

This article was downloaded by:

On: 28 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>

ETUDE DU COMPORTEMENT DE GLYCOPEPTIDES INSATURÉS DANS LA RÉACTION DE MICHAËL: INTRODUCTION DE MOTIFS ALKYL-SULFANYLES

Ph. Cowrot^a; C. Grison^a; M. Lecouvey^a

^a Institut Nancéien de Chimie Moléculaire, FU CNRS E0008, Laboratoire de Chimie Organique II, URA CNRS 486, Vandoeuvre-lès-Nancy Cédex, France

To cite this Article Cowrot, Ph., Grison, C. and Lecouvey, M.(1997) 'ETUDE DU COMPORTEMENT DE GLYCOPEPTIDES INSATURÉS DANS LA RÉACTION DE MICHAËL: INTRODUCTION DE MOTIFS ALKYL-SULFANYLES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 122: 1, 181 – 196

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509708043507

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509708043507>

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.

ETUDE DU COMPORTEMENT DE GLYCOPEPTIDES INSATURÉS DANS LA RÉACTION DE MICHAËL: INTRODUCTION DE MOTIFS ALKYL-SULFANYLES

PH. COUTROT*, C. GRISON and M. LECOUEVEY

*Institut Nancéien de Chimie Moléculaire, FU CNRS E0008, Laboratoire de Chimie
Organique II, URA CNRS 486, Université Henri Poincaré—Nancy-I, BP 239, 54506
Vandœuvre-lès-Nancy Cédex, France*

(Received 26 November 1996)

Nucleophilic addition of thiols to unsaturated glycopeptides was examined with the aim to further study the occurrence of trapping a glycopeptide (with a potent inhibitor activity) with a cysteine residue of a host protein. Two diastereomeric glycopeptide thioethers adducts were so obtained and easily separated. On the other side the Michael addition of thiolacetic acid, followed by methanolysis of the thiocarboxylic group, allows the introduction of the thiol moiety on a glycopeptide.

Keywords: Unsaturated glycopeptides; thiols; Michael reaction; glycopeptide thioethers

La recherche de nouveaux analogues peptidiques est principalement dirigée vers la conception et la synthèse de structures peptidiques présentant des conformations biologiquement actives, et dont la résistance à la protéolyse enzymatique est accrue. Dans ce contexte, l'élaboration de nouveaux glycopeptides est un objectif recherché.^[1] Nous-mêmes avons décrit une récente méthode de synthèse de nouveaux glycopeptides, 1, où l'extrémité N-terminale du peptide est reliée au carbone 5 ou 6 du résidu glycosylé par l'intermédiaire d'un pont énone dans le but de rigidifier l'ensemble de la molécule pour une plus grande sélectivité vis-à-vis de sites récepteurs et pour conférer une plus grande résistance aux peptidases.^[2]

*Corresponding author.

Dans le but d'établir que ces structures **1** peuvent également se comporter comme des inhibiteurs de type irréversible en se liant par covalence à des résidus cystéines de sites catalytiques; nous proposons ici d'examiner le comportement et la réactivité de ces glycopeptides insaturés en tant qu'accepteurs de Michaël vis-à-vis de différents thiols.

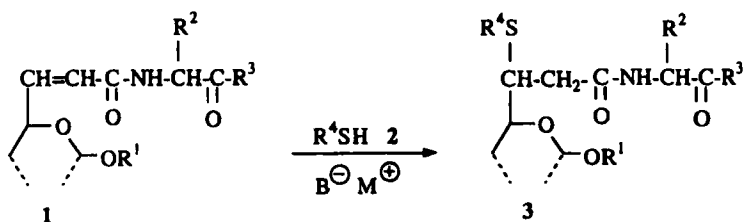
Peu de travaux ont été consacrés, à notre connaissance, à l'addition des thiols sur des doubles liaisons éthyléniques activées par des groupements carboxamides^[3] et aucune étude de ce type ne semble avoir été décrite en série glycopeptidique pour obtenir de cette façon les thioéthers correspondants. L'environnement asymétrique apporté par les motifs glucidique et peptidique peut conduire à une diastéréosélectivité intéressante lors de cette addition. Par ailleurs, l'introduction d'une fonction SH sur les glycopeptides insaturés peut conduire à d'autres types d'inhibiteurs suicides enzymatiques pouvant se lier à l'enzyme par l'intermédiaire d'un pont disulfure.

Nous avons donc successivement étudié l'addition du propanethiol, du benzénethiol, et de l'acide thiolacétique (précurseur du groupe -SH) sur des glycopeptides **1** de structures variées (Schéma I).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau I.

Si l'on opère dans le méthanol, la réaction du propanethiolate de sodium (préparé *in situ* par addition de méthylate de sodium sur le propanethiol) avec les glycopeptides **1** conduit aux produits d'addition attendus **3a-f**, après 48 heures d'agitation à 20°C. Une augmentation de température ne permet pas de réduire la durée de la réaction, mais favorise des réactions secondaires concurrentes, en particulier la transestérification de la fonction ester de méthyle C-terminale.

Les glycopeptides soufrés **3a-f** sont tous obtenus avec de bons rendements. Dans le cas des essais 1 et 3; la réaction est quasi-quantitative. Elle est donc aussi efficace avec des accepteurs **1** renfermant un ou deux acides aminés (**1a,c**).



R¹: groupe protecteur

R²= H, Me, iPr, Ph

R³= OMe, NH-Gly-OMe, NH-Leu-OMe

SCHÉMA I

TABLEAU I Préparation des thioéthers 3 par addition des thiols 2 sur les glycopeptides 1

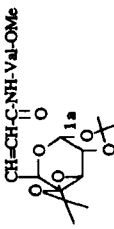
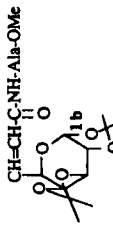
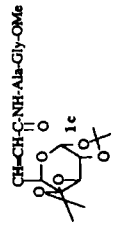
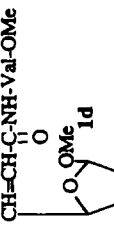
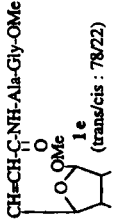
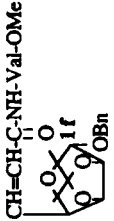
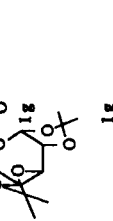
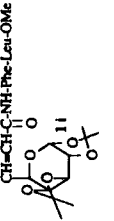
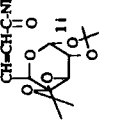
Essai	Glycopeptide 1	n R ⁴ SH 2	m B ⁻ M ⁺	Solvant	T° de réaction	Durée de réaction (h)	3	Rdt(a) %	Rapport en diastéromères(b)
1	 <chem>CC(C)=CC(=O)N[C@@H]1[C@H](OC(=O)C2[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]2O)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]1O</chem> 1a	2 PrSH	2 MeO ⁻ Na ⁺	MeOH	25	48	3a	94	60/40
2	 <chem>CC(C)=CC(=O)N[C@@H]1[C@H](OC(=O)C2[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]2O)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]1O</chem> 1b	2 PrSH	2 MeO ⁻ Na ⁺	MeOH	25	48	3b	83	60/40
3	 <chem>CC(C)=CC(=O)N[C@@H]1[C@H](OC(=O)C2[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]2O)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]1O</chem> 1c	2 PrSH	2 MeO ⁻ Na ⁺	MeOH	25	48	3c	94	71/29
4	 <chem>CC(C)=CC(=O)N[C@@H]1[C@H](OC(=O)C2[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]2O)[C@H](OC(C)(C)C)[C@H]1O</chem> 1d (trans/cis : 78/22)	2 PrSH	2 MeO ⁻ Na ⁺	MeOH	25	48	3d	68	53/47

TABLEAU I (Continued)

Essai	Glycopeptide 1	n R' SH 2	m B ⁻ M ⁺	Solvant	T° de réaction	Durée de réaction (h)	3	Rdt(a) %	Rapport en diastéréomères(b)
5		2 PrSH	2 MeO ⁻ Na ⁺	MeOH	25	48	3e	62	60/40
6		2 PrSH	2 MeO ⁻ Na ⁺	MeOH	25	48	3f	68	53/47
7		10 PhSH	0,1 PhSLi	THF	25	24	3g	94	60/40
8		AcSH	-	AcSH	45	24	3h	80	50/41
9		AcSH	-	AcSH	45	24	3i	82	60/40

(a) Les rendements sont donnés après purification par chromatographie sur silice.

(b) Les rapports en diastéréoisomères sont évalués à partir des produits bruts par mesure des intensités relatives des hydrogènes des fonctions carboxamides en RMN ¹H.

La différence de réactivité entre les différents glycopeptides insaturés **1a-f** est davantage liée à la nature du squelette glucidique qu'à celle de l'enchaînement peptidique. Les dérivés du galactose (**1a,c**; essais 1 à 3) donnent de meilleurs résultats que les dérivés du ribose (**1d,e**; essais 4 et 5) et du xylose (**1f**, essai 6). Cette différence de rendement peut être expliquée par la plus grande fragilité des glycopeptides présentant un motif furanose. La présence de produits de dégradation a été en effet; observée avec ces derniers.

Dans le cas de la réaction du benzénethiol avec **1g**, les conditions réactionnelles précédentes sont inopérantes (utilisation du benzénethiolate de sodium obtenu par addition de méthylate de sodium sur le benzénethiol). En adoptant des conditions proches de celles préconisées par Naito et coll.^[3] (addition d'un large excès de benzénethiol dans le THF en présence d'une quantité catalytique de benzénethiolate de lithium), il est possible de pallier la moindre réactivité de ce thiol aromatique. Dans ces conditions le rendement devient comparable à celui obtenu avec PrSH (essai 7).

L'incorporation d'un motif-SH sur une séquence peptidique présente un intérêt particulier. Elle est fréquemment recherchée lors de l'élaboration d'inhibiteurs de métallopeptidases.^[4] Toutes les tentatives d'introduction directe de ce motif par condensation d'hydrogénosulfure de sodium ayant échoué, nous avons étudié l'incorporation du groupe thiol via un motif thiolacétate. Dans l'acide thiolacétique utilisé comme réactif et solvant, la réaction avec **1g** et **1i** est totale après 24 heures à 45°C. Les rendements atteignent 80% après purification (essais 8 et 9).

Dans tous les cas étudiés, les adduits de Michaël **3** sont obtenus avec une stéréosélectivité assez décevante. La différence d'encombrement stérique entre les deux faces diastéréotopiques de la double liaison éthylénique résultant de la double chiralité du motif glucidique d'une part, et du motif peptidique d'autre part, laissait pourtant espérer une meilleure induction asymétrique. Les épimères de **3** sont cependant facilement séparés par chromatographie sur silice ($\Delta R_f \approx 0,05$); ce qui compense en partie la mauvaise stéréosélectivité de l'addition. La facilité de séparation augmente avec le caractère hydrophobe du glycopeptide. Ainsi, dans le cas de la structure **3g** présentant un motif phénylsulfanyle, les diastéromères sont rapidement séparés et sans aucune difficulté ($\Delta R_f \approx 0,09$). Il en est de même après introduction d'un groupe propylsulfanyle sur un dérivé glucidique comportant un seul résidu aminé (**3a**, **3b**, **3d**, **3f**). Dans tous les autres cas la séparation reste possible, mais est un peu moins facile.

Les réactions d'addition du propanethiol sont effectuées en milieu basique méthanolique. Il est à noter que dans ces conditions les épimères formés **3a-f** ne subissent aucune équilibration dans le milieu réactionnel. Replacés séparément dans les conditions de leur obtention (PrSH/MeOH/MeONa), les thiogly-

copeptides **3a-f** diastéréomères demeurent en effet inchangés après 48 heures d'agitation à 20°C. Les rapports des épimères **3a-f** obtenus en fin de réaction sont donc le strict reflet de la diastéréodifférenciation cinétique des deux faces prochirales de la double liaison éthylénique des glycopeptides **1a-f**. La meilleure diastéréosélectivité est obtenue avec le galactopeptide **1c** puisqu'elle atteint un rapport 71/29. La présence simultanée d'un enchaînement dipeptidique et d'une disposition *cis* de la liaison C5-C6 de la partie glucidique avec le motif acétal adjacent en C3-C4, est certainement responsable de la meilleure sélectivité observée.

Le groupe thiolacétate étant introduit facilement, il nous a semblé intéressant d'étudier les conditions de libération du motif -SH compatibles avec les autres groupes protecteurs et avec la double liaison éthylénique. L'hydrolyse chimiosélective du motif CH₃-COS a été réalisée par action d'un équivalent de méthylate de sodium dans le méthanol (schéma II).

Le motif thiol est libéré après 24 heures d'agitation à 40°C. L'apparition de quelques produits de dégradation est observée, mais ceux-ci sont facilement séparés du glycopeptide thiol par chromatographie sur silice. Le rendement obtenu après purification est de 71%. Les conditions réactionnelles adoptées n'entraînent aucune épimérisation apparente du glycopeptide puisque le dérivé **4g** est obtenu dans un rapport 60/40 en diastéréoisomères assez voisin de celui du produit de départ **3g**.

En conclusion, les glycopeptides éthyléniques étudiés sont de bons accepteurs de Michaël du propanethiol, du benzénethiol, et de l'acide thiolacétique. La présence d'un environnement totalement chiral de la double liaison éthylénique n'entraîne pas, contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, une forte diastéréosélectivité de cette réaction d'addition. Les adduits obtenus sont, en revanche, facilement séparables. Enfin, il est possible d'introduire efficacement un motif-SH en adoptant la séquence acide thiolacétique/méthanolyse. Cependant, aucun produit d'addition n'a pu être observé avec l'Ac-Cys-OMe sur le glyco-

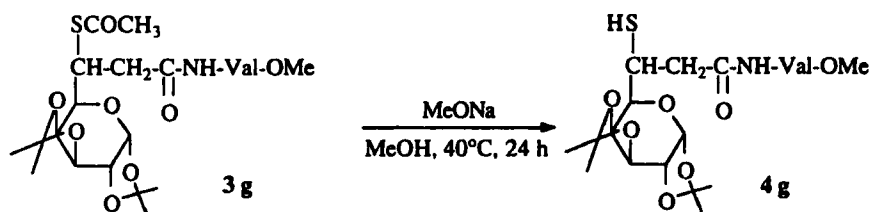


SCHÉMA II

peptide **1a**. Le problème de la fixation de ce type de glycopeptide insaturé sur un SH latéral d'un résidu cystéine engagé dans une protéine reste donc une éventualité à démontrer.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants sont séchés et distillés avant toute utilisation et toutes les réactions sont faites sous azote. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice Merck 9385 Kieselgel 60. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre Nicolet 205 FT-IR. Les spectres ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 250. Les déplacements chimiques ^1H sont donnés par rapport au tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques ^{13}C sont donnés par rapport au chloroforme.

Les spectres de masse FAB sont enregistrés sur un appareil ZAB-HF.

Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet.

Préparation des glycopeptides éthyléniques **1**

Les glycopeptides éthyléniques **1** sont préparés par couplage entre un acide α,β -éthylénique glucidique et un peptide^[2]

Méthode générale d'addition du propanethiolate de sodium sur les glycopeptides **1a-f**

Dans un tétacol muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule isobare et d'une arrivée d'azote, on introduit 2 équivalents de sodium (11 mg; 0,484 mmol) dans 5 ml de méthanol. Dès que le métal est dissous, le propanethiol (37 mg; 0,484 mmol) dilué dans 2 ml de méthanol est ajouté goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité 15 mn à cette température. Le glycopeptide éthylénique **1a-f** (0,242 mmol) dans 2 ml de méthanol est alors ajouté. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 48 heures. La solution est ensuite traitée par 10 ml d'eau avant d'être extraite par du dichlorométhane (3×25 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

N-(1,2;3,4-di-O-isopropylidène-6-propylsulfanyl- α -D-galactooctopyranuronoyl) L-valinate de méthyle 3a

Huile jaune. IR: ν (C=O) 1660; ν (C=O) 1740; ν (NH) 3200-3600 cm^{-1} . SM FAB (m/z): 490 (M+1). 1er isomère: 60 %. Rf = 0,76 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,94 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 0,97 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 0,95 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,28 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,32 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,44 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,51 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,60-1,80 (m, 2 H) $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$; 2,04-2,22 (m, 1 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,39 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{7a}\text{-H}_{7b})$ 16 Hz, $^3J(\text{H}_{7b}\text{-H}_6)$ 7 Hz, H7b; 2,58-2,78 (m, 2 H) $\text{CH}_2\text{-S}$; 3,00 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{7a}\text{-H}_{7b})$ 16 Hz, $^3J(\text{H}_{7a}\text{-H}_6)$ 4 Hz, H7a; 3,28-3,41 (m, 1 H) H6; 3,66 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$ 1,5 Hz, $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$ 10 Hz, H5; 3,73 (s, 3 H) COOCH_3 ; 4,30 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$ 5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 2 Hz, H2; 4,51 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$ 8 Hz, $^3J(\text{H}_4\text{-H}_5)$ 1,5 Hz, H4; 4,64-4,56 (m, 2 H) H3, CH-COOCH_3 ; 5,52 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$ 5 Hz, H1; 6,32 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 8,5 Hz, CONH . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 23,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 24,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 25,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 30,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 31,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 34,6 (CH_2S); 40,9 (C7); 41,4 (C6); 52,3 CH-COOCH_3 ; 57,2 (COOCH_3); 70,7 (C5); 71 (C3); 71,1 (C4); 71,4 (C2); 97,1 (C1); 108,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 109,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 171,3 (CO); 172,9 (CO).

2e isomère: 40 %. Rf = 0,68 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 0,95 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 0,97 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1,34 (s, 6 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,45 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,34 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,56-1,70 (m, 2 H) $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 2,24-2,10 (m, 1 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,47 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{7a}\text{-H}_{7b})$ 15 Hz, $^3J(\text{H}_{7a}\text{-H}_6)$ 3 Hz, H7a; 2,63 (t, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-S}$; 2,88 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{7a}\text{-H}_{7b})$ 15 Hz, $^3J(\text{H}_{7b}\text{-H}_6)$ 3 Hz, H7b; 3,32-3,40 (m, 1 H) H6; 3,74 (s, 3 H) COOCH_3 ; 3,89 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_5)$ 1 Hz, $^3J(\text{H}_5\text{-H}_6)$ 7,5 Hz, H5; 4,29 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_1)$ 5 Hz, $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 2 Hz, H2; 4,50 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 8 Hz, $^3J(\text{H}_4\text{-H}_5)$ 1 Hz, H4; 4,56-4,62 (m, 2 H) CH-COOCH_3 , H3; 5,55 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_1\text{-H}_2)$ 5 Hz, H1; 6,48 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 8,5 Hz, CONH .

Analyse Calc: C (56,42), H (8,03), tr: C (57,09), H (8,06).

N-(1,2;3,4-di-O-isopropylidène-6-propylsulfanyl- α -D-galactooctopyranuronoyl) L-alanilate de méthyle 3b

Huile jaune. IR: ν (C=O) 1680; ν (C=O) 1740; ν (NH) 3200-3600 cm^{-1} . 1er isomère: 60 %. Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$; 1,24 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,28 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,32 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, CH-CH_3 ; 1,37 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,44

(s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,45-1,60 (m, 2 H) CH_2-CH_3 ; 2,30 (dd, 1 H) $^2J(H_{7a}-H_{7b})$ 15 Hz, $^3J(H_{7a}-H_6)$ 8,5 Hz, H7a; 2,50-2,69 (m, 2 H) CH_2-S ; 2,86 (dd, 1 H) $^2J(H_{7a}-H_{7b})$ 15 Hz, $^3J(H_{7b}-H_6)$ 5 Hz, H7b; 3,15-3,25 (m, 1 H) H6; 3,57 (d, 1 H) $^3J(H_6-H_5)$ 10 Hz, H5; 3,68 (s, 3 H) $COOCH_3$; 4,21 (dd, 1 H) $^3J(H_1-H_2)$ 5 Hz, $^3J(H_2-H_3)$ 2 Hz, H2; 4,50-4,67 (m, 3 H) $CH-COOCH_3$, H4, H3; 5,45 (d, 1 H) $^3J(H_1-H_2)$ 5 Hz, H1; 6,28 (d, 1 H) $^3J(H-H)$ 7,5 Hz, $CONH$.

2e isomère: 40 %. Rf = 0,47 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,90 (t, 3 H) $^3J(H-H)$ 7 Hz, CH_2-CH_3 ; 1,34 (s, 6 H) $C(CH_3)_2$; 1,45 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,26 (s, 6 H) $C(CH_3)_2$; 1,33 (d, 3 H) $^3J(H-H)$ 7 Hz, $CH-CH_3$; 1,34 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,45 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,50-1,62 (m, 2 H) CH_3CH_2 ; 2,31 (dd, 1 H) $^2J(H_{7a}-H_{7b})$ 15 Hz, $^3J(H_{7a}-H_6)$ 8,5 Hz, H7a; 2,50-2,63 (m, 2 H) CH_2-S ; 2,80 (dd, 1 H) $^2J(H_{7a}-H_{7b})$ 15 Hz, $^3J(H_{7b}-H_6)$ 3,5 Hz, H7b; 3,19-3,31 (m, 1 H) H6; 3,68 (s, 3 H) $COOCH_3$; 3,82 (dd, 1 H) $^3J(H_6-H_5)$ 6,5 Hz, $^3J(H_5-H_4)$ 1,5 Hz, H5; 4,22 (dd, 1 H) $^3J(H_1-H_2)$ 5 Hz, $^3J(H_2-H_3)$ 2 Hz, H2; 4,44 (dd, 1 H) $^3J(H_4-H_3)$ 8 Hz, $^3J(H_4-H_5)$ 1,5 Hz, H4; 4,51-4,61 (m, 2 H) H3, $CH-COOCH_3$; 5,49 (d, 1 H) $^3J(H_1-H_2)$ 5 Hz, H1; 6,45 (d, 1 H) $^3J(H-H)$ 7 Hz, $CONH$.

Analyse Calc: C (54,65), H (7,64), tr: C (55,15), H (7,79).

N-(1,2;3,4-di-O-isopropylidène-6-propylsufanyl- α -D-galactooctopyranuronoyl) L-alanyl glycinate de méthyle 3c

Huile jaune. IR: ν (C=O) 1660; ν (C=O) 1745; ν (NH) 3200-3600 cm^{-1} . 1er isomère: 69 %. Rf = 0,56 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,89 (t, 3 H) $^3J(H-H)$ 7 Hz, CH_2CH_3 ; 1,33 (d, 3 H) $^3J(H-H)$ 7 Hz, $CH-CH_3$; 1,24 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,28 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,36 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,43 (s, 3 H) $C(CH_3)_2$; 1,60-1,45 (m, 2 H) CH_3-CH_2 ; 2,36 (dd, 1 H) $^2J(H_{7a}-H_{7b})$ 15 Hz, $^3J(H_{7a}-H_6)$ 8 Hz, H7a; 2,50-2,60 (m, 2 H) CH_2S ; 2,87 (dd, 1 H) $^2J(H_{7a}-H_{7b})$ 15 Hz, $^3J(H_{7b}-H_6)$ 4,5 Hz, H7b; 3,18-3,30 (m, 1 H) H6; 3,61 (d, 1 H) $^3J(H_5-H_6)$ 10 Hz, H5; 3,67 (s, 3 H) $COOCH_3$; 3,90-4,00 (m, 2 H) $CONH-CH_2$; 4,22 (dd, 1 H) $^3J(H_1-H_2)$ 5 Hz, $^3J(H_2-H_3)$ 1 Hz, H2; 4,50-4,65 (m, 2 H) H3, $CHCONH$; 5,43 (d, 1 H) $^3J(H_1-H_2)$ 5 Hz, H1; 6,59 (d, 1 H) $^3J(H-H)$ 7,5 Hz, $CONH$; 7,35 (t, 1 H) $^3J(H-H)$ 4,5 Hz, $CONHCH_2$. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 13,6 (CH_3CH_2); 17,9 ($CHCH_3$); 24,5 ($C(CH_3)_2$); 25,0 ($C(CH_3)_2$); 26,1 ($C(CH_3)_2$); 34,2 (CH_2S); 39,8 (C7); 41,2 (CH_2COOCH_3); 41,4 (C6); 48,7 ($CHCONH$); 52,3 ($COOCH_3$); 70,2 (C5); 70,7 (C3); 70,9 (C4); 71,2 (C2); 96,9 (C1); 108,7 ($C(CH_3)_2$); 109,1 ($C(CH_3)_2$); 170,2 (CO); 171,4 (CO); 173,0 (CO).

2e isomère: 31 %. Rf = 0,52 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0,89 (t, 1 H) $^3J(H-H)$ 7 Hz, CH_3CH_2 ; 1,31 (d, 1 H) $^3J(H-H)$ 7

Hz, CHCH₃; 1,25 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,26 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,36 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,45 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,45-1,57 (m, 2 H) CH₃CH₂; 2,41 (dd, 1 H) ³J(H_{7a}-H₆) 8 Hz; ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, H7a; 2,48-2,58 (m, 2 H) CH₂S; 2,78 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H_{7b}-H₆) 4 Hz, H7b; 3,18-3,30 (m, 1 H) H6; 3,67 (s, 3 H) COOCH₃; 3,84 (dd, 1 H) ³J(H₄-H₅) 1 Hz, ³J(H₅-H₆) 5 Hz, H5; 3,90-4,00 (m, 2 H) CONHCH₂; 4,22 (dd, 1 H) ³J(H₂-H₁) 5 Hz, ³J(H₂-H₃) 1 Hz, H2; 4,44 (dd, 1 H) ³J(H₄-H₃) 8 Hz, ³J(H₄-H₅) 1 Hz, H4; 4,65-4,50 (m, 2 H) H3, CH-CONH; 5,47 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H1; 6,71 (d, 1 H) ³J(H-H) 7,5 Hz, CONH; 7,40 (t, 1 H, ³J(H-H) 4,5 Hz, CONH. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (CH₃-CH₂); 18,3 (CH-CH₃); 23,0 (CH₂-CH₃); 24,4 (C(CH₃)₂); 25,0 (C(CH₃)₂); 26,1 (C(CH₃)₂); 34,5 (SCH₂); 38,1 (C7); 41,2 (CH₂COOCH₃); 43,6 (C6); 48,9 (CONHCH); 52,2 (COOCH₃); 69,4 (C5); 70,2 (C3); 70,7 (C4); 71,2 (C2); 96,9 (C1); 109,4 (C(CH₃)₂); 108,9 (C(CH₃)₂); 170,2 (CO); 171,4 (CO); 173,0 (CO).

N-(1-0-méthyl-2;3-O-isopropylidène-5-propylsulfanyl-β-D-ribo-heptofuranuronyl) L-alanyl-glycinate de méthyle 3e

Huile jaune. IR: ν (C=O) 1680; ν (C=O) 1740; ν (NH) 3600-3200 cm⁻¹. 1er isomère: 60%. Rf = 0,50 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,99 (t, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH₃-CH₂; 1,42 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH₃-CH; 1,32 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,48 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,50-1,70 (m, 2 H) CH₃-CH₂; 2,34 (dd, 1 H) ²J(H_{6a}-H_{6b}) 15 Hz, ³J(H_{6a}-H₅) 9 Hz, H6a; 2,52-2,64 (m, 2 H) CH₂-S; 2,74 (dd, 1 H) ²J(H_{6a}-H_{6b}) 15 Hz, ³J(H_{6b}-H₅) 4 Hz, H6b; 3,10-3,25 (m, 1 H) H5; 3,40 (s, 3 H) OCH₃; 3,74 (s, 3 H) COOCH₃; 4,00-4,13 (m, 2 H) CH₂-COOCH₃; 4,26 (dd, 1 H) ³J(H₄-H₅) 6 Hz, ³J(H₄-H₃) 2 Hz, H4; 4,50-4,57 (m, 3 H) H2; H3; CH-CONH; 4,97 (s, 1 H) H1; 6,61 (d, 1 H) ³J(H-H) 7 Hz, CONH; 7,14 (d, 1 H) ³J(H-H) 5 Hz, CONH. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,8 (CH₃CH₂); 18,3 (CH-CH₃); 23,9 (CH₃CH₂); 25,3 (C(CH₃)₂); 27,0 (C(CH₃)₂); 34,0 (CH₂-S); 39,7 (C6); 41,2 (CH₂-COOCH₃); 45,3 (C5); 49,1 (CH-CONH); 52,6 (OCH₃); 56,0 (COOCH₃); 82,9 (C4); 85,1 (C3); 89,1 (C2); 110 (C1); 113,1 (C(CH₃)₂); 170,4 (CO); 170,9 (CO); 172,8 (CO).

2e isomère: 40%. Rf = 0,48 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH₃-CH₂; 1,42 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH₃-CH; 1,33 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,48 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,58-1,68 (m, 2 H) CH₃-CH₂; 2,36 (dd, 1 H) ²J(H_{6a}-H_{6b}) 15 Hz, ³J(H_{6a}-H₅) 9 Hz, H6b; 2,53-2,63 (m, 2 H) CH₃-CH₂; 2,74 (dd, 1 H) ²J(H_{6a}-H_{6b}) 15 Hz, ³J(H_{6b}-H₅) 4 Hz, H6a; 3,20-3,10 (m, 1 H) H5; 3,39 (s, 3 H) OCH₃; 3,74 (s, 3 H) COOCH₃; 4,13-4,02 (m, 2 H) CH₂-COOCH₃; 4,26 (dd, 1 H) ³J(H₄-H₅) 7 Hz, ³J(H₄-H₃) 2 Hz, H4; 4,50-4,67 (m, 3 H) H2; H3; CH-CONH; 4,98 (s, 1 H) H1; 6,61 (d, 1 H) ³J(H-H)

7 Hz, CONH; 7,05 (t, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 5 Hz, CONH. RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,8 (CH_3CH_2); 18,3 (CH-CH_3); 23,4 (CH_3CH_2); 25,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 33,0 ($\text{CH}_2\text{-S}$); 39,9 (C6); 41,2 ($\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 45,9 (C5); 49,0 (CH-CONH); 52,6 (OCH_3); 56,0 (COOCH_3); 82,0 (C4); 85,6 (C3); 89,0 (C2); 110,2 (C1); 112,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 170,4 (CO); 171,3 (CO); 172,8 (CO).

Analyse Calc: C (51,93), H (7,41), tr: C (52,17), H (7,18).

N-(1-0-benzyl-2;3-O-isopropylidène-5-propylsulfanyl- α -D-lyxo-heptofuranuronoyl) L-valinate de méthyle 3f

Huile jaune. IR: ν (C=O) 1660; ν (C=O) 1740; ν (NH) 3100-3600 cm^{-1} . 1er isomère: 53%. Rf = 0,48 (acétate d'éthyle/hexane: 1/2). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,84-0,94 (m, 9 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,22 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,39 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,50-1,65 (m, 2 H) $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 2,06-2,20 (m, 1 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,42 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b})$ 15 Hz; $^3J(\text{H}_{6b}\text{-H}_5)$ 9,5 Hz, H6b; 2,63 (t, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, CH_2S ; 2,77 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b})$ 15 Hz, $^3J(\text{H}_{6a}\text{-H}_5)$ 3 Hz, H6a; 3,34-3,42 (m, 1 H) H5; 3,65 (s, 3 H) COOCH_3 ; 4,06 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 3,5 Hz, $^3J(\text{H}_4\text{-H}_5)$ 6 Hz, H4; 4,52 (dd, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 9 Hz, $^3J(\text{H-H})$ 4,5 Hz, CH-COOCH_3 ; 4,56 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 6 Hz, H2; 4,63 (d, 1 H) $^2J(\text{H-H})$ 12 Hz, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; 4,72 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$ 6 Hz, $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$ 3,5 Hz, H3; 5,01 (s, 1 H) H1; 6,47 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 9 Hz, CONH; 7,20-7,40 (m, 5 H) C_6H_5 . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,7(CH_2CH_3); 18,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 23,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 25,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 31,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 34,3 (C6); 40,9(CH_2S); 52,3(CHCOOCH_3); 57,3 (COOCH_3); 69,5 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 80,1 (C3); 82,7 (C2); 85,3 (C4); 105,9 (C1); 112,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 128,1 (C_6H_5); 128,4 (C_6H_5); 128,8 (C_6H_5); 137,8 (C_6H_5); 171,0 (CO); 172,8 (CO).

2e isomère: 47%. Rf = 0,38 (acétate d'éthyle/hexane: 1/2). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,90-1,10 (m, 9 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,33 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,46 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,70-1,50 (m, 2 H) $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 2,46 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b})$ 15 Hz; $^3J(\text{H}_{6a}\text{-H}_5)$ 8 Hz, H6a; 2,63 (t, 2 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, CH_2S ; 2,60-2,78 (m, 1 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,83 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_{6b}\text{-H}_5)$ 4 Hz, $^2J(\text{H}_{6b}\text{-H}_{6a})$ 15 Hz, H6b; 3,33-3,41 (m, 1 H) H5; 3,74 (s, 3 H) COOCH_3 ; 3,96 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_4\text{-H}_5)$ 10 Hz, $^3J(\text{H}_4\text{-H}_3)$ 3,5 Hz, H4; 4,50 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 12 Hz, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; 4,59-4,63 (m, 1H) CH-COOCH_3 ; 4,62 (d, 1 H) $^2J(\text{H-H})$ 12 Hz, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; 4,64 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2\text{-H}_3)$ 6 Hz, H2; 4,89 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_3\text{-H}_4)$ 3,5 Hz, $^3J(\text{H}_3\text{-H}_2)$ 6 Hz, H3; 5,07 (s, 1 H) H1; 6,51 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 8,5 Hz, CONH; 7,20-7,40 (m, 5 H) C_6H_5 . RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,9 (CH_2CH_3); 18,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 23,4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 25,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 31,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 34,9 (C6); 39,0 (CH_2S); 52,3 (CHCOOCH_3); 57,5 (COOCH_3); 69,1 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 80,3 (C3);

82,6 (C2); 85,4 (C4); 105,3 (C1); 112,9 (C(CH₃)₂); 128,1 (C₆H₅); 128,4 (C₆H₅); 128,7 (C₆H₅); 137,6 (C₆H₅); 171,0 (CO); 172,7 (CO).

Analyse Calc: C (61,15), H (7,90), N (2,74), S (6,28); tr: C (61,89), H (8,06), N (2,71), S (5,44).

Mode opératoire de l'addition du benzénethiol sur le glycopeptides **1g**

Le benzénethiol (10 mmol) est additionné à 0°C à une solution de n-butyllithium (1,6 M dans l'hexane, 0,1 mmol) dans le THF (5 ml) pour donner un mélange 100/1 de benzénethiol et de benzénethiolate de lithium. Le glycopeptide éthylénique **1g** (1 mmol) dilué dans 5 ml de THF est alors ajouté. Après agitation à température ambiante pendant 24h, le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de soude à 5 % et extrait avec du dichlorométhane (3 × 25 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées. Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est ensuite purifié sur colonne de silice.

N-(1,2;3,4-di-O-isopropylidène-6-phénylsulfanyl-α-D-galactooctopyranuronoyl) L-valinate de méthyle **3g**

Huile jaune. Rdt = 94%. IR: ν (C = O amide) 1660; ν (C = O ester) 1740; ν (NH) 3200-3600 cm⁻¹. 1er isomère: 60%. Rf = 0,63 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,93 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz CH(CH₃)₂; 0,97 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH(CH₃)₂; 1,26 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,30 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,38 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,41 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 2,10-2,27 (m, 1 H) CH(CH₃)₂; 2,44 (dd, 1 H) ³J(H_{7b}-H₆) 7,5 Hz, ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, H_{7b}; 2,95 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H_{7a}-H₆) 2,5 Hz, H_{7a}; 3,75 (s, 3 H) COOCH₃; 3,70-3,90 (m, 2 H) H₆; H₅; 4,29 (dd, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, ³J(H₂-H₃) 1,5 Hz, H₂; 4,61 (dd, 1 H) ³J(H₃-H₄) 8 Hz, ³J(H₄-H₅) 2,5 Hz, H₄; 4,64 (dd, 1 H) ³J(H-H) 9 Hz, ³J(H-H) 5 Hz, CH-COOCH₃; 4,72 (dd, 1 H) ³J(H₃-H₄) 8 Hz, ³J(H₃-H₂) 1,5 Hz, H₃; 5,51 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H₁; 6,20 (d, 1 H) ³J(H-H) 9 Hz, CONH; 7,26-7,36 (m, 3 H) C₆H₅; 7,50-7,60 (m, 2 H) C₆H₅. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,1 (CH(CH₃)₂); 19,2 (CH(CH₃)₂); 24,4 C(CH₃)₂; 24,6 C(CH₃)₂; 25,9 C(CH₃)₂; 26,3 C(CH₃)₂; 31,8 (CH(CH₃)₂); 37,1 (C7); 44 (C6); 52,2 (CHCOOCH₃); 57,3 (COOCH₃); 69,8 (C5); 71,0 (C3); 71,2 (C4); 71,4 (C2); 97 (C1); 108,8 (C(CH₃)₂); 109,4 (C(CH₃)₂); 127,7 (C₆H₅); 129,1 (C₆H₅); 133,0 (C₆H₅); 133,2 (C₆H₅); 133,8 (C₆H₅); 170,9 (CO); 172,8 (CO).

2e isomère: 40%. Rf = 0,55 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,94 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz CH(CH₃)₂; 0,98 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz,

CH(CH₃)₂; 1,27 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,30 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,37 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,49 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 2,10-2,28 (m, 1 H) CH(CH₃)₂; 2,53 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H_{7b}-H₆) 8 Hz, H7b; 2,95 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H_{7a}-H₆) 3 Hz, H7a; 3,77 (s, 3 H) COOCH₃; 3,92-3,70 (m, 1 H) H6; 4,24 (dd, 1 H) ³J(H₅-H₄) 2,5 Hz, ³J(H₅-H₆) 6 Hz, H5; 4,31 (dd, 1 H) ³J(H₂-H₁) 5 Hz, ³J(H₂-H₃) 1,5 Hz, H2; 4,70-4,58 (m, 3 H) H4; H3; CH-COOCH₃; 5,57 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H1; 6,37 (d, 1 H) ³J(H-H) 9 Hz, CONH; 7,22-7,38 (m, 3 H) C₆H₅; 7,50-7,65 (m, 2 H) C₆H₅. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,0 (CH(CH₃)₂); 19,2 (CH(CH₃)₂); 24,4 (CH(CH₃)₂); 25,2 (CH(CH₃)₂); 25,9 (CH(CH₃)₂); 26,3 (CH(CH₃)₂); 31,6 (CH(CH₃)₂); 39,2 (C7); 47,5 (C6); 52,3 (CHCOOCH₃); 57,1 (COOCH₃); 67,4 (C5); 70,9 (C3); 71,2 (C4); 71,4 (C2); 97 (C1); 108,8 (C(CH₃)₂); 109,6 (C(CH₃)₂); 127,9 (C₆H₅); 129,2 (C₆H₅); 133,0 (C₆H₅); 133,2 (C₆H₅); 134,2 (C₆H₅); 170,9 (CO); 172,8 (CO).

Analyse Calc: C (59,64), H (7,12), N (2,32), S (6,12); tr: C (60,46), H (7,18), N (2,32), S (5,50).

Mode opératoire de l'addition de l'acide thiolacétique sur le glycopeptide 1g

Dans un tricol muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'azote, on introduit 100 mg de glycopeptide 1 dans 5 ml d'acide thiolacétique. Le mélange est porté à 45°C pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est traité par 10 ml de soude à 10% avant d'être extrait par du dichlorométhane (3 × 15 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le produit brut est purifié sur colonne de silice.

N-(1,2;3,4-di-O-isopropylidène-6-acétylsulfanyl-α-D-galactooctopyranuronoyl) L-valinate de méthyle 3h

Huile jaune. Rdt = 80 %. IR: ν (C=O amide) 1660; ν (C=O thioester) 1690; ν (C=O ester) 1735; ν (NH) 3100-3600 cm⁻¹. 1er isomère: 60%. Rf = 0,47 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,82 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH(CH₃)₂; 0,86 (d, H) ³J(H-H) 7 Hz, CH(CH₃)₂; 1,22 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,26 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,38 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,46 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 2,05-2,15 (m, 1 H) CH(CH₃)₂; 2,26 (s, 3 H) CH₃COS; 2,72 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H_{7b}-H₆) 9 Hz, H7b; 2,90 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H_{7a}-H₆) 4,5 Hz, H7a; 3,66 (s, 3 H) COOCH₃; 3,85-4,10 (m, 2 H) H₆, H₅; 4,23 (dd, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, ³J(H₂-H₃) 2,5 Hz, H2; 4,36 (d, 1 H) ³J(H₄-H₃) 8 Hz, H4; 4,60-4,62

(m, 2 H) H₃; CH-COOCH₃; 5,44 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H₁; 6,17 (d, 1 H) ³J(H-H) 9 Hz, CONH. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,0 (CH(CH₃)₂); 19,1 (CH(CH₃)₂); 24,6 (C(CH₃)₂); 25,2 (C(CH₃)₂); 26,0 (C(CH₃)₂); 26,1 (C(CH₃)₂); 31,0 (CH(CH₃)₂); 31,7 (CH₃COS); 36,7 (C7); 41,0 (C6); 52,2 (CHCOOCH₃); 57,2 (COOCH₃); 68,0 (C5); 70,8 (C3); 71,3 (C4); 71,6 (C2); 97,0 (C1); 109,2 (C(CH₃)₂); 109,7 (C(CH₃)₂); 170,9 (CO); 172,6 (CO); 196,1 (CH₃COS).

2e isomère: 40%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH(CH₃)₂; 0,93 (d, H) ³J(H-H) 7 Hz, CH(CH₃)₂; 1,30 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,31 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,44 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,51 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 2,10-2,20 (m, 1 H) CH(CH₃)₂; 2,32 (s, 3 H) CH₃COS; 2,78 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H₆-H_{7b}) 7,5 Hz, H_{7b}; 2,97 (dd, 1 H) ³J(H_{7a}-H_{7b}) 15 Hz, ³J(H₆-H_{7a}) 4,5 Hz, H_{7a}; 3,72 (s, 3 H) COOCH₃; 3,90-4,20 (m, 2 H) H₅; H₆; 4,28 (dd, 1 H) ³J(H₂-H₃) 2 Hz, ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H₂; 4,50-4,62 (m, 3 H) H₄; H₃; CHCOOCH₃; 5,51 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H₁; 6,42 (d, 1 H) ³J(H-H) 8,5 Hz, CONH. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,0 (CH(CH₃)₂); 19,1 (CH(CH₃)₂); 24,6 (C(CH₃)₂); 25,2 (C(CH₃)₂); 26,0 (C(CH₃)₂); 26,1 (C(CH₃)₂); 31,4 (CH(CH₃)₂); 31,7 (CH₃COS); 38,1 (C7); 42,8 (C6); 52,3 (CHCOOCH₃); 57,4 (COOCH₃); 67,5 (C5); 70,8 (C3); 71,3 (C4); 71,6 (C2); 96 (C1); 109,1 (C(CH₃)₂); 109,7 (C(CH₃)₂); 170,4 (CO); 172,6 (CO); 196,6 (CH₃COS).

Analyse Calc: C (56,97), H (7,21), N (2,86), S (6,21); tr: C (57,17), H (7,18), N (2,58), S (6,55).

N-(1,2,3,4-di-O-isopropylidène-6-acétylsulfanyl-α-D-galactooctopyranuronoyl) L-phénylalaninyl-L-leucinate de méthyle 3i

Huile jaune. Rdt = 82 %. IR: ν (C=O amide) 1660; ν (C=O ester) 1735; ν (NH) 3200-3600 cm⁻¹. 1er isomère: 60%. Rf = 0,35 (acétate d'éthyle/hexane). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,91 (d, 6 H) ³J(H-H) 5,5 Hz, CH(CH₃)₂; 1,33 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,45 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,55 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,60-1,95 (m, 3 H) CH₂-CH(CH₃)₂; 2,71 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15,5 Hz, ³J(H_{7a}-H₆) 7,5 Hz, H_{7a}; 2,74 (s, 3 H) CH₃COS; 2,92 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15,5 Hz, ³J(H_{7b}-H₆) 4,5 Hz, H_{7b}; 3,00-3,20 (m, 2 H) CH₂-C₆H₅; 3,69 (s, 3 H) COOCH₃; 3,93-4,40 (m, 2 H) H₆; H₅; 4,31 (dd, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, ³J(H₂-H₃) 2,5 Hz, H₂; 4,40 (dd, 1 H) ³J(H₄-H₃) 7,5 Hz, ³J(H₄-H₅) 1,5 Hz, H₄; 4,48-4,54 (m, 1 H) CHCOOCH₃; 4,59 (dd, 1 H) ³J(H₃-H₄) 7,5 Hz, ³J(H₃-H₂) 2,5 Hz, H₃; 4,60-4,80 (m, 1 H) CH-CONH; 5,48 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H₁; 6,19 (d, 1 H) ³J(H-H) 7,5 Hz, CONH; 6,30 (d, 1 H) ³J(H-H) 7,5 Hz, CONH; 7,15-7,40 (m, 5 H) CH₂-C₆H₅. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23,0 (CH(CH₃)₂); 24,0 (CH(CH₃)₂); 25,0 (C(CH₃)₂); 25,2 (C(CH₃)₂); 26,2 (C(CH₃)₂); 31,0 (CH₃COS); 37,0

(CH₂CH(CH₃)₂); 38,3 (C7); 41,0 (C6); 41,5 (CH₂-C₆H₅); 51,2 (CH-CONH); 52,4 (CH-COOCH₃); 54,4 (COOCH₃); 68,0 (C5); 70,9 (C3); 71,4 (C4); 71,1 (C2); 97,0 (C1); 109,3 (C(CH₃)₂); 109,8 (C(CH₃)₂); 127,2 (C₆H₅); 128,9 (C₆H₅); 129,6 (C₆H₅); 136,9 (C₆H₅); 170,8 (CO); 171 (CO); 172 (CO); 195,8 (CH₃COS).

2e isomère: 40%. Rf = 0,33 (acétate d'éthyle/hexane 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,91 (d, 6 H) ³J(H-H) 5,5 Hz, CH(CH₃)₂; 1,33 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,45 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,55 (s, 3 H) C(CH₃)₂; 1,60-1,95 (m, 3 H) CH₂-CH(CH₃)₂; 2,71 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15,5 Hz, ³J(H_{7b}-H₆) 7,5 Hz, H7b; 2,74 (s, 3 H) CH₃COS; 2,92 (dd, 1 H) ²J(H_{7a}-H_{7b}) 15,5 Hz, ³J(H_{7a}-H₆) 4,5 Hz, H7a; 3,00-3,20 (m, 2 H) CH₂-C₆H₅; 3,69 (s, 3 H) COOCH₃; 3,93-4,40 (m, 2 H) H6; H5; 4,31 (dd, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, ³J(H₂-H₃) 2,5 Hz, H2; 4,40 (dd, 1 H) ³J(H₄-H₃) 7,5 Hz, ³J(H₄-H₅) 1,5 Hz, H4; 4,48-4,54 (m, 1 H) CHCOOCH₃; 4,59 (dd, 1 H) ³J(H₃-H₄) 7,5 Hz, ³J(H₃-H₂) 2,5 Hz, H3; 4,60-4,80 (m, 1 H) CH-CONH; 5,51 (d, 1 H) ³J(H₁-H₂) 5 Hz, H1; 6,19 (d, 1 H) ³J(H-H) 7,5 Hz, CONH; 6,34 (d, 1 H) ³J(H-H) 7,5 Hz, CONH; 7,22-7,30 (m, 5 H) CH₂-C₆H₅. RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23,0 (CH(CH₃)₂); 24,0 (CH(CH₃)₂); 25,0 (C(CH₃)₂); 25,2 (C(CH₃)₂); 26,2 (C(CH₃)₂); 31,0 (CH₃COS); 37,5 (CH₂CH(CH₃)₂); 39,0 (C7); 41,0 (C6); 41,7 (CH₂-C₆H₅); 51,2 (CH-CONH); 52,54 (CH-COOCH₃); 54,5 (COOCH₃); 67,3 (C5); 70,3 (C3); 71,3 (C4); 71,7 (C2); 97,0 (C1); 109,3 (C(CH₃)₂); 109,8 (C(CH₃)₂); 127,2 (C₆H₅); 128,9 (C₆H₅); 129,6 (C₆H₅); 136,3 (C₆H₅); 170,5 (CO); 171 (CO); 172,9 (CO); 196,3 (CH₃COS).

Préparation du N-(1,2;3,4-di-O-isopropylidène-6-sulfanyl-α-D-galacto-octopyranuronoyl) L-valinate de méthyle 4g

Dans un tétacol muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'une ampoule isobare, d'un thermomètre et d'une arrivée d'azote, on introduit 1,1 ml de solution de méthylate de sodium dans le méthanol (0,1 M) dans 4 ml de méthanol. Le produit 3g (50 mg; 0,102 mmol) dans 2 ml de méthanol est alors ajouté. Le mélange ainsi obtenu est porté à 40 °C pendant 24 heures. La solution est ensuite traitée par 10 ml d'eau avant d'être extraite par du dichlorométhane (3 × 25 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Huile jaune. Rdt = 71%. IR: ν (C=O amide) 1660; ν (C=O ester) 1735; ν (NH) 3100-3600 cm⁻¹. 1er isomère: 60%. Rf = 0,43 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,94 (d, 3 H) ³J(H-H) 7 Hz, CH(CH₃)₂; 0,98

(d, H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1,31 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,34 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,46 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,55 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 2,10-2,20 (m, 1 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,32 (s, 1 H) *SH*; 2,52 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7b})$ 15,5 Hz, $^3J(\text{H}_6-\text{H}_{7a})$ 9 Hz, H7a; 2,87 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7b})$ 15,5 Hz, $^3J(\text{H}_6-\text{H}_{7b})$ 3,5 Hz, H7b; 3,52-3,62 (m, 1H) H6; 3,75 (s, 3 H) COOCH_3 ; 3,90-4,20 (m, 1 H) H5; 4,33 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 2 Hz, $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$ 5 Hz, H2; 4,44 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_5)$ 2 Hz, $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$ 7,5 Hz, H4; 4,55-4,60 (m, 2 H) H3; CHCOOCH_3 ; 5,52 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$ 5 Hz, H1; 6,27 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 8,5 Hz, *CONH*.

2e isomère: 40%. Rf = 0,41 (acétate d'éthyle/hexane: 1/1). RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,94 (d, 3 H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 0,99 (d, H) $^3J(\text{H-H})$ 7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1,27 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,34 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,47 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 1,55 (s, 3 H) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 2,10-2,20 (m, 1 H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 2,19 (s, 1 H) *SH*; 2,52 (dd, 1 H) $^2J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7b})$ 15,5 Hz, $^3J(\text{H}_6-\text{H}_{7a})$ 9 Hz, H7a; 2,88 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7b})$ 15,5 Hz, $^3J(\text{H}_6-\text{H}_{7b})$ 3,5 Hz, H7b; 3,52-3,62 (m, 1H) H6; 3,75 (s, 3 H) COOCH_3 ; 3,77-3,82 (m, 1 H) H5; 4,33 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_2-\text{H}_3)$ 2 Hz, $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$ 5 Hz, H2; 4,44 (dd, 1 H) $^3J(\text{H}_4-\text{H}_5)$ 2 Hz, $^3J(\text{H}_3-\text{H}_4)$ 7,5 Hz, H4; 4,58-4,67 (m, 2 H) H3; CHCOOCH_3 ; 5,58 (d, 1 H) $^3J(\text{H}_1-\text{H}_2)$ 5 Hz, H1; 6,22 (d, 1 H) $^3J(\text{H-H})$ 8 Hz, *CONH*.

References

- [1] (a) S. Horvat, L. Varga, J. Horvat, *Helvetica Chim. Acta* **74**, 951, (1991). (b) S. Horvat, J. Horvat, D. Kantoci, L. Varga, *Tetrahedron* **45**, 4579, (1989). (c) J. Horvat, S. Horvat, C. Lemieux, P.W. Schiller, *Int. J. Peptide Protein Res.* **31**, 499, (1988) et références citées. (d) J.L. Torres, I. Haro, E. Bardaji, G. Valencia, J.M. Garcia-Anton, F. Reig, *Tetrahedron* **44**, 6131, (1988). (e) J.L. Torres, H. Pepermans, G. Valencia, F. Reig, J.M. Garcia-Anton, G. Van Binst, *Embo. J.* **8**, 2925, (1989). (f) S. Vansteenkiste, E. Schacht, I. Haro, F. Reig, A. Parente, J.M. Garcia-Anton, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **100**, 759, (1991).
- [2] P. Coutrot, C. Grison, M. Lecouvey, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **134**, 27 (1997).
- [3] (a) O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.*, **56**, 6556, (1991). (b) J. Kopecky, J. Smejkal, I. Linhart, V. Hanus, P. Pech, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **95**, 1123, (1986).
- [4] I. Gomez-Monterrey, S. Turcaud, E. Lucas, L. Buetschy, B.P. Roques, M.C. Fournié-Zaluski, *J. Med. Chem.*, **36**, 87, (1993).