



**HAL**  
open science

# Nouvelles réactions de contraction de cycle : outils pour la construction d'édifices organisés

Guilhem Chaubet

► **To cite this version:**

Guilhem Chaubet. Nouvelles réactions de contraction de cycle : outils pour la construction d'édifices organisés. Génie chimique. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2013. Français. NNT : 2013MON20119 . tel-01066789

**HAL Id: tel-01066789**

**<https://theses.hal.science/tel-01066789v1>**

Submitted on 22 Sep 2014

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

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

# THÈSE

Pour obtenir le grade de  
Docteur

Délivré par **l'Université Montpellier 2**

Préparée au sein de l'école doctorale **Sciences Chimiques Balard**  
Et de l'**Institut des Biomolécules Max Mousseron-UMR5247**

Spécialité : **Ingénierie Moléculaire**

Présentée par **Guilhem CHAUBET**

**Nouvelles réactions de contraction de cycle :  
outils pour la construction d'édifices organisés**

Soutenue le 04 décembre 2013 devant le jury composé de

Dr Gilles Guichard,	Directeur de Recherche, <i>Université de Bordeaux 1</i>	Rapporteur
Dr Jean-Luc Parrain,	Directeur de Recherche, <i>Université d'Aix-Marseille</i>	Rapporteur
Dr Jean Suffert,	Directeur de Recherche, <i>Faculté de Pharmacie de Strasbourg</i>	Président du jury
Pr Pascal Dumy,	Professeur, <i>ENSC Montpellier</i>	Examineur
Pr Jean Martinez,	Professeur, <i>Université Montpellier 1</i>	Directeur de thèse
Dr Isabelle Parrot,	Maître de Conférences, <i>Université Montpellier 2</i>	Examineur (Co-encadrante)



# THÈSE

Pour obtenir le grade de  
Docteur

Délivré par **l'Université Montpellier 2**

Préparée au sein de l'école doctorale **Sciences Chimiques Balard**  
Et de l'**Institut des Biomolécules Max Mousseron-UMR5247**

Spécialité : **Ingénierie Moléculaire**

Présentée par **Guilhem CHAUBET**

**Nouvelles réactions de contraction de cycle :  
outils pour la construction d'édifices organisés**

Soutenue le 04 décembre 2013 devant le jury composé de

Dr Gilles Guichard,	Directeur de Recherche, <i>Université de Bordeaux 1</i>	Rapporteur
Dr Jean-Luc Parrain,	Directeur de Recherche, <i>Université d'Aix-Marseille</i>	Rapporteur
Dr Jean Suffert,	Directeur de Recherche, <i>Faculté de Pharmacie de Strasbourg</i>	Président du jury
Pr Pascal Dumy,	Professeur, <i>ENSC Montpellier</i>	Examineur
Pr Jean Martinez,	Professeur, <i>Université Montpellier 1</i>	Directeur de thèse
Dr Isabelle Parrot,	Maître de Conférences, <i>Université Montpellier 2</i>	Examineur (Co-encadrante)



*Some men see things as they are and ask why.*

*Others dream things that never were and ask why not.*

George Bernard Shaw



## REMERCIEMENTS

---

Ce travail a été effectué à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM – UMR 5247, UM1 – UM2 – CNRS) au sein de la Faculté des Sciences de l'Université Montpellier 2, sous la direction du Professeur Jean Martinez et l'encadrement du Docteur Isabelle Parrot.

Je souhaite tout d'abord remercier le Professeur Jean Martinez pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Il m'a fait l'honneur d'assurer le suivi et l'orientation de ma thèse. Qu'il trouve ici le témoignage de ma vive gratitude et de mon profond respect.

Je souhaite également remercier très vivement le Docteur Isabelle Parrot qui a suivi l'avancement de ce projet jour après jour au laboratoire, pour m'avoir offert l'opportunité de pouvoir développer ces travaux de thèse, bien qu'éloignés des thématiques initiales, pour m'avoir poussé à persévérer et à tenir bon dans les moments difficiles, et d'une manière générale pour sa confiance, son soutien et ses conseils avisés. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance et ma respectueuse gratitude.

Je remercie le Docteur Gilles Guichard de l'Université de Bordeaux 1, le Docteur Jean-Luc Parrain de l'Université d'Aix-Marseille, le Docteur Jean Suffert de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et le Professeur Pascal Dumy de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier de l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma considération respectueuse.

Je souhaite remercier tout le personnel du laboratoire, et plus particulièrement le Professeur Georges Dewynter, pour son aide dans l'élucidation de certains mécanismes réactionnels, le Docteur Xavier Bantreil, le Docteur Thomas-Xavier Métro et le Docteur Xavier Salom-Roig avec qui j'ai pu avoir des discussions scientifiques toujours intéressantes, le Docteur Sonia Cantel pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée lors de mes trois années de monitorat ainsi que Monsieur Pierre Sanchez pour les analyses LC/MS. Je tiens aussi à exprimer ma plus profonde gratitude à l'ensemble du personnel du Laboratoire de Mesures Physiques de l'IBMM et plus particulièrement à Monsieur Guillaume Cazals et Monsieur Aurélien Lebrun sans qui les travaux ici présentés n'auraient jamais été possibles. Je remercie également mes camarades de paillasse ainsi que tous les stagiaires qui ont permis l'avancement de ce projet (Jérémy, Marie, Marjorie, Stéphanie, Alexis, Maxime, Hong-ling, Coline et Alice).

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont collaborées à cette thèse : le Docteur Morgane Pasco qui a travaillé au sein de notre groupe sur les thématiques ici présentées lors d'un contrat ATER, le Docteur Yves Collette, le Docteur Xavier Morelli et le Docteur Stéphane Betzi (Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille) pour les études de modélisation moléculaire et de RMN, le Docteur Loïc Toupet pour la diffraction des rayons X (Université de Rennes), le Docteur Yannick Guari (Institut Charles Gerhardt de Montpellier) pour la microscopie électronique, et le Docteur Arnaud Martel (Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire du Mans, UCO2M) pour les études de chimie numérique.



## SOMMAIRE

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE I. ÉTAT DE L'ART DES RÉACTIONS DE CONTRACTION D'HÉTÉROCYCLES DEPUIS 2007.....</b>	<b>19</b>
<b>I.1. GENERALITES SUR LES REACTIONS DE CONTRACTION DE CYCLE.....</b>	<b>21</b>
<b>I.1.1. Définition.....</b>	<b>21</b>
<b>I.1.2. Occurrence naturelle des réactions de contraction de cycle.....</b>	<b>21</b>
<b>I.1.3. Contractions de cycle en chimie médicinale.....</b>	<b>22</b>
<b>I.2. CONTRACTIONS D'HÉTÉROCYCLES.....</b>	<b>24</b>
<b>I.2.1. Contraction d'hétérocycles en milieu acide.....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.1.1. Utilisation d'acides de Brønsted.....</b>	<b>24</b>
1.2.1.1.1. Obtention d'hétérocycles azotés saturés.....	25
1.2.1.1.2. Obtention d'hétérocycles azotés insaturés.....	27
1.2.1.1.3. Obtention d'hétérocycles oxygénés saturés.....	30
1.2.1.1.4. Obtention d'hétérocycles oxygénés insaturés.....	32
1.2.1.1.5. Obtention d'autres types d'hétérocycles et de carbocycles.....	33
<b>1.2.1.2. Utilisation d'acides de Lewis.....</b>	<b>34</b>
1.2.1.2.1. Obtention d'hétérocycles.....	35
1.2.1.2.2. Obtention de carbocycles.....	37
<b>I.2.2. Contraction d'hétérocycles en milieu basique.....</b>	<b>39</b>
<b>1.2.2.1. Utilisation de bases faibles.....</b>	<b>39</b>
1.2.2.1.1. Obtention d'hétérocycles azotés saturés.....	39
1.2.2.1.2. Obtention d'hétérocycles azotés insaturés.....	42
1.2.2.1.3. Obtention d'hétérocycles oxygénés.....	43
1.2.2.1.4. Obtention d'autres types d'hétérocycles et de carbocycles.....	45
<b>1.2.2.2. Utilisation de bases fortes.....</b>	<b>47</b>
1.2.2.2.1. Obtention d'hétérocycles azotés.....	47
1.2.2.2.2. Obtention d'hétérocycles oxygénés.....	49
1.2.2.2.3. Obtention d'autres types d'hétérocycles.....	52
1.2.2.2.4. Obtention de carbocycles.....	55
<b>I.2.3. Contraction d'hétérocycles en milieu oxydant.....</b>	<b>57</b>
1.2.3.1. Obtention d'hétérocycles azotés.....	57
1.2.3.2. Obtention d'hétérocycles oxygénés.....	62
1.2.3.3. Obtention d'autres types d'hétérocycles.....	66
<b>I.2.4. Contraction d'hétérocycles en milieu réducteur.....</b>	<b>69</b>
<b>I.2.5. Contraction d'hétérocycles en présence d'agents électrophiles.....</b>	<b>72</b>
<b>I.2.6. Contraction d'hétérocycles en présence d'agents nucléophiles.....</b>	<b>75</b>
<b>I.2.7. Contraction d'hétérocycles par formation de radicaux.....</b>	<b>77</b>
<b>I.2.8. Contraction d'hétérocycles en présence de métaux de transition.....</b>	<b>79</b>
<b>I.2.9. Contraction photochimique d'hétérocycles.....</b>	<b>84</b>
1.2.9.1. Obtention d'hétérocycles azotés.....	85
1.2.9.2. Obtention d'hétérocycles oxygénés.....	87
1.2.9.3. Obtention d'autres types d'hétérocycles et de carbocycles.....	88
<b>I.2.10. Contraction thermique d'hétérocycles.....</b>	<b>90</b>
1.2.10.1. Sous pression réduite.....	90
1.2.10.2. Sous pression atmosphérique.....	93
<b>I.2.11. Autres conditions réactionnelles permettant des contractions d'hétérocycle</b>	<b>96</b>
<b>I.3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>96</b>

<b>CHAPITRE II. DES DICÉTOPIPERAZINES AUX HYDANTOÏNES .....</b>	<b>99</b>
<b>II.1. LES 2,5-DICÉTOPIPERAZINES COMME SUBSTRATS DE DEPART DANS LA SYNTHÈSE D'HYDANTOÏNES.....</b>	<b>101</b>
<b>II.1.1. Intérêt du squelette DKP en chimie médicinale .....</b>	<b>101</b>
<b>II.1.2. Préparation d'une petite librairie de DKPs en solution.....</b>	<b>102</b>
<i>II.1.2.1. Préparation des dipeptides linéaires Boc-Xaa-Yaa-OEt .....</i>	<i>103</i>
<i>II.1.2.2. Accès aux DKPs par déprotection et cyclisation des dipeptides linéaires Boc-Xaa-Yaa-OEt .....</i>	<i>103</i>
<b>II.1.3. Réactivité des DKPs.....</b>	<b>105</b>
<i>II.1.3.1. Activation des DKPs en bis-Boc DKPs .....</i>	<i>106</i>
<i>II.1.3.2. Réactivité de la bis-Boc cyclo-[Gly-Val] en milieu basique .....</i>	<i>107</i>
<b>II.2. DES 2,5-DICÉTOPIPERAZINES AUX HYDANTOÏNES : UNE NOUVELLE REACTION DE CONTRACTION DE CYCLE .....</b>	<b>109</b>
<b>II.2.1. Faisabilité du réarrangement DKPs-hydantoïnes.....</b>	<b>110</b>
<i>II.2.1.1. Utilisation de bis-Boc cyclo-[Gly-Xaa] monosubstituées.....</i>	<i>110</i>
<i>II.2.1.2. Utilisation de DKPs disubstituées .....</i>	<i>116</i>
<b>II.2.2. Proposition mécanistique pour le réarrangement DKPs-hydantoïnes.....</b>	<b>118</b>
<b>II.3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>127</b>
<b>CHAPITRE III. LA RÉACTION DE TRAL COMME OUTIL DANS LA SYNTHÈSE DE SPIROLACTAMES ORIGINAUX.....</b>	<b>129</b>
<b>III.1. LE REARRANGEMENT TRANSANNULAIRE DE LACTAMES ACTIVES DE 2007 A 2010.....</b>	<b>131</b>
<b>III.1.1. La réaction de TRAL.....</b>	<b>131</b>
<b>III.1.2. La réaction de TRAL-alkylation .....</b>	<b>132</b>
<b>III.1.3. Propositions mécanistiques pour les réactions de TRAL et de TRAL-alkylation .....</b>	<b>133</b>
<b>III.1.4. Valorisation des réactions de TRAL et de TRAL-alkylation .....</b>	<b>134</b>
<b>III.2. SYNTHÈSE DE SPIROLACTAMES.....</b>	<b>136</b>
<b>III.2.1. Première stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés .....</b>	<b>137</b>
<i>III.2.1.1. Accès aux précurseurs des spirolactames .....</i>	<i>137</i>
<i>III.2.1.2. Fonctionnalisation et cyclisation des précurseurs spirolactamiques .....</i>	<i>138</i>
<i>III.2.1.3. Valorisation des structures spirolactamiques.....</i>	<i>138</i>
<b>III.2.2. Seconde stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés .....</b>	<b>140</b>
<i>III.2.2.1. Accès aux précurseurs de spirolactames .....</i>	<i>141</i>
<i>III.2.2.2. Cyclisation et fonctionnalisation des précurseurs spirolactamiques.....</i>	<i>143</i>
<i>III.2.2.2.1. Application de la stratégie précédemment mise en place et analyse des résultats.</i>	<i>143</i>
<i>III.2.2.2.2. Expériences complémentaires permettant la rationalisation de l'épimérisation totale .....</i>	<i>144</i>
<i>III.2.2.2.3. Proposition de mécanisme de l'épimérisation totale .....</i>	<i>146</i>
<b>III.3. VALORISATION DES STRUCTURES SPIROLACTAMES .....</b>	<b>147</b>
<b>III.3.1. Réduction des spirolactames au NaBH<sub>4</sub>.....</b>	<b>148</b>
<b>III.3.2. Hydrogénolyse des spirolactames.....</b>	<b>149</b>
<b>III.4. ANALYSE PAR DICHROÏSME CIRCULAIRE.....</b>	<b>149</b>
<b>III.4.1. Principe du dichroïsme circulaire .....</b>	<b>149</b>
<b>III.4.2. Étude des spirolactames fonctionnalisés par dichroïsme circulaire.....</b>	<b>150</b>
<b>III.5. DIMÉRISATION DES STRUCTURES SPIROLACTAMES ET ANALYSE DE LEURS PROPRIÉTÉS EN DICHROÏSME CIRCULAIRE.....</b>	<b>153</b>
<b>III.5.1. Dimérisation des spirolactames .....</b>	<b>153</b>
<b>III.5.2. Analyse du dimère G67 en dichroïsme circulaire.....</b>	<b>154</b>
<b>III.5.3. Analyse du dimère G68 en dichroïsme circulaire.....</b>	<b>157</b>
<b>III.6. ANALYSE APPROFONDIE DU DIMÈRE G67.....</b>	<b>159</b>
<b>III.6.1. Analyse par RMN 2D du dimère G67.....</b>	<b>160</b>

III.6.2. Analyses par modélisation moléculaire du dimère G67 .....	161
III.6.3. Analyse par microscopie électronique à balayage du dimère G67 .....	163
<b>III.7. CONCLUSION ET LIMITATIONS .....</b>	<b>163</b>
<b>III.8. PERSPECTIVES D'ACCÈS AUX SEQUENCES HSKY-G67-SL ET APTYS-G67 .....</b>	<b>164</b>
III.8.1. Première stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides $\alpha$ -aminés .....	165
III.8.2. Seconde stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides $\alpha$ -aminés .....	168
<b>CHAPITRE IV. SYNTHÈSE DE SPIROLACTAMES PAR LE DÉVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE RÉACTION DE CONTRACTION DE CYCLE .....</b>	<b>171</b>
<b>IV.1. SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE LA REACTIVITÉ DE NOUVELLES STRUCTURES BICYCLIQUES .....</b>	<b>173</b>
IV.1.1. Synthèse de bis-lactames .....	174
IV.1.2. Étude de la réactivité du bis-lactame G73 .....	175
<b>IV.2. ÉTUDE PRELIMINAIRE D'UNE NOUVELLE RÉACTION DE CONTRACTION DE CYCLE .....</b>	<b>177</b>
IV.2.1. La réactivité des fonctions amides .....	177
IV.2.2. Étude des paramètres thermodynamique et cinétique .....	178
IV.2.3. Recherche d'une espèce activante adéquate .....	181
<b>IV.3. ÉTUDE METHODOLOGIQUE AUTOUR DE LA RÉACTION DE CONTRACTION DE CYCLE EN SPIROLACTAMES FONCTIONNALISÉS .....</b>	<b>182</b>
IV.3.1. Étude méthodologique, recherche de la meilleure espèce activante .....	183
IV.3.2. Variation des solvants réactionnels .....	186
IV.3.3. Étude de la formation de complexes par RMN .....	188
<b>IV.4. ÉTUDE DE CHIMIE NUMÉRIQUE AUTOUR DE LA RÉACTION DE CONTRACTION DE CYCLE EN SPIROLACTAMES FONCTIONNALISÉS .....</b>	<b>190</b>
<b>IV.5. ÉVALUATION DE LA RÉACTION DE CONTRACTION DE CYCLE EN SPIROLACTAMES À PARTIR DE BICYCLIQUES FONCTIONNALISÉS .....</b>	<b>193</b>
IV.5.1. Synthèse d'une petite librairie de bicycles fonctionnalisés .....	193
IV.5.2. Réarrangement de bicycles fonctionnalisés .....	194
<b>IV.6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>195</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>197</b>
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE .....</b>	<b>203</b>
EQUIPMENT .....	205
GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES .....	207
PRODUCTS MENTIONED IN CHAPTER II .....	210
PRODUCTS MENTIONED IN CHAPTER III .....	230
PRODUCTS MENTIONED IN CHAPTER IV .....	244
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>255</b>



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

### A

abs.	Absolu	APTS	Acide paratoluènesulfonique
ACN	Acétonitrile	aq.	Aqueux
AcOEt	Acétate d'éthyle	Ar	Aryle
AcOH	Acide acétique	atm	Atmosphère
Alk	Alkyle		

### B

Bmim	1-Butyl-3-méthylimidazolium	BOP	Hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium
Bn	Benzyle	Bz	Benzoyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle		

### C-D

cHex	Cyclohexane	DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
CI <sub>50</sub>	Concentration inhibitrice médiane	DFT	Density functional theory
COSY	Correlation Spectroscopy	DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
Cp	Cyclopentadiényle	<i>dig</i>	Digonal
DAST	Diethylaminosulfur trifluoride	DIPP	2,6-Diisopropylphénolate
DBP	Dibenzoyl peroxide	DKP	2,5-Dicétopipérazines
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide
DCE	Dichloroéthane	DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DCM	Dichlorométhane	DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	DMSO	Diméthylsulfoxyde

### E-H

ed	Excès diastéréoisomérique	FVP	Flash vacuum pyrolysis
ee	Excès énantiomérique	FVT	Flash vacuum thermolysis
En	Éthylènediamine	GCl	Guanidinium chloride
ESI	Electrospray ionization	HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
Et	Éthyle	HPLC	High-performance liquid chromatography
<i>et al.</i>	<i>Et alii</i>	HRMS	High-resolution mass spectrometry
FID	Free induction decay	HSQC	Heteronuclear single quantum coherence

### I

iPr	Isopropyle	Iso	Isomère
IR	Effective ionic radius	IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry

### K-L

k	Constante de vitesse	KHMDS	Potassium hexaméthylidisilazane
K <sub>d</sub>	Constante de dissociation	k <sub>rel</sub>	Constante de vitesse relative

LCD	Liquid cristal display	LiHMDS	Lithium hexaméthylidisilazane
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry		

### **M**

μondes	Micro-ondes	MEB	Microscopie électronique à balayage
M	Mole/litre, molarité	min.	Minute
m-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque	MIRC	Michael induced ring closure
Me	Méthyle	Ms	Mésyle

### **N**

N	Mole/litre, normalité	NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide	NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide	NOE	Nuclear Overhauser effect
nd	Non déterminé	NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimide	Nu	Nucléophile

### **O-P**

ORTEP	Oak ridge thermal ellipsoid plot	PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
PDB	Protein databank	PPII	Polyproline II
Pd/C	Palladium sur charbon	PTAA	Proline-templated amino acids
Pent	Pentyle	Pyr.	Pyridine
Ph	Phényle		

### **R**

Rac.	Racémique	RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rdt	Rendement	RMN <sup>1</sup> H	Résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène
Refl.	Reflux	RMN <sup>13</sup> C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
R <sub>f</sub>	Rapport frontal	ROESY	Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy

### **S-T**

SH3	<i>Src</i> homology domain 3	TES	Triéthylsilyle
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise	TFA	Acide trifluoroacétique
S <sub>N</sub> 2	Substitution nucléophile bimoléculaire	TFAA	Anhydride trifluoroacétique
t <sub>1/2</sub>	Temps de demi-vie	TFE	Trifluoroéthanol
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide	TFFH	Fluoro- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethylformamidinium hexafluorophosphate
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle	TfO	Triflate
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle	THF	Tétrahydrofurane
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride	TMS	Triméthylsilyle/Triméthylsilane
TBCA	Tribromoisocyanuric acid	TOF	Time of flight
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle	Tol	Tolyle
TEA	Triéthylamine	TPP	Tétraphénylporphyrine

$t_r$	Temps de rétention	Ts	Tosyle
TRAL	Transannular rearrangement of activated lactams	UV	Ultraviolet
<i>trig</i>	Trigonal		

### **V-Z**

---

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine	Z	Benzyloxycarbonyle
wt	Weight		

### **Acides aminés**

---

Aib	Acide 2-aminoisobutyrique	Ile - I	L-Isoleucine
Ala - A	L-Alanine	Leu - L	L-Leucine
Arg - R	L-Arginine	Lys - K	L-Lysine
Asn - N	L-Asparagine	Met - M	L-Méthionine
Asp - D	Acide L-aspartique	Phe - F	L-Phénylalanine
Cys - C	L-Cystéine	Pro - P	L-Proline
Dap	Acide 2,3-diaminopropionique	Ser - S	L-Sérine
Glu - E	Acide L-glutamique	Thr - T	L-Thréonine
Gln - Q	L-Glutamine	Trp - W	L-Tryptophane
Gly - G	Glycine	Tyr - Y	L-Tyrosine
His - H	L-Histidine	Val - V	L-Valine



# INTRODUCTION GÉNÉRALE

---



Ces travaux de thèse s'inscrivent dans un projet à long terme concernant l'obtention de nouvelles plateformes chimiques par le développement de réactions de contraction de cycle originales dans le but de développer des édifices moléculaires organisés à activités biologiques potentielles. En particulier, nous décrivons des résultats préliminaires prometteurs sur l'assemblage de blocs de construction de type spirolactames se comportant comme des hélices polyproline II (PPII), structures secondaires largement impliquées dans les interactions protéine-protéine (Figure 1).

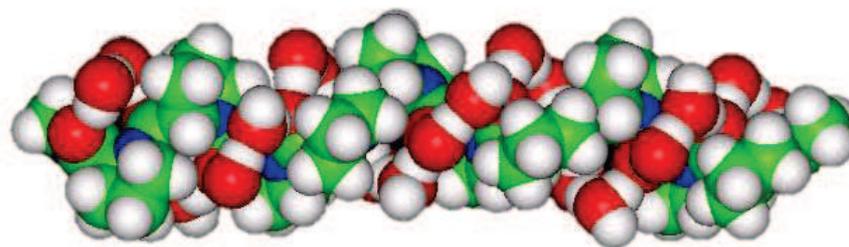


Figure 1 : Hélice de type polyproline II

Après un premier chapitre offrant un large panorama sur les récents développements de réactions de contraction d'hétérocycles, nous décrivons la découverte d'un nouveau réarrangement en milieu basique conduisant à des hydantoïnes à partir de 2,5-dicétopipérazines (DKPs, Figure 2). Ces deux squelettes représentant des structures privilégiées, aussi bien en chimie de synthèse qu'en chimie médicinale, ce travail pourrait permettre de nouvelles applications au concept de « libraries from libraries » développé par R. A. Houghten, décrivant la transformation synthétique de chimiothèques en vue d'étendre leur diversité chimique.<sup>1</sup>

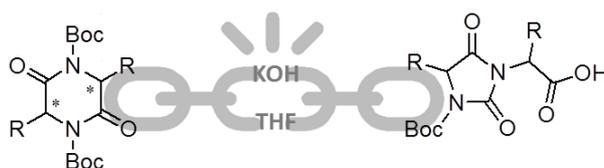


Figure 2 : Réarrangement de DKPs en hydantoïnes par contraction de cycle

Un troisième chapitre sera dédié à l'utilisation de la réaction de TRAL (Transannular Rearrangement of Activated Lactams), découverte dans notre laboratoire en 2007, puis de deux réactions tandem pour la synthèse de spirolactames. Après dimérisation, l'analyse de ces structures par dichroïsme circulaire, RMN et modélisation moléculaire nous a permis de mettre en évidence un comportement de type PPII, une structure peptidique secondaire peu étudiée (Figure 3).

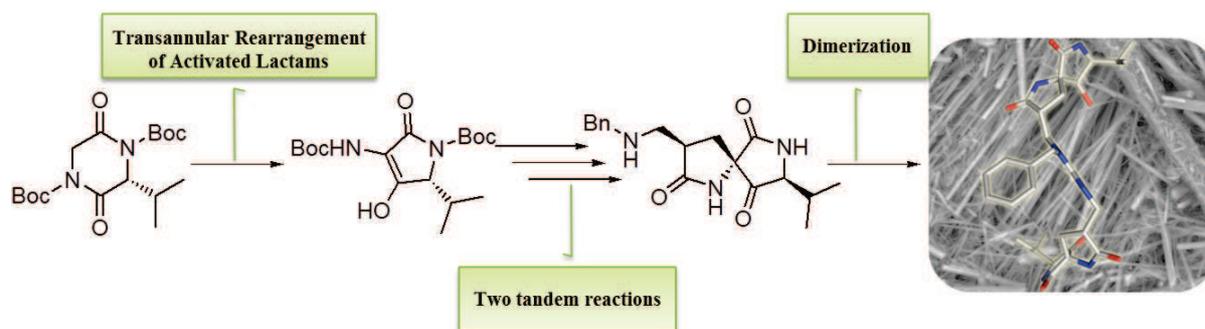


Figure 3 : Synthèse de spirolactames, mimes potentiels d'hélice PPII

Enfin, nous aborderons, lors du quatrième et dernier chapitre, une nouvelle réaction de contraction de cycle permettant l'obtention de spirolactames fonctionnalisés à partir de bicycles accolés, en présence d'un catalyseur de type triflate (Figure 4). Nous décrirons plus spécifiquement l'étude méthodologique réalisée sur cette réaction et discuterons de l'influence du solvant, du catalyseur et des substrats.

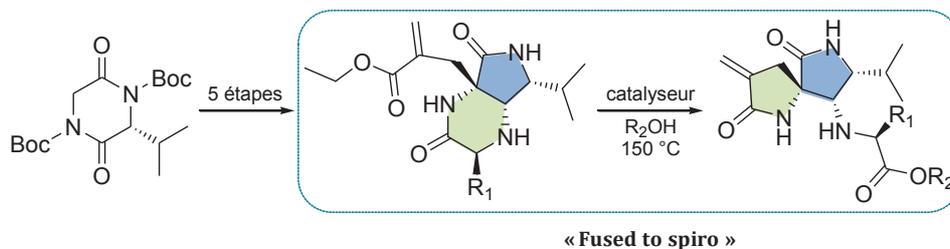


Figure 4 : Réarrangement de bicyclic accolé en spirolactame

Ces travaux de recherche ont été réalisés à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), au sein de la Faculté des Sciences de l'Université Montpellier 2 sous la direction de J. Martinez et l'encadrement d'I. Parrot. Ils n'ont pu être réalisés que grâce à la mise en place de nombreuses collaborations scientifiques, notamment avec A. Lebrun et G. Cazals (Laboratoire de mesures physiques, LMP, de l'IBMM) pour les analyses RMN et les purifications sur colonne chirale, Y. Guari (Institut Charles Gerhardt de Montpellier, ICGM) pour la microscopie électronique, Y. Collette, X. Morelli et S. Betzi (Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, CRCM) pour la réalisation des études de modélisations moléculaires, L. Toupet (Institut de Physique de Rennes, IPR) pour la diffraction des rayons X et A. Martel (Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire du Mans, UCO2M) pour les expériences de chimie numérique.

**CHAPITRE I**  
**ÉTAT DE L'ART DES RÉACTIONS DE**  
**CONTRACTION D'HÉTÉROCYCLES**  
**DEPUIS 2007**

---



Dans ce premier chapitre nous nous intéresserons aux différentes études menées sur les réactions de contraction d'hétérocycles depuis 2007 jusqu'à aujourd'hui. Cette présentation n'a pas la prétention d'être exhaustive car, comme nous le mentionnerons à plusieurs reprises, les réactions de contraction de cycle sont des transformations généralement découvertes de manière fortuite et décrites le plus souvent dans la littérature comme des réactions secondaires, ne faisant que rarement l'objet d'une mention explicite dans le titre de la publication ou son résumé.

Nous avons choisi d'organiser ces réactions de contraction de cycle en fonction des différentes conditions réactionnelles ayant permis d'isoler les produits de réarrangement. Lorsque nous l'avons jugé pertinent, chacun de ces paragraphes a été subdivisé en sous-parties, décrivant l'accès à certaines grandes familles de carbo- ou d'hétérocycles.

## I.1. Généralités sur les réactions de contraction de cycle

### I.1.1. Définition

En chimie organique, une réaction de contraction de cycle est une stratégie synthétique permettant de réduire la taille d'un cycle en diminuant le nombre d'atomes qui le composent. Selon la définition donnée en 1966 par C. D. Gutsche et D. Redmore,<sup>2</sup> trois paramètres doivent être respectés : (i) aucun intermédiaire *isolable* ne doit contenir moins de cycles que le produit de départ, (ii) le produit formé ne doit pas posséder moins de cycles que le réactif de départ et, enfin, (iii) les atomes constituant le squelette périphérique du produit de contraction de cycle ne doivent pas être présents à l'identique dans le squelette du réactif.

La réaction de contraction de cycle est un réarrangement qui offre ainsi l'avantage de modifier rapidement le squelette des molécules, permettant généralement un accès à des analogues structurels. Ces réorganisations moléculaires ne sont toutefois pas l'apanage des chimistes de synthèse, et plusieurs exemples de ce type de réaction peuvent être rencontrés dans la nature.

### I.1.2. Occurrence naturelle des réactions de contraction de cycle

Les réactions de contraction de cycle sont impliquées dans des processus de dégradation<sup>3,4</sup> et d'obtention, ou de transformation, de composés biologiquement actifs au sein de multiples micro-organismes.<sup>5-11</sup>

À titre d'exemple, citons la conversion de la notoamide T en notoamide B, deux alcaloïdes naturels isolés dans des colonies d'*Aspergillus versicolor* et d'*Aspergillus* sp. Cette transformation,

effectuée naturellement en milieu oxydant, permet la contraction d'un bicyclic accolé en son dérivé spiro (Schéma 1).<sup>6,8</sup>

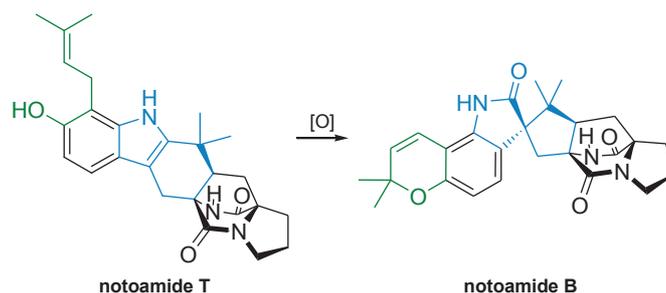


Schéma 1 : Bioconversion de la notoamide T en notoamide B par contraction de cycle

Les réactions de contraction de cycle peuvent donc être vues comme un mécanisme naturel permettant l'accroissement de la diversité moléculaire au sein d'un organisme. Il n'est donc pas étonnant de constater que ce type de réarrangement a pu être retrouvé dans une multitude d'espèce. Par exemple, la contraction oxydante du cycle aminotétrahydrobenzimidazole de l'agéliférine, un alcaloïde issu des éponges *Agelas conifera*, en spirocycle permet d'expliquer la formation d'autres alcaloïdes tels que l'axinellamine A (Schéma 2).<sup>12</sup>

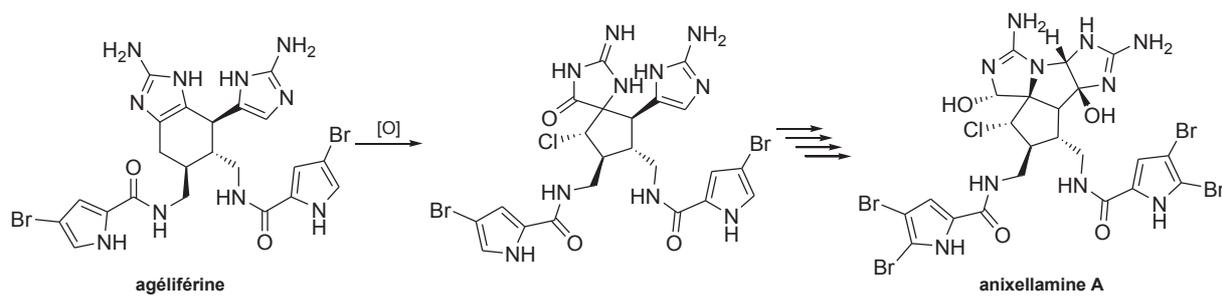


Schéma 2 : Contraction de cycle oxydante de l'agéliférine et obtention de l'axinellamine A

La nature servant souvent de source d'inspiration aux pharmacochimistes, l'influence de la taille d'un cycle sur les propriétés des molécules a donc largement été exemplifiée en chimie médicinale, où de multiples études de Relation Structure-Activité ont été conduites sur des molécules bioactives.<sup>13,14</sup>

### 1.1.3. Contractions de cycle en chimie médicinale

L'étude de l'influence de la taille d'un cycle sur les propriétés pharmaceutiques de famille de molécules est donc un domaine d'étude privilégié en chimie médicinale.<sup>15</sup> Généralement mesurées en série homologue, sur des analogues ne différant que d'un seul méthylène sur l'unité cyclique, les activités biologiques de certains composés peuvent présenter des disparités surprenantes.



On comprend ainsi l'importance d'un passage en revue des différentes méthodes permettant d'effectuer de tels réarrangements, utiles au chimiste de synthèse, envisageant de nouvelles voies d'accès à des molécules cibles, ainsi qu'au chimiste pharmacien, pour qui ces réactions ouvrent des voies de synthèse rapides d'analogues inférieurs cycliques de molécules d'intérêt pharmaceutique connues.

Face à la diversité des produits de réarrangement et des méthodes les synthétisant, nous distinguerons les réactions de contraction de carbocycles des hétérocycles. Tandis que les contractions de carbocycles ont déjà fait l'objet de revues<sup>22</sup> et d'ouvrages,<sup>2</sup> tout en continuant à être régulièrement employées dans la littérature récente,<sup>23-30</sup> aucune référence de la littérature n'a encore abordé le domaine des contractions d'hétérocycles sous la forme de revue.

Bien que l'on puisse cependant signaler certains articles traitant succinctement de la contraction d'hétérocycles particuliers,<sup>31,32</sup> aucun état de l'art général n'a été réalisé jusqu'ici. Nous nous proposons donc de présenter, de manière non exhaustive, les travaux effectués dans ce domaine depuis 2007, en espérant offrir un large panorama des différentes méthodes existantes ainsi que leurs potentielles applications.

## **I.2. Contractions d'hétérocycles**

Les hétérocycles constituent une immense famille de molécules, au sein de laquelle est retrouvée quantité de molécules bioactives. À titre d'exemple, dans la série « Topics in Heterocyclic Chemistry », dix livres sur les trente-deux composant la collection traitent directement de l'importance de ces structures dans le domaine de la chimie médicinale.<sup>33</sup> L'intérêt des réactions de contraction de cycle sur de tels substrats réside aussi dans le fait que ces transformations entraînent souvent l'extrusion d'hétéroatomes, permettant une fonctionnalisation des produits de réaction. Ainsi il n'est pas rare de constater également que certaines de ces réactions sont employées comme un moyen d'accroître la réactivité des substrats initiaux. Toutefois, comme nous nous attacherons à le démontrer ci-après, la grande majorité de ces réarrangements a été découverte de manière fortuite, soulignant la difficulté de prédiction de leur déroulement.

### *I.2.1. Contraction d'hétérocycles en milieu acide*

Un des moyens privilégiés pour effectuer des réactions de contraction de cycle reste l'emploi de conditions acides, acide de Lewis ou acide de Brønsted.

#### **1.2.1.1. Utilisation d'acides de Brønsted**

Est considéré comme acide de Brønsted toute espèce capable de libérer un proton H<sup>+</sup>. Lorsque le pKa du couple acide/base considéré est inférieur au pKa du couple H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>O (pKa = 1.74),<sup>34</sup>

l'acide est qualifié de fort et est entièrement dissocié en solution aqueuse. Dans le cas inverse, l'acide est dit faible, et seule une partie est dissociée en milieu aqueux.

### 1.2.1.1.1. Obtention d'hétérocycles azotés saturés

► L'obtention de lactames possédant un cycle pipéridine **2** à partir des analogues azépanes **1** a été décrite grâce à une translactamisation au reflux de l'éthanol (Schéma 3).<sup>35</sup> La présence d'HCl permet l'activation du carbonyle de l'amide qui subit alors une solvolyses ; l'intermédiaire aniline ainsi formé s'additionne sur la fonction ester *tert*-butylique pour fournir le produit final de contraction de cycle **2**.

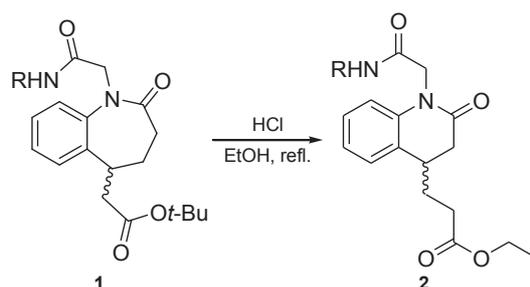


Schéma 3 : Contraction de cycle par translactamisation

► La contraction de pipéridine en pyrrolidine est, quant à elle, rendue possible, entre autres, *via* l'utilisation d' $\alpha$ -amino-cétones cycliques, dont le bicyclic [4,4,0] **3** est un exemple (Schéma 4). Placé dans les conditions de réduction de Clemmensen, les produits de réduction simples ne sont pas obtenus car un réarrangement concomitant permet à la fois une expansion et une contraction de cycle, conduisant aux bicycles [5,3,0] **9**.

Connue sous le nom de réarrangement réducteur de Clemmensen–Clemo–Prelog–Leonard, cette réaction doit son nom grâce à sa découverte fortuite par G. R. Clemo en 1931 avant que V. Prelog n'en propose une explication et que N. J. Leonard n'en fasse une étude approfondie.<sup>36</sup> Deux mécanismes relativement similaires ont été proposés, se basant sur les mécanismes supposés de la réduction de Clemmensen.<sup>37–39</sup>

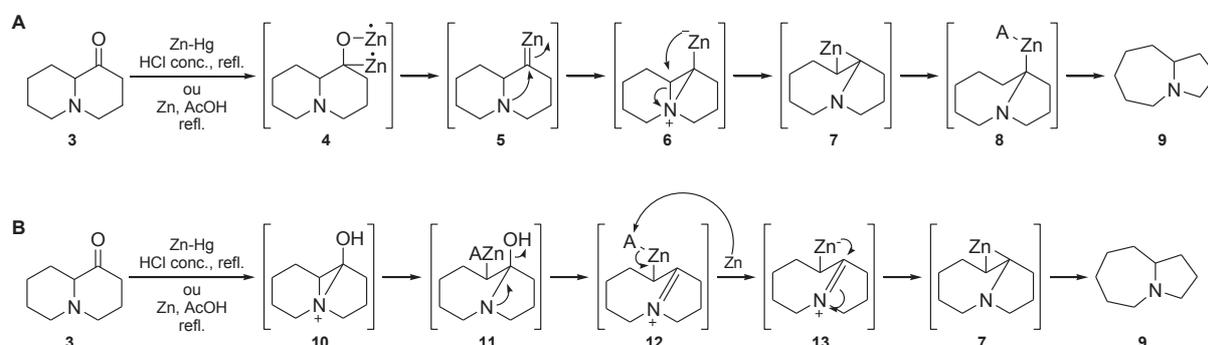


Schéma 4 : Mécanismes supposés du réarrangement réducteur de Clemmensen–Clemo–Prelog–Leonard (A = AcO ou Cl)

Une première hypothèse (équation A) implique un mécanisme radicalaire passant par la formation d'un carbénoïde de zinc **5**. Un second mécanisme mettrait en jeu un caractère plus ionique, avec la formation intermédiaire de l'iminium **12**.

Cette réaction a notamment pu être appliquée par la suite à la synthèse des squelettes tricycliques de plusieurs alcaloïdes (Schéma 5).<sup>40</sup>

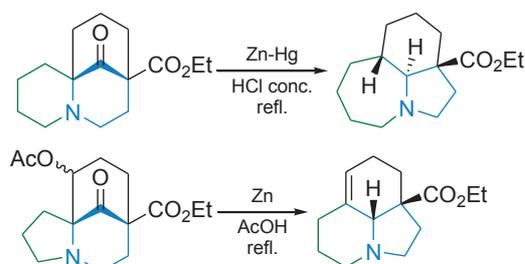


Schéma 5 : Exemplification du réarrangement réducteur de Clemmensen–Clemo–Prelog–Leonard

► Les thioglycolurils sont les analogues soufrés des glycolurils, des bicycles possédant un large panel d'activités biologiques. En 2012, G. A. Gazieva *et al.* ont découvert une méthode d'accès rapide à ces structures par contraction de cycle des triazinane-thiones **14** (Schéma 6).<sup>41</sup> La réaction entre un aldéhyde aromatique et le cycle à six centres triazinane-thione, catalysée à l'HCl, conduirait à la formation d'un pseudo-iminium intermédiaire **15** se réarrangeant pour former l'imidazolidine-thione **16**.

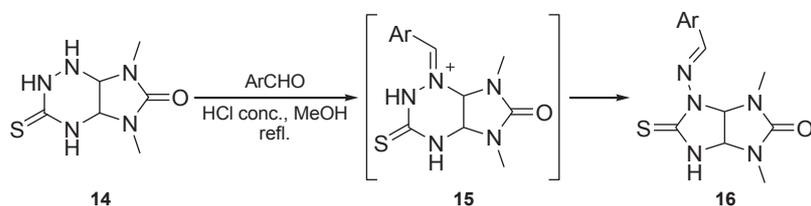


Schéma 6 : Synthèse de thioglycolurils par contraction de cycle 6→5

Sur le même principe, lorsqu'à une suspension du composé **17** dans l'acide acétique glacial, ou dans l'HCl aqueux 10 %, est ajouté du nitrite de sodium, la nitration d'un des azotes de la triazine entraînerait une réaction de contraction de cycle avec élimination de protoxyde d'azote (Schéma 7).<sup>42</sup>

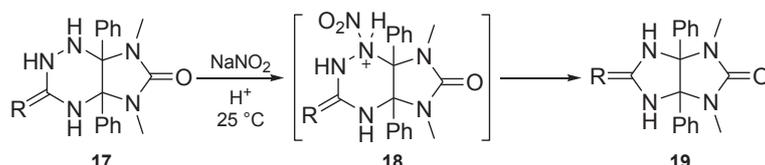
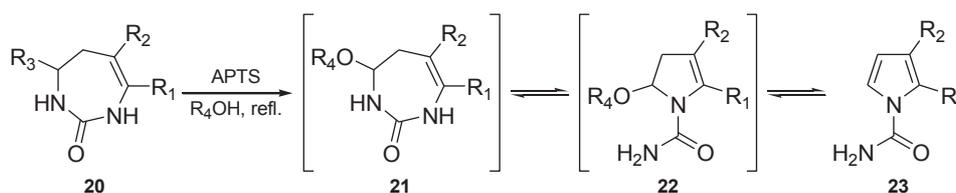


Schéma 7 : Contraction de triazines par réaction avec l'acide nitreux pour la formation d'analogues du glycoluril (R = S, O ou NH.HCl)

## 1.2.1.1.2. Obtention d'hétérocycles azotés insaturés

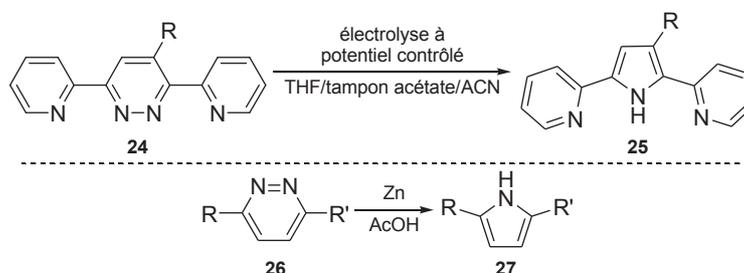
► Deux méthodes ont été rapportées dans la littérature récente pour l'obtention de pyrroles : une contraction 7→5 et une contraction 6→5.

Une première voie, décrite en 2012 par A. A. Fesenko *et al.*, présente le réarrangement des diazépines **20** en présence d'acide paratoluènesulfonique (Schéma 8). La présence d'un nucléofuge  $R_3$  permettrait l'obtention de l'éther d'hémiaminal **21**, en équilibre avec sa forme contrainte **22** obtenue par extrusion d'un résidu acétamide. L'élimination acido-catalysée du groupement  $-OR_4$  formerait les pyrroles **23**, isolés avec des rendements compris entre 78 % et 96 %.



**Schéma 8 :** Contraction de cycle de diazépines en pyrrole en milieu acide ( $R_1=Me$  ou  $C_6H_5$  ;  $R_2=SC_6H_5$  ou  $Ts$  ;  $R_3=SC_6H_5$  ou  $OMe$  ;  $R_4=Me$  ou  $Et$ )

Une seconde voie emploie l'électrolyse des pyridazines **24** pour conduire aux dérivés pyrroles **25** (Schéma 16, partie haute).<sup>43,44</sup> Cette réaction n'est toutefois que la « variante » électrochimique d'un réarrangement découvert en 1980 par Edmund Carl Kornfeld, et initialement décrit en employant du zinc métal dans de l'acide acétique (Schéma 16, partie basse).<sup>45</sup>



**Schéma 9 :** Contraction d'1,2-pyridazines en pyrroles

Cette contraction de cycle réductrice est connue pour impliquer l'addition de quatre protons et de quatre électrons, sans connaître toutefois ni l'influence des substituants des pyridazines ni l'ordre précis des étapes de réduction et de protonation.

Une étude de chimie numérique menée en 2012, a ainsi permis de démontrer la nécessité d'une première protonation avant que la première réduction ait lieu ainsi que la formation d'un intermédiaire portant deux électrons et trois protons.<sup>46</sup> En outre, le caractère électrodonneur ou électroattracteur des substituants en position 1 et 2 semble n'avoir qu'un effet minime sur la contraction de cycle, les barrières énergétiques étant basses dans tous les cas. Cette propriété a permis l'application de cette réaction à la synthèse de composés diversement substitués,

notamment lors de la synthèse totale de la lycogarubine C **28**,<sup>47</sup> ou dans la synthèse d'une famille de tétrahydropyrano-pyrroles **29** (Schéma 10).<sup>48,49</sup>

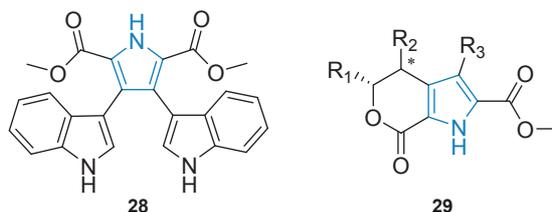


Schéma 10 : Structure de la lycogarubine C et du squelette tétrahydropyrano-pyrrole

►La synthèse d'imidazoles, des hétérocycles porteurs d'un atome d'azote supplémentaire par rapport aux pyrroles, a particulièrement été étudiée depuis 2008 par le groupe de V. A. Mamedov. Plus précisément, l'accès à des structures de type benzimidazoles, grâce à des réarrangements de dérivés tétrahydro-pyrazines, a attiré l'attention des auteurs suite à l'implication de ces squelettes dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique.<sup>50</sup>

La méthodologie mise au point consiste en la synthèse des spirocycles **32**, dont la diversité est assurée par les substituants du cycle quinoxaline **30** et ceux des diamines **31**. Une hydrolyse partielle de l'aminal constituant la jonction de cycle de ces composés conduirait au dérivé aniline **33** qui se condenserait finalement en benzoimidazole **34** (Schéma 11).<sup>51-53</sup>

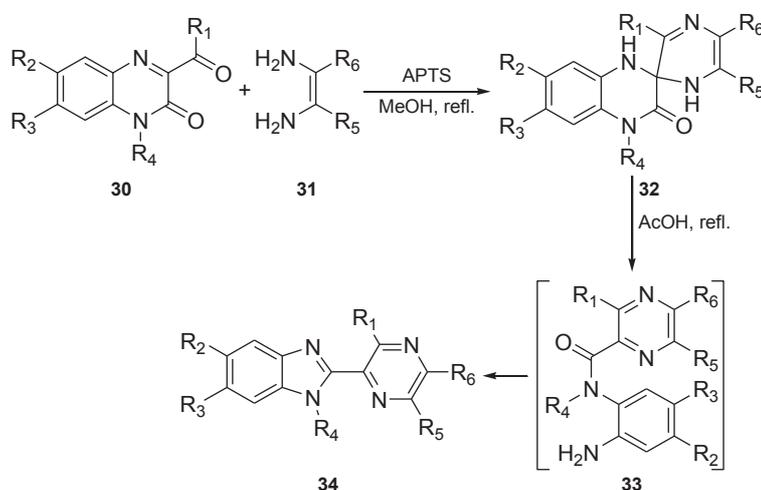


Schéma 11 : Contraction d'un noyau spiroquinoxaline en noyau benzoimidazole

L'utilisation d'hydrazine monohydrate, à la place des diamines aliphatiques ou aromatiques précédemment employées, permet l'obtention des dérivés pyrazoles **37** en suivant le même mécanisme (Schéma 12).<sup>54</sup>

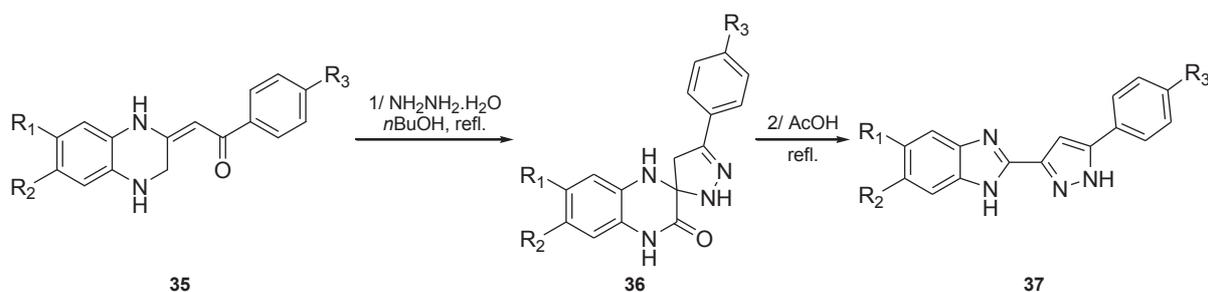


Schéma 12 : Synthèse d'analogues pyrazoles ( $R_1 = \text{H, Me ou NO}_2$  ;  $R_2 = \text{H, Me ou Cl}$  ;  $R_3 = \text{H, Me ou Cl}$ )

Lorsque l'azote nucléophile est cette fois-ci porté par le cycle tétrahydro-pyrazine **38**, l'emploi des composés dicarbonylés **39** permet la construction des benzimidazoles **41**, *via* les spirocycles **40** (Schéma 13).<sup>55</sup>

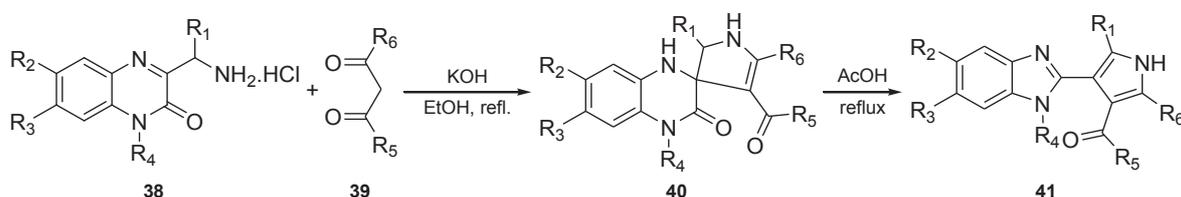


Schéma 13 : Emploi de dérivés dicarbonylés dans la contraction de tétrahydro-pyrazines

Une variante de ces réactions consiste en la réduction du groupement nitro de la quinoxalino[n]quinoline **42** en présence d'hydrosulfite de sodium, permettant la formation de l'aniline intermédiaire non isolée. De manière similaire, la cyclisation de cette dernière pour conduire à un intermédiaire spiro et son réarrangement subséquent expliquerait la formation du cycle benzimidazole **43** (Schéma 14).<sup>56</sup>

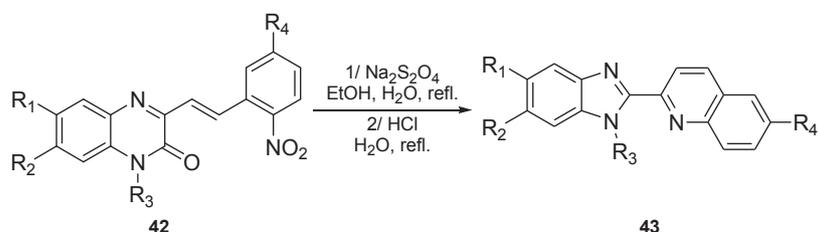


Schéma 14 : Obtention de benzimidazoles par réaction tandem de réduction/contraction de cycle

Comme nous le décrirons plus loin dans ce manuscrit à la page 42, il est intéressant de constater que ces réarrangements ne semblent finalement pas dépendants des conditions acides mises en place, puisqu'une famille de composés analogues a été obtenue, par le même groupe, *via* une réaction de contraction de cycle en présence d' $\alpha$ -picoline.

► Rapportée par I. Fryšová *et al.* en 2010 pour la synthèse d'imidazolone cette fois-ci, le même mécanisme que ceux rapportés précédemment par le groupe de V. A. Mamedov a pu être mis en évidence lorsque la quinoxaline **44** est placée en milieu acide aqueux à chaud (Schéma 15).<sup>57</sup> La formation du dérivé spiro **45** s'effectuerait avec élimination concomitante d'hydrogénosulfate de

sodium avant qu'un réarrangement transannulaire (au travers du cycle) ne conduise au produit de contraction de cycle **46**.

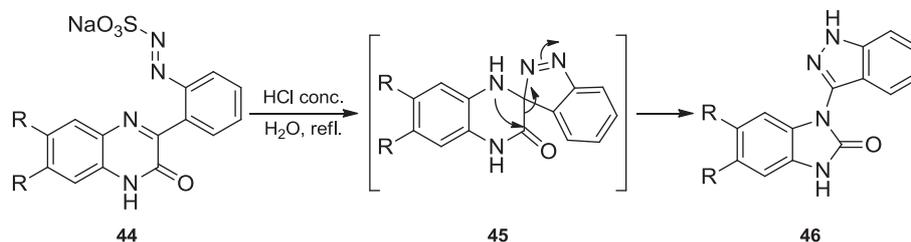


Schéma 15 : Contraction de quinoxalines en benzimidazolone en milieu acide (R = H ou CH<sub>3</sub>)

Une autre famille d'imidazolone a été synthétisée quant à elle à partir de diméthyltriazones par Han *et al.* en 2012.<sup>58</sup> Les composés **47a** et **47b**, soumis à une hydrolyse acide du cycle triazone, permettraient la formation des intermédiaires céto-urées **48** qui, par condensation cyclisante de la méthylurée sur la cétone, fourniraient les imidazolones **49** avec des rendements supérieurs à 80 % (Schéma 16).

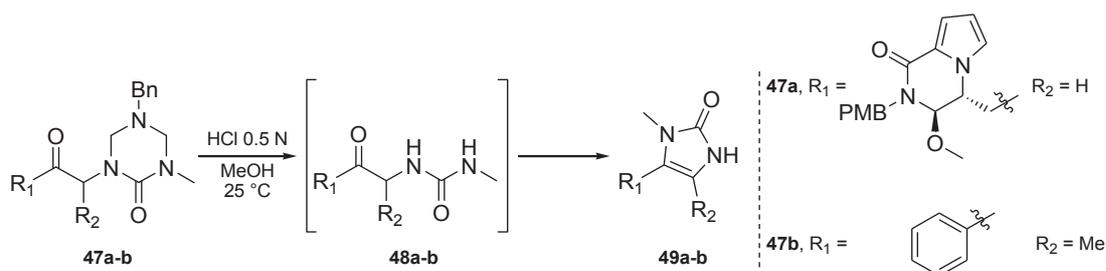


Schéma 16 : Synthèse d'imidazolones à partir de céto-triazones par hydrolyse acide/condensation cyclisante

► Enfin, on pourra citer l'obtention de nitrones cycliques à cinq centres lorsque l'oxoammonium à six centres **50** est mis en suspension dans une solution aqueuse 1.0 N d'acide perchlorique. Le produit de contraction de cycle **51** est isolé avec un rendement de 44 % *via* un mécanisme non élucidé, mais impliquant la perte d'une molécule d'acétone (Schéma 17).<sup>59</sup>

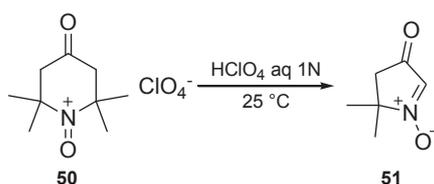


Schéma 17 : Contraction d'oxoammonium en milieu acide

### 1.2.1.1.3. Obtention d'hétérocycles oxygénés saturés

Toutes les méthodes rapportées concernent la synthèse de dérivés du tétrahydrofurane à partir de tétrahydropyranes ou à partir de cycles à sept centres diversement substitués.

► Ainsi, dans leur synthèse partielle des cycles C et D de la (+)-harringtonolide, un norditerpène cytotoxique, H. Abdelkafi *et al.* emploient une hydrolyse partielle de l'acétal situé

sur la partie tétrahydropyrane du tricycle **52**, suivie d'une translactonisation/transacétalisation concomitante en milieu acide, pour former le tétrahydrofurane contraint **53** (Schéma 18).<sup>60,61</sup>

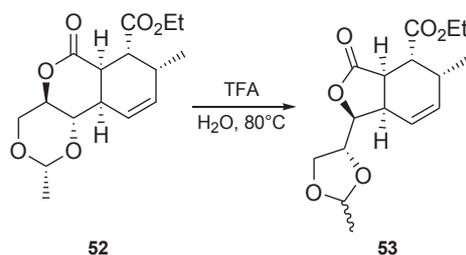


Schéma 18 : Contraction de cycle par translactonisation

►Employant un substrat de départ cyclique à sept centres, le groupe de H. Fujioka propose en 2011 la conversion du mélange diastéréosimérique **54** en tétrahydrofuranes **55** et **56** avec un rapport **55:56** variant de 91:9 à 98:2 selon les substituants  $R_1$  et  $R_2$  (Schéma 19).<sup>62</sup>

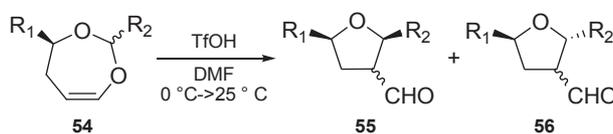


Schéma 19 : Contraction de cycle de 1,3-oxépine en tétrahydrofuranes

Cette sélectivité pourrait s'expliquer par les états de transition **57** et **58** et une stéréomutation permettant le passage de l'intermédiaire défavorisé  $R_2, R_1$ -axial-équatorial **58** à l'intermédiaire favorisé  $R_2, R_1$ -diéquatorial **57** (Schéma 20). L'ouverture de l'acétal de l'oxépine  $R_1, R_2$ -*cis* **54** en milieu acide fort conduirait à l'intermédiaire **57** possédant un ion oxocarbenium de configuration *E* et une relation *cis* entre les deux substituants  $R_1$  et  $R_2$ . Ces deux propriétés, énergétiquement plus favorables qu'une configuration *Z* et une relation *trans*, expliqueraient la stéréosélectivité observée.

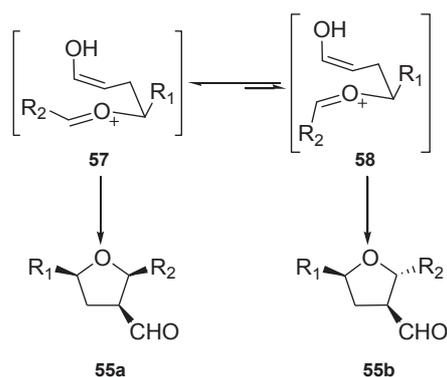


Schéma 20 : Proposition de stéréomutation pour expliquer la sélectivité observée lors de la contraction des 1,3-oxépine en tétrahydrofuranes

Cette réaction sera à nouveau abordée à la page 35, traitant de l'obtention d'hétérocycles en présence d'acides de Lewis, où d'autres aspects mécanistiques seront abordés.

► Enfin, la synthèse des tétrahydrofuranes spirocycliques **60**, affins du récepteur  $\sigma_1$  du système nerveux central, s'effectue en milieu acide aqueux par hydrolyse de l'acétal du spirocycle **59** et réaction d'oxa-Michael intramoléculaire sur l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé ainsi déprotégé (Schéma 21).<sup>63</sup>

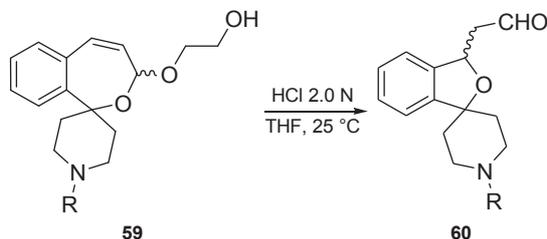


Schéma 21 : Contraction de spirocycle en milieu acide fort (R = H ou alkyle)

#### 1.2.1.1.4. Obtention d'hétérocycles oxygénés insaturés

L'ensemble des hétérocycles listés dans ce paragraphe possède un squelette furane, la seule exception étant la réaction secondaire de contraction d'un macrocycle 22→20, observée lors de la synthèse totale de la dyctiostatine **63** (Schéma 22).

► Mise en évidence pour la première fois en 2007 lors de l'étape finale de déprotection des groupements protecteurs silylés, une translactonisation conduit à l'obtention du dérivé contracté **62**, avec un rendement de 45 %, contre 47 % de dyctiostatine naturelle **63** attendue.<sup>64</sup> Des travaux similaires ont par la suite été rapportés en 2012 par le groupe de J. Cossy.<sup>65</sup>

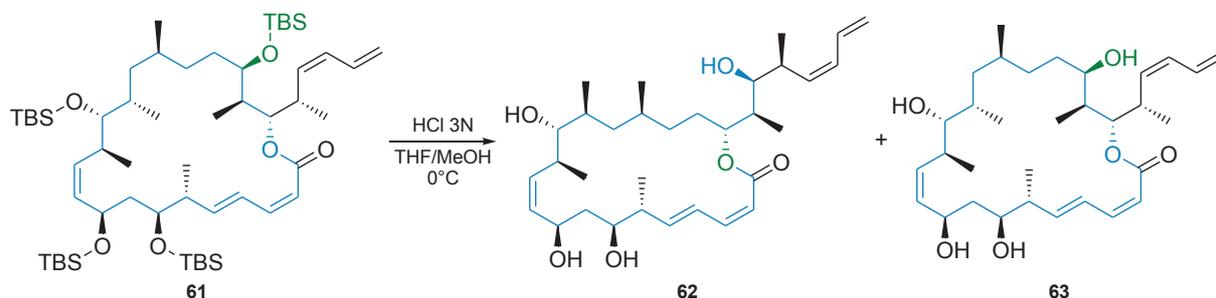


Schéma 22 : Obtention d'un analogue contracté de la dyctiostatine par translactonisation

► Concernant l'obtention de cycles furanes, W. Wang *et al.* décrivent en 2012 la synthèse multicomposante des pyranopyranes **64** (Schéma 23).<sup>66</sup> En présence d'agents de déshydratation, les furanopyranes **66** résultant d'une réaction de contraction cyclique fortuite ont pu être isolés avec des rendements allant de 32 % à 39 %, conjointement avec les produits **65** attendus.

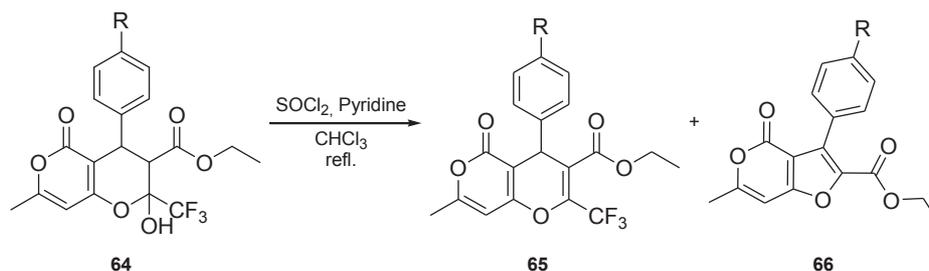


Schéma 23 : Contraction de cycle des pyranopyranes **64** en furanopyranes **66** (R = H, Me, Cl, Br, NO<sub>2</sub>)

► Une autre voie d'obtention de ces hétérocycles, mise en évidence pour la première fois en 1966,<sup>67</sup> passe par la contraction du D-glucal **67** en furane-diol **71** (Schéma 24). Effectuée initialement en présence d'un acide faible et à haute température, cette réaction continue d'attirer l'attention, notamment dans la recherche de conditions plus douces. Récemment, il a été démontré que l'emploi du liquide ionique [Bmim][MSO<sub>4</sub>] et de chlorure d'indium permettait en quelques secondes et à température ambiante, d'isoler 78 % de furane **71**.<sup>68</sup>

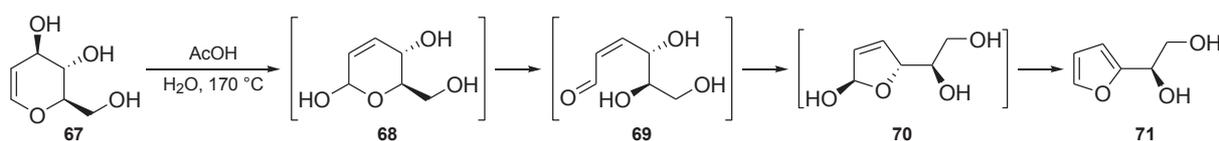


Schéma 24 : Contraction du D-glucal en furane-diol

Le mécanisme initialement décrit procéderait *via* une addition conjuguée d'eau, suivie de l'hydrolyse de l'hémi-acétal **68** résultant, pour conduire à l'aldéhyde linéaire **69**. La recyclisation et l'aromatisation permettraient ensuite l'accès aux dérivés furanes **71**.

#### 1.2.1.1.5. Obtention d'autres types d'hétérocycles et de carbocycles

Deux exemples de contraction d'hétérocycles soufrés ont été rapportés dans la littérature récente.

► En série thiépane tout d'abord, un réarrangement fortuit par attaque transannulaire de l'atome de soufre sur un groupement activé a été rapporté par T.-L. Shih *et al.* lors de la déprotection des composés **72** en milieu acide aqueux (Schéma 25). La réaction de contraction de cycle est privilégiée, les produits **74** et **75** étant formés préférentiellement devant les produits de déprotection attendus. En outre, une très forte sélectivité est observée entre les deux isomères possibles puisque seul le produit **74** a pu être isolé et caractérisé, le composé **75** n'étant que très faiblement détecté par RMN.<sup>69</sup>

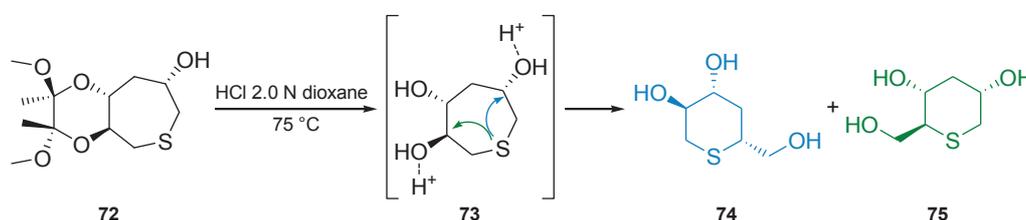


Schéma 25 : Contraction de thiépanes en tétrahydro-thiopyranes

► Le deuxième exemple est rapporté par le groupe de M. L. Turner qui, suivant une méthodologie développée par T. Otsubo et V. Boekelheide,<sup>70</sup> a pu synthétiser les [2,2]paracyclophanes **78** par contraction de cycle (Schéma 26).<sup>71</sup> Lorsque les dithia[3.3]paracyclophanes **76** sont ainsi mis en présence de benzyne, généré *in situ* à partir d'acide anthranilique et de nitrite d'isoamyle, un

réarrangement de Stevens permet l'extrusion des groupements thiophényles, sans toutefois être régio- ni stéréo-sélectif, le mélange d'isomères **78** étant isolé avec un rendement de 31 %.

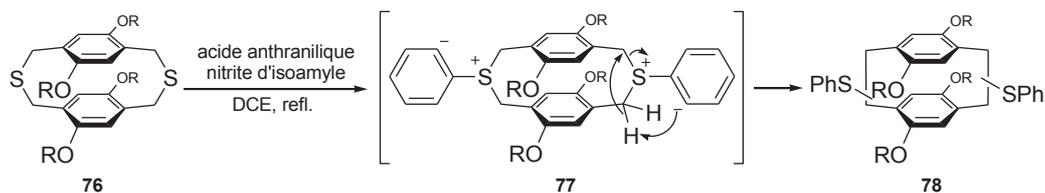


Schéma 26 : Contraction de cycle par réarrangement de Stevens (R = octyle)

►Enfin, V. P. Sheverdov rapporte l'obtention de carbocyles en milieu acide aqueux, les dérivés pyrane **79** subissant une réaction de contraction de cycle pour conduire aux cyclopentanones  $\alpha,\beta$ -insaturées **84** (Schéma 27).<sup>72</sup>

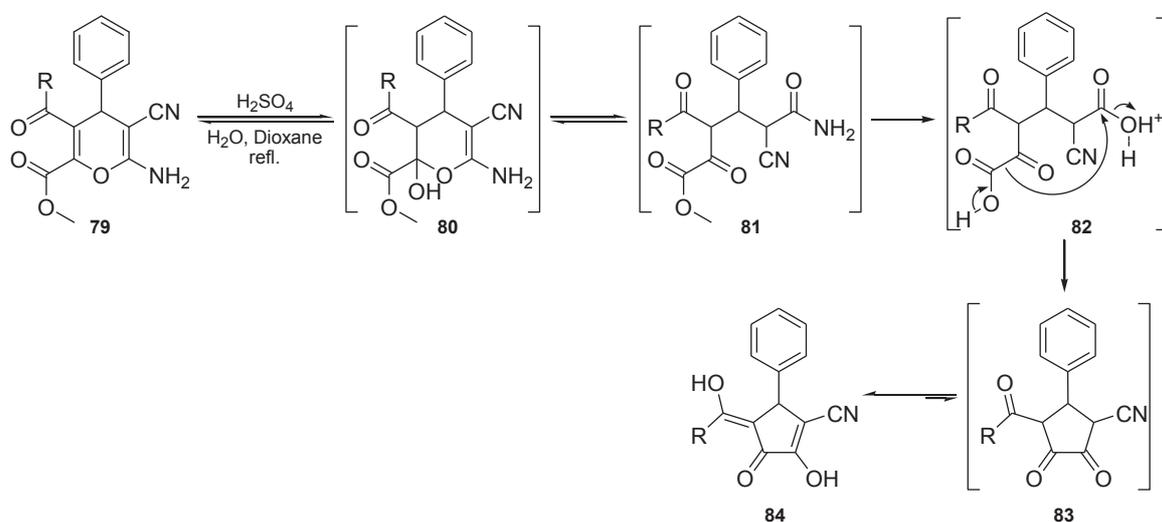


Schéma 27 : Formation de cyclopenténones à partir de pyranes en milieu acide aqueux (R=CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

Cette réaction s'accompagne de l'extrusion de l'atome d'oxygène sous la forme d'un substituant céto. Le mécanisme supposé passerait par une attaque conjuguée de l'eau sur le cycle pyrane, suivie d'une hydrolyse de l'acétal **80** résultant, pour former le céto-ester **81**. L'hydrolyse de l'amide et de l'ester méthylique en milieu aqueux acide formerait le diacide **82** intermédiaire. Enfin, un mécanisme de décarboxylation/cyclisation suivi d'une prototropie conduirait au produit final **84**, isolé cependant avec des rendements n'excédant pas les 43 %.

En complément de ces méthodes, plusieurs stratégies ont aussi été développées depuis 2007, employant des acides de Lewis et permettant généralement des conditions réactionnelles plus douces.

### 1.2.1.2. Utilisation d'acides de Lewis

Selon la définition établie par G. N. Lewis en 1923, toute espèce capable d'accepter un doublet d'électrons est considérée comme acide. Cette définition permet notamment d'englober celle de

Brønsted, le proton  $H^+$  étant un accepteur électronique, mais va au-delà puisque toute espèce cationique est ainsi considérée comme un acide de Lewis. En outre, cette définition permet d'expliquer la réactivité d'espèces neutres, tel le trifluorure de bore, vis-à-vis de composés donateurs d'électrons (bases de Lewis) de par la présence d'orbitales vacantes pouvant accepter ce doublet électronique pour former un adduit de Lewis.

### 1.2.1.2.1. Obtention d'hétérocycles

Comme mentionné à la page 31 de ce manuscrit, l'emploi d'un acide de Lewis, le triflate de triméthylsilyle, permet aussi la contraction 7→5 d'oxépines en tétrahydrofuranes.

► Rapportée pour la première fois par H. Frauenrath en 1987,<sup>73</sup> cette réaction a ensuite longuement été étudiée, en outre par le groupe de T. Rovis. Ce réarrangement présente très souvent une diastéréosélectivité totale, lui permettant notamment de trouver son application en synthèse totale. Ainsi, lors de la synthèse de la ( $\pm$ )-sylvone, la construction du squelette hétérocyclique s'effectue à partir des dioxépines **85** *via* la formation probable de l'intermédiaire **86** porteur de deux fonctions énol et oxocarbénium (Schéma 28).<sup>74</sup>

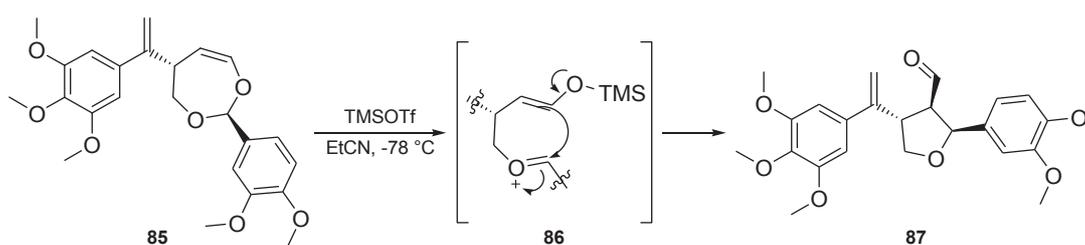


Schéma 28 : Contraction de dioxépine en tétrahydrofurane

L'étude mécanistique de la réaction montre que la diastéréosélectivité observée dépend grandement des substituants de la dioxépine ainsi que du solvant et de l'acide de Lewis employés.<sup>75</sup> Lorsque les substituants en position 2 ont un caractère  $\pi$ -donneur (aromatique ou alcène) et que le TMSOTf et l'acétonitrile sont utilisés, le diastéréoisomère 2,3-*cis*/3,4-*trans* est formé préférentiellement (Schéma 29), ceci s'expliquant par la plus grande stabilisation de l'oxocarbénium intermédiaire **89**.

À l'inverse lorsque le  $SnCl_4$  est utilisé dans un solvant ne permettant plus la stabilisation de l'intermédiaire, tel le DCM, la paire oxocarbénium-métalloénolate serait plus réactive, faisant basculer la diastéréosélectivité en faveur du produit 2,3-*trans*/3,4-*cis* **93**. L'intermédiaire **92** proposé pour rendre compte de cette sélectivité proviendrait de la formation précoce d'un état de transition pseudo-bateau **91**.

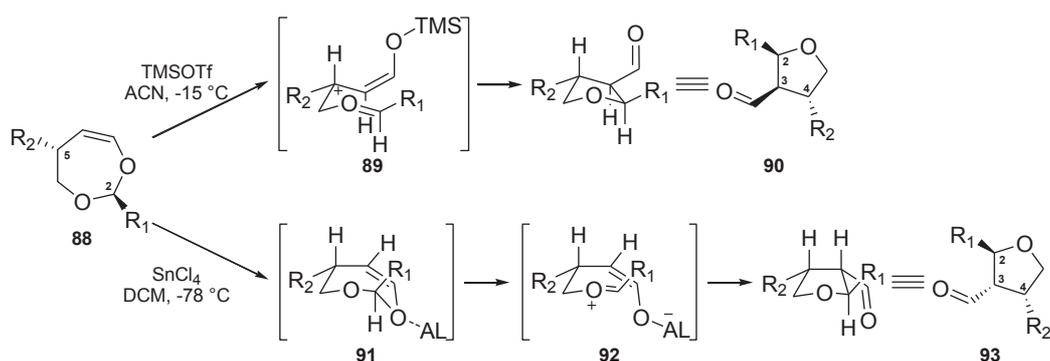


Schéma 29 : Mécanisme proposé pour la contraction des dioxépines en tétrahydrofuranes

Parmi les acides de Lewis employés, le trifluorure de bore demeure une espèce privilégiée, notamment dans la synthèse de dérivés tétrahydrofurane ou pyrrolidine.

► Depuis 2007 par exemple, le groupe de M.-Y. Chang s'intéresse à l'utilisation de ce réactif pour des réactions de contraction de cycle suite à la découverte fortuite du réarrangement d'azépanes en pyrrolidines. Initialement pensée dans le but d'obtenir des structures de type déshydroazépanes à partir des céto-azépanes **94**, une suite réactionnelle d'addition de magnésien/déshydratation de l'alcoolate par le trifluorure de bore a été mise à l'essai. Le produit attendu n'a cependant pas été obtenu, une nouvelle réaction de contraction de cycle ayant fortuitement conduit aux pyrrolidines **98** (Schéma 30).<sup>76</sup>

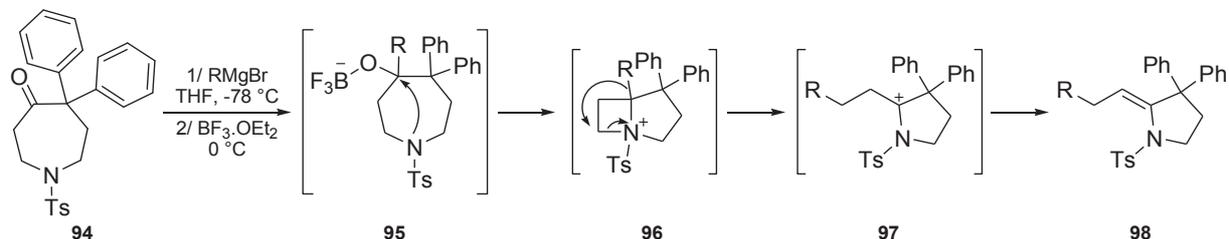
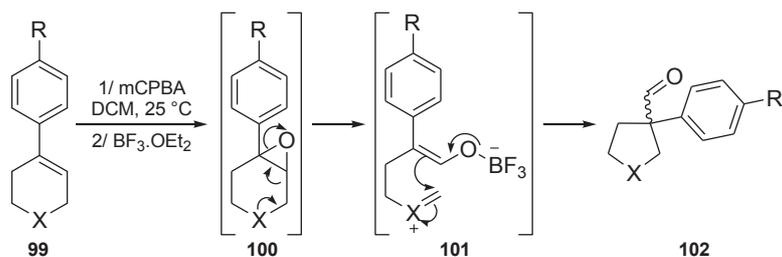


Schéma 30 : Contraction d'azépanes en pyrrolidines (R = Me ou Ar)

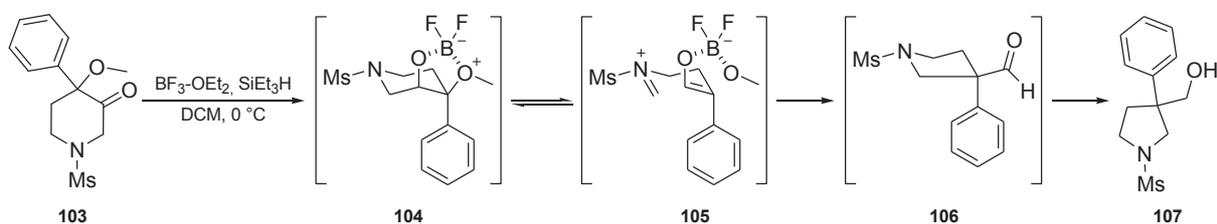
Le mécanisme proposé procéderait *via* l'activation par l'acide de Lewis de l'alcoolate formé suite à l'addition du magnésien, provoquant une fusion en bicyclic **96**. La migration 1,3 subséquente du groupement -R entraînerait l'ouverture du bicyclic avant qu'une déprotonation ne forme uniquement l'alcène *E* avec des rendements supérieurs à 70 %.

Suite à cette découverte, une étude méthodologique de valorisation a alors été menée par ce même groupe. Des hétérocycles à six centres, azotés ou oxygénés, **99** ont ainsi démontré qu'ils pouvaient être employés, après avoir été préalablement époxydés (Schéma 31). Activés par le trifluorure de bore, les produits d'époxydation **100** se réarrangeraient alors en intermédiaire ouvert **101** par fragmentation de Grob. Une réaction de Mannich intramoléculaire permettrait ensuite la formation du dérivé pyrrolidine **102**.<sup>77</sup>



**Schéma 31** : Contraction de dihydropyrane (X = O) et de tétrahydropyridine (X = NTs) en milieu acide (R = H ou F)

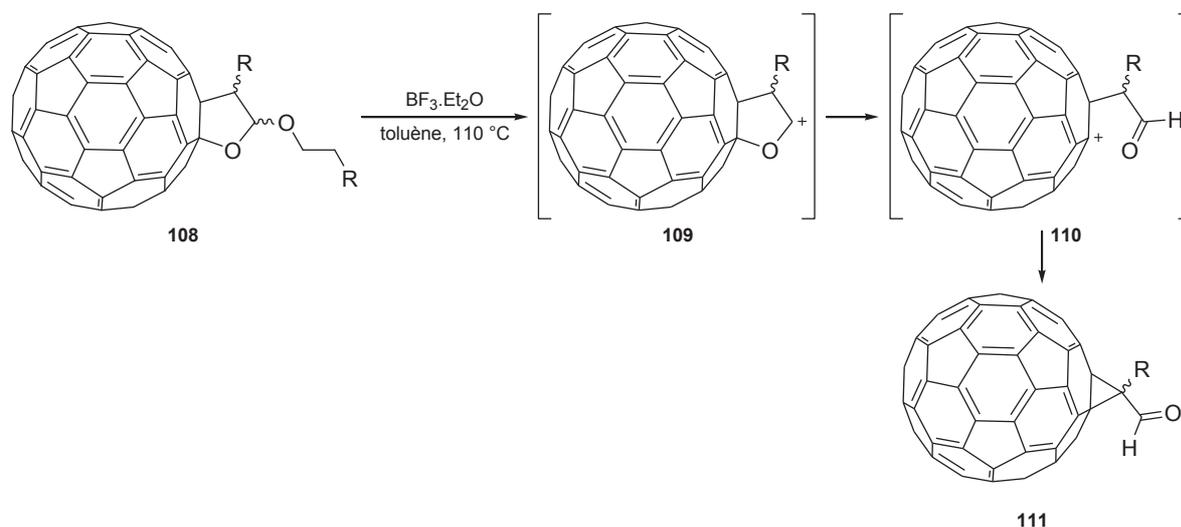
Enfin, en 2010, un protocole similaire a permis la synthèse des pyrrolidines **107**, analogues réduits des produits **102** précédents.<sup>78</sup> En présence de triéthylsilane, la réduction de la fonction cétone de la pipéridinone **103** en hydroxyle permet alors la formation du chélate **104**, en équilibre avec l'iminium **105**, se cyclisant suivant le même mécanisme qu'auparavant. L'extrusion de l'aldéhyde, ultérieurement réduit, conduit au produit **107** avec un rendement de 78 % (Schéma 32).



**Schéma 32** : Contraction de pipéridinone en pyrrolidine

#### 1.2.1.2.2. Obtention de carbocycles

► Le dernier emploi du trifluorure de bore que nous avons pu trouver dans la littérature récente décrit le réarrangement d'acétals cycliques à cinq centres **108** en cyclopropane **111**. Lors de l'étude du comportement des fullerènes C<sub>60</sub> en présence d'alcooates, G.-W. Wang *et al.* ont isolé le dérivé tétrahydrofurane **108** (Schéma 33).<sup>79</sup> Placé en milieu acide anhydre, l'ouverture de l'acétal entraînerait la formation du carbocation **110**, *a priori* plus stable que celui formé en **109**. La cyclisation en cyclopropane s'effectuerait ensuite avec élimination d'un proton.



**Schéma 33** : Contraction de tétrahydrofuranes en cyclopropanes (R = H, Me, Et ou Ph)

►En 2009 les groupes de F. Yuste et de J. L. García Ruano décrivent aussi la synthèse de cyclopropanes par contraction de cycle.<sup>80</sup> C'est l'utilisation du triflate d'ytterbium cette fois-ci qui permet une double activation du sulfoxyde et du carbonyle de la lactone des pyrazolines **112**, générant un appauvrissement en électrons du carbone porteur du sulfoxyde. Cette activation entraînerait alors l'extrusion de diazote et la formation concomitante du cyclopropane **114**, par migration de la liaison C-N (Schéma 34).

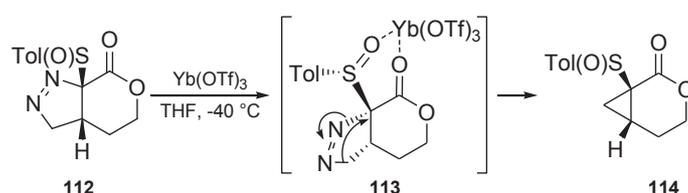


Schéma 34 : Contraction de pyrazolines en cyclopropanes

►Une dernière référence du groupe de J. P. A. Harrity fait état de l'emploi de chlorure de diéthylaluminium dans l'optique d'accéder à des cycloalcanes fonctionnalisés à partir de dihydropyranes et de dihydrofuranes comportant un motif dicobalthexacarbonyle (Schéma 35).<sup>81</sup>

L'activation de l'oxygène de l'hétérocycle générerait le carbocation de Nicholas **117** avec obtention sélective de l'énolate d'aluminium Z. La diastéréosélectivité totale de la réaction s'expliquerait par la position pseudo-axiale de l'énolate métallique et du cluster de cobalt dans l'état de transition **117**, conduisant à l'obtention des cycloalcanes *trans*. Cependant, la réaction n'est pas énantiosélective et les composés **118** sont obtenus en mélange racémique, l'autre énantiomère étant formé à partir d'un état de transition où les groupements sont en positions pseudo-équatoriales (non représenté ici).

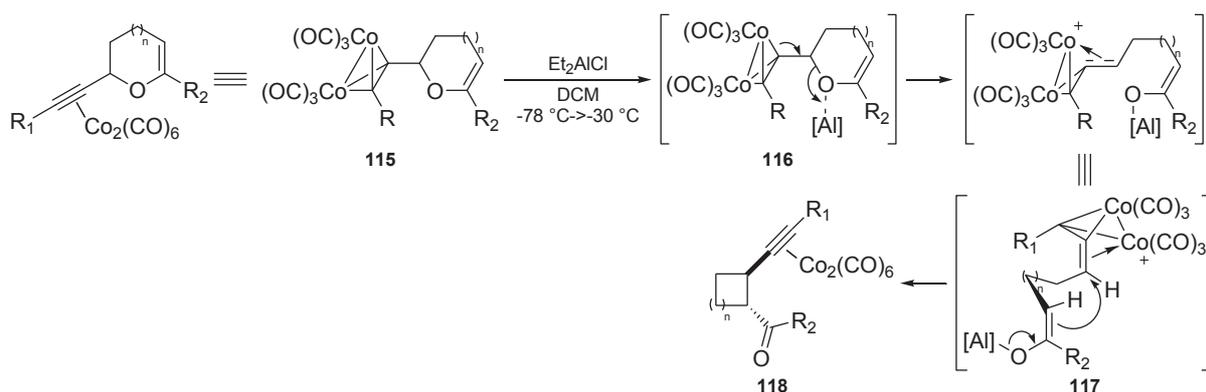


Schéma 35 : Contraction de dihydropyranes ( $n = 1$ ) et de dihydrofuranes ( $n = 0$ ) respectivement en cyclobutanes et en cyclopropanes

Nous avons ainsi listé plusieurs méthodes permettant d'accéder à des hétérocycles ou des carbocycles grâce à des réactions de contraction de cycle en milieu acide et nous souhaitons maintenant aborder les réarrangements effectués en milieu basique.

## 1.2.2. Contraction d'hétérocycles en milieu basique

De la même manière qu'une distinction avait été opérée entre les différentes conditions acides, nous avons opté pour une catégorisation de ces réactions de contraction de cycle en deux sous-groupes : l'utilisation de bases faibles et celle de bases fortes.

### 1.2.2.1. Utilisation de bases faibles

Est considérée comme base faible toute espèce dont le pKa du couple acide/base considéré est compris entre des valeurs strictement supérieures à 7 et strictement inférieures à 15.7, correspondant au pKa du couple H<sub>2</sub>O/HO<sup>-</sup>.

#### 1.2.2.1.1. Obtention d'hétérocycles azotés saturés

► Le groupe d'Y. Blériot a rapporté pour la première fois en 2007 l'obtention d'iminosucres, totalement substitués, par contraction stéréocontrôlée d'azépanes (Schéma 36).<sup>82</sup>

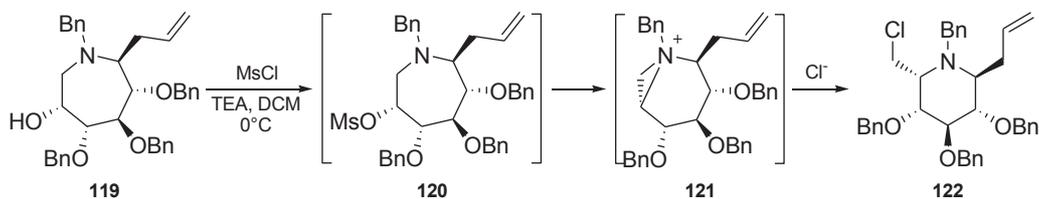


Schéma 36 : Contraction d'azépanes en pipéridines pour l'obtention d'iminosucres

L'activation en mésylate de l'hydroxyle du cycle azépane **119** permettrait ainsi une substitution nucléophile intramoléculaire conduisant à l'aziridinium **121** sur lequel l'ion chlorure, libéré lors de l'étape de protection, s'ajouterait pour conduire au cycle pipéridine **122**. Cette contraction de cycle 7→6 a par la suite été appliquée à la synthèse d'analogues fluoro-, azido- ou benzoylhydroxy-.<sup>83</sup>

En synthèse totale, ce réarrangement a notamment permis l'obtention des squelettes de la (+)-1-déoxynojirimycine **123** et de la (+)-1-déoxyaltronojirimycine **124**, deux inhibiteurs de glycosidase (Schéma 37).<sup>84,85</sup>

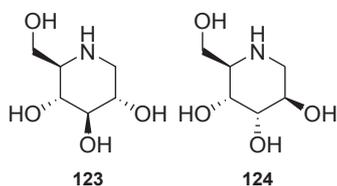
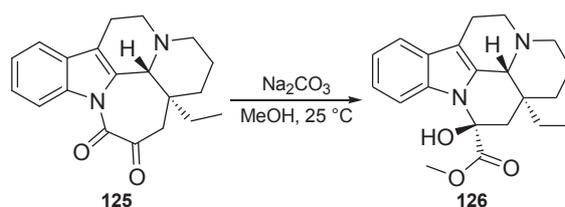


Schéma 37 : Dérivés de la nojirimycine

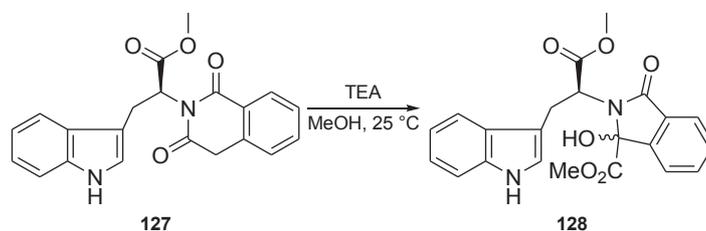
► Dans la même série de contraction d'azépanes en pipéridines, ce réarrangement a été employée lors de la dernière étape de la synthèse du squelette pentacyclique de la 21-*épi*-vincamine **126**, un alcaloïde présentant des activités vasodilatatrices (Schéma 38).<sup>86,87</sup>



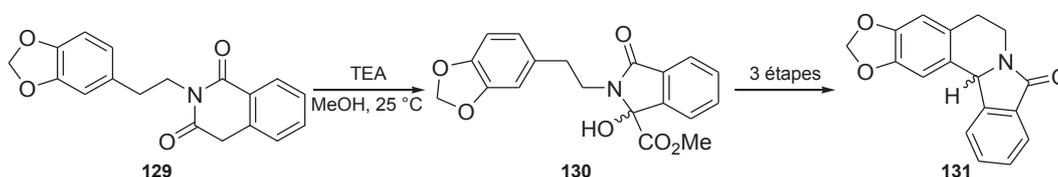
**Schéma 38** : Réaction de contraction de cycle dans la synthèse totale de l'épivincamine

La méthanolyse de l' $\alpha$ -céto lactame **125** entraînerait l'ouverture en  $\alpha$ -céto ester, avant que l'attaque intramoléculaire de l'azote de l'indole ne permette la formation de l'hémi-aminal **126**.

► Un mécanisme similaire peut être retrouvé lors de la contraction de cycle d'homologues inférieurs, où le cycle pipéridine de l'homophtalimide **127** se réarrange en pyrrolidine **128** en milieu basique dans le méthanol (Schéma 39).<sup>88</sup> Tirant avantage de cette réaction, P. B. Wakchaure *et al.* l'ont appliquée à la synthèse d'analogues de la ( $\pm$ )-nuevamine **131** (Schéma 40).<sup>89</sup>



**Schéma 39** : Contraction d'imide cyclique en lactame.



**Schéma 40** : Application de la réaction de contraction des homophtalimides à la synthèse d'un analogue de la ( $\pm$ )-nuevamine

Le mécanisme proposé pour ces deux réactions se baserait sur l'oxydation facilitée des méthylènes benzyliques en conditions douces. Il a en effet été démontré que certains systèmes carbocycliques, comprenant entre autres les dérivés homophtalimides, sont facilement oxydés sur cette position par l'oxygène atmosphérique en milieu basique.<sup>90,91</sup> Basé sur cette observation, un mécanisme a été proposé afin de rationaliser ces contractions de cycle, passant par la formation du céto-imide intermédiaire **132** (Schéma 41). Comme décrit précédemment, la présence de méthanol en milieu basique permet alors l'ouverture de cycle, suivie d'une recyclisation sous forme d'hémi-aminal **134** avec extrusion d'un groupement hydroxyle et d'une fonction ester méthylique.

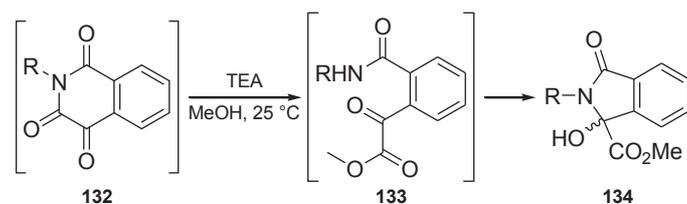
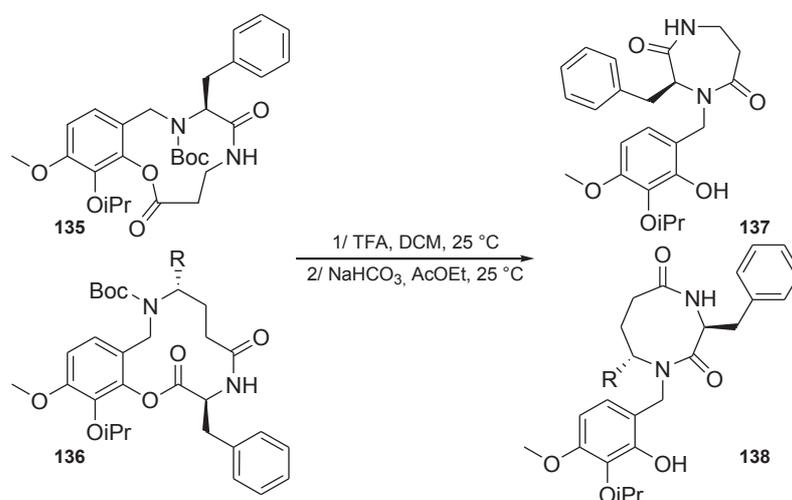


Schéma 41 : Proposition de mécanisme

► Bien que peu documentées, les réactions de contraction de macrocycles peuvent s'avérer être d'une grande importance. Ainsi, le groupe de J. H. van Maarseveen s'est intéressé en 2008 aux réarrangements 12→8 et 11→7 des macrolactones **136** et **135** respectivement, *via* l'utilisation d'un auxiliaire aromatique photolabile (Schéma 42).<sup>92</sup>


 Schéma 42 : Contraction de macrolactames (R = H ou CO<sub>2</sub>Me)

La déprotection du groupement Boc, suivie d'un transfert d'acyle *O*→*N* après neutralisation, conduit alors aux diazépans et diazocanes **137** et **138**, encore porteurs de l'auxiliaire aromatique, qui peut ensuite subir une photolyse.

Cette étude a été suivie d'une application dans la synthèse d'une librairie de trente-quatre tétrapeptides cycliques par le groupe de M. L. Smythe, en utilisant le 2-hydroxy-6-nitrobenzaldéhyde **139** comme auxiliaire de synthèse (Schéma 43).<sup>93</sup>

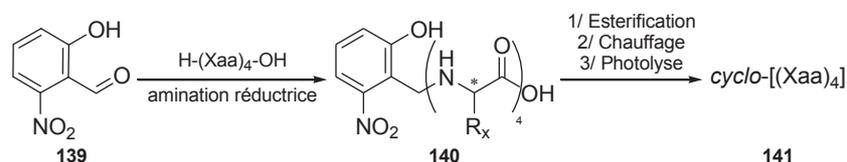


Schéma 43 : Synthèse de cyclotétrapeptides par contraction de cycle

Une première étape d'amination réductrice entre l'aldéhyde aromatique et l'amine primaire du tétrapeptide linéaire est alors effectuée. L'estérification entre la fonction *C*-terminale du peptide et la fonction phénol suivie d'une étape de chauffage, nécessaire pour provoquer le réarrangement précédemment décrit, conduit aux peptides cycliques. Enfin, une

dernière étape de photolyse provoque le clivage du peptide de l'auxiliaire aromatique, permettant d'isoler les cyclopeptides **141**.

Cette méthode a le double intérêt de permettre la synthèse de peptides cycliques, des structures naturelles présentant une vaste gamme d'activités thérapeutiques mais réputées pour être généralement complexes à obtenir. Les méthodes usuelles de synthèse en solution entraînent en effet souvent la formation d'oligomères linéaires ou cycliques, et ce même dans des conditions de haute dilution.

### 1.2.2.1.2. Obtention d'hétérocycles azotés insaturés

► Comme mentionné à la page 29, le groupe de V. A. Mamedov a développé une méthode d'accès à de multiples structures de type benzimidazole, grâce à des réarrangements de dérivés tétrahydro-pyrazines en milieu acide.

Or, bien que la réaction se déroule en milieu basique, la contraction des hétérocycles **142** passe néanmoins par un mécanisme similaire à ceux décrits précédemment. En effet, placée au reflux de l' $\alpha$ -picoline, la chloro-quinoxalinone **142** subirait une substitution nucléophile pour conduire au dérivé **143**. Après cyclisation en spirocycle **144** et abstraction du proton en  $\alpha$  du substituant phényle pour former le produit d'ouverture **145**, la condensation de cet intermédiaire permettrait d'isoler le benzimidazole **146** avec un rendement de 79 % (Schéma 44).<sup>94,95</sup>

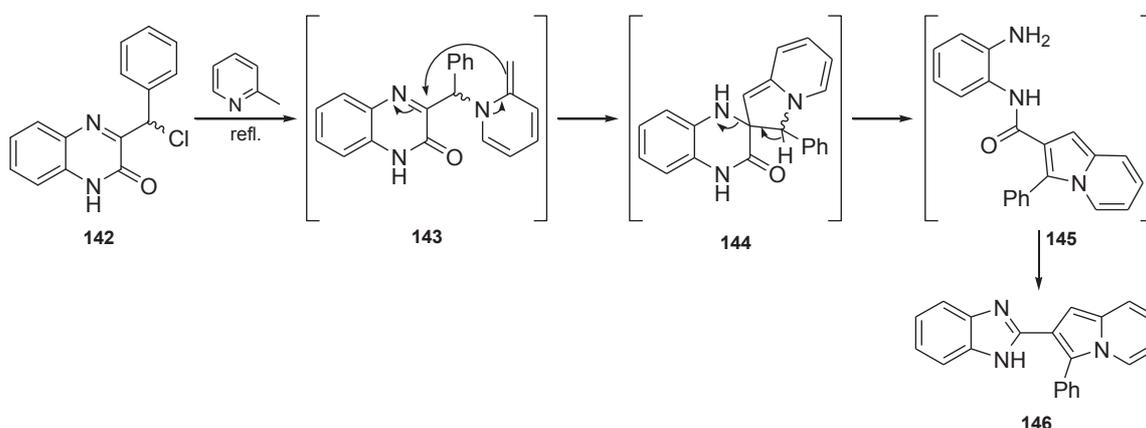
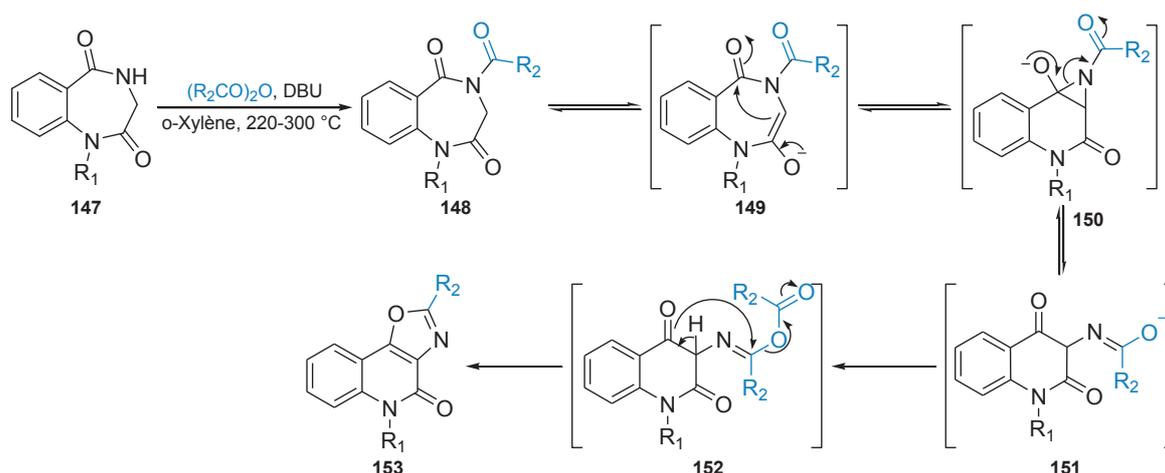


Schéma 44 : Contraction en benzimidazole au reflux de l' $\alpha$ -picoline

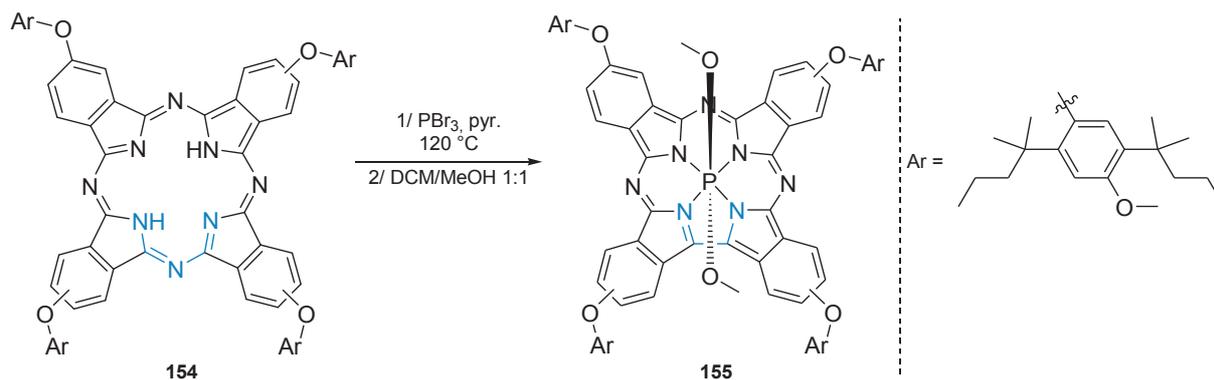
► Faisant directement appel à la réaction de TRAL (Transannular Rearrangement of Activated Lactams), développée par le groupe de G. Dewynter et rapportée ultérieurement page 47, J. L. Vrijdag *et al.* décrivent en 2013 une réaction de contraction de cycle de benzodiazépinediones en oxazoloquinolinones en flux continu, nommée TRALEC, acronyme de Transannular Rearrangement of an Activated Lactam Encompassing Cascade (Schéma 45).<sup>96</sup>



**Schéma 45** : Synthèse d'oxazoloquinolinones à partir de benzodiazépinediones par réaction de contraction de cycle

En présence de dix équivalents d'un anhydride d'acide, la protection du lactame à sept centres **147** en urée **148** permet l'activation des protons du méthylène voisin. La formation du pseudo-énol **149** en présence de DBU entraînerait alors un réarrangement transannulaire, conduisant à la formation de l'aziridine intermédiaire **150**. Son ouverture conduirait ensuite à un intermédiaire à six centres **151** qui, après réaction avec un second équivalent d'anhydride, permettrait l'obtention de l'oxazoloquinolinone **153** après cyclisation et élimination d'un acétate.

► Comme il a été évoqué auparavant, des structures macrocycliques complexes peuvent aussi être obtenues par des réactions de contraction de cycle. La synthèse des triazatétrabenzcorroles **155**, utilisés comme colorant dans les filtres couleur LCD, implique ainsi un réarrangement en présence de  $\text{PBr}_3$  dans la pyridine, permettant l'extrusion d'un atome d'azote en position *meso* (Schéma 46).<sup>97</sup>



**Schéma 46** : Contraction de dérivés porphyrines en dérivés corroles

### 1.2.2.1.3. Obtention d'hétérocycles oxygénés

► Les osamines – des structures osidiques où un groupement hydroxyle a été substitué par une amine – représentent une famille de molécules d'intérêt biologique. Dans le but d'accéder à des dérivés de ces structures, S. D. Lucas *et al.* ont publié en 2008 une synthèse conduisant à l'obtention d'acides  $\delta$ -aminés cycliques.<sup>98</sup>

Une des étapes clés de cette voie consiste en la création du squelette cyclique oxétane **157** à partir d'un dérivé tétrahydrofurane **156**, effectuée grâce à un protocole décrit en 1990 par D. R. Witty *et al.* (Schéma 47).<sup>99</sup>

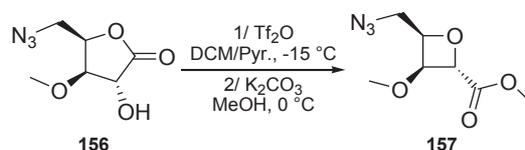


Schéma 47 : Contraction de  $\gamma$ -lactone en oxétane

Le groupement hydroxyle de la  $\gamma$ -lactone **156** serait ainsi activé en triflate lors d'une première étape avant que l'ouverture de la lactone, en présence de  $K_2CO_3$  dans le méthanol, n'entraîne la formation d'un alcoolate intermédiaire, provoquant la cyclisation par une réaction de  $S_N2$ .

► En 2010, le groupe de N. de Kimpe publie une synthèse totale de la 3-hydroxymollugine **158**, un composé présentant une activité cytotoxique (Schéma 48).<sup>100</sup>

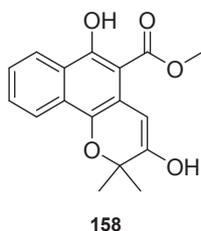


Schéma 48 : Structure de la 3-hydroxymollugine

Lors de la dernière étape, consistant en une substitution de bromure en présence de  $K_2CO_3$  en milieu aqueux, une réaction secondaire de contraction de cycle 6→5 entraîne la formation de l'analogue furane **162** avec un rendement de 57 % (Schéma 49).

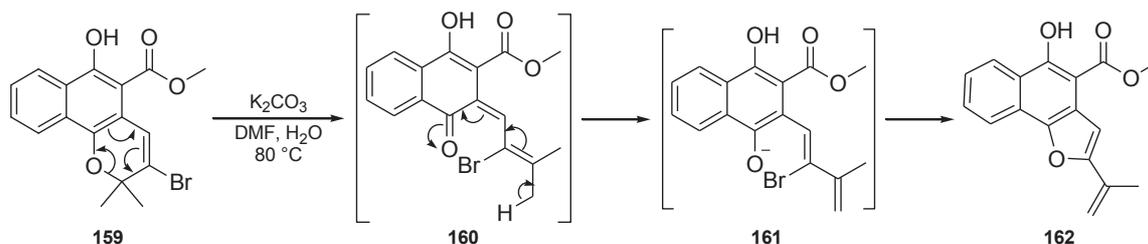


Schéma 49 : Contraction de pyrane en furane en milieu basique

Selon l'étude, l'étape déterminante de cette contraction de cycle serait une réaction péricyclique de rétrocyclisation oxa-6 $\pi$ , permettant la formation de l'intermédiaire **160**. En milieu basique, l'arrachage d'un proton d'un des groupements méthyles portés par la chaîne alkyle nouvellement formée entraînerait la formation de l'énolate **161** dont l'addition intramoléculaire permettrait l'obtention du produit final avec élimination de bromure.

► Dans la même famille des réactions de contraction de cycle 6→5, le groupe de D. W. Stephan décrit en 2011 la contraction du lactide en dérivé tétrahydrofurane grâce à l'utilisation de paires

de Lewis frustrées.<sup>101</sup> Ces espèces résultent de la non-formation de l'adduit attendu lorsqu'un acide de Lewis est mis en réaction avec une base de Lewis, du fait d'une gêne stérique trop importante entre ces deux composés. L'exemple le plus éloquent de la réactivité particulière de ces paires de Lewis frustrées reste certainement l'ouverture du THF par des trialkylphosphines, après activation de l'hétérocycle par le  $B(C_6F_5)_3$ . Alors que l'adduit zwitterionique  $PR_3^+, B(C_6F_5)_3^-$  est attendu, l'encombrement généré par les substituants aromatiques du borane empêche sa formation et provoque l'ouverture du cycle tétrahydrofurane pour conduire à l'espèce linéaire  $R_3P(CH_2)_4OB(C_6F_5)_3$  globalement neutre (Schéma 50).<sup>102</sup>

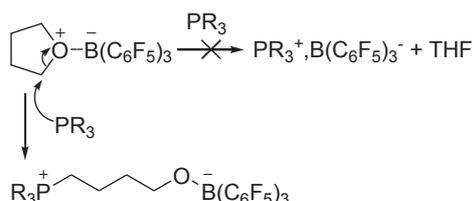


Schéma 50 : Exemple de réactivité d'une paire de Lewis frustrée

Le principe est exactement le même lorsque le lactide racémique **163** est activé par le  $B(C_6F_5)_3$ . Les phosphines, ou les amines, employées comme bases de Lewis sont là-aussi trop encombrées pour former l'adduit de Lewis attendu avec le borane et vont alors se comporter comme des bases fortes, provoquant la formation du carbanion **164**, en position  $\alpha$  du carbonyle le moins encombré (Schéma 51).

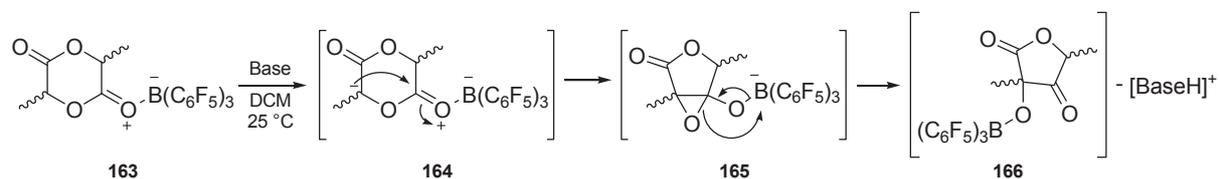


Schéma 51 : Contraction du lactide racémique par réarrangement transannulaire (Base = tri-*tert*-butylphosphine, tricyclohexylphosphine, 2,6-lutidine ou 2,2,6,6-Tétraméthylpiperidine)

Le réarrangement transannulaire de cette espèce conduit alors à l'époxyde intermédiaire **165** qui se réarrange pour donner le produit final de contraction cyclique **166** sous forme de sel.

#### 1.2.2.1.4. Obtention d'autres types d'hétérocycles et de carbocycles

Deux références de la littérature font mention de l'obtention d'hétérocycles porteurs de deux hétéroatomes.

►Le premier exemple décrit l'obtention des benzothiazinanes **168** avec un rendement de 60 % à partir des benzothiazépines **167** en milieu basique et en présence de butan-2-one, sans qu'une proposition de mécanisme n'ait été faite (Schéma 52).<sup>103</sup>

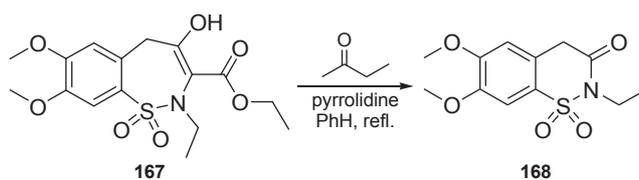
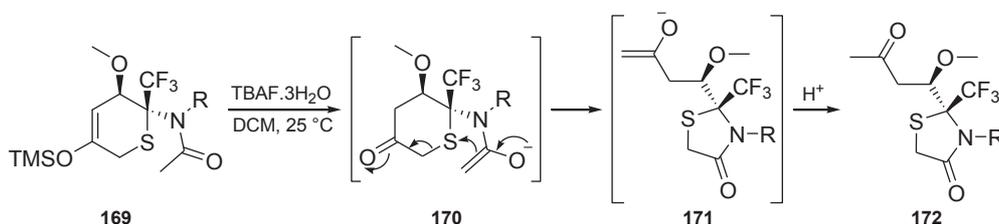


Schéma 52 : Contraction de [1,2]-thiazépines en thiazinanes

► En 2012, un autre exemple d'obtention d'hétérocycles soufré et azoté est décrit par O. S. Kanishchev *et al.* lors d'une étude sur des réactions d'hétéro-Diels-Alder permettant la synthèse des composés **169**, et correspond à un produit secondaire **172** formé lors de la déprotection des éthers d'énol silylés.<sup>104</sup> Initialement développé pour conduire à des dihydrothiopyranones, l'emploi de TBAF provoquerait la formation de l'énolate attendu qui, par prototropie, serait alors converti en énolate **170**. Le réarrangement de cette espèce entraînerait ensuite la cyclisation en thiazolidinone **171**, générant la méthylcétone **172** après acidification (Schéma 53).


 Schéma 53 : Synthèse de thiazolidinone à partir de thiopyranone par contraction de cycle (R = 4-tolyl ou *n*-propyl)

► Enfin, un dernier exemple d'obtention d'hétérocycles particuliers en milieu basique faible concerne la synthèse d'iridacycles par réarrangement de Wolff.

L. Wolff décrit pour la première fois en 1902 le réarrangement d' $\alpha$ -diazo cétones en cétones.<sup>105</sup> Connu logiquement, par la suite, comme le réarrangement de Wolff, son application à des hétérocycles permet d'obtenir leurs analogues contraints suite à l'extrusion d'une fonction cétène. En 2007, la première étude de ce réarrangement en série organométallique a été publiée (Schéma 54).<sup>106</sup>

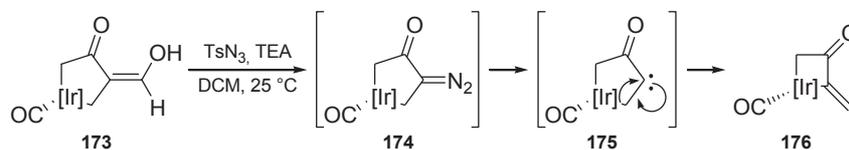


Schéma 54 : Réaction de contraction de cycle inattendue d'iridacycle

De manière surprenante, lorsque le composé **173** est soumis aux conditions classiques de synthèse des substrats de Wolff, le diazoalcane **174** attendu n'est pas isolé et se réarrange spontanément à température ambiante en cétone cyclique **176**. Dans le cas présent, et contrairement au mécanisme généralement admis, ce ne serait plus la liaison C-CO qui migrerait mais la liaison C-Ir. Ce comportement, jusque-là sans précédent, expliquerait la formation de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée plutôt que celle du cétène attendu.

► Une seule référence, décrivant une réaction secondaire de contraction de cycle 6→5, fait état de la synthèse de carbocycles en milieu basique faible. Découverte fortuitement par S. Fusi *et al.*,<sup>107</sup> ce réarrangement se déroule lors de la protection de la dihydropyridine **177** en trifluoroacétamide et serait dû à la présence de triéthylamine dans le milieu réactionnel, provoquant la formation du carbanion **178** (Schéma 55).

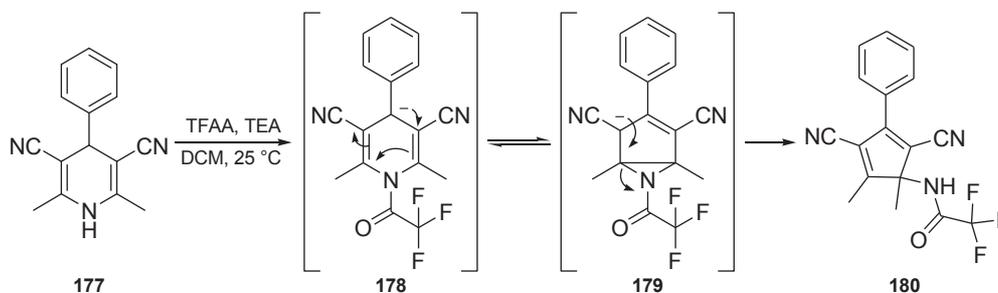


Schéma 55 : Contraction de dihydropyridine en cyclopentadiène

Deux réarrangements successifs entraîneraient l'extrusion du groupement trifluoroacétamide et la formation du cyclopentadiène **180**, isolé avec un rendement de 45 %. Il est à noter que la présence de substituants désactivants sur le cycle aromatique peut permettre une amélioration du rendement jusqu'à 75 %.

### 1.2.2.2. Utilisation de bases fortes

Selon la définition donnée précédemment pour les bases faibles, est considérée comme base forte toute espèce dont le pKa du couple acide/base considéré est supérieur au pKa du couple H<sub>2</sub>O/HO<sup>-</sup> (pKa = 15.7).

#### 1.2.2.2.1. Obtention d'hétérocycles azotés

Contrairement aux nombreuses occurrences de synthèse d'hétérocycles azotés par réaction de contraction de cycle en milieu basique faible, l'emploi de bases fortes pour l'obtention de ces cycles semble ne pas être une méthode privilégiée. Ainsi, devant le faible nombre de références, nous avons décidé de regrouper dans ce paragraphe les synthèses d'hétérocycles azotés saturés et insaturés.

► Quatre références font mention de réarrangements 6→5, la première décrivant l'utilisation des 2,5-dicétopipérazines **181** activées par des groupements -Boc comme substrats. Découverte fortuitement en 2007 par le groupe de G. Dewynter, la réaction de TRAL (Transannular Rearrangement of Activated Lactams, dont il a déjà été fait mention au paragraphe à la page 42 de ce manuscrit) permet la synthèse des aminotétramates **182** par l'emploi de *tert*-butanolate de potassium (Schéma 56).<sup>108</sup> Lorsqu'un agent alkylant R<sub>2</sub>-X est ajouté au milieu réactionnel, la variante de TRAL-alkylation permet un accès diastéréosélectif aux pyrrolidine-2,4-diones **183**.

Le mécanisme de cette réaction ainsi que son utilité seront développés au chapitre III de ce manuscrit.

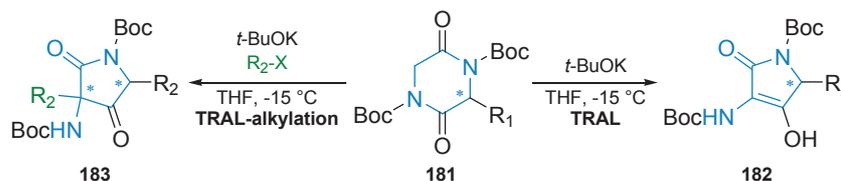


Schéma 56 : Réactions de TRAL et de TRAL-alkylation

►Lors de la même année, A. A. Kamel *et al.* ont rapporté, lors de l'étude du comportement de benzoxazinones en présence d'ylures de phosphore, une réaction de contraction de cycle décarboxylante des oxazinane-diones **184** en pyrrolidinones **186** avec un rendement de 53 % (Schéma 57).<sup>109</sup>

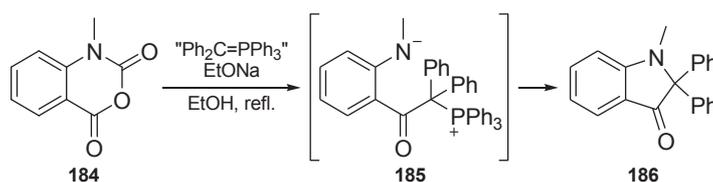


Schéma 57 : Contraction d'oxazinane-dione en pyrrolidinone

►Toujours en 2007, R. Pratap *et al.* décrivent la synthèse d'une bibliothèque d'imidazopyrazines suivant une réaction de contraction d'un cycle uracile en imidazolidinone (Schéma 58).<sup>110</sup>

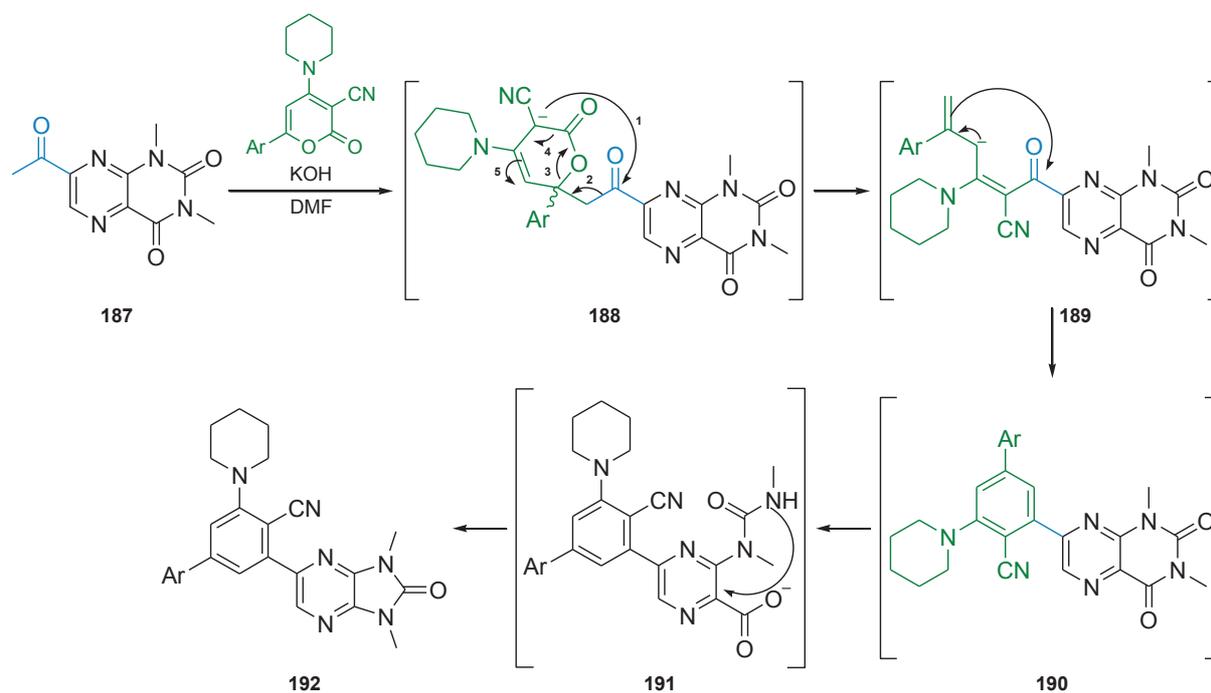


Schéma 58 : Contraction d'uracile en imidazolidinone

L'addition conjuguée de l'énolate de la méthylcétone **187** sur le cycle pyrane conduirait au carbanion **188** qui subirait un réarrangement décarboxylant (flèches 1 à 5 de l'intermédiaire **188**) et une cyclisation/aromatization pour fournir l'intermédiaire **189**. L'ouverture du cycle

uracile par un second équivalent d'hydroxide, suivie d'une cyclisation décarboxylante, permettrait l'obtention des dérivés **192** (Schéma 58).

► Enfin, en 2008, I. B. Dzvinchuk *et al.* décrivent la restructuration des pyridazines **193**, en milieu basique et à chaud, en pyrrazoles **194** avec un rendement de 83 % (Schéma 59). Ce comportement n'est toutefois pas spécifique d'un milieu basique, puisque la même réaction peut se dérouler au reflux de l'acide acétique.<sup>111</sup>

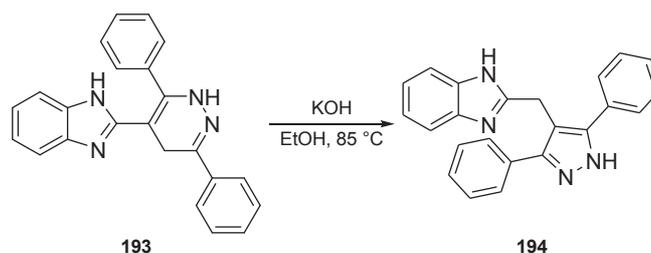


Schéma 59 : Contraction de pyridazines en pyrrazoles

► En série contraction de cycle 5→3, une seule référence de la littérature a pu être trouvée, décrivant l'obtention d'aziridines à partir d'hydantoïnes, *via* une réaction secondaire, en présence de bis(2-méthoxyéthoxy)hydroaluminate de sodium (Red-Al), un réactif plus connu pour ses propriétés réductrices que strictement basiques.

Ainsi, mises en présence de Red-Al au reflux du toluène, les hydantoïnes **195** sont, dans un premier temps, réduites en imidazolidinones **196**, bien qu'isolées en faibles quantités (Schéma 60).<sup>112</sup>

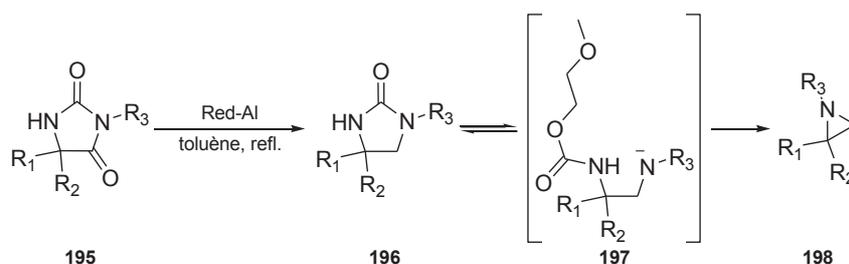


Schéma 60 : Synthèse d'aziridines à partir d'hydantoïnes

Une fois ces substrats formés, le Red-Al se comporterait alors comme une source d'alcoolate, et non plus comme une source d'hydrures, expliquant la réaction secondaire de contraction de cycle. Le mécanisme supposé impliquerait que l'amidure **197**, résultant d'une ouverture de cycle par l'alcoolate, se cyclise en aziridine **198**, avec dégagement d'acide isocyanique et régénération du 2-méthoxyéthanolate.

#### 1.2.2.2.2. Obtention d'hétérocycles oxygénés

Pour les mêmes raisons que celles décrites au paragraphe précédents pour les hétérocycles azotés, aucune distinction n'a été effectuée entre la synthèse d'hétérocycles oxygénés saturés et

insaturés. Deux grands types de réactions ont pu être distingués dans la littérature, se rapportant tous à des réarrangements 6→5.

► Ainsi, en 2007, W. Huang *et al.* ont décrit la synthèse des analogues d'aurones **202**, à partir des bromochromones **199**, en présence de *tert*-butanolate de potassium (Schéma 61).<sup>113</sup> L'adduit d'aza-Michael **200**, formé par l'attaque 1,4 de la pipéridine sur la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **199**, permettrait de générer le phénolate **201**. Ce dernier entraînerait l'obtention de l'aurone par cyclisation intramoléculaire et substitution du brome.

Lorsque la pipéridine est remplacée par d'autres nucléophiles azotés, notamment des pipérazines diversement substituées, cette réaction a conduit à l'obtention de produits présentant, pour certains, une activité antitumorale. L'emploi d'amines primaires comme nucléophiles ne donne cependant que le produit de substitution directe du brome.

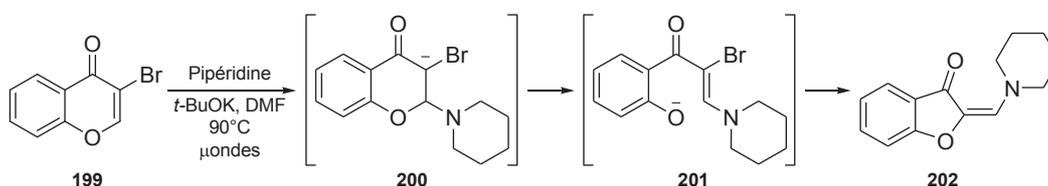


Schéma 61 : Réaction d'aza-Michael et contraction de cycle concomitante

► Cette contraction de cycle s'apparente fortement à la réaction de Perkin, décrite ci-dessous, et employant comme substrats des coumarines, telles les dérivés **203**, isomères des chromones **199**. D'un point de vue mécanistique la saponification de la lactone permettrait la formation d'un phénolate capable de substituer ensuite le groupement halogénure, comme décrit précédemment au schéma 61. L'étude méthodologique de cette réaction sous irradiations micro-ondes a permis l'obtention rapide des benzofuranes **204**, avec des rendements excédant toujours les 80 % (Schéma 62).<sup>114</sup>

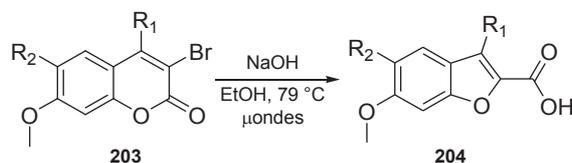


Schéma 62 : Réarrangement de Perkin pour la synthèse de benzofuranes substitués (R = Me ou H ; R' = OMe ou H)

► Il a été démontré par le groupe de G. Delogu que ce réarrangement peut aussi s'appliquer à des substrats plus complexes, tels les tricycles **205** (Schéma 63). La présence de deux résidus lactones  $\alpha,\beta$ -insaturés n'affecte pas la régiosélectivité du réarrangement, les dérivés **207** étant les seuls obtenus avec des rendements compris entre 62 % et 86 %.<sup>115,116</sup>

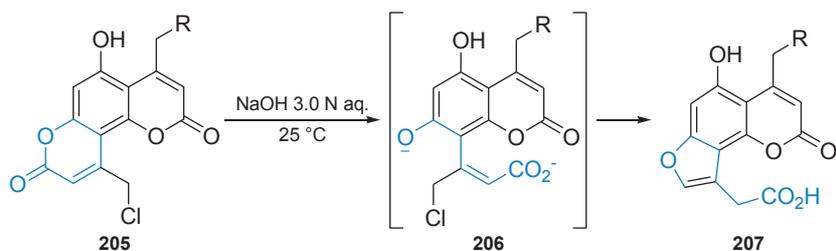


Schéma 63 : Contraction de coumarines en benzofuranes (R = H, OH ou OMe)

►Le deuxième type de réaction de contraction de cycle 6→5 est rapporté en série saturée et permet un accès à des stéroïdes possédant un squelette spirostane, des composés d'intérêt biologique retrouvés dans plusieurs composés naturels, tels l'hippuristanol **208** ou la nuatugénine **209**, des antiviraux et hypotenseurs potentiels (Schéma 64).

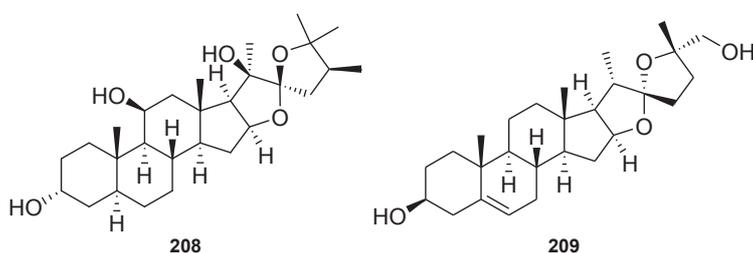


Schéma 64 : Structures de l'hippuristanol et de la nuatugénine

Ainsi en 2013, J. Sánchez-Flores *et al.* décrivent l'accès à ce type de structures, et plus particulièrement la formation du cycle spiro, en présence d'iode hypervalent et de potasse (Schéma 65).<sup>117</sup>

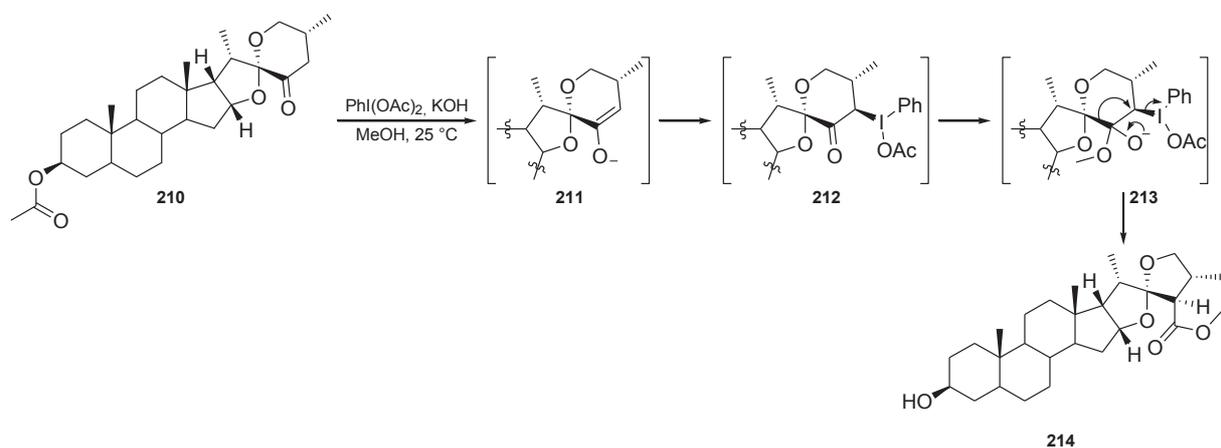


Schéma 65 : Contraction de tétrahydropyrane en tétrahydrofurane

Le dérivé tétrahydropyrane **210** subirait ainsi une réaction de contraction de cycle apparentée au réarrangement de Favorskii : l'énolate **211** entraînerait la formation de l'adduit **212** et l'addition de méthanol sur la cétone provoquerait enfin le réarrangement permettant d'isoler le dérivé spiro **214** avec un rendement de 63 %.

## 1.2.2.2.3. Obtention d'autres types d'hétérocycles

Deux grands types d'hétérocycles seront abordés dans cette sous-partie : les hétérocycles soufrés et les hétérocycles porteurs de plusieurs hétéroatomes différents.

Trois références décrivent la synthèse d'hétérocycles soufrés par des réactions de contraction de cycle. Parmi elles, deux rapportent l'accès à des dérivés thiophènes, la dernière décrivant la synthèse de thiiranes, les analogues soufrés des époxydes, *via* un mécanisme de contraction de type 5→3.

►L'obtention de ces cycles à trois centres par méthanolyse d'un imino-1,3-oxathiolane a ainsi été rapportée par A. Shiryayev *et al.* en 2011.<sup>118</sup> Lors de la déprotection du groupement benzoyle par du méthanolate de sodium, l'alcoolate généré viendrait substituer l'imine pour conduire au bicyclique intermédiaire **216**. Le thiolate libéré lors de la régénération de l'imine permettrait l'obtention, après cyclisation, des motifs thiirane et carbamate avec rétention de la configuration du centre stéréogène (Schéma 66).

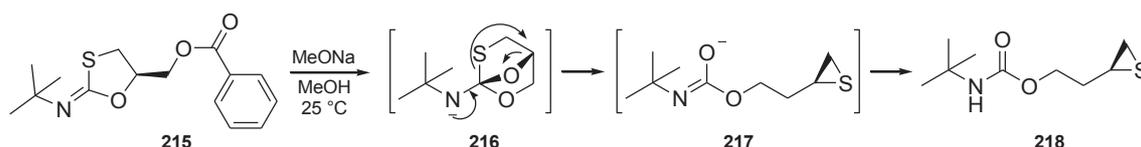


Schéma 66 : Obtention de thiiranes par contraction d'oxathiolanes

►La synthèse de dérivés thiophènes a tout d'abord été rapportée en 2008 par H. Morita *et al.* grâce à un réarrangement 6→5 employant du *tert*-butyllithium : l'échange sulfoxyde-lithium conduit alors à la contraction du cycle dithiane **219** en thiophène **220** avec un rendement de 61 % (Schéma 67).<sup>119</sup>

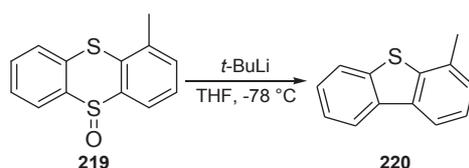


Schéma 67 : Contraction de 1,4-dithiane en thiophène

Cette réaction de contraction de cycle s'avère être aussi efficace sur les analogues azotés puisque le dérivé sulfoxyde de la phénothiazine **221** subit une réaction de contraction de cycle conduisant au carbazole **222** par extrusion de sulfoxyde (Schéma 68).<sup>120</sup>

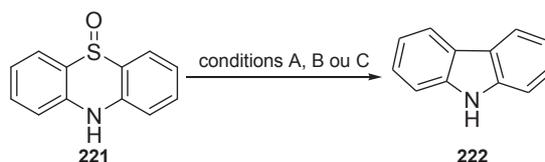


Schéma 68 : Contraction d'oxyde de phénothiazine en carbazole (Conditions A : Li, Na, THF, refl., rdt = 96 % ; Conditions B : Ni Raney, 325 °C, rdt = 72 % ; Conditions C : *n*-BuLi, THF, -78 °C, rdt = 15 %)

Néanmoins, l'utilisation de *n*-butyllithium ne permet d'isoler le carbazole qu'avec un rendement médiocre alors que les conditions neutres – mélange sodium-lithium et nickel de Raney – offrent de bons rendements. Ces résultats sont certainement reliés à l'acidité du proton de l'amine secondaire libre puisque 47 % de rendement sont obtenus en réalisant la même réaction sur l'analogue *N*-éthyle.

► Une seconde méthode de synthèse de ces cycles emploie les homologues supérieurs à sept centres comme substrats cycliques de départ. En présence de sels d'aryl-diazonium la thiazépinone **223** conduirait à la formation attendue du dérivé azo **224**. Toutefois, en présence d'une base forte, ce produit n'a pas pu être isolé, due à une réaction secondaire entraînant la formation du produit de contraction de cycle **226** (Schéma 69).<sup>121</sup>

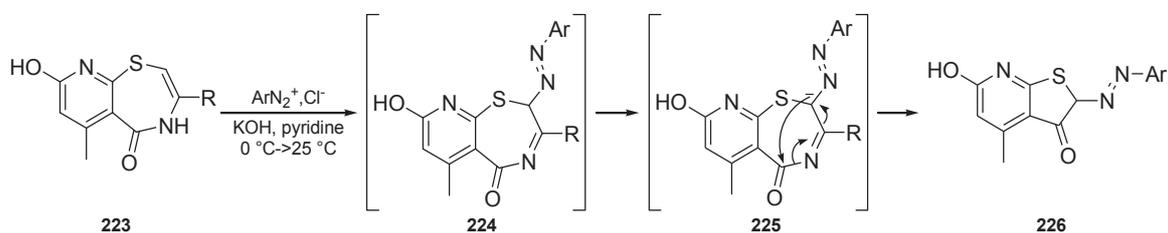


Schéma 69 : Contraction de cycle de thiazépinone en milieu basique

Le mécanisme supposé passerait par une addition transannulaire du carbanion **225** sur le carbonyle opposé, avec extrusion d'un dérivé nitrile RCN.

Parmi les autres hétérocycles synthétisés et présentés dans la suite de ce paragraphe, tous sont porteurs d'au moins deux hétéroatomes différents, la très grande majorité incluant dans leurs squelettes un atome d'azote et un atome d'oxygène.

► On pourra citer comme seule exception une étude publiée en 2008, portant sur des hétérocycles azotés et silylés, dans laquelle a été décrite une réaction de contraction des cyclotrisilazanes **227** en cyclodisilazanes **231** en présence de chlorure de pivaloyle (Schéma 70).<sup>122</sup>

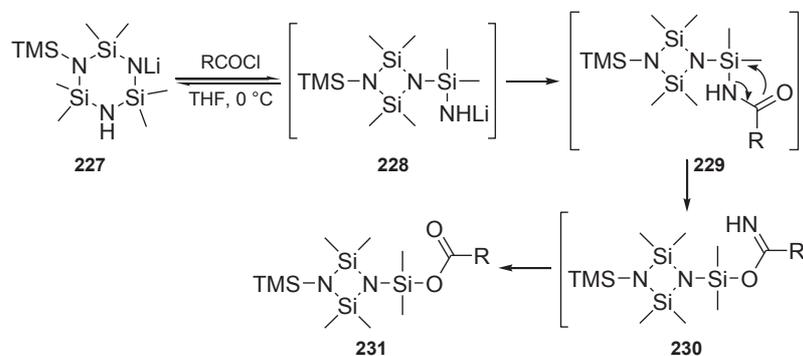


Schéma 70 : Contraction de cyclotrisilazanes en cyclodisilazanes en milieu basique (R = CMe<sub>3</sub>)

Sous sa forme de sel de lithium, le dérivé **227** serait en équilibre avec sa forme contractée **228**, qui réagirait avec un équivalent de chlorocétone. Un transfert de silyle  $N \rightarrow O$  permettrait la formation du silylimidate **230**, hydrolysé en silylester **231**.

Enfin, la synthèse d'hétérocycles azotés et oxygénés est développée dans quatre autres articles, concernant en particulier l'obtention de cycles à cinq centres.

► Dans une étude publiée en 2009, décrivant une synthèse d'atropoisomères porteurs d'un squelette *EE*-tétrahalogéno-1,3-butadiène, la première étape met ainsi en jeu une réaction de contraction cyclique.<sup>123</sup> Celle-ci nécessite la formation des alcoolates du dérivé cyanurique **232**, permettant l'accès aux carbamates cycliques intermédiaires **233**, alkylés *in situ* par du bromure de propargyle pour conduire aux oxazolidinones **234** avec un rendement de 31 % (Schéma 71).

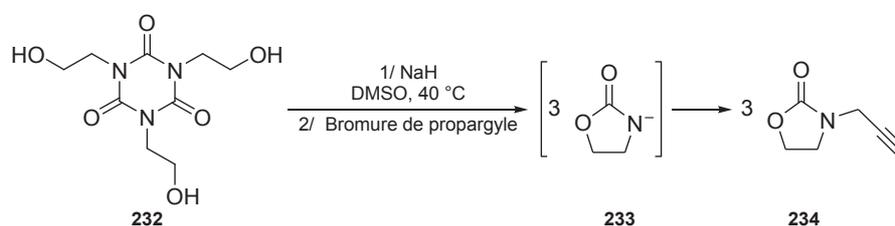


Schéma 71 : Contraction de dérivés cyanuriques en oxazolidinone

► Une réaction analogue de réarrangement 6→5 conduisant à des produits similaires a été rapportée en 2007, avec la conversion quantitative des oxazinanes **235** en oxazolidines **237** à température ambiante et en trente minutes (Schéma 72).<sup>124</sup>

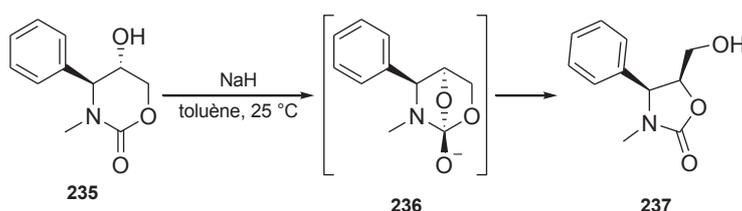


Schéma 72 : Contraction d'oxazinane en oxazolidine

Une étude de calcul DFT a par la suite été menée, confirmant les résultats expérimentaux en démontrant la formation favorisée des oxazolidines (1.05 kcal.mol<sup>-1</sup>) à partir des oxazinanes (3.50 kcal.mol<sup>-1</sup>).

► Enfin, un dernier exemple de synthèse de cycle à cinq centres porteurs de deux hétéroatomes azote et oxygène a été décrit par P. C. Gros *et al.* en 2008.<sup>125</sup> Dans le but d'étudier les lithiations de pyridines substituées par des hétéroatomes coordinants, le dérivé 4-morpholine **238** a été mis en présence de deux équivalents d'un agent de lithiation (Schéma 73).

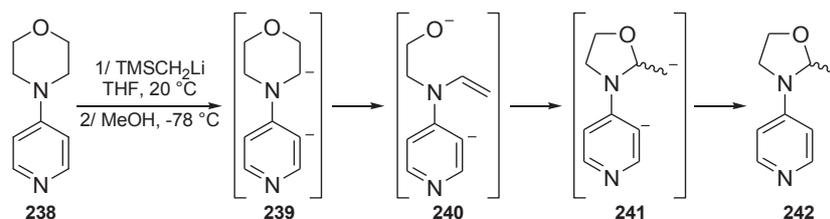


Schéma 73 : Contraction de morpholine en oxazolidine

L'abstraction de deux protons du dérivé morpholine **238** conduirait alors au composé dichargé **239**, la formation du carbanion sur le cycle morpholine, favorisée, s'expliquant notamment par la chélation entre le  $\text{Li}^+$  et l'atome d'oxygène. Un premier réarrangement provoquerait ensuite la formation de la vinylamine intermédiaire **240** qui se recycliserait *via* un mécanisme de type 5-*exo-trig* pour aboutir à la formation du cycle oxazolidine **241**. L'ajout d'un agent électrophile, ici le méthanol comme source protique, permet alors l'accès aux produits finaux **242**, diversement substitués en position 3 de la pyridine.

► Citons pour finir cette étude autour de la recherche de nouveaux ligands chiraux dérivés de la spartéine, durant laquelle le groupe de M. Breuning a pu découvrir qu'en milieu basique fort, la formation du carbanion **244** provoquerait une cascade ouverture/recyclisation conduisant à 44 % d'un mélange racémique **246a** et **246b** (Schéma 74).<sup>126</sup>

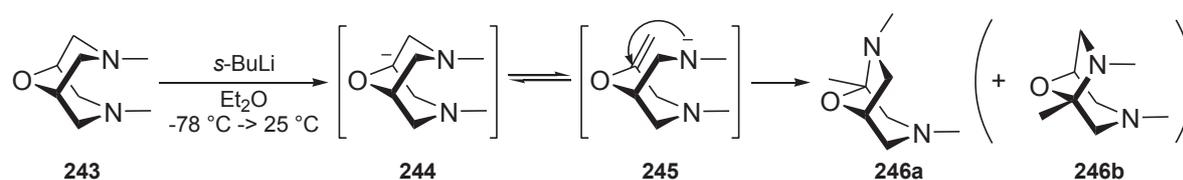


Schéma 74 : Contraction de la 9-oxa-bispidine en milieu basique

#### 1.2.2.2.4. Obtention de carbocycles

Trois voies de synthèse de carbocycles à partir d'hétérocycles oxygénés ont été publiées dans la littérature récente, impliquant des réactions de contraction de cycle en milieu basique fort.

► Au cours d'une étude portant sur la synthèse de la partie aglycone de l'héliquinomycine, une molécule naturelle présentant diverses activités biologiques, C. Venkatesh et H.-U. Reissig ont été confrontés à une réaction secondaire de contraction de cycle. Celle-ci s'effectue lors de l'étape censée conduire à la formation de la fonction ester méthylique  $\alpha,\beta$ -insaturé en présence de LiHMDS et de PhSeCl (Schéma 75).<sup>127</sup> En milieu basique fort, l'abstraction du proton en position  $\alpha$  de l'ester méthylique du dérivé spiro **247** entraînerait une contraction de cycle par addition transannulaire du carbanion nouvellement formé, conduisant à la cyclopentanone **248** avec un rendement de 50 %.

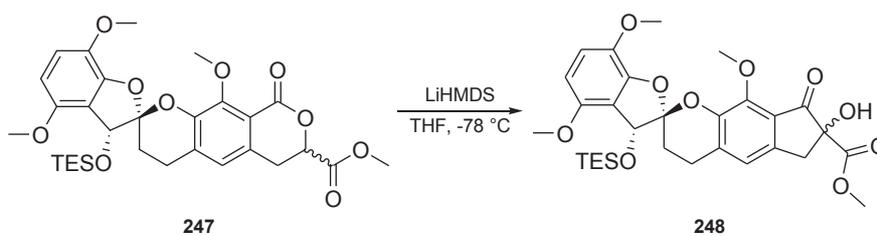


Schéma 75 : Réarrangement de lactones en cétones cycliques

► Similairement, une contraction 6→5 de lactones avec extrusion de l'atome d'oxygène a été publiée, dans le cadre d'une synthèse de spiranes fonctionnalisés, par H. K. Maurya *et al.* (Schéma 76).<sup>128</sup>

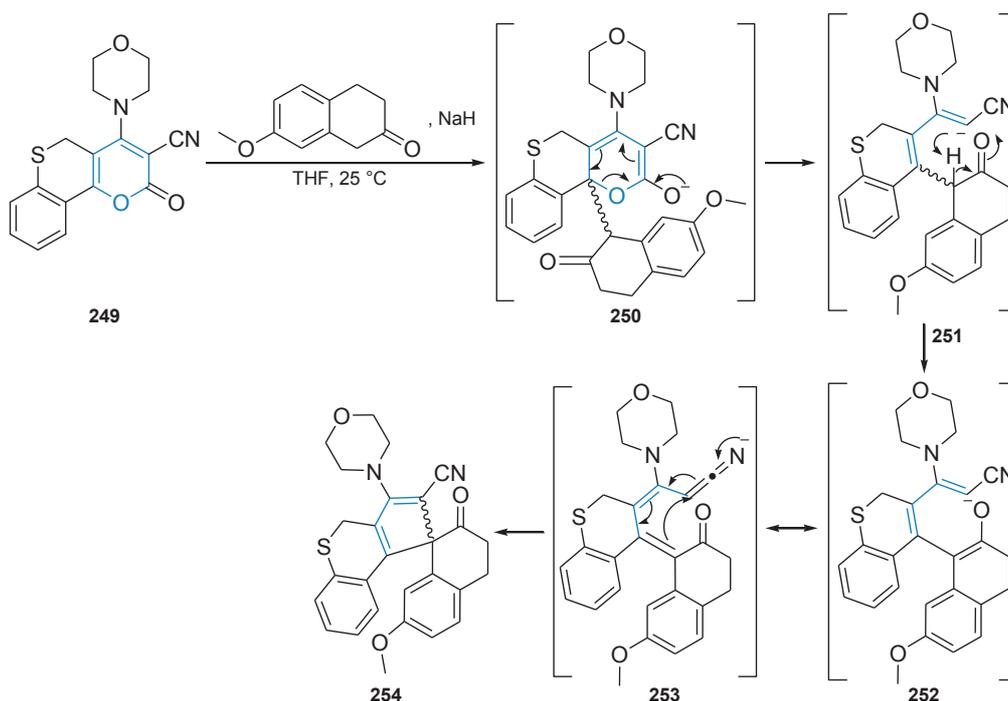


Schéma 76 : Formation de spirocyclopentane par contraction de cycle (R = H ou Cl)

La formation de l'énolate du dérivé cyclohexanone en milieu basique fort, et son addition subséquente en 1,6 du composé thiochromanopyrane **249**, conduirait à la formation de l'intermédiaire **250**, qui subirait alors une décarboxylation. L'intermédiaire **251**, par abstraction d'un proton en position  $\alpha$  de la cétone, générerait l'énolate **252** qui, par mésomérie, donnerait l'anion nitrile **253**. La cyclisation intramoléculaire de cet intermédiaire conduirait finalement à la formation du spirocyclopentane **254**.

► Le dernier exemple décrit le réarrangement fortuit des tétrahydrofuranes **255** en cyclopropanes **260** en présence de *t*-BuOK (Schéma 77).<sup>129</sup>

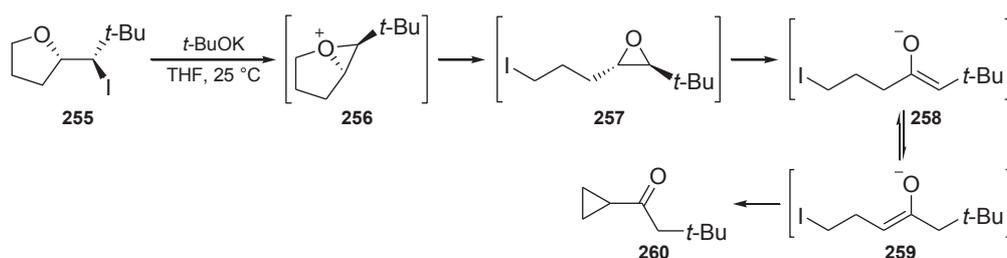


Schéma 77 : Contraction de tétrahydrofuranes en cyclopropanes

Le mécanisme proposé passerait par la formation de l'oxonium **256**, subissant ensuite une ouverture de cycle par l'ion iodure libéré précédemment. Une réaction d'élimination due à l'abstraction du proton en position  $\beta$  du groupement *tert*-butyle conduirait à la formation de l'énolate **258**, défavorisé par l'encombrement généré par le groupement *tert*-butyle, et donc en équilibre avec la forme **259**. La cyclisation finale permettrait l'obtention du composé **260**, isolé avec un rendement de 88 %.

Nous avons détaillé jusqu'ici l'emploi de conditions acides et basiques lors de réactions de contraction de cycle. Bien que ces deux procédés soient les plus représentés dans la littérature, d'autres méthodes telles que des conditions oxydantes ont aussi pu permettre ce type de transformations.

### 1.2.3. Contraction d'hétérocycles en milieu oxydant

Un oxydant est, par définition, une espèce capable d'accepter des électrons. Il sera cependant difficile dans ce chapitre de classer les différentes méthodes d'oxydation dus à leur grande diversité et au nombre restreint de références s'y rapportant. Nous avons arbitrairement décidé d'aborder dans ce paragraphe uniquement les oxydants possédant des atomes d'oxygène dans leurs formules. Bien que des espèces telles que le dibrome ou le dichlore soient considérées comme des oxydants, leur utilisation sera abordée ultérieurement à partir de la page 72, au paragraphe traitant des réactions de contraction d'hétérocycles en présence d'agents électrophiles.

#### 1.2.3.1. Obtention d'hétérocycles azotés

Parmi les réactions de contraction de cycle en milieu oxydant conduisant à des hétérocycles azotés, les plus fréquentes sont les réarrangements 6→5.

► Par exemple, au cours d'une étude portant sur les propriétés anti-oxydantes de la vitamine B<sub>6</sub>, le groupe de D. G. Hilmey a mis en évidence la formation du  $\gamma$ -lactame **265** en présence d'oxygène singulet.<sup>130</sup> Utilisant du rose Bengale comme photosensibilisant, une irradiation lumineuse à 510 nm du milieu réactionnel sous atmosphère d'oxygène provoque la formation de l'oxygène singulet réactif  $^1\text{O}_2$ . Le zwitterion de la pyridoxine **261**, une des formes de la vitamine

B<sub>6</sub> rencontrée en solvant protique, subirait alors une cycloaddition [3+2] conduisant à l'adduit bicyclique **262**. L'hémiaminal **263**, formé après réarrangement, permettrait l'obtention du produit de contraction de cycle par une succession d'ouverture/recyclisation *via* l'amide **264** (Schéma 78).

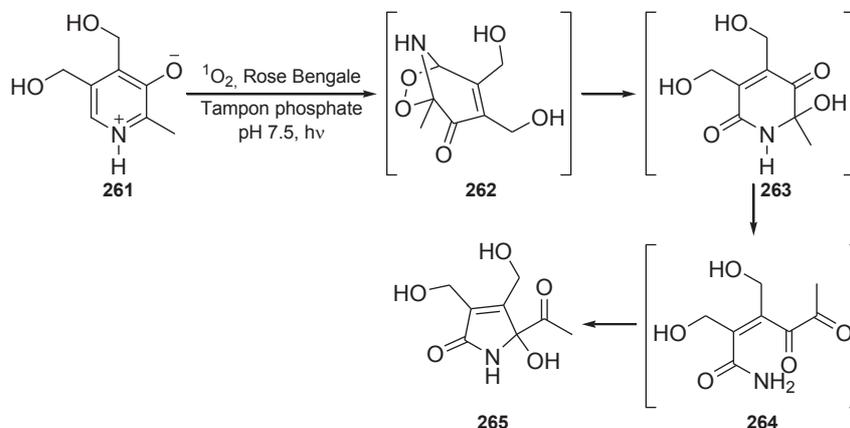


Schéma 78 : Contraction de cycle de pyridoxine sous forme zwitterionique en présence d'oxygène singulet

► Une autre application de réarrangement 6→5 a été développée par le groupe de G. Liang au cours d'une des étapes de la synthèse totale de la (-)-isatisine A **269**, comprenant une étape d'oxydation suivie d'une contraction de cycle (Schéma 79).<sup>131</sup>

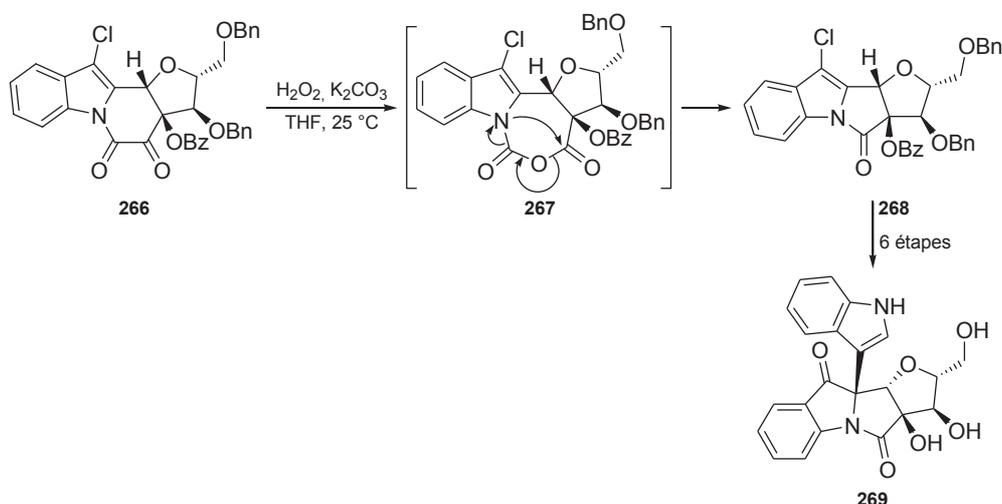


Schéma 79 : Réaction de contraction de cycle appliquée à la synthèse totale de la (-)-isatisine A

La réaction du cycle pipéridine-dione **266** en présence de peroxyde d'hydrogène avait pour but initial de fournir l'intermédiaire **267**, mais qui n'a pu être isolé à cause d'une réaction secondaire de contraction de cycle décarboxylante. Un réarrangement transannulaire provoquant l'élimination de CO<sub>2</sub> permettrait ainsi la formation du composé **268**, isolé avec un rendement de 62 %.

► Enfin, la réaction d'oxydation de Witkop-Winterfeldt s'est avérée être un outil puissant dans la formation de squelettes pyrrolidine à partir de pipéridines. Cette oxydation peut être vue

comme une réaction tandem et résulte en réalité de la combinaison de deux réactions distinctes : une oxydation de Witkop et une cyclisation de Camps.

L'oxydation de Witkop correspond à une coupure oxydante en présence d'ozone ou de peracides, mise en évidence pour la première fois par B. Witkop sur des dérivés indoles, et permettant par exemple la formation des céto-lactames **273** à partir des indoles **270** (Schéma 80).<sup>132</sup>

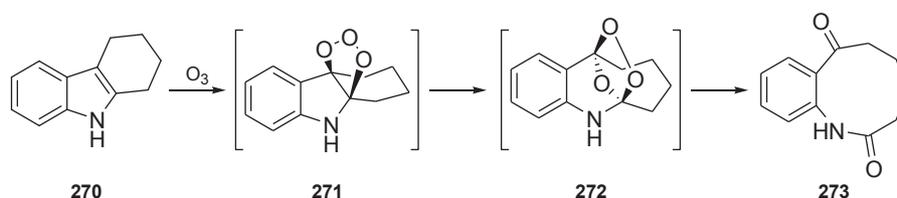


Schéma 80 : Oxydation de Witkop

Bien que ces macrocycles puissent être isolés, lorsque la réaction est effectuée en milieu basique l'abstraction d'un proton en position  $\alpha$  de la cétone entraîne une cyclisation de Camps, par addition transannulaire de l'énolate formé sur le carbonyle de l'amide, permettant alors l'accès à de nouvelles structures tricycliques.<sup>133</sup>

La réaction de Witkop-Winterfeldt correspond ainsi à une réaction d'oxydation de Witkop réalisée en milieu basique, et a trouvé son application, entre autres, dans le domaine de la synthèse totale,<sup>134</sup> où les carbolines s'avèrent être des substrats de choix, comme le démontrent les exemples suivants.

Sous atmosphère d'ozone, l'oxydation de Witkop-Winterfeldt provoque donc simultanément une contraction du cycle pipéridine et une expansion du cycle pyrrole du composé **274**, permettant alors l'obtention du dérivé pyrrolidine **278** avec un rendement de 60 % (Schéma 81).<sup>135</sup>

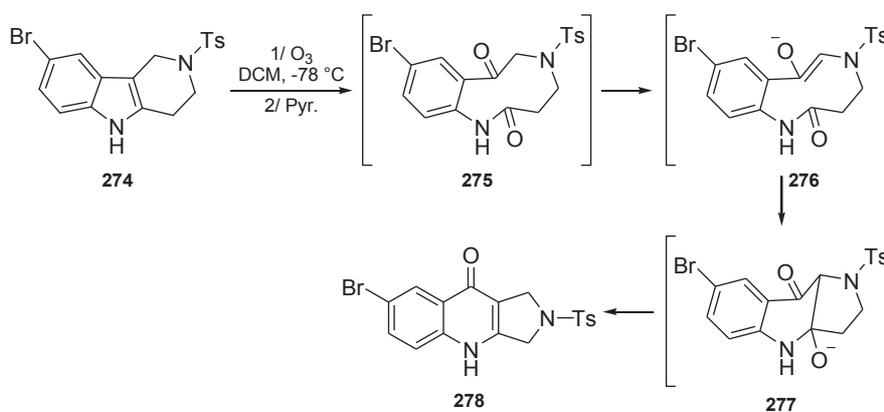


Schéma 81 : Contraction de pipéridine en pyrrolidine

Cette méthode a été appliquée à la synthèse totale d'un inhibiteur potentiel de la phosphodiesterase de type 5, dont le dérivé **280** est l'analogue protégé par un groupement -Boc (Schéma 82).<sup>136</sup>

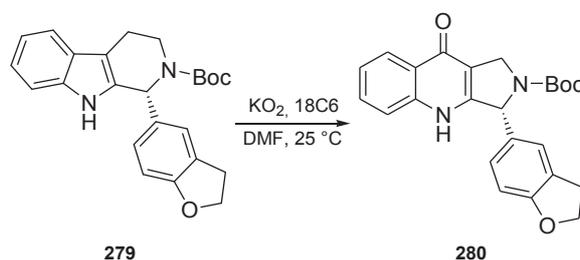


Schéma 82 : Oxydation de Wiktop-Winterfeldt

D'autres réarrangements par contraction de cycle en milieu oxydant décrivent la préparation d'hétérocycles azotés à partir de cycles à sept centres comme substrats.

► Étudiant initialement l'accroissement de la diversité des azépinones **281**, G. G. Dubinina et W. J. Chain ont découvert de manière fortuite qu'en présence d'acide métachloroperbenzoïque, ces composés pouvaient être transformés en lactames à cinq centres **286** (Schéma 83).<sup>137</sup>

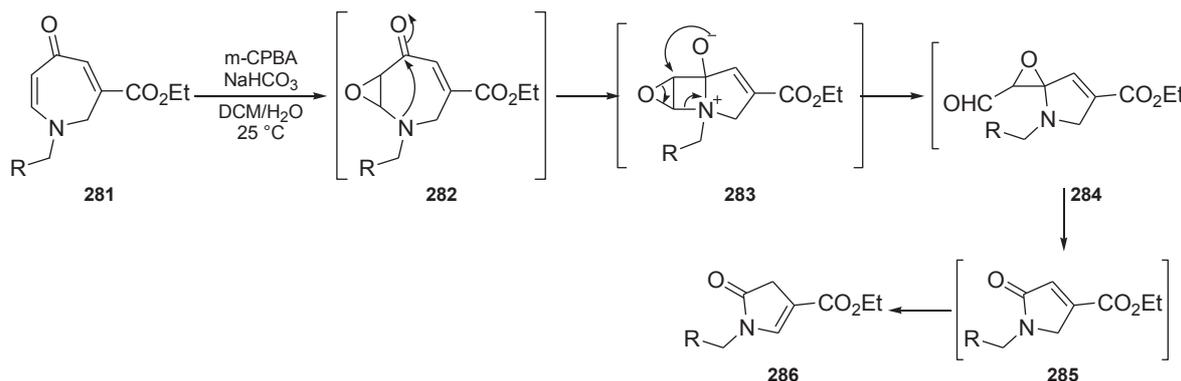
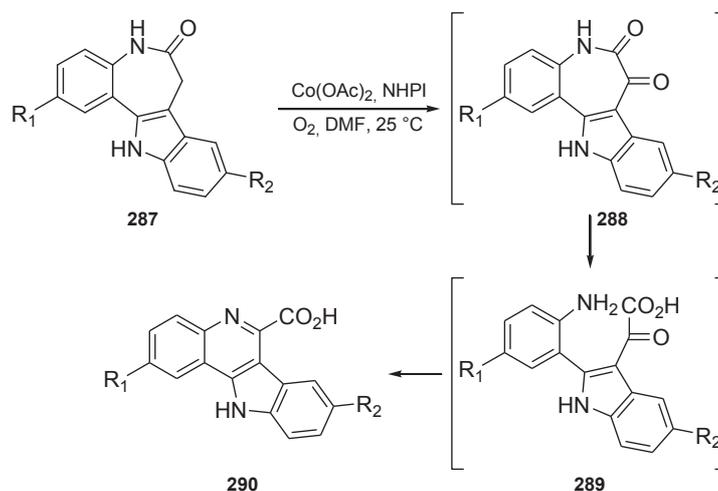


Schéma 83 : Contraction de cycle oxydante d'azépinones **281** en lactames **286** (R = CHCH<sub>2</sub> ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

D'un point de vue mécanistique, l'azépinone **281** conduirait à la formation de l'époxyde **282** qui se réarrangerait en tricyclique **283** par addition transannulaire de l'azote sur le carbonyle opposé. Une transépoxydation intramoléculaire générerait le dérivé spiro **284**. La présence d'eau entraînerait ensuite l'hydrolyse de l'époxyde, et le diol résultant subirait une réaction de rétro-aldolisation aboutissant à la création du lactame **285**. L'isomérisation de la double liaison permettrait finalement d'isoler le composé contraint **286** avec des rendements de 49 % (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) et 75 % (R = CHCH<sub>2</sub>).

Enfin, deux publications traitent de contractions 7→6 en milieu oxydant avec des applications très différentes.

► L'oxydation de liaisons C-H, selon une méthodologie précédemment développée par Y. Ishii,<sup>138</sup> a par exemple permis la synthèse d'indoloquinolines par une contraction de cycle, décrite en 2008 (Schéma 84).<sup>139</sup>



**Schéma 84** : Contraction d'azépinones en pyridines ( $R_1 = \text{H}, \text{OMe}$  ou  $\text{I}$  ;  $R_2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{CF}_3, \text{CO}_2\text{H}$  ou  $t\text{-Bu}$ )

L'oxydation du lactame **287** en présence d'acétate de cobalt et de *N*-hydroxyphthalimide sous atmosphère d'oxygène conduirait à la cétone cyclique **288**. L'hydrolyse du lactame provoquerait l'ouverture en  $\alpha$ -cétoacide **289** et la formation intramoléculaire de l'imine permettrait l'obtention du dérivé quinoline **290**, un squelette rencontré dans plusieurs composés antitumoraux.

► Un deuxième exemple décrit l'influence de ce type de réarrangement dans des processus de métabolisation. Dans une étude publiée en 2012, le groupe d'A. M. M. Antunes s'est penché sur l'étude des métabolites de la névirapine, un médicament antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection au VIH.<sup>140</sup> Des prélèvements effectués chez divers patients soumis à ce traitement ont révélé la présence de plusieurs métabolites issus de l'oxydation de la névirapine, et vraisemblablement responsables des effets secondaires liés à cette thérapie. Des études préliminaires ont pu mettre en évidence que les réactions de métabolisme de phase I entraînaient la formation de la 2-hydroxy-névirapine, *via* une oxydation catalysée par les cytochromes P450.

Pour comprendre comment ce métabolite primaire pouvait entraîner la formation des produits de suroxydation responsables des effets secondaires, la 2-hydroxy-névirapine **291** a été mise en réaction en présence de sels de Frémy  $\text{K}_2\text{NO}(\text{SO}_3)_2$  connus pour mimer les conditions naturelles d'oxydation des cytochromes P450. Après douze heures de réaction, trois produits ont pu être isolés : le spirolactame **293**, produit de la réaction de contraction de cycle, et deux produits résultant probablement de son hydrolyse, le maléimide **292** et la pyridopyrimidinone **294** (Schéma 85).

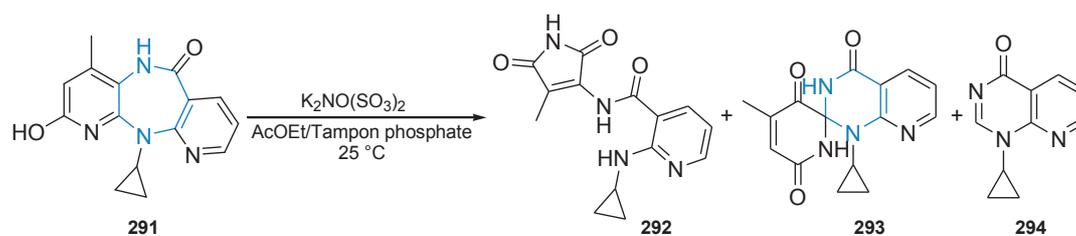


Schéma 85 : Contraction de cycle de la 2-hydroxy-névirapine par oxydation en milieu aqueux

L'obtention du spiro-lactame **293** peut être expliquée par une première étape d'oxydation conduisant à la quinone-imine **295**. L'hydrolyse de cet intermédiaire entraînerait alors la formation du lactime **296** qui, par contraction de cycle *via* l'intermédiaire **297**, aboutirait au bis-lactime **298** en équilibre avec sa forme bis-lactame **293** (Schéma 86).

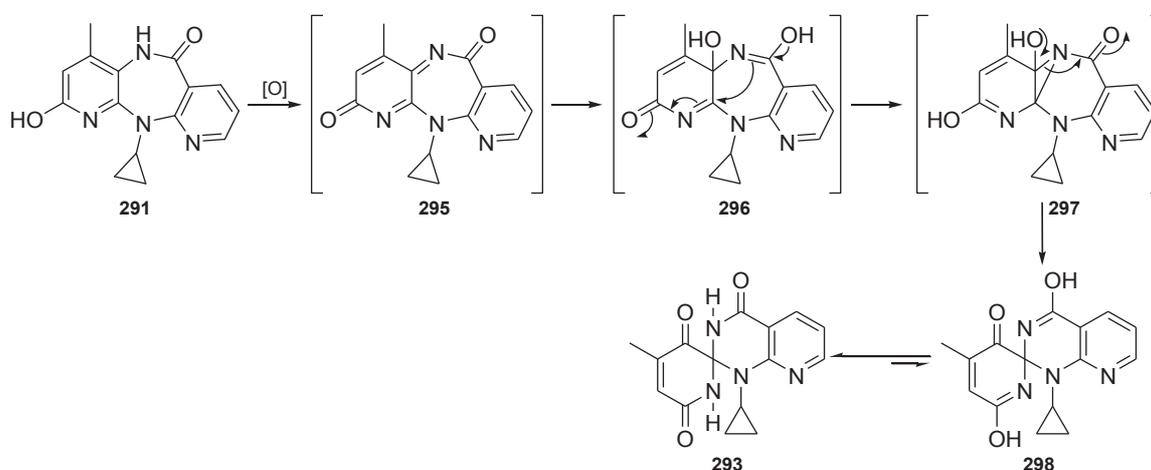
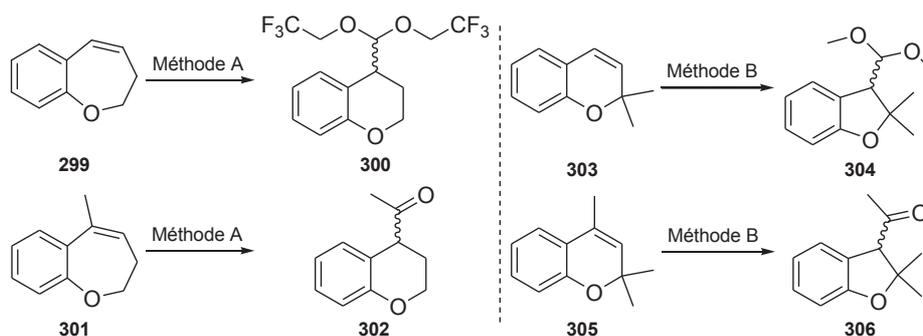


Schéma 86 : Mécanisme supposé d'obtention du spiro-lactame **293** par contraction de cycle de la 2-hydroxy-névirapine **291**

### 1.2.3.2. Obtention d'hétérocycles oxygénés

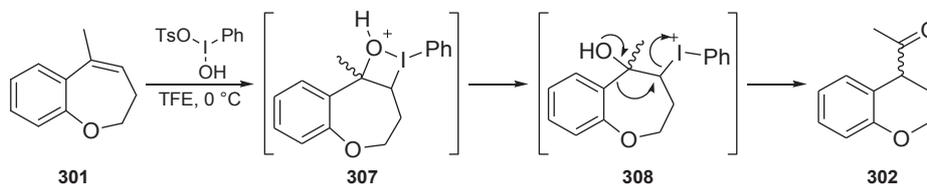
Presque toutes les méthodes concernant l'obtention d'hétérocycles oxygénés en milieu oxydant décrivent des contractions de cycle de type 6→5.

►La seule exception est décrite en 2012 par A. Ahmad et L. Silva avec la réaction de contraction de dihydro-benzooxépines et de chromènes, respectivement en chromanes et en benzofuranes, en présence d'iode hypervalent.<sup>141</sup> La contraction de cycle 7→6 semble être favorisée devant la contraction 6→5, les dérivés chromanes étant isolés avec un rendement modeste de 50 %, tandis que les benzofuranes ne sont obtenus qu'avec un rendement de 25 % (Schéma 87). Il est à noter que l'obtention des acétals **300** et **304** peut être contrée en réalisant l'expérience dans un mélange de solvants HFIP-DCM en présence d'eau.



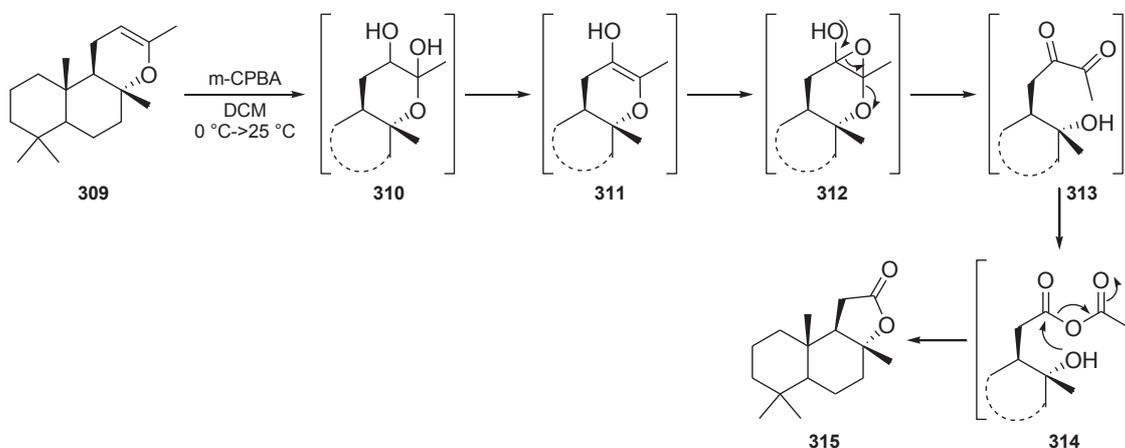
**Schéma 87** : Synthèse de chromanes et de benzofuranes par réaction de contraction de cycle (Méthode A :  $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ , TFE,  $0^\circ\text{C}$  ; Méthode B :  $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ )

Un mécanisme supposé est représenté au Schéma 88 : l'addition du réactif de Koser sur la double liaison du cycle oxépine **301** entraînerait la formation de l'oxonium cyclique **307**. L'ouverture du cycle à quatre centres conduirait à l'intermédiaire iodonium **308**, subissant finalement la contraction de cycle par migration d'une liaison aryle.



**Schéma 88** : Mécanisme de contraction de cycle des dihydro-benzooxépines en chromanes

► Concernant les réarrangements 6→5, leur utilisation a notamment été décrite par J. Castro *et al.* en 2010 lors de la dernière étape de la synthèse totale de la (+)-sclaréolide **315** (Schéma 89).<sup>142</sup> Placé dans les conditions de Baeyer-Villiger, le dérivé dihydropyrane **309** subirait une époxydation de la double liaison suivie d'une ouverture de celle-ci en présence d'eau, conduisant au diol **310**. Une déshydratation suivie d'une époxydation permettrait la formation de l'intermédiaire **312** qui se réarrangerait en  $\alpha$ -céto-cétone **313**. L'oxydation par le m-CPBA induirait la formation de l'anhydride **314**, se cyclisant en lactone **315** avec libération d'acétate.



**Schéma 89** : Contraction oxydante de pyrane en furane

► Des mécanismes d'oxydation de type Baeyer-Villiger sont aussi retrouvés lors de l'étude du comportement de dérivés organosélénés en présence d'agent oxydant et ont permis d'isoler plusieurs produits de contraction de cycle, dont la proportion dépend fortement des substituants présents sur les réactifs initiaux.<sup>143</sup>

Ainsi, les dihydropyranes **316** peuvent permettre la synthèse des tétrahydrofuranes **322**, par des oxydations successives. L'utilisation de peroxyde d'hydrogène entraînerait, lors de la première étape, l'oxydation du substrat en époxyde **317**, hydrolysé ensuite en diol **318**. L'élimination du sélénioxyde en acide séléninique PhSeOH provoquerait la formation de la cétone **319** qui subirait une oxydation de Baeyer-Villiger en présence d'acide séléninoperoxoïque PhS(O)OOH, synthétisé *in situ* par l'oxydation du PhSeOH précédemment éliminé. L'ouverture du cycle **320** par élimination d'acide formique suivi d'une recyclisation en dérivé tétrahydrofurane fourniraient les produits de contraction de cycle **322** (Schéma 90).

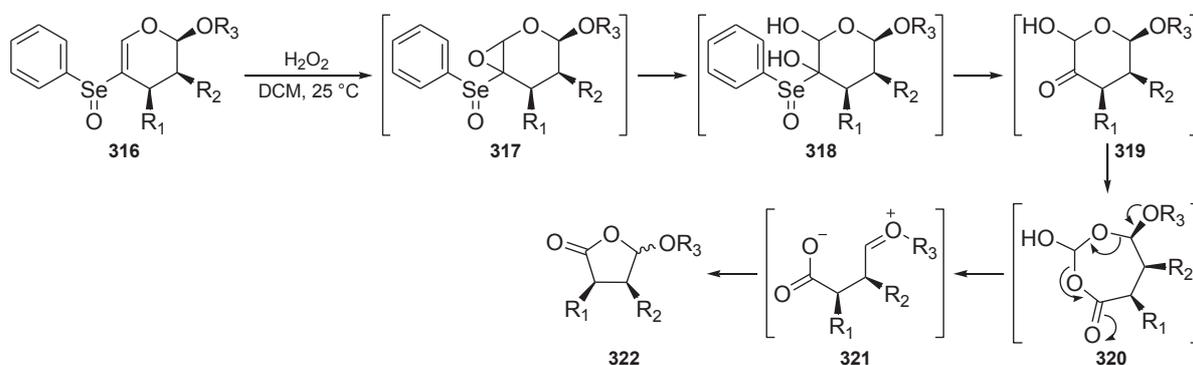


Schéma 90 : Contraction de dihydropyranes en tétrahydrofuranes

Dans les mêmes conditions opératoires, les analogues méthylés des dihydropyranes **316** sont convertis en furanes **327**. La formation de l'époxyde **324** serait directement suivie de l'ouverture du cycle avec formation de la méthylcétone **325**, se cyclisant en dihydrofurane **326**. La double  $\beta$ -élimination, d'acide séléninique en premier lieu puis d'éthanol ensuite, conduirait finalement aux furanes **327** (Schéma 91).

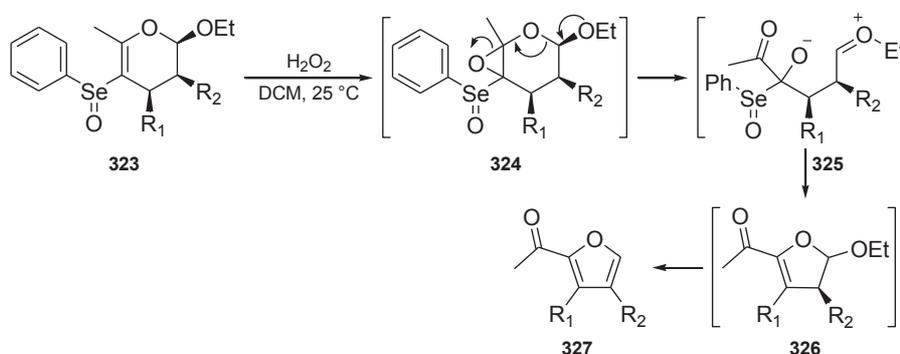


Schéma 91 : Contraction de dihydropyranes en furanes

►En 2009, le groupe de R. Häner décrit une nouvelle méthode de synthèse de furo[3,4-c]furanones, par contraction de cycle de furo[3,4-c]pyranones, un motif présent dans plusieurs molécules bioactives (Schéma 92).<sup>144</sup>

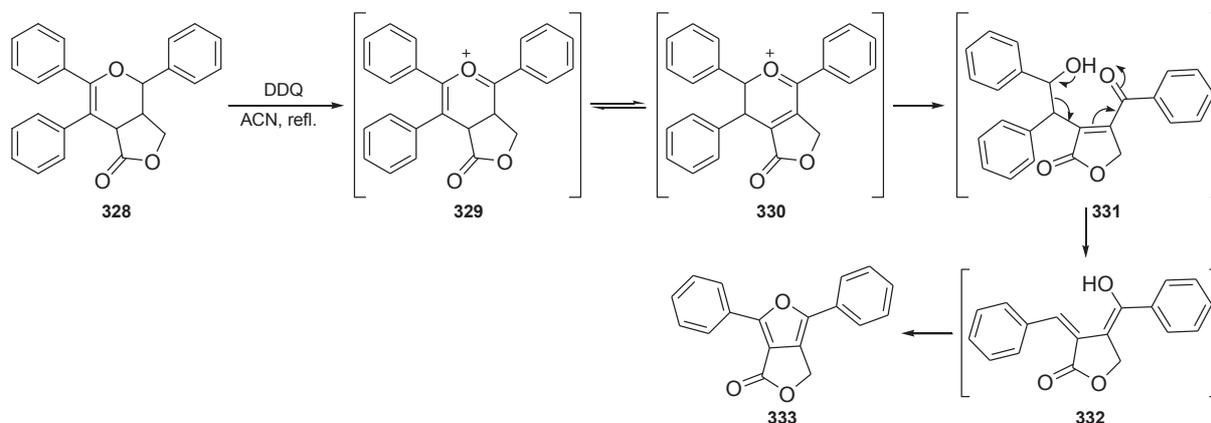


Schéma 92 : Contraction oxydante de pyrane en furane

L'oxydation du dihydropyranone **328** par la DDQ conduirait à l'oxocarbenium **329**. Deux transferts [1,5] d'hydrures successifs entraîneraient la formation de l'isomère **330**, hydrolysé en arylcétone **331**. L'élimination d'une molécule de benzaldéhyde fournirait l'énol **332**, qui subirait une cyclisation oxydante en présence d'un second équivalent de DDQ pour donner le furane **333** avec un rendement de 56 %.

►Enfin, un dernier exemple très particulier décrit le réarrangement d'hétérocycles azotés en hétérocycles oxygénés contraints. Les substrats employés sont les dihydropyridines de Hantzsch, souvent utilisées pour évaluer le comportement de la partie nicotinamide de la coenzyme NADH en milieu oxydant de par leur forte analogie structurale.<sup>145</sup> En présence d'oxone, les dihydropyridines de Hantzsch **334** subissent ainsi une réaction de contraction de cycle, due à une double oxydation des doubles liaisons de l'hétérocycle (Schéma 93).

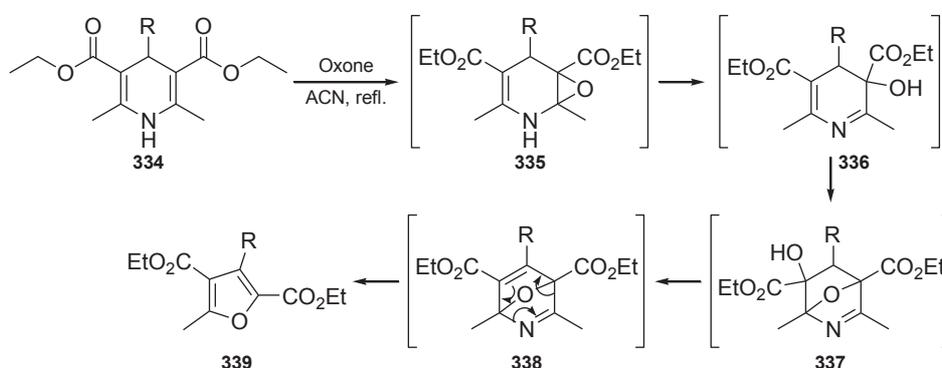


Schéma 93 : Contraction de dihydropyridines en furanes (R = H ou Ar)

La première de ces oxydations conduirait à la formation de l'époxyde **335** dont l'ouverture est facilitée par l'atome d'azote adjacent. L'oxydation de la seconde double liaison en époxyde serait

suivie de son ouverture par une addition transannulaire de l'hydroxyle, permettant la formation du dérivé **337**. La déshydratation de cet intermédiaire, suivie d'une réaction de rétro-hétéro-Diels–Alder avec élimination d'acétonitrile, conduirait aux furanes **339**.

### 1.2.3.3. Obtention d'autres types d'hétérocycles

Aucune distinction majeure n'a été faite dans cette sous-partie entre les différents hétérocycles restants décrits dans la littérature du fait de leur grande diversité. On pourra tout de même citer deux exemples d'obtention d'hétérocycles possédant un hétéroatome, ou deux similaires.

► Ainsi, au cours de l'étude du comportement de dérivés dihydrodithiines en présence d'oxygène singulet, plusieurs réactions de contraction en dithiolanes ont pu être mises en évidence par le groupe de M. R. Iesce.<sup>146</sup> Lorsque le dérivé aromatique **340** est soumis à une irradiation lumineuse, une réaction de cycloaddition [2+2] entraînerait la formation du bicyclic **341**. L'ajout d'un agent réducteur, le sulfure de diéthyle, permettrait la formation de l'époxyde **342** qui subirait ensuite un réarrangement par migration d'une liaison C-S pour former les dithiolanes **343** et **344** (Schéma 94).

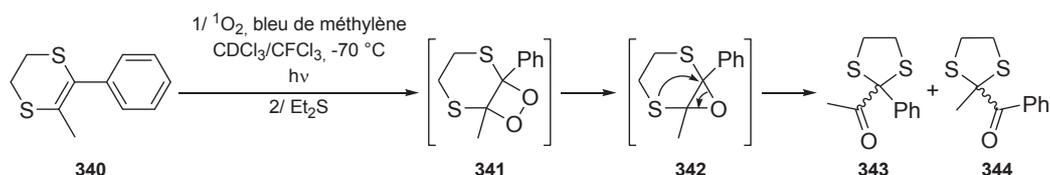


Schéma 94 : Contraction de dérivés aromatiques de dihydrodithiines en dithiolanes

À l'opposé, lorsque le groupement phényle est remplacé par un groupement acyclique électroattracteur, un second mécanisme conduit aux analogues sulfoxydes **349**. Le mécanisme proposé passerait par une forme intermédiaire **346** similaire au bicyclic **341** décrit précédemment. Le peroxyde subirait alors une attaque nucléophile intramoléculaire d'un des atomes de soufre voisin, entraînant la formation du sulfoxyde **347**. La migration du second atome de soufre permettrait alors d'isoler les dithiolanes oxydés **349** (Schéma 95).

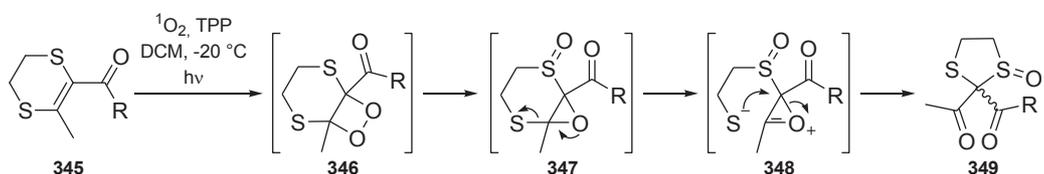


Schéma 95 : Contraction de dérivés carbonylés de dihydrodithiines en dithiolanes (R = -OMe, -NHPh ou -N(Me)Ph)

► Dans la série des cycles porteurs d'un seul hétéroatome, M. Paneque *et al.* ont mis en évidence une réaction de contraction de cycle d'iridacycloheptatriènes lors de l'étude de leur comportement en milieu oxydant.<sup>147</sup> Les métallacycles **350**, coordonnés à une molécule d'eau, subissent ainsi une contraction en iridacyclohexadiènes **353** en présence d'hydroperoxyde de

*tert*-butyle. Le mécanisme hypothétique passerait en premier lieu par l'extrusion de la molécule d'eau, suivie de l'oxydation du métal par la source de peroxydes. Le transfert régio- et stéréosélectif d'oxygène conduirait ensuite à l'époxyde **352**, qui, de par son activation par l'Ir(III), subirait une ouverture pour conduire au dérivé carbonylé **353**, toujours coordiné au métal (Schéma 96).

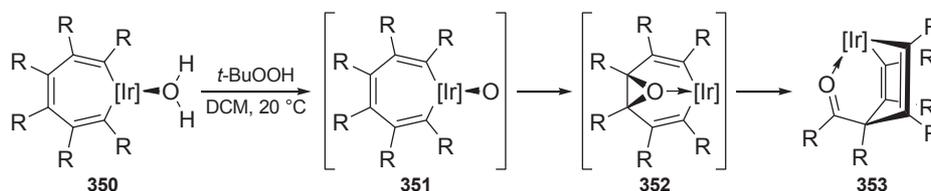


Schéma 96 : Contraction de métallacycles (R = CO<sub>2</sub>Me)

Lorsque les conditions réactionnelles sont appliquées aux dérivés triméthylphosphine **354** par contre, aucune réaction d'oxydation n'est détectée, probablement du fait de la non-labilité des substituants de la phosphine. Néanmoins, à 150 °C, l'extrusion du métal permet l'obtention des naphthalènes **355** (Schéma 97).

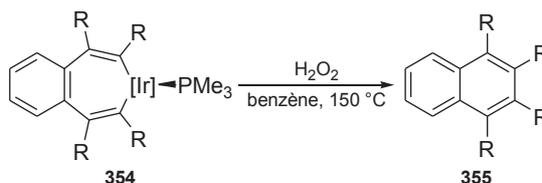


Schéma 97 : Contraction de cycle par extrusion de métal (R = CO<sub>2</sub>Me)

Citons pour clore ce sous-chapitre les synthèses d'hétérocycles porteurs de deux hétéroatomes différents.

► En 2013, le groupe de L. E. Overman décrit la synthèse totale de six produits naturels possédant un squelette heptacyclique de type épithiodioxopipérazine. Lors d'une étape de dihydroxylation asymétrique de Sharpless, les auteurs ont pu constater une réaction de contraction de cycle inattendue (Schéma 98).<sup>148</sup>

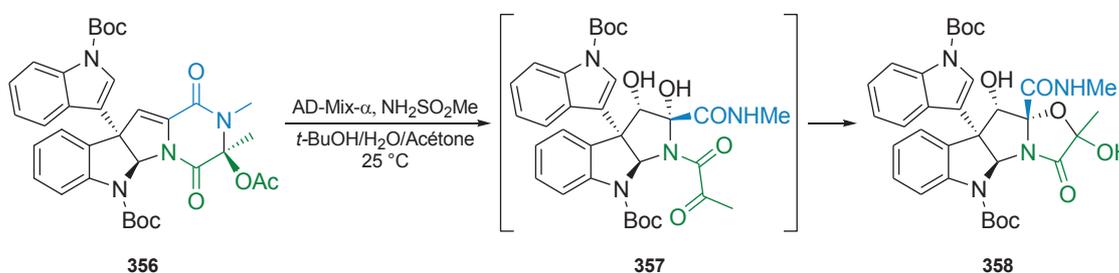


Schéma 98 : Contraction d'un cycle type dicétopipérazine en oxazolidinone

Alors que la stéréochimie du diol obtenu est bien celle attendue, les conditions légèrement basiques du milieu réactionnel entraîneraient la déprotection de l'acétate, provoquant

l'ouverture du cycle dicétopipérazine. La 1,2-cétoamide **357** ainsi formée pourrait alors subir l'attaque d'un hydroxyle du diol précédemment obtenu, provoquant la formation de l'oxazolidinone **358** par hémicétalisation avec extrusion d'un groupement *N*-méthylamide.

► En série azote-soufre, V. Kikelj *et al.* ont mis en évidence un réarrangement fortuit lors de l'étude du comportement des triazinethiones **359** en milieu oxydant. En présence d'oxone et de bromure de tétra-*n*-butylammonium, la transformation attendue de la liaison C=S en liaison C=O n'a pas lieu, et les thiadiazines **360** sont formées avec extrusion d'un atome d'azote, *via* un mécanisme inconnu cependant (Schéma 99).<sup>149</sup>

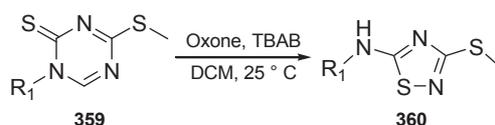


Schéma 99 : Contraction de triazinethiones en thiadiazines (R = Me, Ph ou Bn)

La présence d'un additif, tel le bromure de tétra-*n*-butylammonium, semble tout de même avoir une grande importance puisqu'il permet l'obtention d'un rendement quantitatif, contre 57 % lorsque l'oxone seule est utilisée.

► Possédant des hétéroatomes moins usuels, E. Block *et al.* décrivent en 2007 les synthèses de plusieurs hétérocycles soufrés, sélénisés ou de tellurés. Lors de l'étude de leurs propriétés en présence d'hexafluorophosphate de nitrosonium, un agent oxydant, plusieurs réactions de contraction de cycle ont pu être mises en évidence, particulièrement avec les dérivés sélénisés (Schéma 100).<sup>150</sup>

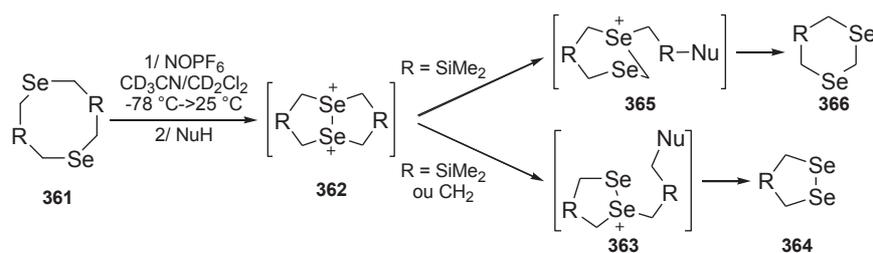


Schéma 100 : Contraction d'hétérocycles sélénisés (Nu = MeO ou EtS)

Mécanistiquement, l'oxydation des hétéroatomes conduirait à la fusion du cycle à huit centres **361** en bicycle [3.3.0] **362**. La présence d'atomes chargés provoquerait une très forte réactivité électrophile, et l'ajout dans le milieu d'éthanthiol ou de méthanol entraînerait la formation du monocycle à cinq centres **363**. Il est à noter qu'en présence de groupements silylés sur le cycle, une compétition avec une seconde réaction de contraction peut avoir lieu, conduisant cette fois-ci aux cycles à six centres **366**.

Ayant abordé dans cette partie les méthodes permettant la contraction d'hétérocycles en milieu oxydant, nous allons désormais nous intéresser aux stratégies inverses, employant des agents réducteurs.

#### I.2.4. Contraction d'hétérocycles en milieu réducteur

Un réducteur est, par opposition à un oxydant, une espèce capable de donner des électrons. Contrairement aux nombreuses méthodes décrites précédemment en milieu oxydant, moins de dix références de la littérature récente font mention de l'emploi d'agents réducteurs dans des réactions de contraction de cycle. Cette faible occurrence nous a donc conduits à n'opérer aucune classification en sous-sections au sein de ce chapitre. Pour conserver une certaine homogénéité, les résultats ont néanmoins été listés en fonction des conditions employées lorsque cela s'est avéré possible.

►La méthode la plus rencontrée reste l'utilisation d'un métal sous atmosphère d'hydrogène. L'hydrogénolyse du lien peroxyde du tricycle **367** suivie d'une acétalisation intramolécule permet par exemple une conversion de 96 % en dérivé contraint **368** (Schéma 101).<sup>151</sup>

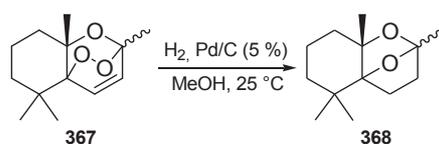


Schéma 101 : Contraction de cycle réductrice par hydrogénolyse

Cette réaction a notamment trouvé son application lors de la synthèse du Riesling acétal **369** (Schéma 102).<sup>152</sup>

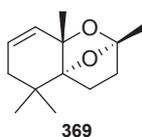


Schéma 102 : Structure du Riesling acétal

►En 2011, V. N. Belov *et al.* rapportent un nouveau réarrangement fortuit de dérivés cycliques de la glutamine, résultant en une contraction de cycle 6→5 avec extrusion d'un résidu amide (Schéma 103).<sup>153</sup>

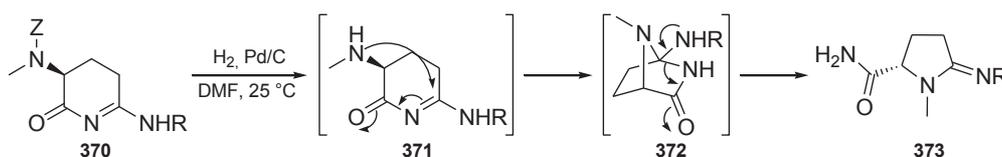


Schéma 103 : Contraction de dihydropyridinone en pyrrolidine (R = H ou CONH<sub>2</sub>)

L'hydrogénolyse du groupement protecteur Z de la dihydropyridinone **370** conduirait à la formation de l'amine secondaire **371**, non isolée, qui se cycliserait spontanément *via* une

addition intramoléculaire sur le résidu pseudo-imine. Le bicyclic intermédiaire résultant **372** subirait alors une cycloélimination conduisant à la pyrrolidine **373** avec un rendement de 80 % à 85 %.

► Sur des substrats similaires, des cycles à six centres porteurs d'un résidu *O*-alkyloxime, l'hydrogénation catalytique du composé **374** s'accompagne d'une hydrogénéolyse de la liaison N-O. L'acétal ainsi libéré fournit l'aldéhyde **375** capable de former intramoléculairement une imine qui, réduite en amine **376**, génère ensuite le lactame **377** (Schéma 104).<sup>154</sup>

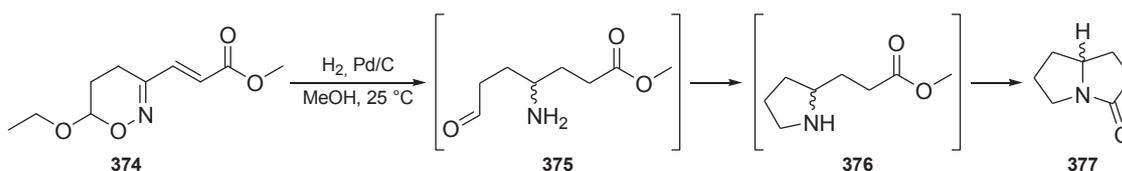


Schéma 104 : Contraction de dihydrooxazines en pyrrolidine

Cette réaction s'avère intéressante puisqu'elle permet un accès facile à des pyrrolidines, squelette constitutif de certains alcaloïdes inhibiteurs de glycosidases et de glycosyltransférases. Des problèmes de stéréosélectivité se posent néanmoins lors de l'hydrogénation catalytique de l'oxime, entraînant l'obtention des pyrrolidines **377** en mélange racémique.

Pour corriger ce défaut, une séquence réactionnelle a été proposée, passant par une étape préliminaire de réduction de la *O*-alkyloxime, avant d'effectuer le réarrangement sur l'hydroxylamine ainsi générée.<sup>155</sup> Alors que de bons excès diastéréoisomériques ont pu être obtenus en utilisant du cyanoborohydrure de sodium, l'emploi de borane dans le THF conduit à une nouvelle réaction de contraction de cycle (Schéma 105).

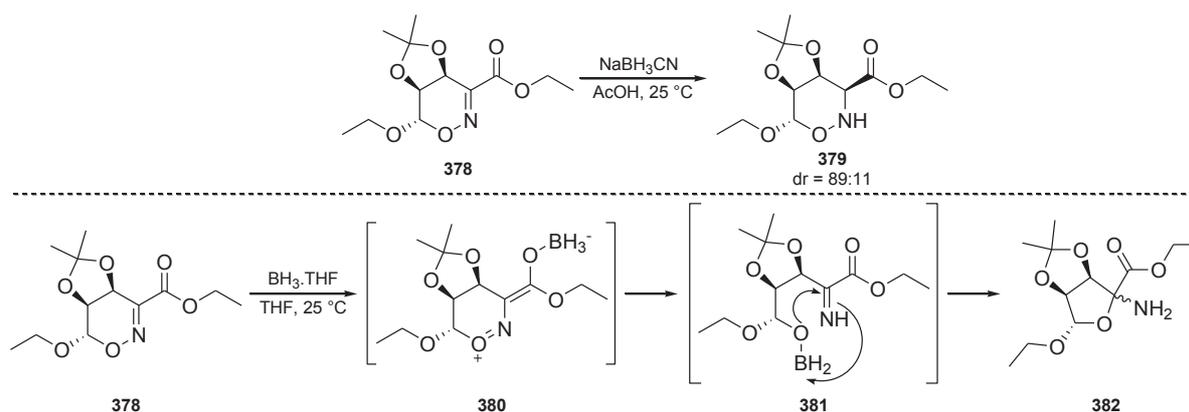


Schéma 105 : Essai de réduction sélective des *O*-alkyloximes **378** et nouvelle réaction de contraction de cycle

L'addition d'un premier équivalent de borane sur le carbonyle de l'ester éthylique conduirait à l'intermédiaire **380**. L'hydroboration de la double liaison N=O<sup>+</sup> et un réarrangement provoqué

par la reformation de la fonction ester donnerait le composé **381** qui se cycliserait finalement en tétrahydrofurane **382**.

► Dans la même série de molécules, une étude parue en 2007 s'intéresse cette fois-ci à des substrats ne possédant pas de groupement alkoxy sur l'hétérocycle.<sup>156</sup> Placées dans des conditions similaires à celles décrites précédemment, les dihydrooxazines **383** se réarrangent cette fois-ci en dihydrofuranes **385**. Bien que la formation de cycles furanes lors de l'hydrogénation des oxazines ne soit pas une règle généralisable, un mécanisme a été proposé pour tenter de rationaliser leur formation (Schéma 106).

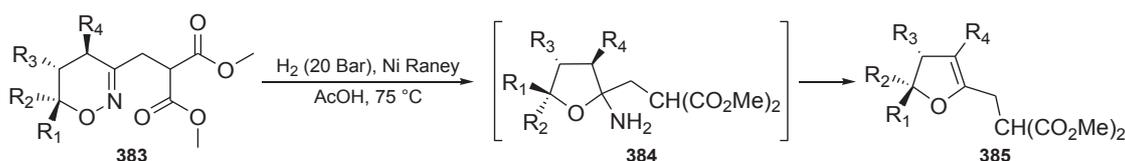


Schéma 106 : Contraction de dihydrooxazines en dihydrofuranes ( $R_1 = \text{Ar}$  et  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  ou Alk)

La première étape correspondrait à l'hydrogénolyse de la liaison N-O, entraînant la formation de l'imine linéaire, sur laquelle s'additionnerait le groupement hydroxyle ainsi libéré pour fournir l'hémi-aminal **384**. La présence d'un milieu acide favoriserait alors l'élimination d'ammoniac pour conduire aux dihydrofuranes **385**.

► En 2007, W. A. Maio *et al.* utilisent une réaction de contraction de cycle afin de synthétiser des  $\delta$ - et des  $\epsilon$ -lactames. L'attrait pour la synthèse de telles structures est justifié, par exemple, par la présence du squelette cyclique à six centres dans plusieurs alcaloïdes naturels. Très simplement, la réduction de l'azoture **386** en amine primaire, non isolée, permet la contraction de cycle par addition transannulaire et formation des hydroxy-lactames **387** (Schéma 107).<sup>157</sup>

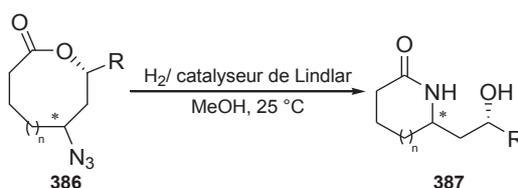


Schéma 107 : Contraction de lactones en lactames ( $n = 1$  ou  $2$ )

Seulement deux références décrivent des réactions de contraction de cycle n'impliquant pas d'hydrogénolyse et/ou d'hydrogénation catalytique.

► En 2009, le groupe de N. De Kimpe propose une nouvelle voie de synthèse d'aziridines par contraction de  $\beta$ -lactames en présence de tétrahydroaluminat de lithium. Usant d'un équivalent de  $\text{LiAlH}_4$ , les azétidinones **388** subissent une réduction de leur fonction lactame pour donner l'aminoalcool linéaire **389**, se recyclisant en aziridines **390** avec des rendements compris entre 44 % et 70 % (Schéma 108).<sup>158</sup>

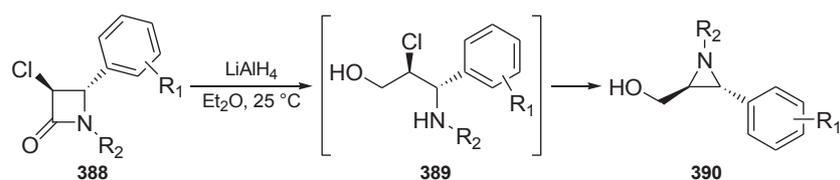


Schéma 108 : Contraction d'azétidinones en aziridines

► La deuxième méthode utilise les propriétés réductrices de la triphénylphosphine, permettant la réduction sélective des peroxydes de silicium -Si-O-O-C- par rapport aux peroxydes organiques -C-O-O-C- (Schéma 109). Appliquée à différents silonanes, une réaction de contraction de cycle permet d'isoler les analogues siloheptanes **392**, possédant un squelette de peroxyde cyclique, un pharmacophore retrouvé notamment dans des molécules antipaludiques telles que l'artémisinine.<sup>159</sup>

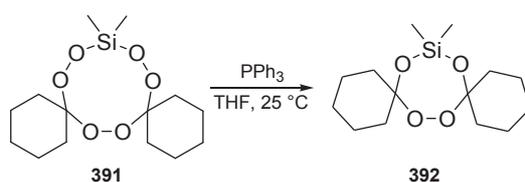


Schéma 109 : Contraction de silonanes en siloheptanes

Nous avons décrit jusqu'ici quatre manières générales d'effectuer des réactions de contraction de cycle : en milieu acide, basique, oxydant et réducteur. Les quatre prochains paragraphes de cette revue seront maintenant dédiés à l'emploi de réactifs particuliers plutôt qu'à l'utilisation de méthodes générales.

### 1.2.5. Contraction d'hétérocycles en présence d'agents électrophiles

Six exemples de la littérature récente décrivent l'emploi de réactifs électrophiles pour des réactions de contraction de cycle. Comme il a été mentionné auparavant, l'utilisation du dibrome et du dichlore, agents d'oxydation, sera abordée dans cette section.

► Ainsi, mis en présence de dichlore à 0 °C, le composé spiro tricyclique **393** subit une dichloration des méthylènes des deux cycles pyrazoles. Chauffé à 60 °C, cet intermédiaire subit une réaction de contraction de cycle par élimination de N<sub>2</sub>, conduisant au dérivé cyclopropane **394** (Schéma 110).<sup>160</sup>

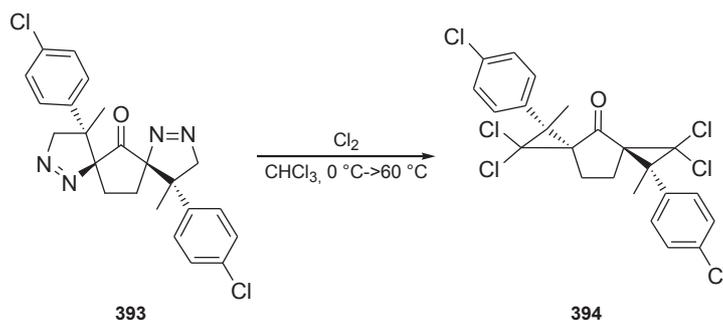


Schéma 110 : Contraction de dihydropyrazoles en cyclopropanes

►L'emploi de dibrome a quant à lui été documenté par N. Proust *et al.* lors d'une étude des propriétés nucléophiles de groupements sulfonamides, au cours de laquelle une réaction de contraction de cycle 8→7 a été fortuitement découverte.<sup>161</sup>

En présence de dibrome, les bicycles **395** conduiraient ainsi aux intermédiaires bromoniums **396** avant de provoquer la formation des dérivés aziridiniums **397**, par assistance anchimérique de l'azote en position  $\alpha$ . L'ouverture du cycle serait alors assurée par un ion bromure, conduisant au diazépiane **398** (Schéma 111). La régio- et la stéréo-sélectivité de la réaction ont pu être validées par analyse par diffraction des rayons X d'un analogue du produit **398**.

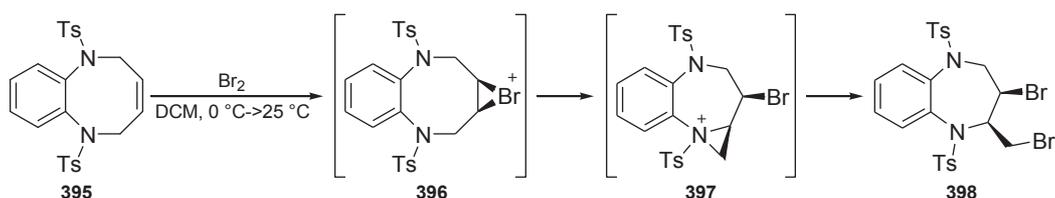


Schéma 111 : Contraction de diazocines en diazépanes

►Dans le but d'accéder à des analogues de la sécurinine **399**, un alcaloïde présentant plusieurs activités pharmaceutiques intéressantes, J.-Y. Li *et al.* ont mis en évidence une contraction de cycle 6→5 de pipéridine en pyrrolidine utilisant une source de brome électrophile (Schéma 112).<sup>162</sup>

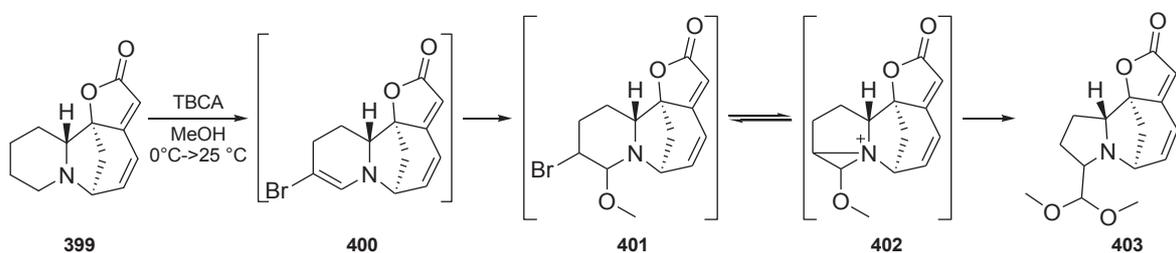


Schéma 112 : Contraction du cycle pipéridine de la sécurinine en pyrrolidine

Mise en présence d'acide  $N,N',N''$ -tribromo-isocyanurique, l'amine tertiaire **399** serait convertie en  $\beta$ -bromoénamine **400** et subirait une addition de méthanol pour conduire à l'intermédiaire **401**. L'addition transannulaire de l'atome d'azote sur le carbone porteur du brome permettrait de former l'ammonium **402** avant que l'addition d'un deuxième équivalent de méthanol n'entraîne finalement l'obtention de la pyrrolidine **403**, isolée avec un rendement de 33 %.

Excepté ces méthodes décrivant l'utilisation des corps simples halogénés, trois autres références mentionnent l'emploi d'agents électrophiles d'alkylation dans des réactions de réarrangement, toutes ayant été rapportées comme des réactions secondaires inattendues.

►Dans le but de développer de nouveaux analogues de benzodiazépines, R. Janciene *et al.* se sont intéressés à la fonctionnalisation des substrats **404** et ont alors mis en évidence une

réaction de contraction de cycle 7→5 (Schéma 113).<sup>163</sup> Placées en présence d'un bromure d'alkyle, les benzodiazépine-thiones **404** conduiraient à l'intermédiaire thio-alkyle **405** sous forme de bromhydrate. L'hydrolyse de l'iminium donnerait alors accès au produit d'ouverture intermédiaire **406**, se recyclisant pour fournir le benzoimidazole **407**.

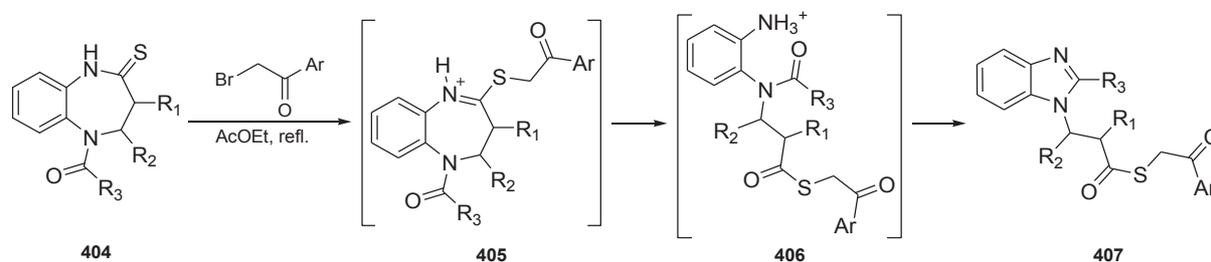


Schéma 113 : Contraction de benzodiazépine-thiones en milieu acide

► En 2011, M. Cordaro *et al.* rapportent quant à eux une cycloaddition décarboxylante [4+2] sur les thiocoumarines **408** (Schéma 114). Alors que le produit **409**, résultant de la formation de l'adduit *exo* est isolé avec des rendements de 35 % (R = OH) et 37 % (R = OEt), le tétracycle **410** résultant d'une contraction du cycle thiocoumarine 6→5, est aussi isolé, avec des rendements de 40 % (R = OH) et 45 % (R = OEt). La formation de ce dérivé passerait par un réarrangement intramoléculaire de l'adduit *endo*, qui n'est cependant pas isolé.<sup>164</sup>

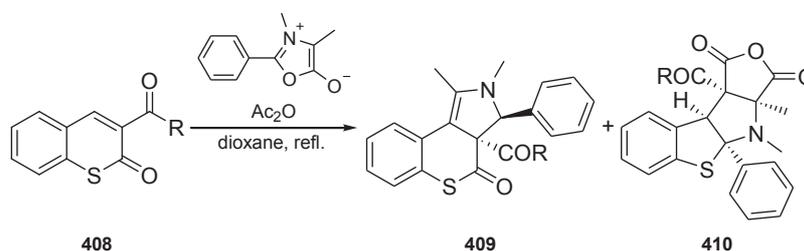
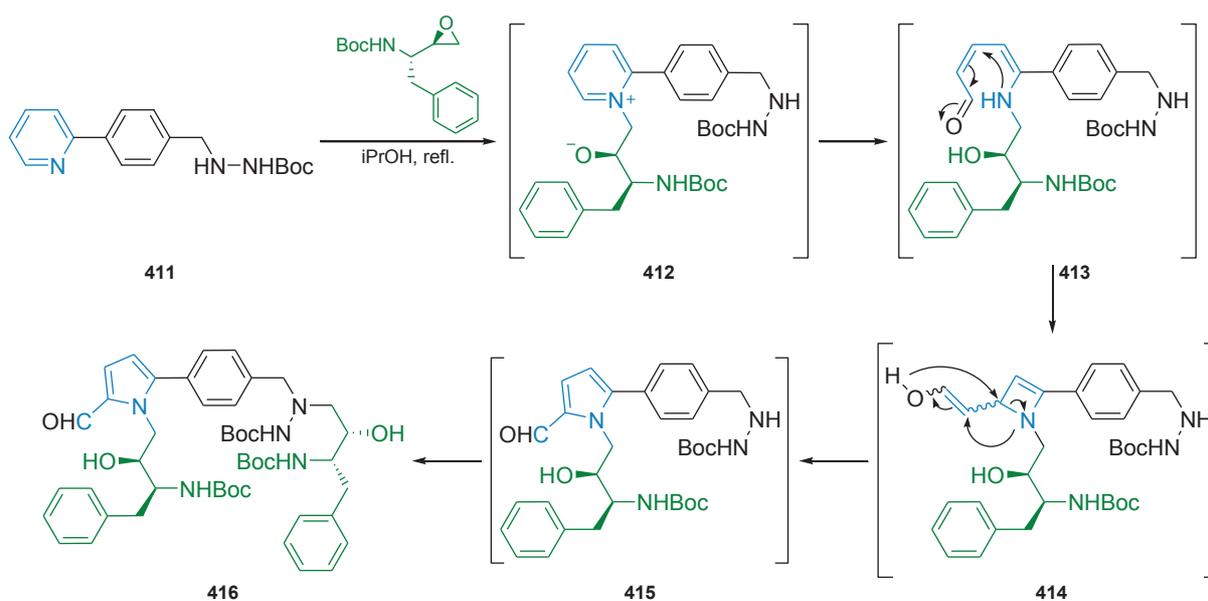


Schéma 114 : Contraction de thiocoumarines

► Un dernier exemple est rapporté en 2009 par C. Pathirana *et al.* de l'entreprise Bristol-Myers Squibb. Au cours de la synthèse industrielle de l'atazanavir, un agent anti-VIH, 2 % d'un produit secondaire **416** ont été isolés, conjointement avec le produit attendu résultant de l'alkylation de la fonction Boc-hydrazine. Après caractérisation, ce produit s'est avéré être le fruit du réarrangement du cycle pyridine en pyrrole, une contraction de cycle peu fréquente (Schéma 115).<sup>165</sup> Le mécanisme impliquerait l'ouverture d'un premier équivalent d'époxyde par l'azote du cycle pyridine, conduisant au pyridinium **412** qui subirait alors l'addition d'une molécule d'eau. L'hémiaminal résultant, non représenté, serait en équilibre avec l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **413**. Une addition d'aza-Michael intramoléculaire permettrait ensuite la formation du dihydroazète intermédiaire **414** avant qu'un réarrangement thermique impliquant un transfert d'hydrure ne conduise finalement au pyrrole **415**.

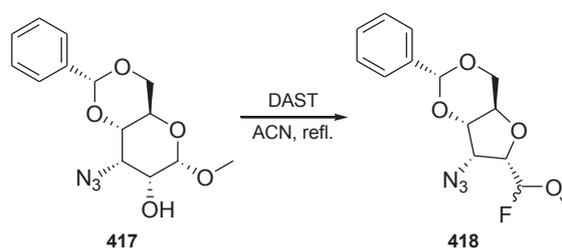


L'emploi d'agents électrophiles pour des réactions de contraction de cycle ne s'avère donc pas être une méthode courante, rendant difficile la rationalisation de l'ensemble de ces réarrangements.

### 1.2.6. Contraction d'hétérocycles en présence d'agents nucléophiles

L'utilisation d'agents nucléophiles conduit à peu de choses près aux mêmes conclusions que celles décrites dans le paragraphe précédent, avec peu de références et un caractère fortuit des réactions observées. Deux exceptions cependant concernent l'emploi d'iodure de méthyle et de DAST dans le but d'effectuer des réarrangements conduisant à des squelettes bioactifs.

► En 2013, le groupe de F. Cabrera-Escribano décrit l'utilisation du DAST pour l'obtention de substrats précurseurs de peptides  $\alpha/\beta$  et  $\alpha/\gamma$  dérivés de sucres (Schéma 116).<sup>166,167</sup>



Au reflux de l'acétonitrile en dix minutes la contraction de cycle tétrahydropyran-tétrahydrofurane est observée avec un rendement de 73 %, conduisant au mélange de diastéréoisomères **418**.

► L'emploi de NaI a quant à lui été décrit par R. Beaudegnies *et al.* lors de la synthèse de spirocyclopropyl-cyclohexanediones, des structures présentant des applications potentielles

d'herbicides. Le résidu cyclopropyle est ainsi obtenu à partir de la lactone **419**, à 190 °C, une attaque nucléophile d'iodure entraînant une ouverture de cycle décarboxylante et la génération du carbanion **420**. La cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire permettrait la formation du cyclopropane **421**, isolé avec un rendement de 63 % (Schéma 117).<sup>168</sup>

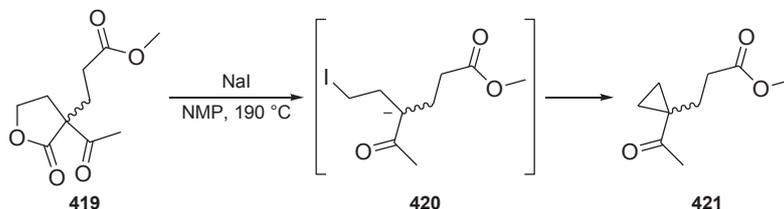


Schéma 117 : Contraction décarboxylante de lactone en cyclopropane

Les références restantes décrivent toutes des contractions d'hétérocycles azotés 6→5.

► Lors d'une étude portant sur l'obtention de dérivés spiropipéridines, U. K. Bandarage et R. J. Davies ont constaté, lors de la synthèse des précurseurs, qu'en présence de cyanure de sodium, le produit de S<sub>N</sub>2 directe du groupement mésylate n'était pas observé. À la place, une substitution nucléophile intramoléculaire de l'amine cyclique conduirait à l'ammonium **423**, subissant une ouverture de cycle par attaque de l'ion cyanure pour conduire au produit de contraction de cycle **424** (Schéma 118).<sup>169</sup>

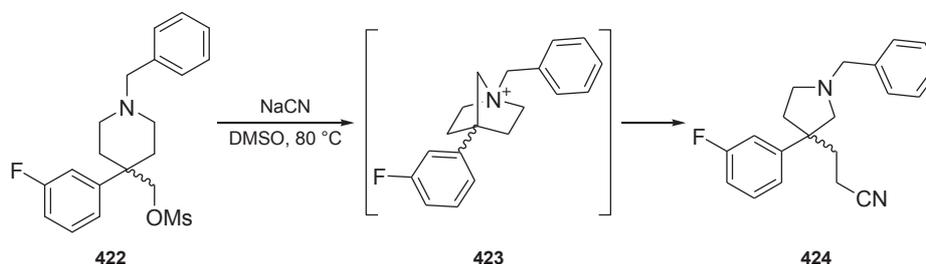


Schéma 118 : Contraction de pipéridine en pyrrolidine

Il est intéressant de noter que, dans des conditions différentes, un mécanisme similaire permet la conversion des *N*-aryl pipéridines **425** en leurs dérivés contraints **426** avec des rendements de 80 % pour le composé di-nitro (X = NO<sub>2</sub>) et de 42 % pour le mono- (X = H ; Schéma 119).<sup>170</sup>

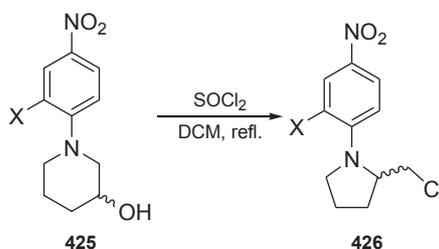


Schéma 119 : Contraction de *N*-aryl pipéridines en *N*-aryl pyrrolidines (X = H ou NO<sub>2</sub>)

► Pour clore cette sous-section, on rapportera les travaux effectués par V. E. Semenov *et al.* entre 2008 et 2009 concernant la synthèse de dérivés aminés d'uraciles, incluant les squelettes flavines, des précurseurs souvent utilisés pour la synthèse de composés biologiquement actifs.<sup>171</sup> En présence d'éthylamine, le produit attendu de substitution nucléophile de la pyrimidine-dione **427** n'est cependant obtenu qu'avec un rendement de 43 %, conjointement avec 40 % de son analogue contraint **428** (Schéma 120).<sup>171,172</sup>

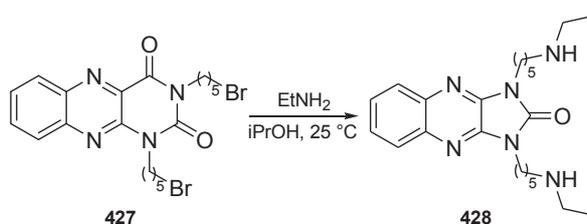


Schéma 120 : Contraction de pyrimidine-diones en imidazolidinone

Lorsqu'une réaction similaire est effectuée en remplaçant l'éthylamine par une amine secondaire fonctionnalisée, 12 % d'un mélange d'isomères **430** et **431** sont obtenus (Schéma 121).<sup>173</sup> Le mécanisme de ces réarrangements n'a toutefois pas été décrit.

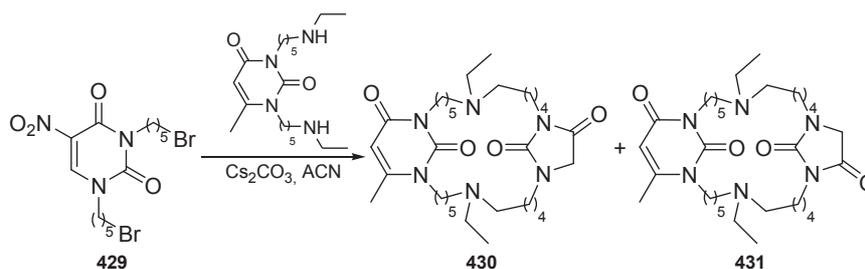


Schéma 121 : Synthèse d'hétérocyclophanes et contraction de cycle concomitante

Les réactions de contraction de cycle en présence d'agents électrophiles puis nucléophiles ont été traitées au cours des paragraphes précédents. La section suivante décrira l'utilisation d'espèces possédant une réactivité particulière : les espèces générant des radicaux.

### 1.2.7. Contraction d'hétérocycles par formation de radicaux

Deux types de réactifs entraînant la formation de radicaux seront décrits par la suite : les simples donneurs d'électrons, et plus particulièrement les métaux alcalins tels le potassium, et les donneurs de radicaux, avec des espèces telles que l'iodure de samarium ou le peroxyde de benzoyle.

► Lors d'un essai de fonctionnalisation des benzazépines **432** par des atomes de brome, S. Karimi *et al.* ont par exemple mis en évidence une réaction de contraction de cycle 7→6 en milieu radicalaire (Schéma 122).<sup>174</sup>

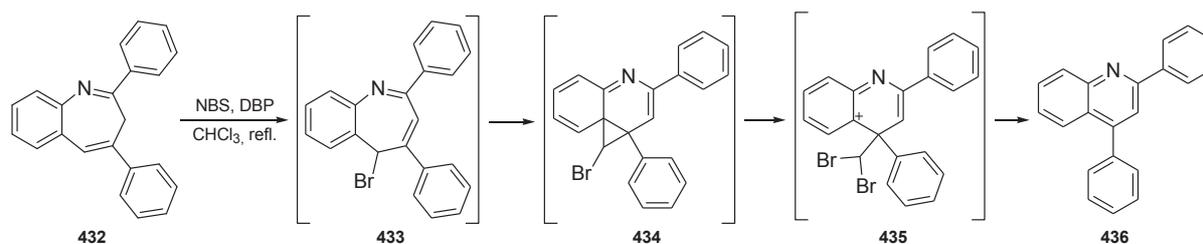


Schéma 122 : Réaction de contraction de benzazépines en quinolines en milieu radicalaire

En présence de *N*-bromosuccinimide et d'un initiateur de radicaux, le peroxyde de benzoyle, la bromation de la benzazépine **432** conduirait à l'intermédiaire **433**, qui, par électrocyclisation, donnerait le cyclopropane **434**. Un deuxième équivalent de dibrome entraînerait la formation du carbocation **435** qui, par perte du cation dibromométhyle permettrait d'isoler la quinoline **436** avec un rendement de 72 %.

► Comme il a été mentionné en introduction de cette section, l'iodure de samarium est également connu pour permettre la formation d'espèces radicalaires et a permis au groupe de H.-U. Reissig de rapporter, en 2013, la contraction de cycle 6→5 d'oxazines en pyrroles (Schéma 123).<sup>175</sup> Le mécanisme supposé impliquerait la rupture homolytique de la liaison N-O de l'oxazine **437**, conduisant à la formation du radical **438**, en équilibre avec le radical **439**. L'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **440** serait obtenu par élimination de  $\text{SmI}_2$ , et la formation intramoléculaire de l'imine permettrait d'expliquer l'obtention du dérivé pyrrole **441**.

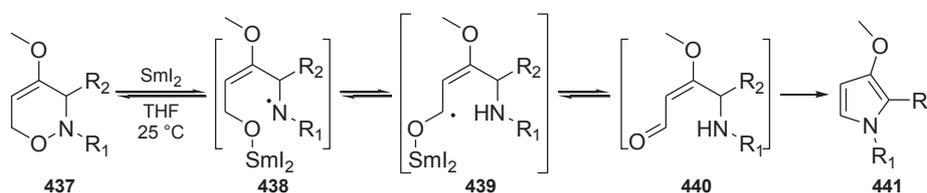
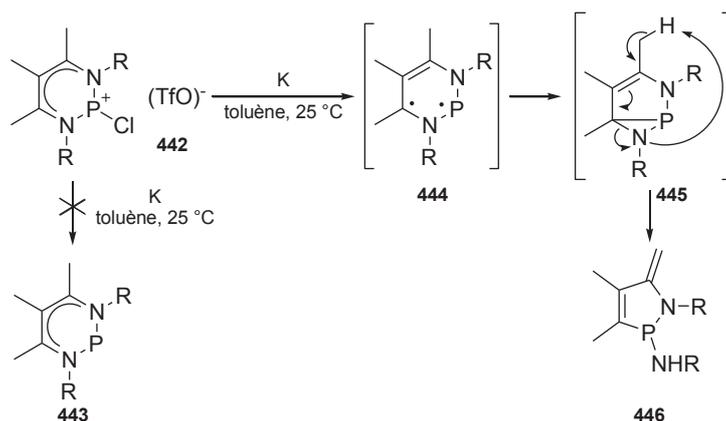


Schéma 123 : Synthèse de pyrroles à partir d'oxazines en milieu radicalaire

De par leur configuration électronique  $ns^1$  les métaux alcalins perdent facilement un électron pour donner les espèces cationiques correspondantes, de mêmes configurations que les gaz nobles de la période précédente.

► En 2006, le groupe d'A. H. Cowley a été le premier à isoler les sels de triflate des  $\beta$ -dicétimines **442** chélatés à un chlorophosphénium.<sup>176</sup> Tirant donc profit de la facilité du potassium métallique à donner des électrons, le même groupe a décidé d'évaluer en 2007 la capacité de ces composés à former les dérivés phosphinidènes (les analogues phosphorés des carbènes) en milieu radicalaire.<sup>177</sup> Le composé **443** attendu n'a toutefois pas été isolé et l'analyse du produit obtenu a démontré qu'une réaction de contraction de cycle inattendue 6→5 avait finalement conduit aux hétérocycles **446** (Schéma 124).



**Schéma 124 :** Réarrangement par contraction de cycle de chlorophosphéniums (R = Dipp = 2,6-(iPr)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)

La confirmation de cette structure a été faite par diffraction des rayons X, et une étude mécanistique a ensuite été effectuée par calcul DFT. Celle-ci a mis en évidence la formation privilégiée du diradical **444**, conduisant ensuite à la formation de la liaison C-P. Un réarrangement par transfert d'un proton d'un des méthyles sur l'atome d'azote de l'aziridine intermédiaire **445** conduirait au produit final **446** avec un rendement de 30 %.

Après avoir rapidement passé en revue les méthodes employant la formation de radicaux pour provoquer des réactions de contractions de cycle, nous allons aborder le domaine plus important des réarrangements effectués en présence de métaux de transition.

### I.2.8. Contraction d'hétérocycles en présence de métaux de transition

Selon la définition donnée par l'IUPAC,<sup>178</sup> un métal de transition est un élément possédant une sous-couche d incomplète ou pouvant donner un cation possédant une sous-couche d incomplète. Cette définition exclut donc les éléments du groupe 12 du bloc d, mais inclut néanmoins le lutécium, de configuration [Xe]4f<sup>14</sup> 5d<sup>1</sup> 6s<sup>2</sup>, bien que faisant partie de la série des lanthanides. Nous déciderons donc d'adopter une définition élargie considérant comme métal de transition tout élément du bloc d. Les métaux les plus employés dans ces réactions de contraction de cycle sont le zirconium et le palladium.

► En 2011, I. Dubovyk *et al.* décrivent ainsi la combinaison d'un milieu acide et de palladium II pour permettre respectivement la protonation puis l'isomérisation des allyl-amines cycliques **447** (Schéma 125).<sup>179</sup> L'ammonium formé dans l'intermédiaire **448** jouerait ainsi le rôle de nucléofuge, permettant la formation du complexe π-allyle **449**. L'amine primaire précédemment libérée agirait alors comme nucléophile, conduisant aux produits de contraction de cycle **450** avec extrusion d'un groupement allyle. Cette méthode a permis de synthétiser douze dérivés de pipéridines et de pyrrolidines, respectivement *via* des mécanismes de contraction 8→6 et 7→5, avec des rendements allant de 50 % à 97 %.

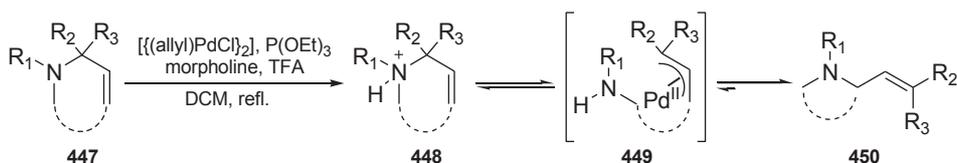


Schéma 125 : Contraction d'allyl-amines cycliques

► En 2012, le groupe de C. D. Gabbutt rapporte une réaction de Heck/contraction de cycle tandem fortuite sur les dérivés benzopyraniques **451** (Schéma 126).<sup>180</sup>

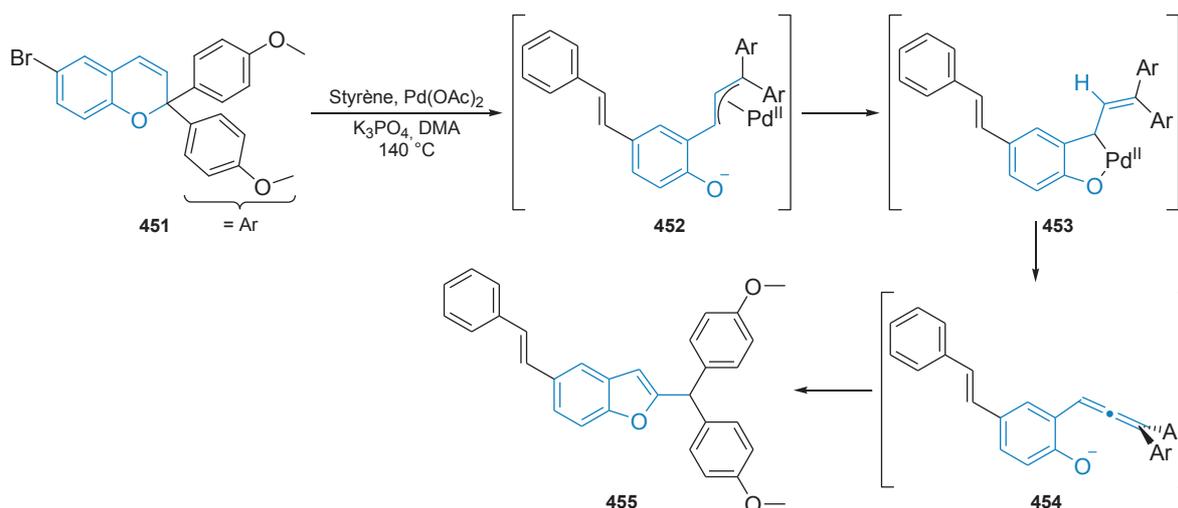


Schéma 126 : Contraction de benzopyranes en benzofuranes

En présence de *N,N*-diméthylacétamide et à chaud, la présence de palladium II permettrait la formation d'un complexe  $\pi$ -allyle par ouverture du pyrane et conduirait au dérivé **452**, ayant préalablement subi une réaction de Heck. Le phénolate résultant serait converti en palladocycle **453** qui, en milieu basique, provoquerait la formation de l'allène **454** et la régénération du catalyseur. La cyclisation en 5-*exo-dig* donnerait finalement le benzofurane contracté **455**.

L'emploi de zirconium a quant à lui été largement documenté, bien qu'uniquement pour des réactions de contraction d'hétérocycles oxygénés *via* un mécanisme  $n \rightarrow n-1$  avec extrusion de l'atome d'oxygène.

► Ainsi, en 2009, dans une synthèse totale du squelette cyclobutylfurane de la providencine, un diterpène présentant des activités antitumorales, J. D. White et S. Jana décrivent une contraction désoxygénante du tétrahydrofurane **456** en cyclobutane **457**. Cette réaction emploie le dicyclopentadiénylzirconium(0), généré *in situ* *via* le dichlorure de zirconocène en présence de *n*-butyllithium (Schéma 127).<sup>181</sup>

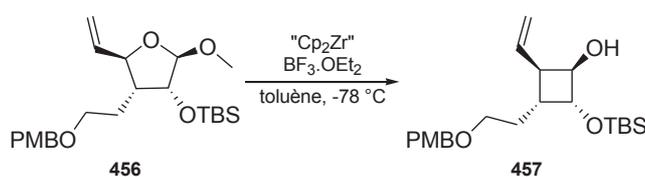


Schéma 127 : Contraction de tétrahydrofurane en cyclobutane

L'utilisation de tels réactifs a été décrite pour la première fois en 1986 par E. Negishi dans des réactions de cyclisation de composés insaturés.<sup>182</sup> Le mécanisme accepté de formation de l'espèce réactive « ZrCp<sub>2</sub> » à partir du dichlorure de zirconocène passerait par la double substitution des atomes de chlore par les *n*-butyles suivie d'une abstraction d'un proton en β pour conduire au complexe **460** (Schéma 128).

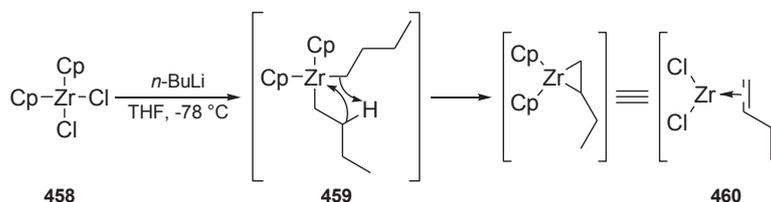


Schéma 128 : Formation de l'espèce réactive « Cp<sub>2</sub>Zr »

Suite à ces travaux, une publication de H. Ito *et al.* en 1993 fait mention pour la première fois de l'utilisation de ce réactif, conjointement avec du BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, pour des réactions de contraction de tétrahydropyranes en cyclopentanes (Schéma 129).<sup>183</sup> L'addition oxydante du substrat **461** sur le zirconium suivie de l'élimination réductrice de butène conduit ainsi à l'intermédiaire **462**, caractérisé par RMN. La diastéréosélectivité totale de la réaction est due à l'unique configuration adoptée par l'intermédiaire, une configuration pseudo-chaire permettant de minimiser les interactions benzyle-cyclopentadiène. L'ajout d'un acide de Lewis est alors indispensable pour provoquer la contraction de cycle, probablement *via* la formation de l'oxocarbénium **464** (en l'absence d'acide de Lewis, l'aldéhyde linéaire **463** est isolé après traitement acide aqueux). Les carbocycles **465** sont ainsi obtenus avec un rendement de 65 % et un de > 98 %.

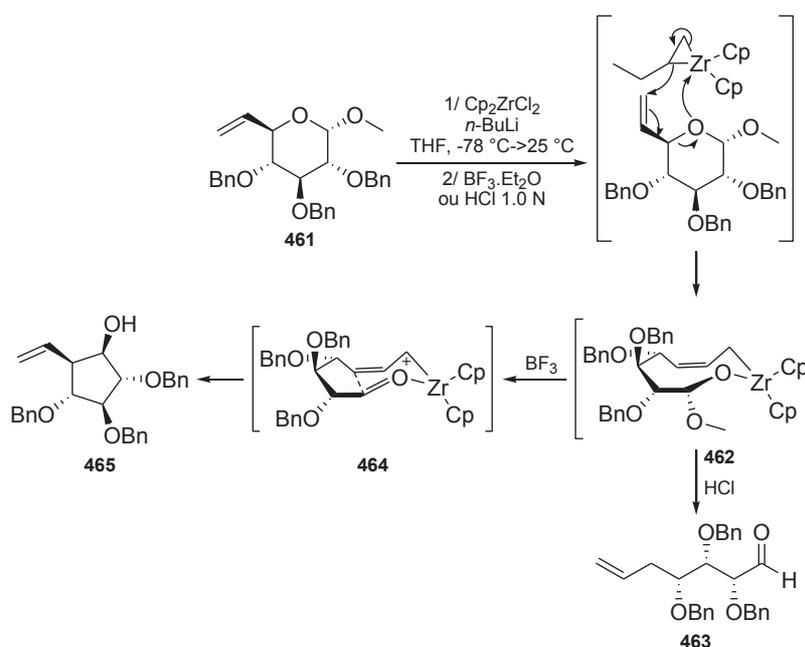


Schéma 129 : Première description de contraction de tétrahydropyranes en cyclopentanes *via* l'utilisation de « Cp<sub>2</sub>Zr »

►Par la suite, cette méthode a en outre été appliquée à la synthèse du cyclopentane **467** à partir du dérivé pyranique du D-glucose **466** en vue de la synthèse d'inhibiteurs potentiels de glycosidases (Schéma 130),<sup>184</sup> et a notamment démontré son utilité lors la synthèse partielle du squelette **470** de la pestalotiopsine A **471** (Schéma 131),<sup>185</sup> ou de la synthèse totale de la (+)-fomannosine **474** (Schéma 132).<sup>186</sup>

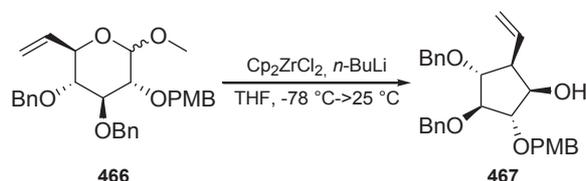


Schéma 130 : Contraction de D-glucose en cyclopentane

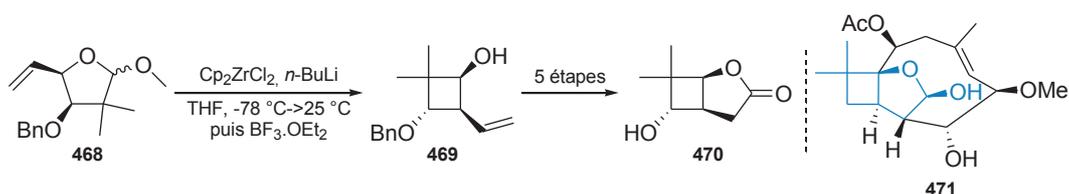


Schéma 131 : Application de la réaction à la synthèse partielle de la pestalotiopsine A

Dans le cas de la synthèse des cyclobutanes **473**, la contraction de cycle n'est cependant pas sélective et conduit à l'obtention d'un mélange de deux diastéréoisomères, présentant chacun une relation *cis* entre l'hydroxyle et le résidu vinyle, en proportion 2.4:1 en faveur du diastéréoisomère **473** (Schéma 132).

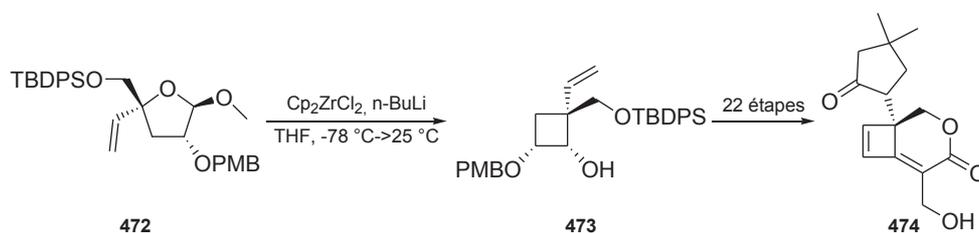


Schéma 132 : Application de la réaction à la synthèse partielle de la (+)-fomannosine

►Cependant, cette méthode s'avère ne pas être essentiellement limitée aux dérivés osidiques, puisqu'en 2007 le groupe de J. Barluenga décrit la contraction des éthers d'énol cycliques à sept centres **475**.<sup>187</sup> Le mécanisme proposé passerait par la formation régio- et diastéréo-sélective du bicyclic **477**, due certainement au substituant aromatique dirigeant la *cis*-addition du zirconique. En effet, une série de calculs DFT a pu prouver que l'enthalpie libre de formation du bicyclic **477** était la plus faible par rapport aux trois autres isomères potentiels. La migration intramoléculaire du groupement  $ZrCp_2$  permettrait ensuite la construction du bicyclic **478** et l'addition d'un électrophile au milieu entraîne finalement la formation des composés **479** et *ent*-**479** en mélange racémique (Schéma 133).

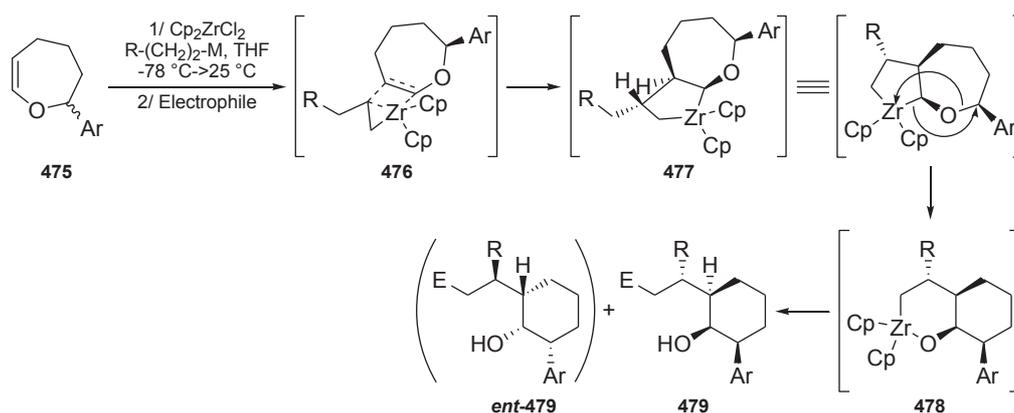
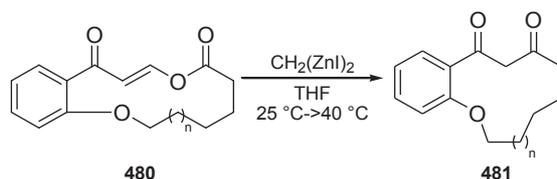


Schéma 133 : Contraction d'éther d'énol cyclique en cyclohexane

L'utilisation de divers électrophiles ( $\text{H}_2\text{O}$  ou chlorure d'allyle), de différents substituants aromatiques sur **475** ou la variation de la chaîne R du zirconique ( $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$  ou Pent et  $\text{M} = \text{Li}$  ou  $\text{MgBr}$ ) ont permis la synthèse de quatorze cycloalcanes diversement substitués avec des rendements compris entre 39 % et 86 %.

► Bien que plus anecdotique, l'emploi d'autres métaux a été rapporté dans deux références de la littérature récente. Lors de l'étude de l'addition conjuguée du bis(iodozincio)méthane sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, M. Sada *et al.* ont mis en évidence un réarrangement conduisant aux dicétones **481** avec élimination d'alcool allylique, sans que le produit d'addition de Michael ne soit isolé (Schéma 134).<sup>188</sup>


 Schéma 134 : Contraction de lactones en dicétones ( $n = 1, 2, 3$  ou  $4$ )

Le mécanisme proposé passerait par l'attaque 1,4 du bis(iodozincio)méthane. L'énolate de zinc ainsi créé attaquerait ensuite le carbonyle de l'ester avant qu'une pseudo-fragmentation de Grob n'entraîne la formation du dérivé dicéto après hydrolyse (Schéma 135).

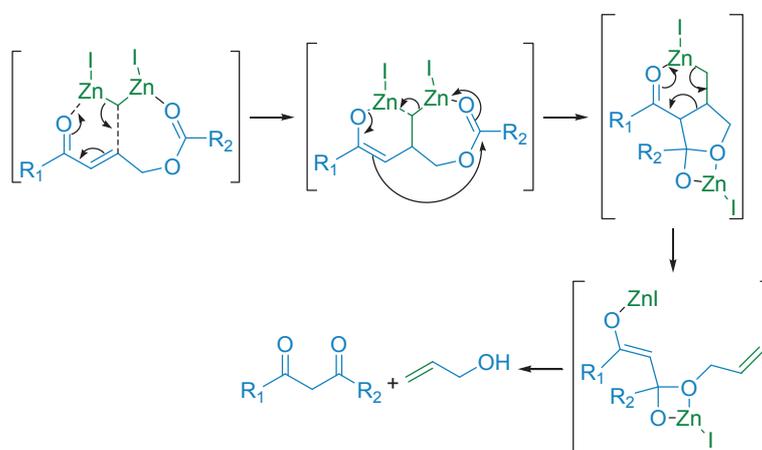


Schéma 135 : Proposition de mécanisme pour la contraction de lactones en dicétones

►Un dernier exemple emploie les transpositions allyliques 1,3 catalysées au Re(VII), développées en 1997 sur des alcools linéaires par le groupe de J. A. Osborn en utilisant comme catalyseur les complexes  $\text{ReO}_3(\text{OSiR})$  ( $\text{R} = \text{Me}$  ou  $\text{Ph}$ ).<sup>189</sup>

Appliquée aux éthers silylés cycliques **482** en 2011 par le groupe de D. Lee, cette réaction a ainsi permis de rapporter la première contraction de tels substrats par transposition allylique catalysée à l'oxyde de rhénium (Schéma 136).<sup>190</sup>

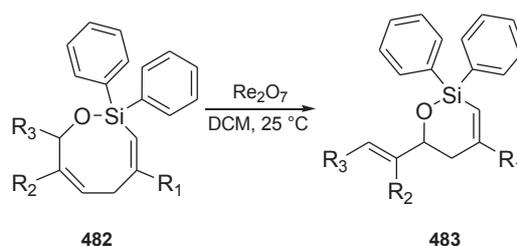


Schéma 136 : Contraction de cyclosiloxanes catalysée au  $\text{Re}_2\text{O}_7$

Cette réaction a pu être appliquée à la synthèse totale de la (-)-amphidinolide V, une macrolactone naturelle possédant des propriétés cytotoxiques, en permettant la contraction du cyclooctadiène **484** en cyclohexène **485** avec un rendement de 85 % et un rapport  $E/Z = 85:15$  (Schéma 137).<sup>191</sup>

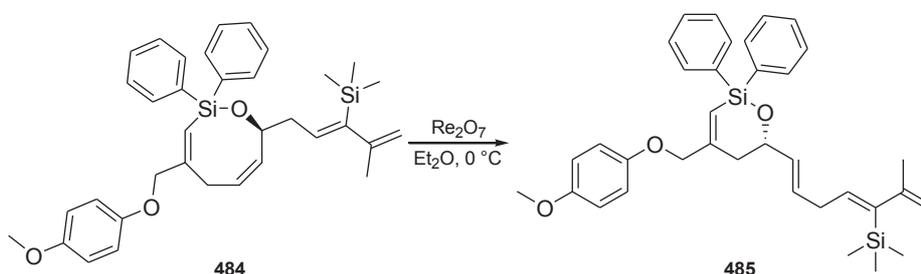


Schéma 137 : Contraction d'un octacyclosiloxane en hexacyclosiloxane

Un nombre limité de métaux de transition a ainsi pu être employé pour effectuer ces réactions de réarrangement de cycles, de manière anticipée et non fortuite dans la majorité des cas, afin de synthétiser des substances naturelles bioactives. Au cours de ces différentes parties nous avons donc énuméré des méthodes variées de contraction de cycle employant des réactifs chimiques, que ceux-ci soient spécifiques (agents nucléophiles et électrophiles, donneurs de radicaux ou métaux de transition) ou plus généraux (acides, bases, oxydants ou réducteurs). Nous allons à présent détailler dans les deux parties suivantes que des réactions de réarrangement peuvent aussi être favorisées par des conditions thermiques ou sous irradiation lumineuse.

### 1.2.9. Contraction photochimique d'hétérocycles

Selon la définition donnée par l'IUPAC,<sup>192</sup> la photochimie est une « branche de la chimie traitant des effets chimiques de radiations ultraviolettes, visibles et infrarouges ». Une réaction

photochimique concerne ainsi toute réaction causée par l'absorption des radiations précédemment citées

### 1.2.9.1. Obtention d'hétérocycles azotés

►Le groupe de F. Ponticelli s'est intéressé à la réactivité des triazinones **487** et, plus particulièrement, à leur comportement photochimique, permettant ainsi de mettre en lumière une contraction de cycle 6→5 inattendue (Schéma 138).<sup>193</sup>

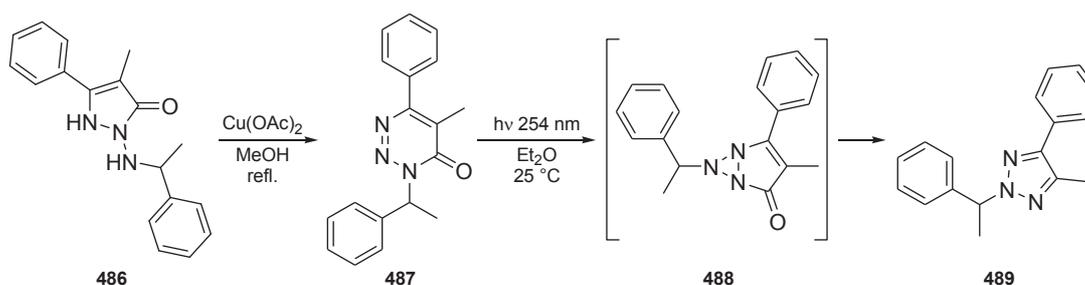


Schéma 138 : Contraction de cycle de triazinones en triazoles par photochimie

Synthétisé par expansion de cycle, le composé **487** subit un réarrangement provoqué par une irradiation à 254 nm grâce à une lampe au mercure basse pression, conduisant possiblement au bicyclic intermédiaire **488**. La perte d'une molécule de monoxyde de carbone permettrait alors l'obtention du triazole **489**. La décarbonylation, par analogie avec les réarrangements de type oxa-di- $\pi$ -méthane, procéderait *via* la rupture homolytique de la double liaison C=C suivie d'une cascade radicalaire expliquant la contraction de cycle observée (Schéma 139).

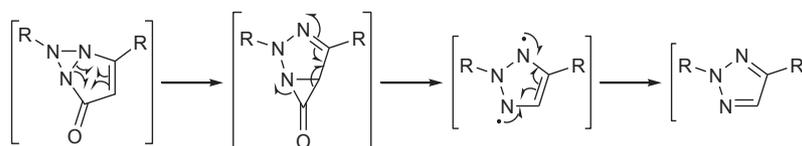


Schéma 139 : Proposition de mécanisme expliquant l'extrusion de CO

►En 2012, le groupe de C. Spino décrit une étude méthodologique portant sur une réaction de contraction de cycle 6→5 par voie thermique ou photochimique.<sup>194</sup>

Dans un modèle de la réaction, le réarrangement du lactame **490** en pyrrolidine **491** est premièrement étudié en milieu thermique (Schéma 140). L'influence de la base semble prépondérante puisque la DBU conduit à un rendement de 64 % en composé **491**, issu de la migration du C-3 sur l'atome d'azote, alors que la triéthylamine ne permet pas son obtention. À l'inverse, le composé **492**, résultant d'une migration du C-5 sur l'azote du lactame, a pu être isolé avec un rendement de 95 % en présence de triéthylamine alors que l'emploi de DBU ne permet pas son obtention.

Une réaction similaire a pu être effectuée par photochimie, en remplaçant le groupement triflate par un mésylate, mais a entraîné l'obtention des composés **70** et **71** en mélange avec des rendements respectifs de 54 % et 19 %.<sup>195,196</sup>

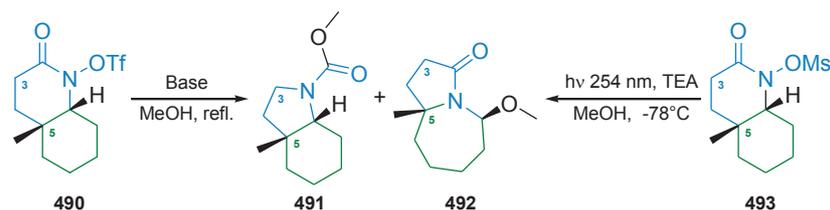


Schéma 140 : Contraction de cycle par réarrangement thermique et photochimique

Appliqué à des *N*-chlorolactames, ce réarrangement photochimique a permis aux auteurs de postuler un mécanisme, détaillé au Schéma 141.<sup>197</sup>

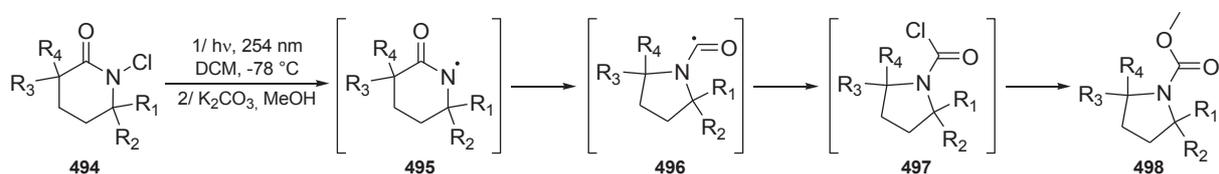


Schéma 141 : Contraction photochimique de *N*-chloro lactames

L'irradiation à 254 nm du *N*-chlorolactame **494** entraînerait la rupture homolytique de la liaison N-Cl. Le radical azoté **495** permettrait alors la contraction de cycle, avec extrusion du radical carbonyle **496**, piégé par le radical chloré précédemment formé. Le chlorure d'acyle **497** résultant serait alors solvolysé grâce à l'ajout de méthanol pour conduire au méthyl carbamate **498**.

► La première mention d'un réarrangement de Wolff photochimique a été faite en 1959 par F. Weygand et H. J. Bestmann,<sup>198</sup> avant que le mécanisme de cette réaction ne soit étudié en détail en 1980.<sup>199</sup> Au cours des dernières années, cette réaction a été notamment appliquée aux porphyrines **499**, des substances photosensibilisantes pouvant trouver leur application en photochimiothérapie (Schéma 142).<sup>200</sup> La photolyse de la diazocétone **499** entraînerait ainsi la formation du carbène **500** permettant à la contraction de cycle de se dérouler pour conduire au cétène **501**. L'ajout de *n*-butanol entraîne la formation de l'ester correspondant **502** tandis que l'addition d'alcool furfurylique ou de tosylhydrazine permet respectivement l'accès aux dérivés esters et hydrazides correspondants.<sup>201</sup>

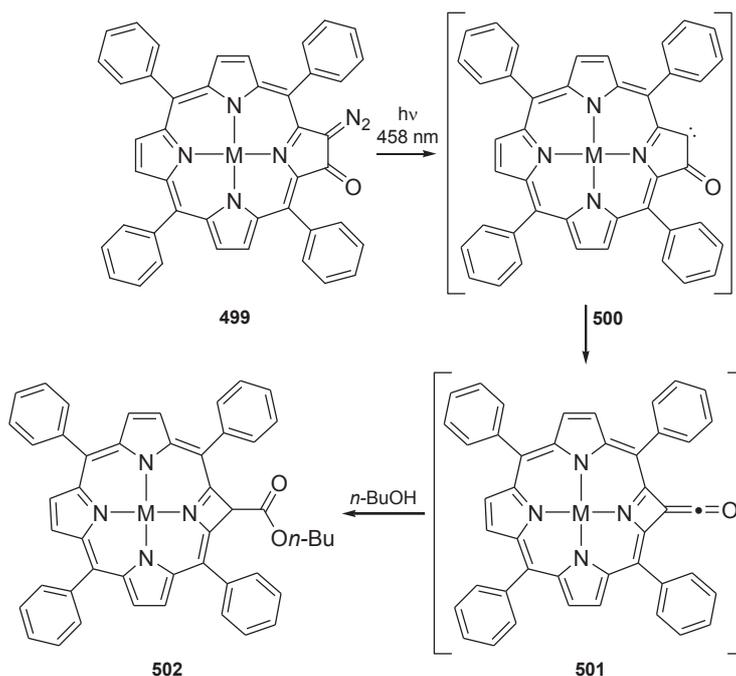


Schéma 142 : Contraction de pyrrolones en azètes (M = Cu ou Ni)

### 1.2.9.2. Obtention d'hétérocycles oxygénés

►En 2008 C. D. Gabbutt *et al.* se sont intéressés à l'influence que pouvaient avoir des substituants électroattracteurs sur les propriétés photochromiques du cycle naphtopyrane **503** (Schéma 143).<sup>202</sup>

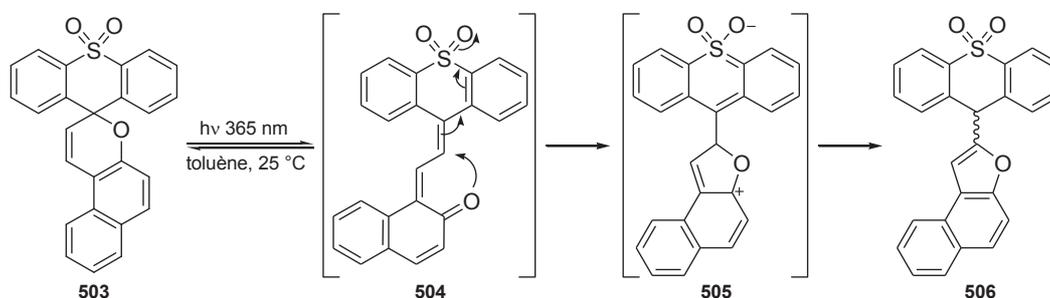


Schéma 143 : Contraction de pyranes en furanes

Sous irradiation lumineuse à 365 nm, le pyrane **503** subit une ouverture de cycle pour conduire à la diènone **504**, entraînant ainsi l'apparition d'une couleur jaune. Cependant, le retour au dérivé pyrane de départ par électrocyclisation  $6\pi$  n'est pas observé. Le groupement sulfone activerait le système de doubles liaisons conjuguées et favoriserait la recyclisation *via* un mécanisme de type *5-exo-trig*, conduisant au furane **506** après un transfert de proton intramoléculaire, résultant en une contraction de cycle globale  $6\rightarrow 5$ .

►Le groupe de E. Suárez a développé en 2008 une nouvelle méthode permettant d'accéder à des dérivés de cyclopentitols grâce à un réarrangement  $6\rightarrow 5$  d'hétérocycles. Sous irradiation solaire, le tétrahydropyrane **507** subirait ainsi une réaction de Norrish de type II (un transfert 1,5 intramoléculaire d'un hydrogène en position  $\gamma$  d'un groupement carbonyle), conduisant à

l'intermédiaire **508**. La fragmentation de ce diradical produirait l'énol **509**, qui se cycliserait par réaction d'aldolisation/hémiacétalisation intramoléculaire en cyclopropane **510** (Schéma 144).<sup>203</sup>

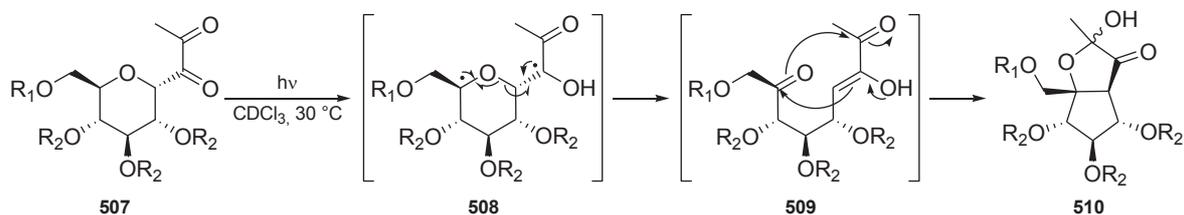


Schéma 144 : Contraction de tétrahydropyranes en cyclopentanes

►Un dernier exemple concerne cette fois-ci des réarrangements de macrocycles. Lors de la synthèse totale de la kendomycine publiée en 2009 par le groupe de J. Mulzer, une des étapes implique un réarrangement de photo-Fries, correspondant à la migration du groupement acyle d'un ester phényle sur le cycle aromatique. Effectué sur la lactone à vingt centres **511**, il conduit à l'obtention de la cétone cyclique à dix-huit centres **512** (Schéma 145).<sup>204</sup>

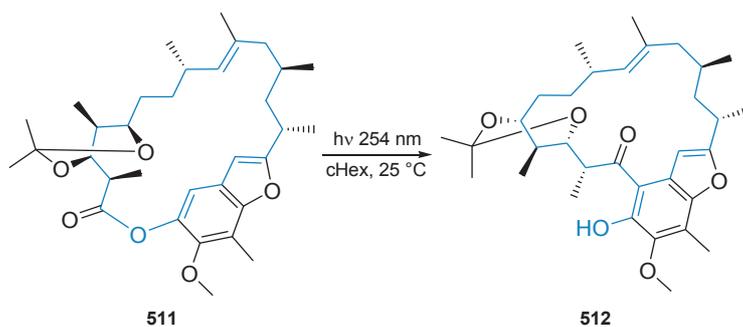


Schéma 145 : Contraction de lactone en cétones cycliques

### 1.2.9.3. Obtention d'autres types d'hétérocycles et de carbocycles

Deux exemples rapportent la synthèse photochimique de carbocycles.

►Le premier concerne un réarrangement 5→3 et a été employé lors d'une étape de la synthèse totale des échinopines A et B.<sup>205</sup> La photolyse du dihydropyrrazole **513** permet ainsi la formation du composé **514**, *via* une contraction en cyclopropane, avec un rendement de 66 % (Schéma 146).

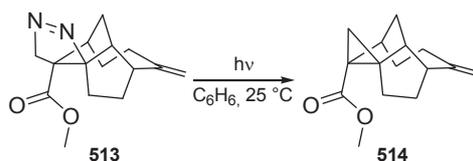


Schéma 146 : Contraction de cycle de dihydropyrrazole en cyclopropane

►La seconde référence décrit une contraction de cycle par extrusion de soufre des dithiacyclophanes **515** en [2.2]paracyclophanes **516** (Schéma 147), des précurseurs de

[2.2]paracyclophanediènes générant des polymères d'intérêt de type *p*-phénylènevinylène (PPV).<sup>206</sup>

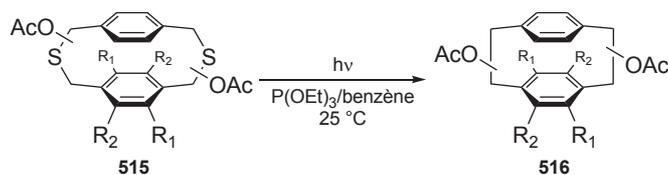


Schéma 147 : Contraction de cycle par photochimie

► Pour clore cette partie traitant de l'obtention d'autres types d'hétérocycles par photochimie, A. L. Poznyak *et al.* ont pu constater fortuitement en 2008, lors de l'étude du comportement de complexes de cobalt (II) à six centres, qu'une irradiation du complexe **517** permettait l'obtention d'un produit de décarboxylation **518** issu d'une contraction de cycle 7→5 (Schéma 148).<sup>207</sup>

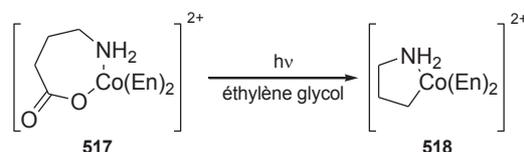


Schéma 148 : Contraction de cycle à sept centres en cycles à cinq centres dans des complexes de cobalt (II) (En = éthylènediamine)

► Enfin, dans l'optique de synthétiser de nouvelles structures hétérocycliques afin d'observer leurs caractéristiques physico-chimiques, le groupe de K. Mochida s'est intéressé à la synthèse de substrats possédant des unités annulènes, reliées entre elles par des atomes de silicium et de germanium. Lors de l'étude des propriétés photochimiques des déshydro[16]annulènes **519**, la photolyse de ces structures entraîne la perte de deux équivalents de diméthylgermylène  $\text{Me}_2\text{Ge}$  et permet l'obtention des déshydro[14]annulènes **520**. (Schéma 149).<sup>208</sup>

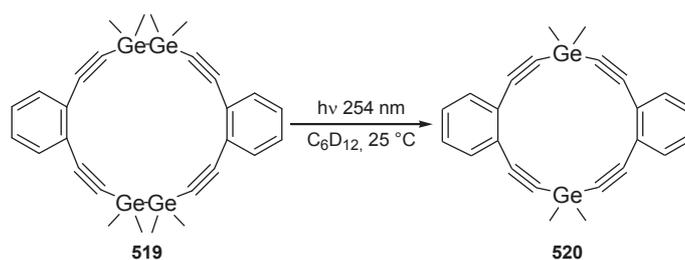


Schéma 149 : Contraction de déshydroannulènes comportant des liaisons Ge-Ge

Les réactions de contraction de cycle par photochimie s'avèrent donc être des méthodes très douces, toutes effectuées à température ambiante, et ne nécessitant pas l'utilisation de réactifs chimiques particuliers. Nous allons maintenant nous intéresser aux différentes réactions de contraction thermique d'hétérocycles.

### 1.2.10. Contraction thermique d'hétérocycles

On distinguera ici deux grandes méthodes de réarrangements thermiques : ceux conduits sous pression atmosphérique et ceux sous pression réduite.

#### 1.2.10.1. Sous pression réduite

Toutes les méthodes de réarrangement thermique sous pression réduite rapportées dans la littérature récente utilisent le même procédé : la thermolyse éclair, ou pyrolyse éclair (Flash Vacuum Thermolysis, FVT, ou Flash Vacuum Pyrolysis, FVP), une technique dans laquelle un substrat est distillé au travers d'un tube chauffé à très haute température sous pression réduite. Suite à un temps de séjour très court, de l'ordre de la milliseconde, dans la chambre chauffée, les produits sont piégés sur une paroi réfrigérée avant d'être collectés sous forme de solide et purifiés si nécessaire. La combinaison d'une température pouvant aller jusqu'à 1100 °C et d'une pression pouvant descendre jusqu'à 0.13 mPa permet entre autres une application à des réactions de contraction de cycle procédant généralement *via* la formation de carbènes ou de nitrènes. Parmi les différents types de cycles obtenus par cette méthode, on notera l'absence d'hétérocycles oxygénés ainsi que la faible occurrence des carbocycles et des hétérocycles soufrés.

► Un seul exemple en série soufrée est en effet rapporté, une contraction 6→4 des oxathianes **521** en thiétanes **523** (Schéma 150).<sup>209</sup> Mécanistiquement, un premier réarrangement de Newman-Kwart serait conduit à 570 °C, et permettrait la formation du dithiane **522**. Ce dernier, chauffé à 650 °C, subirait une contraction de cycle par perte de thioformaldéhyde.

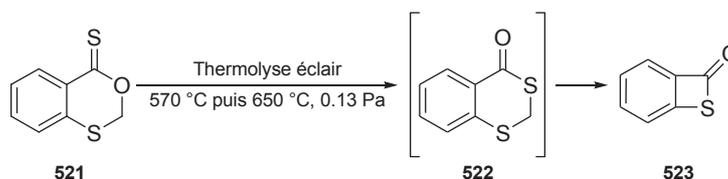


Schéma 150 : Contraction d'oxathianes en thiétanes

► En série carbonée, un exemple d'obtention de cyclobutène *via* un réarrangement 5→4 à partir de furanes a été décrit par le groupe de C.-H. Chou (Schéma 151).<sup>210,211</sup>

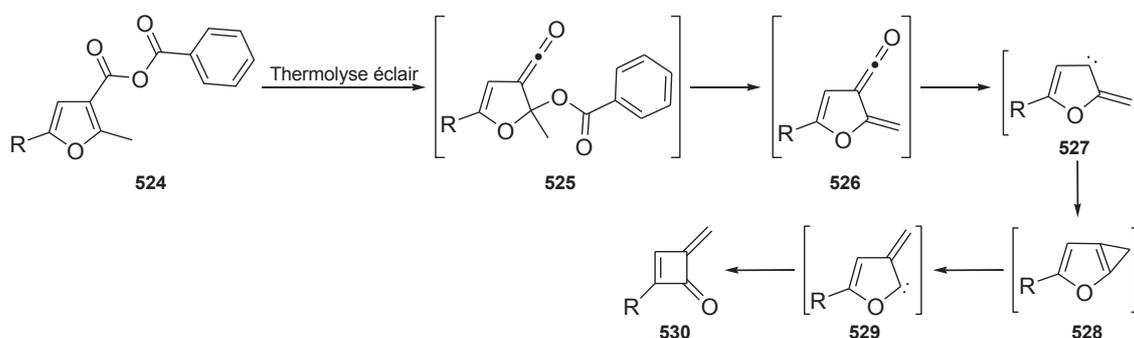


Schéma 151 : Contraction de cycle de furanes en cyclobuténonnes par thermolyse éclair (R = H, D ou Me)

A 550 °C et sous une pression d'environ 1 Pa, le furane **524** subirait ainsi un réarrangement sigmatropique [3+3] conduisant au cétène **525**. La  $\beta$ -élimination d'un résidu benzoate, suivie d'une décarbonylation, entraînerait la formation du carbène **527** qui, par réarrangements successifs, permet d'isoler la cyclobutènone **530** avec un rendement de 15 %.

► On pourra aussi noter l'obtention de carbocycles par réaction de contraction d'hétérocycles soufrés, *via* des réarrangements précédemment décrits en milieu acide ou par voie photochimique, comme la contraction des sulfones **531** en paracyclophanes **532** avec un rendement de 90 % (Schéma 152).<sup>212</sup>

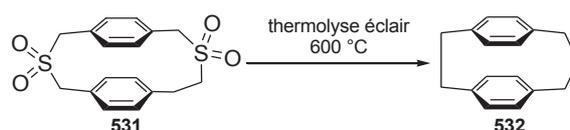


Schéma 152 : Contraction de sulfones cycliques en paracyclophane par thermolyse

► Enfin, lors de la présence de deux groupements labiles en milieu thermique, une préférence pour l'extrusion de soufre plutôt que pour la décarbonylation des thioxanones **533** a été observée puisqu'à 1100 °C, un mélange 3:1 de fluorénone **534**:dibenzothiophène **535** a été obtenu après thermolyse éclair (Schéma 153).<sup>213</sup>

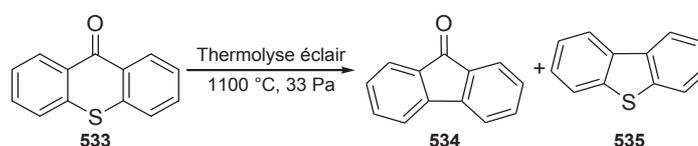


Schéma 153 : Discrimination entre extrusion de soufre et décarbonylation en conditions de thermolyse éclair

► L'extrusion d'hétéroatome n'est toutefois pas la règle puisqu'en série azotée la thermolyse éclair des dibenzoazépines **536** permet d'isoler les méthylacridines **537** avec un rendement de 60 % (Schéma 154).<sup>214</sup>

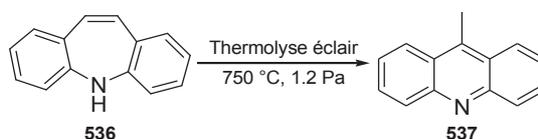


Schéma 154 : Contraction d'azépine en pyridine

Les hétérocycles azotés, incluant l'exemple précédent, restent les composés les plus synthétisés et les plus largement décrits.

► Y. A. Ibrahim *et al.* ont ainsi constaté fortuitement que, soumis à une pyrolyse, les thiadiazines diversement substitués **538-540** (en bleu, Schéma 155) se contractaient en pyrazoles **541-543** (en vert sur le schéma), *via* un mécanisme de désulfuration, avec des rendements allant de 34 % à 93 %. Cette méthode s'avère intéressante puisqu'elle permet

l'accès à des molécules connues pour leurs propriétés biologiques et leurs applications en chimie des matériaux ou en tant qu'agents de teinture.<sup>215,216</sup>

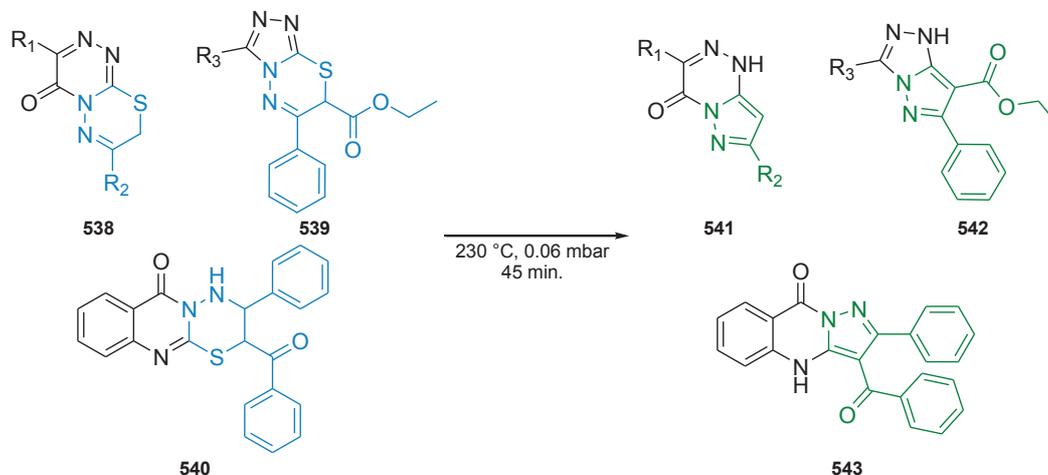


Schéma 155 : Contraction de thiadiazines par pyrolyse

► Enfin, la thermolyse éclair d'un mélange équimolaire de tétrazoles **544** et de pyridines **545** provoque une contraction de cycle en pyrroles **548** via la formation du nitrène **546** (Schéma 156).<sup>217,218</sup>

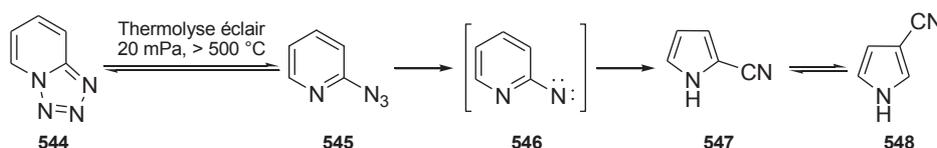


Schéma 156 : Contraction d'azido-pyridines en cyano-pyrroles

► Les nitrènes sont des espèces souvent rencontrées en tant qu'intermédiaires dans des réactions similaires, résultant de la décomposition d'azotures (Schéma 157).<sup>219</sup>

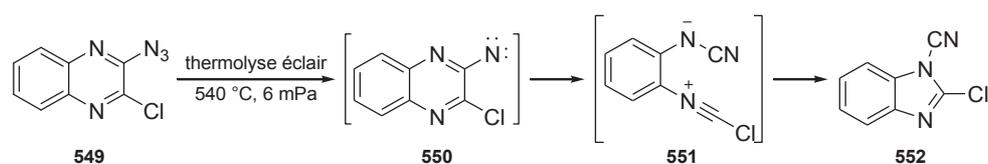


Schéma 157 : Contraction de cycle de quinoxalines en benzoimidazole par thermolyse éclair

Suite à la formation de cette espèce, l'ouverture du cycle pyrazine **550** conduirait ainsi à l'intermédiaire **551**, se recyclant en benzoimidazole **552**.

Il est toutefois intéressant de noter que les mécanismes décrits lors des thermolyses éclairs ne sont pas spécifiques de cette méthode puisqu'ils se retrouvent aussi lors de thermolyses effectuées sous pression atmosphérique.

### 1.2.10.2. Sous pression atmosphérique

► Ainsi, en reprenant le dernier exemple cité au Schéma 157 dans le paragraphe précédent, on peut constater que ce même réarrangement thermique a été effectué sous pression atmosphérique et au reflux du xylène, permettant la conversion des ptéridines **553** en purines **555** et **558** (Schéma 158).<sup>220</sup>

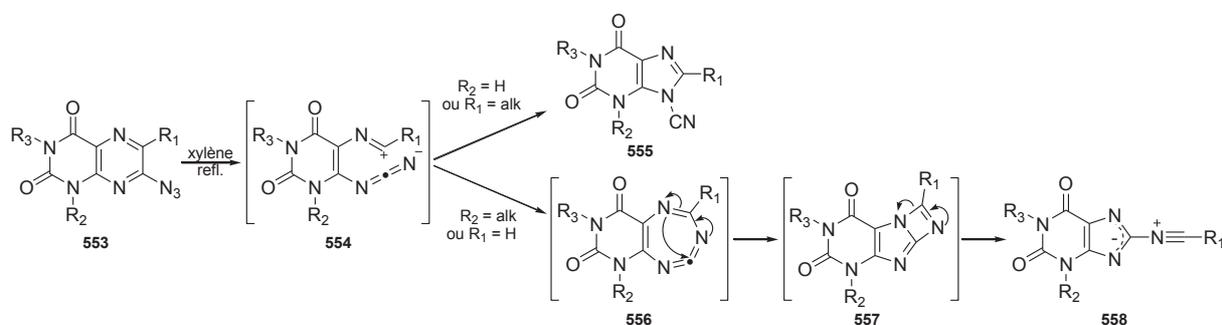


Schéma 158 : Contraction thermique de ptéridines en purines

La formation du nitrène à partir de l'azoture et l'ouverture de cycle subséquente entraîneraient la formation du composé **554**. En fonction des substituants  $R_1$  et  $R_2$ , deux réarrangements peuvent intervenir, résultant d'une cyclisation différente de l'intermédiaire **554** : si celle-ci s'effectue en 5-*endo-trig*, les dérivés **555** sont obtenus ; à l'inverse, une cyclisation en 7-*endo-trig* conduit au bicyclic **556**, se réarrangeant en ylure de nitrilium **558**.

► On notera enfin qu'un mécanisme similaire permet l'obtention des pyrroles **560** à partir des azido-pyridines **559** (Schéma 159).<sup>221</sup>

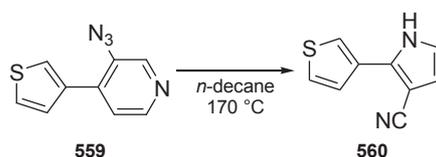


Schéma 159 : Contraction de pyridine en pyrrole

Comme il a été mentionné au paragraphe précédent, là encore peu d'exemples décrivent l'obtention de carbocycles et aucun celle d'hétérocycles oxygénés.

► Lors de l'étude du comportement thermique des silacyclohexènes **561**, A. Naka *et al.* ont mis en évidence une réaction de contraction de cycle conduisant aux cyclopentènes **562** (Schéma 160).<sup>222,223</sup>

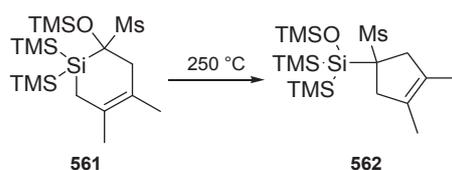


Schéma 160 : Contraction de cycle par thermolyse

La thermolyse du cyclosilane **561** provoque ainsi un réarrangement dyotropique, avec migration du groupement siloxane -OTMS et extrusion du silicium, conduisant au cyclopentène **562**.

► Un dernier exemple de réarrangement en carbocycle, découvert fortuitement, est rapporté en 2007 par le groupe de D. Trauner lors de la synthèse de la likonide A **564** et de la likonide B **563**, des chromènes macrocycliques isolés pour la première fois en 2004 de l'éponge *Hyatella* sp.<sup>224</sup> Une tentative de réarrangement tardif de Claisen pour passer du régioisomère **563** au régioisomère **564** ne fournit cependant pas le produit attendu mais le produit de contraction de cycle **566** avec isomérisation *E-Z* d'une des doubles liaisons (en vert, Schéma 161).<sup>225</sup> Le mécanisme supposé passerait par le zwitterion **565**, qui, après cyclisation et retour à l'aromaticité, fournirait le dérivé **566**.

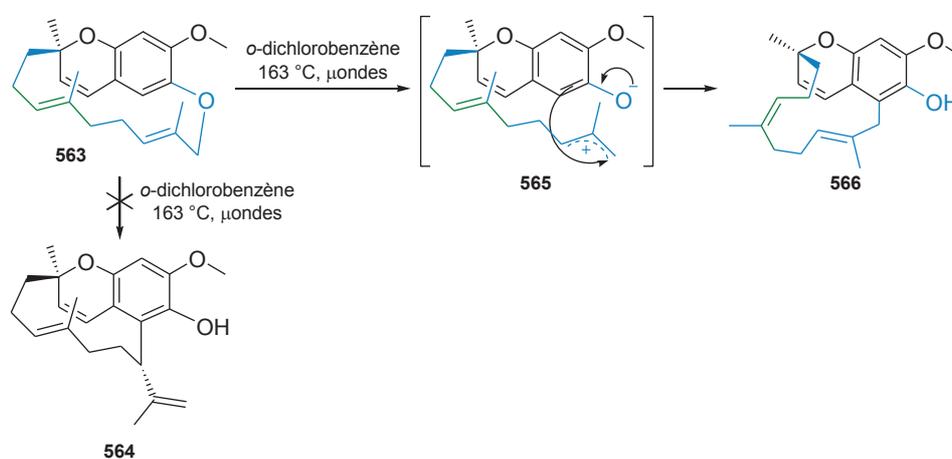


Schéma 161 : Contraction de cycle lors de la synthèse totale de la likonide A

Enfin, trois exemples décrivent l'obtention d'hétérocycles possédant dans le même cycle deux hétéroatomes différents.

► En 2010, G. Hua *et al.* mentionnent un accès simple à plusieurs hétérocycles contenant du sélénium et du phosphore, incluant une contraction de cycle thermique (Schéma 162).<sup>226</sup>

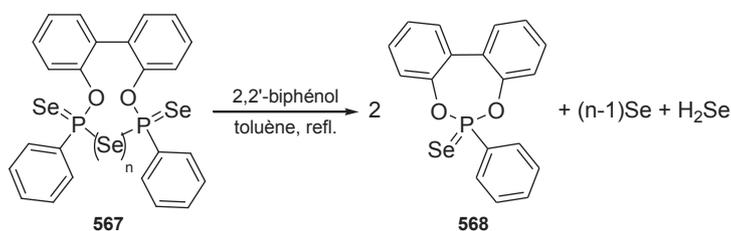


Schéma 162 : Contraction de sélénophosphonates cycliques ( $n = 1$  ou  $2$ )

En présence de 2,2'-biphénol, l'espèce diphosphorée **567** se contracte en un cycle à sept centres monophosphoré **568** *via* un mécanisme d'ouverture/cyclisation avec extrusion de sélénium

natif et de sélénure d'hydrogène. Cette réaction est reproductible en employant l'analogie naphthalénique du composé **567** et en remplaçant le 2,2'-biphénol par le BINOL.<sup>227</sup>

► En 2012, le groupe de K. T. Lim a rapporté le réarrangement thermique des oxathiazines **569** en oxathiazines **571** en présence de soufre natif dans le but de synthétiser de nouveaux hétérocycles réactifs (Schéma 163).<sup>228</sup> Le mécanisme supposé passerait par la formation de l'intermédiaire **570** *via* un réarrangement de rétro-hétéro-Diels-Alder avec élimination de pivalaldéhyde.

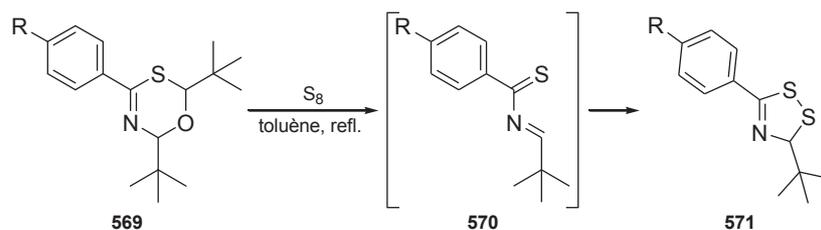


Schéma 163 : Synthèse de dithiazoles à partir d'oxathiazines par contraction de cycle (R=Cl, F ou OMe)

► Pour clore ce paragraphe, en 2013, P. J. W. Elder et T. Chivers se sont intéressés à la chalcogénéation des hétérocycles **572**. En présence de soufre élémentaire, deux des atomes de phosphore de l'unité tétraphosphinane sont oxydés pour donner l'intermédiaire **573**. Effectuée à température ambiante, la réaction permet d'isoler ce produit, mais à température élevée, une réaction de contraction de cycle fortuite s'opère. En effet, l'insertion de deux atomes de soufre entre les liaisons P-P du cycle à six chaînons provoquerait l'expansion de cycle en dérivé **574**, qui se réarrangerait en deux monomères **575**. Enfin, l'oxydation de l'atome de phosphore trivalent permettrait d'isoler le cycle à quatre centres **576** avec un rendement de 83 % (Schéma 164).<sup>229</sup>

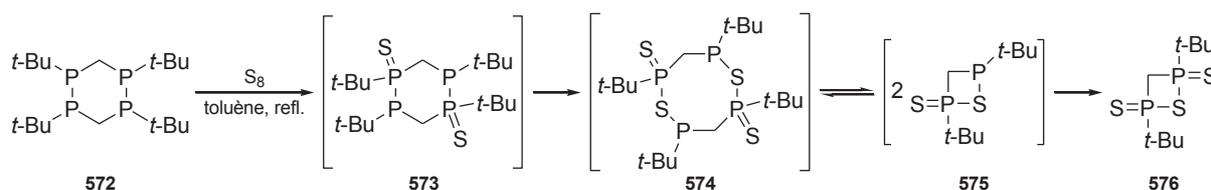
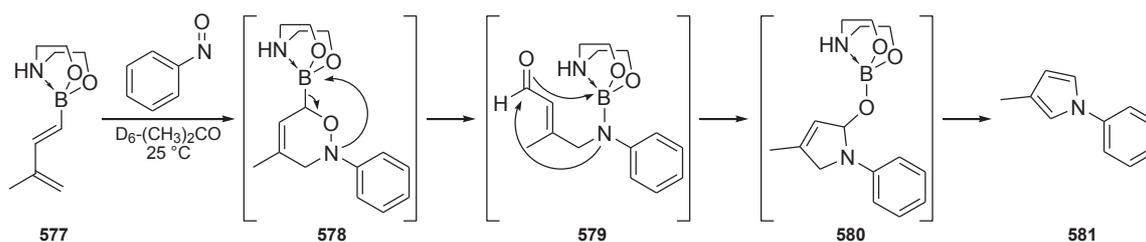


Schéma 164 : Contraction de tétraphosphinanes en thiadiphosphétanes

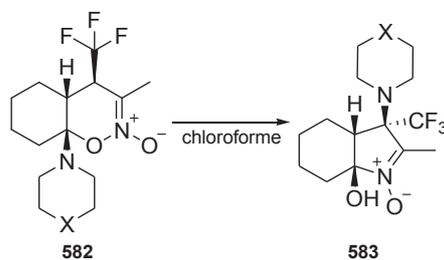
Nous avons jusqu'ici décrit différentes conditions réactionnelles permettant d'effectuer des réactions de contraction d'hétérocycles. Néanmoins, certaines références de la littérature n'ont pu être classées dans aucune des sections précédentes et un dernier paragraphe décrira ainsi brièvement quelques exemples d'autres conditions réactionnelles pour des réactions de contraction d'hétérocycles.

## I.2.11. Autres conditions réactionnelles permettant des contractions d'hétérocycle

► En 2013, F. Tripoteau *et al.* ont rapporté l'obtention de *N*-arylpyrroles *via* une cascade hétéro-Diels-Alder/contraction de cycle. Le mécanisme supposé est représenté au schéma 165 : la réaction d'hétéro-Diels-Alder à partir du boronodiène **577** conduit à l'oxazine **578**, non isolable, et dont la formation n'a pu être détectée que par RMN. Le réarrangement du boryl conduirait au produit d'ouverture de cycle **579** et l'addition intramoléculaire de l'aza-boryl sur l'aldéhyde permettrait la formation du composé **580**. L'élimination du borate générerait enfin le pyrrole **581** avec un rendement de 65 %.<sup>230</sup>

Schéma 165 : Synthèse des *N*-arylpyrroles **581** par contraction de cycle (dix exemples)

► Enfin, lorsque l'oxazine **582** est laissée à l'air libre, ou en solution dans du chloroforme non anhydre, une dégradation par contraction de cycle conduit à l'obtention du dérivé pyrroline *N*-oxyde **583** avec un rendement allant de 39 % à 58 % *via* un mécanisme non élucidé par les auteurs (Schéma 166).<sup>231,232</sup>

Schéma 166 : Dégradation par contraction d'oxazines *N*-oxyde (X = O, NCH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>)

## I.3. Conclusions et perspectives

Nous avons décrit, dans ce premier chapitre, différentes conditions réactionnelles permettant d'effectuer des réactions de contraction de cycle, découvertes fortuitement pour la plupart, à partir de structures hétérocycliques variées. La grande majorité des références rapportées mentionnent l'emploi de réactifs acides ou basiques. D'un point de vue structurel, la formation de cycles à six et cinq centres est très largement privilégiée avec, de plus, une très forte occurrence pour les réarrangements 6→5. Ces transformations par contraction de cycle sont retrouvées de manière prépondérante en chimie médicinale, étant essentielles pour des études de Relations Structure-Activité.

Nous nous intéresserons, au cours des trois chapitres suivants, à détailler nos travaux de thèse traitant du développement de nouvelles réactions de contraction de cycle et de leur utilisation comme outils dans la synthèse d'édifices organisés. Plus particulièrement, le chapitre II s'attachera à décrire un réarrangement de 2,5-dicétopipérazines en hydantoïnes en milieu basique.



**CHAPITRE II**  
DES DICÉTOPIPÉRAZINES AUX  
HYDANTOÏNES

---



Dans ce second chapitre nous nous intéresserons tout d'abord à l'importance des 2,5-dicétopipérazines en chimie médicinale avant d'aborder leur synthèse selon un protocole précédemment développé au laboratoire. Nous nous attacherons ensuite à évaluer la réactivité de ces substrats, avant de décrire leur utilisation pour la synthèse d'une autre famille de molécules bioactives, les hydantoïnes, *via* une réaction de contraction de cycle jamais rapportée jusqu'ici.

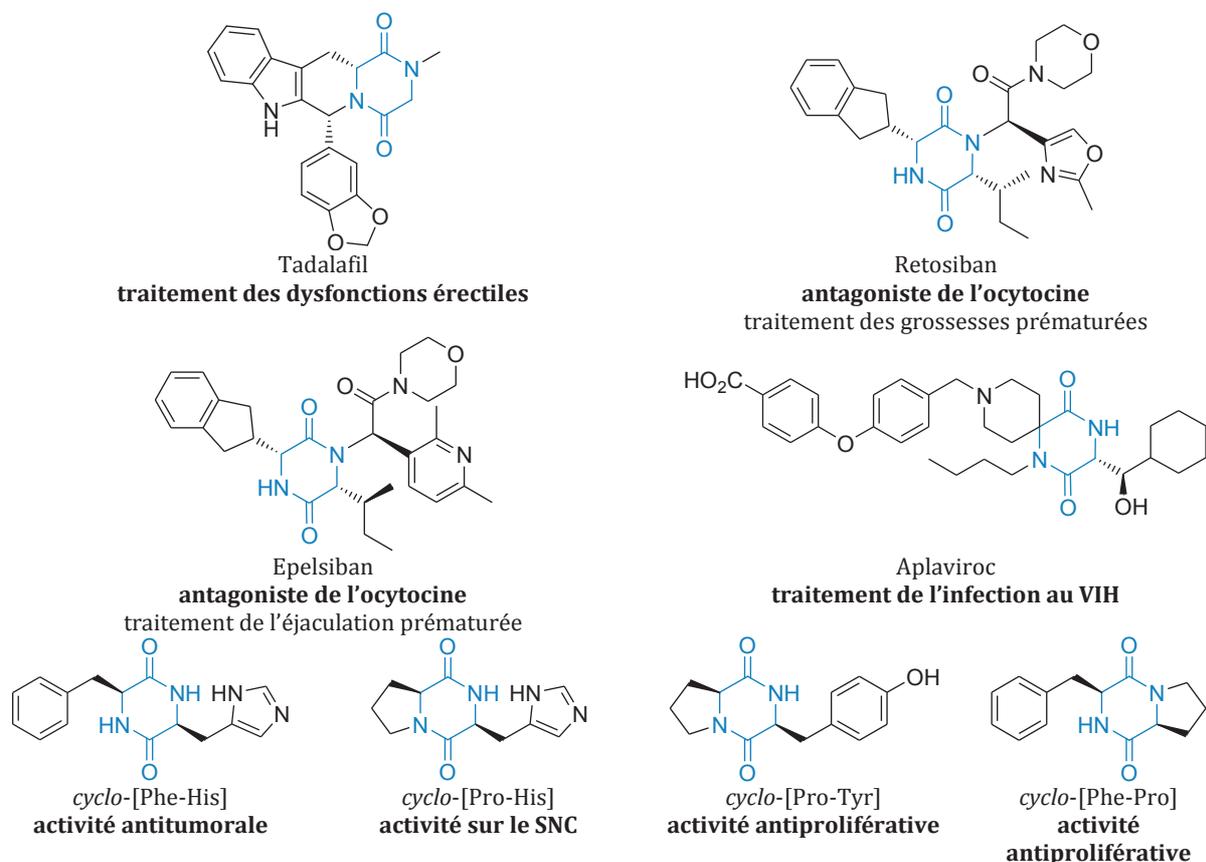
## II.1. Les 2,5-dicétopipérazines comme substrats de départ dans la synthèse d'hydantoïnes

Les 2,5-dicétopipérazines (DKPs) résultent de la condensation de deux résidus d'acides  $\alpha$ -aminés et sont, à ce titre, les plus petits cyclopeptides rencontrés. Initialement considérés uniquement comme des sous-produits de la synthèse peptidique, ou comme des produits de dégradation de polypeptides dans l'industrie agroalimentaire, les DKPs se sont avérées être des plateformes hétérocycliques ubiquitaires, impliquées dans un vaste panel d'activités biologiques. De plus, l'utilisation stratégique de ces molécules pour l'obtention d'autres hétérocycles a récemment conduit J. F. González *et al.* à les qualifier de « substrats privilégiés en chimie de synthèse ». <sup>233</sup> Nous adopterons au long de ce manuscrit la nomenclature acceptée de *cyclo*-[Xaa-Yaa], où Xaa et Yaa décrivent les deux résidus d'acides  $\alpha$ -aminés composant la DKP, sous la forme de leur code à trois lettres.

### II.1.1. Intérêt du squelette DKP en chimie médicinale

Comme il a été résumé par A. D. Borthwick dans une revue de 2012 traitant du motif DKP, <sup>234</sup> plusieurs molécules naturelles ou issues de bibliothèques de synthèse combinatoire possèdent un squelette central de type 2,5-dicétopipérazine. De par la présence de groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, ces plateformes ont pu démontrer de hautes affinités de liaisons pour de multiples récepteurs. De plus, la présence de plusieurs sites de fonctionnalisation sur ce squelette DKP a permis, grâce à des études de Relation Structure-Activité, la transformation de molécules têtes de série en médicaments, incluant par exemple le tadalafil, le retosiban, l'epelsiban ou l'aplaviroc (Figure 6). En parallèle de ces structures synthétiques complexes, des DKPs naturelles peuvent elles-aussi présenter une activité biologique à visée thérapeutique potentielle. Citons, par exemple, la *cyclo*-[Phe-His], qui a pu démontrer une activité antitumorale en engendrant plus de 50 % de mort de cellules HeLa dans des carcinomes du col utérin, <sup>235</sup> ou la *cyclo*-[Pro-His], intervenant dans le système nerveux central comme régulatrice de la fonction dopaminergique, <sup>236</sup> de la température <sup>237</sup> ou de la réponse en insuline. <sup>238</sup> Deux autres DKPs naturelles, *cyclo*-[Pro-Tyr] et *cyclo*-[Phe-Pro], ont

quant à elles la propriété d'être à la fois activatrices et inhibitrices de la détection du quorum – un ensemble de mécanismes permettant à une population bactérienne de communiquer et de croître – de plusieurs souches de *Pseudomonas* (Figure 6).<sup>239</sup>



**Figure 6 :** Structure de plusieurs DKPs synthétiques ou naturelles possédant des propriétés thérapeutiques

De nombreuses revues et articles détaillent différentes voies d'accès au squelette DKP diversement substitué. Ces stratégies synthétiques ont été développées en solution ou sur support solide pour accéder généralement à des bibliothèques combinatoires utilisées en chimie médicinale.<sup>234</sup>

Afin d'étudier la réactivité de ces hétérocycles en tant que substrats pertinents pour des réactions de contraction de cycle, nous avons, dans un premier temps, synthétisé une petite bibliothèque de DKPs en solution grâce à un protocole préalablement décrit au sein de notre laboratoire.<sup>240</sup>

### II.1.2. Préparation d'une petite bibliothèque de DKPs en solution

La stratégie synthétique d'accès à une bibliothèque de DKPs développée au laboratoire met en jeu trois étapes : (i) synthèse des Boc-dipeptides linéaires, protégés par une fonction ester éthylique en position C-terminale, (ii) déprotection du groupement -Boc et (iii) cyclisation à haute température, sous irradiations micro-ondes, du dipeptide linéaire N-déprotégé (Schéma 167).

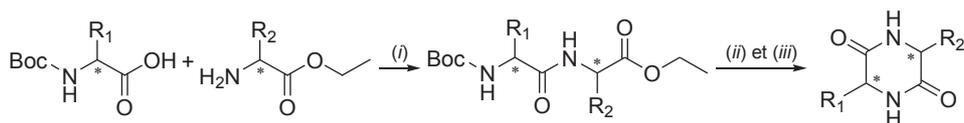


Schéma 167 : Schéma général d'obtention de DKPs en trois étapes

Le choix d'une protection ester éthylique par rapport à un ester méthylique en position C-terminale est justifié du fait de sa plus grande stabilité thermique lors de l'étape (iii) de cyclisation.

### II.1.2.1. Préparation des dipeptides linéaires Boc-Xaa-Yaa-OEt

Les dipeptides linéaires Boc-Xaa-Yaa-OEt ont été préparés de manière conventionnelle à partir de deux acides α-aminés, Boc-Xaa-OH et H-Yaa-OEt, convenablement protégés. L'utilisation du réactif de Castro, ou BOP,<sup>241</sup> comme agent de couplage et de la triéthylamine comme base dans le DMF nous a ainsi permis d'isoler les dipeptides, avec des rendements s'échelonnant de 58 % à 100 %, après un simple lavage acido-basique du milieu réactionnel.

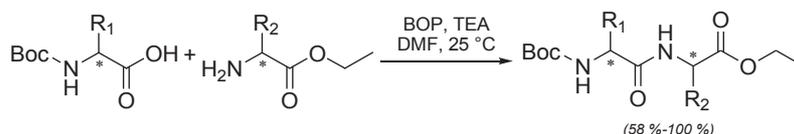


Schéma 168 : Synthèse des dipeptides linéaires Boc-Xaa-Yaa-OEt

### II.1.2.2. Accès aux DKPs par déprotection et cyclisation des dipeptides linéaires Boc-Xaa-Yaa-OEt

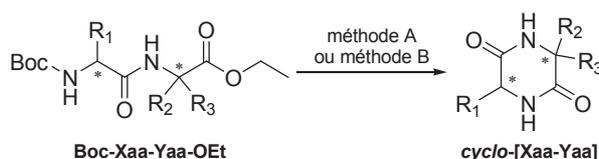
Deux méthodes ont été utilisées afin d'éliminer le groupement -Boc et de déprotéger l'extrémité N-terminale. La première (méthode A) tire profit de la thermosensibilité du carbamate, utilisant une courte irradiation micro-onde à 150 °C. Ce protocole s'inspire de la méthode développée par les groupes de M. Grøtli et de J. C. Menéndez décrivant la réalisation des étapes de déprotection et de cyclisation en une seule opération.<sup>242,243</sup>

Ainsi, mis en suspension dans un mélange H<sub>2</sub>O/DMF (11:1), le dipeptide linéaire protégé est placé dix minutes sous irradiations micro-ondes à 150 °C dans un vial scellé. La libération probable d'un mélange d'isobutène et de CO<sub>2</sub> lors de la thermolyse du groupement -Boc nécessite alors un dégazage du milieu réactionnel, avant de replacer ce dernier dans les mêmes conditions opératoires durant 2.5 h afin de permettre la cyclisation du dipeptide désormais N-déprotégé. Les DKPs sont ensuite isolées sous forme solide après évaporation à sec du brut réactionnel et trituration dans le DCM (pureté ≥ 99 % en RMN, Tableau 2).

Nous avons néanmoins pu constater que cette méthode n'était pas applicable à tous les dipeptides linéaires. Pour certains résidus d'acides α-aminés la voie de synthèse précédente

s'avère inefficace, ne résultant qu'en l'obtention de produits de dégradation, sans que nous puissions rationaliser ce comportement.

Ainsi, nous avons réalisé séparément l'étape de déprotection et l'étape de cyclisation (méthode B) suivant un procédé rapporté en 2004 par A.-L. Johnson *et al.*<sup>244</sup> L'acidolyse du groupement -Boc, employant du TFA, a donc été opérée à température ambiante avant que la cyclisation ne soit effectuée à 150 °C dans le *n*-butanol en présence d'un équivalent de *N*-méthylmorpholine. L'évaporation à sec du milieu réactionnel et la trituration dans le DCM conduisent là aussi à isoler les DKPs sous forme solide (pureté ≥ 99 % en RMN, Tableau 2).



Entrée	R <sub>1</sub>	Xaa	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Yaa	Méthode	Rdt (%)	Taux d'inhibition (%) <sup>b</sup>
1	-H	Gly		-H	Ala	A	97	30
2	-H	Gly		-H	Val	A	93	inactive
3	-H	Gly		-H	Ile	A	66	inactive
4	-H	Gly		-H	Phe	A	94	22
5	-H	Gly		-H	Thr	A	73	inactive
6	-H	Gly		-H	Asp	B	56	inactive
7	-H	Gly		-H	Lys	B	60	32
8	-H	Gly		-H	Dap	B	60	n.d.
9	-H	Gly			Aib	B	55	n.d.
10	-H	Gly			α-Me-Val	B	78	n.d.
11		Val		-H	Val	B	62	n.d.
12		Val		-H	Phe	B	93	n.d.

**Tableau 2** : Synthèse et évaluation biologique de DKPs ; méthode A : H<sub>2</sub>O/DMF (11:1), 150 °C, 10 min. puis 2.5 h ; méthode B : TFA, DCM (1:1), 25 °C puis NMM (1.0 équiv.), AcOH (0.1 N), *n*-BuOH, 150 °C, 1 h ; <sup>b</sup> : valeurs d'inhibition moyennes (triple test) sur la croissance de la lignée cellulaire cancéreuse SKBR3 (concentration de 100.0 μmol.L<sup>-1</sup>)

Parmi les différentes DKPs synthétisées durant ces trois années de doctorat et présentées dans le Tableau 2, certaines avaient précédemment été décrites au cours des travaux de thèse de D. Farran et de T. Coursindel (entrées 1 à 7, lignes grisées) et testées pour leurs activités d'inhibition de la croissance de lignées cellulaires cancéreuses SKBR3 grâce à une collaboration avec l'équipe d'Y. Collette du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM, Institut Paoli-Calmettes).<sup>240</sup> Les DKPs restantes ont été nouvellement synthétisées lors de ce doctorat, bien que certaines d'entre elles soient commerciales (entrées 9 et 11) ou déjà rapportées dans la littérature (entrée 12).<sup>245</sup> D'une manière générale, les rendements en produits isolés sont bons, le plus faible étant décrit pour l'obtention de la *cyclo*-[Gly-Aib] **G9** (55%, entrée 9). Des activités antiprolifératives intéressantes ont pu être obtenues pour les composés *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G7** (entrée 7) et *cyclo*-[Gly-Ala] **G1** (entrée 1), avec respectivement 32 % et 30 % d'inhibition de la croissance de la lignée cellulaire, confirmant l'intérêt pour ces structures en chimie thérapeutique.

Ayant désormais accès à une petite librairie de DKPs, nous nous sommes orientés vers l'étude de leur réactivité en milieu basique.

### II.1.3. Réactivité des DKPs

La présence de protons acides sur les résidus amides limite la fonctionnalisation et, d'une manière plus générale, la réactivité des DKPs. La majorité des méthodes décrites pour accéder à des dérivés de ces structures, en milieu basique notamment, passe ainsi généralement par une protection préalable des fonctions amides, employant des groupements alkyles ou carbonyles, ou convertissant les lactames en lactimes.<sup>234,246,247</sup>

Parmi ces différents dérivés protégés, les bis-Boc DKPs ont cependant rarement été considérées comme des plateformes de départ pour l'élaboration de structures plus complexes. Elles ont essentiellement été décrites jusqu'ici comme substrats de la réaction de TRAL (Transannular Rearrangement of Activated Lactams, abordée à la page 47 de ce manuscrit) conduisant à plusieurs familles de molécules incluant récemment des pyrrolidines pseudopeptidiques.<sup>248</sup> La réactivité de ces bis-Boc DKPs est due à la conversion des résidus amides du lactame en fonctions pseudo-imides. En effet, l'incorporation des groupements carbamates permet d'ajouter un deuxième centre sur lequel le doublet non liant de l'atome d'azote peut être délocalisé, entraînant ainsi un accroissement de l'électrophilie du carbonyle de l'amide et donc une réactivité générale exacerbée de ces bis-Boc DKPs. Par conséquent, les fonctions *N-tert*-butoxycarbamates ne jouent plus uniquement le rôle de groupement protecteur mais aussi celui d'agent d'activation, rendant les fonctions Boc-amide résultantes plus sensibles aux additions de nucléophile.<sup>249-251</sup> Plus particulièrement, il a été démontré que la conversion

d'un résidu amide en son dérivé *N*-Boc conduisait à une hydrolyse sélective de la liaison amide, avec préservation du groupement carbamate, en présence d'une source d'hydroxydes (Schéma 169). La régiosélectivité de cette addition serait due à la plus grande électrophilie et à l'encombrement stérique moindre du carbonyle de l'amide par rapport à celui du carbamate.

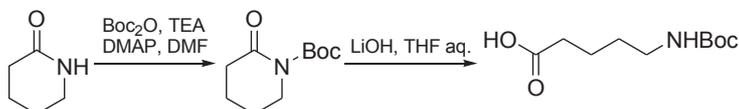


Schéma 169 : Hydrolyse de la fonction Boc-amide d'un lactame en présence de lithine

Nous présenterons donc dans les sections suivantes l'accès aux dérivés bis-Boc des DKPs précédemment synthétisées, avant d'étudier en détail leur réactivité en milieu basique.

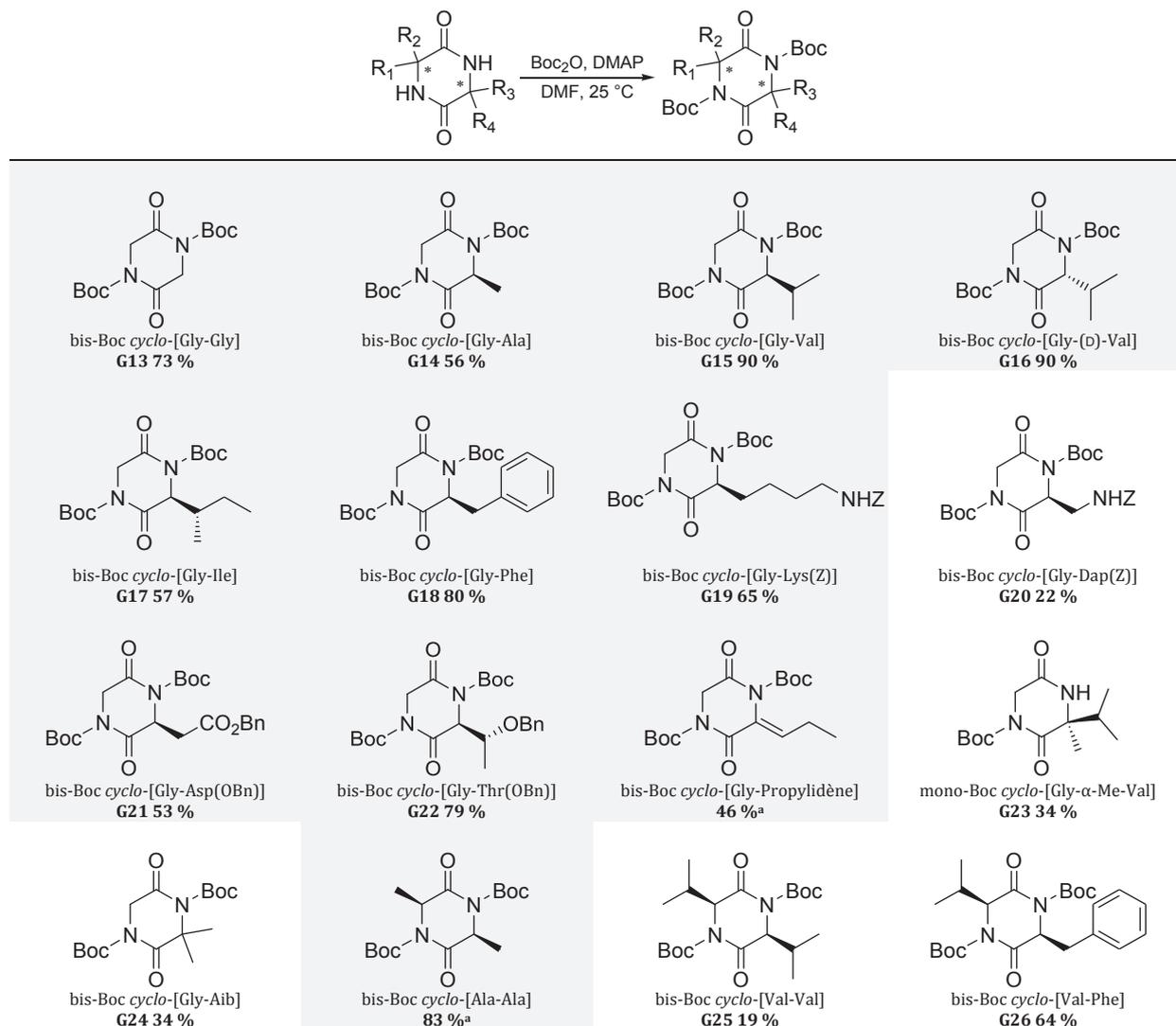
### II.1.3.1. Activation des DKPs en bis-Boc DKPs

La méthode employée pour accéder aux bis-Boc DKPs est une méthode conventionnelle de protection d'amides par des groupements -Boc. En présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle et de 4-diméthylaminopyridine dans le DMF à température ambiante, les produits de protection sont facilement isolés après une rapide purification sur gel de silice.

Plusieurs bis-Boc DKPs avaient été préalablement décrites au cours des travaux de thèse de D. Farran et de T. Coursindel (zones grisées) et ont toutes été resynthétisées durant ce doctorat, hormis la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Propylidène] et la bis-Boc *cyclo*-[Ala-Ala]. Les structures non grisées correspondent aux produits décrits pour la première fois durant ces travaux de thèse (Figure 7). L'ensemble de ces hétérocycles activés sont généralement obtenus avec des rendements supérieurs à 50 %, mais on notera cependant quelques exceptions :

- La bis-Boc *cyclo*-[Gly-Dap(Z)] **G20** est isolée avec un rendement médiocre de 22 %, due à la formation de l'espèce secondaire bis-Boc *cyclo*-[Gly-Dap(Z, Boc)] **G27** doublement protégée sur la chaîne latérale (non représentée, voir partie expérimentale).
- La bis-Boc *cyclo*-[Gly- $\alpha$ -Me-Val] n'est pas isolée, seul le produit de monoprotection **G23** a pu être obtenu, probablement à cause de l'encombrement généré par la double substitution du carbone stéréogène. D'une manière plus générale, la présence de deux substituants sur l'hétérocycle, portés par un ou deux carbones, dans le cas de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24** ou de la bis-Boc *cyclo*-[Val-Val] **G25**, tend à diminuer les rendements isolés.

Pour des raisons que nous expliciterons plus loin, l'analogue débenzylé de **G21** a aussi été synthétisé, par hydrogénolyse conventionnelle de la bis-Boc DKP protégée, pour conduire à la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] **G28** (non représentée).

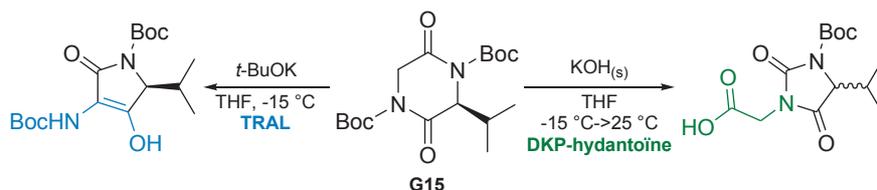


**Figure 7 :** Rendements obtenus pour la synthèse d'une librairie de Boc DKPs ; <sup>a</sup> produits synthétisés lors des travaux de thèse de D. Farran de 2004 à 2007 et non resynthétisés

Ayant à notre disposition une bibliothèque de dix-sept bis-Boc DKPs, nous nous sommes alors intéressés à leur réactivité en milieu basique en choisissant, dans un premier temps, la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] comme modèle.

### II.1.3.2. Réactivité de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] en milieu basique

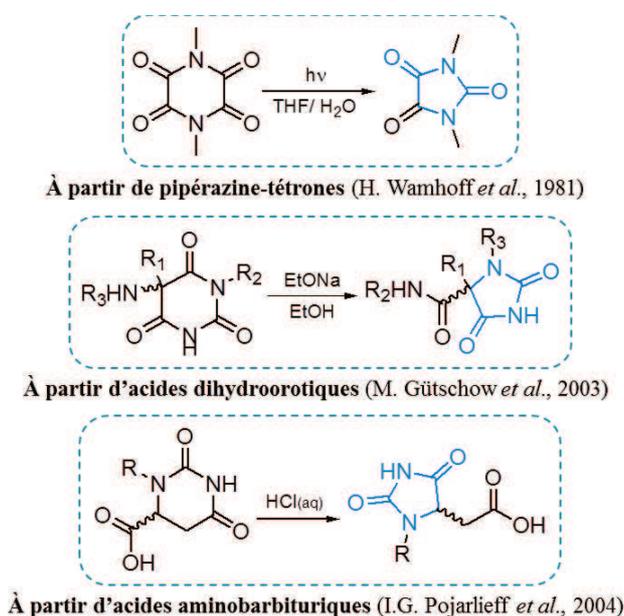
Nous connaissons déjà à ce stade la réactivité de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] en présence d'une base forte de type LiHMDS ou *t*-BuOK, conduisant aux produits de la réaction de TRAL. L'emploi d'une base moins forte et plus nucléophile que les précédentes nous a alors permis ici de mettre en évidence une réactivité nouvelle et particulière. En présence d'une suspension de KOH dans du THF anhydre à -15 °C durant 1 h puis à 25 °C durant 5 h, la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] est ainsi rapidement convertie en hydantoïne (Schéma 170), avec perte en masse d'un résidu *-t*-Bu.



**Schéma 170** : Différentes réactions de contraction de cycle de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] en fonction de la base employée

L'emploi de deux bases différentes provoque ainsi deux réactions distinctes de contraction de cycle 6→5, l'une conduisant à des structures de type aminotétramate, l'autre à des hydantoïnes substituées. Au regard de la littérature, aucune condition permettant la transformation directe de 2,5-dicétopipérazines en hydantoïnes n'avait été décrite. Le développement d'une réaction de ce type permettrait ainsi potentiellement de convertir une librairie de DKPs en leurs analogues contraints, selon le concept de « librairies from librairies », développé par R. A. Houghten *et al.* en 1994.<sup>1</sup>

Jusqu'ici, les exemples se rapprochant le plus de cette nouvelle réaction de contraction de cycle concernaient le photo-réarrangement de 1,4-diméthylpipérazine-2,3,5,6-tétrones en diméthyl-imidazolidinetriones,<sup>252</sup> la conversion d'acides aminobarbituriques en hydantoïnes<sup>253</sup> et la transformation d'acides dihydroorotiques en hydantoïnes (Figure 8).<sup>254</sup>



**Figure 8** : Réactions de contraction de cycle 6→5 : accès à des squelettes hydantoïnes

Le développement de nouvelles réactions pour la synthèse d'hydantoïnes substituées demeure toujours intéressant dues aux multiples activités biochimique et pharmacologique présentées par ces hétérocycles ubiquitaires.<sup>255-262</sup> Isolées pour la première fois en 1861 par A. Baeyer,<sup>263</sup> les hydantoïnes ont ensuite été utilisées pour leurs propriétés pharmaceutiques dès 1916 avec

la commercialisation de la 5,5'-phényléthylhydantoïne en tant qu'anticonvulsivant sous le nom de nirvanol.<sup>264</sup>

Bien que le nombre de publications traitant de l'intérêt en chimie médicinale pour ces structures diminue régulièrement depuis les années 80, encore plus de deux cents références par an en moyenne ont traité des hydantoïnes lors de la dernière décennie, démontrant un attrait toujours prégnant vis-à-vis de ces hétérocycles (Figure 9).

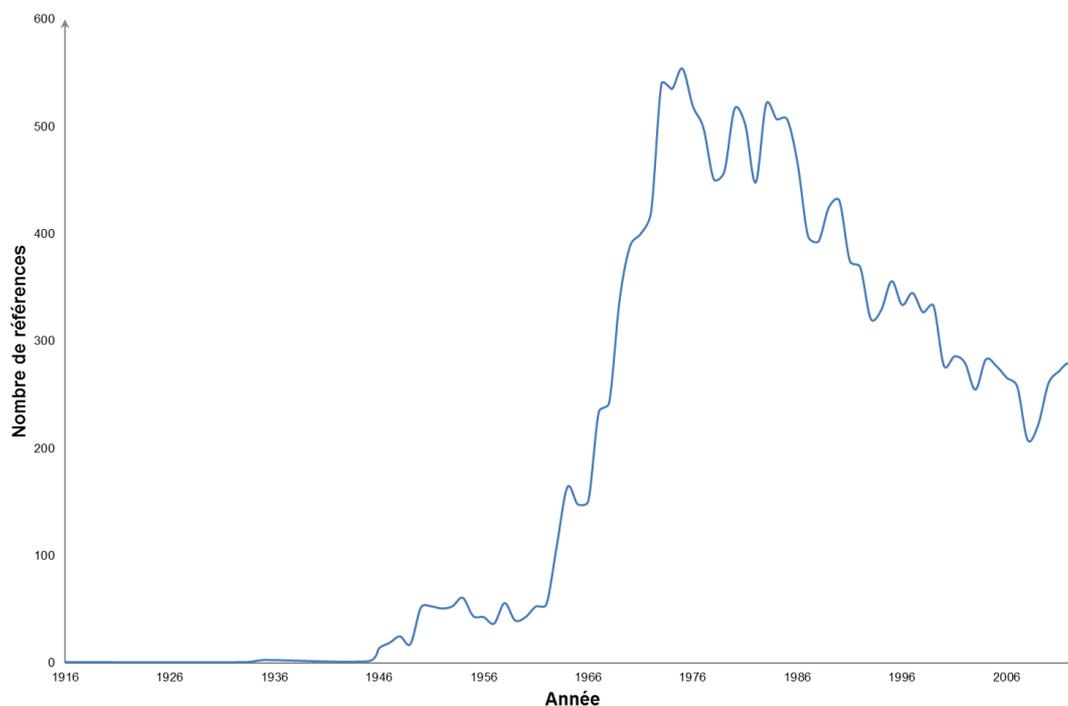


Figure 9 : Nombre de références traitant de l'intérêt biomédical des hydantoïnes en fonction des années, depuis 1916 jusqu'à 2013 (Source : PubMed)

Transformer un ensemble de molécules bioactives en des analogues contraints ayant eux-aussi démontré leur occurrence dans des molécules d'intérêt thérapeutique est un concept intéressant à développer. Il nous est donc apparu nécessaire d'étudier plus en profondeur cette nouvelle réaction de contraction de cycle de DKPs en hydantoïnes et, en particulier, d'évaluer son application aux bis-Boc DKPs précédemment synthétisées.

## II.2. Des 2,5-dicétopipérazines aux hydantoïnes : une nouvelle réaction de contraction de cycle

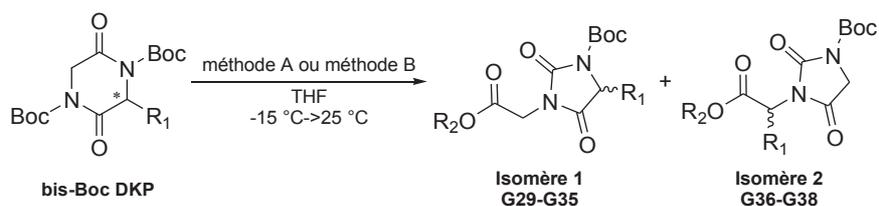
Ayant découvert une réactivité nouvelle en milieu basique des DKPs activées par des groupements *N-tert*-butyloxycarbonyles nous allons décrire au cours de ce chapitre la faisabilité de cette contraction de cycle en hydantoïnes et, plus précisément, l'aspect régio- et stéréosélectif du réarrangement. Une seconde partie sera ensuite dédiée à une étude mécanistique.

## II.2.1. Faisabilité du réarrangement DKPs-hydantoïnes

Nous avons donc choisi d'appliquer les conditions ayant permis la contraction de cycle de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] modèle à la librairie de bis-Boc DKPs précédemment préparée.

 II.2.1.1. Utilisation de bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa] monosubstituées

Dans un premier temps, la réaction a été évaluée sur des bis-Boc DKPs monosubstituées de formule générale bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa]. Les résultats obtenus sont détaillés dans le Tableau 3 ci-après. L'ensemble de ces résultats démontre l'influence sur ce réarrangement des aspects régio- et stéréo-sélectifs que nous allons décrire ici.

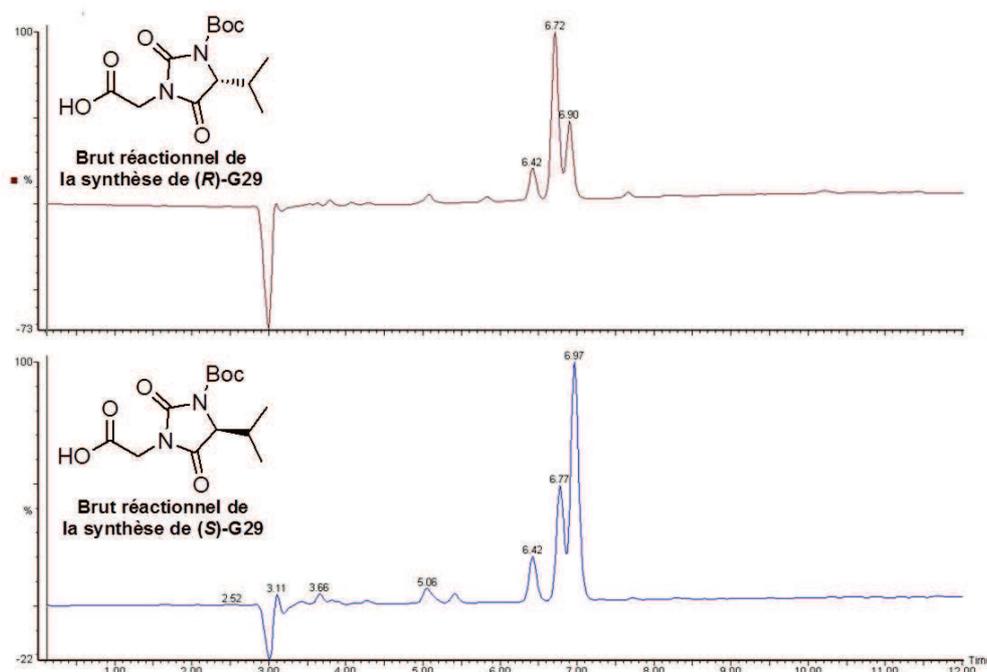


Entrée	bis-Boc DKP	R <sub>1</sub>	Méthode	Rdt iso 1 (%) <sup>a</sup>	Rdt iso 2 (%) <sup>a</sup>	Ratio iso 1 <sup>b</sup>	Ratio iso 2 <sup>b</sup>
1	G15		A	90	-	70:30	-
2	G13	-H	A	-	-	-	-
3	G14		A	-	-	-	-
4	G16		A	88	-	70:30	-
5	G16		B	71	-	83:17	-
6	G17		A	88	-	70:30	-
7	G18		A	24	50	rac.	rac.
8	G22		A	6	34	74:26 <sup>c</sup>	77:23 <sup>c</sup>
9	G28		A	50	-	rac.	-
10	G19		A	52	34	rac. <sup>c</sup>	rac. <sup>c</sup>
11	G20		A	-	-	-	-

**Tableau 3** : Applications du réarrangement ; méthode A: KOH solide, R<sub>2</sub> = H ; méthode B : MeONa solide, R<sub>2</sub> = Me ; <sup>a</sup> rendement isolé ; <sup>b</sup> ratio d'énantiomères (déterminé par HPLC chirale et confirmé après avoir isolé chaque énantiomère) ou de diastéréoisomères (déterminé par RMN-<sup>1</sup>H et confirmé après avoir isolé chaque diastéréoisomère) ; <sup>c</sup> ratio de diastéréoisomères déterminé après couplage des isomères 1 et 2 avec H-Phe-OBn.HCl

► Employant la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] **G15** modèle, les produits de contraction de cycle **G29** ont pu être isolés avec un rendement satisfaisant de 90 %. Bien qu'une complète régiosélectivité en faveur de l'isomère 1 soit observée, le produit réactionnel **G29** est obtenu sous la forme d'un mélange d'énantiomères (**R**)-**G29** et (**S**)-**G29** avec un ratio énantiomérique modeste (entrée 1), déterminé après avoir séparé et isolé les deux hydantoïnes. La déprotection du groupement -Boc de l'isomère majoritaire et la mesure du pouvoir rotatoire du produit résultant nous ont ainsi permis de conclure quant à la configuration (**S**) du composé, par comparaison avec les données de la littérature.<sup>265</sup>

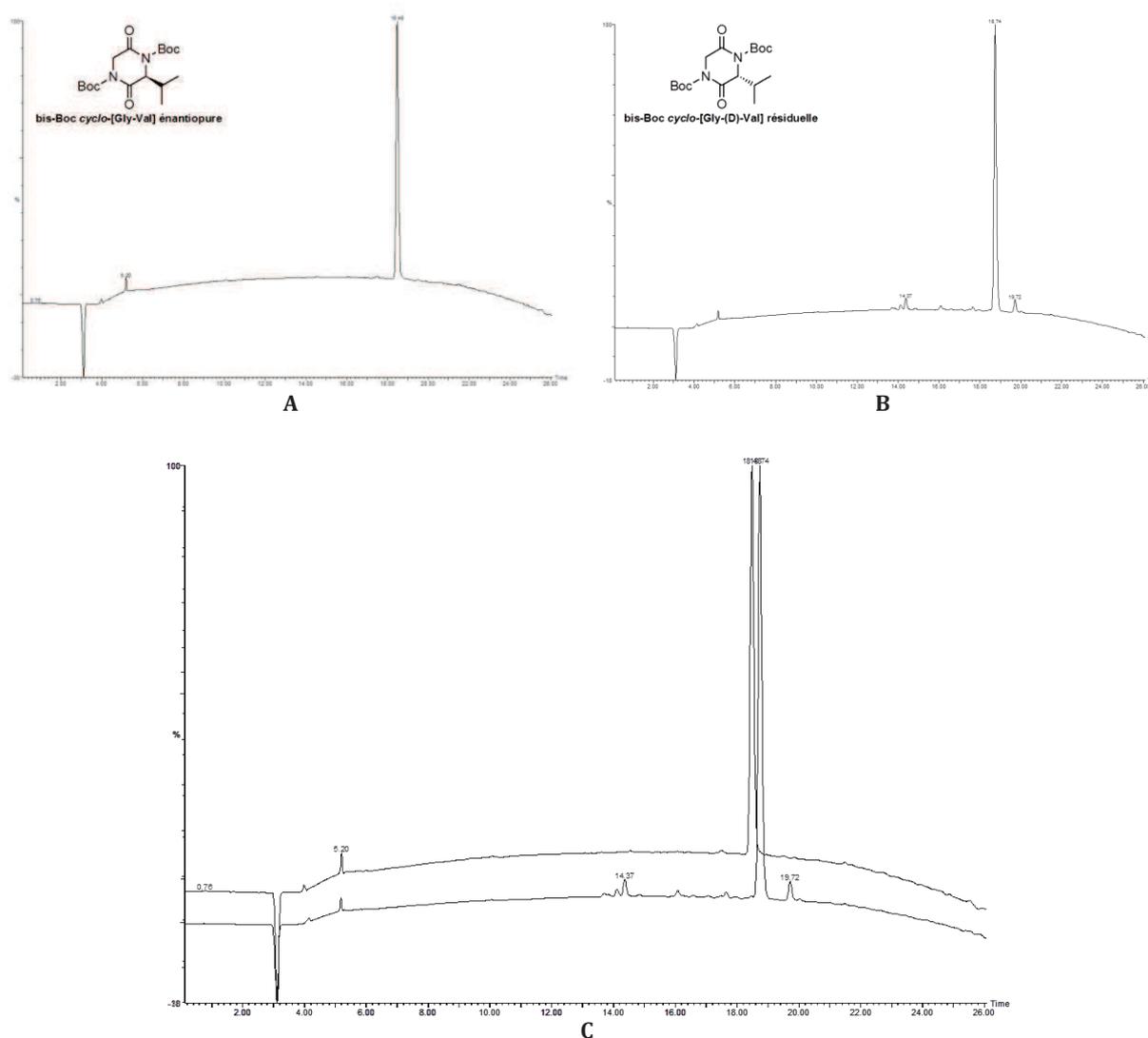
Sans surprise, la réaction s'est avérée totalement reproductible lorsque l'énantiomère bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] **G16** a été utilisé (entrée 4), avec un taux d'épimérisation comparable en faveur de (**R**)-**G29** cette fois-ci. La comparaison des données obtenues pour la synthèse des mélanges d'énantiomères **G29** à partir des DKPs **G15** et **G16** nous a alors permis de confirmer la stéréochimie des hydantoïnes (Figure 10). L'hydantoïne (**R**)-**G29** possède ainsi un temps de rétention compris entre 6.72 min. et 6.77 min. selon les expériences et est obtenue majoritairement lorsque la DKP **G16** est mise en réaction. À l'inverse, l'utilisation de la DKP **G15** permet la formation préférentielle de l'hydantoïne (**S**)-**G29**, dont le temps de rétention varie entre 6.90 min. et 6.97 min. Le pic au temps de rétention de 6.42 min. correspond dans les deux cas aux produits ayant perdu le carbamate, due à la présence de TFA dans les éluants d'HPLC.



**Figure 10** : Spectres HPLC des bruts réactionnels obtenus lors des synthèses des hydantoïnes (**R**)-**G29** et (**S**)-**G29**

Il est intéressant de noter à ce stade qu'un simple lavage acido-basique permet de séparer les produits de la réaction de la bis-Boc DKP résiduelle n'ayant pas réagi. D'une manière générale,

les pourcentages de rendement restants correspondent ainsi à du réactif de départ et nous avons alors voulu vérifier la stéréochimie de ces composés afin de déterminer à quelle étape l'épimérisation pouvait avoir lieu. Nous avons ainsi comparé les profils HPLC de deux DKPs : la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] **G15** pure, n'ayant pas été engagée dans la réaction de contraction de cycle, et la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] **G16** collectée à hauteur de 12 % après les lavages acido-basiques du brut réactionnel de l'hydantoïne (**R**)-**G29**. La Figure 11 montre ainsi, après superposition des deux spectres obtenus par HPLC chirale, qu'aucune trace de la DKP énantiomère **G15** n'est détectée dans le milieu réactionnel de la DKP **G16** récupérée après réaction. Ceci démontre ainsi que l'inversion de configuration n'a pas lieu sur le réactif de départ et que ces bis-Boc DKPs pourraient ainsi être réutilisées telles quelles dans cette réaction de réarrangement afin d'accroître artificiellement le rendement en hydantoïne.



**Figure 11** : Pureté de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] résiduelle ; **A** : spectre HPLC de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] résiduelle ( $t_r = 18.74$  min.) ; **B** : spectre HPLC de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] **G15** énantiopure ( $t_r = 18.48$  min.) ; **C** : superposition des spectres **A** et **B**

► En remplaçant l'hydroxyde de potassium par le méthanolate de sodium, les dérivés esters méthyliques **G30** ont été isolés avec des rendements légèrement plus faibles mais avec un ratio énantiomérique supérieur (entrée 5).

La faisabilité de ce réarrangement a ensuite été évaluée en testant plusieurs bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa] [Xaa = Gly, Ala, Ile, Phe, Thr(OBn), Asp(OH), Lys(Z), Dap(Z)] (Tableau 3). Le réarrangement DKP-hydantoïne procède avec des rendements globalement satisfaisants, une sélectivité préférentielle pour les régioisomères 1 et avec des ratios énantiomériques et diastéréoisomériques variables.

► Effectuée sur la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Ile] **G17** (entrée 6), la réaction de contraction de cycle conduit aux hydantoïnes **G31** avec des résultats très similaires à ceux obtenus pour les dérivés valine, puisqu'une régiosélectivité totale et un ratio énantiomérique satisfaisant ont été relevés.

► L'encombrement généré par le substituant porté par la DKP semble avoir une grande influence sur la sélectivité du réarrangement puisque lorsque la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G19** est utilisée, les deux isomères 1 et 2, correspondant respectivement aux hydantoïnes **G35** et **G38**, en mélange racémique, sont obtenus (entrée 10). La chaîne linéaire  $-(\text{CH}_2)_4\text{NHZ}$  provoquerait ainsi un encombrement moins important que les chaînes ramifiées précédentes, résultant en la formation des deux hydantoïnes régioisomères dont la séparation s'est avérée aisée. Néanmoins, malgré toutes nos tentatives, aucune condition de purification en HPLC chirale n'a permis la résolution des énantiomères, nous poussant à recourir au couplage des hydantoïnes **G35** et **G38** avec un acide  $\alpha$ -aminé, la H-Phe-OBn, afin d'accéder à des diastéréoisomères, plus facilement purifiables. Comme attendu, le couplage des hydantoïnes **G35** nous a donné deux produits, isolés en proportions égales. Par contre, un seul produit a pu être obtenu lorsque les hydantoïnes **G38** ont été soumises aux mêmes conditions, un des énantiomères n'ayant visiblement pas réagi sans que nous puissions l'expliquer. N'ayant aucun indice quant à la stéréochimie des différents produits obtenus, aucun centre stéréogène n'a été attribué (Figure 12).

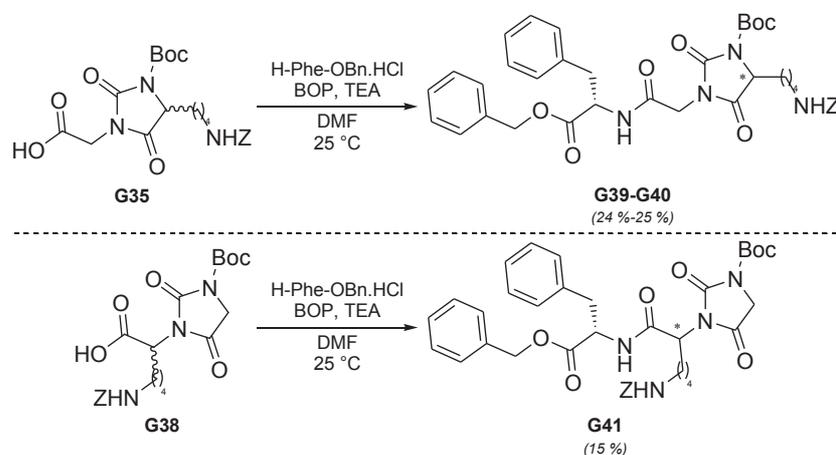
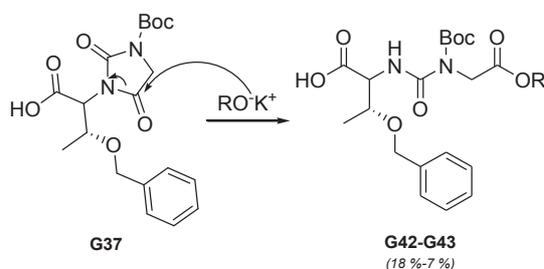


Figure 12 : Couplage des hydantoïnes **G35** et **G38** avec H-Phe-OBn.HCl

Bien qu'une certaine logique puisse être dégagée des résultats précédents quant à l'influence de l'encombrement de la chaîne latérale sur la régiosélectivité, l'exemple des entrées 7 à 9 tend à contredire ces observations.

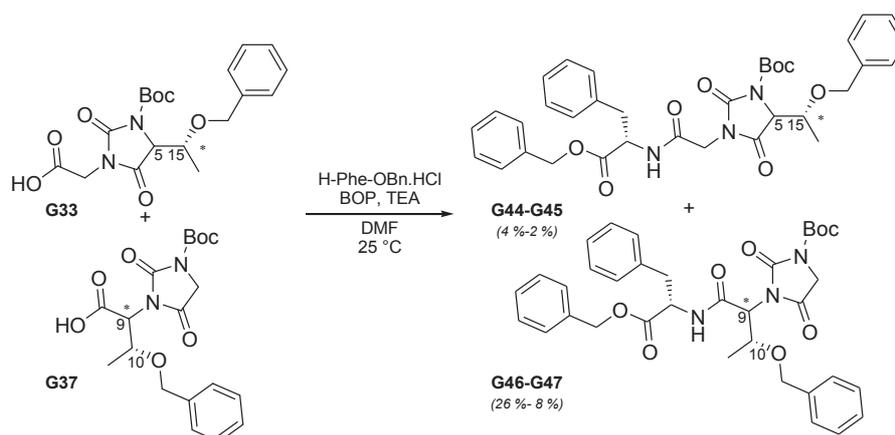
► Appliqué à la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OBn)] **G21**, le protocole ne permet pas d'isoler l'hydantoïne attendue mais conduit à l'obtention de plusieurs produits secondaires, détectés en LC-MS et correspondant aux produits de saponification et d'ouverture de cycle de la DKP. Par contre, une régiosélectivité totale en faveur de l'isomère 1 est obtenue lorsque la réaction est effectuée sur la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] **G28** bien que la chaîne latérale -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H ne soit *a priori* pas considérée comme un groupement générant un fort encombrement. Le rendement modeste en hydantoïne **G34** que nous avons obtenu (50 %) est essentiellement dû à la dégradation de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] de départ sous la forme de produits d'ouverture de cycle.

► Enfin, employant respectivement la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Phe] **G18** (entrée 7) et la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Thr(OBn)] **G22** (entrée 8), les hydantoïnes majoritairement obtenues sont les régioisomères 2, reflétant pour ces substrats un comportement différent de celui observé jusqu'ici. Concernant le dérivé thréonine, le rendement global en hydantoïne **G33** et **G37** est faible (40 %), ce qui s'explique par l'obtention conjointe des deux produits d'ouverture **G42** et **G43**, résultant de l'addition d'hydroxyde ou de *tert*-butanolate sur l'hydantoïne **G37**, avec des rendements respectifs de 18 % et 7 % (Schéma 171).



**Schéma 171** : Ouverture de cycle de l'hydantoïne **G37** conduisant aux dipeptides-urée **G42** et **G43** (**G42**, R = H; **G43**, R = *t*-Bu)

Aucune hydantoïne, régioisomère ou diastéréoisomère, n'a pu être isolée pure à ce stade, dus à des problèmes de coélution, nous conduisant à nouveau à effectuer un couplage avec le dérivé H-Phe-OBn afin de déterminer les proportions respectives en isomères (Schéma 172).



**Schéma 172 :** Couplage des hydantoïnes **G33** et **G37** avec H-Phe-OBn.HCl ((5*S*,15*R*)-**G44**, (5*R*,15*R*)-**G45**, (9*S*,10*R*)-**G46** et (9*R*,10*R*)-**G47**)

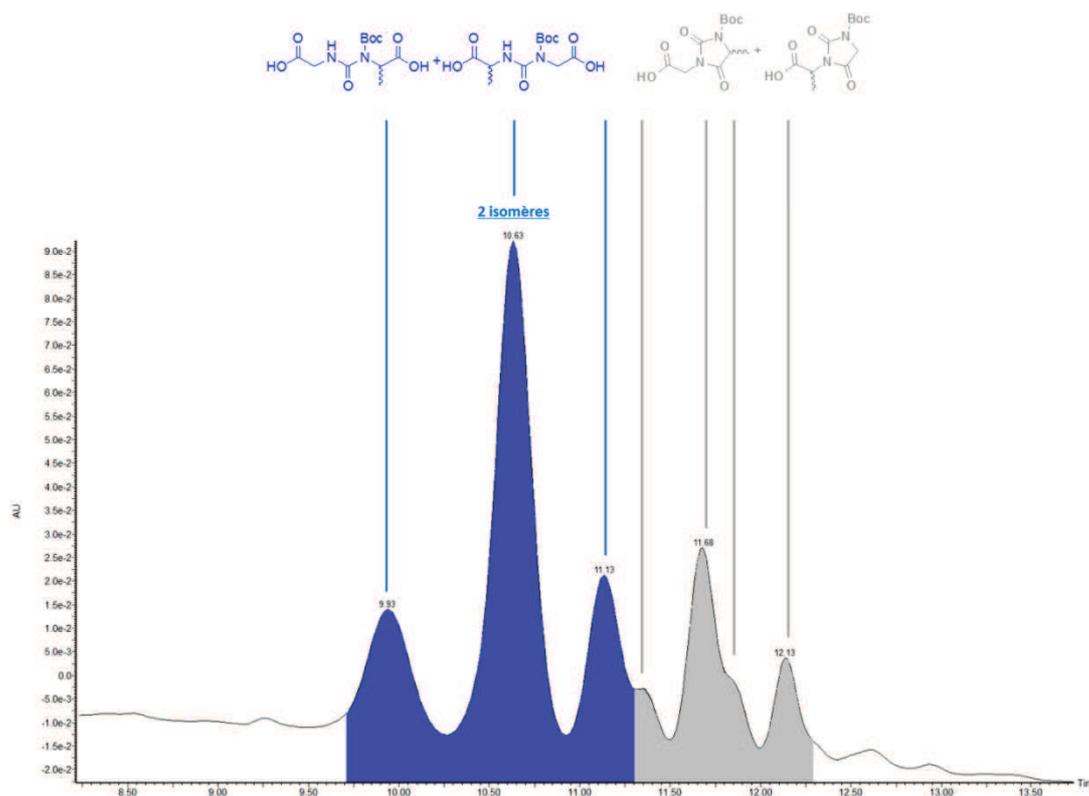
Face aux faibles proportions d'hydantoïnes obtenues, nous avons alors tourné notre attention vers l'emploi d'autres bases. Alors que l'hydroxyde de sodium nous a donné des résultats similaires, la lithine n'a offert qu'un faible taux de conversion, inférieur à 20 %. L'utilisation d'hydroxyde de césium ou de méthanolate de sodium s'est elle aussi révélée peu appropriée, les dérivés hydantoïnes étant formés conjointement avec un trop grand nombre de produits de dégradation.

Des résultats décevants ont par ailleurs été obtenus avec les dérivés Dap(Z), Gly et Ala.

► Ainsi, lorsque la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Dap(Z)] **G20** a été employée (entrée 11), nous avons constaté la présence d'une multitude de produits secondaires en HPLC, aucun d'eux ne possédant la masse de l'hydantoïne attendue.

► Dans le cas du dérivé alanine **G14** (entrée 3), les produits de réaction ont pu être distingués, bien qu'en très faible quantité (taux de conversion inférieur à 5 %), par analyse LC-MS effectuée sur une colonne HPLC chirale, mais uniquement sous la forme de mélange racémique de régioisomères. De plus, la présence des produits d'hydrolyse de ces quatre hydantoïnes avec des temps de rétention très proches nous a dissuadés d'effectuer la purification du brut réactionnel qui se serait révélée trop contraignante (Figure 13).

► Enfin, nous avons constaté qu'aucun réarrangement ne s'effectuait lorsque le substrat employé était la plus simple des 2,5-dicétopipérazines, la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Gly] **G13** (entrée 2). La totalité du réactif initial est en effet récupérée en fin de réaction, attestant de son absence totale de réactivité.



**Figure 13** : Profil HPLC du brut réactionnel du réarrangement de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Ala] en hydantoïne montrant les différents produits de réaction

Nous avons donc démontré jusqu'ici les différentes applications de cette nouvelle réaction de contraction de cycle, avec ses limitations inhérentes, en utilisant huit bis-Boc DKPs différentes, toutes monosubstituées et de structure générale *cyclo*-[Gly-Xaa]. Nous nous sommes alors intéressés à l'exemplification de ce réarrangement à des DKPs disubstituées.

### II.2.1.2. Utilisation de DKPs disubstituées

Cinq bis-Boc DKPs disubstituées ont été évaluées : *cyclo*-[Gly-Propylidène], *cyclo*-[Gly-Aib] **G24**, *cyclo*-[Ala-Ala], *cyclo*-[Val-Val] **G25** et *cyclo*-[Val-Phe] **G26**.

► Nous avons pu constater que la présence de deux substituants sur le même carbone ne permettait pas d'isoler les hydantoïnes attendues. L'utilisation de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Propylidène] a ainsi conduit à la formation de produits secondaires, principalement des produits d'ouverture de cycle de la DKP de départ.

L'emploi de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] a néanmoins pu démontrer que la formation des produits de réarrangement attendus était possible bien que nous n'ayons pas réussi à les isoler. En effet, lorsque cette bis-Boc DKP a été placée dans les conditions précédemment décrites, cinq produits ont été détectés par analyse LC-MS, dont seulement deux ont pu être entièrement caractérisés : le produit de TRAL **G48**, obtenu normalement en présence d'une base forte de type *t*-BuOK, LiHMDS ou NaH et dont le mécanisme de formation sera explicité lors du prochain

chapitre, et le dipeptide **G49**, résultant très probablement d'une ouverture subséquente de l'hydantoïne intermédiairement formée, par du *tert*-butanolate (Figure 14).

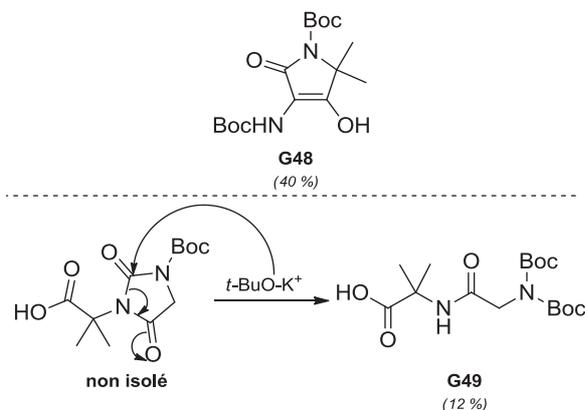


Figure 14 : Produits obtenus lors de la tentative de réarrangement de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib]

► Lorsque la bis-Boc *cyclo*-[Val-Val] **G25** est utilisée, seul le produit de TRAL **G50** en mélange de diastéréoisomères (1:0.32, ed = 52 %), est obtenu, avec un rendement de 62 % (Figure 15).

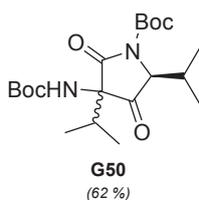


Figure 15 : Produit de TRAL issu de la bis-Boc *cyclo*-[Val-Val]

► Lors de la mise en réaction de la bis-Boc *cyclo*-[Ala-Ala], les produits de réarrangement attendus sont effectivement formés mais avec les mêmes complications que lors de l'utilisation de la *cyclo*-[Gly-Ala], à savoir l'obtention d'un mélange inséparable de huit composés : les quatre isomères des hydantoïnes ainsi que leurs produits d'ouverture de cycle respectifs (Schéma 173). Là encore, aucune condition de purification n'a permis la séparation des différents produits et ce même après couplage avec un résidu de H-Phe-OBn. On notera toutefois l'influence de la présence d'un deuxième substituant sur le cycle DKP puisque l'on constate 62 % de conversion de la bis-Boc *cyclo*-[Ala-Ala] contre moins de 5 % pour la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Ala].

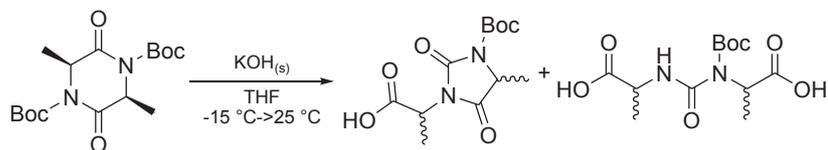
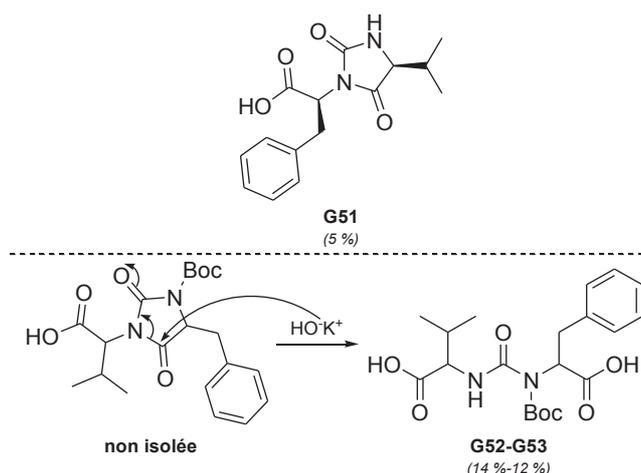


Schéma 173 : Application du réarrangement à la bis-Boc *cyclo*-[Ala-Ala]

► Enfin, la bis-Boc *cyclo*-[Val-Phe] dissymétrique **G26** a été convertie en trois produits, incluant l'hydantoïne déprotégée **G51**, isolée avec un rendement médiocre de 5 %. Les deux autres composés récoltés après purification sont les produits d'hydrolyse **G52** et **G53** de l'autre régioisomère non isolé de l'hydantoïne (Figure 16).



**Figure 16** : Produits obtenus lors de la tentative de réarrangement de la bis-Boc *cyclo*-[Val-Phe]

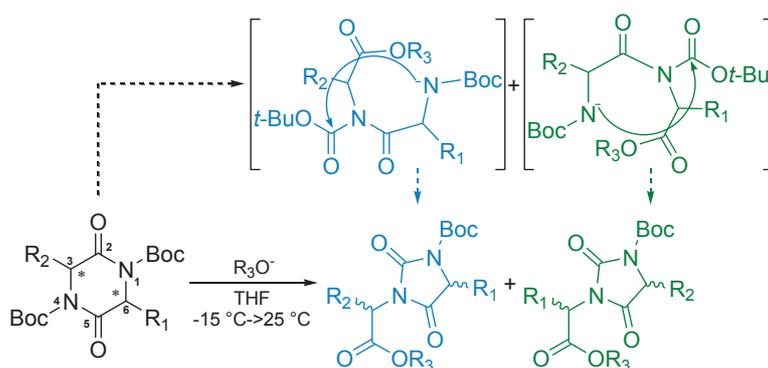
Des résultats peu encourageants ont donc été constatés lorsque des bis-Boc DKPs plus substituées ont été employées. L'obtention d'un grand nombre de produits d'ouverture de cycle reflète une plus grande réactivité des hydantoïnes, probablement due à des tensions de cycle accrues dans les produits de réarrangement. Il semble donc qu'un équilibre fragile existe entre le nombre et la taille des substituants : l'absence de chaîne latérale, comme dans le cas de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Gly], ou la présence d'un substituant peu volumineux, comme pour la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Ala], n'entraînant ainsi pas, ou peu, la formation des hydantoïnes attendues.

Pour résumer, de bons résultats ont pu être obtenus avec les DKPs monosubstituées, et, plus particulièrement, avec des substituants alkyles encombrés (isopropyle ou *sec*-butyle) pour lesquels de bons rendements et une régiosélectivité totale ont été observés. Toutefois, la présence d'un second substituant pose des problèmes de réactivité de la part des bis-Boc DKPs, avec la formation fortuite des produits de TRAL, et de stabilité des hydantoïnes potentiellement générées, avec l'obtention de plusieurs produits d'ouverture de cycle.

Au regard de ces résultats, nous avons tenté de rationaliser la formation des hydantoïnes en proposant un mécanisme réactionnel prenant en considération la réactivité des bis-Boc DKPs de départ.

### II.2.2. Proposition mécanistique pour le réarrangement DKPs-hydantoïnes

Le Schéma 174 présente une proposition mécanistique du réarrangement DKPs-hydantoïnes. Nous postulons ainsi que l'espèce nucléophile, méthanolate ou hydroxyde, s'additionnerait sur une des fonctions carbonyles 2 ou 5 de la DKP activée pour conduire aux Boc-amidures intermédiaires linéaires, avec une régiosélectivité dépendante de l'encombrement créé par les groupements en positions 3 et 5. L'addition de cet amidure sur le carbonyle du groupement carbamate permettrait alors la cyclisation, avec libération concomitante de *tert*-butanolate de sodium dans le milieu réactionnel.

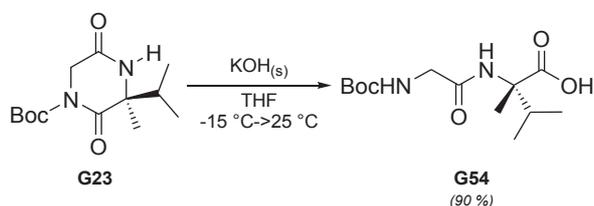


**Schéma 174** : Proposition de mécanisme pour la réaction de contraction de cycle des DKPs en hydantoïnes

En présence d'une gêne stérique causée par un groupement  $R_1$  isopropyle ou *sec*-butyle, en position 6 sur la DKP, et d'un faible encombrement en position 3 avec  $R_2 = H$ , le nucléophile s'additionnerait préférentiellement sur le carbonyle 2, le plus éloigné du groupement  $R_1$ , résultant en une régiosélectivité totale. À l'inverse, si l'encombrement généré par le substituant  $R_1$  n'est pas suffisant, un mélange de régioisomères est obtenu.

Afin d'étayer notre hypothèse sur le mécanisme de réarrangement DKPs-hydantoïnes, nous avons imaginé deux réactions différentes, la première employant comme substrat la mono-Boc *cyclo*-[Gly- $\alpha$ -Me-Val] **G23** précédemment synthétisée.

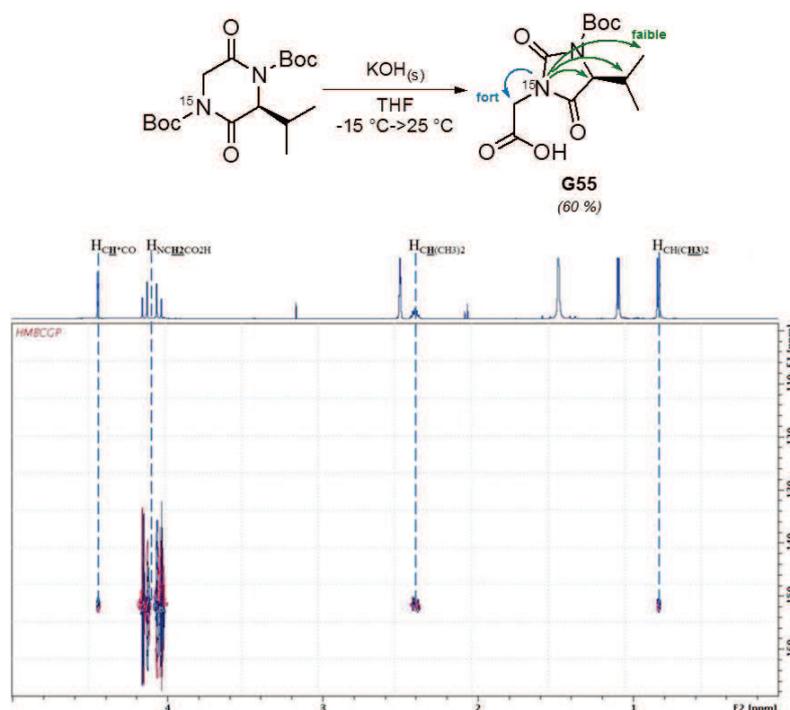
Grâce à cette DKP monoprotégée nous avons pu effectivement démontrer que la première étape passait très certainement par l'ouverture de la DKP *via* l'addition de l'hydroxyde sur le carbonyle activé par le groupement -Boc. En effet, dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, le dipeptide **G54** a pu être isolé, confirmant l'effet activateur du -Boc de par l'addition sélective de l'hydroxyde sur le résidu Boc-amide. La deuxième étape, correspondant *a priori* à une cyclisation, serait ici rendue impossible, en l'absence du second groupement carbamate (Schéma 175).



**Schéma 175** : Application des conditions réactionnelles à une mono-Boc DKP

Le second essai réalisé pour tenter de démontrer le mécanisme proposé a consisté à effectuer la réaction de contraction de cycle en hydantoïne à partir de la bis-Boc *cyclo*-[ $^{15}N$ ]Gly-Val], marquée à l'azote 15 et précédemment synthétisée au laboratoire.<sup>266</sup> Une expérience d'HBMC  $^{15}N/^1H$  effectuée sur l'hydantoïne **G55** obtenue a alors pu confirmer que l'atome d'azote 15 était bien positionné à l'endroit attendu grâce à une forte corrélation avec le méthylène voisin et de

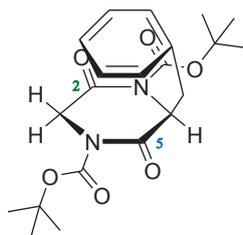
faibles corrélations avec la chaîne isopropyle. L'absence de toute corrélation avec le groupement -Boc permet là-aussi de confirmer la localisation de l'atome d'azote 15 (Figure 17).



**Figure 17** : Réaction de réarrangement effectuée sur une DKP marquée à l'azote 15 et représentation des corrélations observées lors de l'analyse de l'hydantoïne **G55'** par expérience d'HMBC  $^{15}\text{N}/^1\text{H}$

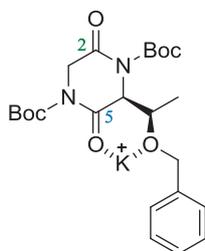
Bien que ces deux expériences tendent à confirmer notre mécanisme, on se souvient cependant que des résultats surprenants avaient été obtenus lorsque cette réaction avait été effectuée sur les bis-Boc *cyclo*-[Gly-Thr(OBn)] ( $\text{R}_1 = -\text{CH}^*(\text{CH}_3)\text{OBn}$  et  $\text{R}_2 = \text{H}$ ) et *cyclo*-[Gly-Phe] ( $\text{R}_1 = \text{Bn}$  et  $\text{R}_2 = \text{H}$ ) où les hydantoïnes **G37** et **G36** avaient majoritairement été isolées, résultant donc de l'addition de l'ion hydroxyde sur le carbonyle le plus encombré. Deux explications différentes peuvent être ici avancées pour rendre compte de cette réactivité inattendue.

► Concernant les dérivés phénylalanine, il a été démontré dans la littérature que, dans le cas de la *cyclo*-[Gly-Phe], le cycle aromatique se positionnait au-dessus de l'hétérocycle *via* un « stacking » probablement causé par des interactions dipôle-dipôle induit entre les fonctions amides et le phényle.<sup>267,268</sup> Il est alors raisonnable de supposer que dans le cas des analogues bis-Boc, une conformation similaire provoquerait un encombrement accru du carbonyle 2 résultant donc en la formation des hydantoïnes **G36**, *a priori* défavorisée, par l'addition d'hydroxyde sur le carbonyle 5 (Figure 18).



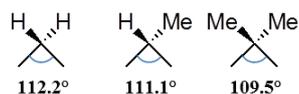
**Figure 18** : Proposition de conformation de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Phe] expliquant la formation préférentielle des hydantoïnes **G36**

► Cette proposition ne peut toutefois s'appliquer à la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Thr(OBn)] pour laquelle le groupement benzyle serait trop éloigné des résidus amides pour effectuer un « stacking » efficace. Une explication de l'obtention majoritaire des hydantoïnes **G37** pourrait alors venir de la formation potentielle d'une liaison ion-dipôle entre le cation potassium et les atomes d'oxygène de la chaîne latérale et du carbonyle voisin, dirigeant ainsi l'attaque de l'hydroxyde sur le carbonyle 5 (Figure 19).



**Figure 19** : Formation possible d'une liaison ion-dipôle expliquant la formation préférentielle des hydantoïnes **G37**

Enfin, nous avons observé que les bis-Boc *cyclo*-[Gly-Gly] et [Gly-Ala] ne représentaient pas des substrats de choix pour l'obtention des hydantoïnes correspondantes. Ceci pourrait être relié à un potentiel effet Thorpe-Ingold, décrivant l'accélération de réactions de cyclisation grâce au remplacement d'atomes d'hydrogène par des groupements alkyles sur un atome de carbone reliant deux centres réactifs.<sup>269</sup> Bien qu'initialement décrit comme un effet *gem*-diméthyle, avec le remplacement des deux protons d'une unité méthylène par deux groupements méthyles, il a été démontré qu'une monosubstitution avait aussi pour effet d'accroître certaines cinétiques de cyclisation. L'explication proposée pour rationaliser cet effet se basait initialement sur la compression de l'angle interne (de 112.2° pour le propane à 111.1° pour l'isobutane et à 109.5° pour le néopentane par exemple, Figure 20), rapprochant les deux extrémités réactives du précurseur acyclique.

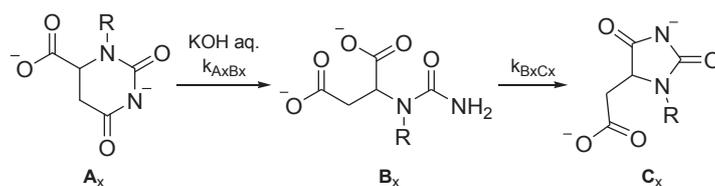


**Figure 20** : Valeurs d'angle interne dans les dérivés propane, isobutane et néopentane

Cependant, en 1961, lors de l'étude de la cyclisation de 4-bromobutylamines diversement substituées, R. F. Brown et N. M. van Gulick ont prouvé que la position des substituants ainsi que

leur taille avaient une influence considérable sur les cinétiques de cyclisation, démontrant donc que la diminution des valeurs d'angle, seule, ne pouvait pas être une explication suffisante.<sup>270</sup> Il n'est ainsi pas surprenant de constater que plusieurs autres hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer ce phénomène. On retiendra notamment la proposition thermodynamique avancée par N. L. Allinger et V. Zalkow, arguant que la contrainte imposée par les substituants favoriserait le rapprochement des extrémités réactives conduisant à la cyclisation, grâce à une diminution de l'entropie de rotation des précurseurs acycliques.<sup>271</sup> Ainsi, plutôt que de favoriser des conformations étendues, thermodynamiquement favorables, les interactions de Van der Waals entre les substituants alkyles et le reste de la chaîne forceraient les états intermédiaires à se structurer sous des formes repliées.

Il serait donc possible que nos substrats suivent une logique apparentée, avec des cinétiques de cyclisation plus importantes à mesure que la taille des chaînes latérales croît. En l'occurrence, un comportement similaire a déjà été mis en évidence au cours du réarrangement d'acides aminobarbituriques en hydantoïnes en milieu basique par le groupe de M. Gütschow en 2002 (Tableau 4).



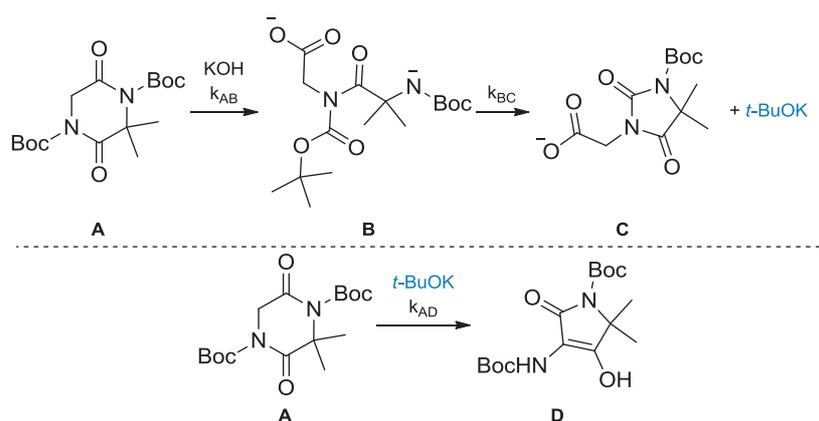
x	R	k <sub>rel</sub> = k <sub>A1B1</sub> /k <sub>AxBx</sub>	k <sub>rel</sub> = k <sub>BxCx</sub> /k <sub>B1C1</sub>
1	-H	1	1
2	-CH <sub>3</sub>	4.3	43
3	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6.7	140
4	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88	600

**Tableau 4 :** Valeurs de constantes de vitesse relatives en fonction des substituants pour le réarrangement d'acides 4,5-dihydroorotique **A** en hydantoïnes **C**

Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à l'évaluation des constantes de vitesse des étapes d'hydrolyse (k<sub>AxBx</sub>) et de cyclisation (k<sub>BxCx</sub>) de dérivés d'acide dihydroorotique **A** en hydantoïne **C**. Le calcul des constantes de vitesse relatives (obtenues par comparaison avec les substrats non substitués **A**<sub>1</sub>) a mis en évidence que l'accroissement de la taille et de la ramification des substituants entraînait une augmentation globale de la cinétique réactionnelle pour la conversion de **A** à **C**. Bien que l'hydrolyse du substrat **A** soit l'étape cinétiquement déterminante, avec une cinétique faiblement accrue à mesure que la taille des groupements alkyles augmente, une cinétique six cents fois plus importante pour le dérivé isopropyle **B**<sub>4</sub> que pour le dérivé non substitué **B**<sub>1</sub> est constatée pour l'étape de cyclisation.

Même si un accroissement du taux de conversion en hydantoïne est effectivement constaté depuis la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Gly] jusqu'à la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Ala] et la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val], on notera que l'exemple précédemment décrit ne peut toutefois pas complètement s'appliquer à notre réarrangement. En effet, si notre réaction de contraction de cycle suivait exactement le même comportement, nous aurions dû être en mesure d'isoler les produits intermédiaires d'ouverture de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Gly], or la totalité de la DKP n'ayant pas réagi est récupérée en fin de réaction. De plus, en suivant cette logique proposée par le groupe de M. Gütschow, effectuer la réaction sur des DKPs disubstituées aurait dû conduire à une meilleure conversion en hydantoïnes, ce qui n'est pas nécessairement le cas. Il est donc possible que la présence de substituants soit nécessaire pour induire une certaine tension de cycle dans la plateforme bis-Boc DKP, augmentant sa réactivité et provoquant son ouverture en présence d'une source d'hydroxyde. À l'inverse, plus d'un substituant pourrait entraîner une plus grande gêne stérique et limiter ainsi l'approche des ions hydroxyde. Ceci expliquerait pourquoi une faible conversion est observée pour la bis-Boc *cyclo*-[Val-Phe] et pourquoi le produit de TRAL **G50** est obtenu lorsque la bis-Boc *cyclo*-[Val-Val] est mise en réaction, l'encombrement des isopropyles forçant l'hydroxyde à agir comme une base et non plus comme un nucléophile.

Un point intéressant reste cependant la réactivité particulière de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] où les produits de TRAL **G48** ont été obtenus conjointement avec des produits d'ouverture de cycle de l'hydantoïne, probablement trop contrainte pour pouvoir être isolée. Si l'on suit la logique d'un effet Thorpe-Ingold, prédisant un accroissement de la cinétique pour les dérivés *gem*-diméthyles, il est ainsi possible de rationaliser la formation des hydantoïnes et des produits de TRAL (Schéma 176).

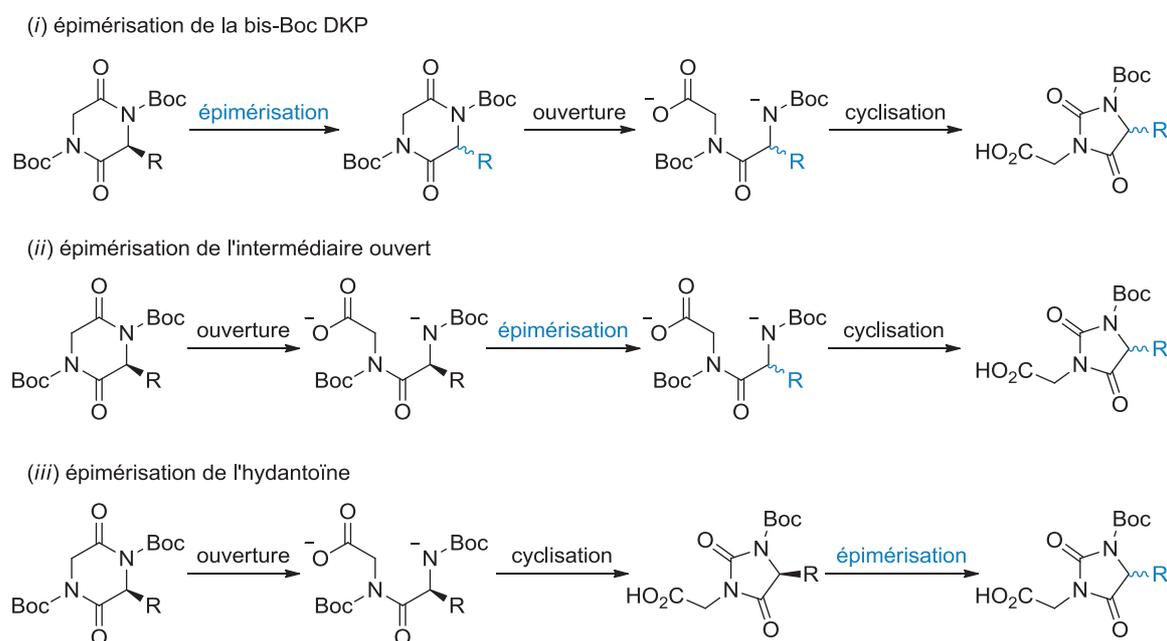


**Schéma 176** : Concurrence entre réaction de TRAL et réaction de contraction de cycle des bis-Boc DKPs en hydantoïnes pour le dérivé *cyclo*-[Gly-Aib]

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre I, page 47, la réaction de TRAL est une réaction de contraction de cycle se déroulant en milieu basique fort, généralement en présence de *tert*-butanolate de potassium. Il serait donc possible, si  $k_{BC} \gg k_{AB}$ , de retrouver conjointement

dans le milieu réactionnel de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] et du *tert*-butanolate de potassium. Ainsi, si  $k_{AD} > k_{AB}$ , la réaction de TRAL rentrerait en compétition avec le réarrangement des bis-Boc DKPs en hydantoïnes et expliquerait la double présence dans le brut réactionnel de sous-produits d'hydantoïnes et des produits de TRAL.

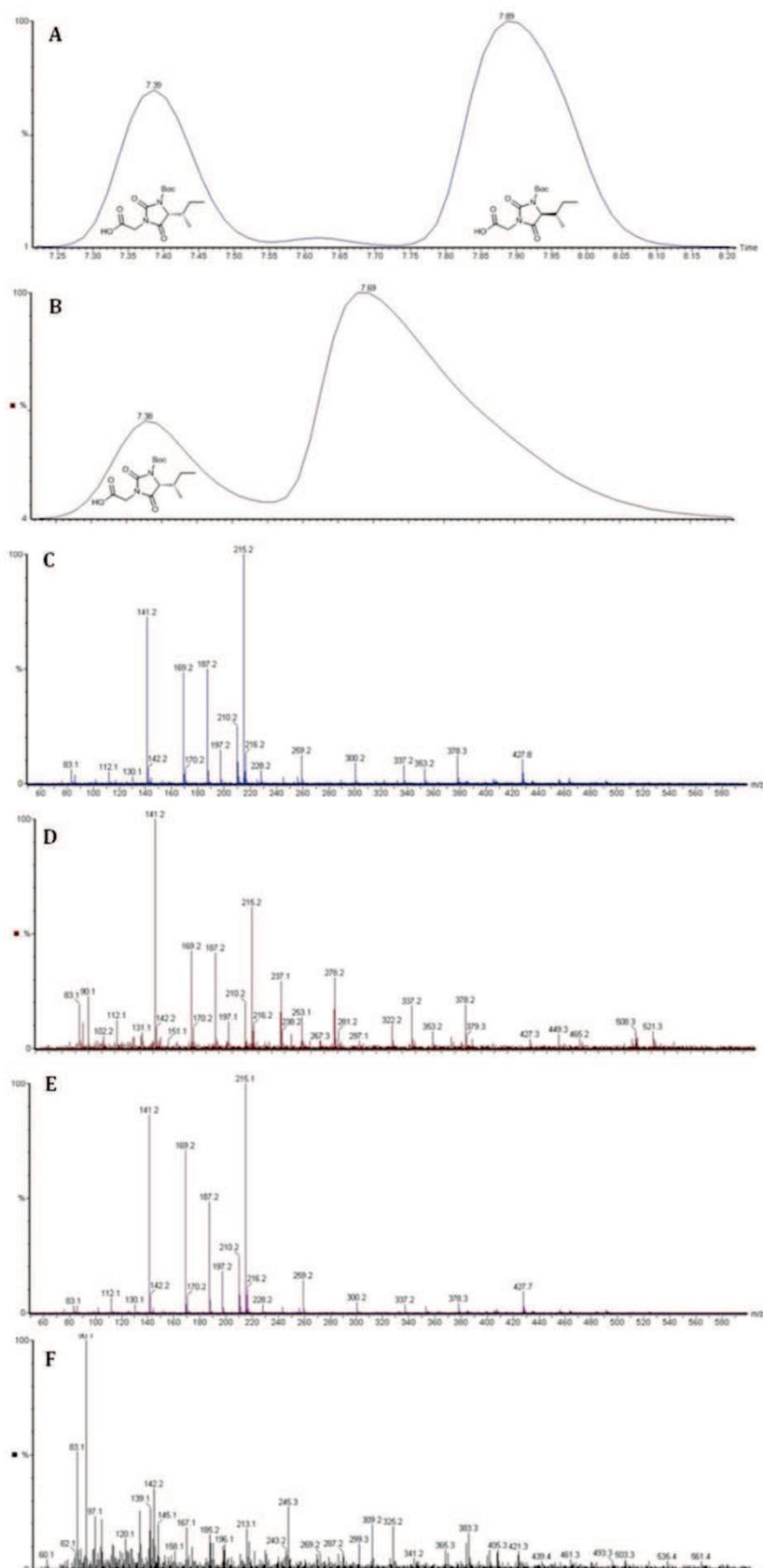
Un dernier point à aborder concerne la perte, partielle ou totale, de l'intégrité stéréochimique des bis-Boc DKPs de départ lors du réarrangement. Cette inversion de configuration des carbones stéréogènes pourrait se produire à trois niveaux : (i) sur les bis-Boc DKPs de départ, (ii) lors du réarrangement lui-même, sur les produits d'ouverture intermédiaire, ou (iii) sur les hydantoïnes, produits de la réactions (Figure 21).



**Figure 21** : Différentes possibilités pour l'épimérisation constatée lors du réarrangement DKPs→hydantoïnes

Nous avons déjà démontré à la page 112 de ce manuscrit que les bis-Boc DKPs ne semblaient pas être affectées par les conditions réactionnelles puisque la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] résiduelle pouvait être récupérée énantiopure en fin de réaction. Ceci élimine donc la proposition (i) dans la recherche de l'étape d'épimérisation. Un moyen simple afin de savoir si l'épimérisation a lieu sur les hydantoïnes est de placer ces dérivés, préalablement isolés sous une forme énantiopure, dans les mêmes conditions de réaction afin de visualiser, ou non, l'apparition du second épimère.

Ainsi, lorsque l'hydantoïne **(4R)-G31** a été mise en présence de 1.6 équivalents de KOH solide dans du THF anhydre, nous n'avons pas pu constater la présence de l'épimère **(4S)-G31**, même après six heures de réaction (Figure 22). Bien que l'on puisse constater la formation d'un autre produit, celui-ci ne possède cependant pas le profil de l'hydantoïne épimère nous permettant d'écarter la proposition (iii) dans la recherche de l'étape d'épimérisation.



**Figure 22 :** (A) Spectre HPLC d'un mélange (4R)-G31 et (4S)-G31 précédemment enregistré et (B) spectre HPLC du brut réactionnel après l'essai d'épimérisation de (4R)-G31 ; (C et D) Spectres de masse des pics à 7.38 min. et 7.39 min. enregistrés respectivement en A et B ; (E et F) Spectres de masse des pics à 7.89 min. et 7.69 min. enregistrés respectivement en A et B

Basée sur ces conclusions, l'explication de la perte de l'intégrité stéréochimique des substrats au cours de ce réarrangement passerait par la proposition (ii) de la Figure 21 et l'épimérisation des intermédiaires réactionnels. Or nous avons constaté des taux d'épimérisation variables et dépendants apparemment de l'encombrement généré par la chaîne latérale de la bis-Boc DKP. Ainsi, une explication possible de ces résultats pourrait être que l'épimérisation se déroule avec une mémoire de chiralité (Schéma 177).<sup>272</sup>

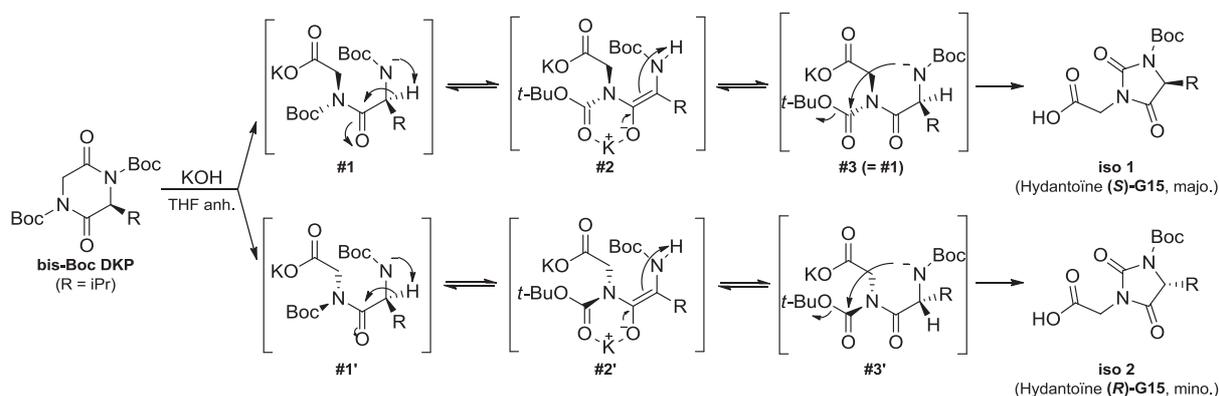


Schéma 177 : Proposition de mécanisme d'épimérisation par mémoire de chiralité

Nous avons ainsi postulé que l'ouverture de cycle de la bis-Boc DKP par un hydroxyde pourrait générer les intermédiaires #1 et #1' possédant une chiralité axiale. Lorsque la chaîne latérale R du réactif initial est suffisamment encombrée (R = iPr par exemple), la formation de l'intermédiaire #1 pourrait être favorisée par rapport à celle de l'intermédiaire #1' due à la minimisation des interactions entre la chaîne R et les groupements Boc. L'épimérisation pourrait résulter d'une abstraction directe du proton voisin par le Boc-amidure, formant ainsi les pseudo-énolates #2 et #2'. Cette étape pourrait être facilitée par la formation d'un chélate entre l'énolate, la fonction carbonyle du groupement Boc et le cation potassium, stabilisant ainsi ces intermédiaires. La conversion en Boc-amidures #3 et #3', mais aussi la configuration du carbone stéréogène porteur de la chaîne latérale pourraient être contrôlées par la chiralité axiale de ces intermédiaires, conduisant aux isomères 1 et 2 des hydantoïnes après cyclisation.

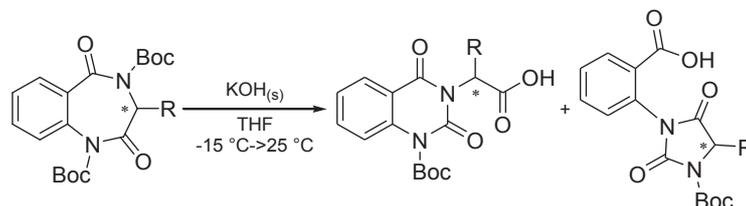
Nous avons ici proposé un mécanisme expliquant la formation de squelettes hydantoïnes à partir de DKPs convenablement activées et tenté de prouver sa pertinence grâce à deux expériences différentes : l'emploi d'une DKP monoprotégée et d'une DKP marquée à l'azote 15. Mais, comme nous l'avons vu, plusieurs points restent inexplicables, concernant notamment l'influence des substituants sur la réactivité des substrats de départ.

### II.3. Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons rapporté la découverte d'une nouvelle réaction de contraction de cycle, convertissant généralement des bis-Boc 2,5-dicétopipérazines en hydantoïnes en présence d'une suspension d'hydroxyde de potassium ou de méthanolate de sodium dans du THF anhydre. Les meilleurs substrats pour cette réaction se sont révélés être les bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], où Xaa est un résidu d'acide  $\alpha$ -aminé chiral et monosubstitué, qui nous ont permis d'isoler huit familles d'hydantoïne différentes.

Comme nous l'avons ici mentionné, les DKPs et les hydantoïnes sont des structures très représentées en chimie médicinale. Nous envisageons ainsi d'évaluer prochainement le potentiel pharmacologique des nouvelles DKPs synthétisées ainsi que celui des hydantoïnes obtenues, avec la perspective d'un concept de « libraries from libraries ».

D'un point de vue synthétique, ce travail a permis de mettre en lumière une nouvelle réactivité des DKPs et de confirmer l'importance des groupements -Boc en tant qu'activateurs de fonctions amides. La suite logique de ces travaux pourrait ainsi consister en l'application de ce réarrangement à d'autres hétérocycles, tels des dérivés de benzodiazépines, pouvant conduire en fonction de la régiosélectivité à des hydantoïnes ou à des dérivés d'acide orotique (Schéma 178).



**Schéma 178** : Réactions de contraction de cycle hypothétiques 7→6 et 7→5 sur des dérivés de benzodiazépines

Enfin, un dernier axe d'investigation consisterait en l'utilisation d'autres nucléophiles, comme l'éthanolate de sodium ou l'isopropanolate de sodium par exemple, afin d'évaluer leurs capacités à provoquer ce réarrangement. Ces deux agents nucléophiles et basiques serviraient ainsi à combler le fossé existant entre hydroxyde ou méthanolate, provoquant une réaction de contraction de cycle en hydantoïne, et *tert*-butanolate, entraînant un réarrangement en aminotétramates *via* la réaction de TRAL.



**CHAPITRE III**  
**LA RÉACTION DE TRAL COMME OUTIL**  
**DANS LA SYNTHÈSE DE**  
**SPIROLACTAMES ORIGINAUX**

---



Le travail effectué au chapitre précédent a décrit la réactivité des bis-Boc DKPs en présence de bases nucléophiles telles que l'hydroxyde de potassium ou le méthanolate de sodium. Ce troisième chapitre se consacrera à l'étude du comportement de ces mêmes hétérocycles en présence d'une base forte non nucléophile et du réarrangement en résultant. Une première partie dressera brièvement l'état des lieux des recherches effectuées en amont de ces travaux de thèse, et détaillera le mécanisme et les applications de ce réarrangement. Une deuxième partie s'attachera ensuite à décrire son utilisation dans la synthèse de spirolactames présentant des propriétés de structuration originales.

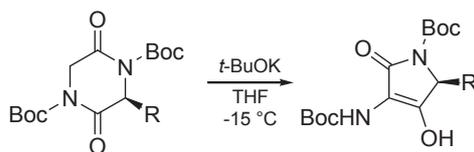
### III.1. Le Réarrangement Transannulaire de Lactames Activés de 2007 à 2010

Découverte en 2007 au sein de notre laboratoire par le groupe de G. Dewynter,<sup>108</sup> la réaction de TRAL, acronyme de Transannular Rearrangement of Activated Lactams, est une réaction de contraction de cycle 6→5 s'effectuant en milieu basique fort. Elle met en jeu des bis-Boc DKPs comme substrats de départ et permet l'obtention de dérivés aminotétramates. En présence d'un agent alkylant, la réaction de TRAL-alkylation, génère quant à elle des pyrrolidine-2,4-diones. Après avoir présenté le mécanisme hypothétique de ces réactions de contraction de cycle, nous décrirons succinctement l'ensemble des structures obtenues lors de travaux de thèse antérieurs.

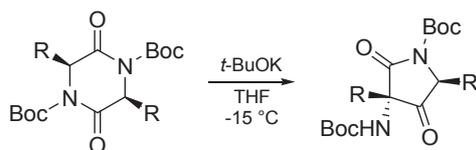
#### III.1.1. La réaction de TRAL

Le protocole initialement décrit pour la réaction de TRAL met en jeu une bis-Boc DKP en présence de *tert*-butanolate de potassium dans du THF anhydre à -15 °C avant de laisser remonter le milieu réactionnel à température ambiante sur la nuit. Les résultats obtenus en amont de ces travaux de thèse sont résumés dans le Tableau 5 ci-après et prouvent que cette réaction peut être réalisée aussi bien sur des DKPs monosubstituées que disubstituées.

En série monosubstituée, on peut constater que la réaction conduit aux aminotétramates avec de bons rendements, exception faite du dérivé phénylalanine **E** qui est isolé conjointement avec des produits secondaires. La réaction a aussi été effectuée avec les analogues non naturels bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Ala] et *cyclo*-[Gly-(D)-Val] qui, par comparaison avec les énantiomères (L), ont démontré la rétention de la configuration initiale du carbone stéréogène en milieu basique. On notera ici qu'une amélioration du protocole de traitement de cette réaction a été effectuée après la publication de cette réaction de contraction de cycle, lors du doctorat de T. Coursindel. Ainsi, des lavages du milieu réactionnel avec une solution d'HCl 1.0 N plutôt que 0.1 N, ont permis d'obtenir un rendement isolé quantitatif en aminotétramate **C**.



bis-Boc cyclo-[Gly-Xaa]	bis-Boc cyclo-[Gly-Xaa]		Amino-tétramates		
	Xaa	R	Aminotétramates	Rdt (%)	ee (%) <sup>a</sup>
A	Gly	-H	A	72	-
B	Ala	-CH <sub>3</sub>	B	60	> 99
C	Val	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C	82	> 99
D	Ile	-CH*(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D	71	> 95
E	Phe	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	E	16	-



bis-Boc cyclo-[Xaa-Xaa]	bis-Boc cyclo-[Xaa-Xaa]		Pyrrolidine-2,4-diones		
	Xaa	R	Pyrrolidine-2,4-diones	Rdt (%)	de (%) <sup>a</sup>
A	Ala	-CH <sub>3</sub>	A	66	67
B	Val	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	68	> 95
C	Glu(OMe)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	29	> 95

Tableau 5 : Application de la réaction de TRAL à différentes bis-Boc DKPs ; <sup>a</sup> déterminés par HPLC

En série disubstituée, les produits obtenus sont les pyrrolidine-2,4-diones. La réaction s'effectue généralement de manière diastéréosélective, hormis pour le dérivé alanine **A**, isolé avec un excès diastéréoisomérique de 67 %. Au regard du mécanisme présenté ci-après, ceci s'explique notamment par un trop faible encombrement de la chaîne latérale méthyle.

En fonction des bis-Boc DKPs initiales, la réaction de TRAL conduit ainsi à l'obtention de dérivés d'acides tétramiques ou de pyrrolidine-2,4-diones. Un point fort de cette réaction est qu'une diversité supplémentaire peut être apportée par l'ajout d'un agent électrophile au milieu réactionnel. On parlera dans ce cas-là de réaction de TRAL-alkylation, par opposition à la réaction de TRAL que nous venons de décrire.

### III.1.2. La réaction de TRAL-alkylation

Le protocole réactionnel pour la réaction de TRAL-alkylation diffère légèrement de la réaction originale puisque le réarrangement est conduit à -78 °C en présence d'une base plus forte (LiHMDS ou KHMDS), avant d'ajouter un agent alkylant de formule générale R<sub>1</sub>-X. La DKP modèle employée est la bis-Boc cyclo-[Gly-(D)-Val] qui présente l'avantage de fournir les pyrrolidine-2,4-diones, produits de la réaction, avec une diastéréosélectivité totale, due à l'encombrement de la chaîne latérale isopropyle. Les différents hétérocycles obtenus en faisant varier l'agent alkylant sont résumés dans le Tableau 6 ci-dessous. Les rendements isolés sont généralement satisfaisants pour les électrophiles présentant des courtes chaînes mais tendent à chuter pour des chaînes linéaires ou ramifiées à quatre carbones (composés **B** et **C**).<sup>240</sup>

R <sub>1</sub> -X	Pyrrolidine-2,4-diones	Rendement (%)
	 <b>A</b>	76
	 <b>A</b>	82
	 <b>B</b>	42
	 <b>C</b>	38
	 <b>D</b>	70

**Tableau 6 :** Application de la réaction de TRAL-alkylation à différents agents alkylants

Ces réactions de TRAL et de TRAL-alkylation permettent donc d'accéder rapidement à des plateformes fonctionnalisées, grâce à l'extrusion d'un groupement Boc-amine et/ou à l'emploi d'agents alkylants possédant des fonctionnalités esters. On notera que la réaction de TRAL effectuée sur des DKPs symétriques conduit, tout comme la réaction de TRAL-alkylation, à l'obtention de pyrrolidine-2,4-diones. Néanmoins, les produits obtenus *via* ces deux réactions possèdent une stéréochimie inverse au niveau du carbone quaternaire formé durant le réarrangement. Une proposition de mécanisme a donc été suggérée pour justifier ce comportement.

### III.1.3. Propositions mécanistiques pour les réactions de TRAL et de TRAL-alkylation

Un mécanisme hypothétique a été proposé pour expliquer la contraction de cycle observée de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] modèle en milieu basique, par analogie avec les réarrangements de Chan et d'Hamada (Schéma 179).<sup>273,274</sup>

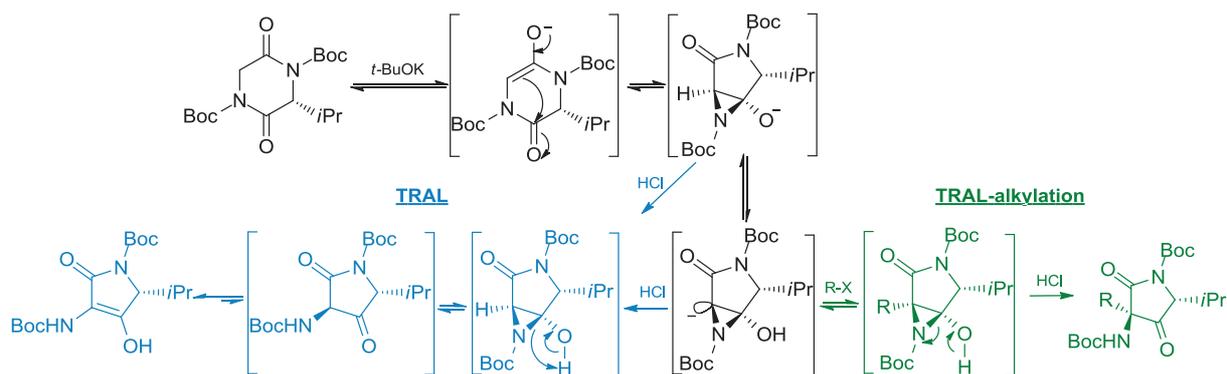


Schéma 179 : Proposition de mécanisme pour la réaction de TRAL et de TRAL-alkylation

Comme nous l'avons mentionné auparavant, les groupements -Boc jouent un rôle d'activateurs, permettant ainsi un accroissement de l'électrophilie des carbonyles des amides mais aussi de l'acidité des protons en position  $\alpha$ . En présence d'une base forte non nucléophile, l'énolate cinétique de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] serait ainsi formé. Une addition transannulaire sur le carbonyle opposé entraînerait alors la formation de la Boc-aziridine intermédiaire. En l'absence d'agent alkylant (**réaction de TRAL**) l'aminotétramate est isolé avec un rendement quantitatif. La stéréochimie du groupement isopropyle est parfaitement conservée, aucune racémisation n'étant détectée lors des analyses effectuées sur ce composé. On pourra noter que ce mécanisme explique aussi l'obtention diastéréosélective de pyrrolidine-2,4-diones à partir de bis-Boc DKPs disubstituées symétriques.

En présence d'agent alkylant (**réaction de TRAL-alkylation**), les pyrrolidine-2,4-diones sont formées avec une diastéréosélectivité totale qui s'explique lors de la formation de l'aziridine intermédiaire. En effet, l'encombrement généré par le groupement isopropyle à l'arrière du cycle, force l'aziridine à se positionner en *trans*, dans le demi-espace le moins encombré, tandis que la charge négative du carbanion se retrouve en *cis* de la chaîne alkyle. L'agent électrophile occupe alors le même demi-espace que le carbanion, expliquant la relation *cis* observée entre l'isopropyle et le groupement R.

Ce réarrangement transannulaire de lactames activés a donc permis de découvrir une nouvelle réactivité des 2,5-dicétopipérazines grâce à leur activation par des groupements -Boc. De plus, l'accès à deux types de plateformes différentes à partir d'un même substrat a pu permettre par la suite la synthèse de différents analogues de molécules bioactives.

#### III.1.4. Valorisation des réactions de TRAL et de TRAL-alkylation

La valorisation et le potentiel en chimie de synthèse des réactions de TRAL et de TRAL-alkylation ont pu être démontrés grâce à leur utilisation pour accéder à différents types de

structures, telles que des motifs statines ou pentacines. La Figure 23 reprend ainsi les différents composés accessibles à partir des aminotétramates (squelette vert) et des pyrrolidine-2,4-diones (squelette bleu), en précisant les réactions employées : métathèse des oléfines, réduction, spirocyclisation ou MIRC (Michael Induced Ring Closure).<sup>240,275,276</sup>

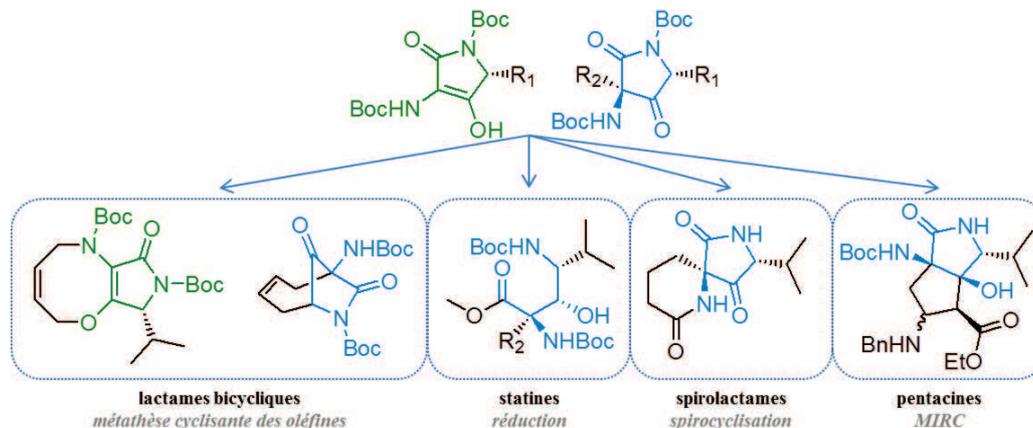


Figure 23 : Représentation des différentes structures obtenues à partir des produits de réactions de TRAL et de TRAL-alkylation

Nous avons décrit brièvement au cours de cette première partie l'état de l'art dans le domaine de la réaction de TRAL depuis sa découverte en 2007 jusqu'en 2010 ainsi que les applications de ces réactions à la synthèses de différentes structures. En particulier, nous avons choisi de nous intéresser aux dérivés spirolactames, des structures rencontrées au sein de plusieurs produits naturels, faisant de ces bicycles des plateformes d'intérêt, notamment dans le domaine de la chimie médicinale. On pourra citer par exemple (i) le fluspirilène, utilisé dans le traitement de la schizophrénie, et de manière générale le squelette spiropipéridine, porté par plusieurs composés présentant des activités anxiolytiques ou neuroleptiques,<sup>277</sup> (ii) les kleinhospitines C et D, isolées pour la première fois en 2013, et présentant des activités hépatoprotectrices contre le stress oxydant causé par le peroxyde d'hydrogène,<sup>278</sup> ou encore (iii) le motif spirooxindole, retrouvé dans un nombre considérable d'alcaloïdes naturels ou de molécules synthétiques, pouvant présenter des activités antimalariques, antituberculeuses, anti-inflammatoires ou antitumorales (Figure 24).<sup>279-284</sup>

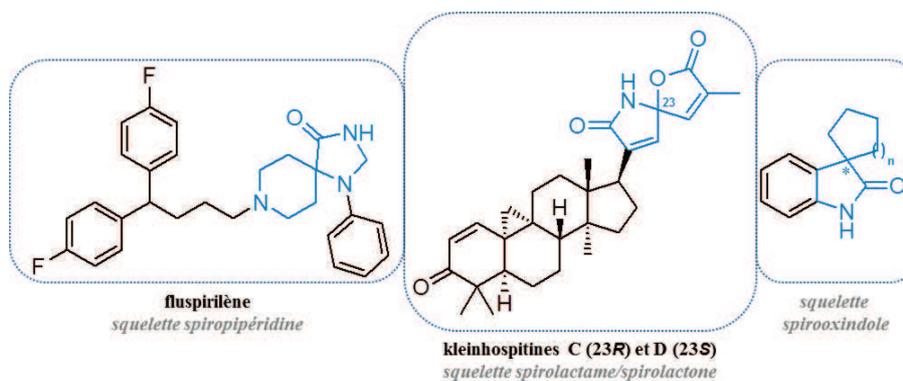


Figure 24 : Représentation de quelques squelettes spirolactames

De par leurs structures contraintes<sup>285-287</sup> les composés spirocycliques ont également trouvé une application dans la synthèse de foldamères,<sup>288-290</sup> de catalyseurs<sup>291</sup> ou de « moteurs moléculaires ». <sup>292</sup> Néanmoins, peu de références font mention de leur emploi en tant que peptidomimétiques ou comme outils d'exploration d'interactions protéine-protéine,<sup>293-297</sup> des phénomènes impliquant généralement la reconnaissance de régions peptidiques riches en proline structurées en hélice de polyproline II (PPII). Auparavant négligées, l'implication de telles structures dans de multiples pathologies<sup>298,299</sup> a récemment poussé la communauté des chimistes à synthétiser des mimes de PPII afin d'étudier plus en détail ces mécanismes de reconnaissance protéique.<sup>300</sup> On citera par exemple la synthèse de foldamères de type polyimides,<sup>301-303</sup> de dipeptides Ser-Pro,<sup>304</sup> d'acides  $\alpha$ -aminés à motif proline (Proline-Templated Amino Acids, PTAAAs)<sup>305-307</sup> ou encore d'analogues de di- ou de tri-peptides de prolines.<sup>308-310</sup> Néanmoins, comparés au nombre considérable de mimes d'hélices  $\alpha$  ou de feuilletts  $\beta$  déjà rapportés, ces exemples demeurent marginaux et démontrent que la recherche de structures de type PPII demeure pertinente afin d'essayer de comprendre l'importance biologique des interactions protéine-protéine.

Grâce à la collaboration étroite de notre groupe avec le centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), ayant pour but l'étude des interactions protéine-protéine et leurs rôles dans des processus pathologiques, nous décrirons lors des paragraphes suivants l'accès à une structure dimérique de type spirolactame se comportant comme une hélice PPII. Nous insisterons particulièrement sur les études de RMN, de dichroïsme circulaire et de modélisation moléculaire nous ayant permis de déterminer ces propriétés.

### III.2. Synthèse de spirolactames

La synthèse de spirolactames à partir des réactions de TRAL et de TRAL-alkylation est un projet qui a initialement été développé lors des travaux de thèse de T. Coursindel de 2007 à 2010.

Une première stratégie avait ainsi été imaginée, tirant avantage de la structure des pyrrolidine-2,4-diones obtenues *via* la réaction de TRAL-alkylation, pouvant être vues comme des précurseurs de spirolactames de par la présence d'une fonction Boc-amine et d'un ester éthylique. Il avait alors été proposé de réaliser, après déprotection des groupements -Boc de l'hétérocycle, une addition d'aza-Michael suivie de la spirocyclisation afin de former les bicycles d'intérêt présentant deux points de fonctionnalisation potentiels (Figure 25).

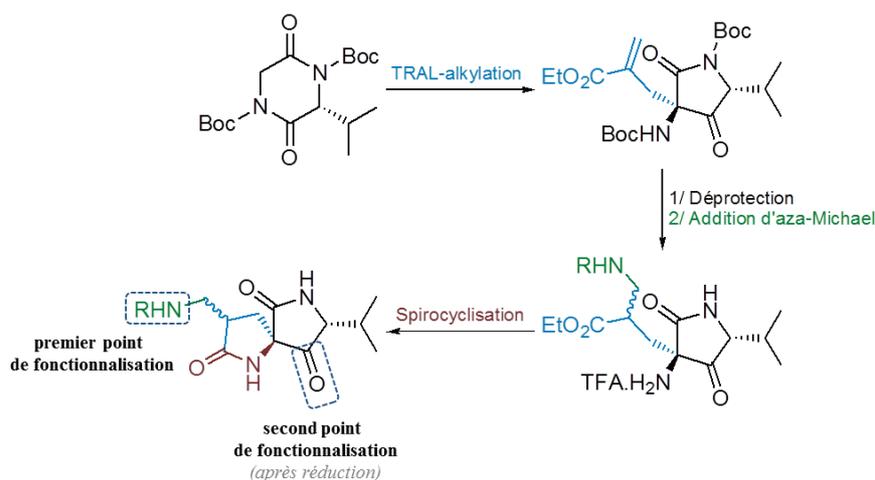


Figure 25 : Première stratégie envisagée pour la synthèse de spirolactames, à partir de la réaction de TRAL-alkylation

La première partie de cette section résumera ainsi les résultats obtenus antérieurement à ces travaux de thèse, sur la synthèse de spirolactames grâce à l'utilisation de la réaction de TRAL-alkylation.

### III.2.1. Première stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés

Conduite entre 2007 et 2010, cette première stratégie a été divisée en deux parties : l'accès aux précurseurs des spirolactames tout d'abord, grâce à la réaction de TRAL-alkylation et à la déprotection subséquente des carbamates, suivi des étapes de fonctionnalisation par addition d'aza-Michael et de spirocyclisation.

#### III.2.1.1. Accès aux précurseurs des spirolactames

Le 2-bromo-méthyl-acrylate d'éthyle a été employé dans la réaction de TRAL-alkylation pour conduire aux précurseurs des spirolactames, isolés avec un rendement de 38 % et un ed > 95 % (Schéma 180). La déprotection des groupements -Boc est ensuite effectuée de manière conventionnelle, en présence d'une solution de TFA à 20 % dans le DCM, permettant d'obtenir quantitativement les sels de trifluoroacétate d'ammonium après évaporation à sec du milieu réactionnel.

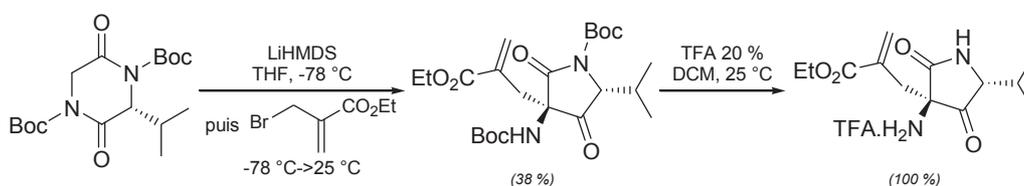


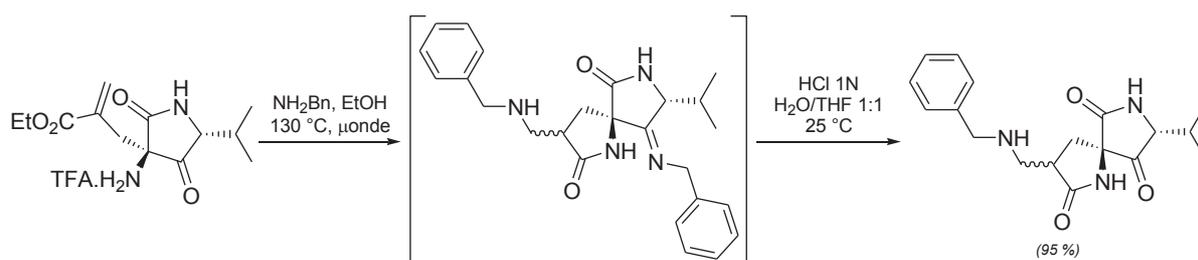
Schéma 180 : Accès aux précurseurs des spirolactames via la réaction de TRAL-alkylation

Les précurseurs spirolactames ont donc été synthétisés en deux étapes avec un rendement global de 38 %. Les étapes ultérieures consistaient désormais à accéder aux spirolactames fonctionnalisés, ce qui a été réalisé *via* une réaction d'aza-Michael.

### III.2.1.2. Fonctionnalisation et cyclisation des précurseurs spirolactamiques

Le sel de trifluoroacétate d'ammonium précédemment synthétisé a été soumis à une irradiation micro-onde à 130 °C durant 1 h en présence de cinq équivalents de benzylamine (Schéma 181). L'analyse du brut réactionnel a alors confirmé que la réaction d'aza-Michael attendue s'était bien déroulée, mais conjointement avec la spirocyclisation et la formation de la base de Schiff. Afin de conserver la fonction cétone en vue de la création ultérieure d'un point d'ancrage orthogonal à l'amine secondaire, l'hydrolyse de l'imine a été réalisée dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O 1:1 en présence d'une solution d'HCl 1.0 N à température ambiante durant 1.5 h. Après évaporation à sec et trituration à l'acétate d'éthyle, 95 % d'un mélange diastéréoisomérique de spirolactames fonctionnalisés a pu être obtenu.

Bien que le rendement de cette séquence réactionnelle soit élevé, des soucis de purification du mélange de diastéréoisomères nuisent aux quantités de spirolactames effectivement obtenues, ne permettant d'isoler qu'un seul diastéréoisomère. Après purification, le rendement de cette étape chute ainsi à 23 %.

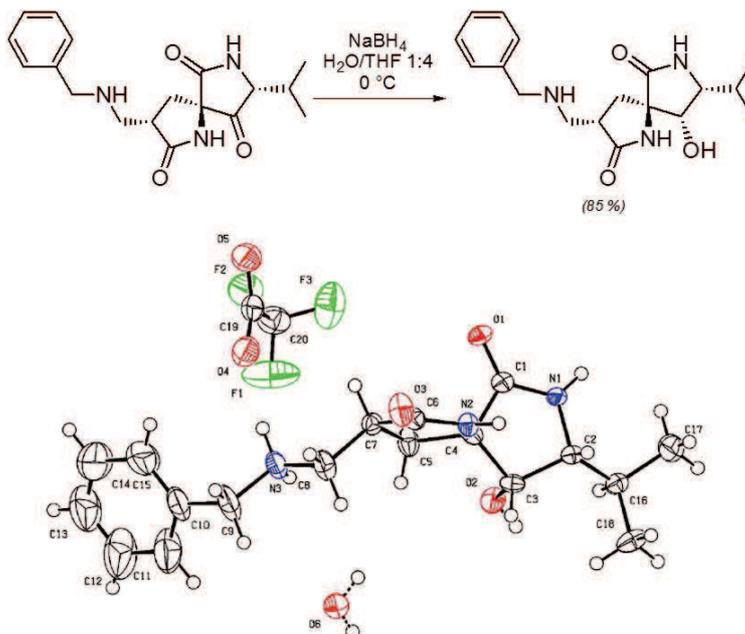


**Schéma 181 :** Obtention d'un mélange diastéréoisomérique de spirolactames fonctionnalisés *via* une réaction tandem de spirocyclisation/réaction d'aza-Michael

### III.2.1.3. Valorisation des structures spirolactamiques

Bien qu'une faible quantité de produit ait pu être isolée, cette réaction de TRAL-alkylation reste un outil puissant pour accéder rapidement à des structures fonctionnelles et originales. Le spirolactame précédemment isolé peut ainsi facilement être réduit en son dérivé hydroxyle en présence de borohydrure de sodium, permettant d'accéder à un motif présentant deux points de fonctionnalisation différents.

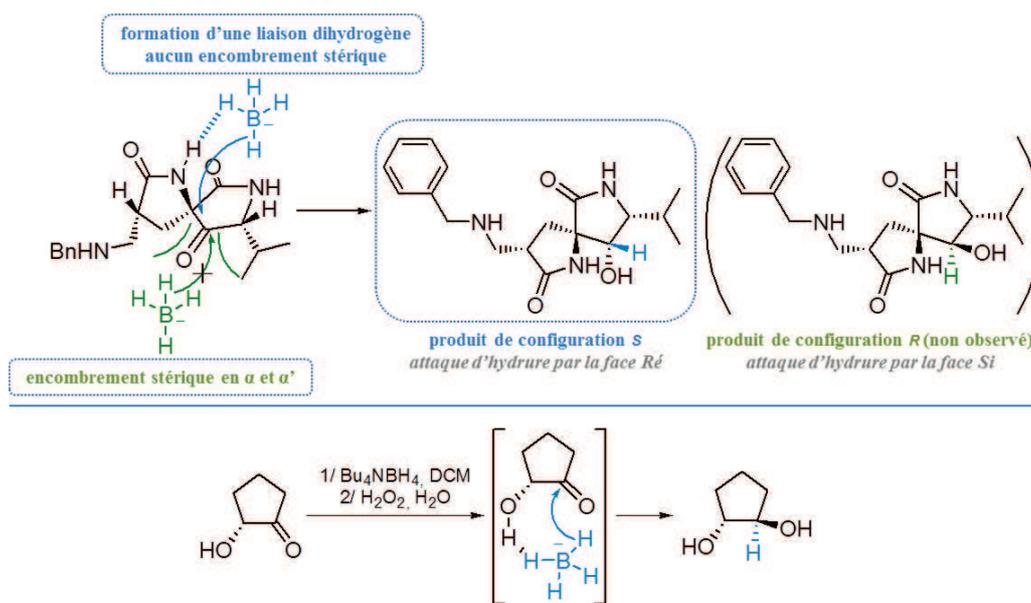
La configuration des centres stéréogènes, et notamment celui créé lors de l'attaque 1,4 de la benzylamine, a pu être déterminée à ce stade grâce à une expérience de NOESY. Comme représenté Figure 26, ces résultats ont été notamment confirmés par l'analyse par diffraction des rayons X du composé. Notons que cette étape de réduction est totalement diastéréosélective puisqu'un seul composé est obtenu après 1.5 h de réaction, avec un rendement de 85 % après purification. La stéréochimie observée du centre réduit peut être rationalisée par le biais de deux effets.



**Figure 26** : Réduction de la fonction cétone du spirolactame et représentation ORTEP du produit réactionnel

Premièrement, la présence en  $\alpha$  et  $\alpha'$  du groupement isopropyle et d'une partie du cycle spirolactame entraîne un fort encombrement à l'arrière du cycle. Le réducteur se voit ainsi dicter son approche *via* la face *Ré*, la moins encombrée (Figure 27).

Deuxièmement, il a été constaté sur certains substrats, telles les cyclopentanones représentées Figure 27, que la réduction d'une cétone en présence d'hydrures pouvait être observée avec une diastéréosélectivité totale en l'absence de gêne stérique.<sup>311</sup>



**Réduction diastéréosélective d' $\alpha$ -hydroxycétones en présence de borohydure**

S. C. Gatling and J. E. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 8655

**Figure 27** : Rationalisation de la diastéréosélectivité de l'étape de réduction au  $\text{NaBH}_4$

Ceci s'explique par la présence en position  $\alpha$  du carbonyle d'un groupement donneur de liaisons hydrogène. Le borohydrure, jouant alors le rôle d'accepteur de liaisons hydrogène de par sa charge négative, pourrait former une liaison dihydrogène<sup>312</sup> avec l'hydroxyle, expliquant le fort excès diastéréoisomérique observé ( $\geq 99\%$ ). Cette liaison dihydrogène potentielle, appliquée à nos structures spirolactames, pourrait être formée entre le  $\text{BH}_4^-$  et le NH de l'amide et expliquerait elle aussi la stéréochimie constatée.

Il a donc été démontré lors de cette première stratégie que la réaction de TRAL-alkylation pouvait s'avérer être un outil utile dans la synthèse de spirolactames en quatre étapes. Néanmoins cette séquence réactionnelle ne permettait qu'un rendement global de 7 % en produit d'intérêt, dû principalement à un rendement faible lors de l'étape de TRAL-alkylation et à des soucis de purification suite à la réaction tandem spirocyclisation/réaction d'aza-Michael. Il a alors été envisagé de développer une seconde stratégie, employant les aminotétramates obtenus lors de la réaction de TRAL et isolés avec un rendement quantitatif.

### III.2.2. Seconde stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés

Cette seconde stratégie d'accès a été initiée au cours des travaux de thèse de T. Coursindel avant d'être développée et optimisée au cours de ce doctorat. Afin d'appliquer la voie de synthèse décrite lors de la première stratégie à des structures de type aminotétramates, les produits de la réaction de TRAL devaient tout d'abord être convertis en pyrrolidine-2,4-diones. Tirant profit de travaux antérieurs,<sup>108</sup> il a alors été proposé de réaliser une réaction d'O-alkylation, suivie d'un réarrangement de Claisen, grâce à la présence d'une fonction énol, en employant toujours le 2-bromo-méthyl-acrylate d'éthyle comme agent alkylant (Figure 28).

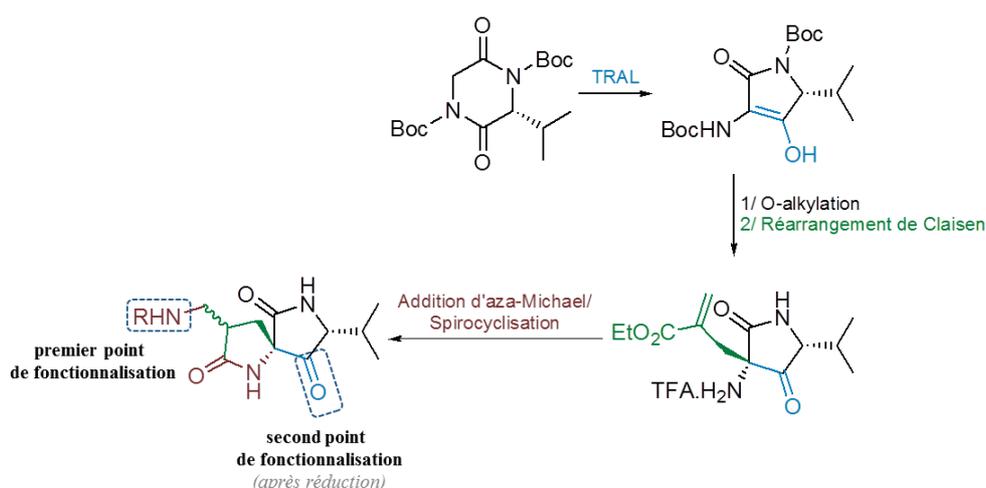


Figure 28 : Seconde stratégie envisagée pour la synthèse de spirolactames, à partir de la réaction de TRAL

Nous allons ainsi décrire dans cette partie l'accès à des structures spirolactamiques, similaires à celles obtenues précédemment, à partir des produits de la réaction de TRAL. Plus précisément, nous détaillerons la synthèse des précurseurs de spirolactames avant de décrire la cyclisation et la fonctionnalisation de ces substrats.

### III.2.2.1. Accès aux précurseurs de spirolactames

La réaction d'*O*-alkylation, imaginée pour accéder à des pyrrolidine-2,4-diones à partir d'aminotétramates après un réarrangement de Claisen, est ainsi effectuée conventionnellement en présence de  $K_2CO_3$  dans le DMSO à température ambiante durant six heures. L'analyse du produit, isolé après purification avec un rendement de 70 %, montre cependant la présence d'un pic à 204.5 ppm en RMN  $^{13}C$ . Ce pic, caractéristique d'une fonction cétone, nous a permis d'affirmer sans ambiguïtés que le produit de Claisen **G57** avait déjà été obtenu à ce stade. Il est à noter que la formation du produit **G57** impliquerait très certainement une réaction tandem *O*-alkylation/réarrangement de Claisen, et non une simple *C*-alkylation directe. Il a en effet été démontré lors de travaux antérieurs que les produits d'*O*-alkylation pouvaient être isolés dans les mêmes conditions lorsque l'agent alkylant utilisé était le bromure d'allyle (Schéma 182).<sup>275</sup>

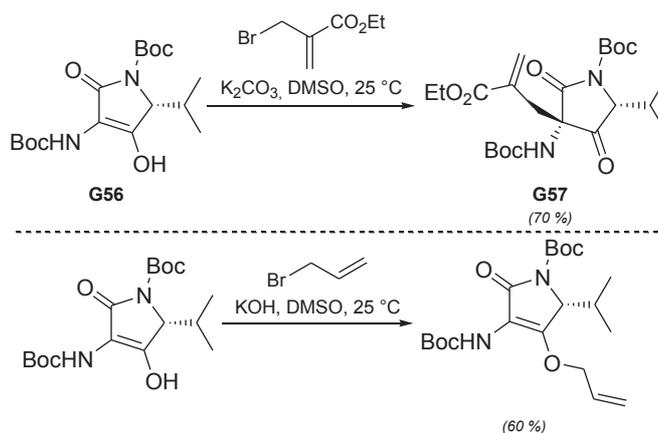


Schéma 182 : Différence de réactivité des produits de TRAL en fonction des agents alkylants

Cette réaction tandem fortuite a ainsi mis en évidence un réarrangement sigmatropique se déroulant à température ambiante, un phénomène peu rapporté, la majorité de ces réactions étant connues pour nécessiter une activation thermique. Plusieurs revues ont déjà été publiées sur le réarrangement de Claisen, faisant notamment état de la forte influence que peuvent avoir les substituants du squelette vinyloxypropène sur la cinétique de la réaction.<sup>313,314</sup> Il a notamment été démontré que la présence de substituants électroattracteurs sur le carbone 5 (C-5) et de substituants électrodonneurs en C-1 permettait de faciliter le réarrangement (Figure 29). Appliqué à notre substrat, la présence du groupement -NHBoc, électrodonneur par effet mésomère, en C-1, et d'un ester éthylique, électroattracteur par effet inductif, en C-5, pourraient ainsi expliquer sa forte réactivité. Pour mieux pouvoir appréhender l'effet de ces substituants, il

convient de représenter les différents états de transition possibles d'une telle réaction. Trois mécanismes ont été avancés pour décrire ce réarrangement de Claisen : un mécanisme concerté et neutre, et deux mécanismes ionique/radicalaire, le premier dit « fragmenté », et le second dit « 1,4-diyl ». <sup>313</sup> On peut alors constater, dans les deux derniers cas, que la présence d'une amine et d'un carbonyle, respectivement en C-1 et C-5, stabilisent effectivement ces états de transition.

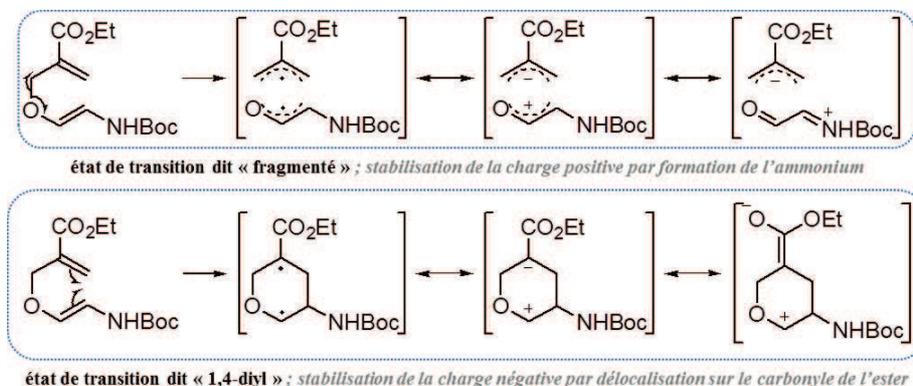


Figure 29 : Influence des substituants sur les différents états de transition du réarrangement de Claisen

Un autre aspect de cette réaction tandem est sa diastéréosélectivité totale observée. Ce dernier point peut lui aussi être rationalisé, grâce à une représentation de Zimmerman-Traxler des états de transition. On peut ainsi clairement constater que l'encombrement généré par le groupement isopropyle prévient toute formation du diastéréoisomère *R,R*, au profit du seul diastéréoisomère *R,S* (Figure 30).

On pourra enfin remarquer que **G57** est le diastéréoisomère de la pyrrolidine-2,4-dione obtenue lors de la réaction de TRAL-alkylation, représentée page 135, et que, dans les deux cas, ces produits sont obtenus avec une diastéréosélectivité totale.

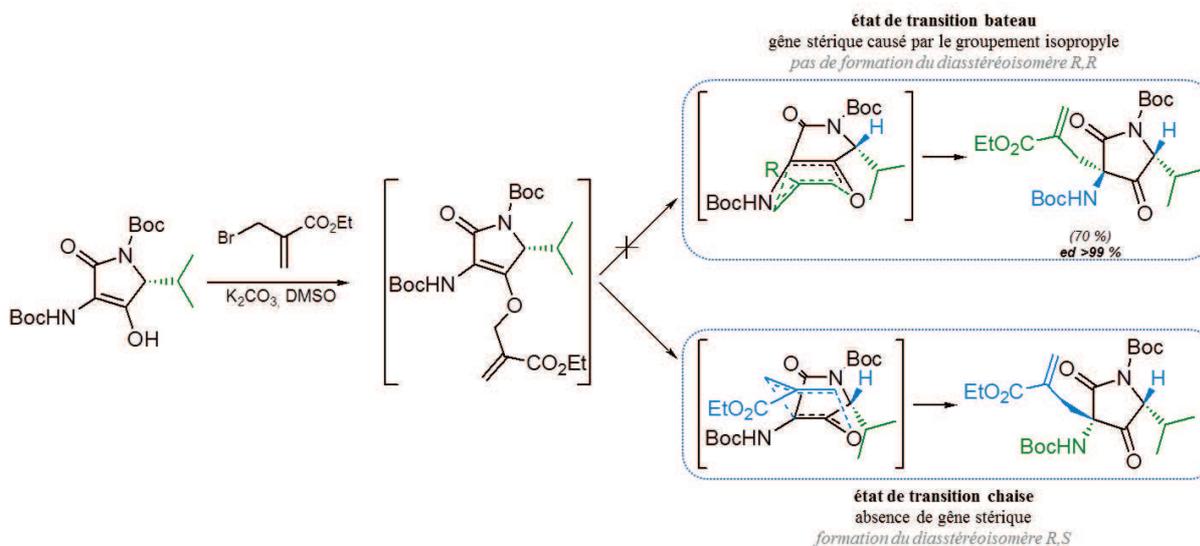


Figure 30 : Rationalisation de la sélectivité observée lors de la réaction tandem *O*-alkylation/réarrangement de Claisen

Un des premiers objectifs que nous nous étions fixés, à savoir l'obtention d'un rendement plus conséquent en pyrrolidine-2,4-dione, a donc été rempli grâce à l'utilisation d'une réaction tandem d'*O*-alkylation/réarrangement de Claisen, permettant un rendement en produit isolé de 70 % à partir de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val], par opposition aux 38 % obtenus *via* la TRAL-alkylation. Un second objectif consistait ensuite à vérifier l'application de la voie synthétique précédemment décrite à ces précurseurs spirolactamiques.

### III.2.2.2. Cyclisation et fonctionnalisation des précurseurs spirolactamiques

Ayant obtenu des diastéréoisomères des pyrrolidine-2,4-diones d'intérêt, nous avons alors évalué la faisabilité des étapes suivantes de la voie de synthèse décrite lors de la première stratégie.

#### III.2.2.2.1. Application de la stratégie précédemment mise en place et analyse des résultats

L'acidolyse des groupements -Boc des pyrrolidine-2,4-diones **G57**, effectuée dans 100 % de TFA à température ambiante durant une heure, permet d'obtenir, avec un rendement quantitatif, les produits de déprotection. Le sel de trifluoroacétate résultant est ensuite neutralisé en présence d'Amberlyst A-21 dans le DCM pour donner l'amine primaire **G58** sous la forme d'un solide, plus simple à manipuler (Schéma 183).<sup>315</sup> L'application à ces substrats du protocole de spirocyclisation/addition d'aza-Michael décrit en *stratégie 1* conduit ici, avec des rendements similaires, à 95 % d'un mélange diastéréoisomérique de spirolactames **G59** et **G60** après hydrolyse de l'imine. Chacun de ces spirolactames a ensuite été isolé avec un rendement proche des 45 % grâce à la mise au point de meilleures conditions de séparation en HPLC préparative. Cependant, l'analyse méticuleuse par NOESY du spirolactame **G59** a alors mis en évidence de manière surprenante une inversion de configuration totale du carbone stéréogène porteur du groupement isopropyle.

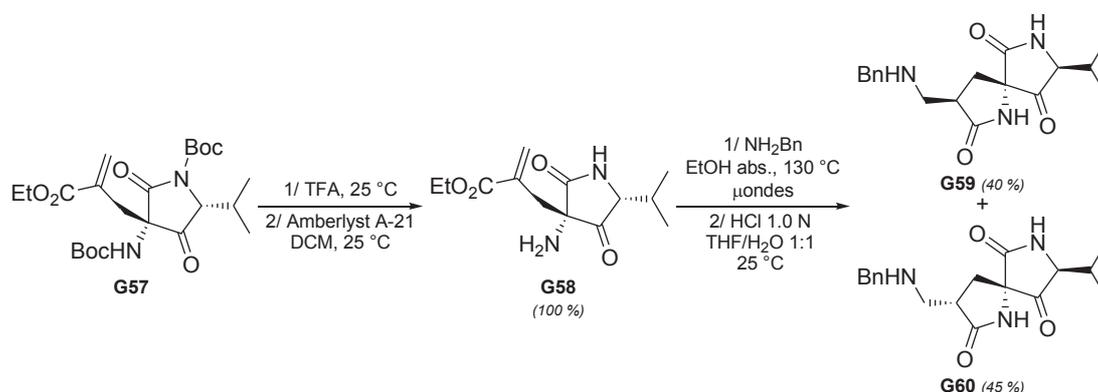


Schéma 183 : Obtention des spirolactames cibles *via* la réaction de TRAL

De par la formation d'une imine intermédiaire et à cause de l'équilibre imine/énamine en résultant, nous pouvons envisager une épimérisation partielle de ce centre nous conduisant potentiellement à un mélange de quatre isomères en proportions égales. Mais l'inversion

complète de ce centre stéréogène est surprenante et nous avons alors tenté, dans le paragraphe suivant, de rationaliser ce phénomène.

### III.2.2.2.2. Expériences complémentaires permettant la rationalisation de l'épimérisation totale

Dans le but de cerner un peu mieux les facteurs influençant cette épimérisation totale, trois types d'expériences différentes ont été réalisées.

► Nous avons tout d'abord synthétisé le spirolactame simple **G61**, afin de vérifier si le produit obtenu conservait son intégrité stéréochimique (Figure 31). En soumettant l'amine primaire **G58** à des conditions quasi-identiques à celles présentées ci-dessus, à savoir une irradiation micro-ondes à 130 °C dans l'éthanol absolu durant une heure, le produit attendu a ainsi été obtenu avec un rendement de 75 %. Une analyse par expérience de NOESY ne révèle aucune tâche de corrélation entre les protons H-5 et H-11, confirmant la rétention de configuration *R* du carbone C-11 durant l'étape de spirocyclisation.

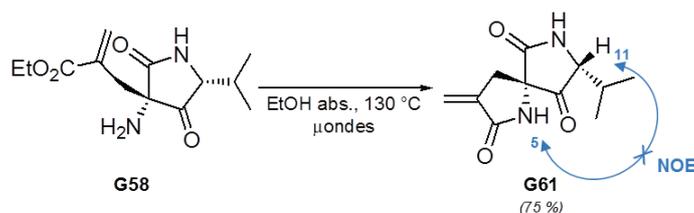


Figure 31 : Synthèse du spirolactame simple **G61** avec rétention de la configuration du C-11

Ceci nous a alors poussés à conclure que la présence de benzylamine dans le milieu réactionnel pouvait être responsable de l'épimérisation observée. Effectivement, lorsque le spirolactame **G61** a été mis en réaction dans les conditions d'addition d'aza-Michael précédemment décrites, un mélange de produits identique à celui isolé précédemment a été obtenu, avec un rendement plus modeste de 65 % (déterminé par HPLC, Schéma 184).

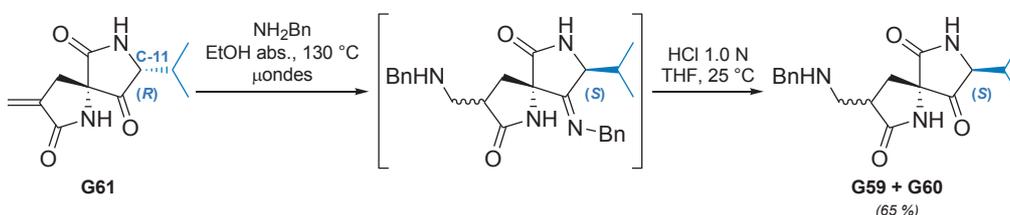


Schéma 184 : Synthèse des spirolactames fonctionnalisés **G59** et **G60** à partir du spirolactame **G61** avec inversion de la configuration du C-11

La benzylamine semble être responsable de l'épimérisation mais il nous restait alors à déterminer qui du caractère basique ou du caractère nucléophile de cette amine en était la cause principale.

► Nous avons donc ensuite décidé de remplacer la benzylamine par une amine non nucléophile présentant un pKa de même ordre de grandeur, afin de mieux évaluer le rôle du caractère basique de l'amine dans ce processus d'épimérisation. Lorsque le spirolactame **G61** est ainsi soumis à une irradiation micro-ondes à 130 °C en présence de cinq équivalents de *N,N*-diisopropyléthylamine, nous avons pu constater la conversion de 60 % du réactif initial en son épimère (Schéma 185).

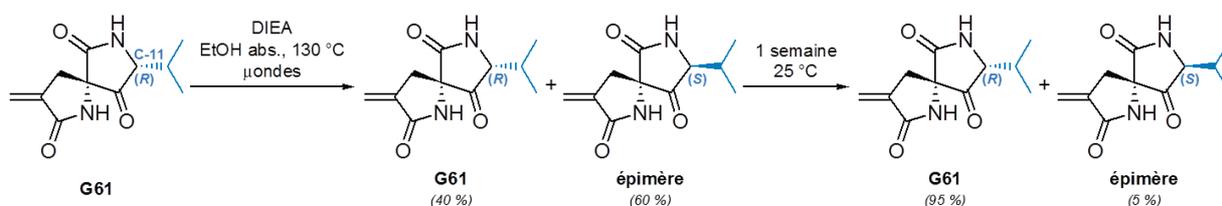


Schéma 185 : Épimérisation du spirolactame **G61** en milieu basique

Même s'il est important, le taux d'épimérisation observé n'atteint cependant pas les 100 %, prouvant que le caractère basique de l'amine seule ne peut pas complètement expliquer l'inversion de configuration totale. Bien qu'il paraisse peu probable, au vu de la sélectivité totale du réarrangement de Claisen, que l'épimère formé soit le produit le plus stable thermodynamiquement, nous avons délibérément choisi de laisser le milieu réactionnel en l'état durant une semaine à température ambiante. L'analyse subséquente a alors montré une proportion **G61/épimère** de l'ordre de 95/5, confirmant que la configuration *R* initiale, sur ces substrats, était bien la plus favorable thermodynamiquement.

Ces deux premières expériences nous ont donc conduits à penser que la formation de l'imine avait un rôle important dans cette épimérisation. Nous nous sommes alors demandé si, en prévenant toute formation de cette base de Schiff, les spirolactames conservant la configuration *R* initiale pouvaient être isolés. Pour ce faire, le moyen le plus simple et le plus rapide nous a ainsi semblé être la réduction de la fonction cétone.

► Un dernier essai a alors été réalisé sur les analogues réduits **G62** des spirolactames **G61** (Schéma 186).

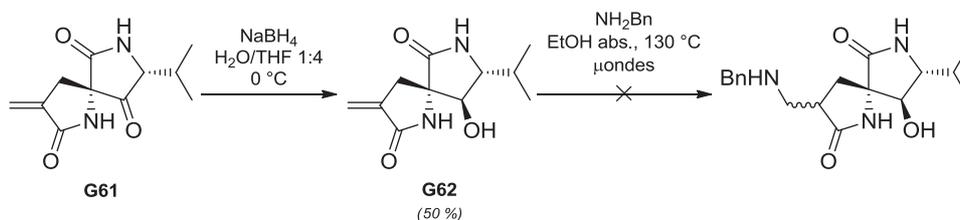


Schéma 186 : Absence de réaction lorsque le dérivé réduit **G62** est soumis aux conditions de spirocyclisation/réaction d'aza-Michael

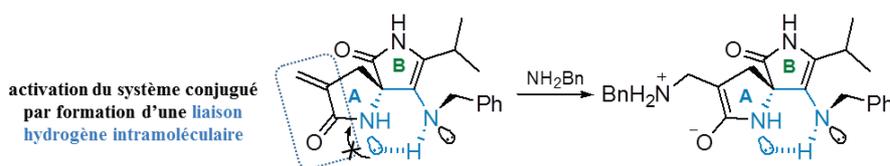
La réduction au NaBH<sub>4</sub> de la fonction cétone se déroule, comme décrit précédemment page 137, avec une diastéréosélectivité totale, validant les explications avancées pour expliquer cette

sélectivité. Il semble cependant que l'influence de la formation d'une liaison dihydrogène soit plus importante que celle de l'encombrement stérique au niveau de la sélectivité observée. L'étape suivante consistait donc en l'addition d'aza-Michael, toujours en présence de cinq équivalents de benzylamine, afin de déterminer si l'épimérisation pouvait toujours avoir lieu. De manière surprenante, aucune réaction ne se produit après un chauffage d'une heure, seuls le réactif de départ et la benzylamine étant présents dans notre milieu réactionnel selon les analyses LC-MS effectuées.

Grâce à ces différentes expériences nous pouvons conclure premièrement que la présence de benzylamine est bien le facteur responsable de l'épimérisation. De plus, la formation de l'imine semble jouer un rôle prépondérant dans l'obtention des adduits d'aza-Michael puisqu'en l'absence du motif cétone, aucun produit d'addition 1,4 n'est isolé. Ces observations nous ont alors poussés à proposer plusieurs explications pour rendre compte de cette épimérisation.

### III.2.2.2.3. Proposition de mécanisme de l'épimérisation totale

La formation de l'imine semble donc nécessaire pour que l'addition d'aza-Michael ait lieu, ce qui pourrait être expliqué par la formation d'une liaison hydrogène entre la fonction énamine donneuse, et l'amide du lactame accepteur (Figure 32). Cette liaison hydrogène empêcherait ainsi toute délocalisation du doublet non-liant de l'azote de l'amide sur le carbonyle adjacent, résultant en une activation de la double liaison conjuguée, permettant alors l'addition de la benzylamine. Pour que cette liaison se crée, il faut alors que l'énamine adopte une configuration particulière avec l'atome d'hydrogène positionné en *cis* du lactame et donc à l'arrière du cycle A.

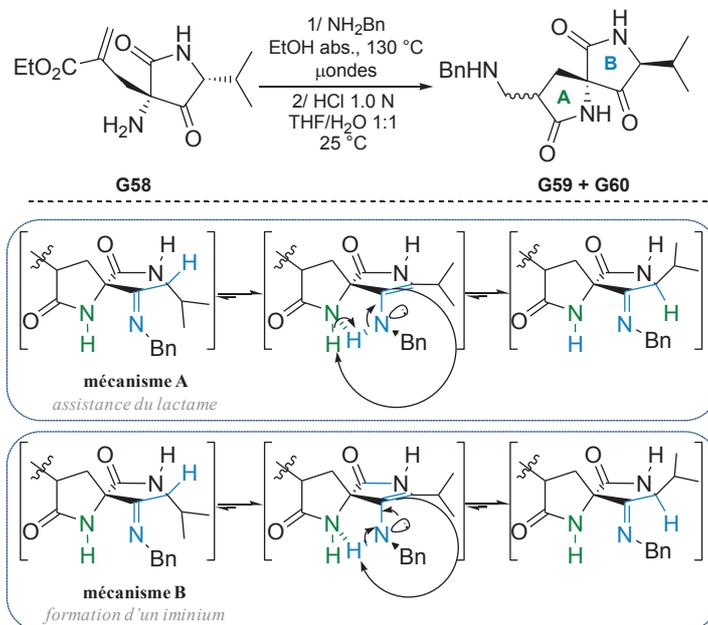


**Figure 32** : Représentation de la liaison hydrogène potentiellement formée entre l'énamine (donneur de liaison hydrogène) et l'azote du lactame situé en position  $\alpha$  (accepteur de liaison hydrogène)

Le retour à la forme imine implique que le carbone  $sp^2$  porteur du groupement isopropyle redevienne  $sp^3$  par addition d'un atome d'hydrogène. Ce mécanisme pourrait alors s'effectuer de deux manières différentes : (i) soit l'amide du cycle A joue le rôle de relais dans la prototropie (A), (ii) soit la prototropie s'effectue par formation d'un iminium conservant la configuration de l'énamine (B, Figure 33). Le mécanisme B semblerait néanmoins privilégié de par la plus faible distance existante entre le carbone  $sp^2$  et le proton à transférer.

Dans les deux cas cependant, le transfert d'un atome d'hydrogène se déroule à l'arrière du cycle A, forçant ainsi l'inversion de configuration du carbone. Ces propositions présentent de plus l'avantage d'être cohérentes avec les résultats observés au cours de la *stratégie 1*, lors de

l'emploi des pyrrolidine-2,4-diones issues de la réaction de TRAL-alkylation, où aucune épimérisation n'avait été mise en évidence. En effet, l'amide du lactame A étant déjà positionné en *anti* par rapport à l'isopropyle, le transfert de l'atome d'hydrogène entraînerait une rétention de configuration du carbone asymétrique.



**Figure 33** : Proposition de deux mécanismes pouvant expliquer la sélectivité de l'inversion de configuration impliquant une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'azote du lactame A (en vert) et le proton de l'énamine du lactame B (en bleu)

Nous avons donc obtenu à ce stade deux structures spirolactamiques ayant subi une inversion de configuration totale sur un centre stéréogène lors de leur formation. Cette réaction, bien qu'inattendue, nous permet cependant d'accéder aux énantiomères des spirolactames précédemment synthétisés *via* la première stratégie, avec des rendements accrus puisque chacun de ces composés est obtenu en quatre étapes avec un rendement total isolé de l'ordre de 30 % à partir de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val]. Nous nous sommes alors intéressés à la valorisation de ces structures originales de type spirolactame et à l'étude de leur conformation.

### III.3. Valorisation des structures spirolactames

Ayant donc décrit un accès efficace aux entités spirolactames, que nous espérons utiles pour la construction d'édifices organisés, nous avons alors imaginé deux types de dérivatisations possibles sur chacun des diastéréoisomères : (i) la réduction de la fonction cétone en hydroxyle pour essayer d'accéder à une structure cristalline comme cela avait été le cas pour les analogues issus de la réaction de TRAL-alkylation et pour créer un second point de fonctionnalisation et (ii) l'hydrogénolyse des fonctions benzylamines dans le but d'accéder à des amines plus disponibles car moins encombrées.

### III.3.1. Réduction des spirolactames au $\text{NaBH}_4$

De manière similaire aux travaux déjà rapportés dans ce manuscrit page 137, les spirolactames subissent une réduction diastéréosélective en présence de  $\text{NaBH}_4$  pour conduire aux dérivés hydroxyles. Là encore, la synergie d'un encombrement en  $\alpha$  et en  $\alpha'$  et la formation d'une liaison dihydrogène expliquent l'obtention diastéréosélective des composés **G63** et **G64** avec des rendements de 90 % (Schéma 187).

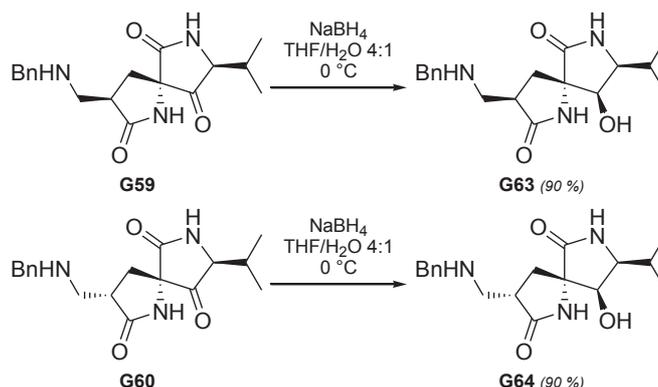


Schéma 187 : Réduction stéréosélective des spirolactames **G59** et **G60**

La configuration des centres asymétriques a pu être établie par une expérience de NOESY (Schéma 188). Elle a en outre été confirmée en comparant les résultats obtenus pour **G63** avec ceux du spirolactame énantiomère synthétisé par la voie de TRAL-alkylation, dont la structure avait été confirmée par diffraction des rayons X, et en mesurant leurs pouvoirs rotatoires, de mêmes valeurs absolues mais de signes opposés.

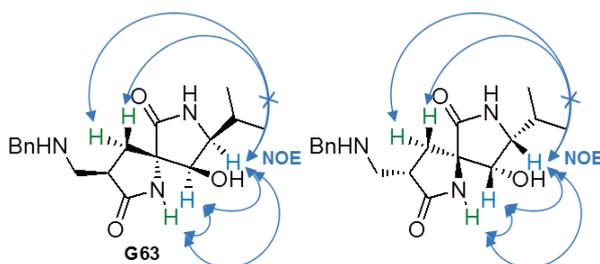


Schéma 188 : Étude de NOESY effectuée sur les spirolactames énantiomères

Malheureusement, malgré tous nos efforts, aucune structure cristalline n'a pu être obtenue pour **G63**. Nous avons néanmoins pu accéder à des plateformes plus fonctionnelles, possédant deux points de diversité, et, toujours dans un but de valorisation, nous avons délibérément choisi d'effectuer une hydrogénéolyse des spirolactames **G59** et **G60** afin d'accroître la disponibilité des résidus amines.

### III.3.2. Hydrogénolyse des spirolactames

Une hydrogénolyse conventionnelle a ainsi été effectuée, sous atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C 10 %. Après deux jours de réaction en présence d'une solution d'HCl 3.0 N dans l'éthanol absolu, les composés débenzylés **G65** et **G66** sont obtenus avec des rendements respectifs de 93 % et 95 % (Schéma 189).

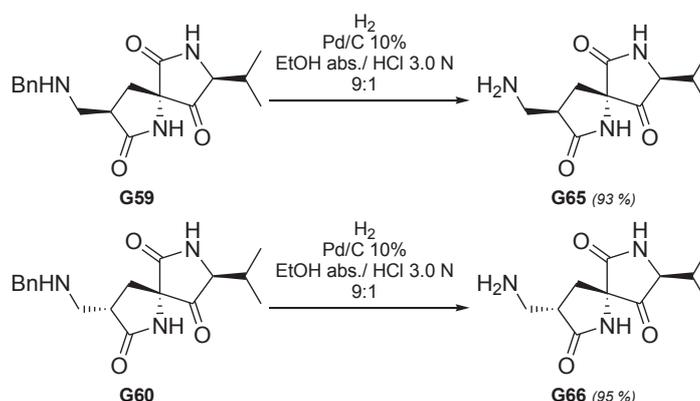


Schéma 189 : Hydrogénolyse des spirolactames **G59** et **G60**

Deux types de substrats ont été synthétisés à ce stade, les premiers comportant une fonction amine secondaire et un groupement hydroxyle et les seconds une fonction amine primaire et un groupement cétone. La présence de ces résidus permettraient, en outre, d'envisager la dimérisation de ces composés afin d'accroître leur potentiel de foldamères. Nous nous sommes donc, dans un premier temps, tournés vers l'analyse de la structuration de ces bicycles par dichroïsme circulaire

## III.4. Analyse par dichroïsme circulaire

Les dérivés **G63** à **G66** rapportés précédemment ont été étudiés par dichroïsme circulaire. Les résultats obtenus seront rapportés après une brève présentation du principe de cet outil d'analyse.

### III.4.1. Principe du dichroïsme circulaire

Découvert dans la première moitié du 19<sup>ème</sup> siècle conjointement par J.-B. Biot, A. Fresnel et A. Cotton, le dichroïsme circulaire, dans sa plus stricte définition, correspond à l'absorption différentielle par un échantillon de la lumière polarisée circulaire gauche et droite (Figure 34).<sup>316</sup> Cette propriété, présente dans des matériaux optiquement actifs, s'avère être un outil de choix dans l'étude et l'élucidation de structures secondaires peptidiques. D'un point de vue technique, une lumière émise par une lampe Xe-Hg circule successivement à travers à un réseau et un polarisateur avant d'être modulée alternativement en lumière polarisée circulaire gauche et

droite (1). Ce faisceau lumineux passe ensuite au travers d'une solution de l'échantillon dans un solvant donné. Ce faisant, l'échantillon optiquement actif absorbe préférentiellement l'une de ces deux ondes (2). La différence d'absorbance de la lumière polarisée circulaire gauche et droite est alors détectée (3), résultant en la génération d'un spectre de dichroïsme circulaire (4).

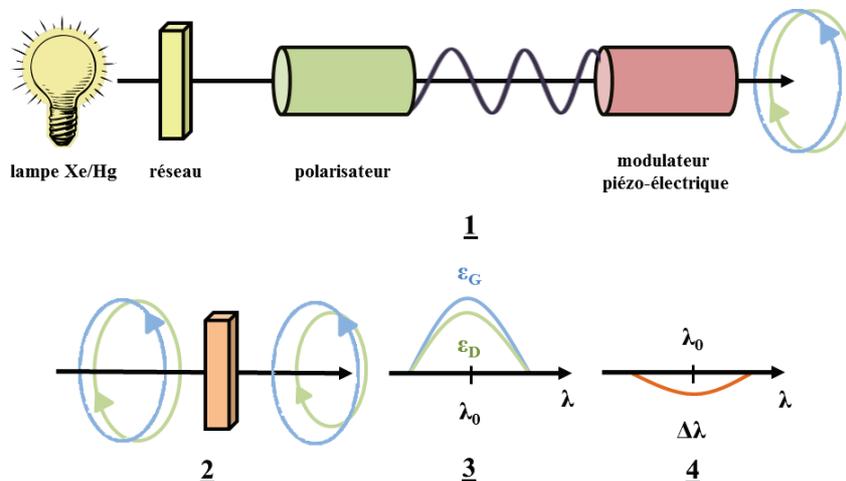


Figure 34 : Principe du détecteur à dichroïsme circulaire (Figure réalisée à partir de <http://www.univ-orleans.fr/icoa/communications/com2007/lorin.pdf>)

### III.4.2. Étude des spirolactames fonctionnalisés par dichroïsme circulaire

Les mesures de dichroïsme circulaire ont été effectuées à 5 °C, avec des solutions de composés de concentration fixée à 5 mmol.L<sup>-1</sup>, dans du tampon phosphate pH 7 à une concentration de 10 mmol.L<sup>-1</sup> et en utilisant des cuves d'une épaisseur de 0.1 mm. Les différents spectres enregistrés sont représentés Figure 35.

Contrairement aux produits de réduction **G63** et **G64**, les spectres des produits débenzylés **G65** et **G66** semblent présenter des signaux caractéristiques, plus ou moins intenses. Tandis que le spectre du composé **G66** (Figure 35, **D**) possède un  $\lambda_{\max} = 226$  nm sans  $\lambda_{\min}$  évident, celui du composé **G65** (Figure 35, **C**) fait apparaître deux extrema distincts, avec un  $\lambda_{\max} = 235$  nm et un  $\lambda_{\min} = 212$  nm, évoquant les spectres de dichroïsme circulaire d'hélices naturelles de type polyproline II (PPII). Ces hélices gauche étendues, possédant trois résidus par tour de spire reliés entre eux par des liaisons amide *trans* et des angles dièdres  $(\varphi, \psi, \omega) = (-75^\circ, +145^\circ, +180^\circ)$ , sont des structures secondaires retrouvées en milieu aqueux dans des régions peptidiques riches en résidus proline.<sup>317</sup> Mise en évidence en 1968 par M. L. Tiffany et S. Krimm,<sup>318</sup> elles sont caractérisées en dichroïsme circulaire par des spectres possédant des valeurs de  $\lambda_{\max}$  et de  $\lambda_{\min}$  de 226 nm et 204 nm respectivement,<sup>317</sup> et ce n'est que récemment que la communauté scientifique s'est intéressée à ces hélices particulières dont l'occurrence dans de nombreuses protéines humaines a été démontrée.<sup>319-321</sup>

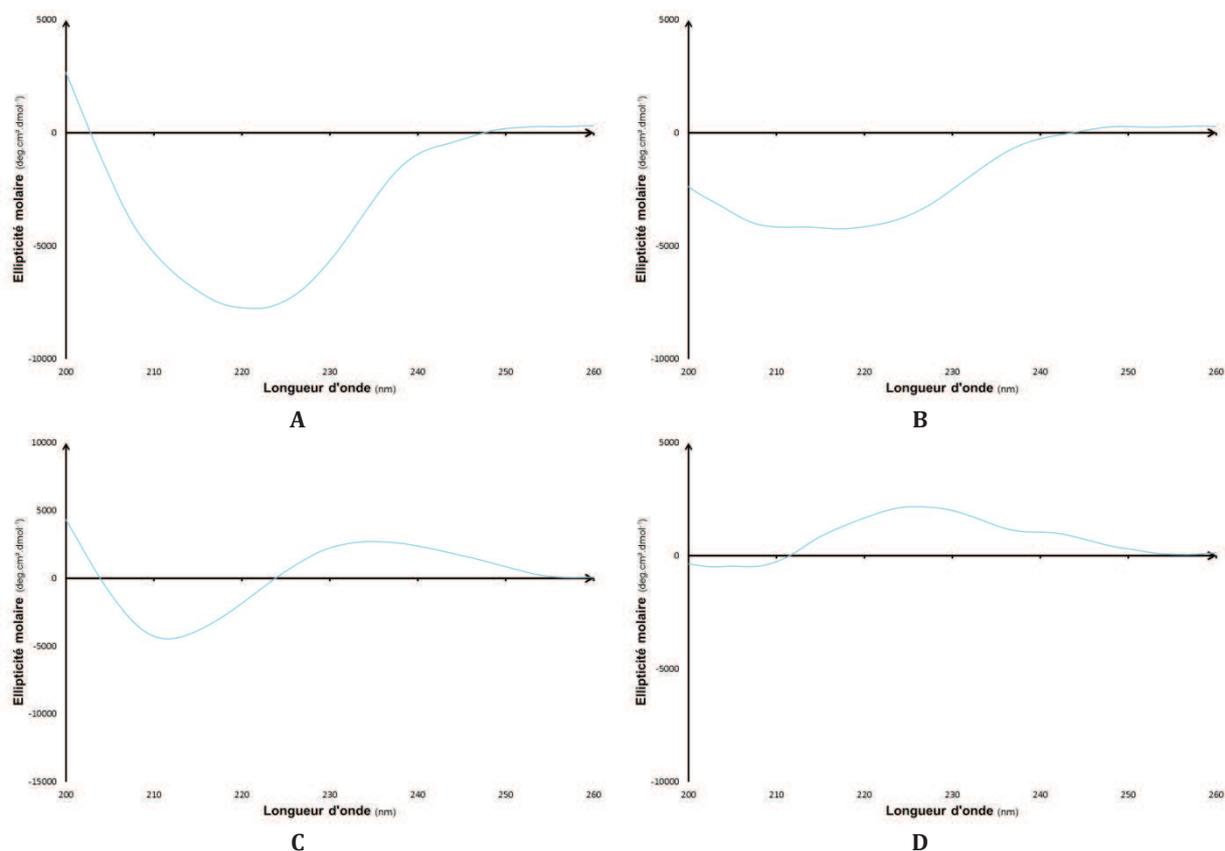


Figure 35 : Spectres de dichroïsme circulaire des spirolactames G63 (A), G64 (B), G65 (C) et G66 (D)

Il n'est ainsi pas étonnant de les retrouver impliquées dans de nombreux processus biologiques, et notamment dans des interactions protéines-protéines, incluant des pathologies telles que le SIDA, la maladie d'Alzheimer et plusieurs tumeurs cancéreuses.<sup>322,323</sup> Face à cet intérêt croissant pour les hélices PPII et leurs rôles dans des processus cellulaires de reconnaissance, proposer de nouvelles plateformes possédant des propriétés de structuration similaires s'avère être un défi important dans le domaine de la chimie médicinale.

Une particularité liée à ces hélice PPII est que leur structuration n'est en aucun cas liée à la formation de liaisons hydrogène inter- ou intra-peptidiques. On estime qu'un facteur de stabilisation de ces conformations pourrait être la formation de ponts d'eau en solution reliant deux atomes d'oxygène consécutifs du squelette peptidique. Cette propriété explique ainsi le comportement unique de ces hélices lors de leur étude par dichroïsme circulaire en milieu aqueux. Soumises à des augmentations de température, l'allure de leur signal n'est que peu affectée à l'inverse d'autres structures secondaires stabilisées par des liaisons hydrogène où, dans les mêmes conditions, une perte du signal est très rapidement constatée.<sup>324</sup> De manière similaire, la présence d'agents chaotropiques, tel le chlorure de guanidinium, ne provoque pas de perte du signal. Au contraire, on constate même une augmentation de son intensité, qui pourrait être due aux interactions entre agent chaotrope et squelette de l'hélice, forçant cette dernière à adopter une conformation plus étendue (Figure 36).<sup>325</sup>

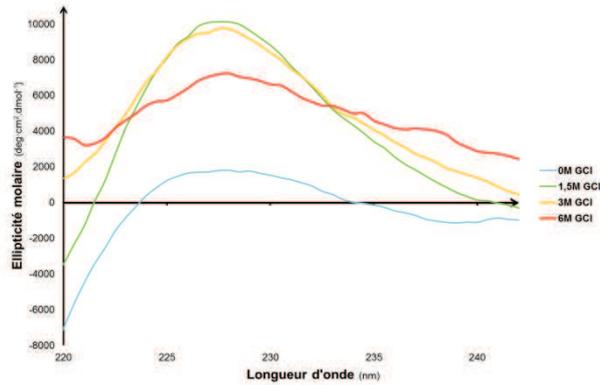


Figure 36 : Étude du comportement en dichroïsme circulaire d'un hexamère de proline synthétisé au laboratoire en présence de concentrations croissantes en chlorure de guanidinium (— 0M — 1.5 M, — 3.0 M, — 6.0 M)

Les spirolactames **G65** et **G66** ici évalués étant structurellement éloignés d'un squelette peptidique et présentant des liaisons amide *cis*, nous ne pouvions pas uniquement nous baser sur l'allure des signaux de dichroïsme circulaire obtenus pour conclure quant à leurs structurations. Nous avons ainsi choisi d'évaluer leurs comportements lors d'études en température et en présence d'un agent chaotrope afin de déterminer s'il existait des similitudes de comportement avec des hélices naturelles naturelles de type PPII. Les résultats obtenus sont détaillés Figure 37.

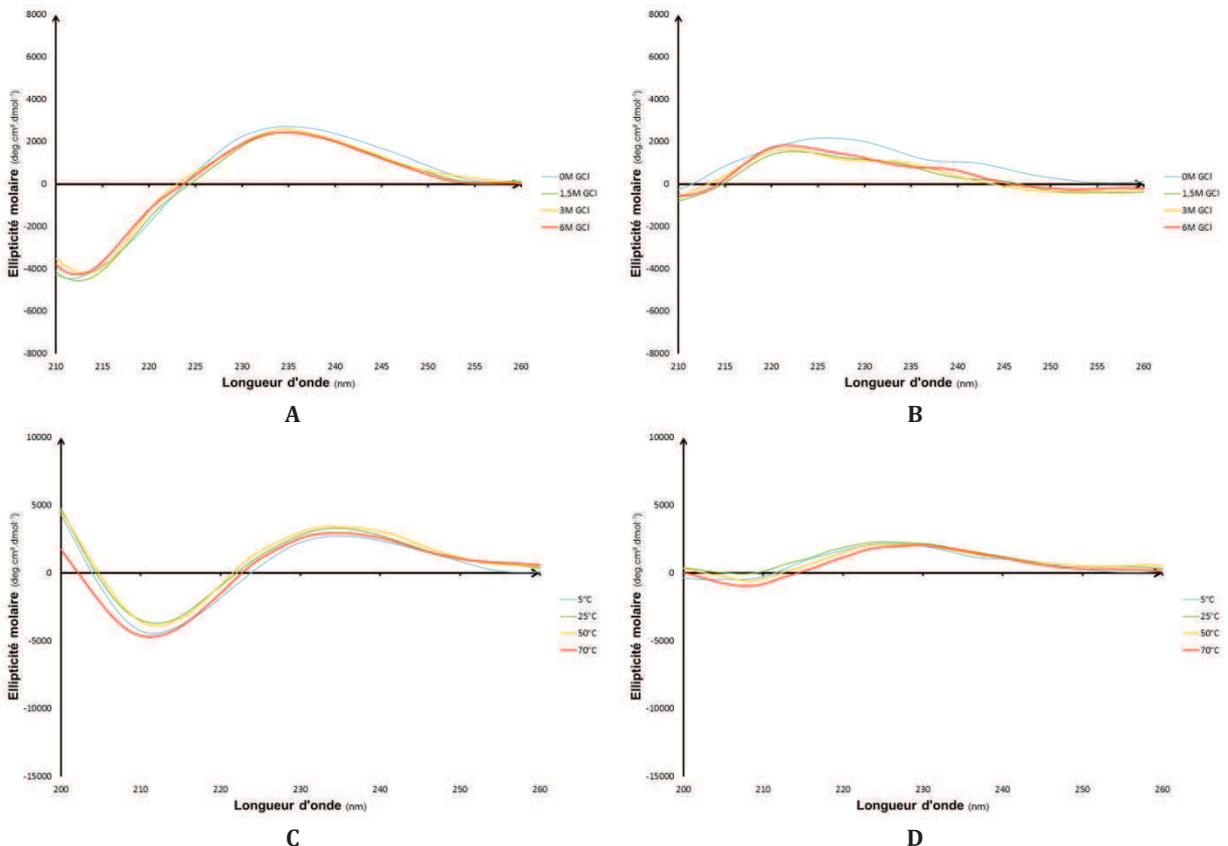


Figure 37 : Spectres de dichroïsme circulaire des spirolactames **G65** (A) et **G66** (B) en présence de concentrations croissantes en chlorure de guanidinium (— 0M — 1.5 M, — 3.0 M, — 6.0 M) ; Spectres de dichroïsme circulaire des spirolactames **G65** (C) et **G66** (D) soumis à des températures croissantes (— 5°C, — 25°C, — 50°C, — 70°C)

Nous avons pu constater que l'accroissement des températures ou de la concentration en agent chaotrope n'avait qu'une très faible influence sur l'allure générale des signaux. Celle-ci reste en effet quasiment inchangée tout au long des différentes expériences, semblant ainsi indiquer que la conformation de nos structures est conservée tout au long de cette étude.

Ceci tend à prouver que la structuration secondaire de nos composés n'est pas la conséquence de liaisons hydrogène, qui auraient été détruites dans les conditions de température et de concentration en agent chaotrope décrites, entraînant alors une perte progressive du signal. Cependant, en l'absence d'un accroissement de l'intensité des signaux en présence de chlorure de guanidinium, nous n'avons pas pu confirmer un comportement similaire entre les spirolactames synthétiques et les hélices de PPII naturelles lors de ces études de dichroïsme circulaire.

Comme nous l'avons mentionné auparavant, trois résidus proline sont suffisants pour former un tour de spire. Il est ainsi possible que nos structures spirolactames soient trop petites, induisant une hélicité et un comportement partiels d'hélices de PPII. Nous avons alors voulu évaluer si une dimérisation de ces spirolactames, en accroissant leur taille, pouvait entraîner une augmentation du pourcentage d'hélicité et donc, des propriétés d'hélice PPII plus marquées en dichroïsme circulaire.

### **III.5. Dimérisation des structures spirolactames et analyse de leurs propriétés en dichroïsme circulaire**

Nous décrirons dans cette partie la dimérisation des spirolactames décrits au paragraphe précédent avant d'analyser en détail leurs propriétés d'organisation.

#### *III.5.1. Dimérisation des spirolactames*

Le couplage des deux entités monomériques a été réalisé séparément pour chaque famille de diastéréoisomère par formation d'un lien urée grâce à l'utilisation de triphosgène.<sup>326</sup> Les dérivés débénzylés, **G65** ou **G66**, sont ainsi mis en suspension dans du THF anhydre en présence de DIEA et une solution de 0.33 équivalent de triphosgène dans du THF anhydre est ajoutée à 0 °C. Le deuxième monomère, **G63** ou **G64**, est ensuite additionné au bout d'une heure et permet, après une heure d'agitation à 25 °C, l'obtention des dimères **G67** et **G68** avec des rendements isolés de 90 % et 87 % respectivement (Figure 38).

Ayant des structures plus étendues, donc plus susceptibles d'engendrer une meilleure structuration, nous avons réalisé un nouveau jeu d'analyses en dichroïsme circulaire. Les deux

sous-sections suivantes seront respectivement consacrées aux analyses par dichroïsme circulaire des dimères **G67** et **G68**.

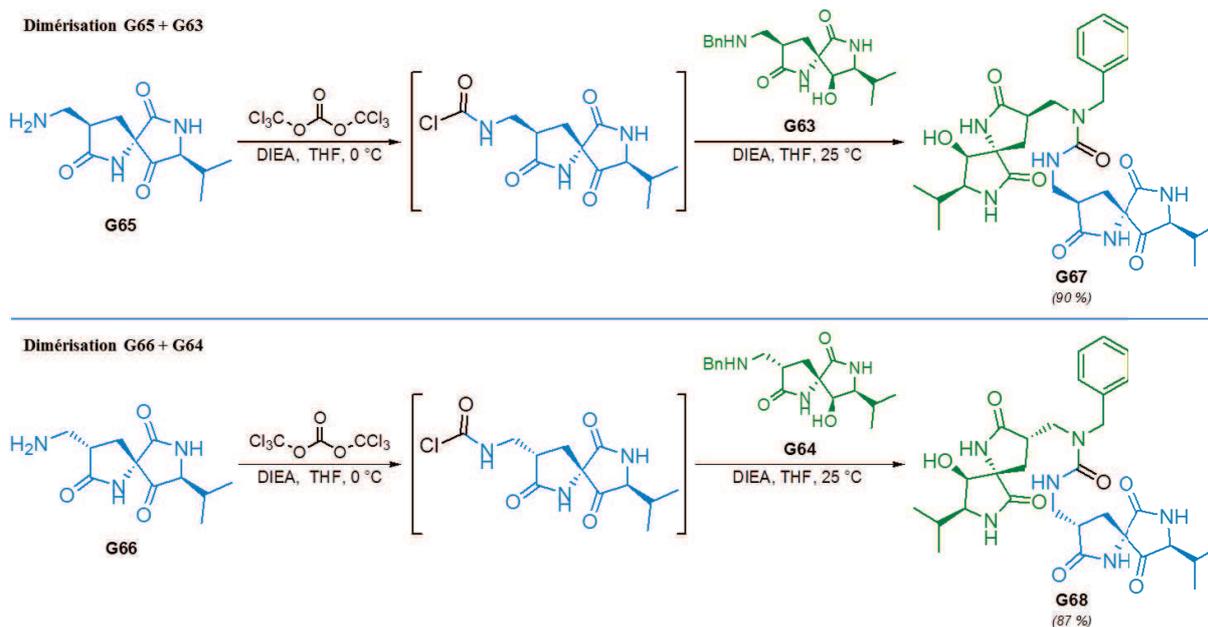


Figure 38 : Dimérisation des spirolactames

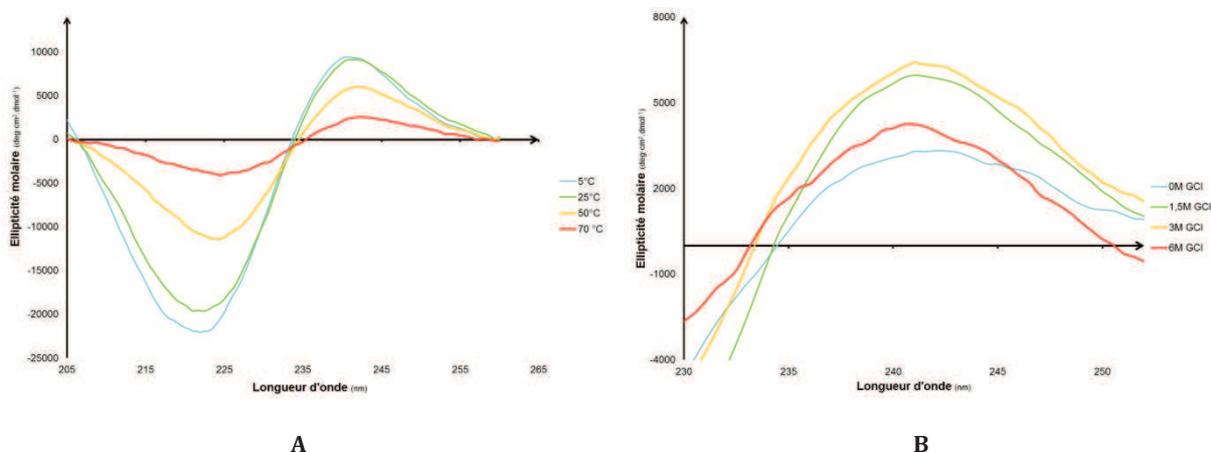
### III.5.2. Analyse du dimère G67 en dichroïsme circulaire

Le spectre de dichroïsme circulaire du dimère **G67** présente une bande fortement négative vers 222 nm et une bande faiblement positive vers 242 nm, démontrant une structuration (Figure 39, **A**, courbe bleue). Bien que le signal obtenu pour le dimère **G67** ressemble fortement à celui du monomère **G65**, il est important de noter ici une augmentation de l'ellipticité molaire et un déplacement bathochrome du spectre par comparaison à un spectre d'hélice de type PPII, probablement dus à la présence d'un groupement benzyle. Nous avons alors effectué les mêmes expériences que précédemment, afin de déterminer si la dimérisation avait bien conduit à une augmentation des propriétés d'une hélice de PPII.

► Les expériences en température ont montré une faible sensibilité du dimère **G67** à la chaleur puisque ce n'est qu'à partir de 50 °C qu'une diminution de l'amplitude du signal apparaît (Figure 39, **A**). Il est important de noter à ce stade que bien que l'intensité diminue, l'allure générale du signal est conservée et ce, même à 70 °C.

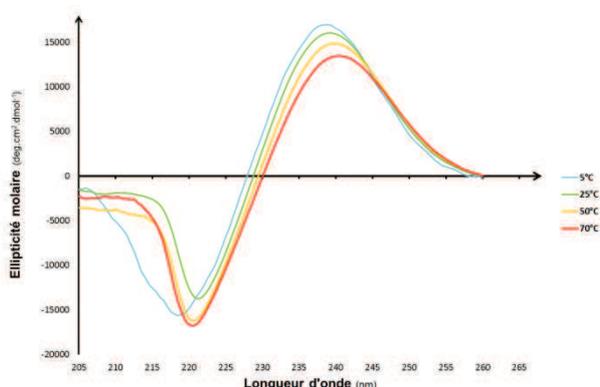
► Les expériences en chlorure de guanidinium quant à elle se sont révélées plus concluantes que celles effectuées sur le monomère **G65**, avec des résultats conformes à ceux observés avec une hélice naturelle de PPII (Figure 39, **B**). On peut ainsi clairement distinguer sur le spectre un accroissement de l'ellipticité molaire de la bande à 242 nm ( $\lambda_{\max}$ ) à mesure que les concentrations en agent chaotrope augmentent. Toutefois, comme il a été constaté pour l'hélice de PPII naturelle, et plus généralement pour les structures peptidiques secondaires,<sup>327</sup>

une concentration trop importante en chlorure de guanidinium (6.0 M, courbe rouge) provoque une perte de la structuration, mise en évidence par une chute de l'intensité du signal.



**Figure 39** : Spectres de dichroïsme circulaire du dimère **G67** (A) soumis à des températures croissantes (— 5°C, — 25°C, — 50°C, — 70°C) et (B) en présence de concentrations croissantes en chlorure de guanidinium (— 0M — 1.5 M, — 3.0 M, — 6.0 M)

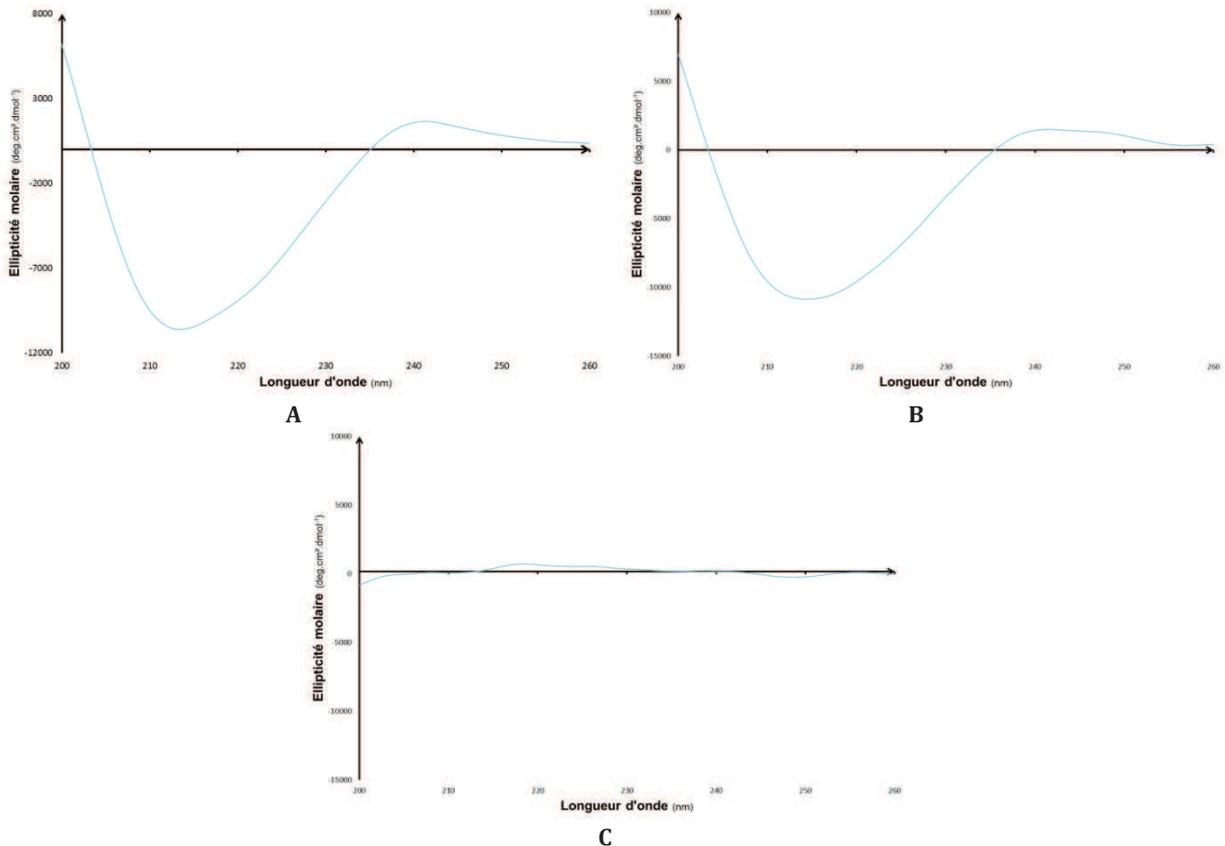
► Afin d'évaluer le rôle du solvant, connu pour influencer la propension d'un composé à se structurer, le tampon phosphate a été remplacé par du TFE, moins polaire, et l'étude en température a été à nouveau effectuée, nous donnant des résultats similaires aux précédents (Figure 40).



**Figure 40** : Spectres de dichroïsme circulaire du dimère **G67** dans le TFE soumis à des températures croissantes (— 5°C, — 25°C, — 50°C, — 70°C)

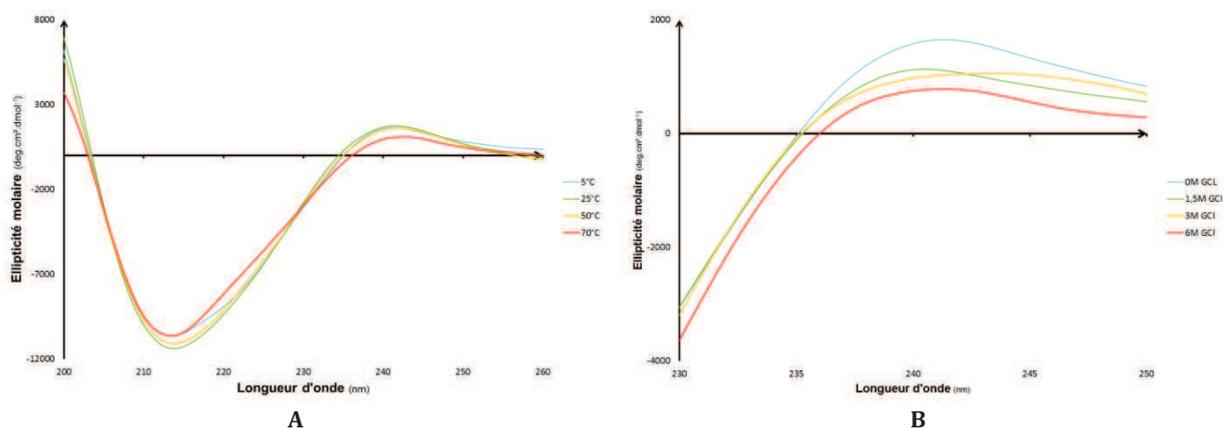
À ce stade, nous avons donc une confirmation apparente que des structures plus étendues entraînaient un comportement comparable à celui de l'hélice naturelle. Toutefois, afin de déterminer l'influence réelle de la dimérisation sur la structuration de nos molécules, nous avons enregistré le spectre d'un mélange équimolaire des deux monomères **G63** et **G65** et avons alors pu constater une certaine similarité du signal avec celui obtenu pour **G67** (Figure 41, A). Nous avons alors cherché à savoir si le spectre obtenu correspondait uniquement à la somme des spectres des monomères pris séparément, ou si une auto-organisation des monomères en solution conduisait en plus à une structuration du mélange. Nous avons alors additionné les valeurs d'ellipticité molaire obtenues pour chacun des monomères et ainsi tracé la courbe

théorique du mélange des monomères en fonction de la longueur d'onde (Figure 41, **B**). La dernière étape consistait alors logiquement à effectuer la différence entre courbe expérimentale et courbe théorique ce qui nous a permis de tracer la courbe (**C**). L'obtention d'une ligne de base, et donc l'absence d'une courbe bien définie, démontre sans ambiguïtés que le mélange équimolaire seul des monomères ne suffit pas à provoquer une structuration particulière *via* une auto-organisation, et que le signal obtenu résulte bien uniquement de la somme des spectres des deux espèces prises séparément.



**Figure 41 :** (A) Spectre de dichroïsme circulaire du mélange expérimental des monomères **G63** et **G65** ; (B) Spectre de dichroïsme circulaire du mélange théorique des monomères **G63** et **G65** ; (C) différence des courbes obtenues en (A) et (B)

► Bien que le mélange des monomères n'entraîne aucune structuration supplémentaire, il nous fallait toujours déterminer si les propriétés de pseudo-PPII affichées par notre dimère n'étaient pas uniquement dues aux propriétés du mélange des monomères. Nous avons ainsi fait subir les mêmes expériences à notre mélange afin d'évaluer l'influence de la température et du chlorure de guanidinium sur nos molécules (Figure 42). Nous avons alors constaté que le comportement des monomères au cours de ces deux expériences différait radicalement de celui de **G67** pour se rapprocher plus du monomère **G65**. La structuration et les caractéristiques du dimère **G67** en dichroïsme circulaire semblent donc ne pas être la simple somme du comportement des monomères, la dimérisation paraissant posséder un rôle structurel important.

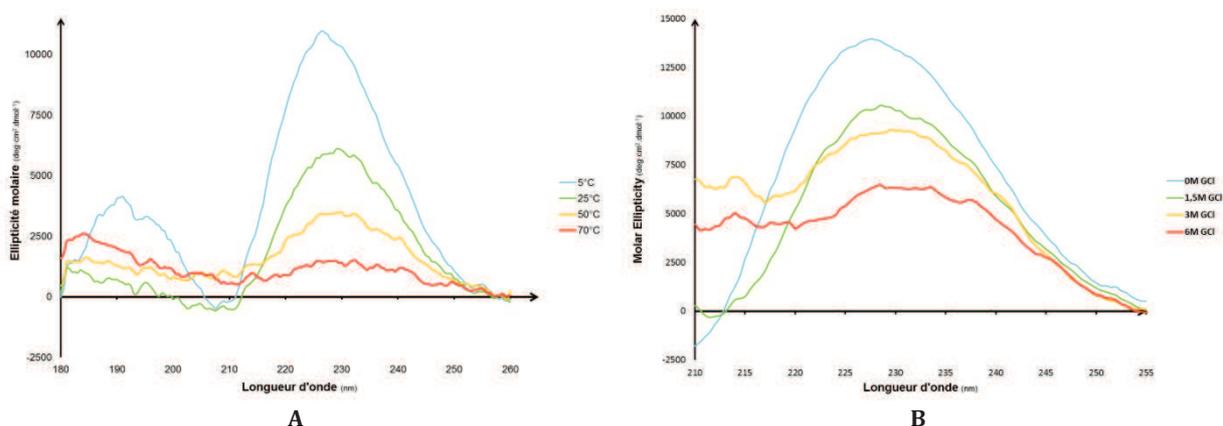


**Figure 42** : Spectres de dichroïsme circulaire du mélange de monomères **G63** et **G65** (A) soumis à des températures croissantes (– 5°C, – 25°C, – 50°C, – 70°C) et (B) en présence de concentrations croissantes en chlorure de guanidinium (– 0M – 1.5 M, – 3.0 M, – 6.0 M)

Nous avons donc réussi à obtenir un dimère spirolactame présentant le même comportement en dichroïsme circulaire que l'hélice de PPII naturelle. Nous étions alors curieux d'étudier le comportement de l'autre famille de diastéréoisomères afin d'évaluer plus en profondeur l'influence de la stéréochimie sur la structuration de ces molécules.

### III.5.3. Analyse du dimère G68 en dichroïsme circulaire

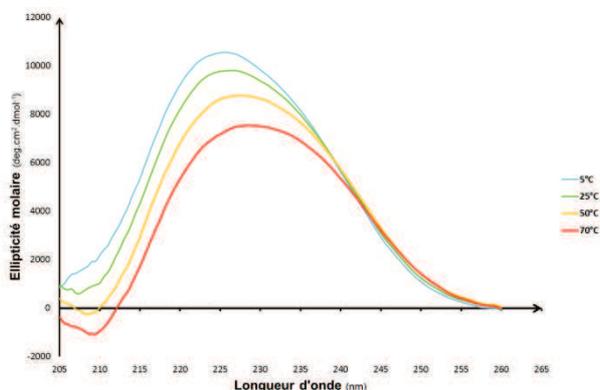
Les mêmes analyses que celles effectuées sur **G67** ont donc été réalisées sur le dimère **G68** nous permettant alors de mettre en lumière l'importance de la stéréochimie sur le comportement en dichroïsme circulaire de ces composés. L'allure générale du signal est ainsi complètement différente entre ces dimères et les précédents avec une bande négative très faible vers 208 nm et une bande positive beaucoup plus importante vers 227 nm (Figure 43).



**Figure 43** : Spectres de dichroïsme circulaire du dimère **G68** (A) soumis à des températures croissantes (– 5°C, – 25°C, – 50°C, – 70°C) et (B) en présence de concentrations croissantes en chlorure de guanidinium (– 0M – 1.5 M, – 3.0 M, – 6.0 M)

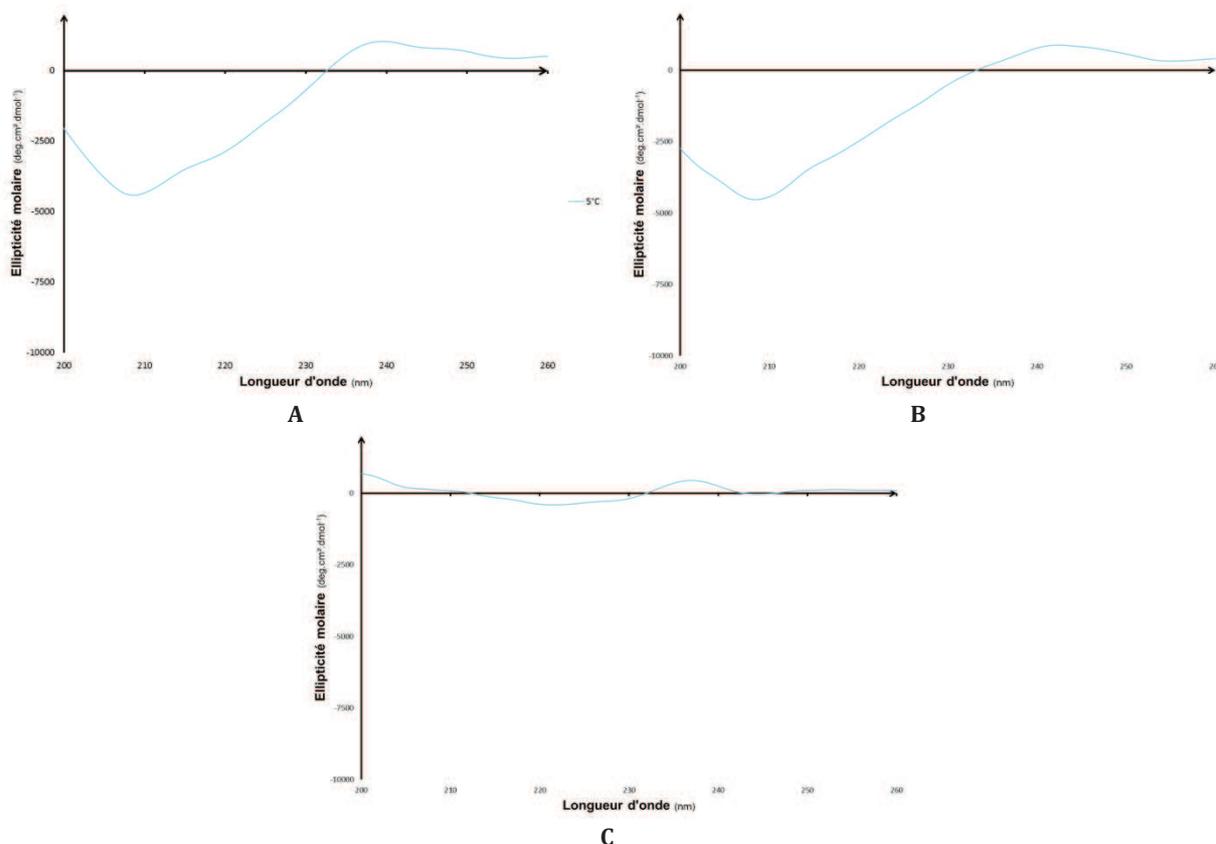
► Les résultats obtenus lors des études en température et en présence de chlorure de guanidinium démontrent sans ambiguïté une structuration causée par des liaisons hydrogène, une légère montée en température ainsi qu'une faible concentration en agent chaotrope suffisant à entraîner la perte du signal, démontrant une altération de la structuration.

►L'influence du solvant est faible pour ce composé aussi, puisque l'apparence du signal ne change guère lorsque les analyses sont effectuées dans le TFE plutôt que dans le tampon phosphate (Figure 44).



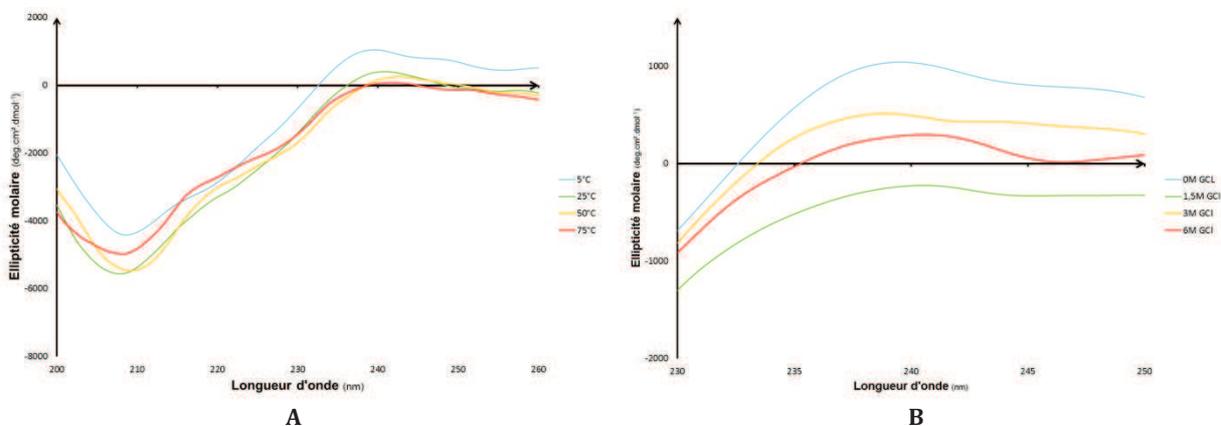
**Figure 44** : Spectres de dichroïsme circulaire du dimère **G68** dans le TFE soumis à des températures croissantes (— 5°C, — 25°C, — 50°C, — 70°C)

►L'allure générale du spectre de dichroïsme circulaire du dimère est cette fois-ci très différente de celle obtenue avec le mélange de monomères (Figure 45) et, là encore, les courbes expérimentales et théoriques demeurent très similaires (courbes **A** et **B**), démontrant une absence d'auto-organisation des deux monomères en solution.



**Figure 45** : (A) Spectre de dichroïsme circulaire du mélange expérimental des monomères **G64** et **G66** ; (B) Spectre de dichroïsme circulaire du mélange théorique des monomères **G64** et **G66** ; (C) différence des courbes obtenues en (A) et (B)

► La température et le chlorure de guanidinium, quant à eux, affectent beaucoup plus l'apparence du signal du dimère **G68** que celle des monomères **G64** et **G66** en mélange, dont le spectre ne subit que peu de variations (Figure 46).



**Figure 46 :** Spectres de dichroïsme circulaire du mélange de monomères **G64** et **G66** (A) soumis à des températures croissantes (— 5°C, — 25°C, — 50°C, — 70°C) et (B) en présence de concentrations croissantes en chlorure de guanidinium (— 0M — 1.5 M, — 3.0 M, — 6.0 M)

Comme la très grande majorité des structures peptidiques naturelles, les dimères **G68** semblent donc se structurer *via* des liaisons hydrogène, à l'inverse des dimères **G67**. Bien que l'apparence générale des spectres enregistrés lors de ces analyses se rapproche de celle des spectres de classe B de  $\beta$ -turn, nous ne pouvons, en l'absence d'analyses complémentaires, conclure quant à la réelle structuration de ces dimères, comme nous l'avons déjà expliqué dans ce manuscrit.

Tirant profit d'une collaboration avec le centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM) visant à développer de nouveaux outils pour l'étude des interactions protéine-protéine et l'implication des hélices de PPII dans ces mécanismes, nous avons délibérément décidé de nous tourner vers une étude plus approfondie de la structure des dimères **G67**, au détriment des dimères **G68**. De plus, devant la faible occurrence dans la littérature de composés mimant les caractéristiques d'une hélice PPII, la description de nouveaux mimes potentiels de cette structure peptidique particulière trouve sa justification.

### III.6. Analyse approfondie du dimère **G67**

Une analyse plus approfondie de la structuration du dimère **G67** a été effectuée grâce à des études de RMN 2D couplées à la modélisation moléculaire afin de confirmer le potentiel de mimes d'hélices PPII de nos structures.

### III.6.1. Analyse par RMN 2D du dimère G67

Grâce à une collaboration avec A. Lebrun du laboratoire de mesures physiques (LMP) de l'IBMM, une étude rigoureuse en RMN a pu être menée sur le dimère **G67**, dont la numérotation des atomes est représentée à la Figure 47.

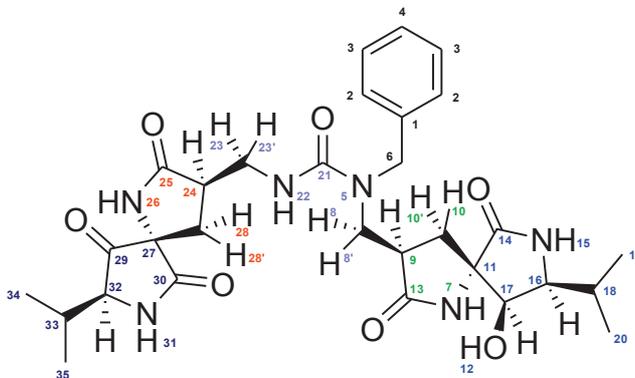


Figure 47 : Numérotation des atomes du dimère **G67** choisie pour l'étude RMN

Les expériences de NOESY, effectuées dans trois solvants différents, nous ont alors permis d'avoir une vue générale des différentes interactions spatiales au sein de ce composé. Les corrélations ont été classées en trois catégories : fortes (2-3 Å), moyennes (2-4 Å) et faibles (3-5 Å). Les résultats obtenus dans un solvant organique (DMSO-d<sub>6</sub>) ou dans des solvants aqueux (D<sub>2</sub>O et H<sub>2</sub>O pH 4) sont résumés respectivement aux Figure 48 et Figure 49 ci-après.

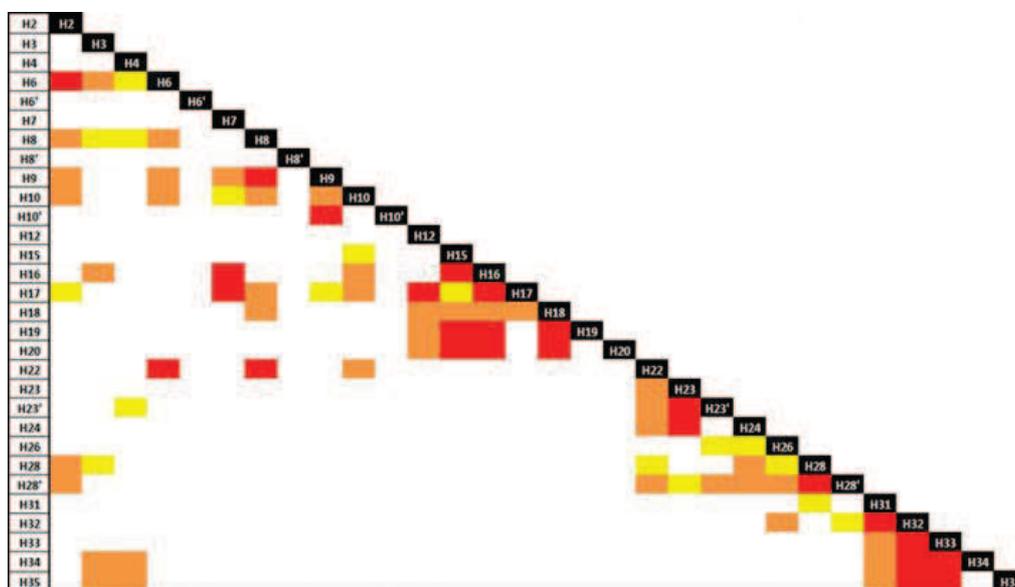


Figure 48 : Corrélations NOE de **G67** dans le DMSO-d<sub>6</sub> (rouge = forte, orange = moyenne, jaune = faible)

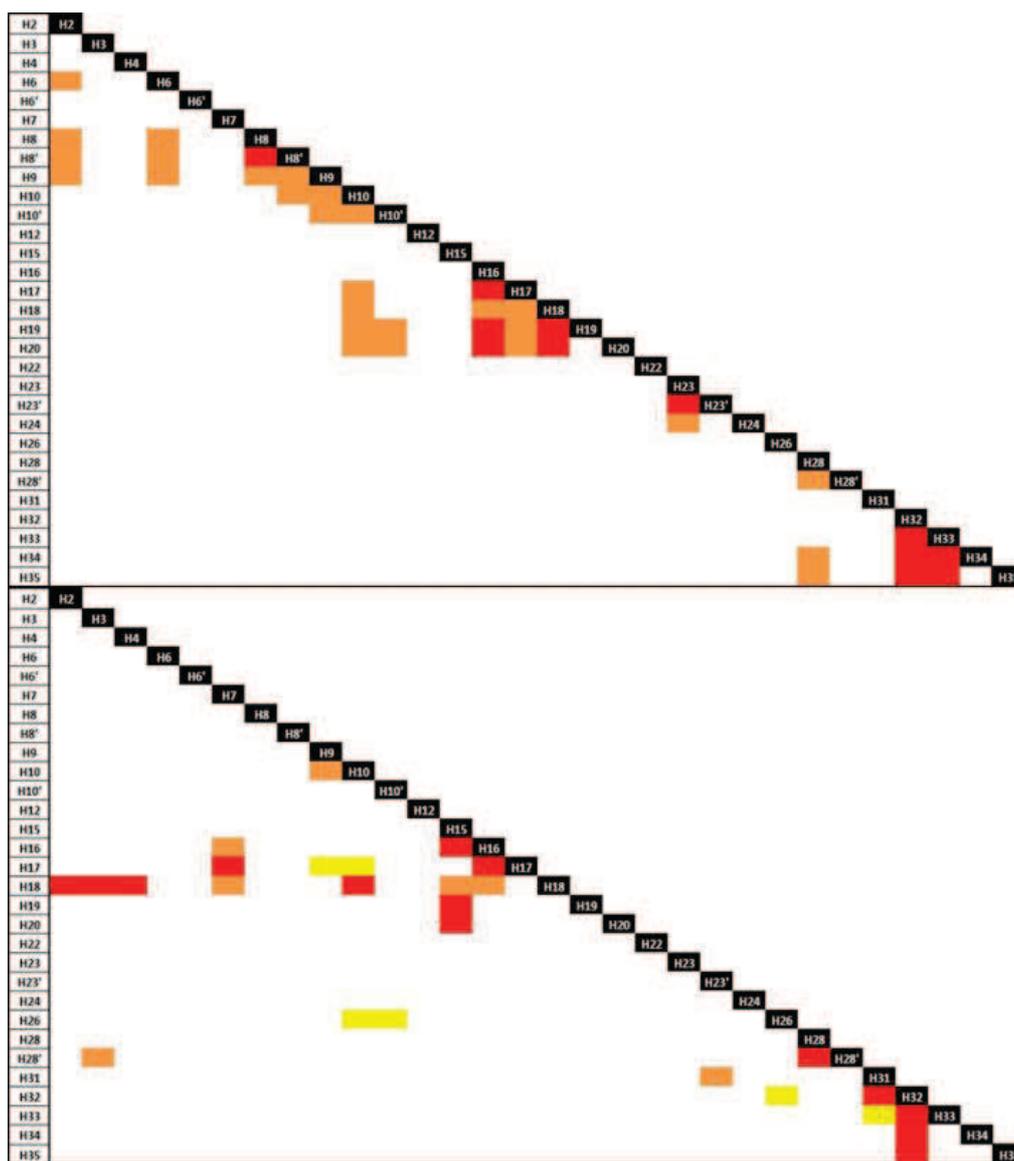


Figure 49 : De haut en bas, corrélations NOE de **G67** dans le D<sub>2</sub>O et H<sub>2</sub>O pH 4 (rouge = forte, orange = moyenne, jaune = faible)

Afin de mieux appréhender ces résultats, les données acquises lors de ces expériences RMN ont été utilisées en modélisation moléculaire, afin de réduire le nombre de structures calculées et potentiellement adoptées par le dimère **G67**.

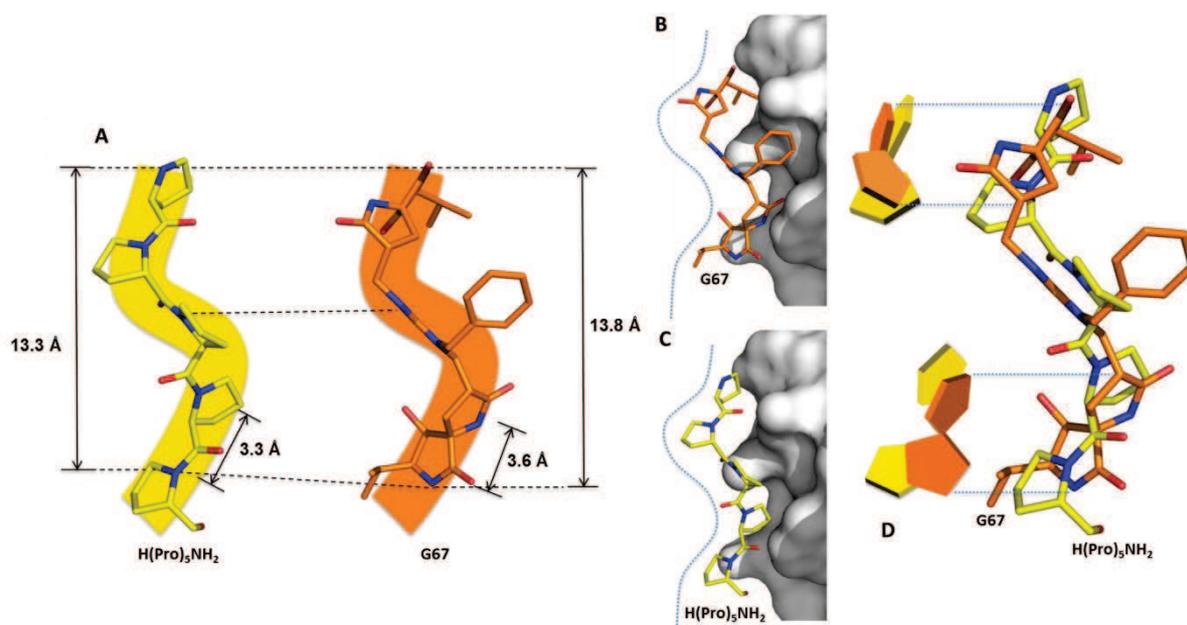
### III.6.2. Analyses par modélisation moléculaire du dimère **G67**

Toutes les analyses décrites ci-après ont été effectuées grâce à une collaboration avec Y. Collette, X. Morelli et S. Betzi du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la reconnaissance par les hélices PPII des domaines SH3, présents dans plusieurs protéines humaines et connus pour accepter des ligands possédant une structure PPII grâce à des interactions peptides-protéines ou protéines-protéines.<sup>322</sup> Ces domaines sont impliqués dans plusieurs mécanismes biologiques et jouent notamment un rôle crucial dans

certaines pathologies, incluant l'infection au VIH-1 où la protéine *Nef* du virus reconnaît les domaines SH3 des kinases *Fyn* ou *Hck*.<sup>328,329</sup>

Par conséquent, le dimère **G67** a été amarré (« docké ») sur la structure 3D du domaine SH3 de la *Fyn* kinase, dont la structure est particulièrement bien connue (code PDB : 1EFN). Les meilleurs résultats de cette simulation ont ensuite été filtrés en utilisant les contraintes observées lors des analyses de NOESY de nos dimères en milieu aqueux et les conformations les plus représentatives ont ensuite été comparées à une pentaproline (Figure 50). Nous avons alors pu démontrer le potentiel de mime tridimensionnel d'hélices PPII de notre structure, se superposant parfaitement au pentamère naturel (Figure 50, **D**). Il n'est ainsi pas surprenant de constater une similarité de valeurs de longueur de chaîne (13.8 Å et 13.3 Å respectivement pour **G68** et H-(Pro)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>) et de distance entre deux atomes d'azote consécutifs de l'unité spiro (3.6 Å) et de l'unité Pro-Pro (3.3 Å, Figure 50, **A**). De la même manière, la liaison au domaine SH3 semble prouver que les propriétés de pharmacophore de l'hélice naturelle (Figure 50, **C**) sont retrouvées dans la structure synthétique (Figure 50, **B**), conservant la forme globale de la pentaproline.

Ces différentes expériences tendent donc à confirmer un comportement similaire entre le dimère synthétique et une polyproline naturelle structurée en hélice PPII. Le composé **G67** pourrait ainsi être vu comme la somme de deux unités Pro-Pro pseudopeptidiques reliées par un pont urée flexible, accroissant la capacité de cet édifice à adopter une structure étendue de type PPII.



**Figure 50 :** (A) Représentation par modélisation moléculaire du dimère **G67** (droite) et d'une pentaproline en conformation PPII (modélisé à partir du code PDB : 1EFN) ; (B) Amarrage du dimère **G67** sur le domaine SH3 de la protéine *Fyn* kinase après injection des contraintes RMN; (C) Représentation de la structure cristallographique formée entre la protéine *Nef* en conformation PPII (symbolisée par la pentaproline) et le même domaine SH3 ; (D) Orientation relative des cycles spiro (en orange) par rapport aux séquences Pro-Pro N- et C-terminales (en jaune)

Notons pour finir qu'aucune des conditions mises en œuvre ne nous a permis d'obtenir une structure cristalline validant la structuration à l'état solide de notre dimère **G67** en hélice de PPII. Nous voulions néanmoins analyser le potentiel d'auto-organisation de ces structures, afin de déterminer si les potentiels mimes d'hélices PPII que nous venions de synthétiser ne pouvaient pas former des structures organisées, visibles en microscopie électronique à balayage.

### III.6.3. Analyse par microscopie électronique à balayage du dimère G67

Les analyses par microscopie électronique à balayage (MEB) ont pu être réalisées en collaboration avec Y. Guari de l'institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM). Cette technique de microscopie consiste à balayer la surface d'un échantillon avec un faisceau d'électrons. Le signal obtenu, sous la forme d'électrons secondaires, est ensuite transmis au détecteur puis à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec celui du faisceau électronique incident. D'après les clichés de MEB obtenus, le dimère **G67** paraît s'auto-organiser sous la forme de fibres ou de bâtonnets, les plus longs mesurant 130  $\mu\text{m}$  de long sur 2 à 3  $\mu\text{m}$  de large (Figure 51).

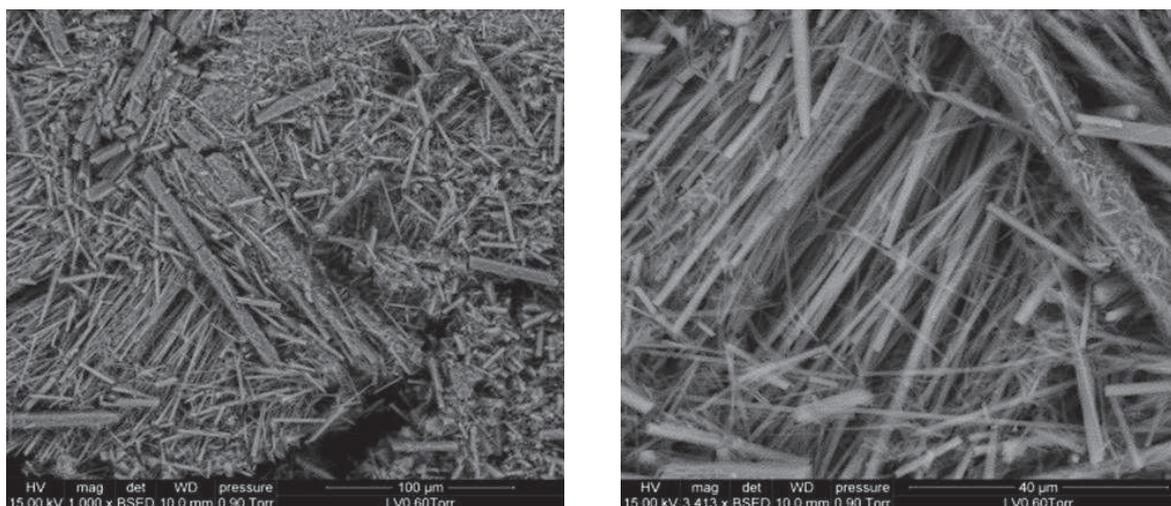


Figure 51 : Images des dimères **G67** par MEB

## III.7. Conclusion et limitations

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une publication dans le journal « Organic and Biomolecular Chemistry » en 2013, reprenant la stratégie que nous avons mise en place et qui nous a permis un accès rapide, en sept étapes, à des structures dimériques de type spirolactame intéressantes avec un rendement global très satisfaisant de 22 %.<sup>248</sup> La somme de toutes les analyses effectuées jusqu'à présent sur ces produits non-peptidiques prouve que nous sommes en mesure d'accéder à des composés présentant un comportement similaire à celui d'une hélice

PPII. Cette assertion ne peut toutefois être que difficilement démontrée en l'absence de tests biologiques ou de structure cristalline, nous empêchant d'utiliser littéralement le terme de mime d'hélice PPII.

Pour mener plus avant cette investigation, et démontrer sans ambiguïtés que notre dimère peut être considéré comme un mime d'hélice PPII, une expérience de RMN a été effectuée en collaboration avec le CRCM. Celle-ci a consisté en l'acquisition du spectre HSQC  $^{15}\text{N}/^1\text{H}$  d'un mélange du dimère **G67** et de la kinase *Hck*, enrichie à l'azote 15, afin de déterminer quels signaux de résidus d'acides  $\alpha$ -aminés allaient subir des variations. Cependant, aucune différence n'a pu être constatée entre le spectre enregistré en présence et en l'absence du dimère **G67** démontrant une faible spécificité et/ou une faible affinité de la kinase *Hck* pour ce substrat.

Aucune conclusion ne pouvait être tirée suite à cette expérience, ne sachant toujours pas si les résultats décevants de cette étude étaient dus à un défaut de structuration du dimère synthétique ou à une mauvaise affinité de la kinase pour ce substrat. En parcourant la littérature, nous avons constaté que certains domaines SH3 possédaient une excellente affinité et spécificité vis-à-vis de certaines séquences peptidiques, structurées en hélices de type PPII.

Ainsi, les domaines SH3 des kinases *Hck* ou *Abl* présentent une haute affinité pour les séquences **HSKYPLPPLPSL** ( $K_d = 200$  nM) et **APTYSPPPPP** ( $K_d = 400$  nM) respectivement, tandis que, pour la même séquence **APTYSPPPPP**, le domaine SH3 de la kinase *Fyn* présente un  $K_d = 400$   $\mu\text{M}$ , démontrant la spécificité de ces domaines pour certains peptides.<sup>330</sup> Les courtes séquences de couleur bleue correspondent aux parties responsables de la structuration en hélice PPII et les résidus de couleur verte sont les porteurs de la spécificité : il nous est donc naturellement apparu qu'en remplaçant les « séquences PPII » des peptides naturels par notre dimère synthétique, de nouvelles séquences pseudopeptidiques seraient alors obtenues, de type **HSKY-G67-SL** ou **APTYS-G67**. L'évaluation subséquente de l'affinité et de la spécificité des domaines SH3 vis-à-vis de ces nouvelles séquences nous permettrait de conclure quant à la structuration PPII de nos dimères synthétiques.

### III.8. Perspectives d'accès aux séquences **HSKY-G67-SL** et **APTYS-G67**

L'accès à ces séquences pseudopeptidiques implique un couplage des fragments HSKY, SL et APTYS sur le dimère **G67**. Deux stratégies ont donc été envisagées afin de réaliser cette insertion peptidique en vue d'accroître l'affinité et la spécificité de nos dimères synthétiques.

La première stratégie imaginée passait par l'emploi des monomères spirolactames précédemment synthétisés et l'utilisation de réactions d'estérification ou d'amination réductrice

en présence d'acide  $\alpha$ -aminé comme source d'acide carboxylique ou d'amine respectivement (Figure 52).

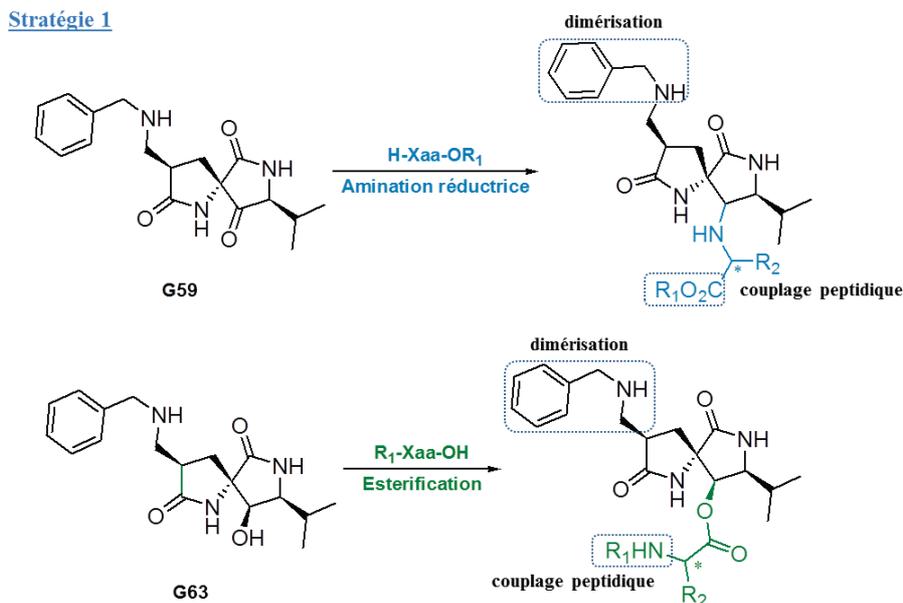


Figure 52 : Première stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides  $\alpha$ -aminés

La seconde stratégie envisagée nécessitait la synthèse d'analogues des spirolactames décrits dans ce chapitre, possédant des groupements plus fonctionnalisés, et synthétisés à partir de bis-Boc DKPs plus « réactives » (Figure 53).

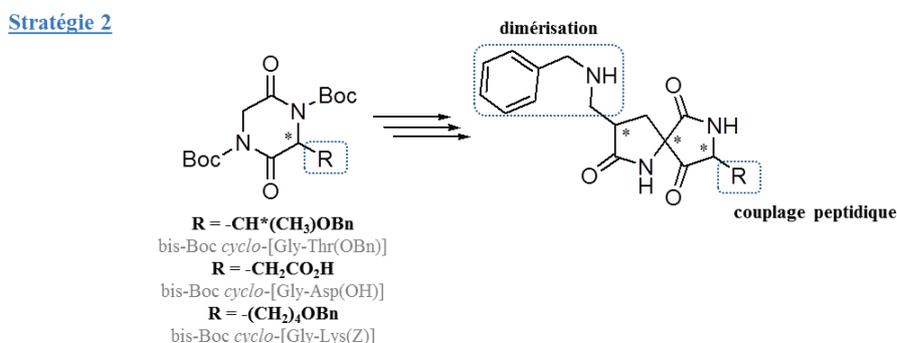


Figure 53 : Seconde stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides  $\alpha$ -aminés

### III.8.1. Première stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides $\alpha$ -aminés

Face aux faibles quantités de dimère disponibles, nous avons décidé, lors de cette première stratégie, de se baser sur l'utilisation des dérivés spirolactames **G59** et **G63**, synthétisés en amont dans la voie de synthèse conduisant aux dimères **G67**. Deux réactions ont initialement été envisagées : une amination réductrice des spirolactames **G59** avec des acides aminés comme source d'amine et une estérification des monomères réduits **G63**, en employant toujours des acides aminés mais comme source d'acide carboxylique cette fois-ci (Schéma 190).

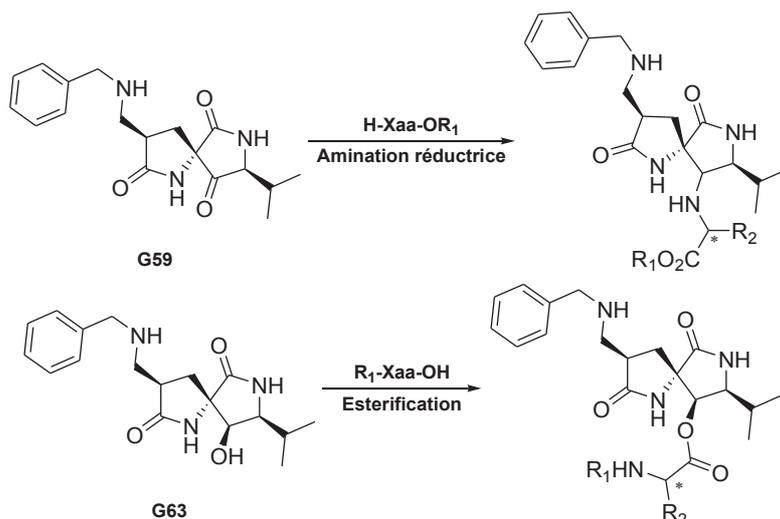


Schéma 190 : Stratégies envisagées pour l'ancrage de séquences peptidiques sur les motifs spirolactames

► Afin d'évaluer la réactivité de la fonction hydroxyle des spirolactames réduits **G63**, des essais d'acylation ont tout d'abord été effectués, employant le chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle, dans le but d'accéder à des structures cristallines. Alors qu'aucun produit n'est obtenu lorsque la réaction est effectuée dans la pyridine en présence d'un équivalent de chlorure d'acyle, l'utilisation de cinq équivalents, et de deux équivalents de DIEA dans le THF, permet l'obtention du produit d'acylation de l'amide secondaire sous la forme d'un mélange de rotamères.

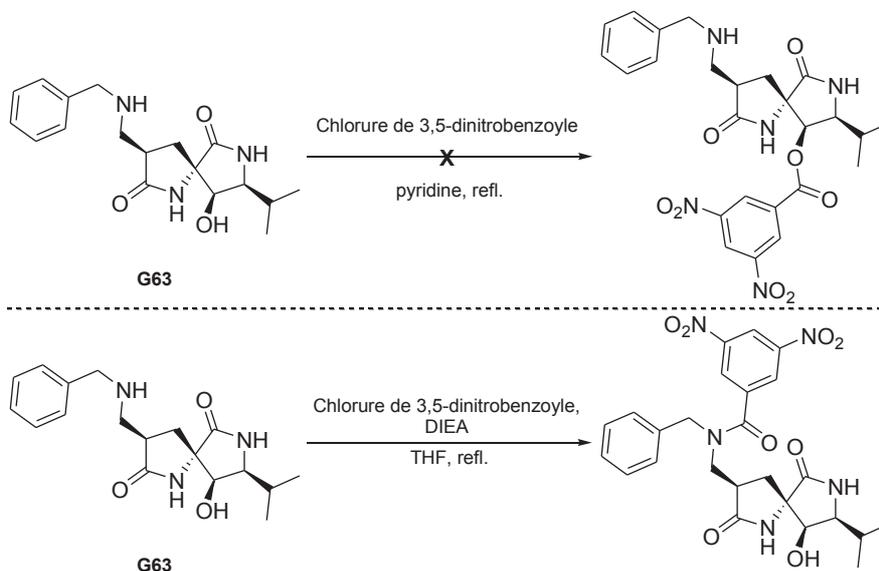


Schéma 191 : Essais d'acylation du spirolactame **G63**

La plus grande réactivité de l'amine secondaire par rapport à la fonction hydroxyle n'est *a priori* pas surprenante au vu de l'encombrement stérique autour de cette position, ce qui avait déjà été constaté lors de la dimérisation de ces spirolactames en présence de triphosgène. Cela nous a alors découragé d'employer ces monomères en vue de l'insertion peptidique de nos dimères, persuadés que cela ne résulterait qu'en la formation des amides et non des esters attendus. Nous

avons tourné notre attention sur des essais d'amination réductrice employant les spirolactames **G59**.

►Grâce aux résultats précédemment décrits au chapitre III nous savions que la benzylamine pouvait entraîner la formation de la base de Schiff sous activation thermique. Toutefois, la réduction de cette imine en amine secondaire et l'hydrogénéolyse subséquente du groupement benzyle conduiraient aux analogues azotés des spirolactames réduits **G63** ayant déjà démontré une faible réactivité. Nous avons ainsi décidé d'employer directement un dérivé de la tyrosine en tant que source d'amine plus fonctionnalisée pour tenter de former les imines correspondantes. L'utilisation d'un agent desséchant s'est néanmoins révélée infructueuse, ne permettant d'isoler aucun produit, et nous confortant dans l'hypothèse d'un encombrement stérique trop important autour de ce centre (Schéma 192).

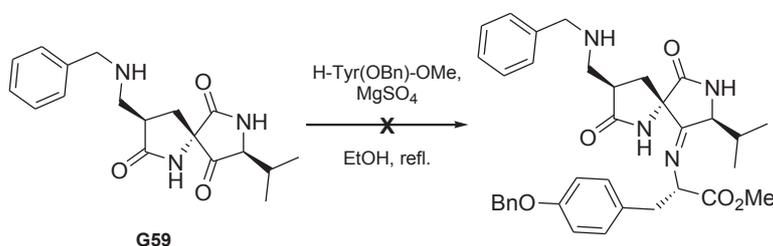


Schéma 192 : Essai de formation d'imine à partir du spirolactame **G59**

Nous avons alors décidé d'opérer un changement de substrat, nous tournant vers le spirolactame simple **G61**, afin d'évaluer l'importance de la configuration du carbone porteur du groupement isopropyle. Employant toujours la tyrosine comme source d'amine, trois essais différents ont été effectués, faisant varier l'agent desséchant et l'acide permettant l'activation du carbonyle. Mais là encore, parmi les trois méthodes employées, aucune formation de l'imine attendue n'a pu être observée (Schéma 193).

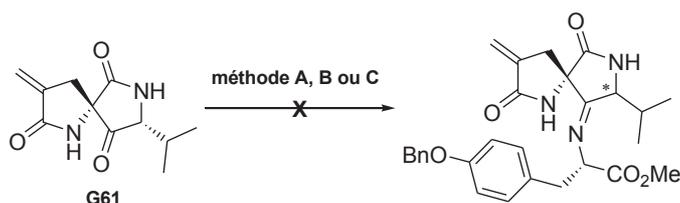


Schéma 193 : Essai de formation d'imine à partir du spirolactame **G61** ; méthode A : H-Tyr(OBn)-OMe (3.2 équiv.), AcOH, MgSO<sub>4</sub>, MeOH, refl. ; méthode B : H-Tyr(OBn)-OMe (3.2 équiv.), AcOH, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, 130 °C, μondes ; méthode C : H-Tyr(OBn)-OMe (1.0 équiv.), TiCl<sub>4</sub> (1.0 équiv.), DCM, 25 °C

Face à ces résultats décevants, nous nous sommes tournés vers une seconde stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides α-aminés grâce à l'emploi de la réaction de TRAL sur des bis-Boc DKPs possédant un groupement réactif.

### III.8.2. Seconde stratégie d'accès à des spirolactames fonctionnalisés par des résidus d'acides $\alpha$ -aminés

En observant les substrats des réactions de TRAL et de TRAL-alkylation décrits en amont de ces travaux de thèse, on peut constater une faible diversité de ces hétérocycles. En effet, à l'exception de la bis-Boc *cyclo*-[Glu(OMe)-Glu(OMe)], toutes les DKPs possèdent des chaînes alkyles, donc peu réactives, conduisant à des composés faiblement fonctionnalisés. Nous avons alors voulu évaluer l'application de la réaction de TRAL à d'autres bis-Boc DKPs et, plus particulièrement, à des DKPs possédant des hétéroatomes réactifs sur leurs chaînes latérales. Nous savions, grâce à l'obtention du produit de TRAL **G48** de la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24** lors de l'essai de la réaction de contraction de cycle des DKPs en hydantoïnes décrite au chapitre II, que tous les substrats de cette réaction n'avaient pas encore été abordés. Nous avons donc, dans un premier temps, confirmé que les conditions classiques de TRAL pouvaient permettre d'isoler ce dérivé aminotétramate **G48**, avec un rendement quantitatif après une heure de réaction à  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schéma 194).

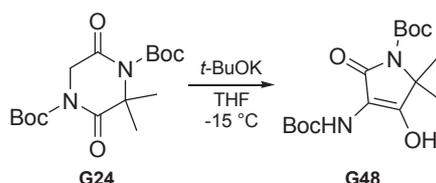


Schéma 194 : Réaction de TRAL sur la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24**

Cette réaction nous a donc permis de démontrer l'application de la réaction de TRAL à une plus large gamme de substrats. Néanmoins, le produit obtenu appartient toujours à la série des dérivés alkyles et nous avons alors voulu chercher à accroître la diversité des substituants des hétérocycles. Nous avons arbitrairement choisi de nous intéresser à des bis-Boc DKPs possédant des chaînes latérales amines et acides en premier lieu et nous avons alors évalué la réactivité des dérivés lysine et aspartate.

De bons résultats ont été obtenus sur la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G19** avec un rendement isolé en aminotétramate **G69** de 83 % (Schéma 195).

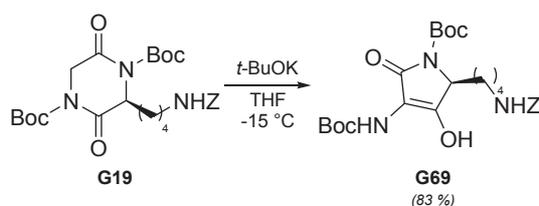


Schéma 195 : Réaction de TRAL sur la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G19**

Des résultats médiocres ont par contre été obtenus en employant la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OBn)] **G21** puisque nous avons observé la formation de multiples sous-produits sans parvenir à

déterminer leurs structures. Envisageant que ces réactions secondaires puissent être causées par l'acidité des protons en position  $\alpha$  du résidu ester, nous avons opté pour l'utilisation du dérivé déprotégé **G28**. Nous pensions ainsi que la formation du carboxylate dans les conditions basiques de la réaction de TRAL diminuerait considérablement l'acidité des protons en position  $\alpha$  et permettrait ainsi le réarrangement. Nous avons alors constaté avec satisfaction qu'en présence de 2.1 équivalents de *t*-BuOK l'aminotétramate **G70** était effectivement isolé avec un rendement quantitatif après une heure de réaction (Schéma 196).

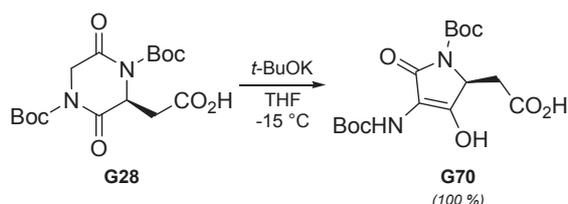


Schéma 196 : Réaction de TRAL sur la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] **G28**

Grâce à ces deux derniers exemples nous avons démontré que des structures de type aminotétramates, possédant trois points de diversité différents, pouvaient être facilement obtenues avec d'excellents rendements. Nous avons alors tenté de déterminer si la voie de synthèse conduisant aux dimères **G67** pouvait être appliquée à ces produits de TRAL, nous permettant d'accéder à des dérivés plus fonctionnels et à une dérivatisation ultérieure plus aisée. De plus, la présence de fonctions acide carboxylique et amine sur les spirolactames issus des analogues aspartate pourrait conduire à l'élaboration d'oligomères afin d'analyser les propriétés de structures plus étendues (Figure 54).

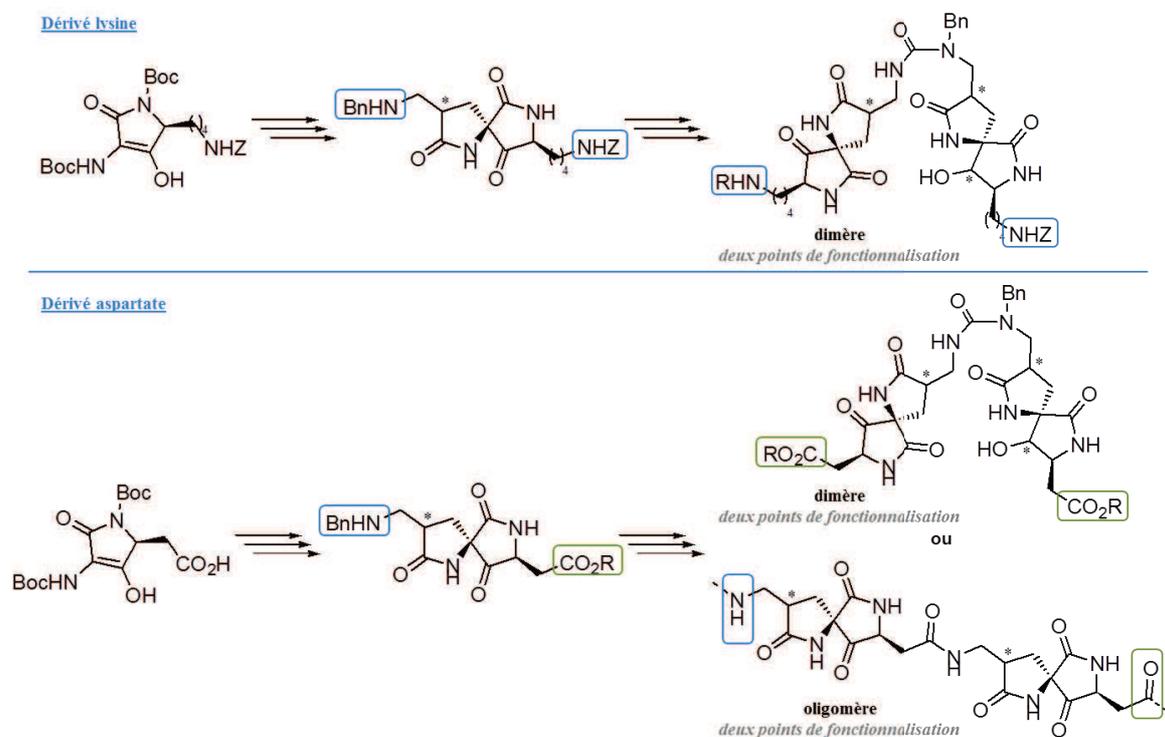
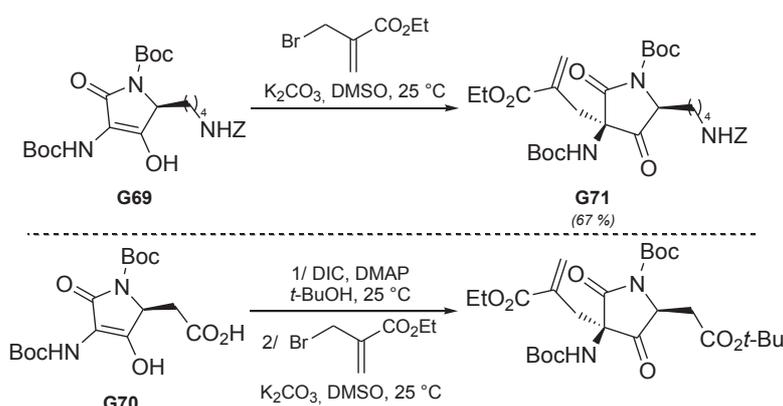


Figure 54 : Perspectives de synthèse de nouveaux dimères ou oligomères à partir de produits de réaction de TRAL fonctionnels

Des résultats préliminaires plutôt encourageants ont pu être obtenus avec les dérivés lysine puisque le produit d'*O*-alkylation/réarrangement de Claisen **G71** a été isolé avec un rendement de 67 % (Schéma 197). Pour cette même réaction tandem, les dérivés aspartate ont permis d'observer la formation du produit de réarrangement après une protection préalable de l'acide carboxylique en ester *tert*-butyle. Des essais d'optimisation de ces réactions permettant un accès à des produits présentant une plus grande pureté sont cependant en cours.



**Schéma 197** : Résultats préliminaires d'application de la voie de synthèse conduisant aux spirolactames aux dérivés **G59** et **G70**

Grâce à l'application de la réaction de TRAL aux bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] et *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] nous avons ouvert deux axes de recherche, qui nécessiteront une étude plus approfondie dans le futur, et qui pourraient permettre la synthèse d'une nouvelle famille d'édifices organisés facilement fonctionnalisables par la suite. En l'état, ces composés ne nous permettaient toutefois pas encore d'envisager un accès rapide aux séquences pseudopeptidiques **HSKY-G67-SL** ou **APTYS-G67** désirées. Nous allons donc décrire, au cours du chapitre suivant, comment l'exploitation d'un projet annexe nous a permis de répondre à cette attente grâce à la découverte d'un nouveau réarrangement conduisant à un spirolactame par contraction de cycle.

**CHAPITRE IV**  
SYNTHÈSE DE SPIROLACTAMES PAR LE  
DÉVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE  
RÉACTION DE CONTRACTION DE CYCLE

---



Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre précédent, après la découverte de structures se comportant comme des hélices de PPII, notre objectif consistait à insérer nos motifs spirolactames dans des séquences peptidiques telles que HSKYPLPPLPSL et APTYSPPPPP. La synthèse de ces séquences pseudo-peptidiques HSKY-G67-SL et APTYS-G67 aurait alors pour but d'évaluer l'affinité et la spécificité de certains domaines SH3 pour ces nouveaux ligands. La problématique, à ce stade, consistait donc en la mise au point d'un protocole efficace de couplage entre nos dérivés spirolactames et des courtes séquences peptidiques.

Nous allons ainsi commencer par décrire un projet annexe développé durant ces trois années de doctorat, concernant la synthèse de nouvelles structures bicycliques, avant de mettre en lumière la relation entre ces dérivés et les spirolactames fonctionnalisés désirés, grâce au développement d'une nouvelle réaction de contraction de cycle (Figure 55).

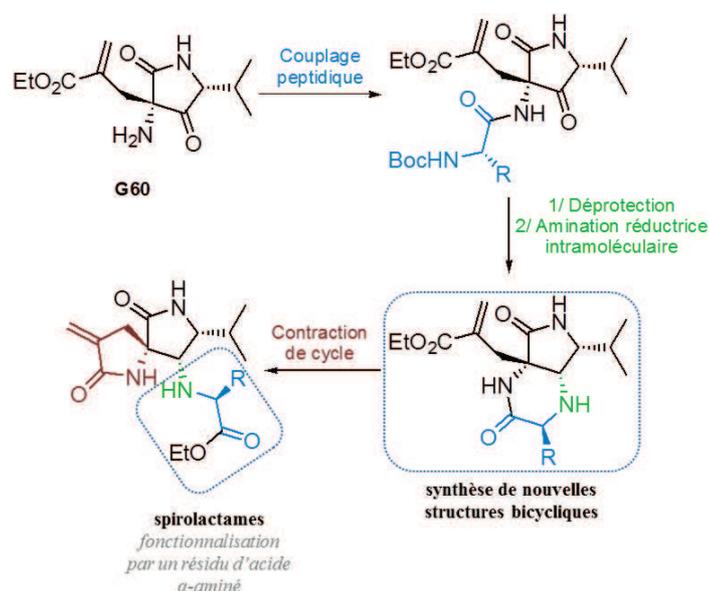


Figure 55 : Stratégie développée pour la synthèse de spirolactames fonctionnalisés par un résidu d'acide  $\alpha$ -aminé

#### IV.1. Synthèse et étude de la réactivité de nouvelles structures bicycliques

Ce projet annexe a été initialement développé afin de valoriser les précurseurs de spirolactames **G58** et de démontrer leur application dans la synthèse de nouveaux édifices contraints. Nous avons alors imaginé pouvoir accéder à des structures de type spirolactame plus étendues grâce au couplage d'un résidu glycine et à une cyclisation de type *8-exo-trig* (Schéma 198). Les essais préliminaires effectués sur ces composés ont cependant montré que la formation intramoléculaire de l'imine, *via* une cyclisation de type *6-exo-trig*, était favorisée par rapport à la spirocyclisation.

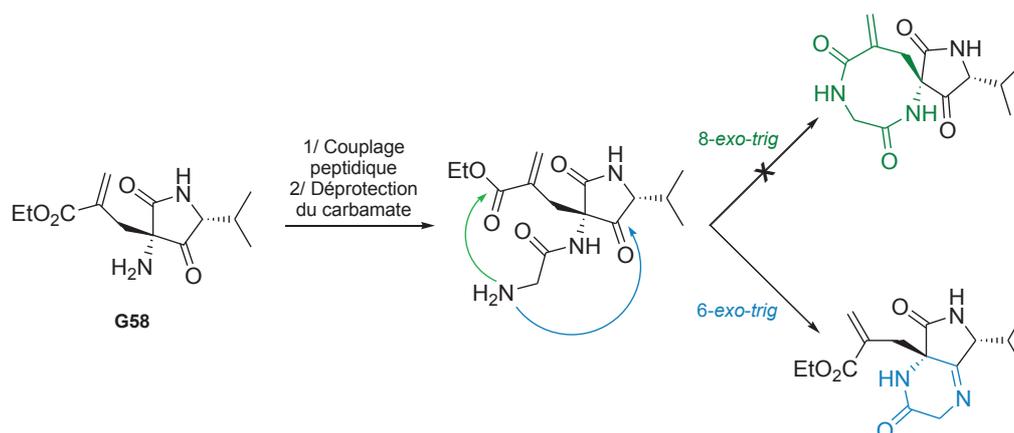


Schéma 198 : Cyclisation préférentielle de dérivés de la pyrrolidine-2,4-dione **G58**

Il nous est apparu que la réduction de la fonction imine pouvait conduire à l'obtention de nouvelles structures de type bis-lactame contraintes, dont le squelette n'avait jamais été décrit dans la littérature. Nous nous sommes donc tournés vers le développement d'un protocole permettant d'accéder à ces produits afin d'étudier leur propriétés de structuration.

#### IV.1.1. Synthèse de bis-lactames

Comme nous l'avons brièvement exposé dans l'introduction, la synthèse des structures bis-lactames passe tout d'abord par le couplage d'un dérivé *N*-Boc-glycine, effectué conventionnellement en présence de BOP et de TEA dans le DMF. Le produit **G72** résultant a été isolé avec un rendement de 83 % (Schéma 199), et nous nous sommes alors penchés sur le développement de conditions de déprotection et d'amination réductrice.

L'emploi de triflate de triméthylsilyle nous a alors permis une acidolyse rapide et très efficace du groupement carbamate. L'ajout d'éthanol, afin de solvolyser l'excès de TMSOTf, puis de cinq équivalents de cyanoborohydrure de sodium en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique, fournit ainsi diastéréosélectivement les bicycliques **G73** avec un rendement de 60 % après purification.

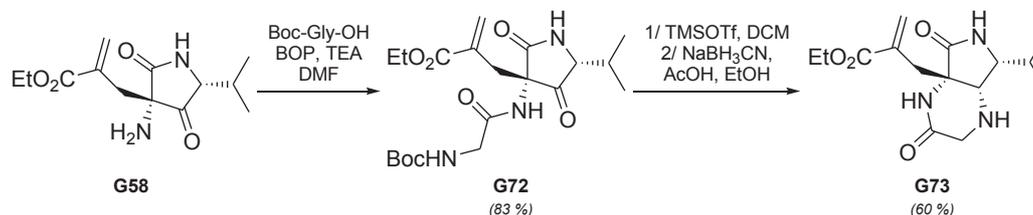
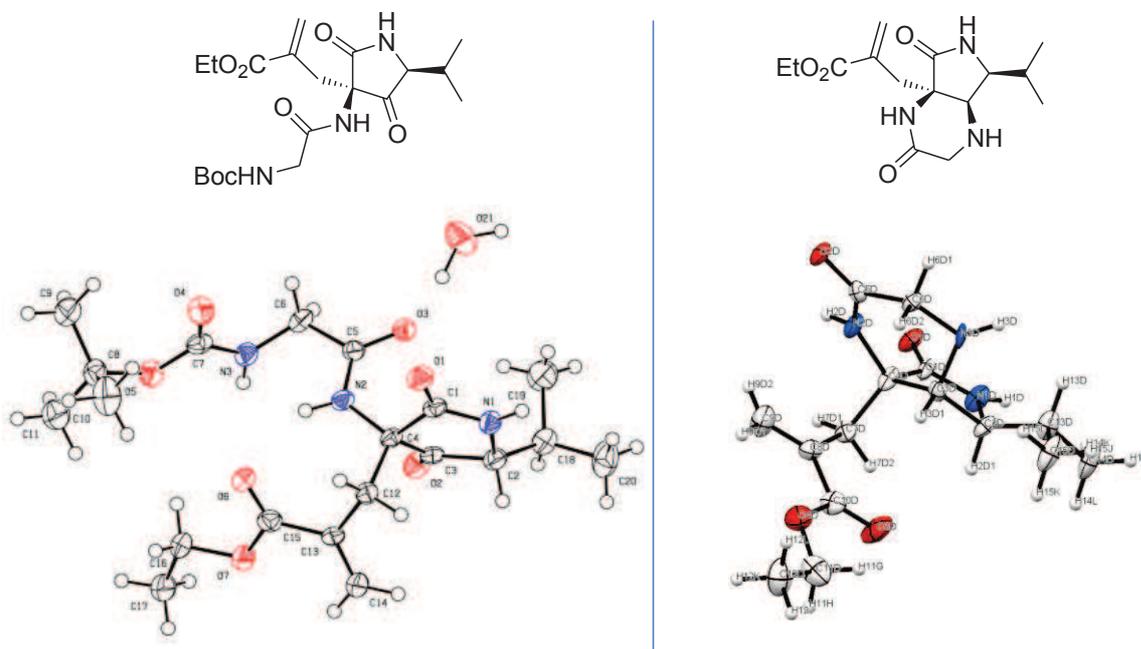


Schéma 199 : Synthèse de bis-lactames

Au cours des travaux postdoctoraux de M. Pasco au sein de notre équipe, conduits de 2012 à 2013, cette voie réactionnelle a notamment été appliquée à la bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] naturelle pour conduire aux bicycliques *ent*-**G73** avec des rendements globaux similaires. Plus particulièrement, ces travaux ont permis d'accéder aux structures cristallines des énantiomères

de **G72** et **G73**, démontrant sans ambiguïtés la configuration des différents centres stéréogènes (Figure 56).



**Figure 56** : Représentation ORTEP des énantiomères de **G72** et **G73** (CCDC = 924315 et 654606 respectivement)

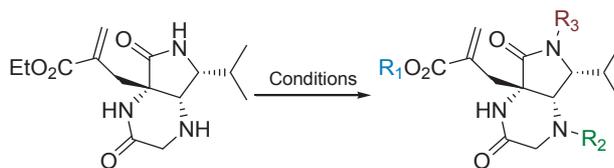
Bien que ce type de squelette bis-lactame n'ait, à notre connaissance, jamais été rapporté, nous avons imaginé que leurs structures contraintes pouvaient en faire de bons candidats pour l'obtention d'édifices contraints.

#### IV.1.2. Étude de la réactivité du bis-lactame **G73**

Ayant pour idée le développement de nouveaux foldamères nous avons envisagé l'oligomérisation du composé **G73**, tirant avantage de la présence d'une amine secondaire et d'un acide carboxylique protégé sous forme d'ester éthylique. Cependant, la fonction amine présentant un encombrement stérique conséquent en positions  $\alpha$  et  $\alpha'$ , pouvant fortement gêner sa réactivité, nous avons préalablement décidé d'évaluer sa disponibilité en testant différentes réactions de protection et de carbonylation résumées dans le Tableau 7 ci-après.

Les divers essais de protection au  $\text{Boc}_2\text{O}$  de l'amine secondaire se sont révélés infructueux. La présence de l'ester éthylique ou du carboxylate sur la chaîne alkyle n'influe pas sur la réaction (entrées 1 et 2). L'ajout d'hydroxyde de tétraméthylammonium, connu pour favoriser la protection d'amines encombrées,<sup>331</sup> ne permet pas non plus l'obtention du produit attendu (entrée 3). Seul l'ajout d'hydroxylamine, entraînant la formation de l'espèce intermédiaire  $\text{Boc-O-NH}_2$ ,<sup>332</sup> permet de suivre en LC-MS l'apparition du produit de protection, bien qu'en des quantités très faibles (entrée 4). Il est à noter enfin que l'emploi du mélange  $\text{Boc}_2\text{O}/\text{DMAP}$

permet la protection d'une seule des deux fonctions amide, démontrant une réactivité quasi-nulle des substituants positionnés à l'arrière du cycle à cinq chaînons (entrée 5).



Protection par des groupements -Boc									
Entrées	Conditions	Produit attendu			Produit obtenu			Rdt (%)	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
1	Boc <sub>2</sub> O (1.1 équiv.), DMF	-Et	-Boc	-H	-	-	-	-	
2	1/ NaOH (1.6 équiv.), EtOH 2/ Boc <sub>2</sub> O (5.0 équiv.), H <sub>2</sub> O/Dioxane	-OH	-Boc	-H	-OH	-H	-H	quant.	
3	Boc <sub>2</sub> O (5.0 équiv.), TMAH (1.0 équiv.), H <sub>2</sub> O/Dioxane	-Et	-Boc	-H	-	-	-	-	
4	Boc <sub>2</sub> O (10.0 équiv.), NH <sub>2</sub> OH (10.0 équiv.), H <sub>2</sub> O/Dioxane	-Et	-Boc	-H	-Et	-Boc	-H	< 5 %	
5	Boc <sub>2</sub> O (1.1 équiv.), DMAP (1.1 équiv.), DMF	-Et	-Boc	-Boc	-Et	-H	-Boc	17 %	
Réactions d'acylation									
Entrées	Conditions	Produit attendu			Produit obtenu			Rdt (%)	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
6	TFAA (1.1 équiv.), TEA (3.0 équiv.), DCM/MeOH	-Et	-COCF <sub>3</sub>	-H	-	-	-	-	
7	Boc-Gly-OH (5.0 équiv.), TFFH (5.0 équiv.), TEA (15.0 équiv.), DMF	-Et	-COCH <sub>2</sub> NHBoc	-H	-	-	-	-	
8	(Boc-Gly) <sub>2</sub> O (3.0 équiv.), NH <sub>2</sub> OH (3.0 équiv.), ACN/MeOH	-Et	-COCH <sub>2</sub> NHBoc	-H	-	-	-	-	
9	1/ Boc <sub>2</sub> O (1.1 équiv.), DMAP (1.1 équiv.), DMF ; 2/ NaH (4.0 équiv.), Boc-Gly-F (4.0 équiv.), DMF, -15 °C	-Et	-COCH <sub>2</sub> NHBoc	-Boc	-	-	-	-	

**Tableau 7** : Essai de fonctionnalisation des dérivés bis-lactames ; réactions conduites à 25 °C sauf si le contraire est mentionné

L'investigation de réactions d'acylation, employant l'anhydride trifluoroacétique ou des dérivés de la Boc-glycine, s'est là aussi soldée par des échecs : l'activation des différentes espèces sous la forme d'anhydride ou de fluorure d'acyle, et en présence ou non de base, n'a jamais permis d'observer la formation des produits espérés (entrées 6 à 9).

Bien que la faible réactivité de l'amine ne soit *a priori* pas surprenante, celle de la fonction amide voisine, ne réagissant pas dans les conditions usuelles de protection sous forme de

Boc-amide (entrée 5), est plus inattendue. En nous intéressant de plus près à ce lactame, nous avons alors pu nous apercevoir qu'il pourrait être une porte d'entrée vers l'obtention de dérivés spirocycliques fonctionnalisés par un résidu glycine (Schéma 200).

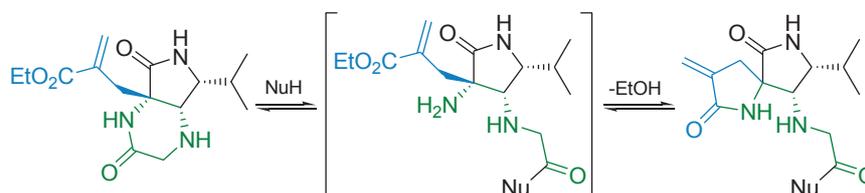


Schéma 200 : Accès potentiel à des spirolactames à partir de structures bicycliques accolées

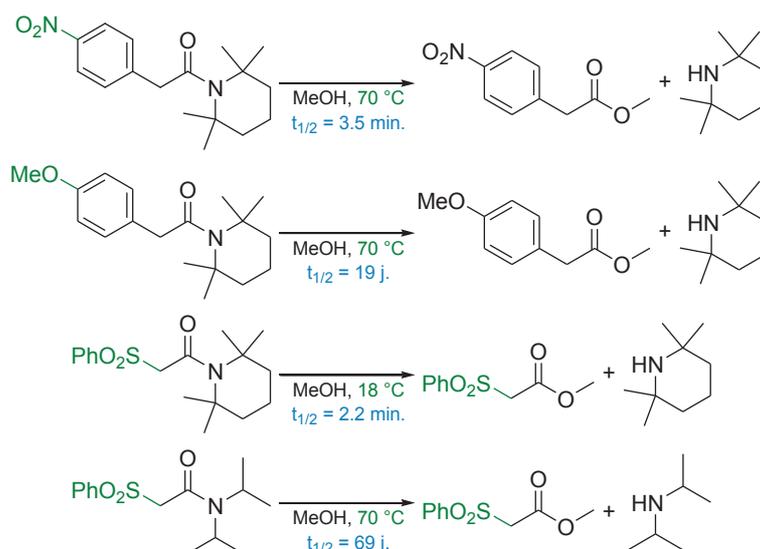
En effet, une ouverture du lactame en présence d'un nucléophile, pourrait libérer une amine primaire pouvant effectuer la spirocyclisation. Bien que théoriquement envisageable, cette réaction de contraction de cycle se heurtait à plusieurs limitations pratiques : la faible réactivité intrinsèque des amides, l'aspect thermodynamique et cinétique d'une telle réaction, convertissant un bicyclic accolé en un dérivé spiro *a priori* défavorisé d'un point de vue énergétique, ainsi que la compétition potentielle du second lactame dans ces processus d'ouverture/cyclisation. Nous allons donc décrire au cours des sous-chapitres suivants l'étude préliminaire effectuée afin de déterminer les meilleures conditions pour effectuer ce réarrangement.

## IV.2. Étude préliminaire d'une nouvelle réaction de contraction de cycle

Cette étude préliminaire a été conduite afin de répondre aux limitations majeures soulevées précédemment. Nous allons donc dans un premier temps décrire brièvement la réactivité des fonctions amides avant d'aborder dans une seconde partie les caractères thermodynamiques et cinétiques de formation de cycles.

### IV.2.1. La réactivité des fonctions amides

Comme nous l'avons mentionné lors du second chapitre de ce manuscrit, la faible réactivité intrinsèque des fonctions amides nécessite généralement l'emploi d'agents activant le carbonyle afin d'induire l'ouverture de cette fonction par un nucléophile. Seuls quelques rares composés possèdent cependant une réactivité suffisante pour subir l'addition rapide d'un nucléophile, sans nécessiter d'activation particulière, à basse température et en conditions de solvolysse (Schéma 201).



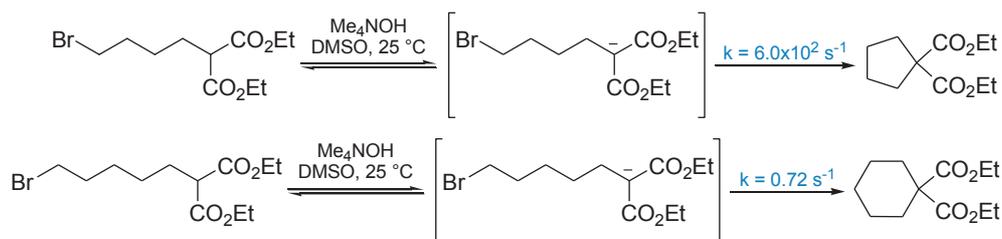
**Schéma 201** : Influence des substituants électroattracteurs en  $\alpha$  du carbonyle et de l'encombrement stérique de l'azote sur le temps de demi-vie des amides en conditions de solvolysse

La grande réactivité de telles structures s'explique par une déstabilisation importante de la fonction amide, due conjointement à un fort encombrement stérique sur l'azote et à la présence d'un groupement électroattracteur sur l'atome de carbone en position  $\alpha$  du carbonyle. En l'absence de tels substituants par contre, la demi-vie d'amides en milieu aqueux à pH 7 et à 25 °C a été estimée à plus de cent ans.<sup>333,334</sup> Ceci explique que les méthodes usuellement employées pour effectuer de telles réactions requièrent des conditions drastiques : douze heures au minimum, au reflux du méthanol ou de l'eau, en présence de solution de soude 3.0 N,<sup>335</sup> ou de solution aqueuse de HCl de concentration minimale 4.0 N.<sup>336-338</sup>

Notre bis-lactame **G73** ne possédant *a priori* aucune des caractéristiques permettant l'emploi de conditions douces pour effectuer son ouverture, il était à prévoir l'emploi d'un agent activateur conjointement avec de hautes températures. En imaginant que cette ouverture de cycle puisse s'opérer, il restait à évaluer les aspects cinétiques et thermodynamiques de formation des spirolactames à cinq centres.

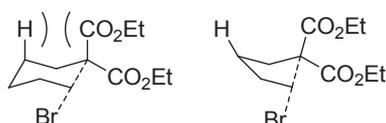
#### IV.2.2. Étude des paramètres thermodynamique et cinétique

Les cycles à cinq et six centres sont les composés les plus favorisés et les plus facilement obtenus en série cyclique.<sup>339-341</sup> Leurs états de transition sont faiblement contraints, et possèdent donc les enthalpies de formation les plus basses. De plus, les valeurs d'entropie d'activation sont parmi les moins élevées pour ces cycles, dues à la faible longueur des chaînes alkyles. Ainsi, dans leurs états de transition, peu de degrés de liberté sont restreints pour provoquer le rapprochement des deux fonctions terminales et augmenter ainsi la probabilité de formation du cycle. Il est à noter toutefois, que l'obtention de cycles à cinq chaînons est généralement privilégiée par rapport à celle de cycles à six chaînons (Schéma 202).<sup>340</sup>



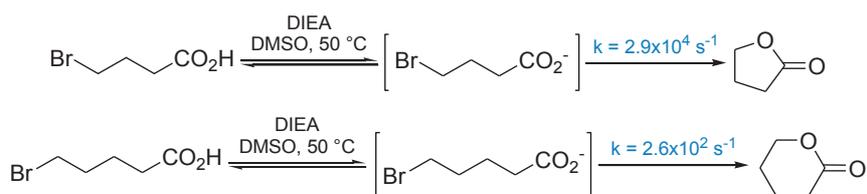
**Schéma 202** : Constantes de vitesse associées à la formation des cyclopentanes et des cyclohexanes

Ceci s'explique en analysant les contraintes des états de transition à six centres où la présence d'interactions 1,3 diaxiales entre les substituants défavoriserait légèrement la cyclisation des dérivés diéthyl-maloniques (Schéma 203). Par comparaison, celles-ci seraient beaucoup moins présentes lors de la formation des cycles à cinq centres de par la géométrie de l'état de transition, entraînant donc des constantes de vitesse de cyclisation plus élevées pour ces cycles que pour leurs homologues supérieurs.



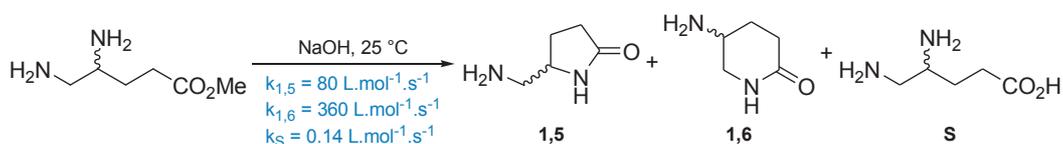
**Schéma 203** : Représentation des états de transition lors de la cyclisation des dérivés maloniques en cyclohexane et cyclopentane

Enfin, il est à noter que les cinétiques de formation des cycles décroissent avec l'incorporation d'atomes hybridés  $sp^2$ . Lors de la formation de lactones, la configuration *cis* de l'ester en formation dans l'état intermédiaire, moins stable mais imposée par les contraintes de cyclisation, augmente le coût énergétique de la réaction (Schéma 204). Ceci a été mis en évidence en comparant les constantes de vitesse de ces réactions avec celles, plus élevées, de formation d'hétérocycles azotés ou oxygénés uniquement constitués d'atomes de carbone  $sp^3$ .<sup>339</sup>



**Schéma 204** : Constantes de vitesse associées à la formation de  $\gamma$ - et de  $\delta$ -lactones

Bien que d'une manière générale la cinétique de formation de cycles à cinq centres soit plus élevée que celle de cycle à six, il est important de noter que ces règles s'avèrent être dépendantes des substrats employés. Lors de la formation des lactames **1,5** et **1,6**, par exemple, les cinétiques de cyclisation sont quasi-similaires pour ces deux composés (Schéma 205).<sup>342</sup>



**Schéma 205** : Constantes de vitesse associées à la formation de  $\gamma$ - et de  $\delta$ -lactames

Toutes ces considérations nous permettent de prédire une absence de compétition du second lactame dans ces processus d'ouverture/cyclisation bien que l'ouverture du cycle à cinq centres puisse là-aussi libérer une amine primaire (Schéma 206). Deux voies de cyclisation de ce produit d'ouverture sont alors possibles : une cyclisation de type 5-*exo-trig*, reconduisant au lactame de départ, ou une cyclisation de type 7-*exo-trig*, pour conduire à un nouveau bicycle accolé. Or, comme nous venons de le mentionner, les cycles à cinq et six chaînons restent les plus favorisés lors de réactions de cyclisation. Ainsi, même si l'ouverture du lactame à cinq centres devait se dérouler, il y a de fortes chances pour que le cycle de départ soit reformé très rapidement, possédant *a priori* une constante de vitesse de cyclisation  $k_5$  supérieure à celle du bicycle accolé  $k_7$ .

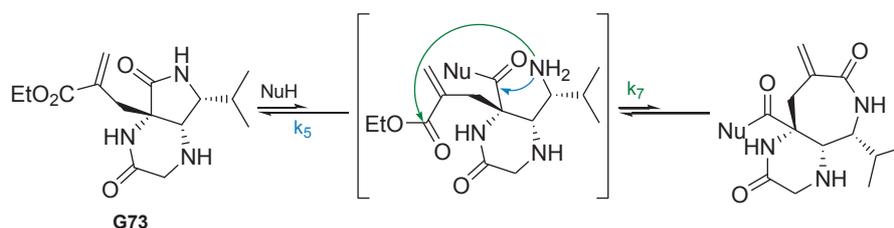


Schéma 206 : Différents modes de cyclisation du produit d'ouverture potentiel du lactame à cinq centres

En parallèle de ces facteurs cinétiques, il convient aussi d'aborder les paramètres thermodynamiques de formation des spirolactames. Il a en effet été démontré que la présence d'un carbone spiro entraînait un accroissement important de l'énergie de contrainte dans ces dérivés.<sup>343-345</sup> Par exemple, l'énergie de contrainte du spiropentane est estimée à 65 kcal.mol<sup>-1</sup>, excédant de 10 kcal.mol<sup>-1</sup> la somme des énergies de contrainte des deux cycles cyclopropanes pris séparément (Figure 57).<sup>344</sup> On pourra, par la même occasion, constater que l'analogue accolé, le *cis*-bicyclo[2.1.0]pentane, possède une énergie de contrainte de 57.3 kcal.mol<sup>-1</sup>, prouvant l'influence d'un carbone spiro sur l'augmentation de ces énergies.



Figure 57 : Différentes énergies de contrainte de dérivés cyclopropane

Cet effet a notamment été mis en lumière en déterminant une constante de couplage  $J(^{13}\text{C}_\text{S}-^{13}\text{C}_1)$  de 22.1 Hz dans le dérivé spiro contre 12.4 Hz pour le simple cyclopropane (Figure 58).<sup>345</sup> Néanmoins, l'accroissement de la taille des cycles provoque logiquement une diminution de la contrainte autour du carbone spiro, pour aboutir, dans les dérivés spiro[5.5]undécane, à une faible différence de 1.1 Hz pour la même constante de couplage par rapport au cyclohexane.

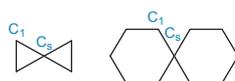


Figure 58 : Numérotation des carbones utilisée dans la détermination des constantes de couplage

Nous sommes donc en mesure de nous attendre à un niveau énergétique plus élevé pour les dérivés spiro lactames par rapport aux dérivés accolés, d'autant plus que la présence de carbones  $sp^2$  et d'hétéroatomes dans le squelette de la molécule devrait accroître les contraintes du carbone spiro.

Au vu des études précédentes, plusieurs conclusions peuvent être tirées afin de déterminer les conditions optimales pour que notre réarrangement s'opère :

- Les amides étant relativement inertes, l'emploi d'une espèce accroissant la réactivité du carbonyle est nécessaire pour permettre l'attaque d'une espèce nucléophile.
- L'addition d'un nucléophile sur des fonctions amides se déroule généralement en conditions de solvolysé. Par conséquent, les nucléophiles employées doivent pouvoir être utilisés comme solvant.
- L'emploi de hautes températures est à envisager, afin de faciliter l'ouverture du lactame et la formation cinétique des spirocycles.
- L'espèce activant le carbonyle de l'amide doit donc être relativement robuste afin de ne pas être solvolysée par le nucléophile ou dégradée par l'utilisation de températures élevées.

#### IV.2.3. Recherche d'une espèce activante adéquate

Parmi les espèces activantes, il nous est apparu que les triflates de métaux pouvaient se révéler d'excellents candidats. En effet, les anions triflates sont des espèces faiblement nucléophiles, permettant ainsi d'obtenir un métal très électrophile et donc fortement acide selon les critères de Lewis. Ce caractère-là peut s'avérer extrêmement utile de par la très faible basicité de Lewis des fonctions carbonyles, nécessitant ainsi pour être activées de former un adduit avec un acide de Lewis très réactif. De plus, les triflates de métaux ont démontré une excellente tolérance en milieu aqueux et une grande stabilité thermique, ces avantages ayant déjà été résumés dans plusieurs revues<sup>346-353</sup> et expliquant ainsi l'intérêt toujours croissant porté à ces espèces, en tant que catalyseurs. On citera ainsi de manière non exhaustive leur emploi dans des réactions de couplage osidique,<sup>354</sup> de Friedel-Crafts,<sup>355</sup> de Conia-ène<sup>356</sup> ou de Mannich<sup>357</sup> entre autres.

Cependant, le choix d'un triflate de métal par rapport à un autre s'avère être très dépendant des conditions réactionnelles et de la transformation organique opérée, rendant complexe toute rationalisation.<sup>353</sup> Au cours de nos recherches bibliographiques nous avons néanmoins pu mettre en évidence que le triflate de scandium (III) pouvait représenter un choix judicieux de catalyseur pour notre réarrangement puisqu'en 2006, N. Remme *et al.* ont décrit l'emploi de cette espèce dans des réactions de transestérification,<sup>358</sup> tandis que les groupes de S. H. Gellman et de A. G. Myers l'ont utilisé dans des transamidations de carboxamides.<sup>359,360</sup> Or, la contraction

de cycle que nous nous proposons de réaliser consiste en des réactions similaires, et peut être ainsi vue comme une double transcarbonylation intramoléculaire (Figure 59).

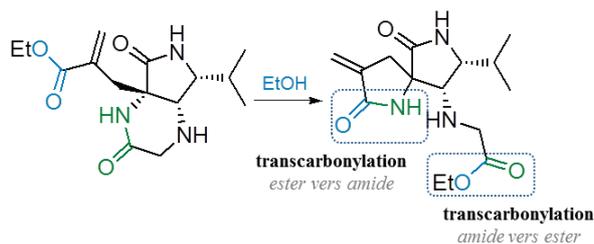


Figure 59 : Rationalisation de la contraction de cycle proposée en tant que double transcarbonylation intramoléculaire

Le premier essai a donc arbitrairement été lancé à 150 °C sous irradiations micro-ondes durant trente minutes dans l'éthanol absolu en présence d'un équivalent de triflate de scandium. Nous avons alors pu constater la formation du spirolactame **G74** attendu, isolé avec un rendement de 43 %, les 57 % restants correspondant uniquement au réactif initial **G73** (Schéma 207). Placé dans les mêmes conditions réactionnelles, le spirolactame **G74** conduit à l'obtention d'un mélange **G73/G74** en mêmes proportions, attestant probablement d'un contrôle thermodynamique de la réaction. Il est à noter qu'un chauffage prolongé à 150 °C n'entraîne aucune évolution du milieu réactionnel. Par contre, la diminution de la température de chauffe provoque des chutes de rendement, avec 27 % de spirolactame obtenu à 100 °C, et aucune conversion constatée à 80 °C.

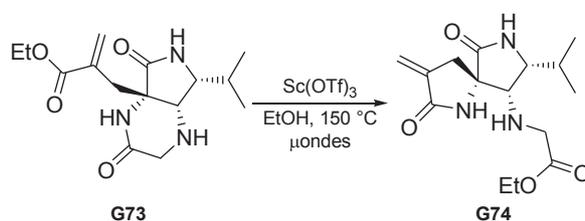


Schéma 207 : Nouvelle réaction de contraction de cycle en milieu acide de Lewis

Devant ces résultats nous avons alors effectué une étude méthodologique autour de ce réarrangement, faisant varier principalement l'espèce activante et le solvant.

### IV.3. Étude méthodologique autour de la réaction de contraction de cycle en spirolactames fonctionnalisés

Nous avons en premier lieu décidé de nous intéresser à l'espèce activante afin de déterminer si l'emploi stœchiométrique de triflate de scandium était le protocole le plus adéquat.

### IV.3.1. Étude méthodologique, recherche de la meilleure espèce activante

Nous avons passé en revue différents réactifs, listés dans le Tableau 8 ci-après. Notre étude s'est portée plus particulièrement sur les triflates de métaux du fait des bons résultats obtenus avec le triflate de scandium. Tous les essais ont été conduits comme suit : 0.070 mmol de réactif **G72** ont été solubilisée dans 3 mL d'éthanol absolu et placée 30 minutes à 150 °C sous irradiation micro-onde. Le rendement en spiro lactame n'est jamais quantitatif mais, sauf cas contraire spécifié, le pourcentage de produit restant correspond invariablement à du produit de départ **G72**, qu'il est alors possible de recycler et d'engager à nouveau dans cette réaction de contraction de cycle. Plusieurs conclusions ont pu être tirées de cette étude.

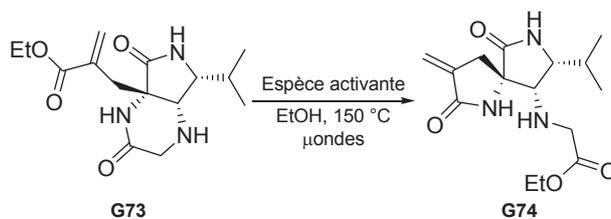
► En l'absence d'un additif, aucune conversion en spiro lactame n'a été constatée démontrant la nécessité d'une espèce activant les fonctions carbonyles (entrée 2).

► L'emploi d'un équivalent de triflate de scandium ne semble pas indispensable puisque des taux de conversion similaires ont été obtenus avec 0.2 équivalent (entrée 7), tendant à démontrer un caractère catalytique de ces réactifs.

► L'utilisation d'espèces autres que des acides de Lewis ont donné des résultats mitigés. La DMAP (entrée 3), l'acide borique (entrée 4), connu pour catalyser des réactions de transestérification et de transamidation,<sup>361,362</sup> ou les acides de Brønsted faibles (acide acétique et trifluoroacétique, entrées 5 et 6) n'ont pu fournir que des taux de conversion médiocres, inférieurs à 10 %. En revanche, on constate un accroissement de la conversion en spiro lactames à mesure que la force de l'acide de Brønsted augmente (entrées 33 et 34), le meilleur résultat étant obtenu avec l'acide triflique. On pourra ainsi raisonnablement supposer que les résultats obtenus avec le TMSOTf (entrée 35) proviendraient de la formation de TfOH *in situ* par solvolysse.

► Bien que l'on puisse penser que l'activité catalytique des triflates de métaux résulte de leur facilité à générer de l'acide triflique dans le milieu réactionnel, les taux de conversion disparates observés au sein d'un même groupe d'éléments tendent à démontrer le contraire : dans la série des métaux alcalins (entrées 27, 29 et 30), les meilleurs taux de conversion sont observés avec le triflate de lithium, dont la liaison ionique est pourtant supposée être plus forte que celle des analogues sodé et potassé.

► Concernant les triflates de métaux, les meilleurs résultats sont observés avec les cations divalents (entrées 13 à 26) et plus particulièrement avec le zinc (entrée 13), le magnésium (entrée 21), le manganèse (entrée 25) et le fer (entrée 26) avec des taux de conversion de 55 %. L'emploi de 0.2 équivalent de catalyseur correspond bien à la charge catalytique optimale, un taux de conversion moindre étant obtenu avec 0.1 équivalent (entrée 14).



Entrée	Espèce activante	Nombre d'équivalents en espèce activante	Taux de G74 (%) <sup>a</sup>
1	Sc(OTf) <sub>3</sub>	1	43
2	-	-	0
3	DMAP	1	9
4	B(OH) <sub>3</sub>	1	9
5	AcOH	1	5
6	TFA	1	7
7	Sc(OTf) <sub>3</sub>	0.2	43
8	Fe(OTf) <sub>3</sub>	0.2	46
9	Al(OTf) <sub>3</sub>	0.2	40
10	Yb(OTf) <sub>3</sub>	0.2	dégradation <sup>c</sup>
11	Sm(OTf) <sub>3</sub>	0.2	dégradation <sup>c</sup>
12	Er(OTf) <sub>3</sub>	0.2	dégradation <sup>c</sup>
13	Zn(OTf) <sub>2</sub>	0.2	55
14	Zn(OTf) <sub>2</sub>	0.1	42
15	Zn(OTf) <sub>2</sub> +KPF <sub>6</sub>	0.2+5	50
16	Zn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	0.2	55
17	ZnO	0.2	10
18	ZnCl <sub>2</sub>	0.2	6
19	Ba(OTf) <sub>2</sub>	0.2	43
20	Cu(OTf) <sub>2</sub>	0.2	39 <sup>b</sup>
21	Mg(OTf) <sub>2</sub>	0.2	55
22	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	0.2	51 <sup>b</sup>
23	Ca(OTf) <sub>2</sub>	0.2	21
24	Ni(OTf) <sub>2</sub>	0.2	53
25	Mn(OTf) <sub>2</sub>	0.2	55
26	Fe(OTf) <sub>2</sub>	0.2	55
27	Li(OTf)	0.2	30
28	Li(NTf <sub>2</sub> )	0.2	17
29	Na(OTf)	0.2	5
30	K(OTf)	0.2	5
31	Ag(OTf)	0.2	6
32	(CuOTf) <sub>2</sub> .PhH	0.2	22
33	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2	21
34	TfOH	0.2	45
35	TMSOTf	0.2	32

**Tableau 8** : Étude de l'influence de divers réactifs sur les taux de conversion de la réaction de réarrangement.

<sup>a</sup> déterminé par HPLC, confirmé par le calcul du rendement en produit isolé ; <sup>b</sup> formation concomitante de produits secondaires non-identifiés ; <sup>c</sup> produit formé mais en présence d'un trop grand nombre de produits de dégradation pour que le taux de conversion soit représentatif.

► Dans la série des cations trivalents (entrées 7 à 12), des résultats très dépendants de la classe des métaux correspondants ont été constatés : les cations issus des métaux du bloc d (entrées 7 et 8) et p (entrée 9) donnent ainsi des taux de conversion acceptables alors que les métaux du bloc f entraînent inmanquablement la formation de produits de dégradation (entrées 10 à 12). Enfin, les cations monovalents (entrées 27 à 32) conduisent généralement à de très faibles taux de conversion, exceptions faites des triflates de lithium et de cuivre.

► Concernant les contre-ions, dans le cas des dérivés zinciques, alors que des anions plus labiles (NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> et PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, entrées 15 et 16) devraient exacerber le caractère acide du métal, aucune

amélioration du taux de conversion n'a été perçue.<sup>363</sup> À l'inverse, l'emploi d'oxyde de zinc, avec un contre-ion non labile, entraîne une chute considérable de la conversion (entrée 17). Dans le cas du chlorure de zinc, la réaction n'étant pas réalisée sous atmosphère inerte, des traces d'eau ont pu conduire à la formation d'oxyde de zinc, expliquant les taux de conversion similaires observés dans les entrées 17 et 18.

► Enfin, on pourra constater une très légère influence du degré d'oxydation du métal, avec de meilleurs résultats pour le Fe<sup>2+</sup> que pour le Fe<sup>3+</sup> (entrées 26 et 8).

Il demeure néanmoins difficile de rationaliser l'ensemble de ces résultats. Des conclusions partielles peuvent être tirées sur l'influence de la charge, avec une meilleure réactivité des cations divalents par rapport aux cations trivalents et monovalents. Cependant, l'exemple du calcium (entrée 23), ne donnant que 21 % de conversion par rapport aux 43 % observés pour le scandium ou aux 30 % du lithium, montre que cette conclusion n'est pas applicable à tous les métaux. Nous nous sommes alors questionnés sur l'influence de la taille des cations puisqu'on pourra remarquer que les meilleurs taux de conversion (> 53 %) sont obtenus avec les éléments des séries 3 et 4 de la classification périodique, possédant des rayons ioniques dont les valeurs sont centrées autour de 69 pm (Tableau 9).<sup>364</sup> Les éléments ayant permis d'observer des taux de conversion acceptables tendent à s'approcher de cette valeur, bien que le barium (II), avec un rayon ionique de 135 pm, entraîne un taux de conversion de 43 % sans aucun produit secondaire ou ni de dégradation visibles, démontrant que cette autre conclusion n'est pas non plus généralisable.

Élément	IR <sup>a</sup> (pm)
Zn <sup>2+</sup>	74
Ca <sup>2+</sup>	100
Mn <sup>2+</sup>	67
Fe <sup>2+</sup>	61
Fe <sup>3+</sup>	55
Ni <sup>2+</sup>	69
Al <sup>3+</sup>	53.5
Ba <sup>2+</sup>	135
Cu <sup>+</sup>	77
Cu <sup>2+</sup>	73
Mg <sup>2+</sup>	72
Sc <sup>3+</sup>	74.5
Yb <sup>3+</sup>	86.8
Er <sup>3+</sup>	89
Sm <sup>3+</sup>	95.8
Li <sup>+</sup>	76
Na <sup>+</sup>	102
K <sup>+</sup>	138
Ag <sup>+</sup>	115

Tableau 9 : Valeurs des rayons ioniques des différents cations employés ; <sup>a</sup> IR : effective ionic radius

Une dernière explication pourrait tenir aux complexes de coordination potentiellement formés entre le métal, une ou plusieurs molécules de substrat **G72** et une ou plusieurs molécules de solvant (Figure 60).

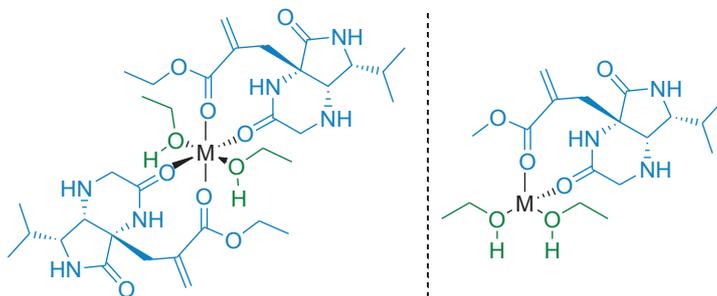


Figure 60 : Proposition de formation de complexes hexavalent ou tétravalent

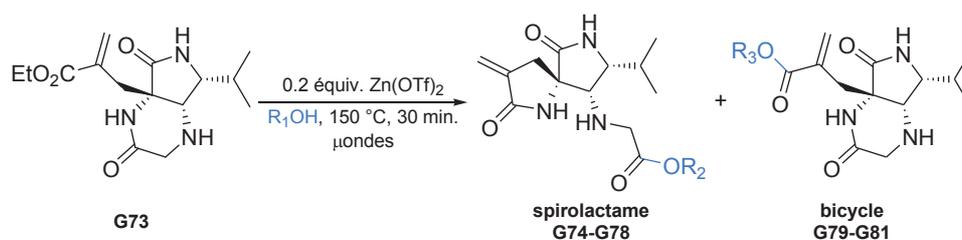
Cette proposition présente l'avantage d'expliquer pourquoi des produits de dégradation sont observés avec les lanthanides, ces métaux ayant des nombres de coordination supérieurs à six, entraînant ainsi des liaisons métal-ligands longues et instables. De plus, ayant une sphère de coordination et un nombre de coordination plus importants, des gênes et des tensions stériques pourraient apparaître entre les molécules, entraînant une dégradation des produits.<sup>365</sup>

Cependant, cette explication n'est pas suffisamment étoffée, due à la difficulté de prédire quels types de complexes vont former les métaux. Avant de vérifier la validité de cette hypothèse, nous avons voulu clore notre étude méthodologique en nous intéressant à la variation du solvant réactionnel.

#### IV.3.2. Variation des solvants réactionnels

Hormis l'éthanol, sept solvants différents ont ainsi été employés, en maintenant les mêmes conditions réactionnelles de concentration, de température et en nombre d'équivalents que celles précédemment décrites. Dans un premier temps, nous avons souhaité déterminer si le réarrangement impliquait un transfert intramoléculaire d'éthanol, en réalisant la réaction dans l'acétonitrile uniquement. Les seuls produits obtenus résultent cependant de l'hydrolyse de la fonction ester du bicyclic **G73**, due à la présence d'eau dans le solvant, et aucune formation du spirolactame attendu n'a été détectée. Afin d'évaluer la concentration en éthanol nécessaire pour que le réarrangement se déroule, nous avons effectué des essais dans le dichlorométhane en présence de deux, cinq et dix équivalents d'éthanol absolu qui n'ont jamais permis de constater la conversion de **G73** en spirolactame **G74**.

Nous avons donc à ce stade conclu que l'espèce nucléophile employée pour effectuer le réarrangement devait être utilisée comme solvant, et la réaction a donc été effectuée dans quatre alcools différents ainsi que dans l'eau (Tableau 10).



R <sub>1</sub> OH	spirolactame GXX	R <sub>2</sub>	Rdt (%)	bicyclic GXX	R <sub>3</sub>	Rdt (%)	G73 résiduel (%)
Et-	<b>G74</b>	-Et	55	-	-	-	45
Me-	<b>G75</b>	-Me	55	<b>G79</b>	-Me	45	
Allyl-	<b>G76</b>	-Allyl	55	<b>G80</b>	-Allyl	45	
H-	<b>G77</b>	-H	49	<b>G81</b>	-H	< 5	50
<i>t</i> -Bu-	-	-	-	-	-	-	100
<i>i</i> Pr-	<b>G78</b>	- <i>i</i> Pr	65	-	-	-	35

Tableau 10 : Évaluation des différents solvants réactionnels

Alors que le méthanol et l'alcool allylique donnent des rendements comparables à ceux obtenus en présence d'éthanol, nous avons pu constater la formation concomitante des produits **G79** et **G80** provenant de la transestérification de **G73**. Le réarrangement peut aussi être effectué dans l'eau et conduit aux produits d'hydrolyse correspondants avec une conversion incomplète cependant, environ 50 % de bicyclic **G73** étant aussi collectés en fin de réaction. On notera la formation préférentielle du spirolactame **G77** devant le bicyclic hydrolysé **G81**, qui a été isolé en trop petites quantités pour être convenablement caractérisé.

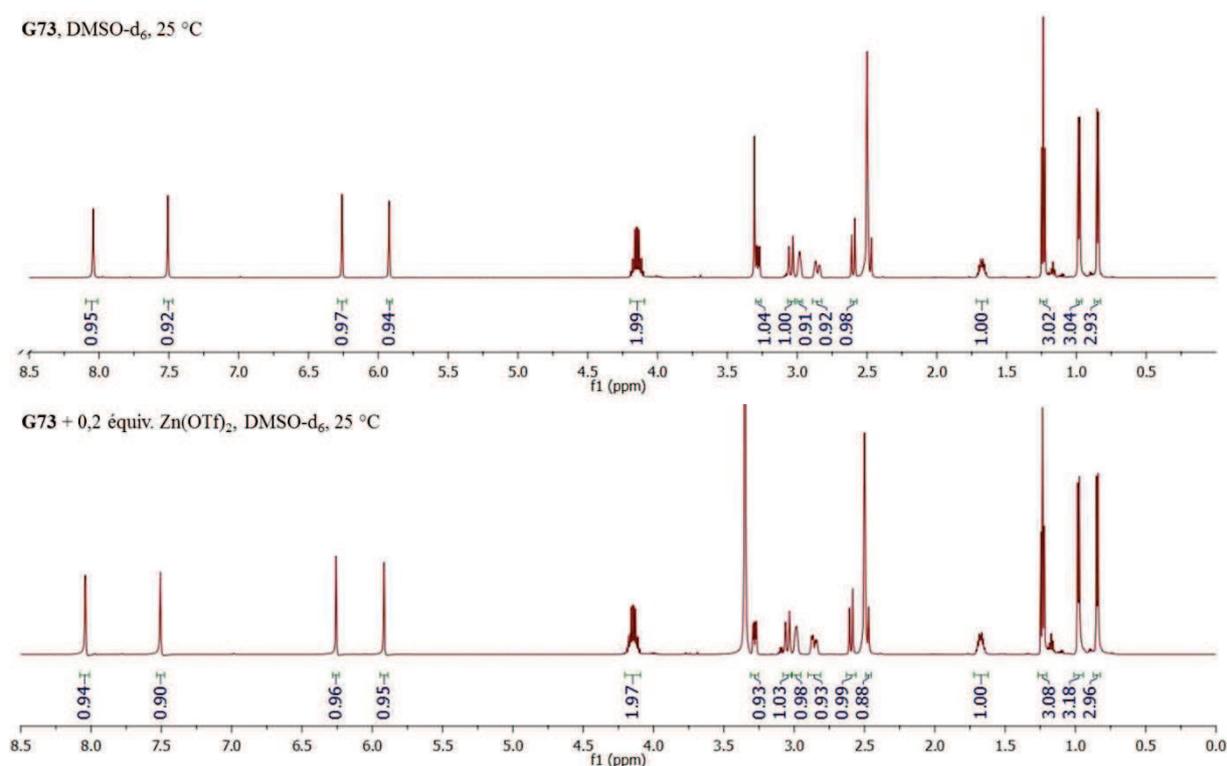
L'emploi de *tert*-butanol n'entraîne aucune réaction, 100 % de réactif initial étant récupérés, ce qui peut probablement être relié à l'encombrement stérique de l'alcool. Enfin, l'isopropanol, possédant un encombrement intermédiaire entre l'éthanol et le *tert*-butanol, permet d'isoler 65 % du spirolactame **G78** sous la forme d'ester isopropyle et 35 % de bicyclic **G73** n'ayant pas réagi. L'augmentation du temps de chauffe ne permet cependant pas d'accroître la conversion en spirolactame et résulte en la transestérification partielle du bicyclic de départ. Ce comportement tend à démontrer que la cinétique de transestérification, dans le cas présent, est plus lente que celle du réarrangement, sans que l'on puisse toutefois être en mesure de définir si cette transestérification est directement effectuée sur **G73** ou si elle résulte plutôt du réarrangement du spirolactame **G78** en bicyclic accolé. L'encombrement stérique de l'alcool joue néanmoins un rôle primordial, et l'exemple de l'isopropanol nous pousse à supposer qu'une des fonctions carbonyles est plus accessible que l'autre.

Ayant conclu notre étude méthodologique du réarrangement de bicyclics accolés en spirocycles, nous nous sommes alors intéressés à la compréhension du mécanisme de cette réaction de contraction de cycle. Dans un premier temps, nous avons ainsi effectué des études de RMN en présence ou non de triflate de zinc, pour tenter de mettre en évidence des variations de déplacements chimiques et/ou de constantes de couplage des différents signaux, permettant de

localiser les groupements de **G73** impliqués dans la formation d'un complexe avec l'acide de Lewis.

### IV.3.3. Étude de la formation de complexes par RMN

L'étude de la formation potentielle de complexes par RMN a été effectuée dans le MeOD et le DMSO-d<sub>6</sub>, dans les mêmes conditions de concentration que celles employées lors de l'étude méthodologique résumée précédemment dans le Tableau 8. Néanmoins, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les spectres enregistrés en présence de Zn(OTf)<sub>2</sub> et en son absence (Figure 61).



**Figure 61 :** Spectres <sup>1</sup>H de **G73** enregistrés dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 600 MHz en l'absence et en présence de triflate de zinc. Les résultats obtenus précédemment ayant démontré que la conversion en spirolactame ne s'effectuait qu'aux environs de 100 °C, nous avons alors imaginé que la température du milieu réactionnel pouvait influencer la formation du complexe, et nous avons ainsi réalisé en parallèle une étude en température dans le DMSO-d<sub>6</sub> pour **G73** seul et **G73** en présence de 0.2 équivalent de triflate de zinc. Les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, enregistrés à 60 °C, 80 °C, 110 °C et 125 °C, n'ont toutefois pas permis de révéler des variations de déplacements chimiques ou de constantes de couplage des différents signaux entre les deux types d'expérience. Cependant, en présence de triflate de zinc, nous avons pu mettre en évidence la formation d'une autre espèce à partir de 110 °C avec un rapport 1:0.04 par rapport à **G73** (Figure 62).

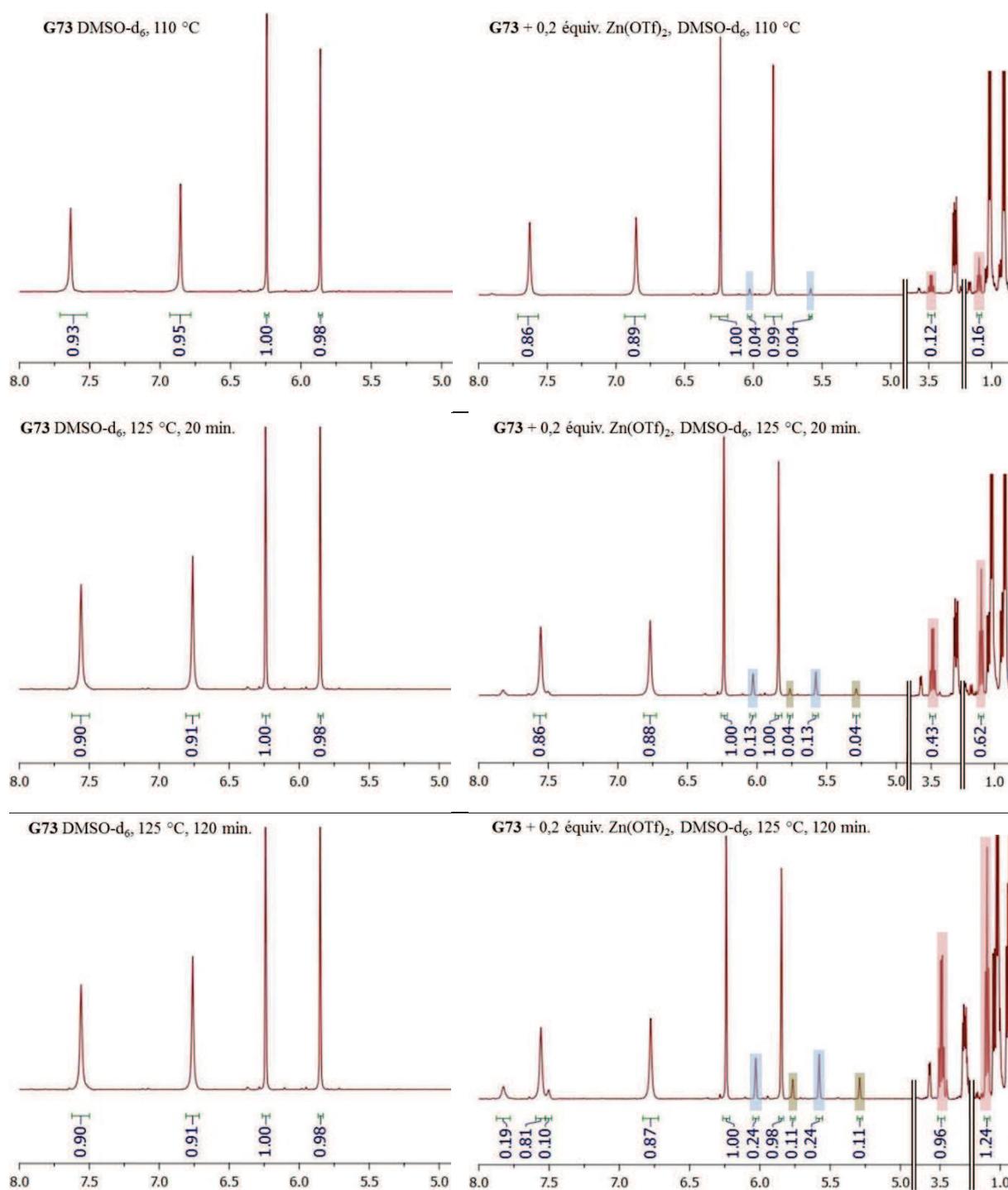


Figure 62 : Études RMN <sup>1</sup>H en température à 600 MHz en présence et en absence de catalyseur (cadres bleus : espèce 1 ; cadres verts : espèce 2 ; cadres rouges : éthanol)

Après vingt minutes à 125 °C, ce rapport passe à 1:0.12 avec, de plus, formation d'une seconde espèce. Après deux heures de chauffe, on peut alors distinguer un accroissement des taux de conversion avec un rapport 1:0.24:0.11 entre les différentes espèces. Les résultats précédemment obtenus nous montre que ces deux produits correspondent aux spirolactame **G77** et au bicyclic accolé **G81**, formés grâce à la présence d'eau dans le solvant deutéré, ce qui a été confirmé grâce au suivi de l'apparition concomitante d'éthanol dans le milieu réactionnel. On

notera cependant que, dans cette expérience, la formation du spirolactame (espèce 2) est plus lente que l'hydrolyse de la fonction ester du bicycle de départ conduisant au composé **G80** (espèce 1), allant ainsi à l'encontre des résultats décrits dans le Tableau 10. En l'absence de triflate de zinc, aucune conversion n'a été mise en évidence, prouvant l'influence du catalyseur sur la formation des différentes espèces.

Bien que cette étude en RMN ne nous ait pas permis de conclure quant à la formation d'un complexe de zinc activant le bicycle **G73** et permettant son réarrangement subséquent, nous avons pu confirmer l'influence du triflate de zinc et de la température sur la conversion en spirolactame.

Nous avons donc démontré au cours de cette étude méthodologique que le passage du triflate de scandium dans l'éthanol absolu au triflate de zinc dans l'isopropanol permettait une augmentation du taux de conversion du bicycle **G73** en spirolactame correspondant. Bien que des conclusions partielles aient été établies tout au long de nos essais, aucun mécanisme n'a pu être proposé afin de rendre compte des différentes observations effectuées. Dans le but de mieux appréhender le fonctionnement de notre réarrangement, nous avons décidé d'effectuer une étude de chimie numérique afin d'essayer de déterminer les différents intermédiaires et états de transition impliqués.

#### **IV.4. Étude de chimie numérique autour de la réaction de contraction de cycle en spirolactames fonctionnalisés**

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec A. Martel de l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire de l'Université du Maine. Les calculs décrits ci-après ont tous été effectués au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).

Nous nous sommes attachés dans un premier temps à déterminer les valeurs d'enthalpie libre et d'enthalpie de la réaction en considérant uniquement les composés **G73** et **G74**. À 298 K les résultats des calculs donnent des valeurs d'enthalpie libre  $\Delta G = -6.3 \text{ kJ.mol}^{-1}$  et d'enthalpie  $\Delta H = +2.3 \text{ kJ.mol}^{-1}$  représentant un rapport théorique de 93/7 en faveur du spirolactame si les deux composés sont en équilibre. Bien qu'endothermique, la différence d'enthalpie libre négative prouve que la réaction conduisant au spirolactame est un processus spontané, dû à la forte influence du facteur entropique  $\Delta S = +28.9 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$  démontrant une contrainte cyclique du spirolactame inférieure à celle du bicycle **G73**. De manière surprenante, ces résultats confirment donc que le produit **G74** est thermodynamiquement plus stable que le réactif initial, et que la réaction de contraction de cycle est sous contrôle thermodynamique.

Calculé pour une température de 423 K, le rapport théorique atteint une valeur de 98/2 toujours en faveur du dérivé spiro avec des valeurs d'enthalpie libre  $\Delta G = -10.0 \text{ kJ.mol}^{-1}$  et d'enthalpie  $\Delta H = +2.8 \text{ kJ.mol}^{-1}$  pour un facteur entropique  $\Delta S = +30.3 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ .

Or, malgré ces prédictions, nous avons démontré que la conversion en spirolactame était nulle à 150 °C en l'absence d'un catalyseur. La barrière énergétique serait ainsi trop importante, la cinétique de la réaction ne se trouvant probablement pas affectée par la température employée dans une gamme de 25 °C à 150 °C.

Il est néanmoins surprenant de constater de telles disparités entre les valeurs théoriques des rapports produit/réactif calculées en l'absence de catalyseur et le ratio observé expérimentalement en présence de triflate de zinc. Une explication probable pourrait être que l'emploi d'un catalyseur, afin de diminuer l'énergie d'activation de l'étape limitante, entraînerait alors la formation de nouvelles espèces complexées au zinc qui, à 150 °C, ne possèderaient plus les mêmes valeurs d'énergie que les espèces non complexées. Plus particulièrement, la rigidification des espèces activées par le triflate de zinc rapprocherait les termes entropiques de ces deux structures, expliquant les proportions expérimentales différentes de celles attendues en l'absence de catalyseur. La diminution de la valeur du terme  $\Delta S$  offrirait ainsi une explication à l'augmentation de la valeur d'enthalpie libre  $\Delta G = -0.5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ , calculée à partir du rapport 55/45 obtenu lorsque la réaction est effectuée dans l'éthanol.

Afin de déterminer les étapes clés du processus conduisant à l'obtention des spirolactames, des calculs semi-empiriques et *ab initio* ont été réalisés sur deux voies mécanistiques possibles à partir des structures complexées (Schéma 208). La première impliquerait la solvolysse de la liaison amide comme première étape, avec un mécanisme de type « ouverture-cyclisation » (voie bleue). La seconde passerait par l'addition de l'amide sur l'ester éthylique, favorisée par le rapprochement de ces deux fonctions dans le complexe, pour former un imide tricyclique intermédiaire avec un mécanisme de type « cyclisation-ouverture » (voie verte).

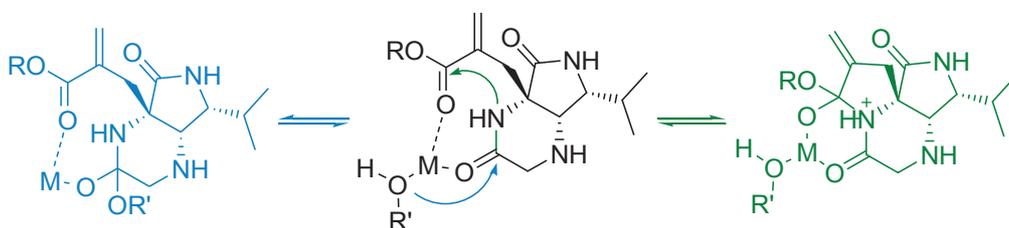


Schéma 208 : Représentation simplifiée des deux mécanismes envisagés lors des études de calcul

Les calculs réalisés en semi-empirique sur la voie bleue semblent montrer que cette voie est non productive et ne fait pas apparaître d'état de transition. En revanche la seconde voie fait apparaître un intermédiaire en semi-empirique mais qui n'a pas d'existence lors d'un calcul *ab*

*initio*, l'optimisation de la géométrie de cet intermédiaire reconduisant irrémédiablement au produit de départ. L'absence de résultats probants, ne permettant pas d'isoler d'états de transition ou d'intermédiaires, serait probablement due à la complexité de modélisation du système bicyclic-métal-triflate-solvant.

Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être tirée en faveur d'un mécanisme ou de l'autre, les calculs semi-empiriques semblent toutefois montrer que la voie « cyclisation-ouverture » est la plus probable. Un mécanisme hypothétique est ainsi représenté Schéma 209, en hypothésisant la formation d'un complexe tétraédrique.

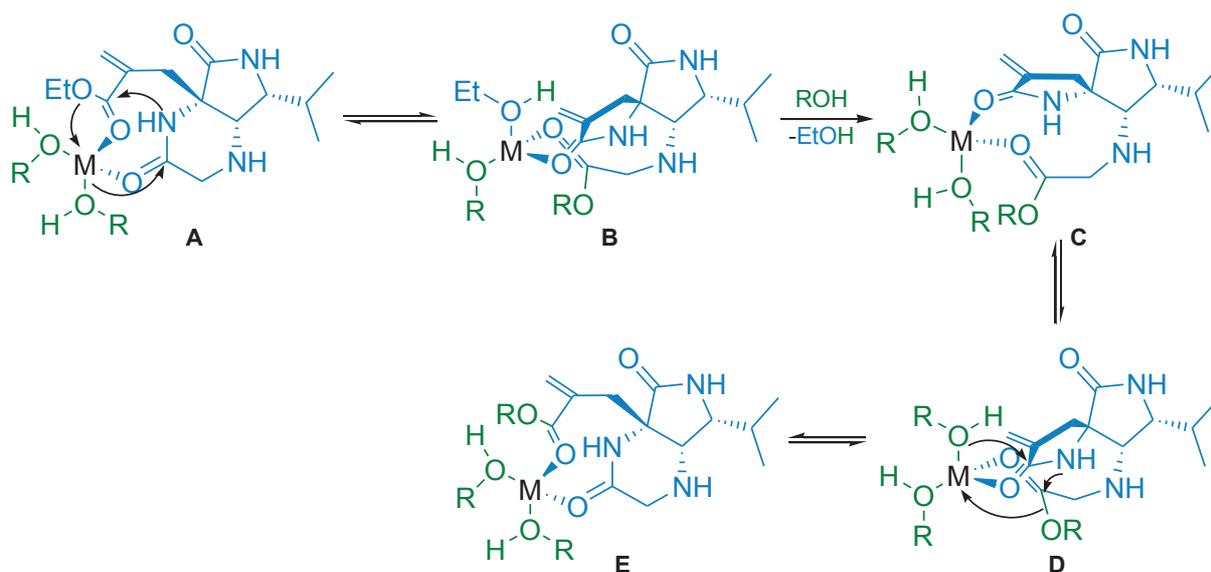


Schéma 209 : Proposition de mécanisme pour le réarrangement en spirolactames

La formation du complexe tétraédrique **A** permettrait ainsi un rapprochement entre l'amide du lactame et l'ester éthylique, provoquant le réarrangement. Le transfert du résidu -OEt de l'ester sur le complexe entraînerait une inversion de Walden pour conduire au dérivé **B**, présentant un encombrement stérique important entre le cycle nouvellement formé et le résidu glycine. La substitution de l'éthanol par un équivalent de solvant permettrait alors la formation du complexe **C**, moins encombré, *via* une seconde inversion de configuration. Cet intermédiaire serait en équilibre avec le produit de transestérification grâce à un réarrangement similaire. Les résultats observés avec l'isopropanol, où les produits de transestérification n'étaient que peu formés, pourraient être expliqués par l'encombrement généré par le groupement isopropyle dans l'intermédiaire **C**, défavorisant la conversion en intermédiaire **D**. Enfin, dans le cas du *tert*-butanol il est très probable que la formation du complexe **A** soit défavorisée, due au fort encombrement créé par deux résidus *t*-BuOH vicinaux.

Nous avons donc jusqu'ici décrit une nouvelle réaction de contraction de cycle et fait, avec l'aide de calculs semi-empiriques, la proposition d'un mécanisme impliquant la formation de

complexes à partir d'une certaine température. Devant les résultats encourageants obtenus lors de l'étude méthodologique précédemment décrite, nous avons cherché à savoir si ce réarrangement pouvait être appliqué à des bicycles plus fonctionnalisés et nous avons donc entrepris la synthèse d'une petite librairie de ces composés.

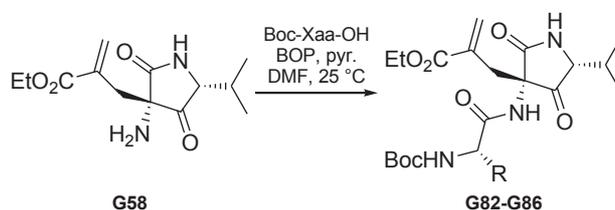
## IV.5. Évaluation de la réaction de contraction de cycle en spirolactames à partir de bicycliques fonctionnalisés

Nous avons voulu à ce stade vérifier si le réarrangement en spirolactame précédemment décrit pouvait s'appliquer à des bicycles possédant des chaînes latérales variées. Nous décrivons dans un premier temps leur synthèse avant d'évaluer la faisabilité de la réaction de contraction de cycle.

### IV.5.1. Synthèse d'une petite librairie de bicycles fonctionnalisés

La synthèse d'une petite librairie de bicycles fonctionnalisés a été effectuée en remplaçant la Boc-glycine par d'autres résidus d'acides  $\alpha$ -aminés, porteurs d'une chaîne latérale.

Des essais préliminaires ont été conduits, employant le dérivé Boc-Asp(OBn)-OH, mais les conditions de couplage utilisant le BOP comme agent de couplage et la TEA comme base se sont révélées épimérisantes, un mélange 50:50 de diastéréoisomères ayant été isolé avec un rendement de 46 %. Une rapide étude méthodologique de cette réaction de couplage a donc été effectuée, faisant varier l'agent d'activation et la base, et l'emploi du couple BOP/pyridine nous a permis de n'isoler qu'un seul diastéréoisomère après purification avec un rendement de 69 %. Cette méthode a ainsi été appliquée à plusieurs acides  $\alpha$ -aminés possédant des chaînes latérales diversement substituées, permettant d'accéder aux produits de couplage avec des rendements satisfaisants après purification (Tableau 11).



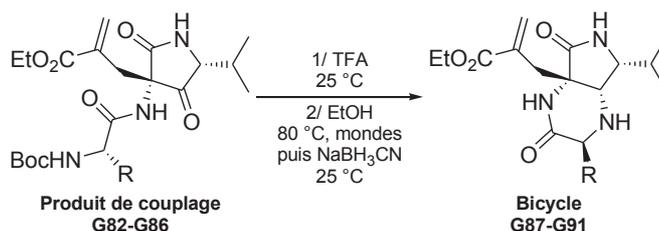
Xaa	R	GXX	Rendement (%)
Asp(OBn)	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	<b>G82</b>	69
Phe	-CH <sub>2</sub> Ph	<b>G83</b>	64
Ser(OBn)	-CH <sub>2</sub> OBn	<b>G84</b>	59
Lys(Z)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHZ	<b>G85</b>	74
Dap(Z)	-CH <sub>2</sub> NHZ	<b>G86</b>	59

Tableau 11 : Synthèse des précurseurs bicycliques fonctionnalisés

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'obtention des bicycles correspondants, appliquant au composé **G82** les conditions de déprotection et d'amination réductrice décrites pour le dérivé glycine. Alors que l'acidolyse du carbamate s'effectue facilement, nous avons cependant pu constater que les conditions d'amination réductrice étaient difficilement applicables puisque après quatorze jours d'agitation une conversion incomplète, estimée à 80 %, est observée.

Nous avons donc mis au point un nouveau protocole pour l'ensemble des composés **G82** à **G86** où la déprotection du groupement -Boc est tout d'abord effectuée dans le TFA durant une heure avant que le milieu réactionnel ne soit coévaporé au cyclohexane pour éliminer l'acide résiduel. Le trifluoroacétate d'ammonium résultant est alors solubilisé dans l'éthanol et placé à 80 °C sous irradiations micro-ondes pour former l'imine, réduite *in situ* à température ambiante par le cyanoborohydrure de sodium. Les bicycles fonctionnalisés ont pu être isolés après purification avec des rendements acceptables dans l'ensemble et avec une diastéréosélectivité totale (Tableau 12).

Ayant à notre disposition une gamme de bicycles nous nous sommes ensuite intéressés à leurs réactivités dans les conditions de réarrangement précédemment décrites.

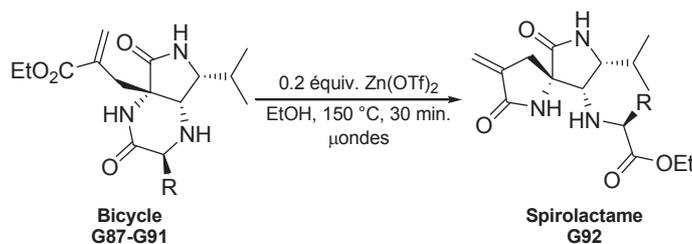


Produit de couplage	R	Bicycle	Rendement (%)
<b>G82</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	<b>G87</b>	37
<b>G83</b>	-CH <sub>2</sub> Ph	<b>G88</b>	63
<b>G84</b>	-CH <sub>2</sub> OBn	<b>G89</b>	59
<b>G85</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHZ	<b>G90</b>	53
<b>G86</b>	-CH <sub>2</sub> NHZ	<b>G91</b>	51

Tableau 12 : Synthèse des bicycles fonctionnalisés

#### IV.5.2. Réarrangement de bicycles fonctionnalisés

Les premiers essais ont été conduits dans l'isopropanol, le solvant nous ayant donné les meilleurs rendements en spirolactame **G78** avec des valeurs de 65 %. Des résultats décevants ont cependant été obtenus lorsque les bicycles fonctionnalisés ont été employés, dus à la formation principale des produits de transestérification et aux très faibles taux de conversion en produits attendus. Ce comportement inattendu nous a poussés à employer à nouveau l'éthanol comme solvant réactionnel, afin de supprimer cette réaction secondaire de transestérification des bicycles de départ. Mais là encore, des résultats mitigés ont été observés (Tableau 13).



Bicycle	R	Spirolactames	Rendement (%)
<b>G87</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	-	-
<b>G88</b>	-CH <sub>2</sub> Ph	-	-
<b>G89</b>	-CH <sub>2</sub> OBn	<b>G92</b>	29
<b>G90</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHZ	-	-
<b>G91</b>	-CH <sub>2</sub> NHZ	-	-

Tableau 13 : Réaction de contraction des bicycles fonctionnalisés en spirolactames

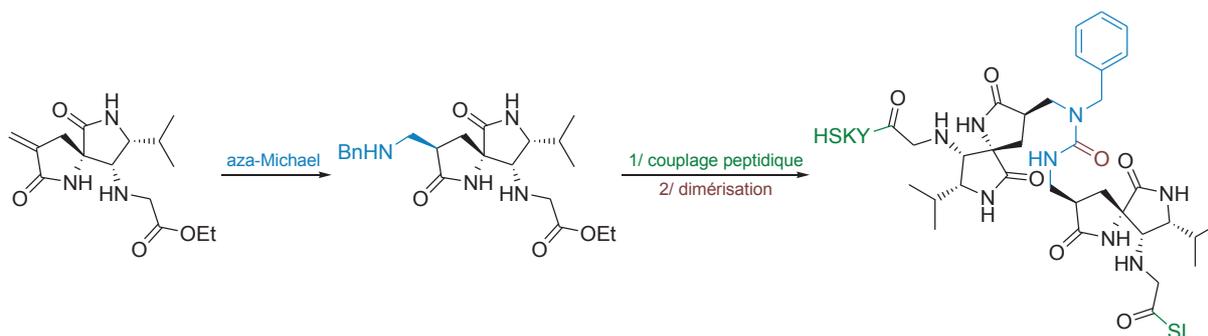
Seul le dérivé bicyclique **G89** a permis d'isoler les spirolactames **G92** correspondants, bien qu'avec des rendements très modestes dus à la formation conjointe de multiples espèces secondaires. Il est à noter que les composés **G87** et **G88** permettent de distinguer la formation des produits attendus, mais malgré tous nos efforts, aucune condition de séparation n'a permis d'isoler les spirolactames avec une pureté suffisante. La présence d'une fonction amine sur la chaîne latérale, quant à elle, semble prévenir tout réarrangement.

Nous avons donc pu constater que l'incorporation d'une nouvelle fonctionnalité au sein de nos structures bicycliques accolées entraînait une réactivité particulière et nécessitait de réviser les protocoles permettant leur synthèse qui avaient auparavant été établis pour les dérivés glycine. Bien que la réaction de contraction de cycle que nous avons découverte au cours de ces travaux de thèse ne permette pas une application à toutes les fonctionnalités, nous avons néanmoins pu démontrer que certaines structures spirolactamiques pouvaient être synthétisées.

## IV.6. Conclusions et perspectives

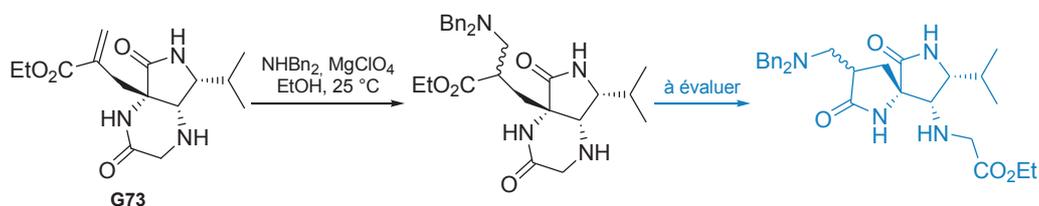
Nous avons décrit dans ce chapitre la synthèse diastéréosélective de nouvelles structures bicycliques accolées ainsi que leur réarrangement en spirolactames en présence d'un catalyseur sous irradiations micro-ondes. Bien que cette réaction ait montré des résultats intéressants pour les dérivés de la glycine, elle a aussi montré ses limitations pour des bicycles issus d'autres résidus d'acides  $\alpha$ -aminés.

Cette nouvelle réaction de contraction de cycle nous a ainsi permis d'accéder à des spirolactames fonctionnalisés par un résidu glycine, les structures ciblées lors du chapitre précédent, pouvant potentiellement permettre une incorporation de nos dimères au sein de courtes séquences peptidiques. Il reste désormais à évaluer la capacité de ces produits à subir la réaction d'aza-Michael, nécessaire pour effectuer la dimérisation, et le couplage des séquences peptidiques désirées (Schéma 210).



**Schéma 210** : Perspectives de synthèse de dimères fonctionnalisés par des séquences peptidiques

Des résultats préliminaires nous ont permis de démontrer que l'addition d'aza-Michael pouvait être effectuée sur le bicyclic **G73** en employant de la dibenzylamine comme nucléophile et du perchlorate de magnésium comme catalyseur à température ambiante dans l'éthanol absolu. La réaction n'est cependant pas diastéréosélective, bien qu'une proportion de 70:30 entre les deux produits formés ait pu être déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut (Schéma 211).



**Schéma 211** : Résultats préliminaires d'addition d'aza-Michael et perspectives envisagées

Il serait donc intéressant d'évaluer la capacité de ces produits à subir la réaction de contraction de cycle, ce qui pourrait permettre une autre voie d'accès aux monomères cibles et leur insertion dans des peptides d'intérêt.

# CONCLUSION GÉNÉRALE

---



Les réactions de contraction d'hétérocycle sont un moyen rapide et efficace pour accéder à des structures généralement plus fonctionnalisées. La prévalence de ces réarrangements a pu notamment être démontrée dans le domaine de la chimie médicinale, et la découverte de nouvelles réactions de contraction de cycle demeure toujours d'intérêt. Notre apport modeste dans ce domaine s'est fait grâce à la découverte de deux nouveaux mécanismes durant ces trois dernières années et par la valorisation d'une réaction précédemment rapportée au sein de notre laboratoire pour construire des édifices organisés, aux propriétés intéressantes.

Ainsi, articulé autour de ces trois réactions de contraction de cycle, notre projet de thèse s'est réparti en trois axes de recherches distincts, comprenant (i) le réarrangement de 2,5-dicétopipérazines activées en hydantoïnes, (ii) l'utilisation de la réaction de TRAL dans la synthèse de dimères possédant une structure spirolactamique, capables de se comporter comme une hélice PPII, et (iii) la transformation de bicycles accolés en spirocycles.

Après avoir effectué l'état de l'art des réactions de contraction d'hétérocycles depuis 2007 au cours du premier chapitre, nous avons rapporté dans le second chapitre un réarrangement de bis-Boc 2,5-dicétopipérazines (DKPs) en hydantoïnes en présence d'hydroxyde de potassium ou de méthanolate de sodium. Cette réaction a pu être appliquée à une petite librairie de bis-Boc DKPs, avec des résultats variables et dépendants des fonctionnalités présentes sur l'hétérocycle de départ.

Le troisième chapitre a été dédié à la valorisation de la réaction de TRAL et de TRAL-alkylation dans la synthèse de spirolactames. Les dérivés aminotétramates issus de la réaction de TRAL se sont avérés être les substrats les plus intéressants pour l'obtention de ces hétérocycles, grâce à une voie réactionnelle rapide et efficace reposant sur l'emploi de plusieurs réactions tandem. La dimérisation de ces composés a alors conduit à une structure étendue dont les propriétés conformationnelles proches d'une hélice PPII ont été établies par dichroïsme circulaire, RMN et modélisation moléculaire.

Face à la difficulté d'accéder à des dimères plus fonctionnalisés afin d'évaluer leur intérêt dans le développement d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine, nous avons pu mettre en place une nouvelle réaction de contraction de cycle conduisant à des spirolactames portant un résidu glycine et pouvant servir de point d'ancrage à de courtes séquences peptidiques. L'étude méthodologique effectuée lors de ce projet nous a alors permis de proposer un mécanisme en accord avec les observations faites, et l'application de ce réarrangement à une famille de bicycles accolés synthétisés au laboratoire a été évaluée.

La

résume une partie des composés synthétisés durant ces travaux de thèse et inclut une partie des travaux précédemment développés au sein de notre groupe. Il est important de noter que les substrats initiaux employés dans les différentes synthèses que nous avons rapportées ont toujours été des bis-Boc DKPs, des structures peu étudiées jusqu'ici, démontrant l'intérêt en synthèse organique de ces composés.

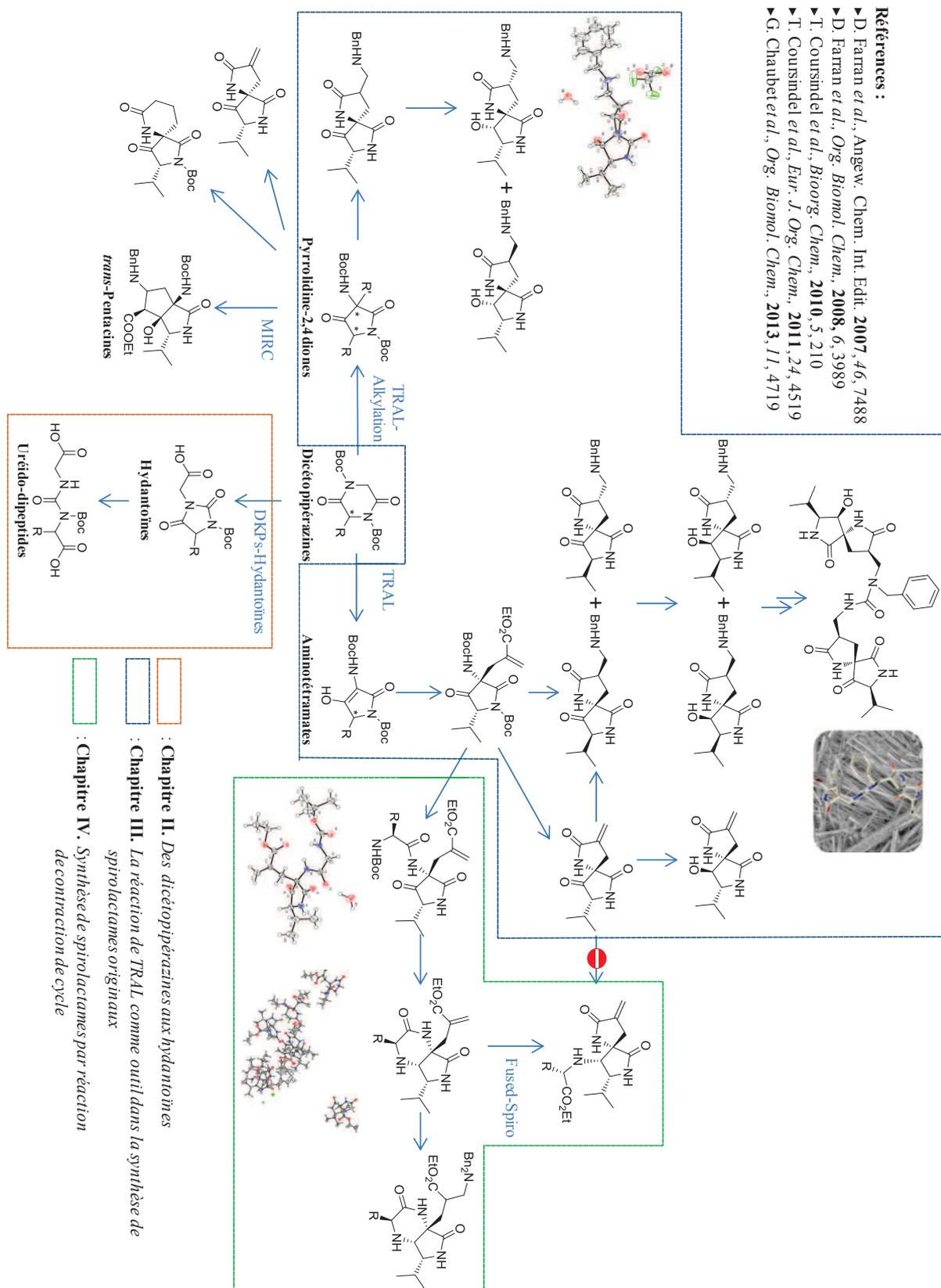


Figure 63 : Récapitulatif d'une partie des structures synthétisées à partir des bis-Boc DKPs activées



# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

---



## Equipment

---

### ► Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

NMR spectra were recorded at ambient temperature on Bruker Avance DPX 200 MHz, Bruker Avance 300 MHz, Bruker Avance 400 MHz or Bruker Avance III 600 MHz spectrometers. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard. Data are reported as follows: chemical shift ( $\delta$ ), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, sept = septuplet, b = broad, m = multiplet), integration, coupling constants ( $J$ : Hz) and assignment. The reported  $^1\text{H}$  NMR signals were assigned using standard 2D-NMR techniques.

$^{13}\text{C}$  NMR data are reported as follows: chemical shift ( $\delta$ ) and assignment. The reported  $^{13}\text{C}$  NMR signals were assigned using DEPT-135 and HMQC experiments or by direct comparison to the  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of corresponding starting materials.

### ► Circular Dichroism

CD spectra were recorded on a Jasco J-815 CD equipped with a Xe lamp and a Peltier thermostated cell

### ► High-performance liquid chromatography (HPLC) and preparative HPLC

HPLC analyses were performed on a Waters-Enpower Pro (column 50 x 4.6 mm Chromolith SpeedRod RP-18, UV detection at 214 nm). Compounds were separated using a linear gradient of acetonitrile containing 0.1 % TFA (solvent B) in water containing 0.1 % TFA (solvent A) over 4 minutes, from 0 % B to 100 % B, using a constant flow rate of 3 mL.min<sup>-1</sup>. Preparative HPLC were performed on a Gilson PLC 2020 (column 30 x 100 mm Phenomenex Luna 10u C18(2), UV detection at 214 nm and 254 nm). Compounds were separated using a linear gradient of acetonitrile containing 0.1 % TFA (solvent B) in water containing 0.1 % TFA (solvent A) using a constant flow rate of 50 mL.min<sup>-1</sup> with the detector set at 214 nm and 254 nm.

### ► Mass spectrometry

LC-MS analyses were performed on a Waters-Enpower Pro (column 50 x 4.6 mm Chromolith SpeedRod RP-18, UV detection at 214 nm). Compounds were separated using a linear gradient of acetonitrile containing 0.1% formic acid (solvent B) in water containing 0.1% formic acid (solvent A) over 3.5 minutes, from 0 % B to 100 % B, using a constant flow rate of 3 mL.min<sup>-1</sup>. Mass spectra were recorded with a Micromass Platform II spectrometer equipped with a positive electrospray ionization (ESI-MS<sup>+</sup>) source. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a Waters Synapt G2S spectrometer equipped with a positive electrospray ionization (ESI) source, using Leu-enkephalin as an internal standard. The capillary voltage was set to 1.2 kV and the sampling cone voltage was set to 30 V.

### ► Polarimeter, melting points and microwave apparatus

The optical rotations were obtained at 20 °C in a 0.6 mL glass cell on a Perkin Elmer Polarimeter with a sodium lamp at 589 nm and reported as follows:  $[\alpha]_D^{20}$  ( $C = \text{g.dL}^{-1}$ , solvent), with  $[\alpha]$  in  $10^{-1} \text{ deg.cm}^2\text{g}^{-1}$ . Melting points were recorded on a Buchi B-510 melting point apparatus. Reactions performed under microwave irradiations were conducted on a Biotage Initiator+ microwave synthesizer operating at 2.45 GHz with continuous microwave irradiation (0 to 400 W) in a pressure resistant glass tube sealed with Teflon septa and aluminium crimp provided with magnetic stirring bar. The “fixed hold-time” parameter was activated and the level of absorption was set to “High” when using alcohol solvents.

### ► Solvents and reagents

All solvents were dried and freshly distilled before use. Reactions were magnetically stirred and monitored by thin layer chromatography using Merck-Kieselgel 60 F254 plates. Visualization was accomplished with UV light and exposure either to a 10% solution of ninhydrin in ethanol or to a solution of anisaldehyde in ethanol, acetic acid and sulphuric acid followed by heating. Chromatography columns were performed using Merck-Kieselgel 60 (230–400 mesh).

## General experimental procedures

### ► General experimental procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides

To a solution of Boc-Xaa-OH (1.0 equiv.) in anhydrous DMF (concentration of 0.2 molL<sup>-1</sup>) were sequentially added H-Gly-OEt.HCl (1.1 equiv.), BOP reagent (1.0 equiv.), and then triethylamine (3.0 equiv.). The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 25 °C during 12 h. EtOAc was then added to the reaction media. The organic layer was sequentially washed with 0.1 N HCl, saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated to dryness to afford the desired dipeptide in 58–100% yield.

### ► General experimental procedures for the synthesis of *cyclo*-[Gly-Xaa]

#### *Pathway A*

Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptide (up to 1 g) was dissolved in DMF (1.0 vol.). Water (11.0 vol.) was then added to this solution (a precipitation of the substrate might occur). The reaction media was heated in a microwave oven at 150 °C during 10 min., degassed and heated again at 150 °C during 2.5 h. The reaction mixture was then evaporated to dryness under vacuum. The crude material was triturated in DCM to afford the desired diketopiperazine in 66–97% yield.

#### *Pathway B*

Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptide was dissolved in DCM and TFA was added to obtain a 50 % TFA solution in DCM. The reaction media was stirred at room temperature during 1 h before being evaporated to dryness. The remaining TFA was co-evaporated with cyclohexane to afford the desired TFA salt in quantitative yield.

The TFA salt of H-Xaa-Gly-OEt was then dissolved in butan-1-ol containing 0.1 M of acetic acid. After addition of N-methylmorpholine (1.0 equiv.), the reaction mixture was irradiated in a microwave oven at 150 °C during 1 h. The reaction media was then evaporated to dryness under vacuum. The crude material was triturated in DCM to afford the desired diketopiperazine in 55–93% yield.

### ► General experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa]

To a suspension of *cyclo*-[Gly-Xaa] (1.0 equiv.) in dry DMF (concentration of 0.6 molL<sup>-1</sup>) was slowly added di-*tert*-butyl dicarbonate Boc<sub>2</sub>O (2.1 equiv.) and DMAP (2.1 equiv.). After stirring at 25 °C under argon atmosphere during 1.5 h, the solution was diluted with EtOAc and then washed with 1.0 N KHSO<sub>4</sub> solution. After drying over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was removed under vacuum. A rapid filtration on silica gel (DCM:EtOAc 90:10) afforded the bis-Boc DKP in 19–90% yield.

### ► General experimental procedure for the synthesis of hydantoin

To a solution of Boc-activated DKP (1.0 equiv.) in anhydrous THF (concentration of 0.4 molL<sup>-1</sup>) under argon atmosphere was added KOH or MeONa powder (1.6 equiv.) at -15 °C. The reaction mixture was stirred during 1 h at -15 °C and then 5 h at 25 °C. The solution was then diluted with EtOAc and acidified with 1.0 N HCl solution. The organic layer was then washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution allowing recovery of the starting bis-Boc DKP. The aqueous layer was acidified using 1.0 N HCl solution and then

extracted 3 times with EtOAc. After drying over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was removed under vacuum. The crude material was then purified according to the method described for each compound.

► **General experimental procedure for the TRAL reaction**

To a solution of the bis-Boc activated DKP (1.0 equiv.) in anhydrous THF (concentration of 0.6 molL<sup>-1</sup>) was added a 1 N solution of *t*-BuOK in anhydrous THF at -15°C. The solution was then stirred during 1 h under argon atmosphere at -15°C. The medium was next diluted with EtOAc, washed several times with 1.0 N HCl and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under vacuum to generally afford the desired compound in a quantitative yield (except for the lysine derivative).

► **General experimental procedure for the aza-Michael addition/Spirocyclisation tandem reaction.**

A solution of pyrrolidine-2,4-dione **G58** (1.0 equiv.) and benzylamine (5.0 equiv.) in absolute ethanol was heated using microwave irradiation at 130 °C for 1 h, and then evaporated to dryness. The resulting crude was then dissolved in THF and 1.0 N HCl was added until the pH fell below pH 2. The mixture was stirred at 20 °C for 1.5 h and evaporated to dryness. The residue was triturated in EtOAc and filtered off to obtain a mixture of two diastereoisomers **G59** and **G60** with 95 % yield.

► **General experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors**

*Pathway A*

To a solution of pyrrolidine-2,4-dione **G58** (1.0 equiv.) in anhydrous DMF (concentration of 0.2 molL<sup>-1</sup>) were sequentially added Boc-Xaa-OH (1.0 equiv.), BOP reagent (1.0 equiv.), and then TEA (3.0 equiv.). The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 25 °C during 12 h. EtOAc was then added to the reaction media. The organic layer was sequentially washed with 1.0 N HCl, saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated to dryness to afford the desired fused bis-lactam precursor in 83 % yield.

*Pathway B*

To a solution of pyrrolidine-2,4-dione **G58** (1.0 equiv.) in anhydrous DMF (concentration of 0.1 molL<sup>-1</sup>) were sequentially added Boc-Xaa-OH (1.1 equiv.), BOP reagent (1.2 equiv.), and then pyridine (4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 25 °C during 12 h. EtOAc was then added to the reaction media. The organic layer was sequentially washed with 1.0 N HCl, saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated to dryness. The crude material was then purified on silica gel (DCM:MeOH, 97:3) to afford the desired fused bis-lactam precursor in 59–74 % yield.

► **General experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams**

*Pathway A*

To a solution of the fused bis-lactam precursor (1.0 equiv.) in anhydrous DCM (concentration of 0.2 mol.L<sup>-1</sup>) was added TMSOTf (2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 25 °C during 1 h before absolute ethanol was added. After evaporation to dryness, the crude reaction mixture was dissolved in absolute ethanol (concentration of 0.1 mol.L<sup>-1</sup>), NaBH<sub>3</sub>CN was added (5.0 equiv.) and the resulting solution was stirred for 5 days. After complete disappearance of the starting material,

the reaction medium was quenched with 1.0 N HCl and then neutralized with small portions of  $K_2CO_3$  before being evaporated to dryness. The crude material was purified on silica gel (DCM:MeOH, 96:4) to afford the desired fused bis-lactam in 60 % yield.

#### *Pathway B*

A solution of the fused bis-lactam precursor (1.0 equiv.) in trifluoroacetic acid (concentration of  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) was stirred at  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  during 1 h before being co-evaporated twice with cyclohexane in order to remove the excess of TFA. The resulting crude was then dissolved in absolute ethanol (concentration of  $0.05 \text{ mol.L}^{-1}$ ) and heated in a microwave oven at  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  (see compounds description for reaction times). Sodium cyanoborohydride (2.0 equiv.) was then added at  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  to the resulting solution which was then stirred during 1 h. The reaction medium was quenched with 1.0 N HCl before being evaporated to dryness and the crude material was then purified on silica gel (DCM:MeOH, 95:5) to afford the desired fused bis-lactam in 37-63 % yield.

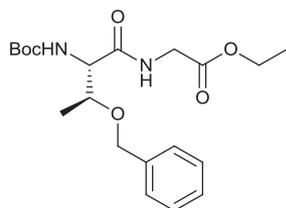
#### ► **General experimental procedure for the fused to spiro rearrangement**

To a solution of fused bis-lactam (1.0 equiv.) in a given solvent (concentration of  $25.0 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) was added zinc triflate (0.2 equiv.). The resulting suspension was then heated in a microwave oven at  $150 \text{ }^\circ\text{C}$  during 30 min. before being evaporated to dryness. The crude material was then purified by preparative HPLC (0 % to 30 % B in 30 min.) to afford the desired spiro lactams in 29-65 % yield.

## Products mentioned in Chapter II

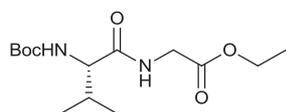
## ► Dipeptides

The reported characterizations of Boc-Xaa-Gly-OEt with Xaa = (D)-Val, Lys(Z), Phe, Ile, Asp(OBn) and Ala were already done prior to this PhD work. Obtained data were consistent with these ones.



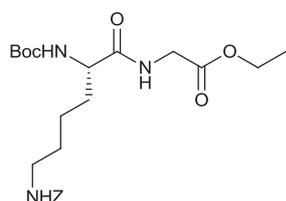
**ethyl 2-((2S,3S)-3-(benzyloxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanamido)acetate** ( $C_{20}H_{30}N_2O_6$ , 394.46  $g \cdot mol^{-1}$ ): the dipeptide Boc-Thr(OBn)-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Thr(OBn)-OH (8.3 g, 26.70 mmol, 1.0 equiv.), with a 88 % yield ( $m = 9.3$  g) as a white powder.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  1.18 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH^*CH_3}$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.44 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 3.98 (dd, 1H,  $J = 18.2$  Hz,  $J = 5.3$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.04 (dd, 1H,  $J = 18.3$  Hz,  $J = 5.5$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.16 (q+m, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3} + H_{CH^*CH_3}$ ), 4.30 (m, 1H,  $H_{CH^*CO}$ ), 4.57 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 4.60 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.47 (bs, 1H,  $H_{NH Boc}$ ), 7.02 (bs, 1H,  $H_{NH amide}$ ), 7.24-7.32 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz)**  $\delta$  14.4 ( $C_{CH^*CH_3}$ ), 15.7 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 28.5 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 41.7 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 57.9 ( $C_{CH^*CO}$ ), 61.7 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 71.9 ( $C_{CH^*CH_3}$ ), 74.9 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 80.4 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 128.0-138.2 ( $C_{Ar}$ ), 156.1 ( $C_{CO Boc}$ ), 169.6 ( $C_{CO ester}$ ), 170.5 ( $C_{CO amide}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.15$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  395.2; **R<sub>f</sub>** = 0.63 (DCM:EtOAc; 70:30); **m.p.** 90 °C.



**(S)-ethyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)acetate** ( $C_{14}H_{26}N_2O_5$ , 302.37  $g \cdot mol^{-1}$ ): the dipeptide Boc-Val-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Val-OH (2.5 g, 11.66 mmol, 1.0 equiv.), with a quantitative yield ( $m = 3.5$  g) as a colourless oil.

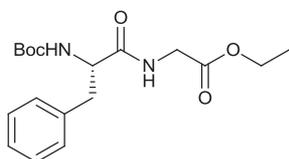
**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$  0.94 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.99 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.45 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 2.19 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 3.95-4.15 (m, 3H,  $H_{CH^*CO} + H_{NHCH_2CO}$ ), 4.21 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.14 (bs, 1H,  $H_{NH Boc}$ ), 6.69 (bs, 1H,  $H_{NH amide}$ );  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$  14.1 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 17.6 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 19.2 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.3 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 30.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 41.2 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 59.7 ( $C_{CH^*CO}$ ), 61.5 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 79.9 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 155.9 ( $C_{CO Boc}$ ), 169.7 ( $C_{CO ester}$ ), 171.9 ( $C_{CO amide}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.79$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  303.2; **R<sub>f</sub>** = 0.63 (DCM:EtOAc; 60:40).



**(S)-ethyl 2-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)hexanamido)acetate** ( $C_{23}H_{35}N_3O_7$ , 465.54  $g \cdot mol^{-1}$ ): the dipeptide Boc-Lys(Z)-Gly-OEt was synthesized according to the general

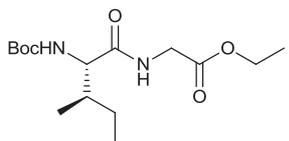
procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Lys(Z)-OH (1.3 g, 3.58 mmol, 1.0 equiv.), with a 92 % yield ( $m = 1.5$  g) as a colourless oil.

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)**  $\delta$  1.24-1.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 1.49-1.52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHZ}}$ ), 1.60-1.70 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 1.77-18.9 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 3.18 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHZ}}$ ), 3.98 (dd, 1H,  $J = 18.2$  Hz,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 4.04 (dd, 1H,  $J = 18.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 4.13-4.20 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_3} + \text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 5.17 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHZ}}$ ), 5.34-5.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{NH Boc}}$ ), 6.92 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{NH amide}}$ ), 7.28-7.34 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  **$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)**  $\delta$  21.0 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 22.3 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 28.3 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 29.4 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHZ}}$ ), 32.0 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 40.4 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 41.2 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHZ}}$ ), 54.2 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 61.5 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 66.6 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 80.1 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 128.1-136.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 155.8 ( $\text{C}_{\text{CO Boc}}$ ), 156.6 ( $\text{C}_{\text{CO Z}}$ ), 169.8 ( $\text{C}_{\text{CO ester}}$ ), 172.5 ( $\text{C}_{\text{CO amide}}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.39$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  466.2; **R $_f$**  = 0.68 (DCM:EtOAc; 60:40).



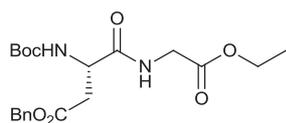
**(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-phenyl-propionylamino)-acetic acid ethyl ester** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ , 350.41  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ): the dipeptide Boc-Phe-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Phe-OH (949.0 mg, 3.58 mmol, 1.0 equiv.), with a 96 % yield ( $m = 1.2$  g) as a white powder.

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)**  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.41 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 3.12-3.26 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 3.88-4.07 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 4.40-4.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 5.05 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{NH Boc}}$ ), 6.48 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{NH amide}}$ ), 7.21-7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  **$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)**  $\delta$  12.2 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 26.3 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 36.4 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 39.4 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 53.7 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 59.6 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 78.3 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 125.0-134.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 160.6 ( $\text{C}_{\text{CO Boc}}$ ), 167.5 ( $\text{C}_{\text{CO ester}}$ ), 169.6 ( $\text{C}_{\text{CO amide}}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.29$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  351.2; **R $_f$**  = 0.73 (DCM:EtOAc; 60:40); **m.p.** 79 °C.



**ethyl 2-((2S,3R)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methylpentanamido)acetate** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ , 316.39  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ): the dipeptide Boc-Ile-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Ile-OH·½H<sub>2</sub>O (5.22 g, 21.7 mmol, 1.0 equiv.), with a 98% yield ( $m = 6.76$  g) as a white powder.

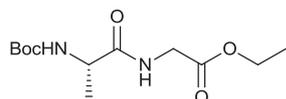
**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)**  $\delta$  0.82-0.90 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_3} + \text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_3}$ ), 0.97-1.13 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_3}$ ), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 1.39-1.53 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.76-1.92 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 3.97 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}} + \text{H}_{\text{CH}^*\text{CO}}$ ), 4.15 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 4.99 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{NH Boc}}$ ), 6.48 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{NH amide}}$ );  **$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)**  $\delta$  11.6 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 14.2 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 15.7 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_3}$ ), 24.8 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 28.4 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 37.4 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CH}_3}$ ), 41.4 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 59.4 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{CO}}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 79.9 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 159.9 ( $\text{C}_{\text{CO Boc}}$ ), 169.8 ( $\text{C}_{\text{CO ester}}$ ), 172.0 ( $\text{C}_{\text{CO amide}}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.00$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  317.4; **R $_f$**  = 0.75 (DCM:EtOAc; 60:40); **m.p.** 90 °C.



**(S)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((2-ethoxy-2-oxoethyl)amino)-4-oxobutanoate** ( $C_{20}H_{28}N_2O_7$ , 408.45 g.mol<sup>-1</sup>):

the dipeptide Boc-Asp(OBn)-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Asp(OBn)-OH (2.3 g, 7.16 mmol, 1.0 equiv.), with a quantitative yield (m = 2.9 g) as a white powder.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ 1.21 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.39 (s, 9 H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.68 (dd, 1H, *J* = 17.2 Hz, *J* = 5.8 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 3.00 (dd, 1H, *J* = 17.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 3.92 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.51 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 5.07 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.63 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H<sub>NH Boc</sub>), 6.94 (m, 1H, H<sub>NH amide</sub>), 7.28 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 14.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 28.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 36.5 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 41.5 (C<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 50.5 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 61.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 66.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 80.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.3-135.4 (C<sub>Ar</sub>), 155.5 (C<sub>CO Boc</sub>), 169.4 (C<sub>CO<sub>2</sub>Bn</sub>), 170.9 (C<sub>CO<sub>2</sub>Et</sub>), 171.7 (C<sub>CO amide</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 2.23 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 409.2; **R<sub>f</sub>** = 0.72 (DCM:EtOAc; 60:40); **m.p.** 45 °C.

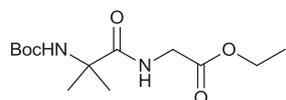


**(S)-ethyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)acetate**

( $C_{12}H_{22}N_2O_5$ , 274.31 g.mol<sup>-1</sup>): the dipeptide Boc-Ala-Gly-OEt was synthesized

according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Ala-OH (5.7 g, 30.00 mmol, 1.0 equiv.), with a 96 % yield (m = 8.0 g) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.38 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 4.01-4.04 (m, 2H, H<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.17-4.24 (m, 3H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub> + H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 5.14-5.17 (m, 1H, H<sub>NH Boc</sub>), 6.82 (m, 1H, H<sub>NH amide</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 14.7 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 18.9 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 28.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 41.9 (C<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 50.6 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 62.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 80.8 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 156.1 (C<sub>CO Boc</sub>), 170.3 (C<sub>CO ester</sub>), 173.6 (C<sub>CO amide</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 1.79 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 275.4; **R<sub>f</sub>** = 0.71 (DCM:EtOAc; 60:40).

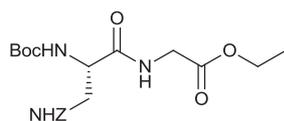


**ethyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropanamido)acetate**

( $C_{13}H_{24}N_2O_5$ , 288.34 g.mol<sup>-1</sup>): the dipeptide Boc-Aib-Gly-OEt was synthesized

according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Aib-OH (4.2 g, 20.70 mmol, 1.0 equiv.), with a 58 % yield (m = 3.5 g) as a colourless oil.

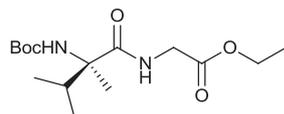
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.41 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.48 (s, 6H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 4.00 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, H<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.93 (m, 1H, H<sub>NH Boc</sub>), 6.91 (m, 1H, H<sub>NH amide</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 14.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 25.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 28.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 41.9 (C<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 57.0 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 61.6 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 80.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 154.9 (C<sub>CO Boc</sub>), 170.1 (C<sub>CO ester</sub>), 175.1 (C<sub>CO amide</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 1.47 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 289.1; **R<sub>f</sub>** = 0.73 (DCM:EtOAc; 60:40).



**(S)-ethyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamidoacetate** ( $C_{20}H_{29}N_3O_7$ , 423.46 g.mol<sup>-1</sup>):

the dipeptide Boc-Dap(Z)-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc-Dap(Z)-OH.DCHA (846.0 mg, 1.63 mmol, 1.0 equiv.), with a quantitative yield ( $m = 682.0$  mg) as a white powder.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.42 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 3.53 (m, 1H,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.60 (m, 1H,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.91 (dd, 1H,  $J = 18.1$  Hz,  $J = 5.3$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.00 (dd, 1H,  $J = 18.1$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.26 (m, 1H,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 5.07 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.11 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.58 (m, 1H,  $H_{NHZ}$ ), 5.72 (m, 1H,  $H_{NH Boc}$ ), 7.06 (m, 1H,  $H_{NHamide}$ ), 7.28-7.32 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz)**  $\delta$  14.3 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 28.5 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 41.6 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 43.2 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 55.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 61.8 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 67.3 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 80.8 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 128.2-136.5 ( $C_{Ar}$ ), 156.3 ( $C_{CO Boc}$ ), 157.8 ( $C_{CO Z}$ ), 169.8 ( $C_{CO ester}$ ), 171.2 ( $C_{CO amide}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.14$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  424.2; **R<sub>f</sub>** = 0.67 (DCM:EtOAc; 60:40); **m.p.** 129 °C

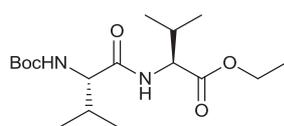


**(S)-ethyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dimethylbutanamidoacetate** ( $C_{15}H_{28}N_2O_5$ , 316.39 g.mol<sup>-1</sup>): the dipeptide

Boc- $\alpha$ -Me-Val-Gly-OEt was synthesized according to the general procedure for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt dipeptides, starting from Boc- $\alpha$ -Me-Val-OH (1.7 g, 7.52 mmol, 1.0 equiv.), with a quantitative yield ( $m = 2.4$  g) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.88 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.40 (s, 12H,  $H_{C^*CH_3} + H_{C(CH_3)_3}$ ), 2.26 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 3.94 (dd, 1H,  $J = 18.2$  Hz,  $J = 5.0$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.03 (dd, 1H,  $J = 18.2$  Hz,  $J = 5.3$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.84 (m, 1H,  $H_{NH Boc}$ ), 7.10 (m, 1H,  $H_{NHamide}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz)**  $\delta$  14.3 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 17.2 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 18.3 ( $C_{C^*CH_3}$ ), 28.5 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 34.4 ( $C_{C^*CH_3}$ ), 41.8 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 61.5 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 63.2 ( $C_{C^*CH_3}$ ), 80.4 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 155.4 ( $C_{CO Boc}$ ), 170.1 ( $C_{CO ester}$ ), 174.3 ( $C_{CO amide}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.87$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  317.2; **R<sub>f</sub>** = 0.15 (DCM:EtOAc; 90:10).

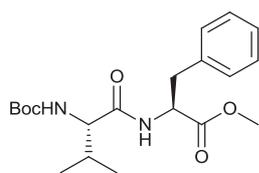
For the following peptides, the same procedure as for the synthesis of Boc-Xaa-Gly-OEt was applied, replacing only H-Gly-OEt.HCl by another Boc-amino acid.



**(S)-ethyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-3-methylbutanoate** ( $C_{17}H_{32}N_2O_5$ , 344.45 g.mol<sup>-1</sup>): the dipeptide Boc-Val-Val-OEt

was synthesized starting from Boc-Val-OH (1.1 g, 4.87 mmol, 1.0 equiv.) and H-Val-OEt.HCl, with a 97 % yield ( $m = 1.6$  g) as a colourless oil.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**  $\delta$  0.87-0.96 (m, 12H, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.13 (m, 2H, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.89 (dd, 1H,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 6.4 Hz, H<sub>CH\*CONH</sub>), 4.17 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.50 (dd, 1H,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 4.8 Hz, H<sub>CH\*CO<sub>2</sub>Et</sub>), 5.04 (d, 1H,  $J$  = 8.9 Hz, H<sub>NH Boc</sub>), 6.33 (d, 1H,  $J$  = 8.7 Hz, H<sub>NH amide</sub>);  **$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$  14.4 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 17.9 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.1 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.1 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.3 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.5 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.9 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.5 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.3 (C<sub>CH\*CO<sub>2</sub>Et</sub>), 60.4 (C<sub>CH\*CONH</sub>), 61.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 80.1 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.0 (C<sub>CO Boc</sub>), 171.7 (C<sub>CO ester</sub>), 171.8 (C<sub>CO amide</sub>); **HPLC**  $r_t$  = 2.23 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  345.2; **R<sub>f</sub>** = 0.69 (DCM:EtOAc; 60:40).

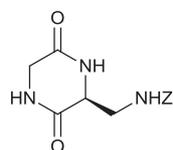


**(S)-methyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-3-phenylpropanoate** (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 378.46 g.mol<sup>-1</sup>): the dipeptide Boc-Val-Phe-OMe was synthesized starting from Boc-Val-OH (1.5 g, 7.09 mmol, 1.0 equiv.) and H-Phe-OMe.HCl, with a 93 % yield ( $m$  = 2.5 g) as a white powder.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.84 (m, 3H, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.06 (m, 1H, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.09 (dd, 1H,  $J$  = 13.7 Hz,  $J$  = 6.0 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.11 (dd, 1H,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 5.9 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.69 (s, 3H, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 3.87 (m, 1H, H<sub>CH\*CONH</sub>), 4.85 (dd, 1H,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 6.0 Hz, H<sub>CH\*CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.97 (m, 1H, H<sub>NH Boc</sub>), 6.28 (m, 1H, H<sub>NH amide</sub>), 7.08-7.27 (H<sub>Ar</sub>);  **$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz)** 17.9 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.4 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.5 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.1 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.2 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 52.5 (C<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 53.3 (C<sub>CH\*CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 60.2 (C<sub>CH\*CONH</sub>), 80.1 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.4-135.9 (C<sub>Ar</sub>), 155.9 (C<sub>CO Boc</sub>), 171.4 (C<sub>CO ester</sub>), 171.9 (C<sub>CO amide</sub>); **HPLC**  $r_t$  = 2.23 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  379.2; **R<sub>f</sub>** = 0.70 (DCM:EtOAc; 60:40); **m.p.** 93 °C.

### ► *cyclo*-[Gly-Xaa]

Characterizations of the majority of the DKPs have already been reported in the literature.<sup>240,245</sup> Obtained data were consistent with the reported ones. *Cyclo*-[Gly-Gly], *cyclo*-[Gly-Aib], *cyclo*-[Ala-Ala] and *cyclo*-[Val-Val] were synthesized and obtained data were consistent with commercially available products purchased from Aurora, Bachem or Sigma-Aldrich.

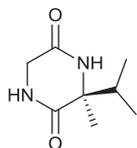


### **(S)-benzyl ((3,6-dioxopiperazin-2-yl)methyl)carbamate G8**

(C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 277.26 g.mol<sup>-1</sup>): the cyclodipeptide *cyclo*-[Gly-Dap(Z)] **G8** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from Boc-Dap(Z)-Gly-OEt (682.0 mg, 1.61 mmol, 1.0 equiv.), with a 60 % yield ( $m$  = 268.0 mg) as a white powder.

**$^1\text{H}$  NMR (MeOD:DMSO-*d*<sub>6</sub> 2:1, 600 MHz)**  $\delta$  3.38 (dd, 1H,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 3.47 (dd, 1H,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 3.70 (d, 1H,  $J$  = 17.6 Hz, H<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 3.78 (d, 1H,  $J$  = 17.6 Hz, H<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 3.87 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.99 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 7.21-7.28 (H<sub>Ar</sub>);  **$^{13}\text{C}$  NMR (MeOD:DMSO-*d*<sub>6</sub> 2:1, 150 MHz)**  $\delta$  44.8 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 45.6 (C<sub>NHCH<sub>2</sub>CO</sub>), 56.8 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 67.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 129.2-138.6 (C<sub>Ar</sub>), 158.7 (C<sub>CO z</sub>), 168.3 (C<sub>CO</sub>

lactam), 168.7 ( $C_{CO}$  lactam); **HPLC**  $r_t = 1.12$ ; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  278.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{13}H_{15}N_3O_4 + Na]^+$  300.0960 g.mol<sup>-1</sup>, found 300.0956 g.mol<sup>-1</sup>; **m.p.** 240 °C.

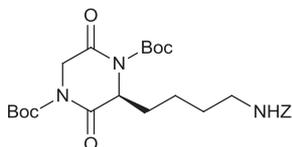


**(S)-3-isopropyl-3-methylpiperazine-2,5-dione G10** ( $C_8H_{14}N_2O_2$ , 170.21 g.mol<sup>-1</sup>): the cyclodipeptide *cyclo*-[Gly- $\alpha$ -Me-Val] **G10** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from Boc- $\alpha$ -Me-Val-Gly-OEt (499.0 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.), with a 78 % yield ( $m = 208.8$  mg) as a white powder.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)**  $\delta$  0.84 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.86 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.22 (s, 3H,  $H_{C^*CH_3}$ ), 1.95 (sept, 1H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 3.68 (dd, 1H,  $J = 17.9$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 3.82 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 7.89 (bs, 1H,  $H_{NH}$ ), 8.08 (bs, 1H,  $H_{NH}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)**  $\delta$  15.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 23.1 ( $C_{C^*CH_3}$ ), 36.5 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 44.5 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 60.6 ( $C_{C^*CH_3}$ ), 165.6 ( $C_{CO}$ ), 170.0 ( $C_{CO}$ ); **HPLC**  $r_t =$  none (injection peak); **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  171.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_8H_{14}N_2O_2 + H]^+$  171.1134 g.mol<sup>-1</sup>, found 171.1134 g.mol<sup>-1</sup>; **m.p.** >250 °C.

#### ► Boc *cyclo*-[Xaa-Yaa]

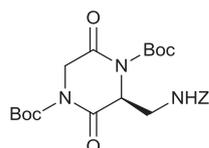
Bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa] with Xaa = (D)-Val, Val, Phe, Ile, Ala, Thr(OBn), Gly and bis-Boc *cyclo*-[Ala-Ala] have already been described in the literature.<sup>240,251</sup> Obtained data were consistent with the reported ones.



**(S)-di-tert-butyl 3-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-2,5-dioxopiperazine-1,4-dicarboxylate G19** ( $C_{26}H_{37}N_3O_8$ , 519.59 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine bis-Boc *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G19** was synthesized according to the general experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G7** (625.0 mg, 1.96 mmol, 1.0 equiv.), with a 65 % yield ( $m = 665.8$  mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 200 MHz)**  $\delta$  1.35-1.61 (m, 24H,  $H_{CH^*CH_2CH_2} + H_{CH^*CH_2CH_2} + H_{CH_2CH_2NHZ} + H_{C(CH_3)_3}$ ), 3.18 (td, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 4.41 (d, 1H,  $J = 18.2$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.62 (d, 1H,  $J = 18.3$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.70 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $H_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 5.04 (s, 2H,  $H_{CH_2Ph}$ ), 6.36 (bt, 1H,  $J = 5.5$  Hz,  $H_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 7.29-7.37 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ); **<sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 75 MHz)**  $\delta$  24.2 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 28.6 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 30.9 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ),<sup>a</sup> 33.1 ( $C_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 41.5 ( $C_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 49.9 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 61.5 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 66.9 ( $C_{NHCO_2CH_2}$ ), 84.8 (2C,  $C_{C(CH_3)_3}$ ), 129.1-139.1 ( $C_{Ar}$ ), 151.8 (2C,  $C_{CO Boc}$ ), 157.8 ( $C_{CO Z}$ ), 165.5 ( $C_{CO lactam}$ ), 167.0 ( $C_{CO lactam}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.43$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  520.4; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{26}H_{37}N_3O_8 + Na]^+$  542.2478 g.mol<sup>-1</sup>, found 542.2484 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.74 (DCM:EtOAc; 60:40); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +45.0 (C = 2.00, MeOH).

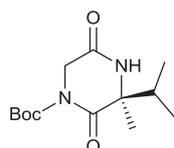
<sup>a</sup> in solvent peak; chemical shift determined by HSQC.

**(S)-di-tert-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)-2,5-dioxopiperazine-**

**1,4-dicarboxylate G20** ( $C_{23}H_{31}N_3O_8$ , 477.51 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine bis-Boc *cyclo*-[Gly-Dap(Z)] **G20** was synthesized according to the general experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from

*cyclo*-[Gly-Dap(Z)] **G8** (242.0 g, 0.873 mmol, 1.0 equiv.), with a 22 % yield ( $m = 93.2$  mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.46 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.48 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 3.68 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.21 (d, 1H,  $J = 18.3$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.60 (d, 1H,  $J = 18.3$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.85 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 5.04 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.52 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 7.26-7.32 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  27.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 28.0 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 42.4 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 48.9 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 60.3 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 67.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 85.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 85.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.3-136.2 (C<sub>Ar</sub>), 149.7 (C<sub>CO Boc</sub>), 150.1 (C<sub>CO Boc</sub>), 156.9 (C<sub>CO Z</sub>), 164.2 (C<sub>CO lactam</sub>), 165.4 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.49$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  500.2 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 500.2009 g.mol<sup>-1</sup>, found 500.2013 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.35 (DCM:EtOAc; 95:5); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +2.0 (C = 2.44, MeOH).

**(S)-tert-butyl 3-isopropyl-3-methyl-2,5-dioxopiperazine-1-carboxylate G23**

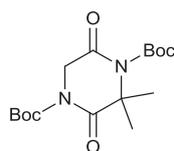
( $C_{13}H_{22}N_2O_4$ , 270.32 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine Boc *cyclo*-[Gly- $\alpha$ -Me-Val]<sup>a</sup>

**G23** was synthesized according to the general experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from *cyclo*-[Gly- $\alpha$ -Me-Val] **G10** (192.1 mg, 1.13

mmol, 1.0 equiv.), with a 34 % yield ( $m = 104.6$  mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  0.94 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 0.95 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.42 (s, 3H, H<sub>C\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.50 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.19 (sept, 1H,  $J = 6.9$  Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 4.22 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.31 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 7.35 (bs, 1H, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  16.1 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 17.7 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 24.0 (C<sub>C\*CH<sub>3</sub></sub>), 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 37.5 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 48.3 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 63.6 (C<sub>C\*CH<sub>3</sub></sub>), 84.7 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 150.8 (C<sub>CO Boc</sub>), 166.3 (C<sub>CO lactam</sub>), 168.0 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC**  $r_t = 1.46$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  271.1; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 293.1477 g.mol<sup>-1</sup>, found 293.1481 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.47 (DCM:EtOAc; 90:10); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -20.9 (C = 2.96, MeOH).

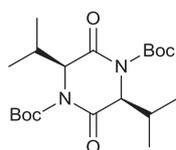
<sup>a</sup> the Boc protecting group was confirmed to be located on the indicated nitrogen thanks to a HMBC experiment.

**di-tert-butyl 2,2-dimethyl-3,6-dioxopiperazine-1,4-dicarboxylate G24**

( $C_{16}H_{26}N_2O_6$ , 342.39 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24** was synthesized according to the general experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from *cyclo*-[Gly-Aib] **G9** (1.6 g, 11.0 mmol, 1.0 equiv.),

with a 34% yield ( $m = 1.3$  g) as a colourless oil.

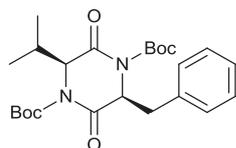
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ 1.48 (s, 18H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.60 (s, 6H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 4.32 (s, 2H, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 24.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 27.7 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 28.0 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 47.9 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 62.0 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 84.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 85.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 150.5 (C<sub>CO Boc</sub>), 151.3 (C<sub>CO Boc</sub>), 165.2 (C<sub>CO lactam</sub>), 168.8 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 2.29 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** m/z 365.1 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) m/z calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 365.1689 g.mol<sup>-1</sup>, found 365.1693 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.41 (PE:Et<sub>2</sub>O; 80:20).



**(2S,5S)-di-tert-butyl 2,5-diisopropyl-3,6-dioxopiperazine-1,4-dicarboxylate G25**

(C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 398.49 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine bis-Boc *cyclo*-[Val-Val] **G25** was synthesized according to the general experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from *cyclo*-[Val-Val] **G11** (371.4 mg, 1.87 mmol, 1.0 equiv.), with a 19 % yield (m = 141.0 mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 0.96 (d, 6H, J = 6.8 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.15 (d, 6H, J = 6.6 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.48 (s, 18H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.93 (m, 2H, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 4.58 (d, 2H, J = 10.1 Hz, H<sub>CH\*CO</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 19.5 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 21.0 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 28.0 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 34.1 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 64.9 (C<sub>CH\*CO</sub>), 84.7 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 150.9 (C<sub>CO Boc</sub>), 167.1 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 2.77 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** m/z 399.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) m/z calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 421.2315 g.mol<sup>-1</sup>, found 421.2319 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.50 (100% DCM); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +55.8 (C = 3.53, MeOH).

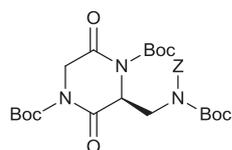


**(2S,5S)-di-tert-butyl 2-benzyl-5-isopropyl-3,6-dioxopiperazine-1,4-**

**dicarboxylate G26** (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 446.54 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine

bis-Boc *cyclo*-[Val-Phe] **G26** was synthesized according to the general experimental procedure for the synthesis of bis-Boc *cyclo*-[Gly-Xaa], starting from *cyclo*-[Val-Phe] **G12** (454.4 mg, 1.84 mmol, 1.0 equiv.), with a 64 % yield (m = 526.9 mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 0.98 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.06 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.30 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.54 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.02 (m, 1H, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.97 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.02 (d, 1H, J = 13.9 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.44 (d, 1H, J = 5.6 Hz, H<sub>CH\*CH</sub>), 5.02 (s, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 7.18-7.33 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 18.9 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 19.5 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 28.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 30.4 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 38.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 61.9 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 69.9 (C<sub>CH\*CH</sub>), 81.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 84.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.4-132.0 (C<sub>Ar</sub>), 150.0 (2C, C<sub>CO Boc</sub>), 155.0 (C<sub>CO lactam</sub>), 171.8 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 2.81 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** m/z 469.3 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) m/z calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 469.2315 g.mol<sup>-1</sup>, found 469.2311 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.27 (PE:Et<sub>2</sub>O; 90:10); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -29.7 (C = 2.29, MeOH).

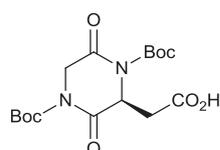


**(S)-di-tert-butyl 3-((((benzyloxy)carbonyl)tert-**

**butoxycarbonyl)amino)methyl)-2,5-dioxopiperazine-1,4-dicarboxylate G27**

(C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>, 577.62 g.mol<sup>-1</sup>): the activated diketopiperazine bis-Boc *cyclo*-[Gly-Dap(Z, Boc)] **G27** was obtained along with bis-Boc *cyclo*-[Gly-Dap(Z)] **G8** with a 19 % yield (m = 97.4 mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 1.42 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.49 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.50 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 4.03 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.15 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.24 (d, 1H,  $J = 18.1$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.68 (d, 1H,  $J = 18.1$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 5.16 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 5.20 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 7.29-7.38 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 27.9 (3C, C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 45.9 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 48.7 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 58.3 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 69.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 84.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 84.8 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 85.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.5-135.1 (C<sub>Ar</sub>), 149.8 (2C, C<sub>CO Boc</sub>), 151.8 (C<sub>CO Boc</sub>), 153.4 (C<sub>CO Z</sub>), 164.3 (C<sub>CO lactam</sub>), 164.7 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC**  $r_t = 3.02$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  600.1 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> 600.2533 g.mol<sup>-1</sup>, found 600.2539 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.72 (DCM:EtOAc; 95:5).



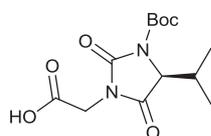
**(S)-2-(1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)acetic acid G28**

(C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 372.37 g.mol<sup>-1</sup>): to 214 mg (10 wt. %) of 10 % Pd/C was added a solution of the activated diketopiperazine bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OBn)] **G21** (2.1 g, 4.63 mmol) in 30 mL of absolute ethanol. The resulting suspension was stirred 3 h at room temperature under hydrogen atmosphere (1 atm.) before being filtered through a celite pad. The crude reaction mixture was purified on silica gel (DCM:MeOH 95:5). Bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] **G28** was isolated with a 52 % yield ( $m = 887.0$  mg) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ 1.51 (s, 18H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 3.05 (dd, 1H,  $J = 17.9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 3.23 (dd, 1H,  $J = 17.9$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 4.39 (d, 1H,  $J = 18.3$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.56 (d, 1H,  $J = 18.3$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.93 (t, 1H,  $J = 4.2$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 36.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 50.0 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 56.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 85.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 85.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 150.2 (C<sub>CO Boc</sub>), 150.3 (C<sub>CO Boc</sub>), 165.3 (C<sub>CO lactam</sub>), 167.0 (C<sub>CO lactam</sub>), 173.8 (C<sub>COOH</sub>); **HPLC**  $r_t = 1.82$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  395.1 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 395.1430 g.mol<sup>-1</sup>, found 395.1429 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.58 (DCM:MeOH; 95:5); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -1.6 (C = 1.30, MeOH).

► **Hydantoins and related compounds**

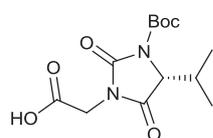
All reactions were performed on a 0.2 mmol scale. Scaling up to 5.6 mmol gave in each case reproducible results. Purifications of the crude reaction mixtures were performed by preparative HPLC, according to the method described for each compound (method A). When preparative HPLC did not provide clean separations (*i.e.* for enantiomeric mixtures), purifications were performed on a Waters Alliance 2790 (column 4.6 x 250 mm Phenomenex Lux 5u Cellulose-2, UV detection on a Waters PDA 996 at 214 nm and 254 nm). Separation was performed according to the method described for each compound with a system comprising 0.1 % aqueous formic acid (solvent A) and acetonitrile containing 0.1 % formic acid (solvent B) using a constant flow rate of 1 mL.min<sup>-1</sup> with the detector set at 214 nm and 254 nm (method B).



**(S)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-4-isopropyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetic acid (S)-G29** (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 300.31 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **(S)-G29** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of hydantoins

starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val] **G15**. The crude reaction mixture was purified using method B (0 % to 100 % B in 25 min.) yielding hydantoin (**S**)-**G29** with a 62 % yield as a colourless oil.

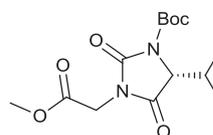
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 0.83 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, H<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.40 (m, 1H, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.06 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.15 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.45 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz, H<sub>CH</sub>\*CO); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz) δ 15.7 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.5 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.0 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 63.8 (C<sub>CH</sub>\*CO), 83.1 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 148.1 (C<sub>CO Boc</sub>), 151.6 (C<sub>NCON</sub>), 168.0 (C<sub>NCOCH</sub>\*), 169.4 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>); HPLC *r*<sub>t</sub> = 1.60 min; Chiral HPLC *r*<sub>t</sub> = 6.97 min (see Figure S1); ESI-MS<sup>+</sup> *m/z* 301.1; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 323.1219 g.mol<sup>-1</sup>, found 323.1220 g.mol<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +17.6 (C = 1.40, MeOH).



**(R)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-4-isopropyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetic acid (R)-G29** (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 300.31 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **(R)-G29** was

synthesized according to the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] **G16**. The crude reaction mixture was purified using method B (0 % to 100 % B in 25 min.) yielding hydantoin **(R)-G29** with a 62 % yield as a colourless oil.

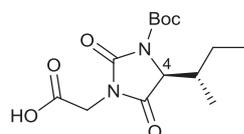
Chiral HPLC *r*<sub>t</sub> = 6.72 min; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17.6 (C = 1.40, MeOH).



**(R)-tert-butyl 5-isopropyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2,4-dioxoimidazolidine-1-carboxylate G30** (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 314.33 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G30** was synthesized

according to the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-(D)-Val] **G16** and using freshly prepared sodium methoxide. The crude reaction mixture was purified using method B (0 % to 100 % B in 25 min.), yielding the hydantoin **G30** with a 71 % yield as a colourless oil (er = 83:17).

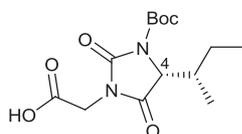
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 0.94 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54 (s, 9H, H<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.52 (dsept, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.22 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.26 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.38 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H<sub>CH</sub>\*CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 16.0 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.3 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.2 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.2 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.5 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 53.0 (C<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 64.7 (C<sub>CH</sub>\*CO), 84.9 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 148.8 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.1 (C<sub>NCON</sub>), 167.1 (C<sub>NCOCH</sub>\*), 169.7 (C<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>); HPLC *r*<sub>t</sub> = 2.05 min; Chiral HPLC *r*<sub>t</sub> = 17.97 min; ESI-MS<sup>+</sup> *m/z* 337.2 [M+Na]<sup>+</sup>; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 337.1376 g.mol<sup>-1</sup>, found 337.1375 g.mol<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +11.8 (C = 0.30, MeOH).



**2-((S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-4-((S)-sec-butyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetic acid (4S)-G31** (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 314.33 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **(4S)-G31** was

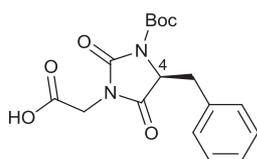
synthesized according to the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Ile] **G17**. The crude reaction mixture was purified using method B (30 % to 75 % B in 10 min.) yielding hydantoin **(4S)-G31** with a 62 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.87 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.00 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.55 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.55-1.72 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 2.25 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.23 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.30 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.49 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz, H<sub>CH\*CO</sub>), 8.41 (bs, 1H, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  12.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 13.2 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 25.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 36.6 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 39.2 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 63.2 (C<sub>CH\*CO</sub>), 84.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 148.7 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.1 (C<sub>NCON</sub>), 169.5 (C<sub>NCOCH\*</sub>), 171.2 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.03$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 7.49$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  337.1 (Na<sup>+</sup> adduct); **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 337.1376 g.mol<sup>-1</sup>, found 337.1375 g.mol<sup>-1</sup>; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +9.1 (C = 3.00, MeOH).



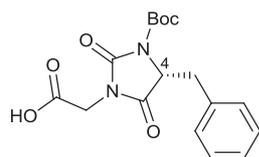
**2-((R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-4-((S)-sec-butyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetic acid (4R)-G31** (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 314.33 g.mol<sup>-1</sup>): Diastereoisomer **(4R)-G31** was obtained along with compound **(4S)-G31** with a 26 % yield after purification.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.92 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.15 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.10-1.50 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.56 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.23 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.27 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.32 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.44 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H<sub>CH\*CO</sub>), 6.66 (bs, 1H, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  12.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 14.9 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 23.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 37.2 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 39.2 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 64.4 (C<sub>CH\*CO</sub>), 84.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 148.7 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.0 (C<sub>NCON</sub>), 169.9 (C<sub>NCOCH\*</sub>), 171.0 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.03$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 7.19$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  337.1 (Na<sup>+</sup> adduct); **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 337.1376 g.mol<sup>-1</sup>, found 337.1377; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +18.0 (C = 1.00, MeOH).



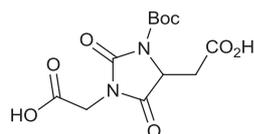
**(S)-2-(4-benzyl-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetic acid (S)-G32** (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 348.35 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **(S)-G32** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Phe] **G18**. The crude reaction mixture was purified using method B (isocratic elution with 30 % B during 30 min.) yielding hydantoin **(S)-G32** with a 12 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.58 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 3.30 (dd, 1H,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.44 (dd, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.96 (d, 1H,  $J = 16.9$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.05 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.72 (dd, 1H,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, H<sub>CH\*CO</sub>), 7.02-7.29 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 35.4 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 39.4 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 60.9 (C<sub>CH\*CO</sub>), 85.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.9-133.4 (C<sub>Ar</sub>), 148.7 (C<sub>CO Boc</sub>), 151.5 (C<sub>NCON</sub>), 167.7 (C<sub>NCOCH\*</sub>), 169.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>COOH</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.06$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 17.57$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  349.2; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 371.1219 g.mol<sup>-1</sup>, found 371.1220 g.mol<sup>-1</sup>; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +6.7 (C = 0.30, MeOH).



**(R)-2-(4-benzyl-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetic acid (R)-G32** ( $C_{17}H_{20}N_2O_6$ , 348.35 g.mol<sup>-1</sup>): Enantiomer **(R)-G32** was obtained along with compound **(S)-G32** with a 12 % yield after purification as a colourless oil.

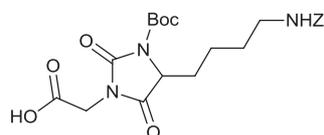
**Chiral HPLC**  $r_t = 21.17$  min;  $[\alpha]_D^{20} = -6.7$  ( $C = 0.30$ , MeOH).



**2,2'-(3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidine-1,4-diyl)diacetic acid G34** ( $C_{12}H_{16}N_2O_8$ , 316.26 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G34** was synthesized according to

the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] **G28**. The crude reaction mixture was purified using method B (isocratic elution with 30 % B during 25 min.) affording hydantoin **2g** in a 49 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.47 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 2.67 (dd, 1H,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.08 (dd, 1H,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 8.7$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 4.28 (d, 1H,  $J = 17.5$  Hz,  $H_{NCH_2COOH}$ ), 4.35 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $H_{NCH_2COOH}$ ), 4.84 (dd, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  27.6 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 34.0 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 48.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 48.6 ( $C_{NCH_2COOH}$ ), 83.0 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 148.0 ( $C_{CO Boc}$ ), 151.2 ( $C_{NCON}$ ), 167.5 ( $C_{NCH_2COOH}$ ), 169.4 ( $C_{NCOCH^*}$ ), 171.5 ( $C_{CH^*CH_2COOH}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.10$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 22.82$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  317.1; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for  $[C_{12}H_{16}N_2O_8 + Na]^+$  339.0804 g.mol<sup>-1</sup>, found 339.0805 g.mol<sup>-1</sup>.

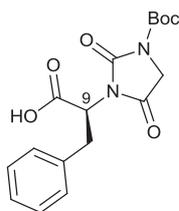


**2-(4-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetic acid G35** ( $C_{22}H_{29}N_3O_8$ , 463.48 g.mol<sup>-1</sup>):

Compound **G35** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G19**. The crude reaction mixture was purified using method B (isocratic elution with 45 % B during 11 min.) yielding hydantoin **G35** with a 52 % yield as a colourless oil and as an inseparable mixture of enantiomers.

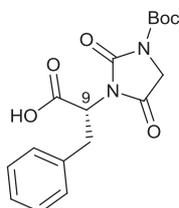
**<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz)**  $\delta$  1.37-1.45 (m, 2H,  $H_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 1.49-1.58 (m, 11H,  $H_{CH_2CH_2NH_2} + H_{C(CH_3)_3}$ ), 2.11-2.23 (m, 2H,  $H_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 3.14 (td, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $H_{CH_2CH_2NH_2}$ ), 4.20 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $H_{NCH_2COOH}$ ), 4.22 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $H_{NCH_2COOH}$ ), 4.59 (dd, 1H,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 2.9$  Hz,  $H_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 5.04 (s, 2H,  $H_{CH_2Ph}$ ), 7.28-7.36 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ); **<sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 150 MHz)**  $\delta$  21.3 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 28.2 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ) 29.4<sup>b</sup> ( $C_{CH^*CH_2CH_2} + C_{CH_2CH_2NH_2}$ )<sup>a</sup>, 40.3 ( $C_{CH_2CH_2NH_2}$ ), 41.3 ( $C_{NCH_2COOH}$ ), 60.6 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 66.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 84.1 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 128.6-138.6 ( $C_{Ar}$ ), 149.4 ( $C_{CO Boc}$ ), 152.6 ( $C_{NCON}$ ), 157.3 ( $C_{CO Z}$ ), 168.8 ( $C_{NCOCH^*}$ ), 171.5 ( $C_{NCH_2COOH}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.00$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 2.93$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  464.1; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for  $[C_{22}H_{29}N_3O_8 + Na]^+$  486.1852 g.mol<sup>-1</sup>, found 486.1857 g.mol<sup>-1</sup>.

<sup>a</sup> in solvent peak; chemical shifts determined by HSQC.



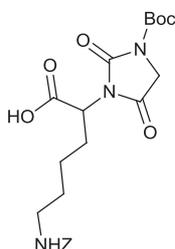
**(S)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-3-phenylpropanoic acid (S)-G36** ( $C_{17}H_{20}N_2O_6$ , 348.35 g.mol<sup>-1</sup>): Isomer **(S)-G36** was obtained along with compound **(S)-G32** with a 25 % yield after purification as a colourless oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.50 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 3.49 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.99 (d, 1H, J = 17.9 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.10 (d, 1H, J = 17.9 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 5.02 (dd, 1H, J = 10.8 Hz, J = 5.9 Hz, H<sub>CH\*CO</sub>), 7.15-7.27 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 33.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 48.7 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 54.1 (C<sub>CH\*CO</sub>), 85.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.4-136.3 (C<sub>Ar</sub>), 148.4 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.0 (C<sub>NCON</sub>), 167.2 (C<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 171.8 (C<sub>NCH\*COOH</sub>); HPLC r<sub>t</sub> = 2.06 min; Chiral HPLC r<sub>t</sub> = 23.73 min; ESI-MS<sup>+</sup> m/z 349.2; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>) m/z calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 371.1219 g.mol<sup>-1</sup>, found 371.1218 g.mol<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.3 (C = 0.30, MeOH).



**(R)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-3-phenylpropanoic acid (R)-G36** ( $C_{17}H_{20}N_2O_6$ , 348.35 g.mol<sup>-1</sup>): Isomer **(R)-G36** was obtained along with compound **(S)-G32** with a 25 % yield after purification as a colourless oil.

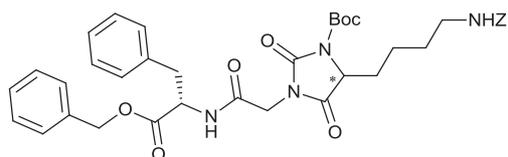
Chiral HPLC r<sub>t</sub> = 25.00 min; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +12.3 (C = 0.30, MeOH).



**6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)hexanoic acid G38** ( $C_{22}H_{29}N_3O_8$ , 463.48 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G38** was obtained along with compound **G35** with a 34 % yield after purification as a colourless oil and as an inseparable mixture of enantiomers.

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz)<sup>a</sup> δ 1.36 (m, 2H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 1.49-1.60 (m, 11H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub> + H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 2.15 (m, 2H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.12 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.34 (d, 1H, J = 17.4 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.39 (d, 1H, J = 17.5 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.63 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 5.04 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 7.27-7.36 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 150 MHz)<sup>a</sup> δ 25.1 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 29.7<sup>b</sup> (2C, C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> + C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 41.2 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 49.5 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 52.9 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 66.4 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 83.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.6-138.6 (C<sub>Ar</sub>), 149.3 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.6 (C<sub>NCON</sub>), 157.5 (C<sub>CO Z</sub>), 168.7 (C<sub>NCOCH\*</sub>), 170.5 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>); HPLC r<sub>t</sub> = 2.00 min; Chiral HPLC r<sub>t</sub> = 2.18 min; ESI-MS<sup>+</sup> m/z 464.1; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>) m/z calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 486.1852 g.mol<sup>-1</sup>, found 486.1859 g.mol<sup>-1</sup>.

<sup>a</sup> a mixture of rotamers; <sup>b</sup> in solvent peak; chemical shift determined by HSQC.

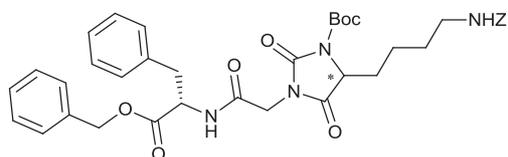


**tert-butyl 3-(2-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-5-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-2,4-**

**dioxoimidazolidine-1-carboxylate G39** (C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>,

700.77 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G39** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of dipeptides starting from hydantoin **G35**. The crude reaction mixture was purified using method B (30 % to 100 % B in 15 min.) yielding the coupling product with a 24 % overall yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 1.36 (m, 2H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.56 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.03 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.03 (dd, 1H, *J* = 4.1 Hz, *J* = 13.7 Hz, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 3.10 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 3.12 (m, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.21 (m, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4.13 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 4.17 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 4.49 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.88 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 5.07 (bs, 2H, H<sub>NHCO<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.10 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.16 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.18 (m, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 6.10 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H<sub>NHCH</sub>\*CO), 6.93-7.37 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 20.8 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>) 29.4 (2C, C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + C<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 37.6 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 40.8 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 41.2 (C<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 53.5 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 60.0 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 66.7 (C<sub>NHCO<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>Ph), 67.8 (C<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 84.7 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.3-136.9 (C<sub>Ar</sub>), 148.5 (C<sub>CO Boc</sub>), 151.9 (C<sub>NCON</sub>), 156.6 (C<sub>CO Z</sub>), 164.6 (C<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 170.7 (C<sub>NCOCH</sub>\*), 171.0 (C<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>Bn); **HPLC** r<sub>t</sub>=2.89 min; **Chiral HPLC** r<sub>t</sub> = 14.45 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 701.4; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H]<sup>+</sup> 701.3187 g.mol<sup>-1</sup>, found 701.3193 g.mol<sup>-1</sup>; **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +13.9 (C = 0.30, MeOH).

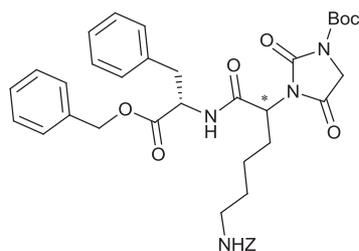


**tert-butyl 3-(2-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-5-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-2,4-**

**dioxoimidazolidine-1-carboxylate G40** (C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>,

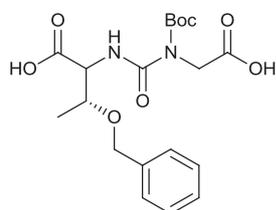
700.77 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G40** was obtained along with compound **G39** with a 25 % yield after purification as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 1.34 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.42 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.56 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.03 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.03 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J* = 13.7 Hz, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 3.12 (m, 2H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph + H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.16 (m, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4.10 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 4.22 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 4.48 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.88 (m, 1H, H<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 5.07 (bs, 2H, H<sub>NHCO<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.10 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.16 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.22 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 6.15 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H<sub>NHCH</sub>\*CO), 6.93-7.37 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 20.5 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>) 29.5 (2C, C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + C<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 37.5 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 40.8 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 41.2 (C<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 53.7 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>Ph), 60.0 (C<sub>CH</sub>\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 66.6 (C<sub>NHCO<sub>2</sub></sub>CH<sub>2</sub>Ph), 67.8 (C<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 84.8 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.3-136.9 (C<sub>Ar</sub>), 148.5 (C<sub>CO Boc</sub>), 151.9 (C<sub>NCON</sub>), 156.7 (C<sub>CO Z</sub>), 164.6 (C<sub>NCH<sub>2</sub></sub>CO), 170.9 (C<sub>NCOCH</sub>\*), 171.0 (C<sub>CH</sub>\*CO<sub>2</sub>Bn); **HPLC** r<sub>t</sub>=2.89 min; **Chiral HPLC** r<sub>t</sub> = 14.78 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 701.4; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> 723.3006 g.mol<sup>-1</sup>, found 723.3004 g.mol<sup>-1</sup>; **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +17.5 (C = 0.50, MeOH).



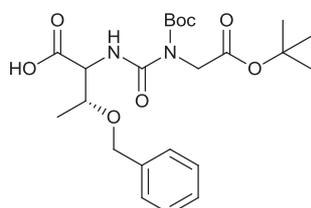
**tert-butyl 3-((12S)-12-benzyl-3,10,13-trioxo-1,15-diphenyl-2,14-dioxo-4,11-diazapentadecan-9-yl)-2,4-dioxoimidazolidine-1-carboxylate G41** ( $C_{38}H_{44}N_4O_9$ , 700.77 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G41** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of dipeptides starting from hydantoin **G38**. The crude reaction mixture was purified using method B (30 % to 100 % B in 15 min.) yielding the coupling product with a 15 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  1.24 (m, 2H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 1.47 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 1.56 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.95 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.19 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.06 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.14 (m, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 3.17 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.12 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.17 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.54 (dd, 1H,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 10.1$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 4.74 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.87 (dt, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.08 (bs, 2H, H<sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.10 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CH\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.18 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CH\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 6.54 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H<sub>NHCH\*CO</sub>), 7.00-7.35 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  23.5 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 27.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 29.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 37.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 40.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 48.5 (C<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 53.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 55.7 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 66.8 (C<sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 67.6 (C<sub>CH\*CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 84.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.2-136.7 (C<sub>Ar</sub>), 148.2 (C<sub>CO Boc</sub>), 151.8 (C<sub>NCON</sub>), 156.6 (C<sub>CO z</sub>), 167.6 (C<sub>NCH\*CO</sub>), 167.8 (C<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 171.1 (C<sub>CH\*CO<sub>2</sub>Bn</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.89$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 13.68$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  701.4; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H]<sup>+</sup> 701.3187 g.mol<sup>-1</sup>, found 701.3192 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -10.7$  (C = 0.60, MeOH).



**(3R)-3-(benzyloxy)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-3-(carboxymethyl)ureido)butanoic acid G42** ( $C_{19}H_{26}N_2O_8$ , 410.42 g.mol<sup>-1</sup>): Ring-opening compound **G42** was obtained along with hydantoin **G33** and **G37** with an 18 % yield after purification as a colourless oil.

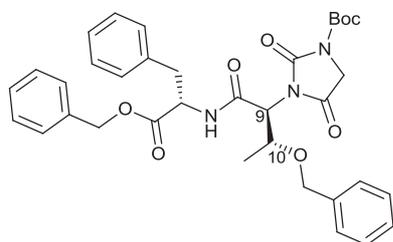
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  1.32 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.52 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 4.24 (dq, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.44 (dd, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, H<sub>CH\*NH</sub>), 4.45 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.55 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.57 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 4.65 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 7.29-7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  17.0 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 28.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 45.6 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 59.0 (C<sub>CH\*NH</sub>), 71.2 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 73.5 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 85.1 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.9-137.9 (C<sub>Ar</sub>), 153.8 (C<sub>CO Boc</sub>), 155.9 (C<sub>NHCON</sub>), 174.0 (C<sub>NCH<sub>2</sub>COOH</sub>), 174.9 (C<sub>CH\*COOH</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.10$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 15.04$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  411.2; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 433.1587 g.mol<sup>-1</sup>, found 433.1581 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = +26.6$  (C = 0.40, MeOH).



**(3R)-3-(benzyloxy)-2-(3-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-3-(tert-butoxycarbonyl)ureido)butanoic acid G43** ( $C_{23}H_{34}N_2O_8$ , 466.52 g.mol<sup>-1</sup>):

Ring-opening compound **G43** was obtained along with hydantoins **G33** and **G37** with a 7 % yield after purification as a colourless oil.

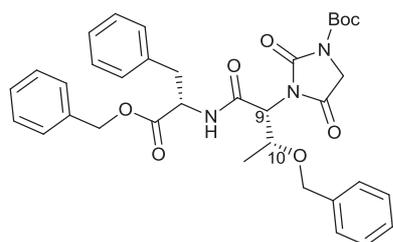
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  1.23 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.45-1.51 (s, 18H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 4.28 (dq, 1H,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.33 (s, 2H, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.55 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.65 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.71 (dd, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, H<sub>CH\*NH</sub>), 6.62 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H<sub>NH</sub>), 7.31-7.36 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  16.0 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 28.1 (2C, C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 49.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu</sub>), 56.3 (C<sub>CH\*NH</sub>), 71.7 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 73.9 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 83.8 (2C, C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.0-137.4 (C<sub>Ar</sub>), 152.2 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.3 (C<sub>NHCON</sub>), 169.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu</sub>), 171.7 (C<sub>CH\*COOH</sub>); **HPLC**  $r_t = 2.14$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 17.56$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  489.3 (Na<sup>+</sup> adduct); **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 489.2213 g.mol<sup>-1</sup>, found 489.2212 g.mol<sup>-1</sup>; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +20.0 (C = 0.20, MeOH).



**tert-butyl 3-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)-2,4-dioxoimidazolidine-1-carboxylate **G44**** (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 629.70 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G44** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of dipeptides starting from the mixture of hydantoins **G33** and **G37**. The crude reaction mixture was purified

using method A (0 % to 60 % B in 25 min., then 60 % to 80 % B in 25 min.) yielding the coupling product with a 26 % overall yield as a colourless oil.

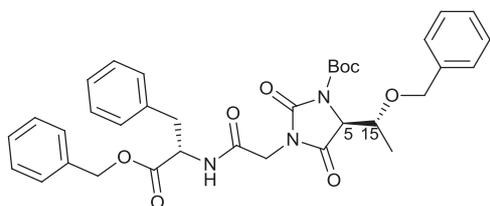
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.15 (d, 3H,  $J = 5.9$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.54 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 3.03 (dd, 1H,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.13 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.92 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.27 (s, 2H, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.33 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.45 (dq, 1H,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.56 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz, H<sub>NCH\*CO</sub>), 4.79 (ddd, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.93 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.13 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 6.98-7.32 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 7.79 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  17.3 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 37.3 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 49.0 (C<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 53.9 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 57.6 (C<sub>NCH\*CO</sub>), 67.5 (C<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 70.9 (C<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 73.3 (C<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 84.8 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 127.2-137.1 (C<sub>Ar</sub>), 148.4 (C<sub>CO Boc</sub>), 152.0 (C<sub>NCON</sub>), 166.1 (C<sub>NCH\*CO</sub>), 167.9 (C<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 170.7 (C<sub>CO<sub>2</sub>Bn</sub>); **HPLC**  $r_t = 3.31$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  630.3; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 652.2635 g.mol<sup>-1</sup>, found 652.2643 g.mol<sup>-1</sup>; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +13.8 (C = 0.30, MeOH).



**tert-butyl 3-((2R,3R)-3-(benzyloxy)-1-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)-2,4-dioxoimidazolidine-1-carboxylate **G45**** (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 629.70 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G45** was obtained along with compound **G44** with a 8 % yield after purification using method B (50 % to 100 % B in 8 min.)

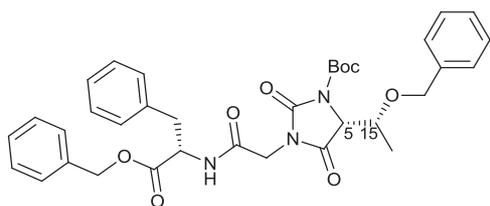
as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.15 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.54 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.98 (dd, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.18 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.82 (d, 1H,  $J = 17.9$  Hz, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.87 (d, 1H,  $J = 17.9$  Hz, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.16 (dq, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.26 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.54 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.54 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H<sub>NCH\*CO</sub>), 4.85 (ddd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.05 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.17 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 7.02-7.32 (m, 16H, H<sub>NH</sub> + H<sub>Ar</sub>); **HPLC**  $r_t = 3.20$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 8.26$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  630.3; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 652.2635 g.mol<sup>-1</sup>, found 652.2637 g.mol<sup>-1</sup>.



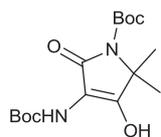
**(S)-tert-butyl 3-(2-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-5-((R)-1-(benzyloxy)ethyl)-2,4-dioxoimidazolidine-1-carboxylate **G46**** (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 629.70 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G46** was obtained along with compound **G44** with a 4 % yield after purification using method B (50 % to 100 % B in 8 min.) as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.39 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.94 (dd, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.02 (dd, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.10 (qd, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.15 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.23 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz, H<sub>NCOCH<sub>2</sub></sub>), 4.26 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.29 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz, H<sub>NCH\*CO</sub>), 4.40 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.72 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.07 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.14 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 6.47 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H<sub>NH</sub>), 6.93-7.36 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>); **HPLC**  $r_t = 3.20$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 9.07$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  630.3; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 652.2635 g.mol<sup>-1</sup>, found 652.2645 g.mol<sup>-1</sup>.



**(R)-tert-butyl 3-(2-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-5-((R)-1-(benzyloxy)ethyl)-2,4-dioxoimidazolidine-1-carboxylate **G47**** (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 629.70 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G47** was obtained along with compound **G44** with a 2 % yield after purification using method B (50 % to 100 % B in 8 min.) as a colourless oil.

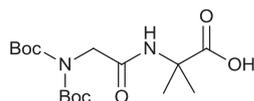
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.24 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 3.09 (dd, 1H,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.10 (dd, 1H,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.03 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.13 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>3</sub></sub>), 4.17 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 4.49 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.57 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, H<sub>CH\*OCH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.62 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, H<sub>NCH\*CO</sub>), 4.84 (ddd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.10 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.16 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, H<sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 6.18 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H<sub>NH</sub>), 6.93-7.35 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>); **HPLC**  $r_t = 3.20$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 8.76$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  630.3; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> 630.2815 g.mol<sup>-1</sup>, found 630.2810 g.mol<sup>-1</sup>.



**tert-butyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate G48** (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 342.39 g.mol<sup>-1</sup>): TRAL product

**G48** was obtained when bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24** was reacted according to the general procedure for the synthesis of hydantoins. The crude reaction mixture was purified using method A (0 % to 75 % B in 24 min.) yielding compound **G48** with a 40 % yield as a colourless oil. Compound **G48** was also synthesized according to the general experimental procedure for the TRAL reaction starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24** (200.0 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv.), and using 1.1 equivalents of a 1.0 N solution of *t*-BuOK in anhydrous THF (0.64 mL, 0.64 mmol), with a quantitative yield (m = 200.0 mg).

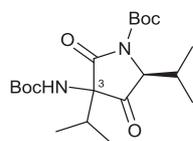
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)** δ 1.40 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.46 (s, 6H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.47 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 7.91 (s, 1H, H<sub>NHBoc</sub>), 11.99 (s, 1H, H<sub>OH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)** δ 23.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 28.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 61.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 82.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 83.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 101.6 (C<sub>CNHBoc</sub>), 149.1 (C<sub>CO Boc</sub>), 155.9 (C<sub>CO Boc</sub>), 158.7 (C<sub>COH</sub>), 164.8 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 2.54 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 343.4; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 365.1689 g.mol<sup>-1</sup>, found 365.1684 g.mol<sup>-1</sup>.



**2-(bis-(2-tert-butoxycarbonyl)amino-acetyl-amino)-2-methyl-propionic acid G49** (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 360.40 g.mol<sup>-1</sup>): Hydantoin ring-opening product **G49** was

obtained when bis-Boc *cyclo*-[Gly-Aib] **G24** was reacted according to the general procedure for the synthesis of hydantoins. The crude reaction mixture was purified using method A (0 % to 75 % B in 24 min.) yielding compound **G49** with a 12 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 1.35 (s, 6H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.41 (s, 18H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 4.07 (s, 2H, H<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 8.09 (s, 1H, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 24.9 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 27.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 47.6 (C<sub>NCH<sub>2</sub>CO</sub>), 54.8 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 81.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 151.6 (C<sub>CO Boc</sub>), 166.9 (C<sub>CO amide</sub>), 175.3 (C<sub>CO<sub>2</sub>H</sub>); **HPLC** r<sub>t</sub> = 1.73 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 383.2 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup> 383.1794 g.mol<sup>-1</sup>, found 383.1799 g.mol<sup>-1</sup>.

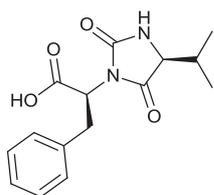


**(5S)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,5-diisopropyl-2,4-dioxypyrrolidine-1-carboxylate G50** (C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 398.49 g.mol<sup>-1</sup>): TRAL product

**G50** was obtained as an inseparable mixture of diastereoisomers (1:0.32; *de* = 52 %) when bis-Boc *cyclo*-[Val-Val] **G25** was reacted according to the general procedure for the synthesis of hydantoins. The crude reaction mixture was purified using method B (0 % to 100 % B in 25 min.) yielding compounds **G50** with a 62 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 0.93 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.06 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.14 (m, 3H + 1H, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.16 (m, 3H + 1H, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.32 (s, 2.9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.36 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.56 (s, 11H + 2.9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.36 (m, 1H + 0.3H + 0.3H, H<sub>C\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub> + H<sub>CH\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.38 (m, 1H, H<sub>CH\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 4.14 (d, 0.3H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>CH\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 4.38 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H<sub>CH\*CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 5.03 (s, 1H, H<sub>NH</sub>), 5.36 (s, 0.3H, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 15.7

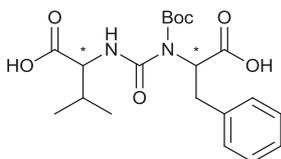
( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 16.2 ( $C_{C^*CH(CH_3)_2}$ ), 16.8 (2C,  $C_{C^*CH(CH_3)_2}$ ), 18.9 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 19.2 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 19.7 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 19.9 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 28.2 (2C,  $C_{C(CH_3)_3}$ ), 28.4 (2C,  $C_{C(CH_3)_3}$ ), 30.1 ( $C_{C^*CH(CH_3)_2}$ ), 30.8 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 31.2 ( $C_{C^*CH(CH_3)_2}$ ), 31.7 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 65.3 ( $C_{C^*CH(CH_3)_2}$ ), 66 ( $C_{C^*CH(CH_3)_2}$ ), 69.3 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 69.6 ( $C_{CH^*CH(CH_3)_2}$ ), 81.6 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 84 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 84.2 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 84.4 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 150.3 ( $C_{C(O)Boc}$ ), 150.4 ( $C_{C(O)Boc}$ ), 155.1 ( $C_{C(O)Boc}$ ), 155.5 ( $C_{C(O)Boc}$ ), 171.7 (2C,  $C_{NCO}^*$ ), 205.3 ( $C_{C(O)ketone}$ ), 205.5 ( $C_{C(O)ketone}$ ); **HPLC**  $r_t$  = 2.64 min; **Chiral HPLC**  $r_t$  = 17.56 min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  421.2 (Na<sup>+</sup> adduct); **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 421.2315 g.mol<sup>-1</sup>, found 421.2319 g.mol<sup>-1</sup>.



**(S)-2-((S)-4-isopropyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-3-phenylpropanoic acid G51**

(C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 290.31 g.mol<sup>-1</sup>): Deprotected hydantoin **G51** was obtained when bis-Boc *cyclo*-[Phe-Val] **G26** was reacted according to the general procedure for the synthesis of hydantoin. The crude reaction mixture was purified using method B (isocratic elution with 35 % B during 20 min.) yielding compound **G51** with a 5 % yield as a colourless oil.

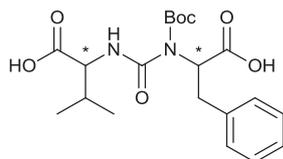
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  1.06 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.11 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.19 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.28 (dsept, 1H,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 3.31 (dd, 1H,  $J$  = 9.9 Hz,  $J$  = 14.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.44 (dd, 1H,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 14.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.19 (dd, 1H,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 6.2 Hz, H<sub>NHCH\*CO</sub>), 4.97 (dd, 1H,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 9.9 Hz, H<sub>COCH\*N</sub>), 7.16-7.28 (H<sub>Ar</sub>), 8.85 (s, 1H, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  18.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 19.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 27.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 29.4 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 35.8 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 59.7 (2C, C<sub>NHCH\*CO</sub> + C<sub>COCH\*N</sub>), 84.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 126.6-138.6 (C<sub>Ar</sub>), 153.9 (C<sub>CO Boc</sub>), 155.1 (C<sub>NCONH</sub>), 176.9 (C<sub>NCH\*CO<sub>2</sub>H</sub>), 178.7 (C<sub>NHCH\*CO<sub>2</sub>H</sub>); **HPLC**  $r_t$  = 2.18 min; **Chiral HPLC**  $r_t$  = 14.10 min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  nd; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 313.1164 g.mol<sup>-1</sup>, found 313.1165 g.mol<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -60.0 (C = 0.10, MeOH).



**2-[3-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-ureido]-3-methyl-butyrac acid G52**

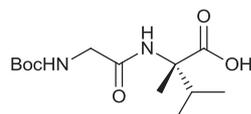
(C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 408.45 g.mol<sup>-1</sup>): Hydantoin ring-opening product **G52** was obtained along deprotected hydantoin **G51** with a 14 % yield after purification as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  1.06 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.11 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.19 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.28 (dsept, 1H,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 3.31 (dd, 1H,  $J$  = 9.9 Hz,  $J$  = 14.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 3.44 (dd, 1H,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 14.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 4.19 (dd, 1H,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 6.2 Hz, H<sub>NHCH\*CO</sub>), 4.97 (dd, 1H,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 9.9 Hz, H<sub>COCH\*N</sub>), 7.16-7.21 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 8.85 (s, 1H, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  18.4 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 19.6 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 27.6 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 29.4 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 35.8 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 59.7 (2C, C<sub>NHCH\*CO</sub> + C<sub>COCH\*N</sub>), 84.8 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 126.6-138.6 (C<sub>Ar</sub>), 153.9 (C<sub>CO Boc</sub>), 155.1 (C<sub>NCONH</sub>), 176.9 (C<sub>NCH\*CO<sub>2</sub>H</sub>), 178.7 (C<sub>NHCH\*CO<sub>2</sub>H</sub>); **HPLC**  $r_t$  = 2.18 min; **Chiral HPLC**  $r_t$  = 15.06 min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  431.2 [M+Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup> 431.1794 g.mol<sup>-1</sup>, found 431.1797 g.mol<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -68.7 (C = 1.10, MeOH).



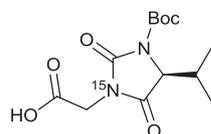
**2-[3-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-ureido]-3-methyl-butanoic acid G53** ( $C_{20}H_{28}N_2O_7$ , 408.45 g.mol<sup>-1</sup>): Hydantoin ring-opening product **G53** was obtained along deprotected hydantoin **G51** with a 12 % yield after purification as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 0.86 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.87 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.44 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 2.17 (dsept, 1H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 3.17 (dd, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 14.4$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 3.40 (dd, 1H,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 14.2$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 4.21 (dd, 1H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $H_{NHCH^*CO}$ ), 5.61 (m, 1H,  $H_{COCH^*N}$ ), 7.15-7.24 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 8.94 (s, 1H,  $H_{NH}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 17.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 19.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.0 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 30.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 35.9 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 56.8 ( $C_{NHCH^*CO}$ ), 59.1 ( $C_{COCH^*N}$ ), 85.3 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 126.7-137.4 ( $C_{Ar}$ ), 153.8 ( $C_{CO Boc}$ ), 154.7 ( $C_{NCONH}$ ), 176.3 ( $C_{NCH^*CO_2H}$ ), 177.1 ( $C_{NHCH^*CO_2H}$ ); **HPLC**  $r_t = 2.18$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 16.11$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  431.2 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [ $C_{20}H_{28}N_2O_7 + Na$ ]<sup>+</sup> 431.1794 g.mol<sup>-1</sup>, found 431.1793 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = +100.0$  ( $C = 0.30$ , MeOH).



**(S)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-2,3-dimethylbutanoic acid G54** ( $C_{13}H_{24}N_2O_5$ , 288.34 g.mol<sup>-1</sup>): DKP ring-opening product **G54** was obtained when Boc *cyclo*-[Gly- $\alpha$ -Me-Val] **G23** was reacted according to the general procedure for the synthesis of hydantoin. The crude reaction mixture was purified using method B (0 % to 64 % B in 16 min.) yielding compounds **G54** with a 90 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ 0.93 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.96 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.43 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 1.46 (s, 3H,  $H_{C^*CH_3}$ ), 2.33 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 3.70 (dd, 1H,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $H_{CH_2CO}$ ), 3.85 (dd, 1H,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $H_{CH_2CO}$ ), 4.12 (bs, 1H,  $H_{NH Boc}$ ), 6.98 (bs, 1H,  $H_{NH amide}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 17.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.4 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 18.2 ( $C^*CH_3$ ), 28.5 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 33.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 45.1 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 64.0 ( $C_{C^*CH_3}$ ), 81.0 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 156.8 ( $C_{CO Boc}$ ), 171.2 ( $C_{CONH}$ ), 175.5 ( $C_{CO_2H}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.46$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 11.97$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  311.2 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [ $C_{13}H_{24}N_2O_5 + Na$ ]<sup>+</sup> 311.1583 g.mol<sup>-1</sup>, found 311.1578 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = +5.0$  ( $C = 1.00$ , MeOH).



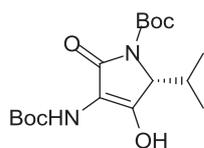
**2-<sup>15</sup>N-(S)-2-(3-(tert-butoxycarbonyl)-4-isopropyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetic acid G55** ( $C_{13}H_{20}N^{15}NO_6$ , 301.30 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G55** was synthesized according to the general procedure for the synthesis of hydantoin starting from <sup>15</sup>N-labeled bis-Boc *cyclo*-[Gly-Val]. The crude reaction mixture was purified using method B (0 % to 100 % B in 25 min.) yielding the <sup>15</sup>N-labeled hydantoin **G55** with a 60 % yield as a colourless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)** δ 0.84 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.48 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ); 2.41 (dsept, 1H,  $J = 3.3$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 4.06 (dd, 1H,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz,  $H_{NCH_2COOH}$ ), 4.15 (dd, 1H,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz,  $H_{NCH_2COOH}$ ), 4.45 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz,  $H_{CH^*CO}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz)** δ 15.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.8 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 27.5 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 29.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 39.3 ( $C_{CH_2COOH}$ ), 63.8 ( $C_{CHCH(CH_3)_2}$ ), 83.1

( $C_{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 148.1 ( $C_{\text{C}}\text{O}_2\text{tBu}$ ), 151.6 ( $C_{\text{N}}\text{CON}$ ), 168.1 ( $C_{\text{CH}_2}\text{COOH}$ ), 169.5 ( $C_{\text{N}}\text{COCH}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.60$  min; **Chiral HPLC**  $r_t = 8.34$  min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  301.1; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}^{15}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+$  324.1189 g.mol<sup>-1</sup>, found 324.1194 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.2$  (C = 1.30, MeOH).

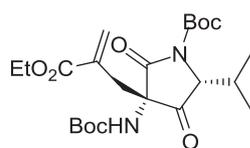
## Products mentioned in Chapter III

### ► Spirolactam precursors



**(5R)-3-tert-Butoxycarbonylamino-4-hydroxy-5-isopropyl-2-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylic acid tert-butyl ester G56** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ , 356.41 g.mol<sup>-1</sup>): To a solution of **G16** (16.8 g, 47.19 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF was added, at  $-15^\circ\text{C}$ ,  $t\text{-BuOK}$  (5.83 g, 51.91 mmol, 1.1 equiv.). The solution was then stirred for 1 h under argon atmosphere at  $-15^\circ\text{C}$ . The medium was next diluted with EtOAc, washed several times with 1.0 N HCl and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed *in vacuo* to afford the desired compound **G56** as a yellow oil with a quantitative yield (m=16.8 g).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.81 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 1.49 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 2.45 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 4.26 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*}$ ), 6.59 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{NH}(\text{Boc})}$ ), 11.25 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  15.4 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 18.4 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 27.9 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 29.6 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 62.1 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{IPr}}$ ), 82.8 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 83.1 ( $\text{C}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 103.4 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{C}-\text{NH}(\text{Boc})}$ ), 149.0 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{O}}$  urethane), 154.5 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{O}}$  urethane), 155.7 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{O}-\text{OH}}$ ), 165.3 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{O}}$  lactam); **HPLC**  $r_t = 2.67$  min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  357.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}]^+$  357.2026 g.mol<sup>-1</sup>, found 357.2031 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.4$  (C = 1.10, DCM).

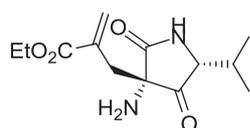


**(3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-(ethoxycarbonyl)allyl)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidine-1-carboxylate G57** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$ , 468.54 g.mol<sup>-1</sup>): To a solution of **G56** (16.8 g, 47.19 mmol, 1.0 equiv.)

in anhydrous DMSO was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.52 g, 47.19 mmol, 1.0 equiv.) under magnetic stirring. A gentle warming was necessary for complete dissolution. The mixture became coloured, from yellow to orange. The ethyl 2-bromomethylacrylate (7.17 mL, 51.91 mmol, 1.1 equiv.) was then added and the medium was stirred under argon atmosphere for 6 h at  $25^\circ\text{C}$ . Then, EtOAc was added and the organic layer was washed with 0.1 N HCl, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM:EtOAc, 99.5:0.5  $\rightarrow$  97:3), affording compound **G57** in 70 % yield (m=14.3 g).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.08 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.15 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_3-\text{CH}_2}$ ), 1.36 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 1.56 (s, 9H,  $\text{H}_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 2.53 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.72 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 4.22 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_3-\text{CH}_2}$ ), 4.31 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{IPr}}$ ), 5.65 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{H}_2\text{CC}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2}$ ), 5.77 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{NH}(\text{Boc})}$ ), 6.38 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{H}_2\text{CC}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  14.0 ( $\text{C}_{\text{CH}_3-\text{CH}_2}$ ), 18.6 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ),

19.2 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.0 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 28.1 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 30.6 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 36.3 ( $C_{CH_2quat^*}$ ), 61.8 ( $C_{CH_2-CH_3}$ ), 64.4 ( $C_{quat^*}$ ), 67.5 ( $C_{CH^*}$ ), 80.9 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 83.9 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 131.3 ( $C_{H_2C=C(CO_2Et)CH_2}$ ), 133.0 ( $C_{H_2C=C(CO_2Et)CH_2}$ ), 149.9 ( $C_{CO}$  urethane), 154.1 ( $C_{CO}$  urethane), 166.6 ( $C_{CO}$  ester), 169.6 ( $C_{CO}$  lactam), 204.5 ( $C_{CO}$  ketone); **HPLC**  $r_t$  = 2.81 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  469.3; **HRMS** (TOF ES MS+)  $m/z$  calculated for  $[C_{23}H_{36}N_2O_8 + H]^+$  469.2550 g.mol<sup>-1</sup>, found 469.2541 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f$  = 0.51 (DCM:EtOAc, 97:3);  $[\alpha]_D^{20}$  = -87.3 (C = 1.50, DCM).

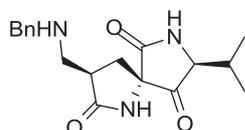


**Ethyl 2-(((3S,5R)-3-amino-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)methyl)acrylate G58** ( $C_{13}H_{20}N_2O_4$ , 268.31 g.mol<sup>-1</sup>): A solution of **G58** (344.0 mg, 0.73 mmol, 1.0 equiv.) in 0.5 mL of trifluoroacetic acid was stirred at 25 °C

during 1 h before being co-evaporated twice with cyclohexane in order to remove the excess of TFA. The resulting yellow oil was then dissolved in dichloromethane and Amberlyst A-21 was added to scavenge the remaining TFA. The mixture was stirred for 2 h at 25 °C, filtered and the resin was washed twice with DCM. The filtrate was then concentrated *in vacuo* and free base amine **G58** was obtained with a quantitative yield (m = 197.0 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  0.84 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.04 (d, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $H_{CH_3-CH_2}$ ), 1.67 (bs, 2H,  $H_{NH_2}$ ), 2.22 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.65 (d, 1H,  $J$  = 13.4 Hz,  $H_{CH_2Quat^*}$ ), 2.85 (d, 1H,  $J$  = 13.4 Hz,  $H_{CH_2Quat^*}$ ), 3.98 (d, 1H,  $J$  = 3.7 Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 4.17 (m, 2H,  $H_{CH_3-CH_2}$ ), 5.75 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz,  $H_{H_2C=C(CO_2Et)CH_2}$ ), 6.35 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz,  $H_{H_2C=C(CO_2Et)CH_2}$ ), 7.14 (bs, 1H,  $H_{NHCO}$ ); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  14.2 ( $C_{CH_3-CH_2}$ ), 16.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 19.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 29.8 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 39.9 ( $C_{CH_2Quat^*}$ ), 61.3 ( $C_{CH_2-CH_3}$ ), 61.8 ( $C_{Quat^*}$ ), 66.1 ( $C_{CH^*}$ ), 130.1 ( $C_{H_2C=C(CO_2Et)CH_2}$ ), 133.8 ( $C_{H_2C=C(CO_2Et)CH_2}$ ), 166.5 ( $C_{CO}$  ester), 175.4 ( $C_{CO}$  lactam), 210.1 ( $C_{CO}$  ketone); **HPLC**  $r_t$  = 0.97 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  269.2; **HRMS** (TOF ES MS+)  $m/z$  calculated for  $[C_{13}H_{20}N_2O_4 + H]^+$  269.1501 g.mol<sup>-1</sup>, found 269.1494 g.mol<sup>-1</sup>; **TLC**  $R_f$  = 0.23 (DCM/MeOH; 96:4); **m.p.** 109 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +26.1 (C = 2.30, MeOH).

### ► Spirolactams

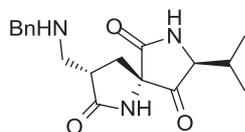


**(3R,5S,8R)-3-(Benzylamino-methyl)-8-isopropyl-1,7-diaza-spiro[4.4]nonane-2,6,9-trione G59** ( $C_{18}H_{23}N_3O_3$ , 329.39 g.mol<sup>-1</sup>): **G59** was synthesized according to the general procedure for the aza-Michael addition/spirocyclisation tandem

reaction starting from **G58** (2.1 g, 5.42 mmol, 1 equiv.) with a 40 % yield (m = 588.0 mg) after purification by preparative HPLC (linear gradient of 0-30 % B over a 1 h period) and lyophilisation.

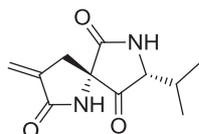
**<sup>1</sup>H NMR** ( $D_2O$ , 300 MHz)  $\delta$  0.86 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.91 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.88 (dd, 1H,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 8.7 Hz,  $H_{CH_2quat^*}$ ), 2.01 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.42 (dd, 1H,  $J$  = 13.5 Hz,  $J$  = 8.7 Hz,  $H_{CH_2quat^*}$ ), 3.11-3.33 (m, 3H,  $H_{CH^*CH_2NHBn} + H_{CH_2NHBn}$ ), 3.99 (d, 1H,  $J$  = 5.6 Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 4.23 (s, 2H,  $H_{CH_2Ph}$ ), 7.42 (s, 5H,  $H_{Ar}$ ); **<sup>13</sup>C NMR** ( $D_2O$ , 75 MHz)  $\delta$  17.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 31.0 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 34.1 ( $C_{CH_2quat^*}$ ), 37.1 ( $C_{CH^*CH_2NHBn}$ ), 47.1 ( $C_{CH_2NHBn}$ ), 51.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 62.8 ( $C_{quat^*}$ ), 67.5 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 129.3-130.1 ( $C_{Ar}$ ), 174.1 ( $C_{CO}$  lactam),

178.8 ( $C_{\text{CO}}$  lactam), 211.1 ( $C_{\text{CO}}$  ketone); **HPLC**  $t_r$ =1.26 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  330.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{18}H_{23}N_3O_3 + H]^+$  330.1818 g.mol<sup>-1</sup>, found 330.1803 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -59.5$  (C = 1.20, MeOH);



**(3S,5S,8R)-3-(Benzylamino-methyl)-8-isopropyl-1,7-diaza-spiro[4.4]nonane-2,6,9-trione G60** ( $C_{18}H_{23}N_3O_3$ , 329.39 g.mol<sup>-1</sup>): **G60** was obtained along with **G59** with a 45 % yield (m = 535.0 mg) after purification.

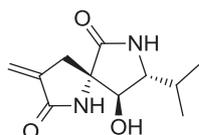
**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)**  $\delta$  0.86 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.01 (m, 2H,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2} + H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 2.42 (dd, 1H,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 9.1$  Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 3.02-3.30 (m, 3H,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{NHBn}} + H_{\text{CH}_2\text{NHBn}}$ ), 3.91 (d, 1H,  $J = 6.1$  Hz,  $H_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 4.20 (s, 2H,  $H_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 7.39 (s, 5H,  $H_{\text{Ar}}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz)**  $\delta$  17.4 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 17.9 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 31.1 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 32.7 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 36.8 ( $C_{\text{CH}^*\text{CH}_2\text{NHBn}}$ ), 47.1 ( $C_{\text{CH}_2\text{NHBn}}$ ), 51.4 ( $C_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 62.7 ( $C_{\text{quat}^*}$ ), 67.2 ( $C_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 129.3-130.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 173.4 ( $C_{\text{CO}}$  lactam), 178.8 ( $C_{\text{CO}}$  lactam), 210.8 ( $C_{\text{CO}}$  ketone); **HPLC**  $r_t$ =1.20 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  330.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{18}H_{23}N_3O_3 + H]^+$  330.1818 g.mol<sup>-1</sup>, found 330.1798 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -3.7$  (C = 1.30, MeOH).



**(5S,8R)-8-isopropyl-3-methylene-1,7-diazaspiro[4.4]nonane-2,6,9-trione G61** ( $C_{11}H_{14}N_2O_3$ , 222.24 g.mol<sup>-1</sup>): A solution of **G58** (116.0 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv.) in 3 mL of absolute ethanol was heated using microwave irradiation at 130 °C for 1 h. After

evaporation to dryness of the reaction mixture, the residue was triturated in EtOAc and filtered off to afford **G61** as a white solid with 90 % yield (m = 86.0 mg).

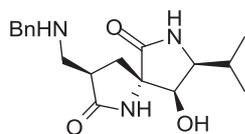
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.81 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 0.97 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.07 (dsept, 1H,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.77 (dt, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 17.4$  Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 2.86 (dt, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 17.4$  Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 4.11 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz,  $H_{\text{CH}^*}$ ), 5.38 (bs, 1H,  $H_{\text{CH}_2=\text{C}}$ ), 5.77 (bt, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{\text{CH}_2=\text{C}}$ ), 8.74 (bs, 1H,  $H_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ ), 8.92 (bs, 1H,  $H_{\text{NHCOquat}^*}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  17.1 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 18.8 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 29.3 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.7 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 60.9 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 64.5 ( $C_{\text{CH}^*}$ ), 115.6 ( $C_{\text{CH}_2=\text{C}}$ ), 137.4 ( $C_{\text{CH}_2=\text{C}}$ ), 169.9 ( $C_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ ), 171.8 ( $C_{\text{NHCOquat}^*}$ ), 210.8 ( $C_{\text{CO}}$  ketone); **HPLC**  $r_t = 0.94$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  223.1; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{11}H_{14}N_2O_3 + H]^+$  223.1083 g.mol<sup>-1</sup>, found 223.1083 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f = 0.59$  (DCM:MeOH; 9:1); **m.p.** 219 °C (decomposition);  $[\alpha]_D^{20} = +45.9$  (C = 0.40, MeOH).



**(5S,8R,9R)-9-hydroxy-8-isopropyl-3-methylene-1,7-diazaspiro[4.4]nonane-2,6-dione G62** ( $C_{11}H_{16}N_2O_3$ , 224.26 g.mol<sup>-1</sup>): To a solution of **G61** (126.0 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv.) in 5 mL of THF/water (4/1) was added  $\text{NaBH}_4$  (64.3 mg, 1.70 mmol, 3.0

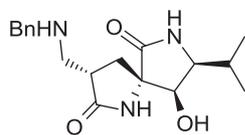
equiv.) at 0 °C under stirring. After 1.5 h, the reaction mixture was neutralised with 0.1 N HCl and evaporated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-25 % B over a 1 h period). Compound **G62** was obtained with 50 % yield after lyophilisation (m = 57.0 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)** δ 0.87 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.76 (dsept, 1H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 6.9 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 2.32 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.93 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, H<sub>CH\*IPr</sub>), 3.17 (dt, 1H, *J* = 17.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 3.80 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H<sub>CH\*OH</sub>), 5.26 (bs, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>=C</sub>), 5.67 (bs, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>=C</sub>), 7.98 (bs, 1H, H<sub>NHCOquatC\*</sub>), 8.31 (bs, 1H, H<sub>NHCOC=CH<sub>2</sub></sub>); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz)** δ 17.3 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 19.1 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 28.4 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 29.2 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 60.9 (C<sub>CH\*IPr</sub>), 64.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 73.8 (C<sub>CH\*OH</sub>), 113.7 (C<sub>CH<sub>2</sub>=C</sub>), 140.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>=C</sub>), 169.3 (C<sub>NHCOC=CH<sub>2</sub></sub>), 174.3 (C<sub>NHCOquatC\*</sub>), **HPLC** *r<sub>t</sub>* = 0.81 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 225.1; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)** *m/z* calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 225.1239 g.mol<sup>-1</sup>, found 225.1245 g.mol<sup>-1</sup>.



**(3R,5S,8R,9R)-3-(Benzylamino-methyl)-9-hydroxy-8-isopropyl-1,7-diazaspiro[4.4]nonane-2,6-dione G63** (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 331.41 g.mol<sup>-1</sup>): To a solution of **G59** (100.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) in 5 mL of THF/water (4/1) was added NaBH<sub>4</sub> (34.0 mg, 0.90 mmol, 3.0 equiv.) at 0 °C under stirring. After 1.5 h, the reaction mixture was neutralised with 0.1 N HCl and evaporated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-15 % B over a 30 min. period). Compound **G63** was obtained with a 90 % yield after lyophilisation (*m* = 91.0 mg).

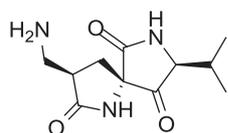
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)** δ 0.87 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.77 (dsept, 1H, *J* = 6.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 2.05 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J* = 13.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.17 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 13.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.94 (m, 1H, H<sub>quatC\*CH<sub>2</sub>CH</sub>), 3.01 (tdd, 1H, *J* = 5.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 10.0 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NHBn</sub>), 3.22 (dd, 1H, *J* = 6.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, H<sub>CHCHOH</sub>), 3.25 (m, 1H, H<sub>quatC\*CH<sub>2</sub>CH</sub>), 4.05 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H<sub>CHCH\*OH</sub>), 4.21 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.63 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 7.43-7.50 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 8.11 (s, 1H, H<sub>NHCOquatC\*</sub>), 8.40 (s, 1H, H<sub>quatC\*NHCO</sub>), 8.79 (bs, 1H, H<sub>NH</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz)** δ 19.6 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 20.0 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 27.6 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 30.0 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 38.0 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NHBn</sub>), 48.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>NHBn</sub>), 50.7 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 61.1 (C<sub>CH\*IPr</sub>), 65.0 (C<sub>quatC\*</sub>), 72.1 (C<sub>CH\*OH</sub>), 128.7-131.8 (C<sub>Ar</sub>), 175.2 (C<sub>NHCOquatC\*</sub>), 175.5 (C<sub>quatC\*NHCO lactam</sub>); **HPLC** *r<sub>t</sub>* = 1.12 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 332.2; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)** *m/z* calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 332.1974 g.mol<sup>-1</sup>, found 332.1965 g.mol<sup>-1</sup>; **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -61.4 (C = 0.57, MeOH).



**(3S,5S,8R,9R)-3-(Benzylamino-methyl)-9-hydroxy-8-isopropyl-1,7-diazaspiro[4.4]nonane-2,6-dione G64** (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 331.41 g.mol<sup>-1</sup>): To a solution of **G60** (38.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in 5 mL of THF/water (4/1) was added NaBH<sub>4</sub> (14.0 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) at 0 °C under stirring. After 1.5 h, the reaction mixture was neutralised with 0.1 N HCl and evaporated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-15 % B over a 30 min. period). Compound **G64** was obtained with a 90 % yield after lyophilisation (*m* = 32.0 mg).

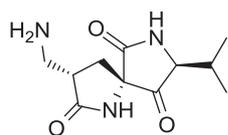
**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)** δ 0.84 (d, 3H, *J* = 4.6 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 0.86 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.74 (m, 1H, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.81 (dd, 1H, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.62 (dd, 1H, *J* = 13.8 Hz, *J* = 9.5 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>),

2.98 (m, 1H,  $H_{CH^*CH_2NHBn}$ ), 3.17-3.33 (m, 3H,  $H_{CH^*iPr}$  +  $H_{CH_2NHBn}$ ), 4.20 (s, 2H,  $H_{CH_2Ph}$ ), 4.25 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz,  $H_{CH^*OH}$ ), 7.38 (s, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ , 75 MHz)  $\delta$  18.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 27.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 27.5 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 37.4 ( $C_{CH^*CH_2NHBn}$ ), 47.5 ( $C_{CH_2NHBn}$ ), 51.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 62.1 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 67.0 ( $C_{quatC^*}$ ), 73.2 ( $C_{CH^*OH}$ ), 129.3-130.2 ( $C_{Ar}$ ), 176.0 ( $C_{CO}$  lactam), 178.2 ( $C_{CO}$  lactam); HPLC  $r_t = 1.07$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  332.2; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{18}H_{25}N_3O_3 + H]^+$  332.1974 g.mol<sup>-1</sup>, found 332.1962 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -42.2$  (C = 1.80, MeOH).



**(3R,5S,8R)-3-Aminomethyl-8-isopropyl-1,7-diaza-spiro[4.4]nonane-2,6,9-trione G65** ( $C_{11}H_{17}N_3O_3$ , 239.27 g.mol<sup>-1</sup>): A mixture of *N*-benzylated compound **G59** (60.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and 6.0 mg (10 wt %) of 10 % Pd/C in a 3.0 M HCl/EtOH (1:9) solution was kept under 1 atm of H<sub>2</sub> at 20 °C for 2 days (no starting material left according to HPLC analysis). The mixture was then filtered through Celite and evaporated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-15 % B over a 30 min. period). Compound **G65** was obtained with a 93 % yield after lyophilisation (m = 41.0 mg).

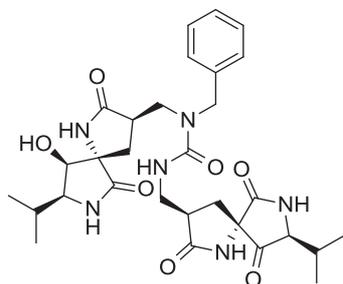
$^1H$  NMR ( $D_2O$ , 300 MHz)  $\delta$  0.87 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.92 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.93 (dd, 1H,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 8.4$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.05 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.66 (dd, 1H,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 8.2$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.06-3.32 (m, 3H,  $H_{CH^*CH_2NHBn}$  +  $H_{CH_2NHBn}$ ), 4.00 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ );  $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ , 75 MHz)  $\delta$  16.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 30.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 33.0 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 36.9 ( $C_{CH^*CH_2NH_2}$ ), 39.1 ( $C_{CH_2NHBn}$ ), 62.0 ( $C_{quatC^*}$ ), 66.7 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 173.4 ( $C_{CO}$  lactam), 178.4 ( $C_{CO}$  lactam), 210.4 ( $C_{CO}$  ketone); HPLC  $r_t = 0.63$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  240.1; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{11}H_{17}N_3O_3 + H]^+$  240.1348 g.mol<sup>-1</sup>, found 240.1342 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -13.3$  (C = 2.40, MeOH).



**(3S,5S,8R)-3-Aminomethyl-8-isopropyl-1,7-diaza-spiro[4.4]nonane-2,6,9-trione G66** ( $C_{11}H_{17}N_3O_3$ , 239.27 g.mol<sup>-1</sup>): A mixture of *N*-benzylated compound **G60** (38.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) and 3.8 mg (10 wt %) of 10 % Pd/C in a 3.0 M HCl/EtOH (1:9) solution was kept under 1 atm of H<sub>2</sub> at 20 °C for 2 days (no starting material left according to HPLC analysis). The mixture was then filtered through Celite and evaporated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-15 % B over a 30 min. period). Compound **G66** was obtained with a 95 % yield after lyophilisation (m = 25.0 mg).

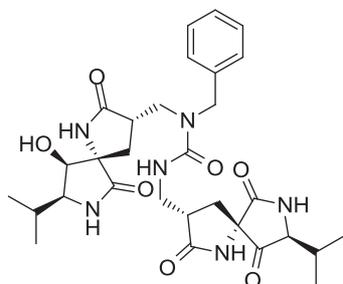
$^1H$  NMR ( $D_2O$ , 300 MHz)  $\delta$  0.84 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.97 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.04 (dd, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 8.5$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.45 (dd, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 9.2$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.95-3.25 (m, 3H,  $H_{CH^*CH_2NHBn}$  +  $H_{CH_2NHBn}$ ), 3.90 (d, 1H,  $J = 6.1$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ );  $^{13}C$  NMR ( $D_2O$ , 75 MHz)  $\delta$  17.5 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 17.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 31.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 32.6 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 37.6 ( $C_{CH^*CH_2NH_2}$ ), 40.0 ( $C_{CH_2NHBn}$ ), 62.8 ( $C_{quatC^*}$ ), 67.3 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 173.7 ( $C_{CO}$  lactam), 179.3 ( $C_{CO}$  lactam), 211.0 ( $C_{CO}$  ketone); HPLC  $r_t = 0.67$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  240.1; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{11}H_{17}N_3O_3 + H]^+$  240.1348 g.mol<sup>-1</sup>, found 240.1349 g.mol<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = -6.3$  (C = 2.40, MeOH).

## ► Dimers



**(3R,5S,8R,9R)-3-((Benzylamino)methyl)-8-isopropyl-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl ((3R,5S,8R)-8-isopropyl-2,6,9-trioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-3-yl)methylcarbamate G67** ( $C_{30}H_{40}N_6O_7$ , 596.67  $g \cdot mol^{-1}$ ): To compound **G65** (25.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in 3.0 mL of anhydrous THF at 0 °C under a flow of argon was added a solution of diisopropylethylamine (40.0  $\mu L$ , 0.23 mmol, 2.2 equiv.) in 1.0 mL of anhydrous THF. After 5 min stirring, a solution of triphosgene (11.0 mg, 37.0  $\mu mol$ , 0.36 equiv.) in 1.0 mL of anhydrous THF was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h before adding **G63** (42.0 mg, 0.13 mmol, 1.2 equiv.) in solution with diisopropylethylamine (42.0  $\mu L$ , 0.24 mmol, 2.2 equiv.) in 4.0 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was then stirred at 30 °C for 1 h before being quenched with water and concentrated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-40 % B over a 1 h period). After lyophilisation, **G67** was obtained with a 90 % yield ( $m = 54.0$  mg).

**HPLC**  $r_t = 1.59$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  597.3; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{30}H_{40}N_6O_7 + H]^+$  597.3037  $g \cdot mol^{-1}$ , found 597.3033  $g \cdot mol^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -75.0$  ( $C = 0.60$ , MeOH); **Circular dichroism**:  $\lambda_{min} = 222$  nm;  $\lambda_{max} = 241$  nm.



**(3S,5S,8R,9R)-3-((Benzylamino)methyl)-8-isopropyl-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl ((3S,5S,8R)-8-isopropyl-2,6,9-trioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-3-yl)methylcarbamate G68** ( $C_{30}H_{40}N_6O_7$ , 596.67  $g \cdot mol^{-1}$ ): To compound **G66** (29.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in 3.0 mL of anhydrous THF at 0 °C under argon atmosphere was added a solution of diisopropylethylamine (47.0  $\mu L$ , 0.27 mmol, 2.2 equiv.) in 1.0 mL of anhydrous THF. After 5 min stirring, a solution of triphosgene (13.0 mg, 44.0  $\mu mol$ , 0.36 equiv.) in 1.0 mL of anhydrous THF was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h before adding **G64** (49.0 mg, 0.15 mmol, 1.2 equiv.) in solution with diisopropylethylamine (49.0  $\mu L$ , 0.28 mmol, 2.2 equiv.) in 4.0 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was then stirred at 30 °C for 1 h before being quenched with water and concentrated to dryness. The crude was then purified by preparative HPLC (linear gradient of 0-40 % B over a 1 h period). After lyophilisation, **G68** was obtained with a 87 % yield ( $m = 62.0$  mg).

**HPLC**  $r_t = 1.49$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  597.3; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{30}H_{40}N_6O_7 + H]^+$  597.3037  $g \cdot mol^{-1}$ , found 597.3033  $g \cdot mol^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -35.0$  ( $C = 0.60$ , MeOH); **Circular dichroism**:  $\lambda_{min} = 208$  nm;  $\lambda_{max} = 227$  nm.

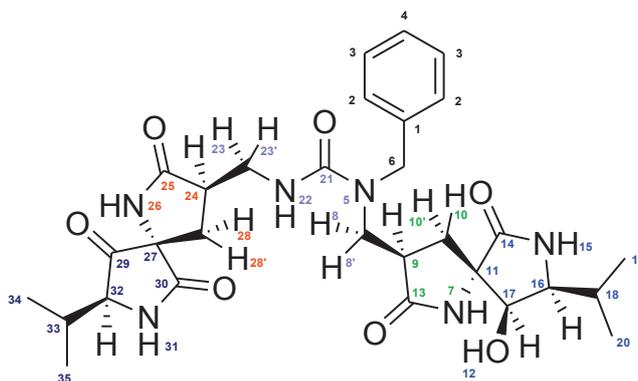
### ► NMR analyses of dimers

The following NMR experiments were carried out on Bruker Avance III 600 MHz spectrometer (Bruker Biospin, France), equipped with 5 mm z-gradient probehead. Analyses in DMSO- $d_6$  (99.8%, purchased from Sigma-Aldrich) were performed using 10 mg of product diluted into the organic solvent.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts were internally referenced from the DMSO- $d_6$  residual peaks. Analyses in  $\text{D}_2\text{O}$  (99.97%, purchased from euriso-top) were performed using 10 mg of product diluted into the aqueous solvent.  $^1\text{H}$  chemical shifts were internally referenced from the HDO residual peak. Additional analyses in water were performed in a  $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O}$  9: 1 mixture, pH being adjusting to pH 4 by dilution with 0.01 mL of a 0.1 M solution of aqueous HCl in 10 mL of a  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  9: 1 solution. Analysis in water pH4 was performed using 2-3 mg of product diluted into the aqueous solvent in 2.5 mm diameter NMR tubes for Bruker MATCH holder. All spectra were recorded using a preliminary  $\text{H}_2\text{O}$  presaturation.

To assign the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spins, series of conventional one- and two-dimensional experiments were performed at 300 K. Homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  dqf-COSY and  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY (mixing time 300 ms) experiments were recorded using time domain sizes of 2048 (t2) \* 256 (t1) complex points and 16 transients per t1 increment for COSY - 32 transients per t1 increment for ROESY. For the  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ge-HSQC experiments, a delay of 3.4 ms (corresponding to a  $^1J_{^1\text{H}-^{13}\text{C}}$  coupling constant of 145 Hz) was used to detect the directly bounded atoms. A 50 ms delay (corresponding to a  $^2J_{^1\text{H}-^{13}\text{C}}$  coupling constant of 10 Hz) was applied in the  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ge-HMBC spectra in order to optimize the  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  magnetization transfer through long-range heteronuclear coupling constants.

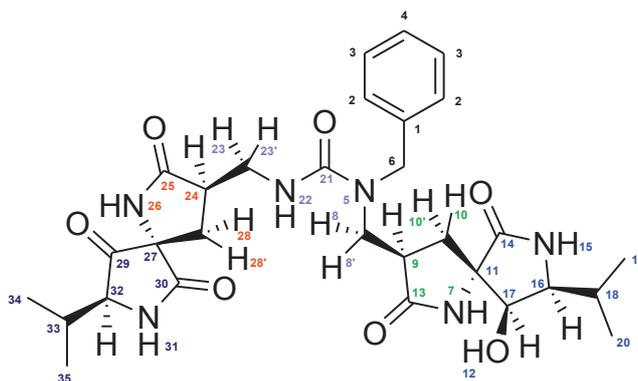
Heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ge-HSQC experiments were realized with time domain size of 1024 complex points in t1 and 256 complex points in t2, with 16 transients per t1 increment. For the  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ge-HMBC, the time domain size in t1 only changed, compared to the HSQC, with a value of 2048.

The data were acquired and processed with the Topspin 3.0 software (Bruker). During the process, zero filling and apodization functions were applied to the FIDs (sine-bell and squared sine-bell, unshifted or  $\pi/2$  shifted) in the both dimensions. A polynomial baseline correction was also used in order to further improve the 2D spectra.



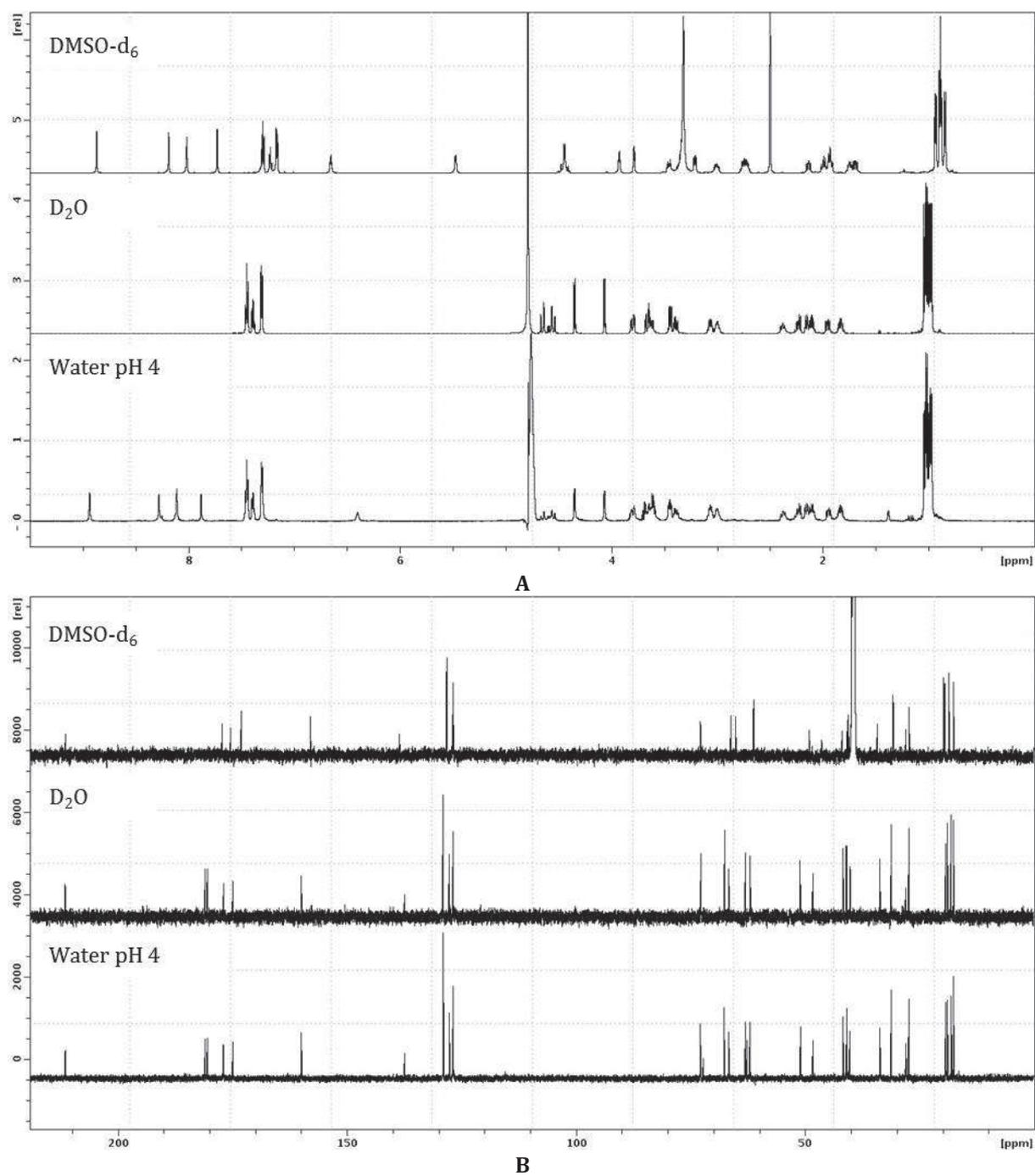
Atoms	DMSO-d <sub>6</sub>			D <sub>2</sub> O			Water pH 4		
	$\delta$ (ppm)	Multiplicity	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	Multiplicity	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	Multiplicity	$J$ (Hz)
NH (31)	8.87	s	-	-	-	-	8.94	s	-
NH (7)	8.19	s	-	-	-	-	8.28	s	-
NH (15)	8.01	s	-	-	-	-	8.11	s	-
NH (26)	7.73	s	-	-	-	-	7.88	s	-
H <sub>Ar</sub> (3)	7.30	t	7.5	7.45	t	7.6	7.45	t	7.3
H <sub>Ar</sub> (4)	7.22	t	7.5	7.39	t	7.6	7.39	t	7.3
H <sub>Ar</sub> (2)	7.16	d	7.5	7.31	d	7.6	7.31	d	7.3
NH (22)	6.65	dd	4.7; 6.1	-	-	-	6.4	b	-
OH (12)	5.47	d	5.8	-	-	-	-	-	-
H (6)	4.46	d	16.6	4.66	d	16.9	4.65	d	16.9
H (6')	4.43	d	16.6	4.55	d	16.9	4.55	d	16.9
H (17)	3.93	t	5.2	4.35	d	5.8	4.35	d	5.7
H (32)	3.79	d	4.8	4.07	d	5.8	4.07	d	5.7
H (23)	3.46	dt	13.5; 4.8	3.67	dd	4.2; 14.2	3.67	m	-
H (8)	3.33	dd	7.5; 14.7	3.80	dd	5.2; 15.2	3.80	m	-
H (8')	~3.34 <sup>a</sup>	-	-	3.63	dd	7.5; 15.2	3.62	m	-
H (16)	3.21	dd	5.4; 8.8	3.45	dd	5.8; 9.0	3.45	dd	5.8; 8.4
H (23')	3.01	ddd	6.1; 9.5; 13.5	3.39	dd	6.7; 14.2	3.39	dd	6.0; 13.4
H (24)	2.76	dd	4.7; 9.0	3.00	m	-	3.00	m	-
H (9)	2.72	m	-	3.06	m	-	3.07	m	-
H (10)	2.00	dd	8.8; 13.3	2.23	dd	8.1; 13.6	2.23	dd	7.8; 13.5
H (28)	2.14	dd	9.2; 12.8	2.38	dd	9.4; 13.4	2.38	dd	9.4; 13.2
H (28')	1.69	dd	8.8; 12.8	1.96	dd	8.9; 13.4	1.95	dd	8.9; 13.2
H (33)	1.94	m	-	2.10	m	-	2.10	m	-
H (10')	1.94	dd	6.2; 13.3	2.15	dd	9.6; 13.6	2.15	dd	9.5; 13.5
H (18)	1.75	dsept	8.8; 6.7	1.83	m	-	1.84	m	-
H (34)	0.94	d	6.8	1.04	d	7.0	1.04	d	7.0
H (19)	0.90	d	6.7	1.02	d	6.6	1.02	d	6.6
H (20)	0.88	d	6.7	0.98	d	6.6	0.98	d	6.6
H (35)	0.85	d	6.7	1.00	d	6.8	1.00	d	6.8

**Table E1** : <sup>1</sup>H Chemical shifts of **G67** obtained in DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O and water pH 4 (600 MHz); <sup>a</sup> overlap with the water signal

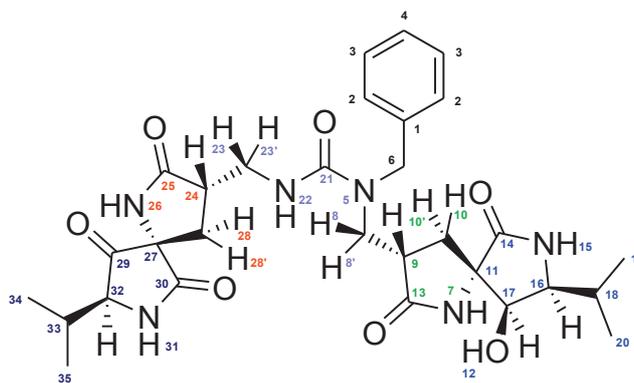


Atoms	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	D <sub>2</sub> O	Water pH 4
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
C (29)	211.4	211.5	211.5
C (13)	177.2 <sup>a</sup>	180.5	180.5
C (25)	177.2 <sup>a</sup>	180.9	180.9
C (14)	175.4	177.0	177.0
C (30)	173.1	174.9	174.9
C (21)	157.9	160.0	160.0
C (1)	138.5	137.4	137.4
C (3)	128.3	129.0	129.0
C (2)	126.9	127.7	127.6
C (4)	126.7	126.9	126.9
C (17)	72.8	72.8	72.9
C (32)	66.2	67.6	67.7
C (11)	65.2	66.6	66.7
C (16)	61.3	62.0	62.1
C (27)	61.3	63.0	63.1
C (6)	49.1	51.1	51.0
C (8)	46.4	48.3	48.3
C (23)	42.0	40.2	40.3
C (24)	40.8	41.8	41.7
C (9)	40.6	41.0	41.0
C (28)	34.3	33.7	33.7
C (33)	30.8	31.3	31.2
C (18)	27.3	27.4	27.4
C (10)	28.1	28.0	28.0
C (19)	19.8	19.4	19.4
C (20)	19.6	19.0	19.0
C (34)	18.6	18.2	18.2
C (35)	17.6	17.6	17.6

**Table E2 :** <sup>13</sup>C Chemical shifts of **G67** obtained in DMSO-*d*<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O and water pH 4 (600 MHz); <sup>a</sup> may be reversed

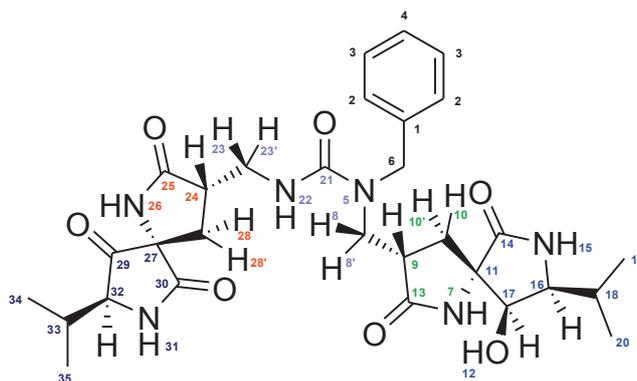


**Figure E1** : Superimposition of (A) <sup>1</sup>H NMR spectra and (B) <sup>13</sup>C NMR spectra of G67 recorded in DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O and water pH 4



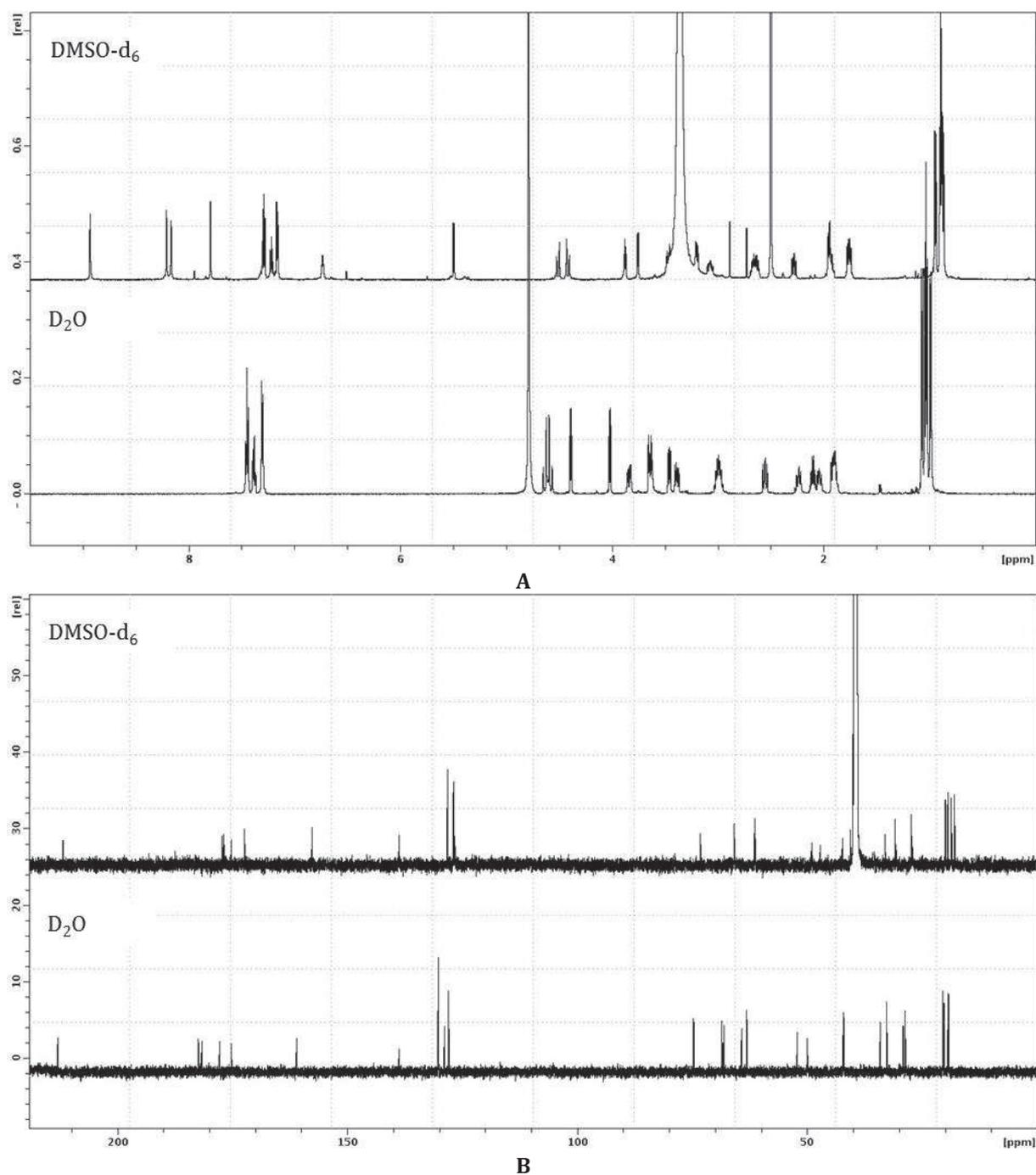
Atoms	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>			D <sub>2</sub> O		
	$\delta$ (ppm)	Multi	<i>J</i> (Hz)	$\delta$ (ppm)	Multi	<i>J</i> (Hz)
NH ( <u>31</u> )	8.93	s	-	-	-	-
NH ( <u>7</u> )	8.21	s	-	-	-	-
NH ( <u>15</u> )	8.16	s	-	-	-	-
NH ( <u>26</u> )	7.79	s	-	-	-	-
H <sub>Ar</sub> ( <u>3</u> )	7.29	t	7.2	7.45	t	7.4
H <sub>Ar</sub> ( <u>4</u> )	7.22	t	7.2	7.38	t	7.4
H <sub>Ar</sub> ( <u>2</u> )	7.16	d	7.2	7.30	d	7.4
NH ( <u>22</u> )	6.73	t	-	-	-	-
OH ( <u>12</u> )	5.50	d	5.9	-	-	-
H ( <u>6</u> )	4.51	d	16.5	4.63	d	17.0
H ( <u>6'</u> )	4.42	d	16.5	4.58	d	17.0
H ( <u>17</u> )	3.88	t	5.2	4.39	d	5.9
H ( <u>32</u> )	3.76	d	5.2	4.02	d	6.5
H ( <u>23</u> )	3.46	m	-	3.64	dd	5.0; 14.0
H ( <u>8</u> )	3.38	m	-	3.84	dd	5.5; 15.0
H ( <u>8'</u> )	3.38	-	-	3.64	dd	8.2; 15.0
H ( <u>16</u> )	3.20	dd	5.2; 8.7	3.46	dd	5.9; 9.0
H ( <u>23'</u> )	3.07	m	-	3.39	dd	8.0; 14.0
H ( <u>24</u> )	2.68	m	-	-	-	-
H ( <u>9</u> )	2.63	m	-	-	-	-
H ( <u>10</u> )	2.28	dd	9.4; 12.6	2.56	dd	9.4; 13.6
H ( <u>28</u> )	1.96	m	-	2.24	dd	9.4; 13.4
H ( <u>28'</u> )	1.96	m	-	2.04	dd	8.9; 13.4
H ( <u>33</u> )	1.93	m	-	2.10	hex	6.7
H ( <u>10'</u> )	1.76	m	-	1.92	dd	7.6; 13.6
H ( <u>18</u> )	1.76	m	-	1.89	dsept	9.0; 6.7
H ( <u>34</u> )	0.94	d	6.6	1.07	d	6.9
H ( <u>19</u> )	0.90	d	6.6	1.03	d	6.7
H ( <u>20</u> )	0.89	d	6.6	0.99	d	6.7
H ( <u>35</u> )	0.87	d	6.6	1.04	d	6.9

**Table E3** : <sup>1</sup>H Chemical shifts multiplicities and *J* values of **G68** in DMSO-*d*<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O (600 MHz)



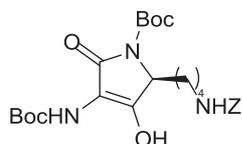
Atoms	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	D <sub>2</sub> O
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
C (29)	211.8	213.0
C (13)	176.8	181.6
C (25)	177.2	182.3
C (14)	175.2	177.8
C (30)	172.4	175.3
C (21)	157.7	161.0
C (1)	138.8	138.7
C (3)	128.2	130.2
C (2)	126.9	128.0
C (4)	126.7	128.8
C (17)	73.2	74.7
C (32)	65.9	68.5
C (11)	65.9	68.1
C (16)	61.5	63.1
C (27)	61.3	64.3
C (6)	49.0	52.1
C (8)	47.2	50.0
C (23)	42.3	42.1 a
C (24)	40.6	42.2 a
C (9)	40.0	42.0 a
C (28)	33.1	34.1
C (33)	30.9	32.7
C (18)	27.3	29.7
C (10)	27.2	29.1
C (19)	19.9	20.5
C (20)	19.4	20.3
C (34)	18.6	19.3
C (35)	17.9	19.1

**Table E4** : <sup>13</sup>C chemical shifts of **G68** in DMSO-*d*<sub>6</sub> and D<sub>2</sub>O (600 MHz)



**Figure E2** : Superimposition of (A)  $^1\text{H}$  NMR spectra and (B)  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of **G68** recorded in DMSO- $d_6$ , and D $_2$ O

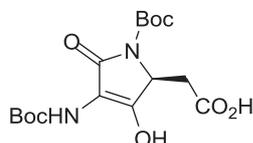
## ► TRAL products and derivatives



**(S)-tert-butyl 2-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate G69** ( $C_{26}H_{37}N_3O_8$ , 519.59 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G69** was synthesized

according to the general experimental procedure for the TRAL reaction starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Lys(Z)] **G19** (410.2 mg, 0.79 mmol, 1.0 equiv.), and using 1.0 equivalent of a 1.0 N solution of *t*-BuOK in anhydrous THF (0.8 mL, 0.79 mmol), with a 83 % yield (*m* = 340.5 mg) after purification by column chromatography on silica gel (DCM:EtOAc, 80:20 → 50:50 then DCM:MeOH, 90:10).

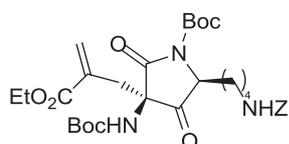
**<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 200 MHz)** δ 1.26 (quint., 2H, *J* = 8.1 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 1.49 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.54 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 1.92 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.13 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.13 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.43 (bs, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 5.04 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 6.31 (bs, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 7.28-7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.61 (s, 1H, H<sub>NHBoc</sub>); **<sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 75 MHz)** δ 20.2 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 28.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 30.6 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 41.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 41.5 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 57.9 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 66.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 82.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 83.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 104.5 (C<sub>C=C-NHBoc</sub>), 128.5-138.6 (C<sub>Ar</sub>), 149.8 (C<sub>CO Boc</sub>), 155.8 (C<sub>C=C-OH</sub>), 157.1 (C<sub>CO Boc</sub>), 157.2 (C<sub>CO Z</sub>), 165.1 (C<sub>CO lactam</sub>); **HPLC** *r*<sub>t</sub> = 2.50 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 520.0; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> 520.2632 g.mol<sup>-1</sup>, found 520.2659 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.29 (DCM:EtOAc; 60:40).



**(S)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)acetic acid G70** ( $C_{16}H_{24}N_2O_8$ , 372.37 g.mol<sup>-1</sup>): Compound **G70** was synthesized according to the general experimental

procedure for the TRAL reaction starting from bis-Boc *cyclo*-[Gly-Asp(OH)] **G28** (445.0 mg, 1.19 mmol, 1.0 equiv.), and using 2.1 equivalents of a 1.0 N solution of *t*-BuOK in anhydrous THF (2.5 mL, 2.51 mmol), with a quantitative yield (*m* = 445.0 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ 1.45 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.50 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.87 (dd, 1H, *J* = 15.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.98 (dd, 1H, *J* = 15.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 4.67 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, H<sub>CH\*</sub>), 6.66 (s, b, 1H, H<sub>NHBoc</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 28.3 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 35.6 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 54.7 (C<sub>CH\*</sub>), 83.8 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 84.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 104.0 (C<sub>C=C-NHBoc</sub>), 149.0 (C<sub>CO Boc</sub>), 153.2 (C<sub>CO Boc</sub>), 155.9 (C<sub>C=C-OH</sub>), 165.2 (C<sub>CO lactam</sub>), 174.4 (C<sub>CO acid</sub>); **HPLC** *r*<sub>t</sub> = 1.94 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 373.0; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> 373.1611 g.mol<sup>-1</sup>, found 373.1611 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.15 (DCM:EtOAc; 80:20).



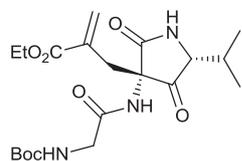
**(3R,5S)-tert-butyl 5-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-(ethoxycarbonyl)allyl)-2,4-dioxypyrrolidine-1-carboxylate G71** ( $C_{32}H_{45}N_3O_{10}$ , 631.71 g.mol<sup>-1</sup>) : To a

solution of **G69** (354.6 mg, 0.68 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DMSO was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94.3 mg, 0.68

mmol, 1.0 equiv.) under magnetic stirring. A gentle warming of the mixture, turning from yellow to orange, was necessary for complete dissolution. The ethyl 2-bromomethylacrylate (0.1 mL, 0.75 mmol, 1.1 equiv.) was then added and the medium was stirred under argon atmosphere for 6 h at 25 °C. The reaction mixture was then diluted with EtOAc and the organic layer was washed with 0.1 N HCl, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EtOAc; 99.5:0.5 → 97:3), affording compound **G71** in a 67 % yield (m=291.0 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 1.31 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.34 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.52-1.71 (m, 14 H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> + H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub> + H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 1.99 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.13 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.74 (s, 2H, H<sub>quatC\*CH<sub>2</sub></sub>), 3.20 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.31 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 4.88 (bs, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 5.07 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.66 (s, 1H, H<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 5.90 (bs, 1H, H<sub>NHBoc</sub>), 6.39 (s, 1H, H<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 7.28-7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 14.2 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 23.0 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 28.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 28.3 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 29.6 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 30.5 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 36.0 (C<sub>quatC\*CH<sub>2</sub></sub>), 40.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 61.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 63.4 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 64.1 (C<sub>quatC\*CH<sub>2</sub></sub>), 66.7 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 81.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 84.2 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 128.1-136.9 (C<sub>Ar</sub>), 149.5 (C<sub>CO Boc</sub>), 154.7 (C<sub>CO Boc</sub>), 156.5 (C<sub>CO Z</sub>), 166.8 (C<sub>CO ester</sub>), 169.8 (C<sub>CO lactam</sub>), 167.0 (C<sub>CO lactam</sub>), 205.1 (C<sub>CO ketone</sub>); **HPLC** *r*<sub>t</sub> = 2.58 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 632.7; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)** *m/z* calculated for [C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> + H]<sup>+</sup> 632.3183 g.mol<sup>-1</sup>, found 632.3192 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.30 (DCM:MeOH; 97:3).

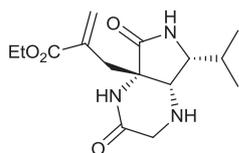
## Products mentioned in Chapter IV



**ethyl 2-(((3S,5R)-3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)methyl)acrylate **G72**** (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 425.48 g.mol<sup>-1</sup>) :

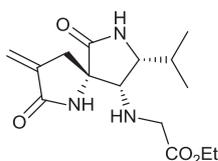
Compound **G72** was synthesized according to the pathway A of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors, starting from pyrrolidine-2,4-dione **G58** (894.7 mg, 3.46 mmol, 1.0 equiv.) with a 83 % yield (m = 1.2 g).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 1.01 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 2.32 (dsept, 1H, *J* = 6.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 2.75 (d, 1H, *J* = 14.2 Hz, H<sub>quatC\*CH<sub>2</sub></sub>), 2.79 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 3.76 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, H<sub>CH\*iPr</sub>), 3.78-3.91 (m, 2H, H<sub>COCH<sub>2</sub></sub>), 4.22 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 5.15 (bs, 1H, H<sub>NHBoc</sub>), 5.71 (s, 1H, H<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 6.37 (s, 1H, H<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 6.82 (s, 1H, H<sub>NH amide</sub>), 7.95 (bs, 1H, H<sub>NH lactam</sub>); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)** δ 14.3 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 18.7 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 20.0 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 28.5 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 30.1 (C<sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>), 35.8 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 43.7 (C<sub>COCH<sub>2</sub></sub>), 62.1 (C<sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 62.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 65.9 (C<sub>CH\*CO</sub>), 80.4 (C<sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 131.8 (C<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 133.2 (C<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 156.1 (C<sub>CO Boc</sub>), 167.8 (C<sub>CO ester</sub>), 169.7 (C<sub>CO amide</sub>), 172.4 (C<sub>CO lactam</sub>), 204.9 (C<sub>CO ketone</sub>); **HPLC** *r*<sub>t</sub> = 1.68 min; **ESI-MS<sup>+</sup>** *m/z* 426.1; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)** *m/z* calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> + H]<sup>+</sup> 426.2240 g.mol<sup>-1</sup>, found 426.2247 g.mol<sup>-1</sup>; **R<sub>f</sub>** = 0.79 (DCM:MeOH; 90:10).



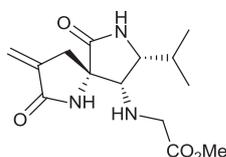
**ethyl 2-(((4aS,7R,7aS)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G73** ( $C_{15}H_{23}N_3O_4$ , 309.36  $g \cdot mol^{-1}$ ) : Compound **G73** was synthesized according to the pathway A of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams, starting from fused bis-lactam precursor **G72** (1.1 g, 2.59 mmol, 1.0 equiv.) with a 60 % yield ( $m = 480.7$  mg).

**$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)**  $\delta$  0.85 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.67 (dsept, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.49 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.60 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.86 (dd, 1H,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 2.99 (dd, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 4.3$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 3.05 (d, 1H,  $J = 16.9$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 3.29 (dd, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 4.3$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 4.13 (dq, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.16 (dq, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.92 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.26 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.51 (s, 1H,  $H_{NHCOCH_2}$ ), 8.04 (s, 1H,  $H_{NHCOquatC^*}$ );  **$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz)**  $\delta$  14.0 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 18.5 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.4 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 26.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 34.0 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 47.8 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 55.8 ( $C_{CH^*NH}$ ), 59.8 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 60.8 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 63.9 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 130.5 ( $C_{C=CH_2}$ ), 134.5 ( $C_{C=CH_2}$ ), 166.8 ( $C_{CO_2Et}$ ), 169.7 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 175.1 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.15$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  310.2; **HRMS (TOF ES MS $^+$ )**  $m/z$  calculated for [ $C_{15}H_{23}N_3O_4 + H$ ] $^+$  310.1767  $g \cdot mol^{-1}$ , found 310.1762  $g \cdot mol^{-1}$ ; **R $_f$**  = 0.34 (DCM:MeOH; 96:4);  **$[\alpha]_D^{20}$**  = +36.3 ( $C = 1.1$ , MeOH).



**ethyl 2-(((5S,8R,9S)-8-isopropyl-3-methylene-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl)amino)acetate G74** ( $C_{15}H_{23}N_3O_4$ , 309.36  $g \cdot mol^{-1}$ ) : Compound **G74** was synthesized according to the general experimental procedure for the fused to spiro rearrangement starting from fused bis-lactam **G73** (21.7 mg, 70.0  $\mu mol$ , 1.0 equiv.) and using absolute ethanol as the solvent with a 55 % yield ( $m = 11.9$  mg).

**$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**  $\delta$  0.90 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.81 (dsept, 1H,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.64 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.88 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.13 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 3.15 (dd, 1H,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 4.7$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 3.39 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 3.57 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $H_{NHCH_2CO}$ ), 4.08 (2dq, 2H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.32 (bs, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 5.74 (bt, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{C=CH_2}$ ), 8.05 (s, 1H,  $H_{NHCOquatC^*}$ ), 8.25 (s, 1H,  $H_{NHCOCH_2}$ );  **$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz)**  $\delta$  14.0 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 18.9 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 27.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 34.6 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 49.8 ( $C_{NHCH_2CO}$ ), 60.1 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 60.4 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 64.4 ( $C_{CH^*NH}$ ), 64.9 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 114.8 ( $C_{C=CH_2}$ ), 139.1 ( $C_{C=CH_2}$ ), 169.5 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 171.4 ( $C_{CO_2Et}$ ), 175.7 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.36$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  310.3; **HRMS (TOF ES MS $^+$ )**  $m/z$  calculated for [ $C_{15}H_{23}N_3O_4 + H$ ] $^+$  310.1767  $g \cdot mol^{-1}$ , found 310.1778  $g \cdot mol^{-1}$ .

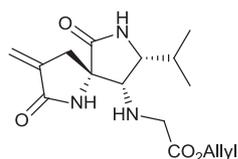


**methyl 2-(((5S,8R,9S)-8-isopropyl-3-methylene-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl)amino)acetate G75** ( $C_{14}H_{21}N_3O_4$ , 295.33  $g \cdot mol^{-1}$ ) : Compound **G75** was synthesized according to the general experimental procedure

for the fused to spiro rearrangement starting from fused bis-lactam **G73** (21.7 mg, 70.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv.) and using methanol as the solvent with a 55 % yield ( $m = 11.4$  mg).

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.79 (dsept, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.62 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 2.86 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 3.06 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 3.12 (dd, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 3.42 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ),<sup>a</sup> 3.56 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ ), 5.31 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 5.74 (bt, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 8.02 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ), 8.26 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$  18.9 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 20.1 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 27.5 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.6 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 50.4 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 52.4 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ ), 61.5 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 65.6 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 66.4 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 118.8 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 171.1 ( $\text{C}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ ), 172.2 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{Me}}$ ), 173.9 ( $\text{C}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.19$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  296.1; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [ $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 296.1610 g.mol<sup>-1</sup>, found 296.1610 g.mol<sup>-1</sup>.

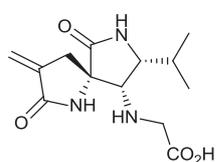
<sup>a</sup> in solvent peak, chemical shift determined by HSQC



**allyl 2-(((5S,8R,9S)-8-isopropyl-3-methylene-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl)amino)acetate **G76**** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ , 321.37 g.mol<sup>-1</sup>) :

Compound **G76** was synthesized according to the general experimental procedure for the fused to spiro rearrangement starting from fused bis-lactam **G73** (21.7 mg, 70.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv.) and using allyl alcohol as the solvent with a 55 % yield ( $m = 12.4$  mg).

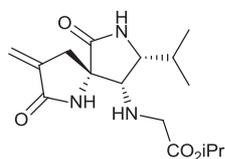
**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**  $\delta$  0.88 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 0.97 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.80 (dsept, 1H,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.63 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 2.85 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 3.05 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 3.11 (dd, 1H,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 3.39 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 3.59 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 4.54 (ddt, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 4.57 (ddt, 1H,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 5.20 (dq, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 5.29 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 5.31 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 5.74 (bt, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 5.90 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 8.01 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ), 8.28 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**  $\delta$  18.8 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 20.1 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 27.3 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.5 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 49.9 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 60.2 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 64.4 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 64.5 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 65.1 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 114.6 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 117.7 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 169.4 ( $\text{C}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ ), 171.5 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{Allyl}}$ ), 175.8 ( $\text{C}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.52$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  322.2; **HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculated for [ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$ ]<sup>+</sup> 322.1767 g.mol<sup>-1</sup>, found 322.1758 g.mol<sup>-1</sup>.



**2-(((5S,8R,9S)-8-isopropyl-3-methylene-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl)amino)acetic acid **G77**** ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ , 281.31 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G77** was synthesized according to the general experimental procedure for the fused to spiro rearrangement starting from fused bis-lactam **G73** (21.7 mg, 70.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv.)

and using water as the solvent with a 49 % yield ( $m = 9.7$  mg).

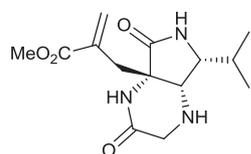
**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)**  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.79 (dsept, 1H,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.63 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 2.88 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 3.13 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 3.16 (dd, 1H,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 3.33 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 3.52 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 5.32 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 5.74 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 8.06 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ), 8.30 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz)**  $\delta$  18.9 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 20.2 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 27.3 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.6 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 49.9 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 60.0 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 64.7 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 64.9 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 67.5 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 114.9 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 169.6 ( $\text{C}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ ), 172.8 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{H}}$ ), 175.8 ( $\text{C}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ); **HPLC**  $r_t = 0.74$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  282.2; **HRMS (TOF ES MS $^+$ )**  $m/z$  calculated for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}]^+$  304.1273  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , found 304.1277  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .



**isopropyl 2-(((5S,8R,9S)-8-isopropyl-3-methylene-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl)amino)acetate G78** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ , 323.39  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) :

Compound **G78** was synthesized according to the general experimental procedure for the fused to spiro rearrangement starting from fused bis-lactam **G73** (21.7 mg, 70.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv.) and using isopropyl alcohol as the solvent with a 65 % yield ( $m = 14.7$  mg).

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)**  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.18 (2d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.79 (dsept, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.62 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 2.85 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 3.03 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 3.11 (dd, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 3.29 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 3.50 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 4.89 (sept, 1H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 5.31 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 5.73 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 8.02 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ), 8.29 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz)**  $\delta$  18.8 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 20.1 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 21.6 (2C,  $\text{C}_{\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 27.4 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.5 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 50.3 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ), 60.2 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 64.7 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 65.2 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 67.5 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 114.6 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 139.3 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 169.4 ( $\text{C}_{\text{NHCO}=\text{CH}_2}$ ), 171.5 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{iPr}}$ ), 175.9 ( $\text{C}_{\text{NHCOquatC}^*}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.44$  min; **ESI-MS $^+$**   $m/z$  324.0; **HRMS (TOF ES MS $^+$ )**  $m/z$  calculated for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$  324.1923  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , found 324.1918  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

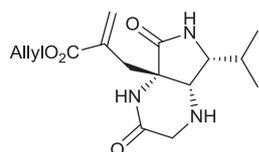


**methyl 2-(((4aS,7R,7aS)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G79** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ , 295.33  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) : Compound **G79** was isolated along spiro lactam **G75** with a 45 % yield ( $m = 9.3$  mg).

**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**  $\delta$  0.91 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.05 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.62 (dsept, 1H,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.53 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 2.70 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 3.28 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ),<sup>a</sup> 3.54 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ),<sup>a</sup> 3.66 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ),<sup>a</sup> 3.71 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ ), 6.01 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 6.35 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 8.42 (bs, 2H,  $\text{H}_{\text{NH}}$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)**  $\delta$  18.8 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 20.2 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 33.7 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 45.1 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ),<sup>b</sup> 52.1 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ ), 55.1 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{NH}}$ ), 58.7 ( $\text{C}_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 62.9 ( $\text{C}_{\text{CH}_2\text{quatC}^*}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 166.9 ( $\text{C}_{\text{CO}_2\text{Me}}$ ), 173.7 ( $\text{C}_{\text{NHCH}_2\text{CO}}$ ),<sup>c</sup> 174.2 ( $\text{C}_{\text{NHCOquatC}^*}$ );<sup>c</sup> **HPLC**  $r_t =$

0.96 min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  296.1; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{14}H_{21}N_3O_4 + H]^+$  296.1610 g.mol<sup>-1</sup>, found 296.1617 g.mol<sup>-1</sup>.

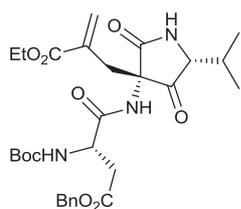
<sup>a</sup> in solvent peak, chemical shift determined by HSQC; <sup>b</sup> chemical shift determined by HSQC, <sup>c</sup> chemical shift determined by HMBC.



**allyl 2-(((4aS,7R,7aS)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G80** ( $C_{16}H_{23}N_3O_4$ , 321.37 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G80** was isolated along spiro lactam **G76** with a 45 % yield ( $m = 10.1$  mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  0.90 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.03 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.63 (dsept, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.54 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.70 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.27 (m, 2H,  $H_{NHCH_2CO}$ ),<sup>a</sup> 3.50 (m, 1H,  $H_{CH^*iPr}$ ),<sup>a</sup> 3.54 (m, 1H,  $H_{CH^*NH}$ ),<sup>a</sup> 4.63 (ddt, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $H_{CH_2CH=CH_2}$ ), 4.66 (ddt, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $H_{CH_2CH=CH_2}$ ), 5.25 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $H_{CH_2CH=CH_2}$ ), 5.35 (dq, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $H_{CH_2CH=CH_2}$ ), 5.98 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $H_{CH_2CH=CH_2}$ ), 6.02 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.38 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 8.03-8.57 (bs, 2H,  $H_{NH}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  18.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.2 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 26.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 33.7 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 55.2 ( $C_{CH^*NH}$ ), 58.8 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 63.1 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 64.4 ( $C_{NHCH_2CO}$ ),<sup>b</sup> 65.3 ( $C_{CH_2CH=CH_2}$ ), 118.0 ( $C_{CH_2CH=CH_2}$ ), 131.9 ( $C_{C=CH_2}$ ), 132.4 ( $C_{CH_2CH=CH_2}$ ), 133.3 ( $C_{C=CH_2}$ ), 166.2 ( $C_{CO_2Allyl}$ ); **HPLC**  $r_t = 1.25$  min; **ESI-MS<sup>+</sup>**  $m/z$  322.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{16}H_{23}N_3O_4 + Na]^+$  344.1586 g.mol<sup>-1</sup>, found 344.1585 g.mol<sup>-1</sup>.

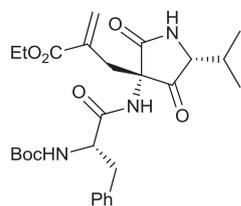
<sup>a</sup> in solvent peak, chemical shift determined by HSQC; <sup>b</sup> chemical shift determined by HSQC



**(S)-benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(((3S,5R)-3-(2-ethoxycarbonyl)allyl)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)amino)-4-oxobutanoate G82** ( $C_{29}H_{39}N_3O_9$ , 573.63 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G82** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors, starting from pyrrolidine-2,4-dione **G58** (287.3 mg, 1.07 mmol, 1.0 equiv.) with a 69 % yield ( $m = 422.0$  mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.91 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.38 (s, 9H,  $H_{C(CH_3)_3}$ ), 2.10 (dsept, 1H,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.56 (dd, 1H,  $J = 16.1$  Hz,  $J = 9.3$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 2.68 (dd, 1H,  $J = 16.2$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 2.73 (s, 2H,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.72 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 4.12 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.49 (m, 1H,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.09 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.94 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.25 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.13 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $H_{NHBOc}$ ), 7.32-7.37 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 8.16 (bs, 1H,  $H_{NH_{amide}}$ ), 8.61 (bs, 1H,  $H_{NH_{lactam}}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  13.8 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 18.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 19.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.1 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 29.0 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 34.3 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 36.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 49.9 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 60.8 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 62.3 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 64.8 ( $C_{CH^*CO}$ ), 65.6 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 78.4 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 127.7-128.3 ( $C_{Ar}$ ), 130.9 ( $C_{C=CH_2}$ ), 133.1 ( $C_{C=CH_2}$ ), 136.0 ( $C_{Ar}$ ), 155.1 ( $C_{CO Boc}$ ), 166.1 ( $C_{CO_2Et}$ ), 169.8 ( $C_{CO_2Bn}$ ), 170.2 ( $C_{CO_{amide}}$ ).

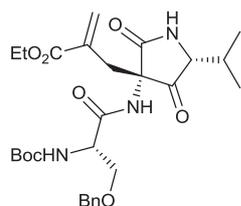
170.8 ( $C_{\text{CO}}$  lactam), 206.5 ( $C_{\text{CO}}$  ketone); **HPLC**  $r_t$  = 2.45 min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  574.0; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{29}H_{39}N_3O_9 + Na]^+$  596.2584 g.mol<sup>-1</sup>, found 596.2590 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f$  = 0.27 (DCM:MeOH; 97:3).



**ethyl 2-(((3S,5R)-3-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)methyl)acrylate**

**G83** ( $C_{27}H_{37}N_3O_7$ , 515.60 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G83** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors, starting from pyrrolidine-2,4-dione **G58** (171.9 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) with a 64 % yield ( $m$  = 211.6 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.94 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.04 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.22 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.27 (s, 9H,  $H_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 2.14 (dsept, 1H,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.65 (m, 1H,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 2.73 (d, 1H,  $J$  = 14.0 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 2.78 (d, 1H,  $J$  = 14.0 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 2.89 (m, 1H,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 3.67 (d, 1H,  $J$  = 5.7 Hz,  $H_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 4.12 (q, 2H,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 4.31 (m, 1H,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 5.98 (s, 1H,  $H_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 6.26 (s, 1H,  $H_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 6.81 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz,  $H_{\text{NH}(\text{Boc})}$ ), 7.18-7.29 (m, 5H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 8.32 (bs, 1H,  $H_{\text{NH}(\text{amide})}$ ), 8.64 (bs, 1H,  $H_{\text{NH}(\text{lactam})}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  13.9 ( $C_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 18.2 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 19.8 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 28.1 ( $C_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 29.1 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.3 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 37.9 ( $C_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 54.2 ( $C_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 60.8 ( $C_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ), 62.2 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 65.1 ( $C_{\text{CH}^*\text{CO}}$ ), 78.0 ( $C_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 126.1-129.2 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 130.9 ( $C_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 133.1 ( $C_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 137.8 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 155.1 ( $C_{\text{CO Boc}}$ ), 166.0 ( $C_{\text{COEt}}$ ), 171.0 ( $C_{\text{CO}(\text{amide})}$ ), 171.2 ( $C_{\text{CO}(\text{lactam})}$ ), 206.5 ( $C_{\text{CO}(\text{ketone})}$ ); **HPLC**  $r_t$  = 2.35 min; **ESI-MS**<sup>+</sup>  $m/z$  516.2; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{27}H_{37}N_3O_7 + H]^+$  516.2710 g.mol<sup>-1</sup>, found 516.2709 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f$  = 0.13 (DCM:MeOH; 97:3).

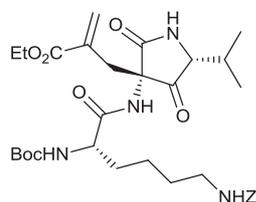


**ethyl 2-(((3S,5R)-3-((S)-3-(benzyloxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)methyl)acrylate**

**G84** ( $C_{28}H_{39}N_3O_8$ , 545.52 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G84** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors, starting from pyrrolidine-2,4-dione **G58** (171.9 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) with a 59 % yield ( $m$  = 206.0 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)**  $\delta$  0.91 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.02 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 1.20 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.38 (s, 9H,  $H_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 2.11 (dsept, 1H,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $H_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 2.71 (d, 1H,  $J$  = 14.2 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 2.77 (d, 1H,  $J$  = 14.2 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 3.47 (dd, 1H,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 7.5 Hz,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 4.6 Hz,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 3.67 (d, 1H,  $J$  = 5.7 Hz,  $H_{\text{CH}^*\text{iPr}}$ ), 4.11 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 4.40 (m, 1H,  $H_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 4.46 (d, 1H,  $J$  = 12.5 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J$  = 12.5 Hz,  $H_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 5.96 (s, 1H,  $H_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 6.23 (s, 1H,  $H_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 6.81 (d, 1H,  $J$  = 8.9 Hz,  $H_{\text{NH}(\text{Boc})}$ ), 7.27-7.34 (m, 5H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 8.32 (bs, 1H,  $H_{\text{NH}(\text{amide})}$ ), 8.65 (bs, 1H,  $H_{\text{NH}(\text{lactam})}$ ); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz)**  $\delta$  13.9 ( $C_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 18.2 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 19.8 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 28.1 ( $C_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 29.1 ( $C_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$ ), 34.2 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 53.0 ( $C_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 60.8 ( $C_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ), 62.3 ( $C_{\text{CH}_2\text{quat}^*}$ ), 65.0 ( $C_{\text{CH}^*\text{CO}}$ ), 70.1 ( $C_{\text{CH}^*\text{CH}_2}$ ), 71.9 ( $C_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 78.3 ( $C_{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$ ), 127.3-128.1 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 130.9 ( $C_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 133.0 ( $C_{\text{C}=\text{CH}_2}$ ), 138.2 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 155.1 ( $C_{\text{CO Boc}}$ ), 166.0

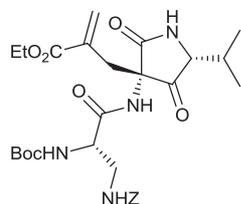
(C<sub>CO2Et</sub>), 169.2 (C<sub>CO</sub> amide), 171.1 (C<sub>CO</sub> lactam), 206.2 (C<sub>CO</sub> ketone); **HPLC** *r*<sub>t</sub> = 2.36 min; **ESI-MS**<sup>+</sup> *m/z* 568.3 [M + Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> 546.2815 g.mol<sup>-1</sup>, found 546.2809 g.mol<sup>-1</sup>; **R**<sub>f</sub> = 0.17 (DCM:MeOH; 97:3).



**ethyl 2-(((3S,5R)-3-((S)-6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)hexanamido)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)methyl)acrylate G85** (C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>, 630.73 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G85** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors, starting from pyrrolidine-2,4-dione **G58** (171.9 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) with a 74 % yield (*m* = 298.4 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)** δ 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.21 (m, 2H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 1.34-1.54 (m, 13H, H<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> + H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 2.11 (dsept, 1H, *J* = 5.7 Hz, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.76 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.97 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 3.65 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H<sub>CH\*IPr</sub>), 4.04 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 5.01 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.99 (s, 1H, H<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 6.26 (s, 1H, H<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H<sub>NHBoc</sub>), 7.20 (bt, 1H, *J* = 4.9 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 7.29-7.39 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 8.19 (bs, 1H, H<sub>NH</sub> amide), 8.62 (bs, 1H, H<sub>NH</sub> lactam); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 150 MHz)** δ 13.9 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 18.2 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.8 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.4 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 28.2 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 29.1 (C<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>), 34.2 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 40.0 (C<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub>),<sup>a</sup> 52.8 (C<sub>CH\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 60.8 (C<sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></sub>), 62.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 65.0 (C<sub>CH\*CO</sub>), 65.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 78.0 (C<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.7-128.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.8 (C<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 133.1 (C<sub>C=CH<sub>2</sub></sub>), 137.3 (C<sub>Ar</sub>), 155.2 (C<sub>CO</sub> Boc), 156.0 (C<sub>CO</sub> z), 166.0 (C<sub>CO2Et</sub>), 171.2 (C<sub>CO</sub> amide), 171.4 (C<sub>CO</sub> lactam), 206.4 (C<sub>CO</sub> ketone); **HPLC** *r*<sub>t</sub> = 2.33 min; **ESI-MS**<sup>+</sup> *m/z* 653.32 [M + Na]<sup>+</sup>; **HRMS** (TOF ES MS<sup>+</sup>) *m/z* calculated for [C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> + H]<sup>+</sup> 631.3343 g.mol<sup>-1</sup>, found 631.3332 g.mol<sup>-1</sup>; **R**<sub>f</sub> = 0.34 (DCM:MeOH; 96:4).

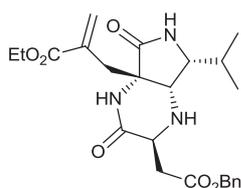
<sup>a</sup> in solvent peak, determined by HSQC



**ethyl 2-(((3S,5R)-3-((S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-5-isopropyl-2,4-dioxopyrrolidin-3-yl)methyl)acrylate G86** (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>, 588.65 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G86** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams precursors, starting from pyrrolidine-2,4-dione **G58** (171.9 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) with a 59 % yield (*m* = 221.0 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)** δ 0.91 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.38 (s, 9H, H<sub>C</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.10 (dsept, 1H, *J* = 5.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, H<sub>CH</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 2.76 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>quatC\*</sub>), 3.13 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 3.25 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 3.70 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H<sub>CH\*IPr</sub>), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>), 4.18 (m, 1H, H<sub>CH\*CH<sub>2</sub></sub>), 5.03 (s, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>Ph</sub>), 5.96 (s, 1H,

$H_{C=CH_2}$ ), 6.25 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.77 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $H_{NH_{Boc}}$ ), 7.04 (bt, 1H,  $J = 4.8$  Hz,  $H_{NH_2}$ ), 7.29-7.35 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 8.20 (s, 1H,  $H_{NH_{amide}}$ ), 8.64 (s, 1H,  $H_{NH_{lactam}}$ );  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz)  $\delta$  13.8 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 18.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 19.8 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.1 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 29.0 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 34.1 ( $C_{CH_2_{quat}^*}$ ), 42.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 53.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 60.8 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 62.4 ( $C_{CH_2_{quat}^*}$ ), 65.0 ( $C_{CH^*CO}$ ), 65.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 78.4 ( $C_{C(CH_3)_3}$ ), 127.6-128.3 ( $C_{Ar}$ ), 130.9 ( $C_{C=CH_2}$ ), 132.9 ( $C_{C=CH_2}$ ), 137.0 ( $C_{Ar}$ ), 155.2 ( $C_{CO_{Boc}}$ ), 156.2 ( $C_{CO_2}$ ), 166.1 ( $C_{CO_2Et}$ ), 169.6 ( $C_{CO_{amide}}$ ), 171.0 ( $C_{CO_{lactam}}$ ), 206.3 ( $C_{CO_{ketone}}$ ); HPLC  $r_t = 2.27$  min; ESI-MS $^+$   $m/z$  611.3 [M + Na] $^+$ ; HRMS (TOF ES MS $^+$ )  $m/z$  calculated for  $[C_{29}H_{40}N_4O_9 + H]^+$  589.2874 g.mol $^{-1}$ , found 589.2877 g.mol $^{-1}$ ;  $R_f = 0.46$  (DCM:MeOH; 96:4).

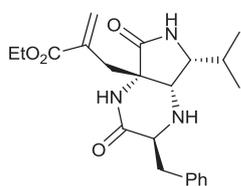


**ethyl 2-(((2S,4aS,7R,7aS)-2-(2-(benzyloxy)-2-oxoethyl)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G87**

( $C_{24}H_{31}N_3O_6$ , 457.52 g.mol $^{-1}$ ) : Compound **G87** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-

lactams (1.5 h heating), starting from fused bis-lactam precursor **G82** (167.0 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) with a 37 % yield ( $m = 49.0$  mg).

$^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  0.89 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.82 (dsept, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.61 (dd, 1H,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 11.0$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 2.73 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz,  $H_{CH_2_{quat}^*}$ ), 2.76 (dd, 1H,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 4.4$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 2.82 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz,  $H_{CH_2_{quat}^*}$ ), 3.46 (dd, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 3.49 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 3.77 (dd, 1H,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 4.4$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 4.27 (2dq, 2H,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.13 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.20 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.92 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.43 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.35-7.41 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  14.5 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 19.0 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.6 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.6 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 35.8 ( $C_{CH_2_{quat}^*}$ ), 36.4 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 52.6 ( $C_{CH^*NH}$ ), 54.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 62.0 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 62.6 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 65.7 ( $C_{CH_2_{quat}^*}$ ), 67.7 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 129.2-129.5 ( $C_{Ar}$ ), 131.5 ( $C_{C=CH_2}$ ), 136.3 ( $C_{C=CH_2}$ ), 137.3 ( $C_{Ar}$ ), 168.8 ( $C_{CO_2Et}$ ), 172.4 ( $C_{CO_2Bn}$ ), 174.3 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 177.1 ( $C_{NHCO_{quat}^*}$ ); HPLC  $r_t = 2.00$  min; ESI-MS $^+$   $m/z$  458.3; HRMS (TOF ES MS $^+$ )  $m/z$  calculated for  $[C_{24}H_{31}N_3O_6 + H]^+$  458.2291 g.mol $^{-1}$ , found 458.2289 g.mol $^{-1}$ ;  $R_f = 0.63$  (DCM:MeOH; 90:10).

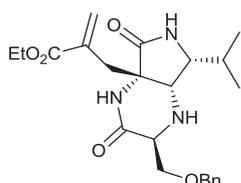


**ethyl 2-(((2S,4aS,7R,7aS)-2-benzyl-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G88** ( $C_{22}H_{29}N_3O_4$ , 399.48 g.mol $^{-1}$ ) :

Compound **G88** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams (1.5 h heating), starting from fused bis-lactam precursor **G83** (138.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.) with a 63 % yield ( $m = 68.0$  mg).

$^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  0.61 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 0.96 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.36 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.54 (dsept, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.71 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz,  $H_{CH_2_{quat}^*}$ ), 2.76 (dd, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 11.0$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 2.78 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz,  $H_{CH_2_{quat}^*}$ ), 3.02 (dd, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.38 (dd, 1H,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 3.48 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 3.59 (dd, 1H,  $J$

= 11.0 Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 4.31 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.94 (bs, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.48 (d, 1H,  $J = 1.1$  Hz,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.20-7.31 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  14.6 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 18.8 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 35.8 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 37.6 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 52.1 ( $C_{CH^*NH}$ ), 58.4 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 61.9 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 62.6 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 65.7 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 71.5 74.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 127.8-130.3 ( $C_{Ar}$ ), 131.7 ( $C_{C=CH_2}$ ), 136.5 ( $C_{C=CH_2}$ ), 139.1 ( $C_{Ar}$ ), 168.8 ( $C_{CO_2Et}$ ), 174.9 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 177.2 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); HPLC  $r_t = 1.81$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  400.3; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{22}H_{29}N_3O_4 + H]^+$  400.2236 g.mol<sup>-1</sup>, found 400.2236 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f = 0.32$  (DCM:EtOAc; 96:4).

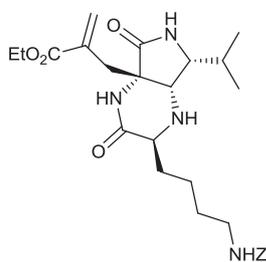


**ethyl 2-(((2S,4aS,7R,7aS)-2-((benzyloxy)methyl)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G89**

( $C_{23}H_{31}N_3O_5$ , 429.51 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G89** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-

lactams (2.0 h heating), starting from fused bis-lactam precursor **G84** (166.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) with a 59 % yield ( $m = 76.4$  mg).

$^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  0.97 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.07 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.82 (dsept, 1H,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.68 (s, 2H,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.45 (dd, 1H,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 4.3$  Hz,  $H_{CH^*iPr}$ ), 3.49 (dd, 1H,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 3.3$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.58 (dd, 1H,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 3.3$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.70 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 3.72 (dd, 1H,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 4.17 (dq, 1H,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.21 (dq, 1H,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.48 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 4.55 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.79 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.32 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.27-7.36 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  14.5 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 19.0 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.2 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 35.9 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 53.6 ( $C_{CH^*NH}$ ), 57.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 61.9 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 62.4 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 65.9 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 71.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 74.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 128.9-129.5 ( $C_{Ar}$ ), 131.4 ( $C_{C=CH_2}$ ), 136.0 ( $C_{C=CH_2}$ ), 139.3 ( $C_{Ar}$ ), 168.6 ( $C_{CO_2Et}$ ), 172.8 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 177.5 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); HPLC  $r_t = 1.79$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  430.3; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{23}H_{31}N_3O_5 + H]^+$  430.2342 g.mol<sup>-1</sup>, found 430.2344 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f = 0.34$  (DCM:MeOH; 95:5).



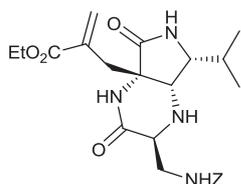
**ethyl 2-(((2S,4aS,7R,7aS)-2-(4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butyl)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G90**

( $C_{27}H_{38}N_4O_6$ , 514.61 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound **G90** was synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams (1.5 h heating), starting from fused bis-lactam precursor **G85** (175.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) with a 53 % yield ( $m =$

76.2 mg).

$^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  1.00 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.09 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.43-1.65 (m, 6H,  $H_{CH^*CH_2CH_2} + H_{CH^*CH_2CH_2} + H_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 1.84 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.71 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.78 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.13 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz,  $H_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 3.26 (dd,

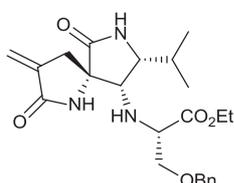
1H,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $H_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 3.48-3.55 (m, 2H,  $H_{CH^*NH} + H_{CH^*iPr}$ ), 4.25 (2dq, 2H,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.08 (s, 2H,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.90 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.42 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.31-7.37 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  14.6 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 19.2 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.7 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 24.5 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 28.5 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 30.5 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 30.8 ( $C_{CH_2CH_2NHZ}$ ), 35.9 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 41.5 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 52.0 ( $C_{CH^*NH}$ ), 56.7 ( $C_{CH^*CH_2CH_2}$ ), 61.6 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 62.6 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 65.5 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 67.3 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 128.8-129.5 ( $C_{Ar}$ ), 131.7 ( $C_{C=CH_2}$ ), 136.2 ( $C_{C=CH_2}$ ), 138.5 ( $C_{Ar}$ ), 158.9 ( $C_{CO_2}$ ), 168.7 ( $C_{CO_2Et}$ ), 175.0 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 176.9 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); HPLC  $r_t = 1.83$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  515.4; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{27}H_{38}N_4O_6 + H]^+$  515.2870 g.mol<sup>-1</sup>, found 515.2872 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f = 0.13$  (DCM:MeOH; 97:3).



**ethyl 2-(((2S,4aS,7R,7aS)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)methyl)-7-isopropyl-3,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-4a-yl)methyl)acrylate G91** ( $C_{24}H_{32}N_4O_6$ , 472.53 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound G91 was

synthesized according to the pathway B of the general experimental procedure for the synthesis of fused bis-lactams (2.5 h heating), starting from fused bis-lactam precursor G86 (180.5 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.) with a 51 % yield ( $m = 75.0$  mg).

$^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  0.94 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.81 (m, 1H,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.70 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.80 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.25 (dd, 1H,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 3.43-3.55 (m, 3H,  $H_{CH^*CH_2} + H_{CH^*CH_2} + H_{CH^*iPr}$ ), 3.74, (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 4.27 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz  $H_{CH_2CH_3}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.10 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.92 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 6.46 (s, 1H,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.31-7.37 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  14.5 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 19.1 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.8 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.3 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 35.7 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 41.3 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 52.4 ( $C_{CH^*NH}$ ), 57.5 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 61.7 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 62.7 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 65.6 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 67.6 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 128.9-129.5 ( $C_{Ar}$ ), 131.8 ( $C_{C=CH_2}$ ), 136.1 ( $C_{C=CH_2}$ ), 138.2 ( $C_{Ar}$ ), 158.9 ( $C_{CO_2}$ ), 168.6 ( $C_{CO_2Et}$ ), 171.8 ( $C_{NHCOCH_2}$ ), 176.8 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); HPLC  $r_t = 1.84$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  473.2; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{24}H_{32}N_4O_6 + H]^+$  473.2400 g.mol<sup>-1</sup>, found 473.2401 g.mol<sup>-1</sup>;  $R_f = 0.38$  (DCM:MeOH; 95:5).



**(S)-ethyl 3-(benzyloxy)-2-(((5S,8R,9S)-8-isopropyl-3-methylene-2,6-dioxo-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-9-yl)amino)propanoate G92** ( $C_{23}H_{31}N_3O_5$ , 429.51 g.mol<sup>-1</sup>) : Compound G92 was synthesized according to the general experimental

procedure for the fused to spiro rearrangement starting from fused bis-lactam G89 (37.0 mg, 86.0  $\mu$ mol, 1.0 equiv.) and using absolute ethanol as the solvent with a 29 % yield ( $m = 10.7$  mg).

$^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  0.98 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.07 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 1.88 (dsept, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH(CH_3)_2}$ ), 2.80 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 2.96 (dt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{CH_2quatC^*}$ ), 3.27 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz,  $H_{CH^*NH}$ ), 3.31 (m, 1H,  $H_{CH^*iPr}$ ),<sup>a</sup> 3.59-3.65 (m, 2H,  $H_{CH^*CH_2} + H_{CH^*CH_2}$ ), 3.71 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $H_{CH^*CH_2}$ ), 4.14 (q, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $H_{CH_2CH_3}$ ), 4.54 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 4.61 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $H_{CH_2Ph}$ ), 5.44 (bt, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{C=CH_2}$ ),

5.95 (bt, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H_{C=CH_2}$ ), 7.26-7.36 (m, 5H,  $H_{Ar}$ );  $^{13}C$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  14.5 ( $C_{CH_2CH_3}$ ), 19.4 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 20.5 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 28.4 ( $C_{CH(CH_3)_2}$ ), 35.5 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 62.0 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 62.3 ( $C_{CH_3CH_2}$ ), 62.5 ( $C_{CH^*iPr}$ ), 65.2 ( $C_{CH^*NH}$ ), 68.0 ( $C_{CH_2quatC^*}$ ), 72.2 ( $C_{CH^*CH_2}$ ), 74.4 ( $C_{CH_2Ph}$ ), 117.3 ( $C_{C=CH_2}$ ), 128.8-129.4 ( $C_{Ar}$ ), 139.1 ( $C_{C=CH_2}$ ), 139.8 ( $C_{Ar}$ ), 172.6 ( $C_{NHCO=CH_2}$ ), 174.0 ( $C_{CO_2Et}$ ), 178.8 ( $C_{NHCOquatC^*}$ ); HPLC  $r_t = 1.92$  min; ESI-MS<sup>+</sup>  $m/z$  430.3; HRMS (TOF ES MS<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $[C_{23}H_{31}N_3O_5 + H]^+$  430.2342 g.mol<sup>-1</sup>, found 430.2341 g.mol<sup>-1</sup>.

<sup>a</sup> in solvent peak, chemical shift determined by HSQC

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---



1. J. M. Ostresh, G. M. Husar, S. E. Blondelle, B. Dörner, P. A. Weber, and R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, **91**, 11138–11142.
2. H. Hart and G. J. Karabatsos, *Advances in alicyclic chemistry. Vol. 3*, Academic Press, New York; London, 1971.
3. W. Feng, B. D. Hilton, W. Zhong, J. Yang, X. Yang, W. Tong, and G. E. Martin, *Magn. Reson. Chem.*, 2012, **50**, 576–579.
4. W. Zhong, X. Yang, W. Tong, and G. E. Martin, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012, **66**, 40–49.
5. S. Cortial, P. Chaignon, D. Sergent, S. Dezard, and J. Ouazzani, *J. Mol. Catal. B Enzym.*, 2012, **76**, 1–8.
6. S. Cai, Y. Luan, X. Kong, T. Zhu, Q. Gu, and D. Li, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2168–2171.
7. R. M. McCarty, C. Krebs, and V. Bandarian, *Biochemistry (Mosc.)*, 2013, **52**, 188–198.
8. J. D. Sunderhaus, T. J. McAfoos, J. M. Finefield, H. Kato, S. Li, S. Tsukamoto, D. H. Sherman, and R. M. Williams, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 22–25.
9. F. Kong, T. Zhu, W. Pan, R. Tsao, T. G. Pagano, B. Nguyen, and B. Marquez, *Magn. Reson. Chem.*, 2012, **50**, 829–833.
10. S. Choi, M. W. Ruzsyczky, H. Zhang, and H. Liu, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 10130–10132.
11. P. Seephonkai, S. G. Pyne, A. C. Willis, and W. Lie, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 2085–2088.
12. H. Ding, A. G. Roberts, and P. G. Harran, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 303.
13. M. D. Duque, C. Ma, E. Torres, J. Wang, L. Naesens, J. Juárez-Jiménez, P. Camps, F. J. Luque, W. F. DeGrado, R. A. Lamb, L. H. Pinto, and S. Vázquez, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 2646–2657.
14. T. H. Al-Tel, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 4615–4621.
15. C. G. Wermuth, *The Practice of medicinal chemistry*, Academic Press, London; San Diego, 1996.
16. J. Eden, M. Higginbottom, D. Hill, D. Horwell, J. Hunter, K. Martin, M. Pritchard, S. Rahman, R. Richardson, and E. Roberts, *Eur. J. Med. Chem.*, 1993, **28**, 37–45.
17. B. Hoefgen, M. Decker, P. Mohr, A. M. Schramm, S. A. F. Rostom, H. El-Subbagh, P. M. Schweikert, D. R. Rudolf, M. U. Kassack, and J. Lehmann, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 760–769.
18. I. A. Moussa, S. D. Banister, M. Manoli, M. R. Doddareddy, J. Cui, R. H. Mach, and M. Kassiou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 5493–5497.
19. L. Guandalini, E. Martini, L. Di Cesare Mannelli, S. Dei, D. Manetti, S. Scapecchi, E. Teodori, C. Ghelardini, and M. N. Romanelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 1936–1939.
20. E. Martini, A. Salvicchi, C. Ghelardini, D. Manetti, S. Dei, L. Guandalini, C. Martelli, M. Melchiorre, C. Cellai, S. Scapecchi, E. Teodori, and M. N. Romanelli, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 7606–7614.
21. L. Hu, W. Song, Y. Meng, D. Guo, X. Liu, and L. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 7547–7550.
22. L. F. Silva Jr., *Tetrahedron*, 2002, **58**, 9137–9161.
23. H. Weinstabl, T. Gaich, and J. Mulzer, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2834–2837.
24. D. Dhara, K. S. Gayen, S. Khamarui, P. Pandit, S. Ghosh, and D. K. Maiti, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 10441–10449.
25. A. G. Ross, S. D. Townsend, and S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 204–210.
26. J. Sánchez-Flores, V. G. Pelayo-González, M. Romero-Ávila, B. Flores-Pérez, M. Flores-Álamo, and M. A. Iglesias-Arteaga, *Steroids*, 2013, **78**, 234–240.
27. S. R. S. Sarsah, M. R. Lutz, M. Zeller, D. S. Crumrine, and D. P. Becker, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 2051–2058.
28. C. Thommen, C. K. Jana, M. Neuburger, and K. Gademann, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1390–1393.
29. B. Bradshaw and J. Bonjoch, *Synlett*, 2011, **23**, 337–356.
30. I. R. M. Tébéka, G. B. Longato, M. V. Craveiro, J. E. de Carvalho, A. L. T. G. Ruiz, and L. F. Silva, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 16890–16901.
31. H. Meier, *Molecules*, 2012, **17**, 1548–1570.
32. L. J. K. Boerner, D. F. Dye, T. Köpke, and J. M. Zaleski, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 599–620.
33. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer, 2006, vol. 32 volumes, pp. ISSN: 1861–9282 (Print), 1861–9290 (Online).
34. M. L. Campbell and B. A. Waite, *J. Chem. Educ.*, 1990, **67**, 386–388.
35. W. Seitz, H. Geneste, G. Backfisch, J. Delzer, C. Graef, W. Hornberger, A. Kling, T. Subkowski, and N. Zimmermann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 527–531.
36. *Anticancer agents from natural products*, Taylor & Francis, Boca Raton, Fla, 2005.
37. T. Nakabayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3900–3906.
38. J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 6364–6368.
39. T. Nakabayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3909–3913.
40. J. Zhang, Y.-Q. Wang, X.-W. Wang, and W.-D. Z. Li, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6154–6162.

41. G. Gazieva, P. Poluboyarov, L. Popov, N. Kolotyrykina, A. Kravchenko, and N. Makhova, *Synthesis*, 2012, **44**, 3366–3370.
42. A. N. Kravchenko, G. A. Gazieva, S. V. Vasilevskii, P. A. Belyakov, and Y. V. Nelyubina, *Mendeleev Commun.*, 2012, **22**, 299–301.
43. A. Tabatchnik-Rebillon, C. Aubé, H. Bakkali, T. Delaunay, G. T. Manh, V. Blot, C. Thobie-Gautier, E. Renault, M. Souldard, A. Planchat, J.-Y. Le Questel, R. Le Guével, C. Guguen-Guillouzo, B. Kauffmann, Y. Ferrand, I. Huc, K. Urgin, S. Condon, E. Léonel, M. Evain, J. Lebreton, D. Jacquemin, M. Pipelier, and D. Dubreuil, *Chem. - Eur. J.*, 2010, **16**, 11876–11889.
44. H. Bakkali, C. Marie, A. Ly, C. Thobie-Gautier, J. Graton, M. Pipelier, S. Sengmany, E. Léonel, J.-Y. Nédélec, M. Evain, and D. Dubreuil, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **2008**, 2156–2166.
45. N. J. Bach, E. C. Kornfeld, N. D. Jones, M. O. Chaney, D. E. Dorman, J. W. Paschal, J. A. Clemens, and E. B. Smalstig, *J. Med. Chem.*, 1980, **23**, 481–491.
46. P. J. Silva, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 4653–4659.
47. L. Fu and G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 537–539.
48. S. Naud, M. Pipelier, C. Chaumette, G. Viault, F. Huet, S. Legoupy, and D. Dubreuil, *Synlett*, 2007, **2007**, 0403–0406.
49. S. Naud, M. Pipelier, G. Viault, A. Adjou, F. Huet, S. Legoupy, A.-M. Aubertin, M. Evain, and D. Dubreuil, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, **2007**, 3296–3310.
50. V. A. Mamedov, D. F. Saifina, I. K. Rizvanov, and A. T. Gubaidullin, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4644–4647.
51. V. A. Mamedov, N. A. Zhukova, T. N. Beschastnova, A. T. Gubaidullin, A. A. Balandina, and S. K. Latypov, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 9745–9753.
52. V. A. Mamedov, N. A. Zhukova, T. N. Beschastnova, E. I. Zakirova, S. F. Kadyrova, E. V. Mironova, A. G. Nikonova, S. K. Latypov, and I. A. Litvinov, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 292–296.
53. V. A. Mamedov, N. A. Zhukova, V. V. Syakaev, A. T. Gubaidullin, T. N. Beschastnova, D. I. Adgamova, A. I. Samigullina, and S. K. Latypov, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 1403–1416.
54. V. A. Mamedov, A. M. Murtazina, A. T. Gubaidullin, E. A. Hafizova, and I. K. Rizvanov, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 5186–5189.
55. V. A. Mamedov, E. A. Khafizova, A. T. Gubaidullin, A. M. Murtazina, D. I. Adgamova, A. I. Samigullina, and I. A. Litvinov, *Russ. Chem. Bull.*, 2011, **60**, 368–372.
56. V. A. Mamedov, D. F. Saifina, A. T. Gubaidullin, V. R. Ganieva, S. F. Kadyrova, D. V. Rakov, I. K. Rizvanov, and O. G. Sinyashin, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 6503–6506.
57. I. Fryšová, Z. Trávníček, J. Slouka, and P. Cankař, *ARKIVOC*, 2010, **ii**, 127–136.
58. S. Han, D. S. Siegel, and M. Movassaghi, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 3722–3726.
59. V. A. Golubev and V. D. Sen', *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, **46**, 1049–1052.
60. H. Abdelkafi, P. Herson, and B. Nay, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1270–1273.
61. H. Abdelkafi, L. Evanno, P. Herson, and B. Nay, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3447–3450.
62. O. Kubo, K. Yahata, T. Maegawa, and H. Fujioka, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 9197.
63. E. G. Maestrup, C. Wiese, D. Schepmann, P. Brust, and B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 393–405.
64. W.-H. Jung, C. Harrison, Y. Shin, J.-H. Fournier, R. Balachandran, B. S. Raccor, R. P. Sikorski, A. Vogt, D. P. Curran, and B. W. Day, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 2951–2966.
65. J. Gallon, J. Esteban, S. Bouzbouz, M. Campbell, S. Reymond, and J. Cossy, *Chem. - Eur. J.*, 2012, **18**, 11788–11797.
66. W. Wang, J. Li, L. Zhang, L. Song, M. Zhang, W. Cao, H. Deng, and M. Shao, *Synthesis*, 2012, **44**, 1686–1692.
67. E. Albano, D. Horton, and T. Tsuchiya, *Carbohydr. Res.*, 1966, **2**, 349–362.
68. M. Teijeira, Y. Fall, F. Santamarta, and E. Tojo, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 7926–7929.
69. T. Shih and Y. Fang, *Synth. Commun.*, 2007, **37**, 3337–3349.
70. T. Otsubo and V. Boekelheide, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **16**, 3881–3884.
71. C.-Y. Yu, M. Helliwell, J. Raftery, and M. L. Turner, *Chem. - Eur. J.*, 2011, **17**, 6991–6997.
72. V. P. Sheverdov, A. Y. Andreev, O. V. Ershov, O. E. Nasakin, V. A. Tafeenko, and V. L. Gein, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2012, **48**, 997–1005.
73. H. Frauenrath and J. Runsink, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2707–2712.
74. C. Nasveschuk and T. Rovis, *Synlett*, 2008, **2008**, 126–128.
75. C. G. Nasveschuk and T. Rovis, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 612–617.
76. M.-Y. Chang, Y.-H. Kung, and T.-C. Wu, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 3098–3101.
77. M.-Y. Chang, C.-Y. Lin, and C.-Y. Hung, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 3312–3320.
78. M.-Y. Chang, C.-H. Lin, Y.-L. Chen, C.-Y. Chang, and R.-T. Hsu, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1176–1179.

79. G.-W. Wang, Y.-M. Lu, Z.-X. Chen, and S.-H. Wu, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4841–4848.
80. D. Cruz Cruz, F. Yuste, M. R. Martín, A. Tito, and J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3820–3826.
81. S. J. Meek, F. Pradaux, E. H. Demont, and J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 3467–3477.
82. T. Liu, Y. Zhang, and Y. Blériot, *Synlett*, 2007, **2007**, 0905–0908.
83. M. Mondon, N. Fontelle, J. Désiré, F. Lecornué, J. Guillard, J. Marrot, and Y. Blériot, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 870–873.
84. S. K. Bagal, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. J. Russell, P. M. Scott, and J. E. Thomson, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 136–139.
85. S. K. Bagal, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, P. M. Scott, and J. E. Thomson, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 8133–8146.
86. D. B. England and A. Padwa, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2792–2802.
87. D. B. England and A. Padwa, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3249–3252.
88. P. B. Wakchaure, V. G. Puranik, and N. P. Argade, *Tetrahedron Asymmetry*, 2009, **20**, 220–224.
89. P. B. Wakchaure, S. Easwar, V. G. Puranik, and N. P. Argade, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1786–1791.
90. H. Liu, D. R. Siegel, and S. J. Danishefsky, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 423–425.
91. H. Heaney\*, M. O. Taha, and A. M. . Slawin, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3051–3054.
92. J. Springer, T. P. Jansen, S. Ingemann, H. Hiemstra, and J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **2008**, 361–367.
93. D. A. Horton, G. T. Bourne, J. Coughlan, S. M. Kaiser, C. M. Jacobs, A. Jones, A. Rühmann, J. Y. Turner, and M. L. Smythe, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 1386.
94. V. A. Mamedov, D. F. Saifina, A. T. Gubaidullin, A. F. Saifina, I. K. Rizvanov, and V. R. Ganieva, *Russ. Chem. Bull.*, 2009, **58**, 1986–1990.
95. V. A. Mamedov, D. F. Saifina, A. T. Gubaidullin, A. F. Saifina, and I. K. Rizvanov, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6231–6233.
96. J. L. Vrijdag, A. M. Van den Bogaert, and W. M. De Borggraeve, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1052–1055.
97. J. Choi, W. Lee, J. W. Namgoong, T.-M. Kim, and J. P. Kim, *Dyes Pigments*, 2013, **99**, 357–365.
98. S. D. Lucas, A. P. Rauter, and H. P. Wessel, *J. Carbohydr. Chem.*, 2008, **27**, 172–187.
99. D. . Witty, G. W. . Fleet, K. Vogt, F. . Wilson, Y. Wang, R. Storer, P. . Myers, and C. . Wallis, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4787–4790.
100. M. N. V. Sastry, S. Claessens, P. Habonimana, and N. De Kimpe, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2274–2280.
101. C. Kreitner, S. J. Geier, L. J. E. Stanlake, C. B. Caputo, and D. W. Stephan, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 6771.
102. D. W. Stephan and G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 46–76.
103. A. Khalaj and N. Adibpour, *Synth. Commun.*, 2008, **38**, 3662–3671.
104. O. S. Kanishchev, M. Sanselme, and J.-P. Bouillon, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 1322–1336.
105. L. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1902, **325**, 129–195.
106. M. Gómez, M. Paneque, M. L. Poveda, and E. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 6092–6093.
107. S. Fusi, F. Ponticelli, A. Ventura, and M. F. A. Adamo, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 5820–5822.
108. D. Farran, I. Parrot, J. Martinez, and G. Dewynter, *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**, 7488–7490.
109. A. Kamel and W. Abdou, *Synlett*, 2007, **2007**, 1269–1273.
110. R. Pratap, A. D. Roy, R. Roy, and V. J. Ram, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 1281–1285.
111. I. B. Dzvinchuk, A. N. Chernega, M. O. Lozinskii, and A. A. Tolmachev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2008, **44**, 682–689.
112. F. von Kieseritzky and J. Lindström, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4558–4561.
113. W. Huang, M.-Z. Liu, Y. Li, Y. Tan, and G.-F. Yang, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 5191–5197.
114. K.-S. C. Marriott, R. Bartee, A. Z. Morrison, L. Stewart, and J. Wesby, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 3319–3321.
115. E. Quezada, G. Delogu, D. Viña, L. Santana, G. Podda, M. Joao Matos, and C. Picciau, *Helv. Chim. Acta*, 2009, **92**, 1309–1314.
116. G. Delogu, C. Picciau, E. Quezada, L. Santana, and E. Uriarte, *Synlett*, 2007, **2007**, 1951–1953.
117. J. Sánchez-Flores, M. Romero-Ávila, A. Rosado-Abón, M. Flores-Álamo, and M. A. Iglesias-Arteaga, *Steroids*, 2013, **78**, 798–802.
118. A. Shiryayev, V. Shiryayev, A. Korlukov, and D. Khamitova, *Synthesis*, 2011, **2011**, 3204–3207.
119. H. Morita, A. Tatami, T. Maeda, B. Ju Kim, W. Kawashima, T. Yoshimura, H. Abe, and T. Akasaka, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7159–7163.
120. S. C. Farmer and S. H. Berg, *Molecules*, 2008, **13**, 1345–1352.
121. R. M. Faty, M. M. Youssef, and A. M. S. Youssef, *Molecules*, 2011, **16**, 4549–4559.

122. N. Armbruster, B. Jaschke, U. Kingebiel, C. Voit, F. dall' Antonia, and R. Herbst-Irmer, *Z. Für Anorg. Allg. Chem.*, 2008, **634**, 1937–1942.
123. F. Piron, N. Vanthuyne, B. Joulin, J.-V. Naubron, C. Cismaş, A. Terec, R. A. Varga, C. Roussel, J. Roncali, and I. Grosu, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 9062–9070.
124. A. Hamdach, R. J. Zaragozá, E. Zaballos-García, and J. Sepúlveda-Arques, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 2007, **806**, 141–144.
125. P. C. Gros, A. Doudouh, and C. Woltermann, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4717–4719.
126. M. Breuning, M. Steiner, D. Hein, C. Hörl, and P. Maier, *Synlett*, 2009, **2009**, 2749–2754.
127. C. Venkatesh and H.-U. Reissig, *Synthesis*, 2008, **2008**, 3605–3614.
128. H. K. Maurya, R. Pratap, A. Kumar, B. Kumar, V. Huch, V. K. Tandon, and V. Ji Ram, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 9091.
129. C. Paolucci and P. Righi, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 12763–12768.
130. D. Samuel, K. Norrell, and D. G. Hilmey, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 7278.
131. X. Zhang, T. Mu, F. Zhan, L. Ma, and G. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6164–6166.
132. B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 1428–1429.
133. B. Witkop, J. B. Patrick, and M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 2641–2647.
134. M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz, and E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, 1972, **105**, 2126–2142.
135. M. Mentel, M. Peters, J. Albering, and R. Breinbauer, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 965–970.
136. N. Shankaraiah and L. S. Santos, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 520–523.
137. G. G. Dubinina and W. J. Chain, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 939–942.
138. Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, and Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 3934–3935.
139. A. Becker, S. Kohfeld, T. Pies, K. Wieking, L. Preu, and C. Kunick, *Synthesis*, 2009, **2009**, 1185–1189.
140. A. M. M. Antunes, M. Sidarus, D. A. Novais, S. G. Harjivan, P. P. Santos, J. L. Ferreira da Silva, F. A. Beland, and M. M. Marques, *Molecules*, 2012, **17**, 2616–2627.
141. A. Ahmad and L. Silva, *Synthesis*, 2012, **44**, 3671–3677.
142. J. Castro, S. Salido, A. Sánchez, and J. Altarejos, *Synlett*, 2010, **2010**, 2747–2750.
143. S. Redon, X. Pannecoucke, X. Franck, and F. Outurquin, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 1260.
144. T. Meng, C. Fuhrer, and R. Häner, *Synlett*, 2009, **2009**, 1951–1954.
145. Z. Liu, W. Yu, L. Yang, and Z.-L. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 5321–5324.
146. F. Cermola, A. Guaragna, M. R. Iesce, G. Palumbo, R. Purcaro, M. Rubino, and A. Tuzi, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 10075–10080.
147. M. Paneque, C. M. Posadas, M. L. Poveda, N. Rendón, L. L. Santos, E. Álvarez, V. Salazar, K. Mereiter, and E. Oñate, *Organometallics*, 2007, **26**, 3403–3415.
148. J. E. DeLorbe, D. Horne, R. Jove, S. M. Mennen, S. Nam, F.-L. Zhang, and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 4117–4128.
149. V. Kikelj, K. Julienne, J.-C. Meslin, and D. Deniaud, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 5802–5804.
150. E. Block, R. S. Glass, E. V. Dikarev, N. E. Gruhn, J. Jin, B. Li, E. Lorange, U. I. Zakai, and S.-Z. Zhang, *Heteroat. Chem.*, 2007, **18**, 509–515.
151. M. J. Riveira, A. La-Venia, and M. P. Mischne, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 804–807.
152. M. J. Riveira, A. La-Venia, and M. P. Mischne, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 8678–8681.
153. V. N. Belov, V. V. Sokolov, B. D. Zlatopolskiy, and A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **2011**, 4093–4097.
154. R. Zimmer, M. Collas, R. Czerwonka, U. Hain, and H.-U. Reissig\*, *Synthesis*, 2008, **2008**, 237–244.
155. H.-U. Reissig, K. Homann, F. Hiller, and R. Zimmer, *Synthesis*, 2007, **2007**, 2681–2689.
156. A. Y. Sukhorukov, A. V. Lesiv, O. L. Eliseev, Y. A. Khomutova, T. N. Bondarenko, A. L. Lapidus, and S. L. Ioffe, *Mendeleev Commun.*, 2007, **17**, 122–124.
157. W. A. Maio, S. Sinishtaj, and G. H. Posner, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2673–2676.
158. M. D'hooghe, K. Mollet, S. Dekeukeleire, and N. De Kimpe, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 607.
159. A. O. Terent'ev, M. M. Platonov, A. I. Tursina, V. V. Chernyshev, and G. I. Nikishin, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 1917–1922.
160. A. P. Molchanov, A. A. Eremeeva, J. Kopf, and R. R. Kostikov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2008, **44**, 435–441.
161. N. Proust, J. C. Gallucci, and L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 2897–2900.
162. J.-Y. Li, B.-X. Zhao, W. Zhang, C. Li, X.-J. Huang, Y. Wang, P.-H. Sun, W.-C. Ye, and W.-M. Chen, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 3972–3979.
163. R. Janciene, A. Vektariene, Z. Stumbreviciute, and B. Puodziunaite, *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.*, 2011, **142**, 609–618.

164. M. Cordaro, G. Grassi, A. Rescifina, U. Chiacchio, F. Risitano, and A. Scala, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 608–611.
165. C. Pathirana, R. Shukla, J. Castoro, D. Weaver, L. Byrne, G. Pennarun-Thomas, and V. Palaniswamy, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 1586–1587.
166. Y. Vera-Ayoso, P. Borrachero, F. Cabrera-Escribano, M. Gómez-Guillén, J. Caner, and J. Farrás, *Synlett*, 2009, **2010**, 271–275.
167. A. Franconetti, S. Jatunov, P. Borrachero, M. Gómez-Guillén, and F. Cabrera-Escribano, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 676.
168. R. Beaudegnies, A. De Mesmaeker, A. Mallingier, M. Baalouch, and A. Goetz, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 2741–2744.
169. U. K. Bandarage and R. J. Davies, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 6415–6417.
170. P. J. Burke, L. C. Wong, W. Clegg, R. W. Harrington, T. C. Jenkins, R. J. Knox, I. T. Meikle, and S. P. Stanforth, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3918–3921.
171. V. E. Semenov, R. K. Giniyatullin, D. R. Sharafutdinova, and V. S. Reznik, *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, **46**, 439–443.
172. A. E. Nikolaev, V. E. Semenov, D. R. Sharafutdinova, Y. Y. Efremov, and V. S. Reznik, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 5994–5997.
173. V. E. Semenov, R. K. Giniyatullin, and V. S. Reznik, *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, **46**, 309–310.
174. S. Karimi, K. Ramig, E. M. Greer, D. J. Szalda, W. F. Berkowitz, P. Prasad, and G. Subramaniam, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 147–151.
175. M. Jasiński, T. Watanabe, and H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **2013**, 605–610.
176. D. Vidovic, Z. Lu, G. Reeske, J. A. Moore, and A. H. Cowley, *Chem. Commun.*, 2006, 3501–3503.
177. Z. Lu, M. Findlater, and A. H. Cowley, *Chem. Commun.*, 2007, 2873.
178. M. Nič, J. Jirát, B. Košata, A. Jenkins, and A. McNaught, Eds., in *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, IUPAC, Research Triangle Park, NC, 2.1.0 edn.
179. I. Dubovyk, D. Pichugin, and A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 5924–5926.
180. C. D. Gabbutt, B. M. Heron, C. Kilner, and S. B. Kolla, *Dyes Pigments*, 2012, **92**, 825–830.
181. J. D. White and S. Jana, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1433–1436.
182. E. Negishi, F. E. Cederbaum, and T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 2829–2832.
183. H. Ito, Y. Motoki, T. Taguchi, and Y. Hanzawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 8835–8836.
184. T. Nakahara, N. Okamoto, K. Suzuki, and O. Kanie, *Carbohydr. Res.*, 2008, **343**, 1624–1635.
185. L. A. Paquette, G. D. Parker, T. Tei, and S. Dong, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 7125–7134.
186. L. A. Paquette, X. Peng, J. Yang, and H.-J. Kang, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4548–4558.
187. J. Barluenga, L. Álvarez-Rodrigo, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, T. L. Sordo, and P. Campomanes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 2607–2609.
188. M. Sada, T. Furuyama, S. Komagawa, M. Uchiyama, and S. Matsubara, *Chem. - Eur. J.*, 2010, **16**, 10474–10481.
189. S. Bellemin-Laponnaz, H. Gisie, J. P. Le Ny, and J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 976–978.
190. I. Volchkov, S. Park, and D. Lee, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3530–3533.
191. I. Volchkov and D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 5324–5327.
192. S. E. Braslavsky, *Pure Appl. Chem.*, 2007, **79**, 293–465.
193. A. M. Celli, S. Ferrini, and F. Ponticelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **2006**, 3021–3025.
194. S. Pichette, S. Aubert-Nicol, J. Lessard, and C. Spino, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 11216–11226.
195. A. Drouin, D. K. Winter, S. Pichette, S. Aubert-Nicol, J. Lessard, and C. Spino, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 164–169.
196. S. Pichette, S. Aubert-Nicol, J. Lessard, and C. Spino, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 1328–1335.
197. D. K. Winter, A. Drouin, J. Lessard, and C. Spino, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2610–2618.
198. F. Weygand and H. J. Bestmann, *Chem. Ber.*, 1959, **92**, 528–529.
199. H. Tomioka, H. Okuno, and Y. Izawa, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 5278–5283.
200. D. F. Dye, T. Köpke, R. O. Ramabhadran, K. Raghavachari, and J. M. Zaleski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13110–13120.
201. T. Köpke, M. Pink, and J. M. Zaleski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 15864–15871.
202. C. D. Gabbutt, B. M. Heron, S. B. Kolla, C. Kilner, S. J. Coles, P. N. Horton, and M. B. Hursthouse, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 3096.
203. D. Álvarez-Dorta, E. I. León, A. R. Kennedy, C. Riesco-Fagundo, and E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 8917–8919.
204. T. Magauer, H. J. Martin, and J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 6032–6036.
205. W. Xu, S. Wu, L. Zhou, and G. Liang, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1978–1981.

206. M. Montanari, A. Bugana, A. K. Sharma, and D. Pasini, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 5018.
207. A. L. Poznyak, V. I. Pavlovskii, and L. V. Stopolyanskaya, *Russ. J. Coord. Chem.*, 2009, **35**, 101–107.
208. K. Mochida, J. Ohto, M. Masuda, M. Nanjo, H. Arie, and Y. Nakadaira, *Chem. Lett.*, 2008, **37**, 20–21.
209. T. Drewnowski, A. Chrostowska, S. Leśniak, A. Dargelos, and S. Khayar, *Helv. Chim. Acta*, 2008, **91**, 766–781.
210. P.-W. Tseng, C.-Y. Kung, H.-Y. Chen, and C.-H. Chou, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 8440–8446.
211. P.-W. Tseng, S.-W. Yeh, and C.-H. Chou, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3481–3485.
212. Z. Pechlivanidis, H. Hopf, and L. Ernst, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, **2009**, 223–237.
213. A. W. Amick, A. Wakamiya, and L. T. Scott, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5119–5122.
214. L. A. Crawford, H. McNab, A. R. Mount, and S. I. Wharton, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 6642–6646.
215. A. Al-Etaibi, E. John, M. R. Ibrahim, N. A. Al-Awadi, and Y. A. Ibrahim, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 6259–6274.
216. Y. A. Ibrahim, N. A. Al-Awadi, and E. John, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 10365–10374.
217. C. Wentrup, N. M. Lan, A. Lukosch, P. Bednarek, and D. Kvaskoff, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 743–753.
218. D. Kvaskoff, P. Bednarek, and C. Wentrup, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1600–1611.
219. D. Kvaskoff, M. Vosswinkel, and C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5413–5424.
220. W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta*, 2008, **91**, 338–353.
221. V. Stockmann, J. M. Bakke, P. Bruheim, and A. Fiksdahl, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3668–3672.
222. A. Naka, S. Ueda, S. Sakaguchi, T. Miura, H. Kobayashi, and M. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.*, 2010, **695**, 2499–2505.
223. A. Naka, S. Ueda, J. Ohshita, A. Kunai, T. Miura, H. Kobayashi, and M. Ishikawa, *Organometallics*, 2008, **27**, 2922–2928.
224. A. Rudi, Y. Benayahu, and Y. Kashman, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4013–4016.
225. C. P. Rosa, M. A. Kienzler, B. S. Olson, G. Liang, and D. Trauner, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 6529–6534.
226. G. Hua, A. L. Fuller, A. M. Z. Slawin, and J. D. Woollins, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, **2010**, 2607–2615.
227. G. Hua, A. L. Fuller, A. M. Z. Slawin, and J. D. Woollins, *Polyhedron*, 2011, **30**, 805–808.
228. M. R. Islam, Y. Takikawa, and K. T. Lim, *Heteroat. Chem.*, 2012, **23**, 154–159.
229. P. J. W. Elder and T. Chivers, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 7791–7804.
230. F. Tripoteau, L. Eberlin, M. A. Fox, B. Carboni, and A. Whiting, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 5414–5416.
231. V. Y. Korotaev, A. Y. Barkov, P. A. Slepukhin, M. I. Kodess, and V. Y. Sosnovskikh, *Mendeleev Commun.*, 2011, **21**, 277–279.
232. V. Y. Korotaev, A. Y. Barkov, P. A. Slepukhin, and V. Y. Sosnovskikh, *Russ. Chem. Bull.*, 2012, **61**, 1750–1760.
233. J. F. González, I. Ortín, E. de la Cuesta, and J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 6902.
234. A. D. Borthwick, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 3641–3716.
235. K. McClelland, P. J. Milne, F. R. Lucieto, C. Frost, S. C. Brauns, M. Van De Venter, J. Du Plessis, and K. Dyason, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, **56**, 1143–1153.
236. S. Kaakkola and R. J. Wurtman, *Brain Res. Bull.*, 1993, **32**, 667–672.
237. R. Shukla, R. C. Srimal, and C. Prasad, *Peptides*, 1997, **18**, 689–693.
238. H. Mizuma, F. Svec, C. Prasad, and C. Hilton, *Life Sci.*, 1997, **60**, 369–374.
239. M. T. G. Holden, S. Ram Chhabra, R. De Nys, P. Stead, N. J. Bainton, P. J. Hill, M. Manefield, N. Kumar, M. Labatte, D. England, S. Rice, M. Givskov, G. P. C. Salmond, G. S. A. B. Stewart, B. W. Bycroft, S. Kjelleberg, and P. Williams, *Mol. Microbiol.*, 1999, **33**, 1254–1266.
240. T. Coursindel, A. Restouin, G. Dewynter, J. Martinez, Y. Collette, and I. Parrot, *Bioorg Chem*, 2010, **38**, 210–217.
241. B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin, and C. Selve, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **16**, 1219–1222.
242. A. López-Cobeñas, P. Cledera, J. D. Sánchez, R. Pérez-Contreras, P. López-Alvarado, M. T. Ramos, C. Avendaño, and J. C. Menéndez, *Synlett*, 2005, 1158–1160.
243. A.-C. Carlsson, F. Jam, M. Tullberg, Å. Pilotti, P. Ioannidis, K. Luthman, and M. Grøtli, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5199–5201.
244. A.-L. Johnson, J. Bergman, M. Sjögren, and L. Bohlin, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 961–965.
245. M. Tullberg, K. Luthman, and M. Grøtli, *J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 915–922.
246. U. Schöllkopf, U. Groth, and C. Deng, *Angew Chem Int Ed*, 1981, **20**, 798–799.
247. U. Schöllkopf, W. Hartwig, and U. Groth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, **18**, 863–864.
248. G. Chaubet, T. Coursindel, X. Morelli, S. Betzi, P. Roche, Y. Guari, A. Lebrun, L. Toupet, Y. Collette, I. Parrot, and J. Martinez, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 4719.
249. N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 5734.

250. Yeung, S. Hong, and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6310.
251. D. Farran, D. Echalié, J. Martinez, and G. Dewynter, *J. Pept. Sci.*, 2009, **15**, 474.
252. H. Wamhoff and W. Kleimann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, 743.
253. J. Kaneti, A. J. Kirby, A. H. Koedjikov, and I. G. Pojarlieff, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 1098.
254. M. Meusel, A. Ambrožak, T. K. Hecker, and M. Gütschow, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4684.
255. J. C. Thenmozhiyal, P. T.-H. Wong, and W.-K. Chui, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 1527–1535.
256. K. Tiedje and D. Weaver, *Can. J. Neurol. Sci.*, 2008, **35**, 232–236.
257. T. Dyla, G. M. Zygmunt, D. Macia, J. Handzlik, M. Bednarski, B. Filipek, and K. Kieć-Kononowicz, *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, **39**, 1013–1027.
258. G. Spengler, M. Evaristo, J. Handzlik, J. Serly, J. Molnár, M. Viveiros, K. Kieć-Kononowicz, and L. Amaral, *Anticancer Res.*, 2010, **30**, 4867–4871.
259. C. V. Kavitha, M. Nambiar, C. S. Ananda Kumar, B. Choudhary, K. Muniyappa, K. S. Rangappa, and S. C. Raghavan, *Biochem. Pharmacol.*, 2009, **77**, 348–363.
260. R. N. Comber, R. C. Reynolds, J. D. Friedrich, R. A. Manguikian, R. W. Buckheit, J. W. Truss, W. M. Shannon, and J. A. Secrist, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 3567–3572.
261. A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pedersen, and C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 73–77.
262. J. E. Tompkins, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 855–859.
263. E. Ware, *Chem. Rev.*, 1950, **46**, 403.
264. H. Sobotka, M. F. Holzman, and J. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 4697–4702.
265. K. Ohmoto, T. Yamamoto, M. Okuma, T. Horiuchi, H. Imanishi, Y. Odagaki, K. Kawabata, T. Sekioka, Y. Hirota, S. Matsuoka, H. Nakai, M. Toda, J. C. Cheronis, L. W. Spruce, A. Gyorkos, and M. Wieczorek, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 1268.
266. T. Coursindel, D. Farran, J. Martinez, and G. Dewynter, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 906–909.
267. A. Liwo and J. Ciarkowski, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 1873.
268. K. D. Kopple and D. H. Marr, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 6193.
269. M. E. Jung and G. Piizzi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1735–1766.
270. R. F. Brown and N. M. Van Gulick, *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 1046–1049.
271. N. L. Allinger and V. Zalkow, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 701.
272. H. Watanabe, T. Yoshimura, S. Kawakami, T. Sasamori, N. Tokitoh, and T. Kawabata, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 5346.
273. S. D. Lee, T. H. Chan, and K. S. Kwon, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 3399–3402.
274. O. Hara, M. Ito, and Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 5537–5540.
275. D. Farran, I. Parrot, L. Toupet, J. Martinez, and G. Dewynter, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 3989–3996.
276. T. Coursindel, J. Martinez, and I. Parrot, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **2011**, 4519–4522.
277. J. Senczyszyn, H. Brice, and J. Clayden, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1922–1925.
278. C.-X. Zhou, L. Zou, L.-S. Gan, and Y.-L. Cao, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2734–2737.
279. Q. Chen, J. Liang, S. Wang, D. Wang, and R. Wang, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 1657–1659.
280. X. Chen, H. Chen, X. Ji, H. Jiang, Z.-J. Yao, and H. Liu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1846–1849.
281. Y. Zhao, L. Liu, W. Sun, J. Lu, D. McEachern, X. Li, S. Yu, D. Bernard, P. Ochsenbein, V. Ferey, J.-C. Carry, J. R. Deschamps, D. Sun, and S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 7223–7234.
282. S. Hong, M. Jung, Y. Park, M. W. Ha, C. Park, M. Lee, and H. Park, *Chem. - Eur. J.*, 2013, **19**, 9599–9605.
283. M. Amat, C. Ramos, M. Pérez, E. Molins, P. Florindo, M. M. M. Santos, and J. Bosch, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 1954–1956.
284. A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, and H. Waldmann, *Nat. Chem.*, 2010, **2**, 735–740.
285. B. Lv, Y. Feng, J. Dong, M. Xu, B. Xu, W. Zhang, Z. Sheng, A. Welihinda, B. Seed, and Y. Chen, *Chem. Med. Chem.*, 2010, **5**, 827–831.
286. C. Fytas, G. Zoidis, N. Tzoutzas, M. C. Taylor, G. Fytas, and J. M. Kelly, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 5250–5254.
287. A. Trabocchi, C. Lalli, F. Guarna, and A. Guarna, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 4594–4599.
288. Z. Z. Brown, J. Alleva, and C. E. Schafmeister, *Biopolymers*, 2011, **96**, 578–585.
289. Z. Z. Brown and C. E. Schafmeister, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1436–1439.
290. A. M. Kendhale, R. Gonnade, P. R. Rajamohanam, H.-J. Hofmann, and G. J. Sanjayan, *Chem. Commun.*, 2008, 2541.
291. M. Kheirabadi, N. Çelebi-Ölçüm, M. F. L. Parker, Q. Zhao, G. Kiss, K. N. Houk, and C. E. Schafmeister, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012.
292. C. E. Schafmeister, L. G. Belasco, and P. H. Brown, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 6406–6412.

293. M. J. Genin, W. H. Ojala, W. B. Gleason, and R. L. Johnson, *J Org Chem*, 1993, **58**, 2334–2337.
294. M. G. Hinds, J. H. Welsh, D. M. Brennand, J. Fisher, M. J. Glennie, N. G. J. Richards, D. L. Turner, and J. A. Robinson, *J Med Chem*, 1991, **34**, 1777–1789.
295. M. J. Genin, R. K. Mishra, and R. L. Johnson, *J Med Chem*, 1993, **36**, 3481–3483.
296. L. Colombo, M. Di Giacomo, V. Vinci, M. Colombo, L. Manzoni, and C. Scolastico, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 4501–4513.
297. D. J. Witter, S. J. Famiglietti, J. C. Cambier, and A. L. Castelhana, *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, **8**, 3137–3142.
298. B. Bochicchio and A. M. Tamburro, *Chirality*, 2002, **14**, 782–792.
299. G. Siligardi and A. F. Drake, *Biopolymers*, 1995, **37**, 281–292.
300. M. Kümin, L.-S. Sonntag, and H. Wennemers, *J Am Chem Soc*, 2007, **129**, 466–467.
301. F. Bernardi, M. Garavelli, M. Scatizzi, C. Tomasini, V. Trigari, M. Crisma, F. Formaggio, C. Peggion, and C. Toniolo, *Chem Eur J*, 2002, **8**, 2516–2525.
302. C. Tomasini, G. Angelici, and N. Castellucci, *Eur J Org Chem*, 2011, **2011**, 3648–3669.
303. C. Tomasini, V. Trigari, S. Lucarini, F. Bernardi, M. Garavelli, C. Peggion, F. Formaggio, and C. Toniolo, *Eur J Org Chem*, 2003, **2003**, 259–267.
304. P. Tremmel and A. Geyer, *J Am Chem Soc*, 2002, **124**, 8548–8549.
305. R. Zhang, F. Brownell, and J. S. Madalenoitia, *J Am Chem Soc*, 1998, **120**, 3894–3902.
306. A. Mamai, R. Zhang, A. Natarajan, and J. S. Madalenoitia, *J Org Chem*, 2001, **66**, 455–460.
307. S. Flemer, A. Wurthmann, A. Mamai, and J. S. Madalenoitia, *J Org Chem*, 2008, **73**, 7593–7602.
308. B. Raghavan, K. J. Skoblenick, S. Bhagwanth, N. Argintaru, R. K. Mishra, and R. L. Johnson, *J Med Chem*, 2009, **52**, 2043–2051.
309. R. V. Somu and R. L. Johnson, *J Org Chem*, 2005, **70**, 5954–5963.
310. J. Zaminer, C. Brockmann, P. Huy, R. Opitz, C. Reuter, M. Beyermann, C. Freund, M. Müller, H. Oschkinat, R. Kühne, and H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 7111–7115.
311. S. C. Gatling and J. E. Jackson, *J Am Chem Soc*, 1999, **121**, 8655–8656.
312. P. E. M. Siegbahn, O. Eisenstein, A. L. Rheingold, and T. F. Koetzle, *Acc Chem Res*, 1996, **29**, 348–354.
313. A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2939–3002.
314. F. E. Ziegler, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 1423–1452.
315. N. Srinivasan, A. Yurek-George, and A. Ganesan, *Mol. Divers.*, 2005, **9**, 291–293.
316. G. D. Fasman, *Circular dichroism and the conformational analysis of biomolecules*, Plenum Press, New York, 1996.
317. A. L. Rucker and T. P. Creamer, *Protein Sci. Publ. Protein Soc.*, 2002, **11**, 980–985.
318. M. L. Tiffany and S. Krimm, *Biopolymers*, 1968, **6**, 1767–1770.
319. E. W. Blanch, L. A. Morozova-Roche, D. A. Cochran, A. J. Doig, L. Hecht, and L. D. Barron, *J. Mol. Biol.*, 2000, **301**, 553–563.
320. A. L. Rucker, C. T. Pager, M. N. Campbell, J. E. Qualls, and T. P. Creamer, *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.*, 2003, **53**, 68–75.
321. E. A. Bienkiewicz, A.-Y. Moon Woody, and R. W. Woody, *J. Mol. Biol.*, 2000, **297**, 119–133.
322. L. J. Ball, R. Kühne, J. Schneider-Mergener, and H. Oschkinat, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2852–2869.
323. M. Ahmad, W. Gu, and V. Helms, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 7626–7630.
324. J.-C. Horng and R. T. Raines, *Protein Sci.*, 2006, **15**, 74–83.
325. M. A. Kelly, B. W. Chellgren, A. L. Rucker, J. M. Troutman, M. G. Fried, A.-F. Miller, and T. P. Creamer, *Biochemistry (Mosc.)*, 2001, **40**, 14376–14383.
326. L. Cotarca and H. Eckert, *Phosgenations: a handbook*, Wiley-VCH, Weinheim; [Great Britain], 2004.
327. Z. Shi, C. A. Olson, G. D. Rose, R. L. Baldwin, and N. R. Kallenbach, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2002, **99**, 9190–9195.
328. J. L. Foster, S. J. Denial, B. R. S. Temple, and J. V. Garcia, *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2011, **6**, 230–246.
329. S. Arold, P. Franken, M.-P. Strub, F. Hoh, S. Benichou, R. Benarous, and C. Dumas, *Structure*, 1997, **5**, 1361–1372.
330. H. Schmidt, S. Hoffmann, T. Tran, M. Stoldt, T. Stangler, K. Wiesehan, and D. Willbold, *J. Mol. Biol.*, 2007, **365**, 1517–1532.
331. E. M. Khalil, N. L. Subasinghe, and R. L. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 3441–3444.
332. R. B. Harris and I. B. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 231–232.
333. M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, S. N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, and K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 548–551.

334. J. Aubé, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 3063–3065.
335. L. Wang, Y. You, S. Wang, X. Liu, B. Liu, J. Wang, X. Lin, M. Chen, G. Liang, and H. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 4100–4102.
336. A. V. Ivachtchenko, A. Khvat, S. E. Tkachenko, Y. B. Sandulenko, and V. Y. Vvedensky, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6733–6736.
337. A. V. Ivachtchenko, S. E. Tkachenko, Y. B. Sandulenko, V. Y. Vvedensky, and A. V. Khvat, *J. Comb. Chem.*, 2004, **6**, 828–834.
338. S. F. Donaldson, S. C. Bergmeier, J. V. Hines, and M. S. Gerdeman, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2002, **21**, 111–123.
339. C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, and P. Tamborra, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2591–2597.
340. M. A. Casadei, C. Galli, and L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1051–1056.
341. G. Illuminati, L. Mandolini, and B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4960–4966.
342. K. H. Patterson, G. J. Depree, J. A. Zender, and P. J. Morris, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 281–284.
343. J. Kao and L. Radom, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 2515–2521.
344. J. F. Liebman and A. Greenberg, *Chem. Rev.*, 1976, **76**, 311–365.
345. L. B. Krivdin, *Magn. Reson. Chem.*, 2004, **42**, 500–511.
346. M. Nishizawa, H. Imagawa, and H. Yamamoto, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 511–521.
347. S. Kobayashi, *Synlett*, 1994, **9**, 689–701.
348. G. K. S. Prakash, T. Mathew, and G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 565–577.
349. C. Le Roux and J. Dubac, *Synlett*, 2002, 0181–0200.
350. S. Antoniotti, V. Dalla, and E. Duñach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 7860–7888.
351. S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, and W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 2227–2302.
352. S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 15–27.
353. J.-M. Begouin and M. Niggemann, *Chem. - Eur. J.*, 2013, **19**, 8030–8041.
354. S. Manabe and Y. Ito, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 4568–4572.
355. F. de Nanteuil, J. Loup, and J. Waser, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3738–3741.
356. F. Urabe, S. Nagashima, K. Takahashi, J. Ishihara, and S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 3847–3857.
357. J. Zhao, X. Liu, W. Luo, M. Xie, L. Lin, and X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 3473–3477.
358. N. Remme, K. Koschek, and C. Schneider, *Synlett*, 2007, **3**, 0491–0493.
359. T. A. Dineen, M. A. Zajac, and A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 16406–16409.
360. S. E. Eldred, D. A. Stone, S. H. Gellman, and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 3422–3423.
361. T. B. Nguyen, J. Sorres, M. Q. Tran, L. Ermolenko, and A. Al-Mourabit, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3202–3205.
362. G. C. M. Kondaiah, L. A. Reddy, K. S. Babu, V. M. Gurav, K. G. Huge, R. Bandichhor, P. P. Reddy, A. Bhattacharya, and R. V. Anand, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 106–109.
363. J. H. Kim, J. W. Lee, U. S. Shin, J. Y. Lee, S. Lee, and C. E. Song, *Chem. Commun.*, 2007, 4683–4685.
364. R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Sect. A*, 1976, **32**, 751–767.
365. K. Dehnicke and A. Greiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 1340–1354.



---

**TITRE.** Nouvelles réactions de contraction de cycle : outils pour la construction d'édifices organisés

**RÉSUMÉ.** Ces travaux de thèse s'inscrivent dans un projet à long terme concernant le développement de nouvelles réactions de contraction de cycle originales afin d'accéder à des édifices moléculaires organisés à activités biologiques potentielles. Généralement découvertes de manière fortuite, les réactions de contraction de cycle sont des réarrangements offrant l'avantage de modifier rapidement le squelette des molécules et permettant donc un accès facile à des analogues structurels, une propriété intéressante et utile aussi bien en chimie de synthèse qu'en chimie médicinale. Dans cette optique, trois réactions de contraction de cycle différentes ainsi que leurs applications seront rapportées dans ce manuscrit. La première décrit la réactivité particulière des bis-Boc 2,5-dicétopipérazines (DKPs) en milieu basique et leur conversion en hydantoïnes, deux squelettes hétérocycliques d'intérêt pharmacologique. Ce nouveau réarrangement a été appliqué à différentes DKPs avec des rendements satisfaisants et de bons excès énantio- ou diastéréoisomériques. L'intérêt des bis-Boc DKPs en tant que plateforme de départ dans la construction de structures complexes a ensuite été démontré lors de l'obtention de spirolactames grâce à l'utilisation de la réaction de réarrangement transannulaire de lactames activés (TRAL) et la mise au point d'une stratégie de cyclisation rapide et efficace. Après dimérisation de ces bicycles, les études par dichroïsme circulaire, RMN et modélisation moléculaire ont mis en évidence un comportement similaire à celui d'hélices de polyproline II (PPII), des structures peptidiques secondaires largement impliquées dans les interactions protéine-protéine et dans des processus pathogènes. Afin de valider le potentiel de mimés de nos dimères, une fonctionnalisation de ces substrats s'est avérée nécessaire, qui a été en partie réalisée grâce à la découverte d'une nouvelle réaction de contraction de cycle. Effectuée à chaud dans plusieurs solvants et en présence d'un catalyseur de type triflate, ce réarrangement permet la conversion de quelques bicycles accolés en spirocycles avec de bons rendements. L'intérêt de ces travaux réside ainsi sur l'utilisation de 2,5-dicétopipérazines activées comme substrat de départ et démontre la gamme d'applications multiples des réactions de contraction de cycle.

---

**TITLE.** New ring contraction reactions: tools for the construction of organised edifices

**SUMMARY.** This work is part of a long-term project aiming to develop new and original ring contraction reactions to access organised molecular edifices with potential biological activities. Ring contraction reactions are usually discovered in a fortuitous manner and present the advantage of rapid and efficient modifications of the molecular skeletons, allowing thus an easy access to structural analogues, a useful and interesting property both in terms of synthetic and medicinal chemistry. With this aim in mind, three different ring contraction reactions, as well as their uses, are reported in this manuscript. The first one describes the particular reactivity of bis-Boc 2,5-diketopiperazines (DKPs) in a basic medium and their conversion into hydantoins, two heterocyclic skeletons with pharmacological interest. This new rearrangement has been applied to several DKPs with acceptable yields and good enantio- or diastereoisomeric excesses. The interest of bis-Boc DKPs as starting platforms for the construction of complex structures has later been demonstrated with the obtaining of spirolactams thanks to the use of the transannular rearrangement of activated lactams (TRAL) reaction followed by a fast and efficient ring-synthesis strategy. The studies by circular dichroism, NMR and molecular modelling performed after the dimerisation of those bicycles showed a similar behaviour to the one of polyproline II (PPII) helix, a secondary peptidic structure involved in protein-protein interactions and in pathogenic processes. A functionalization of our dimer then turned out to be necessary in order to validate the mimic potential of our dimers, which was done in part thanks to the discovery a new ring contraction reaction. In the presence of a triflate catalyst in various solvents under high temperatures this rearrangement allows a clean conversion of some fused bicycles into spirocycles with good yields. The interest of this work thus lies in the use of activated 2,5-diketopiperazines as starting materials and demonstrates the wide range of applications of ring contraction reactions.

---

**MOTS-CLÉS.** Réactions de contraction de cycle, synthèse stéréosélective, spirolactames.

**INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE.** IBMM-UMR 5247-CNRS-Universités Montpellier 1 et 2, Bâtiment Chimie (17), Université Montpellier 2, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France.





---

**TITRE.** Nouvelles réactions de contraction de cycle : outils pour la construction d'édifices organisés

**RÉSUMÉ.** Ces travaux de thèse s'inscrivent dans un projet à long terme concernant le développement de nouvelles réactions de contraction de cycle originales afin d'accéder à des édifices moléculaires organisés à activités biologiques potentielles. Généralement découvertes de manière fortuite, les réactions de contraction de cycle sont des réarrangements offrant l'avantage de modifier rapidement le squelette des molécules et permettant donc un accès facile à des analogues structurels, une propriété intéressante et utile aussi bien en chimie de synthèse qu'en chimie médicinale. Dans cette optique, trois réactions de contraction de cycle différentes ainsi que leurs applications seront rapportées dans ce manuscrit. La première décrit la réactivité particulière des bis-Boc 2,5-dicétopipérazines (DKPs) en milieu basique et leur conversion en hydantoïnes, deux squelettes hétérocycliques d'intérêt pharmacologique. Ce nouveau réarrangement a été appliqué à différentes DKPs avec des rendements satisfaisants et de bons excès énantio- ou diastéréoisomériques. L'intérêt des bis-Boc DKPs en tant que plateforme de départ dans la construction de structures complexes a ensuite été démontré lors de l'obtention de spirolactames grâce à l'utilisation de la réaction de réarrangement transannulaire de lactames activés (TRAL) et la mise au point d'une stratégie de cyclisation rapide et efficace. Après dimérisation de ces bicycles, les études par dichroïsme circulaire, RMN et modélisation moléculaire ont mis en évidence un comportement similaire à celui d'hélices de polyproline II (PPII), des structures peptidiques secondaires largement impliquées dans les interactions protéine-protéine et dans des processus pathogènes. Afin de valider le potentiel de mimés de nos dimères, une fonctionnalisation de ces substrats s'est avérée nécessaire, qui a été en partie réalisée grâce à la découverte d'une nouvelle réaction de contraction de cycle. Effectuée à chaud dans plusieurs solvants et en présence d'un catalyseur de type triflate, ce réarrangement permet la conversion de quelques bicycles accolés en spirocycles avec de bons rendements. L'intérêt de ces travaux réside ainsi sur l'utilisation de 2,5-dicétopipérazines activées comme substrat de départ et démontre la gamme d'applications multiples des réactions de contraction de cycle.

---

**TITLE.** New ring contraction reactions: tools for the construction of organised edifices

**SUMMARY.** This work is part of a long-term project aiming to develop new and original ring contraction reactions to access organised molecular edifices with potential biological activities. Ring contraction reactions are usually discovered in a fortuitous manner and present the advantage of rapid and efficient modifications of the molecular skeletons, allowing thus an easy access to structural analogues, a useful and interesting property both in terms of synthetic and medicinal chemistry. With this aim in mind, three different ring contraction reactions, as well as their uses, are reported in this manuscript. The first one describes the particular reactivity of bis-Boc 2,5-diketopiperazines (DKPs) in a basic medium and their conversion into hydantoins, two heterocyclic skeletons with pharmacological interest. This new rearrangement has been applied to several DKPs with acceptable yields and good enantio- or diastereoisomeric excesses. The interest of bis-Boc DKPs as starting platforms for the construction of complex structures has later been demonstrated with the obtaining of spirolactams thanks to the use of the transannular rearrangement of activated lactams (TRAL) reaction followed by a fast and efficient ring-synthesis strategy. The studies by circular dichroism, NMR and molecular modelling performed after the dimerisation of those bicycles showed a similar behaviour to the one of polyproline II (PPII) helix, a secondary peptidic structure involved in protein-protein interactions and in pathogenic processes. A functionalization of our dimer then turned out to be necessary in order to validate the mimic potential of our dimers, which was done in part thanks to the discovery a new ring contraction reaction. In the presence of a triflate catalyst in various solvents under high temperatures this rearrangement allows a clean conversion of some fused bicycles into spirocycles with good yields. The interest of this work thus lies in the use of activated 2,5-diketopiperazines as starting materials and demonstrates the wide range of applications of ring contraction reactions.

---

**MOTS-CLÉS.** Réactions de contraction de cycle, synthèse stéréosélective, spirolactames.

**INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE.** IBMM-UMR 5247-CNRS-Universités Montpellier 1 et 2, Bâtiment Chimie (17), Université Montpellier 2, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France.