

Synthèse de nouveaux glycopeptides; application à la préparation du *N*-([Leu]⁵-enképhalyl)- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronamide

Philippe Coutrot*, Claude Grison, Marc Lecouvey

Laboratoire de chimie organique II, URA CNRS 486, FU CNRS E0008, Institut nancéien de chimie moléculaire, Université Henri-Poincaré-Nancy-I, BP 239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

(Reçu le 23 avril 1996; accepté le 4 novembre 1996)

Summary — Synthesis of new glycopeptides; application to the preparation of *N*-([Leu]⁵-enkephalyl)- α -D-galacto-oct-6-enopyranuronamide. The synthesis of new glycopeptides in which the peptidic moiety is linked to the glucidic part through a keto α,β -ethylenic handle is described. Two routes have been studied. The first strategy devised uses Horner reagents derived from *N*-substituted (diethyl β -ketophosphono)- α -amino acids to effect this transformation directly from the terminal aldehyde of a dialdose. The second is the introduction of an α,β -ethylenic carboxylic acid by Horner reaction on the same dialdose followed by classical coupling with a peptide. The second method, which is more general, was applied to the synthesis of *N*-([Leu]⁵-enkephalyl)- α -D-galacto-oct-6-enopyranuronamide.

2-(dialkylphosphono)alkanoic acid / dialdose / phosphonopeptide / glycopeptide / enkephalin

Résumé — De nouveaux glycopeptides sont décrits avec l'extrémité N-terminale du peptide reliée au résidu glycosylé par l'intermédiaire d'un bras cétone α,β -éthylénique. Deux stratégies de synthèse sont présentées et comparées. La première est la plus directe et fait appel à l'utilisation de réactifs de Horner dérivés d' α -aminoacides *N*-substitués par un motif β -cétophosphonate sur la fonction aldéhydique terminale d'un dialdose. La deuxième repose sur l'introduction d'un motif acide α,β -éthylénique sur le même dialdose par réaction de Horner, suivie d'un couplage classique avec un peptide. Cette deuxième méthode, plus générale, a été appliquée à la synthèse du *N*-([Leu]⁵-enképhalyl)- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronamide.

acide 2-(dialkylphosphono)alcanoïque / dialdose / phosphonopeptide / glycopeptide / enképhaline

Introduction

Les différentes fonctions des glucides dans les structures glycopeptidiques ou glycoprotéiques commencent maintenant à être clairement identifiées. Les glucides contribuent à la stabilisation des protéines et à l'augmentation de leur solubilité par accroissement de leur caractère hydrophile. Ils sont également responsables de la résistance des glycopeptides à la protéolyse enzymatique. Leur spécificité structurale est à l'origine des communications entre cellules, entre cellules et particules virales, entre cellules et hormones. Enfin, ils conditionnent la destination finale, intra- ou extracellulaire, des protéines glycosylées.

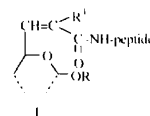
L'élaboration de nouvelles méthodes de synthèse de glycopeptides et d'analogues de glycopeptides est donc un objectif intéressant dans la recherche de peptides bioactifs de faible biodégradabilité et spécifiques de leur site récepteur.

Actuellement, les travaux décrivant la préparation et l'étude de glycopeptides sont principalement axés sur l'introduction de la partie glucidique sur l'extrémité C-terminale du peptide. Le lien entre les motifs osidique

et peptidique est alors assuré par des liaisons esters, amides ou *O*-glycosidiques [1, 2].

La synthèse et l'étude structurale de glycopeptides où l'extrémité N-terminale du peptide est reliée au résidu glycosidique, représentent un domaine beaucoup moins exploré, et cela bien que la juxtaposition de ces deux structures puisse induire des modifications conformationnelles inédites dans la composante peptidique.

Nous proposons ici l'accès à ce deuxième type de glycopeptides **1**, dont le côté N-terminal est relié au résidu glycosidique par l'intermédiaire d'un motif cétone α,β -éthylénique.



L'accès aux glycopeptides insaturés **1** sera décrit dans une première partie. Dans une deuxième partie, nous étudierons la réduction du pont éthylénique, dans le but de préparer des glycopeptides **7** présentant

* Correspondance et tirés à part

une structure conformationnelle plus souple que celle présentée par les peptides glycoconjugués insaturés.

Stratégie et résultats

Préparation des glycopeptides insaturés 1

La synthèse des glycopeptides insaturés **1** a été conçue selon deux approches différentes basées cependant, l'une et l'autre, sur une réaction de Horner utilisant la fonction aldéhyde terminale d'un dialdose **4** (schéma 1). La première approche, plus directe, introduit en une seule séquence, à partir du dialdose **4**, la partie peptidique via le réactif de Horner dérivé d'un α -amino-acide N-substitué par un motif β -cétophosphonate **3** (stratégie A). Elle se révèle cependant pratiquement limitée à l'introduction d'un seul résidu aminé [3]. La deuxième approche, plus générale, consiste à introduire d'abord sur le dialdose **4** un motif acide carboxylique α,β -éthylénique par l'intermédiaire d'un réactif de Horner dérivé d'un acide 2-(dialkylphosphono)alcanoïque **2**, puis à réaliser un couplage classique avec le peptide (stratégie B).

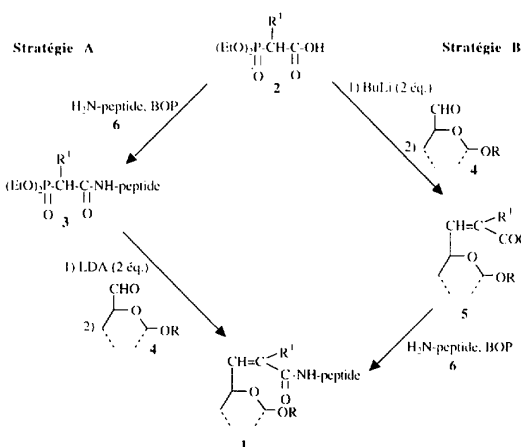


Schéma 1

• Stratégie A

Nous avons récemment constaté que les dianions dérivés des phosphono-peptides **3**, précédemment obtenus par notre équipe à partir des acides **2**, étaient de bons agents d'oléfination lorsqu'ils étaient opposés à des substrats aldéhydiques simples [4]. Les phosphonates **3** peuvent en effet être facilement métallés dans le THF à -70°C par 2 équiv de diisopropylamide de lithium. L'addition à température ambiante d'un dérivé carbonyle aliphatique ou aromatique à la solution du chélate lithié conduit à l'oléfine correspondante avec de très bons rendements (schéma 2).

Cette réaction est appliquée maintenant à des aldéhydes glucidiques avec des phosphono-peptides **3** plus variés dans leur partie peptidique. Les résultats obtenus pour différents types de dialdoses **4a-d** sont regroupés dans le tableau I.

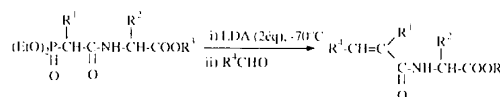


Schéma 2

Les plus hauts rendements sont obtenus avec le dialdogalactose **4a**. La baisse de rendement observée avec les dialdopentoses **4b-d** traduit la plus grande fragilité de ces substrats glucidiques par rapport aux dialdohexoses; ils se dégradent légèrement en cours de réaction.

L'introduction d'une ramification en α du phosphore n'affecte pas nettement l'efficacité de la réaction s'il s'agit d'un petit groupe comme un méthyle (essais 6, 13, 15 et 17); en revanche, si le motif est plus volumineux ($\text{R}^1 = \text{Bu}$, essai 7), le rendement diminue d'une façon plus conséquente, puisqu'il chute à 52 %.

La réaction est sensible à la nature du motif peptidique. Les rendements maximums sont atteints pour les structures aminoacides ne possédant pas de fonctions latérales. La présence d'un dipeptide fait chuter considérablement le rendement de la réaction même en présence d'un excès de LDA (3 équiv) (essai 8).

La présence des motifs glucidiques chiraux permet l'étude de la stabilité configurationnelle des centres asymétriques de la partie peptidique du phosphono-peptide précurseur **3** dans le glycopeptide formé **1**. Lorsque la réaction de Horner est réalisée entre le dialdogalactose **4a** et le phosphono-peptide renfermant un résidu leucine racémique (essai 4), l'examen du spectre RMN ^1H du produit brut indique la présence de deux diastéréomères **1ab**. Les hydrogènes de la fonction ester méthylque possèdent des déplacements chimiques très légèrement différents centrés à 3,73 et 3,75 ppm. Ces deux isomères ne peuvent être de type éthylénique, puisque dans ce cas l'oléfine *E* est quasiment exclusivement formée. Il ne peut non plus s'agir d'une épimérisation du motif galactosidique, puisque tous les signaux des hydrogènes du motif glycosylé sont uniques et comportent des constantes de couplage compatibles avec une structure de type D-galactose. La différence de déplacement chimique observée au niveau de la fonction ester carboxylique reflète donc la présence des deux diastéréomères « D-galactose-(*E*)-L-leucine » et « D-galactose-(*E*)-D-leucine ». La réaction d'oléfination réalisée successivement entre le dialdogalactose **4a** et les phosphono-peptides **3** comportant des motifs leucine-OMe sous configuration L (essai 2) et D (essai 3) confirme l'explication. Dans les essais 2 et 3, un seul singulet correspondant aux hydrogènes de la fonction ester de méthyle est détecté, respectivement à 3,73 ppm dans l'essai 2 et 3,75 ppm dans l'essai 3 correspondant à chacun des deux signaux observés dans le cas de la leucine racémique. L'examen de ces trois spectres RMN ^1H permet donc de conclure que la réaction de Horner s'effectue sans aucune épimérisation des centres chiraux des motifs peptidiques et glucidiques.

La stéréosélectivité de la réaction d'oléfination a également été étudiée. L'isomère *E* est facilement repéré et distingué de l'oléfine *Z* en RMN ^1H dans la mesure où

Tableau I. Résultats obtenus avec les dialdoses **4a-d**.

Essai		R^1	Peptide	1	Rdt (%) ^a	Rapport ^b E/Z
1		H	-Val-OMe(L)	1aa (L)	82	>98:2
2	"	H	-Leu-OMe(L)	1ab (L)	80	>98:2
3	"	H	-Leu-OMe(D)	1ab (D)	82	>98:2
4	"	H	-Leu-OMe(L + D)	1ab (L + D)	76	>98:2
5	"	H	-Asp(OtBu)-OtBu (L)	1ac (L)	50	>98:2
6	"	Me	-Val-OMe(L)	1ad (L)	81	60:40
7	"	Bu	-Val-OMe(L)	1ae (L)	52	62:38
8	"	H	-Ala-Ala-OMe(L)	1af (L)	14	66:34
9		H	-Val-OMe(L)	1ba (L)	62	58:42
10	"	H	-Ala-OEt(L)	1bg (L)	55	56:44
11		H	-Val-OMe(L)	1ca (L)	63	>98:2
12		H	-Val-OMe(L)	1da (L)	62	67:33
13	"	Me	-Val-OMe(L)	1dd (L)	60	60:40
14	"	H	-Ala-OEt(L)	1dg (L)	67	64:36
15	"	Me	-Ala-OEt(L)	1dh (L)	60	60:40
16	"	H	-Asp(OMe)-OMe(L)	1di (L)	42	56:44
17	"	Me	-Asp(OMe)-OMe(L)	1dj (L)	41	60:40

^a Tous les rendements sont donnés en produits chromatographiés; ^b les rapports E/Z sont évalués sur les produits bruts à partir de l'intégration des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ¹H.

l'hydrogène vinylique situé en position *cis* du motif carboxamide résonne à champ plus faible que l'hydrogène correspondant à la disposition *trans* [4].

Il est intéressant de constater que la réaction est stéréosélective à plus de 98 % en faveur de l'isomère *E* dans le cas du xylose (essai 11) et du D-galactose (essais 1-5) quand le motif R^1 est un hydrogène, et ceci pour différents résidus monoacides aminés présents dans **3** dans le cas du galactose. En revanche, il apparaît que, lorsque R^1 est un alkyle (essais 6, 7, 13, 15) ou que la partie peptidique est un dipeptide (essais 8, 16, 17), la stéréosélectivité décroît. Les structures D-lyxose et surtout D-ribose entraînent également une baisse importante de stéréosélectivité. Il apparaît ainsi nettement que l'encombrement de la fonction aldéhydique contrôle la stéréochimie de l'oléfine formée; le pourcentage de configuration *E* est en effet maximal quand les protections des fonctions hydroxyles situées à proximité immédiate de la fonction aldéhydique sont en position *cis* de celle-ci. L'importance de l'encombrement d'une fonction isopropylidène acétal dans le cas des cycles pyraniques a déjà été observée lors d'autres réactions d'aldolisation en position 6 du D-galactose [5]. La différence de stéréosélectivité entre le xylose (essai 11) et le lyxose (essai 12) peut s'expli-

quer par les plus fortes interactions stériques induites par la libre rotation du motif *O*-méthyle par rapport au groupement cyclique isopropylidène acétal plus rigide.

Ces résultats sont en accord avec ceux qui ont été observés dans le cas des aldéhydes simples [4]. La réaction était alors totalement stéréosélective en faveur du stéréomère *E* si l'aldéhyde était aromatique. Il semble qu'un dérivé carbonyle encombré (ou désactivé par conjugaison) ralentisse l'étape initiale d'aldolisation, et favorise ainsi la formation de l'alcoolate intermédiaire le plus stable qui conduit à l'oléfine *E* (schéma 3).

• Stratégie B

Si la stratégie A permet l'accès aux glycopeptides **1** possédant une assez grande diversité structurale au niveau des motifs glucidiques et en R^1 , elle pose cependant des problèmes quand il s'agit d'introduire des enchaînements peptidiques plus longs que des dipeptides. Les réactifs de Horner **3** qui comportent plus de deux résidus peptidiques donnent en effet des rendements trop faibles quand ils réagissent avec les dérivés carbonylés et la réaction n'est plus synthétiquement utilisable. La stratégie B permet a priori de supprimer ces difficultés dans la mesure où la réaction de Horner n'introduit pas directement le motif peptidique. Cette

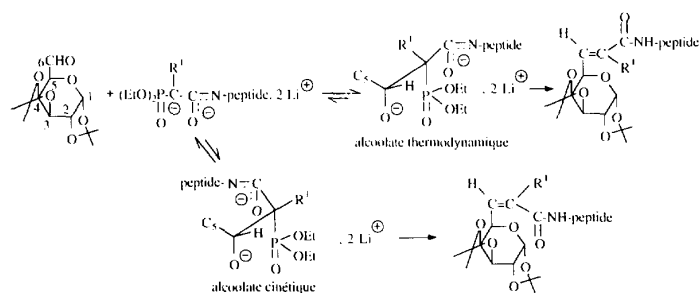


Schéma 3

seconde approche met en jeu des précurseurs acides α,β -éthyléniques **5** aisément accessibles avec des possibilités de modifications structurales en position R^1 très variées [6].

Nous avons donc entrepris l'étude de la réactivité des acides α,β -éthyléniques glycoconjugués **5** en couplage peptidique (schéma 4). Il est à noter que cette conception peut entraîner une propagation de la chaîne du côté C-terminal si un nouveau fragment doit être ajouté. Pour éviter toute racémisation, le couplage devra alors se faire soit au niveau du COOH d'une glycine ou d'une proline, soit utiliser la méthode non racémisante de Curtius, toutes ces techniques étant habituelles à la stratégie de construction d'une chaîne peptidique par fragments quand on doit propager du côté C-terminal.

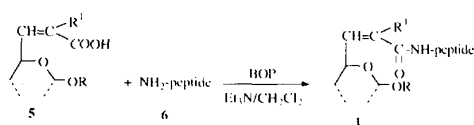


Schéma 4

Les acides α,β -éthyléniques glycoconjugués **5** ont été opposés à divers aminoacides, di-, tri- et tétrapeptides **6**. Le meilleur agent de couplage s'est révélé être l'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthyl-amino)phosphonium (BOP); l'addition d'1 équiv de BOP au mélange acide carboxylique **5**/partenaire aminé **6**/triéthylamine, conduit en 45 minutes (ou en 2 à 4 heures s'il s'agit d'un peptide) au glycopeptide **1**. Après traitement acidobasique conventionnel, les composés sont purifiés par chromatographie liquide sur silice. Les résultats obtenus figurent dans le tableau II.

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 l'efficacité des deux stratégies A et B, des rendements globaux comparatifs évalués à partir des mêmes précurseurs acides 2-(diéthylphosphono)alcanoïques **2** sont donnés dans le tableau III.

Les résultats du tableau III, limités à la comparaison des deux méthodes quand celles-ci introduisent un seul acide aminé sur le glucide, montrent que la stratégie A est légèrement meilleure dans la plupart des cas. Seul l'exemple particulier de l'ester aspartique fait 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 Horner effectuées à partir des phosphono-peptides **3** ou des acides 2-(diéthylphosphono)alcanoïques **2**, conduisent à des rendements équivalents. En revanche, les couplages peptidiques sont plus efficaces quand ils sont réalisés sur les acides 2-(diéthylphosphono)alcanoïques **2** (ils sont pratiquement quantitatifs dans la plupart des cas), que sur les acides α,β -éthyléniques **5**, où existe une légère désactivation de la fonction acide carboxylique par la liaison éthylénique conjuguée. La stratégie A sera alors préférée 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** par la stratégie B, cette réaction paraissant moins sensible à l'encombrement que celle de la première méthode. Les deux stratégies sont donc complémentaires quand il s'agit d'introduire un seul résidu aminé.

L'ensemble des rendements concernant les structures di- et tripeptidiques introduites selon la stratégie B est également remarquable, comme en témoignent les résultats du tableau II. Ils restent du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec les aminoacides simples, excepté le cas du dipeptide Asp-Phe, où l'encombrement inhérent à la structure aspartique, conjugué à la structure dipeptidique, fait chuter le rendement (essais 28, 36).

Le cas des enchaînements supérieurs à trois acides aminés se révèle plus délicat (essai 33). On se trouve confronté dans ce cas aux problèmes habituels de la synthèse peptidique dès lors que le nombre de résidus s'accroît : insolubilité dans les solvants organiques entraînant une réaction de couplage en milieu hétérogène moins efficace et difficultés de purification. Il est alors préférable de préparer les glycopeptides par une méthode séquentielle. La synthèse de la galactoenképhaline, structure pentapeptidique, illustrera ce cas.

On constate également qu'il est possible d'introduire des motifs R^1 très divers, hydrogène, alkyles ou hétéroatomes.

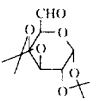
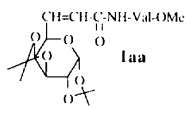
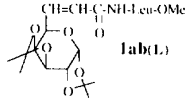
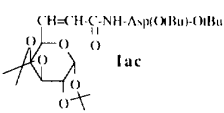
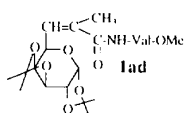

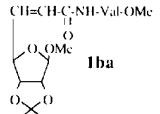

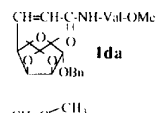
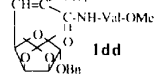
Les proportions des configurations *E* et *Z* des glycopeptides **1** obtenus sont strictement analogues aux configurations des acides α,β -éthyléniques **5** précurseurs. Elles sont donc, là encore, contrôlées par la stéréosélectivité de la réaction de Horner initiale. D'ailleurs, il n'y a pas de différences fondamentales entre les deux méthodes A et B en ce qui concerne le rapport *E/Z*. De toute façon, l'obtention d'un mélange

Tableau II. Différents types de glycopeptides **1** après traitement acido-basique et purification chromatographique.

Essai		<i>NH</i> ₂ -peptide 6	1	Rdt (%) ^a	Rapport ^b E/Z
18		NH ₂ -Val-OMe(L)	1aa (L)	90	>98:2
19	"	NH ₂ -Leu-OMe(L)	1ab (L)	97	>98:2
20	"	NH ₂ -Leu-OMe(L + D)	1ab (L + D)	93	>98:2
21	"	NH ₂ -Asp(OtBu)-OtBu (L)	1ac (L)	86	>98:2
22	"	NH ₂ -Lys(BOC)-OMe (L)	1ak (L)	93	>98:2
23		NH ₂ -Val-OMe(L)	1ad (L)	75	64:36
24		NH ₂ -Val-OMe(L)	1al (L)	82	52:48
25		NH ₂ -Val-OMe(L)	1am (L)	90	38:62
26		NH ₂ -Val-OMe(L)	1an (L)	80	68:32
27	5aa	NH ₂ -Ala-Gly-OMe(L)	1ao (L)	91	>98:2
28	"	NH ₂ -Asp(OMe)-Phe-OMe(L, L)	1ap (L, L)	61	>98:2
29	"	NH ₂ -Lys(BOC)-Leu-OMe(L, L)	1aq (L, L)	93	>98:2
30	5aa	NH ₂ -Phe-Leu-OMe(L, L)	1ar (L, L)	93	>98:2
31	"	NH ₂ -Pro-Leu-Gly-OEt(L, L)	1as (L, L)	93	>98:2
32	"	NH ₂ -Tyr-Gly-Gly-OMe(L)	1at (L)	91	>98:2
33	"	NH ₂ -Ala-Gly-Gly-Gly-OMe(L)	1au (L)	17	>98:2
34		NH ₂ -Val-OMe(L)	1ba (L)	84	78:22
35	"	NH ₂ -Ala-Gly-OMe(L)	1bo (L)	91	78:22
36	"	NH ₂ -Asp(OMe)-Phe-OMe(L, L)	1bp (L, L)	61	78:22
37		NH ₂ -Val-OMe(L)	1da (L)	77	87:13
38		NH ₂ -Val-OMe(L)	1dd (L)	77	62:38

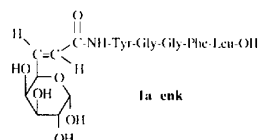
^a Tous les rendements sont donnés en produits chromatographiés; ^b les rapports E/Z sont évalués sur les produits bruts à partir de l'intégration des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN ¹H.

Tableau III. Rendements globaux comparatifs à partir des acides 2-(diéthylphosphono)alcanoïques **2**.

Dialdose 4	Stratégie A rdt (%)	Glycopeptide 1	Stratégie B rdt (%)
	80		81
"	76		72
"	49		77
"	76		68
	61		55
	61		51
"	60		52

d'isomères éthyléniques ne sera pas un obstacle à l'étude conformationnelle des glycopeptides **1** synthétisés, car ces derniers sont facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice.

*Application à la synthèse du N-([Leu]⁵-enképhalyl)- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronamide **1a enk***



La stratégie B constitue l'approche de choix pour la synthèse de cette Leu-enképhaline contenant un motif galactose.

Compte tenu des résultats obtenus dans le tableau II, l'introduction du motif enképhalinique a été réalisée par deux couplages peptidiques successifs (schéma 5).

La synthèse de la galacto-Leu-enképhaline protégée **1a enk p'** montre qu'il est possible de préparer ce glycopentapeptide par fragments dans des conditions très satisfaisantes (62 % à partir de **5aa**). La présence de la double liaison est compatible avec les conditions de déprotections des motifs glucidique et peptidique. La saponification de la fonction ester carboxylique de la leucine, suivie de l'hydrolyse acide des fonctions isopropylidène acétals, conduit à la galacto-enképhaline déprotégée **1a enk** (78 % à partir de **1a enk p'**); aucun signe de dégradation n'a été observé (rendement global en **1a enk** : 48 %, à partir de **5aa**).

*Hydrogénation des glycopeptides insaturés **1***

L'objectif étant d'exploiter la présence du résidu glucidique pour modifier la conformation de l'enképhaline par création de liaisons hydrogène intramoléculaires supplémentaires, la réduction de la double liaison éthylénique a été étudiée dans le but de créer un autre lien carboné, plus souple que le précédent, et donc susceptible de conduire à des interactions intramoléculaires différentes.

Dans le cas des glycopeptides **1** contenant les motifs galactose, ribose et xylose, les hydrogénations ont été catalysées par du palladium sur charbon à 10 %, à température ambiante, dans le méthanol pour le galactose, dans de l'acétate d'éthyle pour les dérivés du ribose et du xylose, car un début d'épimérisation est observé quand on hydrogène ces dernières structures dans le méthanol. L'utilisation d'acétate d'éthyle a permis, dans ces 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 triphénylphosphine rhodium. 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 (92 h au lieu de 12 h). Les différents essais réalisés sont décrits dans le tableau IV.

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

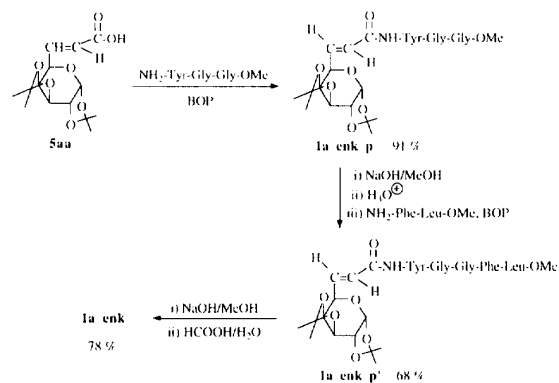
**Schéma 5**

Tableau IV. Hydrogénation des glycopeptides 1.

Essai	7	Catalyseur	Rdt (%)	Essai	7	Catalyseur	Rdt (%)
39		Pd/C	80	46		Pd/C	93
40		Pd/C	77	47		Pd/C	85
41		Pd/C	85	48		Pd/C	98
42		Pd/C	88	49		Pd/C	91
43		Pd/C	98	50		Rh(PPh₃)₃Cl	66
44		Pd/C	98	51		Rh(PPh₃)₃Cl	66
45		Pd/C	92	52		Rh(PPh₃)₃Cl	67
				53		Pd/C	80

La présence d'un aminoacide encombré (essais 40 et 52) ou d'un peptide (essais 42–44, 47 et 48) n'affecte pas l'efficacité de la réduction. En revanche, dans ces cas, la réaction est très sensible au degré de substitution de la double liaison, et il s'avère impossible d'hydrogéner la double liaison si celle-ci est trisubstituée.

En milieu homogène, les rendements obtenus sont un peu moins bons que dans l'hydrogénation sur palladium. Ils restent cependant satisfaisants (essais 50 à 52). Ces résultats sont surtout dus à la difficulté de purifier les glycopeptides formés. En effet, les hydrogénations catalysées par le chlorure de triphénylphosphine rhodium ont été réalisées dans les conditions préconisées par Lukacs [7] 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 et cette difficulté se traduit par une baisse de rendement en produits purifiés.

Enfin, l'hydrogénation de la Leu-enképhaline **1a enk p'** (essai 53) montre bien la fiabilité de la préparation des glycopeptides **7** par cette méthode, puisque cette structure déjà élaborée est obtenue avec 80 % de rendement en produit pur.

Conclusion

De nouveaux glycopeptides renfermant un lien porteur carboné, insaturé ou non, peuvent donc être préparés avec efficacité 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 Horner entre un aminoacide N-substitué par un motif β -cétophosphonate et un dialdose. 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 acide α,β -éthylénique par réaction de Horner, suivie dans un second temps, d'une réaction de couplage avec le fragment peptidique.

Partie expérimentale

Les solvants sont séchés et distillés avant toute opération, et toutes les réactions sont faites sous azote. Les spectres infrarouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 250FT-IR. Les spectres RMN ^1H , ^{19}F , ^{31}P sont enregistrés sur un appareil Bruker AC250. Les déplacements chimiques ^1H sont donnés par rapport au tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques ^{19}F sont donnés par rapport au trichlorofluorométhane. Les abréviations suivantes sont utilisées : s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. Les hydrogènes et les carbones sont numérotés à partir du carbone anomère du glucide. Les points de fusion sont pris au banc de Koffler. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer automatique modèle 141. Les spectres de masse FAB ont été enregistrés sur un ZAB-HF. Les spectres de masse Electrospray ont été enregistrés sur un VG BIOQ triple quadrupôle. Les produits sont purifiés sur gel de silice Merck (9385) Kieselgel 60.

Préparation des dialdoses 4

Le 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-hexo-1,5-dialdopyranose **4a** et le 1-*O*-méthyl-2,3-*O*-isopropylidène- β -D-ribo-pento-1,4-dialdofuranose **4b** ont été préparés par oxydation des alcools correspondants [9, 10]. Le 1-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène- α -D-lyxo-pento-1,4-dialdofuranose a été préparé par action du periodate de sodium sur le 1-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène- α -D-mannofuranose [11]. Le 1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -D-xylo-pento-1,4-dialdofuranose est commercial.

Préparation des acides phosphonoalcanoïques 2

Les acides 2-(diéthylphosphono)alcanoïques sont préparés par carbonatation des phosphonates correspondants [12, 13].

Préparation des phosphonopeptides *N*-terminaux 3

Ils sont obtenus par couplage entre un acide 2-(diéthylphosphono)alcanoïque et un acide aminé en présence de BOP [3].

• *N*-[2-(Diéthoxyphosphoryl)acétyl]leucinate de méthyle **3b**

Huile jaune. Rdt = 76 %. R_f = 0,42 (acétate d'éthyle).

IR (film) : 3 400–3 100, 1 740, 1 675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,19 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7,5 Hz, NH), 4,65–4,55 (m, 1H, CONHCHCOOCH₃), 4,35–4,05 (m, 4H, P(OCH₂CH₃)₂), 3,73 (s, 3H, COOCH₃), 2,92 (d, 2H, $^2J_{\text{H-P}}$ = 20 Hz, PCH₂), 1,80–1,58 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 1,32 (t, 6H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, P(OCH₂CH₃)₂), 0,89 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 0,87 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, CH(CH₃)₂).

• *N*-[2-(Diéthoxyphosphoryl)acétyl]aspartate de di-*tert*-butyle **3c**

Huile jaune. Rdt = 98 %. R_f = 0,40 (acétate d'éthyle).

IR (film) : 3 400–3 100, 1 740, 1 675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,35 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, NH), 4,78–4,64 (m, 1H, CONHCHCOOCH₃), 4,30–4,15 (m, 4H, P(OCH₂CH₃)₂), 2,90 (d, 2H, $^3J_{\text{H-P}}$ = 20 Hz, PCHCONH), 2,85 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}}$ = 20 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ = 5 Hz, CHCH₂COOtBu), 2,76 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}}$ = 20 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ = 5 Hz, CHCH₂COOtBu), 1,45 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1,30 (t, 6H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, P(OCH₂CH₃)₂).

• *N*-[2-(Diéthoxyphosphoryl)hexanoyl]valinate de méthyle **3e**

Huile jaune. Rdt = 80 %. R_f = 0,45 (acétate d'éthyle).

IR (film) : 3 400–3 100, 1 745, 1 675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,80 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, NH), 4,55 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ = 5 Hz, CONHCHCOOCH₃), 4,28–4,10 (m, 4H, P(OCH₂CH₃)₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 2,87–2,62 (m, 1H, PCHCONH), 2,27–2,19 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2,00–1,70 (m, 4H, (CH₂)₂CH₂CH₃), 1,55–1,40 (m, 2H, CH₂CH₃), 1,34 (t, 6H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, P(OCH₂CH₃)₂), 0,97 (m, 9H, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂).

• *N*-[2-(Diéthoxyphosphoryl)acétyl]alaninate de méthyle **3f**

Huile jaune. Rdt = 85 %. R_f = 0,27 (acétate d'éthyle).

IR (film) : 3 400–3 100, 1 740, 1 675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, NH), 7,41 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8 Hz, NH), 4,70–4,50 (m, 2H, CONHCHCONH), 4,39–4,05 (m, 4H, P(OCH₂CH₃)₂), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 2,90 (d, 2H, $^2J_{\text{H-P}}$ = 20 Hz, PCH₂), 1,37 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, CHCH₃), 1,35 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, CHCH₃), 1,30–1,15 (m, 6H, P(OCH₂CH₃)₂).

• *N*-[2-(Diéthoxyphosphoryl)propanoyl]aspartate de diméthyle **3j**

Huile jaune. Rdt = 90 %.

IR (film) : 3 450–3 100, 1 745, 1 675 cm^{-1} .

1^{er} isomère : 67 %. R_f = 0,37 (acétate d'éthyle).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,35 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, NH), 4,89–4,82 (m, 1H, CONHCHCOOCH₃), 4,32–4,10 (m, 4H, P(OCH₂CH₃)₂), 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 3,72 (s, 3H, COOCH₃), 3,02 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}}$ = 17,5 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ = 5 Hz, CHCH₂COOCH₃), 2,87 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}}$ = 17,5 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ = 5 Hz, CHCH₂COOCH₃), 2,92–2,81 (m, 1H, PCHCONH), 1,50–1,30 (m, 9H, CHCH₃, P(OCH₂CH₃)₂).

2^e isomère : 33 %. R_f = 0,37 (acétate d'éthyle).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,60 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz, NH), 4,89–4,82 (m, 1H, CONHCHCOOCH₃), 4,32–4,10 (m, 4H, P(OCH₂CH₃)₂), 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 3,72 (s, 3H, COOCH₃), 3,02 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}}$ = 17,5 Hz, CHCH₂COOCH₃), 2,88 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}}$ = 17,5 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ = 5 Hz, CHCH₂COOCH₃), 2,92–2,81 (m, 1H, PCHCONH), 1,50–1,30 (m, 9H, P(OCH₂CH₃)₂, CHCH₃).

Préparation des acides α,β -éthyléniques α -substitués 5

Les acides α,β -éthyléniques **5** sont préparés par réaction de Horner entre un dialdose protégé et un acide 2-(diéthylphosphono)alcanoïque α -substitué **2** [6].

Méthylation des peptides non protégés 6

Tous les acides aminés ou peptides non commerciaux ont été protégés du côté C-terminal sous forme d'ester de méthyle. L'estérification a été faite à l'aide d'un mélange de méthanol et de chlorure de thionyle [14].

• *Leucinate de méthyle*

Liquide jaune pâle. Rdt = 92 %.

IR (film) : 3 500–3 300, 1 735 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 3,41–3,50 (m, 1H, CHCOOCH_3), 1,95–1,82 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,60 (s, 2H, NH_2), 1,59–1,40 (m, 2H, CHCH_2CH), 0,99 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,97 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *Chlorhydrate d'alanyl-glycinate de méthyle*

Solide blanc. Rdt = 99 %. Poudre blanche. F = 168 °C.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 680 cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) : δ : 4,19 (q, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$), 4,15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 1,55 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH_3).

• *Phénylalaninyl-leucinate de méthyle*

Liquide jaune pâle. Rdt = 82 %.

IR (film) : 3 500–3 200, 1 740, 1 680 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,70 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CONH), 7,40–7,20 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,52–4,42 (m, 1H, CONHCHCOOCH_3), 3,58 (s, 3H, COOCH_3), 3,62–3,53 (m, 1H, NH_2CHCONH), 3,09 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,5$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,70 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,5$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,40 (s, 2H, NH_2), 1,58–1,40 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,81 (d, 6H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *Chlorhydrate de tyrosyl-glycyl-glycinate de méthyle*

Solide blanc. Rdt = 95 %. F = 170 °C.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680 cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) : δ : 7,20 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,90 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 4,26 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, NH_2CHCONH), 4,02 (s, 2H, $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$), 3,97 (s, 2H, $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$), 3,77 (s, 3H, COOCH_3), 3,16 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$).

RMN ^{13}C (D_2O) : δ : 174,0 (CONH), 173,1 (CONH), 172,2 (COOCH_3), 158,0 (CH_2PhOH), 137,5 (CH_2PhOH), 128,0 (CH_2PhOH), 118,6 (CH_2PhOH), 57,1 (COOCH_3), 55,7 (NH_2CHCONH), 44,9 (CH_2CONH), 43,7 (CH_2CONH), 38,3 (CH_2PhOH).

Méthode générale de synthèse de glycopeptides insaturés 1

• *Description de la stratégie A*

Une solution de *n*-BuLi (1,05 mmol, 1,6 M) dans du THF (10 mL) 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, la diisopropylamine (1,05 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité et ramené lentement à température ambiante. La solution est ensuite refroidie à –70 °C. Le phosphono-peptide **3** (0,5 mmol) dans le THF (10 mL) est ajouté goutte à goutte à –70 °C. L'agitation et la température sont maintenues pendant 15 min. Après une lente remontée à température ambiante, le dialdose **4** (0,55 mmol) dans le THF (10 mL) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité durant 30 min puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (7 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 \times 20 mL). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'oléfine est chromatographiée sur silice.

• *Description de la stratégie B*

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 **6** (1,5 mmol) dans CH_2Cl_2 (10 mL) par 1 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). 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 du CH_2Cl_2 (50 mL). La phase organique est lavée successivement par H_2SO_4 2 M (3 \times 10 mL), une solution saturée de NaCl (1 \times 10 mL), une solution saturée de NaHCO_3 (3 \times 10 mL) et enfin par une solution saturée de NaCl (1 \times 10 mL). Elle est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est filtré sur silice.

Caractéristiques physiques des glycopeptides insaturés 1

• *N-(1,2,3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) L-valinate de méthyle 1aa*

Stratégie B : temps de couplage = 45 min. $R_f = 0,58$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

Isomère E. Poudre blanche. F = 110 °C. $[\alpha]_D^{20} = -80$ (c = 1,0, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680 et 1 650 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,84 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 4$ Hz, H6), 6,20 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 2$ Hz, H7), 6,10 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, NH), 5,59 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,70–4,60 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,61 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz et $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz, H3), 4,50–4,42 (m, 1H, H5), 4,34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,30 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 3,72 (s, 3H, COOCH_3), 2,30–2,10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,94 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *N-(1,2,3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) L-leucinate de méthyle 1ab(L)*

Stratégie B : temps de couplage = 45 min. $R_f = 0,57$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

Isomère E. Poudre jaunâtre. F = 72 °C. $[\alpha]_D^{20} = -73$ (c = 1,0, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 685 et 1 640 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,83 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 4$ Hz, H6), 6,16 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 2$ Hz, H7), 6,04 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, NH), 5,60 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,78–4,68 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,64 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,50–4,43 (m, 1H, H5), 4,34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,30 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 3,73 (s, 3H, COOCH_3), 1,70–1,45 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,94 (d, 6H, $^3J_{\text{H-H}} = 3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *N-(1,2,3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) DL-leucinate de méthyle 1ab(DL)*

Stratégie B : temps de couplage = 45 min.

Gomme jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 685 et 1 640 cm^{-1} .

« D-Galactose-(E)-L-leucine » : R_f = 0,57 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

« D-Galactose-(E)-D-leucine » : R_f = 0,55 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,82 (dd, 1H, $^3J_{\text{H7-H6}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 4$ Hz, H6), 6,16 (dd, 1H, $^3J_{\text{H7-H6}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 2$ Hz, H7), 6,00 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, NH), 5,60 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,78–4,60 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,64 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,50–4,43 (m, 1H, H5), 4,34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,30 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 3,72 (s, 3H, COOCH_3), 1,70–1,45 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,92 (d, 6H, $^3J_{\text{H-H}} = 3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) L-aspartate de di-tert-butyle **1ac**

Stratégie B : temps de couplage = 45 min. R_f = 0,51 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

Isomère E. Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,82 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 4$ Hz, H6), 6,57 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, NH), 6,16 (dd, 1H, $^3J_{\text{H7-H6}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 2$ Hz, H7), 5,58 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,80–4,70 (m, 1H, CHCOOtBu), 4,62 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,47–4,42 (m, 1H, H5), 4,33 (dd, 1H, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,24 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 2,89 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{COOtBu}$), 2,73 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{COOtBu}$), 1,54 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,46 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-O-isopropylidène-7-méthyl- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) L-valinate de méthyle **1ad**

Stratégie B : temps de couplage = 45 min.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 645 cm^{-1} .

Isomère E : R_f = 0,60 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,33 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, NH), 6,30 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H5}} = 7,5$ Hz, H6), 5,56 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,64 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,62–4,54 (m, 2H, H5, CHCOOCH_3), 4,34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz et $^3J_{\text{H2-H1}} = 5$ Hz, H2), 4,20 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz, H4), 3,72 (s, 3H, COOCH_3), 2,20–2,10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,95 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,57 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,96 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,93 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Isomère Z : R_f = 0,79 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,22 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, NH), 5,79 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H5}} = 8$ Hz et $^4J_{\text{H-H}} = 1$ Hz, H6), 5,48 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,94 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 1,5$ Hz, H3), 4,62–4,54 (m, 2H, CHCOOCH_3 , H5), 4,52 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 4,27 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 3,71 (s, 3H, COOCH_3), 2,20–2,10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,00 (d,

1H, $^4J_{\text{H-H}} = 1$ Hz, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,41 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,89 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,84 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(7-Butyl-1,2,3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) L-valinate de méthyle **1ae**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 670, 1 640 cm^{-1} .

Isomère E : R_f = 0,34 (éther de pétrole/éther/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,33 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, NH), 6,21 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H5}} = 8$ Hz, H6), 5,57 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,73–4,50 (m, 3H, CHCOOCH_3 , H5, H3), 4,27 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,18 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 3,77 (s, 3H, COOCH_3), 2,50–2,10 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1,51–1,31 (m, 4H, CH_2CH_2), 1,48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,26 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,96 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,94 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CH_2CH_3).

Isomère Z : R_f = 0,27 (éther de pétrole/éther/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,32 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, NH), 5,73 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H5}} = 8$ Hz, H6), 5,49 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,73–4,50 (m, 3H, CHCOOCH_3 , H5, H3), 4,34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,32 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 2,50–2,10 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1,57 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,51–1,31 (m, 4H, CH_2CH_2), 1,49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,96 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,94 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, CH_2CH_3).

• *N*-(1,2,3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) L-alanyl-L-alanilate de méthyle **1af**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère E : R_f = 0,15 (éther de pétrole/ CH_2Cl_2 /Et₂O : 1:1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,00 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 6,82 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 5$ Hz, H6), 6,47 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, NH), 6,20 (dd, 1H, $^3J_{\text{H7-H6}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 1,5$ Hz, H7), 5,58 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,67 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,70–4,42 (m, 4H, CHCOOCH_3 , H5, H4, CHCO), 4,35 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 3,73 (s, 3H, COOCH_3), 1,56 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,41 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CHCH_3), 1,41 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,39 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CHCH_3), 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Isomère Z : R_f = 0,26 (éther de pétrole/ CH_2Cl_2 /Et₂O : 1:1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,57 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 6,26 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 6,14 (dd, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 11,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 7$ Hz, H6), 5,82 (dd, 1H, $^4J_{\text{H7-H5}} = 1,5$ Hz et $^3J_{\text{H7-H6}} = 11,5$ Hz, H7), 5,57 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,65 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz et $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz, H3), 4,55 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 4,61–4,45 (m, 3H, CHCOOCH_3 , H5, CHCO), 4,33 (dd, 1H, $^3J_{\text{H2-H1}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 1,57 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,41 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CHCH_3), 1,40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,39 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CHCH_3), 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galacto-oct-6-énopyranuronoyl)-*N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl) *L*-lysinate de méthyle **1ak**

Stratégie B : temps de couplage = 1 h.

Poudre blanche. F = 82 °C. $[\alpha]_D^{20} = -33$ (c = 1,0, CHCl₃).

Isomère *E* : $R_f = 0,74$ (acétate d'éthyle). IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,84 (dd, 1H, ³*J*_{H6-H7} = 15,5 Hz et ³*J*_{H6-H5} = 4 Hz, H6), 6,67 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 7,5 Hz, CONH), 6,25 (dd, 1H, ³*J*_{H6-H7} = 15,5 Hz et ⁴*J*_{H7-H5} = 2 Hz, H7), 5,58 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H1), 4,99 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 7 Hz, CH₂NH), 4,64–4,58 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,64 (dd, 1H, ³*J*_{H4-H3} = 7,5 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 2 Hz), 4,50–4,46 (m, 1H, H5), 4,34 (dd, 1H, ³*J*_{H4-H5} = 7,5 Hz et ³*J*_{H4-H3} = 2 Hz, H4), 4,30 (dd, 1H, ³*J*_{H2-H1} = 5 Hz et ³*J*_{H2-H3} = 2 Hz, H2), 3,73 (s, 3H, COOCH₃), 3,15–3,00 (m, 2H, CH₂NH), 1,95–1,60 (m, 6H, (CH₂)₃CH₂NH), 1,51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,26 (s, 3H, C(CH₃)₂).

• *N*-(7-Fluoro-1,2,3,4-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1al**

Stratégie B : temps de couplage = 2 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 670, 1 640 cm⁻¹.

Isomère *E* : $R_f = 0,72$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,75 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 9 Hz, CONH), 5,86 (dd, 1H, ³*J*_{H5-H6} = 8,5 Hz et ³*J*_{H6-F} = 22 Hz, H6), 5,55 (dd, 1H, ³*J*_{H5-H6} = 8,5 Hz et ³*J*_{H3-H4} = 2 Hz, H5), 5,52 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H1), 4,64 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 7 Hz et ³*J*_{H3-H2} = 2,5 Hz, H2), 4,60–4,52 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,39 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 7 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 2 Hz, H4), 4,34 (dd, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz et ³*J*_{H2-H3} = 2,5 Hz, H2), 3,75 (s, 3H, COOCH₃), 2,30–2,10 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1,58 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0,95 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂), 0,91 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ : -121,5 (d, ³*J*_{F-H6} = 22 Hz).

Isomère *Z* : $R_f = 0,83$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,71 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 9 Hz, CONH), 6,30 (dd, 1H, ³*J*_{H6-F} = 36 Hz et ³*J*_{H6-H5} = 8,5 Hz, H6), 5,54 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H1), 4,81 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 8,5 Hz et ³*J*_{H3-H2} = 2 Hz, H3), 4,62 (dd, 1H, ³*J*_{H4-H3} = 8 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 2,5 Hz, H4), 4,60–4,52 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,32 (dd, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz et ³*J*_{H3-H2} = 2,5 Hz, H2), 4,20 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 8 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 2 Hz, H4), 3,76 (s, 3H, COOCH₃), 2,30–2,10 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1,58 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,25 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,96 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂), 0,91 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ : -127,5 (d, ³*J*_{H6-F} = 36 Hz).

• *N*-(7-Chloro-1,2,3,4-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1am**

Stratégie B : temps de couplage = 2 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

Isomère *E* : $R_f = 0,54$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,08 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 7,5 Hz, CONH), 6,99 (d, 1H, ³*J*_{H6-H5} = 7 Hz, H6), 5,48 (d, 1H,

³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H1), 4,58 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H2} = 2,5 Hz et ³*J*_{H3-H4} = 7 Hz, H3), 4,60–4,52 (m, 2H, CHCOOCH₃, H5), 4,28 (dd, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz et ³*J*_{H2-H3} = 2,5 Hz, H2), 4,24 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 7 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 1,5 Hz, H5), 3,69 (s, 3H, COOCH₃), 2,22–2,05 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1,52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,28 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,24 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,88 (d, 6H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂).

Isomère *Z* : $R_f = 0,71$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,95 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 7 Hz, CONH), 6,27 (d, 1H, ³*J*_{H5-H6} = 7,5 Hz, H6), 5,43 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H1), 5,33 (dd, 1H, ³*J*_{H5-H6} = 7,5 Hz et ³*J*_{H5-H4} = 1,5 Hz, H5), 4,72 (dd, 1H, ³*J*_{H2-H3} = 1,5 Hz et ³*J*_{H4-H3} = 7,5 Hz, H3), 4,58–4,50 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,44 (dd, 1H, ³*J*_{H4-H3} = 7,5 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 1,5 Hz, H4), 4,23 (dd, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz et ³*J*_{H2-H3} = 1,5 Hz, H2), 3,67 (s, 3H, COOCH₃), 2,22–2,05 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1,45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,40 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1,24 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,85 (d, 6H, ³*J*_{H-H} = 7 Hz, CHC(CH₃)₂).

• *N*-(7-Éthoxy-1,2,3,4-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1an**

Stratégie B : temps de couplage = 2 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

Isomère *E* : $R_f = 0,66$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,10 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 8 Hz, CONH), 5,59 (dd, 1H, ³*J*_{H5-H4} = 2 Hz et ³*J*_{H5-H6} = 8 Hz, H5), 5,56 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H2), 5,09 (d, 1H, ³*J*_{H5-H6} = 8 Hz, H6), 4,67–4,60 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,63 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 7,5 Hz et ³*J*_{H3-H2} = 2,5 Hz, H3), 4,45 (dd, 1H, ³*J*_{H4-H3} = 7,5 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 2 Hz, H4), 4,30 (dd, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz et ³*J*_{H2-H3} = 2,5 Hz, H2), 3,95–3,80 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,73 (s, 3H, COOCH₃), 2,27–2,20 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1,56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,33 (t, 3H, ³*J*_{H-H} = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1,33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,26 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,94 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂), 0,93 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂).

Isomère *Z* : $R_f = 0,74$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,94 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 9 Hz, CONH), 6,35 (d, 1H, ³*J*_{H5-H6} = 8 Hz, H6), 5,54 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H2), 4,77 (dd, 1H, ³*J*_{H6-H5} = 8 Hz et ³*J*_{H5-H4} = 2 Hz, H5), 4,62 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H2} = 2 Hz et ³*J*_{H3-H4} = 8 Hz, H3), 4,50–4,47 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,34 (dd, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz et ³*J*_{H2-H3} = 2 Hz, H2), 4,15 (dd, 1H, ³*J*_{H4-H3} = 8 Hz et ³*J*_{H4-H5} = 2 Hz, H4), 3,75 (s, 3H, COOCH₃), 2,27–2,10 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 1,60 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,47 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1,33 (t, 3H, ³*J*_{H-H} = 7 Hz, OCH₂CH₃), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,95 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂), 0,92 (d, 3H, ³*J*_{H-H} = 6 Hz, CHC(CH₃)₂).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-alanyl-*L*-glycinate de méthyle **1ao**

Stratégie B : temps de couplage = 2 h. $R_f = 0,58$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

Isomère *E*. Poudre blanche. F = 88 °C. $[\alpha]_D^{20} = -119$ (c = 1,0, CHCl₃).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 750, 1 680, 1 645 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,30 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 5,5 Hz, CONH), 6,99 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 6,5 Hz, CONH), 6,77 (dd, 1H, ³*J*_{H6-H7} = 15,5 Hz et ³*J*_{H6-H5} = 4 Hz, H6), 6,17 (dd, 1H, ³*J*_{H6-H7} = 15,5 Hz et ⁴*J*_{H7-H5} = 2 Hz, H7), 5,58 (d, 1H, ³*J*_{H1-H2} = 5 Hz, H1), 4,64 (dd, 1H, ³*J*_{H3-H4} = 7,5 Hz et ³*J*_{H3-H2} = 2,5 Hz, H3), 4,62–4,57 (m, 1H, CHCONH), 4,50–4,43 (m, 1H, H5), 4,33 (dd,

^1H , $^3J_{\text{H2-H1}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,26 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 4,03 (d, ^2H , $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3,75 (s, ^3H , COOCH_3), 1,51 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,43 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (d, ^3H , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH_3), 1,34 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl)-*O*-méthyl-L-aspartyl-L-phénylalaninate de méthyle **1ap**

Stratégie B : temps de couplage = 3 h.

Isomère *E* : $R_f = 0,45$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1). Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 645 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,30–7,10 (m, ^5H , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,00 (d, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 6,85 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H7-H6}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 4$ Hz, H6), 6,82 (d, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, CONH), 6,11 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 2$ Hz, H7), 5,62 (d, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,91–4,81 (m, ^1H , CONHCHCONH), 4,79–4,71 (m, ^1H , CHCOOCH_3), 4,66 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H4-H3}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,54–4,52 (m, ^1H , H5), 4,39 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz et $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H2), 4,34 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H4-H3}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 3,70 (s, ^3H , COOCH_3), 3,69 (s, ^3H , COOCH_3), 3,20–2,99 (m, ^2H , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,98 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,60 (dd, ^1H , $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1,54 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,43 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,33 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl)-*L*-*N'*-(tert-butylloxycarbonyl)lysyl-L-leucinate de méthyle **1aq**

Stratégie B : temps de couplage = 2 h. $R_f = 0,74$ (acétate d'éthyle).

Isomère *E*. Poudre blanche. $F = 88$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 500–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,07 (d, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 6,82 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 4$ Hz, H6), 6,58 (d, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 6,19 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 1$ Hz, H7), 5,59 (d, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,83 (t, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CH_2NH), 4,60 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H2), 4,60–4,50 (m, ^2H , CONHCH , CHCOOCH_3), 4,50–4,42 (m, ^1H , H5), 4,32 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,30 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 3,73 (s, ^3H , COOCH_3), 3,20–3,00 (m, ^2H , CH_2NH), 1,90–1,25 (m, ^9H , $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 (s, ^9H , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,49 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,43 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,90 (d, ^6H , $^3J_{\text{H-H}} = 3,5$ Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl)-*L*-phénylalaninyl-L-leucinate de méthyle **1ar**

Stratégie B : temps de couplage = 2 h. $R_f = 0,29$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1).

Isomère *E*. Poudre blanche. $F = 102$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,29–7,15 (m, ^5H , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,07 (d, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 6,82 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 5$ Hz, H6), 6,65 (d, ^1H ,

$^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 6,16 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15,5$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 2$ Hz, H7), 5,58 (d, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 5,00–4,87 (m, ^1H , CHCONH), 4,63 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,58–4,47 (m, ^1H , CHCOOCH_3), 4,47–4,42 (m, ^1H , H5), 4,33 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,27 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H5), 3,68 (s, ^3H , COOCH_3), 3,09 (d, ^2H , $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 1,63–1,38 (m, ^3H , $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (d, ^6H , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl)-*L*-prolinyl-L-leucyl-glycinate d'éthyle **1as**

Stratégie B : temps de couplage = 3 h. $R_f = 0,38$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole/éthanol : 1:1:1).

Poudre blanche. $F = 118$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -152$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,14 (d, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 7,10 (t, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CONH), 6,94 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 3,5$ Hz, H6), 6,50 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 1,5$ Hz, H7), 5,61 (d, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H2), 4,66 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2,5$ Hz, H5), 4,64 (t, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CONCHCH_2), 4,56–4,50 (m, ^1H , H5), 4,49–4,40 (m, ^1H , CONHCH), 4,37 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,32 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 3$ Hz, H4), 4,18 (q, ^2H , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (dd, ^1H , $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CH_2CONH), 3,92 (dd, ^1H , $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CH_2CONH), 3,80–3,55 (m, ^2H , CH_2NCO), 2,40–2,30 (m, ^1H , $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 2,10–1,70 (m, ^6H , $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,53 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, ^3H , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (d, ^3H , $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (d, ^3H , $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,0 (CONH), 171,4 (CONH), 169,8 (CO), 166,4 (CON), 142,0 ($\text{HC}=\text{CHCONH}$), 120,9 ($\text{HC}=\text{CHCONH}$), 109,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 108,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 95,2 (C1 du sucre), 72,2 (C4 du sucre), 70,7 (C3 du sucre), 70,0 (C2 du sucre), 67,2 (C5 du sucre), 61,0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 60,1 (C-proline), 51,8 (CONHCHCONHCH_2), 46,1 (C-proline), 41,2 ($\text{CONHCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 40,2 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27,5 (C-proline), 26,0 (C-proline), 25,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14,0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl)-*L*-tyrosyl-glycyl-glycinate de méthyle **1at**

Stratégie B : temps de couplage = 4 h. $R_f = 0,68$ (acétone).

Poudre blanche. $F = 108$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 680–1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (acétone- d_6) : δ : 7,84 (t, ^1H , $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CONH), 7,68–7,48 (m, ^2H , CONH), 7,11 (d, ^2H , $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,77 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15$ Hz et $^3J_{\text{H6-H5}} = 5$ Hz, H6), 6,73 (d, ^2H , $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,23 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H6-H7}} = 15$ Hz et $^4J_{\text{H7-H5}} = 1,5$ Hz, H7), 5,54 (d, ^1H , $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,64 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,63–4,54 (m, ^1H , CHCONH), 4,49–4,41 (m, ^1H , H5), 4,36 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H2-H1}} = 5,5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,32 (dd, ^1H , $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2,5$ Hz,

H4), 3,91 (d, 2H, $^3J_{H-H} = 5,5$ Hz, CONHCH₂), 3,84 (d, 2H, $^3J_{H-H} = 5,5$ Hz, CH₂COOCH₃), 3,66 (s, 3H, COOCH₃), 3,10 (dd, 1H, $^2J_{H-H} = 8$ Hz et $^2J_{H-H} = 18$ Hz, CH₂C₆H₄OH), 2,92 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 8$ Hz et $^2J_{H-H} = 18$ Hz, CH₂C₆H₄OH), 2,61 (s, 1H, C₆H₄OH), 1,45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,28 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,21 (s, 3H, C(CH₃)₂).

RMN ¹³C (acétone-*d*₆) : δ : 171,1 (CO), 169,1 (CO), 168,7 (CO), 165,0 (CH=CHCONH), 155,0 (CH₂C₆H₄OH), 133,0 (CH=CHCONH), 129,5 (CH₂C₆H₄OH), 124,0 (C₆H₄OH), 123,1 (CH=CHCONH), 114,4 (CH₂C₆H₄OH), 108,2 (C(CH₃)₂), 107,5 (C(CH₃)₂), 95,7 (C1 du sucre), 71,3 (C4 du sucre), 70,1 (C3 du sucre), 69,8 (C2 du sucre), 66,6 (C5 du sucre), 55,4 (CONHCHCONH), 50,6 (COOCH₃), 41,8 (CONHCH₂), 39,9 (CONHCH₂), 35,7 (CHCH₂C₆H₄OH), 24,7 (C(CH₃)₂), 23,5 (C(CH₃)₂), 24,7 (C(CH₃)₂).

• *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène-α-*D*-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-alaninyl-glycyl-glycyl-glycinate de méthyle **1au**

Stratégie B : temps de couplage = 4 h. *R*_f = 0,25 (acétate d'éthyle/éther de pétrole/méthanol : 2:2:1).

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

RMN ¹H (acétone-*d*₆) : δ : 7,81–7,51 (m, 2H, CONH), 7,33–7,20 (m, 2H, CONH), 6,77 (dd, 1H, $^3J_{H7-H6} = 15,5$ Hz et $^3J_{H6-H5} = 2$ Hz, H6), 6,26 (d, 1H, $^3J_{H6-H7} = 15,5$ Hz, H6), 5,54 (d, 1H, $^3J_{H1-H2} = 5$ Hz, H1), 4,62 (dd, 1H, $^3J_{H3-H4} = 8$ Hz et $^3J_{H3-H2} = 2$ Hz, H3), 4,48–4,23 (m, 4H, H5, H2, H4, CONHCH), 4,02–3,82 (m, 6H, CONHCH₂, CONHCH₂, CONHCH₂), 3,67 (s, 3H, COOCH₃), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,37 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,36 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CHCH₃), 1,33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,30 (s, 3H, C(CH₃)₂).

• *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-*D*-ribo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1ba**

Stratégie B : temps de couplage = 1 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

Isomère *E* : *R*_f = 0,37 (éther de pétrole/CH₂Cl₂/éther : 1:1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,78 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 15$ Hz et $^3J_{H4-H5} = 7,5$ Hz, H5), 6,27 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 9$ Hz, CONH), 6,04 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 15$ Hz et $^4J_{H6-H4} = 1$ Hz, H6), 4,99 (s, 1H, H1), 4,72 (dd, 1H, $^3J_{H4-H3} = 7,5$ Hz et $^4J_{H4-H6} = 1$ Hz, H4), 4,69–4,61 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,64 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 6$ Hz, H2), 4,58 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 6$ Hz, H3), 3,72 (s, 3H, COOCH₃), 3,33 (s, 3H, OCH₃), 2,30–2,05 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1,50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,96 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6,5$ Hz, CH(CH₃)₂), 0,93 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 6,5$ Hz, CH(CH₃)₂).

Isomère *Z* : *R*_f = 0,28 (éther de pétrole/CH₂Cl₂/éther : 1:1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,45 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 9$ Hz, CONH), 6,08 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 11,5$ Hz et $^3J_{H5-H4} = 7,5$ Hz, H5), 5,80 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 11,5$ Hz et $^4J_{H6-H4} = 1$ Hz, H6), 5,61 (dd, 1H, $^3J_{H5-H4} = 7,5$ Hz et $^4J_{H4-H6} = 1$ Hz, H4), 4,94 (s, 1H, H1), 4,69–4,61 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,62 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 7,5$ Hz, H2), 4,55 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 7,5$ Hz, H3), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 2,30–2,09 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1,50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,96 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6,5$ Hz, CH(CH₃)₂), 0,93 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 6,5$ Hz, CH(CH₃)₂).

• *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-*D*-ribo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-alaninate d'éthyle **1bg**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 675, 1 635 cm⁻¹.

Isomère *E* : *R*_f = 0,25 (éther de pétrole/CH₂Cl₂/éther : 1:1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,81 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 15$ Hz et $^3J_{H4-H5} = 7$ Hz, H5), 6,19 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CONH), 5,99 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5} = 15$ Hz et $^4J_{H6-H4} = 1$ Hz, H6), 5,01 (s, 1H, H1), 4,75 (dd, 1H, $^3J_{H5-H4} = 7$ Hz et $^4J_{H4-H6} = 1$ Hz, H4), 4,66–4,60 (m, 1H, CHCOOCH₂CH₃), 4,66 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5$ Hz, H2), 4,60 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5$ Hz, H3), 4,20 (q, 2H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, COOCH₂CH₃), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 1,43 (d, 3H, C(CH₃)₂), 1,43 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CHCH₃), 1,31 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,27 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, COOCH₂CH₃).

Isomère *Z* : *R*_f = 0,16 (éther de pétrole/CH₂Cl₂/éther : 1:1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 6,45 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CONH), 6,12 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5} = 11,5$ Hz et $^3J_{H5-H4} = 7,5$ Hz, H5), 5,67 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 11,5$ Hz et $^4J_{H6-H4} = 1$ Hz, H6), 5,65 (dd, 1H, $^3J_{H4-H5} = 7,5$ Hz et $^4J_{H4-H6} = 1$ Hz, H4), 4,97 (s, 1H, OCH₃), 4,69–4,59 (m, 1H, CHCONH), 4,69 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5$ Hz, H2), 4,58 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5$ Hz, H3), 4,19 (q, 2H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, COOCH₂CH₃), 3,44 (s, 3H, OCH₃), 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,43 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CHCH₃), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,28 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, COOCH₂CH₃).

• *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-*D*-ribo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-alaninyl-glycinate de méthyle **1bo**

Stratégie B : temps de couplage = 3 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

Isomère *E* : *R*_f = 0,45 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,49 (t, 1H, $^3J_{H-H} = 5,5$ Hz, CONH), 7,27 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7,5$ Hz, CONH), 6,80 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 15,5$ Hz et $^3J_{H5-H4} = 7,5$ Hz, H5), 6,09 (d, 1H, $^3J_{H6-H5} = 15,5$ Hz, H6), 5,00 (s, 1H, H1), 4,75 (d, 1H, $^3J_{H4-H5} = 7,5$ Hz, H4), 4,70–4,60 (m, 1H, CHCONH), 4,66 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5,5$ Hz, H2), 4,61 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5,5$ Hz, H3), 4,02 (d, 2H, $^3J_{H-H} = 5,5$ Hz, CH₂COOCH₃), 3,74 (s, 3H, COOCH₃), 3,35 (s, 3H, OCH₃), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,43 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CHCH₃), 1,31 (s, 3H, C(CH₃)₂).

Isomère *Z* : *R*_f = 0,54 (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2:1).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ : 7,51 (t, 1H, $^3J_{H-H} = 5,5$ Hz, CONH), 7,12 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7,5$ Hz, CONH), 6,16 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6} = 11,5$ Hz et $^3J_{H5-H4} = 7,5$ Hz, H5), 5,81 (d, 1H, $^3J_{H6-H5} = 11,5$ Hz, H6), 5,69 (d, 1H, $^3J_{H4-H5} = 7,5$ Hz, H4), 4,93 (s, 1H, H1), 4,68–4,59 (m, 1H, CHCONH), 4,68 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5$ Hz, H2), 4,58 (d, 1H, $^3J_{H2-H3} = 5$ Hz, H3), 4,02 (d, 2H, $^3J_{H-H} = 5,5$ Hz, CH₂COOCH₃), 3,72 (s, 3H, COOCH₃), 3,37 (s, 3H, OCH₃), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,43 (d, 3H, $^3J_{H-H} = 7$ Hz, CHCH₃), 1,31 (s, 3H, C(CH₃)₂).

• *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-*D*-ribo-hept-5-énofuranuronoyl)-*O*-méthyl-*L*-aspartyl-*L*-phénylalaninate de méthyle **1bp**

Stratégie B : temps de couplage = 3 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm⁻¹.

Isomère *E* : $R_f = 0,41$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,37–7,10 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,01 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 6,86 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,14 (s, 1H, H1), 5,01 (d, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 6$ Hz, H4), 4,88–4,70 (m, 3H, H2, CHCONH, CHCOOCH₃), 4,50 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 6$ Hz, H3), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 3,66 (s, 3H, COOCH₃), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 3,17–2,95 (m, 4H, H5, H6, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,87 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,60 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1,44 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Isomère *Z* : $R_f = 0,54$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,38–7,10 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,93 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 6,77 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 5,95 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 11,5$ Hz et $^3J_{\text{H5-H4}} = 7$ Hz, H5), 5,74 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H5}} = 11,5$ Hz, H6), 5,69 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H4}} = 7$ Hz, H4), 5,11 (s, 1H, H1), 4,97 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7$ Hz, H2), 4,90–4,70 (m, 2H, CHCONH, CHCOOCH₃), 4,51 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7$ Hz, H3), 3,71 (s, 3H, COOCH₃), 3,68 (s, 3H, COOCH₃), 3,35 (s, 3H, OCH₃), 3,15–3,00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,87 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,60 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1,40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,35 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

SM FAB : $m/z = 535,1$ ($M + 1$).

- *N*-(1,2-*O*-Isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -D-xylo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1ca**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : $R_f = 0,22$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:2).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,91 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 15$ Hz et $^3J_{\text{H5-H4}} = 4$ Hz, H4), 6,24 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 15$ Hz et $^4J_{\text{H6-H4}} = 2$ Hz, H6), 6,01 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CONH), 5,97 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,85–4,79 (m, 1H, H4), 4,65 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, CHCOOCH₃), 4,61 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H2), 3,78 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3$ Hz, H3), 3,74 (s, 3H, COOCH₃), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 2,25–2,10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,97 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,89 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

- *N*-(1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidène- α -D-lyxo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1da**

Stratégie B : temps de couplage = 45 min.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 675, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : $R_f = 0,18$ (éther/éther de pétrole : 2:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45–7,29 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,90 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 15$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 5,5$ Hz, H5), 6,20 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 15$ Hz et $^4J_{\text{H6-H4}} = 1$ Hz, H6), 6,17 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,02 (s, 1H, H1), 4,70 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 4$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 5$ Hz, H3), 4,65–4,50 (m, 3H, H2, H4, CHCOOCH₃), 4,61 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,41 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 2,25–2,10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,41 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,95 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,93 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,3 (COOCH₃), 165,6 (CONH), 138,4 (CH=CHCONH), 137,8 (OCH₂Ph), 129,2 (OCH₂Ph), 128,8 (OCH₂Ph), 128,7 (OCH₂Ph), 126,0 (CH=CHCONH), 113,6 (C(CH₃)₂), 105,9 (C1 du

sucré), 86,0 (C4 du sucre), 81,7 (C2 du sucre), 80,0 (C3 du sucre), 69,8 (OCH₂Ph), 57,8 (CONHCHCOOCH₃), 52,9 (COOCH₃), 32,1 (CH(CH₃)₃), 26,7 (C(CH₃)₂), 25,6 (C(CH₃)₂), 19,6 (CH(CH₃)₂), 18,6 (CH(CH₃)₂).

Isomère *Z* : $R_f = 0,34$ (éther/éther de pétrole : 2:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45–7,29 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,21 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 11$ Hz et $^3J_{\text{H5-H4}} = 6$ Hz, H5), 6,15 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,97 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 11$ Hz et $^4J_{\text{H6-H4}} = 1,5$ Hz, H6), 5,62–5,58 (m, 1H, H4), 5,13 (s, 1H, H1), 5,10 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6$ Hz et $^3J_{\text{H3-H4}} = 4$ Hz, H3), 4,67 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 6$ Hz, H2), 4,56 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CHCOOCH₃), 4,49 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,45 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 2,25–2,15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,27 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,96 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,93 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,2 (COOCH₃), 165,5 (CONH), 138,2 (CH=CHCONH), 137,8 (OCH₂Ph), 129,1 (OCH₂Ph), 128,7 (OCH₂Ph), 128,6 (OCH₂Ph), 126,0 (CH=CHCONH), 113,5 (C(CH₃)₂), 106,1 (C1 du sucre), 85,9 (C4 du sucre), 81,8 (C2 du sucre), 80,1 (C3 du sucre), 69,9 (OCH₂Ph), 57,7 (CONHCHCOOCH₃), 52,9 (COOCH₃), 31,8 (CH(CH₃)₂), 26,7 (C(CH₃)₂), 25,5 (C(CH₃)₂), 19,7 (CH(CH₃)₂), 18,7 (CH(CH₃)₂).

- *N*-(1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-6-méthyl- α -D-lyxo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **1dd**

Stratégie B : temps de couplage = 1 h.

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : $R_f = 0,50$ (éther/éther de pétrole : 3:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,33 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H4}} = 7$ Hz, H5), 6,27 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CONH), 5,10 (s, 1H, H1), 4,76–4,59 (m, 3H, H2, H3, H4), 4,69 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,55 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CHCOOCH₃), 4,45 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 2,21–2,05 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,88 (s, 3H, CH=CCH₃), 1,39 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,23 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,90 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,85 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 168,8 (COOCH₃), 166,6 (CONH), 147,2 (CH=CCH₃), 145,6 (OCH₂Ph), 132,0 (CH=CCH₃), 129,0 (OCH₂Ph), 128,8 (OCH₂Ph), 128,6 (OCH₂Ph), 128,4 (OCH₂Ph), 128,2 (OCH₂Ph), 113,0 (C(CH₃)₂), 105,5 (C1 du sucre), 85,6 (C4 du sucre), 81,1 (C2 du sucre), 76,5 (C3 du sucre), 69,4 (OCH₂Ph), 57,4 (CONHCHCOOCH₃), 52,4 (COOCH₃), 31,8 (CHCH(CH₃)₂), 26,3 (C(CH₃)₂), 26,0 (C(CH₃)₂), 19,2 (CH(CH₃)₂), 18,1 (CH(CH₃)₂), 14,1 (HC=CCH₃).

Isomère *Z* : $R_f = 0,59$ (éther/éther de pétrole : 3:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,16 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,81 (d, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8$ Hz, H4), 5,00 (s, 1H, H1), 5,01–4,98 (m, 1H, H4), 4,81 (dd, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 6$ Hz et $^3J_{\text{H3-H4}} = 3,5$ Hz, H3), 4,72 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,72–4,60 (m, 1H, H2), 4,53 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, CHCOOCH₃), 4,45 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 2,20–2,05 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,00 (s, 3H, CH=CCH₃), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,90 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,85 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,6 (COOCH₃), 168,6 (CONH), 147,6 (CH=C(CH₃)), 144,9 (OCH₂Ph), 135,1 (CH=CCH₃), 129,0 (OCH₂Ph), 128,8 (OCH₂Ph), 128,6 (OCH₂Ph), 128,4 (OCH₂Ph), 128,2 (OCH₂Ph), 112,9

($C(CH_3)_2$), 105,5 (C1 du sucre), 85,6 (C4 du sucre), 81,1 (C2 du sucre), 76,5 (C3 du sucre), 69,2 (OCH_2Ph), 57,3 ($CONHCHCOOCH_3$), 52,4 ($COOCH_3$), 31,5 ($CHCH(CH_3)_2$), 26,2 ($C(CH_3)_2$), 24,9 ($C(CH_3)_2$), 19,3 ($CH(CH_3)_2$), 18,2 ($CH(CH_3)_2$), 14,3 ($HC=CCH_3$).

• *N*-(1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidène- α -D-lyxo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-alaninate d'éthyle **1dg**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 750, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : R_f = 0,14 (éther/éther de pétrole : 2:1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,40–7,25 (m, 5H, $CH_2C_6H_5$), 6,82 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6}$ = 15,5 Hz et $^3J_{H5-H4}$ = 5,5 Hz), 6,15 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, CONH), 6,09 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5}$ = 15,5 Hz et $^4J_{H6-H4}$ = 1,5 Hz, H4), 5,08 (s, 1H, H1), 4,71 (dd, 1H, $^3J_{H3-H2}$ = 5 Hz et $^3J_{H3-H4}$ = 4 Hz, H3), 4,75–4,51 (m, 3H, H2, H4, $CHCOOCH_2CH_3$), 4,62 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 11,5 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,50 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$), 4,29 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 11,5 Hz, $CH_2C_6H_5$), 1,37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,28 (d, 3H, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, $CHCH_3$), 1,26 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,23 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 174,0 ($COOCH_2CH_3$), 164,9 (CONH), 137,1 ($CH=CHCONH$), 136,6 (OCH_2Ph), 128,7 (OCH_2Ph), 128,3 (OCH_2Ph), 128,2 (OCH_2Ph), 125,6 ($CH=CHCONH$), 112,3 ($C(CH_3)_2$), 105,4 (C1 du sucre), 85,4 (C4 du sucre), 81,2 (C2 du sucre), 79,5 (C3 du sucre), 69,3 (OCH_2Ph), 62,0 ($COOCH_2CH_3$), 48,4 ($CONHCHCOOCH_3$), 26,3 ($C(CH_3)_2$), 25,2 ($C(CH_3)_2$), 18,9 ($CHCH_3$), 14,4 ($CO_2CH_2CH_3$).

Isomère *Z* : R_f = 0,35 (éther/éther de pétrole : 2:1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $CH_2C_6H_5$), 6,19 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 6,5 Hz, CONH), 6,14 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5}$ = 12 Hz et $^3J_{H5-H4}$ = 6,5 Hz, H5), 5,86 (dd, 1H, $^3J_{H6-H7}$ = 12 Hz et $^4J_{H6-H4}$ = 1 Hz, H6), 5,57–5,49 (m, 1H, H4), 5,26 (s, 1H, H1), 5,25 (dd, 1H, $^3J_{H3-H2}$ = 5 Hz et $^3J_{H3-H4}$ = 4 Hz, H3), 4,62 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12,5 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,61 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 5 Hz), 4,60–4,48 (m, 1H, $CHCOOCH_2CH_3$), 4,39 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12,5 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,14 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$), 1,39 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,36 (d, 3H, $^3J_{H-H}$ = 7,5 Hz, $CHCH_3$), 1,23 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,22 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 174,0 ($COOCH_3$), 164,9 (CONH), 137,1 ($CH=CHCONH$), 136,6 (OCH_2Ph), 128,7 (OCH_2Ph), 128,3 (OCH_2Ph), 128,2 (OCH_2Ph), 125,6 ($CH=CHCONH$), 112,2 ($C(CH_3)_2$), 105,5 (C1 du sucre), 85,4 (C4 du sucre), 81,3 (C2 du sucre), 79,6 (C3 du sucre), 69,4 (OCH_2Ph), 62,6 ($COOCH_2CH_3$), 48,4 ($CONHCHCOOCH_3$), 26,2 ($C(CH_3)_2$), 25,0 ($C(CH_3)_2$), 20,0 ($CHCH_3$), 14,4 ($CO_2CH_2CH_3$).

• *N*-(1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-6-méthyl- α -D-lyxo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-alaninate d'éthyle **1dh**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : R_f = 0,36 (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $CH_2C_6H_5$), 6,39 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 6,5 Hz, CONH), 6,32 (dd, 1H, $^3J_{H5-H4}$ = 6,5 Hz et $^4J_{H-H}$ = 1 Hz, H5), 5,23 (s, 1H, H1), 4,74–4,56 (m, 4H, H2, H4, H3, $CHCOOCH_2CH_3$), 4,70 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 11,5 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,46 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 11,5 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,16 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$), 1,88 (d, 3H, $^4J_{H-H}$ = 1 Hz, $CH=CCH_3$), 1,40 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,34 (d, 3H,

$^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $CHCH_3$), 1,22 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,21 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 173,0 ($COOC_2H_5$), 168,0 (CONH), 137,4 ($CH=C(CH_3)CONH$), 135,0 (OCH_2Ph), 128,9 ($CH=C(CH_3)CONH$), 128,8 (OCH_2Ph), 128,3 (OCH_2Ph), 128,1 (OCH_2Ph), 113,0 ($C(CH_3)_2$), 105,5 (C1 du sucre), 85,7 (C4 du sucre), 81,2 (C2 du sucre), 76,5 (C3 du sucre), 69,4 (OCH_2Ph), 61,7 ($COOCH_2CH_3$), 48,4 ($CONHCHCOOC_2H_5$), 26,3 ($C(CH_3)_2$), 25,0 ($C(CH_3)_2$), 18,4 ($CHCH_3$), 14,3 ($CH=CCH_3$), 14,0 ($CO_2CH_2CH_3$).

Isomère *Z* : R_f = 0,50 (éther/éther de pétrole/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,35–7,20 (m, 5H, $CH_2C_6H_5$), 6,37 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, CONH), 5,82 (dd, 1H, $^3J_{H5-H4}$ = 8 Hz et $^4J_{H-H}$ = 1 Hz, H5), 5,15–5,05 (m, 1H, H4), 5,00 (s, 1H, H1), 4,81 (dd, 1H, $^3J_{H3-H4}$ = 3,5 Hz et $^3J_{H3-H2}$ = 6 Hz, H3), 4,76 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,74–4,54 (m, 2H, H2, $CHCOOCH_2CH_3$), 4,38 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,06 (q, 2H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$), 1,96 (d, 3H, $^4J_{H-H}$ = 1 Hz, $CH=CCH_3$), 1,44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,35 (d, 3H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $CHCH_3$), 1,22 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,15 (t, 3H, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, $COOCH_2CH_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : δ : 173,3 ($COOC_2H_5$), 168,3 (CONH), 137,6 ($C=CCH_3$), 135,6 (OCH_2Ph), 130,8 ($CH=C(CH_3)$), 128,8 (OCH_2Ph), 128,1 (OCH_2Ph), 127,9 (OCH_2Ph), 112,6 ($C(CH_3)_2$), 105,6 (C1 du sucre), 85,7 (C4 du sucre), 81,9 (C2 du sucre), 77,3 (C3 du sucre), 69,0 (OCH_2Ph), 61,7 ($COOCH_2CH_3$), 48,6 ($CONHCHCOOC_2H_5$), 26,3 ($C(CH_3)_2$), 18,7 ($CHCH_3$), 14,0 ($CH=CCH_3$), 13,9 ($CO_2CH_2CH_3$).

• *N*-(1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidène- α -D-lyxo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-aspartate de diméthyle **1di**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 680, 1 645 cm^{-1} .

Isomère *E* : R_f = 0,29 (CH_2Cl_2 /éther/hexane : 1:1:1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,45–7,30 (m, 5H, $CH_2C_6H_5$), 6,92 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5}$ = 15,5 Hz et $^3J_{H5-H4}$ = 5 Hz, H5), 6,64 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, CONH), 6,19 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5}$ = 15,5 Hz et $^4J_{H6-H4}$ = 1 Hz, H6), 5,14 (s, 1H, H1), 4,98–4,91 (m, 1H, $CHCOOCH_3$), 4,81 (dd, 1H, $^3J_{H3-H4}$ = 4 Hz et $^3J_{H3-H2}$ = 5,5 Hz, H3), 4,70–4,62 (m, 2H, H2, H4), 4,69 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,49 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12 Hz, $CH_2C_6H_5$), 3,78 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,69 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,08 (dd, 1H, $^2J_{H-H}$ = 17,5 Hz et $^3J_{H-H}$ = 4,5 Hz, CH_2COOCH_3), 2,91 (dd, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4,5 Hz et $^2J_{H-H}$ = 17,5 Hz, CH_2COOCH_3), 1,48 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).

Isomère *Z* : R_f = 0,36 (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ : 7,50–7,35 (m, 5H, $CH_2C_6H_5$), 6,69 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 7,5 Hz, CONH), 6,23 (dd, 1H, $^3J_{H5-H6}$ = 11,5 Hz et $^3J_{H5-H4}$ = 7 Hz, H5), 5,95 (dd, 1H, $^3J_{H6-H5}$ = 11,5 Hz et $^4J_{H6-H4}$ = 1 Hz, H6), 5,60–5,56 (m, 1H, H4), 5,13 (s, 1H, H1), 5,10 (dd, 1H, $^3J_{H2-H3}$ = 5,5 Hz et $^3J_{H3-H4}$ = 4 Hz, H3), 4,91–4,85 (m, 1H, $CHCOOCH_3$), 4,68 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12 Hz, $CH_2C_6H_5$), 4,67 (d, 1H, $^3J_{H3-H2}$ = 5,5 Hz, H2), 4,46 (d, 1H, $^2J_{H-H}$ = 12 Hz, $CH_2C_6H_5$), 3,80 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,70 (s, 3H, $COOCH_3$), 3,08 (dd, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4,5 Hz et $^2J_{H-H}$ = 17,5 Hz, CH_2COOCH_3), 2,88 (dd, 1H, $^3J_{H-H}$ = 4,5 Hz et $^2J_{H-H}$ = 17,5 Hz, CH_2COOCH_3), 1,44 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,28 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).

• *N*-(1-*O*-Benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-6-méthyl- α -D-lyxo-hept-5-énofuranuronoyl) *L*-aspartate de diméthyle **1dj**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : $R_f = 0,35$ (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,92 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 6,43 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, H5), 5,13 (s, 1H, H1), 4,97–4,86 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,83–4,62 (m, 3H, H2, H3, H4), 4,68 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,52 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 11,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,67 (s, 3H, COOCH_3), 3,65 (s, 3H, COOCH_3), 3,06 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,88 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1,95 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Isomère *Z* : $R_f = 0,44$ (éther/hexane/ CH_2Cl_2 : 1:1:1).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,84 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,89 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, H5), 5,08 (s, 1H, H1), 5,04–5,02 (m, 1H, H4), 4,97–4,86 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,83–4,62 (m, 2H, H2, H3), 4,76 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,47 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,67 (s, 3H, COOCH_3), 3,65 (s, 3H, COOCH_3), 3,08 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,90 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,03 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 1,47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

• Préparation de la *N*-(1,2,3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-tyrosyl-glycyl-glycine

Dans un bicol muni d'un agitateur magnétique, d'une ampoule à introduction et d'un thermomètre, on introduit **1a enk p** (150 mg, 0,25 mmol). On ajoute alors une solution d'hydroxyde de sodium 2 M dans le méthanol (5 mL). Le mélange est porté à 40 °C pendant 3 h. Après avoir refroidi le milieu réactionnel, la solution est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à pH 4. Le mélange est ensuite extrait par de l'acétate d'éthyle (2 \times 50 mL). 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.

$F = 142$ – 144 °C. $[\alpha]_D^{20} = -87$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–2 650, 1 730, 1 680, 1 640 cm^{-1} .

Isomère *E* : RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,91 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CONH), 7,60 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CONH), 7,55 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CONH), 7,08 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,90–6,50 (m, 4H, COOH, H6, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,22 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 15$ Hz, H7), 5,55 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, H1), 4,69–4,57 (m, 2H, H3, CHCONH), 4,50–4,41 (m, 1H, H5), 4,37–4,25 (m, 2H, H2, H4), 4,09 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CH_2CONH), 3,95 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CH_2COOH), 3,39 (s, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 3,10 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,5$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 2,97 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,5$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 1,48 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) : δ : 171,0 (COOH), 169,0 (CONH), 166,3 (CONH), 163,0 ($\text{C}=\text{CHCONH}$), 154,0 (OCH_2PhOH), 136,9 ($\text{CH}=\text{CHCONH}$), 128,2 (CH_2PhOH), 126,6 (CH_2PhOH), 113,2 (CH_2PhOH), 108,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 107,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 94,0 (C1 du sucre), 71,3 (C4 du sucre), 70,1 (C3 du sucre), 69,8 (C2 du sucre), 66,8 (C5 du sucre), 52,8 (CONHCHCONH), 41,2

(CONHCH_2), 40,2 (CONHCH_2), 35,6 (CH_2PhOH), 24,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

SM ES : $m/z = 576$ ($M - 1$).

• Préparation du *N*-(1,2,3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-tyrosyl-glycyl-glycyl-*L*-phénylalaninyl-*L*-leucinate de méthyle **1a enk p'**

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 h. Le produit brut est purifié sur colonne de silice.

$R_f = 0,57$ (acétone/ CH_2Cl_2 : 1:1).

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 680, 1 660 cm^{-1} .

Isomère *E* : RMN ^1H (acétone- d_6) : δ : 8,03 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CONH), 7,75 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CONH), 7,74 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CONH), 7,53 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CONH), 7,34 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CONH), 7,30–7,12 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,05 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,79 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 15$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, H6), 6,72 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,35 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 15$ Hz et $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, H7), 5,54 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, H1), 4,75–4,40 (m, 5H, H3, H5, CHCONH , CHCONH , CHCOOCH_3), 4,39–4,24 (m, 2H, H2, H4), 3,88 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CH_2CONH), 3,79 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CH_2CONH), 3,66 (s, 3H, COOCH_3), 3,45–3,00 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,61 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 2,41–2,13 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,20 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (acétone- d_6) : δ : 172,1 (COOCH_3), 172,0 (CONH), 171,0 (CONH), 169,0 (CONH), 167,9 (CONH), 165,1 (CONH), 158,0 (CH_2PhOH), 139,4 ($\text{CH}=\text{CHCONH}$), 137,2 (CH_2Ph), 129,3 (CH_2PhOH), 128,6 (CH_2Ph), 127,4 (CH_2Ph), 127,1 (CH_2Ph), 125,6 (CH_2Ph), 122,8 ($\text{CH}=\text{CHCONH}$), 114,4 (CH_2PhOH), 108,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 107,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 95,6 (C1 du sucre), 71,9 (C4 du sucre), 70,1 (C3 du sucre), 69,7 (C2 du sucre), 66,6 (C5 du sucre), 55,2 (CHCH_2PhOH), 53,7 (CHCH_2Ph), 50,7 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 50,0 (COOCH_3), 42,5 (CH_2CONH), 42,0 (CH_2CONH), 39,6 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36,7 (CHCH_2Ph), 35,8 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 24,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23,6 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

SM FAB : $m/z = 852$ ($M + 1$).

• Préparation de la *N*-(1,2,3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-oct-6-énopyranuronoyl) *L*-tyrosyl-glycyl-glycyl-*L*-phénylalaninyl-*L*-leucine **1a enk**

Dans un bicol muni d'un agitateur magnétique, d'une ampoule à introduction et d'un thermomètre, on introduit **1a enk p'** (50 mg, 0,058 mmol), puis on ajoute une solution d'hydroxyde de sodium dans le méthanol $2 \cdot 10^{-1}$ M (5 mL). Le mélange est ensuite porté à 40 °C pendant 4 h. Après avoir refroidi le mélange, la solution est acidifiée jusqu'à pH 4 par de l'acide chlorhydrique 6 N. Après avoir extrait par l'acétate d'éthyle (2 \times 25 mL), 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'un agitateur magnétique. On ajoute une solution d'acide formique (10 mL à 50 %). La solution est agitée 24 h à température

ambiante. Le déblocage des isopropylidènes ayant été réalisé, l'acide formique aqueux est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu se présente sous forme d'une poudre jaunâtre.

RMN ^{13}C (méthanol- d_4) : δ : 172,3 (COOH), 172,0 (CONH), 171,0 (CONH), 169,0 (CONH), 168,0 (CONH), 166,0 (CH=CHCONH), 157,4 (CH₂PhOH), 142,0 (α ,CH=CHCONH), 141,5 (β ,CH=CHCONH), 138,4 (CH₂Ph), 131,3 (CH₂PhOH), 130,4 (CH₂Ph), 129,5 (CH₂Ph), 128,9 (CH₂PhOH), 127,8 (CH₂Ph), 125,0 (α ,CH=CHCONH), 122,0 (β ,CH=CHCONH), 116,0 (CH₂PhOH), 98,0 (C1 β du sucre), 95,0 (C1 α du sucre), 75,0 (C5 β du sucre), 74,8 (C3 β du sucre), 72,4 (C2 β du sucre), 72,2 (C5 α du sucre), 71,8 (C4 α du sucre), 70,2 (C4 β du sucre), 70,0 (C3 α du sucre), 69,7 (C2 α du sucre), 57,3 (CHCH₂C₆H₄OH), 56,0 (CHCH₂Ph), 52,8 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 43,8 (CONHCH₂), 43,5 (CONHCH₂), 41,3 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 38,7 (CHCH₂Ph), 38,0 (CHCH₂C₆H₄OH), 37,0 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 23,4 (CH(CH₃)₂), 22,0 (CH(CH₃)₂).

• **Hydrogénation des glycopeptides insaturés 1 dérivés du galactose, du ribose et du xylose**

Les dérivés du galactose, du ribose et du xylose sont hydrogénés selon le mode opératoire suivant. Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit du palladium (10 mg) sur carbone (10 %) avec de l'acétate d'éthyle (5 mL). 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 hydrogène pendant 12 h. 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.

■ ***N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactooctopyranuronoyl) *L*-valinate de méthyle 7aa**

Huile jaune. $[\alpha]_D^{20} = -31$ ($c = 1,0$, CHCl₃).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 750, 1 670 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl₃) : δ : 6,16 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CONH), 5,44 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,51 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,52–4,45 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,22 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,06 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2$ Hz, H4), 3,70–3,68 (m, 1H, H5), 3,69 (s, 3H, COOCH₃), 2,50–2,20 (m, 1H, CHC(CH₃)₂), 2,15–2,00 (m, 2H, H7), 1,95–1,81 (m, 2H, H6), 1,41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,27 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,24 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0,86 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CHC(CH₃)₂), 0,83 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CHC(CH₃)₂).

■ ***N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactooctopyranuronoyl) *L*-aspartate de di-*tert*-butyle 7ac**

Huile jaune. $[\alpha]_D^{20} = -19$ ($c = 1,0$, CHCl₃).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl₃) : δ : 6,54 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,52 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,66 (dt, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, CHCOOtBu), 4,61 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,29 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,13 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 2,5$ Hz, H4), 3,80–3,70 (m, 1H, H4), 2,86 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 20$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, CH₂COOtBu), 2,71 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 20$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, CH₂COOtBu), 2,50–2,25 (m, 2H, H7), 2,00–1,89 (m, 2H, H6), 1,49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂).

■ ***N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène-7-méthyl- α -*D*-galactooctopyranuronoyl) *L*-valinate de méthyle 7ad**

Huile incolore.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 675 cm⁻¹.

Diastéréomère *S* : 62 %. $R_f = 0,38$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ^1H (CDCl₃) : δ : 6,14 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CONH), 5,41 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,54–4,45 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,47 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz et $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz, H3), 4,17 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 3,70–3,60 (m, 1H, H5), 3,68 (s, 3H, COOCH₃), 2,60–2,42 (m, 1H, H7), 2,20–1,90 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1,89–1,70 (m, 2H, H6), 1,38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,31 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,26 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,20 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,14 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH₃), 0,84 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CH(CH₃)₂), 0,83 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CH(CH₃)₂).

Diastéréomère *R* : 38 %. $R_f = 0,46$ (acétate d'éthyle/hexane : 1:1).

RMN ^1H (CDCl₃) : δ : 6,06 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CONH), 5,47 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,53 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,54–4,42 (m, 1H, CHCOOCH₃), 4,23 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H2), 4,03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 3,80–3,70 (m, 1H, H5), 3,67 (s, 3H, COOCH₃), 2,52–2,40 (m, 1H, H7), 2,18–2,00 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1,62–1,50 (m, 2H, H6), 1,46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,27 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,11 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH₃), 0,87 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CH(CH₃)₂), 0,83 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CH(CH₃)₂).

■ ***N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactooctopyranuronoyl) *L*-alanyl-glycinate de méthyle 7ao**

Huile jaune. $[\alpha]_D^{20} = -36$ ($c = 1,0$, CHCl₃).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 660 cm⁻¹.

RMN ^1H (CHCl₃) : δ : 7,18 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CONH), 6,46 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, CONH), 5,51 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5,5$ Hz, H1), 4,59 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2$ Hz, H3), 4,57–4,50 (m, 1H, CHCONH), 4,29 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2$ Hz, H2), 4,13 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 4,01 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CH₂COOCH₃), 3,72–3,70 (m, 1H, H5), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 2,50–2,27 (m, 2H, H7), 2,06–1,81 (m, 2H, H6), 1,52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,41 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CHCH₃), 1,34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,31 (s, 3H, C(CH₃)₂).

■ ***N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactooctopyranuronoyl)-*O*-méthyl-*L*-aspartyl-*L*-phénylalaninate de méthyle 7ap**

Huile jaune. $[\alpha]_D^{20} = -20$ ($c = 1,0$, CHCl₃).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 675 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl₃) : δ : 7,40–7,10 (m, 5H, CH₂C₆H₅), 7,01 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CONH), 6,67 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,53 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,85–4,69 (m, 2H, CHCONH, CHCOOCH₃), 4,59 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 7$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,30 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,12 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 7$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz, H4), 3,85–3,75 (m, 1H, H5), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 3,68 (s, 3H, COOCH₃), 3,17 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CH₂C₆H₅), 3,04 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CH₂C₆H₅), 2,94 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CH₂CO₂CH₃), 2,58 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CH₂CO₂CH₃), 2,40–2,20 (m, 2H, H7), 2,05–1,80 (m, 2H, H6), 1,51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,46 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1,32 (s, 3H, C(CH₃)₂).

■ *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactooctopyranuronoyl) *L*-prolinyl-*L*-leucyl glycinate d'éthyle **7as**

Huile jaune.

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,24 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 6,99 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CONH), 5,52 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,58 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,60–4,50 (m, 1H, CHCONH), 4,40–4,32 (m, 1H, CONCH), 4,30 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,20 (q, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,13 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H3}} = 8$ Hz et $^3J_{\text{H4-H5}} = 3$ Hz), 4,05 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,92 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,80–3,70 (m, 1H, H5), 3,70–3,40 (m, 2H, NCH_2), 2,65–2,40 (m, 2H, H7), 2,12–1,70 (m, 6H, H6, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2$), 1,67–1,52 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,24 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,93 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 174,5 (COOEt), 172,9 (CONH), 172,5 (CON), 170,6 (CONH), 109,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 97,2 (C1 du sucre), 73,6 (C4 du sucre), 71,6 (C3 du sucre), 71,2 (C2 du sucre), 67,6 (C5 du sucre), 62,1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60,9 (CH-proline), 52,6 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 48,4 (CH_2 -proline), 42,0 (CONHCH_2), 40,7 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31,6 (CH_2 -proline), 28,4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26,3 (CH_2 -proline), 25,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 25,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14,9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

SM FAB : m/z = 598 ($M + 1$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

■ *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène- β -*D*-riboheptofuranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **7ba**

Huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 665 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,00 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 4,88 (s, 1H, H1), 4,54 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 6$ Hz, H2), 4,50–4,44 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,48 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6$ Hz, H3), 4,09 (m, 1H, H5), 3,67 (s, 3H, COOCH_3), 3,29 (s, 3H, OCH_3), 2,40–2,20 (m, 2H, H7), 2,15–2,00 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,90–1,75 (m, 2H, H6), 1,40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,23 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,87 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,84 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,8 (CONH), 172,3 (COOCH_3), 112,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 100,9 (C1 du sucre), 86,5 (C2 du sucre), 85,6 (C3 du sucre), 84,5 (C4 du sucre), 57,2 (OCH_3), 55,3 (CO_2CH_3), 52,3 (CONHCHCOOCH_3), 33,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 31,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18,0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

■ *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène- β -*D*-riboheptofuranuronoyl) *L*-alaninate d'éthyle **7bg**

Huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,21 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 4,95 (s, 1H, H1), 4,60 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 6$ Hz, H2), 4,54 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6$ Hz, H3), 4,55–4,50 (m, 1H, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 4,16 (m, 1H, H5), 4,20 (q, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3,34 (s, 3H, OCH_3), 2,45–2,25 (m, 2H, H7), 1,92–1,80 (m, 2H, H6), 1,46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,40 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH_3),

1,36 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

■ *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène- β -*D*-riboheptofuranuronoyl) *L*-alaninyl-glycinate de méthyle **7bo**

Huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,09 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, CONH), 6,52 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 4,94 (s, 1H, H1), 4,67–4,57 (m, 1H, CHCONH), 4,61 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4$ Hz, H2), 4,54 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 4$ Hz, H3), 4,20–4,09 (m, 1H, H5), 4,02 (t, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3,75 (s, 3H, COOCH_3), 3,35 (s, 3H, OCH_3), 2,46–2,26 (m, 2H, H7), 1,96–1,80 (m, 2H, H6), 1,46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,40 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH_3), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 173,1 (CONH), 172,8 (COOCH_3), 170,5 (CONH), 112,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109,9 (C1 du sucre), 86,3 (C2 du sucre), 85,6 (C3 du sucre), 84,2 (C4 du sucre), 55,5 (OCH_3), 52,7 (CHCH_3), 49,0 (COOCH_3), 41,4 (CONHCH_2), 33,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 30,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18,3 (CHCH_3).

■ *N*-(1-*O*-Méthyl-2,3-*O*-isopropylidène- β -*D*-riboheptofuranuronoyl)-*O*-méthyl-*L*-aspartyl-*L*-phénylalaninate de méthyle **7bp**

Huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 675 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,34–7,12 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,99 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CONH), 6,80 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, CONH), 4,84 (s, 1H, H1), 4,82–4,72 (m, 2H, CHCOOCH_3 , CHCONH), 4,59 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7,5$ Hz, H2), 4,54 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7,5$ Hz, H3), 3,93–3,89 (m, 1H, H5), 3,71 (s, 3H, COOCH_3), 3,69 (s, 3H, COOCH_3), 3,29 (s, 3H, OCH_3), 3,15 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,04 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,94 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,59 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz et $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,33 (m, 2H, H7), 2,09–1,93 (m, 2H, H6), 1,46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ : 172,3 (CONH), 171,2 (COOCH_3), 170,0 (CONH), 137,2 (CH_2Ph), 129,0 (CH_2Ph), 128,8 (CH_2Ph), 128,4 (CH_2Ph), 127,0 (CH_2Ph), 112,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 106,7 (C1 du sucre), 85,2 (C2 du sucre), 80,0 (C3 du sucre), 78,6 (C4 du sucre), 54,3 (CHCH_2Ph), 53,7 ($\text{CHCH}_2\text{COOCH}_3$), 52,2 (COOCH_3), 51,9 (COOCH_3), 48,7 (OCH_3), 37,4 ($\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 35,1 (CHCH_2Ph), 32,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 25,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$).

■ *N*-(1,2-*O*-Isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -*D*-xyloheptofuranuronoyl) *L*-valinate de méthyle **7ca**

Huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 670 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 6,18 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, CONH), 5,85 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 4$ Hz, H1), 4,55–4,41 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,49 (d, 1H, $^3J_{\text{H2-H1}} = 4$ Hz, H2), 4,17–4,05 (m, 1H, H4), 3,71 (s, 3H, COOCH_3), 3,57 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3$ Hz, H3), 3,39 (s, 3H, OCH_3), 2,50–2,30 (m, 2H, H6), 2,21–2,08 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,10–1,90 (m, 2H, H7), 1,45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

■ *N*-(1,2,3,4-Di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactooctopyranuronoyl) *L*-tyrosyl-glycyl-glycyl-*L*-phénylalaninyl-*L*-leucinate de méthyle **7a enk p'**

Huile jaune. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 740, 1 680–1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (acétone- d_6) : δ : 8,04 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CONH), 7,70–7,47 (m, 4H, CONH), 7,30–7,12 (m, 5H, C_6H_5), 7,02 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6,69 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 5,57 (d, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz, H1), 4,52 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8,5$ Hz et $^3J_{\text{H3-H2}} = 2,5$ Hz, H3), 4,63–4,34 (m, 3H, CHCOOCH_3 , CHCONH , CHCONH), 4,23 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 5$ Hz et $^3J_{\text{H2-H3}} = 2,5$ Hz, H2), 4,04 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 1,5$ Hz et $^3J_{\text{H4-H3}} = 8,5$ Hz, H4), 3,91–3,80 (m, 1H, H5), 3,71 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CH_2CONH), 3,67 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, CH_2CONH), 3,60 (s, 3H, COOCH_3), 3,20–2,75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2,61 (s, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 2,39–2,10 (m, 2H, H7), 1,80–1,60 (m, 2H, H6), 1,60–1,42 (m, 3H), 1,39 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,24 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,87 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,84 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (acétone- d_6) : δ : 173,5 (CONH), 172,3 (CONH), 172,0 (CONH), 170,0 (COOCH_3), 169,5 (CONH), 169,0 (CONH), 161,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 139,0 (CH_2Ph), 130,5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 129,0 (CH_2Ph), 128,5 (CH_2Ph), 128,1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 127,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 116,0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 108,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 108,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 95,6 (C1 du sucre), 72,2 (C4 du sucre), 71,7 (C3 du sucre), 71,2 (C2 du sucre), 68,2 (C5 du sucre), 56,7 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 55,7 (CHCH_2Ph), 50,3 ($\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 42,2 (CONHCH $_2$), 39,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 39,7 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 36,8 (CHCH_2Ph), 35,7 ($\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 24,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23,7 ($\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

• *Hydrogénation des glycopeptides éthyléniques 1 dérivés du lyxose à l'aide du chlorure de tris(triphénylphosphine)rhodium I*

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit **1d** (0,1 mmol) dans un mélange benzène/méthanol (3:1) (5 mL). Du chlorure de tris(triphénylphosphine)rhodium I (0,1 mmol) est alors ajouté. Après avoir purgé trois fois le montage à hydrogéner, une légère pression d'hydrogène est maintenue au dessus du milieu réactionnel. L'agitation est maintenue pendant 92 h. La réaction terminée, le milieu est filtré sur célite, évaporé sous pression réduite avant d'être purifié sur colonne de silice.

■ *N-(1-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxo-heptofuranuronoyl) L-valinate de méthyle 7da*

Huile jaune. $R_f = 0,25$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:2). $[\alpha]_D^{20} = +46$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 745, 1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,40–7,20 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,19 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, CONH), 5,06 (s, 1H, H1), 4,68–4,56 (m, 3H, CHCOOCH_3 , H2, H3), 4,65 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,45 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,05–3,95 (m, 1H, H4), 3,68 (s, 3H, COOCH_3), 2,40 (t, 2H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 7$ Hz, H6), 2,25–2,13 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,13–2,02 (m, 2H, H5), 1,45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0,94 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,91 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

■ *N-(1-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxo-heptofuranuronoyl) L-alaninate d'éthyle 7dg*

Huile jaune. $R_f = 0,23$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:2). $[\alpha]_D^{20} = +35$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 735, 1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,50–7,35 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,20 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CONH), 5,07 (s, 1H, H1), 4,58–4,52 (m, 3H, $\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$, H2, H3), 4,65 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,47 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,16 (q, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,08–3,98 (m, 1H, H4), 2,37 (t, 2H, $^3J_{\text{H6-H5}} = 7$ Hz, H6), 2,12–2,0 (m, 2H, H5), 1,45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,40 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, CHCH_3), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,24 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

■ *N-(1-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxo-heptofuranuronoyl) L-aspartate de diméthyle 7dii*

Huile jaune. $R_f = 0,37$ (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1:1). $[\alpha]_D^{20} = +55$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

IR (film) : 3 600–3 100, 1 730, 1 660 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ : 7,45–7,30 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,67 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, CONH), 5,06 (s, 1H, H1), 4,91–4,85 (m, 1H, CHCOOCH_3), 4,70–4,60 (m, 2H, H2, H3), 4,70 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,48 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,05–3,97 (m, 1H, H4), 3,73 (s, 3H, COOCH_3), 3,69 (s, 3H, COOCH_3), 3,05 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,86 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 17$ Hz et $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,39 (t, 2H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 8$ Hz, H6), 2,11–2,05 (m, 2H, H5), 1,45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,31 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Références

- 1 a) Horvat S, Varga L, Horvat J, *Helv Chim Acta* (1991) 74, 951
b) Horvat S, Horvat J, Kantoci D, Varga L, *Tetrahedron* (1989) 45, 4579
c) Horvat J, Horvat S, Lemieux C, Schiller PW, *Int J Peptide Protein Res* (1988) 31, 499 et références citées
- 2 a) Torres JL, Haro I, Bardaji E, Valencia G, Garcia-Anton JM, Reig F, *Tetrahedron* (1988) 44, 6131
b) Torres JL, Pepermans H, Valencia G, Reig F, Garcia-Anton JM, Van Binst G, *Embo J* (1989) 8, 2925
c) Vansteenkiste S, Schacht E, Haro I, Reig F, Parente A, Garcia-Anton JM, *Bull Soc Chem Belg* (1991), 100, 759
- 3 Coutrot P, Grison C, Charbonnier-Gérardin C, *Tetrahedron* (1992) 48, 9841
- 4 Coutrot P, Grison C, Charbonnier-Gérardin C, Lecouvey M, *Tetrahedron Lett* (1993) 34, 2767
- 5 Tabyaoui M, Thèse (1993), Université Henri-Poincaré-Nancy-I
- 6 Coutrot P, Grison C, Lecouvey M, *Phosphorus Sulfur Silicon* (1994) 97, 47
- 7 Machado AS, Olesker A, Castillon S, Lukacs G, *J Chem Soc Chem Commun* (1985) 330
- 8 Polt R, Szabo L, Treiberg J, Li Y, Hruba VJ, *J Am Chem Soc* (1992) 114, 10249
- 9 Czernecki S, Dieulesaint A, Valery JM, *J Carbohydr Chem* (1986) 5, 469
- 10 a) Arrick RE, Baker DC, Horton D, *Carbohydr Res* (1973) 26, 441
b) Jones GH, Moffat JG, *Methods Carb Chem* (1972) 4, 315
- 11 Brimacombe JS, Hunedy F, Tucker LCN, *J Chem Soc (C)* (1968) 1381
- 12 Coutrot P, Ghribi A, *Synthesis* (1986) 661
- 13 Savignac P, Snoussi M, Coutrot P, *Synth Commun* (1978) 8, 19
- 14 Brenner M, Huber W, *Helv Chim Acta* (1953) 36, 1109