, **27** ; **28**) ; 1,49 ; 1,45 ; 1,34 ; 1,33 (s ; s ; s ; s, 12 H, **20a** ; **20b** ; **22a** ; **22b**) ; 1,24 (t, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_{17}} = 7$ Hz, **18**) ; 0,93 (d, 3 H, $^3J_{H_{28a}-H_{27}} = 6,5$ Hz, **28a**) ; 0,88 (d, 3 H, $^3J_{H_{28b}-H_{27}} = 6,5$ Hz, **28b**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 174,5 (**16**) ; 172,9 ; 172,5 ; 170,6 (**8** ; **10** ; **13**) ; 109,8 ; 109 (**19** ; **21**) ; 97,2 (**1**) ; 73,6 (**4**) ; 71,6 (**3**) ; 71,2 (**2**) ; 67,6 (**5**) ; 62,1 (**17**) ; 60,9 (**9**) ; 52,6 (**12**) ; 48,4 (**25**) ; 42,0 (**15**) ; 40,7 (**26**) ; 31,6 (**23**) ; 28,4 (**7**) ; 26,3 (**24**) ; 25,8 (**6**) ; 25,6 ; 25,1 (**20a** ; **20b** ; **22a** ; **22b**) ; 23,7 ; 22,5 (**28a** ; **28b**) ; 14,9 (**18**).

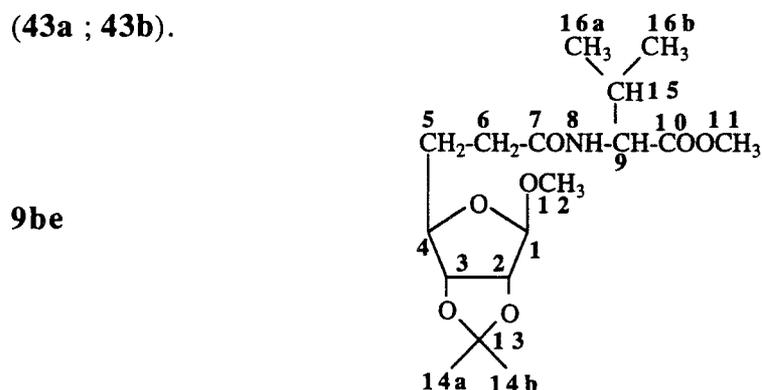


Huile jaune. Rdt = 80 %. $[\alpha]_D^{20} = -34$ (c = 1,0 CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = $1680\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (acétone-d₆) : δ : 8,04 (t, 1 H, ³J H₁₂-H₁₃ = 6 Hz, **12**) ; 7,70-7,47 (m, 4 H, **9** ; **15** ; **18** ; **21**) ; 7,32-7,07 (m, 5 H, **36** ; **37** ; **38** ; **39** ; **40**) ; 7,02 (d, 2 H, ³J H₃₂-H₃₁ = 8,5 Hz, **31a** ; **31b**) ; 6,69 (d, 2 H, ³J H₃₂-H₃₁ = 8,5 Hz, **32a** ; **32b**) ; 5,57 (d, 1 H, ³J H₁-H₂ = 5 Hz, **1**) ; 4,52 (dd, 1 H, ³J H₃-H₄ = 8,5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2,5 Hz, **3**) ; 4,63-4,34 (m, 3 H, **10** ; **19** ; **22**) ; 4,23 (dd, 1 H, ³J H₂-H₁ = 5 Hz et ³J H₂-H₃ = 2,5 Hz, **2**) ; 4,04 (dd, 1 H, ³J H₄-H₅ = 1,5 Hz et ³J H₄-H₃ = 8,5 Hz, **4**) ; 3,91-3,80 (m, 1 H, **5**) ; 3,71 (d, 2 H, ³J H₁₅-H₁₆ = 6 Hz, **16**) ; 3,67 (d, 2 H, ³J H₁₃-H₁₂ = 6 Hz, **12**) ; 3,60 (s, 3 H, **24**) ; 3,20-2,75 (m, 4 H, **29** ; **34**) ; 2,61 (s, 1 H, **33**) ; 2,39-2,10 (m, 2 H, **7**) ; 1,80-1,60 (m, 2 H, **6**) ; 1,60-1,42 (m, 3 H, **41** ; **42**) ; 1,39 ; 1,30 ; 1,24 (s ; s ; s, 12 H, **26a** ; **26b** ; **28a** ; **28b**) ; 0,87 (d, 3 H, ³J H_{43b}-H₄₂ = 6 Hz, **43b**) ; 0,84 (d, 3 H, ³J H_{43a}-H₄₂ = 6 Hz, **43a**).

RMN ¹³C (acétone-d₆) : δ : 173,5 ; 172,3 ; 172,0 ; 170,0 ; 169,5 ; 169,0 (**8** ; **11** ; **14** ; **17** ; **20** ; **23**) ; 161,0 (**33**) ; 139,0 (**35**) ; 130,5 (**31a** ; **31b**) ; 129,0 (**37** ; **39**) ; 128,5 (**36** ; **40**) ; 128,1 (**30**) ; 127,0 (**38**) ; 116,0 (**32a** ; **32b**) ; 108,9 ; 108,4 (**25** ; **27**) ; 95,6 (**1**) ; 72,2 (**4**) ; 71,7 (**3**) ; 71,2 (**2**) ; 68,2 (**5**) ; 56,7 (**10**) ; 55,7 (**19**) ; 50,3 (**22** ; **24**) ; 42,2 (**13** ; **16**) ; 39,8 (**7**) ; 39,7 (**41**) ; 36,8 (**34**) ; 35,7 (**10**) ; 23,7 (**42**) ; 24,8 ; 23,5 ; 23,0 (**26a** ; **26b** ; **28a** ; **28b**) ; 21,9 ; 20,4 (**43a** ; **43b**).



Huile jaune. Rdt = 92 % . $[\alpha]_D^{20} = -5$ (c = 1,0, CHCl₃).

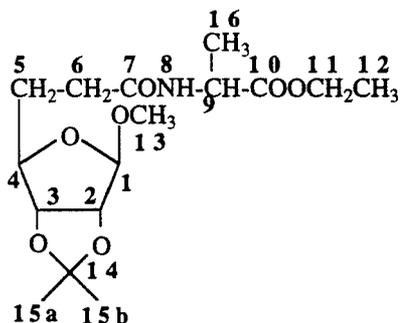
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1735 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1665 cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,00 (d, 1 H, ³J H₈-H₉ = 8 Hz, **8**) ; 4,88 (s, 1 H, **1**) ; 4,54 (d, 1 H, ³J H₂-H₃ = 6 Hz, **2**) ; 4,50-4,44 (m, 1 H, **9**) ; 4,48 (d, 1 H, ³J H₂-H₃ = 6 Hz, **3**) ; 4,09 (t, 1 H, ³J H₄-H₅ = 7 Hz, **4**) ; 3,67 (s, 3 H, **11**) ; 3,29 (s, 3 H, **12**) ; 2,40-2,20 (m, 2 H, **6**) ; 2,15-2,00 (m,

1 H, **15**) ; 1,90-1,75 (m, 2 H, **5**) ; 1,40 ; 1,23 (s ; s, 6 H, **14a** ; **14b**) ; 0,87 (d, 3 H, 3J H_{16a}-H₁₅ = 7,5 Hz, **16a**) ; 0,84 (d, 3 H, 3J H_{16b}-H₁₅ = 7,5 Hz, **16b**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ : 172,8 ; 172,3 (**11** ; **7**) ; 112,6 (**13**) ; 100,9 (**1**) ; 86,5 (**2**) ; 85,6 (**3**) ; 84,5 (**4**) ; 57,2 (**12**) ; 55,3 (**11**) ; 52,3 (**9**) ; 33,3 (**8**) ; 31,5 (**15**) ; 31,0 (**5**) ; 26,7 ; 25,2 (**14a** ; **14b**) ; 19,1 ; 18,0 (**16a** ; **16b**).

9bj

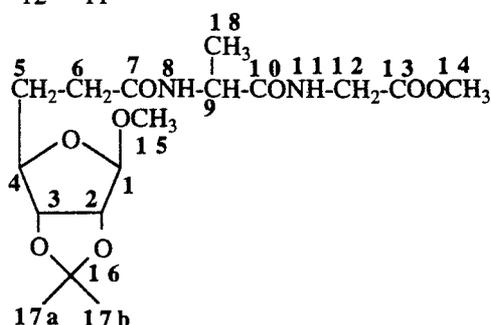


Huile jaune. Rdt = 93 %. $[\alpha]_D^{20} = -24$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100$ cm⁻¹, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1735 cm⁻¹, $\nu(\text{C=O})$ amide = 1675 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,21 (d, 1 H, 3J H₈-H₉ = 7 Hz, **8**) ; 4,95 (s, 1 H, **1**) ; 4,60 (d, 1 H, 3J H₃-H₂ = 6 Hz, **2**) ; 4,54 (d, 1 H, 3J H₂-H₃ = 6 Hz, **3**) ; 4,55-4,50 (m, 1 H, **9**) ; 4,16 (t, 1 H, 3J H-H = 5,5 Hz, **4**) ; 4,20 (q, 2 H, 3J H₁₂-H₁₁ = 7 Hz, **11**) ; 3,34 (s, 3 H, **13**) ; 2,45-2,25 (m, 2 H, **6**) ; 1,92-1,80 (m, 2 H, **5**) ; 1,46 ; 1,31 (s ; s, **15a** ; **15b**) ; 1,40 (d, 1 H, 3J H₁₆-H₉ = 7 Hz, **16**) ; 1,36 (t, 3 H, 3J H₁₂-H₁₁ = 7 Hz, **12**).

9bp



Huile jaune. Rdt = 85 %. $[\alpha]_D^{20} = -6$ (c = 1,0, CHCl₃).

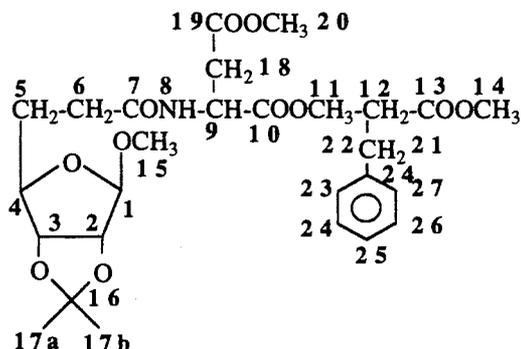
IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100$ cm⁻¹, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm⁻¹, $\nu(\text{C=O})$ amide = 1660 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,09 (t, 1 H, 3J H₁₁-H₁₂ = 5,5 Hz, **11**) ; 6,52 (d, 1 H, 3J H₈-H₉ = 7 Hz, **8**) ; 4,94 (s, 1 H, **1**) ; 4,67-4,57 (m, 1 H, **9**) ; 4,61 (d, 1 H, 3J H₂-H₃ = 4 Hz, **2**) ; 4,54 (d, 1 H, 3J H₃-H₂ = 4 Hz, **3**) ; 4,20-4,09 (m, 1 H, **4**) ; 4,02 (t, 2 H, 3J H₁₂-H₁₁ = 5,5 Hz, **12**) ; 3,75 (s, 3 H, **14**) ; 3,35 (s, 3 H, **13**) ; 2,46-2,26 (m, 2 H, **6**) ; 1,96-1,80 (m, 2 H, **15**) ; 1,46 ; 1,31 (s ;

s, 6 H, **17a** ; **17b**) ; 1,40 (d, 3 H, $^3J_{H_{18}-H_{19}} = 7$ Hz, **18**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 173,1 ; 172,8 ; 170,5 (**11** ; **7** ; **9**) ; 112,6 (**16**) ; 109,9 (**1**) ; 86,3 (**2**) ; 85,6 (**3**) ; 84,2 (**4**) ; 55,5 (**15**) ; 52,7 (**9**) ; 49,0 (**14**) ; 41,4 (**12**) ; 33,0 (**6**) ; 30,7 (**5**) ; 26,7 ; 25,1 (**17a** ; **17b**) ; 18,3 (**18**).

9bq



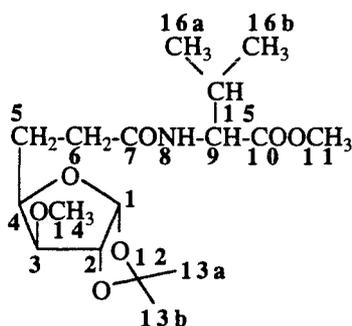
Huile jaune. Rdt = 98 %. $[\alpha]_D^{20} = -11$ (c = 1,0, $CHCl_3$).

IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3100$ cm^{-1} , $\nu(C=O)$ ester = 1735 cm^{-1} , $\nu(C=O)$ amide = 1675 cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,34–7,12 (m, 5 H, **23** ; **24** ; **25** ; **26** ; **27**) ; 6,99 (d, 1 H, $^3J_{H_8-H_9} = 7,5$ Hz, **8**) ; 6,80 (d, 1 H, $^3J_{H_{11}-H_{12}} = 7,5$ Hz, **11**) ; 4,84 (s, 1 H, **1**) ; 4,82-4,72 (m, 2 H, **9** ; **12**) ; 4,59 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 7,5$ Hz, **2**) ; 4,54 (d, 1 H, $^3J_{H_2-H_3} = 7,5$ Hz, **3**) ; 3,93-3,89 (m, 1 H, **4**) ; 3,71 (s, 3 H, **20**) ; 3,69 (s, 3 H, **14**) ; 3,29 (s, 3 H, **15**) ; 3,15 (dd, 1 H, $^2J_{H_{21a}-H_{21b}} = 14$ Hz et $^3J_{H_{21a}-H_{12}} = 6,5$ Hz, **21a**) ; 3,04 (dd, 1 H, $^2J_{H_{21a}-H_{21b}} = 14$ Hz et $^3J_{H_{21b}-H_{12}} = 6,5$ Hz, **21b**) ; 2,94 (dd, 1 H, $^3J_{H_{18a}-H_9} = 6,5$ Hz et $^2J_{H_{18a}-H_{18b}} = 17$ Hz, **18a**) ; 2,59 (dd, 1 H, $^3J_{H_{18b}-H_9} = 6,5$ Hz et $^2J_{H_{18a}-H_{18b}} = 17$ Hz, **18b**) ; 2,33 (t, 2 H, $^3J_{H_6-H_5} = 7,5$ Hz, **6**) ; 2,09-1,93 (m, 2 H, **5**) ; 1,46 ; 1,32 (s ; s, 6 H, **17a** ; **17b**).

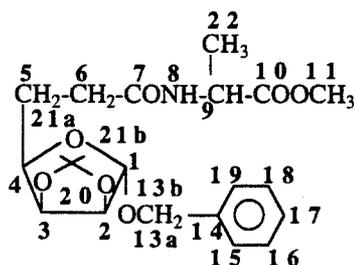
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 172,3 ; 171,2 ; 170 (**7** ; **10** ; **13** ; **19**) ; 137,2 (**22**) ; 129,0 ; 128,8 ; 128,4 (**23** ; **24** ; **26** ; **27**) ; 127,0 (**25**) ; 112,2 (**16**) ; 106,7 (**1**) ; 85,2 (**2**) ; 80,0 (**3**) ; 78,6 (**4**) ; 54,3 (**12**) ; 53,7 (**9**) ; 52,2 ; 51,9 (**20** ; **14**) ; 48,7 (**15**) ; 37,4 (**18**) ; 35,1 (**21**) ; 32,6 (**6**) ; 25,9 ; 24,7 (**17a** ; **17b**) ; 24,0 (**5**).

9de



Huile jaune. Rdt = 91 %. $[\alpha]_D^{20} = -23$ (c = 1,0, $CHCl_3$).

9cj

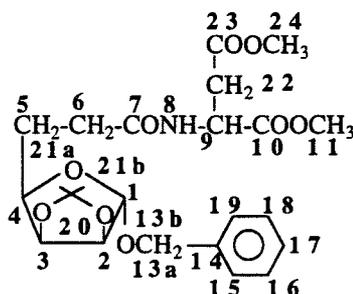


Huile jaune. Rdt = 66 %. Rf = 0,23 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/2). $[\alpha]_D^{20} = +35$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,50–7,35 (m, 5 H, **15** ; **16** ; **17** ; **18** ; **19**) ; 6,20 (d, 1 H, ³J H₈-H₉ = 7 Hz, **8**) ; 5,07 (s, 1 H, **1**) ; 4,58–4,52 (m, 3 H, **2** ; **3** ; **9**) ; 4,65 (d, 1 H, ²J H_{13a}-H_{13b} = 12 Hz, **13a**) ; 4,47 (d, 1 H, ²J H_{13a}-H_{13b} = 12 Hz, **13b**) ; 4,16 (q, 2 H, ³J H₁₁-H₁₂ = 8 Hz, **11**) ; 4,08–3,98 (m, 1 H, **4**) ; 2,37 (t, 2 H, ³J H₆-H₅ = 7 Hz, **6**) ; 2,12–2,00 (m, 2 H, **5**) ; 1,45 ; 1,31 (s ; s, 6 H, **21a** ; **21b**) ; 1,40 (d, 3 H, ³J H₂₂-H₉ = 7 Hz, **22**) ; 1,24 (t, 3 H, ³J H₁₂-H₁₁ = 8 Hz, **12**).

9cl



Huile jaune. Rdt = 67 %. Rf = 0,37 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1). $[\alpha]_D^{20} = +55$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

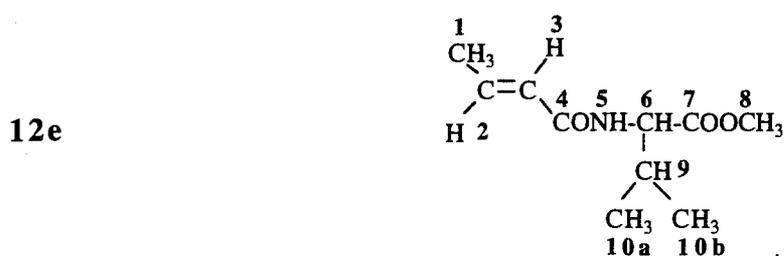
RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,45–7,30 (m, 5 H, **14** ; **15** ; **16** ; **17** ; **18**) ; 6,67 (d, 1 H, ³J H₈-H₉ = 5 Hz, **8**) ; 5,06 (s, 1 H, **1**) ; 4,91–4,85 (m, 1 H, **9**) ; 4,70–4,60 (m, 2 H, **2** ; **3**) ; 4,70 (d, 1 H, ²J H_{12a}-H_{12b} = 12 Hz, **12a**) ; 4,48 (d, 1 H, ²J H_{12a}-H_{12b} = 12 Hz, **12b**) ; 4,05–3,97 (m, 1 H, **4**) ; 3,73 (s, 3 H, **11**) ; 3,69 (s, 3 H, **24**) ; 3,05 (dd, 1 H, ²J H_{22a}-H_{22b} = 17 Hz et ³J H_{22a}-H₉ = 4,5 Hz, **22a**) ; 2,86 (dd, 1 H, ²J H_{22a}-H_{22b} = 17 Hz et ³J H_{22b}-H₉ = 4,5 Hz, **22b**) ; 2,39 (t, 2 H, ³J H₆-H₅ = 8 Hz, **6**) ; 2,11–2,05 (m, 2 H, **5**) ; 1,45 ; 1,31 (s ; s, 6 H, **20a** ; **20b**).

V - ETUDE DE L'ACTION DES THIOLS SUR LES GLYCOPEPTIDES ETHYLENIQUES 1

V.2 - Etude de la réaction de Michael sur un substrat aliphatique modèle

a) Préparation de 12e

Le produit **12e** a été synthétisé par couplage peptidique entre l'acide crotonique et la valine protégée sous forme d'ester de méthyle. Le mode opératoire est identique à la stratégie B.



Huile jaune. Rdt = 87 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

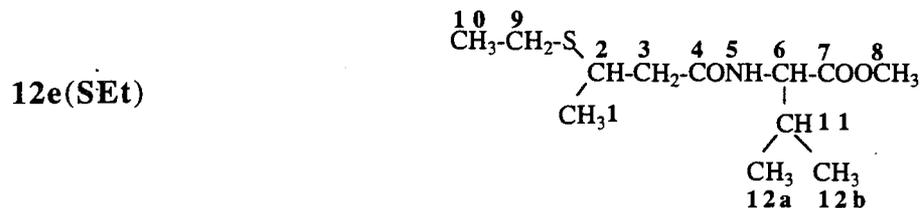
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,87 (h, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 7 \text{ Hz}$, **2**) ; 6,74 (d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 9 \text{ Hz}$, **5**) ; 5,99 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 15,5 \text{ Hz}$ et $^4\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 1 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,63 (dd, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 9 \text{ Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_9} = 5 \text{ Hz}$) ; 2,24-2,09 (m, 1 H, **9**) ; 1,84 (dd, 3 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 7 \text{ Hz}$ et $^4\text{J}_{\text{H}_1\text{-H}_3} = 1 \text{ Hz}$, **1**) ; 0,96 ; 0,93 (d ; d, 6 H, $^3\text{J}_{\text{H}_{10}\text{-H}_9} = 7 \text{ Hz}$, **10a** ; **10b**).

b) Action de l'éthanethiol

- Mode opératoire général

Dans un tétracol muni d'un thermomètre, d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit 1,1 équivalent de base dans 5 ml de méthanol, l'éthanethiol (68 mg ; 1,1 mmol) en solution dans 5 ml de méthanol est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue 15 minutes à température ambiante. Le substrat **12e** (200 mg ; 1,00 mmol) dilué dans 5 ml de méthanol, est alors ajouté goutte à goutte. La solution est ensuite portée à la température voulue. L'évolution de la réaction est suivie en chromatographie sur couche mince. La réaction terminée, la solution est hydrolysée par 10 ml d'eau puis extraite par le dichlorométhane (3 x 25 ml). Les phases organiques sont séchées sur

sulfate de magnésium, filtrées, et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.



Mélange : 50 % R et 50 % S.

Huile jaune. Rdt = 99 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3200 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1650 cm^{-1} .

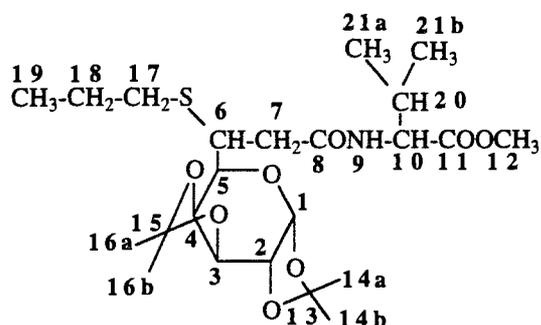
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,54 ; 6,48 (d ; d, 1 H, $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8 \text{ Hz}$, **5 (R)** ; **5 (S)**) ; 4,56-4,49 (m, 1 H, **6 (R+S)**) ; 3,69 (s, 3 H, **8 (R+S)**) ; 3,27-3,14 (m, 1 H, **2 (R+S)**) ; 2,70-2,30 (m, 4 H, **9 (R+S)** ; **3 (R+S)**) ; 2,15-2,02 (m, 1 H, **11 (R+S)**) ; 1,30-1,15 (m, 6 H, **1 (R+S)** ; **10 (R+S)**) ; 0,92-0,80 (m, 6 H, **12a (R+S)** ; **12b (R+S)**).

V.3 - Etude de l'addition des thiols sur les glycopeptides 1

- Mode opératoire général

Dans un tétracol muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit deux équivalents de sodium dans 5 ml de méthanol pour générer le méthylate de sodium (11 mg ; 0,484 mmol). Le propanethiol (37 mg ; 0,484 mmol) dilué dans 2 ml de méthanol est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité 15 minutes à cette température. Le glycopeptide éthylénique **1** (0,242 mmol) dans 2 ml de méthanol est alors ajouté. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 48 heures. La solution est ensuite hydrolysée par 10 ml d'eau avant d'être extraite par 3 x 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Caractéristiques physicochimiques des produits 10

10ae(SPr)

Huile jaune. Rdt = 94 %.

Rapport en diastéréoisomères : 60/40.

Analyse Calculée : C (54,65), H (7,64), trouvée : C (55,15), H (7,79).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

SM FAB (m/Z) = 490 (M+1).

1er isomère : 60 %. Rf = 0,76 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,32 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 8,5\text{ Hz}$, **9**) ; 5,52 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,64-4,56 (m, 2 H, **3** ; **10**) ; 4,51 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$, **3**) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2\text{ Hz}$, **2**) ; 3,73 (s, 3 H, **12**) ; 3,66 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 1\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 10\text{ Hz}$) ; 3,41-3,28 (m, 1 H, **6**) ; 3,00 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 16\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_6 = 4\text{ Hz}$, **7a**) ; 2,78-2,58 (m, 2 H, **17**) ; 2,39 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 16\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7b}\text{-H}_6 = 7\text{ Hz}$, **7b**) ; 2,22-2,04 (m, 1 H, **20**) ; 1,80-1,60 (m, 2 H, **18**) ; 1,51 ; 1,44 ; 1,32 ; 1,28 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,95 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{19}\text{-H}_{18} = 7\text{ Hz}$) ; 0,97 ; 0,94 (d ; d, 6 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_{20} = 7\text{ Hz}$, **21a** ; **21b**).

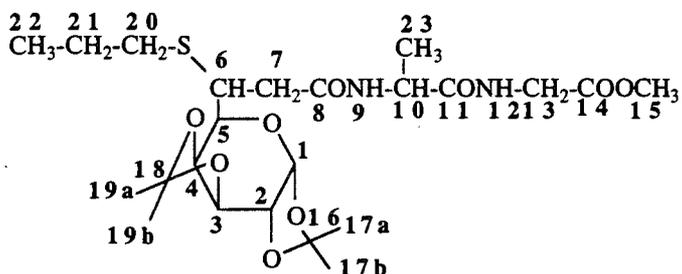
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,9 ; 171,3 (**8** ; **11**) ; 109,4 ; 108,9 (**12** ; **14**) ; 97,1 (**1**) ; 71,4 (**2**) ; 71,1 (**4**) ; 71 (**3**) ; 70,7 (**5**) ; 57,2 (**12**) ; 52,3 (**10**) ; 41,4 (**6**) ; 40,9 (**17**) ; 34,6 (**7**) ; 31,6 (**20**) ; 30,0 ; 26,3 ; 25,2 (**14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 24,6 (**18**) ; 24,6 ; 23,2 (**21a** ; **21b**) ; 13,7 (**19**).

2ème isomère : 40 %. Rf = 0,68 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,48 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 8,5\text{ Hz}$, **9**) ; 5,55 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, **1**) ; 4,62-4,56 (m, 2 H, **3** ; **10**) ; 4,50 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1\text{ Hz}$, **4**) ; 4,29 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2\text{ Hz}$, **2**) ; 3,89 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7,5\text{ Hz}$, **5**) ; 3,74 (s, 3 H, **12**) ; 3,40-3,32 (m, 1 H, **6**) ; 2,88 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_6 = 3\text{ Hz}$, **7a**) ; 2,63 (t, 2 H, $^3\text{J H}_{17}\text{-H}_{18} = 7\text{ Hz}$, **17**) ; 2,47 (1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7b}\text{-H}_6 = 10\text{ Hz}$, **7b**) ; 2,24-2,10 (m, 1 H, **20**) ; 1,70-1,56 (m, 2 H, **18**) ; 1,52 ; 1,45 ; 1,34 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,97 (d 3 H, $^3\text{J H}_{21a}\text{-H}_{20} = 7\text{ Hz}$, **21a**) ; 0,95 (t,

3 H, ${}^3J_{H_{18}-H_{19}} = 7$ Hz, **19**); 0,92 (d, 3 H, ${}^3J_{H_{21b}-H_{10}} = 7$ Hz, **21b**).

10ap(SPr)



Huile jaune. Rdt = 94 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3200$ cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1745 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

1^{er} isomère : 69 %. Rf = 0,56 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ${}^1\text{H}$ (CDCl_3) : δ : 7,35 (t, 1 H, ${}^3J_{H_{13}-H_{12}} = 4,5$ Hz, **12**) ; 6,59 (d, 1 H, ${}^3J_{H_{10}-H_9} = 7,5$ Hz, **9**) ; 5,43 (d, 1 H, ${}^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,65-4,50 (m, 3 H, **3** ; **4** ; **10**) ; 4,22 (dd, 1 H, ${}^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz et ${}^3J_{H_2-H_3} = 1$ Hz, **2**) ; 4,00-3,90 (m, 2 H, **13**) ; 3,67 (s, 3 H, **15**) ; 3,61 (d, 1 H, ${}^3J_{H_5-H_6} = 10$ Hz, **5**) ; 3,30-3,18 (m, 1 H, **6**) ; 2,87 (dd, 1 H, ${}^3J_{H_{7a}-H_6} = 4,5$ Hz et $2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz, **7a**) ; 2,60-2,50 (m, 2 H, **20**) ; 2,36 (dd, 1 H, $2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz et ${}^3J_{H_{7b}-H_6} = 8$ Hz, **7b**) ; 1,60-1,45 (m, 2 H, **21**) ; 1,43 ; 1,36 ; 1,28 ; 1,24 (s ; s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 1,33 (d, 3 H, ${}^3J_{H_{23}-H_{10}} = 7$ Hz, **23**) ; 0,89 (t, 3 H, ${}^3J_{H_{22}-H_{21}} = 7$ Hz, **22**).

RMN ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3) : δ : 173,0 ; 171,4 ; 170,2 (**8** ; **11** ; **14**) ; 109,1 ; 108,7 (**16** ; **18**) ; 96,9 (**1**) ; 71,2 (**2**) ; 70,9 (**4**) ; 70,7 (**3**) ; 70,2 (**5**) ; 52,3 (**15**) ; 48,7 (**10**) ; 41,4 (**6**) ; 41,2 (**13**) ; 39,8 (**7**) ; 34,2 (**20**) ; 26,1 ; 25,0 ; 24,5 (**17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 17,9 (**23**) ; 13,6 (**22**).

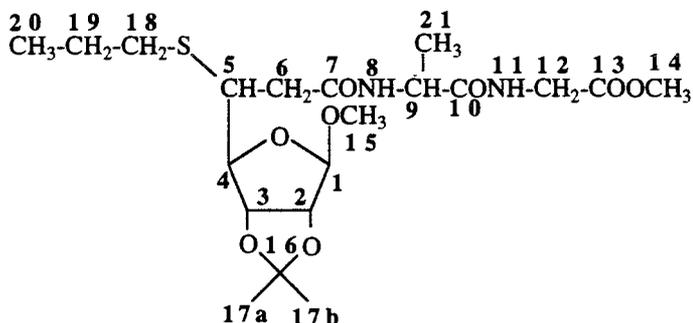
2^{ème} isomère : 31 %. Rf = 0,52 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ${}^1\text{H}$ (CDCl_3) : δ : 7,40 (t, 1 H, ${}^3J_{H_{12}-H_{13}} = 4,5$ Hz, **12**) ; 6,71 (d, 1 H, ${}^3J_{H_9-H_{10}} = 7,5$ Hz, **9**) ; 5,47 (d, 1 H, ${}^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,65-4,50 (m, 2 H, **3** ; **10**) ; 4,44 (dd, 1 H, ${}^3J_{H_4-H_3} = 8$ Hz et ${}^3J_{H_4-H_5} = 1$ Hz, **4**) ; 4,22 (dd, 1 H, ${}^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz et ${}^3J_{H_2-H_3} = 1$ Hz, **2**) ; 4,00-3,90 (m, 2 H, **13**) ; 3,84 (dd, 1 H, ${}^3J_{H_4-H_5} = 11$ Hz et ${}^3J_{H_5-H_6} = 5$ Hz, **5**) ; 3,67 (s, 3 H, **15**) ; 3,30-3,18 (m, 1 H, **6**) ; 2,78 (dd, 1 H, $2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz et ${}^3J_{H_{7a}-H_6} = 4$ Hz) ; 2,58-2,48 (m, 2 H, **20**) ; 2,41 (dd, 1 H, ${}^3J_{H_{7b}-H_6} = 16$ Hz et $2J_{H_{7b}-H_{7a}} = 15$ Hz, **7b**) ; 1,57-1,45 (m, 2 H, **21**) ; 1,45 ; 1,36 ; 1,26 ; 1,25 (s ; s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 1,31 (d, 3 H, ${}^3J_{H_{23}-H_{20}} = 7$ Hz, **23**) ; 0,89 (t, 3 H, ${}^3J_{H_{22}-H_{21}} = 7$ Hz, **22**).

RMN ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3) : δ : 173,0 ; 171,4 ; 170,2 (**8** ; **11** ; **14**) ; 96,9 (**1**) ; 71,2 (**2**) ; 70,7 (**4**) ; 70,2

(3) ; 69,4 (5) ; 52,2 (15) ; 48,9 (10) ; 43,6 (6) ; 41,2 (13) ; 38,1 (7) ; 34,5 (20) ; 26,1 ; 25,0 ; 24,4 (17a ; 17b ; 19a ; 19b) ; 23,0 (21) ; 18,3 (23) ; 14,3 (22).

10bp(SPr)



Huile jaune. Rdt = 62 %.

Analyse Calculée : C (51,93), H (7,41), trouvée : C (52,17), H (7,18).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3200 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1680 cm^{-1} .

1^{er} isomère : 60 %. Rf = 0,50 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,11 (t, 1 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 5 \text{ Hz}$, 11) ; 6,61 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7 \text{ Hz}$, 8) ; 4,97 (s, 1 H, 1) ; 4,26 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 2 \text{ Hz}$, 4) ; 4,57-4,50 (m, 3 H, 2 ; 3 ; 9) ; 4,00 (m, 2 H, 12) ; 3,74 (s, 3 H, 14) ; 3,40 (s, 3 H, 15) ; 3,25-3,10 (m, 1 H, 5) ; 2,74 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_6 = 4 \text{ Hz}$, 7a) ; 2,64-2,52 (m, 2 H, 18) ; 2,34 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7b}\text{-H}_6 = 9 \text{ Hz}$, 7b) ; 1,70-1,50 (m, 2 H, 19) ; 1,48 ; 1,32 (s ; s, 6 H, 17a ; 17b) ; 1,42 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_9 = 7 \text{ Hz}$, 21) ; 0,99 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{20}\text{-H}_{19} = 7 \text{ Hz}$, 20).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,8 ; 170,9 ; 170,4 (7 ; 10 ; 13) ; 113,1 (16) ; 110,0 (1) ; 89,1 (2) ; 85,1 (3) ; 82,9 (4) ; 56,0 (14) ; 52,6 (15) ; 49,1 (9) ; 45,3 (5) ; 41,2 (12) ; 39,6 (7) ; 34,0 (18) ; 27,0 ; 25,3 (17a ; 17b) ; 23,3 (19) ; 18,3 (21) ; 13,8 (20).

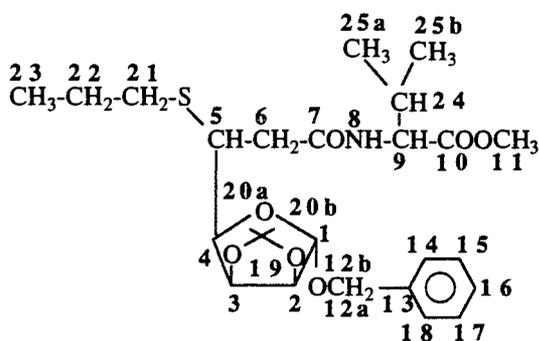
2^{ème} isomère : 40 %. Rf = 0,48 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,05 (t, 1 H, $^3\text{J H}_{11}\text{-H}_{12} = 5 \text{ Hz}$, 11) ; 6,61 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 7 \text{ Hz}$, 8) ; 4,98 (s, 1 H, 1) ; 4,67-4,50 (m, 3 H, 2 ; 3 ; 9) ; 4,26 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 2 \text{ Hz}$, 5) ; 4,13-4,02 (m, 2 H, 12) ; 3,74 (s, 3 H, 14) ; 3,39 (s, 3 H, 15) ; 3,20-3,10 (m, 1 H, 5) ; 2,74 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_6 = 4 \text{ Hz}$, 7a) ; 2,63-2,53 (m, 2 H, 20) ; 2,36 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_6 = 9 \text{ Hz}$, 7b) ; 1,68-1,58 (m, 2 H, 19) ; 1,48 ; 1,33 ; (s ; s, 6 H, 17a ; 17b) ; 1,42 (d, 3 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_9 = 7 \text{ Hz}$, 21) ; 0,98 (t, 3 H, $^3\text{J H}_{19}\text{-H}_{20} = 7 \text{ Hz}$, 20).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,8 ; 171,3 ; 170,4 (7 ; 10 ; 13) ; 112,7 (16) ; 110,2 (1) ; 89,0 (2) ;

85,6 (3) ; 82,0 (4) ; 56,0 (14) ; 52,6 (15) ; 49,0 (9) ; 45,9 (5) ; 41,2 (12) ; 39,9 (18) ; 33 (7) ; 26,8 ; 25,2 (17a ; 17b) ; 23,4 (19) ; 18,3 (21) ; 13,8 (20).

10ce(SPr)



Huile jaune. Rdt = 68 %.

Analyse Calculée : C (61,15), H (7,90), N (2,74), S (6,28) trouvée : C (61,89), H (8,06), N (2,71), S (5,44).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

1^{er} isomère 53 %. Rf = 0,48 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/2).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18) ; 6,47 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 9$ Hz, 8) ; 5,01 (s, 1 H, 1) ; 4,72 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 3,5$ Hz, 3) ; 4,63 (d, 2J $\text{H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, 12a) ; 4,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6$ Hz, 2) ; 4,52 (dd, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 9$ Hz et $^3\text{J H}_9\text{-H}_{24} = 4,5$ Hz, 9) ; 4,06 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 3,5$ Hz, 4) ; 3,65 (s, 3 H, 11) ; 3,42-3,34 (m, 1 H, 5) ; 2,77 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 15$ Hz et $^3\text{J H}_{6a}\text{-H}_5 = 3$ Hz, 6a) ; 2,63 (t, 2 H, $^3\text{J H}_{21}\text{-H}_{22} = 7$ Hz, 21) ; 2,42 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 15$ Hz et $^3\text{J H}_{6b}\text{-H}_5 = 9,5$ Hz, 6b) ; 2,20-2,06 (m, 1 H, 24) ; 1,65-1,50 (m, 2 H, 22) ; 1,39 ; 1,22 (s ; s, 6 H, 20a ; 20b) ; 0,94-0,84 (m, 9H, 25a ; 25b ; 23).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,8 ; 171,0 (7 ; 10) ; 137,8 (13) ; 128,8 ; 128,4 (14 ; 15 ; 17 ; 18) ; 121,1 (16) ; 112,7 (19) ; 105,9 (1) ; 85,3 (4) ; 82,7 (2) ; 80,1 (3) ; 69,5 (12) ; 57,3 (9) ; 52,3 (11) ; 40,9 (21) ; 34,3 (6) ; 31,7 (24) ; 26,4 ; 25,3 (20a ; 20b) ; 23,2 (22) ; 19,3 ; 18,2 (25a ; 25b) ; 13,7 (23).

2^{ème} Isomère : 47 %. Rf = 0,38 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/2).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18) ; 6,51 (d, 1 H, $^3\text{J H}_8\text{-H}_9 = 8,5$ Hz, 8) ; 5,07 (s, 1 H, 1) ; 4,89 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 3,5$ Hz et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6$ Hz, 3) ; 4,64 (d, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 6$ Hz, 2) ; 4,62 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, 12a) ; 4,63-4,59 (m, 1 H, 9) ; 4,50 (d, 1 H, $^2\text{J H}_{12a}\text{-H}_{12b} = 12$ Hz, 12b) ; 3,96 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 10$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 3,5$ Hz, 4) ; 3,74 (s, 3 H, 11) ; 3,41-3,33 (m, 1 H, 5) ; 2,83 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{6a}\text{-H}_5 = 4$ Hz et ^2J

$H_{6a}-H_{6b} = 15$ Hz, **6a**) ; 2,78-2,60 (m, 2 H, **21**) ; 2,46 (dd, 1 H, $2J H_{6a}-H_{6b} = 15$ Hz et $3J H_{6b}-H_5 = 8$ Hz, **6b**) ; 1,70-1,50 (m, 2 H, **22**) ; 1,46 ; 1,33 (s ; s, 6 H, **20a** ; **20b**) ; 1,10-0,90 (m, 9H, **23** ; **25a** ; **25b**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 172,7 ; 171 (**7** ; **10**) ; 137,6 (**13**) ; 128,7 ; 128,4 (**14** ; **15** ; **17** ; **18**) ; 128,1 (**16**) ; 112,9 (**19**) ; 105,3 (**1**) ; 85,4 (**4**) ; 82,6 (**2**) ; 80,3 (**3**) ; 69,1 (**12**) ; 57,5 (**9**) ; 52,3 (**11**) ; 42,1 (**5**) ; 39,0 (**6**) ; 31,5 (**24**) ; 26,4 ; 25,1 (**20a** ; **20b**) ; 23,4 (**22**) ; 19,3 ; 18,1 (**25a** ; **25b**) ; 13,9 (**23**).

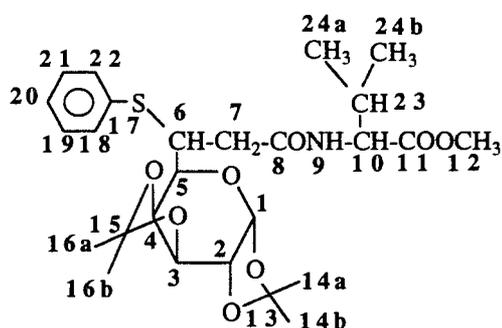
V.4 - Etude de l'addition du thiophénol et de l'acide thioacétique sur les glycopeptides éthyléniques **1** dans d'autres conditions

a) Mode opératoire de l'addition du thiophénol sur les glycopeptides **1**

Le thiophénol (10 mmol) est additionné à 0° C à une solution de n-butyllithium (1,6 M dans l'hexane) (0,1 mmol) dans les THF (5 ml) pour donner un mélange 100/1 de thiophénol et de thiophénate de lithium. Le glycopeptide éthylénique (1 mmol) dilué dans 5 ml de THF est alors ajouté. Après agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de soude 5 % et extrait avec 3 x 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées. Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié sur colonne de silice.

Caractéristiques physicochimiques des produits **10**

10ae(SPh)



Huile jaune. Rdt = 94 %.

Analyse Calculée : C (59,64), H (7,12), N (2,32), S (5,50) trouvée : C (60,46), H (7,18), N (2,32), S (5,50).

IR (film) : $\nu(NH) = 3600-3200$ cm^{-1} , $\nu(C=O)$ ester = 1740 cm^{-1} , $\nu(C=O)$ amide = 1660 cm^{-1} .

1^{er} isomère 60 %. Rf = 0,63 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,60-7,50 (m, 2 H, **18** ; **22**) ; 7,36-7,26 (m, 3 H, **19** ; **20** ; **21**) ; 6,20 (d,

1 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 9$ Hz, **9**) ; 5,51 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,72 (dd, $^3J_{H_3-H_4} = 8$ Hz et $^3J_{H_3-H_2} = 1,5$ Hz, **3**) ; 4,64 (dd, 1 H, $^3J_{H_{10}-H_9} = 9$ Hz et $^3J_{H_{10}-H_{23}} = 5$ Hz, **10**) ; 4,61 (dd, 1 H, $^3J_{H_3-H_4} = 8$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 2,5$ Hz, **4**) ; 4,29 (dd, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 1,5$ Hz, **2**) ; 3,90-3,70 (m, 2 H, **5** ; **6**) ; 2,95 (dd, 1 H, $^2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz et $^3J_{H_{7a}-H_6} = 2,5$ Hz, **7a**) ; 2,44 (dd, 1 H, $^3J_{H_{7b}-H_6} = 7,5$ Hz et $^2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz, **7b**) ; 2,27-2,10 (m, 1 H, **23**) ; 1,41 ; 1,38 ; 1,30 ; 1,26 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,95 (d, $^3J_{H_{24a}-H_{23}} = 7$ Hz, **24a**) ; 0,92 (d, 3 H, $^3J_{H_{24b}-H_{23}} = 7$ Hz, **24b**).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ : 172,8 ; 170,9 (**8** ; **11**) ; 133,8 (**17**) ; 133,2 ; 133,0 (**18** ; **22**) ; 129,1 ; 127,7 (**19** ; **20** ; **21**) ; 109,4 ; 108,8 (**13** ; **15**) ; 97 (**1**) ; 71,4 (**2**) ; 71,2 (**4**) ; 71,0 (**3**) ; 69,8 (**5**) ; 57,3 (**12**) ; 52,2 (**10**) ; 44 (**6**) ; 37,1 (**7**) ; 31,8 (**23**) ; 26,3 ; 25,9 ; 24,6 ; 24,4 (**14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 19,2 ; 18,1 (**24a** ; **24b**).

2^{ème} isomère : 40 %. Rf = 0,55 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN 1H (CDCl₃) : δ : 7,65-7,50 (m, 2 H, **18** ; **22**) ; 7,38-7,22 (m, 3 H, **19** ; **20** ; **21**) ; 6,37 (d, 1 H, $^3J_{H_9-H_{10}} = 9$ Hz, **9**) ; 5,57 (d, 1 H, $^3J_{H_1-H_2} = 5$ Hz, **1**) ; 4,70-4,58 (m, 3 H, **3** ; **4** ; **10**) ; 4,31 (dd, 1 H, $^3J_{H_2-H_1} = 5$ Hz et $^3J_{H_2-H_3} = 1,5$ Hz, **2**) ; 4,24 (dd, 1 H, $^3J_{H_5-H_4} = 2,5$ Hz et $^3J_{H_5-H_6} = 6$ Hz, **5**) ; 3,92-3,70 (m, 1 H, **6**) ; 3,77 (s, 3 H, **12**) ; 2,95 (dd, 1 H, $^2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz et $^3J_{H_{7a}-H_6} = 3$ Hz, **7a**) ; 2,53 (dd, 1 H, $^2J_{H_{7a}-H_{7b}} = 15$ Hz et $^3J_{H_{7b}-H_6} = 8$ Hz, **7b**) ; 2,28-2,10 (m, 1 H, **23**) ; 1,49 ; 1,37 ; 1,30 ; 1,27 (s ; s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 0,98 ; 0,94 (d ; d, 6 H, $^3J_{H_{24}-H_{21}} = 7$ Hz, **24a** ; **24b**).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ : 172,8 ; 170,9 (**8** ; **11**) ; 134,2 (**17**) ; 133,2 ; 133,0 (**18** ; **22**) ; 129,2 (**19** ; **21**) ; 127,9 (**20**) ; 109,6 ; 108,8 (**13** ; **15**) ; 97 (**1**) ; 71,4 (**2**) ; 71,2 (**4**) ; 70,9 (**3**) ; 67,4 (**5**) ; 57,1 (**12**) ; 52,3 (**10**) ; 47,5 (**6**) ; 39,2 (**7**) ; 31,6 (**23**) ; 26,3 ; 25,9 ; 25,2 ; 24,4 (**14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 19,2 ; 18,0 (**24a** ; **24b**).

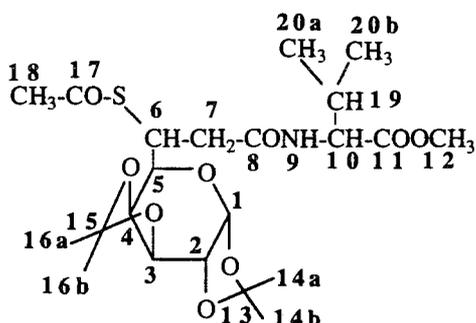
b) Mode opératoire de l'addition de l'acide thioacétique sur les glycopeptides 1

Dans un tricol muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'azote, on introduit 100 mg de glycopeptide **1** dans 5 ml d'acide thioacétique. Le mélange est porté à 45 °C pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est traité par 10 ml de soude à 10 % avant d'être extrait par 3 x 15 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est purifié par

chromatographie sur colonne de silice.

Caractéristiques physicochimiques des produits 10

10ae(SAc)



Huile jaune. Rdt = 80 %.

Analyse Calculée : C (56,97), H (7,21), N (2,86), S (6,21) trouvée : C (57,17), H (7,18), N (2,58), S (6,55).

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ ester = 1735 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ thioester = 1690 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

1^{er} Isomère 60 %. Rf = 0,47 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,17 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 9 \text{ Hz}$, 9) ; 5,44 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, 1) ; 4,60-4,62 (m, 2 H, 3 ; 10) ; 4,36 (d, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8 \text{ Hz}$, 4) ; 4,23 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5 \text{ Hz}$, 2) ; 4,10-3,85 (m, 1H, 6) ; 3,66 (s, 3 H, 12) ; 2,90 (dd, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_6 = 4,5 \text{ Hz}$, 7a) ; 2,72 (dd, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{7b}\text{-H}_6 = 9 \text{ Hz}$, 7b) ; 2,26 (s, 3 H, 18) ; 2,15-2,05 (m, 1 H, 19) ; 1,46 ; 1,38 ; 1,26 ; 1,22 (s ; s ; s ; s, 12 H, 14a ; 14b ; 16a ; 16b) ; 0,88 ; 0,82 (d ; d, 6 H, $^3\text{J H}_{20a}\text{-H}_{20b} = 7 \text{ Hz}$, 20a ; 20b).

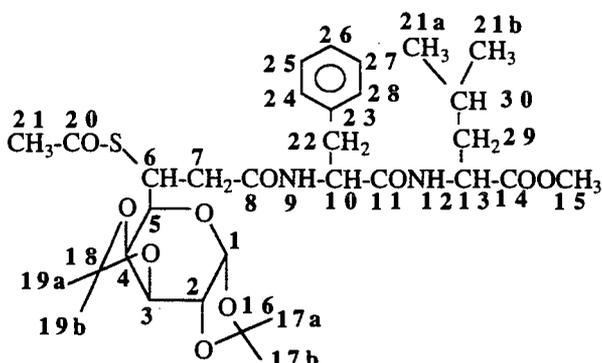
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 196,1 (17) ; 172,6 (11) ; 170,9 (8) ; 109,7 ; 109,2 (13 ; 15) ; 97,0 (1) ; 71,6 (2) ; 71,3 (4) ; 70,8 (3) ; 68,0 (5) ; 57,2 (12) ; 52,2 (10) ; 41,0 (6) ; 37,6 (7) ; 31,7 (19) ; 31 (18) ; 26,1 ; 26,0 ; 25,2 ; 24,6 (14a ; 14b ; 16a ; 16b) ; 19,1 ; 18,0 (20a ; 20b).

2^{ème} Isomère. Rf = 0,45 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,42 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 8,5 \text{ Hz}$, 9) ; 5,51 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, 1) ; 4,62-4,50 (m, 3 H, 3 ; 4 ; 10) ; 4,28 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5 \text{ Hz}$, 2) ; 4,20-3,90 (m, 2 H, 6 ; 5) ; 3,72 (s, 3 H, 12) ; 2,97 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_{7a} = 4,5 \text{ Hz}$, 7a) ; 2,78 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{7a}\text{-H}_{7b} = 15 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_{7b} = 7,5 \text{ Hz}$, 7b) ; 2,32 (s, 3 H, 18) ; 2,20-2,10 (m, 1 H, 19) ; 1,51 ; 1,44 ; 1,31 ; 1,30 (s ; s ; s ; s, 12 H, 14a ; 14b ; 16a ; 16b) ; 0,93 ; 0,88 (d ; d, $^3\text{J H}_{20}\text{-H}_{19} = 7 \text{ Hz}$, 20).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 196,6 (17) ; 172,6 (12) ; 170,4 (8) ; 109,7 ; 109,1 (13 ; 15) ; 96 (1) ; 71,6 (2) ; 71,3 (4) ; 70,8 (3) ; 67,5 (5) ; 52,3 (10) ; 42,8 (6) ; 38,1 (7) ; 31,7 (19) ; 31,4 (18) ; 26,1 ; 26,0 ; 25,2 ; 24,6 (14a ; 14b ; 16a ; 16b).

10as(SAc)



Huile jaune. Rdt = 82 %.

IR (film) : $\nu(\text{NH}) = 3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester = 1735 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1660 cm^{-1} .

1^{er} Isomère 60 %. Rf = 0,35 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40-7,15 (m, 5 H, 24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28) ; 6,30 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7,5\text{ Hz}$, 9) ; 6,19 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{13} = 7,5\text{ Hz}$, 12) ; 5,48 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, 1) ; 4,80-4,60 (m, 1 H, 10) ; 4,59 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$, 3) ; 4,54-4,48 (m, 1 H, 13) ; 4,40 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$, 4) ; 4,30 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, 2) ; 4,40-3,93 (m, 2 H, 5 ; 6) ; 3,69 (s, 3 H, 15) ; 3,20-3,00 (m, 2 H, 7) ; 2,92 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{22a}\text{-H}_{22b} = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{22a}\text{-H}_{10} = 4,5\text{ Hz}$, 22a) ; 2,74 (s, 3 H, 21) ; 2,71 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{22a}\text{-H}_{22b} = 15,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{22b}\text{-H}_{10} = 7,5\text{ Hz}$, 22b) ; 1,95-1,60 (m, 3 H, 29 ; 30) ; 1,55 ; 1,45 ; 1,33 (s ; s ; s, 12 H, 17a ; 17b ; 19a ; 19b) ; 0,91 (d, 6 H, $^3\text{J H}_{30}\text{-H}_{31} = 5,5\text{ Hz}$, 31a ; 31b).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 195,8 (20) ; 172,9 ; 171 ; 170,8 (8 ; 11 ; 14) ; 136,9 (23) ; 129,6 (24 ; 28) ; 128,9 (25 ; 27) ; 127,2 (26) ; 109,8 ; 109,3 (16 ; 18) ; 97,0 (1) ; 71,1 (2) ; 71,4 (4) ; 70,9 (3) ; 68,0 (5) ; 54,4 (15) ; 52,4 (10) ; 51,2 (13) ; 41,5 (29) ; 41,0 (6) ; 38,3 (7) ; 37,0 (22) ; 31 (21) ; 26,2 ; 25,2 ; 25,0 (17a ; 17b ; 19a ; 19b) ; 24,0 (30) ; 23,0 (31a ; 31b).

2^{ème} Isomère : 40 %. Rf = 0,33 (Acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,30-7,22 (m, 5 H, 24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28) ; 6,34 (d, 1 H, $^3\text{J H}_9\text{-H}_{10} = 7,5\text{ Hz}$, 9) ; 6,19 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{12}\text{-H}_{13} = 7,5\text{ Hz}$, 12) ; 5,51 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$, 1) ; 4,80-4,60 (m, 1 H, 10) ; 4,59 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_4 = 7,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 2,5\text{ Hz}$, 3) ; 4,54-4,48 (m, 1 H, 13) ; 4,40 (dd, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 7,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 1,5\text{ Hz}$, 4) ; 4,31 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_2\text{-H}_3 = 2,5\text{ Hz}$, 2) ; 4,40-3,93 (m, 2 H, 5 ; 6) ; 3,69 (s, 3 H, 15) ;

3,20-3,00 (m, 2 H, **7**) ; 2,92 (dd, 1 H, $^2J_{H_{22a}-H_{22b}} = 15,5$ Hz et $^3J_{H_{22a}-H_{10}} = 4,5$ Hz, **22a**) ;
2,74 (s, 3 H, **21**) ; 2,71 (dd, 1 H, $^2J_{H_{22a}-H_{22b}} = 15,5$ Hz et $^3J_{H_{22b}-H_{10}} = 7,5$ Hz, **22b**) ;
1,95-1,60 (m, 3 H, **29** ; **30**) ; 1,55 ; 1,45 ; 1,33 (s ; s ; s, 12 H, **17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 0,91
(d, 6 H, $^3J_{H_{30}-H_{31}} = 5,5$ Hz, **31a** ; **31b**).

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δ : 196,3 (**20**) ; 172,9 ; 171 ; 170,5 (**8** ; **11** ; **14**) ; 136,3 (**23**) ; 129,6 (**24** ;
28) ; 128,9 (**25** ; **27**) ; 127,2 (**26**) ; 109,8 ; 109,3 (**16** ; **18**) ; 97,0 (**1**) ; 71,7 (**2**) ; 71,3 (**4**) ; 70,3
(**3**) ; 67,3 (**5**) ; 54,5 (**15**) ; 52,5 (**10**) ; 51,2 (**13**) ; 42,4 (**6**) ; 41,7 (**7**) ; 39,0 (**7**) ; 37,5 (**22**) ; 31
(**21**) ; 26,2 ; 25,2 ; 25,0 (**17a** ; **17b** ; **19a** ; **19b**) ; 24,0 (**30**) ; 23,0 (**31a** ; **31b**).

DEUXIEME PARTIE

**Méthodologies originales d'introduction d'un motif
α-cétophosphonate en série glucidique
en vue de la préparation d'un analogue phosphoré de
l'acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique (KDO)**

III - ETUDE DE REACTIVITE DE DERIVES PHOSPHORES DU TYPE



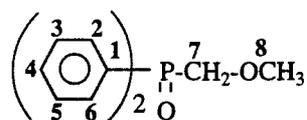
III.1 - Préparation l'oxyde de dichlorométhyldiphénylphosphine 15a

III.1.1- Préparation de l'oxyde de chlorométhyldiphénylphosphine 21a

a) Préparation de l'oxyde méthoxyméthylidiphénylphosphine

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on introduit le chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (10 g, 29 mmol), dans 100 ml d'une solution de soude à 4 mol dm⁻³. Le mélange est porté à reflux pendant 30 mn puis extrait par 4 x 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite lavées par 50 ml d'eau avant d'être séchées sur sulfate de magnésium.

Le solvant est éliminé sous vide. Le produit se présente sous forme d'un solide blanc.



Poudre blanche. Rdt = 98 %.

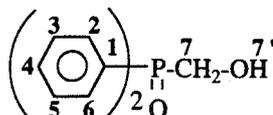
RMN ¹H 80 MHz (CCl₄) : δ : 8,10-7,12 (m, 10 H, **2** ; **3** ; **4** ; **5** ; **6**) ; 4,20 (d, 2 H, ²J H₇-P = 8 Hz, **7**) ; 3,45 (s, 3 H, **8**).

b) Préparation de l'oxyde d'hydroxyméthylidiphénylphosphine

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on introduit l'oxyde de méthoxyméthylidiphénylphosphine (7 g, 28,5 mmol), dans 100 ml d'une solution bromhydrique à 48 %. Le mélange est chauffé à 115°C pendant 24 heures. La solution est ensuite extraite par 4 x 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite lavées par 3 x 100 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées.

Le solvant est éliminé sous vide.

Le produit obtenu se présente sous forme solide.



Solide brun. Rdt = 80 %.

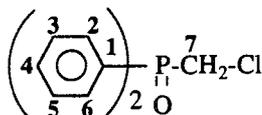
RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 8,10-7,10 (m, 10 H, **2** ; **3** ; **4** ; **5** ; **6**) ; 4,50 (s, 1 H, **7'**) ; 4,22 (d, 2 H, $2J_{\text{H}_7-\text{P}} = 4 \text{ Hz}$, **7**).

c) Préparation de l'oxyde de chlorométhyldiphénylphosphine

Dans un ballon à trois cols muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une agitation mécanique, on introduit l'oxyde d'hydroxyméthyldiphénylphosphine (5,20 g, 21,6 mmol), dans 50 ml de chloroforme. Le pentachlorure de phosphore (5,34 g, 25,6 mmol) est ensuite ajouté. Le mélange est ensuite agité pendant 5 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par 50 ml d'eau. Le milieu réactionnel est lavé par 4 x 100 ml d'eau. Les phases aqueuses sont réunies et extraites par 3 x 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est éliminé sous pression réduite.

Le produit attendu se présente sous forme solide. Il est utilisé brut.

21a



Solide blanc. Rdt = 99 %.

RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 8,40-7,20 (m, 10 H, **2** ; **3** ; **4** ; **5** ; **6**) ; 4,05 (d, 2 H, $2J_{\text{H}_7-\text{P}} = 7 \text{ Hz}$, **7**).

III.2.2 - Etude de la formation de l'oxyde de dichlorométhyl-diphénylphosphine 15a

- Préparation du diisopropylamide de lithium LDA / LiCl

Le chlorure de lithium (16,62 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (20 ml), le n-BuLi dans l'éther (8,31 mmol) est ensuite ajouté à 0°C ; la diisopropylamine (8,31 mmol) dans 10 ml de THF est alors ajoutée à -50°C. La solution est introduite et le mélange revient à température ambiante.

- Préparation de l'oxyde de phosphine dichloré

7,92 mmol de l'oxyde de chlorométhylidiphénylphosphine dans le THF (15 ml) sont introduites goutte à goutte à la solution de LDA refroidie à -78°C . Après une heure d'agitation à cette température, 8,31 mmol de tétrachlorure de carbone dans le THF (10 ml) sont ajoutées entre -78°C et -70°C . Le mélange est agité à -70°C pendant 30 minutes. La solution est ensuite hydrolysée par 20 ml d'eau à -70°C . Après extraction au dichlorométhane (3 x 50 ml), les phases organiques sont réunies et sont séchées sur MgSO_4 . La solution est ensuite filtrée et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur silice.



Solide blanc. Rdt = 60 %. Rf = 0,33 (acétate d'éthyle/dichlorométhane : 1/1).

RMN ^1H 80 MHz (CD_3OD) : δ : 8,10-7,40 (m, 10 H, 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6) ; 7,02 (d, 1 H, $^2\text{J H}_7\text{-P} = 7$ Hz, 7).

III.2 - Etude de la formation du carbanion de l'oxyde de dichlorométhyl-diphénylphosphine 15a

La technique utilisée est identique à la précédente.

Le diisopropylamide de lithium est préparé comme précédemment. 7,92 mmol de l'oxyde de dichlorométhylidiphénylphosphine dans le THF (10 ml) sont introduites goutte à goutte à la solution de LDA refroidie à -78°C . Après une heure d'agitation, on ajoute 8,31 mmol d'iodure de méthyle diluées dans le THF (10 ml). La solution est agitée 1 heure à -70°C et 2 heures à température ambiante. La solution est ensuite hydrolysée par 20 ml d'eau. Après extraction au dichlorométhane (3 x 50 ml), les phases organiques sont réunies et sont séchées sur MgSO_4 . La solution est ensuite filtrée et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite.



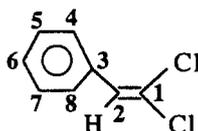
Solide blanc. Rdt = 61%.

RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 8,40-7,20 (m, 10 H, 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6) ; 2,30 (d, 3 H, $^3\text{J H}_8\text{-P} = 9$ Hz, 8).

III.3 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonylé et l'anion de l'oxyde de dichlorométhyldiphénylphosphine

L'étape de formation du carbanion dichloré est la même que précédemment. On ajoute 8,31 mmol de benzaldéhyde diluées dans le THF à -70°C . Après 1 heure d'agitation à cette température et 19 heures à température ambiante, le milieu est hydrolysé par 20 ml d'eau. Après extraction au dichlorométhane (3 x 50 ml), les phases organiques sont réunies et sont séchées sur MgSO_4 . La solution est ensuite filtrée et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Le produit obtenu est filtré sur silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

20a



Liquide jaunâtre. Rdt = 50 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, 4 ; 5 ; 6 ; 7 ; 8) ; 6,95 (s, 1 H, 2).

III.4 - Etude de la réaction entre un dérivé carbonyle et le carbanion du 2-dichlorométhyl 2-oxo-1,3-diméthyl-1, 3-diaza-2-phospholidine 15b

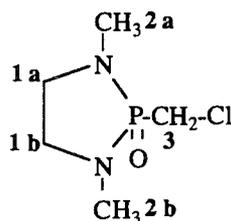
III.4.1- Préparation des réactifs

a) Préparation du 2-chlorométhyl-2-oxo-2-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 21b

Dans un tétracol muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit la triéthylamine (12,05 g, 119,4 mmol) et la N,N-diméthyléthylènediamine (5,25 g, 59,7 mmol), dans 100 ml de benzène sec. Le dichlorure de chlorométhylphosphonate (10 g, 59,7 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte pendant une période de 40 min. Une augmentation graduelle de la température jusqu'à 60°C et la précipitation du chlorhydrate de triéthylamine sont observés. Après agitation pendant 90 min, le mélange est filtré. Les eaux mères sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées. Le solvant est éliminé sous pression réduite.

Le solide obtenu est ensuite recristallisé dans la ligroïne.

21b



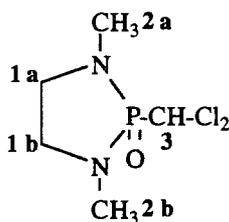
Solide blanc. Rdt = 60 %.

RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 3,90 (d, 2 H, $^2\text{J}_{\text{H}_3-\text{P}} = 5$ Hz, **3**) ; 3,20 (d, 4 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{P}} = 4$ Hz, **1a** ; **1b**) ; 2,60 (d, 6 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{P}} = 4$ Hz, **2a** ; **2b**).

b) Préparation du 2-dichlorométhyl-2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b

Le chlorure de lithium (10 mmol) est dissous dans le THF (20 ml). Le n-BuLi dans l'éther (5,25 mmol) est ensuite ajouté à 0°C. Le dérivé monochloré (5 mmol) dilué dans le THF (10 ml) est ajouté goutte à goutte à -78°C. Après 1 heure d'agitation, le tétrachlorure de carbone (5,25 ml) dilué dans le THF (10 ml) est ajouté entre -78°C et -70°C. Le mélange est agité à -70°C pendant 30 min. La solution est ensuite hydrolysée par 20 ml d'eau. Après extraction au dichlorométhane (3 x 50 ml), les phases organiques sont réunies et sont séchées sur MgSO_4 . La solution est ensuite filtrée et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite.

15b



Solide blanc. Rdt = 50%. F = 103°C.

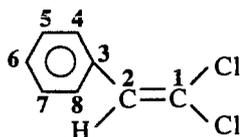
RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 7,95 (s, 1 H, **3**) ; 3,25 (d, 4 H, $^3\text{J}_{\text{H}_1-\text{P}} = 8$ Hz, **1a** ; **1b**) ; 2,78 (d, 6 H, $^3\text{J}_{\text{H}_2-\text{P}} = 8$ Hz, **2a** ; **2b**).

III.4.2 - Etude de la condensation entre le benzaldéhyde et 2-dichlorométhyl -2-oxo-1,3-diméthyl-1,3-diaza-2-phospholidine 15b

Le mode opératoire est identique à celui établi en série oxyde de phosphine.

Le produit n'a pas été purifié.

20a



Huile jaune. Rdt = 80%.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

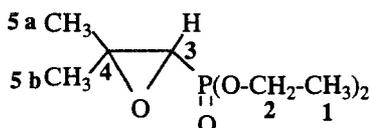
RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 7,40-7,20 (m, 5 H, **4** ; **5** ; **6** ; **7** ; **8**) ; 6,95 (s, 1 H, **2**).

IV - ETUDE DE LA SYNTHÈSE D'EPOXYPHOSPHONATE DE DIALKYLE α -CHLORE A PARTIR D'EPOXYPHOSPHONATE DE DIALKYLE

IV.1 - Préparation des réactifs

54 mmol (+ 5 %) d'une solution de n-BuLi (1,6M) dans l'hexane sont placées dans un tétracol de 250 ml. 40 ml de THF sont ajoutés ensuite à -20°C . Le chlorométhylphosphonate de diéthyle (54 mmol) dans le THF (15 ml) est ajouté goutte à goutte à -70°C . Après 10 minutes, le dérivé carbonylé dilué dans le THF (10 ml) est ajouté entre -75°C et -70°C . L'agitation est maintenue 1 heure à -70°C , puis pendant 17 heures à température ambiante. La solution est ensuite hydrolysée par 20 ml d'eau à -70°C . Après extraction au dichlorométhane (3 x 50 ml), les phases organiques sont réunies et sont séchées sur MgSO_4 . La solution est ensuite filtrée et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. Le produit est distillé sous le vide de la pompe à palette.

25



Liquide incolore. Rdt=81%. Eb $_{1\text{mm de Hg}}$ = $84-87^{\circ}\text{C}$.

IR (film) : $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1260 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{P}-\text{O}) = 1020 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H 80 MHz : δ : 4,40-4,05 (m, 5 H, 2) ; 2,55 (d, 1 H, $^2\text{J H}_3\text{-P} = 26 \text{ Hz}$, 3) ; 1,50 1,25 (s ; s, 6 H, 5a ; 5b) ; 1,25 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, 1).

V - ETUDE DE L'EPOXYDATION DE PHOSPHONATES VINyliQUES α -HALOGENES

V.1 - Préparation des vinylphosphonates α -halogénés aliphatiques 27

- Mode opératoire général

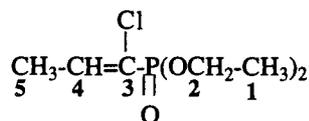
Dans un ballon à quatre cols de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à introduction isobare, et d'une entrée d'azote, on introduit 35 ml de n-Buli dans l'hexane (1,6 M) (53 mmol). A -20°C , on ajoute 5,75 g (57 mmol) de diisopropylamine dans 35 ml de THF. Après quelques minutes d'agitation, la solution est refroidie à -78°C . A la

même température, on ajoute le chlorométhylphosphonate de diéthyle (4,66g, 25 mmol) dans 7,5 ml de THF. La solution est agitée 5 min à - 78°C. On additionne ensuite le chlorophosphate de diéthyle (26,3 mmol, 4,54 g) dans 10 ml de THF. L'agitation est maintenue 15 min à cette température puis le mélange est progressivement réchauffé jusqu'à - 20°C pour parfaire la réaction. La solution limpide est fréquemment colorée en rouge sombre. On additionne ensuite l'aldéhyde (28 mmol) dans 5 ml de THF : on enregistre une nette élévation de la température. On abandonne ensuite le milieu réactionnel pendant 2 heures à température ambiante avant d'hydrolyser le mélange par 18 ml d'eau. Le milieu réactionnel est extrait par 3 x 20 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le solvant est éliminé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Dans le cas des cétones, on additionne le dérivé carbonylé en excès au carbanion puis on chauffe à 50°C pendant 5 heures. On procède ensuite comme précédemment.

Données physicochimiques des vinylphosphonates α -halogénés 27

27d



Huile jaune. Rdt = 87 %.

Isomère E : 10 %. Rf = 0,22 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/2).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,75 (dq, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7,5$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 38$ Hz, 4) ; 4,40-4,05 (m, 4 H, 2) ; 2,19 (dd, 3 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7,5$ Hz et $^4\text{J H}_5\text{-P} = 3$ Hz, 5) ; 1,40 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7,5$ Hz, 1).

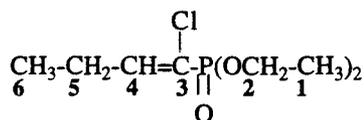
RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 5,9.

Isomère Z : 90 %. Rf = 0,20 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/2).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,00 (dq, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 13,5$ Hz, 4) ; 4,40-4,10 (m, 4 H, 2) ; 1,98 (dd, 3 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7,5$ Hz et $^4\text{J H}_5\text{-P} = 3$ Hz, 5) ; 1,38 (t, 3 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,3.

27e



Huile jaune. Rdt = 70 %.

Isomère E. 15 % : Rf = 0,52 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,55 (dt, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 38$ Hz, 4) ; 4,30-4,05 (m, 4 H, 2) ; 2,75-2,55 (m, 2 H, 5) ; 1,25 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 0,90 (t, 3 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7,5$ Hz).

Hz, 6).

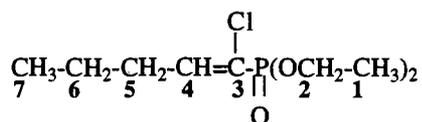
RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 5,6.

Isomère Z : 85 %. Rf = 0,50 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,90 (dt, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 13,5$ Hz, 4) ; 2,45-2,30 (m, 2 H, 5) ; 1,35 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 0,90 (t, 3 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 7$ Hz, 6).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,4.

27f



Huile jaune. Rdt = 77 %.

Isomère E : 15 %. Rf = 0,47 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,65 (dt, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 35,5$ Hz, 4) ; 4,35-4,05 (m, 4 H, 2) ; 2,70-2,55 (m, 2 H, 5) ; 1,70-1,55 (m, 2 H, 6) ; 1,36 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 0,90 (t, 3 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 7$ Hz).

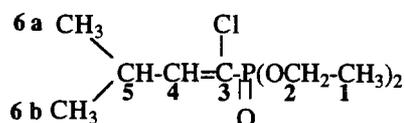
RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 5,85.

Isomère Z : 85 %. Rf = 0,45 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,90 (dt, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 7$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 13,5$ Hz, 4) ; 4,35-4,05 (m, 4 H, 2) ; 2,40-2,23 (m, 2 H, 5) ; 1,48-1,55 (m, 2 H, 6) ; 1,30 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 0,88 (t, 3 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_7 = 7$ Hz, 7) .

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,4.

27g



Huile jaune. Rdt = 90 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1625$ cm^{-1} .

Isomère E : 20 %. Rf = 0,47 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,44 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 9$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 38$ Hz, 4) ; 4,27-4,00 (m, 4 H, 2) ; 3,60-3,45 (m, 1 H, 5) ; 1,37 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, 1) ; 1,08 (d, 6 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 6,5$ Hz, 6a ; 6b).

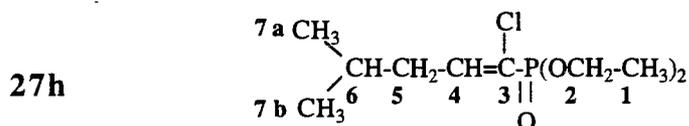
RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 5,6.

Isomère Z : 80 %. Rf = 0,45 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,74 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 9$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 13,5$ Hz, 4) ; 4,27-4,00 (m,

4 H, 2) ; 3,05-2,88 (m, 1 H, 5) ; 1,36 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1) ; 1,04 (d, 6 H, $^3J_{H_6-H_5} = 6,5$ Hz, 6a ; 6b).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 7,2.



Huile jaune. Rdt = 89 %.

Isomère E : 15 %. Rf = 0,73 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

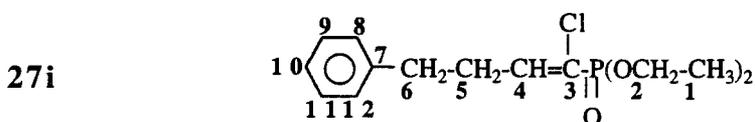
RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 6,65 (dt, 1 H, $^3J_{H_4-H_5} = 8,5$ Hz et $^3J_{H_4-P} = 38$ Hz, 4) ; 4,26-4,04 (m, 4 H, 2) ; 2,60-2,50 (m, 2 H, 5) ; 1,85-1,65 (m, 1 H, 6) ; 1,37 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1) ; 0,94 (d, 6 H, $^3J_{H_6-H_7} = 7$ Hz, 7a ; 7b).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 5,8.

Isomère Z : 85 %. Rf = 0,52 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 6,87 (dt, 1 H, $^3J_{H_4-H_5} = 7$ Hz et $^3J_{H_4-P} = 13,5$ Hz, 4) ; 4,20-3,90 (m, 4 H, 2) ; 2,24-2,17 (m, 2 H, 5) ; 1,84-1,66 (m, 1 H, 6) ; 1,30 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1) ; 0,89 (d, 6 H, $^3J_{H_6-H_7} = 6,5$ Hz, 7a ; 7b).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 7,3.



Huile jaune. Rdt = 93 %.

Isomère E : 15 %. Rf = 0,64 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

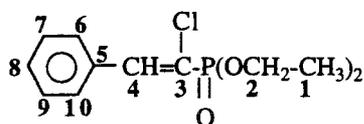
RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,41-7,20 (m, 5 H, 8 ; 9 ; 10 ; 11 ; 12) ; 6,70 (dt, 1 H, $^3J_{H_4-H_5} = 7$ Hz et $^3J_{H_4-P} = 38$ Hz, 4) ; 4,20-3,90 (m, 4 H, 2) ; 3,09-2,97 (m, 2 H, 5) ; 2,81 (t, 2 H, $^3J_{H_5-H_6} = 7$ Hz, 6) ; 1,37 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 5,6.

Isomère Z : 85 %. Rf = 0,41 (acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,45-7,18 (m, 5 H, 8 ; 9 ; 10 ; 11 ; 12) ; 6,88 (dt, 1 H, $^3J_{H_5-H_4} = 7$ Hz et $^3J_{H_4-P} = 13$ Hz, 4) ; 4,20-3,93 (m, 4 H, 2) ; 2,85-2,65 (m, 4 H, 5 ; 6) ; 1,31 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1).

27j



Huile jaune. Rdt = 71 %.

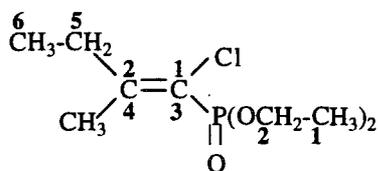
Isomère E : 15 %. Rf = 0,72 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,22 (dd, $^3\text{J H}_4\text{-P} = 38$ Hz et $^4\text{J H}_4\text{-H}_6 = 3$ Hz, **4**) ; 7,52-7,30 (m, 5 H, **6** ; **7** ; **8** ; **9** ; **10**) ; 4,30-4,12 (m, 4 H, **2**) ; 1,20-1,10 (m, 6 H, **1**).RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 4,9.

Isomère Z : 85 %. Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,87-7,77 (m, 1 H, **4**) ; 7,52-7,30 (m, 5 H, **6** ; **7** ; **8** ; **9** ; **10**) ; 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 1,45-1,30 (m, 6 H, **1**).RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 8,3.

27m



Huile jaune : Rdt = 52 %.

Isomère E : 40 % : Rf = 0,50 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,30-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 2,80-2,66 (m, 2 H, **5**) ; 2,10-2,00 (m, 3 H, **7**) ; 1,36 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, **1**) ; 1,11-1,02 (m, 3 H, **6**).RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,3.

Isomère Z : 60 % : Rf = 0,50 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,30-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 2,49-2,36 (m, 2 H, **5**) ; 2,29-2,22 (m, 3 H, **7**) ; 1,35 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, **1**) ; 1,11-1,02 (m, 3 H, **6**).RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,7.

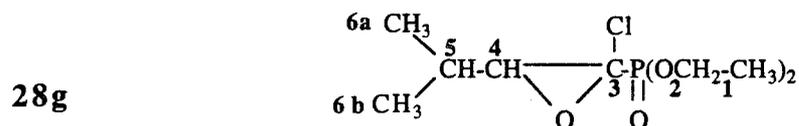
V.3 - Préparation d'époxyphosphonate α -halogénés 28

- Mode opératoire général de synthèse des produits 28

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à introduction, on introduit 8 mmol de m-CPBA avec une pureté de 75 % dans 15 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute ensuite 2 mmol de vinylphosphonate α -halogéné **27** dans 5 ml de

CH_2Cl_2 . Le mélange est ensuite porté à reflux une dizaine de jours avant d'être traité par 3 x 25 ml d'une solution de sulfite de sodium saturée et 3 x 25 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié sur colonne de silice.

Caractéristiques physicochimiques des produits 28



Huile jaune. Rdt = 88 %.

Isomère E : 20 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 3,01 (dd, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 3$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 9,5$ Hz, **4**) ; 2,20-2,10 (m, 1 H, **5**) ; 1,29 ; 1,26 (t ; t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, **1a** ; **1b**) ; 1,06-0,95 (d ; d, 6 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7$ Hz, **6a** ; **6b**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,5.

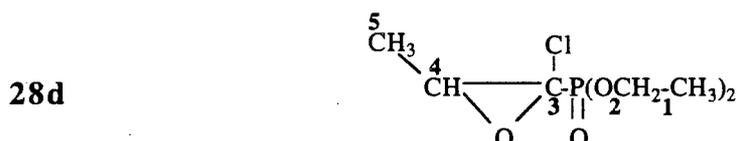
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 74,0 (d, $^1\text{J C}_3\text{-P} = 235$ Hz, **3**) ; 72,4 (d, $^2\text{J C}_4\text{-P} = 4,5$ Hz, **4**) ; 64,1 (d, $^2\text{J C}_2\text{-P} = 6$ Hz, **2**) ; 27,3 (**5**) ; 19,9 ; 18,0 (**6a** ; **6b**) ; 16,7 (**1**).

Isomère Z : 80 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,25-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 2,95 (dd, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 2,5$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 9$ Hz, **4**) ; 1,85-1,65 (m, 1 H, **5**) ; 1,29 ; 1,26 (t ; t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7$ Hz, **1a** ; **1b**) ; 1,06-0,95 (d ; d, 6 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7$ Hz, **6a** ; **6b**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 8,01.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 74,5 (d, $^1\text{J C}_3\text{-P} = 235$ Hz, **3**) ; 66,5 (d, $^2\text{J C}_4\text{-P} = 3$ Hz, **4**) ; 65,1 (d, $^2\text{J C}_2\text{-P} = 7$ Hz, **2**) ; 27,5 (**4**) ; 20,1 ; 18,2 (**6a** ; **6b**) ; 16,9 (**1**).



Huile jaune. Rdt = 70 %.

Isomère E : 10 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 3,50-3,40 (m, 1 H, **4**) ; 1,48 (dd, 3 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4$

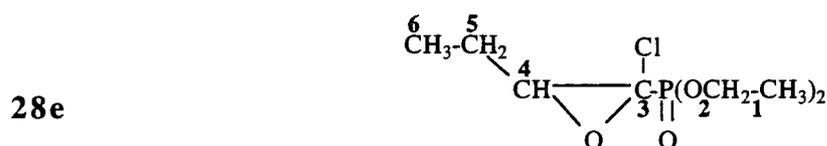
= 5 Hz et $^4J_{H_5-P} = 1$ Hz, **5**) ; 1,30 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, **1**).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 7,23

Isomère Z : 90 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 3,42 (dq, $^3J_{H_4-H_5} = 5,5$ Hz et $^3J_{H_4-P} = 10,5$ Hz, **4**) ; 1,48 (dd, 3 H, $^3J_{H_5-H_4} = 5$ Hz et $^4J_{H_5-P} = 1$ Hz, **5**) ; 1,30 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, **1**).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 7,90.



Huile jaune. Rdt = 80 %

Isomère E : 15 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 4,40-4,18 (m, 4 H, **2**) ; 3,71 (dt, $^3J_{H_4-P} = 1$ Hz et $^3J_{H_4-H_5} = 6$ Hz, **5**) ; 2,32-2,25 (m, 2 H, **5**) ; 1,36 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, **1**) ; 1,10 (t, 3 H, $^3J_{H_6-H_5} = 7$ Hz, **6**).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 7,5.

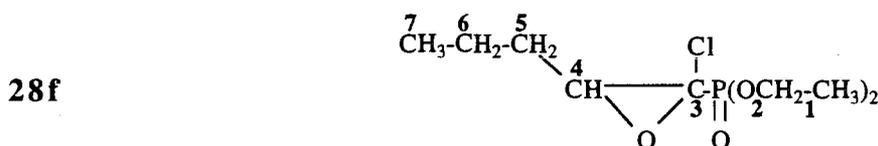
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 74,0 (d, $^1J_{C_3-P} = 238$ Hz, **3**) ; 64,8 ; 64,7 (d ; d, $^2J_{C_2-P} = 6$ Hz, **2a** ; **2b**) ; 63,7 (**14**) ; 26,0 (**5**) ; 16,6 ; 16,5 (**1a** ; **1b**) ; 10,52 (**6**).

Isomère Z : 85 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 4,35-4,10 (m, 4 H, **2**) ; 3,31 (dt, 1 H, $^3J_{H_4-H_5} = 6$ Hz et $^3J_{H_4-P} = 2,5$ Hz, **4**) ; 1,90-1,70 (m, 2 H, **5**) ; 1,36 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, **1**) ; 1,10 (t, 3 H, $^3J_{H_6-H_5} = 7,5$ Hz, **6**).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 8,4.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 74,3 (d, $^1J_{C_3-P} = 237$ Hz, **3**) ; 64,8 ; 64,7 (d ; d, $^2J_{C_2-P} = 6$ Hz, **2a** ; **2b**) ; 62,4 (d, $^2J_{C_4-P} = 4,5$ Hz, **4**) ; 21,5 (**5**) ; 16,6 ; 16,5 (**1a** ; **1b**) ; 9,9 (**6**).



Huile jaune. Rdt = 80 %.

Isomère E : 15 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 3,65-3,50 (m, 1 H, **4**) ; 1,80-1,70 (m, 2 H, **5**) ; 1,36-1,50 (m, 2 H, **6**) ; 1,36 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, **1**) ; 1,04 (t, 3 H, $^3J_{H_7-H_6} = 7$ Hz, **7**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,35.

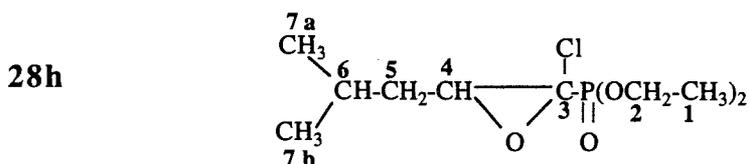
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 74,0 (d, $1J_{\text{C}_3-\text{P}} = 236$ Hz, **3**) ; 65,1 ; 66,0 (d ; d, $2J_{\text{C}_2-\text{P}} = 6,5$ Hz, **2a** ; **2b**) ; 60,6 (d, $2J_{\text{C}_4-\text{P}} = 4$ Hz, **4**) ; 31,2 (**5**) ; 19,2 (**6**) ; 16,4 ; 16,3 (**1a** ; **1b**) ; 10,4 (**7**).

Isomère Z : 85 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 3,39 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 6$ Hz et $^3J_{\text{H}_4-\text{P}} = 4,5$ Hz, **4**) ; 1,85-1,70 (m, 2 H, **5**) ; 1,65-1,50 (m, 2 H, **6**) ; 1,36 (t, 6 H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, **1**) ; 1,02 (t, 3 H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 7,5$ Hz, **7**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 8,1.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 74,3 (d, $1J_{\text{C}_3-\text{P}} = 236$ Hz, **3**) ; 65,1 ; 65,0 (d ; d, $2J_{\text{C}_2-\text{P}} = 6,5$ Hz, **2a** ; **2b**) ; 61,5 (d, $2J_{\text{C}_4-\text{P}} = 4$ Hz, **4**) ; 29,3 (**5**) ; 19,2 (**6**) ; 16,4 ; 16,3 (**1a** ; **1b**) ; 10,4 (**7**).



Huile jaune. Rdt = 81 %.

Isomère E : 15 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,29-4,05 (m, 4 H, **2**) ; 3,34 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 6,5$ Hz et $^3J_{\text{H}_4-\text{P}} = 2,5$ Hz, **4**) ; 1,91-1,71 (m, 1 H, **6**) ; 1,70-1,60 (m, 2 H, **5**) ; 1,34 ; 1,32 (t ; t, 6 H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, **1a** ; **1b**) ; 0,94 (d, 6 H, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_{7a}} = 6,5$ Hz, **7a** ; **7b**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 8,05.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 72 (d, $1J_{\text{C}_3-\text{P}} = 250$ Hz, **3**) ; 65,0 ; 64,9 (d ; d, $2J_{\text{C}_2-\text{P}} = 4,5$ Hz, **2a** ; **2b**) ; 36,5 (**5**) ; 26,5 (**6**) ; 28,8 ; 22,6 (**7a** ; **7b**) ; 16,6 (**1a** ; **1b**).

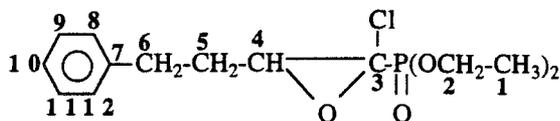
Isomère Z : 85 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,40-4,20 (m, 4 H, **2**) ; 3,38 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 6,5$ Hz et $^3J_{\text{H}_4-\text{P}} = 2,5$ Hz, **4**) ; 1,91-1,70 (m, 1 H, **6**) ; 1,70-1,60 (m, 2 H, **5**) ; 1,34 ; 1,32 (t ; t, 6 H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, **1a** ; **1b**) ; 0,95 (d, 6 H, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 7$ Hz).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 8,11.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 73 (d, $1J_{\text{C}_3-\text{P}} = 254$ Hz, **3**) ; 61,6 (d, $2J_{\text{C}_2-\text{P}} = 5,5$ Hz, **2**) ; 51,6 (**4**) ; 37,7 (**5**) ; 27,5 (**6**) ; 22,4 (**7a** ; **7b**) ; 16,2 (**1a** ; **1b**).

28i



Huile jaune : Rdt = 88 %.

Isomère Z : 10 %.

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 7,80.

Isomère E : 90 %.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,42-7,10 (m, 5 H, **8** ; **9** ; **10** ; **11** ; **12**) ; 4,23-4,05 (m, 4 H, **2**) ; 3,22 (dt, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-P} = 2,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 2,85-2,70 (m, 2 H, **6**) ; 2,10-2,02 (m, 2 H, **5**) ; 1,29 ; 1,28 (t ; t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, **1a** ; **1b**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 8,18.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 140,4 (**7**) ; 128,9 ; 128,7 (**8** ; **9** ; **11** ; **12**) ; 126,6 (**10**) ; 74,3 (d, $^1\text{J C}_3\text{-P} = 238 \text{ Hz}$, **3**) ; 65,0 ; 64,8 (d ; d, $^2\text{J C}_2\text{-P} = 6 \text{ Hz}$, **2a** ; **2b**) ; 60,7 (d, $^3\text{J C}_4\text{-P} = 4,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 32,1 (**6**) ; 29,9 (**5**) ; 16,7 ; 16,6 (**1a** ; **1b**).

VI - ETUDE D'AUTRES VOIES D'ACCES AUX α -CETOPHOSPHONATES

VI.1 - Voie "MICHAELIS ARBUSOV"

VI.1.1 - Préparation des chlorures d'acide modèles 34

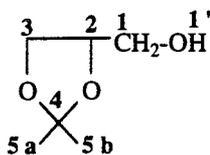
a) Synthèse des 1,2-O-isopropylidènealkyltriols 32

Mode opératoire général de synthèse des produits 32

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation mécanique, on introduit sous une atmosphère d'azote, le triol (100 mmol) dans 75 ml d'acétone anhydre. 0,565 g soit 2 mmol d'acide paratoluènesulfonique sont ensuite ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 19 heures à température ambiante. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Données physicochimiques des produits 32

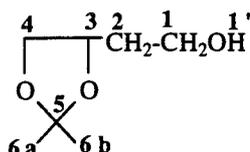
32a



Huile incolore. Rdt = 80 %.

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3600\text{-}3200 \text{ cm}^{-1}$.RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 4,40-3,20 (m, 5H, 1 ; 2 ; 3) ; 3,50 (s, 1 H, 1') ; 1,34 ; 1,30 (s ; s, 6 H, 5a ; 5b).

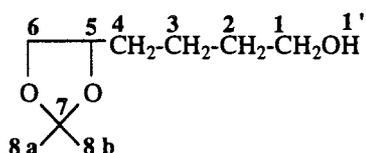
32b



Huile incolore. Rdt = 60 %.

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3600\text{-}3200 \text{ cm}^{-1}$.RMN ^1H 80 MHz (CCl_4) : δ : 4,40-3,20 (m, 6 H, 1 ; 3 ; 4) ; 3,50 (s, 1 H, 1') ; 1,80-1,60 (m, 2 H, 2) ; 1,36-1,32 (s ; s, 6 H, 6a ; 6b).

32c



Liquide incolore. Rdt = 65%. Rf = 0,63 (acétate d'éthyle).

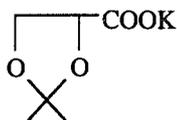
IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3600\text{-}3200 \text{ cm}^{-1}$.RMN ^1H 250 MHz (CDCl_3) : δ : 4,18-3,95 (m, 2 H, 6) ; 3,60 (t, 2 H, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 7 \text{ Hz}$, 1) ; 3,54-3,39 (m, 1 H, 5) ; 1,63-1,25 (m, 6 H, 2 ; 3 ; 4) ; 1,22 ; 1,20 (s ; s, 6 H, 8a ; 8b).*b) Synthèse des acides 33**Mode opératoire général de synthèse*

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule à introduction, on introduit l'alcool **32** (75,1 mmol) et l'hydroxyde de potassium (6,71 g, 112 mmol) dilué dans 200 ml d'eau. Le permanganate de potassium (23,60 g, 150 mmol) est alors additionné par petite quantité à une température comprise entre 0°C et 5°C. Après complète dissolution, le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à ce que tout le permanganate soit complètement utilisé. Le précipité de MnO_2 est éliminé par filtration sur célite 545 et la solution claire est neutralisée par de l'acide sulfurique dilué jusqu'à $\text{pH} = 9 - 10$

(décoloration de la phénolphtaléine). La solution aqueuse est évaporée sous vide. Le résidu solide est dissous dans de l'éthanol bouillant et les résidus minéraux sont éliminés par filtration. L'évaporation du solvant sous vide conduit à une poudre blanche.

Données physicochimiques des produits 33

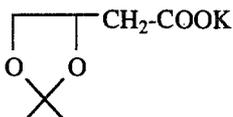
33a



Poudre blanche. Rdt = 66 %.

IR (film) : $\nu(\text{C=O}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$.

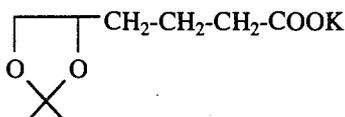
33b



Poudre blanche. Rdt = 30 %.

IR (film) : $\nu(\text{C=O}) = 1600 \text{ cm}^{-1}$.

33c



Poudre blanche. Rdt = 67 %.

IR (film) : $\nu(\text{C=O}) = 1610 \text{ cm}^{-1}$.

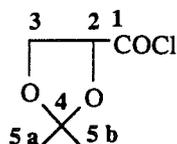
c) Synthèse des chlorures d'acides 34

- à partir du sel de potassium

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'une arrivée d'azote, d'une ampoule à introduction, on introduit 5 g du produit **33a** (27 mmol) dans 20 ml d'éther contenant quelques gouttes de pyridine. La suspension obtenue est refroidie entre 0°C et 5°C par un bain de glace. Le chlorure d'oxalyle (3,43 g, 27 mmol) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité 2 heures à froid puis 20 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le solvant éliminé sous pression réduite. Le produit brut est ensuite distillé sous pression réduite.

Données physicochimiques des produits 34

34a



Liquide brun. Rdt = 68 %. Eb_{30 mm Hg} = 78°C.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1820 \text{ cm}^{-1}$ et 1780 cm^{-1} .

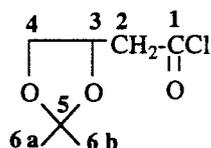
RMN ¹H 80 MHz (CCl₄) : δ : 4,75-4,60 (m, 1 H, **2**) ; 4,22 (d, 2 H, ³J H₃-H₂ = 5 Hz, **3**) ; 1,34 ; 1,32 (s ; s, 6 H, **5a** ; **5b**).

- à partir de l'acide dérivé de **34**

2,03 g (17,06 mmol) de chlorure de thionyle dilués dans 15 ml de dichlorométhane sont additionnés à l'acide dérivé de **36** (8,53 mmol) placés dans un tricol muni d'une ampoule isobare, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'azote. L'agitation est maintenue 5 heures à 41°C. Le solvant est éliminé sous vide. Le produit obtenu est utilisé brut.

Données physicochimiques des produits **34**

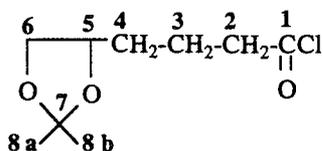
34b



Liquide brun. Rdt = 90 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1780 \text{ cm}^{-1}$.

34c



Liquide brun. Rdt = 95 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1800 \text{ cm}^{-1}$ et 1750 cm^{-1} .

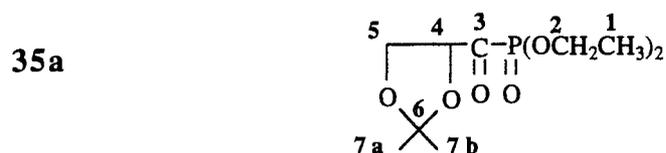
RMN ¹H 250 MHz (CDCl₃) : δ : 4,33-4,08 (m, 2 H, **6**) ; 3,54-3,48 (m, 1 H, **5**) ; 2,96 (t, 2 H, ³J H₂-H₃ = 5 Hz, **2**) ; 2,19-1,55 (m, 4 H, **3** ; **4**) ; 1,44 ; 1,38 (s ; s, 6 H, **8a** ; **8b**).

V.1.2 - Etude de la réaction de Michaelis-Arbusov

- Mode opératoire général

Le chlorure d'acide (20 mmol) est placé dans un tétracol de 100 ml muni d'un réfrigérant, équipé d'une agitation mécanique, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote. Le triéthylphosphite (20 mmol) est ajouté goutte à goutte. La solution est maintenue à 45°C. L'évolution de la réaction est suivie par spectroscopie infrarouge.

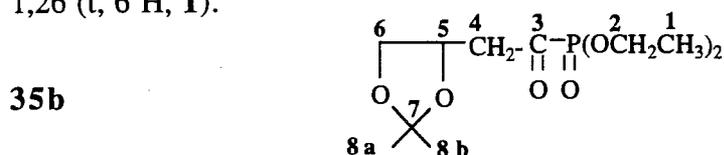
Données physicochimiques des produits 35



Liquide jaune. Rdt = 63 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1260 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P}-\text{O}) = 1020 \text{ cm}^{-1}$.

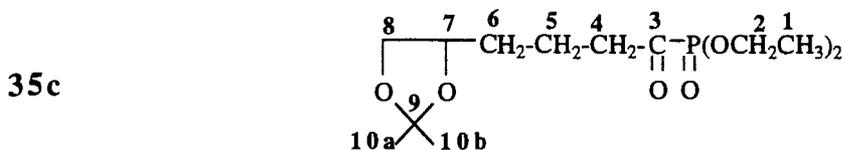
RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : δ : 4,30-4,05 (m, 7 H, **2** ; **4** ; **5**) ; 1,39 ; 1,37 (s ; s, 6 H, **7a** ; **7b**) ; 1,26 (t, 6 H, **1**).



Liquide jaune. Rdt = 55 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1270 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P}-\text{O}) = 1030 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : δ : 4,30-4,05 (m, 7 H, **2** ; **5** ; **6**) ; 3,95-3,80 (m, 2 H, **4**) ; 1,37 ; 1,35 (s ; s, 6 H, **8a** ; **8b**) ; 1,20 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, **1**).



Liquide jaune. Rdt = 60 %.

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1740 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1270 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{P}-\text{O}) = 1030 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H 250 MHz (CDCl_3) : δ : 4,35-4,02 (m, 6 H, **2** ; **8**) ; 3,80-3,52 (m, 1 H, **7**) ; 2,75-2,63 (m, 2 H, **4**) ; 2,19-1,55 (m, 10 H, **1** ; **5** ; **6**) ; 1,44 ; 1,38 (s ; s, 6 H, **10a** ; **10b**).

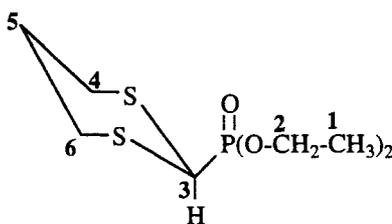
VI.2 - Etude de l'introduction du groupement acylphosphonate par l'intermédiaire d'équivalents " \ominus COP(O)(OEt) $_2$ "

VI.2.1 - Préparation des réactifs phosphorés

a) Préparation du 1,3 dithiane-2-phosphonate de diéthyle 36

Dans un tétracol muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à introduction, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'azote, on ajoute goutte à goutte une suspension de N-chlorosuccinimide (50 mmol, 6,67 g) dilué dans 100 ml de benzène à une solution de 1,3-dithiane diluée dans 50 ml de benzène. La solution est maintenue 24 heures sous agitation à température ambiante. Le triéthylphosphite (60 mmol, 9,96 g) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à 60°C pendant 4 heures. Le succinimide est éliminé par filtration et le benzène est éliminé sous vide. Le liquide obtenu est repris par 50 ml d'éther afin de précipiter le succinimide. La solution est filtrée et l'éther est chassé sous vide. Le résidu est ensuite purifié par distillation sous pression réduite.

36



Liquide jaunâtre. Eb $_{0,01 \text{ mmHg}} = 120-125^\circ\text{C}$.

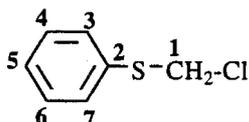
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,35-4,18 (m, 4 H, **2**) ; 3,60 (d, 1 H, $^2J_{\text{H}_3-\text{P}} = 19 \text{ Hz}$, **3**) ; 3,50-3,35 (m, 2 H, **4a** ; **6a**) ; 2,60-2,45 (m, 2 H, **4b** ; **6b**) ; 2,20-1,90 (m, 2 H, **5**) ; 1,32 (t, 6 H, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7 \text{ Hz}$, **1**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 18,2.

b) Préparation du thiophénylméthoxyphosphonate de diéthyle 38

- Préparation du phénylchlorométhylthioéther

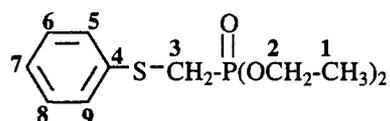
Dans un erlen muni d'une agitation mécanique, 26 g de N-chlorosuccinimide (0,197 mol) sont dissous dans 500 ml de CCl_4 , le thioanisole (22,2 g, 0,179 mol) sont ajoutés par petite portion. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 48 heures. Le succinimide est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous vide. Le produit obtenu est utilisé brut.



RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,60-7,32 (m, 5 H, **3** ; **4** ; **5** ; **6** ; **7**) ; 5,02 (s, 2 H, **1**).

- Préparation du thiophénylméthanephosphonate de diéthyle

Dans un tétacol muni d'un thermomètre, d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à introduction et d'une arrivée d'azote, on introduit l'hydruure de sodium (24 g, 186 mmol) préalablement lavé par 3 x 100 ml de THF. Le diéthylphosphite (25,5 g, 186 mmol) dilué dans 50 ml de THF est ajouté goutte à goutte. Le ballon est refroidi dans un bain de glace afin d'éviter tout risque d'emballement de la réaction. L'addition terminée, le mélange est porté à 60°C. Le thioétherchlorométhylque (28 g, 186 mmol) dilué dans 50 ml de THF est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 7 heures. La solution est ensuite hydrolysée par 100 ml d'eau avant d'être extraite par 3 x 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le produit brut est distillé sous vide.



Liquide incolore. Rdt = 67 %. Eb_{0,1 mm Hg} = 115°C.

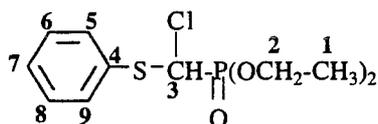
RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,45-7,15 (m, 5 H, **5** ; **6** ; **7** ; **8** ; **9**) ; 4,35-4,05 (m, 4 H, **2**) ; 3,18 (d, 2 H, ²J H₃-P = 16 Hz, **3**) ; 1,28 (t, 6 H, ³J H₁-H₂ = 7 Hz, **1**).

RMN ³¹P (CDCl₃) : δ : 20,5.

- Préparation du chlorométhanethiophénylphosphonate de diéthyle 37

Dans un tétacol muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre basse température, d'une arrivée d'azote et d'une ampoule à introduction, on introduit le thiophénylméthanephosphonate de diéthyle (6g, 23 mmol) dans 80 ml de THF et 2,18 g (25 mmol) de LiBr. La solution est refroidie à - 70°C avant d'ajouter le n-Buli (15,6 cm³, 25 mmol) goutte à goutte. L'addition terminée, le mélange réactionnel est agité pendant 15 min à - 70°C. Le tétrachlorure de carbone (3,54 g, 25 mmol) dilué dans 20 ml de THF est ensuite ajouté. La réaction se poursuit encore 15 min à - 70°C avant d'être hydrolysée par 50 ml d'eau. Le mélange réactionnel est extrait par 3 x 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est chassé sous vide. Le produit est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

37



Liquide incolore. Rdt = 75 %. Rf = 0,65 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,65-7,35 (m, 5 H, **5** ; **6** ; **7** ; **8** ; **9**) ; 5,25 (d, 1 H, ²J H₃-P = 15,5 Hz, **3**)

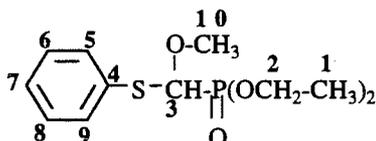
; 4,48-4,18 (m, 4 H, 2) ; 1,32 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 11,3.

- Préparation du méthoxythiophénylméthanephosphonate de diéthyle 38

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, le phosphonate α -chloré 37 (2 g, 6,8 mmol) est mélangé à 50 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

38



Liquide incolore. Rdt = 90 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,55-7,25 (m, 5 H, 5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9) ; 4,93 (d, 1 H, $^2J_{H_3-P} = 11,5$ Hz, 3)

; 4,35-4,18 (m, 4 H, 2) ; 3,51 (s, 3 H, 10) ; 1,34 (t, 6 H, $^3J_{H_1-H_2} = 7$ Hz, 1).

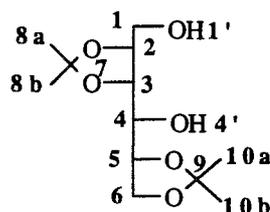
RMN ^{31}P ($CDCl_3$) : δ : 13,2.

VI.2.2 - Préparation des substrats glucidiques 30

a) Préparation du 1,4-sulfate-2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol 30a

- Préparation du 2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol

Dans un tétracol muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à introduction, on dissout 5 g (19 mmol) de diisopropylidène mannose dans 100 ml d'éther anhydre. On introduit goutte à goutte 23 ml d'une solution étherée d'hydruure de lithium et d'aluminium. L'agitation est maintenue une heure à température ambiante. La solution claire de départ devient laiteuse. Le mélange est hydrolysé goutte à goutte par de l'eau jusqu'à arrêt total de dégagement d'hydrogène. Une gomme blanche de lithine se forme au fond du ballon. La solution étherée est prélevée et la gomme est lavée par 2 x 20 ml d'éther anhydre. Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées. L'éther est chassé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.



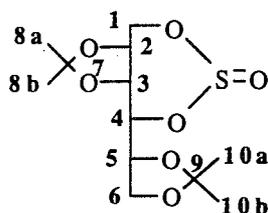
Poudre blanche. Rdt = 90%. Rf = 0,45 (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole : 3/1). F = 54°C.

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3500\text{-}3300 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,39 (d, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 8,5 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,34-4,28 (m, 1 H, **2**) ; 4,17-4,00 (m, 3 H, **5** ; **6**) ; 4,00-3,80 (m, 2 H, **1**) ; 3,59 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_4 = 5,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6 \text{ Hz}$, **4**) ; 3,12 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_4 = 5,5 \text{ Hz}$, **4'**) ; 2,66 (t, 1 H, $^3\text{J H}_{1'}\text{-H}_1 = 5,5 \text{ Hz}$, **1'**) ; 1,51 ; 1,41 ; 1,40 ; 1,36 (s ; s ; s, 12 H, **8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

- Préparation du 1,4 sulfite-2,3;5,6-di-O-isopropylène-D-mannitol

Dans un tétacol muni d'une agitation mécanique, d'une thermomètre, d'une ampoule à introduction et d'une arrivée d'azote, on introduit le diisopropylidène mannitol (4,32 g, 16,4 mmol) dans une solution de triéthylamine (6,62 g, 65,6 mmol) diluée dans 60 ml de dichlorométhane. Le chlorure de thionyle (2,94 g, 24,6 mmol) dilué dans 5 ml de dichlorométhane est ajouté goutte à goutte à 0°C . L'agitation est maintenue à cette température pendant 5 min. Le milieu réactionnel est dilué avec 100 ml d'éther froid et lavé avec 2 x 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution de NaCl saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le solvant est éliminé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.



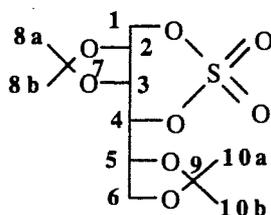
Liquide visqueux. Rdt = 85 %. Rf = 0,82 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,87 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 8,5 \text{ Hz}$, **4**) ; 4,56 (d, 1 H, $^3\text{J H}_3\text{-H}_2 = 6 \text{ Hz}$, **3**) ; 4,45-4,30 (m, 1 H, **2**) ; 4,12-3,85 (m, 3 H, **5** ; **6**) ; 3,82 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{1a}\text{-H}_{1b} = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{1a}\text{-H}_2 = 3,5 \text{ Hz}$, **1a**) ; 3,68 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{1a}\text{-H}_{1b} = 8 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_{1b}\text{-H}_2 = 4 \text{ Hz}$, **1b**) ; 1,38 ; 1,32 ; 1,22 (s ; s ; s, 6 H, **8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

- Préparation du 1,4-sulfate-2,3;5,6-di-O-isopropylène-D-mannitol 33a

Dans un tétacol de 100 ml muni d'une agitation mécanique, d'une thermomètre, d'une ampoule à introduction, on introduit le sulfite dérivé du mannitol (5,05 g, 16,4 mmol) dans 60 ml d'acétonitrile et 60 ml de tétrachlorure froid. Le ballon est plongé dans un bain de glace et la température est ramenée à 0°C . Le mélange réactionnel est agité 45 min vigoureusement. La solution est reprise par 100 ml d'éther. La phase aqueuse est extraite par 3 x 50 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 x 50 ml d'eau salée. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est éliminé sous vide. Le produit brut est purifié sur gel de silice.

30a



Poudre blanche. Rdt = 80 %. Rf = 0,80 (acétate d'éthyle/éther de pétrole).

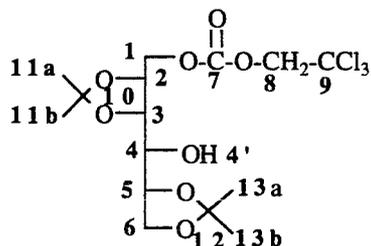
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,60 (d, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6$ Hz, **4**) ; 4,60-4,58 (m, 1 H, **2**) ; 4,51-4,47 (m, 1 H, **5**) ; 4,46-4,34 (m, 3 H, **1** ; **3**) ; 4,18 (dd, 1 H, $^2\text{J H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 10$ Hz et $^3\text{J H}_{6a}\text{-H}_5 = 6$ Hz, **6a**) ; 4,08 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{6b}\text{-H}_5 = 4,5$ Hz et $^2\text{J H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 10$ Hz, **6b**) ; 1,52 ; 1,48 ; 1,32 ; 1,30 (s ; s ; s ; s, 12 H, **8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 79,8 (**4**) ; 74,4 (**2**) ; 73,7 (**5**) ; 73,4 (**3**) ; 68,4 (**6**) ; 67,0 (**1**) ; 27,6 ; 27,1 ; 25,5 ; 25,4 (**8a** ; **8b** ; **10a** ; **10b**).

b) Préparation du 1-trifluorométhanesulfonate-4-acétyl-2,3,5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol 30b

- Préparation du 1-trichloroéthylorthoformiate-2,3,5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol

Dans un tétracol de 250 ml muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre à froid, d'une ampoule à introduction et d'une arrivée d'azote, on introduit 2,22 g (10,49 mmol) de TrocCl dilués dans 7 ml de CH_2Cl_2 , la pyridine (0,829 g, 10,49 mmol) diluée dans 7 ml de dichlorométhane est ensuite ajoutée goutte à goutte à 0°C . Après 30 min d'agitation, on introduit le mannitol (2,5 g, 9,54 mmol) dilué dans 15 ml de dichlorométhane. La solution devient limpide. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 50 ml d'eau puis il est extrait par 3 x 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 x 20 ml d'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut est purifié par chromatographie.



Huile incolore. Rdt = 96 %. Rf = 0,27 (Acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/3).

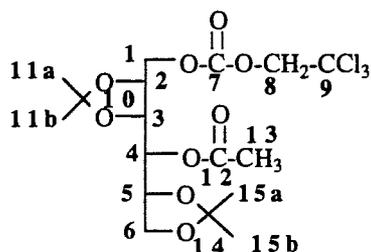
IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3100\text{-}2600\text{cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1765\text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,79 (d, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 2,5$ Hz, **1**) ; 4,52 (s, 2 H, **8**) ; 4,40-4,60 (m, 2 H, **2** ; **3**) ; 4,00-4,20 (m, 3 H, **6** ; **5**) ; 3,55 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_{4'} = 9$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 7$ Hz, **4**) ; 2,23 (d, 1 H, $^3\text{J H}_{4'}\text{-H}_4 = 9$ Hz, **4'**) ; 1,52 ; 1,42 ; 1,41 ; 1,36 (s ; s ; s ; s, 12 H, **11a** ; **11b** ; **13a** ; **13b**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 76,8 (8) ; 75,3 (2) ; 75,0 (5) ; 74,5 (3) ; 69,9 (4) ; 68,3 (1) ; 66,9 (6) ; 26,7 ; 26,6 ; 25,4 ; 25,2 (13a ; 13b ; 11a ; 11b).

- Préparation du 2,2,2-trichloroéthylorthoformiate-4-acétyl-2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol

Dans un tétracol muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote, d'un thermomètre et d'une ampoule à introduction, on introduit le diméthylaminopyridine (1,11 g, 9,15 mmol), la pyridine (0,730 g, 9,24 mmol) dans 19 ml de dichlorométhane. L'anhydride acétique (3 g, 30 mmol) dilué dans 9 ml de dichlorométhane est ajouté goutte à goutte. Le dérivé du mannitol préparé précédemment (4 g, 9,14 mmol) dilué dans 36 ml de dichlorométhane est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité 2h 30 à température ambiante. La solution est ensuite hydrolysée par 80 ml d'eau puis extraite par 4 x 20 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice.



Huile incolore. Rdt = 93 %. Rf = 0,57 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 3/1).

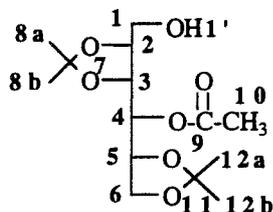
IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1745 \text{ cm}^{-1}$ et 1765 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 5,03 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 6,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 3,5 \text{ Hz}$, 4) ; 4,70 (s, 2 H, 8) ; 4,32-4,45 (m, 2 H, 3 ; 2) ; 4,20-4,27 (m, 2 H, 1) ; 4,09-4,16 (m, 1 H, 5) ; 3,95 ; 3,80 (dd ; dd, 2 H, $^2\text{J H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 6,5 \text{ Hz}$, 6a ; 6b) ; 2,05 (s, 3 H, 13) ; 1,45 ; 1,31 ; 1,30 ; 1,28 (s ; s ; s ; s, 12 H, 15a ; 15b ; 11a ; 11b).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 76,9 (8) ; 74,4 (2) ; 75,3 (5) ; 74,4 (3) ; 70 (4) ; 67,1 (1) ; 66,2 (6) ; 26,7 ; 26,4 ; 25,5 ; 25,4 (11a ; 11b ; 15a ; 15b).

- Préparation du 4-acétyl-2,3;5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol

Dans un ballon de 100 ml, on place le zinc (3 g, 49 mmol) que l'on recouvre par de l'acide acétique (28 cm³). On ajoute le mannitol totalement protégé (3,3 g, 7 mmol) dilué dans 15 ml d'acétate d'éthyle en une seule fois à 0°C. La solution est agitée 2 h 30 à 0°C puis elle est filtrée et reprise par 25 ml d'eau. Le mélange obtenu est extrait par 3 x 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est chassé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice.



Huile incolore. Rdt = 98 %. Rf = 035 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1745\text{ cm}^{-1}$.

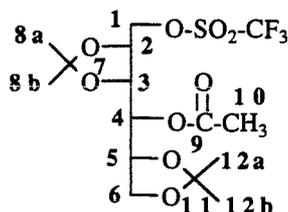
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 5,14 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 4,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 2\text{ Hz}$, **4**) ; 4,30-4,40 (m, 2 H, **2** ; **3**) ; 4,21 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 6,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 4,5\text{ Hz}$, **5**) ; 4,04 ; 3,89 (dd ; dd, 2 H, $^3\text{J H}_{6a}\text{-H}_{6b} = 9,5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 6,5\text{ Hz}$, **6a** ; **6b**) ; 3,70 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_{1'} = 5\text{ Hz}$ et $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 4,5\text{ Hz}$, **1**) ; 2,12 (s, 3 H, **10**) ; 2,01 (t, 1 H, $^3\text{J H}_{1'}\text{-H}_1 = 5\text{ Hz}$, **1'**) ; 1,52 ; 1,40 ; 1,34 (s ; s ; s, 12 H, **8a** ; **8b** ; **12a** ; **12b**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 77,4 (**2**) ; 75,3 (**5**) ; 74,9 (**3**) ; 69,9 (**4**) ; 65,9 (**6**) ; 60,8 (**1**) ; 25,4 ; 25,3 ; 24,8 ; 24,6 (**8a** ; **8b** ; **12a** ; **12b**).

- Préparation du 1-trifluorométhanesulfonate-4-acétyl-2,3,5,6-di-O-isopropylidène-D-mannitol 30b

Dans un tétacol de 50 ml muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote, d'un thermomètre basse température, d'une ampoule à introduction, on introduit le 4-acétyl-2,3,5,6-di-isopropylidène-D-mannitol (0,608 g, 2 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane. Le pyridine (0,5 ml) est ensuite ajouté. L'anhydride trifluoroacétique (0,5 ml) dilué dans 10 ml de solvant est ensuite ajouté à -45°C . Après 15 min de réaction à cette température, le mélange réactionnel est dilué par 25 ml d'hexane et lavé successivement par 5 ml d'eau, 5 ml de NaHCO_3 10 %. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le solvant est éliminé sous vide. Le produit est utilisé brut et immédiatement.

30b

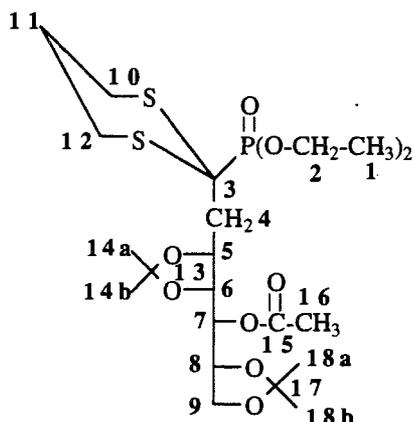


IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1750\text{ cm}^{-1}$.

VI.2.3 - Etude de la réaction de substitution des carbanions équivalents synthétiques d' α -cétophosphonates sur les substrats glucidiques 30

Dans un tétracol de 50 ml muni d'une agitation mécanique, d'une arrivée d'azote, d'une ampoule à introduction et d'un thermomètre basse température, on introduit le 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle (0,256 g, 1 mmol) dans 2 ml de THF. On refroidit cette solution à -78°C puis on ajoute goutte à goutte une solution de n-Buli dans l'hexane dosé 1,6 M (0,8 ml). La solution est agitée 30 minutes à cette température. Le HMPT (0,8 ml) est ensuite ajouté suivi du mannitol activé sous forme de triflate (64,37 g, 1 mmol) dilué dans 3 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à -78°C (devient rouge sang) puis 1 heure à 0°C . Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par 10 ml d'eau et extrait par 3 x 25 ml de CH_2Cl_2 . Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

39



Liquide incolore. Rdt = 65 %. Rf = 0,45 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$.

SM FAB : $m/z = 543 (\text{M}+1)$.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 5,09 (d, 1 H, $3J \text{H}_7\text{-H}_8 = 5,5 \text{ Hz}$, 7) ; 4,70-4,60 (m, 1 H, 5) ; 3,97 (d, 1 H, $3J \text{H}_6\text{-H}_5 = 6,5 \text{ Hz}$, 6) ; 4,27-4,10 (m, 5 H, 2 ; 8) ; 3,94 (dd, 1 H, $2J \text{H}_{9a}\text{-H}_{9b} = 9,5 \text{ Hz}$ et $3J \text{H}_{9a}\text{-H}_8 = 6,5 \text{ Hz}$, 9a) ; 3,85 (dd, 1 H, $2J \text{H}_{9a}\text{-H}_{9b} = 9,5 \text{ Hz}$ et $3J \text{H}_{9b}\text{-H}_8 = 6,5 \text{ Hz}$, 9b) ; 3,70-3,53 (m, 2 H, 10a ; 12a) ; 3,51-3,38 (m, 1 H, 11a) ; 2,55-2,41 (m, 3 H, 10b ; 11b ; 12b) ; 2,11-1,82 (m, 2 H, 4) ; 2,01 (s, 3 H, 16) ; 1,42 ; 1,36 ; 1,34 ; 1,32 (s ; s ; s ; s, 12 H, 14a ; 14b ; 18a ; 18b) ; 1,30 (t, 6 H, $3J \text{H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, 1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 77,0 (6) ; 75,5 (5) ; 76,6 (d, $3J \text{C}_5\text{-P} = 9 \text{ Hz}$, 5) ; 70,7 (7) ; 65,8 (9) ; 64,3 (d, $2J \text{C}_{2a}\text{-P} = 4,5 \text{ Hz}$, 2a) ; 63,7 (d, $2J \text{C}_{2b}\text{-P} = 7 \text{ Hz}$, 2b) ; 3,54 (d, $2J \text{C}_4\text{-P} = 2 \text{ Hz}$, 4) ; 27,5 ; 27,4 (10 ; 12) ; 26,6 ; 26,4 ; 26,2 ; 26,1 (14a ; 14b ; 16a ; 16b) ; 26,3 (11) ; 21,1 (16) ; 16,5 ; 16,4 (1a ; 1b).

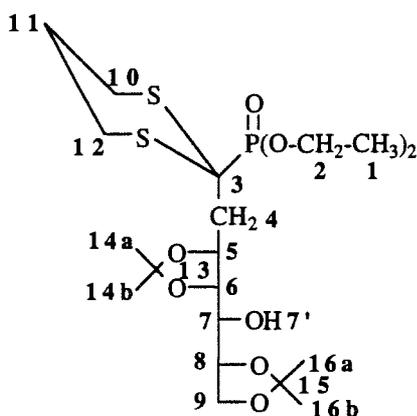
RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 15,8.

VI.2.4 - Réactions de déblocages

a) Déblocage de l'hydroxyle en position 4

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation mécanique, on ajoute 300 mg (0,55 mmol) du dérivé du mannose **39** dans 2,5 ml d'une solution de méthylate de sodium à 0,1 mol dm^{-3} dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité 1 nuit à température ambiante avant d'être hydrolysé par 10 ml d'eau. La solution est ensuite extraite par 3 x 25 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Le solvant est éliminé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

40



Huile incolore. Rdt = 84 %. Rf = 0,38 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

IR (film) : $\nu(\text{OH}) = 3600\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$.

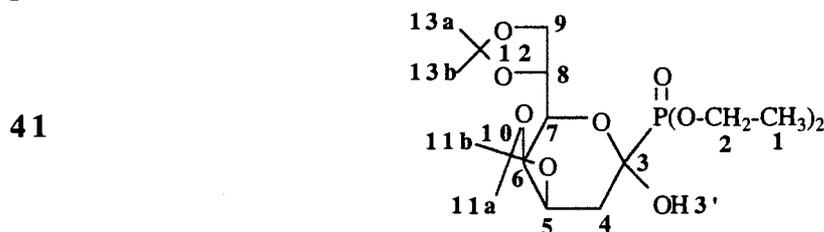
RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 4,82-4,76 (m, 1 H, **5**) ; 4,39 (d, 1 H, $^3\text{J H}_6\text{-H}_5 = 7 \text{ Hz}$, **6**) ; 4,35-4,18 (m, 4 H, **2**) ; 4,12-4,00 (m, 3 H, **9** ; **8**) ; 3,80-3,60 (m, 2 H, **10a** ; **12a**) ; 3,59-3,45 (m, 1 H, **7**) ; 2,58-2,57 (m, 3 H, **11a** ; **10b** ; **12b**) ; 2,30-2,05 (m, 3 H, **7'** ; **4**) ; 1,72-1,55 (m, 1 H, **11b**) ; 1,49 ; 1,41 ; 1,36 (s ; s ; s, 12 H, **14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 1,35 (t, 6 H, $^3\text{J H}_1\text{-H}_2 = 7 \text{ Hz}$, **1**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 109,4 ; 107,3 (**13** ; **15**) ; 76,5 (**6**) ; 76,2 (**8**) ; 73,25 (d, $^3\text{J C}_5\text{-P} = 9 \text{ Hz}$, **5**) ; 70,7 (**7**) ; 66,9 (**9**) ; 64,2 (d, $^2\text{J C}_2\text{-P} = 7,5 \text{ Hz}$, **2a**) ; 64,1 (d, $^2\text{J C}_2\text{-P} = 2,5 \text{ Hz}$, **2b**) ; 44,5 (d, $^1\text{J C}_3\text{-P} = 156 \text{ Hz}$, **3**) ; 36,5 (**4**) ; 27,9 ; 27,8 (**10** ; **12**) ; 27,0 ; 26,9 ; 25,6 ; 24,7 (**14a** ; **14b** ; **16a** ; **16b**) ; 16,7 (**1**).

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ : 15,76.

b) Déblocage du dithioacétal

Dans un tétracol de 25 ml muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à introduction, on introduit (358 mg, 2 mmol) de N-bromosuccimimide dans 10 cm³ d'acétone à 99 %. On refroidit cette solution jusqu'à 0°C. Le dérivé du mannose **40** (50 mg, 0,1 mmol) dilué dans 1 cm³ d'acétone est alors ajouté. L'agitation est maintenue 1 min à 0°C. La solution prend une couleur rouge. Le milieu réactionnel est ensuite traité par 10 cm³ d'une solution contenant du sulfite de sodium saturé, du dichlorométhane et de l'hexane dans les proportions 1/05/05. La solution est lavée successivement par 10 cm³ d'une solution de NaHCO₃ 10 %, 10 cm³ d'eau et 10 cm³ d'une solution de NaCl saturée. La phase organique est récupérée et séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée. Le solvant est évaporé sous vide. Le produit est utilisé brut.



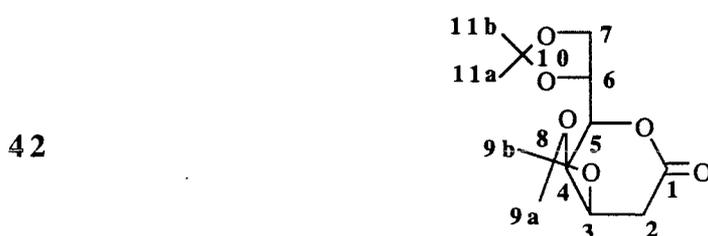
Liquide incolore. Rdt = 91 %. Rf = 0,32 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 4,81-4,70 (m, 1 H, **7**) ; 4,45-4,36 (m, 1 H, **5**) ; 4,32-4,25 (m, 1 H, **8**) ; 4,21-4,06 (m, 5 H, **2** ; **6**) ; 4,05-3,97 (m, 2 H, **9**) ; 2,10-1,80 (m, 3 H, **3'** ; **4**) ; 1,43 ; 1,36 ; 1,30 ; 1,27 (s ; s ; s ; s, 12 H, **11a** ; **11b** ; **13a** ; **13b**) ; 1,30 (t, 6 H, ³J H₁-H₂ = 7 Hz, **1**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ : 109,5 ; 109,3 (**10** ; **12**) ; 96,0 (d, ¹J C₃-P = 210 Hz, **3**) ; 74,6 (**6**) ; 71,0 (**8**) ; 69,6 (d, ³J C₇-P = 9 Hz, **7**) ; 68,9 (d, ³J C₅-P = 11 Hz, **5**) ; 67,0 (**9**) ; 64,30 (d, ²J C_{2a}-P = 6 Hz, **2a**) ; 63,6 (d, ²J C_{2b}-P = 6 Hz, **2b**) ; 32,8 (d, ²J C₄-P = 7 Hz, **4**) ; 28,2 ; 27,1 ; 26,6 ; 26,1 (**11a** ; **11b** ; **13a** ; **13b**) ; 16,7 ; 16,6 (**1a** ; **1b**).

RMN ³¹P (CDCl₃) : δ : 13,6.

Description du produit **42** obtenu après purification sur colonne de silice



Liquide incolore. Rdt = 90 %.

IR (film) : ν(C=O) = 1765 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 4,72-4,66 (m, 1 H, **3**) ; 4,53 (dd, ³J H₄-H₃ = 8 Hz et ³J H₄-H₅ = 1,5 Hz,

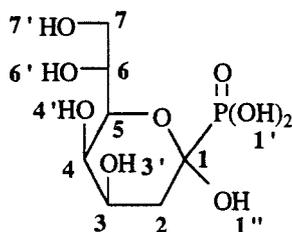
4) ; 4,38-4,30 (m, 1 H, 6) ; 4,11-3,98 (m, 2 H, 7) ; 3,85 (dd, 1 H, $^3J_{H_5-H_4} = 1,5$ Hz et $^3J_{H_5-H_6} = 8,5$ Hz, 5) ; 2,82 (dd, 1 H, $^3J_{H_{2a}-H_3} = 2$ Hz et $^2J_{H_{2a}-H_{2b}} = 16$ Hz, 2a) ; 2,43 (dd, 1 H, $^3J_{H_{2b}-H_3} = 3,5$ Hz et $^2J_{H_{2a}-H_{2b}} = 16$ Hz, 2b) ; 1,38 ; 1,37 ; 1,31 ; 1,29 (s ; s ; s ; s, 12 H, 9a ; 9b ; 11a ; 11b).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 169,0 (1) ; 110,2 (8 ; 10) ; 78,1 (5) ; 73,0 (6) ; 71,7 (3) ; 71,5 (4) ; 67,0 (7) ; 35,0 (2) ; 27,4 ; 26,2 ; 25,3 ; 24,5 (9a ; 9b ; 11a ; 11b).

c) Déblocage des esters phosphoniques

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à introduction isobare, d'une arrivée d'azote, on introduit 30 mg (0,073 mmol) du dérivé 41 dans 15 ml de dichloroéthane. Le bromure de triméthylsilane (34 mg, 0,219 mmol) dilué dans 5 ml de dichloroéthane est ajouté goutte à goutte. Après deux heures d'agitation à température ambiante, 10 mg (0,31 mmol) de méthanol dans 5 ml de dichloroéthane sont ajoutés. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante avant d'être évaporé. Le produit obtenu se présente sous forme d'une poudre blanche.

11



Poudre blanche.

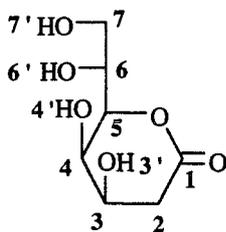
RMN ^{31}P (acétone- d_6) : δ : 16,3.

RMN ^{31}P (acétone- d_6) non découplé de l'hydrogène: δ : 16,3 (m).

RMN 1H (acétone- d_6) : δ : 4,85-4,75 (m, 1 H, 7) ; 4,40-4,30 (m, 1 H, 5) ; 4,20-4,00 (m, 2H, 8 ; 6) ; 3,98-3,90 (m, 2 H, 7) ; 2,12-1,98 (m, 2 H, 2).

RMN ^{13}C (acétone- d_6) : δ : 79,5 (5) ; 76,5 (6) ; 71,8 (3) ; 69,2(4) ; 66,0 (7) ; 38,1 (2) .

43



RMN ^1H (acétone- d_6) : δ : 4,66-4,59 (m, 1 H, **3**) ; 4,57 (dd, $^3\text{J H}_4\text{-H}_3 = 8$ Hz et $^3\text{J H}_4\text{-H}_5 = 2$ Hz, **4**) ; 4,38-4,30 (m, 1 H, **6**) ; 4,02-3,98 (m, 2 H, **7**) ; 3,75 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_5\text{-H}_4 = 2$ Hz et $^3\text{J H}_5\text{-H}_6 = 87$ Hz, **5**) ; 2,89 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{2a}\text{-H}_3 = 5,5$ Hz et $^2\text{J H}_{2a}\text{-H}_{2b} = 15$ Hz, **2a**) ; 2,31 (dd, 1 H, $^3\text{J H}_{2b}\text{-H}_3 = 2,5$ Hz et $^2\text{J H}_{2a}\text{-H}_{2b} = 15$ Hz, **2b**).

RMN ^{13}C (acétone- d_6) : δ : 80,5 (**4**) ; 76,5 (**6**) ; 72,0 (**5**) ; 69,2(**3**) ; 66,8 (**7**) ; 38,0 (**2**) .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) GRISON C., CHARBONNIER F., COUTROT Ph.
Tetrahedron Lett., **35** (1994) 5425
- 2) MONTREUIL J.
Biofutur, **125** (1993) 12
- 3) KUNZ H.
Second Forum on Peptides, **174** (1989) 19
- 4) MONTREUIL J.
Biofutur, **125** (1993) 10
- 5) NATHAN S., HALINA L.
Pour la Science, **185** (1993) 58
- 6) HOLLOSI M., PERCZEL A., FASMAN G. D.
Biopolymers, **29** (1990) 1549
- 7) MAEJI N. J., INOUE Y., CHUJO R.
Biopolymers, **26** (1987) 1753
- 8) OLDEN K., BERNARD B. A., HUMPHRIES M. J., YEO T. K., YEO K. T.,
WHITE S.L., NEWTON S. A., BAUER H. C., PARENT J. B.
Trends in Biochemical Science, **10** (1985) 78
- 9) EYLAR E. H.
J. Theoret. Biol., **10** (1965) 89
- 10) KUNZ. H.
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **26** (1987) 294
- 11) CALVO-MATEO A., DE LAS HERAS F. G.
Liebigs Ann. Chem., (1987) 1017
- 12) COUTROT Ph., GRISON C., CHARBONNIER-GERARDIN C., LECOUCVEY M.
Tetrahedron Lett., **34** (1993) 2767
- 13) COUTROT P., GHRIBI A.
Synthesis, (1986) 790
- 14) SAVIGNAC P., SNOUSSI M., COUTROT P.
Synth. Commun., **8** (1978) 19
- 15) COUTROT P., GRISON C., SAUVETRE R.
J. Organomet. Chem., **332** (1987) 1
- 16) TAY M. K., ABOUT-JAUDET E., COLLIGNON N., SAVIGNAC P.
Tetrahedron, **48** (1989) 4415
- 17) GOODSON J. J., WHARTON C. J., WRIGGLESWORTH R.
J.Chem. Soc., Perkin Trans.I, (1980) 2721
- 18) KAFARSKY P., SOROKA M.
Synthesis, (1982) 219
- 19) COUTROT Ph., GRISON C., CHARBONNIER-GERARDIN C.
Tetrahedron, **48** (1992) 9841

- 20) RAYMOND A. L., SCHROEDER E. F.
J. Am. Chem. Soc., **70** (1948) 2785
- 21) CZERNECKI S., DIEULESAINT A., VALERY J-M.
J. Carbohydrate Chem., **5** (1986) 469
- 22) LEONARD N. J., CARRAWAY L. K.
J. Heteroc. Chem., **3** (1966) 485
- 23) ARRICK R. E., BAKER D. C., HORTON D.
Carbohydr. Res., **26** (1973) 441
- 24) JONES G. H., MOFFATT J. G.
Methods Carbohydr. Chem., **4** (1972) 315
- 25) SCHMIDT O. T.
Methods Carb. Chem., **2** (1963) 318
- 26) BRIMACOMBE J. S., HUNEDY F., TUCKER L. C. N.
J. Chem.Soc., **C** (1968) 1381
- 27) BRENNER M., HUBER W.
Helv. Chem.Acta, **36** (1953) 1109
- 28) TABYAOUI M.
Thèse, (1993) Université Henri Poincaré - Nancy I
- 29) COLLINS P. M., OVEREND G. W., SHING T.
J. Chem.Soc., Chem. Comm., (1981) 1139
- 30) FLEET G. W. J., SHING T. K. M., WARR S. M.
J. Chem.Soc., Perkin Trans. I, (1984) 905
- 31) COUTROT P., GHRIBI A.
Synthesis, (1986) 661
- 32) GRELL W., MACHLEIDT H.
Liebigs Ann. Chem., (1966) 53
- 33) COUTROT P., GRISON C., LECOUCVEY M., GENEVE S., HALBIN E.
Int. J. Peptide Protein Res. (1995) soumis
- 34) ETEMAD-MOGHADAM G., SEYDEN-PENNE J.
Tetrahedron, **40** (1984) 5153
- 35) ETEMAD-MOGHADAM G., SEYDEN-PENNE J.
Bull. Soc. Chim. Fr., **40** (1985) 448
- 36) CASTRO B., DORMOY J. R., EVIN G., SELVE C.
Tetrahedron Lett., (1975) 1219
- 37) GACEL G., FOUNNIE ZALUSKY M. C., FELLION E., ROQUES B. P., SENAULT B., LECOMTE J. M., MALFROY B., SWZERTS J. P., SCHWARTZ J. C.
Life Sci., **24** (1979) 725
- 38) VARGA L., HORVAT S., LEMIEUX C., SCHILLER P. W.
Int. J. Peptide Protein Res., **30** (1987) 371

- 39) HORVAT S., HORVAT J., LEMIEUX C., SCHILLER P. W.
Int. J. Peptide Protein Res., **31** (1988) 499
- 40) HORVAT S., HORVAT J., KANTOCI D., VARGA L.
Tetrahedron, **45** (1989) 4579
- 41) HORVAT S., VARGA L., HORVAT J.
Helv. Chem. Acta, **74** (1991) 951
- 42) VARGA-DEFTERDAROVIC L., HORVAT S., CHUNG N. N., SCHILLER P. W.
Int. J. Peptide Protein Res., **39** (1992) 12
- 43) HORVAT S., HORVAT J., VARGA-DEFTERDAROVIC L., PAVELIC K.,
CHUNG N. N., SCHILLER P. W.
Int. J. Peptide Protein Res., **41** (1993) 399
- 44) SKURIC M., HORVAT S., HORVAT J., CHUNG N. N., SCHILLER P. W.
Int. J. Peptide Protein Res., **43** (1994) 402
- 45) TORRES J. L., REIG F., VALENCIA G., RODRIGUEZ R., GARCIA-ANTON J. M.
Int. J. Peptide Protein Res., **31** (1988) 474
- 46) TORRES J. L., HARO I., BARDAJI E., VALENCIA G., GARCIA-ANTON J. M.,
REIG F.
Tetrahedron, **44** (1988) 6131
- 47) TORRES J. L., PEPERMANS H., VALENCIA G., REIG F., GARCIA-ANTON J. M.,
VAN BINST G.
EMBO J., **8** (1989) 2925
- 48) VANSTEENKISTE S., SCHLACHT E., HARO I., REIG F.,
PARENTE A., GARCIA-ANTON J. M.,
Bull. Soc. Chim. Belg., **100** (1991) 759
- 49) MACHADO S., OLESKER A., CASTILLON S., LUCKS G.
J. Chem. Soc., Chem Comm, (1985) 330
- 50) TOUET J., BAUDOIN S., BROWN E.
Tetrahedron : Asymmetry, **3** (1992) 587
- 51) TOUET J., LE GRUMELEC C., HUET F., BROWN E.
Tetrahedron : Asymmetry, **4** (1993) 1469
- 52) MAJETICH G., CASARES A., CHAPMAN D., BEHNKE M.
J. Org.Chem., **51** (1986) 1745
- 53) BERGMANN E., GINSBURG D., PAPPO R.
Org. React., **10** (1959) 179
- 54) SOAI K., OOKAWA A.
J. Chem.Soc., Perkin Trans. I, (1986) 759
- 55) MIYATA O., SHINADA T., NINOMIYA I., NAITO T., DATE T., OKAMURA K.,
INAGAKI S.
J. Org.Chem., **56** (1991) 6556

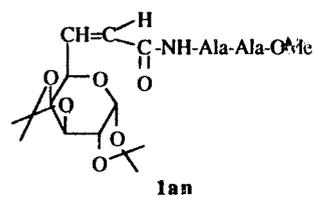
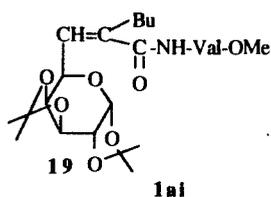
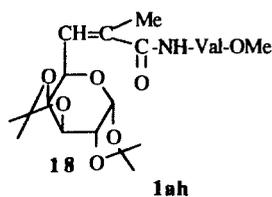
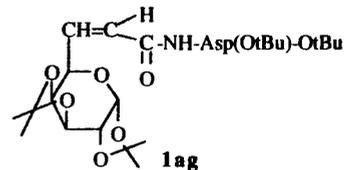
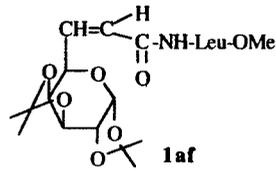
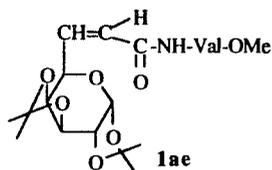
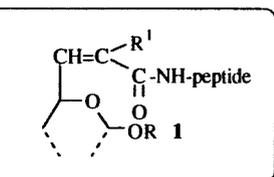
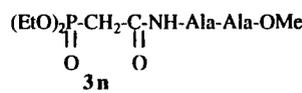
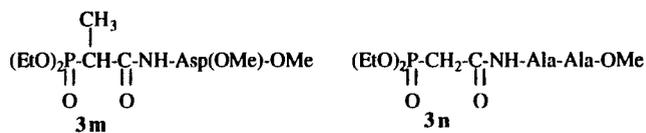
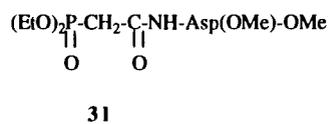
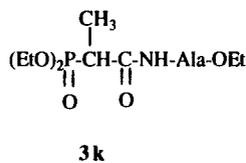
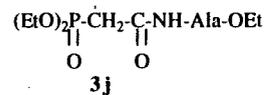
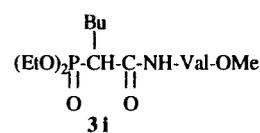
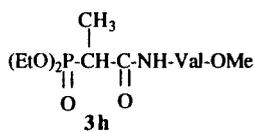
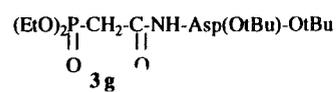
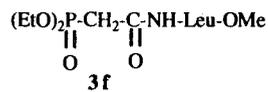
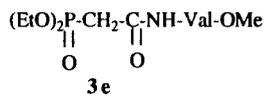
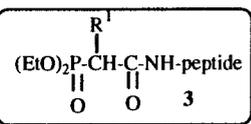
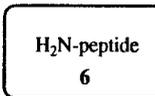
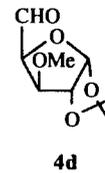
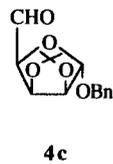
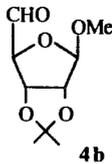
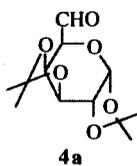
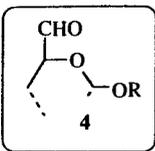
- 56) KOPECKI J., SMEJKAL J., LINHART I., HANUS V., PECH P.
Bull. Soc.Chim. Belg., **95** (1986) 1123
- 57) GOMEZ-MONTERREY I., TURCAUD S., LUCAS E., ROQUES B. P.,
FOURNIE-ZALUSKY M. C.
J.Med.Chem., **36** (1993) 87
- 58) GHALAMBOR A. M., HEATH E. C.
J.Biol. Chem., **241** (1966), 3216
- 59) SCHWARZENBACH G., ACKERMANN H.
Helv. Chem. Acta, **157** (1949) 1175-1186
- 60) IMOTO M., KUSUMOSE N., MATSUURA Y., KUSUMOTO S., SHIBA T.
Tetrahedron Lett., **28** (1987) 6277
- 61) COUTROT P., LEGRIS C.
Synthesis, (1975) 118
- 62) COUTROT P., GRISON C., TABYAOUI M.
Tetrahedron Lett., **34** (1994) 5089
- 63) COUTROT P., SAVIGNAC P.
Synthesis, (1978) 34
- 64) SAVIGNAC P., PETROVA J., DREUX M., COUTROT P.
Synthesis, (1975) 535
- 65) SAVIGNAC P., DREUX M., COUTROT P.
Tetrahedron Lett., (1975) 609
- 66) SAVIGNAC P., PETROVA J., DREUX M., COUTROT P.
J. Organomet. Chem., **91** (1975) C 45
- 67) CHARRIER C., MATHEY F.
Tetrahedron Lett., (1978) 2407
- 68) COUTROT P., LAURENCO C., NORMANT J. F., PIERROT P., SAVIGNAC P.,
VILLIERAS J.
Synthesis, (1977) 615
- 69) ULRICH H., TUCKER B., SAYIGH A. A. R.
J. Org. Chem., **32** (1966) 1360
- 70) COUTROT P., ELGADI A., GRISON C.
Heterocycles, **28** (1989) 615
- 71) YAMAMOTO I., SAKAI T., YAMAMOTO I., OHTA K., MATZUSAKI K.
Synthesis, (1984) 676
- 72) SHRADER T., KOBER R., STEGLICH W.
Synthesis, (1985) 372
- 73) QUIN L. D., SYMMES C., MIDDLESMAS E. D., LAWSON H. F.
J. Org. Chem., **45** (1980) 4688

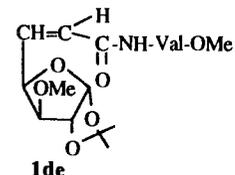
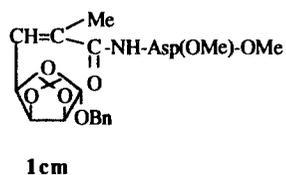
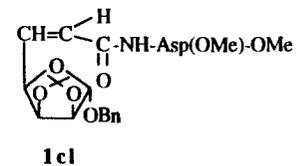
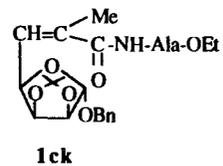
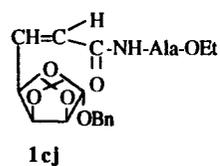
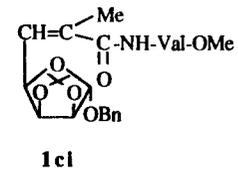
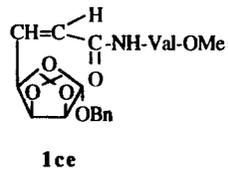
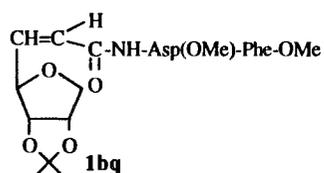
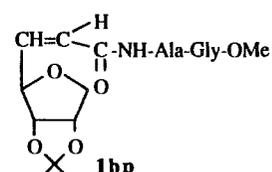
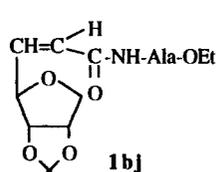
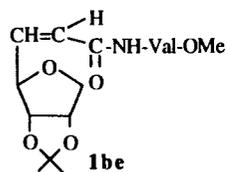
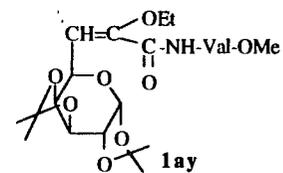
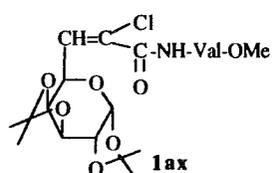
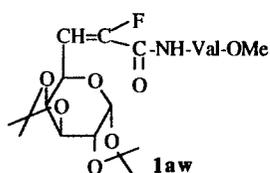
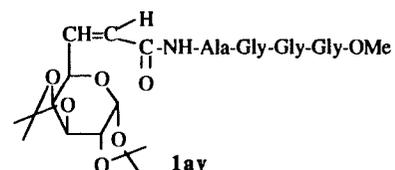
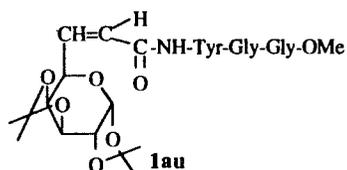
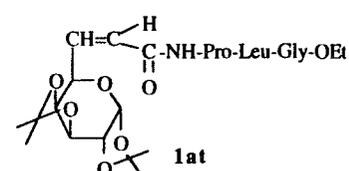
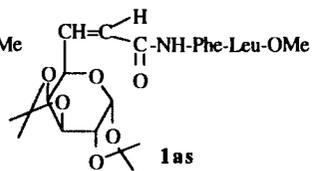
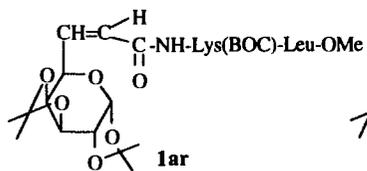
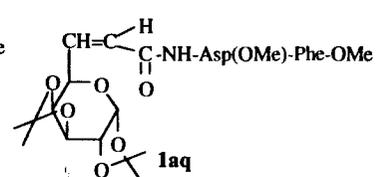
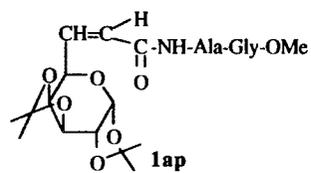
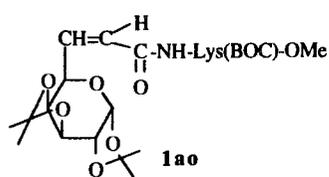
- 74) TEULADE M. P., SAVIGNAC P., ABOUJAOUDE E. E., LIETGE S.,
COLLIGNON N.
J. Organomet. Chem., **304** (1986) 283
- 75) ALBERT L.
DEA, (1995) Université Henri Poincaré - Nancy I
- 76) REMOLL M., NEWMAN M. S.
Org. Synth., Coll. Vol., **3** 502
- 77) NOURELDIN N. A. , LEE D.
Tetrahedron Lett., **22** (1981) 4889
- 78) TANAKA A., YAMASHITA K.
Agric. Biol. Chem., **44** (1980) 189
- 79) ZHDANOV Y. A., UZLOVA L. A., GLEBOVA Z. I.
Russ. Chem. Rev., **49** (1980) 843
- 80) IMOTO M., KUSUMOTO S., SHIBA T.
Tetrahedron Lett., **28** (1987) 6235
- 81) VAN DER KLEIN P. A. M., BOONS G. J. P. H., VEENEMAN G. H.,
VAN DER MAREL G. A., VAN BOOM J. H.
Tetrahedron Lett., **30** (1989) 5477
- 82) MIKOLAJCZYK M., BALCZEWSKI P.
Tetrahedron, **48** (1992) 8697
- 83) MLOTKOWSKA B., GROSS H., COSTISELLA B., MIKOLAJCZYK M.,
GRZEJSZCZAK S., ZATORSKI A.
J. Prak. Chem, **319** (1977) 17
- 84) COUTROT P., LAURENCO C., PETROVA J., SAVIGNAC P.
Synthesis, (1976) 107
- 85) KIM T. H., OH D. Y.
Tetrahedron Lett., **26** (1985) 3479
- 86) KIM B. M., SHARPLESS B.
Tetrahedron Lett., **30** (1989) 655
- 87) MIKOLAJCZYK M., GRZEJSZCZAK S., ZATORSKI A., MLOTKOWSKA B.,
GROSS H., COSTISELLA B.
Tetrahedron, **34** (1978) 3081
- 88) HOWELLS R. D., MAC DOWN J. D.
Chem. Rev., **77** (1977) 69
- 89) SUZUKI K., TOMOOKA K., MATSUMOTO T., TSUCHIHASHI G.
J. Am. Chem. Soc., **108** (1986) 5221
- 90) COREY E. J., ERICKSON W.
J. Org. Chem., **36** (1971) 3533
- 91) QUIN L. D., SYMMES C., MIDDLESMAE E. D., LAWSON H. F.
J. Chem. Soc., Chem Commun., (1979) 739

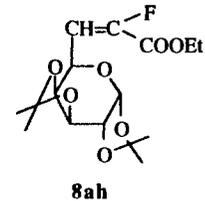
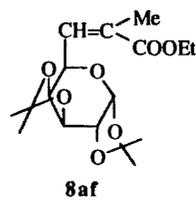
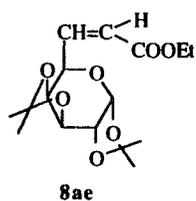
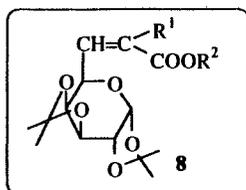
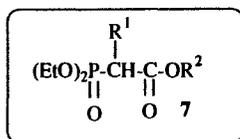
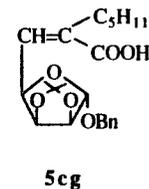
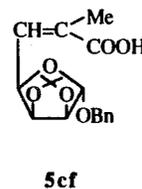
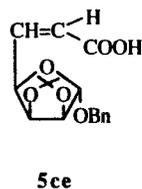
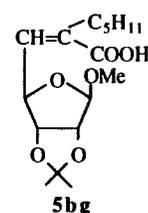
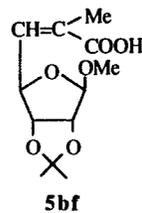
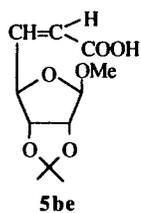
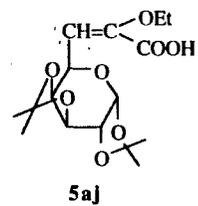
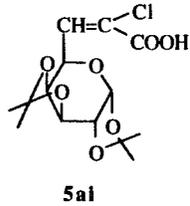
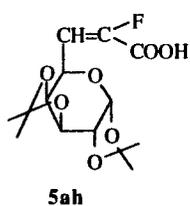
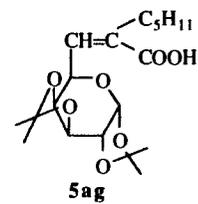
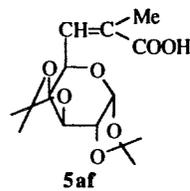
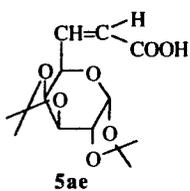
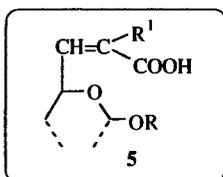
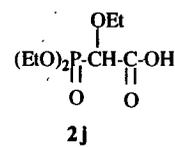
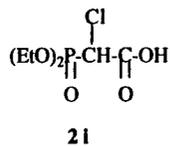
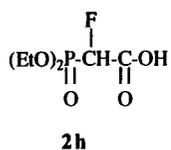
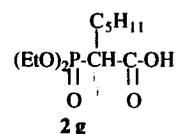
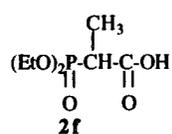
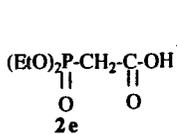
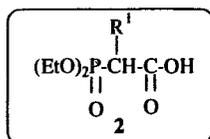
- 92) WATSON S. C., EASTHAM J. F.
J. Org. Chem., **24** (1967) 165
- 93) TORRES J. L., CLAPES P., HARO I., VALENCIA G., REIG F.,
GARCIA ANTON J. M.
Chromatographia, **25** (1988) 891

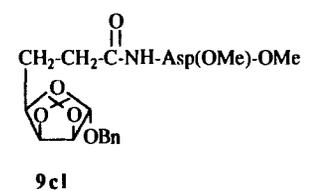
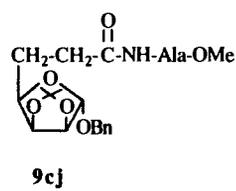
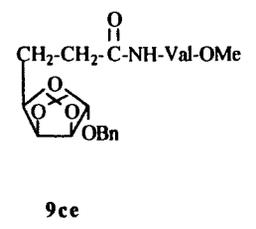
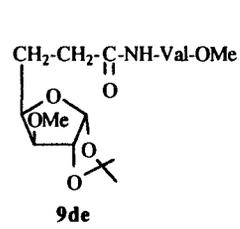
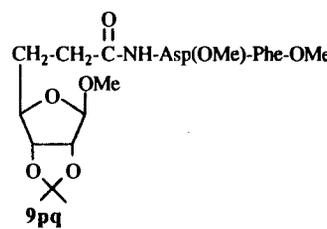
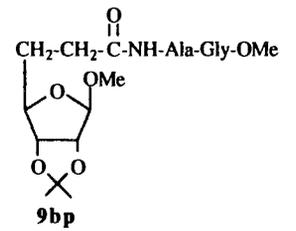
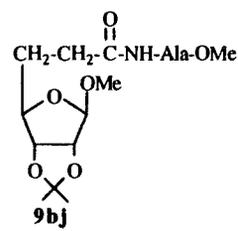
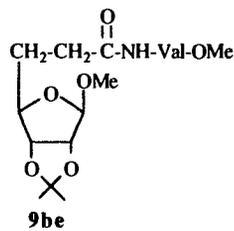
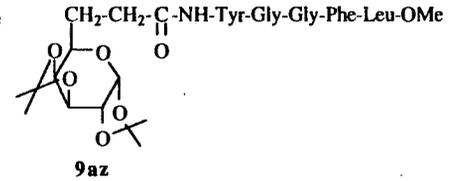
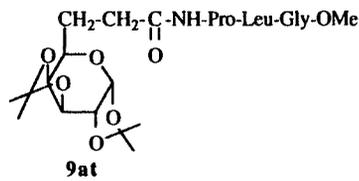
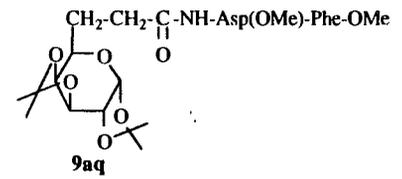
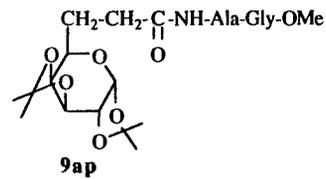
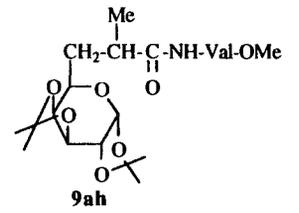
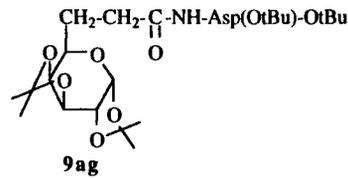
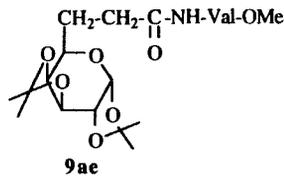
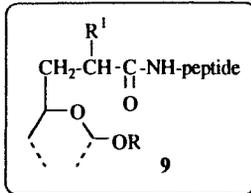
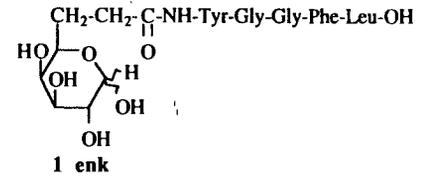
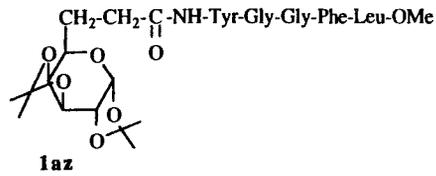
ENCARTS DES DIFFERENTS PRODUITS DECRITS

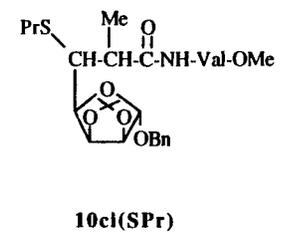
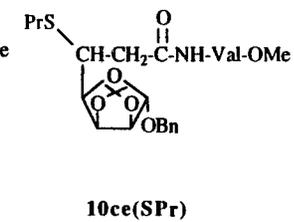
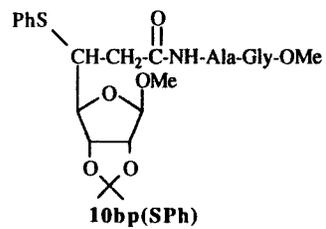
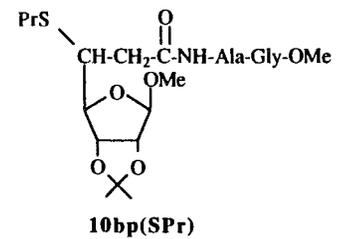
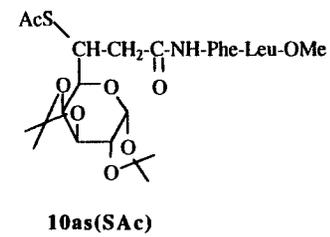
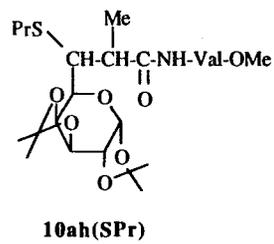
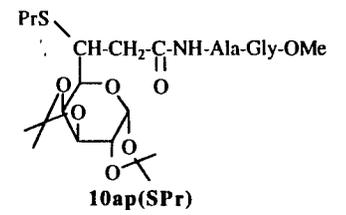
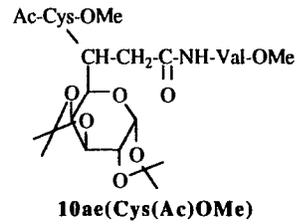
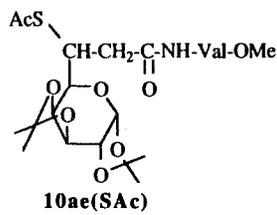
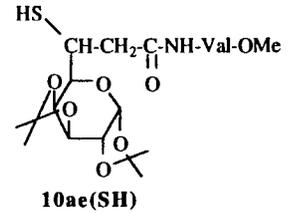
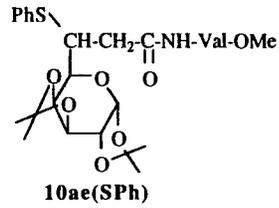
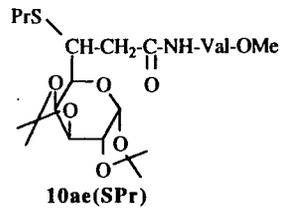
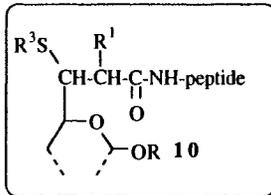
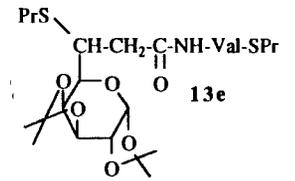
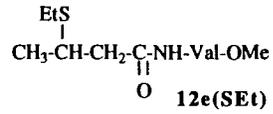
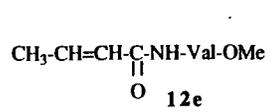
PRODUITS DECRITS DANS LA PREMIERE PARTIE



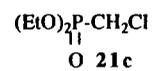
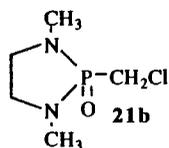
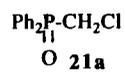
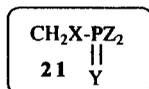
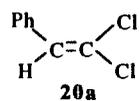
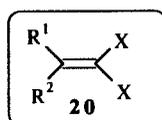
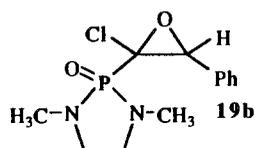
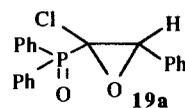
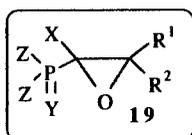
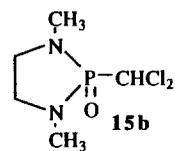
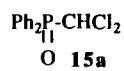
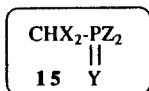
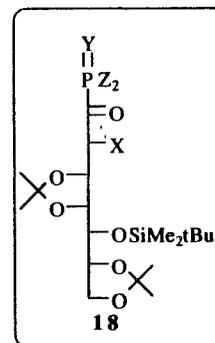
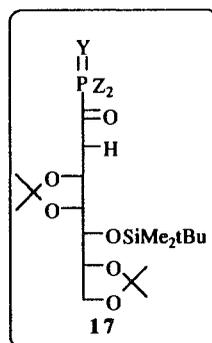
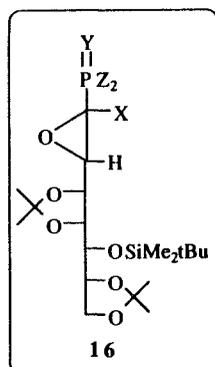
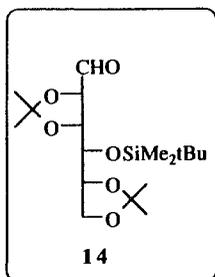
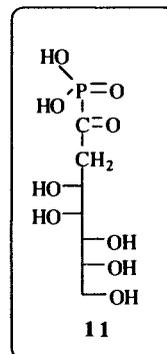
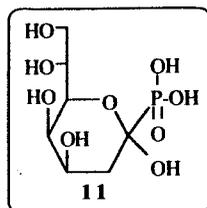


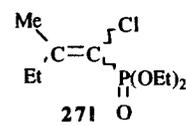
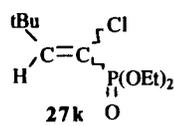
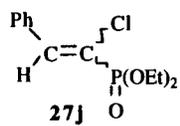
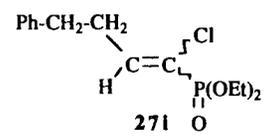
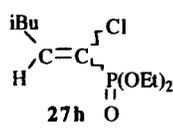
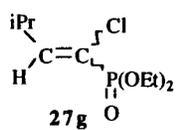
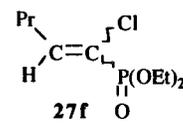
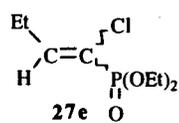
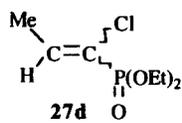
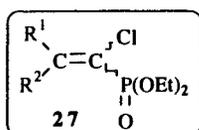
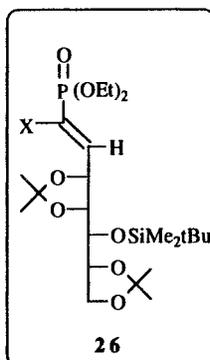
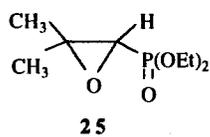
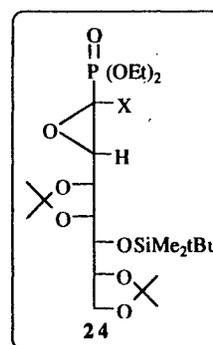
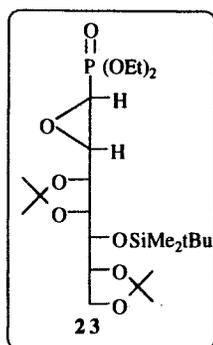
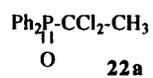


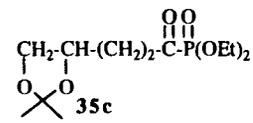
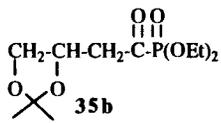
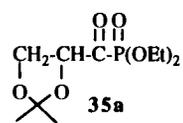
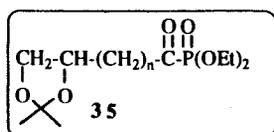
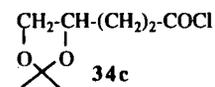
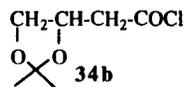
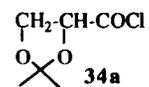
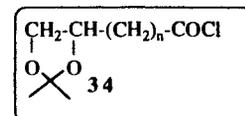
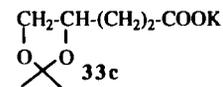
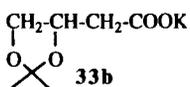
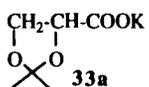
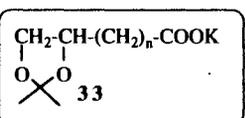
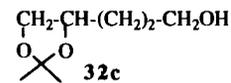
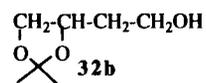
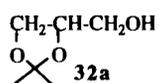
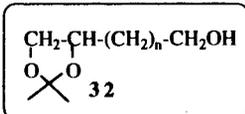
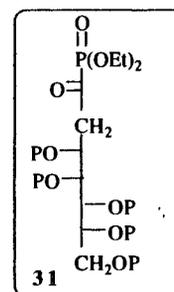
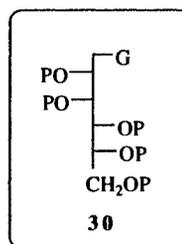
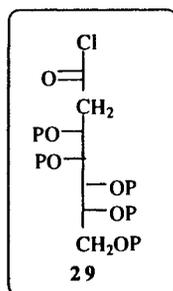
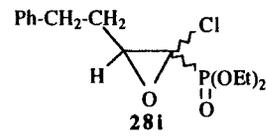
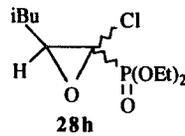
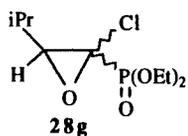
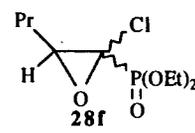
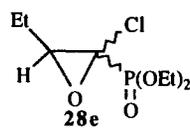
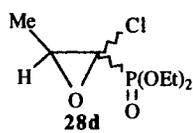
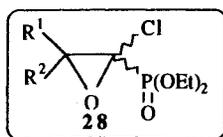


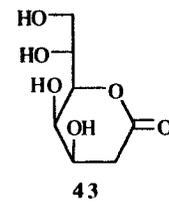
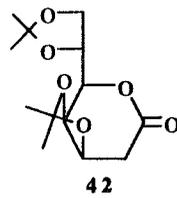
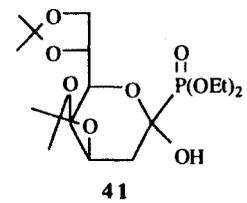
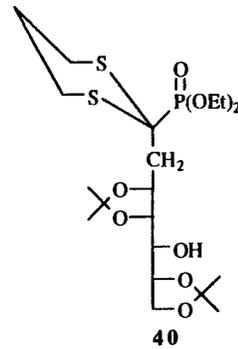
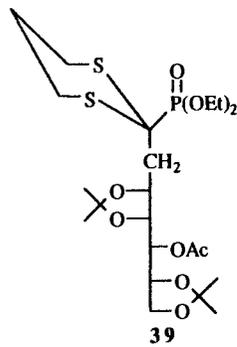
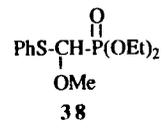
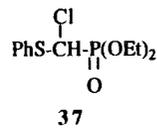
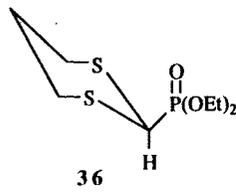
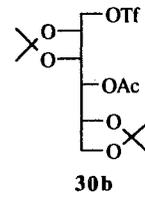
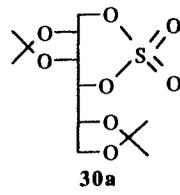
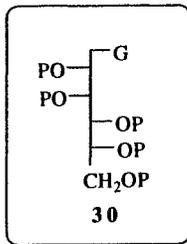


PRODUITS DECRITS DANS LA DEUXIEME PARTIE









Nom: LECOUEY

Prénom: Marc

DOCTORAT de l'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY-I
en CHIMIE & PHYSICO-CHIMIE MOLÉCULAIRES

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 20 NOV. 1995 n°416

Le Président de l'Université



RESUME

De nouvelles applications de carbanions α -phosphorylés hautement fonctionnalisés ont été développées pour la synthèse de produits d'intérêt biologique.

La première partie de ce travail présente la synthèse de nouveaux glycopeptides renfermant un lien porteur carboné, insaturé ou non, à partir des dialdoses. Deux voies d'accès possibles pour greffer le motif sucré sur le peptide via "un pont énone" ont été étudiées. La première concerne l'utilisation des réactifs de Wittig-Horner peptidiques sur un aldéhyde glucidique mais la méthode se trouve très vite limiter à un seul résidu aminé. La deuxième consiste à utiliser des dianions sur ces mêmes dialdoses pour préparer des acides α,β -éthyléniques glucidiques puis, à greffer le peptide sur la fonction carboxylique. Cette deuxième voie a permis de préparer une galactoenképhaline totalement déprotégée. La réactivité du motif cétone α,β -éthylénique créé a fait l'objet d'une étude particulière notamment vis-à-vis des dérivés soufrés. Nous avons montré que les glycopeptides éthyléniques sont de bons accepteurs de Michaël.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la conception d'antibactériens de nouvelle génération contre les bactéries à caractère Gram-négatif. L'objectif est de synthétiser un analogue phosphoré de l'acide 3-désoxy-D-manno-2-octulosonique (KDO).

Différentes méthodologies originales d'introduction d'un motif α -cétophosphonate ont été étudiées en série glucidique. Nous avons préparé les premiers époxyphosphonates α -halogénés par époxydation des dérivés vinyliques aliphatiques correspondants. Nous avons greffé le motif α -cétophosphonate sur un mannitol activé et protégé par l'intermédiaire du carbanion 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle. Après déblocage successif des différents hydroxyles du sucre, nous avons obtenu le KDO phosphoré.

Mots-Clés :

- Wittig-Horner
- Glycopeptide éthylénique
- Acide aminé phosphonylé
- Hydrogénation
- Michaël
- Bactérie Gram-négative
- Endotoxines
- KDO phosphoré
- Epoxyphosphonate α -halogéné
- 1,3-dithiane-2-phosphonate de diéthyle