

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### INTRODUCTION DE MOTIFS ACIDES $\alpha,\beta$ -ETHYLENIQUES EN POSITION 5 OU 6 DE PENTOSIDES ET D'HEXOSIDES PAR REACTION DE HORNER

Philippe Coutrot<sup>a</sup>; Claude Grison<sup>a</sup>; Marc Lecouvey<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut Nancéien de Chimie Moléculaire, FU CNRS E0008, Laboratoire de Chimie Organique II, URA CNRS 486, Université de Nancy I, Vandoeuvre-les-Nancy, Cédex, France

**To cite this Article** Coutrot, Philippe , Grison, Claude and Lecouvey, Marc(1994) 'INTRODUCTION DE MOTIFS ACIDES  $\alpha,\beta$ -ETHYLENIQUES EN POSITION 5 OU 6 DE PENTOSIDES ET D'HEXOSIDES PAR REACTION DE HORNER', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 97: 1, 47 — 56

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426509408020726

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408020726>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## INTRODUCTION DE MOTIFS ACIDES $\alpha,\beta$ -ETHYLENIQUES EN POSITION 5 OU 6 DE PENTOSIDES ET D'HEXOSIDES PAR REACTION DE HORNER

PHILIPPE COUTROT, CLAUDE GRISON et MARC LECOUEY  
*Institut Nancéen de Chimie Moléculaire, FU CNRS E0008, Laboratoire de  
Chimie Organique II, URA CNRS 486, Université de Nancy I, BP 239,  
54506 Vandoeuvre-les-Nancy Cédex, France*

(Received June 16, 1994; in final form July 26, 1994)

A general synthesis of glycoconjugate  $\alpha,\beta$ -ethylenic acid precursors of glycoenkephalines is described with the aim to further introduce a peptide moiety on a glucide to prepare glycoenkephalines. The Horner reaction between the lithiated dianions of 2-diethyl-phosphonoalcanoic acids and the terminal aldehyde of dialdoses lead to the expected  $\alpha,\beta$ -ethylenic acids in good yields. The results are compared with those of the similar Horner reactions using the lithiated methyl 2-diethylphosphonoalcanoates as reagents. The two types of reagents are complementary, the dilithiated dianions generally lead predominantly to the E isomer whereas the lithiated monoanions derived from 2-diethylphosphonoalcanoates give mainly the Z isomer.

**Key words:**  $\alpha$ -Phosphonylated dianions, dialdoses, glycoconjugate  $\alpha,\beta$ -ethylenic acids, Horner reaction.

### INTRODUCTION

L'élargissement du squelette carboné d'un glucide par un ou plusieurs atomes de carbone fonctionnalisés suscite régulièrement la mise au point de nouvelles démarches synthétiques. L'introduction d'un motif ester carboxylique  $\alpha,\beta$ -éthylénique est par exemple fréquemment décrite soit en position anomérique, soit sur la fonction aldéhydique d'un aldose bloqué sous forme ouverte. Cette transformation permet souvent l'accès à des produits d'intérêt biologique. Citons, par exemple, l'acide 3-désoxy-D-manno octulosonique ou KDO, élément clé dans la composition des lipopolysaccharides des bactéries gram-négatives,<sup>1</sup> l'acide 2,3-désoxy-D-manno-octulosonique, meilleur inhibiteur actuel de la CMP-KDO synthétase<sup>2</sup> ou l'acide shikimique, composé intermédiaire dans la biosynthèse des acides aminés aromatiques chez les plantes et les bactéries.<sup>3</sup>

Curieusement, l'introduction d'un motif ester  $\alpha,\beta$ -éthylénique ou acide  $\alpha,\beta$ -éthylénique sur la fonction aldéhydique terminale de dialdoses a été très peu étudiée. Cette transformation conduit pourtant à des structures particulièrement intéressantes comme des butyrolactones, dont certaines présentent des propriétés antitumorales,<sup>4</sup> des acides ou esters  $\beta$ -aminés permettant l'accès aux aminosucres,<sup>5</sup> ou des glycopeptides où le lien éthylénique sert de pont porteur entre les motifs osidiques et peptidiques.<sup>6</sup>

C'est dans cette dernière perspective d'introduire ultérieurement un peptide sur un glucide que nous proposons ici l'introduction d'un motif acide  $\alpha,\beta$ -éthylénique par la méthode aux dianions lithiens des acides dialkylphosphono-2-al-

c-anoïques. Nos études antérieures sur la synthèse et l'utilisation des dianions lithiens issus des acides dialkylphosphono-2-alcanoïques,<sup>7</sup> dialkylphosphonochloro et fluoro-acétiques<sup>8,9</sup> ont montré en effet l'efficacité de ces réactifs dans des réactions de Horner en série aliphatique.

## RESULTATS ET DISCUSSION

La formation du dianion lithien **2** est assurée par addition de deux équivalents de butyllithium à basse température sur l'acide **1**. Seul l'acide où  $R^1 = \text{OEt}$  nécessite l'utilisation du diisopropylamide de lithium (Schéma I).

La métallation est effectuée en 30 minutes à basse température ( $-60^\circ\text{C}$  si  $R^1 = \text{H}$  ou alkyle,  $-65^\circ\text{C}$  si  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  si  $R^1 = \text{F}$ ), excepté lorsque  $R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ , où une heure d'agitation est nécessaire. Le dialdose **3** est additionné à  $-65^\circ\text{C}$  dès la formation complète de **2**. Après une heure d'agitation à  $-65^\circ\text{C}$ , la solution est ramenée à  $20^\circ\text{C}$ , puis agitée 3 heures. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé, et l'acide est extrait sélectivement à l'éther après acidification contrôlée à  $\text{pH} = 4$ . Les acides  $\alpha,\beta$ -éthyléniques sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne de silice. L'ensemble des résultats est présenté dans le Tableau I.

Les acides  $\alpha,\beta$ -éthyléniques sont en général obtenus avec de bons rendements sauf dans le cas où  $R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ . Dans le cas des essais 1 et 2, la réaction conduit même à des rendements supérieurs à ceux qui ont été observés en série aliphatique. La baisse générale de rendement observée lorsqu'on passe du dialdogalactose au dialdolyxose ou au dialdoribose illustre à la fois la moindre réactivité des dialdo-pentoses par rapport aux dialdohexoses, mais aussi leur plus grande fragilité. Des réactions de dégradation concurrentes, sont en effet observées avec ces dialdo-pentoses.

Les proportions d'oléfines *Z* et *E* sont déterminées à partir des produits bruts par mesure des intensités relatives des signaux des hydrogènes vinyliques en RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz): le signal de l'hydrogène vinylique porté par le carbone provenant de l'aldéhyde est le plus déblindé quand il est en position *cis* de la fonction acide et se situe entre 5,82 et 6,99 ppm selon les structures. La réaction est hautement stéréosélective en faveur de l'oléfine *E* lorsque  $R^1 = \text{H}$ . La représentation en projection de Newman des deux alcoolates intermédiaires *At* et *Ac* permet de visualiser les interactions stériques entre le groupe  $R^1$  et le motif glucidique d'une part, et entre les motifs carboxylate et glucidique, d'autre part (Schéma II).

Lorsque  $R^1 = \text{H}$ , la formation de l'alcoolate *At*, plus stable que *Ac*, est favorisée

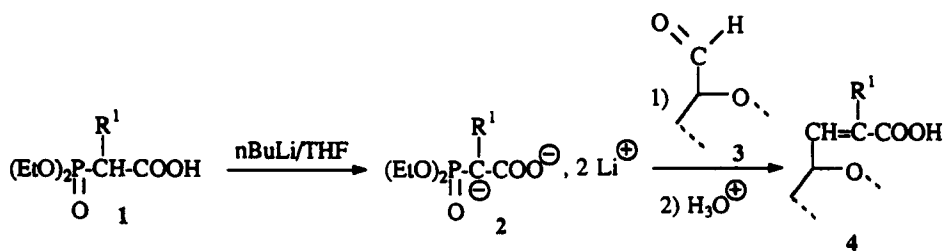
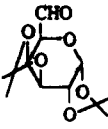
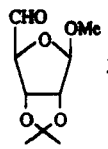
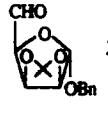


SCHÉMA I

TABLEAU I

Réaction des dianions lithiens 2 issus des acides 2-diéthylphosphonoalcanoïques avec les dialdoses 3

Essai	Dialdose 3	R <sup>1</sup>	T°C de réaction	Durée de réaction (h)	4	Rdt %	Rapport E/Z
1	 <b>3a</b>	H	- 65 puis 20	1 3	<b>4ai</b>	90	> 98/2
2	"	Me	- 65 puis 20	1 3	<b>4aj</b>	80	64/36
3	"	Me	- 65 puis 20	1	<b>4aj</b>	25	71/29
4	"	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	- 65 puis 20	1 3	<b>4ak</b>	35	51/49
5	"	F	- 65 puis 20	1	<b>4al</b>	51	52/48
6	"	Cl	- 65 puis 20	1 3	<b>4am</b>	70	38/62
7	"	OEt	- 65 puis 20	1 3	<b>4an</b>	62	68/32
8	 <b>3b</b>	H	- 65 puis 20	1 3	<b>4bi</b>	65	78/22
9	"	Me	- 65 puis 20	1 3	<b>4bj</b>	60	50/50
10	"	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	- 65 puis 20	1 3	<b>4bk</b>	26	58/42
11	 <b>3c</b>	H	- 65 puis 20	1 3	<b>4ci</b>	66	87/13
12	"	Me	- 65 puis 20	1 3	<b>4cj</b>	67	68/32
13	"	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	- 65 puis 20	1 3	<b>4ck</b>	52	57/43

et conduit majoritairement à l'oléfine E. Dans le cas du motif galactosidique, la formation de cet isomère E est même exclusive. Lorsque R<sup>1</sup> ≠ H, les interactions stériques ou électroniques créées entre le motif alkyle (R<sup>1</sup> = Me, n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) ou un hétéroatome riche en électrons (F, Cl, OEt) et le motif glucidique, rendent plus difficiles la formation de l'alcoolate intermédiaire At, qui devient beaucoup plus

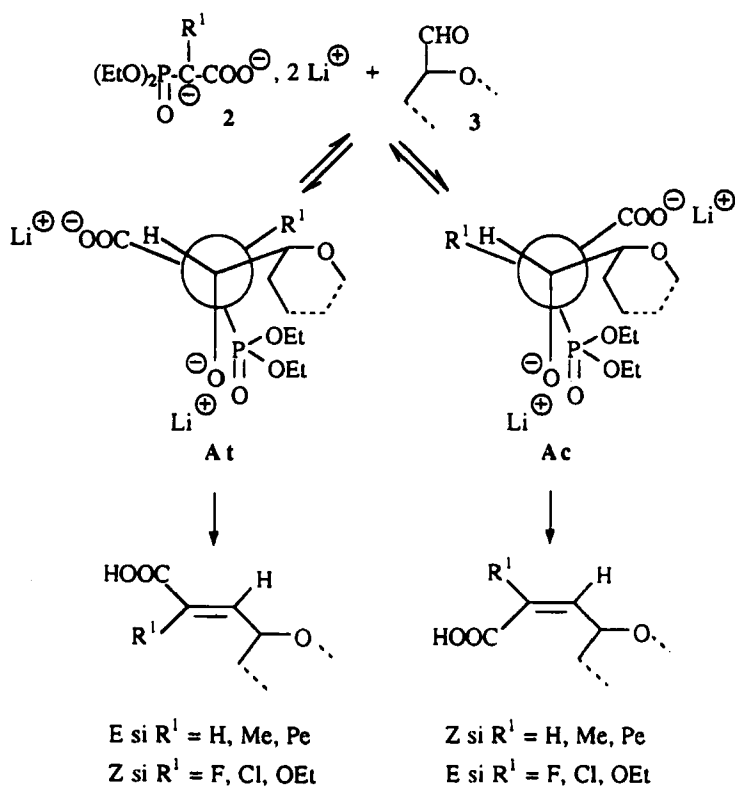
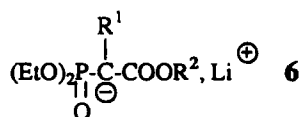


SCHÉMA II

proche en énergie du conformère Ac. C'est pourquoi la réaction perd en stéréosélectivité.

Il a été montré précédemment par notre équipe que l'utilisation des dianions lithiens 2 dans la réaction de Horner en séries aliphatique et aromatique, conduisait souvent à une stéréosélectivité différente de celle observée lors de la réaction des anions esters 6.<sup>7,9,10,15</sup>



Quelques résultats significatifs déjà observés sont rappelés dans le Tableau II.

Ces résultats montrent de façon tout à fait nette, dans le cas des aldéhydes aromatiques, plus nuancée dans le cas des aldéhydes aliphatiques, une tendance générale des dianions 2 à donner toujours en plus forte proportion que l'anion 6, le composé possédant la double liaison où la fonction acide est en position trans du motif phényle ou alkyle, E ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ) ou Z ( $\text{R}^1 = \text{F}$ ). C'est la tendance inverse qui est obtenue avec l'anion phosphonate 6 qui donne majoritairement le produit pour lequel la double liaison présente la fonction ester en position cis du motif phényle ou alkyle, E ( $\text{R}^1 = \text{F}$ ) ou Z ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ).

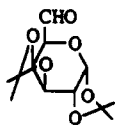
TABLEAU II

Stéréosélectivité comparée de la réaction de Horner en séries aliphatique et aromatique avec les dianions 2 ou avec les anions 6

Espèces anioniques	Aldéhyde	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Température de réaction (°C)	Rapport E/Z
2 <sup>9</sup>	PhCHO	F		20	< 1/99
6 <sup>15</sup>	PhCHO	F	Me	-78 20	98/2 75/25
2 <sup>9</sup>	iPrCHO	F		20	60/40
6 <sup>15</sup>	iPrCHO	F	Me	-78	98/2
2 <sup>7</sup>	iPrCHO	Me		20	87/13
6 <sup>10</sup>	iPrCHO	Me	Me	-78 20	10/90 50/50

TABLEAU III

Réactivité comparée des anions lithiens 6 (R<sup>2</sup> = Et) et des dianions lithiens 2 avec le dialdose 3a

Essai	Dialdose	3	R <sup>1</sup>	T°C de réaction	Durée de réaction (h)	7(4) <sup>a</sup>	Rdt %	Rapport E/Z
13		3a	H	-65 puis 20	1 3	7ai (4ai)	79 90	64/36 (98/2)
14		"	Me	-65 puis 20	1 3	7aj (4aj)	80 (80)	10/90 (64/36)
15		"	Me	-65	1	7aj (4aj)	68 (25)	11/89 (71/29)
16		"	F	-65 puis 20	1	7ai (4ai)	79 (51)	92/8 52/48

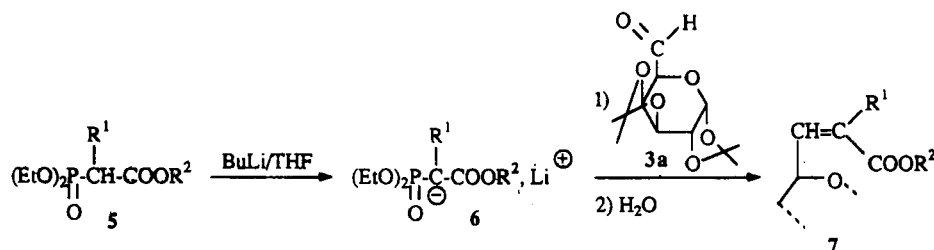
<sup>a</sup> Les rendements et rapports E/Z figurant entre parenthèses sont ceux des produits 4 issus de la réaction avec les dianions lithiens 2 extraits du tableau I

La stéréosélectivité de ces réactions étant étroitement liée à la nature du réactif anionique, il nous a semblé intéressant d'étudier, à titre de comparaison avec les dianions 2, le comportement des anions esters 6 (R<sup>2</sup> = Et) sur un dialdose modèle pour voir si les observations précédentes se généralisaient à la série glucidique. Cette étude a été faite avec le diisopropylidène dialdogalactose 3a. Les résultats figurent dans le Tableau III.

Le carbanion ester 6 (R<sup>1</sup> = Me) est beaucoup plus réactif que le dianion analogue 2 (R<sup>1</sup> = Me); en effet, la réaction peut être effectuée avec 6 à basse température

sans trop affecter le rendement de la réaction (essais 14 et 15). Les étapes d'aldolisation et d'oléfination sont donc rapides avec **6** et sont considérées comme irréversibles.<sup>10</sup> L'étape d'aldolisation doit conduire rapidement à l'alcoolate cinétique **Ac** qui, dans les cas où  $R^1 = \text{Me}$  ou  $\text{F}$ , conduit à l'obtention très majoritaire des esters éthyléniques **Z** ( $R^1 = \text{Me}$ ) ou **E** ( $R^1 = \text{F}$ ) présentant le motif ester carboxylique en position *cis* du squelette glucidique. Curieusement il est à remarquer que dans le cas où  $R^1 = \text{H}$  la stéréosélectivité est plus faible et est inversée en faveur du stéréoisomère **E**. Ce comportement particulier avait déjà été observé en série aliphatique où la stéréosélectivité s'inverse brutalement quand on passe d'un phosphonate **6** non ramifié en  $\alpha$  à un phosphonate substitué en  $\alpha$  et ce fait avait été attribué à la réversibilité de l'étape d'aldolisation dans le cas où  $R^1 = \text{H}$ .<sup>10</sup>

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



On peut donc résumer en disant que, dans les conditions de cette étude, les réactions de Horner avec les dianions **2** sont lentes, vraisemblablement sous contrôle thermodynamique, ce qui favorise la formation de la double liaison "trans." En revanche, avec certaines structures de **6**, il est possible de réaliser la réaction sous contrôle cinétique et favoriser ainsi la formation de la double liaison "cis."

Les dianions **2** ou les anions **6** donnent donc en série glucidique des résultats comparables du point de vue stéréochimique avec ceux obtenus en série aliphatique. Un dialdose se comporte comme un aldéhyde aliphatique. On dispose ainsi, en série glucidique, de deux types de réactifs de Horner, **2** et **6**, qui se complètent et permettent, selon les besoins, l'obtention majoritaire de l'un ou l'autre stéréoisomère.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants sont séchés et distillés avant utilisation et toutes les réactions sont faites sous azote. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR.

Les spectres  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 250. Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  sont donnés par rapport au tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques  $^{19}\text{F}$  sont donnés par rapport au trichlorofluorométhane. Les déplacements chimiques  $^{31}\text{P}$  sont donnés par rapport à l'acide phosphorique.

Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; q, quadruplet; m, multiplet.

**Préparation des acides 1.** Les acides 2-diéthylphosphonoalcanoïques et l'acide 2-chloro-2-diéthylphosphono-acétique sont préparés par carbonatation des phosphonates correspondants.<sup>7,8</sup> L'acide 2-fluoro-2-diéthylphosphonacétique est obtenu par saponification de l'esther correspondant.<sup>9</sup>

**Préparation de l'acide 2-éthoxy-2-diéthyl phosphonoacétique.** Dans un ballon à trois cols muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule à introduction isobare, on introduit 20 mmol (2,76 g) de carbonate de potassium dans 15 ml d'eau. Le 2-éthoxydiéthylphosphonoacétate, d'éthyle<sup>11</sup> (15 mmol 3,63 g) est ajouté. Le mélange est porté 10 minutes à reflux. La solution est lavée à l'éther (2 × 10 ml), puis est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à pH = 2. L'acide est extrait au dichlorométhane (4 × 25 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,24 (t, 3 H) <sup>3</sup>J(H-H) 7 Hz; 1,32 (t, 3 H) <sup>3</sup>J(H-H) 7 Hz; 3,56 (m, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 4,01–4,32 (m, 2 H); 4,34 (d, 1 H) <sup>3</sup>J(H-P) 20 Hz; 11,35 (s, 1 H). RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 13,10 (s).

**Préparation des dialdoses 3.** Le 1,2,3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactohexa-1,5-dialdopyranose (3a), et le 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-β-D-ribose-1,4-dialdofuranose (3b) ont été préparés par oxydation des alcools correspondants.<sup>12,13</sup> Le 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène-α-D-lyxopenta-1,4-dialdofuranose (3c) a été préparé par action du périodate de sodium sur le 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène-α-D-mannofuranose.<sup>14</sup>

**Méthode générale de préparation des acides α,β-éthyléniques α-substitués 4.** Dans un tétracol de 100 ml équipé d'un thermomètre basse température, d'une agitation mécanique, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit 8,4 mmol de n-BuLi (1,6 M) dans l'hexane et 15 ml de THF. On refroidit la solution à -60°C (pour R' = H ou alkyle), à -65°C (R' = Cl), à -78°C (R' = F). L'acide 2-diéthylphosphonoalcanoïque (4 mmol) en solution dans le THF (5 ml) est ajouté goutte à goutte. L'addition achevée, le mélange est agité 30 min à -60°C (R' = H, CH<sub>3</sub>) ou 1 heure à -60°C (R' = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) ou 30 min à -65°C (R' = Cl) ou 30 min à -78°C (R' = F). On ajoute alors goutte à goutte 4 mmol de dialdose dans 5 ml de THF à -65°C. L'agitation est maintenue 1 heure à cette température puis la solution est ramenée lentement à 20°C. Après 3 heures d'agitation, de mélange est traité par 10 ml d'eau. La phase organique est lavée par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10% (2 × 10 ml) et les phases aqueuses sont extraites à l'éther (2 × 15 ml). La phase aqueuse est alors acidifiée jusqu'à pH = 4, en contrôlant au pHmètre, par une solution d'acide chlorhydrique 6 N puis extraite à l'éther (3 × 20 ml). Les phases éthérées d'extraction sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par filtration sur silice (éluant: acétone).

**Acide 1,2,3,4-di-O-isopropylidène-α-D galactooct-6-énopyrannuronique 4ai.** Solide blanc (E/Z > 98/2). IR: ν (C=C) 1650; ν (C=O) 1700; ν (OH) 2200–3700 cm<sup>-1</sup>. Isomère E: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,29 (s, 3 H); 1,31 (s, 3 H); 1,40 (s, 3 H); 1,49 (s, 3 H); 4,27 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 7,5 Hz; 4,33 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>) 5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 2,5 Hz; 4,43–4,66 (m, 1 H); 4,62 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) 2,5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) 7,5 Hz; 5,57 (d, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>) 5 Hz; 6,12 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub>) 15,5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>-H<sub>5</sub>) 2 Hz; 6,99 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub>) 15,5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>5</sub>) 4 Hz; 8,10 (s, 1 H). Analyse Calc: C (55,99), H (6,71), tr: C (55,71), H (6,77).

**Acide 1,2,3,4-di-O-isopropylidène-α-D galacto-7-méthyl-oct-6-énopyrannuronique 4aj.** Huile jaune. (E/Z 64/36). IR: ν (C=C) 1650; ν (C=O) 1700; ν (OH) 2200–3700 cm<sup>-1</sup>. Isomère E: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,35 (s, 3 H); 1,36 (s, 3 H); 1,49 (s, 3 H); 1,58 (s, 3 H); 1,93 (s, 3 H); 4,25 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 2 Hz; 4,37 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>) 5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 1,5 Hz; 4,63 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) 2 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) 8 Hz; 4,66 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) 8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) 1,5 Hz; 5,59 (d, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>) 5 Hz; 6,93 (d, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub>) 8 Hz; 10,10 (s, 1 H). Isomère Z: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,34 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 1,49 (s, 3 H); 1,53 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 4,34 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>) 5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 2,5 Hz; 4,43 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 1,5 Hz; 4,63 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) 8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) 1,5 Hz; 5,30 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) 1,5 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>6</sub>) 7,5 Hz; 5,56 (d, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>) 5 Hz; 6,14 (d, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub>) 7,5 Hz; 10,10 (s, 1 H). Analyse Calc: C (57,31), H (7,05), tr: C (57,17), H (7,18).

**Acide 1,2,3,4-di-O-isopropylidène-α-D galacto-7-pentyl-oct-6-énopyrannuronique 4ak.** Huile jaune. (E/Z 51/49). IR: ν (C=C) 1645; ν (C=O) 1705; ν (OH) 2200–3700 cm<sup>-1</sup>. Isomère E: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,89 (t, 3 H) <sup>3</sup>J(H-H) 7 Hz; 1,21–1,56 (m, 6 H); 1,33 (s, 3 H); 1,36 (s, 3 H); 1,50 (s, 3 H); 1,57 (s, 3 H); 2,23–2,26 (m, 2 H); 4,20 (dd, 1 H) <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) 8 Hz; 4,33 (dd, 1 H).



$^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5,5 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2 Hz; 4,61 (dd, 1 H),  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  8 Hz; 4,63 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  2 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  8 Hz; 5,58 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5,5 Hz; 6,92 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  8 Hz, 10,8 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,90 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 1,21–1,56 (m, 6 H); 1,33 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 1,48 (s, 3 H); 1,53 (s, 3 H); 2,23–2,38 (m, 2 H); 4,36 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5,5 Hz; 4,41 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_5)$  2 Hz,  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8 Hz; 4,66 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  8 Hz; 5,25 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  7,5 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  2 Hz; 5,56 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5,5 Hz; 6,09 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  7,5 Hz, 10,8 (s, 1 H). Analyse Calc: C (61,60), H (8,16), tr: C (61,70), H (8,19).

**Acide 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D galacto-7-fluoro-oct-6-énopyrannuronique 4al.** (E/Z 52/48). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1650;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1710;  $\nu$  (OH) 2200–2300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,27 (s, 6 H); 1,39 (s, 3 H); 1,50 (s, 3 H); 4,25 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8 Hz; 4,29 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5,5 Hz; 4,61 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  2,5 Hz; 5,31 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  8,5 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-F})$  22 Hz; 5,42 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5,5 Hz; 5,56 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  8,5 Hz; 8,00 (s, 1 H). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  (ppm): –102,9 (d)  $^3J(\text{H-F})$  22 Hz. Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,30 (s, 6 H); 1,40 (s, 3 H); 1,48 (s, 3 H); 4,15 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8 Hz; 4,35 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5,5 Hz; 4,57 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz; 4,65 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  8,5 Hz; 5,46 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5,5 Hz; 5,82 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  8,5 Hz,  $^3J(\text{H}_6\text{-F})$  35 Hz; 8,00 (s, 1 H). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  (ppm): –110,4 (d)  $^3J(\text{F-H})$  35 Hz. Analyse Calc: C (52,82), H (6,02), F (5,97), tr: C (52,70), H (6,10), F (5,75).

**Acide 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D galacto-7-chloro-oct-6-énopyrannuronique 4am.** (E/Z 38/62). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1635;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1705;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,34 (s, 6 H); 1,36 (s, 3 H); 1,49 (s, 3 H); 1,59 (s, 3 H); 4,36–4,41 (m, 2 H); 4,67 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  8 Hz; 4,84 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  7,5 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  1,5 Hz; 5,57 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5 Hz; 7,18 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  7,5 Hz; 7,75 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,34 (s, 3 H); 1,36 (s, 3 H); 1,49 (s, 3 H); 1,59 (s, 3 H); 4,34 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  3,5 Hz; 4,36–4,41 (m, 1 H); 4,64 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  3,5 Hz; 5,27 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  2 Hz; 5,55 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5 Hz; 6,57 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  8 Hz; 7,75 (s, 1 H). Analyse Calc: C (50,22), H (5,71) Cl (10,60) tr: C (50,02), H (5,83), Cl (10,45).

**Acide 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène- $\beta$ -D-ribohept-5-énofurannuronique 4bi.** Huile jaune. (E/Z 78/22). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1640;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1710;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,29 (s, 3 H); 1,58 (s, 3 H); 3,34 (s, 3 H); 4,60 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  6 Hz; 4,67 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  6 Hz; 4,76 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  6,5 Hz,  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_6)$  0,5 Hz; 5,00 (s, 1 H); 5,98 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  15,5 Hz,  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_4)$  0,5 Hz; 6,98 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  15,5 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  6,5 Hz; 9,10 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,29 (s, 3 H); 1,58 (s, 3 H); 3,35 (s, 3 H); 4,60 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  6 Hz; 4,67 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  6 Hz; 4,94 (s, 1 H); 5,63 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  7,5 Hz; 5,81 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  11 Hz; 6,37 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  11 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  7,5 Hz; 9,10 (s, 1 H). Analyse Calc: C (54,09), H (6,60), tr: C (54,48), H (6,51).

**Acide 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène- $\beta$ -D-ribo-6-méthylhept-5-énofurannoronique 4bj.** Huile jaune. (E/Z 50/50). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1640;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1700;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,32 (t, 3 H); 1,51 (s, 3 H); 1,93 (s, 3 H); 3,34 (s, 3 H); 4,58–4,68 (m, 2 H); 4,97 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8,5 Hz; 5,03 (s, 1 H); 6,81 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  8,5 Hz; 8,60 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,31 (s, 3 H); 1,48 (s, 3 H); 1,93 (s, 3 H); 3,39 (s, 3 H); 4,58–4,68 (m, 2 H); 5,01 (s, 1 H); 5,10 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  7,5 Hz; 6,11 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  7,5 Hz; 8,60 (s, 1 H). Analyse Calc: C (55,80), H (7,02), tr: C (55,67), H (7,15).

**Acide 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène- $\beta$ -D-ribo-6-pentylhept-5-énofurannuronique 4bk.** Huile jaune. (E/Z 58/42). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1640;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1700;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,82 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 1,18–1,33 (m, 4 H); 1,25 (s, 3 H); 1,44 (s, 3 H); 1,38–1,48 (m, 2 H); 2,30 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7,5 Hz; 3,27 (s, 3 H); 4,50–4,60 (m, 2 H); 4,88 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  9 Hz; 4,96 (s, 1 H); 6,72 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  9 Hz; 8,25 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,82 (t, 3H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 1,18–1,33 (m, 4 H); 1,25 (s, 3 H); 1,44 (s, 3 H); 1,38–1,48 (m, 2 H); 2,20 (t, 2 H)  $^3J(\text{H-H})$  7,5 Hz; 3,32 (s, 3 H); 4,50–4,60 (m, 2 H); 4,95 (s, 1 H); 5,40 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  7,5 Hz; 5,98 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  7,5 Hz; 8,25 (s, 1 H). Analyse Calc: C (61,12), H (8,33), tr: C (60,91), H (8,33).

**Acide 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-lyxohept-5-énofurannuronique 4ci.** Solide blanc. (E/Z 87/13). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$  benzyl) 1610;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1640;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1710;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,32 (s, 3 H); 1,46 (s, 3 H); 4,54 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  11,5 Hz; 4,62–4,75 (m, 2 H); 4,72 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  11,5 Hz; 4,82–4,84 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 6,20 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  15,5

Hz,  $^4J(\text{H}_6\text{-H}_4)$  1 Hz; 7,13 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  15,5 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  5 Hz; 7,25–7,45 (m, 5 H); 10,8 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,30 (s, 3 H); 1,43 (s, 3 H); 4,52 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  11,5 Hz; 4,62–4,75 (m, 1 H); 4,70 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  11,5 Hz; 4,81–4,83 (m, 1 H); 5,06 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  5,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  4 Hz; 5,18 (s, 1 H); 6,05 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_2)$  12 Hz,  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_4)$  1 Hz; 6,50 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  12 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  7 Hz; 7,25–7,45 (m, 5 H); 10,8 (s, 1 H). Analyse Calc: C (63,74), H (6,29), tr: C (63,69), H (6,25).

**Acide 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-lyxo-6-méthylhept-5-énofurannuronique 4ej.** Huile jaune. (E/Z 68/32). IR:  $\nu$  (C=C benzyl) 1610;  $\nu$  (C=C) 1640;  $\nu$  (C=O) 1710;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,38 (s, 3 H); 1,55 (s, 3 H); 2,00 (s, 3 H); 4,55 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,71 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,67–4,90 (m, 3 H); 5,24 (s, 1 H); 7,04 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 7,25–7,45 (m, 5 H); 9,40 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,32 (s, 3 H); 1,54 (s, 3 H); 2,10 (s, 3 H); 4,62 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,62–4,75 (m, 1 H); 4,75 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 5,04 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  5,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  4 Hz; 5,21 (s, 1 H); 5,39 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_2)$  7 Hz,  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_4)$  4 Hz; 6,30 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  7 Hz; 7,25–7,45 (m, 5 H); 9,40 (s, 1 H). Analyse Calc: C (64,66), H (6,63), tr: C (64,75), H (6,53).

**Acide 1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-lyxo-6-pentylhept-5-énofurannuronique 4ek.** Huile jaune. (E/Z 57/43). IR:  $\nu$  (C=C benzyl) 1610;  $\nu$  (C=C) 1640;  $\nu$  (C=O) 1710;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,81 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 1,24 (s, 3 H); 1,15–1,30 (m, 4 H); 1,40–1,50 (m, 2 H); 1,41 (s, 3 H); 2,22 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 4,43 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,66 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,58–4,75 (m, 3 H); 5,20 (s, 1 H); 6,91 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  7,5 Hz; 7,20–7,40 (m, 5 H); 9,10 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,82 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 1,21 (s, 3 H); 1,15–1,30 (m, 4 H); 1,37 (s, 3 H); 1,30–1,40 (m, 2 H); 2,22 (t, 2 H)  $^3J(\text{H-H})$  7,5 Hz; 4,40 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,60 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  6 Hz; 4,62 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  12 Hz; 4,90 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  6 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  3,5 Hz; 5,20 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  3,5 Hz,  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_2)$  7 Hz; 5,05 (s, 1 H); 6,08 (d, 1 H)  $^3J(\text{H-H})$  7 Hz; 7,20–7,40 (m, 5 H); 9,10 (s, 1 H). Analyse Calc: C (67,67), H (7,74), tr: C (67,70), H (7,86).

**Préparation de l'acide 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galacto-7-éthoxy-oct-6-énopyrannuronique 4an.** Dans un tétracol de 100 ml équipé d'un thermomètre basse température, d'une agitation mécanique, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit 8,4 mmol de n-BuLi (1,6 M) et 10 ml de THF. On refroidit la solution à  $-50^\circ\text{C}$ . La diisopropylamine (8,4 mmol, 848 mg) dans 5 ml de THF est ajoutée à goutte à goutte. La solution est ramenée à température ambiante. La réaction terminée, la solution de diisopropylamidure de lithium est refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ . L'acide 2-diéthylphosphono-2-éthoxy alcanoïque (4 mmol, 960 mg) en solution dans le THF (5 ml) est ajouté goutte à goutte. L'addition achevée, le mélange est agité une heure à  $-78^\circ\text{C}$ . On introduit alors goutte à goutte le 1,2,3,4-di-O-isopropylidène  $\alpha$ -D-galactohexa-1,5-dialdopyrannose 3a (4 mmol, 1,032 g) dans 5 ml de THF à  $-65^\circ\text{C}$ . Le mélange est agité une heure à cette température puis est ramené lentement à  $20^\circ\text{C}$ . Après 3 heures d'agitation, la solution est hydrolysée par 10 ml d'eau. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogencarbonate de sodium 10% ( $2 \times 10$  ml) et les phases aqueuses sont lavées à l'éther ( $2 \times 15$  ml). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 4 en contrôlant au pHmètre par une solution d'acide chlorhydrique 6 N puis extraite à l'éther ( $3 \times 20$  ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par filtration sur silice (éluant: acétone). Huile jaune. (E/Z 68/32). IR:  $\nu$  (C=C) 1640;  $\nu$  (C=O) 1710;  $\nu$  (OH) 2200–3300  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,33 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7,5 Hz; 1,39 (s, 6 H); 1,49 (s, 3 H); 1,57 (s, 3 H); 3,80–4,05 (m, 2 H); 4,31 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5 Hz  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz; 4,38 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_2)$  1,5 Hz; 4,65 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  8 Hz; 5,26 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  8 Hz; 5,46 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  1,5 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  8 Hz; 5,56 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5 Hz; 7,00 (s, 1 H). Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,33 (t, 3 H)  $^3J(\text{H-H})$  7,5 Hz; 1,34 (s, 6 H); 1,49 (s, 3 H); 1,60 (s, 3 H); 3,80–4,05 (m, 1 H); 4,22 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  1,5 Hz; 4,33 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$  5 Hz,  $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$  2,5 Hz; 4,63 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$  2,5 Hz; 4,86 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$  1,5 Hz; 5,56 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$  5 Hz; 6,33 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_6\text{-H}_5)$  8 Hz; 7,00 (s, 1 H). Analyse Calc: C (55,81), H (7,02), tr: C (55,93), H (7,09).

**Préparation des esters 5.** Le 2-diéthylphosphonopropanoate d'éthyle et le 2-diéthylphosphonoacétate d'éthyle sont commerciaux. Le 2-fluoro-2-diéthylphosphonoacétate d'éthyle a été préparé par réaction d'Arbuzov entre le triéthylphosphite et le bromofluoroacétate d'éthyle.<sup>15</sup>

**Méthode générale de préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -substitués 7.** Dans un ballon à quatre cols muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre basse température, d'une entrée d'azote et d'une ampoule isobare, on introduit 3 mmol de phosphonate diluées dans 24 ml de THF. Une solution de n-BuLi dans l'hexane (3,15 mmol, 1,6 M) est ajoutée goutte à goutte, le mélange est agité 15 min à température ambiante. La solution est ensuite refroidie à  $-65^\circ\text{C}$  avant l'addition de 3 mmol de

dialdose 3 dans 5 ml de THF. L'ajout doit être lent afin que la température reste constante. Le mélange réactionnel est agité une heure à  $-65^{\circ}\text{C}$  puis la solution est ramenée lentement à température ambiante. Après trois heures d'agitation, le mélange réactionnel est traité par 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La solution obtenue est extraite à l'éther ( $3 \times 20$  ml). Les phases organiques sont lavées à l'eau ( $2 \times 20$  ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de silice si nécessaire.

**1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactooct-6-énopyrannuronate d'éthyle 7ai.** Huile jaune. (E/Z 64/36). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1650;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1720  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,23 (t, 3 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7,5 Hz; 1,28 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H); 1,38 (s, 3 H); 1,46 (s, 3 H); 4,15 (q, 2 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7,5 Hz; 4,24 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$  7,5 Hz,  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_5)$  2 Hz; 4,30 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$  2 Hz,  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_1)$  5 Hz; 4,40–4,42 (m, 1 H); 4,60 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$  2 Hz; 5,54 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5 Hz; 6,08 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_7-\text{H}_6)$  15,5 Hz;  $^3J(\text{H}_7-\text{H}_5)$  1,5 Hz; 6,87 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_7-\text{H}_6)$  15,5 Hz,  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5)$  4,5 Hz. Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,23 (t, 3 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7 Hz; 1,28 (s, 3 H); 1,29 (s, 3 H); 1,43 (s, 3 H); 1,53 (s, 3 H); 4,11 (q, 2 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7,5 Hz; 4,24 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$  7,5 Hz,  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_5)$  2 Hz; 4,30 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$  2 Hz,  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_1)$  5 Hz; 4,60 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$  2 Hz; 5,42–5,46 (m, 1 H); 5,50 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5 Hz; 5,86 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_7-\text{H}_6)$  11,5 Hz,  $^3J(\text{H}_7-\text{H}_5)$  1 Hz; 6,21 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_7)$  11,5 Hz,  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5)$  4,5 Hz. Analyse Calc: C (58,53), H (7,36), tr: C (58,60), H (7,46).

**1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galacto-7-méthyl-oct-6-énopyrannuronate d'éthyle 7aj.** Huile jaune. (E/Z 10/90). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1655;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1720  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,29 (t, 3 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7 Hz; 1,34 (s, 6 H); 1,43 (s, 3 H); 1,58 (s, 3 H); 1,94 (d, 3 H)  $^4J(\text{H}-\text{H})$  1 Hz; 4,32 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5 Hz,  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$  2,5 Hz; 4,46 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$  2 Hz,  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_5)$  8 Hz; 4,46–4,48 (m, 1 H); 4,64 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$  8 Hz; 5,54 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5 Hz; 6,79 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5)$  7,5 Hz,  $^4J(\text{H}-\text{H})$  1 Hz. Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,29 (t, 3 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7 Hz; 1,34 (s, 6 H); 1,43 (s, 3 H); 1,58 (s, 3 H); 1,97 (d, 3 H)  $^4J(\text{H}-\text{H})$  1 Hz; 4,16 (q, 2 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7 Hz; 4,32 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_1)$  5 Hz,  $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$  2,5 Hz; 4,46 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_3)$  2 Hz,  $^3J(\text{H}_4-\text{H}_5)$  8 Hz; 4,64 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$  2,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$  8 Hz; 5,24 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5 Hz; 5,55 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5 Hz; 6,00  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5)$  7 Hz,  $^4J(\text{H}-\text{H})$  1 Hz. Analyse Calc: C (59,63), H (7,65), tr: C (59,79), H (7,80).

**1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galacto-7-fluoro-oct-6-énopyrannuronate d'éthyle 7al.** Huile jaune. (E/Z 92/8). IR:  $\nu$  ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1680;  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1730  $\text{cm}^{-1}$ . Isomère E: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,30 (t, 3 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7,5 Hz; 1,29 (s, 6 H); 1,43 (s, 3 H); 1,54 (s, 3 H); 4,07–4,38 (m, 4 H); 4,60 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$  7,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$  2 Hz; 5,30 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5-\text{H}_6)$  8 Hz; 5,49 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5,5 Hz; 5,97 (dd, 3 H)  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5)$  8 Hz,  $^3J(\text{H}_6-\text{F})$  20 Hz. RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $-120$  (d)  $^3J(\text{F}-\text{H}_6)$  20 Hz. Isomère Z: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,30 (t, 3 H)  $^3J(\text{H}-\text{H})$  7,5 Hz; 1,29 (s, 6 H); 1,43 (s, 3 H); 1,54 (s, 3 H) 4,07–4,38 (m, 4 H); 4,60 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$  7,5 Hz,  $^3J(\text{H}_3-\text{H}_2)$  2 Hz; 4,84 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_5-\text{H}_6)$  8,5 Hz; 5,34 (d, 1 H)  $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$  5,5 Hz; 6,25 (dd, 1 H)  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5)$  8,5 Hz,  $^3J(\text{H}_6-\text{F})$  34 Hz. RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $-123,9$  (d)  $^3J(\text{H}_6-\text{F})$  34 Hz. Analyse Calc: C (55,48), H (6,70), F (5,48), tr: C (55,55), H (6,82), F (5,33).

## BIBLIOGRAPHIE

- (a) G. J. P. H. Boons, P. A. M. Van der Klein, G. A. Van der Marel et J. H. Van Boom, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 273 (1990); (b) P. M. Collins, W. G. Overend et T. Shing, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1139 (1981).
- A. Claesson, *J. Org. Chem.*, **52**, 4414 (1987).
- G. W. J. Fleet, T. K. M. Shing et S. M. Warr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 905 (1984).
- K. R. C. Prakash et S. Prahlada Rao, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7473 (1991).
- J. M. J. Tronchet et M. A. M. Massoud, *Helvetica Chimica Acta*, **62**, 1632 (1979).
- P. Coutrot, C. Grison, C. Charbonnier et M. Lecouvey, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2767 (1993).
- P. Coutrot et A. Ghribi, *Synthesis*, 790 (1986).
- P. Savignac, M. Snoussi et P. Coutrot, *Synth. Comm.*, **8**, 19 (1978).
- P. Coutrot, C. Grison et R. Sauvêtre, *J. Organomet. Chem.*, **332**, 1 (1987).
- G. Etemad-Moghadam et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron*, **40**, 5153 (1984).
- W. Grell et H. Machleidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **699**, 53 (1966).
- S. Czernecki, A. Dieulesaint et J. M. Valery, *J. Carbohydr. Chem.*, **5**, 469 (1986).
- (a) R. E. Arrick, D. C. Baker et D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **26**, 441 (1973); (b) G. H. Jones et J. G. Moffatt, *Methods Carb. Chem.*, **4**, 315 (1972).
- J. S. Brimacombe, F. Hunedy et L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc.*, (C), 1381 (1968).
- G. Etemad-Moghadam et J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 448 (1985).