



**HAL**  
open science

**Fonctionnalisation énantiosélective des  
isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées dans des conditions de  
catalyse par transfert de phase: accès aux acides  
 $\beta$ 2,2-aminés**

Timothée Cadart

► **To cite this version:**

Timothée Cadart. Fonctionnalisation énantiosélective des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées dans des conditions de catalyse par transfert de phase: accès aux acides  $\beta$ 2,2-aminés. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT: 2017NORMIR11 . tel-03081276

**HAL Id: tel-03081276**

**<https://theses.hal.science/tel-03081276>**

Submitted on 18 Dec 2020

**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.



Normandie Université

## THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de

« L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen »

### Fonctionnalisation énantiosélective des isoxazolidin-5-ones $\alpha$ -substituées dans des conditions de catalyse par transfert de phase : Accès aux acides $\beta^{2,2}$ -aminés

Présentée et soutenue par  
Timothée CADART

Thèse soutenue publiquement le 27 Octobre 2017  
devant le jury composé de

Pr. Christine SALUZZO	Professeur des universités (Le Mans) IMMM, Université du Maine	Rapporteur
Pr. Cyril BRESSY	Professeur des universités (Marseille) iSm2, Aix-Marseille Université	Rapporteur
Dr. Michaela GULEA	Directrice de Recherche CNRS (Strasbourg) UMR 7200, Faculté Pharmacie Strasbourg	Examineur
Dr. Vincent LEVACHER	Directeur de Recherche CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, Normandie Université	Membre invité
Dr. Stéphane PERRIO	Maître de Conférences (Caen) Laboratoire LCMT, Normandie Université	Co-directeur de thèse
Dr. Jean-François BRIERE	Directeur de Recherche CNRS (Rouen) Laboratoire COBRA, Normandie Université	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Jean-François BRIERE au laboratoire COBRA et co-dirigée par Stéphane PERRIO



## Remerciements

### Remerciements

Je voudrais remercier le Dr. Vincent Levacher pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA. Je remercie avec une attention particulière les docteurs Jean-François Brière et Stéphane Perrio pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet ainsi que pour les conseils, le temps et les discussions que vous m'avez accordés.

Je tiens à remercier les membres du jury : Michaela Gulea, Christine Saluzzo et Cyril Bressy pour avoir accepté de juger le travail réalisé au cours de ces trois années de doctorat.

Ensuite, je remercie le groupe Organocatalyse : le Dr. Sylvain O. et sa bonne humeur, Fabien L., Julien A., Pierre-Antoine N. et Thomas M. ainsi que les anciens thésards et postdocs : Etienne P., Christophe B., Jérémy G., Tony T. et Romain N. pour leurs conseils, leur gentillesse, leur patience et les nombreuses discussions scientifiques.

Un immense Merci à Clément B. pour ses conseils, sa joie de vivre, les discussions scientifiques, l'aide apportée sur la fin du projet de Sulfanylation. Merci pour tout tant dans la vie du labo et à l'extérieur.

Jonathan H. : On a passé trois années difficiles ensemble avec Kévin M. Tu as toujours été là pour écouter et discuter quand la chimie ne marchait pas. Sans doute, la plus belle rencontre de cette thèse.

A tous les autres membres du 3<sup>ème</sup> étage : Kévin M., Jean-Baptiste R., Ludovic P., Rabah A., Florence C., Emmanuel D., Marine H., Marine G., Sandra. C.R., Julien G., Aurélien A.J., Thibaut C. Jonathan E., Vincent G. et Alexandra L.D. pour les discussions et les moments passés en salle café.

Une grosse pensée aux filles, Laetitia B. 'Tia-Tia' et Emilie P. pour les nombreux conseils, aides, temps passés à vos côtés et tout ce que vous réalisez en Chimie analytique (CLHP dans mon cas). Ne changez surtout pas, on vous aime les filles. Mais aussi à Joëlle L. et Véronique C. pour les fous rires du matin.

Mais aussi beaucoup d'autres personnes de l'IRCOF ou non : Matthieu B. et Arlette E., Elodie C., Célia S., David R.L., Karine P., Mégane P., Pauline C., Florian H., Laura L., et Marion N. pour les agréables moments passés en votre compagnie durant ces trois années de vie rouennaise.

## Remerciements

Une pensée particulière pour de très bons amis rencontrés au cours de cette thèse : Kévin M., Adeline R., Amandine P. et Paul V., Alexandre B. et Laetitia D., Clément B. et Hélène G., Jonathan H. et Maryne S., Héloïse C. Toutes ces soirées, repas passés en votre compagnie m'ont rendu meilleur et j'espère qu'on ne se perdra pas de vue.

Je tiens aussi à remercier mes amis : Camille M. et Nanou, Matthieu L., Nicolas R., Clément G. et Célia G., Peter D. et Dominique L. et tous ceux rencontrés lors de mes études : à Aix-en-Provence, à Marseille et à Prague.

Enfin, je tiens à finir ces remerciements par ma famille : ma mère, qui a toujours été présente, toujours derrière moi à me soutenir, ma sœur Charlotte, mon père Jean-Marie, mon frère Rodolphe ainsi que ma grand-mère Christiane et mes grand-parents.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes que je n'ai pas citées telles que les stagiaires, ma famille et mes amis...

## Table des matières

Liste des abréviations .....	1
Préambule .....	3
1. Les isoxazolidin-5-ones : synthèses et applications .....	3
1. Contexte du sujet .....	9
Chapitre I. Introduction bibliographique .....	13
I.1. Organocatalyse et la catalyse par transfert de phase.....	13
I.1.1. Chronologie de la catalyse par transfert de phase .....	15
I.1.2. Aspects mécanistiques .....	17
I.1.3. Les grandes familles de catalyseurs .....	19
I.1.4. Formation de liaisons C–S sous CTP .....	22
I.1.5. Formation de liaisons C–C sous CTP : réaction de Michael.....	24
I.2. Synthèse organocatalysée et énantiosélective d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés .....	30
I.2.1. Synthèse d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés : formation de liaison C–X.....	31
I.2.2. Synthèse d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés : formation de liaison C–C .....	33
Chapitre II. Sulfanylation énantiosélective sous catalyse par transfert de phase .....	39
II.1. Les molécules soufrées dérivées d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés .....	39
II.2. Synthèse des précurseurs .....	43
II.2.1. Synthèse des acides de Meldrum .....	43
II.2.2. Synthèse des hydroxylamines <i>N</i> -alkoxycarbonyles .....	45
II.2.3. Synthèse des isoxazolidin-5-ones $\alpha$ -substituées.....	46
II.2.4. Synthèse des électrophiles soufrés.....	47
II.3. Sulfanylation énantiosélective des isoxazolidin-5-ones $\alpha$ -substituées.....	49
II.3.1. Validation de l'approche par CTP.....	49
II.3.2. Optimisation de la sulfanylation énantiosélective.....	51
II.3.2.a. Choix du catalyseur .....	51
II.3.2.b. Choix du solvant .....	55
II.3.2.c. Choix de la base .....	57

## Table des matières

II.3.2.d. Choix de l'électrophile soufré .....	58
II.3.2.e. Influence d'autres paramètres.....	59
II.3.3. Etendue de la réaction énantiosélective.....	60
II.3.3.a Champs d'application .....	60
II.3.3.b. Variation de l'électrophile soufré .....	64
II.3.4. Aspects mécanistiques .....	65
II.3.5. Vers une version multicomposés .....	68
II.3.6. Transformations chimiques.....	70
III.3.6.a. Réaction d'oxydation.....	70
III.3.6.b. Réactions d'ouvertures .....	70
III.3.6.c. Rupture de la liaison <i>N-O</i> .....	73
II.4. Conclusion .....	75
Chapitre III. Alkylation énantiosélective sous catalyse par transfert de phase .....	77
III.1. Réactions d'alkylation sous catalyse par transfert de phase par des halogénures d'alkyle .....	78
III.1.1. Réaction de méthylation .....	78
III.1.2. Réaction de benzylation et d'allylation.....	79
III.2. Réaction d'addition 1,4 sous catalyse par transfert de phase.....	81
III.2.1. Choix du catalyseur .....	81
III.2.2. Choix du solvant, de la base et de la température .....	84
III.2.3. Influence de l'acrylate et de la charge catalytique .....	87
III.2.4. Etendue et limites de la réaction .....	88
III.2.5. Aspects mécanistiques .....	91
III.2.6. Autres électrophiles .....	93
III.2.7. Transformations chimiques.....	94
III.3. Conclusion .....	96
Chapitre IV. Synthèse de nouveaux catalyseurs de transfert de phase.....	99
IV.1. Introduction bibliographique .....	99
IV.2. Synthèse de catalyseurs hybrides dérivés de Maruoka et Lygo .....	104
IV.2.1. Synthèse de l'amine atropoisomère .....	104

## Table des matières

IV.2.2. Synthèse de la partie tropos .....	105
IV.2.3. Formation des sels d'ammonium et caractérisation par RMN.....	108
IV.3. Evaluation des nouveaux catalyseurs à chiralité axiale .....	110
Chapitre V. Conclusion générale et perspectives.....	113
Experimental part.....	119
1.General procedures.....	119
2.1. Synthesis of precursors .....	120
2.2. Synthesis of Meldrum's acid derivatives.....	121
2.3. Synthesis of <i>N</i> -alkoxycarbonyl hydroxylamine .....	123
2.4. Synthesis of $\alpha$ -substituted isoxazolidin-5-ones.....	124
3. Enantioselective sulfanylation reaction .....	127
3.1. Synthesis of sulfanylated reagents.....	127
3.2. Synthesis of $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones .....	129
3.3. Synthetic transformations of $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones .....	140
4. Racemic alkylation reaction .....	142
5. Enantioselective conjugated addition reaction .....	143
5.1. Synthesis of acrylate reagents.....	143
5.2. Synthesis of $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones .....	145
5.3. Synthetic transformations of $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones .....	153
6. Synthesis of new phase-transfer catalysts .....	155
6.1. Synthesis of enantiopure amine .....	155
6.2. Synthesis of the tropos part .....	156
6.3 Preparation of the ammonium salts .....	160
Curriculum Vitae.....	165
Publications .....	167



## Liste des abréviations

- Å** : Angström
- AIBN** : Azobisisobutyronitrile
- APTS** : Acide *para*-toluènesulfonique
- Aq.** : Aqueux
- BEMP** : 2-*tert*-Butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
- BTTP** : *tert*-Butylimino-tri(pyrrolidino)phosphorane
- BINOL** : 1,1'-Binaphtalène-2,2'-diol
- Boc** : *tert*-Butoxycarbonyl
- Cat<sup>+</sup>** : Cation
- Cat.** : Catalyseur
- Cbz** : Carboxybenzyle
- CD** : Cinchonidinium
- CN** : Cinchoninium
- Conv.** : Conversion
- CLHP** : Chromatographie Liquide Haute Performance
- CPME** : Ether de Cyclopentyle et de méthyle
- CTP** : Catalyse par Transfert de Phase
- DBU** : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
- DMAP** : 4-Diméthylaminopyridine
- DMF** : *N,N*-Diméthylformamide
- DRX** : Diffraction des rayons X
- E** : Electrophile
- ed*** : excès diastéréomérique
- ee*** : excès énantiomérique
- éq.** : équivalent
- equiv. (partie exp)** : équivalent
- GEA** : Groupement électroattracteur
- GP** : Groupement partant
- HMPA** : Hexaméthylphosphoramide
- HRMS** : High Resolution Mass Spectrometry
- IR** : Infrarouge
- KAHA** : Hydroxylamine  $\alpha$ -cétoacide
- LiHMDS** : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
- LiTMP** : 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure de lithium

## Liste des abréviations

***m*-CPBA** : Acide métachloroperbenzoïque

**MTBE** : Ether de méthyle et de *tert*-butyle

**NAS** : *N*-ammonium spirannique

**NMM** : *N*-méthylmorpholine

**NMP** : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

**Nu** : Nucléophile

**PEPPSI<sup>TM</sup>-iPr** : Dichlorure de [1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidène](3-chloropyridyl)palladium(II)

**PDC** : Dichromate de pyridinium

**PTS** : Sécabate de Polyoxyéthanyle et d'α-tocophéryle

**Py** : Pyridine

**QD** : Quinidinium

**QN** : Quininium

**Rdt** : Rendement

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**Temp.** : Température

**t.a.** : Température ambiante

**TBD** : (1,5,7)-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène

**TFA** : acide trifluoroacétique

**THF** : Tétrahydrofurane

**T.M.** : Tamis moléculaire

**TMG** : Tétraméthylguanidine

**TMS** : triméthylsilyle

**TUC (Thio-urée catalyseur)** : 1-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-3-((1*R*,2*R*)-2-(diméthylamino)cyclohexyl)thiourée

## Préambule

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés, à Rouen, au sein du Laboratoire COBRA dans l'équipe « Hétérocycles » animée par Vincent Levacher (DR CNRS, UMR COBRA de l'Université de Rouen Normandie). Ils s'inscrivent dans une étroite collaboration, financée par le réseau régional Normand CRUNCH, entre le groupe de Jean-François Brière (DR CNRS, Rouen) et Stéphane Perrio (Maître de conférences, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique-LCMT, Caen). Ce sujet a pour origine un intérêt commun des deux partenaires normands pour la Catalyse par Transfert de Phase (CTP) asymétrique et la méthodologie de synthèse pour la formation de liaison carbone-hétéroatome (carbone-azote à Rouen et carbone-soufre à Caen).<sup>1,2</sup>

*Remarque : pour des questions d'ordre pratique, les numéros indexés avec le signe en prime seront seulement dédiés aux parties 'Préambule' et 'Introduction bibliographique'. Pour la suite du manuscrit, une nouvelle numérotation sera appliquée et reprendra au numéro 1.*

### 1. Les isoxazolidin-5-ones : synthèses et applications

Les isoxazolidin-5-ones fonctionnalisées sont des hétérocycles d'importance pour leur représentativité au sein de molécules qui possèdent un potentiel pharmacologique et comme intermédiaires clés en synthèse organique (Figure 1). Ce motif est présent dans diverses molécules bioactives, telles que les précurseurs de nucléosides décrits par Merino et Zhao,<sup>3</sup> mais aussi les dérivés de stéroïdes mentionnés par Shamsuzzaman.<sup>4</sup> Janecki a également montré que des dérivés d'isoxazolidin-5-ones avec un alcène exocyclique présentent des activités cytostatiques.<sup>5</sup> La charpente isoxazolidin-5-one est un précurseur essentiel pour la synthèse concise d'acides  $\beta$ -aminés, par le biais d'une réaction d'hydrogénolyse de la liaison

---

<sup>1</sup> Création de liaisons C-N : Mahé, O.; Dez, I.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7072.

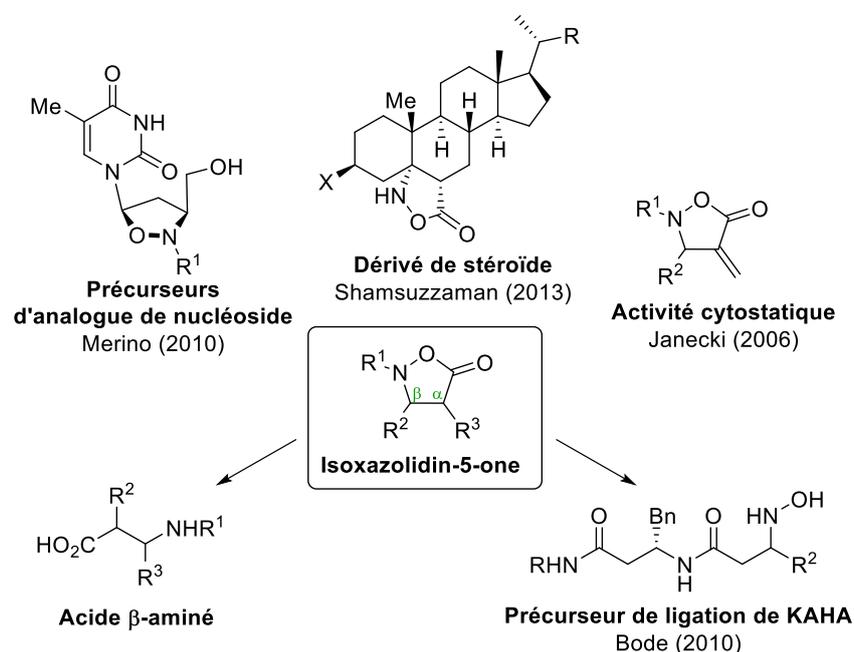
<sup>2</sup> Création de liaisons C-S : Gelat, F.; Jayashankaran, J.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3170.

<sup>3</sup> (a) Socha, D.; Jurczak, M.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 739. (b) Pan, S.; Amankulor, N. M.; Zhao, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6587. (c) Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3337.

<sup>4</sup> Shamsuzzaman; Khanam, H.; Mashrai, A.; Siddiqui, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 874.

<sup>5</sup> Janecki, T.; Wąsek, T.; Różalski, M.; Krajewska, U.; Studzian, K.; Janecka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1430.

azote-oxygène.<sup>6,7,8</sup> Ces dérivés d'acides aminés sont des briques moléculaires d'importance pour la construction de  $\beta$ -peptides et la synthèse de précurseurs d'intérêt en chimie médicinale.<sup>3</sup>



**Figure 1.**

Bode a récemment montré la formation de di- $\beta$ -peptides grâce à une réaction d'ouverture d'une isoxazolidin-5-one par un acide  $\beta$ -aminé.<sup>9</sup> La fonction hydroxylamine des di- $\beta$ -peptides obtenus a été exploitée dans le cadre de la ligation chimique KAHA (hydroxylamine d' $\alpha$ -cétoacide) (Schéma 1). Ce procédé consiste en un couplage chimiosélectif de segments peptidiques entre une hydroxylamine et des céto-acides pour former des liaisons amides. Il est effectué en milieux aqueux, sans catalyseur. Il a le principal atout de libérer de l'eau et du dioxyde de carbone comme seuls sous-produits de réaction.

<sup>6</sup> Revue sur la synthèse catalytique d'isoxazolidin-5-ones et leur transformation : Anniballetto, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Synthesis* **2017**, 49, 2117.

<sup>7</sup> (a) Baldwin, J. E.; Harwood, L. M.; Lombard, M. J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 4363. (b) Pearson, C.; Rinehart, K. L.; Sugano, M.; Costerison, J. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2901. (c) Berini, C.; Sebban, M.; Oulyadi, H.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5408. (d) Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2821. (e) Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4604. (f) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4961. (g) Lee, H.-S.; Park, J.-S.; Kim, B. M.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1575.

<sup>8</sup> Revues sur les acides  $\beta$ -aminés : (a) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A.; Editors, *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids, Second Edition*. **2005**; p 634 (b) Aguilar, M.-I.; Purcell, A. W.; Devi, R.; Lew, R.; Rossjohn, J.; Smith, A. I.; Perlmutter, P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2884. (c) Seebach, D.; Gardiner, J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1366. (d) Kim, S. M.; Yang, J. W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4737. (e) Cabrele, C.; Martinek, T. A.; Reiser, O.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9718.

<sup>9</sup> Juarez-Garcia, M. E.; Yu, S.; Bode, J. W. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4841.

## Préambule

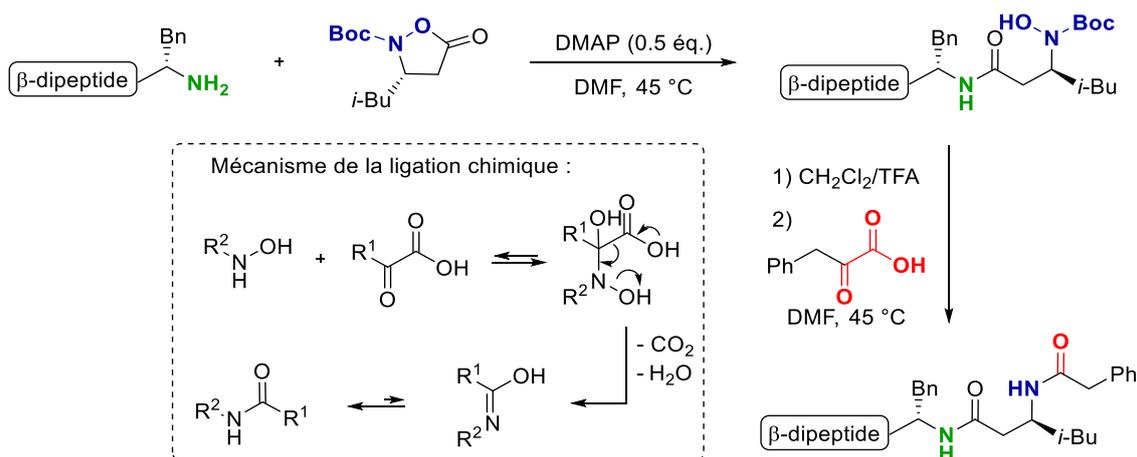


Schéma 1.

Les approches catalytiques menant à la formation d'isoxazolidin-5-ones  $\beta$ -substituées ont été largement étudiées.<sup>6</sup> Cependant, à notre connaissance, il n'existe que trois méthodologies énantiosélectives décrites pour les dérivés  $\alpha,\beta$ -disubstitués.

Sibi a montré, en 2003, une voie d'accès simple aux isoxazolidin-5-ones **3'** utilisant comme substrats de départ, l'hydroxylamine *N*-benzyle **1'** et des dérivés de l'acide tiglique **2'** (Schéma 2).<sup>10</sup> La réaction est conduite en présence d'un acide de Lewis chiral, un sel de magnésium complexé par une bis-oxazoline énantio pure. De bons excès diastéréomériques (*ed*) et de bons excès énantiomériques (*ee*) ont été obtenus, aussi bien avec des substituants aromatiques qu'aliphatiques. Un dérivé  $\alpha,\beta$ -diméthylé a été facilement réduit par le dihydrogène en présence de palladium pour conduire à l'acide  $\beta^{2,3}$ -aminé **4'** correspondant.

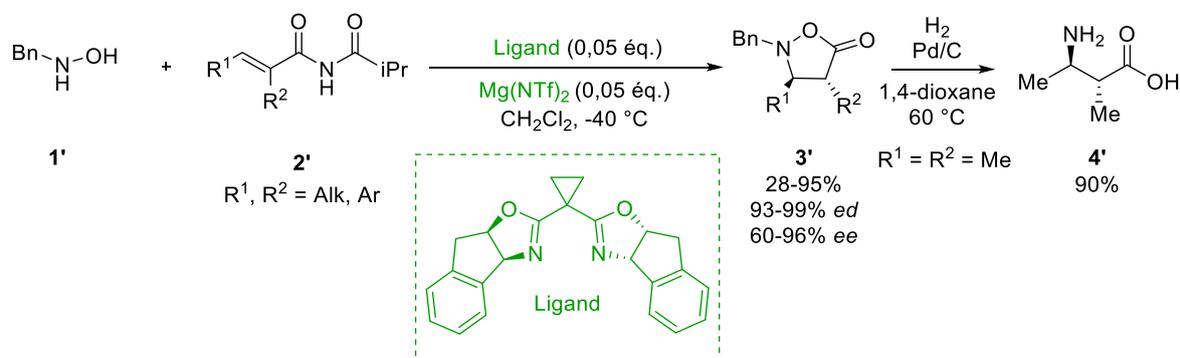


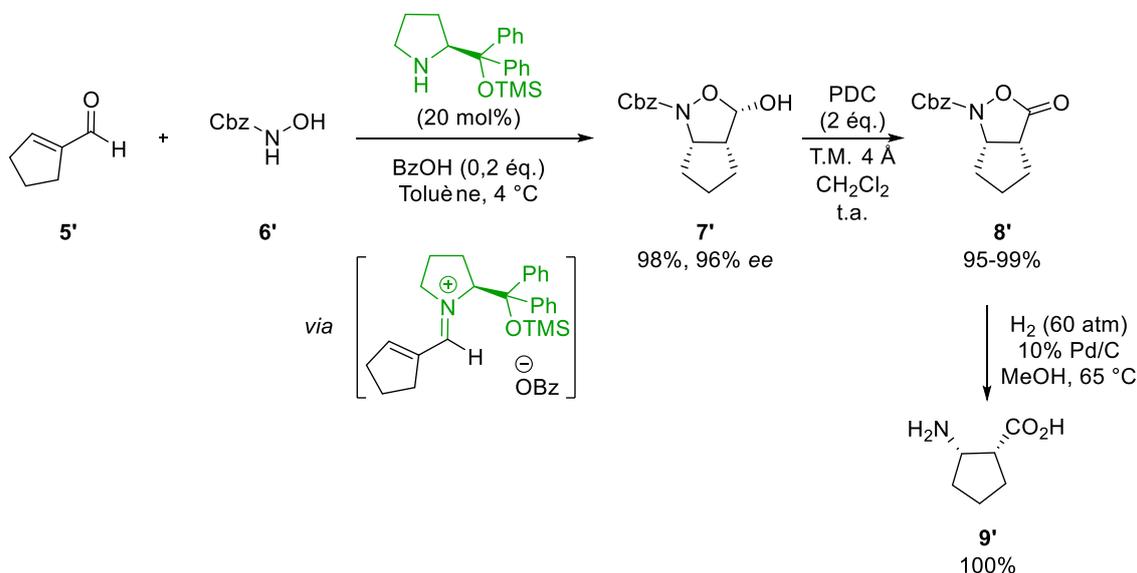
Schéma 2.

Pou et Moyano ont ensuite mis au point une voie de synthèse permettant l'accès à la cispentacine **9'**, un composé présentant des activités antifongiques (Schéma 3).<sup>11</sup> La synthèse commence par une séquence domino d'addition conjuguée, suivie d'une réaction de cyclisation à partir du cyclopentène-1-carboxaldéhyde **5'** et de l'hydroxylamine *N*-carboxybenzyle **6'**. Cette réaction est catalysée par un dérivé du prolinol, en présence d'acide benzoïque comme co-catalyseur acide. Elle met en jeu un intermédiaire réactionnel de type

<sup>10</sup> Sibi, M. P.; Prabakaran, N.; Ghorpade, S. G.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11796.

<sup>11</sup> Pou, A.; Moyano, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3103.

iminium. L'hydroxyisoxazolidine bicyclique **7'** a ainsi été synthétisée avec un bon rendement de 98% et un très bon *ee* de 96%. Une réaction d'oxydation avec le dichromate de pyridinium (PDC), en présence de tamis moléculaires, a ensuite été conduite afin de former l'isoxazolidin-5-one bicyclique **8'** correspondante. Une hydrogénolyse finale a permis l'obtention de la cispentacine **9'** cible.



### Schéma 3.

Plus récemment, Takemoto a mis au point une voie de synthèse des isoxazolidin-5-ones substituées **12'** par une fonction amine en position  $\alpha$  (Schéma 4).<sup>12</sup> La séquence domino qui a été développée consiste en une première réaction d'aza-Michael, suivie d'une réaction d'ouverture et d'une cyclisation. Cette approche fait intervenir l'hydroxylamine *N*-Boc **10'** et l'alkylidène d'oxazolone substitué **11'**, en présence d'un acide phosphorique dérivé du BINOL. Cependant des problèmes de stabilité, sur colonne de gel de silice, des isoxazolidin-5-ones **12'** formées ont incité les auteurs à réaliser des réactions d'ouvertures subséquentes. Le traitement des composés bruts dans le méthanol, en présence de triéthylamine, a permis d'obtenir les esters méthyliques d'acides  $\beta^{2,3}$ -aminés **13'** correspondants. Ces produits ont été isolés avec des rendements de moyens à bons (39–88%) et des *ee* jusqu'à 84%. Cette méthode présente des limitations, puisque notamment les groupements R des diverses isoxazolidin-5-ones synthétisées sont limités à des substituants alkyles.

<sup>12</sup> Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 696.

## Préambule

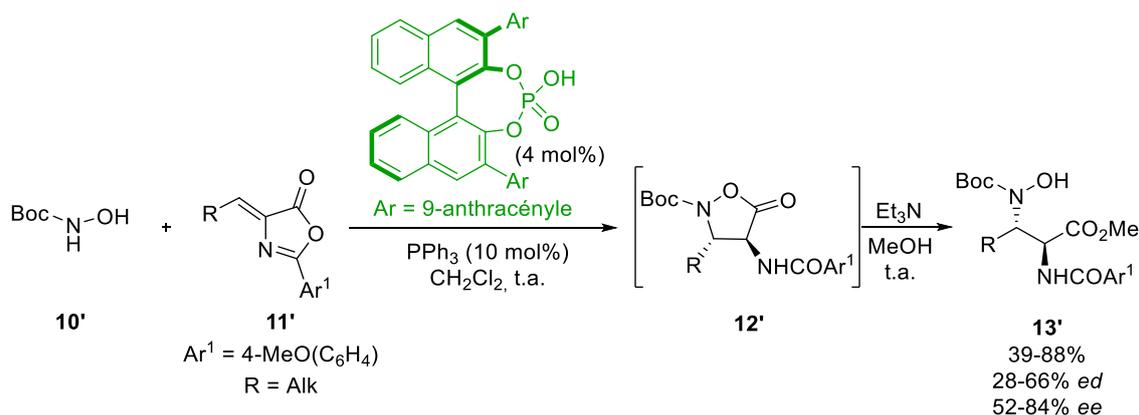


Schéma 4.

Une autre façon de préparer les isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\beta$ -disubstituées **16'** serait la fonctionnalisation en position  $\alpha$  de l'hétérocycle. Toutefois, seuls quelques précédents de modification sur ce site ont été mentionnés dans la bibliographie. Le premier exemple a été décrit en 1995 par le groupe de Saito (Schéma 5).<sup>13</sup> Il utilise une base forte (LiHMDS), afin de déprotoner les isoxazolidin-5-ones  $\beta$ -substituées **15'**. L'énolate intermédiaire est piégé par un électrophile, tel que le bromure de benzyle ou l'iodure de méthyle. La diastéréosélectivité est totale, en faveur des produits de stéréochimie relative *trans*. Sur un exemple, une réaction de di-alkylation a été aussi réalisée avec la répétition de la séquence déprotonation/substitution électrophile pour obtenir l'isoxazolidin-5-one  $\alpha,\alpha,\beta$ -trisubstituée **17'**.

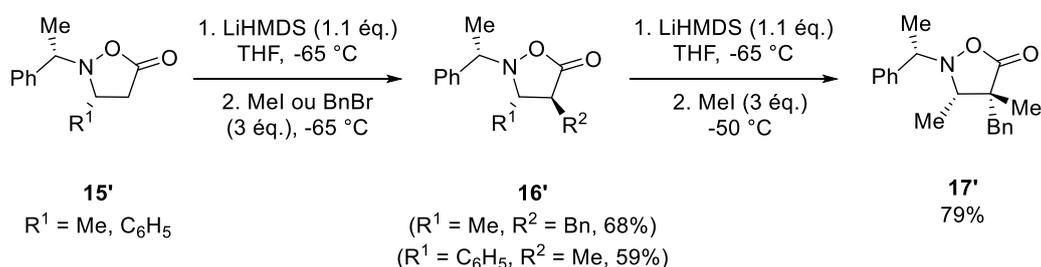


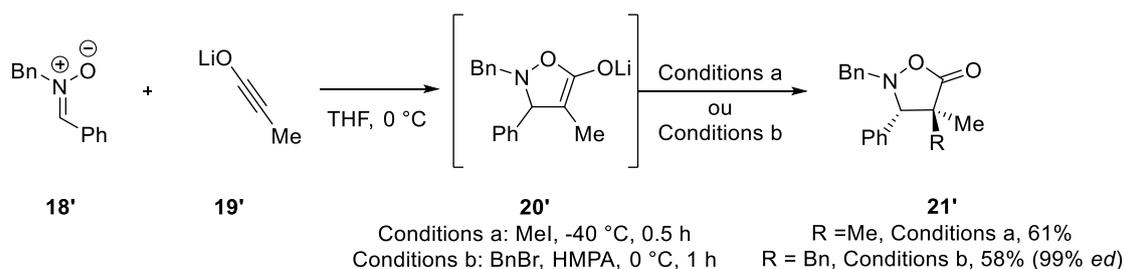
Schéma 5.

Shindo a développé une réaction de cycloaddition (3+2) entre la nitroène **18'** et l'ynolate de lithium **19'** conduisant à la formation de l'énolate d'isoxazolidinone **20'** intermédiaire (Schéma 6). Ce nucléophile **20'** a été piégé *in situ* par l'ajout dans le milieu réactionnel d'iodure de méthyle (R = Me) ou de bromure de benzyle (R = Bn), en présence de HMPA.<sup>14</sup> Des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha,\beta$ -trisubstituées **21'** ont ainsi été isolées.

<sup>13</sup> Ishikawa, T.; Nagai, K.; Kudoh, T.; Saito, S. *Synlett* **1995**, 1171.

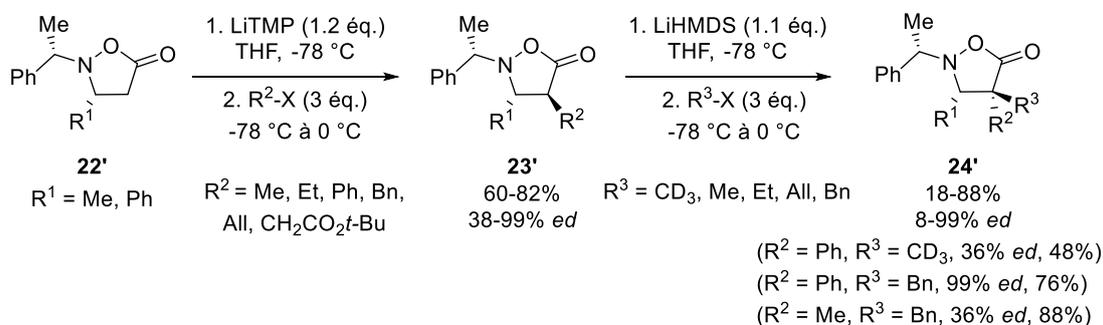
<sup>14</sup> Shindo, M.; Itoh, K.; Tsuchiya, C.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3119.

## Préambule



### Schéma 6.

En 2010, Davies a mis en place un protocole pour la formation d'isoxazolidin-5-ones  $\beta$ -substituées **22'**, basé sur l'addition conjuguée d'un amidure de lithium sur un acrylate.<sup>15</sup> Il parvient ainsi à synthétiser différentes isoxazolidinones  $\beta$ -substituées **22'**. Cependant l'étendue de la réaction est principalement limitée à la présence de groupements aryles. Il s'est ensuite intéressé à la fonctionnalisation en position  $\alpha$  de ces isoxazolidin-5-ones **22'** en utilisant un amidure de lithium (Schéma 7). De bons rendements (allant de 60 à 82%) ont été obtenus dans le cas des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\beta$ -disubstituées **23'**. Cependant lorsqu'ils ont réalisé la deuxième réaction de fonctionnalisation en position- $\alpha$ , des rendements modestes à bons (18–88%) sont observés pour les produits **24'**. La diastéréosélectivité varie de faible à excellente (8–99%) et dépend de la nature de l'électrophile introduit. Par exemple avec le substrat méthylé ( $R^1 = \text{Me}$ ), l'ajout de bromure de benzyle conduit à une diastéréosélectivité quasi-totale (99% *ed*). En revanche une chute significative (36% *ed*) est observée en présence d'iodométhane deutéré ( $\text{CD}_3\text{I}$ ).



### Schéma 7.

Bien que de jolis travaux aient mis en exergue la synthèse d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\beta$ -substituées, aucune réaction de fonctionnalisation catalytique et énantiosélective de cet hétérocycle n'a été décrite à ce jour. Le fil directeur de ma thèse a donc été de mettre en place une version énantiosélective et organocatalysée de fonctionnalisation en position- $\alpha$  d'isoxazolidin-5-ones.

<sup>15</sup> Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4604.

## 1. Contexte du sujet

Au sein de notre groupe, une synthèse énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **27'** et organocatalysée par la thiourée de l'*epi*-amino quinidine a été mise en place à partir des acides de Meldrum **25'** fonctionnalisés sur le carbone C-5 (Schéma 8).<sup>16</sup> Cette voie de synthèse est assez générale. En effet, de bons *ee*, de 73 à 88%, ont été obtenus avec des isoxazolidin-5-ones **27'** possédant des substituants aliphatiques variés. Il a ensuite été montré qu'il était facile de couper la liaison *N*-*O* avec du formiate d'ammonium, comme source de dihydrogène, en présence de palladium pour conduire à un acide  $\beta^2$ -aminé ( $R^1 = \text{Bn}$ ), l'homo-phénylalanine *N*-Boc correspondante **28'**.

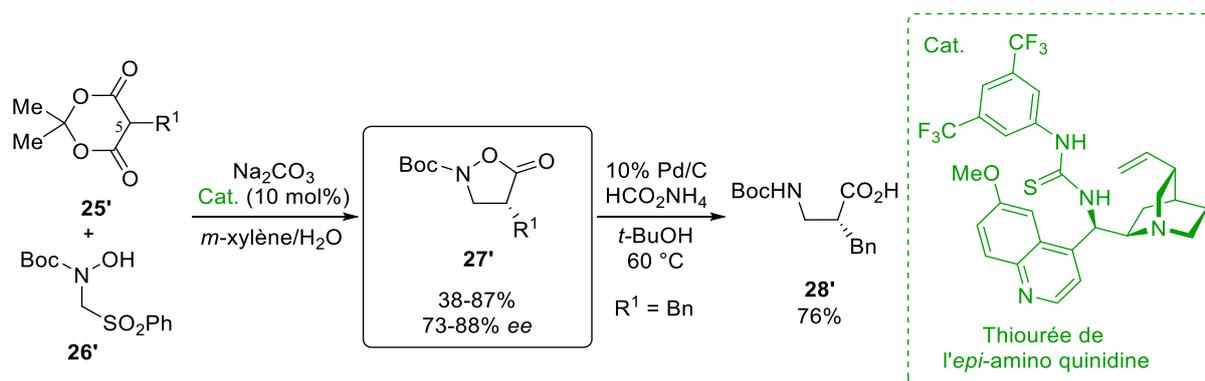


Schéma 8.

Cette séquence réactionnelle met en jeu la génération *in situ* de la nitronne *N*-Boc **29'**, à partir de l' $\alpha$ -sulfonyl amide correspondant **26'**,<sup>17</sup> et de l'anion de l'acide de Meldrum en présence d'une base de Brønsted chirale ( $R_3\text{N}$ ) et de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (Schéma 9). Il y a ensuite successivement une réaction d'annélation (3+2), une séquence domino de fragmentation-décarboxylation et une réaction de protonation énantiosélective.

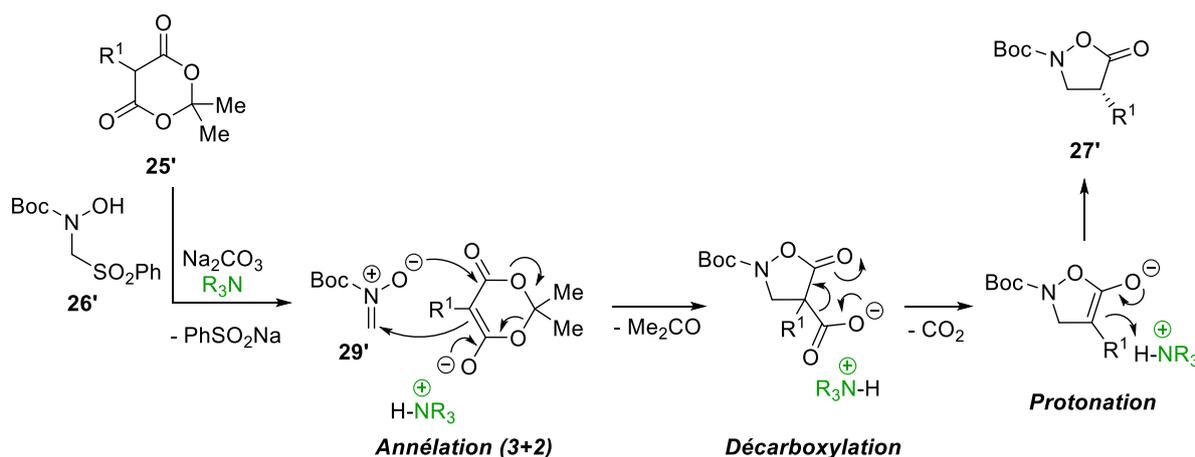


Schéma 9.

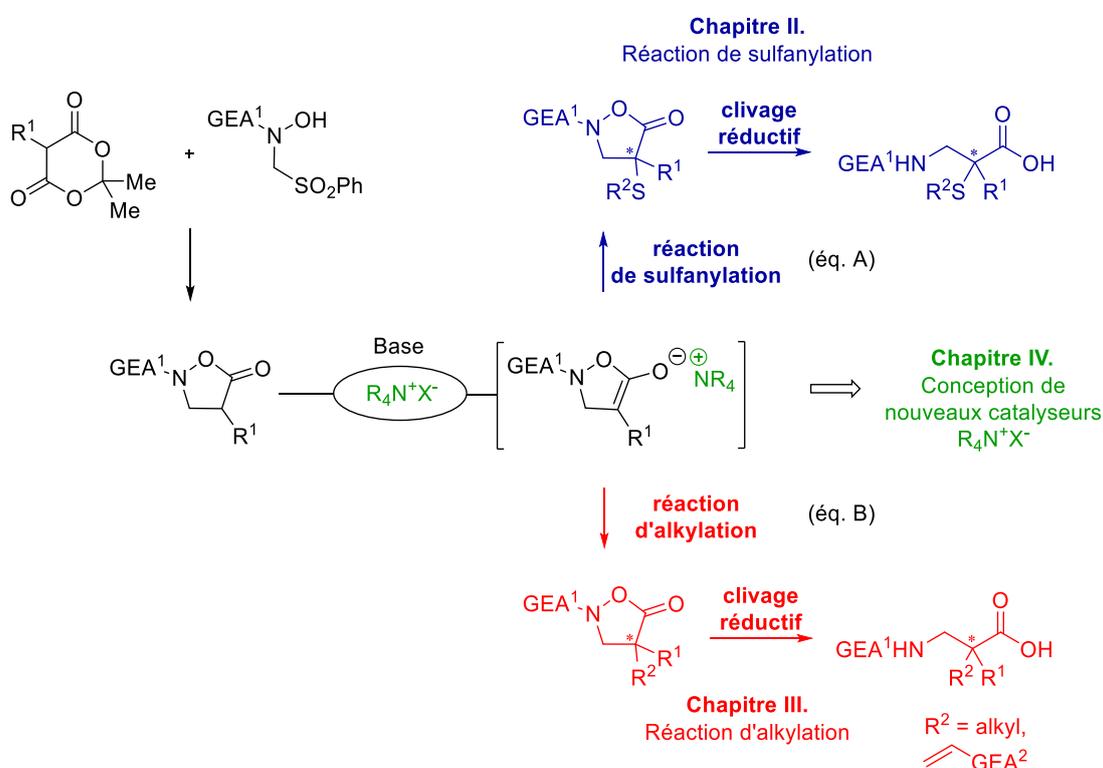
Cette réaction ouvre une voie de synthèse, sans précédent, à des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées portant un groupement électro attracteur (GEA) sous la forme d'une fonction

<sup>16</sup> Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11569.

<sup>17</sup> Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5147.

*N*-oxycarbonyle. Cette plateforme hétérocyclique offre une opportunité unique d'étudier la fonctionnalisation catalytique en position  $\alpha$  de la fonction carbonyle en faisant réagir un intermédiaire de type énolate avec divers électrophiles (Schéma 10).

Dans ce cadre, nous nous sommes orientés vers une version organocatalysée et énantiosélective par le biais d'une catalyse par transfert de phase (CTP) à l'aide de sels d'ammonium quaternaires chiraux énantio-purs ( $R_4N^+X^-$ ). Nous avons souhaité mettre en valeur ces divers points : (1) Développer une première fonctionnalisation catalytique et asymétrique d'isoxazolidin-5-ones facilitée par la présence d'un groupement électro-attracteur (GEA) sur l'atome d'azote. (2) Tirer profit de la configuration (*Z*) bien définie de l'énolate intermédiaire, limitant ainsi les possibilités d'états de transition. (3) Cette stratégie devrait permettre de construire des isoxazolidin-5-ones non-racémiques avec un centre stéréogène quaternaire chiral. (4) Un clivage réductif final de la liaison *N*-*O* devrait assurer la conversion en acides  $\beta^{2,2}$ -aminés énantiomériquement enrichis.



**Schéma 10.**

Ce manuscrit se déclinera de la manière suivante.

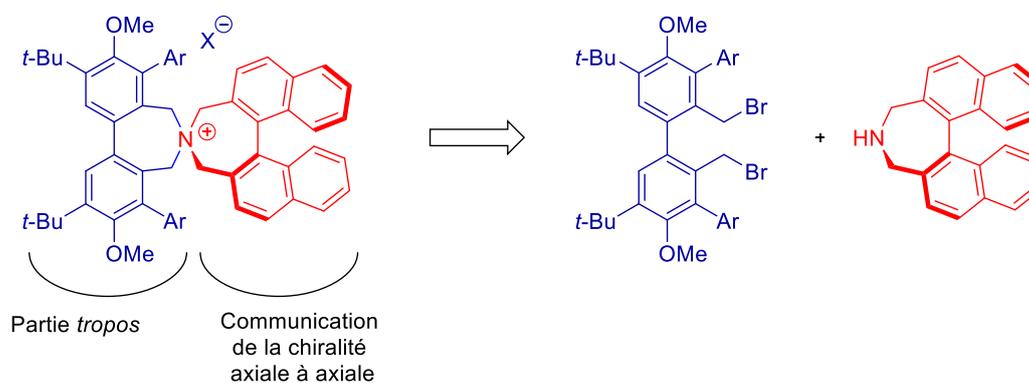
Un **premier chapitre**, essentiellement bibliographique, sera divisé en deux parties. D'abord (§ I.1), nous nous intéresserons à la catalyse par transfert de phase en insistant sur son historique, les différents mécanismes proposés mais aussi les grandes familles de catalyseurs utilisés. Une section sera dédiée aux antécédents de la bibliographie concernant la formation de liaison carbone-soufre (*C*-*S*) en CTP, puis la formation de liaison carbone-carbone (*C*-*C*) dans le cadre de la formation de centres stéréogènes quaternaires entièrement

carbonés. Ensuite (§ 1.2), un bilan sur les acides  $\beta^{2,2}$ -aminés sera aussi développé, comprenant en particulier les différentes voies de synthèses organocatalysées et énantiosélectives.

Dans un **second chapitre**, nous montrerons que la catalyse par transfert de phase est un outil de choix pour mettre en place une réaction d' $\alpha$ -sulfanylation (liaison C–S) sur les isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées (Schéma 10, éq. A).

Dans un **troisième chapitre**, nous aborderons le développement d'une réaction d'alkylation (liaison C–C) par transfert de phase asymétrique (Schéma 10, éq. B). Tout d'abord, les essais réalisés avec des halogénures d'alkyle comme partenaires électrophiles seront décrits. La réaction d'alkylation des isoxazolidin-5-ones avec des accepteurs de Michael sera ensuite présentée.

Un **quatrième chapitre** sera consacré à une partie bibliographique sur les catalyseurs de type 'tropes' en CTP. Nous poursuivrons avec la synthèse de nouveaux catalyseurs de type sel d'ammonium quaternaire chiraux et leurs applications dans nos méthodologies (Schéma 11).



**Schéma 11.**

Enfin, je clôturerai ce manuscrit par un bilan général et je suggérerai quelques perspectives sur le sujet.

Au cours de mon travail de thèse, j'ai eu l'opportunité de co-publier à deux reprises.<sup>18</sup> Ces travaux ont également été présentés sous la forme de 2 communications orales et 3 par affiche. J'ai aussi eu l'occasion d'être le co-auteur d'une publication durant mon stage de Master 2. Mon curriculum vitae est détaillé en annexe.

<sup>18</sup>

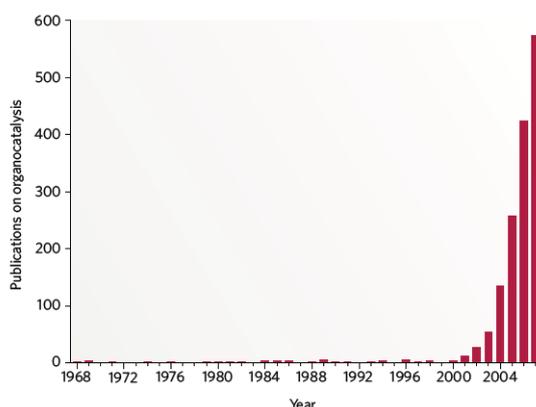
(a) Pair, E.; Cadart, T.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1882. (b) Cadart, T.; Berthonneau, C.; Levacher, V.; Perrio, S.; Brière, J.-F. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 15261.



## Chapitre I. Introduction bibliographique

## I.1. Organocatalyse et la catalyse par transfert de phase

Le terme organocatalyse, conceptualisé par MacMillan en 2000, couvre un des fondements de la catalyse asymétrique.<sup>19</sup> Toutefois, les premières réactions dites « organocatalysées » ont vu le jour bien avant, dès le début des années 1900.<sup>20</sup> Ce domaine a connu une forte expansion au cours des années 2000 et a rapidement fait ses preuves en synthèse asymétrique (Figure 2).



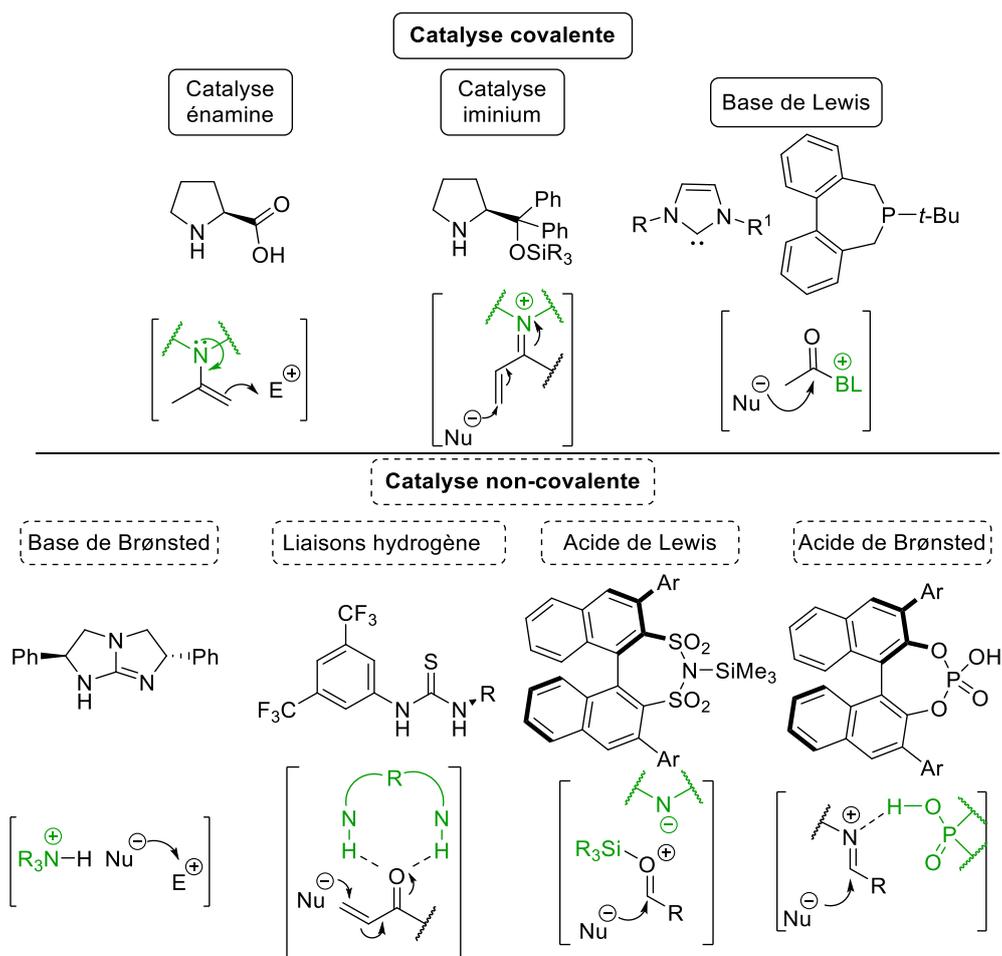
**Figure 2.**

L'organocatalyse peut se résumer comme l'utilisation de petites molécules chirales afin de catalyser une transformation chimique (Figure 3). Ces petites molécules, issues généralement du 'pool-chiral', interviennent en créant des interactions avec le substrat afin d'accélérer et/ou faciliter la réaction chimique. Les catalyseurs organiques présentent différents avantages, tels qu'une stabilité à l'air et à l'eau, une faible toxicité et une disponibilité aisée. Le coût de ces catalyseurs est généralement moindre. A ce jour, de nombreux catalyseurs organiques ont été décrits. Ils ont été classifiés selon leur mode d'activation.<sup>21</sup> Nous avons choisi, dans ce manuscrit, de distinguer deux catégories, en nous inspirant du classement de Berkessel et de List (Figure 3). Il existe, d'une part, les catalyseurs qui forment une liaison covalente avec le substrat. La **catalyse covalente** intervient *via* des intermédiaires iminium, énamine dans le cadre de l'aminocatalyse ou des sels d'ammonium ou de phosphonium dans le cadre de la catalyse par des bases de Lewis. D'autre part, il y a l'organocatalyse faisant intervenir des **interactions non-covalentes** telle que la catalyse de type base de Brønsted, liaisons hydrogène, acide de Lewis et acide de Brønsted.

<sup>19</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.

<sup>20</sup> *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, Dalako, P. I. ; Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**.

<sup>21</sup> Revues concernant la classification des organocatalyseurs : (a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (b) *Asymmetric Organocatalysis*. Berkessel, A.; Gröger, H; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (c) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.


**Figure 3.**

Nous nous intéresserons par la suite tout particulièrement à la catalyse par transfert de phase (CTP) puisque celle-ci concerne une grande partie de mon travail de thèse. La CTP peut être intégrée dans la catalyse par liaison non-covalente mais elle est aussi classée par certains comme une activation acide de Lewis. Cependant au regard de la bibliographie, nous pouvons considérer que c'est un mode d'activation à part entière, impliquant divers processus catalytiques (*vide infra*). Il a été montré dans les années 70 par Starks,<sup>22</sup> Makosza<sup>23</sup> et Brändström<sup>24</sup> que l'utilisation de sels d'ammonium ou de phosphonium pouvait accélérer considérablement la vitesse de réaction dans des milieux hétérogènes liquide/liquide ou solide/liquide. Par ailleurs, il est à noter que la CTP présente de nombreux atouts, tels que des conditions réactionnelles douces et peu onéreuses (utilisation d'une base minérale en général), une facilité de mise en œuvre des procédures et de montée en échelle.<sup>25</sup> La catalyse

<sup>22</sup> Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.

<sup>23</sup> (a) Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4621. (b) Makosza, M.; Wawrzyniewicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4659.

<sup>24</sup> Brändström, A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *15*, 267.

<sup>25</sup> Tan, J.; Yasuda, N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2015**, *19*, 1731.

par transfert de phase connaît un intérêt croissant dans le domaine de la synthèse asymétrique ce qui s'est traduit par la publication de diverses revues et livres.<sup>26,27</sup>

### I.1.1. Chronologie de la catalyse par transfert de phase

Le terme 'Catalyse par Transfert de Phase' a fait son apparition en 1971 dans une publication de Starks où il a évoqué l'importance d'un sel d'onium lors d'une réaction de substitution nucléophile entre le cyanure de sodium en solution aqueuse et le 1-chlorooctane **30'** (Schéma 12).<sup>22</sup> Sans le sel d'ammonium (ou de phosphonium), la réaction désirée n'a pas lieu et seule une réaction d'hydrolyse du substrat est observée. En revanche, en présence du sel de phosphonium, le nitrile désiré a été formé avec un rendement de 99% après seulement 2 heures de réaction à une température de 105 °C.

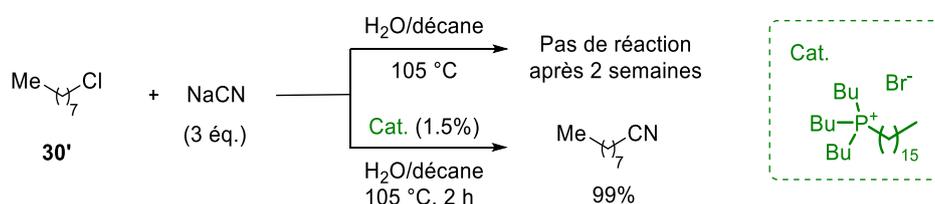


Schéma 12.

Makosza avait déjà observé auparavant l'influence des sels d'onium.<sup>23</sup> En effet, il avait évoqué l'augmentation de la vitesse de la réaction, par exemple dans le cas de la dichlorocyclopropanation de doubles liaisons<sup>20b</sup> mais aussi de l'alkylation d'indènes.<sup>20a</sup> Peu après les travaux pionniers de Makosza et Starks, en 1978, une des premières utilisations de la CTP en synthèse asymétrique a été développée par Wynberg (Schéma 13).<sup>28</sup> Il a mis en place une réaction d'époxydation énantiosélective catalysée par le chlorure de *N*-benzyl quininium, un sel d'ammonium dérivé d'un alcaloïde du *quinquina*. Le meilleur excès énantiomérique obtenu ne dépasse pas cependant les 25%. Néanmoins, cette étude a été une preuve de concept que les dérivés du *quinquina* pouvaient être utilisés comme catalyseurs de transfert de phase en synthèse asymétrique. D'autres travaux, effectués par Fiaud, Colonna ainsi que Hiyama, ont été publiés auparavant en 1975.<sup>29,30,31</sup> Des sels d'éphédrinium ont été

<sup>26</sup> Revues concernant la catalyse par transfert de phase : (a) O'Donnell, M.J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506. (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222. (c) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656. (d) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312. (e) Novacek, J.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 637. (f) Herchl, R.; Waser, M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1935. (g) Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Shirakawa, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5367. (h) Zong, L.; Tan, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 842.

<sup>27</sup> Livres sur la catalyse par transfert de phase : *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Maruoka, K. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

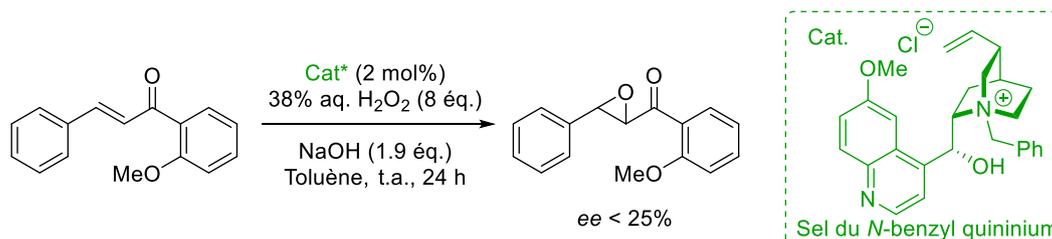
<sup>28</sup> Hummelen, J. C.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1089.

<sup>29</sup> Fiaud, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3495.

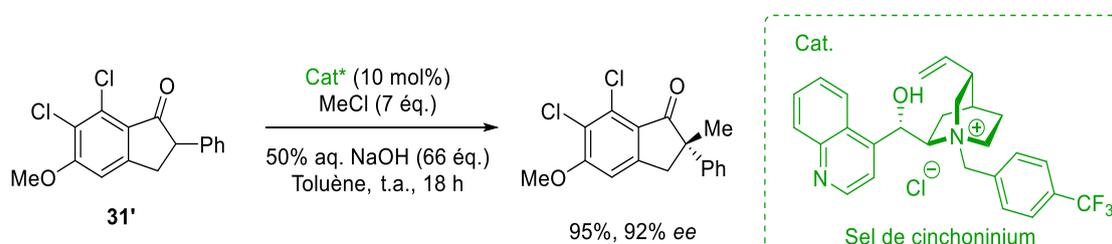
<sup>30</sup> Colonna, S.; Fornasier, R. *Synthesis* **1975**, 531.

<sup>31</sup> Hiyama, T.; Sawada, H.; Tsukanaka, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3013.

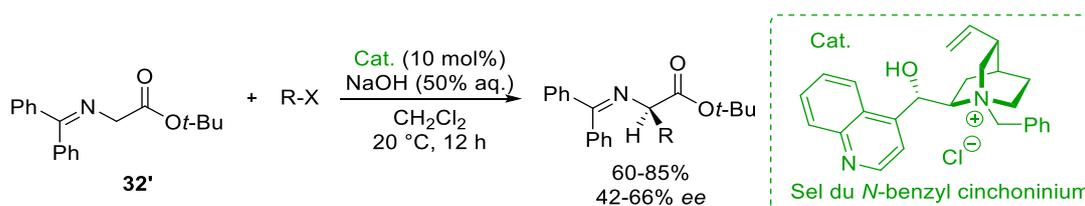
utilisés cependant ces sels se sont révélés peu adaptés pour des versions énantiosélectives et les *ee* mesurés étaient très faibles (0–17% *ee*).



Par la suite, les dérivés du *quinquina* ont fait une grande percée dans le domaine de la CTP asymétrique. En 1984, le groupe de Dolling, travaillant pour la société Merck, a développé la première alkylation hautement énantiosélective sous CTP (Schéma 14).<sup>32</sup> Il a mis au point une réaction de méthylation de la phénylindanone **31'** catalysée par un sel de cinchoninium, avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 92%.



Il est également important de noter qu'en 1989, O'Donnell a réalisé la première synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés sous CTP énantiosélective (Schéma 15).<sup>33</sup> Il a effectué une réaction d'alkylation sur les dérivés **32'** de la glycine imine, catalysée par un sel de cinchoninium, conduisant à des rendements de moyens à bons (60–85%) et des excès énantiomériques de modestes à moyens (42–66%).



Par la suite, la CTP énantiosélective a connu un essor important en particulier en utilisant cette réaction de substitution de glycines protégées comme modèle pour le développement de conditions et catalyseurs plus efficaces. De plus, le domaine d'application de cette stratégie de synthèse catalytique a été largement étendu depuis, comme l'attestent les nombreuses revues sur le sujet.<sup>26</sup> Il serait présomptueux et redondant de décrire à nouveau cette littérature très riche. Nous nous concentrons donc ici à la discussion des

<sup>32</sup> Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.

<sup>33</sup> O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.

différents types de mécanismes possibles en CTP et les grandes familles de catalyseurs pour mieux comprendre le cadre de mon travail. Enfin, nous aborderons la formation de liaisons carbone-soufre et carbone-carbone afin de créer un centre quaternaire stéréogène sous catalyse par transfert de phase qui a animé plus particulièrement mes recherches.

### I.1.2. Aspects mécanistiques

La catalyse par transfert de phase repose sur l'utilisation d'un sel d'onium, que nous noterons  $Q^+X^-$  (Schéma 16). Ces derniers, généralement des sels d'ammonium ou de phosphonium comportant des chaînes alkyles lipophiles, sont des molécules amphiphiles capables d'extraire une espèce anionique  $R^-$  (étape de transfert) d'une phase polaire (phase aqueuse ou solide ionique telle qu'une base carbonatée) dans une phase organique dans laquelle se trouve l'électrophile ( $E^+$ ) avec lequel il va réagir (étape de réaction chimique). Cette étape d'extraction implique la formation d'une paire d'ions chirale  $Q^+R^-$ , assimilée à une métathèse ionique, dans laquelle le cation ( $M^+$ ) de la base est échangé avec l'ion onium ( $Q^+$ ).

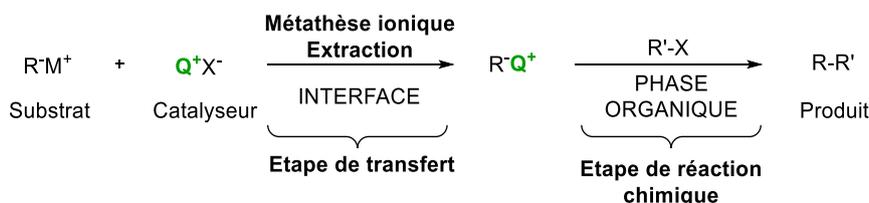


Schéma 16.

D'une manière générale, la réaction de l'espèce anionique est grandement facilitée par son contre-ion onium (Schéma 17). Le cation amphiphile permet de solubiliser le nucléophile anionique polaire dans la phase organique, bien moins polaire, où se trouve l'électrophile. La taille, souvent importante du cation, maintient un rayon ionique relativement important avec l'anion, ce qui diminue la valeur des forces d'attractions électrostatiques de Coulomb. Par conséquent, le caractère nucléophile de l'espèce anionique est exacerbé en comparaison de la réactivité initiale impliquant le cation métallique.

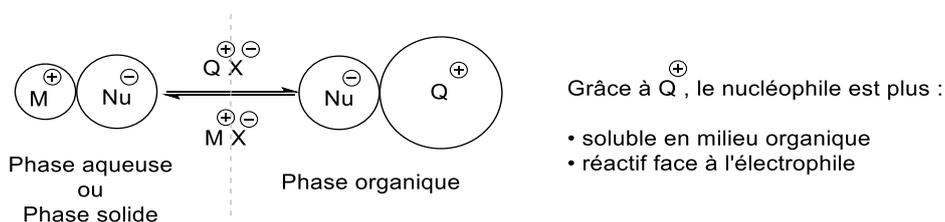


Schéma 17.

Des interactions de type 'π-stacking' entre les parties aromatiques présentes sur le sel d'ammonium et le substrat (et/ou l'électrophile) peuvent expliquer la bonne induction asymétrique générée par les catalyseurs de transfert de phase chiraux non-racémiques (Schéma 18(a)). Il y a également la possibilité de créer des interactions de type liaisons hydrogène avec l'alcool secondaire en C-9. Plus intrigant est que les protons présents sur le

carbone en position  $\alpha$  de l'atome d'azote chargé positivement permettent aussi d'interagir avec l'anion mis en jeu, par le biais de liaisons hydrogène (Schéma 18(b)).<sup>34</sup>

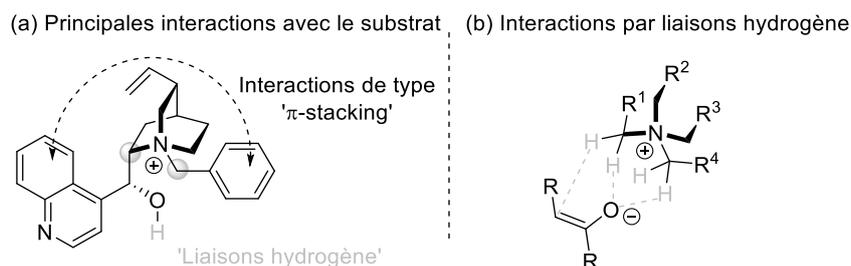


Schéma 18.

Depuis les débuts de la CTP, et sans rentrer dans les détails de processus équilibrés et très complexes, deux mécanismes ont été proposés : (1) un mécanisme d'extraction et (2) un mécanisme interfacial. Le mécanisme d'extraction, proposé par Starks en 1971,<sup>22</sup> met en avant la capacité d'un catalyseur par transfert de phase à se partitionner entre deux phases liquide/liquide dont l'une est souvent aqueuse. Nous l'illustrerons sur une réaction de substitution nucléophile d'un halogénoalcane avec le cyanure de sodium (Schéma 19). Le sel d'onium doit être capable de passer dans la phase aqueuse, y effectuer la réaction de métathèse ionique avec le cyanure de sodium hydrosoluble. La paire d'ions  $Q^+CN^-$  ainsi formée est extraite dans la phase organique, grâce à la forte lipophilie des catalyseurs de transfert de phase dédiés, afin d'y effectuer la réaction chimique avec l'électrophile. Avec ce mécanisme, on considère en général que les étapes d'extractions sont rapides et que l'étape chimique de création de liaison covalente est cinétiquement déterminante.

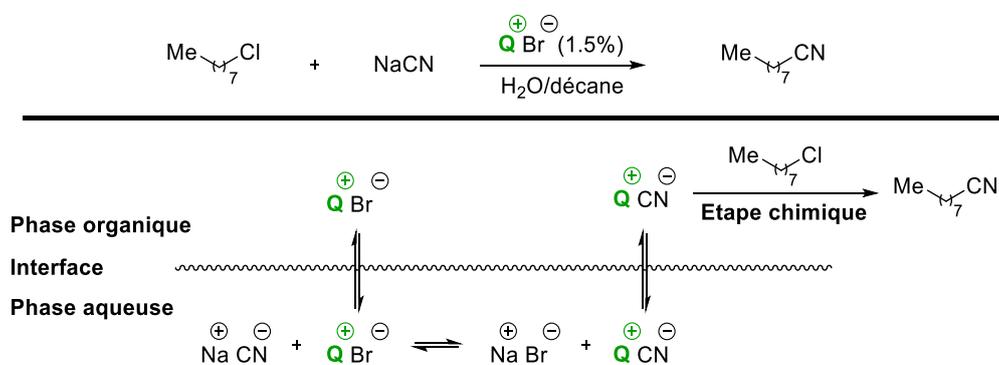


Schéma 19.

Ce mécanisme est cependant encore très discuté. Le passage du catalyseur de transfert de phase dans la phase aqueuse est mis en doute, à cause de la forte lipophilie de ces mêmes catalyseurs. Quelques années plus tard, Makosza a proposé une autre hypothèse.<sup>23</sup> Le mécanisme interfacial est souvent évoqué dans le cadre d'une réaction de benzoylation de la glycine imine **33'**, illustrée ci-dessous (Schéma 20). Il intègre une étape de déprotonation par

<sup>34</sup> (a) Reetz, M. T.; Bingel, C.; Harms, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1558. (b) Reetz, M. T.; Hütte, S.; Goddard, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2475. (c) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163. (d) Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Fukuda, A.; Omagari, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15767.

la soude dans des conditions liquide/liquide. Makosza a évoqué la possibilité que l'étape de déprotonation ainsi que l'étape de métathèse ionique aient lieu à l'interface des deux phases. L'énolate d'ammonium ainsi formé serait rapidement transféré dans le milieu organique grâce au catalyseur de transfert de phase. Finalement, une réaction d'alkylation prend place, durant laquelle le sel d'ammonium quaternaire énantiopur sert à stéréodifférencier les deux faces pro-stéréogènes de l'énolate. Dans ce mécanisme, l'étape de transfert de matière est l'étape cinétiquement déterminante.

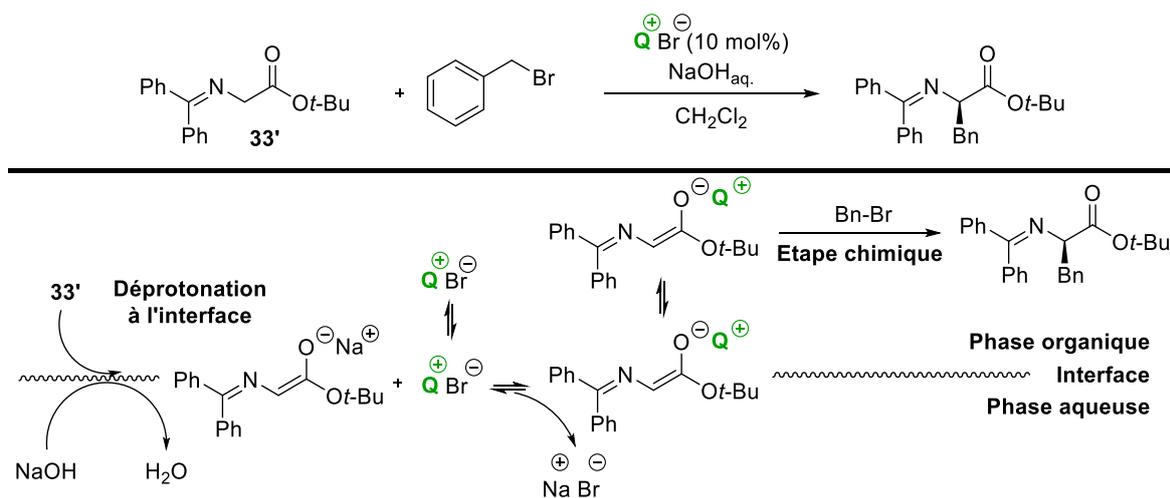


Schéma 20.

Enfin, Starks a décrit un troisième mécanisme de catalyse par transfert de phase qui serait un compromis entre les deux mécanismes déjà proposés.<sup>35</sup> Il a proposé la création d'une troisième phase, un mélange entre la phase organique et la phase aqueuse où l'échange d'ion et l'extraction se dérouleraient.

### I.1.3. Les grandes familles de catalyseurs

Il existe plusieurs familles de catalyseurs chiraux utilisés en CTP. La principale concerne les sels dérivés des alcaloïdes du *quinquina* : les sels de quininium (QN) et de cinchonidinium (CD) ainsi que leurs pseudo-énantiomères, les sels de quinidinium (QD) et de cinchoninium (CN) (Figure 4).<sup>36</sup> Ces catalyseurs sont les plus exploités car ils sont issus du 'pool chiral'. Ils sont facilement modifiables sur leur position C-9 grâce à la modulation sur l'atome d'oxygène (groupement R<sup>1</sup>), mais aussi sur l'atome d'azote de la quinuclidine, essentiellement par un groupement de nature benzylique (CH<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>).

<sup>35</sup> Starks, C.M.; Liotta, C.L.; Halpem, M. *Phase-Transfer Catalysis, Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*, Chapman and Hall, New York, London **1994**, 95.

<sup>36</sup> Jew, S.-s.; Park, H.-g. *Chem. Commun.* **2009**, 7090.

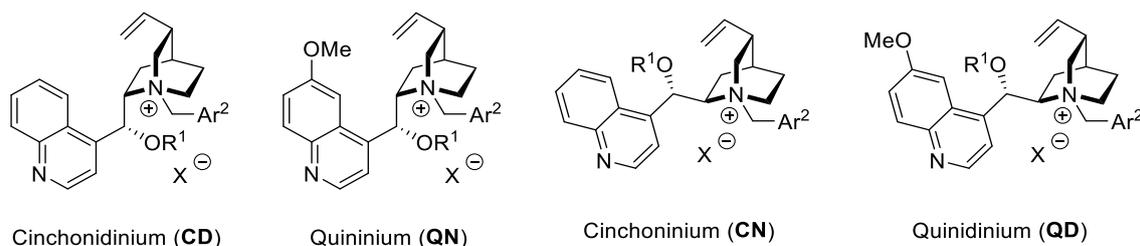


Figure 4.

De nombreux sels d'ammonium, dérivés du *quinquina*, ont été synthétisés par divers groupes et ainsi plusieurs générations de catalyseurs se sont succédées (Figure 5). Lygo et Corey ont été les premiers à moduler les dérivés du *quinquina* avec des groupements encombrés sur l'atome d'azote pour créer la seconde génération de ces sels d'ammonium. Lygo a, tout d'abord, introduit un groupement 9-anthracénylméthyle sur la partie quinuclidine.<sup>37</sup> Corey a aussi converti l'alcool en C-9 en éther allylique, pour apporter de la gêne stérique et empêcher les interactions de type liaisons hydrogène.<sup>38</sup> En 2001, Jew et Park se sont intéressés à la conception de dimères où deux alcaloïdes du *quinquina* sont reliés par un bras espaceur.<sup>36</sup>

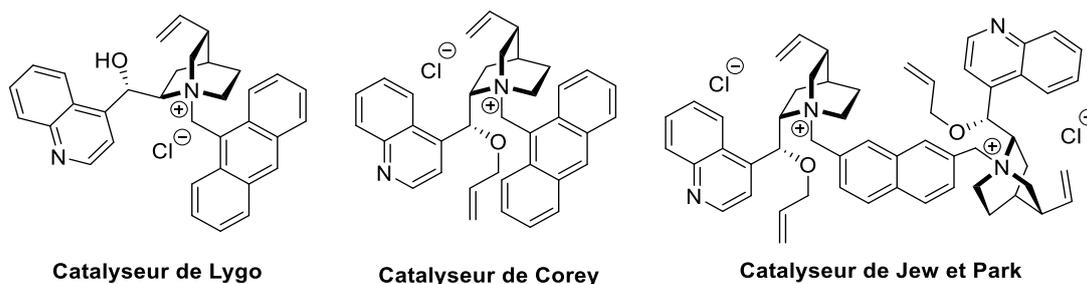


Figure 5.

Jew et Park ont aussi montré que la présence d'un hétéroatome en position *ortho* de la partie benzyle pouvait améliorer les *ee* (Figure 6). Les auteurs proposent que l'amélioration de la sélectivité résulte de la chélation d'une molécule d'eau entre l'hétéroatome du motif benzyle et l'atome d'oxygène porté par le carbone en C-9.

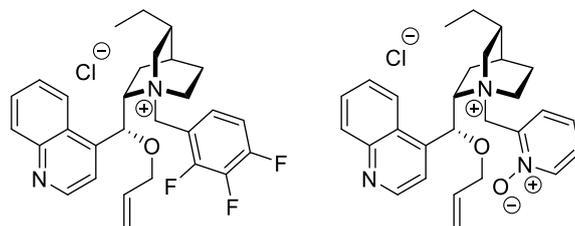


Figure 6.

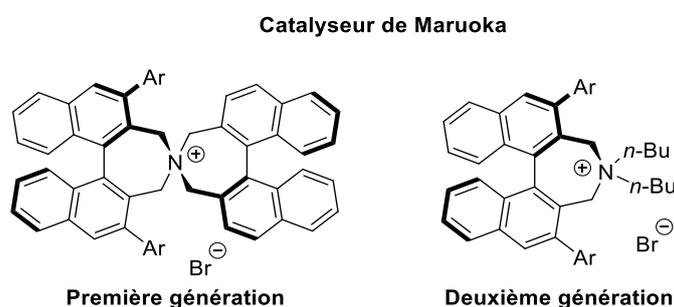
A partir de 1999, Maruoka a proposé un nouveau type de sel d'ammonium spirannique avec une structure binaphtyle (Figure 7).<sup>39</sup> Ces catalyseurs, possédant une chiralité axiale,

<sup>37</sup> Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

<sup>38</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

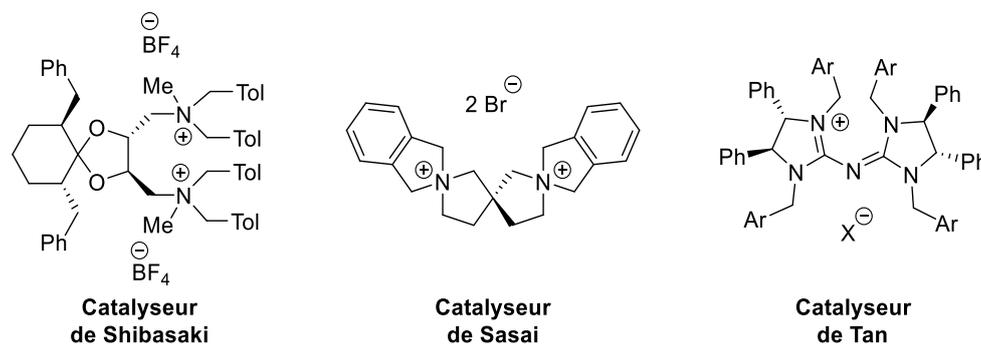
<sup>39</sup> (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. (b) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549.

nécessitent 11 étapes en ligne de synthèse à partir du binaphtol, ce qui est assez contraignant et coûteux pour leur élaboration. Toutefois, quelques versions sont actuellement commerciales mais elles sont encore onéreuses. Ces catalyseurs présentent la possibilité de diversité en position 3,3', pour prolonger la chiralité axiale, et également sur l'atome d'azote. Ces architectures présentent certains avantages tels que leur stabilité due à l'absence d'atome d'hydrogène en  $\beta$  de l'atome d'azote ce qui empêche une possible réaction d'élimination d'Hofmann. De plus, la présence de structures binaphtyle accentue la lipophilie de ces catalyseurs ainsi que l'encombrement stérique. Tous ces avantages en main, ces structures ont largement fait leurs preuves, aussi bien pour leur efficacité au cours de réactions hautement énantiosélectives que pour les charges catalytiques utilisées (réduites jusqu'à 0,05%).



**Figure 7.**

Ensuite, d'autres catalyseurs plus exotiques ont été développés par différents groupes tels que le catalyseur de Shibasaki,<sup>40</sup> synthétisé à partir de l'acide tartrique ainsi que le catalyseur de Sasai qui est un bis-ammonium.<sup>41</sup> Les pentanidiums issus de synthèse multi-étapes avec une structure de base de guanidine ont été développés par Tan et son équipe (Figure 8).<sup>26h</sup> Au regard de la bibliographie, d'autres types de catalyseurs ont été décrits d'une manière épisodique et leur performance a été évaluée dans la réaction modèle d'alkylation de l'ester de glycine imine.<sup>26</sup>



**Figure 8.**

<sup>40</sup> Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539.

<sup>41</sup> Sasai, H. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2003**, JP2003335780.

Après avoir résumé dans les grandes lignes la chronologie de la catalyse par transfert de phase, les catalyseurs utilisés ainsi que les différents mécanismes décrits, nous allons maintenant aborder de façon plus spécifique la formation de liaison carbone-soufre (C–S) dans des conditions de transfert de phase mettant en jeu une source de soufre électrophile dans un premier temps. Dans un second temps, les antécédents sur la formation de liaison C–C grâce à des réactions d'addition conjuguée-1,4 seront détaillés.

### I.1.4. Formation de liaisons C–S sous CTP

Lorsque nous regardons dans la bibliographie, nous pouvons remarquer qu'il y a peu d'exemples de réaction de sulfanylation (création d'une liaison C–S) en CTP impliquant une source sulfurée électrophile. Le premier antécédent de sulfanylation à partir de  $\beta$ -céto-sulfoxyde **34'** sous CTP dans des conditions solide/liquide a été décrit en 1999 par le groupe de Wladislaw (Schéma 21).<sup>42</sup> Une approche par le dédoublement cinétique des sulfoxydes assisté par le chlorure de *N*-benzyl quininium a ainsi été développée. Toutefois de faibles rendements et *ed* inférieurs à 60% ont été obtenus.

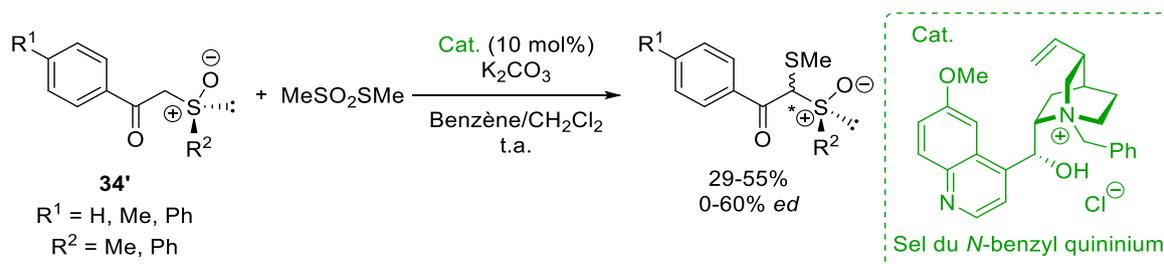


Schéma 21.

Face à ces résultats décevants, le même groupe a décrit en 2010 une extension à partir des  $\beta$ -céto sulfoxydes cycliques **35'** grâce au contrôle de la géométrie de l'énolate cyclique formé (*Z*) (Schéma 22),<sup>43</sup> ils ont réussi à augmenter les *ed* pour le dédoublement cinétique des sulfoxydes chiraux en présence d'un sel d'ammonium chiral. De meilleurs *ed* (pouvant atteindre les 100%) ont pu être mesurés avec le chlorure de *N*-benzyl quininium.

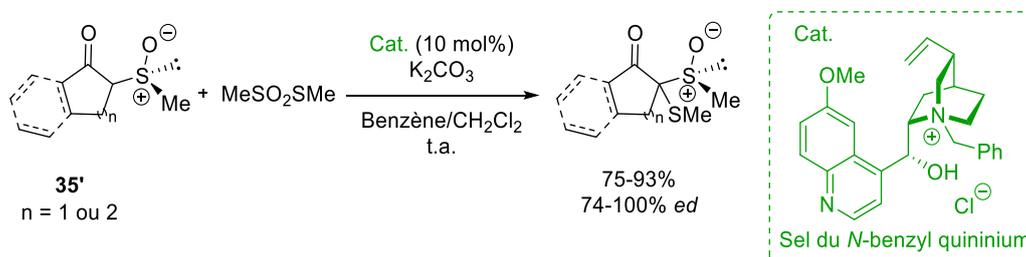


Schéma 22.

<sup>42</sup> Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Biaggio, F. C.; Vargas, R. R.; Bjorklund, M. B.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12023.

<sup>43</sup> Rodrigues, A.; Wladislaw, B.; Vitta, C. D.; Filho, J. E. P. C.; Marzorati, L.; Bueno, M. A.; Olivato, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5344.

En 2013, Maruoka a réalisé une réaction de sulfanylation énantiosélective de  $\beta$ -céto esters dérivés de l'indanone **36'** (Schéma 23).<sup>44</sup> Cette réaction met en jeu un arylsulfanyl phtalimide **37'** comme agent de sulfanylation, en présence d'un sel de phosphonium bifonctionnel, dérivé du BINOL dans des conditions neutres. De très bons *ee* ont ainsi été obtenus (92 à 95%). Cependant, l'étendue de la réaction est limitée à l'introduction de motifs arylsulfanyles.

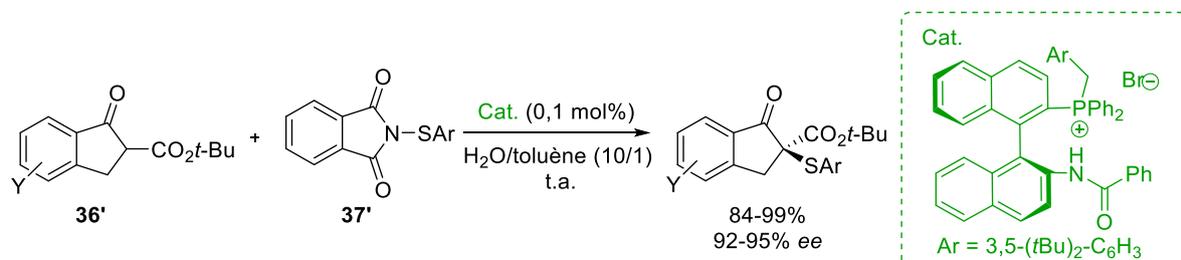


Schéma 23.

La même année, Shen a mis au point une réaction de trifluorométhylthiolation énantiosélective de  $\beta$ -céto esters **38'** en présence du réactif de Shen **39'**, et d'un sel de quininium (Schéma 24).<sup>45</sup> Les auteurs obtiennent des *ee* allant de 66% à 96% dans le cas des dérivés de la tétralone ( $n = 1$ ) et de la benzosubérone ( $n = 2$ ). Cependant une chute de l'*ee* a été observée dans le cas des dérivés de l'indanone ( $n = 0$ , 20% *ee*).

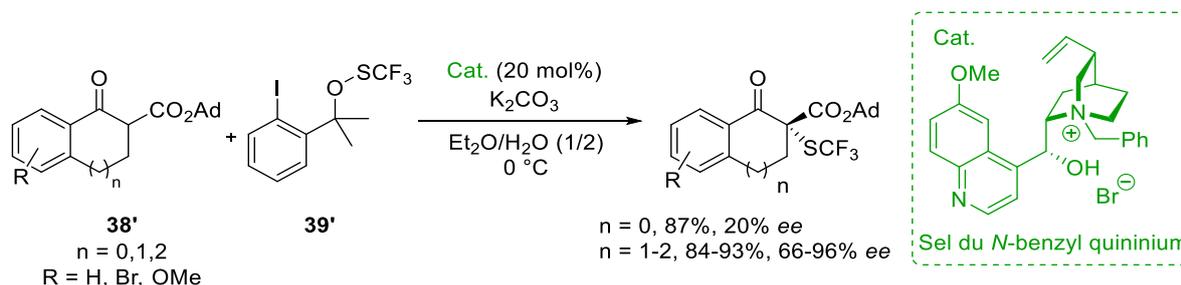


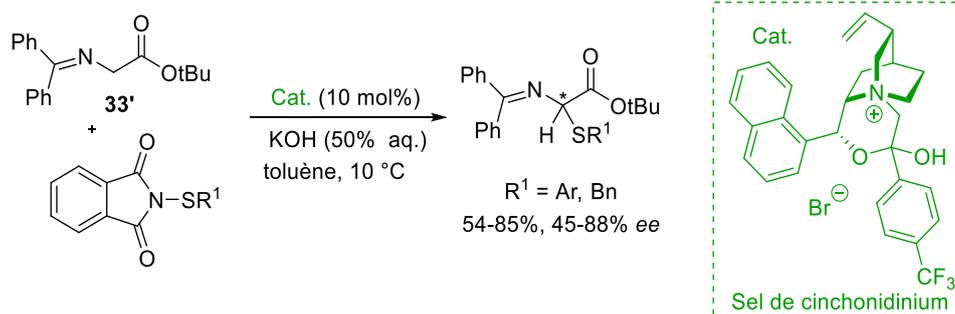
Schéma 24.

Récemment, une réaction de sulfanylation de dérivés de la glycine imine **33'** a été réalisée par Dai (Schéma 25).<sup>46</sup> Il a été mis en évidence l'utilisation d'un nouveau sel d'ammonium quaternaire comportant une fonction hémiacétal, développé par ce même groupe. Grâce à ce catalyseur inédit, dérivé de la cinchonidine, des *ee* de modérés à bons allant de 45 à 88% ont été obtenus.

<sup>44</sup> Shirakawa, S.; Tokuda, T.; Kasai, A.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3350.

<sup>45</sup> Wang, X.; Yang, T.; Cheng, X.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860.

<sup>46</sup> Xiaoyang, D.; Pei, X.; Zhiyu, W.; Daourui, H.; Dai, Z. *Austin J. Anal. Pharm. Chem.* **2015**, *2*, 1032.



En bilan, nous constatons qu'il existe assez peu de réactions de sulfanylation électrophile hautement énantiosélectives en CTP, bien que des réactifs adaptés aient été exploités avec succès. Ceci laisse de nombreuses opportunités quant à l'exploration de l'étendue de cette stratégie organocatalytique. Son application à la réaction de fonctionnalisation catalytique d'isoxazolidin-5-ones que nous envisageons, est sans-précédent. Enfin, il existe seulement deux exemples impliquant la création, d'une manière énantiosélective, d'un carbone stéréogène tétrasubstitué et porteur d'un atome de soufre décrits par Shen et Maruoka. La synthèse catalytique de sulfures tertiaires énantio-purs reste un défi en soit actuellement en synthèse asymétrique.<sup>47</sup>

### I.1.5. Formation de liaisons C–C sous CTP : réaction de Michael

La réaction d'addition conjuguée-1,4 plus connue sous le nom d'addition de Michael est une des méthodes les plus efficaces pour créer des liaisons carbone-carbone. Cette réaction a été souvent décrite en conditions de CTP pour la construction d'un centre tertiaire.<sup>26</sup> Elle s'est également avérée être une approche efficace pour la formation d'un centre quaternaire stéréogène entièrement carboné (Schéma 26).<sup>48</sup> Dans le cadre d'une approche énantiosélective par CTP, l'étape de reprotonation après l'addition conjuguée est une problématique à part entière. Elle doit être rapide pour éviter le retour en arrière dans des conditions équilibrées et thermodynamiques. De plus, le proton ne peut provenir du catalyseur. Il a pour origine souvent le solvant protique (comme l'eau) ou le composé de départ. Dans ce dernier cas, le cycle catalytique est initié sous catalyse par transfert de phase et est auto-entretenu.

<sup>47</sup> (a) Clayden, J.; MacLellan, P.; Beilstein *J. Org. Chem.* **2011**, 7, 582; (b) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8807; (c) Yu, J.-S.; Huang, H.-M.; Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 5319.

<sup>48</sup> Quelques revues sélectionnées : (a) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583. (b) Vetica, F.; Marcia de Figueiredo, R.; Orsini, M.; Tofani, D.; Gasperi, T. *Synthesis* **2015**, 47, 2139. (c) Tian, L.; Luo, Y.-C.; Hu, X.-Q.; Xu, P.-F. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 580.

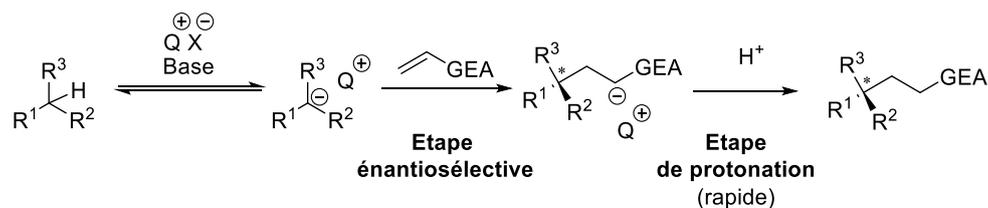


Schéma 26.

Au cours des années passées, diverses conditions de CTP asymétrique ont été développées pour construire un centre stéréogène quaternaire entièrement carboné avec le contrôle de la configuration absolue. Dans le contexte de ma thèse, je vais dresser maintenant une vue d'ensemble des réactions d'addition-1,4 sous CTP avec des accepteurs de Michael possédant une partie alcène non-substituées (hormis le groupement attracteur GEA bien-sûr).

En 1986, Conn a mis en place une réaction d'addition de Michael sur le dérivé d'indanone **40'** en présence de la méthyl vinyl cétone (Schéma 27).<sup>49</sup> Il a ainsi synthétisé le produit désiré **41'** avec un rendement de 95% et un bon *ee* de 80% en présence d'un sel de cinchoninium.

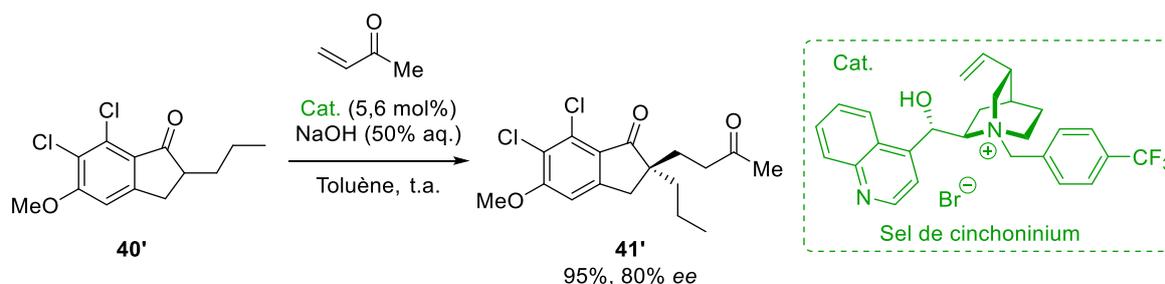


Schéma 27.

En 1990, Vandewalle a mentionné une réaction d'annélation de Robinson (addition de Michael suivie d'une réaction de cyclisation) qui permet d'accéder en seulement quelques étapes à la (+)-podocarp-8(14)-one **45'** (Schéma 28).<sup>50</sup> Cette réaction met en jeu un dérivé de la cétone cyclique **42'** avec l'éthyl vinyl cétone en présence du sel de dihydrocinchonidinium dans des conditions liquide/liquide (KOH aqueux à 60%). Cet adduit de Michael **43'** subit ensuite une réaction de cyclisation en présence d'un éther couronne en milieu basique pour obtenir le produit cyclique **44'** avec un rendement et un *ee* chacun de 81%.

<sup>49</sup> Conn, R. S. E.; Lovell, A. V.; Karady, S.; Weinstock, L. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710.

<sup>50</sup> Nerinckx, W.; Vandewalle, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 265.

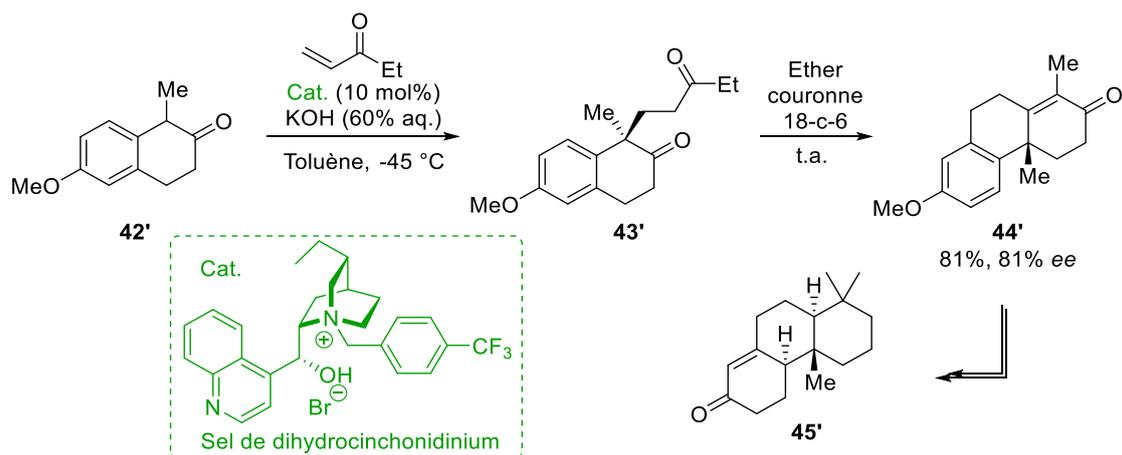


Schéma 28.

Dans la même publication, Vandewalle a développé une deuxième addition de Michael utilisant des dérivés **46'** de la 2-phényl cétone cyclique sur la méthyl vinyl cétone en présence d'un sel de cinchonidinium (Schéma 29).<sup>50</sup> L'adduit de Michael **47a'** ( $n = 1$ ) est formé avec un rendement de 75% et un *ee* de 84% dans le cas de la 2-phényl-cyclopentanone **46a'**. Ce même substrat **47a'** a été mis en milieu acide (*p*-TsOH) au reflux du toluène pour obtenir le produit bicyclique **48a'** avec un rendement de 30% grâce à une réaction de cyclisation suivie d'une réaction de crotonisation. La même séquence réactionnelle a été réalisée avec la 2-phényl cyclohexanone **46b'** ( $n = 2$ ). Une légère hausse de l'*ee* a été mesurée (87%) et un bon rendement de 62% a été obtenu. Pour l'étape de cyclisation dans des conditions acides, le produit **48b'** a été isolé à hauteur de 82%. Quelques années plus tard, Merino a lui aussi travaillé sur ces mêmes substrats mais n'a pas réussi à améliorer l'énantiosélectivité.<sup>51</sup>

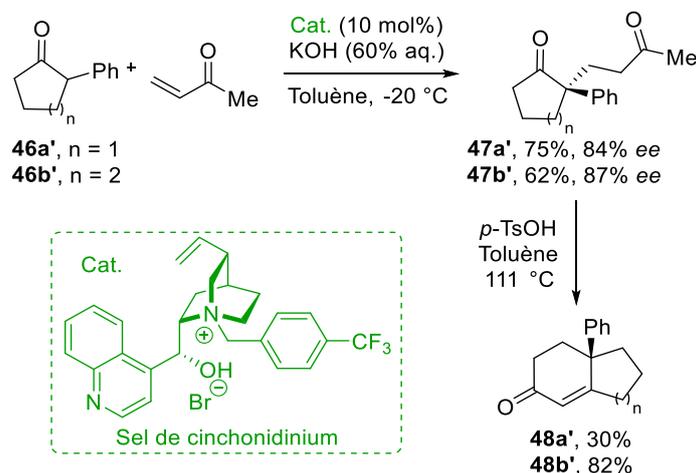


Schéma 29.

En 1994, Shishido a utilisé la même stratégie que Vandewalle dans la synthèse totale de la (+)-triptonine **51'** (Schéma 30).<sup>52</sup> Une des étapes clés de cette synthèse est l'addition de Michael du dérivé de la tétralone **49'** sur l'éthyl vinyl cétone. Les auteurs ont

<sup>51</sup> Díez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Rodríguez, A.; Sánchez-Verdú, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835.

<sup>52</sup> Shishido, K.; Goto, K.; Miyoshi, S.; Takaishi, Y.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 406.

utilisé le sel de cinchonidinium comme agent de transfert de phase. Le produit tricyclique **50'** est synthétisé avec un bon *ee* de 81% et un rendement de 81%.

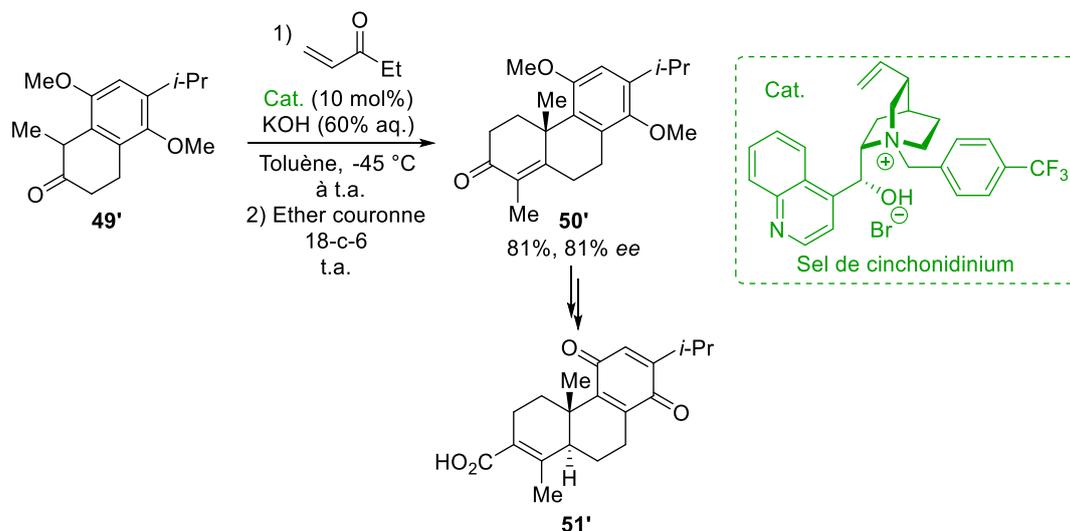


Schéma 30.

En 2005, le groupe de Jew et Park a décrit l'addition conjuguée de l'ester d'oxazoline **52'** sur l'acrylate d'éthyle en présence du catalyseur de Maruoka de 1<sup>ère</sup> génération (Schéma 31).<sup>53</sup> Il utilise un phosphazène, le BEMP comme base organique forte et soluble. On a donc formellement des conditions homogènes et le caractère de transfert de phase est discutable. Cette réaction est suivie d'une réaction d'hydrolyse permettant l'accès à l'acide  $\alpha$ -(hydroxyméthyl)glutamique **53'** avec 97% d'*ee*.

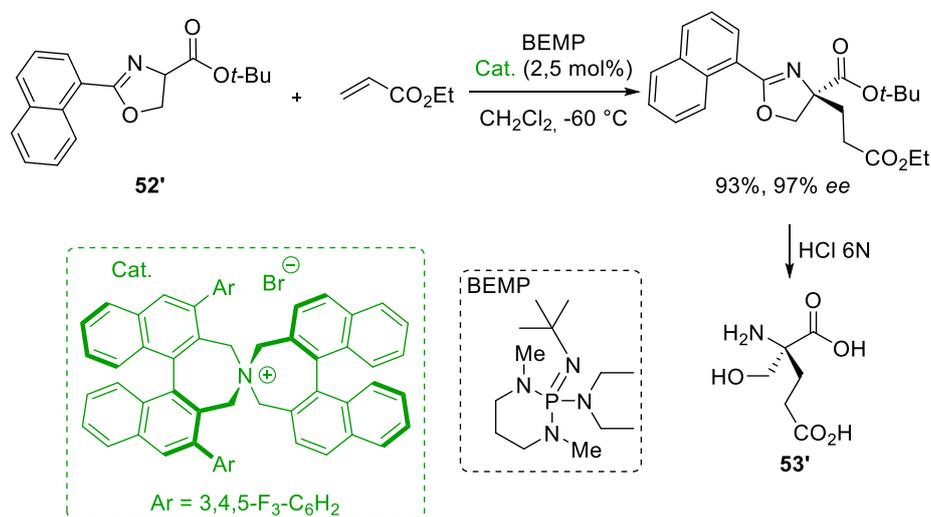


Schéma 31.

Arai et Nishida ont développé une addition de Michael énantiosélective entre l'ester de la glycine imine  $\alpha$ -substituée **54'** et l'acrylate de méthyle en présence d'hydroxyde de

<sup>53</sup> Lee, Y.-J.; Lee, J.; Kim, M.-J.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Kim, T.-S.; Lee, J.; Ku, J.-M.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3207.

césium et d'un sel d'ammonium spirannique chiral dérivé de l'acide tartrique (Schéma 32).<sup>54</sup> En présence de ce catalyseur, des *ee* de faibles à moyens ont été obtenus (0–63%).

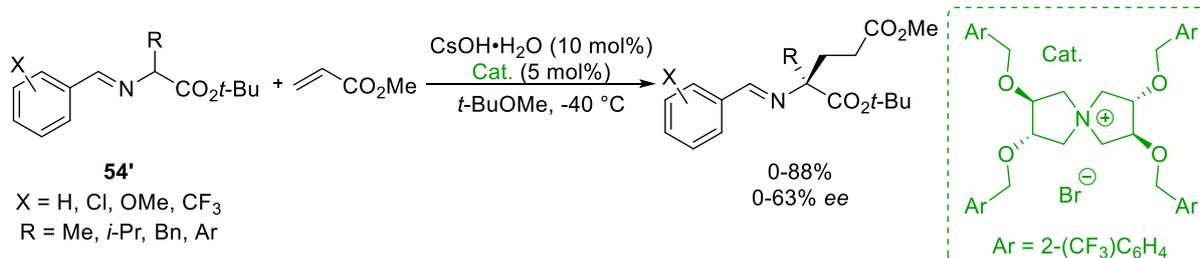


Schéma 32.

Quelques années plus tard, le groupe de Maruoka a testé ses sels d'ammonium spiranniques chiraux sur cette même réaction (Schéma 33).<sup>55</sup> Ces catalyseurs se sont révélés être très efficaces puisqu'ils ont pu être utilisés avec une charge catalytique de 1 mol% pour conduire à des *ee* bien plus élevés de 84 à 90%. De plus, les auteurs ont montré l'importance d'un additif, le chlorure de césium, qui ajouté à hauteur de 10 % molaire permet d'augmenter la performance du système catalytique ainsi que les *ee*.

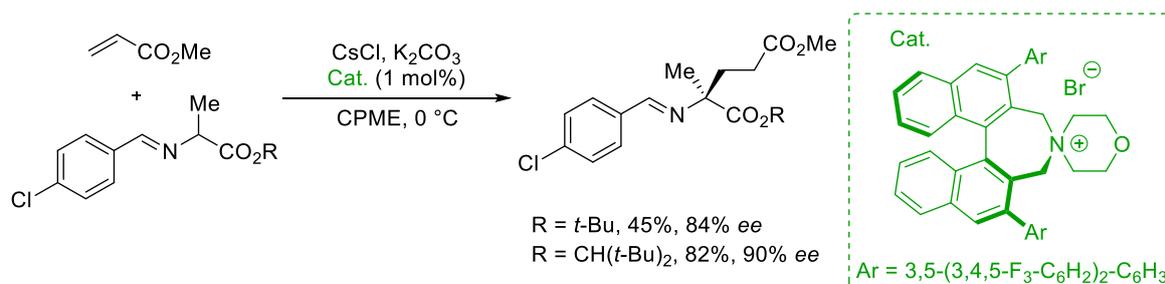


Schéma 33.

La société Merck a développé en 2008 la synthèse d'un agoniste **57'** sélectif du récepteur bêta de l'œstrogène (Schéma 34).<sup>56</sup> La voie de synthèse utilisée fait intervenir une réaction énantiosélective d'addition conjuguée d'un dérivé de l'indanone **55'** sur la méthyl vinyl cétone en présence d'un sel de cinchoninium. Cette réaction est suivie d'une réaction de cyclisation conduisant à un produit tricyclique **56'** avec un rendement de 85% mais un modeste *ee* de 52%. Cependant après une simple cristallisation réalisée sur une trentaine de kilogrammes, le produit désiré **56'** est isolé avec 97% d'*ee* (rendement de 47%).

<sup>54</sup> Arai, S.; Takahashi, F.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Heterocycles* **2006**, 67, 495.

<sup>55</sup> Kano, T.; Kumano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2023.

<sup>56</sup> Scott, J. P.; Ashwood, M. S.; Brands, K. M. J.; Brewer, S. E.; Cowden, C. J.; Dolling, U.-H.; Emerson, K. M.; Gibb, A. D.; Goodyear, A.; Oliver, S. F.; Stewart, G. W.; Wallace, D. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 723.

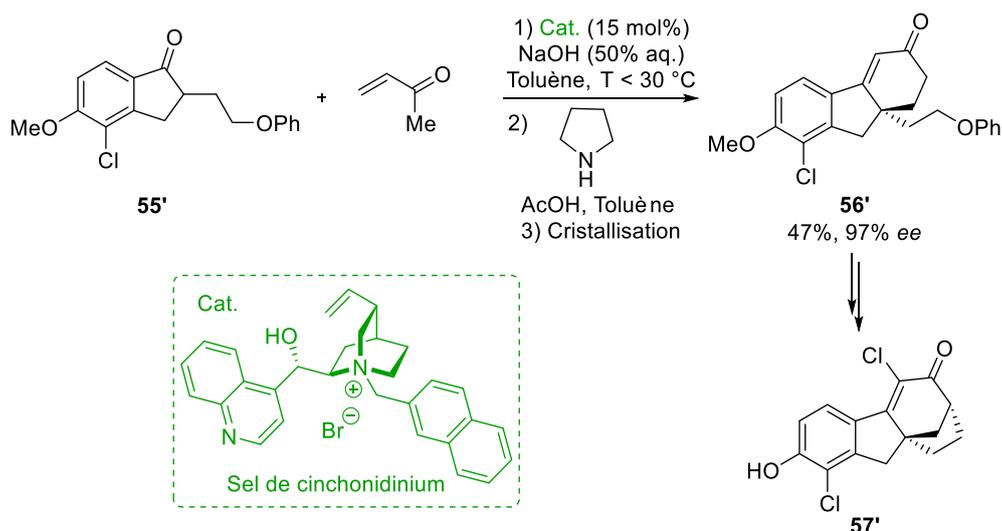


Schéma 34.

En 2009, Maruoka a décrit l'addition conjuguée de l'oxindole **58'** sur divers accepteurs de Michael **59a-c'** catalysée par un sel de phosphonium en présence d'une base faible, l'acétate de potassium (Schéma 35).<sup>57</sup> L'utilisation du sel phosphoré comme catalyseur de transfert de phase a permis d'obtenir les produits **60b-c'** avec d'excellents *ee* (supérieurs à 94% *ee*) dans le cas des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Cependant lorsque l'acroléine **59a'** est utilisée, une légère érosion de l'*ee* est observée (90% *ee*).

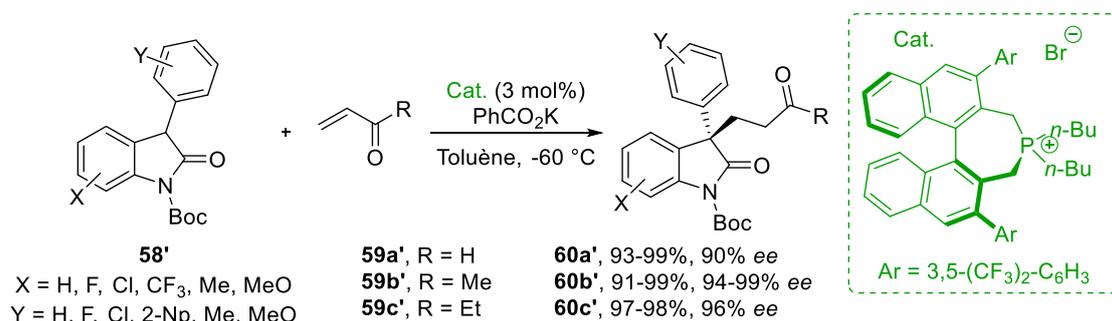


Schéma 35.

La même année, Chinchilla et Nájera ont développé l'addition conjuguée de  $\beta$ -céto esters **61'** sur divers accepteurs de Michael catalysée par des dérivés dimériques de la quinidine (Schéma 36).<sup>58</sup> De bons *ee* ont été obtenus lorsque des esters de *tert*-butyle (68–83%) ou la méthyl vinyl cétone sont utilisés. Le système catalytique développé tolère divers accepteurs de Michael comme par exemple des acrylates, des thioacrylates ainsi que l'acroléine. Ceci offre l'opportunité de post-fonctionnalisations des produits dérivés de l'indanone **62'**.

<sup>57</sup> He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559.

<sup>58</sup> Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651.

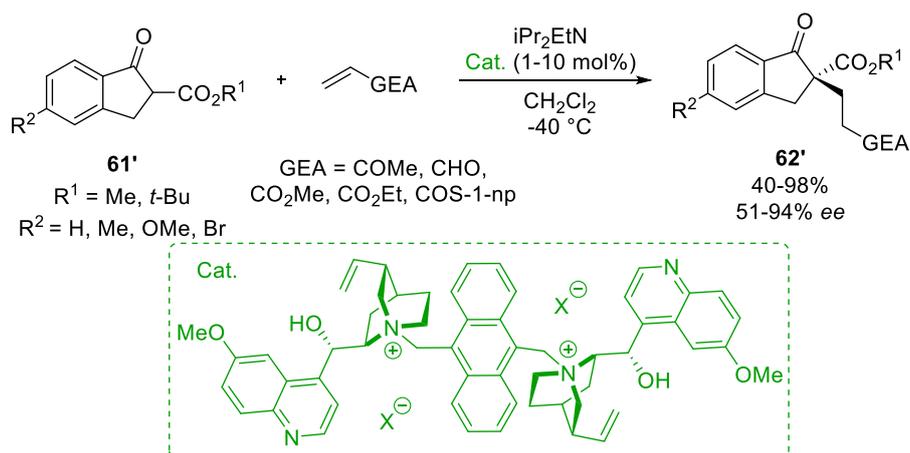


Schéma 36.

Maruoka a publié en 2011 une addition conjuguée énantiosélective des 1-cyanotétrahydroisoquinolines **63'** sur la phényl vinyl sulfone en présence d'un sel d'ammonium spirannique (Schéma 37).<sup>59</sup> Avec un système biphasique liquide/liquide avec du carbonate de césium, des *ee* bons à excellents (84–95%) ont été obtenus selon les substituants présents sur la partie aromatique des substrats **63'**.

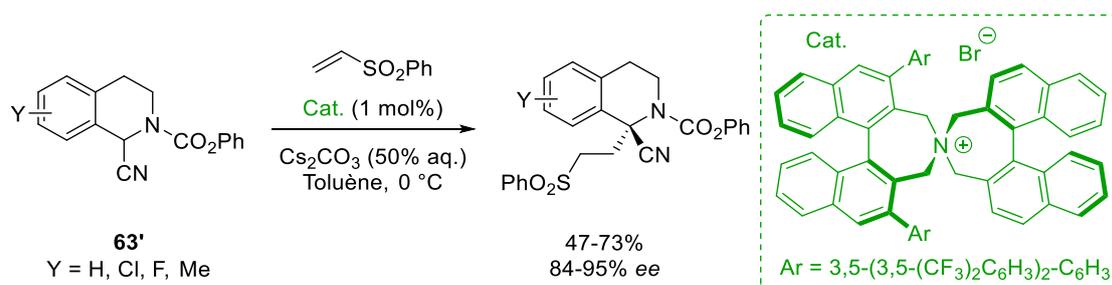


Schéma 37.

En résumé, nous remarquons qu'il existe de nombreuses réactions d'addition conjuguée-1,4 énantiosélectives formant un centre stéréogène quaternaire par CTP. On constate que ces méthodologies impliquent divers accepteurs de Michael non-substitués et sont généralement appliquées à des substrats cycliques (dérivé de l'indanone ou bien de l'oxindole). C'est pourquoi des additions conjuguées d'isoxazolidin-5-ones sur des accepteurs de Michael, que nous souhaitons développer, semble être une méthode pertinente pour la création de liaisons carbone-carbone et ainsi former le centre stéréogène quaternaire tout carboné.

## I.2. Synthèse organocatalysée et énantiosélective d'acides β<sup>2,2</sup>-aminés

Comme énoncé plus tôt (cf. Préambule p.4), les acides β-aminés sont des briques moléculaires importantes comme intermédiaires de synthèse ainsi que pour la conception de

<sup>59</sup> Shirakawa, S.; Liu, K.; Ito, H.; Le, T. N.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2614.

$\alpha$ - ou  $\alpha,\beta$ -peptides.<sup>8</sup> Ces mêmes peptides ont la particularité d'être plus résistants au clivage des peptidases en milieu biologique. Au sein de cette famille d'acides aminés, beaucoup de voies de synthèses organocatalysées et énantiosélectives ont été décrites pour la formation de dérivés d'acides  $\beta^3$ -aminés. Un peu moins concernent les acides  $\beta^2$ -aminés (Figure 9).<sup>60</sup> Toutefois, la construction organocatalysée et énantiosélective d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés, contenant un centre quaternaire stéréogène, demeure un grand défi à l'heure actuelle.

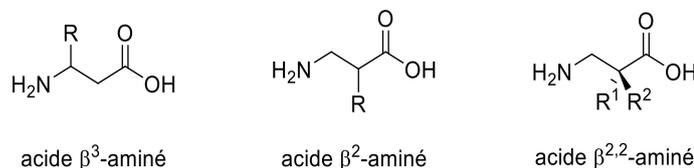


Figure 9.

Afin de donner une vue d'ensemble de cette bibliographie, nous nous intéresserons, dans un premier temps, à la synthèse d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés par le biais de la formation de liaisons carbone-hétéroatome (C-S, C-O et C-N). Ensuite, nous nous concentrerons sur la formation de liaison carbone-carbone.

### 1.2.1. Synthèse d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés : formation de liaison C-X

Xiao a décrit en 2009 la création de liaison carbone-soufre grâce à une réaction énantiosélective de sulfa-Michael (Schéma 38).<sup>61</sup> Cette réaction met en jeu un thiophénol en présence du nitroalcène  $\beta,\beta$ -disubstitué **64'** et en présence d'une base de Brønsted dérivée de l'*epi*-amino quinine. Les précurseurs d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **65'** sont formés avec d'excellents *ee* (90–98%). Ces derniers ont été réduits en présence de chlorure d'étain, puis acylés en acétamide **66'**.

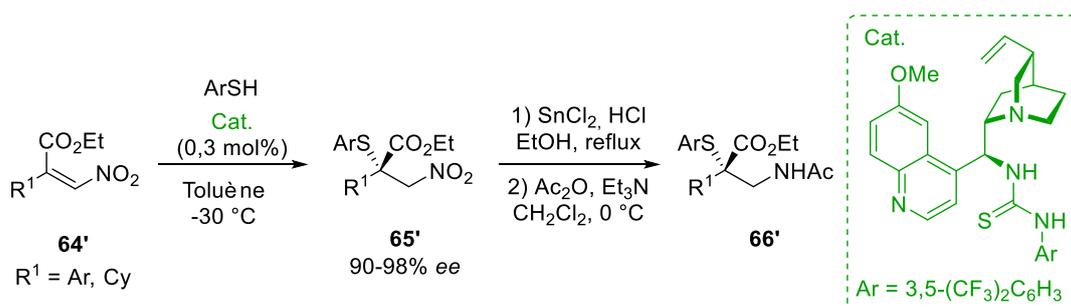


Schéma 38.

Le même groupe a développé en 2010 une réaction d'oxa-Michael entre une oxime et les nitroalcènes substitués **67'** (Schéma 39).<sup>62</sup> Leur stratégie est la même que précédemment décrite, cependant ils ont dû réadapter les conditions opératoires. La base de Brønsted chirale,

<sup>60</sup> Revues sur les acides  $\beta^2$ -aminés : (a) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1. (b) Lelais, G.; Seebach, D. *Peptide Science* **2004**, 76, 206. (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Capone, S.; Deniau, G.; Grošelj, U.; Zass, E. *Synthesis* **2009**, 1.

<sup>61</sup> Lu, H.-H.; Zhang, F.-G.; Meng, X.-G.; Duan, S.-W.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3946.

<sup>62</sup> Zhang, F.-G.; Yang, Q.-Q.; Xuan, J.; Lu, H.-H.; Duan, S.-W.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5636.

la charge catalytique ainsi que la température ont été modifiées afin d'obtenir des *ee* allant de 91% à 98%. Les produits formés ont été valorisés en réalisant une réaction d'hydrogénolyse (dihydrogène en présence de palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle) afin de cliver la liaison N–O du produit **68'** et ainsi synthétiser l'ester d'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé  $\alpha$ -hydroxylé **69'**.

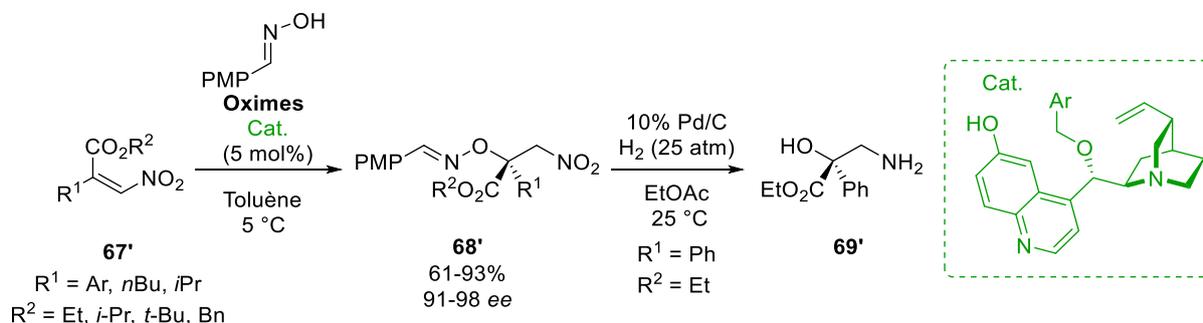


Schéma 39.

Par ailleurs, Zhao a mis au point une réaction d'aza-Michael entre le benzotriazole **70'** et divers nitroalcènes disubstitués **71'** catalysée par la thiourée de l'*epi*-amino quinine (Schéma 40).<sup>63</sup> De bons *ee* ont été obtenus (entre 83 et 95% *ee*) lorsque le groupement  $R^1$  sur le nitroalcène **71'** est aromatique. Néanmoins lorsque c'est un substituant alkyle, une chute de l'*ee* est observée (10% *ee*). Une réduction de la fonction nitro a été réalisée afin d'obtenir l'ester d'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **72'** correspondant.

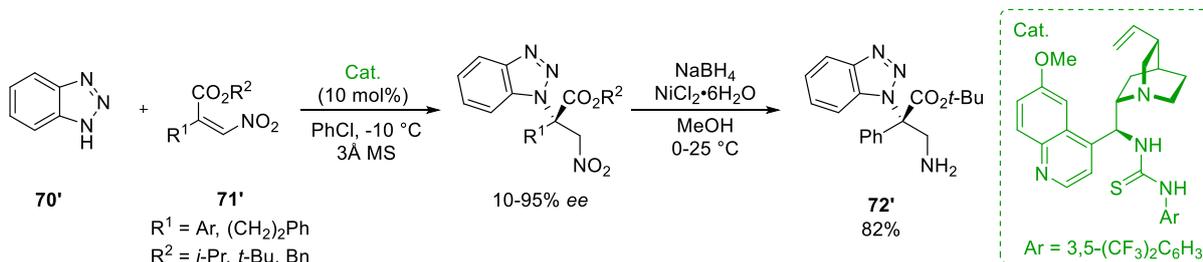


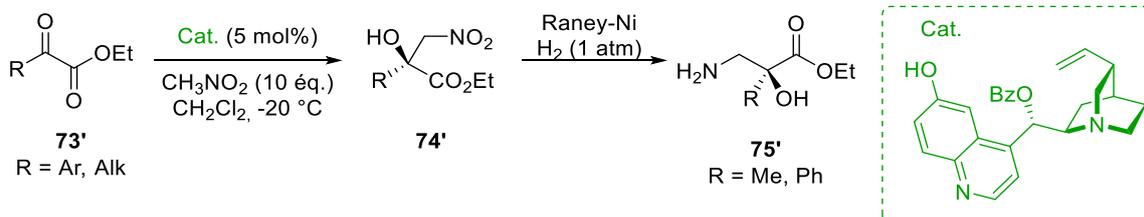
Schéma 40.

En résumé, Xiao a développé une stratégie organocatalysée et énantiosélective assez générale pour synthétiser des acides  $\beta^{2,2}$ -aminés énantiomériquement enrichis. Toutefois les précurseurs nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués comportent généralement un groupement aryle. Cette restriction limite les possibilités de diversité au sein des bibliothèques d'acides aminés non naturels. De plus, on peut constater que cette stratégie décrit le seul exemple de synthèse d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés énantiomériquement enrichis portant un atome de soufre sur le centre quaternaire, ce qui offre des perspectives intéressantes dans ce domaine. Nous allons maintenant décrire les voies de synthèse pour obtenir des acides  $\beta^{2,2}$ -aminés par le biais de la formation de liaisons carbone-carbone.

<sup>63</sup> Chen, S.-W.; Zhang, G.-C.; Lou, Q.-X.; Cui, W.; Zhang, S.-S.; Hu, W.-H.; Zhao, J.-L. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1935.

### I.2.2. Synthèse d'acides $\beta^{2,2}$ -aminés : formation de liaison C–C

En 2006, Deng et son groupe ont décrit une réaction de Henry catalysée par la cupréidine *O*-benzoylée (Schéma 41).<sup>64</sup> Cette réaction fait intervenir l'addition énantiosélective du nitrométhane sur les  $\alpha$ -cétoesters **73'** à -20 °C. Les produits **74'** ont été isolés avec des *ee* compris entre 93 et 97% et des rendements supérieurs à 86%. Ils ont ensuite décrit une voie d'accès rapide aux esters d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés  $\alpha$ -hydroxylés **75'**, par réduction de la fonction nitro en présence de Nickel de Raney et de dihydrogène. Plus récemment, d'autres travaux d'addition de nitrométhane sur les  $\beta$ -cétoesters ont été publiés. Cependant les composés synthétisés n'ont pas été utilisés pour la synthèse d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés. Ils ont toutefois été exploités dans des synthèses totales de composés d'intérêt biologique.<sup>65</sup>



En 2007, le groupe de Chen a publié une addition conjuguée énantiosélective du cyanoester **76'** sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées grâce à l'utilisation du catalyseur de Takemoto (TUC) (Schéma 42).<sup>66</sup> Cette méthodologie permet d'obtenir des *ee* allant de bons à excellents (de 73 à 97%). Un accès rapide aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **77'** correspondants a été développé, en seulement deux étapes avec une protection intermédiaire de la cétone formée. Il est à noter que cette stratégie de fonctionnalisation asymétrique d' $\alpha$ -cyanocarboxylates a été aussi développée dans des conditions de CTP. Cependant, les produits synthétisés n'ont pas ensuite été exploités pour l'élaboration d'acides  $\beta$ -aminés.<sup>67,68</sup>

<sup>64</sup> Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732.

<sup>65</sup> (a) Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1623. (b) Cochi, A.; Métro, T.-X.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3693. (c) Zhang, Y.; Jun Li, Z.; Sen Xu, H.; Zhang, Y.; Wang, W. *RSC Advances* **2011**, *1*, 389.

<sup>66</sup> Liu, T.-Y.; Li, R.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 319.

<sup>67</sup> (a) Nagata, K.; Sano, D.; Itoh, T. *Synlett* **2007**, 0547. (b) Nagata, K.; Sano, D.; Shimizu, Y.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2530.

<sup>68</sup> Revue sur la fonctionnalisation des 2-cyanocarboxylates : Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Badorrey, R.; López-Ram-de-Víu, P. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3261.

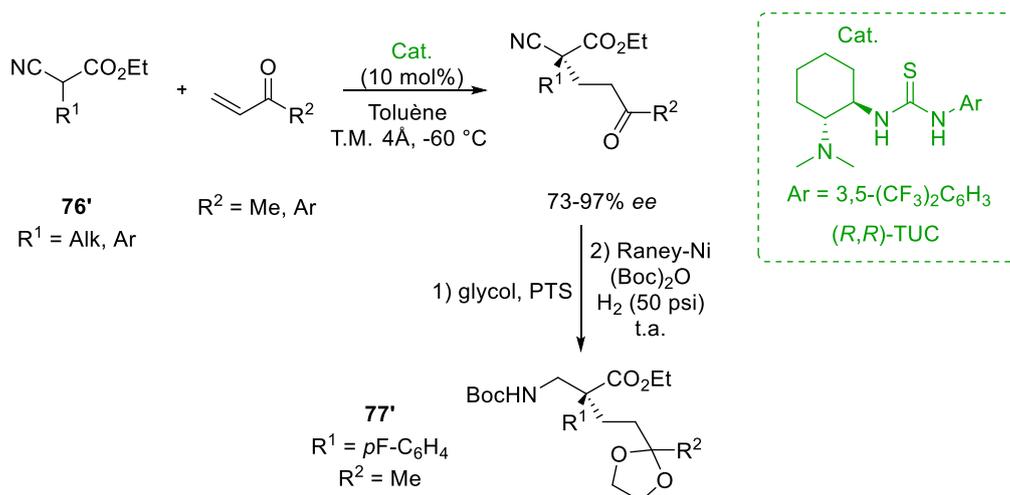


Schéma 42.

En 2009, Jew et Park ont développé une alkylation énantiosélective de l'imidazoline **78'** sous catalyse par transfert de phase solide/liquide (Schéma 43). L'utilisation du sel d'ammonium de Maruoka de première génération a permis de synthétiser les composés **79'** avec des rendements, allant de 70 à 99%, avec des *ee* supérieurs à 89%. Les acides β<sup>2,2</sup>-aminés α-aminés **80'** correspondants ont été obtenus après l'hydrolyse en condition acide des imidazolines **79'**.

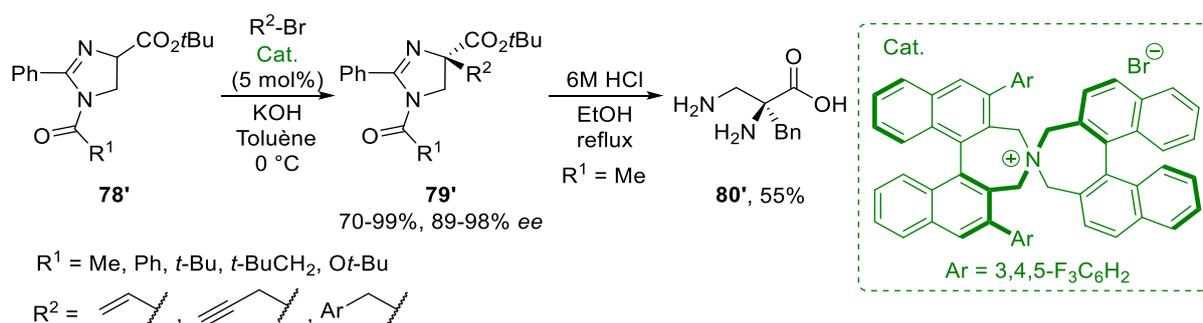


Schéma 43.

Melchiorre a réalisé une addition conjuguée de la 3-méthylcyclohexénone **81'** sur les nitroalcènes β,β-disubstitués **82'** en présence de l'*epi*-amino cupréine en quantité catalytique (Schéma 44).<sup>69</sup> Sa stratégie repose sur la formation de l'intermédiaire **83'** de type diénamine vinylogue. Le composé nitro **84'**, un précurseur potentiel de l'acide β<sup>2,2</sup>-aminé correspondant, a été obtenu avec un rendement de 58% et 90% d'*ee*.

<sup>69</sup> Bencivenni, G.; Galzerano, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Proc. Nalt. Acad. Sci. U. S.* **2010**, *107*, 20642.

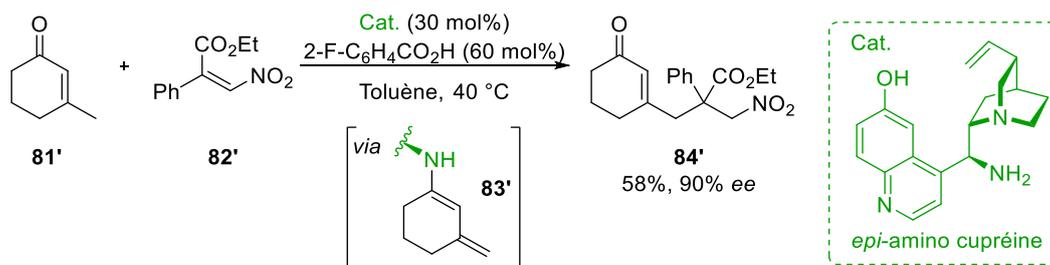


Schéma 44.

En 2013, une réaction d'addition conjuguée de l'aldéhyde **85'** sur les nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués **86'** a été publiée par Wennemers (Schéma 45).<sup>70</sup> Cette méthode, utilisant une catalyse covalente de type énamine, est efficace puisque les produits ont été obtenus avec de très bons *ee* pouvant atteindre 97%. Des *ed* supérieurs à 75% ont été mesurés. Cependant l'étendue de la réaction est principalement limitée à l'utilisation de groupements aryles sur le nitroalcène **86'**. Une séquence réactionnelle de 5 étapes a été réalisée afin d'obtenir le précurseur d'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **87'** correspondant avec un rendement de 54%.

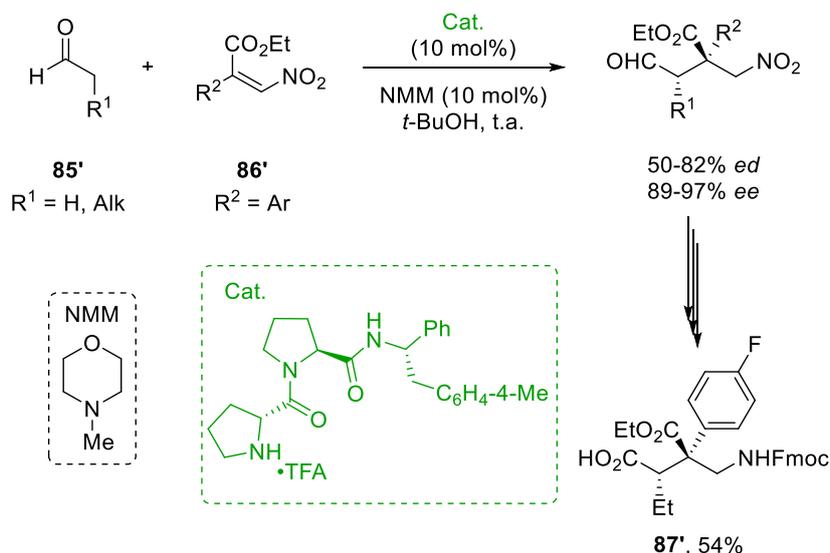


Schéma 45.

Akiyama a développé, en 2014, une réaction énantiosélective de Friedel-Crafts entre les indoles substitués **88'** et les nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués **89'** (Schéma 46).<sup>71</sup> Ils ont utilisé un acide phosphorique comme catalyseur chiral. De bons résultats ont été obtenus, aussi bien en termes d'excès énantiomériques (jusqu'à 97% *ee*) que de rendement (jusqu'à 88%) pour les substrats aryliques. Cependant lorsqu'un groupement alkyle est présent sur le nitroalcène **89'** ( $R^3 = \text{alkyle}$ ), une chute de la réactivité est observée conduisant à des rendements de 43 à 52%. La fonction nitro a été réduite en présence de  $\text{NaBH}_4$  et de  $\text{NiCl}_2$  pour conduire à l'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **90'** correspondant.

<sup>70</sup> Kastl, R.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7228.

<sup>71</sup> Mori, K.; Wakazawa, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1799.

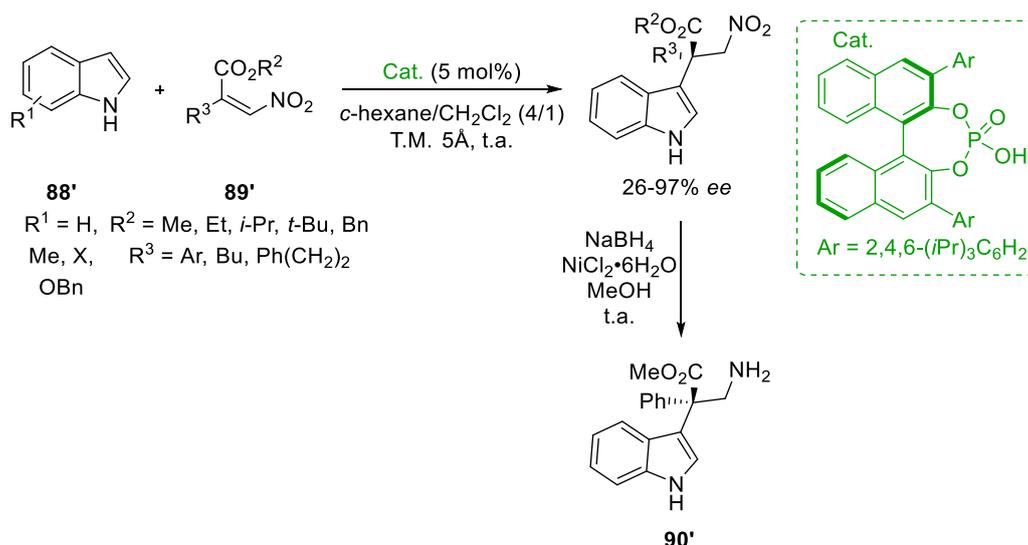


Schéma 46.

Cette année, Palomo et son équipe ont mis au point l'addition conjuguée énantiosélective des énols **91'** sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées catalysée par un squaramide dérivé de la quinine (Schéma 47).<sup>72</sup> Cette méthode permet d'obtenir les composés **92'** avec de bons *ee* supérieurs à 87% et des rendements compris entre 73 et 98%. La méthode a été extrapolée à des azodicarboxylates afin de réaliser des réactions d' $\alpha$ -amination énantiosélectives. Les produits  $\alpha$ -aminés **93'** ont été isolés avec des rendements satisfaisants (de 77 à 95%) et d'excellents *ee* supérieurs à 95%.

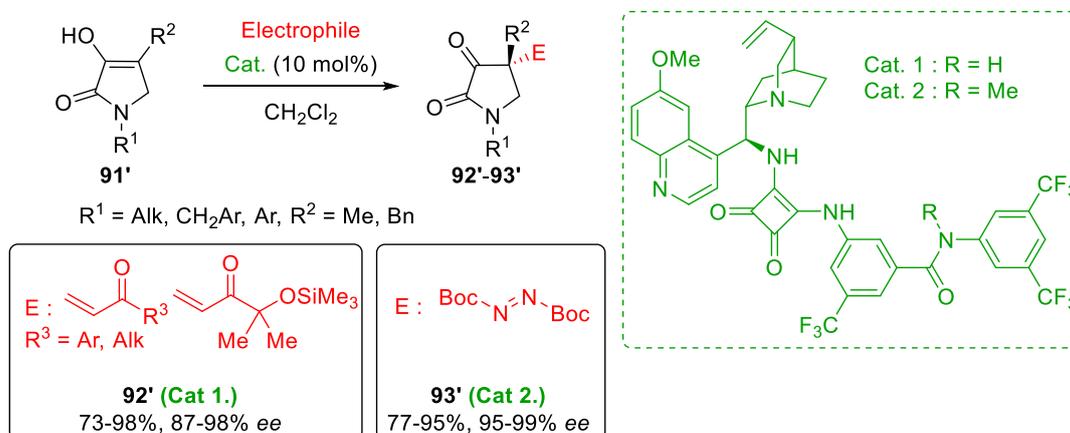


Schéma 47.

Les différents adduits de Michael ont été valorisés (Schéma 48). Une étape d'oxydation de type Baeyer-Villiger, à l'aide de *m*-CPBA, des pyrrolidin-2,3-diones **92'-93'** a permis l'obtention des anhydrides intermédiaires **94'-95'**. Une réaction d'ouverture des anhydrides **95'** par la glycine a été réalisée pour former l'amide  $\beta^{2,2}$ -aminé **97'**. Dans le cas où l'électrophile est une énone, une réaction d'ouverture des anhydrides **94'**, par exemple, avec l'ester de la phénylalanine a conduit aux  $\alpha,\beta^{2,2}$ -dipeptides **96'** correspondants.

<sup>72</sup> Badiola, E.; Olaizola, I.; Vázquez, A.; Vera, S.; Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 8185.

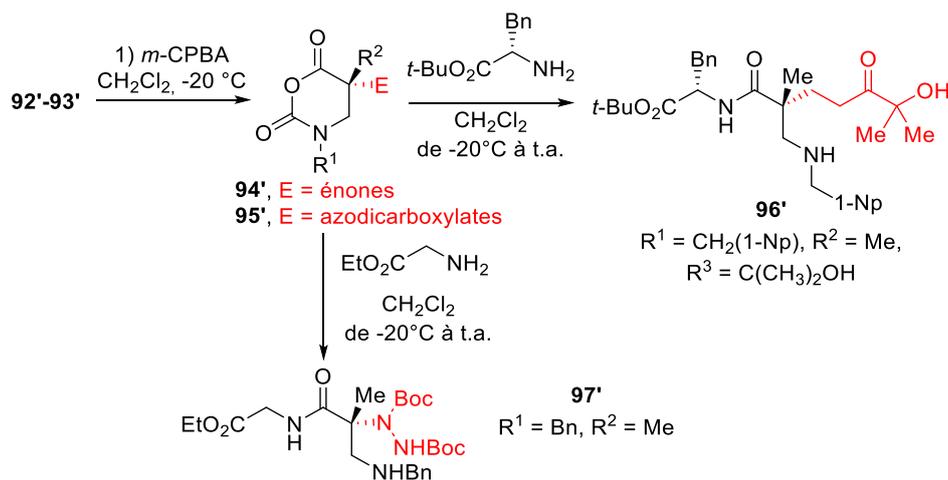


Schéma 48.

L'analyse de cette introduction bibliographique montre que la stratégie des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués s'avère être attractive pour la formation d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés, en particulier avec un centre quaternaire portant au moins un substituant aryle. L'approche des  $\alpha$ -cyanocarboxylates bien qu'intéressante a été peu exploitée pour permettre une synthèse générale d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés avec un centre quaternaire tout carboné *via* des transformations chimiques chimiosélectives. De plus, la méthodologie récemment développée à partir des pyrrolidin-2,3-diones par Palomo est aussi très attrayante. Cependant les composés formés possèdent un centre quaternaire substitué par un méthyle ou benzyle.

En bilan, on peut constater que peu d'approches générales et énantiosélectives ont été développées pour la synthèse d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés et un seul exemple décrit la synthèse énantiosélective d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés portant un atome de soufre sur le centre quaternaire. C'est pourquoi une réaction énantiosélective d' $\alpha$ -sulfanylation d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées donnerait accès aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés contenant un atome de soufre après un clivage réductif de la liaison *N-O*. Les résultats obtenus pour cette étude seront décrits dans le chapitre suivant.



## Chapitre II. Sulfanylation énantiosélective sous catalyse par transfert de phase

II.1. Les molécules soufrées dérivées d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés

Le motif acide  $\beta^{2,2}$ -aminé portant un atome de soufre sur le centre quaternaire en position  $\alpha$  de la fonction carbonyle est présent dans des molécules bioactives variées (Figure 10). En 2001, Sandanayaka a exploité cet arrangement sous la forme d'acides hydroxamiques  $\alpha$ -sulfonylés. Ces molécules ont montré des activités inhibitrices sur les métalloprotéases matricielles, mises en jeu dans les traitements de certains cancers, de l'infection du VIH et de rhumatismes.<sup>73</sup>

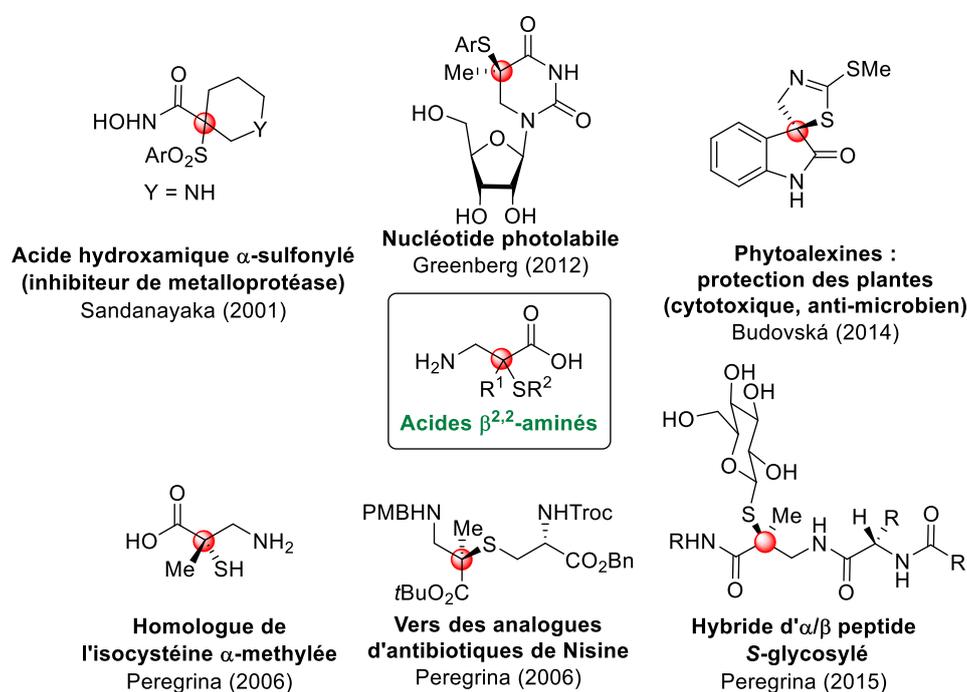


Figure 10.

Greenberg a décrit en 2012 la synthèse de nouveaux nucléotides photolabiles non-naturels, qui permettent la modulation de la structure des acides nucléiques en tant que sonde mécanistique.<sup>74</sup> En 2014, Budovská a montré que cette brique moléculaire se retrouve aussi dans des phytoalexines. Ces molécules sont présentes dans les plantes en jouant le rôle d'anti-microbien et possèdent des propriétés cytotoxiques.<sup>75</sup> A partir de 2006, Peregrina a réalisé les travaux les plus importants dans le domaine en développant des synthèses stéréosélectives permettant l'accès à des homologues d'isocystéines. Il a aussi proposé des

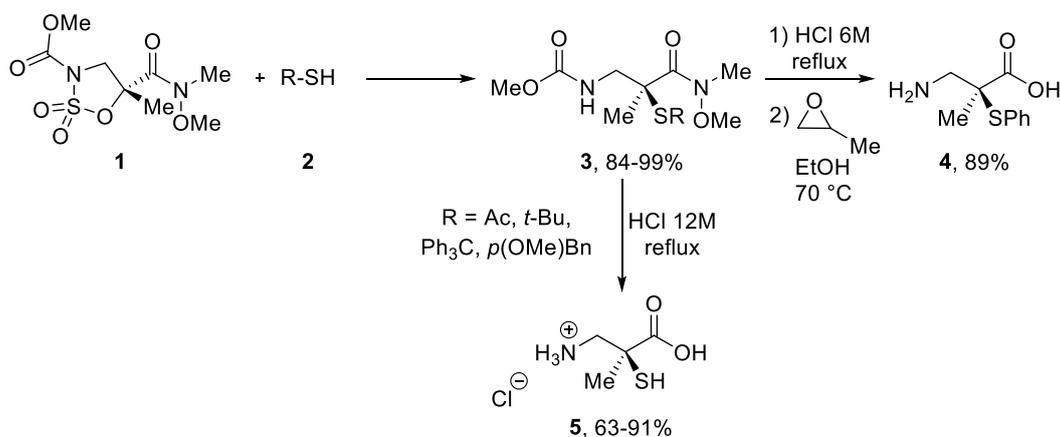
<sup>73</sup> Sandanayaka, V. P.; Zask, A.; Venkatesan, A. M.; Baker, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4605.

<sup>74</sup> Resendiz, M. J. E.; Schön, A.; Freire, E.; Greenberg, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12478.

<sup>75</sup> Budovská, M. *RSC Advances* **2014**, *4*, 5575.

élaborations de dérivés d' $\alpha,\beta$ -dipeptides contenant un centre quaternaire portant un atome de soufre que l'on peut retrouver dans des antibactériens tels que la nisine.<sup>76,77,78</sup>

Dans le cadre de ses travaux, Peregrina a montré que les sulfamidates cycliques chiraux **1** étaient des précurseurs privilégiés pour la formation d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés (Schéma 49).<sup>76</sup> Une réaction de substitution nucléophile en présence des thiols **2** conduit aux produits d'ouverture **3** avec d'excellents rendements (84–99%). Des conditions de déprotection ont été mises au point pour conduire ensuite aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **4** et **5**. Il est intéressant de noter que le remplacement de cystéine par ces dérivés d'isocystéine dans des peptides génère de bons inhibiteurs de la stromélysine.<sup>79</sup>



**Schéma 49.**

La même année, Peregrina et Avenzoa ont décrit une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2, en présence de DBU, permettant l'ouverture du sulfamidate **1** par le dérivé de la cystéine **6** (Schéma 50).<sup>77</sup> Ceci a permis la formation d' $\alpha/\beta^{2,2}$ -peptides **7** avec un rendement de 98% et un *ed* supérieur à 95%. Le produit **7** a été engagé dans des réactions de déprotection pour conduire à l' $\alpha$ -méthyl norlanthionine **8** avec un rendement de 80%.

<sup>76</sup> Avenzoa, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692.

<sup>77</sup> Avenzoa, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855.

<sup>78</sup> García-González, I.; Mata, L.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Avenzoa, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1156.

<sup>79</sup> Fotouhi, N.; Lugo, A.; Visnick, M.; Lusch, L.; Walsky, R.; Coffey, J. W.; Hanglow, A. C. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 30227.

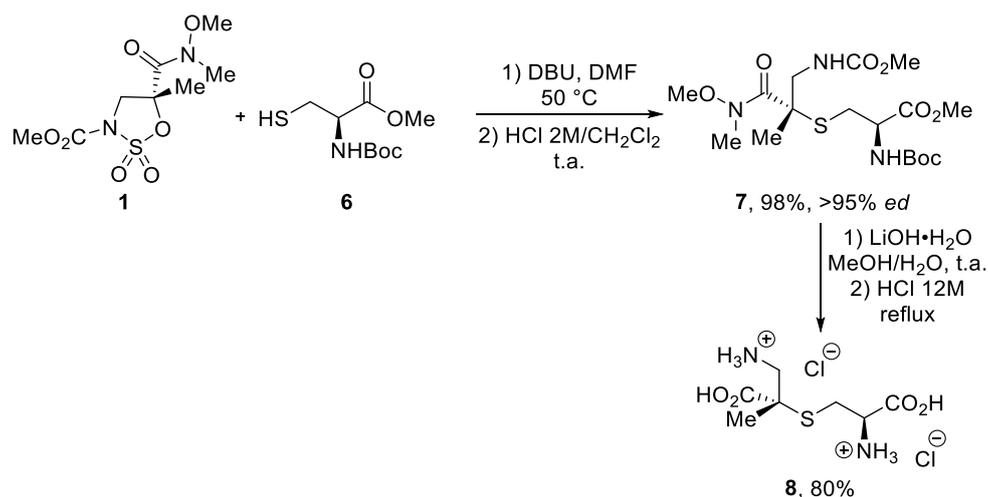


Schéma 50.

Busto et Peregrina ont continué à s'intéresser aux sulfamidates cycliques. En 2015, ils ont développé l'élaboration de glycopeptides **12** (Schéma 51).<sup>78</sup> Une réaction d'ouverture du sulfamidate **9** avec le thiosucre **10**, en présence de DBU dans le DMF a permis d'obtenir l'hybride d' $\alpha,\beta$ -dipeptides *S*-glycosylé **11**. Suite à des problèmes d'isolement, ce composé **11** a été engagé directement dans des réactions de déprotection et d'hydrolyse conduisant à l'hybride d' $\alpha,\beta$ -dipeptides *S*-glycosylé **12** avec un rendement global de 37% (5 étapes).

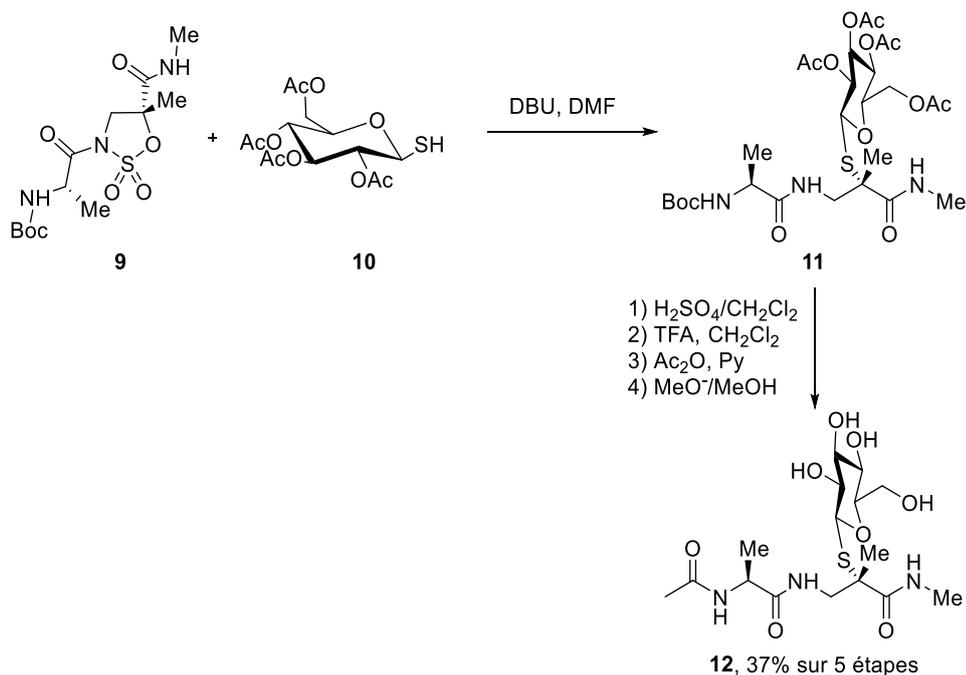
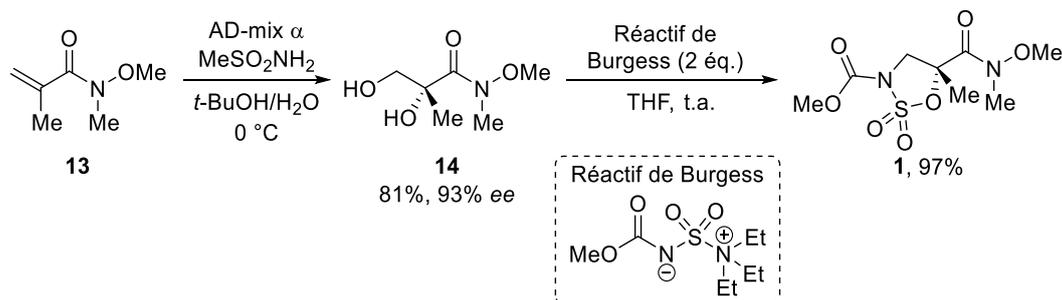


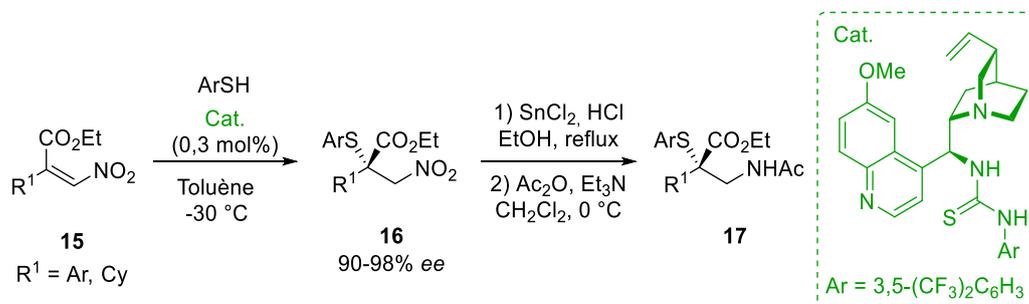
Schéma 51.

Le sulfamidate cyclique **1** est l'intermédiaire commun de ces approches. Il est préparé en 2 étapes à partir de l' $\alpha$ -méthylacrylamide **13**. Une réaction de dihydroxylation de Sharpless de l' $\alpha$ -méthylacrylamide **13** en présence d'AD-mix  $\alpha$  et de méthanesulfonamide permet l'obtention du diol **14** correspondant avec un rendement de 81% et un *ee* de 93%. Une

réaction de double substitution nucléophile de type  $S_N2$  avec le réactif de Burgess, suivie d'une réaction de cyclisation, conduit au sulfamidate cyclique **1** avec 97% de rendement.



A notre connaissance, Xiao est le seul à avoir développé une synthèse catalytique énantiosélective d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **17** contenant un atome de soufre (Schéma 53).<sup>61</sup> Comme cité dans l'introduction bibliographique, il a décrit une réaction de sulfa-Michael de thiophénols sur des nitroalcènes  $\beta,\beta$ -disubstitués **15** (cf. § 1.2.1).



En bilan, Xiao a développé la seule méthode catalytique énantiosélective pour synthétiser des acides  $\beta^{2,2}$ -aminés soufrés cependant les produits synthétisés sont principalement des sulfures aromatiques. Peregrina a dû, quant à lui, utiliser des sulfamidates cycliques énantio-purs en présence d'une base en quantité stœchiométrique pour obtenir des homologues d'acides aminés énantio-enrichis et des hybrides de peptides. Bien que cette méthodologie soit efficace, la création du centre stéréogène a lieu en tout début de synthèse. D'une manière générale, il est préférable de créer le centre stéréogène dans les dernières étapes du produit à haute valeur ajoutée.

Au vu de l'intérêt de ces molécules soufrées et du peu de méthodologies catalytiques énantiosélectives développées, nous nous sommes intéressés à une réaction de sulfanylation énantiosélective des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** en utilisant la catalyse par transfert de phase (Schéma 54). L'introduction d'un atome de soufre en position  $\alpha$  du carbonyle par le biais des électrophiles soufrés **19**, nous permettrait d'obtenir les isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées **20**. Nous pouvons envisager par la suite un accès aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés  $\alpha$ -sulfanylés **21** énantio-énrichis à l'aide d'un clivage réductif de la liaison  $N-O$ .

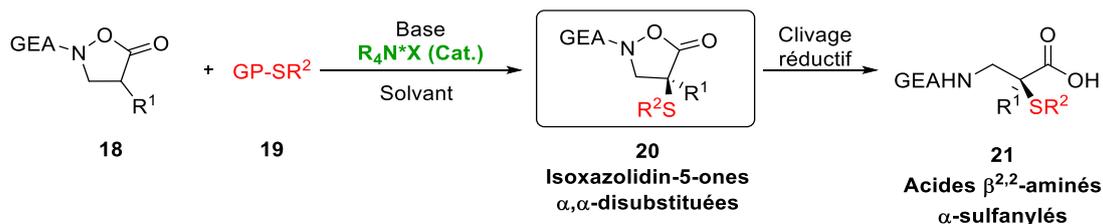


Schéma 54.

Dans un premier temps, la synthèse des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** sera abordée ainsi que la synthèse des électrophiles sulfanylés **19**. Dans un second temps, une partie consacrée à la réaction de sulfanylation sous catalyse par transfert de phase sera étudiée.

## II.2. Synthèse des précurseurs

Une librairie d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** a été synthétisée (Schéma 55). Ces précurseurs **18** ont été obtenus à partir des acides de Meldrum **22** substitués en C-5 et de l' $\alpha$ -sulfonyl amide **25**, précurseur de nitronne. Cette méthode, mise au point auparavant au laboratoire, présente l'intérêt d'être convergente (cf. préambule, p. 9).<sup>16</sup>

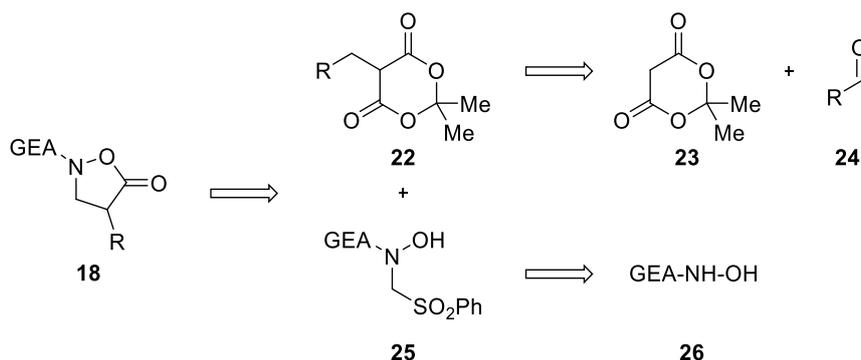


Schéma 55.

### II.2.1. Synthèse des acides de Meldrum

Les acides de Meldrum benzylés **22a-c** ont été préparés suivant une méthode décrite par Reddy et Ramachary (Schéma 56).<sup>80</sup> Elle met en jeu une séquence domino impliquant une réaction de Knoevenagel entre l'acide de Meldrum **23** et les benzaldéhydes **24a-c** appropriés, en présence d'une quantité catalytique de *L*-proline. L'alkylidène de l'acide de Meldrum **28** ainsi formé est ensuite hydrogéné *in situ* à l'aide du produit issu de la condensation de la phénylène diamine **27** et d'un deuxième équivalent de benzaldéhyde **24a-c**. Cette séquence est assez efficace puisque les produits **22a-c** ont été obtenus avec des rendements allant de 60% à 97%. Néanmoins un excès d'aldéhyde est nécessaire afin de générer la source d'hydrure

<sup>80</sup> Ramachary, D. B.; Reddy, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4463.

avec la formation du dihydrobenzo-imidazole **29** et la méthodologie est principalement axée sur les aldéhydes aromatiques qui facilitent la génération d'hydrure.

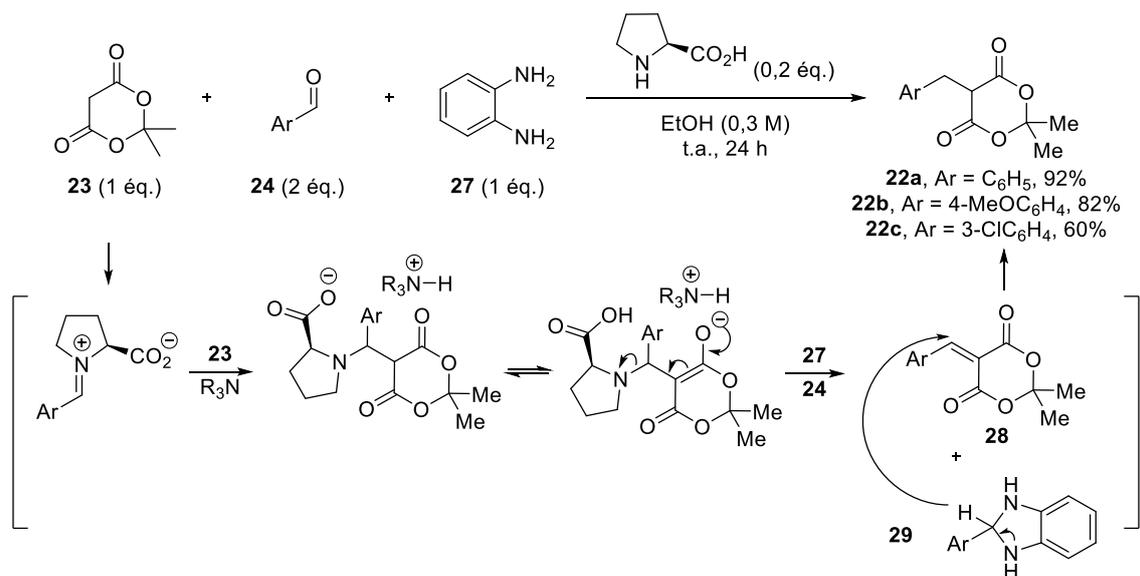
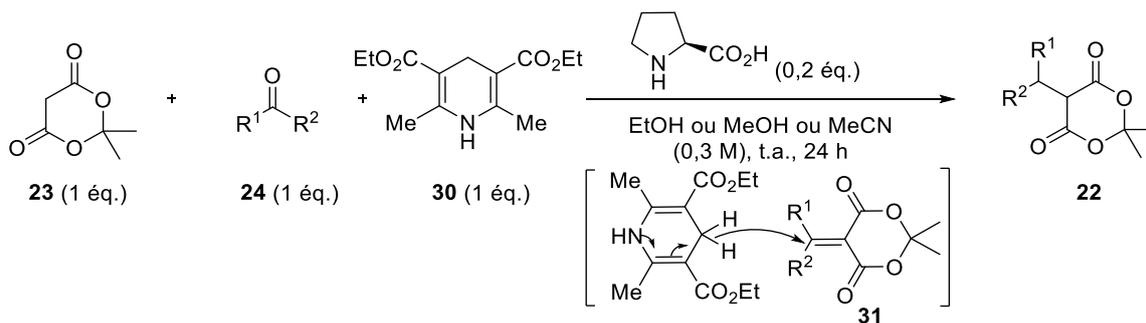


Schéma 56.

Par la suite, Ramachary et Reddy ont utilisé la dihydropyridine de Hantzsch **30** comme source directe d'hydrure (Tableau 1).<sup>81</sup> Un équivalent seulement d'aldéhyde est alors nécessaire dans ce mode opératoire. Cette séquence est la même que décrite précédemment et permet la création d'une librairie assez large d'acides de Meldrum **22** substitués en C-5. Dans le cas de l'acide de Meldrum avec le substituant *iso*-propyle **22g**, l'aldéhyde impliqué dans la réaction de Knoevenagel a été remplacé par l'acétone.

<sup>81</sup> Ramachary, D. B.; Kishor, M.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 975.

Tableau 1.



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solvant	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	2-naphtyl	H	EtOH	<b>22d</b>	92
2	2-thiényl	H	EtOH	<b>22e</b>	63
3	3- <i>N</i> -Boc-indolyl	H	MeCN	<b>22f</b>	93
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	MeOH	<b>22g</b>	56
5	<i>i</i> -Pr	H	EtOH	<b>22h</b>	33
6	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	EtOH	<b>22i</b>	63
7	BnO-CH <sub>2</sub>	H	MeOH	<b>22j</b>	42
8	BocHN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	EtOH	<b>22k</b>	86
9	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	MeOH	<b>22l</b>	66
10	EtO <sub>2</sub> C	H	MeOH	<b>22m</b>	51

<sup>a</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice.

L'acide de Meldrum **22n** substitué par un méthyle sur le carbone C-5 a été synthétisé avec un rendement de 48% suivant la méthode développée par Shair (Schéma 57).<sup>82</sup> Nous sommes alors partis de l'acide malonique méthylé **32** que nous avons fait réagir avec de l'acétone, en présence d'un excès d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique.

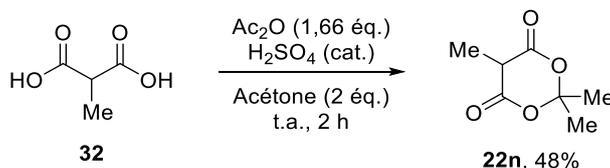


Schéma 57.

### II.2.2. Synthèse des hydroxylamines *N*-alkoxycarboxyles

Les hydroxylamines *N*-alkoxycarboxyles partenaires **25**, avec un motif  $\alpha$ -phénylsulfonyl-méthyle, ont pu être préparées selon la méthode décrite par le groupe de Denis (Schéma 58).<sup>17</sup> A noter que dans cette publication, seuls les dérivés *N*-Boc étaient synthétisés. Une réaction de protection initiale de l'hydroxylamine **33**, en présence de Boc<sub>2</sub>O

<sup>82</sup> Fortner, K. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032.

ou de CbzCl, a été réalisée pour obtenir respectivement l'hydroxylamine *N*-Boc **26a** et l'hydroxylamine *N*-Cbz **26b** avec des bons rendements. Ces composés **26a-b** sont aussi commerciaux. Les  $\alpha$ -sulfonyl amides **25a-b** ont été synthétisés à partir de ces hydroxylamines protégées **26**, en présence de formaldéhyde, de benzènesulfinate de sodium et d'acide formique, dans un mélange méthanol/eau. Une simple filtration sur Büchner des précipités permet d'obtenir les composés **25** désirés purs, avec de bons rendements (92% pour le dérivé *N*-Boc **25a** et 80% pour le composé *N*-Cbz **25b**).

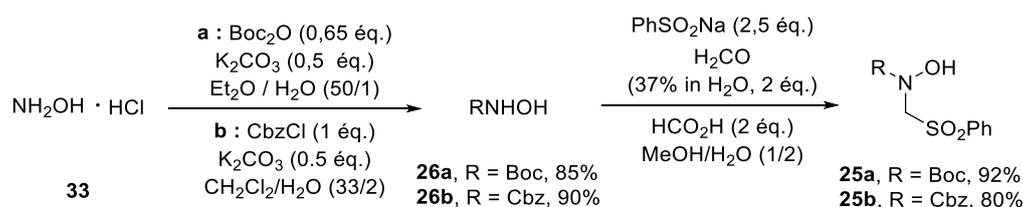


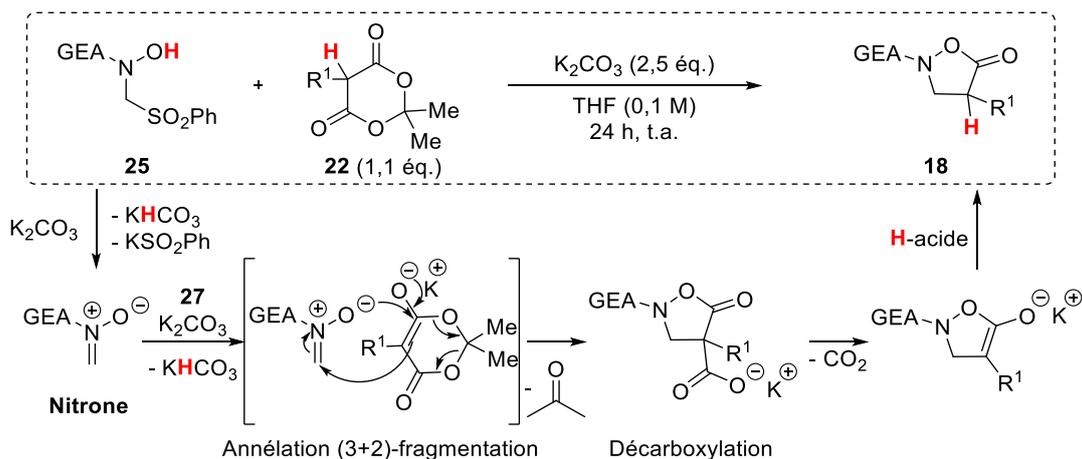
Schéma 58.

### II.2.3. Synthèse des isoxazolidin-5-ones $\alpha$ -substituées

Les isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** ont été préparés selon la méthode précédemment décrite par notre équipe.<sup>16</sup> Cette méthode met en jeu une réaction domino de cycloaddition (3+2)-fragmentation-décarboxylation entre les amides  $\alpha$ -sulfonylés **25** (précurseur *N*-acylé) et différents acides de Meldrum **22** substitués en C-5, en présence de  $K_2CO_3$  dans le THF (Tableau 2). Cette séquence réactionnelle a permis d'obtenir une librairie de *N*-Boc isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** avec des rendements variant de 52% à 95% après purification sur colonne de gel de silice (entrées 1-14). Dans le cas de l'isoxazolidin-5-one *N*-Boc  $\alpha$ -méthylée **18g**, un ajout d'un équivalent de  $K_2CO_3$  a été nécessaire après 24 heures de réaction afin d'obtenir une conversion complète et isoler le produit **18g** avec 60% de rendement. Pour l'isoxazolidin-5-one *N*-Cbz  $\alpha$ -benzylée **18o**, synthétisée à partir de **25b** et **22a**, une dégradation du produit sur silice a été observée et le produit **18o**, isolé à hauteur de 62%, présente toujours des traces d'impuretés visibles par RMN  $^1H$ .<sup>83</sup> Cela démontre l'instabilité de cette famille d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées et peut expliquer les modestes rendements obtenus dans plusieurs cas par une décomposition lors de la purification sur colonne de silice. D'une manière générale, l'étendue de cette réaction est tout à fait appréciable car on peut synthétiser des isoxazolidin-5-ones avec divers groupements fonctionnels tels qu'un éther (entrée 11), un NHBoc (entrée 12), un alcène (entrée 13) et un ester (entrée 14).

<sup>83</sup> N'ayant jamais isolé le produit **18o** pur, nous avons préféré engager le produit brut dans la réaction de sulfanylation énantiosélective.

Tableau 2.



Entrée	R <sup>1</sup>	GEA	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	Bn	Boc	<b>18a</b>	95
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	Boc	<b>18b</b>	82
3	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	Boc	<b>18c</b>	65
4	2-naphtylCH <sub>2</sub>	Boc	<b>18d</b>	52
5	2-thiénylCH <sub>2</sub>	Boc	<b>18e</b>	60
6	3- <i>N</i> -Boc-indolylCH <sub>2</sub>	Boc	<b>18f</b>	80
7	Me	Boc	<b>18g</b>	60 <sup>b,c</sup>
8	<i>i</i> -Pr	Boc	<b>18h</b>	75
9	<i>i</i> -Bu	Boc	<b>18i</b>	72
10	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Boc	<b>18j</b>	83
11	BnO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Boc	<b>18k</b>	66
12	BocHN(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Boc	<b>18l</b>	80
13	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Boc	<b>18m</b>	75
14	EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub>	Boc	<b>18n</b>	53
15	Bn	Cbz	<b>18o</b>	62

<sup>a</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice. <sup>b</sup> Ajout de 1 éq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> après 24 heures de réaction. <sup>c</sup> 36 heures de réaction.

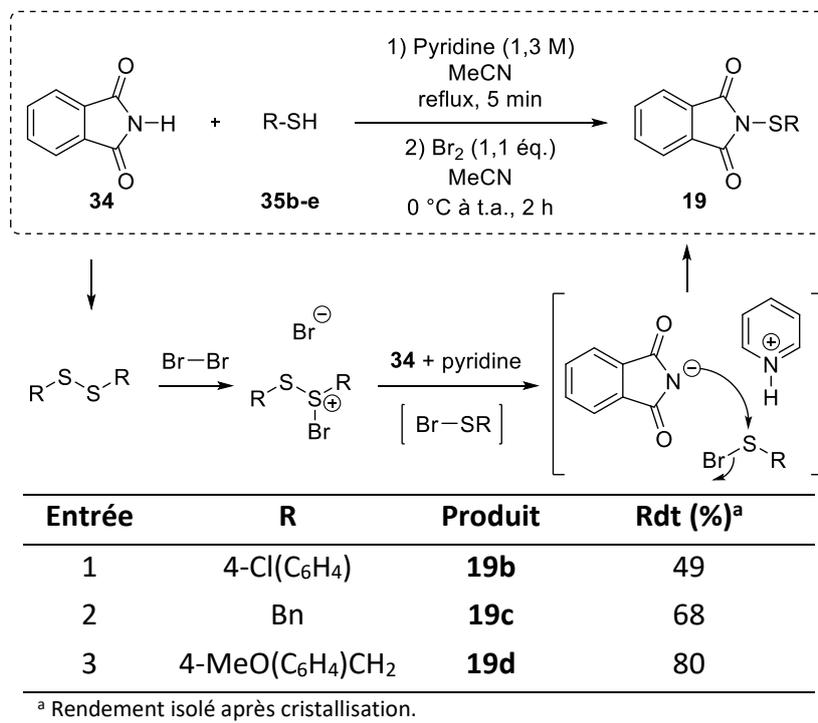
#### II.2.4. Synthèse des électrophiles soufrés

Les réactifs de sulfanylation **19b-e**, non commerciaux, ont été synthétisés suivant la méthode décrite par Denmark (Tableau 3).<sup>84</sup> Dans un premier temps, le phthalimide **34** ainsi que le thiol **35** sont mis en présence de pyridine à reflux de l'acétonitrile ce qui permet la formation du disulfure symétrique intermédiaire. Ce disulfure est converti en bromure de sulfanyle correspondant en présence de dibrome pour ensuite réagir avec le phthalimide de

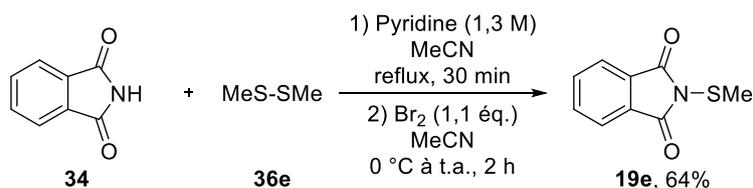
<sup>84</sup>

Denmark, S. E.; Hartmann, E.; KornfiltDavid, J. P.; Wang, H. *Nat Chem* **2014**, *6*, 1056.

pyridinium et donner les composés **19** correspondants. Les produits **19b-d** ont été obtenus avec des rendements allant de 49 à 80%.

**Tableau 3.**


Pour la synthèse du *N*-(méthylsulfanyl)phthalimide **19e**, nous avons utilisé la méthode développée par Reese (Schéma 59).<sup>85</sup> Elle implique le phthalimide **34**, mais utilise le disulfure **36e** comme source sulfurée. En effet, le méthaneithiol est un gaz avec une odeur assez désagréable. Le disulfure de diméthyle **36e** nous a paru plus adéquat pour la mise en œuvre de la réaction. Cette méthode nous a permis d'obtenir le produit **19e** avec un rendement de 64%.


**Schéma 59.**

Nous avons également synthétisé le *N*-(thiocyanato)phthalimide **19f** selon la voie de synthèse développée par Ashby avec des succinimides (Schéma 60).<sup>86</sup> Cette réaction met en jeu le *N*-(bromo)phthalimide **37** en présence de thiocyanate de sodium **38** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante pendant 2 heures. La réaction est quantitative. Cependant n'étant pas stable en présence d'humidité, le produit **19f** a été utilisé à l'état brut par la suite avec une pureté en RMN <sup>1</sup>H estimée à 92%.

<sup>85</sup> Klose, J.; Reese, C. B.; Song, Q. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14411.

<sup>86</sup> Ashby, M. T.; Aneetha, H. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10216.

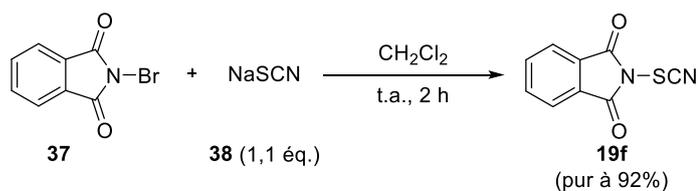


Schéma 60.

### II.3. Sulfanylation énantiosélective des isoxazolidin-5-ones $\alpha$ -substituées

#### II.3.1. Validation de l'approche par CTP

Mon premier objectif, dans le cadre de ce projet, était de développer une sulfanylation énantiosélective en position  $\alpha$  des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées. Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à mettre en place la réaction de sulfanylation en version racémique (Schéma 61). Nous avons donc choisi arbitrairement l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** comme substrat modèle et le *N*-(phénylsulfanyl)phtalimide **19a** comme source sulfurée électrophile, qui a l'avantage d'être commercial. Ce réactif a déjà été utilisé avec succès par Maruoka dans une réaction de sulfanylation de dérivés de l'indanone dans des conditions de transfert de phase liquide/liquide (cf. § 1.1.4).<sup>44</sup> Dans notre cas, nous avons eu le plaisir d'observer la formation du produit **20a** désiré avec un rendement de 92%, après 20 heures de réaction dans le THF en présence de carbonate de césium (1,1 éq.) et d'une quantité catalytique de chlorure de benzyltriéthylammonium (10 mol%).

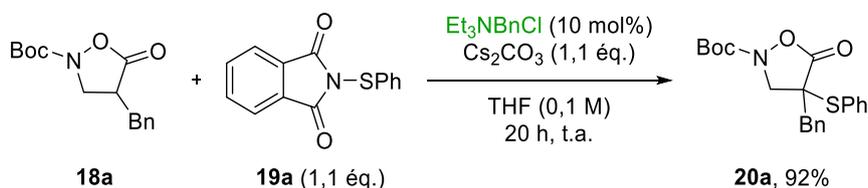
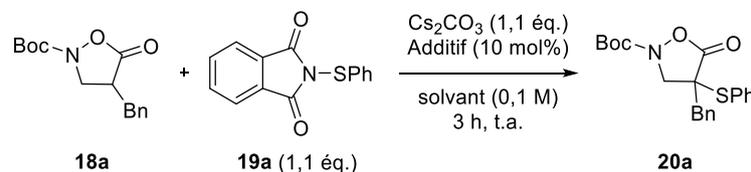


Schéma 61.

Une étude a été ensuite réalisée afin de mettre en évidence un éventuel phénomène d'accélération de la réaction par catalyse par transfert de phase. Pour cela, l'effet du chlorure de benzyltriéthylammonium a été examiné dans des solvants de nature variée (Tableau 4). L'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** et le *N*-(phénylsulfanyl)phtalimide **19a** (1,1 éq.) ont été mis en présence de carbonate de césium (1,1 éq.) dans un solvant donné pendant 3 heures à température ambiante. Les rendements ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  en présence d'oxyde de dibenzyle comme étalon interne. Dans le cas du THF, la réaction sans le sel d'ammonium fonctionne à hauteur de 41% de rendement (entrée 1). Ce rendement est nettement plus faible que celui observé auparavant (76%, entrée 2) en présence du sel d'ammonium. Une légère influence bénéfique du sel d'ammonium a été mesurée dans le toluène, puisque l'on passe de 21 à 43% de rendement (entrées 3 et 4). Dans le dichlorométhane, la réaction sans sel d'ammonium est particulièrement lente. En trois heures de réaction, seulement 5% du

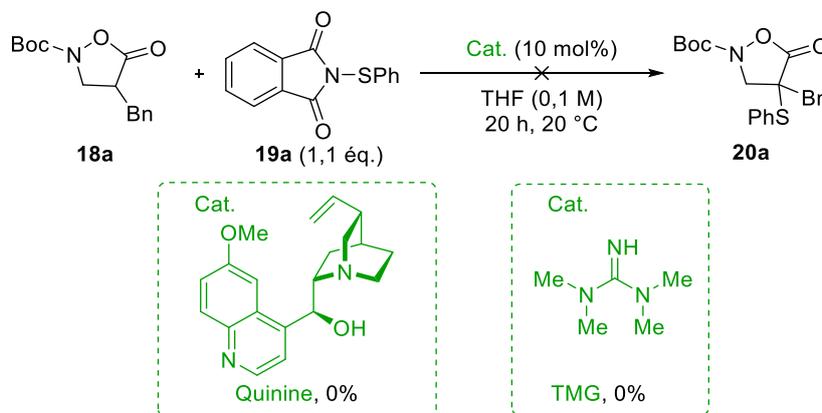
produit désiré **20a** est obtenu (entrée 5). En revanche, une accélération marquée est observée avec l'agent de transfert de phase (53% de rendement, entrée 6). Le dichlorométhane, conduisant à une réaction de « fond » racémique limitée, a ainsi été sélectionné comme solvant pour le criblage des catalyseurs chiraux pour conduire à une version énantiosélective de la méthodologie que nous avons envisagée.

**Tableau 4.**


Entrée	Additif	Solvant	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	-	THF	41
2	Et <sub>3</sub> NBnCl	THF	76
3	-	Toluène	21
4	Et <sub>3</sub> NBnCl	Toluène	43
5	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5
6	Et <sub>3</sub> NBnCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	53

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H grâce à un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O).

Afin d'avoir une vue d'ensemble, la catalyse par des bases de Brønsted a aussi été envisagée. En effet, des réactions de sulfanylation avait déjà été mises en place utilisant les dérivés du *quinquina* comme base chirale.<sup>87</sup> Nous avons ainsi testé la réaction avec les mêmes réactifs **18a** et **19a** que précédemment, mais en présence d'une quantité catalytique de quinine dans le THF pendant 20 heures (Schéma 62). Malheureusement, aucune réaction n'a eu lieu. Aucune amélioration n'a été observée lors de l'utilisation de bases de Brønsted plus fortes telles que les guanidines.<sup>88</sup>


**Schéma 62.**

<sup>87</sup> Wang, C.; Yang, X.; Loh, C. C. J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 11531.

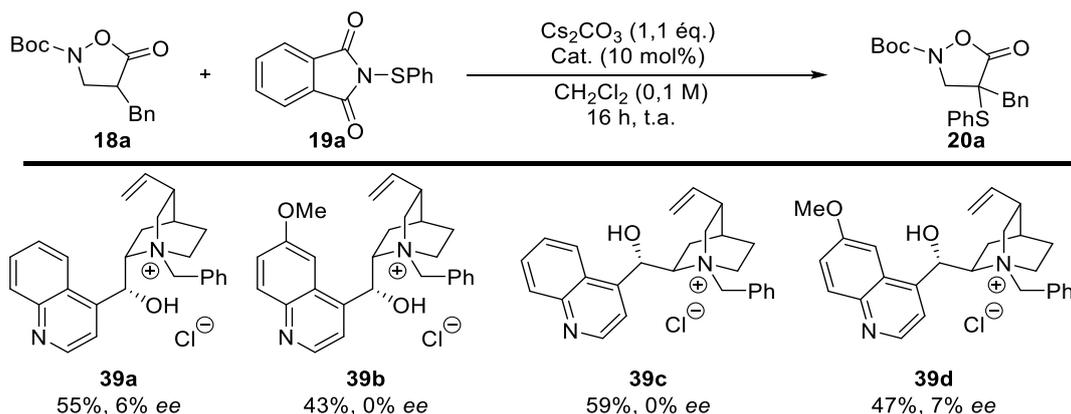
<sup>88</sup> Huang, L.; Li, J.; Zhao, Y.; Ye, X.; Liu, Y.; Yan, L.; Tan, C.-H.; Liu, H.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8933.

N'ayant aucun résultat positif en utilisant la catalyse par des bases de Brønsted faibles (quinine) ou par des bases fortes (guanidine  $pK_a = 24$  dans l'acétonitrile), nous pouvons alors dire que la catalyse par transfert de phase se révèle être la catalyse adéquate pour mettre en place notre réaction de sulfanylation électrophile.

## II.3.2. Optimisation de la sulfanylation énantiosélective

### II.3.2.a. Choix du catalyseur

Nous avons conservé comme réaction modèle la réaction de sulfanylation à partir de l'isoxazolidin-5-one **18a** et du *N*-(phénylesulfanyl)phtalimide **19a**, en présence de carbonate de césium et d'un agent de transfert de phase énantio pur (10 mol%), dans le dichlorométhane pendant 16 heures à température ambiante (Schéma 63). Nous avons commencé le criblage avec l'évaluation des différents dérivés du *quinquina* commerciaux **39a-d**. Ils ont en commun la présence d'un groupement benzyle sur l'atome d'azote de la quinuclidine et d'une fonction alcool secondaire libre. Malheureusement, les rendements obtenus sont modérés, compris entre 43 et 59% et les *ee* obtenus sont très faibles, inférieurs à 7%.<sup>89</sup>



Le criblage a été poursuivi en testant la large librairie de catalyseurs dérivés du *quinquina* (commerciaux ou synthétisés), dont nous disposons au laboratoire (Schéma 64).<sup>26,90</sup> Nous avons commencé avec les catalyseurs **39e-g** décrits par Lygo et Corey. Le produit **20a** est obtenu avec de faibles rendements, n'excédant pas les 63%, et les *ee* restent très faibles (4 à 16%). Les sels d'ammonium **39h-i** comportant des hétéroatomes sur la partie benzylque, décrits par Jew et Park, ont été ensuite testés. Cependant, les rendements sont faibles (inférieurs à 33%) et les *ee* ne dépassent pas les 20%. Des catalyseurs **39k-m**, ayant la fonction alcool en C-9 protégée, ont aussi été envisagés. Le meilleur résultat, avec 10% d'*ee* et 60% de rendement, a été obtenu avec le sel du *O*-piv-*N*-benzyl quinuclidinium **39m**. Après des dérivés des *epi*-amino quinine **39n-p**, contenant respectivement une fonction urée, une

<sup>89</sup> Les *ee* sont déterminés grâce à l'utilisation d'une chaîne CLPH avec des colonnes chirales.

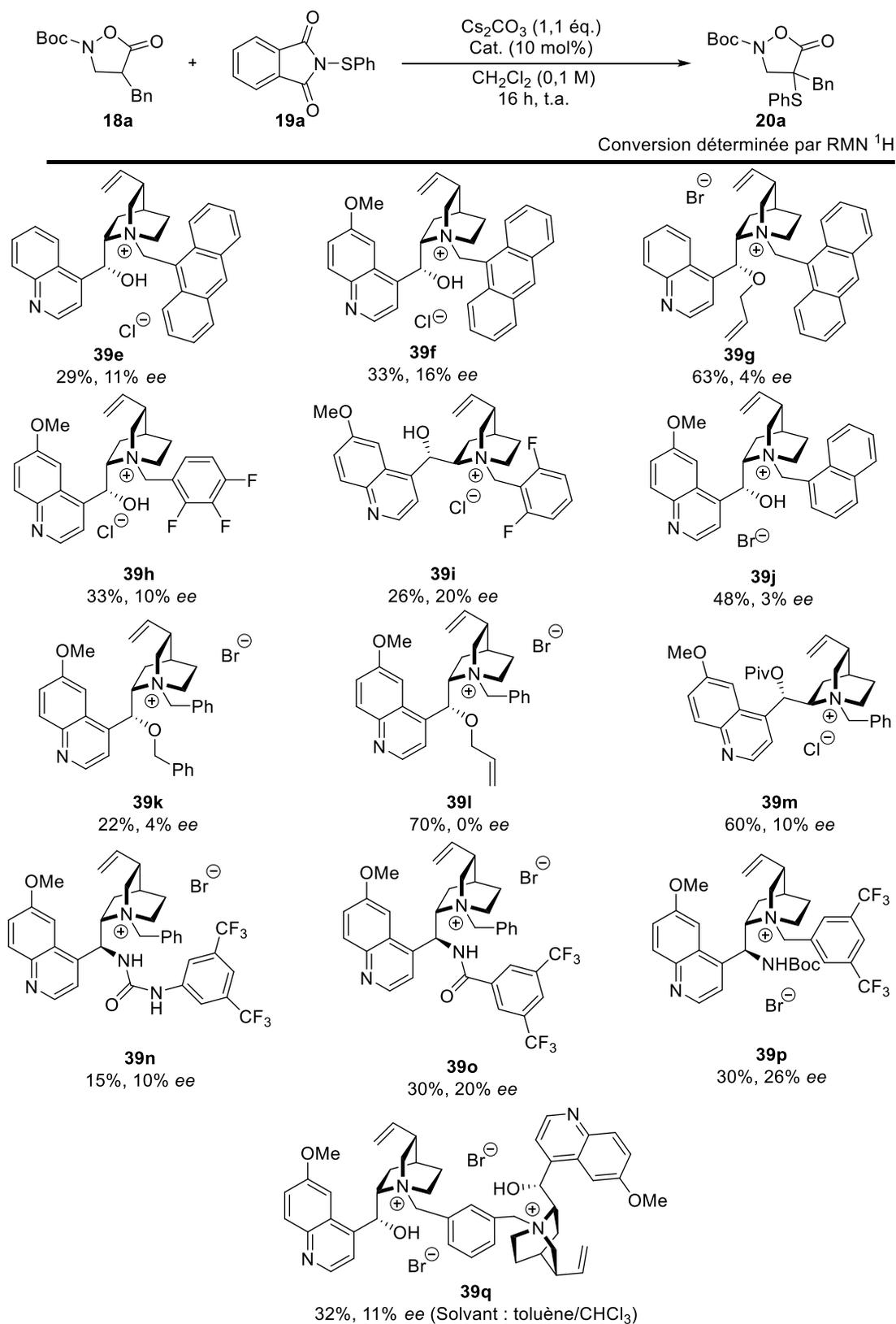
<sup>90</sup> Pour la discussion sur les catalyseurs de transfert de phase : cf § I.1.3

fonction amide ou une fonction carbamate ont été criblés.<sup>91</sup> Les résultats restent très faibles dans cette série. Le meilleur résultat en termes d'*ee* (26%) et de rendement (30%) a été obtenu avec le dérivé de la quinine **39p** contenant une fonction carbamate. Un sel dimérique dérivé de la quinine **39q** a été finalement engagé, avec toutefois avec une légère modification des conditions opératoires. En effet, au regard de la bibliographie, des mélanges de solvants, toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> notamment, sont utilisés afin d'améliorer leur solubilité dans les milieux organiques.<sup>36</sup> Malheureusement, un rendement seulement de 32% a été obtenu et un *ee* faible de 11%. En bilan, les sels d'ammonium dérivés du *quinquina* ne sont pas les catalyseurs adéquats pour développer une version énantiosélective de la réaction de sulfanylation envisagée. Toutefois, ils ont démontré une faible capacité d'accélération du processus.

---

<sup>91</sup> (a) Johnson, K. M.; Rattley, M. S.; Sladojevich, F.; Barber, D. M.; Nuñez, M. G.; Goldys, A. M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2492. (b) Peng, W.; Wan, J.; Xie, B.; Ma, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8336.

## Chapitre II. Sulfanylation énantiosélective



**Schéma 64.**

Pour la suite de l'optimisation, nous nous sommes orientés vers des catalyseurs de transfert de phase plus exotiques, comme le catalyseur développé par Shibasaki **40**, un bis-ammonium dérivé de l'acide tartrique ou bien des catalyseurs à chiralité axiale tels que ceux

décrits par Maruoka **41** et **42** (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération) (Schéma 65). Avec le catalyseur de Shibasaki **40**, un faible rendement a été obtenu (39%) et ce catalyseur n'induit pas d'énantiosélectivité. Une amélioration significative de l'*ee* à 31% et un bon rendement de 71% ont été observés avec le catalyseur de Maruoka de 2<sup>ème</sup> génération **42**. Un bien meilleur résultat a été obtenu avec le catalyseur de 1<sup>ère</sup> génération **41**. Le produit final désiré **20a** est alors obtenu avec un rendement de 65% et un *ee* de 68%.

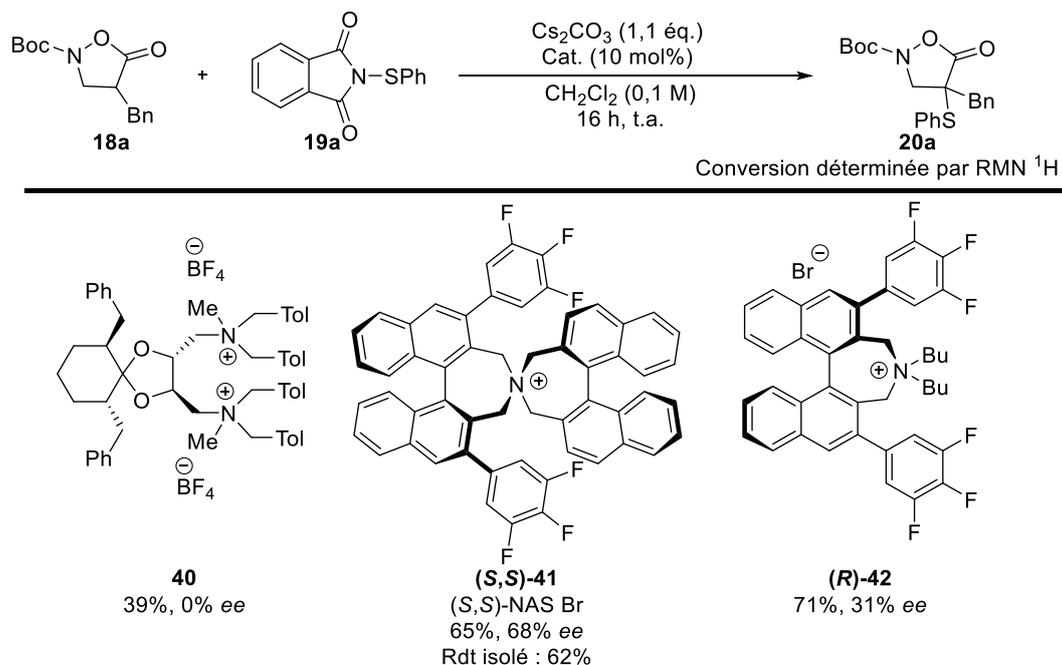


Schéma 65.

Voyant la nette différence d'énantiosélectivité obtenue en présence des catalyseurs dérivés du *quinquina* et du catalyseur de 1<sup>ère</sup> génération de Maruoka **41**, nous nous sommes intéressés à d'autres catalyseurs à chiralité axiale. Cette démarche était non seulement motivée par l'amélioration de notre méthodologie énantiosélective mais aussi car le catalyseur Maruoka **41** est très long à synthétiser et cher à l'achat. Nous nous sommes alors penchés vers les catalyseurs **43** décrits par Lygo (Schéma 66), qui sont plus faciles à synthétiser.<sup>37</sup> Deux sels d'ammonium ont ainsi été élaborés (les synthèses sont détaillées dans le § IV) et testés dans nos conditions de transfert de phase solide/liquide. Pour les deux catalyseurs synthétisés **43a** et **43b**, la même tendance a été remarquée. Ils sont très efficaces en termes d'accélération de la vitesse de la réaction (67% et 80% de rendement). En revanche, ils sont peu compétents pour l'induction asymétrique (*ee* < 13%).

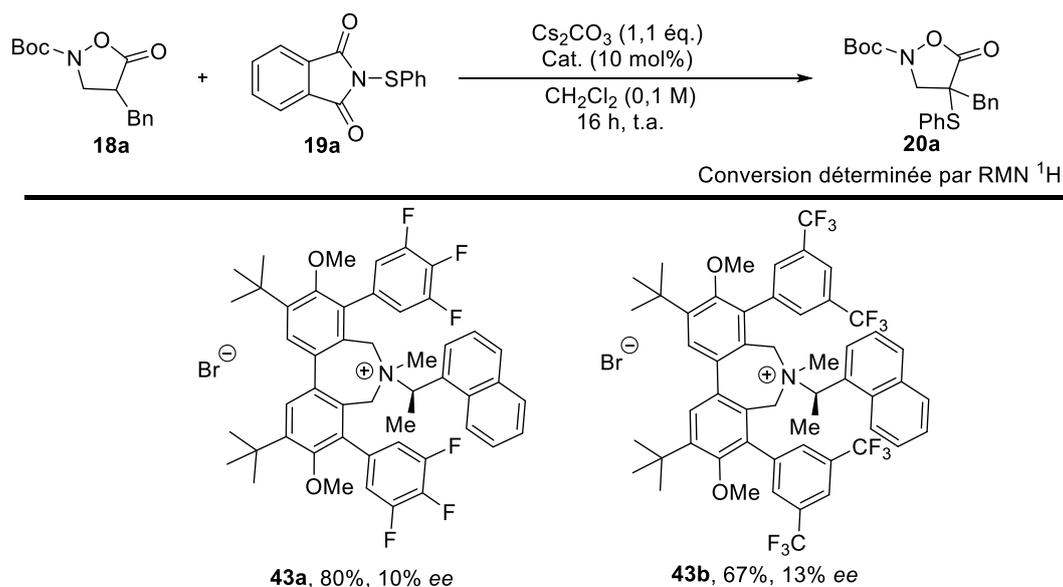


Schéma 66.

Cette étude a montré que les sels d'ammonium dérivés du *quinquina* n'étaient pas des catalyseurs performants dans la méthodologie de sulfanylation envisagée. Cependant, le catalyseur commercial à chiralité axiale **41** de 1<sup>ère</sup> génération de Maruoka, a conduit à des résultats encourageants avec un rendement de 65% et un *ee* de 68%. C'est pourquoi nous avons décidé de continuer l'optimisation avec ce catalyseur. Nous avons successivement fait varier le solvant et la base. Les résultats obtenus sont décrits ci-après.

### II.3.2.b. Choix du solvant

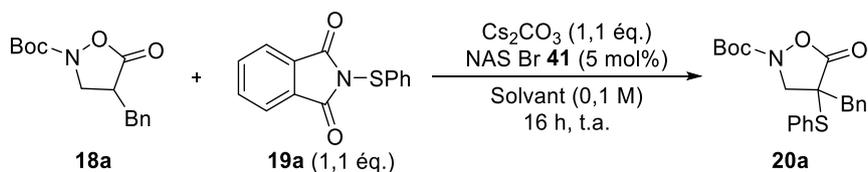
Pour des soucis de prix du catalyseur **41**,<sup>92</sup> nous avons décidé de baisser la charge catalytique à 5 mol% pour la suite de l'optimisation (Tableau 5). Dans le cas du dichlorométhane, l'*ee* du produit **20a** reste quasiment inchangé (66% *versus* 68%) et une légère chute de la conversion a été remarquée (57% *versus* 65%, entrée 1). Avec le THF comme solvant une hausse de l'*ee* à 80% ainsi qu'une bonne conversion de 92% ont été mesurées (entrée 2). Ensuite, dans le toluène, un très bon *ee* de 90 % a été obtenu (entrée 3) néanmoins une chute de la conversion à 82% a été observée. L'éther diéthylique a, par la suite, été testé (entrées 4 et 5).<sup>93</sup> Pour notre plus grande satisfaction, une conversion totale ainsi qu'un très bon *ee* de 93% ont été mesurés après 16 heures de réaction. De plus, on a pu remarquer que l'on pouvait obtenir le produit **20a** de configuration absolue soit (*S*) soit (*R*) avec les mêmes *ee* et la même conversion suivant l'utilisation des catalyseurs énantiomères NAS Br **41** (*R,R*) et (*S,S*) respectivement. Nous avons ainsi souhaité tester d'autres solvants éthers. Dans le cas

<sup>92</sup> Prix du catalyseur (*S,S*)-3,4,5-trifluorophényl-NAS Br (**41**) chez Wako Pure Chemicals Industries : 233€/100 mg.

<sup>93</sup> Lors de l'achat du catalyseur directement auprès du fabricant Nagase (avec un prix beaucoup plus raisonnable), le seul énantiomère disponible du NAS Br (**41**) était le (*R,R*), c'est-à-dire l'énantiomère du catalyseur en stock au sein du laboratoire. Une réaction comparative a été réalisée (Tableau 2, entrée 5). L'optimisation ainsi que l'exemplification ont été effectuées avec le (*R,R*)-NAS Br.

du 1,4-dioxane, une bonne conversion de 91% a été obtenue cependant une chute de l'*ee* a été observée (69%, entrée 6). Des solvants éthers considérés comme 'verts' ont été aussi évalués.<sup>94</sup> Le cyclopentyl méthyl éther (CPME) a donné des résultats proches (conv. >99%, 91% *ee*) que ceux obtenus dans l'Et<sub>2</sub>O (entrées 7 *versus* 5). Pour finir, nous avons testé le méthyl tétrahydrofurane (MeTHF) mais une chute de l'*ee* et de la conversion a été mesurée (conv. 86%, 87% *ee*, entrée 8).

Tableau 5.



Entrée	Catalyseur	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	( <i>S,S</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	57 (65) <sup>c</sup>	66 (68) <sup>c</sup> ( <i>R</i> )
2	( <i>S,S</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	THF	92	80 ( <i>R</i> )
3	( <i>S,S</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	Toluène	82	90 ( <i>R</i> )
4	( <i>S,S</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	Et <sub>2</sub> O	>99	92 ( <i>R</i> )
5	( <i>R,R</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	Et <sub>2</sub> O	>99	93 ( <i>S</i> )
6	( <i>R,R</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	1,4-dioxane	91	69 ( <i>S</i> )
7	( <i>R,R</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	CPME	>99	91 ( <i>S</i> )
8	( <i>R,R</i> )-NAS Br ( <b>41</b> )	MeTHF	86	87 ( <i>S</i> )

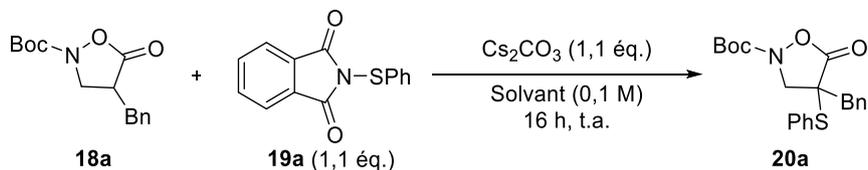
<sup>a</sup> La conversion (**20a/18a**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> Avec 10 mol% de catalyseur.

Il semblerait que les *ee* soient améliorés dans des solvants apolaires comme le toluène mais que les meilleures conversions soient obtenues dans des solvants éthers. Comme nous avons pu le constater l'éther diéthylique est de loin le meilleur solvant tant en termes d'énantiosélectivité que de conversion et semble être un compromis entre deux tendances citées ci-dessus. De plus, il est à noter que dans ce solvant, la réaction de « fond » est très importante (conversion 55% en 16 heures) ce qui montre l'efficacité du catalyseur **41** dans notre système (Tableau 6, entrée 4). Dans le cas du dichlorométhane, la réaction de « fond » était faiblement présente à hauteur de 5% de conversion. Néanmoins la réaction en présence du catalyseur **41** donnait un *ee* moyen de 66% (entrée 1). Dans le THF, une hausse de l'*ee* avait été mesurée sachant que la réaction de « fond » était assez conséquente avec 72% de conversion (entrée 2). Enfin dans le toluène, l'*ee* mesuré de 90% corrèle avec la faible conversion de 20% observée dans la réaction sans sel d'ammonium (entrée 3). La réaction de sulfanylation est donc en soit plus efficace dans des solvants éthers (sans sel d'ammonium).

<sup>94</sup> Articles concernant le CPME et le MeTHF : (a) Watanabe, K.; Yamagiwa, N.; Torisawa, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 251. (b) Aycock, D. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 156.

Il est tout à fait appréciable que le catalyseur de Maruoka **41** ait une très grande capacité d'accélération de la réaction dans l'éther conduisant à une réaction catalysée surpassant le processus de « fond » ; *ce qui n'est a priori pas commun en CTP !* Il est difficile en l'état d'expliquer ce phénomène d'autant plus que ce même catalyseur **41** n'est pas ou peu soluble dans l'éther diéthylique.

Tableau 6.



Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a,b</sup>	ee (%) <sup>c,d</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5 (57) <sup>c</sup>	66
2	THF	72 (92) <sup>c</sup>	80
3	Toluène	20 (82) <sup>c</sup>	90
4	Et <sub>2</sub> O	55 (>99) <sup>c</sup>	93

<sup>a</sup> La réaction a été réalisée sans sel d'ammonium. <sup>b</sup> La conversion (**20a/18a**) a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H sur le mélange brut réactionnel. <sup>c</sup> La réaction a été réalisée avec le sel d'ammonium **41** (NAS Br). <sup>d</sup> L'ee a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale.

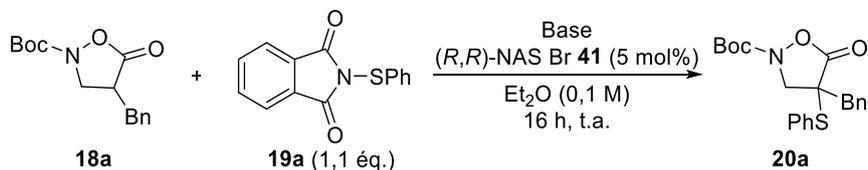
Le catalyseur ainsi que le solvant en main, nous avons ensuite continué l'optimisation en criblant différentes bases.

### II.3.2.c. Choix de la base

Comme énoncé auparavant, une conversion totale et un ee de 93% ont été obtenus en présence de carbonate de césium (Tableau 7, entrée 1). Dans un premier temps, nous avons conservé un système de CTP en condition solide/liquide. Le carbonate de potassium a été testé afin de limiter la réaction de « fond » puisqu'il est légèrement moins basique et/ou soluble que son analogue de césium. Une chute drastique de réactivité a été observée avec seulement 36% de conversion, mais sans aucune influence sur l'ee (93%, entrée 2). Nous avons utilisé une base minérale plus basique, le phosphate de tripotassium (entrée 3). Celle-ci a donné une meilleure conversion (63%) mais sans aucune amélioration de l'ee (93%). Dans un second temps, nous avons souhaité examiner les systèmes de CTP en condition liquide/liquide. L'hydroxyde de sodium en solution aqueuse (20% massique) a été testé mais une chute de réactivité a été observée (66% de conversion) et l'ee a aussi diminué à 84% (entrée 4). Lorsqu'une solution d'hydroxyde de sodium plus concentrée (50% massique) a été utilisée, on observe une dégradation totale de l'isoxazolidin-5-one benzylée **18a** et le produit désiré **20a** n'a pas été détecté dans le mélange brut réactionnel (entrée 5). Il est probable qu'un processus de saponification ait pris place. Pour finir, ayant obtenu de bons résultats

avec le carbonate de césium, nous avons essayé de l'utiliser en condition liquide/liquide avec une solution aqueuse saturée de carbonate de césium (66% massique) (entrée 6). Une bonne conversion de 81% a été obtenue et un bon *ee* de 89% a été mesuré. Toutefois, ces résultats restent inférieurs à ceux obtenus avec la même base dans des conditions solide/liquide.

Tableau 7.



Entrée	Base (n éq.)	Conversion (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1)	>99	93 ( <i>R</i> )
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1)	36	93 ( <i>R</i> )
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1,1)	63	93 ( <i>R</i> )
4	NaOH 20% aq. (1,1)	66	84 ( <i>R</i> )
5	NaOH 50% aq. (47)	0 <sup>c</sup>	-
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 66% aq. (10)	81	89

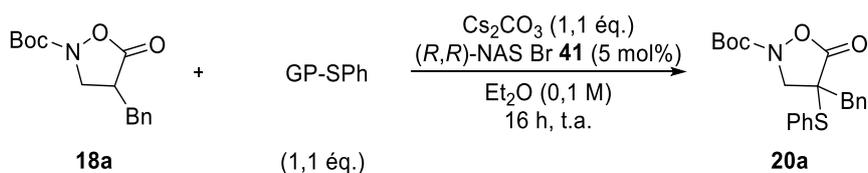
<sup>a</sup> La conversion (**20a/18a**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> 100% de transformation de l'isoxazolidin-5-one **18a**

En bilan, nous pouvons remarquer que les meilleurs résultats ont été obtenus avec le carbonate de césium en condition de CTP solide/liquide (conversion totale et *ee* de 93%). Cette étude de base nous a aussi permis de montrer que le substrat était incompatible avec des bases trop nucléophiles comme la soude NaOH.

#### II.3.2.d. Choix de l'électrophile soufré

A ce stade, nous nous sommes intéressés à cribler différents agents de sulfanylation et plus précisément, la nature du groupement partant (GP) (Tableau 8). Pour mémoire, avec le *N*-(phénylsulfanyl)phthalimide **19a**, nous avons obtenu une conversion complète ainsi qu'un *ee* allant jusqu'à 93% (entrée 1). Nous avons regardé dans la bibliographie les différentes sources de soufre électrophile *a priori* compatibles avec notre système.<sup>47</sup> Le criblage a commencé avec le *N*-(phénylsulfanyl)succinimide **44** et le thiosulfonate de diphényle **45** (entrées 2 et 3). De bonnes conversions de 73% et 97% ont été obtenues mais malheureusement, une chute de l'*ee* a été mesurée (90% et 82%). Ensuite, dans le cas du disulfure de diphényle **46**, un *ee* de 80% et une conversion de seulement 38% ont été mesurés (entrée 4).

Tableau 8.



Entrée	GP-SPh	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Phtalimidyl-SPh <b>19a</b>	>99	93
2	Succinimidyl-SPh <b>44</b>	73	90
3	PhSO <sub>2</sub> -SPh <b>45</b>	97	82
4	PhS-SPh <b>46</b>	38	80

<sup>a</sup> La conversion (**20a/18a**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel. <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale.

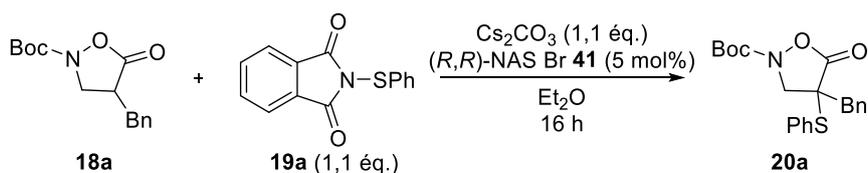
En résumé, le meilleur agent de sulfanylation reste le *N*-(phénylsulfanyl)phtalimide **19a** avec une conversion complète et un *ee* de 93%. Il est important de signaler que la nature du groupement partant sur l'électrophile sulfuré influe non seulement sur le rendement mais aussi sur les excès énantiomériques. Il est raisonnable de penser que ce phénomène est lié à une réaction de « fond » plus ou moins marquée ou à une interaction entre l'électrophile et le sel d'ammonium quaternaire dans l'état de transition.<sup>95</sup>

### II.3.2.e. Influence d'autres paramètres

Pour achever ce criblage, d'autres facteurs ont été examinés tels que la concentration, la charge catalytique ainsi que la température (Tableau 9). Avec une concentration divisée par deux fois du mélange réactionnel (0,2 M), une conversion totale a été observée. Mais une légère baisse de l'*ee* à 91% a été mesurée (entrée 2). Ensuite, nous avons voulu vérifier si la charge catalytique pouvait être diminuée. Ceci est un paramètre très important lorsque des catalyseurs à haute valeur ajoutée sont utilisés. Lorsque nous passons à une charge catalytique de 2 mol%, aucun changement sur la conversion et l'*ee* n'a été observé (entrée 3). Nous avons décidé de diminuer la charge catalytique à 0,5 mol% (entrée 4). A notre plus grande satisfaction, une bonne conversion de 88% a été obtenue et l'*ee* de 93% reste inchangé, ce qui démontre la grande performance de cet organocatalyseur dans la réaction de sulfanylation. Enfin, l'effet de la température a aussi été abordé (entrée 5). Ayant réalisé la réaction à 0 °C, nous avons pu remarquer un *ee* sensiblement similaire de 94%. Malheureusement une chute drastique de la conversion à 48% a été observée.

<sup>95</sup> de Freitas Martins, E.; Pliego, J. R. *ACS Catal.* **2013**, 3, 613.

Tableau 9.



Entrée	Charge catalytique (mol%)	Concentration (M)	Température (°C)	Conversion (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	5	0,1	20	>99	93
2	5	0,2	20	>99	91
3	2	0,1	20	>99 (83) <sup>c</sup>	93
4	0.5	0,1	20	88	93
5	2	0,1	0	48	94

<sup>a</sup> La conversion (**20a/18a**) a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H sur le mélange brut réactionnel. <sup>b</sup> L'ee a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice.

Au vu de ces résultats, nous avons pu remarquer que l'éther comme solvant avait un impact majeur sur l'énantiosélectivité et la conversion de la réaction. La nature de l'électrophile utilisé, le *N*-(phénylesulfanyl)phtalimide **19a**, est aussi un facteur crucial afin d'obtenir un bon *ee* de 93%. De plus, il est important de noter qu'une charge catalytique plus faible de 0,5 mol% peut être utilisée sans altérer l'*ee*. Cependant une conversion incomplète de 88% a été mesurée en seize heures. Ne sachant pas comment se comporteront les autres isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18**, nous avons sélectionné une charge catalytique de 2 mol% à une température de 20 °C comme conditions pour l'exemplification.

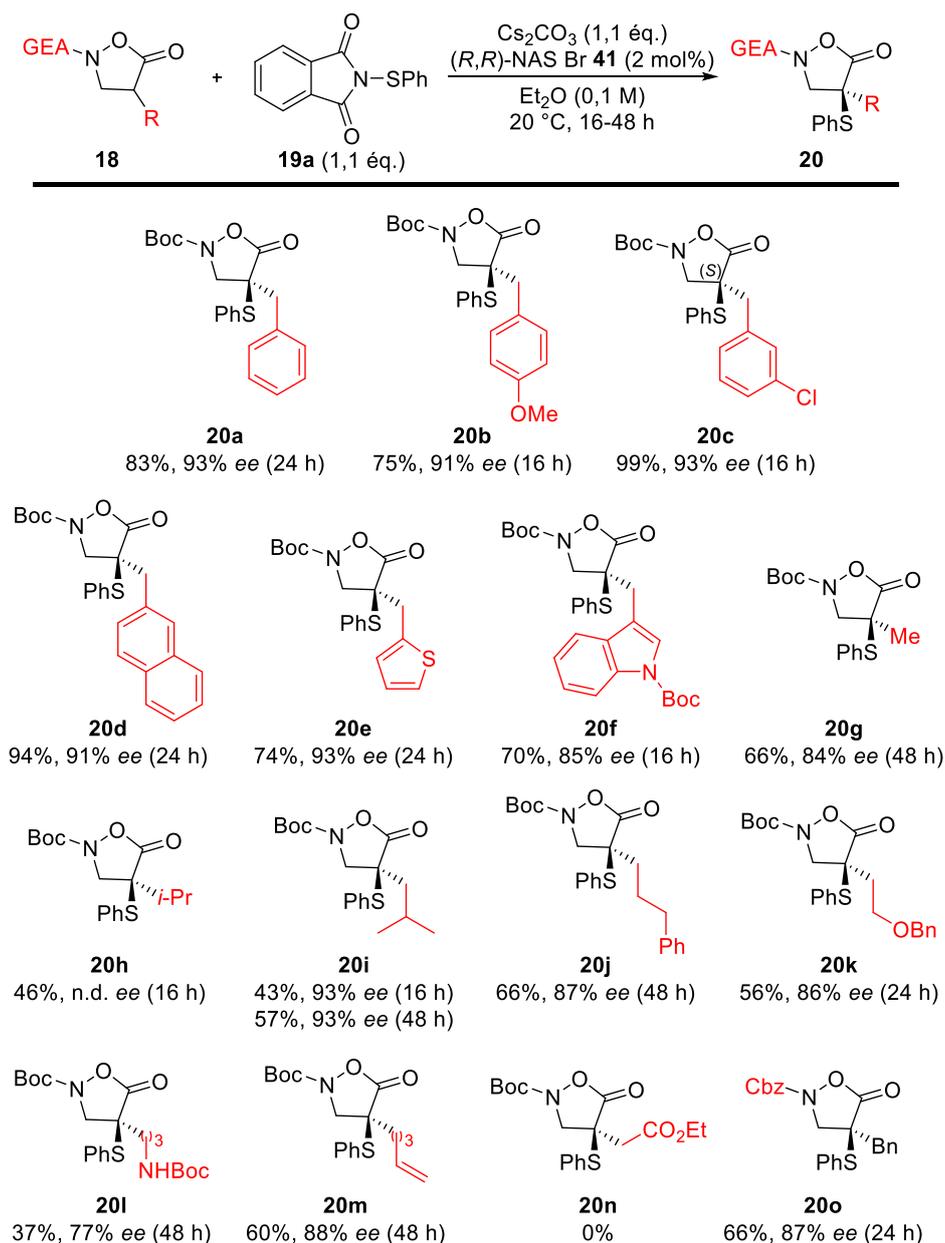
### II.3.3. Etendue de la réaction énantiosélective

#### II.3.3.a Champs d'application

Comme observé précédemment dans la phase préliminaire d'optimisation des conditions opératoires, le produit **20a** avec un substituant benzyle a été obtenu avec un rendement isolé de 83% et un *ee* de 93% (Schéma 67). Les isoxazolidin-5-ones **18b-f**, avec des groupements benzyles substitués, ont été testées. De bons rendements ont été obtenus (70-99%) avec des *ee* supérieurs à 90% pour les produits **20b-e**. Dans le cas de l'isoxazolidin-5-one **20f**, une légère chute de l'excès énantiomérique a été observée (85% *ee*). Les composés **18g-j** avec des chaînes alkyles ont ensuite été évalués. De très bonnes inductions asymétriques ont été mesurées pour les produits **20i-j** (87-93% *ee*) mais une chute de réactivité a été remarquée (57-66%). Dans le cas de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -méthylée **18g**, le produit **20g** a été isolé avec un rendement de seulement 66% et un bon *ee* de 84%. L'isoxazolidin-5-one **20h** a été isolée avec un rendement de 46%. Cependant, nous n'avons pas réussi à trouver des conditions en CLHP qui permettent de séparer les deux énantiomères de façon satisfaisante.

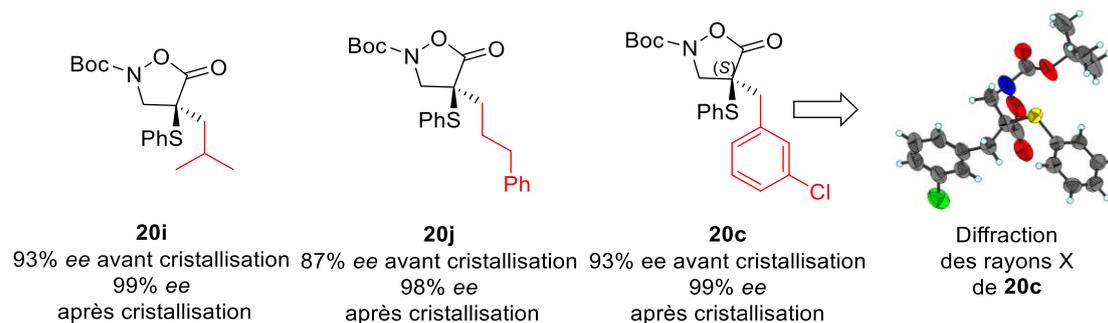
Des isoxazolidin-5-ones avec des chaînes alkyles comportant des groupements fonctionnels tels qu'un éther **20k**, un carbamate **20l**, une insaturation en position terminale **20m** et enfin, un ester **20n** ont été abordées. De bons *ee* ont été obtenus (77-88% *ee*) cependant les rendements sont plutôt modérés (37-60%). Dans certains cas, des conversions incomplètes ont été observées au bout de 16 heures, comme par exemple dans le cas du produit **20i**. Nous avons décidé d'augmenter le temps de réaction à 48 heures pour le reste de l'exemplification. Dans le cas de l'isoxazolidin-5-one **20n** substituée avec un ester, aucune réactivité n'a été observée. Enfin, nous avons eu le plaisir de voir que la réaction de sulfanylation énantiosélective en condition de CTP pouvait tolérer d'autres groupements protecteurs sur l'atome d'azote tels que le carboxybenzyle. Par exemple, le produit **20o** a été isolé avec un rendement de 66% sur 2 étapes (en rappel, le produit **18o** a été engagé sans purification au préalable en présence d'impuretés) et un bon *ee* de 87%.<sup>83</sup>

## Chapitre II. Sulfanylation énantiosélective

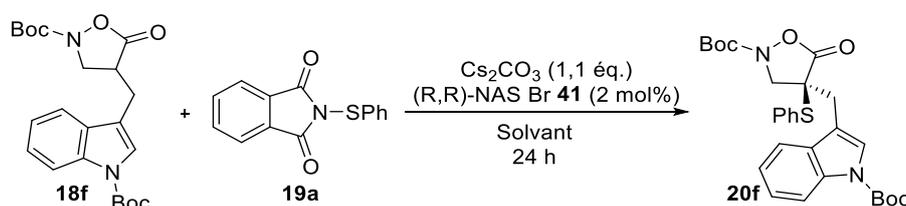


**Schéma 67.**

Une cristallisation effectuée sur les trois isoxazolidin-5-ones **20c**, **20i** et **20j** a permis d'obtenir des échantillons quasiment énantio-purs (Schéma 68). Dans le cas de l'isoxazolidin-5-one **20c**, une analyse par diffraction des rayons X (DRX) a permis de déterminer la configuration absolue *S* du centre quaternaire stéréogène. Nous avons attribué cette même stéréochimie à tous les autres énantiomères majoritaires issus de notre méthodologie de synthèse asymétrique. Il est important de préciser par ailleurs que tous les énantiomères majoritaires que nous avons isolés sont dextrogyres.


**Schéma 68.**

A ce stade de l'exemplification, certains substrats ont des excès énantiomériques inférieurs à 90%. C'est pourquoi une seconde phase d'optimisation a été réalisée sur le substrat avec le motif indolyle **18f**, comme substrat modèle qui permettrait une amélioration des *ee* initialement obtenus de 85% (Tableau 10, entrée 1). Nous avons essayé de travailler dans des conditions plus diluées puisqu'une diminution de l'*ee* avait été observée lorsque l'on concentrait le milieu réactionnel (cf. § II.3.2.e Tableau 9, entrée 2). Malheureusement une conversion incomplète de 72% et un *ee* de 82% ont été obtenus (entrée 2). Sachant que dans le CPME, la réaction 'modèle' donnait une conversion totale et un *ee* similaire à l'éther diéthylique, nous avons essayé de réaliser notre réaction dans un mélange Et<sub>2</sub>O/CPME (cf. § II.3.2.e Tableau 5, entrée 7). Une conversion complète a été observée au bout de 24 heures mais l'*ee* a légèrement chuté à 83% (entrée 3). Enfin, nous avons décidé de tester d'autres solvants éthers (entrées 4 et 5). Dans le cas du méthyl *tert*-butyl éther (MTBE), une bonne conversion de 88% a été mesurée mais l'*ee* stagne à 83% (entrée 4). Nous avons réalisé un dernier essai à 0 °C dans le CPME. Malheureusement, une faible conversion de 52% a été obtenue ainsi qu'un *ee* décevant de 78% (entrée 5). Manifestement, ces ultimes variations de conditions n'ont pas permis d'améliorer le niveau d'induction asymétrique de notre réaction sur ce substrat.

**Tableau 10.**


Entrée	Solvant	Concentration (M)	T (°C)	Conversion (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	Et <sub>2</sub> O	0,1	20	91	85
2	Et <sub>2</sub> O	0,05	20	72	82
3	Et <sub>2</sub> O/CPME (6/4)	0,1	20	99	83
4	MTBE	0,1	20	88	83
5	CPME	0,1	0 <sup>c</sup>	52	78

<sup>a</sup> La conversion (**20f/18f**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel. <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> 48 heures de réaction.

## II.3.3.b. Variation de l'électrophile soufré

Avec une palette d'électrophiles soufrés en main, l'exemplification a pu avoir lieu dans les mêmes conditions que précédemment. Dans un premier temps, le *N*-(méthylsulfanyl)phtalimide **19e** a été testé et le produit **20r** a été obtenu avec un rendement de 85%. Cependant une chute de l'*ee* à 73% a été mesurée. Avec le *N*-(*p*-chlorophénylsulfanyl)phtalimide **19b**, l'*ee* de 91% mesuré est du même ordre de grandeur que celui obtenu avec le *N*-(phénylsulfanyl)phtalimide **19a** (93%) avec un rendement de 70%. Avec les *N*-(benzylsulfanyl)phtalimides **19c** et **19d**, de bons rendements de 80 et 92% ont été obtenus. C'est avec plaisir que nous avons observé un excellent *ee* de 98% (**20s**) avec l'électrophile benzylé **19c**. Le dérivé *para*-méthoxybenzyle **20q** a été obtenu avec 89% d'*ee* et fourni ainsi un groupement pouvant être déprotégé dans des conditions acides.<sup>76</sup> Enfin, ayant obtenu d'excellents résultats dans le cas de l'électrophile soufré **19c**, nous avons essayé trois isoxazolidin-5-ones de type benzylque et d'excellents *ee* de 94% et 91% ont été obtenus dans le cas des produits **20u** et **20v**. Le produit **20t** a été isolé à hauteur de 65% avec un *ee* de 85%. Il est à noter que pour ces 3 dernières isoxazolidin-5-ones **20t-v**, une charge catalytique de 3 mol% a été nécessaire pour avoir des conversions complètes au bout de 48 heures.

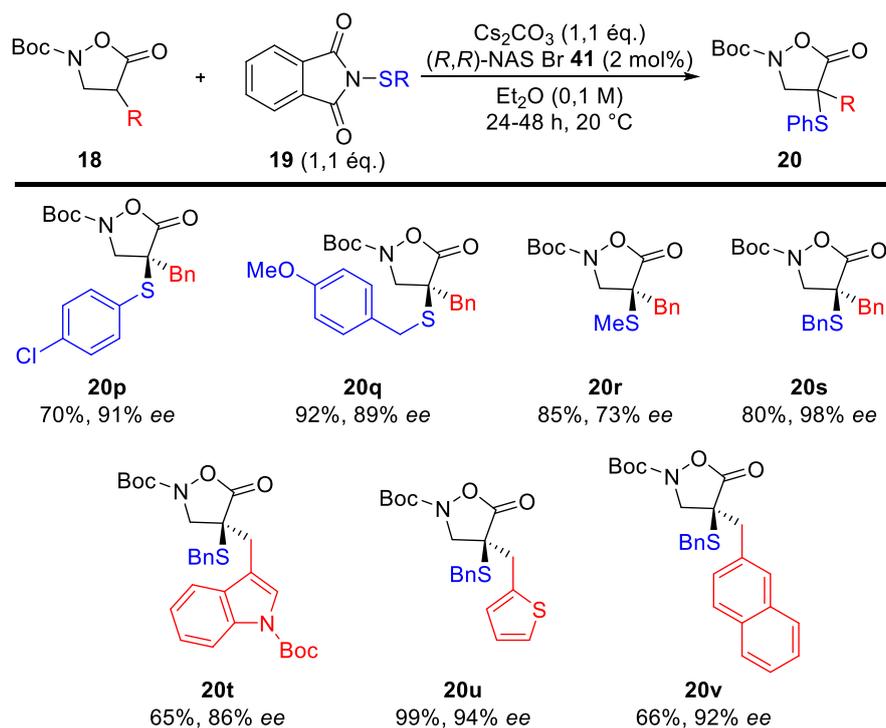


Schéma 69.

Ensuite, des électrophiles soufrés plus exotiques ont été testés tels que le *N*-(thiocyanato)phtalimide **19f** (pur à 92%) et le *N*-(trifluorométhylsulfanyl)phtalimide, préalablement synthétisé au sein de l'institut (Schéma 70). Malheureusement, les produits **20v** et **20u** n'ont pas pu être observés dans les milieux réactionnels. Une dégradation des électrophiles a été observée. Nous avons entrepris une petite étude d'optimisation en utilisant des bases moins fortes, en baissant la température. Toutefois aucun résultat

satisfaisant n'a été obtenu. Enfin, le *N*-(phénylsélénio)phtalimide a été évalué. Cependant le produit sélénié **20y** n'a pu être isolé.

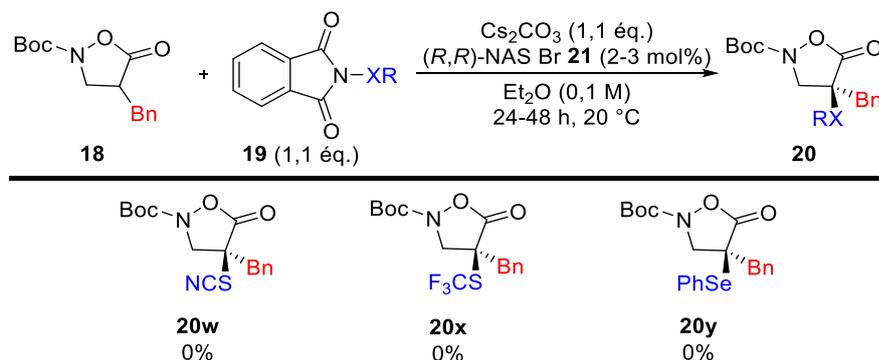


Schéma 70.

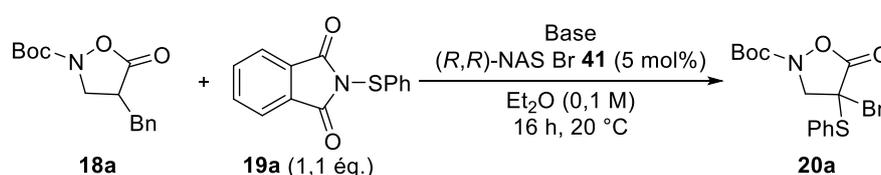
En résumé, nous avons synthétisé une librairie variée de 21 isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées avec des *ee* compris entre 73% et 98%. Les conditions mises en place pour notre réaction de sulfanylation permet de tolérer des groupements benzyles comportant différents substituants sur la partie phényle **20a-d** ou bien des structures hétéro-aromatiques **20e** avec des *ee* supérieurs à 91% et de bons rendements. Toutefois une légère chute de l'*ee* à 85% a été obtenue avec le motif indolique **20f**. Des isoxazolidin-5-ones avec des chaînes alkyles plus ou moins longues **20g-i** donnent des *ee* très acceptables, allant de 84 à 93%. Il est appréciable de voir qu'un autre groupement protecteur que le *N*-Boc sur l'atome d'azote tel que le *N*-Cbz **20o** est toléré, tout en gardant un bon *ee* de 87%. De plus, la réaction de sulfanylation énantiosélective en position  $\alpha$  mise en place permet aussi la variation de différents électrophiles soufrés possédant des groupements alkyl(aryl)sulfanyles avec des *ee* allant de 73% pour le dérivé méthylsulfanyle **20r** à 91% pour le composé *p*-chlorophénylsulfanyle **20p**. Dans le cas du produit benzylsulfanyle **20s**, nous avons eu l'immense plaisir d'obtenir un excellent *ee* de 98%. Et enfin, l'encombrement stérique de chaînes  $\gamma$ -substituées en position- $\alpha$  de l'isoxazolidin-5-one est bénéfique afin d'obtenir de bonnes sélectivités puisque de très bons *ee* ont été obtenus avec les dérivés benzyliques **20a-e** ainsi que le dérivé *iso*-butyle **20i**. Néanmoins, notre système possède quelques limitations puisque certaines sources de soufre électrophiles, comme les dérivés trifluorométhylsulfanyle **17x**, thiocyanate **20w** et le *N*-(phénylsélénio)phtalimide **20y**, ne sont pas tolérés sur notre système.

### II.3.4. Aspects mécanistiques

Après l'examen de l'étendue et des limites de la méthodologie de sulfanylation énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones **18**, une étude mécanistique a été réalisée afin de valider les hypothèses sur le cycle catalytique de notre réaction (Tableau 11). Nous avons déjà montré l'influence notable du sel d'ammonium grâce à l'étude des réactions de « fond » (55% de conversion après 16 heures de réaction, cf. § II.3.2.b. Tableau 6, entrée 4). Aucune réaction

n'a lieu en l'absence de base (pour mémoire Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, entrée 2). Une quantité stœchiométrique de base n'est pas nécessaire. En effet, un rendement de 85% (estimé par RMN <sup>1</sup>H) a été obtenu avec seulement 0,2 équivalent de base (entrée 3). Ce résultat nous indique que la réaction est auto-entretenu ou initiée sous CTP.<sup>96</sup> Nous avons également utilisé une quantité catalytique de phtalimide de potassium à la place du carbonate de césium (entrée 4). La réaction a alors conduit au produit désiré avec un rendement de 46%. De plus, aucune réaction n'a lieu avec cette base azotée, en l'absence du sel d'ammonium (entrée 4, note <sup>b</sup>). Ce résultat montre clairement que le phtalimide de potassium n'intervient pas seul dans la réaction. Un processus impliquant la formation d'une paire d'ions phtalimide-ammonium opère dans notre réaction.

Tableau 11.



Entrée	Base	n éq.	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,1	>99 (55) <sup>b</sup>
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	0
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,2	85
4	Phtalimide de potassium	0,2	46 (0) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne. <sup>b</sup> La réaction a été réalisée sans sel d'ammonium.

Ces expériences montrent que le mécanisme de la réaction est légèrement plus complexe que prévu (Schéma 71). L'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** serait déprotonée à l'interface des phases solide (carbonate de césium)/liquide pour générer l'énolate de césium correspondant **18a'**. Celui-ci subirait ensuite une métathèse ionique avec le sel d'ammonium quaternaire (NAS Br) conduisant à l'extraction de l'énolate d'ammonium **18a''** suivant un mécanisme probablement interfacial comme évoqué par Makosza (cf. § 1.1.2). Ceci constituerait l'étape d'initiation. Cette paire d'ions **18a''** serait ensuite engagée dans la réaction de sulfanylation énantiosélective avec le *N*-(phénylsulfanyl)phtalimide **19a** pour former l'isoxazolidin-5-one  $\alpha,\alpha$ -disubstituée **20a**. Le sel d'ammonium quaternaire chiral non-racémique permettait la stéréo-différenciation des deux faces prochirales de l'énolate **18a**. Le sel d'ammonium **41'** serait régénéré avec comme contre-ion le phtalimide, issu du réactif soufré, afin de réaliser un nouveau cycle catalytique *via* une séquence d'extraction/métathèse de l'énolate de césium **18a'**. De plus, comme l'a montré la réaction réalisée en présence d'une

<sup>96</sup> Sharma, K.; Wolstenhulme, J. R.; Painter, P. P.; Yeo, D.; Grande-Carmona, F.; Johnston, C. P.; Tantillo, D. J.; Smith, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13414.

quantité catalytique de base (tableau 10, entrée 3), ou la réaction effectuée en présence de phtalimide de potassium (entrée 4), ce nouveau sel d'ammonium **41'** jouerait directement le rôle de base pour conduire (même en petite quantité) à la formation du sel d'ammonium **18a''** par le biais d'un deuxième cycle catalytique. Les deux ions de ce sel d'ammonium de phtalimide **41'** étant impliqués dans l'étape de déprotonation de **18a** en **18a''**, une catalyse par paires d'ions coopératifs peut être évoquée, car d'une part le sel d'ammonium activerait l'isoxazolidin-5-one grâce à des interactions électrostatiques avec la fonction carbonyle et l'anion phtalimide jouerait le rôle de base.<sup>97</sup> Un phénomène d'extraction par transfert de phase du phtalimide de césium ne peut pas non plus être exclu. Enfin, voulant recycler le catalyseur **41**, une purification sur gel de silice a été réalisée. Après analyse du sel d'ammonium isolé, nous avons eu le plaisir de voir que nos hypothèses étaient validées par la présence de signaux caractéristiques du phtalimide sur le spectre de RMN <sup>1</sup>H.

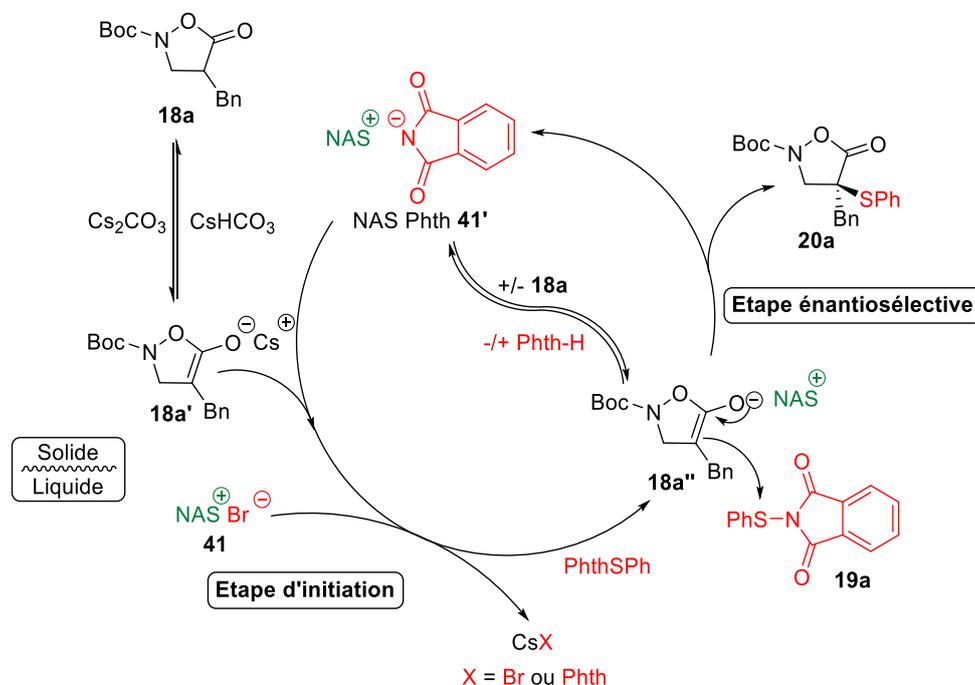


Schéma 71.

Il existe peu d'études mécanistiques dans la bibliographie concernant les modèles d'induction impliquant le catalyseur de Maruoka de première génération.<sup>98</sup> Toutefois, afin de mieux comprendre l'induction énantiosélective de notre réaction, nous avons souhaité proposer un modèle sur la base de deux états de transition raisonnablement possibles qui expliquerait la formation du centre quaternaire de configuration absolue (*S*) (Schéma 72). Au-delà des attractions par interactions électrostatiques, des interactions de type liaisons hydrogène entre l'énolate de l'isoxazolidin-5-one **18** et les protons présents sur les carbones en position  $\alpha$  de l'atome d'azote de l'ammonium **41** peuvent être imaginées afin de créer un

<sup>97</sup> Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696.

<sup>98</sup> Johnston, C. P.; Kothari, A.; Sergeieva, T.; Okovytyy, S. I.; Jackson, K. E.; Paton, R. S.; Smith, M. D. *Nat Chem* **2015**, *7*, 171.



multicomposés (Schéma 73). En effet, l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** étant synthétisée à partir d'acide de Meldrum **22a** benzylé en C-5 et de l' $\alpha$ -sulfonyl amide **25a** *N*-Boc en condition basique, il peut être envisagé d'introduire les deux réactifs directement dans le milieu réactionnel dans les conditions de transfert de phase, en présence du *N*-(phénylsulfonyl)phtalimide **19a**. Une version multicomposés permettrait de nous affranchir de la synthèse des isoxazolidin-5-ones **18** ainsi que des étapes de purification. Elle aurait pour conséquence un gain de temps, d'atome et donc d'argent.

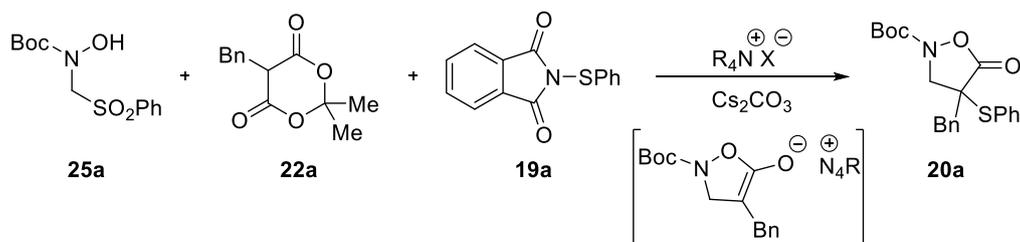


Schéma 73.

Tout d'abord, les trois réactifs ont été introduits en présence de carbonate de césium et d'un sel d'ammonium achiral dans le THF (Schéma 74). Après 20 heures de réaction, seulement 8% de produit **20a** ont été observés. Dans le mélange brut réactionnel, deux produits majoritaires sont détectés. Il s'agit de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** à hauteur de 24% et 41% d'un autre produit **44**. Au regard du spectre RMN  $^1\text{H}$  et d'une réaction 'test' de sulfanylation de l'acide de Meldrum **22a**, le produit **44** s'est révélé être le résultat d'une réaction d'addition du *N*-(phénylsulfonyl)phtalimide **19a** sur l'acide de Meldrum **22a**.

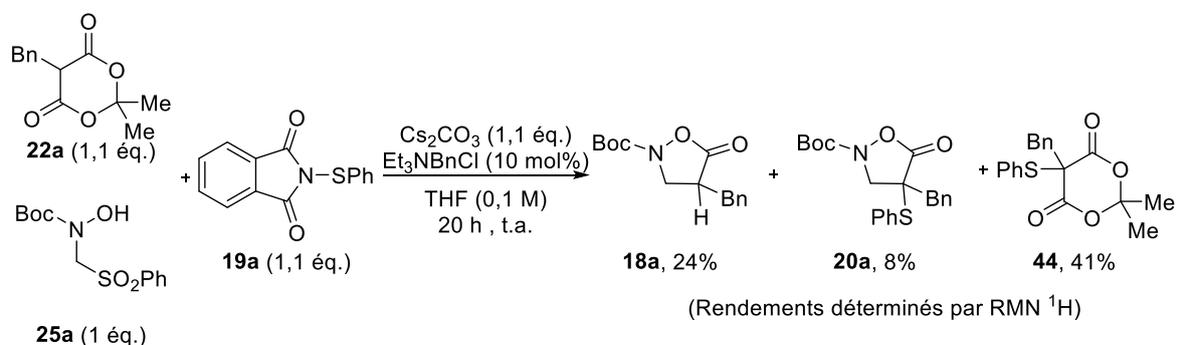
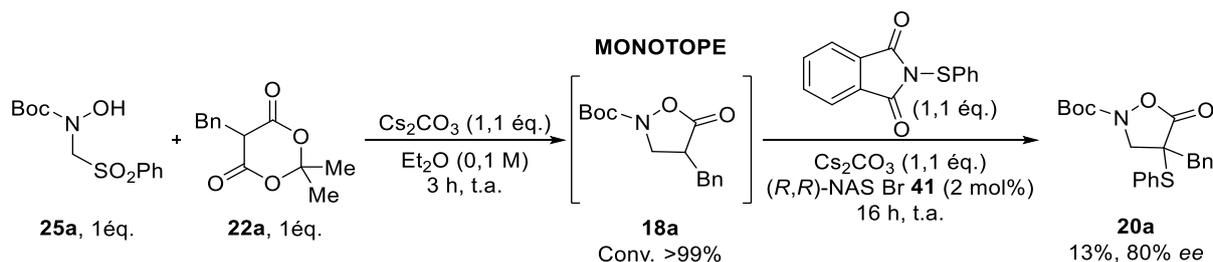


Schéma 74.

Après la réaction 'test' de sulfanylation de l'acide de Meldrum **22a**, nous avons eu l'idée de réaliser notre réaction multicomposés de manière séquentielle afin d'éviter la formation parasite du produit **44**. (Schéma 75). Notre hypothèse a été de mettre en place la réaction de formation des isoxazolidin-5-ones dans des conditions optimales de la réaction de sulfanylation énantiométrique ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans l'éther diéthylique) puis d'y ajouter le réactif soufré **19a** ainsi que le sel d'ammonium chiral **41**. Après quelques réactions d'optimisation, nous avons eu le plaisir de remarquer une totale conversion des composés de départ en isoxazolidin-5-one **18a** en seulement trois heures de réaction. Cependant après l'ajout de base supplémentaire, de l'électrophile **19a** et du catalyseur chiral **41**, un rendement de seulement

13% en isoxazolidin-5-one **20a** désirée a été obtenu après 16 heures de réaction. Par ailleurs, l'*ee* n'est que de 80%.

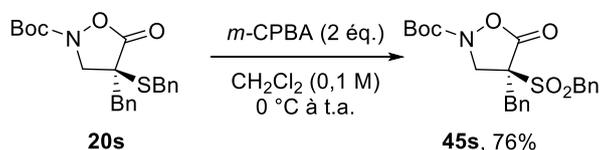


Les résultats avec la version multicomposés sont en deçà de ceux obtenus avec la sulfanylation énantiosélective des isoxazolidin-5-ones **18**. Nous allons maintenant nous intéresser aux transformations réalisables sur nos isoxazolidin-5-ones **20**.

### II.3.6. Transformations chimiques

#### III.3.6.a. Réaction d'oxydation

Afin de valoriser les isoxazolidin-5-ones sulfanylées **20** obtenues, diverses transformations chimiques ont été effectuées. Dans un premier temps, une réaction d'oxydation du sulfure **20s** a été réalisée en présence de deux équivalents de *m*-CPBA dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Schéma 76). La sulfone **45s** correspondante a été obtenue avec un rendement satisfaisant de 76%, après purification sur colonne de silice.

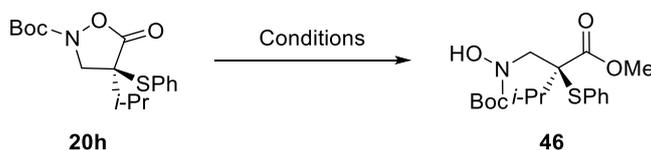


#### III.3.6.b. Réactions d'ouvertures

Une réaction de méthanolyse sur le substrat **20h** avec un motif *iso*-propyle a été envisagée afin d'obtenir l'ester d'acide β<sup>2,2</sup>-aminé comportant une fonction hydroxylamine (Tableau 12). Le groupe de Bode avait déjà décrit l'utilisation d'acides β-aminés avec une fonction hydroxylamine utile dans les processus de ligature chimique de type KAHA (cf. Préambule, début de manuscrit).<sup>9</sup> Le substrat **20h**, synthétisé sous forme racémique et non séparable par CLHP avec des colonnes chirales, nous avons souhaité transformer ce substrat avec l'espoir de pouvoir séparer les deux énantiomères sur CLHP et de mesurer son *ee*. L'isoxazolidin-5-one **20h** a été mise en présence de silice dans le méthanol pendant deux heures à 40 °C (entrée 1). Notre groupe a précédemment montré qu'il était possible d'ouvrir les isoxazolidin-5-ones β-substituées par du méthanol dans ces conditions. Toutefois, lorsque l'isoxazolidin-5-one est α,α-disubstituée, cela semble plus complexe puisqu'aucun produit

d'ouverture **46** n'a pu être observé dans le mélange brut réactionnel. Ensuite, Takemoto a développé une ouverture d'isoxazolidin-5-one conduisant aux esters d'acides  $\beta^{2,3}$ -aminés en condition basique dans le méthanol.<sup>12</sup> Nous avons placé l'isoxazolidin-5-one **20h** dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine. Une conversion de 38% en ester de méthyle **46** désiré a été observée (entrée 2). Ayant une conversion dans ces conditions décrites, la réaction a été répétée en présence d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine (entrée 3). Malheureusement, la conversion en produit **46** est similaire à celle obtenue dans les conditions catalytiques. Aucune modification n'est observée à une température plus élevée de 40 °C (entrée 4). Ceci nous amène à penser que la réaction est sous contrôle thermodynamique et que le produit le plus stable est le dérivé cyclique. Enfin, le produit **20h** a été introduit dans le méthanol en présence du carbonate de potassium afin de générer *in situ* du méthanolate de potassium. Malheureusement, le produit **46** n'a été observé par RMN <sup>1</sup>H (entrée 5).

Tableau 12.

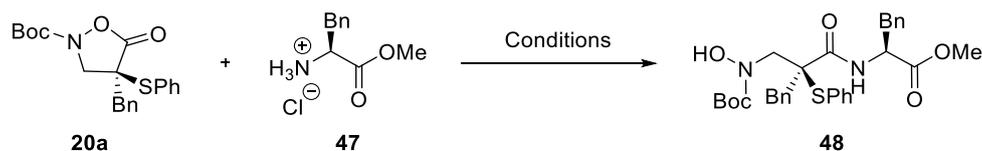


Entrée	R	Conditions	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	<i>i</i> -Pr	SiO <sub>2</sub> , MeOH (0,1 M), 2 h, 40 °C	0
2	<i>i</i> -Pr	Et <sub>3</sub> N (20 mol%), MeOH (0,1 M), 3 jours, t.a.	38
3	<i>i</i> -Pr	Et <sub>3</sub> N (1 éq.), MeOH (0,1 M), 24 h, t.a.	36
4	<i>i</i> -Pr	Et <sub>3</sub> N (1 éq.), MeOH (0,1 M), 24 h, 40 °C	36
5	<i>i</i> -Pr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH (0,1 M), 24 h, t.a.	0

<sup>a</sup> La conversion a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H sur le mélange brut réactionnel.

Suite à ces échecs, l'ouverture des isoxazolidin-5-ones **20** directement par un acide aminé a été envisagée (Tableau 13). Les produits seraient alors des hybrides d' $\alpha,\beta^{2,2}$ -dipeptides **48**.<sup>77</sup> Les conditions développées par Takemoto ont tout d'abord été testées.<sup>12</sup> L'isoxazolidin-5-one **20a** et le sel de l'ester méthylique de la phénylalanine **47** ont été engagés dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante en présence de triéthylamine. Cependant le produit **48** n'a pas été obtenu (entrée 1). Le même résultat a été obtenu en présence d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et de deux équivalents de triéthylamine (entrée 2).<sup>9</sup>

Tableau 13.



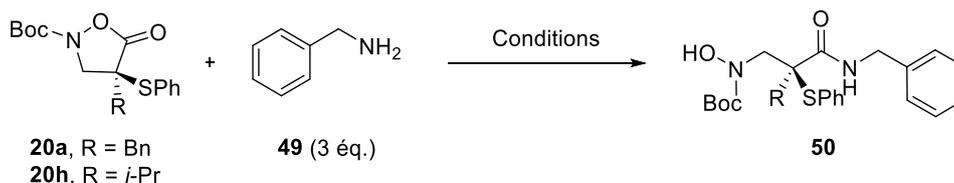
Entrée	Conditions	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	Et <sub>3</sub> N (2 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,1 M), 40 °C, 24 h	0
2	Et <sub>3</sub> N (2 éq.), DMAP (10 mol%), DMF (0,1 M), 40 °C, 24 h	0

<sup>a</sup> La conversion a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H sur le mélange brut réactionnel.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'ouverture des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées  $\alpha$ -sulfanylées **20** par la benzylamine **49** (Tableau 14). Tout d'abord, le produit **20h** et la benzylamine **49** ont été introduit dans le diméthylformamide. Mais, le produit **50h** n'a pas été observé dans le brut réactionnel même après une nuit à reflux (entrée 1). Une réaction d'ouverture du produit **20h** par le thiophénolate de sodium en version catalytique afin de faciliter la formation ultérieure d'amide a été envisagée (entrée 2). Néanmoins aucune réactivité n'a été observée. Ensuite, la formation d'amidure d'aluminium à l'aide de l'acide de Lewis AlMe<sub>3</sub> a été testée, toutefois le produit **50h** n'a pas été obtenu (entrée 3).<sup>99</sup> Après nous avons testé des conditions basiques avec la DMAP ou bien le (1,5,7)-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD) en quantité catalytique mais seuls les composés **20a** et **49** sont présents dans les milieux réactionnels après 24 heures de réaction (entrées 4 et 5). Nous avons eu le plaisir d'observer que l'utilisation d'un solvant protique polaire tel que le *tert*-butanol a mené à une conversion de 67% en produit **50a** en 24 heures de reflux (entrée 6). Nous avons donc réalisé la même réaction avec un temps plus long. Pour notre plus grande satisfaction, le produit **50a** a été obtenu avec un rendement isolé de 87% (entrée 7). A ce stade, nous pouvons supposer que le *tert*-butanol favoriserait l'ouverture de l'isoxazolidin-5-one **20a** grâce à des liaisons hydrogène qui pourraient activer l'ester cyclique.

<sup>99</sup> Conejo-Garcia, A.; Schofield, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4004.

Tableau 14



Entrée	R	Conditions	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	<b>20h</b>	DMF (0,1 M), t.a. puis reflux, 24 h	0
2	<b>20h</b>	Thiophénolate de sodium (20 mol%), Et <sub>3</sub> NBnCl (20 mol%), THF (0,1 M), 70 °C, 16 h	0
3	<b>20h</b>	AlMe <sub>3</sub> (3éq.), THF (0,1 M), 90 °C, 24 h	0
4	<b>20a</b>	DMAP (50 mol%), NMP (0,05 M), 90 °C, 24 h	0
5	<b>20a</b>	TBD (10 mol%), MeCN (0,05 M), 90 °C, 24 h	0
6	<b>20a</b>	<i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 24 h	67
7	<b>20a</b>	<i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 48 h	>99 (87) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> La conversion (**50/20**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice.

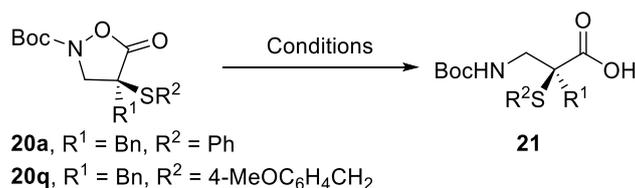
### III.3.6.c. Rupture de la liaison N-O

Ensuite, le clivage de la liaison N-O par une réaction d'hydrogénolyse, a été envisagée à partir de l'isoxazolidin-5-one **20q** afin d'obtenir des acides β<sup>2,2</sup>-aminés (Tableau 15). Les premiers essais ont été réalisés en utilisant le système d'hydrogénation H-Cube<sup>®</sup>. Le composé **20q**, solubilisé dans un mélange d'*iso*-propanol et d'acétonitrile, a été introduit dans le réacteur, en présence de palladium sur charbon (10 mol%) sous une atmosphère de 40 bar de dihydrogène à une température de 60 °C. Une conversion partielle a été observée ce qui indique un temps de contact trop court avec la source de palladium ou alors une pression de dihydrogène trop faible. Le réactif de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20 mol%) a été ensuite testé avec une pression de dihydrogène de 100 bar mais aucune amélioration n'a été observée (entrée 2). Nous avons alors pensé que le palladium pourrait être empoisonné par le sulfure présent sur le motif isoxazolidin-5-one **20q**. Au sein de notre groupe, une réaction d'hydrogénolyse d'isoxazolidin-5-ones β-substituées a été développée en présence de palladium sur charbon et d'une atmosphère de dihydrogène dans l'*iso*-propanol.<sup>100</sup> Ces conditions ont été testées, cependant aucun produit d'ouverture **20a** n'a été repéré sur le mélange brut réactionnel (entrée 3). Par la suite, nous avons alors pensé utiliser une source formelle de dihydrogène, par le biais de formiate d'ammonium, comme décrit dans le cas des isoxazolidin-5-ones α-substituées **18** par notre groupe.<sup>16</sup> Dix équivalents de formiate d'ammonium ont été introduits en présence de l'isoxazolidin-5-one **20a** et de palladium sur charbon dans le *tert*-butanol dans

<sup>100</sup> Berini, C.; Sebban, M.; Oulyadi, H.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5408.

un tube scellé. Après 24 heures de chauffage à 90 °C, l'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **18a** a été obtenu avec une conversion totale et un rendement brut de 92% (entrée 4). Une conversion totale a été observée après 24 heures de réaction avec seulement cinq équivalents de formiate d'ammonium (entrée 5). Le rendement isolé est de 88% mais des problèmes de reproductibilité ont été remarqués dans ce cas. L'utilisation de dix équivalents de formiate d'ammonium est donc préférable.

Tableau 15.



Entrée	Isoxa	Conditions	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	<b>20q</b>	Pd/C (10%), H <sub>2</sub> (40 bar), <i>i</i> -PrOH/MeCN (0,02 M), 60 °C	Traces <sup>b</sup>
2	<b>20q</b>	Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20%), H <sub>2</sub> (100 bar), <i>i</i> -PrOH/MeCN (0,02 M), 60 °C	Traces <sup>b</sup>
3	<b>20a</b>	Pd/C (10%), H <sub>2</sub> (P atm), <i>i</i> -PrOH (0,1 M), 60 °C, 2 h	0
4	<b>20a</b>	Pd/C (10%), HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (10 éq.), <i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 24 h	>99 (92) <sup>c</sup>
5	<b>20a</b>	Pd/C (10%), HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (5 éq.), <i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 24 h	>99 (88) <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> La conversion (**21/20**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Les réactions d'hydrogénolyse ont été réalisées dans un système d'hydrogénation H-Cube® (débit : 1mL/min). <sup>c</sup> Rendement isolé sans purification sur gel de silice. <sup>d</sup> Résultat non reproductible.





## Chapitre III. Alkylation énantiosélective sous catalyse par transfert de phase

Afin d'étendre le domaine d'application de la réaction de fonctionnalisation énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones **18** par catalyse par transfert de phase, nous avons envisagé, l'introduction d'un groupement carboné. Nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'halogénures d'alkyle et d'accepteurs de Michael comme partenaires électrophiles (Schéma 79). Cette approche devrait permettre d'accéder, *via* la formation d'une liaison C-C, à des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées énantioenrichies **51** ou **53** contenant un centre stéréogène entièrement carboné. L'ouverture subséquente de l'hétérocycle conduirait aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **52** ou **54**.

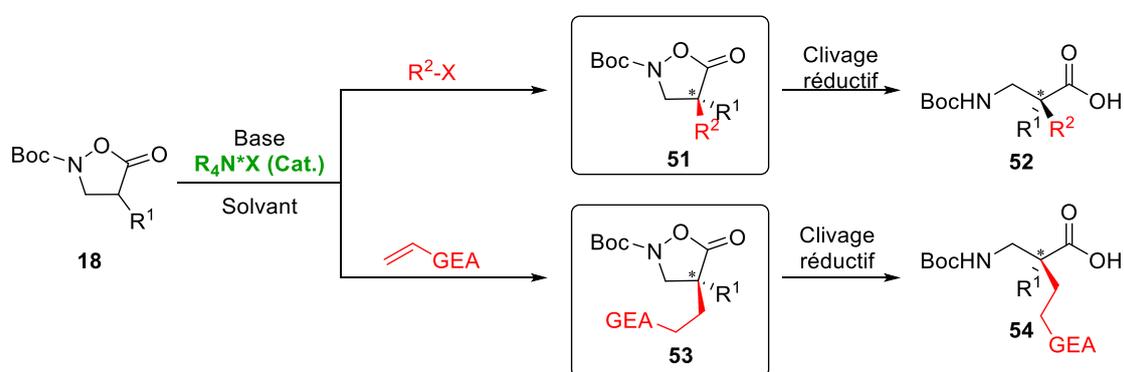


Schéma 79.

Le motif acide  $\beta^{2,2}$ -aminé avec un centre quaternaire tout carboné connaît un certain intérêt en chimie pharmaceutique (Figure 11). Strøm et son groupe ont développé en 2012, des dérivés d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés contenant un groupement 2-aminoéthyle sur la fonction amide (cas A).<sup>101</sup> Ces molécules se sont révélées être de bons anti-microbiens, avec une grande résistance aux infections telles que les staphylocoques dorés. Ce groupe a également développé des hybrides de peptides contenant un acide  $\beta^{2,2}$ -aminé avec un centre quaternaire tout carboné.<sup>102</sup> Des polypeptides linéaires et cycliques (enchaînement de 4 à 7 acides aminés) ont été synthétisés et un acide  $\beta^{2,2}$ -aminé a été incorporé (cas B-C). Ces composés ont été testés et ont montré de bonnes activités antitumorales.

<sup>101</sup> Tørfoss, V.; Isaksson, J.; Ausbacher, D.; Brandsdal, B.-O.; Flaten, G. E.; Anderssen, T.; Cavalcanti-Jacobsen, C. d. A.; Havelkova, M.; Nguyen, L. T.; Vogel, H. J.; Strøm, M. B. *J. Pep. Sci.* **2012**, *18*, 609.

<sup>102</sup> Sivertsen, A.; Tørfoss, V.; Isaksson, J.; Ausbacher, D.; Anderssen, T.; Brandsdal, B.-O.; Havelkova, M.; Skjørholm, A. E.; Strøm, M. B. *J. Pep. Sci.* **2014**, *20*, 279.

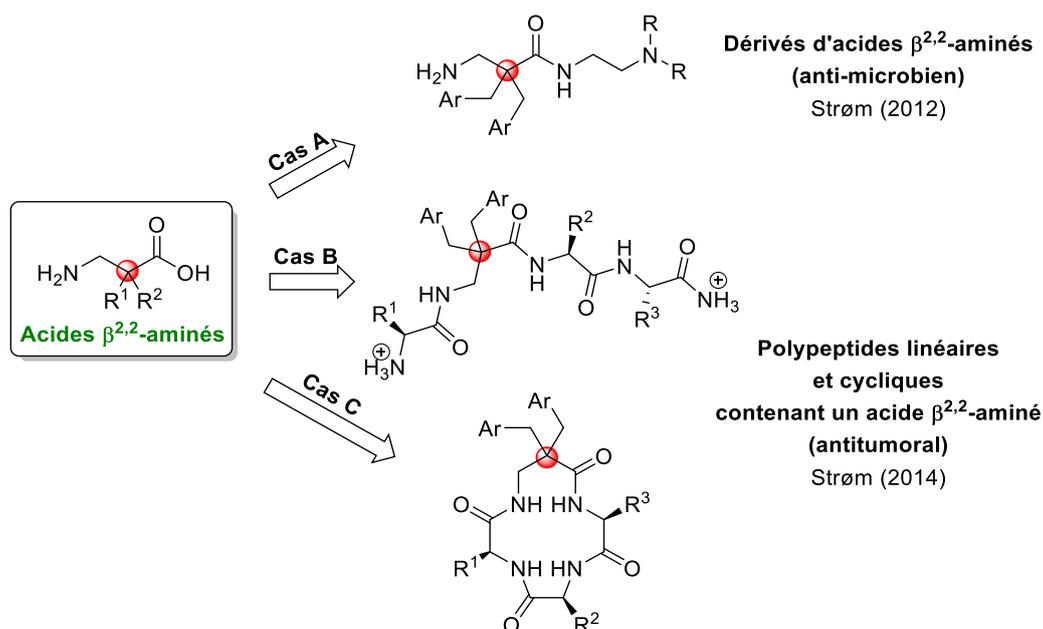


Figure 11.

Dans ce chapitre, nous allons décrire les résultats obtenus sur la réaction d'alkylation sous catalyse par transfert de phase d'isoxazolidin-5-ones **18** par des halogénures d'alkyle. Nous poursuivrons avec la mise en place d'une réaction d'addition conjuguée d'isoxazolidin-5-ones **18** avec des accepteurs de Michael.

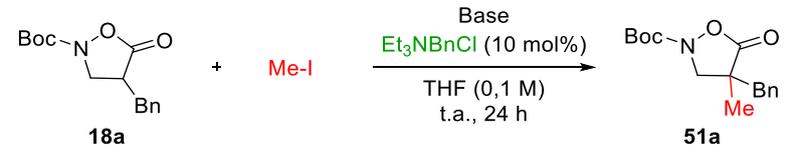
### III.1. Réactions d'alkylation sous catalyse par transfert de phase par des halogénures d'alkyle

#### III.1.1. Réaction de méthylation

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à développer une réaction de méthylation en version racémique (Tableau 16). L'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a**, a été choisie comme substrat modèle et l'iodure de méthyle comme électrophile. Le premier test a été effectué dans les conditions de transfert de phase préalablement utilisées pour la réaction de sulfanylation en version racémique (THF en présence d'une quantité stœchiométrique de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  et d'une quantité catalytique de  $\text{Et}_3\text{NBnCl}$ ). Un léger excès d'iodure de méthyle (2,5 équivalents) a été utilisé (entrée 1). Malheureusement, la formation de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée  $\alpha$ -méthylée **51a** n'a été observée. Avec une plus large quantité (10 équivalents) d'iodure de méthyle, afin de compenser des problèmes de volatilité du réactif, une conversion de 10% a été remarquée, au bout de 24 ou 48 heures de réaction (entrée 2). Un essai avec un excès de carbonate de césium a été ensuite réalisé mais aucune variation en termes de conversion n'a été constatée (entrée 3). L'utilisation d'une base plus forte, telle que l'hydroxyde de césium hydraté, n'a permis aucune amélioration (entrée 4). Un système de transfert de phase liquide/liquide a été ensuite testé avec l'utilisation d'une solution aqueuse

(20% massique) d'hydroxyde de sodium. Malheureusement, la dégradation de l'isoxazolidin-5-one **18a** dans ce milieu réactionnel est plus rapide que la réaction d'alkylation (entrée 5).

Tableau 16.



Entrée	MeI (n éq.)	Base (n éq.)	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	2,5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	0
2	10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	10 (10) <sup>b</sup>
3	10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,5 éq.)	10
4	10	CsOH•H <sub>2</sub> O (1,1 éq.)	10
5	10	NaOH 20% aq. (12,5 éq.)	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> La conversion (**51a/18a**) a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut réactionnel. <sup>b</sup> Après 48 heures de réaction. <sup>c</sup> Dégradation du réactif **18a**.

Avec seulement 10% de conversion pour la réaction de méthylation, des réactions de benzoylation et d'allylation ont ensuite été explorées par la suite en condition de transfert de phase solide/liquide. Les résultats acquis sont décrits ci-après.

### III.1.2. Réaction de benzoylation et d'allylation

Le bromure de benzyle a été testé avec l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** en présence du chlorure de benzyltriéthylammonium dans le THF (Schéma 80). L'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -dibenzylée **51b** n'a pas été obtenue. En revanche, le composé d'ouverture **55** contenant un ester benzyle et une benzoxylamine a été formé avec un rendement de 31%.

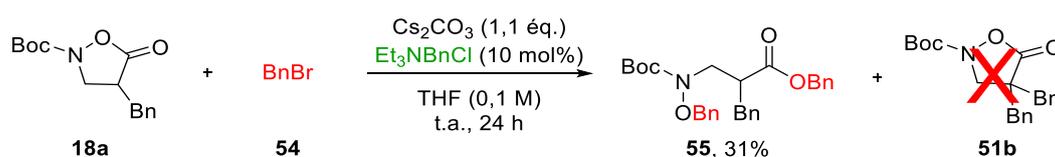


Schéma 80.

La réaction analogue a été réalisée avec l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** et le bromure d'allyle. Le même phénomène d'ouverture de l'isoxazolidin-5-one **18a** a été observé (Schéma 81). Le produit **56** contenant deux motifs allyloxy a été synthétisé avec un rendement de 33%.

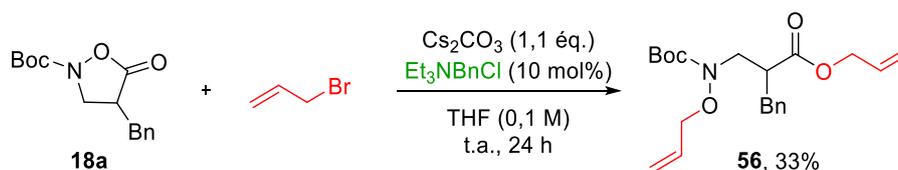


Schéma 81.

Sur la base des travaux de Cella concernant la préparation des carbonates de dialkyle, nous suggérons les hypothèses mécanistiques suivantes pour la formation de ce composé (Schéma 82).<sup>103</sup> La première option serait la formation du carbonate d'allyle **57** dans des conditions de transfert de phase, suivie d'une réaction de décarboxylation, pour générer l'alcoolate allylique de césium ou d'ammonium **58**. Celui-ci réagirait avec l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a**, afin de donner l'ester d'allyle **59** correspondant. L'anion formé serait ensuite engagé dans une réaction de substitution nucléophile avec le bromure d'allyle, présent en excès dans le milieu réactionnel, pour mener au produit **56** contenant deux motifs allyloxy.

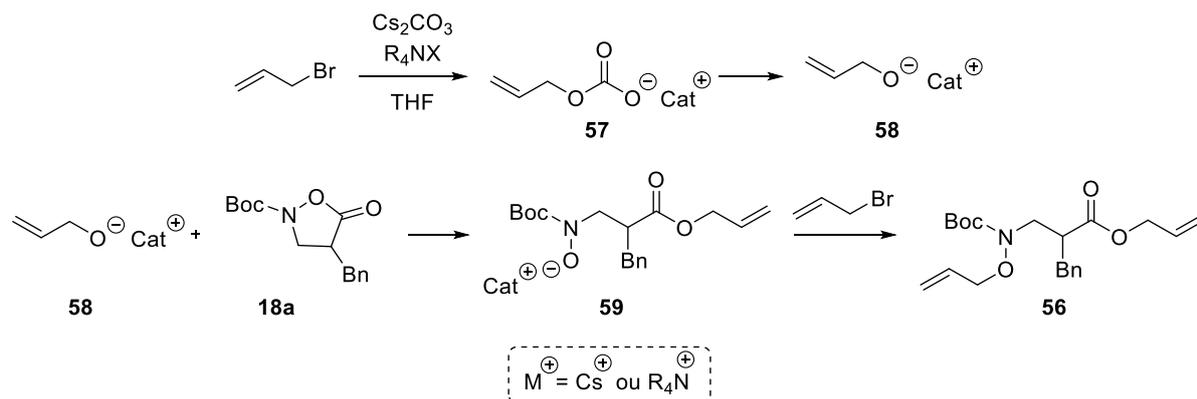


Schéma 82.

Une autre possibilité est également à considérer (Schéma 83). Le bromure d'allyle pourrait être hydrolysé, en présence d'eau dans le milieu réactionnel pour former l'alcool allylique. Cet alcool serait déprotoné par le carbonate de césium pour générer l'alcoolate de césium ou d'ammonium et donner l'anion **59**, résultant de la réaction d'ouverture de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a**. La réaction du centre oxygéné avec le bromure d'allyle conduirait finalement au produit **56**.

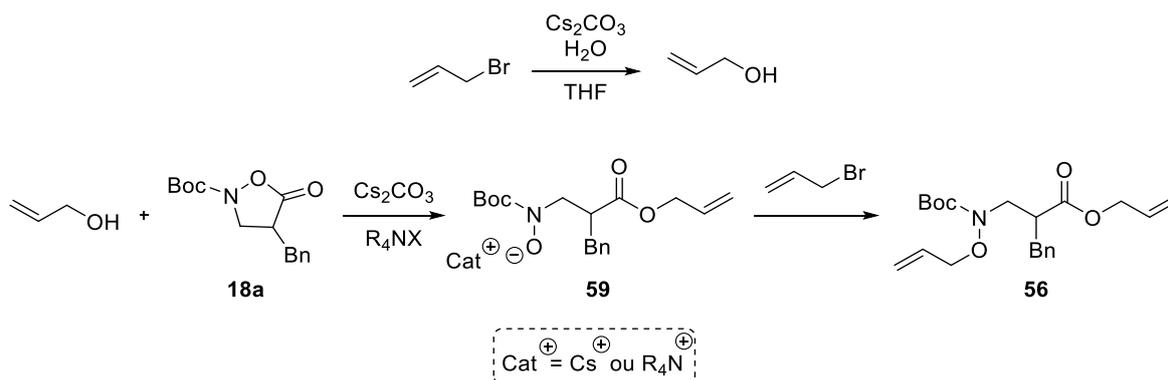


Schéma 83.

Ces deux mécanismes sont également extrapolables à l'utilisation du bromure de benzyle comme électrophile.

<sup>103</sup> Cella, J. A.; Bacon, S. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1122.

Compte tenu de ces résultats décevants, nous avons ensuite évolué vers l'utilisation d'accepteurs de Michael. Ces électrophiles permettent aussi la formation d'isoxazolidin-5-ones contenant un centre quaternaire tout-carboné.

## III.2. Réaction d'addition 1,4 sous catalyse par transfert de phase

### III.2.1. Choix du catalyseur

L'approche par transfert de phase solide/liquide a été envisagée en premier lieu dans sa version racémique (Tableau 17). L'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a**, l'acrylate de méthyle **60a** (10 éq.) et le carbonate de césium  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,1 éq.) ont été engagés en présence d'une quantité catalytique (10 mol%) du sel d'ammonium  $\text{Et}_3\text{NBnCl}$  pendant six heures à température ambiante dans le THF. L'isoxazolidin-5-one  $\alpha,\alpha$ -disubstituée attendue **53aa** a été obtenue avec un excellent rendement de 85%, estimé à partir du spectre de RMN  $^1\text{H}$  (entrée 1). Un essai avec seulement 1,5 équivalent d'acrylate de méthyle **60a** a été réalisé (entrée 2). Un rendement similaire de 85% a alors été obtenu. La purification sur colonne de gel de silice du mélange brut réactionnel a conduit à un rendement isolé de 65%. Seules des traces de produit d'addition conjuguée **53aa** ont été remarquées en l'absence du sel d'ammonium quaternaire (entrée 3). Ce résultat montre clairement une accélération significative des conditions de CTP. D'autres accepteurs de Michael ont été testés tels que l'acrylonitrile et l'acrylamide dérivé de l'amine de Weinreb (entrées 4-5). Cependant, les produits attendus n'ont pas été formés après 24 heures de réaction.

Tableau 17.

Entrée	GEA (n éq)	Cat.	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	CO <sub>2</sub> Me <b>60a</b> (10)	Et <sub>3</sub> NBnCl	85 ( <b>53aa</b> )
2	CO <sub>2</sub> Me <b>60a</b> (1,5)	Et <sub>3</sub> NBnCl	84 (65) <sup>b</sup> ( <b>53aa</b> )
3	CO <sub>2</sub> Me <b>60a</b> (1,5)	-	5 ( <b>53aa</b> )
4	CN (1,5)	Et <sub>3</sub> NBnCl	0 <sup>c</sup>
5	C(O)N(OMe)Me (1,5)	Et <sub>3</sub> NBnCl	0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut réactionnel en présence d'un étalon interne ( $\text{Bn}_2\text{O}$ ). <sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice. <sup>c</sup> Après 24 heures de réaction.

Fort de ces premiers résultats avec l'acrylate de méthyle, quelques sels d'ammonium **39** dérivés du *quinquina* ont été engagés afin d'aborder la version énantiosélective (Schéma

84). Les conditions de la réaction modèle racémique ont été conservées (THF pendant 6 heures à température ambiante) mais en présence d'une quantité catalytique (5 mol%) des sels d'ammonium énantio-purs **39**. Malheureusement, le produit **53aa**, qui résulterait de la réaction d'addition conjuguée, n'a pas été obtenu.

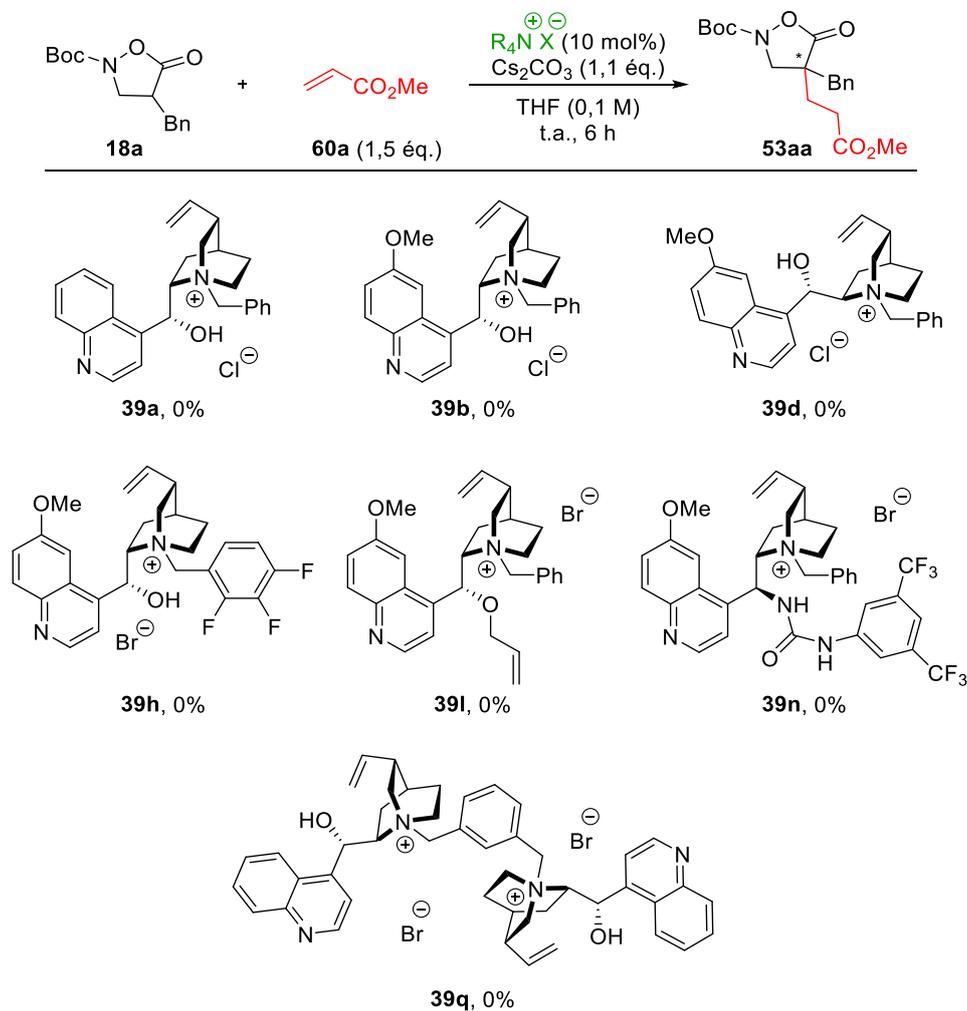


Schéma 84.

En 2009, Lygo et son groupe avaient déjà observé des problèmes de réactivité (rendements par RMN  $^1\text{H}$  inférieurs à 10%) lors de réactions d'addition conjuguée énantiosélective de l'ester de la glycine imine **61** (Schéma 85). Toutefois, ils ont réussi à développer des réactions énantiosélectives, en tirant profit d'une catalyse avec une paire d'ions coopératifs phénolate/ammonium.<sup>104</sup> La paire d'ions est générée *in situ* avec le bromure du *O*-benzyle *N*-(méthylantracényl)dihydrocinchonidinium et le mésitol.<sup>97</sup> Les produits d'addition conjuguée **62** ont alors été isolés avec des rendements supérieurs à 65% et d'excellents *ee*, allant de 89 à 98%, pour large gamme d'accepteurs de Michael.

<sup>104</sup> Lygo, B.; Beynon, C.; Lumley, C.; McLeod, M. C.; Wade, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3363.

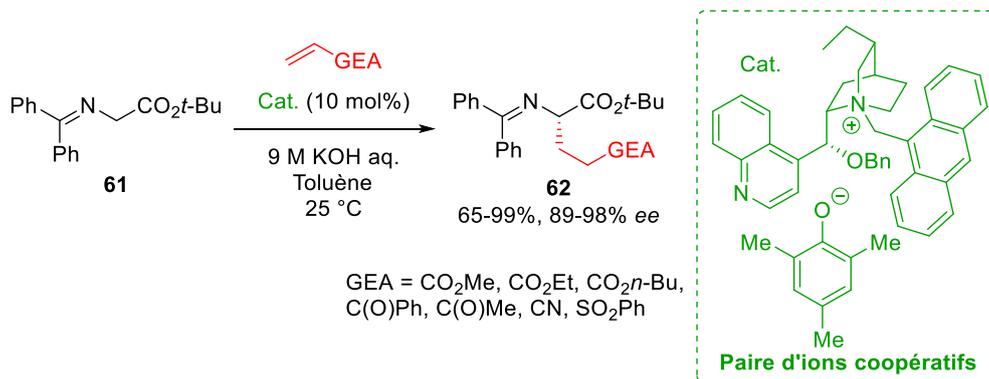
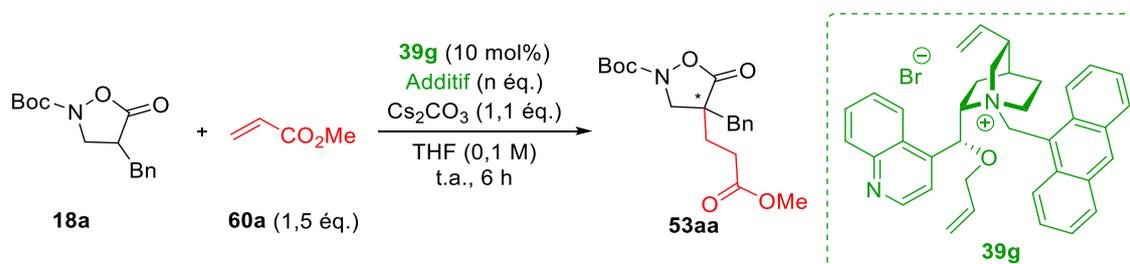


Schéma 85.

La catalyse par paire d'ions coopératifs a donc été testée avec nos conditions réactionnelles (Tableau 18). Toutefois, bien que la présence de mésitol initie la réaction, les rendements obtenus restent très faibles et ne dépassent pas les 16%.

Tableau 18.



Entrée	Additif (n éq.)	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	-	0
2	Mésitol (0,1)	7
3	Mésitol (0,5)	16

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H du mélange brut réactionnel en présence d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O).

Nous avons ensuite testé d'autres familles de catalyseurs dans des conditions de transfert de phase (Schéma 86). La réaction a été mise en place avec le catalyseur de Shibasaki **40**. Une conversion faible de 9% ainsi qu'un *ee* de 27% ont été mesurés. Une augmentation de la réactivité et de l'énantiosélectivité a été observée avec les catalyseurs spiranniques développés par Maruoka. Le sel d'ammonium (*S*)-**42** a conduit au produit **53aa** avec un rendement de 21% et un *ee* de 42%. Un résultat satisfaisant a été obtenu avec le catalyseur de première génération (*R,R*)-**41**. Le composé **53aa** a été isolé avec un bon rendement de 72% et un *ee* prometteur de 62%. Les catalyseurs de Lygo **43a-b** ont également été criblés. Cependant des *ee* inférieurs à 36% et des faibles rendements (<20%) ont été mesurés. Le groupe de Lambert a décrit l'utilisation du chlorure de cyclopropène iminium **63** dans des

additions conjuguées sous catalyse par transfert de phase.<sup>105</sup> Ce sel **63** a été testé dans nos conditions de transfert de phase avec une charge catalytique de 10 mol%. Toutefois, aucun produit désiré **53aa** n'a été détecté dans le milieu réactionnel.

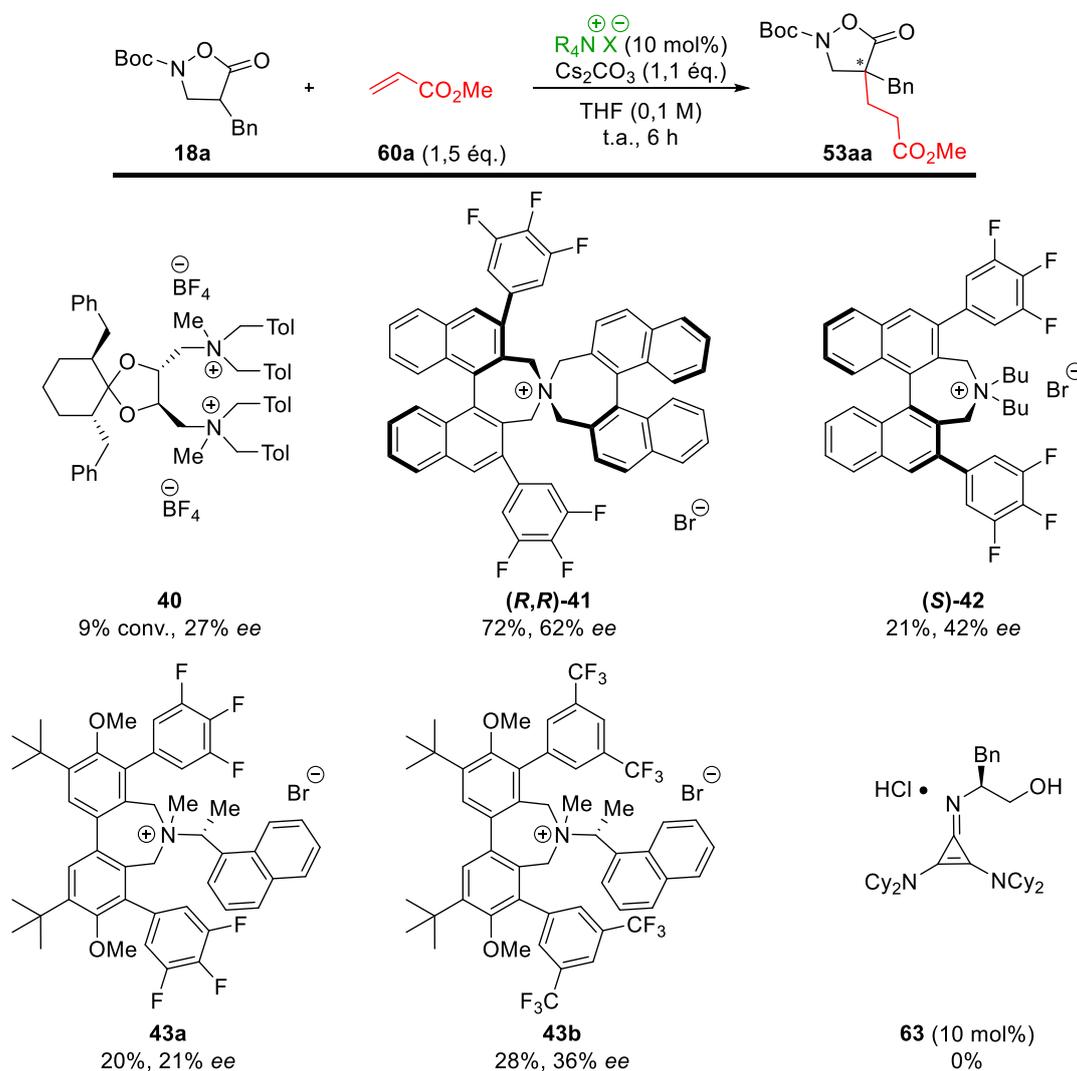


Schéma 86.

Comme pour la réaction de sulfanylation énantiosélective, le catalyseur de première génération **(R,R)-41** de Maruoka a donné les meilleurs résultats tant en termes de réactivité (rendement de 72%) que d'énantiosélectivité (*ee* de 62%). Le catalyseur **(R,R)-41** a ainsi été sélectionné pour la suite de l'optimisation. Nous avons abordé en premier lieu la modification du solvant, de la base et de la température.

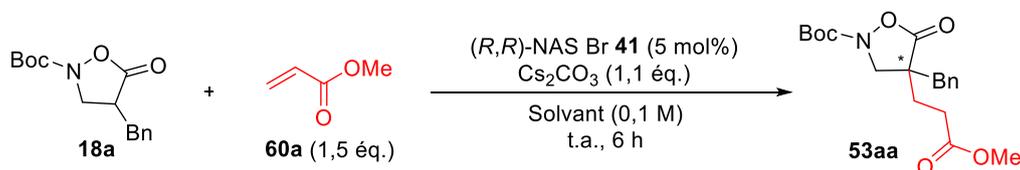
### III.2.2. Choix du solvant, de la base et de la température

Comme énoncé auparavant, un rendement isolé de 72% (rendement estimé par RMN  $^1H$  de 68%) a été obtenu en présence de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane (Tableau 19, entrée 1). Avec le dichlorométhane ou le toluène comme solvants, des

<sup>105</sup> Bandar, J. S.; Tanaset, A.; Lambert, T. H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 7365.

rendements plus faibles ont été obtenus (23-24%). Par ailleurs, les *ee* ont chuté respectivement à 54% et 48% (entrées 2-3). Ayant obtenu la meilleure énantiosélectivité dans le THF, un criblage d'autres solvants éthers (Et<sub>2</sub>O, CPME, 1,4-dioxane et 2-MeTHF) a été réalisé (entrées 4-7). Toutefois, ces conditions n'ont pas permis d'améliorer les *ee* (*ee* inférieurs à 60%) ainsi que les rendements (inférieurs à 36%).

Tableau 19.

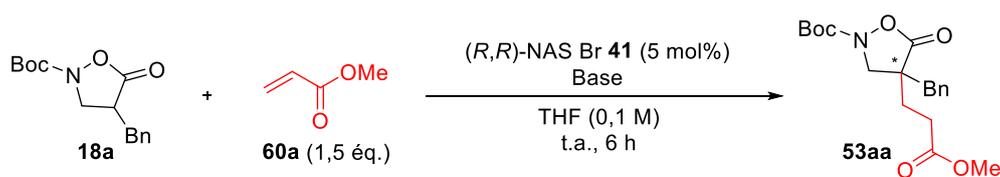


Entrée	Solvant	Rdt (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	THF	68 (72) <sup>c</sup>	62
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	54
3	Toluène	24	48
4	Et <sub>2</sub> O	36	59
5	CPME	23	55
6	1,4-dioxane	32	50
7	2-MeTHF	36	45

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H en présence d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O). <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la base dans le THF (Tableau 20). Lorsque la réaction est réalisée en présence de carbonate de potassium, une chute importante de rendement en produit d'addition **53aa** (5%) a été observée (entrées 1-2). Avec le phosphate de tripotassium, un bon *ee* de 70% a ainsi été mesuré. Toutefois, le rendement a chuté à 45% (entrée 3). Des conditions de transfert de phase en liquide/liquide ont été envisagées avec K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> et NaOH (entrées 4-5). Dans ces conditions, aucun produit désiré **53aa** n'a été remarqué dans le mélange brut réactionnel. Le composé de départ **18a** n'a pas été complètement récupéré probablement dû à une hydrolyse partielle. Le phosphazène BTTP (p*K*<sub>a</sub> (MeCN) = 28,4) a enfin été envisagé dans le cadre d'une catalyse homogène (entrée 6). Bien qu'une amélioration de l'énantiosélectivité à 67% ait été quantifiée, un rendement modeste de 39% a été obtenu.

Tableau 20.

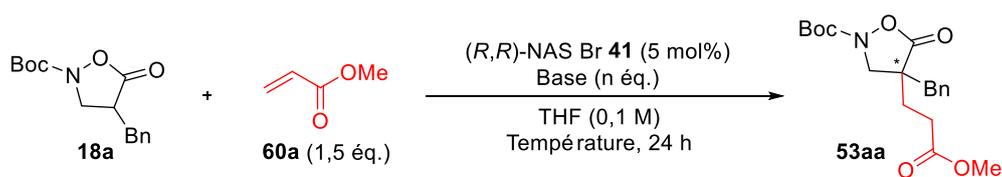


Entrée	Base (n éq.)	Rdt (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	68 (72) <sup>c</sup>	62
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	5	n.d.
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1,1 éq.)	45	70
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 20% aq. (27 éq.) <sup>d</sup>	n.d. <sup>e</sup>	n.d.
5	NaOH 20% aq. (31,5 éq.) <sup>d</sup>	n.d. <sup>e</sup>	n.d.
6	BTPP (1,1 éq.)	39	67

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H en présence d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O). <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice. <sup>d</sup> L'Et<sub>2</sub>O a été utilisé à la place du THF. <sup>e</sup> Dégradation de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a**.

Nous avons poursuivi l'étude de l'influence de la nature de la base en faisant varier également la température et le temps de réaction (Tableau 21). La réaction en présence de carbonate de césium à température ambiante a été effectuée sur une durée plus longue de 24 heures mais a donné les mêmes résultats qu'en seulement six heures de réaction (entrée 1). A une température plus basse de 0 °C, une amélioration de l'excès énantiomérique a été remarquée (passage de 62 à 75% *ee*) mais un rendement plus faible de 61% a été obtenu (entrée 2). La réaction a été effectuée à -20 °C. De façon surprenante, une conversion totale avec un rendement de 94% et un *ee* de 83% ont été obtenus (entrée 3). Une chute de la réactivité a été constatée à -40 °C, avec un rendement de seulement 15%. L'*ee* a aussi été affecté et baisse à 74% (entrée 4). Avec l'hydroxyde de césium monohydraté à -40 °C, une amélioration de l'*ee* à 89% a été mesurée. Toutefois, un rendement modéré de 52% a été remarqué, probablement à cause de l'hydrolyse parasite de l'isoxazolidin-5-one **18a** (entrée 5). Ni le K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ni le système K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CsCl développé par Maruoka n'ont donné de meilleurs résultats (entrées 6-8).<sup>55</sup> D'autres essais ont été réalisés en présence de bases organiques fortes (le phosphazène BTPP et *t*-BuOK) à des températures plus basses (-40 et -78 °C). Malheureusement, aucun bénéfique n'a été observé (entrées 9-11).

Tableau 21.



Entrée	Base (n éq.)	T (°C)	Rdt (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	t.a.	68 <sup>c</sup> (72) <sup>d</sup>	62
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	0	61	75
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	-20	94	83
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	-40	15	74
5	CsOH H <sub>2</sub> O (1,1 éq.)	-40	52 (95) <sup>e</sup>	89
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1,1 éq.)	-40	0	-
7	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1,1 éq.)	-20	60	80
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5 éq.)/CsCl (30%)	-20	55	82
9	BTPP (1,1 éq.)	-40	35	75
10	<i>t</i> -BuOK (0,2 éq.)	-40	45	82
11	<i>t</i> -BuOK (1,1 éq.)	-78	(>95) <sup>e</sup>	44

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H en présence d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O). <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> Après 6 heures de réaction. <sup>d</sup> Rendement après purification sur gel de silice. <sup>e</sup> La conversion (**53aa/18a**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel.

En bilan de cette étude exploratoire, les meilleures conditions en termes de réactivité et d'énantiosélectivité reposent sur l'utilisation du carbonate de césium à une température de -20 °C (entrée 3, Tableau 21).

### III.2.3. Influence de l'acrylate et de la charge catalytique

Divers acrylates **60** ont été criblés à -20 °C dans le tétrahydrofurane (Tableau 22). Dans ces conditions, l'acrylate de méthyle **60a** a conduit au produit **53aa** avec un rendement isolé et un *ee* tous les deux de 83% (entrée 1). Avec l'acrylate d'éthyle **60b** et l'acrylate d'isopropyle **60c**, de faibles rendements ont été obtenus (entrées 2-3). En revanche, une amélioration de l'*ee* à 89% a été mesurée avec l'acrylate de *tert*-butyle **60d**, (entrée 4). Cependant, nous n'avons pas réussi à trouver des conditions chromatographiques qui permettent la séparation du produit **53ad** de l'isoxazolidin-5-one de départ **18a** (entrée 4). Avec l'acrylate de phényle **60e**, un rendement isolé de 82% en produit **53ae** a été obtenu et un bon *ee* de 87% a été déterminé (entrée 5). L'acrylate de benzyle **60f** a donné un rendement quantitatif. Cependant, une baisse de l'*ee* à 80% a été remarquée (entrée 6). Ayant l'énantiosélectivité optimale avec l'acrylate de phényle **60e**, d'autres acrylates d'aryle **60g-h** ont été testés (entrées 7-8).

Malheureusement, aucune amélioration du processus en termes de rendement et d'énantiosélectivité n'a été observée avec les esters de 2-naphtyle **60g** et de mésityle **60h**.

Nous avons poursuivi l'étude avec l'acrylate de phényle **60e**. En présence d'une charge catalytique de 1 ou 2 mol% en sel d'ammonium **41**, le produit **53ae** a été obtenu avec des conversions partielles respectives de 65 et 89% (entrées 9-10). Toutefois, une conversion totale a été sécurisée, avec une réaction réalisée avec une charge catalytique de 3 mol% pendant 40 heures à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (entrée 11). Après purification sur gel de silice, un rendement isolé de 71% (conversion estimée à 86% par RMN  $^1\text{H}$ ) et un *ee* de 87% ont ainsi été obtenus.

Tableau 22.

Entrée	R	( <i>R,R</i> )- <b>41</b> (mol%)	Rdt (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	Me ( <b>60a</b> )	5	94 (83) <sup>c</sup>	83 ( <b>53aa</b> )
2	Et ( <b>60b</b> )	5	59	n.d. ( <b>53ab</b> )
3	<i>i</i> -Pr ( <b>60c</b> )	5	7	n.d. ( <b>53ac</b> )
4	<i>t</i> -Bu ( <b>60d</b> )	5	41 <sup>d</sup>	89 ( <b>53ad</b> )
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>60e</b> )	5	100 (82) <sup>c</sup>	87 ( <b>53ae</b> )
6	Bn ( <b>60f</b> )	5	100 (100) <sup>c</sup>	80 ( <b>53af</b> )
7	2-Naphtyl ( <b>60g</b> )	5	100 (83) <sup>c</sup>	82 ( <b>53ag</b> )
8	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ( <b>60h</b> )	5	100 (65) <sup>c</sup>	81 ( <b>53ah</b> )
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>60e</b> )	1	57 (65) <sup>e</sup>	n.d. ( <b>53ae</b> )
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>60e</b> )	2	(89) <sup>e</sup>	n.d. ( <b>53ae</b> )
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <b>60e</b> )	3	86 (71) <sup>c,f</sup>	87 ( <b>53ae</b> )

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN  $^1\text{H}$  en présence d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O). <sup>b</sup> L'*ee* a été mesuré par CLHP avec une colonne chirale. <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice. <sup>d</sup> Le produit d'addition **53ad** n'a pas pu être séparé de l'isoxazolidin-5-one **18a** sur colonne de gel de silice. <sup>e</sup> Conversion (**53ae/18a**) déterminée par RMN  $^1\text{H}$  sur le mélange brut réactionnel. <sup>f</sup> Après 40 heures de réaction.

Avec ces conditions en main, nous avons étudié l'étendue de cette réaction d'addition conjuguée concernant à la fois la nature de l'isoxazolidin-5-one **18** ainsi que l'accepteur de Michael. Nous avons dans un premier temps fait varier l'isoxazolidin-5-one de départ et ensuite l'accepteur de Michael. Les résultats que nous avons obtenus sont présentés ci-après.

### III.2.4. Etendue et limites de la réaction

En rappel (cf. entrée 11, Tableau 22), le composé **53ae**, issu de l'addition conjuguée de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** sur l'acrylate de phényle **60e** a été obtenu avec un

rendement de 71% et un *ee* de 87%. L'étendue de la réaction énantiosélective a été étudiée en criblant diverses isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18b-n** (Schéma 87). Avec les isoxazolidin-5-ones **53be-ee** comportant des substituants benzyliques variés, des rendements satisfaisants compris entre 61 et 71%, et de bons *ee*, de 79 à 89% ont été obtenus. Un *ee* plus faible de 46% est obtenu pour l'isoxazolidin-5-one **53fe** qui comporte le substituant *N*Boc-indolylméthyle. La présence de chaînes alkyles plus ou moins longues sur l'isoxazolidin-5-one a été envisagée. Avec un substituant méthyle, aucun produit **53ge** n'a été observé dans le milieu réactionnel ce qui est probablement dû à la faible lipophilie du substrat et à la difficulté à extraire l'anion formé. Lorsqu'un substituant *iso*-propyle est présent sur l'isoxazolidin-5-one, le composé **53he** a été isolé avec un rendement de 72% et un bon *ee* de 87%. Etonnamment, avec un substituant *iso*-butyle aucune réactivité n'a été observée. L'isoxazolidin-5-one **18j** avec une partie phényle en bout d'une chaîne propyle a conduit au produit **53je** avec une chute de l'*ee* à 50%. Ensuite, des isoxazolidin-5-ones comportant des groupements fonctionnalisés tel qu'un alcène terminal **53me** (63, 75% *ee*) et une fonction ester **53ne** (74%, 83% *ee*) ont été tolérées et conduisent à des excès satisfaisants (75-87% *ee*). Certaines limitations ont été remarquées puisque dans le cas des isoxazolidin-5-ones comportant une fonction éther **18k** et carbamate **18l**. Aucun produit d'addition **53** n'a alors été formé dans le milieu réactionnel.

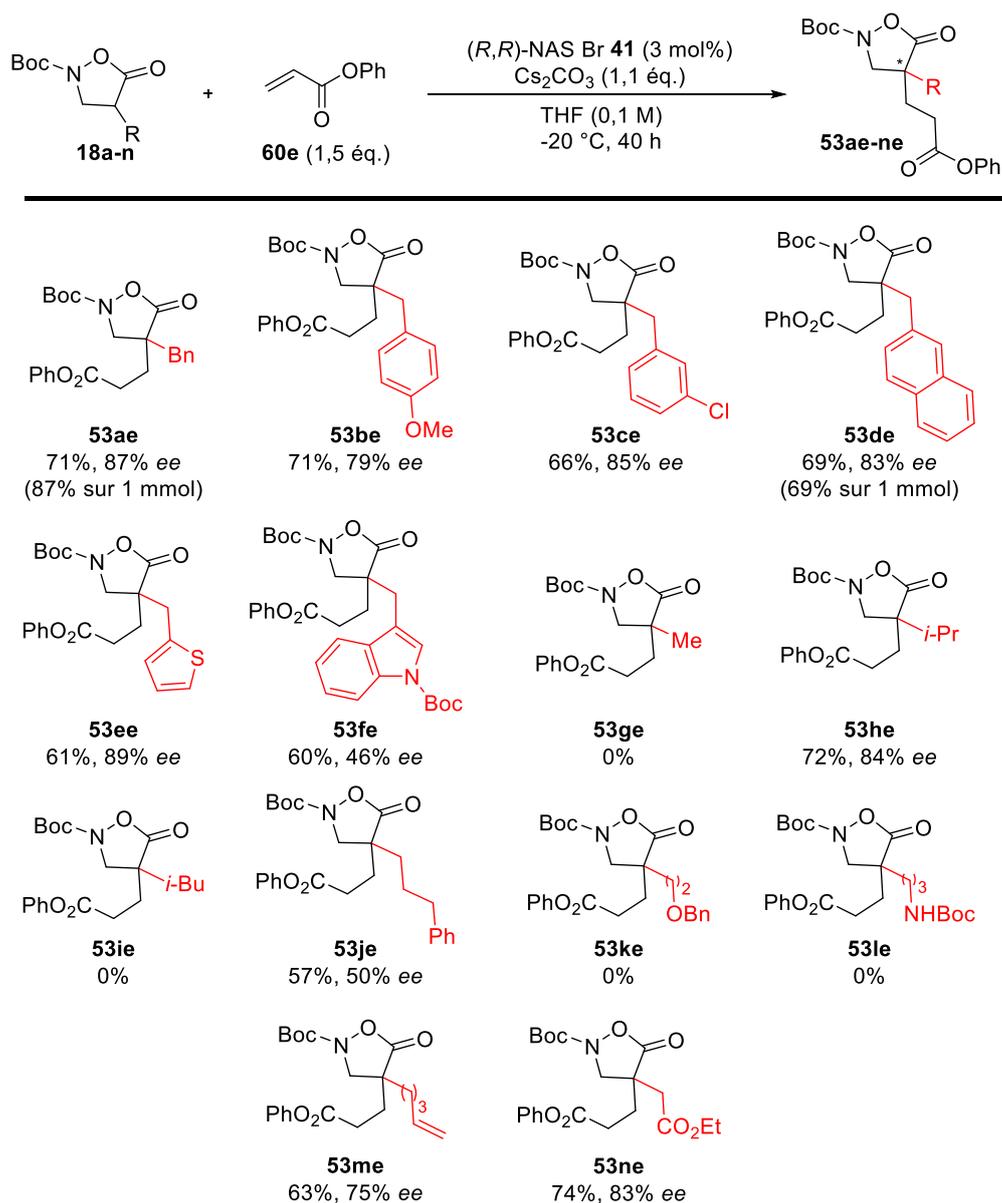


Schéma 87.

Nous avons ensuite abordé la variation de l'accepteur de Michael avec l'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -benzylée **18a** comme substrat modèle (Schéma 88). L'acrylate de 1-naphtyle **60i** a conduit au produit d'addition correspondant **53ai** avec un rendement de 63% et un *ee* de 86%. Avec la méthyl vinyl cétone, le produit **64** attendu a été isolé avec un rendement de 82% et un *ee* de 83%. Une chute de réactivité a été observée en présence de la phényl vinyl sulfone. Le produit **65** est alors isolé avec un rendement de 54% après 40 heures de réaction. Toutefois, un *ee* satisfaisant de 83% a été mesuré. A ce stade, la configuration absolue du centre stéréogène n'est pas encore déterminée puisque nous n'avons pas réussi à obtenir des cristaux analysables par diffraction des Rayons X.

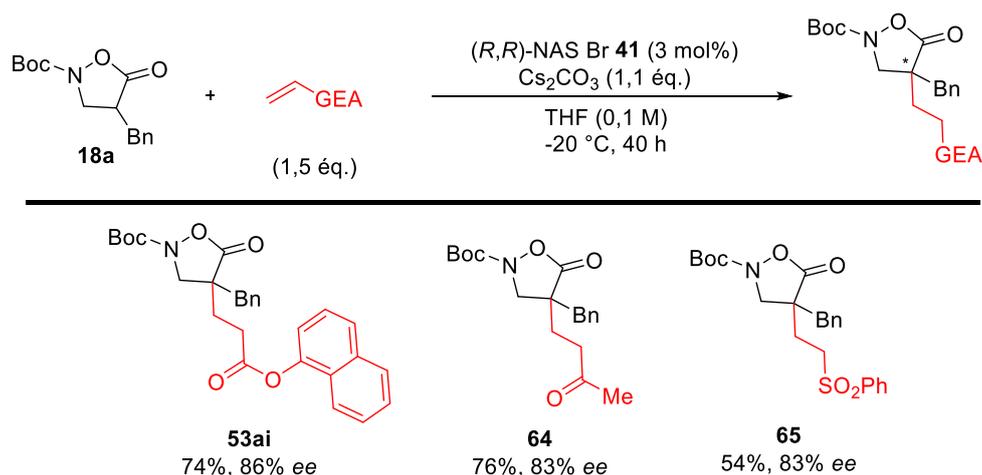


Schéma 88.

Après la synthèse de 13 isoaxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées énantiomériquement enrichies avec des *ee* allant de 46 à 89%, une étude mécanistique a ensuite été menée.

### III.2.5. Aspects mécanistiques

Les réactions d'addition conjuguée se décomposent en plusieurs étapes avec une déprotonation du substrat, l'addition conjuguée et une dernière étape de protonation de l'adduit formé (Schéma 89). Toutefois, l'étape d'addition-1,4 est souvent réversible, et le point clé de cette réaction pour qu'elle soit énantiosélective est le rapide piégeage de l'adduit formé par protonation afin d'éviter une réaction sous contrôle thermodynamique conduisant à un produit racémique.

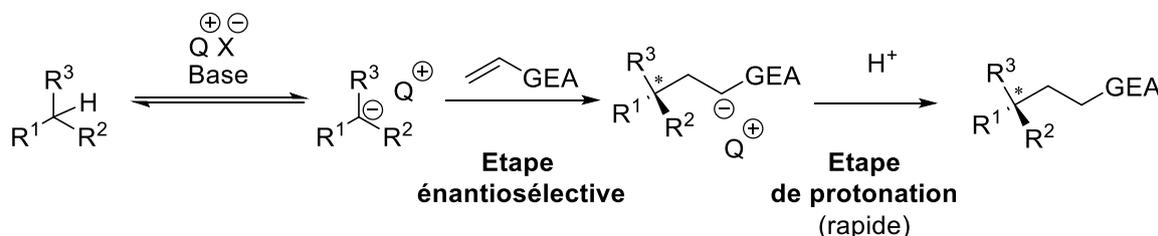


Schéma 89.

L'influence bénéfique du sel d'ammonium avait déjà été remarquée avec l'étude de la réaction de « fond » à température ambiante en présence de l'acrylate de méthyle (cf. § III.3.1. Tableau 17, entrée 3). Par comparaison, la réaction optimisée avec l'acrylate de phényle **60e** a été réalisée à  $-20^\circ\text{C}$  sans agent de transfert de phase (Tableau 23, entrée 1). Après 24 heures de réaction, un rendement de 40% en produit **53ae** a été obtenu. Sans le carbonate de césium mais en présence du sel d'ammonium  $\text{Et}_3\text{NBnCl}$ , aucune trace de produit d'addition **53ae** n'est observée dans le brut réactionnel (entrée 2). Nous avons aussi montré que l'introduction d'une quantité catalytique de carbonate de césium (0,2 éq.) en présence du sel d'ammonium chiral énantio pur (*R,R*)-**41** (NAS Br) permettait d'obtenir le produit **53ae** avec un rendement de 65%. L'efficacité de la réaction est donc légèrement plus faible que celle observée auparavant avec une quantité stœchiométrique de base (86% avec 1,1 équivalent

de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, entrées 3-4). Enfin, un très bon rendement de 81% a été obtenu avec 0,2 équivalent d'une dispersion de NaH (60% dans l'huile minérale, entrée 5). Ce résultat est particulièrement intéressant pour l'élaboration du cycle catalytique de la réaction. L'utilisation de NaH conduit en effet à la libération de dihydrogène gazeux, qui ne peut intervenir ensuite comme source protique (à la différence de CsHCO<sub>3</sub> libéré en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

Tableau 23.

Entrée	Conditions	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	40
2	Et <sub>3</sub> NBnCl (10 mol%)	0
3	( <i>R,R</i> )- <b>41</b> (3 mol%) + Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,1 éq.)	86 (87% <i>ee</i> )
4	( <i>R,R</i> )- <b>41</b> (3 mol%) + Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,2 éq.)	65
5	( <i>R,R</i> )- <b>41</b> (3 mol%) + NaH <sup>b</sup> (0,2 éq.)	81 (84% <i>ee</i> )

<sup>a</sup> Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H grâce à un étalon interne. <sup>b</sup> (60% dans huile minérale).

Les conclusions de ces expériences nous permettent de proposer le cycle catalytique suivant pour la réaction d'addition conjuguée énantiosélective (Schéma 90). L'isoxazolidin-5-one **18a** serait déprotonée par le carbonate de césium à l'interface des phases solide/liquide pour générer l'énolate de césium correspondant **18a'**. Celui-ci subirait ensuite une métathèse ionique avec le sel d'ammonium quaternaire **41** (NAS Br), conduisant à l'extraction de l'énolate d'ammonium **18a''** dans la phase organique (étape d'initiation). Ce dernier serait engagé dans une réaction d'addition-1,4 énantiosélective avec l'acrylate **60e** pour former l'espèce anionique **67**. La réaction réalisée en présence d'une quantité catalytique de NaH ou de carbonate de césium a montré que la réaction est auto-entretenu (cf. Tableau 23, entrées 3-4). C'est pourquoi, nous supposons que l'anion **67** déprotone ensuite l'isoxazolidin-5-one **18a**, afin de former le produit désiré **53ae**, avec la génération concomitante de l'énolate d'ammonium **18a''** (propagation). En accord avec Smith,<sup>96</sup> nous aurions une réaction initiée par catalyse par transfert de phase, puis un processus énantiosélectif (homogène) dirigé par le cation, c'est à dire le sel d'ammonium quaternaire. Les deux étapes clés sont donc l'addition-1,4 énantiodéterminante et l'étape de protonation qui doit être rapide pour éviter le rétro-addition de Michael. Il est donc essentiel d'avoir un bon compromis entre la réactivité de l'accepteur de Michael (les acrylamides sont trop peu réactifs) et la basicité de l'anion issu de l'addition conjuguée. Ce dernier doit être plus basique que celui qui dérive de l'isoxazolidin-5-one de départ.

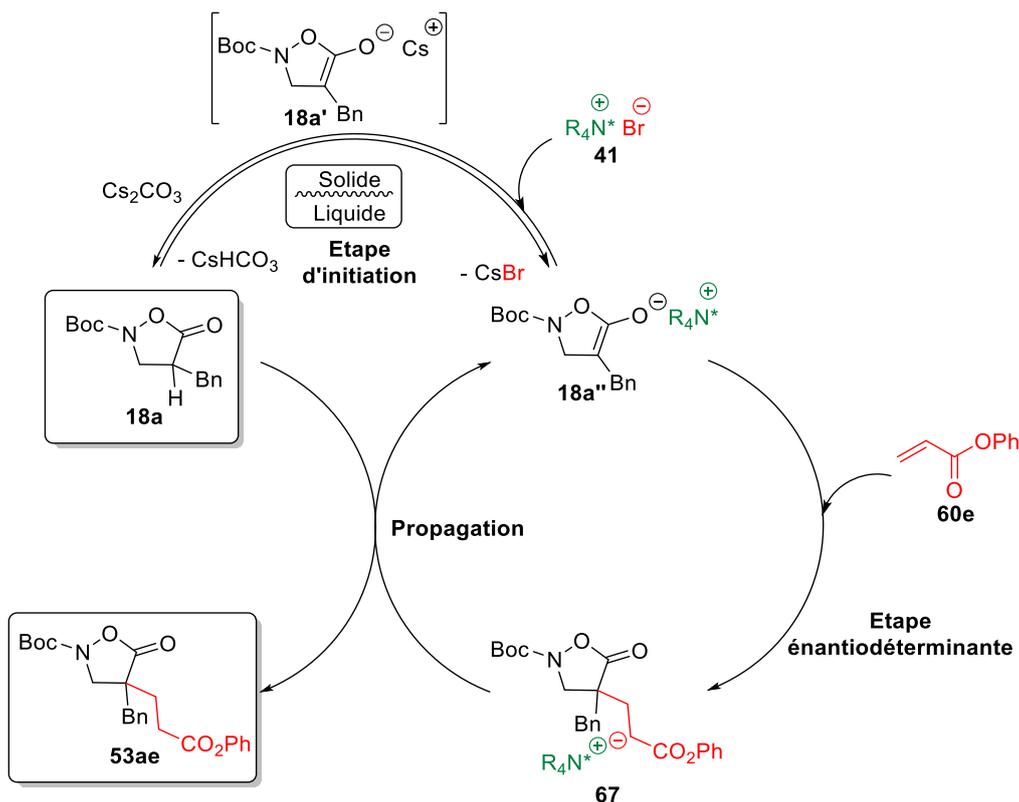


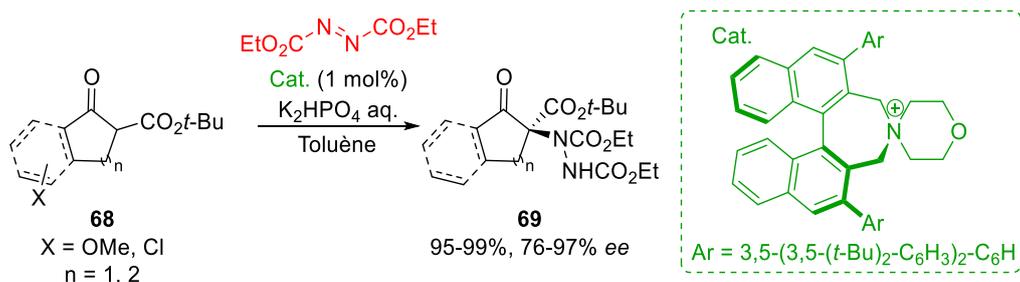
Schéma 90.

### III.2.6. Autres électrophiles

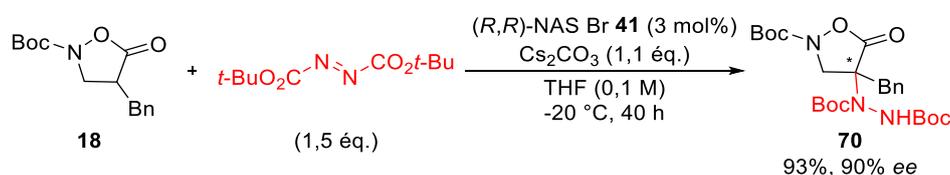
Ayant une meilleure compréhension de la réaction d'addition conjuguée mise en place, impliquant un processus d'addition-protonation, nous avons ensuite envisagé d'utiliser des azodicarboxylates de di-alkyle afin de former une liaison C-N au lieu d'une liaison C-C. Au regard de la bibliographie, ces réactifs peuvent fonctionner comme des accepteurs de Michael avec l'addition conjuguée sur un des atomes d'azote, suivie d'une protonation sur le deuxième atome d'azote. A titre d'exemple, Maruoka a développé une réaction d' $\alpha$ -amination énantiosélective de  $\beta$ -cétoesters **66** avec des azodicarboxylates, en présence d'un sel d'ammonium spirannique (Schéma 91).<sup>106</sup> De bons *ee* ont été obtenus (76-97%). Cependant l'étendue de la réaction est limitée à des  $\beta$ -cétoesters cycliques. Ma et Cahard ont ensuite développé une réaction d' $\alpha$ -amination énantiosélective catalysée par un sel de phosphonium, sans base.<sup>107</sup>

<sup>106</sup> Lan, Q.; Wang, X.; He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3280.

<sup>107</sup> Zhu, C.-L.; Zhang, F.-G.; Meng, W.; Nie, J.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 5991.



L'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle et l'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** ont été engagés en présence du sel d'ammonium (*R,R*)-**41** et de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane à  $-20$  °C. Après 40 heures de réaction, le produit **70** a été obtenu avec un très bon rendement de 93% et un excellent *ee* de 90%.



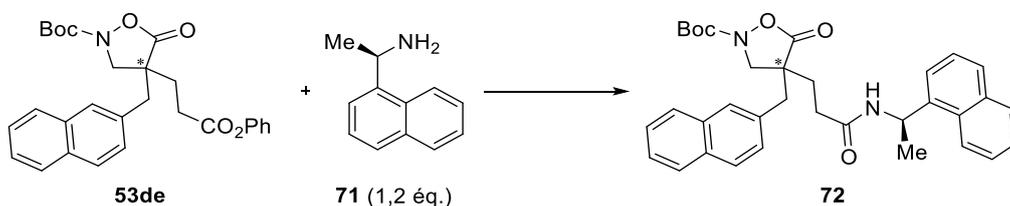
A ce stade, le catalyseur de Maruoka de première génération (*R,R*)-NAS Br **41** se révèle être le catalyseur de choix pour la fonctionnalisation d'isoxazolidin-5-ones **18** pour la formation de liaison C-S, C-C et C-N. Quelques transformations vont, par la suite, être présentées à partir des produits **53** issus des additions conjuguées énantiosélectives.

### III.2.7. Transformations chimiques

Ayant les isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées énantiomériquement enrichies **53** en main, nous avons souhaité aborder quelques transformations chimiques. Dans un premier temps, nous avons remarqué que les acrylamides n'étaient pas des accepteurs de Michael adaptés aux conditions mises en place pour la réaction d'addition conjuguée énantiosélective. Nous avons donc envisagé de réaliser une transformation de l'ester phénolique en amide, à l'aide de l'amine énantio pure **71** afin de générer des diastéréoisomères, *a priori* séparables par purification sur gel de silice. Cela nous permettrait aussi de déterminer la configuration absolue du centre quaternaire par diffraction des rayons X. Une réaction de formation d'amide à partir de l'ester phénolique de l'isoxazolidin-5-one **53de** a été entreprise (Tableau 24). L'isoxazolidin-5-one **53de** comportant un ester phénolique et un substituant naphthylméthyle a été engagée avec la (*R*)-méthyle naphthyléthylamine **71** dans le tétrahydrofurane à  $90$  °C en tube scellé (entrée 1). Après douze heures de réaction, seulement 40% d'isoxazolidin-5-one **53de** ont été convertis en amide **72** correspondant et le composé **72** a été isolé avec un rendement de 31%. La réaction a aussi été réalisée dans un solvant polaire protique et/ou en présence de triéthylamine (entrées 2-4). Ces conditions ont permis d'augmenter la

conversion. Toutefois elles n'ont pas permis d'améliorer le rendement obtenu de 31%. Par ailleurs, les deux diastéréomères **72** n'ont pas pu être séparés par purification sur gel de silice.

Tableau 24.



Entrée	Conditions	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	THF (0,1 M), 90 °C, 12 h	40 <sup>c</sup>	31
2	<i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 24 h	50	31
3	Et <sub>3</sub> N (1,1 éq.), <i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 24 h	61	30
4	Et <sub>3</sub> N (3 éq.), <i>t</i> -BuOH (0,1 M), 90 °C, 24 h	66	28

<sup>a</sup> La conversion (**69/53de**) a été déterminée sur le mélange brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice. <sup>c</sup> La réaction a été réalisée en présence de 3 équivalents d'amine **68**.

Dans un second temps, nous nous sommes orientés vers le clivage, par hydrogénolyse, de la liaison *N-O* pour accéder aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **54** avec un centre quaternaire tout carboné (Schéma 93). L'isoxazolidin-5-one **53ae** a été mise en présence de dihydrogène moléculaire et de 10 mol% de palladium sur charbon dans le 1,4-dioxane à 90 °C. Après six heures de réaction, une conversion complète a été observée et l'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **54ae** a été isolé avec un rendement de 70%.

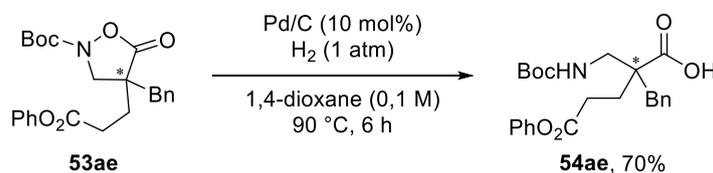


Schéma 93.

## III.3. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons abordé la fonctionnalisation des isoxazolidin-5-ones **18** avec des électrophiles carbonés, sous catalyse par transfert de phase, afin de générer des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées **53** énantiomériquement enrichies. Après des essais infructueux en présence d'halogénures d'alkyle comme source carbonée électrophile, l'utilisation d'accepteurs de Michael s'est révélée être appropriée (Schéma 94). Une librairie de 13 isoxazolidin-5-ones contenant un centre quaternaire tout carboné a été synthétisée avec des *ee* allant de 75 à 89% avec des rendements allant de 54 à 82%. Ces isoxazolidin-5-ones possèdent deux points de diversité. Différents substituants sur l'isoxazolidin-5-one sont tolérés dans les conditions de la réaction. D'autre part, il a été montré que différents accepteurs de Michael (fonctions activantes : ester, cétone ou sulfone) peuvent être introduits.

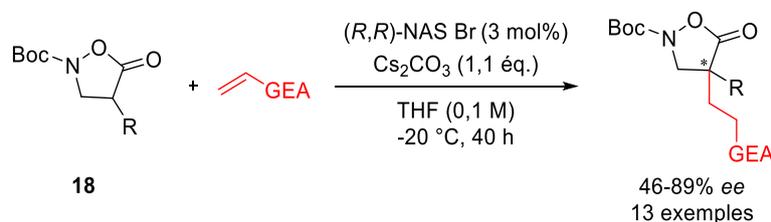


Schéma 94.

Ensuite, la méthodologie a été étendue à une  $\alpha$ -amination énantiosélective en présence d'un diazodicarboxylate (Schéma 95). L'isoxazolidin-5-one disubstituée **70** a été obtenue avec un *ee* de 90% et un rendement de 93%.

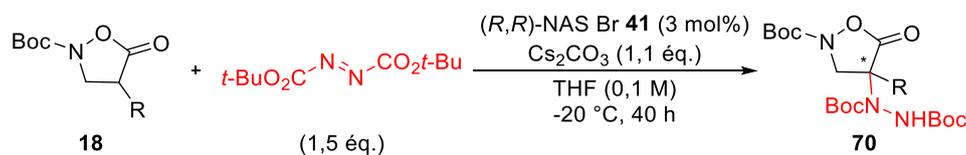


Schéma 95.

De plus, l'accès direct vers un acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **54** a été validé par une réaction d'hydrogénolyse de la liaison *N-O* en présence de palladium sur charbon et de dihydrogène moléculaire dans le 1,4-dioxane (Schéma 96). L'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **54ae** a été isolé avec un rendement de 70%.

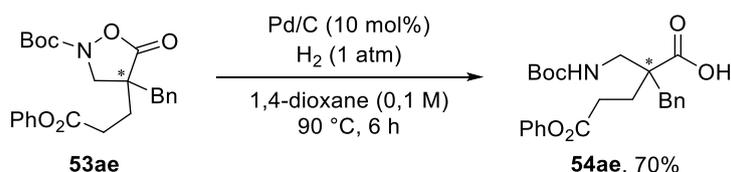


Schéma 96.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes rendu compte que les catalyseurs à chiralité axiale induisaient de l'énantiosélectivité lors de la fonctionnalisation par transfert de phase des isoxazolidin-5-ones **18**. C'est pourquoi, la synthèse de catalyseurs à chiralité axiale

a été abordée par la suite dans ce manuscrit. Les résultats obtenus sont détaillés dans le chapitre IV.



## Chapitre IV. Synthèse de nouveaux catalyseurs de transfert de phase

La conception de nouveaux catalyseurs de transfert de phase possédant une chiralité axiale et faciles d'accès a été le dernier objectif de ma thèse. Dans ce chapitre, nous dresserons tout d'abord un aperçu bibliographique sur l'histoire des catalyseurs *tropos*. Nous poursuivrons avec 1) la description des synthèses des nouveaux catalyseurs que nous avons envisagés et 2) leur évaluation dans les réactions de fonctionnalisation des isoxazolidin-5-ones qui ont été développées dans les deux chapitres précédents.

### IV.1. Introduction bibliographique

Une nouvelle famille de catalyseurs par transfert de phase de type atropoisomères, avec une chiralité axiale au travers d'un motif biarylique, a vu le jour dans les années 2000 notamment sous l'impulsion du groupe de Maruoka (cf. § I.1.3).<sup>108</sup> L'étymologie du mot « atropoisomérisation » a pour origine les termes grecs « *a-* » et « *-tropos* » qui signifient respectivement « pas » et « tourner » (Schéma 97).<sup>109</sup> Dans le cadre des composés biaryliques, cette notion de stéréochimie concerne les composés dont la rotation autour de la liaison simple entre les deux cycles est restreinte par l'encombrement des substituants présents sur les positions 2 et 2' des parties aryliques. Le premier exemple de composés atropoisomères date des années 1920 avec l'acide 2,2'-dinitro-6,6'-diphénique **74** ( $R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{CO}_2\text{H}$ ).<sup>110</sup> La présence de ces groupements volumineux sur les positions *ortho* de l'axe biarylique conduit à la présence de deux énantiomères, à chiralité axiale, qui peuvent être détectés à température ambiante (*atropos*). Lorsque les deux groupements nitro sont remplacés par des protons ( $R^1 = \text{H}$ ), la gêne stérique est moindre. L'interconversion entre les deux énantiomères de **73** est très rapide à température ambiante et ces derniers ne sont pas détectables en l'état. On parle ainsi d'un comportement *tropos*.<sup>111</sup> Afin de fixer une limite entre ces deux cas extrêmes, les atropoisomères se définissent comme des entités physiquement séparables avec un temps de

<sup>108</sup> Revues concernant la catalyse par transfert de phase : (a) O'Donnell, M.J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. (c) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. (d) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312. (e) Novacek, J.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 637. (f) Herchl, R.; Waser, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1935. (g) Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Shirakawa, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5367.

<sup>109</sup> Revues sur les atropoisomères : (a) Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384. (b) Wallace, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197. (c) LaPlante, S. R.; D. Fader, L.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005. (d) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.

<sup>110</sup> Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121*, 614.

<sup>111</sup> Revues sur les *tropos* : (a) Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y.; Jodry, J. J.; Yamanaka, M. *Synlett* **2002**, 1561. (b) Mikami, K.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369. (c) Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1943. (d) Aikawa, K.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11050.

demi-vie d'au moins 1000 secondes (16,7 minutes), ce qui correspond à une énergie libre d'activation de 93,3 kJ/mol à température ambiante.

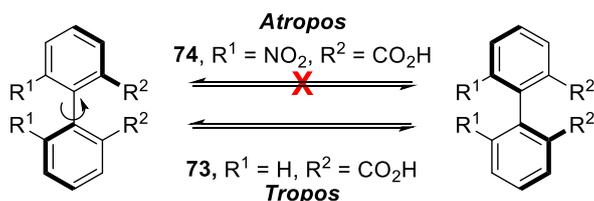


Schéma 97.

Comme énoncé auparavant, Maruoka a développé une nouvelle famille de catalyseurs de transfert de phase à chiralité axiale. Ces catalyseurs originaux et totalement synthétiques possèdent une symétrie de type  $C_2$  et sont dérivés du BINOL énantio pur. Maruoka et son groupe ont montré l'efficacité de ces sels d'ammonium spiranniques énantio purs dans un grand nombre de réactions. La réaction modèle est la benzylation énantiosélective de l'ester de la glycine imine **75** (Schéma 98). Le produit **76** a été obtenu avec un *ee* de 79% et un rendement de 73% en utilisant le catalyseur non substitué **41a** ( $R = H$ ). Les auteurs ont mis en avant l'importance des substituants sur les positions 3 et 3' de la partie binaphtyle sur les inductions asymétriques. Avec des substituants phényles (catalyseur **41b**,  $R = Ph$ ), une amélioration de l'*ee* à hauteur de 89% est observée. Les meilleurs résultats (*ee* de 99% et rendements de 90%) ont été obtenus avec le catalyseur **41e** qui possède des substituants 3,4,5-trifluorophényle.

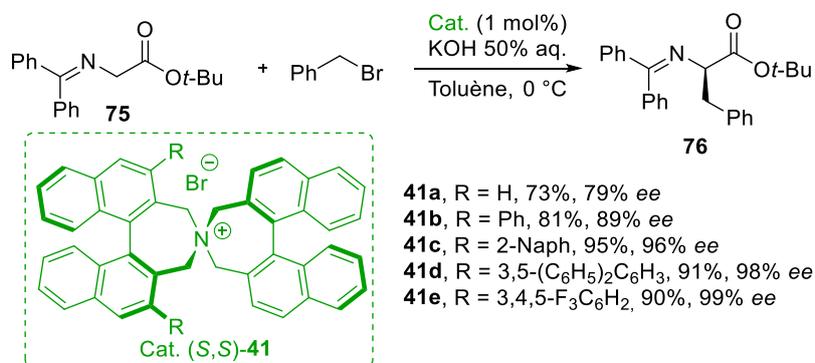


Schéma 98.

En 2002, le même groupe s'est intéressé à l'influence des divers diastéréomères du catalyseur **41d** ( $R = 2\text{-Naph}$ ) sur la réaction de benzylation énantiosélective précédente (Schéma 99).<sup>112</sup> Avec le catalyseur (*S,S*)-**41d**, un rendement de 95% et un excellent *ee* de 98% ont été obtenus en seulement trois heures de réaction. En revanche, avec le diastéréomère (*R,S*)-**41d**, un modeste rendement de 47% et un *ee* de 11% ont été mesurés après soixante heures de réaction. La réaction a également été catalysée avec la présence simultanée des deux catalyseurs précédents (*S,S*)-**41d** et (*R,S*)-**41d**. Le produit **76** a alors été formé avec un

<sup>112</sup> (a) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1551. (b) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11425.

excellent rendement de 88% et un *ee* de 94% en seulement treize heures de réaction. Les auteurs ont conclu que le catalyseur de stéréochimie (*S,S*) avait une activité catalytique bien supérieure à celle de son homologue (*R,S*).

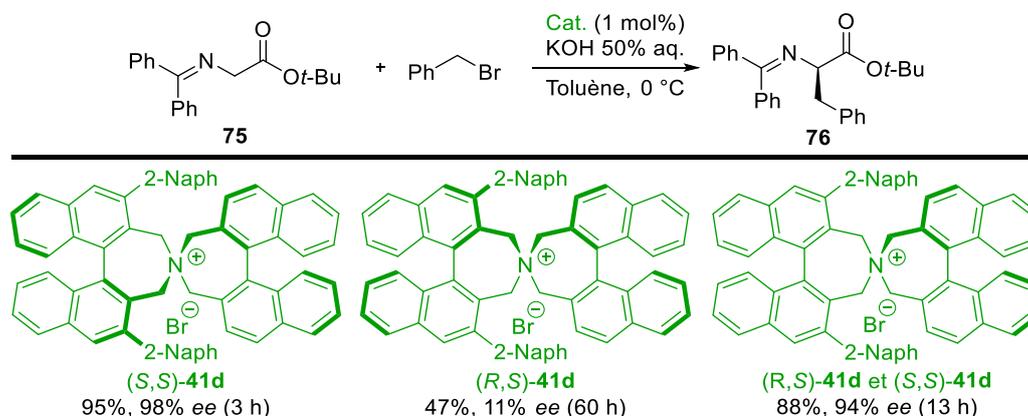
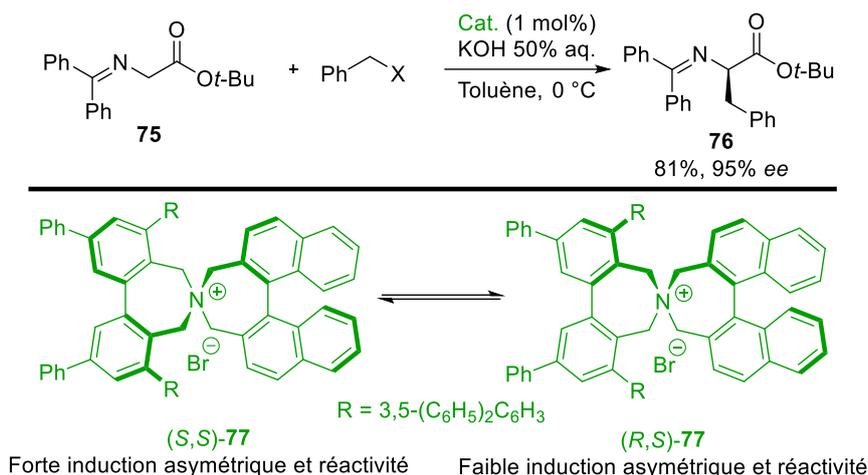
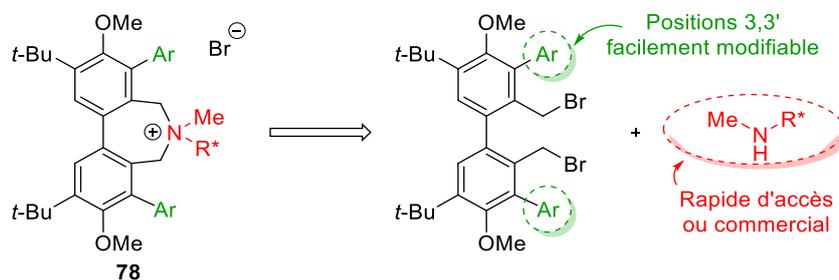


Schéma 99.

Avec ces résultats intéressants, Maruoka s'est intéressé à la synthèse de sels d'ammonium **77** dits catalyseurs-*tropos*, en utilisant une partie biphenylique, dont les deux énantiomères s'équilibrent rapidement.<sup>112,111</sup> Dans l'esprit des travaux précurseurs de Mikami,<sup>111a</sup> l'idée est d'une part d'influencer la configuration absolue de la partie biphenyle *tropos* grâce à la partie binaphtyle qui est un atropoisomère *via* une communication entre les deux chiralités axiales. En accord avec les travaux décrit ci-dessus, le composé de configuration absolue (*S,S*), en équilibre avec le diastéréomère (*R,S*), peut avoir une activité catalytique plus élevée. L'intérêt globale de cette approche, est qu'il est aussi plus aisée et moins couteux d'élaborer en amont une partie biphenyle *tropos* fonctionnalisée en positions 3 et 3'. La librairie de catalyseurs-*tropos* préparée a été testée sur la réaction de benzyltion énantiosélective de la glycine imine **75** (Schéma 100). Le meilleur catalyseur-*tropos* **77a** s'est révélé être le sel d'ammonium substitué par un terphényle (R = 3,5-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) sur les positions 3 et 3' et un phényle sur les positions 5 et 5'. Avec ce catalyseur-*tropos* **77a**, le produit **76a** a été isolé avec un rendement de 81% et un *ee* de 95%.


**Schéma 100.**

Basé sur les travaux de Maruoka, Lygo a développé en 2003 la synthèse de sels d'ammonium *tropos* **78**, dérivés du *m*-crésol (Schéma 101).<sup>113</sup> La voie de synthèse utilisée est plutôt intéressante puisque les deux points de diversité, la substitution sur les positions 3 et 3' et l'amine chirale énantiopure, sont introduits lors des dernières étapes de la synthèse contrairement au procédé développé par Maruoka (huit étapes en partant du BINOL énantiopur). Dans ce cas, la chiralité axiale est influencée par la chiralité centrale présente sur l'amine secondaire.


**Schéma 101.**

Une quarantaine de catalyseurs a pu être synthétisée et testée sur la réaction d'alkylation énantiosélective modèle de l'ester de glycine imine **75** (Schéma 102). Dans les conditions standards de la réaction, ces catalyseurs ont permis de former les produits **76** avec des rendements allant de 71 à 100% et des *ee* de 89 à 97%. Le meilleur *ee* a été obtenu avec le catalyseur **78** dérivé de la *N*-(méthyl)éthylnaphtylamine énantiopure et qui possède des substituants 3,5-( $\text{CF}_3$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  sur les positions 3 et 3' du motif biphenyle. De plus, Lygo a utilisé avec succès ce même catalyseur **78** dans la réaction d'addition conjuguée énantiosélective de la glycine imine.<sup>114</sup> Jørgensen a, quant à lui, mis en place une séquence énantiosélective

<sup>113</sup> (a) Lygo, B.; Allbutt, B.; James, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629. (b) Lygo, B.; Allbutt, B. *Synlett* **2004**, 0326. (c) Lygo, B.; Allbutt, B.; Beaumont, D. J.; Butt, U.; Gilks, J. A. R. *Synlett* **2009**, 675. (d) Lygo, B.; Butt, U.; Cormack, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4968.

<sup>114</sup> Lygo, B.; Allbutt, B.; Kirton, E. H. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4461.

d'époxydation/réaction d'Henry/cyclisation pour la synthèse de *N*-oxydes d'isoxazolidines disubstitués.<sup>115</sup>

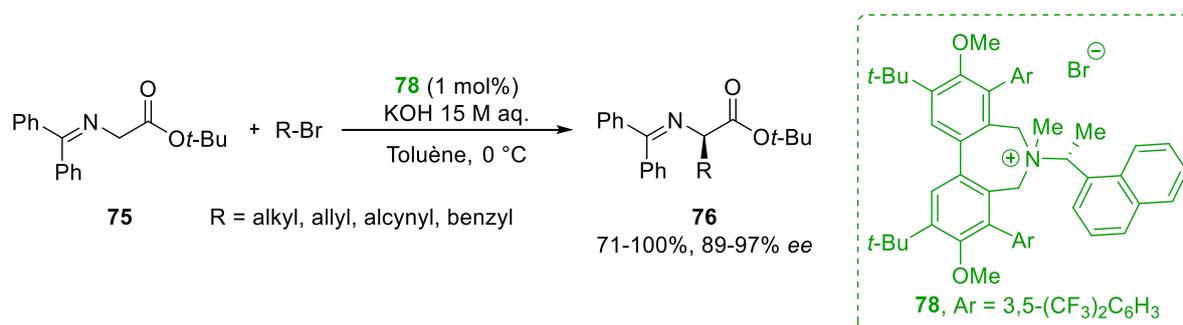


Schéma 102.

En 2004, Maruoka a développé une nouvelle famille de catalyseurs bifonctionnels comportant des alcools tertiaires sur les substituants en positions 3 et 3' du motif biphenyle (Schéma 103).<sup>116</sup> L'introduction de ces fonctions permet un point d'ancrage supplémentaire par le biais de liaisons hydrogène avec les énones. Cinq catalyseurs ont été synthétisés avec une variation sur le substituant en positions 3 et 3' du biphenyle et l'introduction d'un groupement terphényle sur les positions 4 et 4' du motif binaphtyle. Ces catalyseurs ont ensuite été testés dans une réaction d'époxydation énantiosélective de la chalcone. La présence de groupements terphényles sur les positions 4 et 4' de la partie binaphtyle énantio pure a permis d'obtenir le produit **81** avec un excellent *ee* de 96% et un rendement de 99%. Une analyse DRX a montré qu'à température ambiante, la configuration privilégiée du catalyseur *tropos* **80d** est (*R,S*).

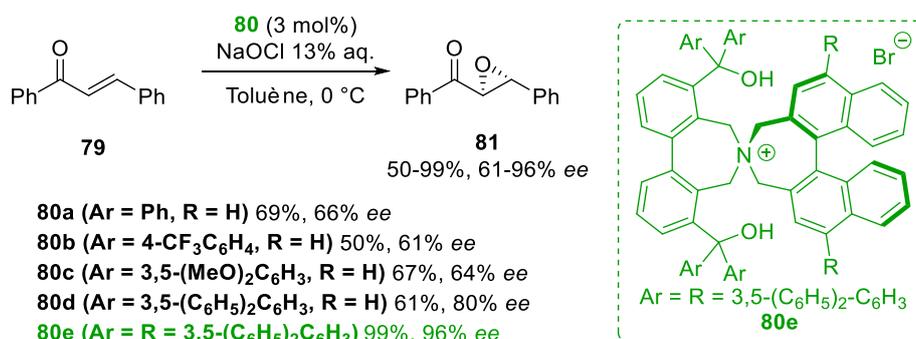


Schéma 103.

En résumé, une nouvelle famille de catalyseurs de sels d'ammonium *tropos* a été développée depuis les années 2000. Le développement de nouveaux catalyseurs chiraux et surtout plus accessibles est un domaine d'intérêt et laisse encore des nombreuses opportunités pour la synthèse asymétrique sous catalyse par transfert de phase. Au cours de ma thèse, les catalyseurs possédant une chiralité axiale ont donné de très bons résultats en

<sup>115</sup> Jiang, H.; Elsner, P.; Jensen, K. L.; Falcicchio, A.; Marcos, V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6844.

<sup>116</sup> Ooi, T.; Ohara, D.; Tamura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844.

termes d'énantiosélectivité et de réactivité. Cependant les catalyseurs décrits par Maruoka requièrent généralement une dizaine d'étapes de synthèse en ligne et sont assez onéreux. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse de catalyseurs-*tropos*, s'inspirant des précédents travaux de Maruoka et de Lygo (Schéma 104). Ces catalyseurs **82** serait issu de l'association entre la partie biphényle **83** dite *tropos* développée par Lygo et aisément accessible, avec une amine secondaire énantiopure dite atropoisomère précédemment utilisée par Maruoka, la dihydrodinaphthylazépine énantiopure **84**. Dans la suite de ce chapitre, la synthèse de catalyseurs *tropos* sera détaillée, suivie par l'évaluation de leur efficacité dans les réactions de sulfanylation et d'addition conjuguée énantiosélective des isoxazolidin-5-ones **18**.

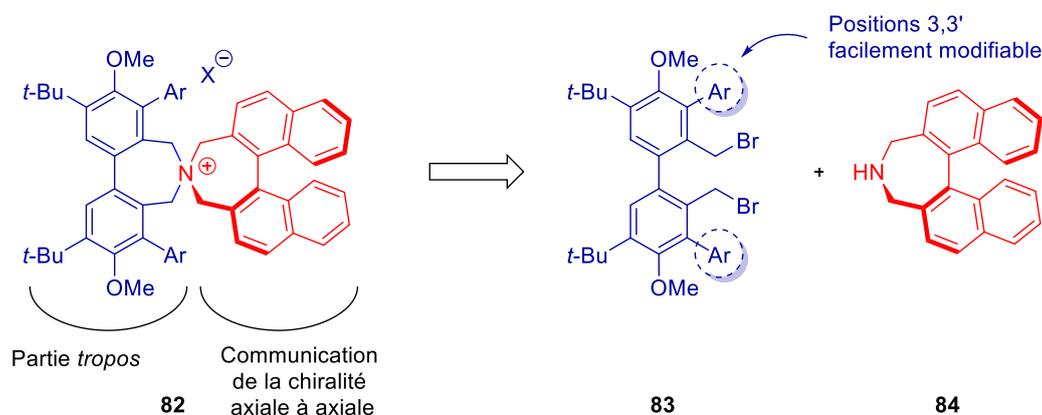


Schéma 104.

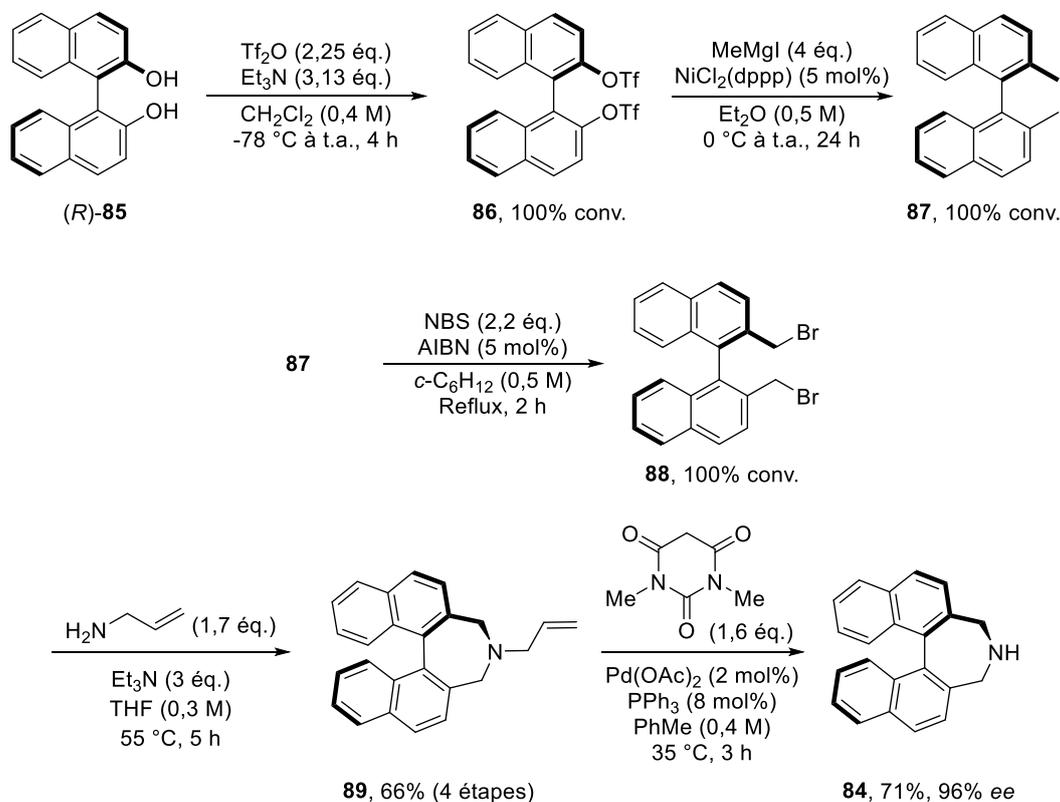
## IV.2. Synthèse de catalyseurs hybrides dérivés de Maruoka et Lygo

### IV.2.1. Synthèse de l'amine atropoisomère

Maruoka a décrit une voie d'accès rapide à la dihydrodinaphthylazépine **84** à partir du BINOL énantiopur **85** en seulement cinq étapes de synthèse (Schéma 105).<sup>117</sup> Nous avons reproduit cette séquence réactionnelle qui débute par l'activation des fonctions hydroxyles du (*R*)-BINOL **85** en triflate, en présence d'anhydride triflique et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Une conversion totale en produit **86** a été obtenue. Ce composé a ensuite été engagé, sous sa forme brute, dans une réaction de double méthylation de type Kumada-Corriu (MeMgI + NiCl<sub>2</sub>(dppp)). Il est important de contrôler rigoureusement la température du milieu réactionnel pour limiter les risques de racémisation à ce stade (T < 35 °C). Le composé diméthylé **87** a été isolé avec une simple filtration sur célite et engagé directement dans la suite de la synthèse. Une réaction de bromation radicalaire des positions benzyliques a été effectuée en présence de *N*-bromosuccinimide et d'une quantité catalytique d'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme initiateur. Après un chauffage à reflux du cyclohexane

<sup>117</sup> Pour la synthèse de l'amine énantiopure **84** : (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139. (b) Ikunaka, M.; Maruoka, K.; Okuda, Y.; Ooi, T. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 644.

pendant 2 h, le produit dibromé **88** a été isolé quantitativement. Il a ensuite été engagé dans une réaction de double substitution nucléophile en présence de l'allylamine dans le tétrahydrofurane. Une étape finale de déprotection palladocatalysée du motif allylique, en présence de palladium(II) diacétate, de triphénylphosphine et d'acide *N*-diméthylbarbiturique a conduit à l'amine secondaire **84** avec un rendement de 71%.



Sch\u00e9ma 105.

Pour r\u00e9sumer, l'amine cible **84** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9e \u00e0 partir du BINOL \u00e9nantio pur avec un rendement de 47% sur cinq \u00e9tapes. Une analyse par CLHP a permis d'\u00e9valuer un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique sup\u00e9rieur \u00e0 96%.<sup>118</sup>

#### IV.2.2. Synth\u00e8se de la partie *tropos*

La synth\u00e8se de la partie *tropos* a \u00e9t\u00e9 abord\u00e9e suivant le protocole de Lygo. Elle requiert cinq \u00e9tapes \u00e0 partir du 2-*tert*-butyl-5-m\u00e9thyl-ph\u00e9nol **90** commercial (Sch\u00e9ma 106).<sup>113</sup> Le compos\u00e9 de d\u00e9part **90** a \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 dans une r\u00e9action de bromation \u00e9lectrophile, en pr\u00e9sence de *N*-bromosuccinimide dans l'\u00e9ther de p\u00e9trole pendant quatre heures. Le ph\u00e9nol brom\u00e9 **91** d\u00e9sir\u00e9 (bromation en *ortho* du groupement OH) a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 62%. On notera la formation parasite (31% de rendement) de l'isom\u00e8re de position **92**, issu de la bromation sur la position *para* de OH. Ce sous-produit a \u00e9t\u00e9 toutefois facilement \u00e9limin\u00e9 par filtration sur silice. Un couplage oxydant a ensuite \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9, \u00e0 partir du bromo ph\u00e9nol **91**,

<sup>118</sup> Condition CLHP : Colonne Chiralpak AD-H, \u00e9luant : heptane/EtOH (9/1) + 0.1% Et<sub>2</sub>NH, 0,5 mL/min  $\lambda_{\text{max}}$  = 254 nm.

dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre et de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) pendant trois jours à température ambiante. Le biphénol **93** a été obtenu avec un rendement modeste de 50%. Dans notre cas ainsi que celui de Lygo, les résultats les plus reproductibles ont été obtenus lorsque la réaction est conduite à l'air ambiant.<sup>113c</sup> Une réaction de Williamson a été réalisée en présence d'iodure de méthyle et de carbonate de potassium dans le DMF. Le produit diméthoxy **94** a été obtenu avec un rendement de 90%, après une précipitation à chaud dans un mélange éthanol/eau.

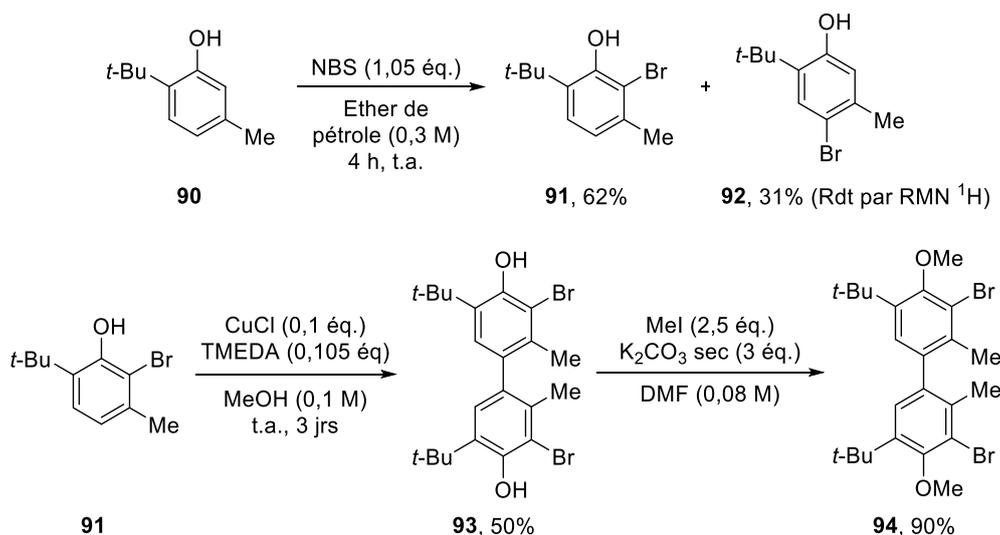


Schéma 106.

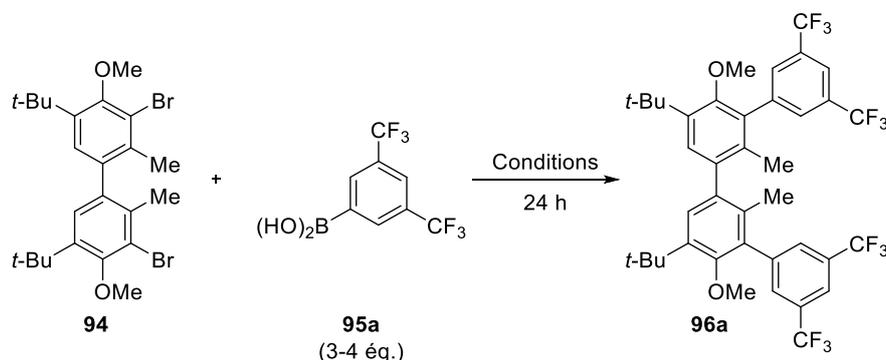
Une réaction pallado-catalysée de type Suzuki-Miyaura est ensuite nécessaire afin d'introduire des groupements aryles sur les positions 3 et 3' du motif biphényle (Tableau 25). Une modulation des substituants est envisageable en utilisant divers acides boroniques **95**. Dans les conditions décrites par Lygo avec l'acide 3,5-(trifluorométhyl)phénylboronique **95a**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> comme source de palladium et une solution aqueuse de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M dans le tétrahydrofurane à 70 °C, une bonne conversion de 82% en produit **96a** a été obtenue (entrée 1).<sup>113</sup> Toutefois, une optimisation afin d'atteindre une conversion totale a été entreprise, pour pallier aux problèmes de co-élution du produit d'arrivée **96a** et du précurseur **94**. La méthode d'Organ avec l'utilisation du complexe commercial PEPPSI<sup>TM</sup>-iPr (Figure 12) en présence de *tert*-butanolate de potassium dans le *tert*-butanol a été envisagée (entrée 2). Malheureusement, une conversion plus faible de 66% a été mesurée.<sup>119</sup> Le biphényle **94** ainsi que trois équivalents d'acide bis(trifluorométhyl)phénylboronique **95a** ont été engagés en présence de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, de tétrafluoroborate de tri-*tert*-butylphosphonium et de fluorure de potassium hydraté dans le 1,4-dioxane à 110 °C et une conversion de 98% a été observée (entrée 3).<sup>120</sup> Une conversion totale a été sécurisée avec l'utilisation de quatre équivalents

<sup>119</sup> Organ, M. G.; Çalimsiz, S.; Sayah, M.; Hoi, K. H.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2383.

<sup>120</sup> Lou, S.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2081.

d'acide boronique **95a** et de 4,4 équivalents de fluorure de potassium dihydraté. Le produit **96a** a été alors isolé avec un rendement de 90% après purification sur colonne de gel de silice.

Tableau 25.



Entrée	Conditions	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2M aq. (23,5 éq.), THF (0,06 M), 70 °C	82	n.d.
2 <sup>d</sup>	PEPPSI <sup>TM</sup> - <i>i</i> Pr (2 mol%), <i>t</i> -BuOK (6 éq.), <i>t</i> -BuOH (0,25 M), 65 °C	66	n.d.
3 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (1 mol%), HP( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> •BF <sub>4</sub> (2,4 mol%), KF (3,3 éq.), H <sub>2</sub> O (6,6 éq.), 1,4-dioxane (0,5 M), 110 °C	98	88
4 <sup>d</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (1 mol%), HP( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> •BF <sub>4</sub> (2,4 mol%), KF (4,4 éq.), H <sub>2</sub> O (8,8 éq.), 1,4-dioxane (0,5 M), 110 °C	100	90

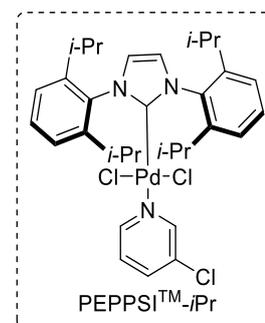


Figure 12.

<sup>a</sup> La conversion (**96a/94**) a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H sur le mélange brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur gel de silice. <sup>c</sup> La réaction a été effectuée avec 3 équivalents de **95a**. <sup>d</sup> La réaction a été effectuée avec 4 équivalents de **95a**.

Avec ces conditions optimisées, d'autres acides boroniques ont été engagés dans le couplage de Suzuki-Miyaura afin de réaliser une librairie de fragments biphenyles (Schéma 107). Avec l'acide trifluorophénylboronique, le produit **96b** a été obtenu avec un rendement de 68%. Dans le cas de l'acide terphénylboronique **95c**, le composé **96c** a été isolé avec un rendement de 70%.

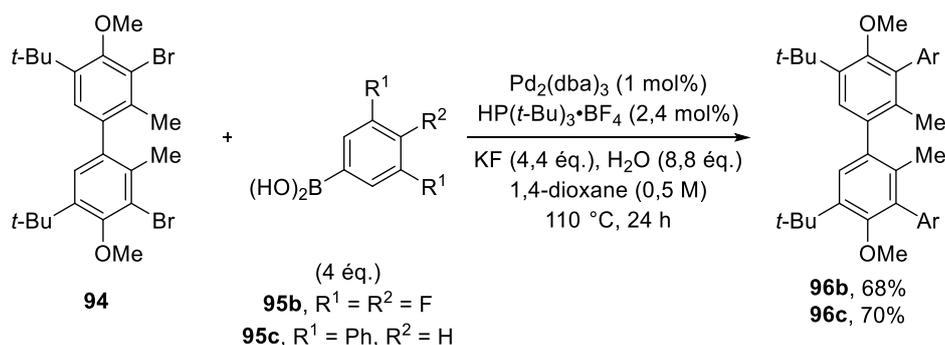


Schéma 107.

Pour achever la préparation de la partie tropoisomère, une réaction de bromation radicalaire a été réalisée. La bromation des positions benzyliques des composés **96** a été effectuée, dans le tétrachlorométhane à reflux, en présence d'AIBN comme initiateur et de *N*-bromosuccinimide (NBS). Les différents biphényles dibromés **83a-c** ont été obtenus avec des conversions complètes. Cependant dans le cas du biphényle portant des terphényles sur les positions 3 et 3', une impureté a été observée sur le spectre RMN du produit **83c** obtenu après purification sur gel de silice. Nous n'avons pas réussi à déterminer la structure de cette impureté. Celui-ci a toutefois été engagé dans la suite de la synthèse afin d'évaluer son potentiel en tant que catalyseur de transfert de phase.

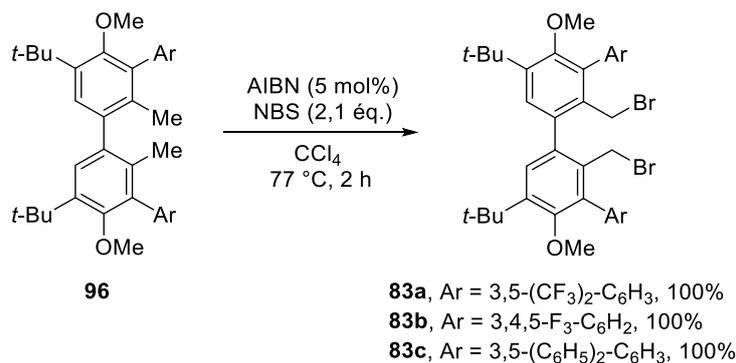


Schéma 108.

### IV.2.3. Formation des sels d'ammonium et caractérisation par RMN

Avec les trois biphényles *tropos* en main, la formation du sel d'ammonium spirannique a été entreprise (Schéma 109). L'amine **84** a été quaternarisée avec le composé **83a** (Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Après 16 heures de réaction à  $40^\circ C$ ,<sup>121</sup> le sel d'ammonium **82a** a été isolé avec un rendement de 37% après

<sup>121</sup> Lygo a réalisé la réaction de quaternarisation de ses catalyseurs-*tropos* **43** dans un mélange MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à  $60^\circ C$ . Cependant sur petites échelles, nous avons remarqué qu'à  $60^\circ C$  (température du bain d'huile), la dégradation des composés **83** a lieu. C'est pourquoi nous avons préféré baisser la température du milieu réactionnel à  $40^\circ C$ .

(a) Lygo, B.; Allbutt, B.; James, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629. (b) Lygo, B.; Allbutt, B. *Synlett* **2004**, 0326. (c) Lygo, B.; Allbutt, B.; Beaumont, D. J.; Butt, U.; Gilks, J. A. R. *Synlett* **2009**, 675. (d) Lygo, B.; Butt, U.; Cormack, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4968.

purification sur gel de silice. Pour le motif biphényle comportant les substituants bistrifluorométhylphényles sur les positions 3 et 3', la quaternarisation de l'amine **84** a donné le sel d'ammonium **82b** avec un rendement de 41%. Pour le sel d'ammonium **82c** avec des substituants terphényles sur les positions 3 et 3', le rendement n'a pas pu être rigoureusement déterminé puisqu'une impureté est toujours présente après la purification sur gel de silice.

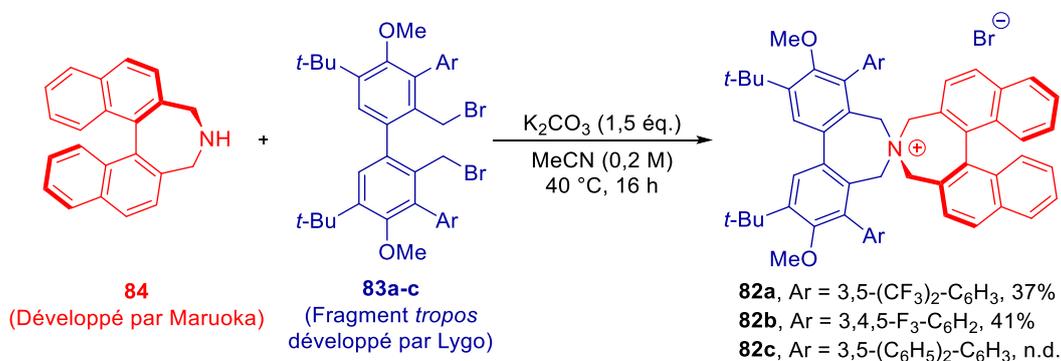


Schéma 109.

A ce stade, nous nous sommes intéressés à l'étude par RMN <sup>1</sup>H réalisée par Maruoka avec ses catalyseurs-*tropos* (Figure 13). Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H, une très mauvaise définition des signaux benzyliques a été décrite à température ambiante que l'auteur explique par la présence d'un rapide équilibre entre les deux diastéréomères **77b**, de configurations absolues respectives (*R,S*) et (*S,S*). Toutefois, seul un diastéréomère est présent à une température de -50 °C, que Maruoka interprète comme étant le dérivé (*S,S*).

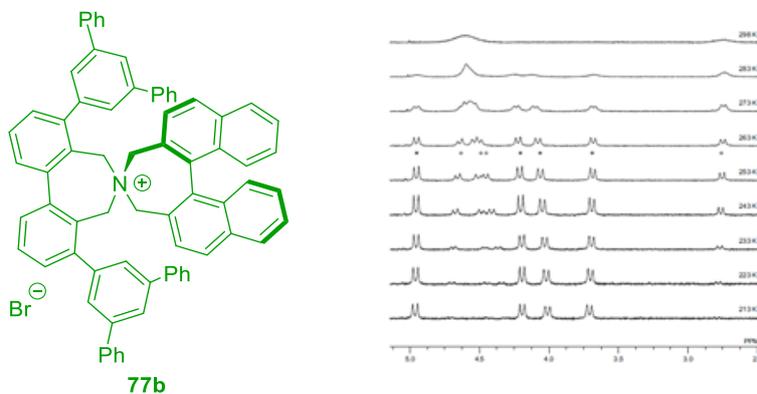


Figure 13.

Au regard du spectre RMN <sup>1</sup>H de notre catalyseur **82a** comportant les substituants 3,5-bistrifluorométhylphényles en positions 3 et 3', une bonne définition des signaux benzyliques a été observée même après avoir réalisé une étude de température (jusqu'à 50 °C) à l'aide de la RMN (Figure 14). Ceci nous amène à penser qu'à température ambiante, seul un stéréoisomère est privilégié cependant nous ne savons pas lequel. Lygo avait, quant à lui, aussi remarqué que ses catalyseurs *a priori tropos* tel que le sel d'ammonium **43** se présentaient finalement sous la forme d'un seul diastéréomère par analyse RMN <sup>1</sup>H à température ambiante.<sup>113d</sup> Bien que nous maintenons le vocabulaire *tropos* en accord avec la

conception de ces catalyseurs, il semblerait qu'ils se comportent d'après la RMN  $^1\text{H}$  comme des entités atropoisomériques.

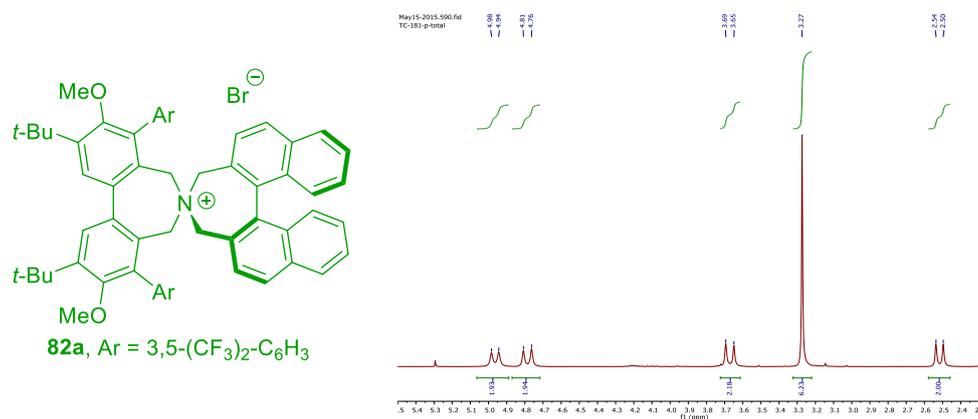


Figure 14. RMN  $^1\text{H}$  réalisée à température ambiante

### IV.3. Evaluation des nouveaux catalyseurs à chiralité axiale

Ayant trois nouveaux catalyseurs à disposition, nous avons souhaité examiner si ces nouveaux sels d'ammonium étaient efficaces en termes d'énantiosélectivité et de réactivité dans les réactions de sulfanylation mais aussi d'addition conjuguée de l'isoxazolidin-5-ones **18**.

L'isoxazolidin-5-one  $\alpha$ -benzylée **18a** et le *N*-(phénylsulfanyl)phthalimide **19a** ont été engagés en présence de 1,1 équivalent de carbonate de césium et d'une quantité catalytique (10 mol%) d'un catalyseur **82** dans le dichlorométhane pendant 16 heures à température ambiante (Schéma 110). En présence du catalyseur **82a** comportant les substituants 3,5-( $\text{CF}_3$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , une bonne conversion de 60% en produit **20a** a été observée. Toutefois l'*ee* n'est que de 15%. Dans le cas du catalyseur **82b** avec le substituant 3,4,5- $\text{F}_3\text{-C}_6\text{H}_2$ , une conversion modérée de 50% a été obtenue mais l'*ee* n'excède pas les 10%. Enfin, le catalyseur **82c** (catalyseur impur), une bonne conversion de 62% a été constatée. Malheureusement seulement le composé final est quasi racémique (3% d'*ee*). Pour rappel, le catalyseur de Maruoka **41** de première génération avait donné dans les mêmes conditions une conversion de 65% et un *ee* de 68% (cf. § II.2.3.a.).

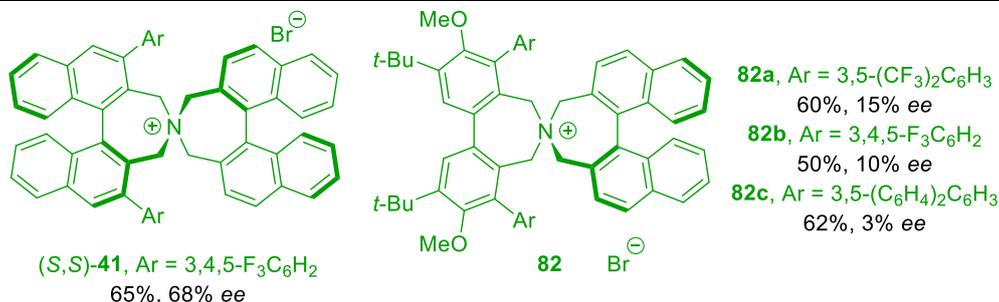
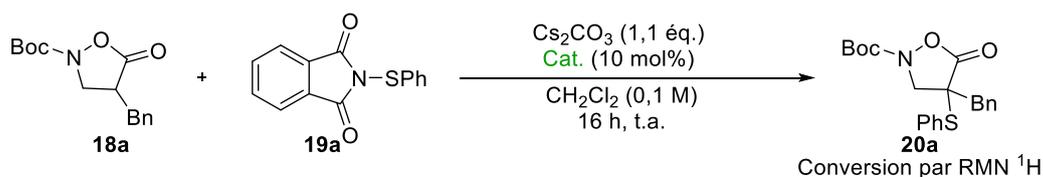


Schéma 110.

Le sel d'ammonium **82a** a été aussi testé dans la réaction d'addition conjuguée des isoxazolidin-5-ones sur l'acrylate de méthyle **60a** en présence de 1,1 équivalent de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane à température ambiante pendant six heures (Schéma 111). Soulignons qu'avec le sel d'ammonium de Maruoka (*R,R*)-**41** de première génération, un bon *ee* de 62% et un rendement de 68% avaient été mesurés (cf. §.III.2.1). Le catalyseur **82a** (5 mol%), le produit **53aa** a été obtenu avec un rendement de 25% et aucune induction asymétrique n'a été mesurée.

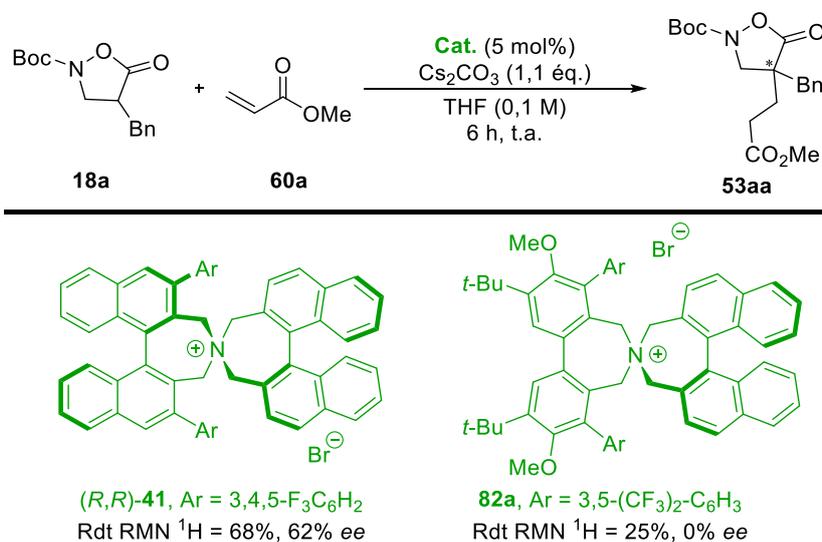


Schéma 111

Au regard des analyses RMN  $^1\text{H}$  des sels d'ammonium **82** synthétisés et des excès énantiomériques obtenus, nous supposons à ce stade que le stéréoisomère le plus stable en solution est le diastéréomère de configuration (*S,R*) et que celui-ci n'est pas efficace pour induire de l'asymétrie dans les systèmes mis en place. Il est clair qu'à ce stade, il serait intéressant d'évaluer ces nouveaux catalyseurs à chiralité axiale plus facile d'accès sur d'autres réactions avant de conclure sur leur capacité à promouvoir des réactions énantiosélectives.

Chapitre IV. Synthèse de nouveaux catalyseurs

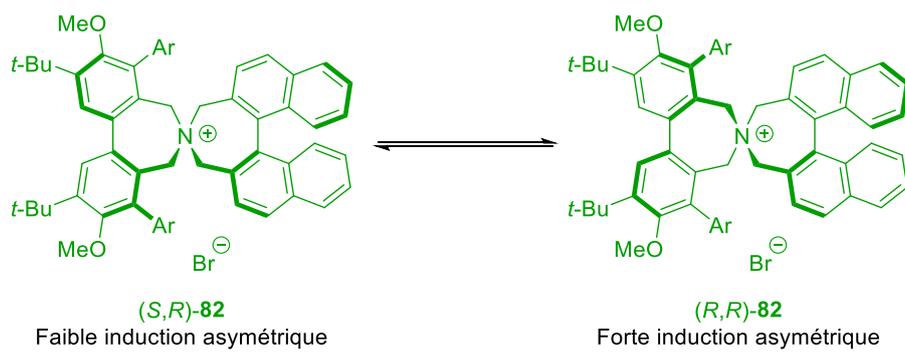


Schéma 112.

## Chapitre V. Conclusion générale et perspectives

## ↳ Conclusion générale :

Au laboratoire, il a été mis au point une voie de synthèse rapide vers les isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées *N*-acylées. Au cours de ma thèse, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de la position  $\alpha$  de ces hétérocycles afin de générer, avec un contrôle de la stéréochimie absolue, un centre stéréogène quaternaire (Schéma 113). La catalyse par transfert de phase (CTP), avec l'utilisation d'un sel d'ammonium quaternaire chiral énantio pur ( $R_4N^*X$ ), s'est avérée être un outil particulièrement approprié. Une finalité ultime de ces travaux étaient l'ouverture de ces structures cycliques obtenues pour accéder à des acides  $\beta^{2,2}$ -aminés, qui sont des composés à haute valeur ajoutée en chimie médicinale.

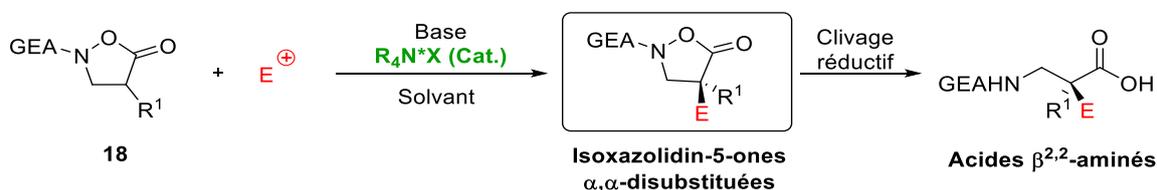


Schéma 113.

Dans un premier temps, nous avons réussi à mettre en place une méthode de fonctionnalisation catalytique et énantiosélective des isoxazolidin-5-ones **18** avec la formation d'une liaison carbone-soufre en CTP solide/liquide (Schéma 114). Cette approche fait intervenir une faible quantité de 3,4,5-trifluorophényl-NAS Br (2-3 mol%), un catalyseur de transfert de phase chiral commercial à structure spirannique. Les molécules cibles ont été isolées avec des rendements de modestes à excellents (37-99%) et de très bons excès énantiomériques (73%-98%). Une librairie de 21 isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées, tolérant deux groupements protecteurs différents sur l'atome d'azote (GEA = Boc, Cbz) et comportant divers groupements sulfanylés ( $R^2$  = Alk, Ar) et des chaînes alkyles  $R^1$  variées a ainsi été synthétisée. Une étude mécanistique préliminaire nous a conduit à proposer un cycle catalytique original pour cette réaction de sulfanylation. La cristallisation d'une des isoxazolidin-5-ones comme modèle (**20c**,  $R = m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ) a permis de déterminer la configuration absolue du centre stéréogène formé. A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de fonctionnalisation catalytique et énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones.

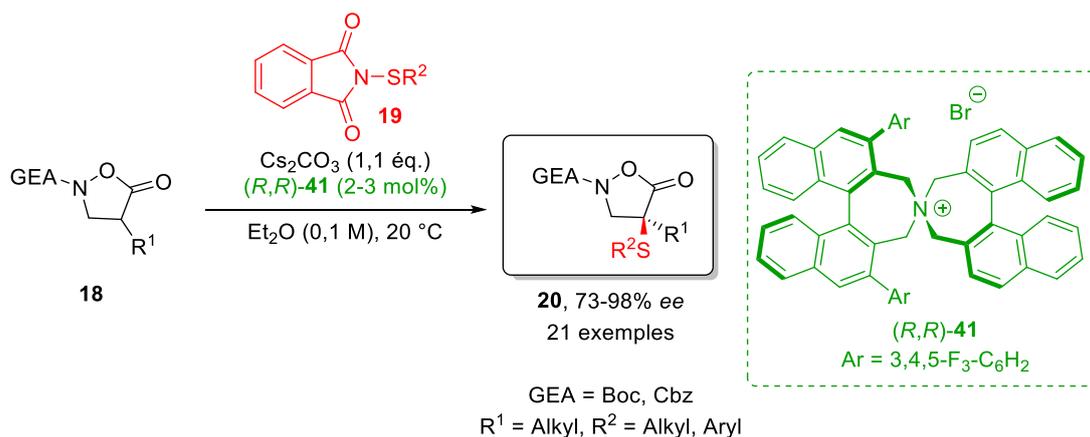


Schéma 114.

Une réaction d'ouverture pallado-catalysée (Pd/C, 10 mol%) de l'isoxazolidin-5-one  $\alpha,\alpha$ -disubstituées **20a** (rupture de la liaison N–O), en présence de formiate d'ammonium, a permis d'accéder à l'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé  $\alpha$ -sulfanylé **21a** avec un excellent rendement de 92% (Schéma 115). Deux autres transformations ont également été réalisées avec succès. Une réaction d'ouverture du composé **20a** en présence de benzylamine a conduit à l'amide chiral **50a** avec un rendement de 76%. L'hétérocycle sulfonylé **45** a été préparé (rendement de 76%) par oxydation du centre sulfuré, en présence de *m*-CPBA.

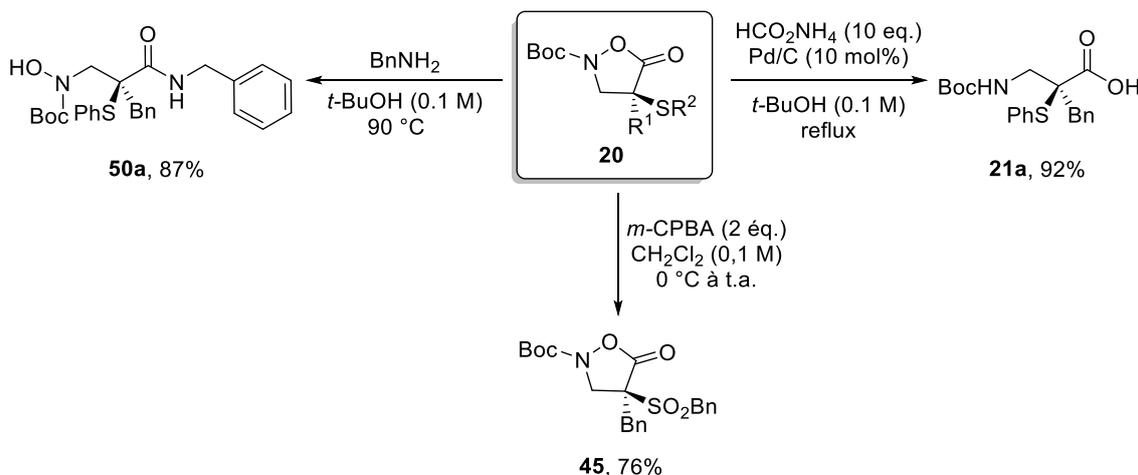


Schéma 115.

Des halogénures de méthyle, benzylique et allylique ont été ensuite testés comme partenaires électrophiles dans les conditions de transfert de phase solide/liquide afin de former, par le biais d'une liaison carbone-carbone, des isoxazolidinones possédant un centre quaternaire tout carboné en position  $\alpha$  du groupement carbonyle (Schéma 116). L'hétérocycle méthylé cible a été obtenu avec un faible rendement de 10%. Avec le bromure de benzyle ou d'allyle, seuls les produits d'ouverture **55** et **56** ont été formés, avec des rendements respectifs de 31 et 33%.

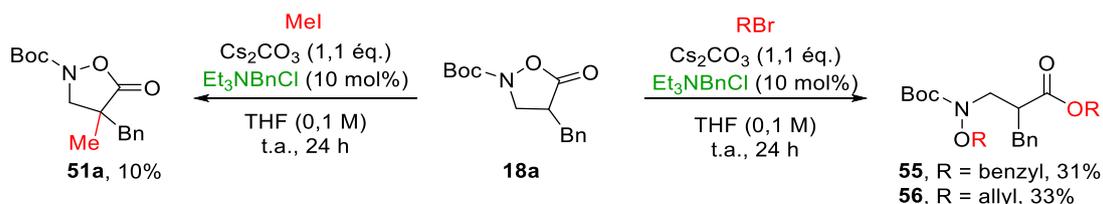


Schéma 116.

La formation de liaison C–C a été ensuite entreprise avec plus de succès en exploitant des réactions d'addition conjuguée sur des acrylates. (Schéma 117). Les meilleurs *ee* ont été obtenus en présence de carbonate de césium et de 3 mol% du catalyseur de Maruoka (*R,R*)-**41**. Treize produits ont été synthétisés en jouant sur deux points de diversité (nature du groupement alkyle R et du groupement activateur GEA). Ces produits ont été obtenus avec des *ee* compris entre 46% et 89% avec des rendements de modestes à bons (54-82%). Des limitations en termes d'accepteur de Michael ont été cependant observées avec les acrylamides (GEA = NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>) et les acrylonitriles (GEA = CN). N'ayant toujours pas déterminé la configuration absolue des produits synthétisés, des dérivatisations adéquates devront être réalisées.

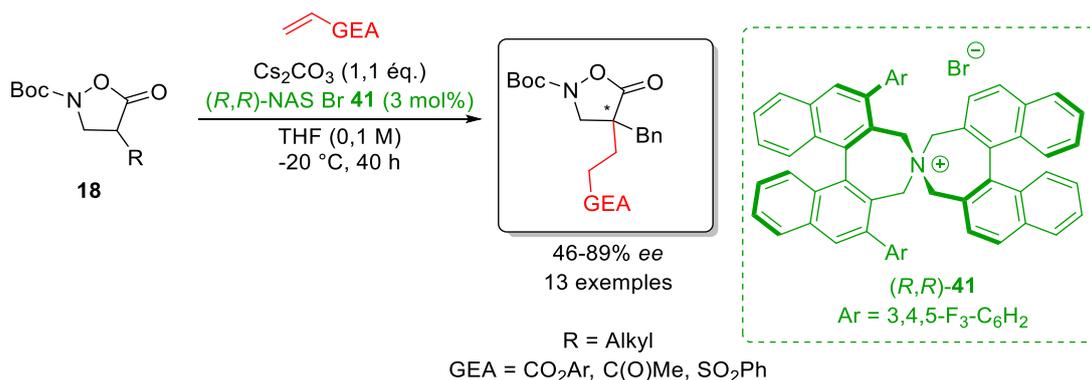


Schéma 117.

L'accès aux acides β<sup>2,2</sup>-aminés a été confirmé grâce à une réaction d'hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon et de dihydrogène moléculaire (Schéma 118). L'acide β<sup>2,2</sup>-aminé **54ae** a été isolé avec un rendement de 70% après purification sur gel de silice.

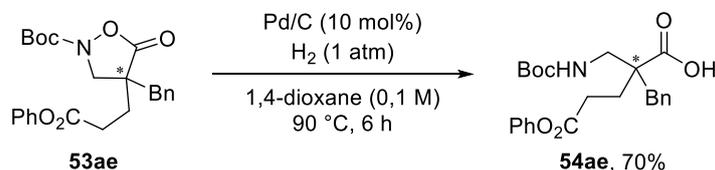
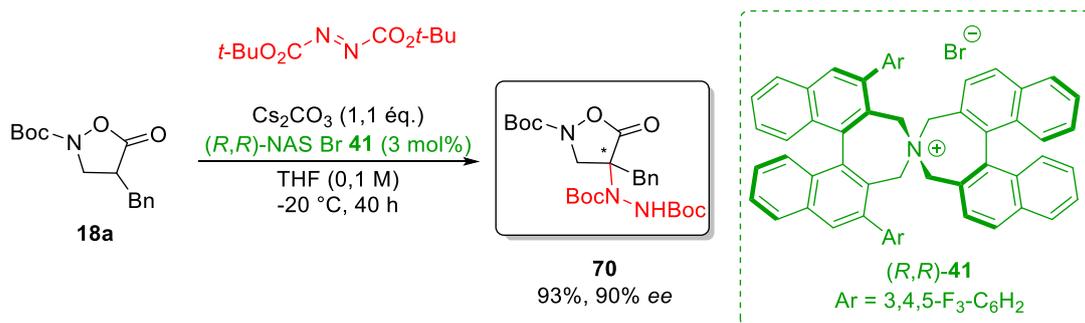
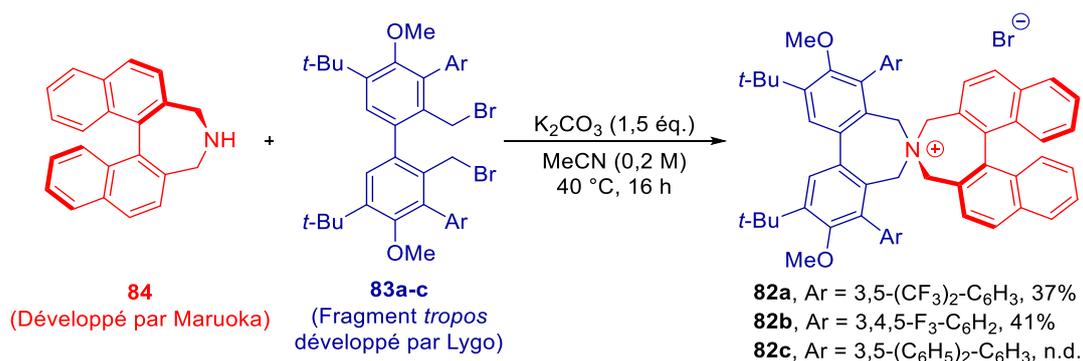


Schéma 118.

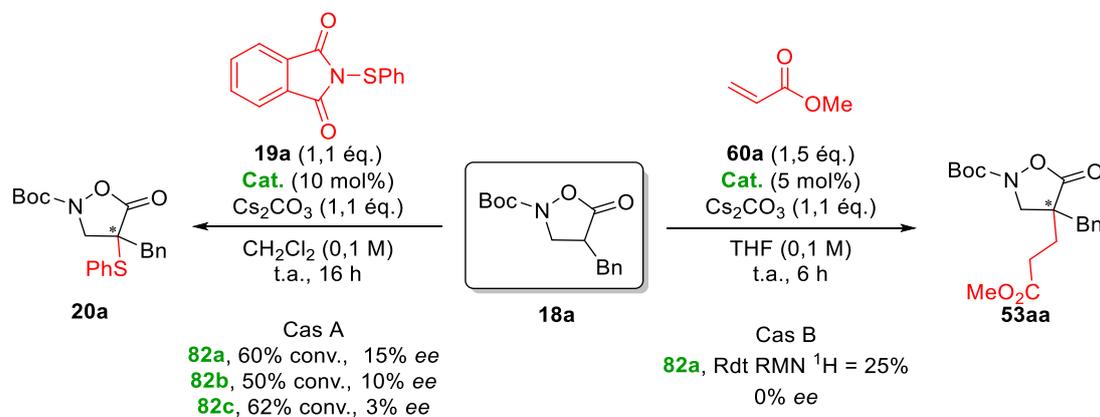
Une extrapolation de l'addition conjuguée-1,4 utilisant les azodicarboxylates de dialkyle a été abordée sur un exemple afin de former des liaisons C–N (Schéma 119). La réaction d'α-amination énantiosélective a été mise en place dans les mêmes conditions que l'addition conjuguée-1,4. Un excellent *ee* de 90% a été obtenu avec un rendement de 93% en utilisant l'isoxazolidin-5-one α-benzylée **18a**.



Le troisième objectif de ma thèse a été la conception de nouveaux sels d'ammonium *tropos*, avec une voie d'accès plus simple et facile à mettre en œuvre que celle décrite par Maruoka. Nous avons développé trois nouveaux catalyseurs-*tropos* basés sur les précédents travaux de Lygo et Maruoka avec trois substituants différents sur les positions 3,3' de la partie *tropos* (Schéma 120). La voie de synthèse utilisée ne nécessite que 5 étapes pour chacun des fragments et la diversité des groupements 3,3' peut être intégrée vers la fin de la synthèse du fragment *tropos*.

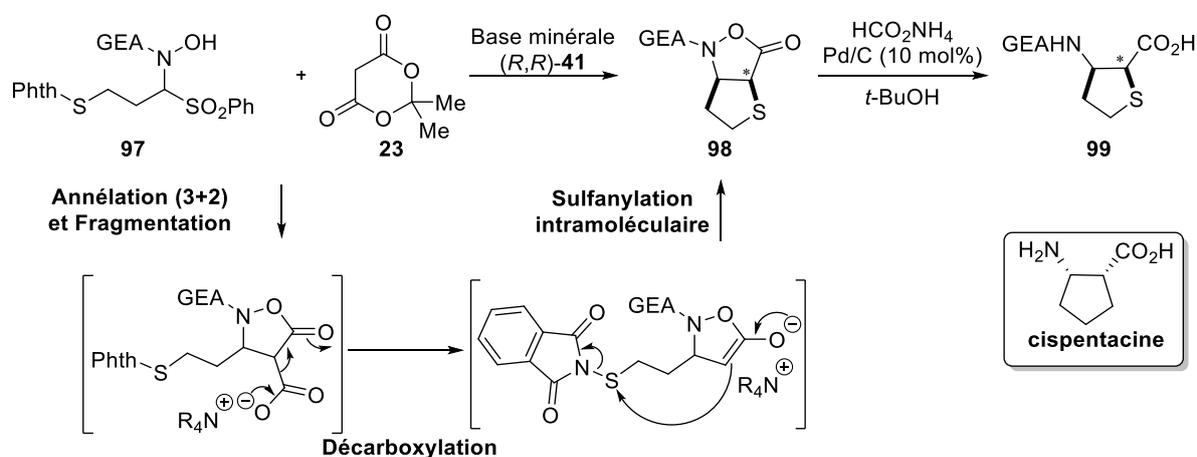


Ces catalyseurs ont été testés dans les conditions mises en place pour la réaction de sulfanylation (cas A) et pour la réaction d'addition conjuguée (cas B) (Schéma 121). Malheureusement de faibles *ee* (inférieurs à 15% *ee*) ont été obtenus dans les deux cas.

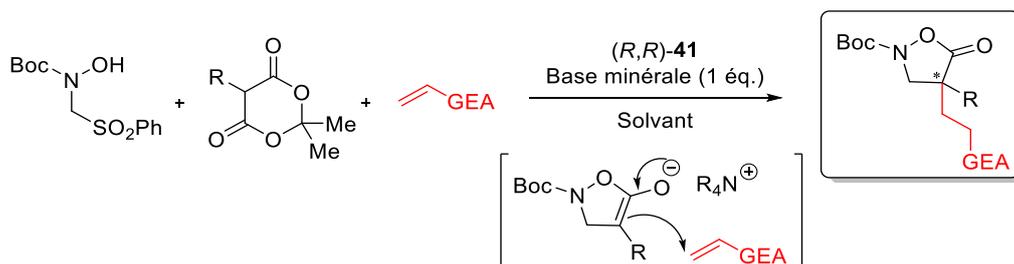


**Perspectives :**

Ayant montré, dans le premier sujet, que le phtalimide était un bon groupement partant dans le cas de la réaction de sulfanylation, nous pouvons imaginer une réaction de sulfanylation intramoléculaire. Pour cela, une des stratégies possibles serait d'introduire directement le groupement sulfanylé sur l' $\alpha$ -sulfonyl amide **97** de départ. Cela conduirait à réaliser une séquence réactionnelle d'annélation (3+2)/fragmentation/décarboxylation suivie du piégeage de l'énolate d'ammonium par l'électrophile sulfuré grâce à une réaction de sulfanylation intramoléculaire en condition de transfert de phase (Schéma 122). Cela nous permettrait d'avoir un accès à des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\beta$ -disubstituées bicycliques **98**. Il serait possible d'accéder au mème soufré **99** de l'antibiotique cispentacine, après clivage réductif de la liaison N-O.

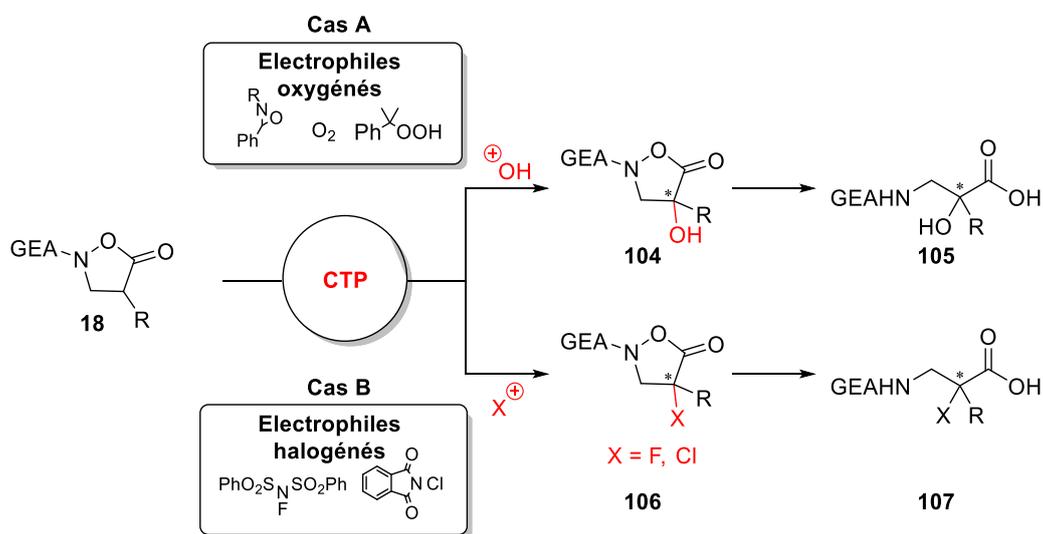

**Schéma 122.**

Nous pouvons envisager une synthèse multicomposés des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées directement à partir de l' $\alpha$ -sulfonyl amide, l'acide de Meldrum C-5 substitué et l'accepteur de Michael (Schéma 123).


**Schéma 123.**

D'une manière plus globale, il a été montré pour la première fois durant ces travaux que la fonctionnalisation organocatalysée énantiosélective des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** pouvait être réalisée dans des conditions de transfert de phase grâce au catalyseur de Maruoka  $(R,R)$ -**41**. D'autres types d'électrophiles peuvent être explorés (Schéma 124). Nous pouvons imaginer fonctionnaliser les isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **18** avec des électrophiles oxygénés en utilisant par exemple l'hydroperoxyde de cumène, des N-

sulfonyloxaziridines ou bien de l'oxygène pour mener aux isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -hydroxylées **104** (cas A).<sup>122</sup> De plus, l'introduction d'électrophiles halogénés pourrait se révéler un autre aspect à envisager avec l'utilisation de réactifs de type *N*-fluorobenzène sulfonimide ou bien le chlorure de phtalimide compatibles avec la catalyse par transfert de phase pour former les isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -halogénées **106** (cas B).<sup>123</sup> Les produits **104** et **106** pourraient après un clivage réductif de la liaison *N-O* conduire aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés **105** et **107** correspondants.



<sup>122</sup> (a) Sano, D.; Nagata, K.; Itoh, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1593. (b) Lian, M.; Li, Z.; Du, J.; Meng, Q.; Gao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6525. (c) Novacek, J.; Izzo, J. A.; Vetticatt, M. J.; Waser, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17339.

<sup>123</sup> (a) Wang, X.; Lan, Q.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 321. (b) Shirakawa, S.; Tokuda, T.; Kasai, A.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3350.

## Experimental part

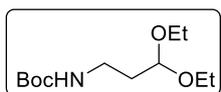
## 1. General procedures

Reactions were performed using oven dried glassware under inert atmosphere of dry argon or nitrogen. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received. Maruoka catalyst™ **41a** was supplied by Nagase Company. Et<sub>2</sub>O, THF, Toluene, MeCN and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were dried over MBRAUN MB SPS-800 Apparatus. Reactions were monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV light and phosphomolybdic acid or KMnO<sub>4</sub> oxidation. Chromatographic purification of compounds was achieved with 60 silica gel (63-200 μm).<sup>124</sup> Melting points were measured on a WME Köfler hot-stage (Stuart SMP3) and are uncorrected. Infrared spectra (IR) were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 Series FT-IR spectrometer. Liquids and solids were applied on the Single Reflection Attenuated Total Reflectance (ATR) Accessories. Data are reported in cm<sup>-1</sup>. Optical rotations were determined with a JASCO P-2000 polarimeter with a water-jacketed 10 cm cell. Specific rotations are reported in 10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> and concentrations in g per 100 mL. <sup>1</sup>H Spectra (300 MHz) and <sup>13</sup>C NMR spectra (75 MHz) were recorded on a Bruker Avance300. Data appear in the following order: chemical shifts in ppm which were referenced to the internal solvent signal, number of protons, multiplicity (*s*, singlet; *d*, doublet; *t*, triplet; *q*, quadruplet; *sept*, septuplet; *m*, multiplet; *brs*, broad singlet; *brm*, broad multiplet) and coupling constant *J* in Hertz. Accurate Mass measurements (HRMS) were performed by the Mass Spectrometry Laboratory of the University of Rouen and were recorded with a Waters LCP 1er XR spectrometer. HPLC analyses were performed with Daicel Chiralpak® columns (4.6 mm × 250 mm). A spectroscopy UV 1000 thermofisher detector and a chiral detector (polarimeter) JACSCO OR-1590 or a UV6000 PDA detector were used.

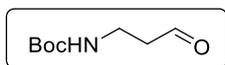
---

<sup>124</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

## 2.1. Synthesis of precursors



**tert-butyl (3,3-diethoxypropyl)carbamate.** A mixture of  $\text{Boc}_2\text{O}$  (9 g, 40 mmol, 1,1 equiv.) in 1,4-dioxane (40 mL) was added dropwise to a solution of 3,3-diethoxypropan-1-amine (6 mL, 37 mmol, 1 equiv.) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.6 mL, 40 mmol, 1,1 equiv.) in 1,4-dioxane (5 mL) at 0 °C. After 2 h, the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residual oil was dissolved in  $\text{H}_2\text{O}$  and EtOAc, acidified with an aqueous solution of 1M HCl (pH = 3–4) and then, extracted with EtOAc (3 times). The organic layer was dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated to give the title compound (9,2 g, 100%) as a yellowish oil without further purification.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.91 (1 H, br s), 4.54 (1 H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.71–3.60 (2 H, m), 3.54–3.44 (2 H, m), 3.25–3.18 (2 H, m), 1.81 (2 H, q,  $J = 6.2$  Hz), 1.43 (9 H, s), 1.21 (6 H, t,  $J = 7.1$  Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>125</sup>

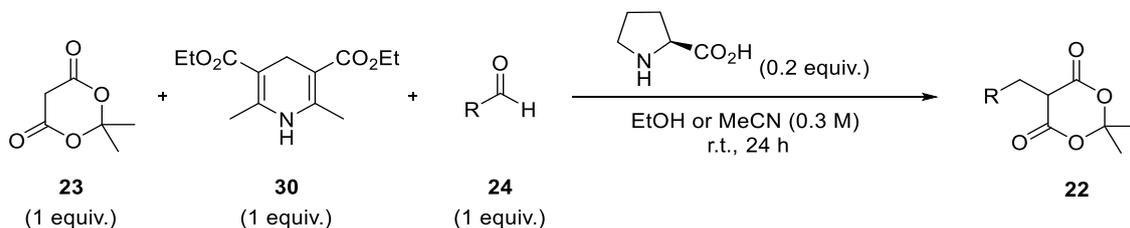


**tert-butyl (3-oxopropyl)carbamate (24k).** *tert*-butyl (3,3-diethoxypropyl)carbamate (9,2 g, 37 mmol, 1 equiv.) was dissolved in AcOH (15 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL) and stirred at room temperature for 10 hours. Then, the mixture was neutralized with  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , extracted in  $\text{Et}_2\text{O}$  and washed with brine. The organic phase was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil (6.3 g, 98%) used as such in the next step.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.79 (1 H, s), 4.92 (1 H, br s), 3.43–3.37 (2 H, m), 2.71–2.67 (2 H, m), 1.41 (9 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>125</sup>

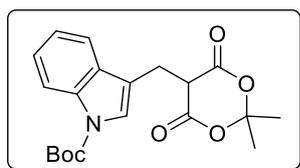
<sup>125</sup> Bi, W.; Cai, J.; Liu, S.; Baudy-Floc'h, M.; Bi, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6909.

## 2.2. Synthesis of Meldrum's acid derivatives

C5-substituted Meldrum's acid derivatives **22a-m** were synthesized following literature procedures and new derivatives are described below.<sup>126</sup>

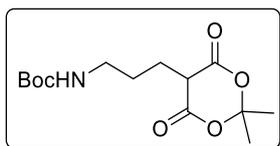


**Typical procedure for the preparation of 5-substituted-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione **22d-m**.** Meldrum's acid **23** (1 equiv.), the corresponding aldehyde **24d-m** (1 equiv.), *L*-proline (20 mol%) and diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate **30** (1 equiv.) were dissolved in the chosen solvent (0.3 M). The solution was vigorously stirred for 24 hours at room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with  $\text{H}_2\text{O}$ . The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography to provide the desired C5-substituted Meldrum's acid derivatives **22**.

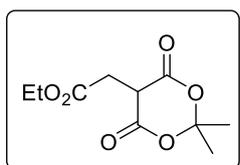


***Tert*-butyl 3-((2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)methyl)-1H-indole-1-carboxylate (**22f**).** Following the general procedure from Meldrum's acid **23** (288 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), *tert*-butyl 3-formyl-1H-indole-1-carboxylate **24f** (490 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), *L*-proline (46 mg, 0.4 mmol, 20 mol%) and diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate **30** (507 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) in MeCN (6.0 mL), the title compound was obtained as a yellowish solid (697 mg, 93%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 7/3).  $R_f = 0.31$  (Petroleum ether/EtOAc: 7/3). mp = 134-135 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2977, 2937, 2876, 1782, 1738, 1604, 1457, 1377, 1337, 1281, 1260, 1206, 1159, 1097, 1068, 1030, 946, 752, 415  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.12 (1 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.66-7.63 (1 H, m), 7.55 (1 H, s), 7.34-7.24 (2 H, m), 3.78 (1 H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.57 (2 H, d,  $J = 4.7$  Hz), 1.75 (3 H, s), 1.66 (12 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  165.5 (C), 149.7 (C), 135.3 (C), 130.1 (C), 125.2 (CH), 124.7 (CH), 122.8 (CH), 119.2 (CH), 116.4 (C), 115.4 (CH), 105.3 (C), 83.9 (C), 47.2 (CH), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$  [(M+Na)<sup>+</sup>]: 396.1418; Found: 396.1420.

<sup>126</sup> (a) Ramachary, D. B.; Reddy, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4463. (b) Ramachary, D. B.; Venkaiah, C.; Reddy, Y. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5400. (c) Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11569.



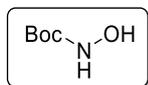
**Tert-butyl (3-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)propyl)carbamate (22k).** Following the general procedure from Meldrum's acid **23** (434 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.), *N*-Boc-3-aminopropionaldehyde **24k** (520 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.), *L*-proline (69 mg, 0.6 mmol, 20 mol%) and diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate **30** (760 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.) in EtOH (10 mL), the title compound was obtained as white solid (780 mg, 86%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 7/3 to 0/10).  $R_f = 0.20$  (Petroleum ether/EtOAc: 7/3). mp = 110-111 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3374, 2977, 2937, 2890, 1787, 1738, 1683, 1520, 1339, 1246, 1199, 1159, 1058, 994, 963, 633, 464, 416, 405  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.63 (1 H, br s), 3.76-3.68 (1 H, m), 3.21-3.14 (2 H, m), 2.15-2.08 (2 H, m), 1.81 (3 H, s), 1.75 (3 H, s), 1.75-1.63 (2 H, m), 1.42 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  165.6 (C), 156.2 (C), 105.1 (C), 79.4 (C), 45.6 (CH), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI $^-$ ): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_6$  [(M-H) $^-$ ]: 300.1453; Found: 300.1443.



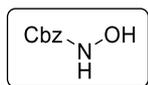
**Ethyl 2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)acetate (22m).** Following the general procedure from Meldrum's acid **23** (865 mg, 6.0 mmol, 1 equiv.), ethyl glyoxalate **24m** (1.2 mL, 6.05 mmol, 50% in toluene, 1 equiv.), *L*-proline (138 mg, 1.2 mmol, 20 mol%) and diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate **30** (1.520 g, 6.0 mmol, 1 equiv.) in MeOH (18 mL), the title compound was obtained as a yellow solid (700 mg, 51%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 7/3).  $R_f = 0.19$  (Petroleum ether/EtOAc: 7/3). mp = 96-97 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2984, 2915, 1789, 1747, 1715, 1380, 1353, 1331, 1201, 1185, 1076, 1022, 950, 439  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.17 (2 H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.79 (1 H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.17 (2 H, d,  $J = 4.5$  Hz), 1.81 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.26 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  170.6 (C), 165.2 (C), 105.5 (C), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 42.8 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^-$ ): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_6$  [(M-H) $^-$ ]: 229.0718; Found: 229.0711.

### 2.3. Synthesis of *N*-alkoxycarbonyl hydroxylamine

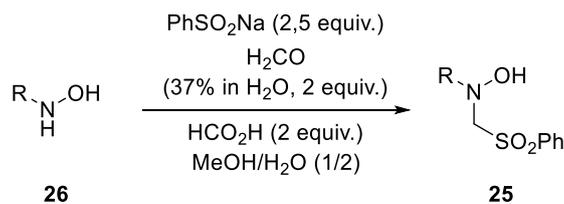
*N*-alkoxycarbonyl hydroxylamine derivatives **25a-b** were synthesized following literature procedures.



**Tert-butyl hydroxycarbamate (26a).** To a suspension of hydroxylamine hydrochloride **33** (9.6 g, 140 mmol, 1.5 equiv.) and potassium carbonate (7.2 g, 70 mmol, 0.75 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (60 mL), a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (20 g, 92 mmol, 1 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (40 mL) was added at 0 °C and stirred for 16 hours. The resulting mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and H<sub>2</sub>O, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white solid (10.5 g, 85%) without further purification. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>.6.97 (1 H, br s), 6.19 (1 H, br s), 1.48 (9 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>127</sup>



**Benzyl hydroxycarbamate (26b).** To a solution of *N*-hydroxylamine hydrochloride (4.9 g, 70 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (4.8 g, 35 mmol, 0.5 equiv.) in a mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (130 mL/8 mL), benzyl chloroformate (10 ml, 70 mmol, 1 equiv.) was added at 0 °C and stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in pentane to afford a white solid (10.5 g, 90 %) without further purification. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.40-7.30 (5 H, m), 5.06 (2 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>128</sup>

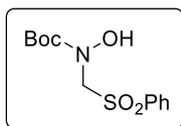


**General procedure for the preparation of the  $\alpha$ -sulfonyl amide **25**.**<sup>129</sup> To a solution of sodium benzenesulfinate (2.5 equiv) in a mixture of MeOH/H<sub>2</sub>O (1/2), *N*-hydroxycarbamate (1 equiv.), formaldehyde (2 equiv.) and formic acid (1.2 equiv.) were sequentially added at room temperature. The mixture was stirred for 24 hours and the resulting precipitate was filtrated and washed with precooled H<sub>2</sub>O and pentane. The white precipitate was dried under reduced pressure to obtain the desired compound **25** which was used without further purification.

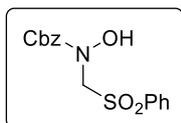
<sup>127</sup> Bollans, L.; Bacsa, J.; Iggo, J. A.; Morris, G. A.; Stachulski, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4531–4538.

<sup>128</sup> Harris, L.; Mee, S. P. H.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Luxenburger, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 358.

<sup>129</sup> Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5147.



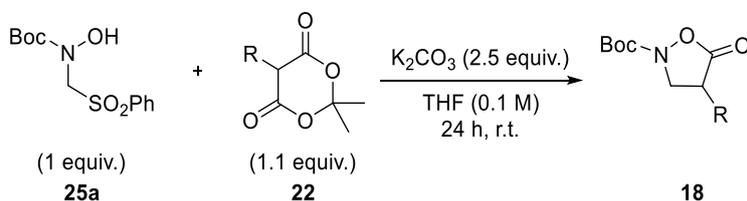
**Tert-butyl hydroxy((phenylsulfonyl)methyl)carbamate (25a).** Following the general procedure with sodium benzenesulfinate (30.8 g, 187 mmol, 2.5 equiv.), *tert*-butyl hydroxycarbamate (10 g, 75 mmol, 1 equiv.), formaldehyde (11.3 mL, 150 mmol, 2.0 equiv.) and formic acid (3.2 mL, 90 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH/H<sub>2</sub>O (225 mL), the title compound was obtained as a white solid (19.9 mg, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.96-7.93 (2 H, m), 7.72-7.66 (1 H, m), 7.60-7.55 (2 H, m), 7.00 (1 H, br s), 4.90 (2 H, s), 1.32 (9 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>129</sup>



**Benzyl hydroxy((phenylsulfonyl)methyl)carbamate (25b).** Following the general procedure with sodium benzenesulfinate (3.1 g, 18.8 mmol, 2.5 equiv.), benzyl hydroxycarbamate (1.25 g, 7.5 mmol, 1 equiv.), formaldehyde (1.13 mL, 15.0 mmol, 2.0 equiv.) and formic acid (340 μL, 9.0 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH/H<sub>2</sub>O (22 mL), the title compound was obtained as a white solid (1.9 mg, 80%). mp = 136 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.90-7.87 (2 H, m), 7.67-7.62 (1 H, m), 7.53-7.47 (2 H, m), 7.36-7.32 (4 H, m), 7.26-7.19 (1 H, m), 5.02 (2 H, s), 4.94 (2 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 155.5 (C), 137.8 (C), 134.9 (C), 134.5 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.74 (CH), 128.71 (CH), 128.4 (CH), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 69.1 (CH<sub>2</sub>). The NMR data match with the previous results obtained in the laboratory.

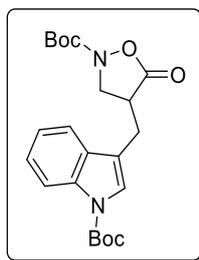
## 2.4. Synthesis of α-substituted isoxazolidin-5-ones

*N*-carbamate α-substituted isoxazolidinone derivatives **18a-o** were synthesized following our previously described literature procedures and new derivatives are described below.<sup>126c</sup>

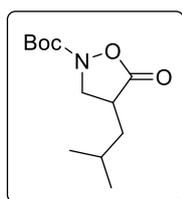


**Representative procedure for the formation of α-substituted isoxazolidin-5-ones 18.** To a mixture of Meldrum's acid derivative **22** (1.1 equiv.), α-sulfone amide **25a** (1 equiv.) and potassium carbonate (2.5 equiv.) was added THF (0.1 M) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours and filtered through a pad of Celite® and washed by Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the crude mixture

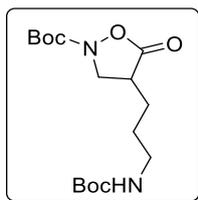
was purified by silica gel column chromatography using Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O as eluent to give the desired isoxazolidin-5-one **18**.



**Tert-butyl 4-((1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (18f).** Following the general procedure from tert-butyl 3-((2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)methyl)-1H-indole-1-carboxylate **22f** (411 mg, 1.1 mmol),  $\alpha$ -sulfone amide **25a** (287 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (346 mg, 2.5 mmol, 2.5 equiv.) in THF (10 mL), the title compound was obtained as a yellow solid (333 mg, 80%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 7/3).  $R_f$  = 0.31 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 7/3). mp = 101-103 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2980, 2934, 1797, 1723, 1610, 1453, 1368, 1330, 1309, 1254, 1228, 1138, 1086, 848, 766, 745, 424 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  8.15 (1 H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.52-7.46 (2 H, m), 7.38-7.33 (1 H, m), 7.30-7.24 (1 H, m), 4.23-4.17 (1 H, m), 3.75-3.69 (1 H, m), 3.36-3.25 (2 H, m), 2.97-2.88 (1 H, m), 1.68 (9 H, s), 1.50 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  174.3 (C), 155.9 (C), 149.6 (C), 135.6 (C), 129.7 (C), 125.0 (CH), 123.9 (CH), 122.9 (CH), 118.6 (CH), 115.9 (C), 115.6 (CH), 84.3 (C), 84.1 (C), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 439.1839; Found: 439.1846.

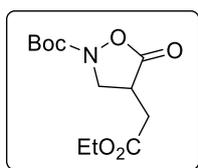


**Tert-butyl 4-isobutyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (18i).** Following the general procedure from 5-isobutyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione **22h** (220 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.),  $\alpha$ -sulfone amide **25a** (287 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (346 mg, 2.5 mmol, 2.5 equiv.) in THF (10 mL), the title compound was obtained as a brownish oil (175 mg, 72%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 8/2).  $R_f$  = 0.54 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 8/2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2960, 2874, 1794, 1748, 1716, 1369, 1327, 1140, 1113, 847 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  4.31 (1 H, dd,  $J$  = 10.9, 8.5 Hz), 3.61 (1 H, dd,  $J$  = 10.9, 9.5 Hz), 2.89 (1 H, m), 1.82-1.60 (2 H, m), 1.52 (9 H, s), 1.52-1.38 (1 H, m), 0.93 (3 H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 0.96 (3H, d,  $J$  = 8.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  175.5 (C), 156.2 (C), 84.2 (C), 54.1(CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH), 26.3 (3CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: 266.1363; Found: 266.1367.



***Tert*-butyl 4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (18l).**

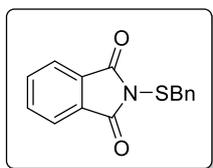
Following the general procedure from *tert*-butyl (3-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)propyl)carbamate **22k** (332 mg, 1.1 mmol),  $\alpha$ -sulfone amide **25a** (287 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (346 mg, 2.5 mmol, 2.5 equiv.) in THF (10 mL), the title compound was obtained as a yellow oil (274.4 mg, 80%) after column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O: 20/1).  $R_f$  = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O: 20/1). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3365, 2978, 2935, 2870, 1798, 1705, 1518, 1367, 1250, 1140, 1065, 847, 778 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  4.65 (1 H, br s), 4.28 (1 H, dd,  $J$  = 10.9, 8.6 Hz), 3.66-3.59 (1 H, m), 3.17-3.10 (2 H, m), 2.92-2.89 (1 H, m), 1.92-1.80 (1 H, m), 1.64-1.53 (3 H, m), 1.50 (9 H, s), 1.41 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  174.8 (C), 156.04 (C), 155.93 (C), 84.2 (C), 79.3 (C), 53.6 (C), 39.9 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: 367.1840; Found: 367.1847.



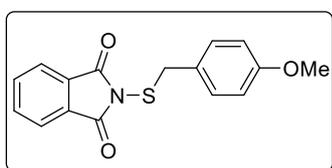
***Tert*-butyl 4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (18n).** Following the general procedure with ethyl 2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)acetate **22m** (253 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.),  $\alpha$ -sulfone amide **25a** (287 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (346 mg, 2.5 mmol, 2.5 equiv.) in THF (10 mL), the title compound was obtained as a colorless oil (145 mg, 53%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 6/4).  $R_f$  = 0.25 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 6/4). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2982, 2936, 1798, 1728, 1370, 1191, 1139, 1023, 847 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  4.48 (1 H, dd,  $J$  = 10.8, 9.0 Hz), 4.19 (2 H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 3.71 (1H, t,  $J$  = 10.7 Hz), 3.36-3.25 (1 H, m), 2.91 (1 H, dd,  $J$  = 17.5, 3.9 Hz), 2.63 (1 H, dd,  $J$  = 17.5, 9.0 Hz), 1.53 (9 H, s), 1.28 (3 H, t,  $J$  = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  173.9 (C), 170.2 (C), 155.9 (C), 84.3 (C), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 53.3 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: 296.1105; Found: 296.1110.



Br<sub>2</sub> (1.13 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (10 mL, 2.2 M), the title compound was obtained (2.87 g, 49%) as a yellowish solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8.01-7.91 (4 H, m), 7.44-7.37 (4 H, m). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>132</sup>



**2-(benzylsulfanyl)isoindoline-1,3-dione (19c).** Following the general procedure with benzylic thiol **35c** (2.46 mL, 21.0 mmol, 1.05 equiv.) and phthalimide **34** (2.9 g, 20 mmol, 1 equiv.) in pyridine (15.4 mL, 1.3 M) and MeCN (7.7 mL, 2.6 M) was treated with solution of Br<sub>2</sub> (1.13 mL, 22 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (10 mL, 2.2 M), the title compound was obtained (3.66 g, 68%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.87-7.84 (2 H, m), 7.76-7.73 (2 H, m), 7.23-7.20 (4 H, m), 4.12 (2 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>131</sup>



**2-((4-methoxybenzyl)sulfanyl)isoindoline-1,3-dione (19d).** Following the general procedure with 4-methoxybenzylic thiol **35d** (0.7 mL, 5 mmol, 1.05 equiv.) and phthalimide **34** (700 mg, 4.76 mmol, 1 equiv.) in Pyridine (3.7 mL, 1.3 M) and MeCN (2 mL, 2.6 M) was treated with solution of Br<sub>2</sub> (270 μL, 5.2 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (2.4 mL, 2.2 M), the title compound was obtained (1.13 g, 80%) as a white solid. mp = 177-180 °C. IR (neat) ν<sub>max</sub> 1737, 1713, 1609, 1511, 1465, 1344, 1288, 1248, 1055, 1031, 868, 713 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.88-7.84 (2 H, m), 7.78-7.73 (2 H, m), 7.22-7.19 (2 H, m), 6.77-6.74 (2 H, m), 4.09 (2 H, s), 3.74 (3 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 168.1 (C), 159.4 (C), 134.6 (CH), 132.0 (C), 130.9 (CH), 125.9 (C), 123.9 (CH), 114.2 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 300.0689; Found: 300.0683.

The sulfanylated reagent **19e** was synthesized following Klose procedure.<sup>133</sup>



**2-(methylsulfanyl)isoindoline-1,3-dione (19e).** A suspension of dimethyl disulfide **36e** (940 μL, 10.6 mmol, 1.0 equiv.) and phthalimide **34** (2.96 g, 20.1 mmol, 1.9 equiv.) were dissolved

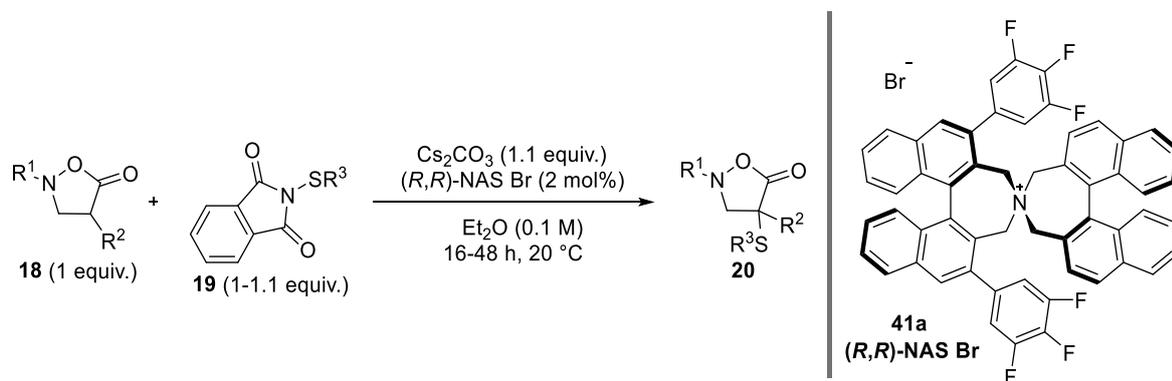
<sup>132</sup> Hu, Z.; Li, S. *International Journal of Chemistry* **2010**, *2*, 213

<sup>133</sup> Klose, J.; Reese, C. B.; Song, Q. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14411.

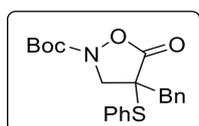
## Experimental part

in Pyridine (8 mL, 1.3 M) and MeCN (10 mL, 2.6 M) at 80 °C for 5 min resulting a colourless solution. The reaction mixture was cooled to 0 °C. A solution of Br<sub>2</sub> (620 μL, 12 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (12 mL, 2.2 M) was added dropwise over a period of 30 min. Upon complete addition, the mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. H<sub>2</sub>O was added dropwise over 30 min and stirred for 1 h at 0 °C. Then, the resulting suspension was filtered and the precipitate was washed with precooled Et<sub>2</sub>O to afford the title compound (1.3 g, 64%) as a beige solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.95-7.86 (4 H, m), 2.46 (3 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.

### 3.2. Synthesis of α,α-disubstituted isoxazolidin-5-ones

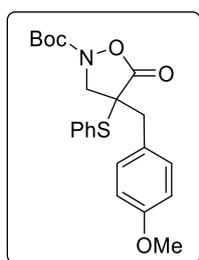


**Typical procedure for the preparation of α-sulfanylated isoxazolidin-5-one **20**.** To a mixture of (*R,R*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS Bromide **41a** (3.7 mg, 4 μmol, 2 mol% unless otherwise mentioned), isoxazolidinone **18** (0.20 mmol, 1 equiv.) and sulfur reagent **19** (1.0-1.1 equiv.) into a Schlenk flask under argon was added dry diethyl ether (2 mL). Then, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71.6 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) was introduced into the mixture at 20 °C (bath temperature) and the resulting heterogeneous solution was vigorously stirred at the same temperature for 16-48 hours. The resulting mixture was diluted by Et<sub>2</sub>O and water. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 times). The combined organic layers were washed by an aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25% w/w), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give the desired isoxazolidinone **20**.



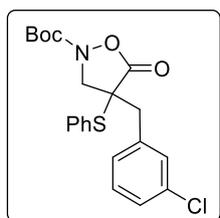
**Tert-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (**20a**).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (138.7 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (140.4 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) for 24 hours, the title compound was obtained as a colorless oil after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 8/2) which solidified in time as a white solid (157.0 mg, 81%). Remark: On 0.5 mmol scale (**18a**) with 0.5 mol% of catalyst **41a**, 83%

isolated yield of **20a** was obtained after 16 hours.  $R_f = 0.36$  (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 8/2). mp = 116-118 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2927, 2853, 1782, 1720, 1336, 1305, 1261, 1148, 1077, 1020, 752, 736, 700, 691, 633 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.62 (2 H, d,  $J = 7.0$  Hz), 7.52-7.39 (3 H, m), 7.31-7.26 (3 H, m), 7.19-7.16 (2 H, m), 4.22 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.93 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.26 (1 H, d,  $J = 14.3$  Hz), 3.09 (1 H, d,  $J = 14.3$  Hz), 1.54 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  171.9 (C), 156.4 (C), 137.5 (CH), 134.3 (C), 130.7 (CH), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (C), 127.7 (CH), 84.2 (CH), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (C), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>SK [(M+K)<sup>+</sup>]: 424.0979; Found: 424.0988. HPLC analysis: 93% ee (column Daicel Chiralcel OJ-RH (MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.7 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\min} = 25.6$  min;  $t_{\text{major}} = 32.7$  min).  $[\alpha]_D^{20} +78.8$  (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>).



**Tert-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20b).**

Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18b** (61.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 16 hours, the title compound was obtained as a pink oil (62.3 mg, 75%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1).  $R_f = 0.37$  (Petroleum Ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2979, 2932, 2843, 1790, 1721, 1746, 1513, 1370, 1340, 1254, 1143, 1090, 1025, 846, 749, 691 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.63-7.59 (2 H, m), 7.51-7.39 (3 H, m), 7.10-7.07 (2 H, m), 6.83 (2 H, m), 4.20 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.94 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.78 (3 H, s), 3.21 (1 H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.02 (1 H, d,  $J = 14.4$  Hz), 1.53 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  172.1 (C), 159.1 (C), 156.5 (C), 137.6 (CH), 131.5 (CH), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (C), 126.3 (C), 114.3 (CH), 84.3 (C), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (C), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: 438.1346; Found: 438.1347. HPLC analysis: 91% ee (column Daicel Chiralcel OJ-RH (MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.7 mL/min, UV 240 nm,  $t_{\min} = 29$  min;  $t_{\text{major}} = 42$  min).  $[\alpha]_D^{20} +69.9$  (c 0.66, CHCl<sub>3</sub>).

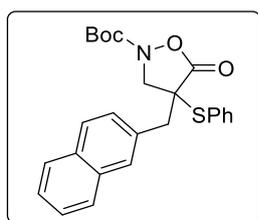


**Tert-butyl 4-(3-chlorobenzyl)-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20c).**

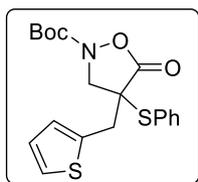
Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(3-chlorobenzyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18c** (62.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2

## Experimental part

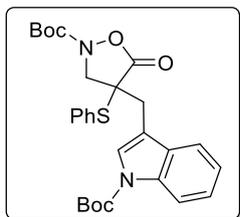
mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 16 hours, the title compound was obtained as a yellowish solid (83.9 mg, 99%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1).  $R_f$  = 0.37 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 133-134 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3058, 3018, 2977, 2930, 2863, 1787, 1722, 1474, 1439, 1372, 1336, 1310, 1148, 1122, 1100, 1087, 1060, 1023, 842, 786, 755, 703, 693 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.62-7.59 (2 H, m), 7.53-7.39 (3 H, m), 7.28-7.17 (3 H, m), 7.09-7.05 (1 H, m), 4.25 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 3.91 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 3.23 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 3.07 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 1.55 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  171.8 (C), 156.4 (C), 137.6 (CH), 136.4 (C), 134.7 (C), 131.0 (CH), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (C), 84.5 (C), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 54.8 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>SNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: 442.0850; Found: 442.0854. HPLC analysis: 93% ee (column Daicel Chiralcel OJ-RH (MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.7 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\min}$  = 37.1 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{major}}$  = 61.3 min for *S* enantiomer).  $[\alpha]_D^{20}$  +88.6 (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>). Crystals suited for X-Ray diffraction structure determination was obtained by slow diffusion of cyclohexane into a solution of **20c** in dichloromethane. CCDC 1486978 contains the supplementary crystallographic data for isoxazolidinone **20c**.



**Tert-butyl 4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-4-(phenylsulfonyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20d).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18d** (65.6 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfonyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 24 hours, the title compound was obtained as a brownish solid (82.2 mg, 94%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). Remark: The combined organic layers were washed by an aqueous solution of NaOH (20% w/w) instead of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25% w/w) in order to remove the residual reagent **19a**.  $R_f$  = 0.35 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 103-105 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2924, 2849, 1784, 1710, 1366, 1147, 1103, 1073, 994, 861, 851, 832, 754, 691, 668, 475 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.82-7.76 (3 H, m), 7.66-7.64 (3 H, m), 7.52-7.41 (5 H, m), 7.29-7.24 (1 H, m), 4.26 (1 H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 3.97 (1 H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 3.44 (1 H, d,  $J$  = 14.2 Hz), 3.25 (1 H, d,  $J$  = 14.2 Hz), 1.51 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  172.1 (C), 156.5 (C), 137.7 (CH), 133.5 (C), 132.7 (C), 131.9 (C), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (C), 84.3 (C), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>SNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: 458.1397; Found: 458.1416. HPLC analysis: 91% ee (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\min}$  = 18.3 min;  $t_{\text{major}}$  = 23.2 min.).  $[\alpha]_D^{20}$  +70.7 (*c* 0.21, CHCl<sub>3</sub>).

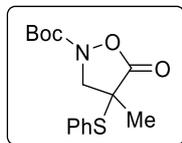


**Tert-butyl 5-oxo-4-(phenylsulfanyl)-4-(thiophen-2-ylmethyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20e).** Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(thiophen-2-ylmethyl)isoxazolidine-2-carboxylate **18e** (56.6 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 24 hours, the title compound was obtained as a brownish solid (58.2 mg, 74%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 1/1). Remark: The combined organic layers were washed by an aqueous solution of NaOH (20% w/w) instead of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25% w/w) in order to remove the residual reagent **19a**. *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 103-104 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2977, 2930, 2856, 1786, 1722, 1337, 1307, 1147, 1118, 1087, 1068, 1024, 844, 754, 691, 499 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.64-7.59 (2 H, m), 7.52-7.39 (3 H, m), 7.24-7.22 (1 H, m), 6.98-6.95 (1 H, m), 6.92-6.88 (1 H, m), 4.26 (1 H, d, *J* = 12.8 Hz), 3.99 (1 H, d, *J* = 12.8 Hz), 3.38 (1 H, d, *J* = 15.5 Hz), 3.29 (1 H, d, *J* = 15.5 Hz), 1.56 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  171.9 (C), 156.6 (C), 137.7 (CH), 135.7 (C), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (C), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 84.4 (C), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (C), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: 414.0804; Found: 414.0823. HPLC analysis: 93% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 230 nm, *t*<sub>min</sub> = 8.7 min; *t*<sub>major</sub> = 11.8 min.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +95.9 (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>).

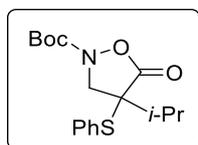


**Tert-butyl 4-((1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20f).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18f** (83.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 16 hours, the title compound was obtained as a yellowish oil (73.4 mg, 70%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 3/7). *R*<sub>f</sub> = 0.47 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 3/7). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3327, 2922, 2851, 1794, 1732, 1452, 1367, 1258, 1147, 1083, 1026, 848, 745, 691, 423 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.14 (1 H, br d, *J* = 8.2 Hz), 7.65-7.62 (2 H, m), 7.51-7.23 (7 H, m), 4.32 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.87 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.31 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 3.20 (1 H, d, *J* = 15.1 Hz), 1.64 (9 H, s), 1.54 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.2 (C), 156.6 (C), 149.5 (C), 137.7 (CH), 135.3 (C), 130.9 (CH), 130.7 (C), 129.5 (CH), 128.1 (C), 125.6 (CH), 124.9 (CH), 123.0 (CH), 118.4 (CH), 115.6 (CH), 113.1 (C), 84.4 (C), 84.2 (C), 56.8

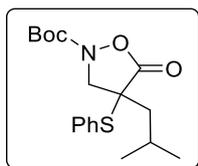
(CH<sub>2</sub>), 54.9 (C), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 542.2319; Found: 542.2322. HPLC analysis: 85% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 242 nm, *t*<sub>min</sub> = 15.4 min; *t*<sub>major</sub> = 17.6 min). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +47.6 (*c* 0.34, CHCl<sub>3</sub>).



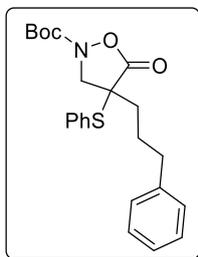
**Tert-butyl 4-methyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20g).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-methyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18g** (40.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a colorless oil (41.1 mg, 66%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). *R*<sub>f</sub> = 0.28 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). IR (neat) *v*<sub>max</sub> 2973, 2927, 1785, 1717, 1453, 1340, 1312, 1259, 1145, 1099, 1065, 960, 843, 755, 691 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.57-7.54 (2 H, m), 7.46-7.35 (3 H, m), 4.44 (1 H, d, *J* = 12.6 Hz), 3.86 (1 H, d, *J* = 12.6 Hz), 1.57 (9 H, s), 1.51 (3 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 173.2 (C), 156.6 (C), 137.5 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 128.3 (C), 84.4 (C), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (C), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 327.1373; Found: 327.1387. HPLC analysis: 84% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-3R, MeCN/H<sub>2</sub>O = 40:60, flow rate 0.8 mL/min, UV 240 nm, *t*<sub>major</sub> = 29.6 min; *t*<sub>min</sub> = 31.0 min). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +127.5 (*c* 0.40, CHCl<sub>3</sub>).



**Tert-butyl 4-isopropyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20h).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-isopropyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18h** (45.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.3 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 16 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (31.5 mg, 46%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 7/3). *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 7/3). IR (neat) *v*<sub>max</sub> 2978, 2937, 2876, 1791, 1750, 1722, 1474, 1370, 1145, 1116, 991, 976, 753 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.54-7.51 (2 H, m), 7.47-7.33 (3 H, m), 4.15 (2 H, d, *J* = 12.7 Hz), 4.02 (2 H, d, *J* = 12.7 Hz), 2.09 (1 H, sept, *J* = 6.9 Hz), 1.56 (9 H, s), 1.22 (3 H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.98 (3 H, d, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 171.7 (C), 156.7 (C), 137.5 (CH), 130.6 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (C), 84.3 (C), 59.3 (C), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 360.1240; Found: 360.1248.

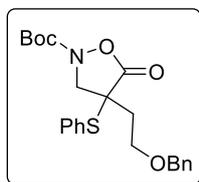


**Tert-butyl 4-isobutyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20i).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-isobutyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18i** (48.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **5a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a yellow solid (40 mg, 57%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). *R<sub>f</sub>* = 0.30 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 90-92 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/cyclohexane). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2959, 2931, 2873, 1796, 1750, 1721, 1370, 1146, 1131, 848, 751, 691 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.52-7.50 (2 H, m), 7.47-7.34 (3 H, m), 4.43 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.98 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 2.26-2.13 (1 H, m), 1.91 (1 H, dd, *J* = 14.9, 3.7 Hz), 1.58 (9 H, s), 1.48 (1 H, dd, *J* = 14.9, 9.3 Hz), 1.01 (3 H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.92 (3 H, d, *J* = 6.6 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.6 (C), 156.7 (C), 137.4 (CH), 130.6 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (C), 84.3 (C), 58.5 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 369.1843; Found: 369.1848. HPLC analysis: 93% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 230 nm, *t*<sub>min</sub> = 6.2 min; *t*<sub>major</sub> = 6.7 min). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +53.3 (*c* 0.36, CHCl<sub>3</sub>). An enantioenriched sample (99% *ee*) was obtained by slow diffusion of cyclohexane into a solution of **20i** in dichloromethane. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +67.5 (*c* 0.36, CHCl<sub>3</sub>).

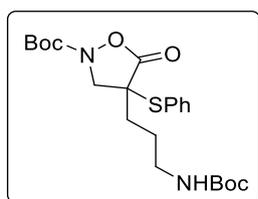


**Tert-butyl 5-oxo-4-(3-phenylpropyl)-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20j).** Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(3-phenylpropyl)isoxazolidine-2-carboxylate **18j** (61 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (51.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a white solid (54.9 mg, 66%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). *R<sub>f</sub>* = 0.17 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 107-109 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2922, 2852, 1794, 1722, 1463, 1371, 1261, 1144, 750, 701, 421 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.44-7.28 (7 H, m), 7.26-7.23 (1 H, m), 7.20-7.16 (2 H, m), 4.29 (1 H, d, *J* = 12.6 Hz), 3.88 (1 H, d, *J* = 12.6 Hz), 2.75-2.55 (2 H, m), 2.15-2.07 (1 H, m), 1.56 (9H, s), 1.86-1.52 (3 H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (C), 156.6 (C), 141.2 (C), 137.4 (CH), 130.6 (CH), 129.3 (CH), 128.69 (CH), 128.67 (CH), 128.1 (C), 126.3 (CH), 84.4 (C), 58.2 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (C), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>4</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 436.1553; Found: 436.1563. HPLC

analysis: 87% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\min}$  = 11.5 min;  $t_{\text{major}}$  = 13.6 min). An enantioenriched sample (98% *ee*) was obtained by slow diffusion of cyclohexane into a solution of **20j** in dichloromethane.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +107.8 (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>).

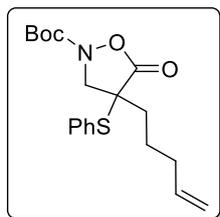


**Tert-butyl 4-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20k).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18k** (64.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 24 hours, the title compound was obtained as colorless oil (48 mg, 56%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 3/7).  $R_f$  = 0.4 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 3/7). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2979, 2930, 2866, 1793, 1748, 1722, 1369, 1336, 1143, 1105, 752, 693 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.49–7.30 (10 H, m), 4.51 (2 H, s), 4.42 (1 H, d,  $J$  = 13.3 Hz), 4.14 (1 H, d,  $J$  = 13.3 Hz), 3.99–3.92 (1 H, m), 3.67–3.61 (1 H, m), 2.05–2.01 (2 H, m), 1.58 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.5 (C), 156.8 (C), 137.9 (C), 137.4 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 84.2 (C), 73.5 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (C), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 447.1948; Found: 447.1943. HPLC analysis: 86% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-3R, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 220 nm,  $t_{\text{major}}$  = 13.3 min;  $t_{\min}$  = 14.8 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +72.6 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>).



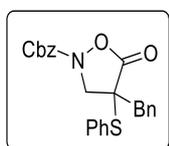
**Tert-butyl 4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20l).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18l** (68.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (34 mg, 37%).  $R_f$  = 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O: 20/1). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3385, 2977, 2932, 1795, 1692, 1367, 1250, 1144, 1079, 1050, 751, 692 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.52–7.34 (5 H, m), 4.60 (1 H, br s), 4.31 (1 H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 3.91 (1 H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 3.21–3.04 (2 H, m), 2.05–1.90 (1 H, m), 1.85–1.50 (3 H, m), 1.56 (9 H, s), 1.44 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (C), 156.5 (C), 156.0 (C), 137.4 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 128.0 (C), 84.5 (C), 79.5 (C), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (C), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 470.2319; Found:

470.2320. HPLC analysis: 77% *ee* (Column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 220 nm,  $t_{\min}$  = 5.1 min;  $t_{\text{major}}$  = 7.3 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +38.1 (c 0.30, CHCl<sub>3</sub>).

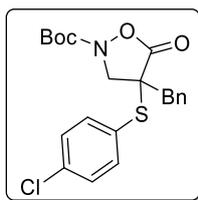


**Tert-butyl 5-oxo-4-(pent-4-en-1-yl)-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20m).**

Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(pent-4-en-1-yl)isoxazolidine-2-carboxylate **18m** (51 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (56.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a colorless oil (44 mg, 60%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1).  $R_f$  = 0.20 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3071, 2979, 2934, 1794, 1750, 1722, 1370, 1343, 1317, 1145, 1100, 1069, 848, 752 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.53–7.50 (2 H, m), 7.46–7.35 (3 H, m), 5.83–5.70 (1 H, m), 5.06–4.96 (2 H, m), 4.32 (1 H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 3.93 (1 H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 2.12–2.05 (2 H, m), 1.94–1.62 (3 H, m), 1.57 (9 H, s), 1.43–1.26 (1 H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.4 (C), 156.6 (C), 137.48 (CH), 137.42 (CH), 130.7 (CH), 129.3 (CH), 128.1 (C), 115.8 (CH<sub>2</sub>), 84.4 (C), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (C), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calc for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>SNa [(M+Na)<sup>+</sup>]: 386.1396; Found: 386.1402. HPLC analysis: 88% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.7 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\min}$  = 19.2 min;  $t_{\text{major}}$  = 21.5 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +25.4 (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>).

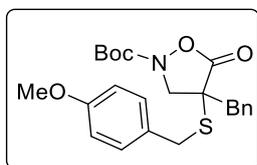


**Benzyl 4-benzyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20o).** Following the general procedure with benzyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18o** (62.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide **19a** (48.5 mg, 1.9 mmol, 0.95 equiv.) for 24 hours, the title compound was obtained as a white solid (55.6 mg, 66%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1).  $R_f$  = 0.35 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 141–143 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  1799, 1726, 1323, 1302, 1159, 1024, 747, 738, 695 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.52–7.28 (13 H, m), 7.17–7.15 (2 H, m), 5.26 (1 H, d,  $J$  = 12.1 Hz), 5.17 (1 H, d,  $J$  = 12.1 Hz), 4.28 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 4.02 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 3.29 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 3.08 (1 H, d,  $J$  = 14.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  171.7 (C), 157.2 (C), 137.6 (CH), 134.9 (C), 134.2 (C), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2 CH), 128.73 (CH), 128.67 (CH), 127.9 (CH), 69.2 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 437.1530; Found: 437.1537. HPLC analysis: 87% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.7 mL/min, UV 220 nm,  $t_{\text{major}}$  = 58.0 min;  $t_{\min}$  = 65.0 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +42.6 (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>).



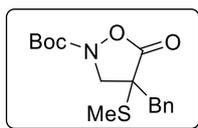
**Tert-butyl 4-benzyl-4-((4-chlorophenyl)sulfanyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (20p).**

Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-((4-chlorophenyl)sulfanyl)phthalimide **19b** (63.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 24 hours, the title compound was obtained as white solid (58.8 mg, 70%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). *R<sub>f</sub>* = 0.33 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). mp = 126-128 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2975, 2935, 1777, 1713, 1473, 1368, 1154, 1117, 1081, 1012, 824, 705, 499 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.57-7.50 (2 H, m), 7.43-7.36 (2 H, m), 7.35-7.26 (3 H, m), 7.18-7.15 (2 H, m), 4.20 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.94 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.25 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 3.07 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 1.53 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  171.9 (C), 156.4 (C), 138.8 (CH), 137.6 (C), 134.2 (C), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (C), 84.5 (C), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClNNaO<sub>4</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 442.0850; Found: 442.0856. HPLC analysis: 91% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-3R, MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.8 mL/min, UV 230 nm, *t*<sub>min</sub> = 45.1 min; *t*<sub>major</sub> = 47.0 min). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +40.0 (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>).

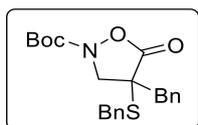


**Tert-butyl 4-benzyl-4-((4-methoxybenzyl)sulfanyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (20q).**

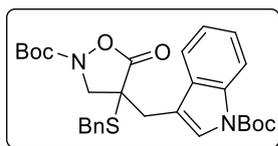
Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-((4-methoxybenzyl)sulfanyl)phthalimide **19d** (65.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as colourless sticky oil (80 mg, 92%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). *R<sub>f</sub>* = 0.3 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2976, 2924, 1775, 1723, 1513, 1340, 1307, 1242, 1149, 1123, 1096, 1079, 1025, 841, 702, 639 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.36-7.18 (7 H, m), 6.89-6.80 (2 H, m), 4.08 (1 H, d, *J* = 12.7 Hz), 3.96-3.83 (3 H, m), 3.79 (3 H, s), 3.33 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 3.11 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 1.47 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.5 (C), 159.2 (C), 156.6 (C), 134.5 (C), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (C), 114.2 (CH), 84.3 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 447.1948; Found: 447.1960. HPLC analysis: 89% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 230 nm, *t*<sub>maj</sub> = 12.7 min; *t*<sub>min</sub> = 13.9 min). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +82.3 (c 0.67, CHCl<sub>3</sub>).



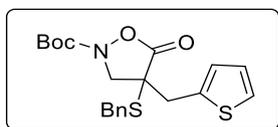
**Tert-butyl 4-benzyl-4-(methylsulfanyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (20r).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(methylsulfanyl)phthalimide **19e** (38.6 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a sticky oil (54.8 mg, 85%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ Et<sub>2</sub>O: 4/1).  $R_f = 0.36$  (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 4/1). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2963, 1780, 1749, 1259, 1092, 1014, 795 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.37-7.29 (3 H, m), 7.22-7.19 (2 H, m), 4.06 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.95 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.30 (1H, d,  $J = 14.3$  Hz), 3.08 (1 H, d,  $J = 14.3$  Hz), 2.23 (3H, s), 1.49 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  172.1 (C), 156.5 (C), 134.4 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 84.3 (C), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (C), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>4</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 346.1083; Found: 346.1093. HPLC analysis: 73% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 90:10, flow rate 0.7 mL/min, UV 243 nm,  $t_{\text{major}} = 7.4$  min;  $t_{\text{min}} = 9.5$  min).  $[\alpha]_D^{20} +100$  (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>).



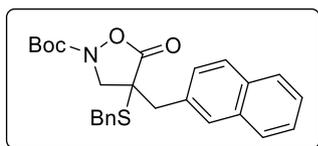
**Tert-butyl 4-benzyl-4-(benzylsulfanyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (20s).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(benzylsulfanyl)phthalimide **19c** (59.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as white solid (60 mg, 80%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 8/2).  $R_f = 0.37$  (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 7/3). mp = 124.9 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3063, 3036, 2980, 2928, 1781, 1719, 1141, 1098, 1077, 755, 734, 699 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.34-7.27 (8 H, m), 7.19-7.16 (2 H, m), 4.08 (1 H, d,  $J = 12.7$  Hz), 3.98 (1 H, d,  $J = 12.7$  Hz), 3.94 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.90 (1 H, d,  $J = 12.6$  Hz), 3.33 (1 H, d,  $J = 14.3$  Hz), 3.11 (1 H, d,  $J = 14.3$  Hz), 1.45 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  172.5 (C), 156.6 (C), 136.0 (C), 134.4 (C), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 128.93 (CH), 128.86 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 84.3 (C), 57.6 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 417.1842; Found: 417.1829. HPLC analysis: 98% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-RH, MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, flow rate 0.7 mL/min, UV 220 nm,  $t_{\text{min}} = 43.7$  min;  $t_{\text{major}} = 47.9$  min).  $[\alpha]_D^{20} +47.6$  (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>).



**Tert-butyl 4-(benzylsulfanyl)-4-((1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (20t).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18f** (83.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), *N*-(benzylsulfanyl)phthalimide **19c** (59.3 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and (*R,R*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS Bromide **41a** (5.5 mg, 6  $\mu$ mol, 3 mol%) for 48 hours, the title compound was obtained as brownish solid (70 mg, 65%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 4/6).  $R_f$  = 0.37 (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 4/6). mp = 65-67  $^\circ\text{C}$ . IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2962, 2926, 1784, 1732, 1452, 1367, 1257, 1145, 1064, 745  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.07 (1 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.44 (1 H, br s), 7.38-7.36 (1 H, m), 7.28-7.16 (7 H, m), 4.08 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 3.97-3.80 (3 H, m), 3.33 (1 H, d,  $J$  = 15.2 Hz), 3.11 (1 H, d,  $J$  = 15.2 Hz), 1.60 (9 H, s), 1.38 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  172.6 (C), 156.5 (C), 149.5 (C), 136.0 (C), 135.2 (C), 130.6 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (CH), 123.0 (CH), 118.6 (CH), 115.6 (CH), 113.2 (C), 84.4 (C), 84.2 (C), 57.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 (C), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  [(M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ ]: 556.2476; Found: 556.2470. HPLC analysis: 86% *ee* (Column Daicel Chiralcel OJ-3R, MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  = 55:45, column oven: 37  $^\circ\text{C}$ , flow rate 0.8 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{min}}$  = 56.5 min;  $t_{\text{major}}$  = 59.7 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +56.3 (c 0.26,  $\text{CHCl}_3$ ).

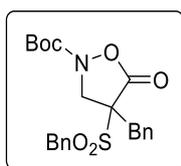


**Tert-butyl 4-(benzylsulfanyl)-5-oxo-4-(thiophen-2-ylmethyl)isoxazolidine-2-carboxylate (20u).** Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(thiophen-2-ylmethyl)isoxazolidine-2-carboxylate **18e** (56.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and *N*-(benzylsulfanyl)phthalimide **19c** (53.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as colorless oil (81 mg, 99%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 6/4).  $R_f$  = 0.27 (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 6/4). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2780, 2932, 1783, 1721, 1370, 1341, 1141, 846, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.36-7.26 (6 H, m), 6.98-6.95 (1 H, m), 6.87-6.86 (1 H, m), 4.13 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 4.00-3.88 (3 H, m), 3.46 (1 H, d,  $J$  = 15.4 Hz), 3.34 (1 H, d,  $J$  = 15.4 Hz), 1.47 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (C), 156.5 (C), 135.9 (C), 135.5 (C), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 84.4 (C), 58.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 (C), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  [(M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ ]: 423.1407; Found: 423.1405. HPLC analysis: 94% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-3R, MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{min}}$  = 13.2 min;  $t_{\text{maj}}$  = 15.7 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +97.2 (c 0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).



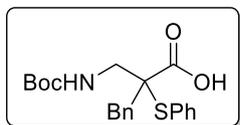
**Tert-butyl 4-(benzylsulfanyl)-4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (20v).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18d** (65.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), *N*-(benzylsulfanyl)phthalimide **19c** (59.2 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and (*R,R*)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS Bromide **41a** (5.5 mg, 6  $\mu$ mol, 3 mol%) for 48 hours, the title compound was obtained as white solid (62.1 mg, 69%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 6/4).  $R_f$  = 0.39 (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 6/4). mp = 119-121  $^\circ\text{C}$ . IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3054, 2980, 2932, 1783, 1717, 1455, 1369, 1341, 1142, 1095, 1028, 703  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.85-7.78 (3 H, m), 7.60 (1 H, br s), 7.51-7.48 (2 H, m), 7.35-7.26 (6 H, m), 4.11 (1 H, d,  $J$  = 12.7 Hz), 4.06-3.93 (3 H, m), 3.50 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 3.27 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 1.44 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  172.3 (C), 156.5 (C), 136.1 (C), 133.4 (C), 132.8 (C), 131.9 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 84.4 (C), 57.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 (C), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [(M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ ]: 467.1999; Found: 467.2009. HPLC analysis: 92% *ee* (column Daicel Chiralcel OJ-3R, MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  = 60:40, flow rate 0.8 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{maj}}$  = 33.3 min;  $t_{\text{min}}$  = 36.0 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +101.8 (c 0.20,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 3.3. Synthetic transformations of $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones

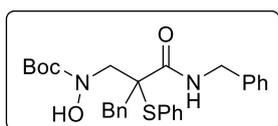


**Tert-butyl 4-benzyl-4-(benzylsulfonyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (45).** Under a argon atmosphere, *meta*-chlorobenzoic acid (49 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) was added by portions at 0  $^\circ\text{C}$  to a solution of *tert*-butyl 4-benzyl-4-(benzylsulfanyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **20r** (40 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . After a complete addition, the mixture was stirring 2 hours at room temperature and the suspension was filtered on a glass sintered funnel. The filtrate was then washed with an aqueous saturated solution of sodium thiosulfate. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure in a cold water bath. The product was isolated as a white solid (33 mg, 76%) after a rapid filtration on silica gel. mp = 66-75  $^\circ\text{C}$ . IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2990, 2932, 2854, 1798, 1728, 1371, 1320, 1147, 1081, 767, 697, 519  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.50-7.33 (8 H, m), 7.19-7.17 (2 H, m), 4.95 (1 H, d,  $J$  = 13.4 Hz), 4.63 (1 H, d,  $J$  = 13.3 Hz), 4.53 (1 H, d,  $J$  = 13.3 Hz), 4.02 (1 H, d,  $J$  =

13.4 Hz), 3.66 (1 H, d,  $J = 13.7$  Hz), 3.17 (1 H, d,  $J = 13.7$ ), 1.44 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  170 (C), 154.8 (C), 131.84 (C), 131.82 (CH), 130.2 (CH), 129.63 (CH), 129.57 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 125.0 (C), 84.7 (C), 72.4 (C), 55.5 ( $\text{CH}_2$ ), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6\text{S}^+$  [(M+Na)<sup>+</sup>]: 454.1295; Found: 454.1301.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.3$  (c 0.29,  $\text{CHCl}_3$ ).



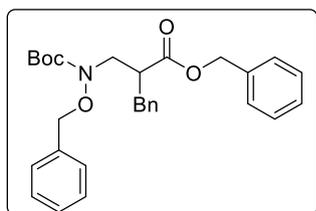
**2-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(phenylsulfanyl)propanoic acid (21a).** Under inert atmosphere, ammonium formate (126.1 mg, 2 mmol, 10 equiv.) and Pd/C (10%w/w, 21.3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) were added to a solution of *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate **20a** (77.1 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) in *t*BuOH (2 mL). The reaction mixture was sealed and heated at 90 °C for 24 hours. Then, the reaction mixture was filtered on a pad of Celite® and washed by  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure and then, solubilized in EtOAc. The crude mixture was washed with brine (3 x 10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered to give the title pure compound as a white solid like foam (71 mg, 92%). mp = 62-64 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2975, 2926, 1699, 1495, 1439, 1393, 1367, 1255, 1161, 749, 693  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.56-7.53 (2 H, m), 7.41-7.15 (8 H, m), 5.13 (1 H, br s), 3.57-3.24 (3 H, m), 3.14-3.00 (1 H, m), 1.47 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; MeOD)  $\delta_{\text{C}}$  174.5 (C), 157.9 (C), 138.0 (CH), 137.1 (C), 131.3 (CH), 130.8 (CH), 130.0 (CH), 129.38 (C), 129.31 (CH), 128.1 (CH), 80.6 (C), 60.6 (C), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.45 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 388.1577; Found: 388.1570.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -50.6$  (c 0.20,  $\text{CHCl}_3$ ).



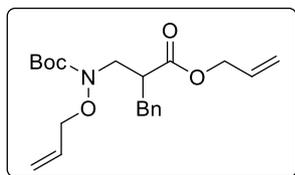
***Tert*-butyl (2-benzyl-3-(benzylamino)-3-oxo-2-(phenylsulfanyl)propyl)(hydroxy)carbamate (50a).** Under inert atmosphere, benzylamine (33  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol, 3 equiv) was added to a solution of *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(phenylsulfanyl)isoxazolidine-2-carboxylate **20a** (38.5 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) in *t*-BuOH (1 mL). The reaction was sealed and heated at 90 °C (oil bath temperature) for 48 hours. The crude was evaporated under reduced pressure and the desired product was isolated as a colourless oil (42.8 mg, 87%) after a rapid filtration on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ : 96/4).  $R_f = 0.44$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ : 96/4). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3320, 3067, 3028, 2925, 1688, 1662, 1635, 1584, 1516, 1496, 1476, 1252, 1081, 1123, 852, 741, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (1 H, br s), 7.30-7.18 (13 H, m), 7.09-7.06 (2 H, m), 4.52-4.43 (2 H, m), 4.06 (1 H, dd,  $J = 14.4, 4.8$  Hz), 3.54 (1 H,  $J = 15.7$  Hz), 3.48 (1 H, d,  $J = 14.2$  Hz), 3.19 (1 H, d,  $J = 14.2$  Hz), 1.51 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  172.9 (C), 155.7 (C), 136.7 (C), 135.3 (C), 134.4 (CH), 130.9 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.5

(CH), 81.6 (C), 60.8 (C), 58.3 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>). Remark: one quaternary aromatic carbon is overlapping with another carbon peak. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 515.1975; Found: 515.1984. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +35 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>).

#### 4. Racemic alkylation reaction



**Benzyl 2-benzyl-3-((benzyloxy)(tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate (55).** To a mixture of triethylbenzylammonium chloride (4.6 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) into a Schlenk flask under argon was added dry THF (2 mL). Then, benzyl bromide (240 μL, 2 mmol, 10 equiv.) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71.6 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) were subsequently introduced into the mixture at room temperature and the resulting heterogeneous solution was vigorously stirred for 24 hours. The resulting mixture was diluted by Et<sub>2</sub>O and the organic layer was washed with a 20% NaOH (w/w) aqueous solution (2 × 10 mL). Combined aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The product **55** was isolated (31.4 mg, 33%) as a yellow oil after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 9/1). *R*<sub>f</sub> = 0.25 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 9/1). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3032, 2979, 2925, 1730, 1700, 1455, 1367, 1152, 1100, 1028, 622 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.38-7.08 (15 H, m), 4.94 (1 H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.84 (1 H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.76 (2 H, s), 3.82-3.62 (2 H, m), 3.18-3.06 (1 H, m), 2.95-2.77 (2 H, m), 1.47 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  174.1 (C), 156.3 (C), 138.4 (C), 135.8 (C), 135.4 (C), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.61 (CH), 128.58 (CH), 128.48 (CH), 128.46 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 81.8 (C), 76.7 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 46.1 (CH), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 493.2702; Found: 493.2725.



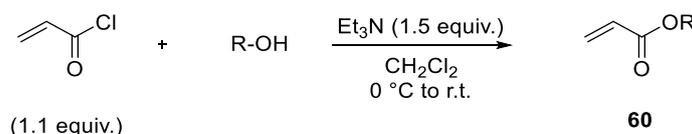
**Allyl 3-((allyloxy)(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-benzylpropanoate (56).** To a mixture of triethylbenzylammonium chloride (4.6 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) into a Schlenk flask under argon was added dry THF (2 mL). Then, allyl bromide (175 μL, 2 mmol, 10 equiv.) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) were subsequently introduced into the mixture at room

temperature and the resulting heterogeneous solution was vigorously stirred for 24 hours. The resulting mixture was diluted by Et<sub>2</sub>O and the organic layer was washed with a 20% NaOH (w/w) aqueous solution (2 × 10 mL). Combined aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The product **56** was isolated (25 mg, 33%) as a yellow oil after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 9/1). *R<sub>f</sub>* = 0.26 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 9/1). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3078, 2981, 2933, 1732, 1702, 1367, 1250, 1153, 1100, 700 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.31-7.17 (5 H, m), 6.00-5.72 (2 H, m), 5.35-5.14 (4 H, m), 4.56-4.44 (2 H, m), 4.32 (2 H, d, *J* = 12.3 Hz), 3.83-3.63 (2 H, m), 3.14-3.05 (1 H, m), 2.99-2.79 (2 H, m), 1.47 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  173.8 (C), 138.5 (C), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (C), 126.7 (CH), 119.9 (CH<sub>2</sub>), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 81.8 (C), 75.9 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 46.1 (CH), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 393.2384; Found: 393.2366.

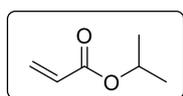
## 5. Enantioselective conjugated addition reaction

### 5.1. Synthesis of acrylate reagents

The Michael acceptors **60c,e,g,i** were synthesized following literature procedures.<sup>134</sup>



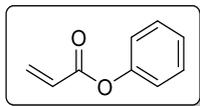
**General procedure for the preparation of Michael acceptors.** To a solution of the corresponding alcohol (20 mmol, 1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL, 0.7 M), Et<sub>3</sub>N (4.0 mL, 30 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and stirred for 30 min. Then, acryloyl chloride (1.8 mL, 22 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and allowed to warm at room temperature and stirred for 2 hours. H<sub>2</sub>O was added to the resulting mixture, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 times) and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O, unless otherwise mentioned) to afford the desired compound **60**.



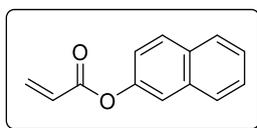
**iso-propyl acrylate (60c).** Following the general procedure with *iso*-propanol (1.5 mL, 20 mmol, 1 equiv.), the title compound was obtained (685 mg, 30%) as a colourless liquid after distillation (b.p. = 108-112 °C at P<sub>atm</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  6.38 (1 H, dd, *J* = 17.3, 1.6

<sup>134</sup> Zhou, B.; Ma, P.; Chen, H.; Wang, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14558.

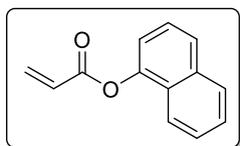
H<sub>z</sub>), 6.09 (1 H, dd,  $J = 17.3, 10.3$  Hz), 5.79 (1 H, dd,  $J = 10.3, 1.6$  Hz), 5.08 (1 H, sept,  $J = 6.3$  Hz), 1.27 (6 H, d,  $J = 6.3$  Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>135</sup>



**Phenyl acrylate (60e).** Following the general procedure with phenol 1.88 g, 20.0 mmol, 1 equiv.), the title compound was obtained (2.1 g, 72%) as a colourless liquid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.46-7.41 (2 H, m), 7.31-7.28 (1 H, m), 7.19-7.16 (2 H, m), 6.65 (1 H, d,  $J = 17.3$  Hz), 6.37 (1 H, dd,  $J = 17.3, 10.4$  Hz), 6.06 (1 H, d,  $J = 10.4$  Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>136</sup>



**2-naphthyl acrylate (60g).** Following the general procedure with 2-naphthol (2.9 g, 20 mmol, 1 equiv.), the title compound was obtained (2.0 g, 50%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.89-7.80 (3 H, m), 7.62-7.61 (1 H, m), 7.53-7.44 (2 H, m), 7.30-7.25 (1 H, m), 6.66 (1 H, d,  $J = 17.2$  Hz), 6.38 (1 H, dd,  $J = 17.2, 10.4$  Hz), 6.05 (1 H, d,  $J = 10.4$  Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>137</sup>



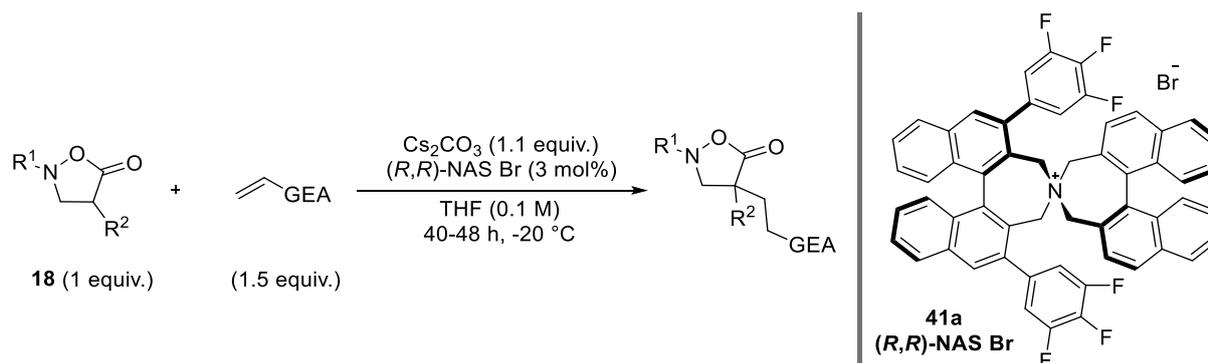
**1-naphthyl acrylate (60i).** Following the general procedure with phenol (2.9 g, 20 mmol, 1 equiv.), the title compound was obtained (2.0 g, 50%) as a colourless liquid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.92-7.85 (2 H, m), 7.78-7.75 (1 H, m), 7.55-7.46 (3 H, m), 7.32-7.29 (1 H, m), 6.75 (1 H, dd,  $J = 17.3, 1.3$  Hz), 6.49 (1 H, dd,  $J = 17.3, 10.4$  Hz), 6.12 (1 H, dd,  $J = 10.4, 1.3$  Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>138</sup>

<sup>135</sup> Miura, T.; Mikano, Y.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3560.

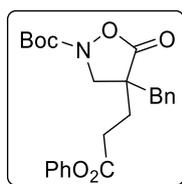
<sup>136</sup> Xue, J.; Huang, X. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2179.

<sup>137</sup> Pham, T. S.; Gönczi, K.; Kardos, G.; Süle, K.; Hegedűs, L.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Szabó, P.; Petneházy, I.; Tóke, L.; Jászay, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1605.

<sup>138</sup> Rigby, C. L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3798.

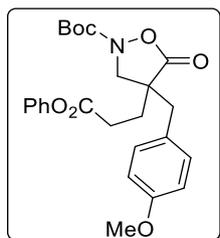
5.2. Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones

**Typical procedure for the preparation of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-one **53**.** In a Schlenk flask loaded with  $(R,R)$ -3,4,5-trifluorophenyl-NAS Bromide **41a** (5.5 mg, 6  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) and the corresponding isoxazolidinone **18** (0.2 mmol, 1 equiv.) was added a solution of the corresponding Michael acceptor (0.3 mmol, 1.5 equiv.) in dry THF (2 mL) under inert atmosphere. The reaction mixture was cooled at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 20 min. Then,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (71.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) was introduced into the mixture at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (bath temperature) and the resulting heterogeneous solution was vigorously stirred at the same temperature for 40 hours (unless otherwise mentioned). The resulting mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the pad was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  5 mL). The organic layer was washed with a 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (w/w) aqueous solution (2  $\times$  20 mL). Combined aqueous layers were extracted with EtOAc (2  $\times$  20 mL). Then, the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography on silica gel gave the desired isoxazolidinone **53**.

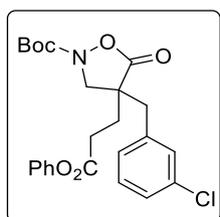


**Tert-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53ae).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a colorless oil (60.1 mg, 71%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc, 5/5/0.2 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.2). Remark: On 1 mmol scale (**18a**) with 3 mol% of catalyst **41a**, 87% isolated yield of **53ae** was obtained after 40 hours with the same enantiomeric excess.  $R_f$  = 0.44 (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.2). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2980, 2932, 1790, 1752, 1715, 1593, 1494, 1370, 1194, 1137, 1078, 846, 749, 701, 499  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$

7.40-7.30 (5 H, m), 7.25-7.18 (3 H, m), 7.09-7.05 (2 H, m), 4.04 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.87 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.12 (1 H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.91 (1 H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.78-2.72 (2 H, m), 2.17-2.12 (2 H, m), 1.50 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.6 (C), 170.8 (C), 155.8 (C), 150.6 (C), 134.6 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 126.1 (CH), 121.5 (CH), 84.4 (C), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 443.2177; Found: 443.2175. HPLC analysis: 87% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 213 nm,  $t_{\text{min}} = 13.5$  min;  $t_{\text{major}} = 14.8$  min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -1.3$  (c 0.65,  $\text{CHCl}_3$ ).

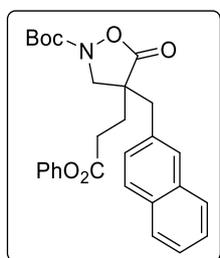


**Tert-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53be).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(4-methoxybenzyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18b** (61.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a yellowish oil (65 mg, 71%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc, 5/5/0.2 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.2).  $R_f = 0.21$  (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.2). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2986, 2934, 2848, 1789, 1752, 1714, 1612, 1514, 1248, 1138, 745, 735  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40-7.35 (2 H, m), 7.26-7.23 (1 H, m), 7.13-7.05 (4 H, m), 6.88-6.85 (2 H, m), 4.04 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.85 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.79 (3 H, s), 3.06 (1 H, d,  $J = 14.1$  Hz), 2.85 (1 H, d,  $J = 14.1$  Hz), 2.77-2.71 (2 H, m), 2.16-2.11 (2 H, m), 1.49 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.7 (C), 170.8 (C), 159.1 (C), 155.7 (C), 150.5 (C), 131.2 (CH), 129.5 (CH), 126.4 (C), 126.0 (CH), 121.5 (CH), 114.3 (CH), 84.3 (C), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 48.8 (C), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 473.2282; Found: 473.2295. HPLC analysis: 79% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 90:10, flow rate 1 mL/min, UV 225 nm,  $t_{\text{min}} = 34.7$  min;  $t_{\text{major}} = 39.0$  min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.6$  (c 0.31,  $\text{CHCl}_3$ ).

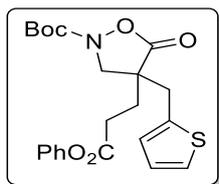


**Tert-butyl 4-(3-chlorobenzyl)-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53ce).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(3-chlorobenzyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18c** (62.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a white solid (61 mg, 66%) after

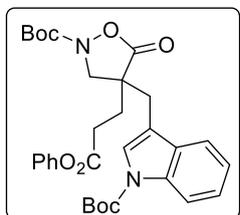
column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 5/5/0.1 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.1).  $R_f = 0.24$  (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.1). mp = 111-112 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3071, 2979, 2927, 1784, 1764, 1723, 1596, 1196, 1141, 1118, 1061, 698, 688 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.41-7.35 (2 H, m), 7.29-7.26 (2 H, m), 7.25-7.20 (2 H, m), 7.11-7.06 (3 H, m), 3.96 (2 H, ABq,  $\Delta\nu_{AB} = 23.3$  Hz,  $J = 11.3$  Hz), 3.11 (1 H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.88 (1 H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.77-2.71 (2 H, m), 2.18-2.12 (2 H, m), 1.50 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  175.2 (C), 170.7 (C), 155.6 (C), 150.6 (C), 136.6 (C), 134.9 (C), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.2 (CH), 121.5 (CH), 84.6 (C), 55.7 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (C), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 477.1787; Found: 477.1778. HPLC analysis: 85% ee (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 216 nm,  $t_{\min} = 12.9$  min;  $t_{\text{major}} = 15.7$  min).  $[\alpha]_D^{20} +5.0$  (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>).



**Tert-butyl 4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53de).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18d** (65.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a white solid (65.6 mg, 69%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 5/5/0.2 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.2). Remark: On 1 mmol scale (**18d**) with 3 mol% of catalyst **41a**, 69% isolated yield of **53de** was obtained after 40 hours giving the same enantiomeric excess.  $R_f = 0.34$  (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.2). mp = 116-118 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3058, 2979, 2940, 1789, 1752, 1724, 1336, 1166, 1146, 1107, 1067, 830, 756 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.85-7.81 (3 H, m), 7.68-7.67 (1 H, m), 7.51-7.48 (2 H, m), 7.40-7.21 (4 H, m), 7.08-7.06 (2 H, m), 4.10 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.91 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.31 (1 H, d,  $J = 14$  Hz), 3.07 (1 H, d,  $J = 14$  Hz), 2.81-2.76 (2 H, m), 2.24-2.17 (2 H, m), 1.44 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  175.7 (C), 170.8 (C), 155.6 (C), 150.6 (C), 133.5 (C), 132.8 (C), 132.2 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 121.6 (CH), 84.4 (C), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (C), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 493.2333; Found: 493.2320. HPLC analysis: 83% ee (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 225 nm,  $t_{\min} = 15.3$  min;  $t_{\text{major}} = 18.3$  min).  $[\alpha]_D^{20} -1.2$  (c 0.25, CHCl<sub>3</sub>).

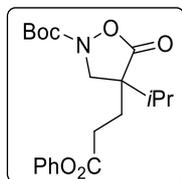


**Tert-butyl 5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)-4-(thiophen-2-ylmethyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53ee).** Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(thiophen-2-ylmethyl)isoxazolidine-2-carboxylate **18e** (56.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a viscous yellow oil (52.6 mg, 61%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 5/5/0.2 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.2). *R<sub>f</sub>* = 0.44 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2980, 2930, 1789, 1751, 1715, 1369, 1322, 1193, 1137, 1069, 846, 752, 690 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.40-7.35 (2 H, m), 7.26-7.21 (2 H, m), 7.09-7.06 (2 H, m), 7.01-6.98 (1 H, m), 6.93-6.92 (1 H, m), 4.02 (2 H, ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}}$  = 35.8 Hz, *J* = 11.3 Hz), 3.23 (2 H, ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}}$  = 25.2 Hz, *J* = 15.1 Hz), 2.85-2.67 (2 H, m), 2.25-2.09 (2 H, m), 1.51 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  175.4 (C), 170.7 (C), 155.8 (C), 150.6 (C), 135.8 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 121.5 (CH), 84.5 (C), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (C), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 449.1741; Found: 449.1750. HPLC analysis: 89% *ee* (column Daicel Chiralpak IA, Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 230 nm, *t*<sub>maj</sub> = 14.8 min; *t*<sub>min</sub> = 19.5 min). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -3.3 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>).



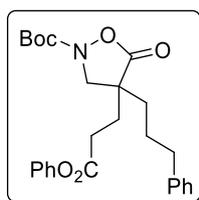
**Tert-butyl 4-((1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53fe).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-((1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18f** (83.3 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (67.3 mg, 60%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 5/5/0.2 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.2). *R<sub>f</sub>* = 0.21 (Petroleum ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 5/5/0.2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2980, 2931, 2855, 1791, 1730, 1453, 1368, 1256, 1193, 1141, 1081, 766, 744, 689 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.17-8.14 (1 H, m), 7.53-7.50 (2 H, m), 7.40-7.21 (5 H, m), 7.08-7.05 (2 H, m), 3.97 (2 H, ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}}$  = 11.8 Hz, *J* = 11.2 Hz), 3.13 (2 H, ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}}$  = 48.4 Hz, *J* = 14.9 Hz), 2.84-2.69 (2 H, m), 2.28-2.23 (2 H, m), 1.68 (9 H, s), 1.47 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  176.7 (C), 170.8 (C), 155.7 (C), 150.6 (C), 149.6 (C), 135.3 (C), 130.7 (C), 129.6 (CH),

126.1 (CH), 125.4 (CH), 124.9 (CH), 123.1 (CH), 121.5 (CH), 118.7 (CH), 115.6 (CH), 113.6 (C), 84.4 (C), 84.2 (C), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (C), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 582.2810; Found: 582.2815. HPLC analysis: 46% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 226 nm, *t*<sub>major</sub> = 14.4 min; *t*<sub>min</sub> = 17.4 min). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.9 (c 0.24, CHCl<sub>3</sub>).



***Tert*-butyl 4-isopropyl-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53he).**

Following the general procedure with *tert*-butyl 4-isopropyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18h** (45.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (54.1 mg, 72%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/Acetone, 9/1 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/Acetone: 9/1). *R*<sub>f</sub> = 0.18 (Petroleum ether/Acetone: 9/1). IR (neat) *v*<sub>max</sub> 2974, 2940, 1789, 1752, 1714, 1369, 1192, 1133, 848, 749, 690, 499 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.41-7.36 (2 H, m), 7.27-7.1 (1 H, m), 7.10-7.06 (2 H, m), 4.03 (1 H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.82 (1 H, d, *J* = 11.3 Hz), 2.82-2.62 (2 H, m), 2.24-2.06 (2 H, m), 1.54 (9 H, s), 1.03 (3 H, d, *J* = 2.9 Hz), 1.01 (3 H, d, *J* = 3.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 175.8 (C), 171.0 (C), 155.8 (C), 150.6 (C), 129.6 (CH), 126.1 (CH), 121.6 (CH), 84.3 (C), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (C), 31.5 (CH), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 395.2177; Found: 395.2178. HPLC analysis: 84% *ee* (column Daicel Chiralpak IB, Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 215 nm, *t*<sub>min</sub> = 13.1 min; *t*<sub>major</sub> = 15.0 min). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -17.4 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>).

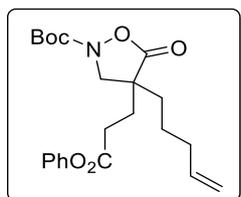


***Tert*-butyl 5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)-4-(3-phenylpropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53je).**

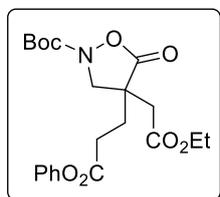
Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(3-phenylpropyl)isoxazolidine-2-carboxylate **18j** (61.1 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a yellowish oil (52 mg, 57%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/Acetone, 9/1 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/Acetone: 9/1). *R*<sub>f</sub> = 0.15 (Petroleum ether/Acetone: 9/1). IR (neat) *v*<sub>max</sub> 2986, 2933, 2861, 1790, 1715, 1752, 1593, 1494, 1369, 1330, 1193, 1136, 1082, 847, 749, 699, 499 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.41-7.26 (4 H, m), 7.25-7.15 (4 H, m), 7.08-7.04 (2 H, m), 3.92 (2 H, ABq, Δ*v*<sub>AB</sub> = 8.3 Hz, *J* = 11.1

## Experimental part

Hz), 2.76-2.51 (4 H, m), 2.21-2.02 (2 H, m), 1.80-1.58 (4 H, m), 1.50 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.9 (C), 170.9 (C), 155.9 (C), 150.6 (C), 141.1 (C), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 121.5 (CH), 84.4 (C), 57.2 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 (C), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$  [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 471.2490; Found: 471.2499. HPLC analysis: 50% *ee* (column Daicel Chiralpak ID (Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\text{min}}$  = 25.6 min;  $t_{\text{major}}$  = 32.7 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -5.7 (c 0.44,  $\text{CHCl}_3$ ).



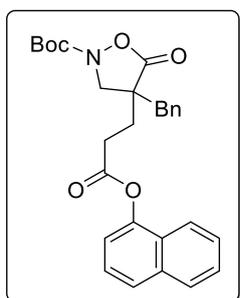
**Tert-butyl 5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)-4-(pent-4-en-1-yl)isoxazolidine-2-carboxylate (53m).** Following the general procedure with *tert*-butyl 5-oxo-4-(pent-4-en-1-yl)isoxazolidine-2-carboxylate **18m** (51.1 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a pale yellow oil (51 mg, 63%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc, 5/5/0.1 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.1).  $R_f$  = 0.17 (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.1). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3084, 2979, 2933, 2868, 1792, 1751, 1715, 1369, 1193, 1138, 1070, 689, 499  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.41-7.35 (2 H, m), 7.26-7.21 (1 H, m), 7.08-7.05 (2 H, m), 5.83-5.70 (1 H, m), 5.07-4.99 (2 H, m), 3.93 (2 H, ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}}$  = 13.3 Hz,  $J$  = 11.1 Hz), 2.81-2.57 (2 H, m), 2.22-2.04 (4 H, m), 1.79-1.31 (4 H, m), 1.53 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  176.0 (C), 170.9 (C), 156.0 (C), 150.6 (C), 137.4 (CH), 129.6 (CH), 126.1 (CH), 121.5 (CH), 115.9 ( $\text{CH}_2$ ), 84.4 (C), 57.2 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 (C), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$  [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 421.2333; Found: 421.2337. HPLC analysis: 75% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 213 nm,  $t_{\text{maj}}$  = 32.9 min;  $t_{\text{min}}$  = 35.9 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -11.3 (c 0.30,  $\text{CHCl}_3$ ).



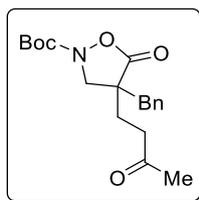
**Tert-butyl 4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate (53ne).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18n** (54.7 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and phenyl acrylate **60e** (44.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 48 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (62.2 mg, 74%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/Acetone, 85/15 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum

## Experimental part

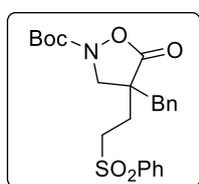
ether/Acetone: 85/15).  $R_f = 0.2$  (Petroleum ether/Acetone: 85/15). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2982, 2936, 1792, 1726, 1371, 1191, 1137, 1024, 847, 752, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40-7.35 (2 H, m), 7.25-7.20 (1 H, m), 7.08-7.05 (2 H, m), 4.18 (2 H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.14-4.08 (2 H, m), 2.84-2.67 (4 H, m), 2.23-2.15 (2 H, m), 1.53 (9 H, s), 1.27 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.1 (C), 170.6 (C), 169.6 (C), 155.9 (C), 150.5 (C), 129.6 (CH), 126.1 (CH), 121.5 (CH), 84.4 (C), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (C), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8$  [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 439.2075; Found: 439.2080. HPLC analysis: 83% ee (column Daicel Chiralpak IA, Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 214 nm,  $t_{\text{maj}} = 25.8$  min;  $t_{\text{min}} = 28.3$  min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.8$  (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).



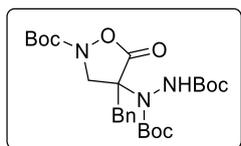
**Tert-butyl 4-benzyl-4-(3-(naphthalen-1-yloxy)-3-oxopropyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (53ai).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and 1-naphthyl acrylate **60i** (59.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (70 mg, 74%) after column chromatography on silica gel (desactivated prior use by eluting Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc, 5/5/0.2 containing 1% of triethylamine, v/v) (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.2).  $R_f = 0.44$  (Petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc: 5/5/0.2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3071, 2986, 2930, 1789, 1756, 1715, 1370, 1224, 1133, 1077, 772, 729, 701  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.89-7.74 (3 H, m), 7.53-7.43 (3 H, m), 7.39-7.31 (3 H, m), 7.26-7.22 (3 H, m), 4.08 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.92 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.16 (1 H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.99-2.90 (3 H, m), 2.26-2.21 (2 H, m), 1.50 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.6 (C), 170.8 (C), 155.8 (C), 146.4 (C), 134.7 (C), 134.6 (C), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.71 (C), 126.69 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.5 (CH), 121.1 (CH), 118.1 (CH), 84.5 (C), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 (C), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$  [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 493.2333; Found: 493.2348. HPLC analysis: 86% ee (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 90:10, flow rate 1 mL/min, UV 221 nm,  $t_{\text{min}} = 30.0$  min;  $t_{\text{major}} = 32.9$  min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.7$  (c 0.49,  $\text{CHCl}_3$ ).



**Tert-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(3-oxobutyl)isoxazolidine-2-carboxylate (64).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and methyl vinyl ketone (25  $\mu$ L, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a yellow oil (53 mg, 76%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 8/2).  $R_f$  = 0.26 (Petroleum ether/EtOAc: 8/2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2986, 2931, 1791, 1735, 1715, 1370, 1291, 1237, 1144, 1064, 988, 700, 487  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.35-7.28 (3 H, m), 7.17-7.14 (2 H, m), 3.97 (1 H, d,  $J$  = 11.2 Hz), 3.77 (1 H, d,  $J$  = 11.2 Hz), 3.06 (1 H, d,  $J$  = 13.9 Hz), 2.83 (1 H, d,  $J$  = 13.9 Hz), 2.62-2.57 (2 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.00-1.94 (2 H, m), 1.49 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  206.4 (C), 175.9 (C), 155.7 (C), 134.8 (C), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 84.3 (C), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 (C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$  [(M+NH $_4$ ) $^+$ ]: 365.2071; Found: 365.2075. HPLC analysis: 83% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 80:20, flow rate 1 mL/min, UV 213 nm,  $t_{\min}$  = 23.3 min;  $t_{\text{major}}$  = 25.3 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -9.6 (c 0.37,  $\text{CHCl}_3$ ).

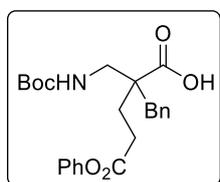


**Tert-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)isoxazolidine-2-carboxylate (65).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and vinyl sulfone (50.4 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) for 40 hours, the title compound was obtained as a white solid (48.0 mg, 54%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Acetone: 8/2).  $R_f$  = 0.24 (Petroleum ether/Acetone: 8/2). mp = 152-153  $^{\circ}\text{C}$ . IR (neat)  $\nu_{\max}$  2924, 2853, 1790, 1717, 1448, 1370, 1307, 1144, 1085, 738, 702, 688, 533  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.90-7.87 (2 H, m), 7.72-7.68 (1 H, m), 7.62-7.57 (2 H, m), 7.31-7.26 (3 H, m), 7.10-7.07 (2 H, m), 4.00 (1 H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 3.73 (1 H, d,  $J$  = 11.3 Hz), 3.24-3.18 (2 H, m), 3.01 (1 H, d,  $J$  = 14.0 Hz), 2.82 (1 H, d,  $J$  = 14.0 Hz), 2.13-2.08 (2 H, m), 1.48 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.8 (C), 155.5 (C), 138.6 (C), 134.3 (CH), 133.9 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 84.7 (C), 56.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.2 (C), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  [(M+NH $_4$ ) $^+$ ]: 463.1897; Found: 463.1886. HPLC analysis: 83% *ee* (column Daicel Chiralpak IA, Heptane/IPA = 90:10, flow rate 1 mL/min, UV 205 nm,  $t_{\text{maj}}$  = 23.4 min;  $t_{\min}$  = 46.7 min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -13.1 (c 0.58,  $\text{CHCl}_3$ ).



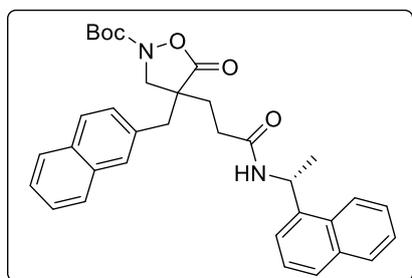
**Di-tert-butyl 1-(4-benzyl-2-(tert-butoxycarbonyl)-5-oxoisoxazolidin-4-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (70).** Following the general procedure with *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate **18a** (55.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and di-*tert*-butyl azodicarboxylate (69.1 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.), the title compound was obtained as a white solid (94 mg, 93%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Acetone: 85/15).  $R_f = 0.28$  (Petroleum ether/Acetone: 85/15). mp = 194-195 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3329, 2978, 2930, 1797, 1736, 1706, 1681, 1503, 1369, 1249, 1155, 852, 744  $\text{cm}^{-1}$ . Remark: broad or split signals were observed likely due to rotamers issues which were attempted to be assigned as minor or major rotamers.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.33-7.21 (5 H, m), 6.50 (1 H, NH, brs, major), 6.26 (1 H, NH, brs, minor), 4.52-4.15 (2 H, brm, major + minor), 3.24 (1 H, d,  $J = 13.3$  Hz), 3.06 (1 H, d,  $J = 13.3$  Hz), 1.51 (9 H, brs), 1.46 (9 H, brs), 1.38 (9 H, brs).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  172.1 (C, major), 171.9 (C, minor), 155.9 (C), 155.1 (C), 154.3 (C), 132.4 (C, major), 132.1 (C, minor), 130.7 (CH, major + minor), 129.0 (CH, minor), 128.9 (CH, minor), 128.2 (CH, minor), 128.0 (CH, major), 83.4 (C, major or minor), 83.2 (C, major or minor), 83.1 (C, major or minor), 82.4 (C, major or minor), 67.9 (C, major), 67.6 (C, minor), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 ( $\text{CH}_2$ , broad signal, minor), 40.5 ( $\text{CH}_2$ , broad signal, major), 28.3 ( $\text{CH}_3$ , broad signal), 28.2 ( $\text{CH}_3$ , broad signal), 28.1 ( $\text{CH}_3$ , broad signal). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_8$  [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 525.2919; Found: 525.2918. HPLC analysis: 90% *ee* (column Daicel Chiralpak IC, Heptane/IPA = 90:10, flow rate 1 mL/min, UV 202 nm,  $t_{\min} = 7.8$  min;  $t_{\text{major}} = 15.0$  min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.9$  (c 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.3. Synthetic transformations of $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidin-5-ones



**2-benzyl-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)-5-oxo-5-phenoxy-pentanoic acid (54ae).** To a stirred degassed solution of *tert*-butyl 4-benzyl-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate **53ae** (42.5 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in 1,4-dioxane (1 mL) was added Pd/C (10% w/w, 10.6 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.). The resulting mixture was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) at 90 °C for 6 hours. Then, the reaction mixture was filtered on a pad of Celite® and washed by  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure. The title compound was obtained as a white oil (30 mg, 70%) after

column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3).  $R_f = 0.14$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3066, 3034, 2926, 2858, 1757, 1699, 1594, 1494, 1367, 1193, 1162, 733, 701, 688 cm<sup>-1</sup>. Remark: broad or split signals were observed likely due to rotamers issues which were attempted to be assigned as minor or major rotamers. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  9.12 (1 H, broad signal), 7.38-7.17 (8 H, m), 7.06 (2 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.42 (1 H, brs, minor), 5.01 (1 H, brs, major), 3.46-3.30 (2 H, m), 3.07 (1 H, d,  $J = 13.7$  Hz), 2.89 (1 H, d,  $J = 13.6$  Hz), 2.80-2.75 (2 H, m), 2.18-2.03 (2 H, m), 1.50-1.44 (9 H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  180.5 (C, major), 178.8 (C, minor), 172.0 (C, major), 171.6 (C, minor), 158.1 (C, minor), 156.4 (C, major), 150.7 (C, major + minor), 136.0 (C, major + minor), 130.1 (CH, major + minor), 129.5 (CH, major + minor), 128.6 (CH, major + minor), 127.2 (CH, major + minor), 125.9 (CH, major + minor), 121.6 (CH, major + minor), 81.2 (C, minor), 79.9 (C, major), 51.0 (C, major), 50.8 (C, minor), 44.4 (CH<sub>2</sub>, minor), 43.4 (CH<sub>2</sub>, major), 41.0 (CH<sub>2</sub>, major), 40.3 (CH<sub>2</sub>, minor), 29.8 (CH<sub>2</sub>, minor), 29.6 (CH<sub>2</sub>, major), 28.7 (CH<sub>2</sub>, major + minor), 28.5 (CH<sub>3</sub>, major + minor). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 428.2068; Found: 428.2073.  $[\alpha]_D^{20} +4.5$  (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>).



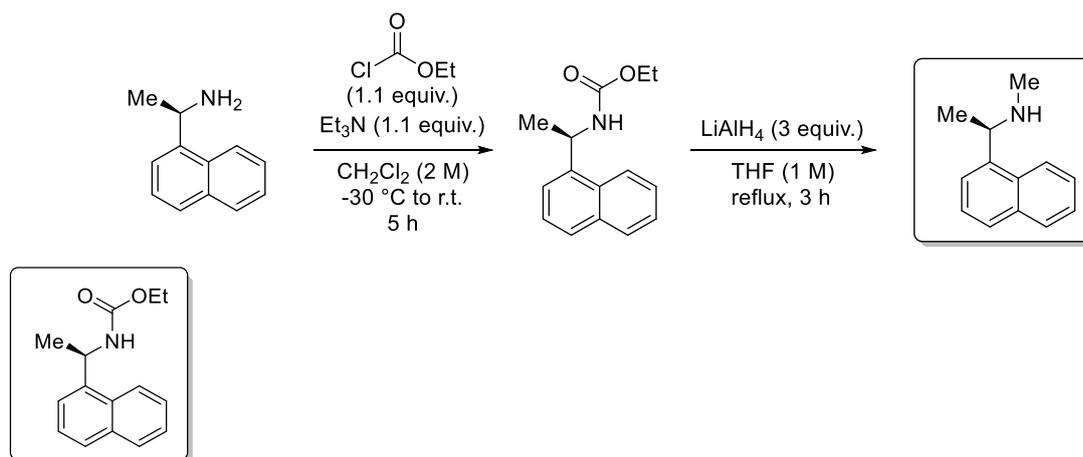
**Tert-butyl-4-(3-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)amino)-3-oxopropyl)-4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxoisoxazolidine-2-carboxylate (72).** Under inert atmosphere, (*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine **71** (19  $\mu$ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) and distilled Et<sub>3</sub>N (40  $\mu$ L, 0.3 mmol, 3 equiv.) were added subsequently to a solution of *tert*-butyl 4-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxo-4-(3-oxo-3-phenoxypropyl)isoxazolidine-2-carboxylate **53de** (47.5 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in *t*-BuOH (1 mL). The reaction mixture was stirred at 90 °C in a sealed tube for 24 hours. The crude was evaporated under reduced pressure. The title compound was obtained as a reddish sticky oil (16 mg, 30%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 7/3).  $R_f = 0.14$  (Petroleum ether/EtOAc: 7/3). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3300, 3059, 2962, 2924, 2852, 1791, 1716, 1642, 1600, 1534, 1369, 1259, 1142, 1099, 1018, 799, 778, 737, 478 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  8.08-8.04 (1 H, m), 7.88-7.75 (5 H, m), 7.60-7.57 (1 H, m), 7.53-7.42 (6 H, m), 7.24-7.21 (1 H, m), 5.97-5.87 (1 H, m), 5.73-5.70 (1 H, m), 4.03 (1 H, d,  $J = 11.1$  Hz), 3.84 (1 H, d,  $J = 11.1$  Hz), 3.20 (1 H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.96 (1 H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.36-2.30 (2 H, m), 2.16-2.11 (2 H, m), 1.65 (3 H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.41 (9 H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  175.9 (C), 170.0 (C), 155.5 (C), 138.2 (C), 134.0 (C), 133.4 (C), 132.7 (C), 132.3 (C), 131.1 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 123.4 (CH), 122.7 (CH),

84.2 (C), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (C), 44.8 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>).  
 HRMS (ESI<sup>-</sup>): calcd for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [(M+Cl)<sup>-</sup>]: 587.2318; Found: 587.2326.

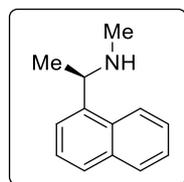
## 6. Synthesis of new phase-transfer catalysts

### 6.1. Synthesis of enantiopure amine

(*R*)-*N*-methyl-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine was synthesized following literature procedures.<sup>139</sup>



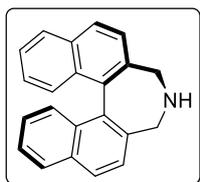
**ethyl (*R*)-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)carbamate.** To a solution of (*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine (960  $\mu$ L, 6 mmol, 1 equiv.) and Et<sub>3</sub>N (890  $\mu$ L, 6.6 mmol, 1.1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL, 2 M), ethyl chloroformate (630  $\mu$ L, 6.6 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -30 °C. After complete addition, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 5 hours. The resulting mixture was acidified with an aqueous solution of 0.1 M HCl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were washed with an aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to give the title compound which was used as well without further purification. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub>.8.15-8.09 (1 H, m), 7.89-7.85 (1 H, m), 7.80-7.77 (1 H, m), 7.58-7.52 (4 H, m), 5.68-5.64 (1 H, m), 4.97 (1 H, br s), 4.13 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.65 (3 H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.22 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>139</sup>



**(*R*)-*N*-methyl-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine.** To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (684 mg, 18 mmol, 3 equiv.) in THF (4 mL), ethyl (*R*)-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)carbamate dissolved in THF (2 mL) was added dropwise at -5 °C (bath temperature). After the complete addition, the mixture

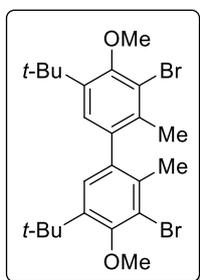
<sup>139</sup> Rezaei, H.; Marek, I.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2477.

was refluxed for 3 hours. The resulting mixture was cooled to room temperature and H<sub>2</sub>O (240 μL) was added followed by an aqueous solution of 15% (w/w) NaOH (440 μL) and H<sub>2</sub>O (500 μL). The precipitate was filtrated on a pad of Celite®, washed with hot EtOAc and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Chromatography column on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1) was performed to give the title compound (420 mg, 38% over 2 steps) as colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>. 8.18 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.90-7.86 (1 H, m), 7.76 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.65 (1 H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.56-7.45 (3 H, m), 4.57 (1 H, q, *J* = 6.6 Hz), 2.57 (1 H, br s), 2.43 (3 H, s), 1.53 (3 H, d, *J* = 6.6 Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>139</sup>



**(R)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (84).** The title compound was synthesized from (*R*)-BINOL with 47% yield over 5 steps following Maruoka procedures.<sup>140</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.00-7.92 (4 H, m), 7.58 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.50-7.41 (4 H, m), 7.30-7.24 (2 H, m), 3.85 (2 H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.52 (2 H, d, *J* = 12.2 Hz). The analytical data match the previously reported NMR analysis.

## 6.2. Synthesis of the *tropos* part

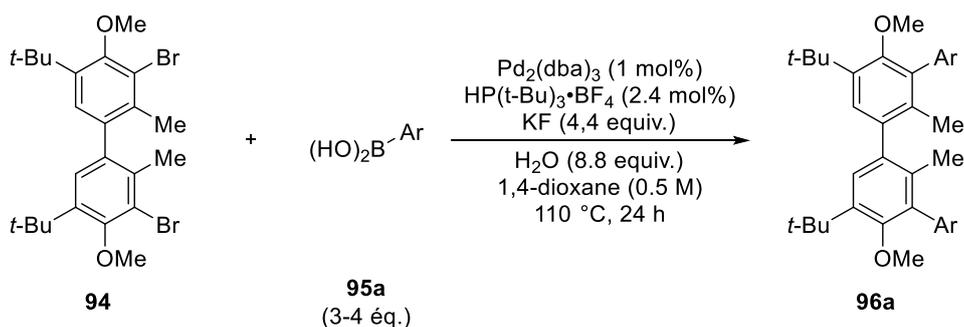


**3,3'-Dibromo-5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethylbiphenyl (94).** The title compound **94** was synthesized from commercially available 2-*tert*-butyl-5-methyl-phenol **90** with 28% yield over 3 steps following Lygo procedures.<sup>141</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.01 (2 H, s), 3.98 (6 H, s), 2.12 (6 H, s), 1.40 (18 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>141</sup>

<sup>140</sup> (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Soc. Chem.* **2003**, *125*, 5139. (b) Ikunaka, M.; Maruoka, K.; Okuda, Y.; Ooi, T. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 644.

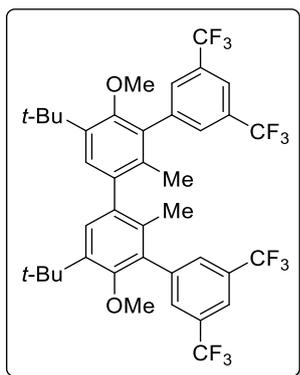
<sup>141</sup> (a) Lygo, B.; Allbutt, B.; James, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629. (b) Lygo, B.; Allbutt, B. *Synlett* **2004**, 0326. (c) Lygo, B.; Allbutt, B.; Beaumont, D. J.; Butt, U.; Gilks, J. A. R. *Synlett* **2009**, 675.

## Experimental part



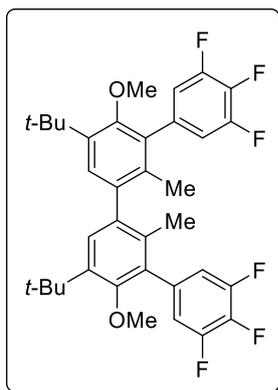
### General procedure for the Pd/P(*t*-Bu)<sub>3</sub>-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Couplings.<sup>142</sup>

Premixed of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/HP(*t*-Bu)<sub>3</sub>•BF<sub>4</sub> (Pd:P(*t*-Bu)<sub>3</sub> = 1:1.2, 1 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), the boronic acid **95** (4 equiv.), KF (127.8 mg, 2.2 mmol, 4.4 equiv.), 3,3'-dibromo-5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyl **94** (256 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and H<sub>2</sub>O (80 μL, 4.4 mmol, 8.8 equiv.) were introduced into a tube and flushed with argon for 5 min. Dry 1,4-dioxane (1 mL, 0.5 M) was added to a mixture. The reaction was sealed and heated at 110 °C for 24 hours. Then, the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et<sub>2</sub>O, filtered on a pad of Celite® and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel was performed to give the desired compound **96**.



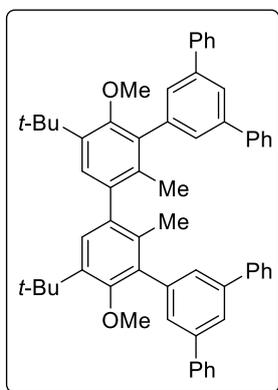
**5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,5-bistrifluoromethylphenyl)-biphenyl (96a)**. Following the general procedure with 3,5-(bistrifluoromethyl)phenylboronic acid **95a** (515.9 mg, 2 mmol, 4 equiv.), the title compound was obtained (350.4 mg, 90%) as a colourless solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.89-7.86 (6 H, m), 7.17 (2 H, s), 3.16 (6 H, s), 1.76 (6 H, s), 1.42 (18 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>141</sup>

<sup>142</sup> Lou, S.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2081.



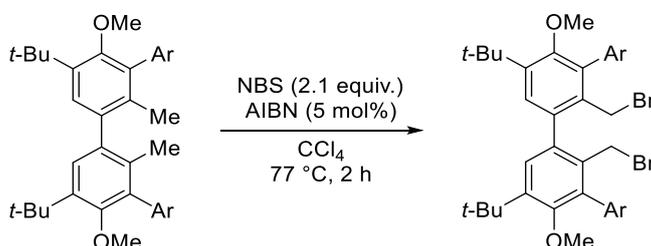
**5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)-biphenyl (96b).**

Following the general procedure with 3,4,5-trifluorophenylboronic acid **95b** (352 mg, 2 mmol, 4 equiv.), the title compound was obtained (209 mg, 68%) as a colourless solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.13 (2 H, s), 7.06-7.00 (4 H, m), 3.27 (6 H, s), 1.77 (6 H, s), 1.40 (18 H, s).

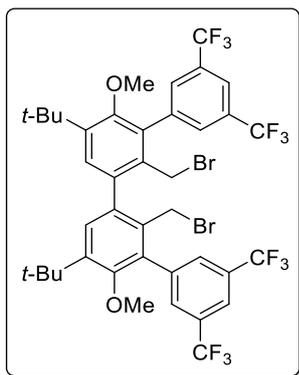


**5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,4,5-terphenyl)-biphenyl (96c).**

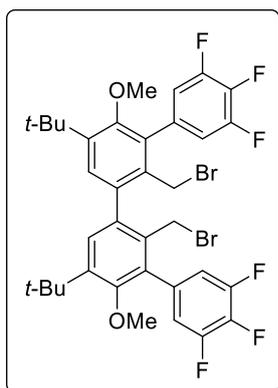
Following the general procedure with terphenylboronic acid **95c** (548 mg, 2 mmol, 4 equiv.), the title compound was obtained (284 mg, 70%) as a colourless solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.83-8.82 (2 H, m), 7.73-7.59 (12 H, m), 7.50-7.36 (12 H, m), 7.21 (2 H, s), 3.30 (6 H, s), 1.92 (6 H, s), 1.44 (18 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>141</sup>



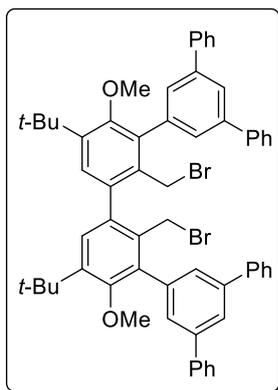
**General procedure for radical bromination reaction.**<sup>141</sup> To a solution of **96a-c** in  $\text{CCl}_4$  (0.07 M), NBS (2.1 equiv.) and AIBN (5 mol%) were added sequentially. The mixture was placed under an argon atmosphere and heated at 77 °C for 2 hours. Then, the mixture was cooled to room temperature, filtered through silica gel and evaporated under reduced pressure to give the desired compound **83** without further purification.



**5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-biphenyl (83a).** Following the general procedure with 5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-biphenyl **96a** (276 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.), NBS (131 mg, 0.74 mmol, 2.1 equiv.) and AIBN (2.9 mg, 17.5  $\mu$ mol, 5 mol%) in  $\text{CCl}_4$  (4.7 mL), the title compound was obtained (328 mg, 100%) as a white solid without any purification.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 8.15 (2 H, s), 7.97 (4 H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.40 (2 H, d,  $J = 1.0$  Hz), 3.95 (2 H, d,  $J = 10.2$  Hz), 3.89 (2 H, d,  $J = 10.2$  Hz), 3.22 (6 H, s), 1.44 (18 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>141</sup>

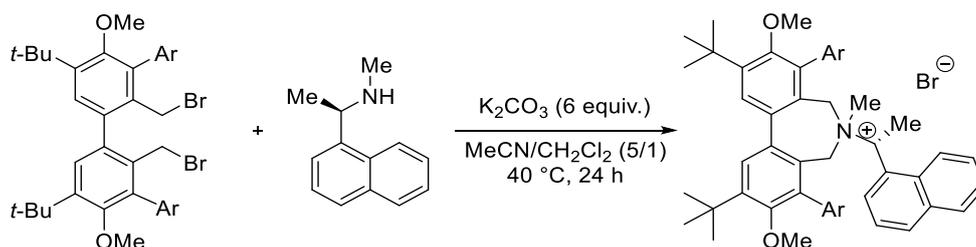


**5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)-biphenyl (83b).** Following the general procedure with 5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)-biphenyl **96b** (234 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.), NBS (142 mg, 0.8 mmol, 2.1 equiv.) and AIBN (3.3 mg, 19  $\mu$ mol, 5 mol%) in  $\text{CCl}_4$  (5.2 mL), the title compound was obtained (293 mg, 100%) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 7.36-7.24 (4 H, m), 7.17-7.11 (2 H, m), 4.05 (2 H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.94 (2 H, d,  $J = 10.0$  Hz), 3.31 (6 H, s), 1.42 (18 H, s).

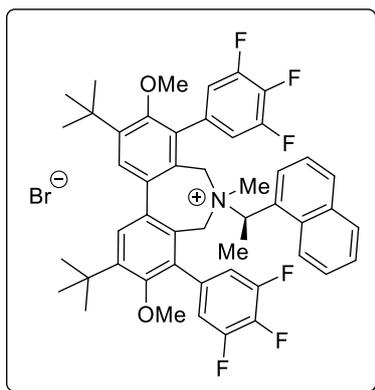


**5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-(3,4,5-terphenyl)-biphenyl (83c).** Following the general procedure with 5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,4,5-terphenyl)-biphenyl **96c** (150 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.), NBS (78 mg, 0.4 mmol, 2.1 equiv.) and AIBN (2.0 mg, 9.5  $\mu$ mol, 5 mol%) in  $\text{CCl}_4$  (2.0 mL), the title compound was obtained (184 mg, 100%) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.91-7.71 (14 H, m), 7.51-7.31 (14 H, m), 4.25 (2 H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.12 (2 H, d,  $J = 9.6$  Hz), 3.34 (6 H, s), 1.48 (18 H, s). Remark: As the isolated title compound was not pure, supplementary analysis were not performed.

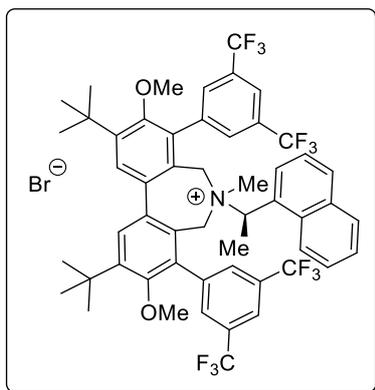
### 6.3 Preparation of the ammonium salts



**General procedure for the preparation of the ammonium salts 43.** Dibromide **83** (1 equiv.) was dissolved in a mixture of  $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5/1), then (*R*)-*N*-methyl-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine (1.1 equiv.) and potassium carbonate (6 equiv.) were added subsequently. The mixture was stirred at 40 °C for 24 hours, then filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography column on silica gel to afford the desired salts **43**.

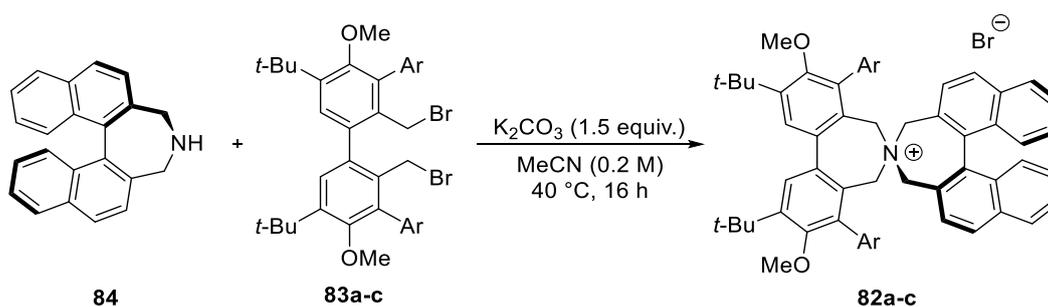


**(R)-2,10-di-tert-butyl-3,9-dimethoxy-6-methyl-6-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-4,8-bis(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin-6-ium bromide (43a).** Following general procedure with 5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)-biphenyl **96b** (100 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.), (*R*)-*N*-methyl-1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine (26.7 mg, 0.14 mmol, 1.1 equiv.) and potassium carbonate (107 mg, 0.77 mmol, 6 equiv.) in MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 mL), the title compound was obtained (47 mg, 41%) as a yellow solid after chromatography column on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5). *R<sub>f</sub>* = 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5). mp = 116-118 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.99 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.93 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.68-7.59 (1 H, m), 7.51-7.39 (5 H, m), 7.31-7.26 (3 H, m), 7.19-7.14 (1 H, m), 7.05-7.03 (1 H, m), 5.92-5.83 (2 H, m), 5.24 (1 H, m), 3.93 (1 H, d, *J* = 14.8 Hz), 3.33-3.23 (4 H, m), 3.13-3.00 (4 H, m), 2.95 (3 H, s), 1.58 (9 H, s), 1.44 (9 H, s), 1.32 (3 H, d, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 157.9 (C), 157.7 (C), 147.4 (C), 147.2 (C), 137.4 (C), 136.8 (C), 134.9 (C), 133.8 (C), 131.78 (CH), 131.75 (C), 130.8 (C), 130.6 (C), 130.5 (C), 130.3 (CH), 128.7 (CH), 128.20 (CH), 128.15 (CH), 127.5 (C), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.1 (C), 124.8 (CH), 123.4 (C), 119.4 (CH), 117.7 (CH), 117.5 (CH), 116.2 (CH), 115.9 (CH), 114.8 (CH), 114.5 (CH), 114.0 (CH), 113.8 (CH), 62.1 (CH), 60.7 (CH<sub>3</sub>), 60.6 (CH<sub>3</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>).

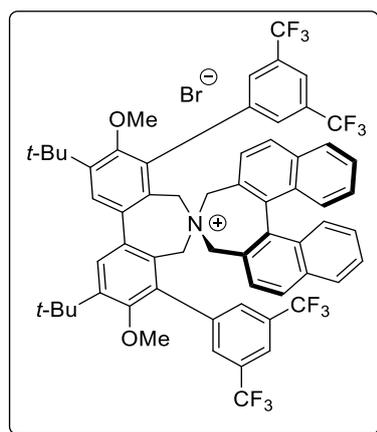


**(R)-4,8-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,10-di-tert-butyl-3,9-dimethoxy-6-methyl-6-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin-6-ium bromide (43b).** Following general procedure with 5,5'-Di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-3,3'-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-biphenyl **96a** (68 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.), (*R*)-*N*-methyl-1-

(naphthalen-1-yl)ethan-1-amine (15.0 mg, 0.08 mmol, 1.1 equiv.) and potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol, 6 equiv.) in MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.2 mL), the title compound was obtained (36 mg, 48%) as a yellow solid after chromatography column on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.29 (1 H, s), 8.07-8.03 (2 H, m), 7.91 (2 H, dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.54-7.46 (3 H, m), 7.38-7.25 (3 H, m), 7.06 (1 H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.80 (1 H, s), 5.49 (1 H, d, *J* = 14.7 Hz), 5.19 (1 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.16 (1 H, d, *J* = 14.7 Hz), 3.37 (1 H, d, *J* = 13.1 Hz), 3.19 (3 H, s), 3.01 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 2.80 (1 H, d, *J* = 13.1 Hz), 1.59 (9 H, s), 1.45 (9 H, s). The analytical data match the previously reported NMR analysis.<sup>141</sup>

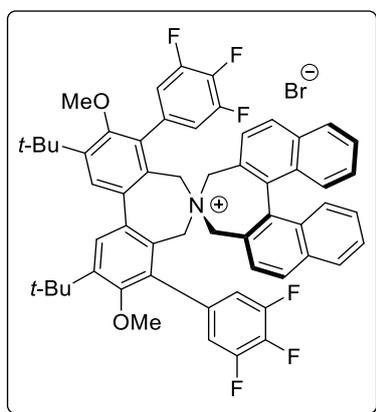


**General procedure for the preparation of ammonium salts **82**.** In a sealed tube, (*R*)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine **84** (1 equiv.) and the dibromo compound **83** (1.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) were solubilized in dry MeCN (0.1 M) under argon atmosphere. The resulting mixture was heated at 85 °C (bath temperature) for 16 h. Then, the mixture was cooled to room temperature, filtered on a pad of Celite® and evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) was performed to obtain the desired ammonium salt **82**.

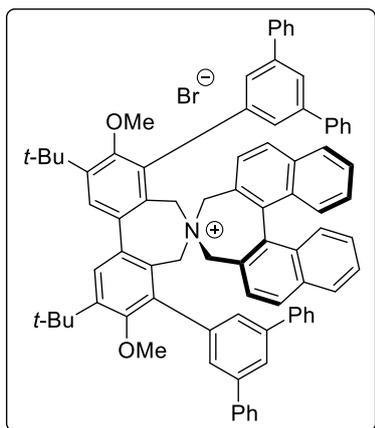


**(*R*)-4,8-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,10-di-*tert*-butyl-3,9-dimethoxy-3',5,5',7'-tetrahydrospiro[dibenzo[*c,e*]azepine-6,4'-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin]-6-ium bromide (**82a**).** Following the general procedure with (*R*)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine **84** (59 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), 5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bisbromomethyl-3,3'-(3,5-bistrifluoromethylphenyl)-biphenyl **83a** (206 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41.5 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dry MeCN (2 mL), the desired product was

obtained (85 mg, 37%) as a brownish solid.  $R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2962, 2897, 2160, 2027, 1968, 1276, 1244, 1134, 1084, 825  $\text{cm}^{-1}$ . Remark: We were not able to accurately describe the  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the aromatic area, due to the complexity issue of several quadruplet signals of the carbon atoms coupled with fluorine atoms.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.12 (2 H, s), 7.95-7.85 (6 H, m), 7.68 (2 H, s), 7.60-7.52 (4 H, m), 7.35-7.22 (6 H, m), 4.96 (2 H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.79 (2 H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.67 (2 H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.27 (6 H, s), 2.52 (2 H, d,  $J = 12.0$  Hz), 1.53 (18 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  158.1 (C), 147.4 (C), 138.6 (C), 137.5 (C), 136.6 (C), 134.4 (C), 134.2 (C), 131.9 (CH), 131.8 (C), 131.5 (C), 131.4 (C), 130.7 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (C), 124.5 (C), 124.3 (C), 121.1 (CH), 120.9 (C), 120.7 (C), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 (CH), 59.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (C), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{62}\text{H}_{52}\text{F}_{12}\text{NO}_2$  [(M)<sup>+</sup>]: 1070.3801; Found: 1070.3816.



**(R)-4,8-bis(3,4,5-trifluorophenyl)-2,10-di-tert-butyl-3,9-dimethoxy-3',5,5',7-tetrahydrospiro[dibenzo[c,e]azepine-6,4'-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin]-6-ium bromide (82b).** Following the general procedure with (*R*)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine **84** (26 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), 5,5'-di-tert-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bisbromomethyl-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)-biphenyl **83b** (74 mg, 96  $\mu\text{mol}$ , 1.1 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (18.4 mg, 133  $\mu\text{mol}$ , 1.5 equiv.) in dry MeCN (1 mL), the desired product was obtained (19 mg, 38%) as a brownish solid.  $R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2965, 2924, 2854, 2161, 2015, 1975, 1614, 1526, 1400, 1244, 1042, 840  $\text{cm}^{-1}$ . Remark: We were not able to accurately describe the  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the aromatic area, due to the complexity issue of several doublet signals of the carbon atoms coupled with fluorine atoms.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.05-7.97 (6 H, m), 7.64-7.59 (4 H, m), 7.45-7.31 (6 H, m), 6.73-6.67 (2 H, m), 4.94 (2 H, d,  $J = 12.3$  Hz), 4.77 (2 H, d,  $J = 13.5$  Hz), 4.09 (2 H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.28 (6 H, s), 2.84 (2 H, d,  $J = 13.5$  Hz), 1.49 (18 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  158.1 (C), 147.0 (C), 137.2 (C), 136.7 (C), 134.3 (C), 130.8 (C), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (C), 124.3 (C), 116.4 (CH), 116.1 (CH), 115.2 (CH), 115.0 (CH), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 ( $\text{CH}_3$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (C), 30.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{50}\text{F}_6\text{NO}_2$  [(M)<sup>+</sup>]: 906.3740; Found: 906.3750.



**(R)-4,8-di([1,1':3',1''-terphenyl]-5'-yl)-2,10-di-tert-butyl-3,9-dimethoxy-3',5,5',7-tetrahydrospiro[dibenzo[c,e]azepine-6,4'-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin]-6-ium (82c).**

Following the general procedure with (*R*)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine **84** (26 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), 5,5'-di-*tert*-butyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bisbromomethyl-3,3'-(3,4,5-trifluorophenyl)-biphenyl **83b** (74 mg, 96  $\mu$ mol, 1.1 equiv.),  $K_2CO_3$  (18.4 mg, 133  $\mu$ mol, 1.5 equiv.) in dry MeCN (1 mL), the desired product was obtained (19 mg, 38%) as a brownish solid.  $R_f = 0.30$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$ : 95/5).  $^1H$  NMR (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  7.79-7.02 (42 H, m), 4.62-4.55 (4 H, m), 4.28 (2 H, d,  $J = 13.1$  Hz), 3.38 (6 H, s), 2.59 (2 H, d,  $J = 12.5$  Hz), 1.55 (18 H, s).

Remarks: As the isolated title compound was not pure, supplementary analysis were not performed.

## Curriculum Vitae

**Timothée CADART**

40, rue Stanislas Girardin

76000 ROUEN

FRANCE

8<sup>th</sup> November 1988

+ 33 (0)6 87 76 09 41

[timothee.cadart@gmail.com](mailto:timothee.cadart@gmail.com)

French

**Seeking a post-doctoral position in Organic chemistry**

### EDUCATION

---

- **2014-October 27<sup>th</sup> 2017: PhD in Organic Chemistry**

*Enantioselective phase-transfer catalytic functionalization of isoxazolidin-5-ones: an approach to  $\beta^{2,2}$ -amino acids.*

Heterocyclic team, COBRA laboratory, University of Rouen-Normandie (UMR CNRS 6014)

Supervisors: Dr. Jean-François Brière **in a collaboration** with Dr. Stéphane Perrio (LCMT, Caen, France).

*Keywords: enantioselective synthesis, Organocatalysis, phase-transfer catalysis, methodology, design of axially chiral catalyst, HPLC analysis.*

- **2013-1014: Research Master's degree in Organic Chemistry, Life and Green Chemistry** with a foreign trainee period

University of Aix-Marseille (Marseille, France)

↳ **2014 (five months): Msc. academic internship** (Prague, Czech Republic)

*Enantioselective Allylation of tert-Butyldimethylsilyl-Protected Vanillin and Synthesis of a Lignan Derivative Isolated from Machilus wangchiana.*

Supervisor: Pr. Martin Kotora (Charles University)

*Keywords: Organometallic chemistry, Organocatalysis, Multi-step chemistry, Schlenk method*

- **2008-2013: Bachelor and 1st year of Master's degree in Organic Chemistry**

University of Aix-Marseille (Aix-en-Provence followed by Marseille, France)

### OTHER RELEVANT RESEARCH EXPERIENCES

---

- **2013 (four months): Msc. internship in industrial company (Provence Technologies)**

Supervisors: Dr. Babak Sayah and Dr. Bertrand Puget (Marseille, France)

*Keywords: Custom synthesis, Carbohydrate chemistry, Preparative purification, multi steps synthesis (from mg to 2kg scale)*

- **2012 (one month): Msc. Internship in Organic Synthesis**

*The Synthesis of molecular building blocks of Tedanolide*

Supervisor: Dr. Laurent Commeiras (UMR 7313 Stereo group, Marseille, France)

*Keywords: Asymmetric synthesis, multi steps synthesis.*

- **2012 (two month): Voluntary internship in Organic Synthesis**

*The synthesis of Triazoles via organoclick's reaction*

Supervisor: Dr. Cyril Bressy (UMR 7313 Stereo group, Marseille, France)

## Annexes

Keywords: methodology, Organocatalysis, Click chemistry.

### OTHER COMPETENCES & TECHNIQUES

---

- |  |   |
|--|---|
| ↪ Practical skills ( <b>Schlenk technics, HPLC</b> )   | ↪ <b>Bibliographic research</b> (Scifinder®, Reaxys)                              |
| ↪ Characterization of organic compound ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, IR, MS analysis, HPLC, LCMS) | ↪ <b>Language:</b> French (Native speaker), English (professional and scientific) |

### PUBLICATIONS

---

1. Enantioselective Phase-Transfer Catalyzed  $\alpha$ -Sulfanylation of Isoxazolidin-5-ones: An Entry to  $\beta^{2,2}$ -Amino Acid Derivatives.

**Cadart, T.;** Berthonneau, C.; Levacher, V.; Perrio, S.; Brière, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15261. ([DOI:10.1002/chem.201603910](https://doi.org/10.1002/chem.201603910))

2. Meldrum's Acid: a Useful Platform in Asymmetric Organocatalysis

Pair, E.; **Cadart, T.;** Levacher, V.; Brière, J.-F. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1882. ([DOI:10.1002/cctc.201600247](https://doi.org/10.1002/cctc.201600247))

3. Enantioselective Allylation of *tert*-Butyldimethylsilyl-Protected Vanillin and Synthesis of a Lignan Derivative Isolated from *Machilus wangchiana*.

**Cadart, T.;** Koukal, P.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7556. ([DOI:10.1002/ejoc.201403094](https://doi.org/10.1002/ejoc.201403094))

### POSTERS & ORAL COMMUNICATIONS

---

#### Posters

- ↪ Doctoral school 2017 (Rouen, France)
- ↪ Doctoral school 2016 (Caen, France)
- ↪ Charm3at School 2015 (Valencay, France)

#### Oral Communications (english)

- ↪ Doctoral school 2016 (Caen, France)
- ↪ 27<sup>th</sup> ECHC 2016 (Amsterdam, The Netherlands) → *Selected for a short-lecture*

### REFERENCES

---

<b>Dr. Jean-François Brière</b> <i>COBRA-Rouen</i>	jean-francois.briere@insa-rouen.fr	+33 (0)2 35 52 24 64
<b>Dr. Stéphane Perrio</b> <i>LCMT-Caen</i>	stephane.perrio@ensicaen.fr	+33 (0)2 32 45 28 84
<b>Pr. Martin Kotora</b> <i>Prague University</i>	martin.kotora@natur.cuni.cz	+42 (0)2 21 95 10 58
<b>Dr. Babak Sayah</b> <i>Provence Technologies</i>	<a href="mailto:bsayah@provotech.com">bsayah@provotech.com</a>	-
<b>Dr. Laurent Commeiras</b> <i>UMR 7313-Marseille</i>	<a href="mailto:laurent.commeiras@univ-amu.fr">laurent.commeiras@univ-amu.fr</a>	+33 (0)4 91 28 91 26
<b>Dr. Cyril Bressy</b> <i>UMR 7313-Marseille</i>	<a href="mailto:cyril.bressy@univ-amu.fr">cyril.bressy@univ-amu.fr</a>	+33 (0)4 91 28 86 04

DOI: 10.1002/ejoc.201403094

## Enantioselective Allylation of *tert*-Butyldimethylsilyl-Protected Vanillin and Synthesis of a Lignan Derivative Isolated from *Machilus wangchiana*

Timothée Cadart,<sup>[a]</sup>† Petr Koukal,<sup>[a]</sup> and Martin Kotora<sup>\*[a]</sup>

**Keywords:** Synthetic methods / Allylation / Aldehydes / Lewis bases / Lewis acids / Brønsted acids

Various enantioselective allylations and crotylations of *tert*-butyldimethylsilyl-protected vanillin were undertaken to assess the best methodology to provide the corresponding homoallylic alcohols in high yields with high enantiopurity. In general, most of the tested allylations proceeded with high

enantioselectivities (>92% ee) and in the case of crotylation also with excellent diastereoselectivity (96% ee, >98% de). The product obtained from the crotylation reaction was used in the enantioselective synthesis of the unnatural diastereoisomer of a recently isolated lignan derivative.

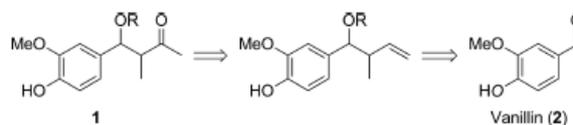
### Introduction

Enantioselective allylation of carbonyl compounds constitutes an important reaction that gives rise to chiral homoallylic alcohols that can be used as important synthons for syntheses of more complex molecules possessing various biological activities or those found in nature. In this respect, numerous methods based on Lewis acid or base catalysis have been developed.<sup>[1]</sup> Although various natural compounds have been synthesized by using enantioselective allylation, there exists a plethora of other compounds that could also be prepared on the basis of this methodology. Recently isolated lignan derivatives **1** from *Machilus wangchiana*<sup>[2]</sup> and *Nicotiana tabacum* belong to this group of such substances.<sup>[3]</sup> Plants containing these compounds are used in traditional Chinese medicine (Figure 1).<sup>[4]</sup>

Figure 1. Lignan derivatives **1a** and **1b**.

Although one might argue that these compounds could be synthesized by stereoselective aldol condensation of the corresponding aldehyde with 2-butanone, this pathway is, in general, not easily feasible. First, selective formation of the thermodynamically more stable enolate from 2-butanone is not simple, as there is just a handful of examples.<sup>[5]</sup>

Second, low yields of aldol reactions have been observed for electron-rich benzaldehydes<sup>[6]</sup> and also the retro-aldol reaction often competes with this reaction.<sup>[7,8]</sup> On the other hand, selective crotylation followed by oxidative elaboration of the double bond (Wacker oxidation) offers an optional synthetic pathway to access the  $\beta$ -hydroxy ketone (aldol) moiety. In this regard, vanillin (**2**) was envisioned as a suitable starting material for the preparation of above-mentioned lignan derivatives **1a** and **1b** (Scheme 1).

Scheme 1. Retrosynthetic analysis of lignan derivative **1**.

### Results and Discussion

#### Allylation and Crotylation Reactions

Although several procedures for the enantioselective allylation of 3,4-dimethoxybenzaldehyde to provide the corresponding homoallylic alcohol with enantiopurity in the range of 10–98% ee have been published,<sup>[9]</sup> in none of these cases was an aldehyde used as a starting material for the synthesis of more complex compounds. As far as *tert*-butyldimethylsilyl (TBS)-protected vanillin **3** is concerned, only two reports deal with a racemic simple allylation.<sup>[10,11]</sup> Given that there are not many reports on the enantioselective allylation of electron-rich benzaldehydes bearing two electron-donating groups (e.g., alkoxy moieties), except those mentioned above, it was decided to screen several different methods. Lewis acid, Lewis base, and Brønsted acid catalyzed processes with the use of various allylation and

[a] Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague, Hlavova 8, 128 43 Praha 2, Czech Republic  
E-mail: kotora@natur.cuni.cz  
[https://www.natur.cuni.cz/chemistry/orgchem/kotora?set\\_language=en](https://www.natur.cuni.cz/chemistry/orgchem/kotora?set_language=en)

† Visiting student from Aix-Marseille Université, France.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201403094>.



Scheme 2. Enantioselective allylation of protected vanillin 3.

Table 1. Enantioselective allylation and crotylation of 3 to the corresponding homoallylic alcohols.

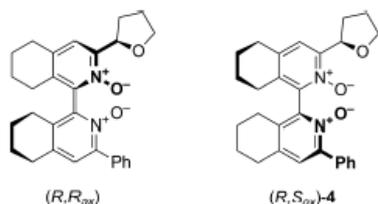
Entry	4	X <sub>n</sub> M	Catalyst (mol-%)	T [°C]	T [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	4a	BrMg	–	0	4	88	–
2	4a	Cl <sub>3</sub> Si	( <i>R,R</i> )-dioxide (2.5)	–40	18	65	93 ( <i>S</i> ) <sup>[c]</sup>
3	4a	Cl <sub>3</sub> Si	( <i>R,S</i> )-dioxide (2.5)	–40	18	66	95 ( <i>R</i> ) <sup>[c]</sup>
4	4a	Bu <sub>3</sub> Sn	AgOTf/( <i>S</i> )-BINAP (30:30)	–20	20	89	92 ( <i>R</i> ) <sup>[c]</sup>
5	4a	(MeO) <sub>3</sub> Si	AgOTf/( <i>S</i> )-BINAP/KF/18-crown-6 (2:5:5:5)	–20	18	14	92 ( <i>R</i> ) <sup>[c]</sup>
6	4a	(Pin)B	( <i>S</i> )-TRIP-PA (5)	–20	20	34	89 ( <i>R</i> ) <sup>[c]</sup>
7	4a	[(+)-Ipc] <sub>2</sub> B	–	–100	4	70	94 ( <i>S</i> ) <sup>[c]</sup>
8	4b	(Pin)B	–	0	4	70	–
9	4b	(Pin)B	( <i>S</i> )-TRIP-PA (5)	–30	18	70	95 ( <i>R,S</i> ) <sup>[c]</sup>
10	4b	(MeO) <sub>3</sub> Si	AgOTf/( <i>S</i> )-BINAP/KF/18-crown-6 (2:5:5:5)	–30	18	0	–

[a] Yield of isolated product. [b] Determined by Mosher ester method. [c] Assignment of the configuration was based on analysis of the corresponding Mosher esters. [d] The configuration was assigned by comparison of the signs of the optical rotations of products obtained from the (*R,R*)-dioxide catalyzed reaction, entry 2.

crotylation agents were chosen as representative procedures (Scheme 2).

At the outset, the reaction of 3, prepared from vanillin (2), with allylmagnesium bromide was performed in diethyl ether at 0 °C<sup>[10b]</sup> to obtain racemic homoallylic alcohol 5a as the standard for determination of asymmetric induction (see below). The reaction with 3 proceeded smoothly and homoallylic alcohol 5a was isolated in 88% yield (Table 1, entry 1).

The first enantioselective allylations of 3 were performed with allyltrichlorosilane under Lewis base catalysis by using (*R,R*)-dioxide and (*R,S*)-dioxide (2.5 mol-%) (Figure 2).<sup>[12]</sup> The reactions were performed in THF at –40 °C for 18 h, and after workup homoallylic alcohols (*S*)- and (*R*)-5a were isolated in yields of 65 and 66% with enantiomeric excesses of 93 and 95%, respectively (Table 1, entries 2 and 3).<sup>[13]</sup>

Figure 2. (*R,R*)- and (*R,S*)-*N,N'*-dioxide catalysts.

Ag<sup>I</sup>-catalyzed reactions in the presence of (*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl [(*S*)-BINAP] were tested with allyltributylstannane and allyltrimethoxysilane as the allylation agents. The former [silver trifluoromethanesulfonate (AgOTf, 30 mol-%) and (*S*)-BINAP (30 mol-%)] was performed in THF at –20 °C<sup>[14]</sup> for 20 h and provided (*R*)-

5a in 89% yield with 92%*ee* (Table 1, entry 4). The latter [AgOTf (5 mol-%) and (*S*)-BINAP (2 mol-%)] was executed under similar reaction conditions [KF and 18-crown-6 were used as additives (5 mol-% both)]<sup>[15]</sup> and provided (*R*)-5a in 14% yield with 92%*ee* (Table 1, entry 5). The obtained results indicate that the chosen methods were equal with respect to the asymmetric induction. However, a different loading of the catalyst could play a significant role. Then, allylation with allylboronic acid pinacol ester was performed in the presence of a chiral phosphoric acid [(*S*)-TRIP-PA (5 mol-%)].<sup>[16]</sup> Homoallylic alcohol (*R*)-5a was isolated in a low yield of 34% with a somewhat lower asymmetric induction of 89%*ee* (Table 1, entry 6; Pin = pinacolyl). It was reported that allylation of benzaldehydes bearing electron-donating or electron-withdrawing groups by using the above-mentioned catalytic systems possessing the *S* configuration usually provide products possessing the *S* configuration and vice versa. However, we observed that catalytic systems possessing the *S* configuration provided products with the *R* configuration and vice versa. This is rather an intriguing aberration that might deserve future attention. Finally, stoichiometric enantioselective allylation with (+)-*B*-allyldiisopinocampheylborane {[(+)-Ipc]<sub>2</sub>B} in Et<sub>2</sub>O at –100 °C<sup>[17]</sup> was attempted, and this reaction provided homoallylic alcohol (*S*)-5a with 94%*ee* in 70% yield (Table 1, entry 7). Interestingly, a change in facial selectivity was observed again.

Then, enantioselective crotylation of 3 (Scheme 1) was run in an analogical manner. A simple reaction with *trans*-crotylboronic acid pinacol ester<sup>[16]</sup> was performed to obtain a sample of racemic homoallylic alcohol 5b as the standard for determination of asymmetric induction.<sup>[13]</sup> Racemic homoallylic alcohol 5b was isolated in 70% yield (Table 1,

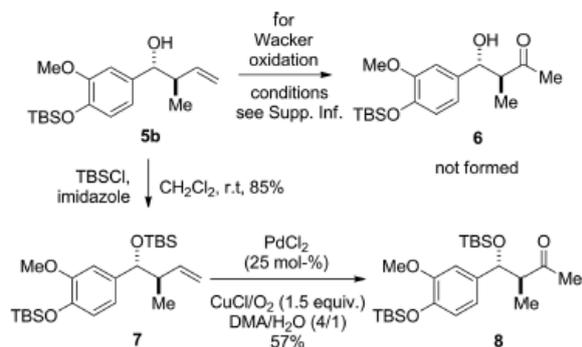
## SHORT COMMUNICATION

T. Cadart, P. Koukal, M. Kotora

entry 8). Given that TRIP-PA<sup>[16]</sup> was shown to be a promising catalyst for enantioselective crotylation, the reaction of **3** with *trans*-crotylboronic acid pinacol ester was catalyzed by (*S*)-TRIP-PA (5 mol-%) at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 18 h. Desired *anti*-product (*R,S*)-**5b** was isolated in 70% yield with 95%*ee* (Table 1, entry 9). Notably, in none of the cases was the presence of the *syn* diastereoisomer detected by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, which is indicative of a highly diastereoselective process (*de* >98%). Finally, the reaction was tested with the catalytic system used in entry 5, but formation of homoallylic alcohol **5b** was not detected (Table 1, entry 10).

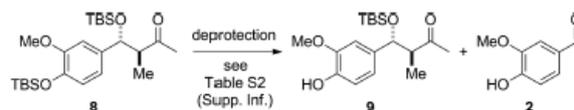
## Racemic Synthesis of Lignan Derivative

After finding the most suitable catalyst for the enantioselective allylation and crotylation of protected vanillin **3**, synthesis of lignan derivative **1a** was undertaken. To check all synthetic steps, the synthesis started from racemic homoallylic alcohol *anti*-**5b**, which was obtained by crotylation with *trans*-crotylboronic acid pinacol ester under previously described conditions. The next step, conversion of the terminal double bond into corresponding methyl ketone **6**, was envisioned to be performed by Wacker oxidation. Although this method is usually reliable, in this case a number of obstacles had to be overcome (see Table S1 in the Supporting Information). Initial attempts to convert the double bond in **5b** under the usually applied conditions (see Table S1 for details)<sup>[18–22]</sup> directly into methyl ketone were not met with success. In neither case was desired product **6** detected. The unsuccessful oxidation was ascribed to the presence of the free benzylic alcohol group. To avoid its possible oxidation under the reaction conditions, **5b** was treated with *tert*-butyldimethylsilyl chloride<sup>[23]</sup> to give bis(silylated) compound **7** in 85% yield. The first attempt to perform oxidation of **7** under the standard conditions by using a mixture of  $\text{PdCl}_2$  and  $\text{CuCl}$  in a mixture of DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ <sup>[19]</sup> under an oxygen atmosphere gave rise to desired compound **8** in 36% yield. Switching from DMF to dimethylacetamide (DMA)<sup>[24]</sup> and the same amount of oxidant (1.5 equiv. of  $\text{CuCl}$ ) resulted in a considerable improvement: ketone **8** was isolated in 57% yield and the full conversion of the starting material was observed (Scheme 3). Further attempts to improve the yield did not meet with success. If

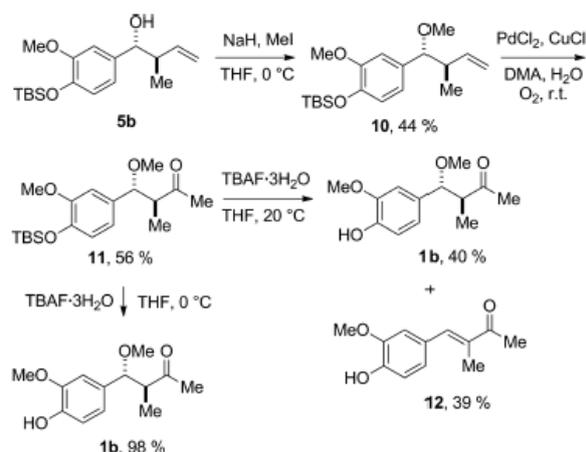
Scheme 3. Wacker oxidation of **5b** and **7**.

the oxidation was performed on a larger scale (0.55 mmol of **7**), **8** was isolated in 36% yield.

To obtain racemic compound **1**, deprotection of the TBS groups by using classical methods [i.e., tetrabutylammonium fluoride (TBAF)] was envisaged. Although deprotection of the TBS groups should not pose any problems, attempts to do that proved otherwise. In general, the deprotection proceeded either at the phenolic hydroxy group to give only compound **9** or the product of the retro-aldol reaction—vanillin (**2**)—was detected (Scheme 4, for details see Table S2) Thus, deprotection by using TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$  in THF at room temperature<sup>[25]</sup> resulted in the sole formation of **9** in 84% yield. The same experiment was repeated in the presence of 4 Å molecular sieves, and it proceeded with the same result (90% of **9**). Under harsher conditions, vanillin (**2**) was isolated as the only product in 54% yield. Similar results were obtained also if trifluoroacetic acid<sup>[26]</sup> or 4 N HCl was used:<sup>[27]</sup> vanillin (**2**) was isolated in yields of 94 and 50%, respectively. A reasonable explanation for the observed results is that retro-aldolization takes place under the deprotection conditions, that is, it is induced under both basic and acid conditions. This is not surprising, because the retro-aldol reaction of aldols possessing electron-rich aromatic rings have been previously observed.<sup>[17]</sup>

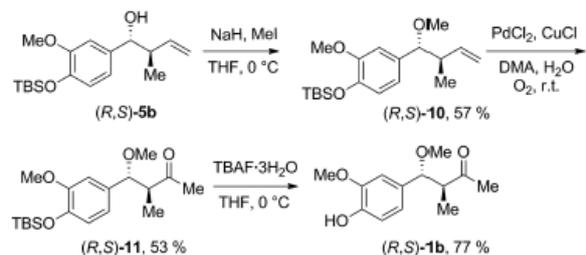
Scheme 4. Attempts to deprotect **8**.Racemic Synthesis of **1b**

With these results in hand, it was decided to switch our synthetic target from **1a** to compound **1b**, which is also a lignin-type natural compound possessing a benzylic methoxy group instead of the hydroxy one.<sup>[2]</sup> The racemic synthesis of **1b** started with *O*-methylation of benzylic alcohol **5b**. The alcohol was treated with NaH in THF at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , which was followed by the addition of MeI.<sup>[28]</sup> Desired methylated compound **5b** was isolated in 44% yield. Then, the Wacker oxidation was performed by using  $\text{PdCl}_2$  and  $\text{CuCl}/\text{O}_2$  in a 4:1 mixture of DMA/ $\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>[24]</sup> and this yielded desired ketone **10** in 56% yield. Finally, the deprotection step of **11** to **1b** was performed with TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$  in THF at  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>[25]</sup> Although the retro-aldol reaction was not observed, an inseparable mixture of **1b** and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone **12** was obtained (Scheme 5). A reasonable explanation regarding the formation of **12** during the deprotection step of **11** is formation of enolate followed by elimination of the methoxy group. Compound **12** is also a natural lignan derivative, and its spectral data were in agreement with the reported data.<sup>[29]</sup> To avoid its formation, the deprotection was performed at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , which gave desired compound **1b** in an almost quantitative yield of 98% with spectral data in agreement with the published data.<sup>[2]</sup> In summary, the synthesis of lignan **1b** was executed in five steps in an overall yield of 18% starting from vanillin (Scheme 5).

Scheme 5. Racemic synthesis of lignan derivative **1b**.

### Enantioselective Synthesis of **1b**

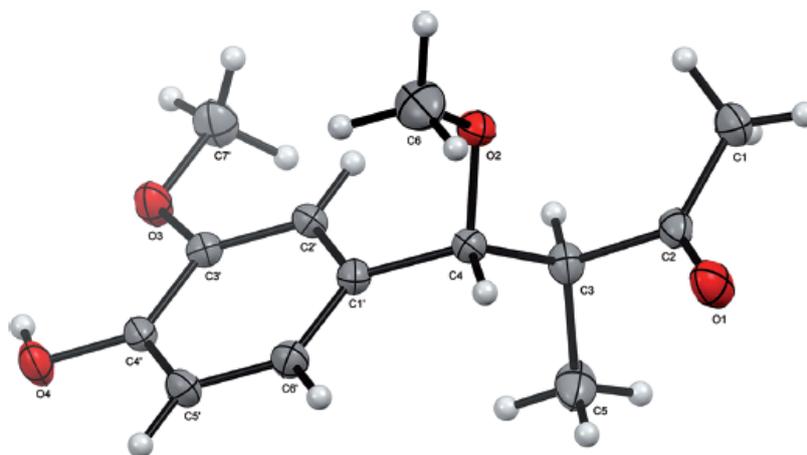
After finding the best reaction conditions for all steps starting from racemic homoallylic alcohol **5b**, enantioselective synthesis ensued (Scheme 6). The asymmetric crotylation reaction of **3** with *trans*-crotylboronic acid pinacol ester catalyzed by (*S*)-TRIP-PA (5 mol-%) in toluene at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gave rise to chiral homoallylic alcohol (*R,S*)-**5b** in

Scheme 6. Enantioselective synthesis of unnatural lignan derivative (*R,S*)-**1b**.

96% yield with  $>96\%$  ee (determined by HPLC analysis). The free benzylic hydroxy group in (*R,S*)-**5b** was treated with MeI in the presence of NaH in THF to give (*R,S*)-**10** in 57% yield. Then, the terminal double bond of (*R,S*)-**10** was submitted to Wacker oxidation by using PdCl<sub>2</sub> (25 mol-%) and CuCl (1.5 equiv.) in a mixture of DMA and H<sub>2</sub>O under an oxygen atmosphere to provide ketone (*R,S*)-**11** in 53% yield. Finally, deprotection was performed in THF in the presence of TBAF·3H<sub>2</sub>O at 0 °C to provide desired enantioenriched lignan (*R,S*)-**1b** in 77% yield. Although the sign of the optical rotation was opposite to that of the compound isolated from natural sources, this synthesis provided proof of concept regarding the synthetic strategy for this type of compound. In addition, it validated the initial assumption regarding the absolute configuration determination deduced from the Mosher ester to be correct. The structure was unequivocally determined by single-crystal X-ray analysis, which confirmed the *anti* arrangement of the methyl and methoxy groups (Figure 3).

### Conclusions

In conclusion, enantioselective allylations and crotylations of *tert*-butyldimethylsilyl-protected vanillin as a representative electron-rich aldehyde were explored. As far as allylation is concerned, the highest asymmetric induction (95% ee) was achieved by using (*R,S*<sub>ax</sub>)-dioxide as the catalyst. Also, both Ag-catalyzed procedures provided the corresponding product with good enantioselectivity (92% ee) as did the procedure based on diastereoselective allylation with (+)-*B*-allyldiisopinocampheylborane (94% ee). Surprisingly, the (*S*)-TRIP-PA-catalyzed reaction gave the product with a somewhat lower enantioselectivity of 89%. On the other hand, it proved to be a good catalyst for crotylation, as it gave the corresponding homoallylic alcohol with a high enantioselectivity of 96%. The enantioselective crotylation was also used as the key step in the enantioselective synthesis of the unnatural diastereoisomer of recently

Figure 3. PLATON plot of (*R,S*)-**1b** showing the atom labeling and displacement ellipsoids at the 30% probability level.

## SHORT COMMUNICATION

T. Cadart, P. Koukal, M. Kotora

isolated methylated lignan derivative **1b**. It was obtained in five step from vanillin with >96%*ee* in 20% overall yield. Synthesis of **1a** was attempted as well; however, removal of the *tert*-butyldimethylsilyl group resulted in a retro-aldol reaction, and this provided the starting vanillin under all conditions.

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): Experimental details, all experimental procedures, and spectral characterization of the prepared compounds.

## Acknowledgments

This work was supported by grants from the Ministry of Education, Youth, and Sports (MSM0021620857) and the Czech Science Foundation (P207/11/0587). The authors would like to thank to Dr. Ivana Cisařová for the X-ray structure elucidation and Dr. David Nečas for kind assistance during GC and HPLC measurements.

- [1] a) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2793; b) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774–7854; c) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595–5698.
- [2] W. Cheng, C. Zhu, W. Xu, X. Fan, Y. Yang, Y. Li, X. Chen, W. Wang, J. Shi, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2145–2152.
- [3] P. RadhaKrishna, S. Prabhakar, C. Sravanthi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 669–671.
- [4] M. L. Gan, Y. L. Zhang, S. Lin, M. T. Liu, W. X. Song, J. C. Zi, Y. C. Yang, X. N. Fan, J. G. Shi, J. F. Hu, J. D. Sun, N. H. Chen, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 647–654, and references cited therein.
- [5] a) A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahim, E. Reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Commun.* **2005**, 3586–3587; b) G. Guillena, M. del Carmen Hita, C. Nájera, S. F. Vióquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933–5943; c) Z.-H. Tzeng, H.-Y. Chen, R. J. Reddy, C.-T. Huang, K. Chen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2879–2888.
- [6] S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu, R. N. Reddy, S. S. Sultana, *Chem. Commun.* **2004**, 2450–2451.
- [7] Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4353–4356.
- [8] Aldol condensation of **3** with 2-butanone catalyzed by *L*-alanine was attempted according to the procedure described in ref.<sup>[5a]</sup>, but the reaction did not proceed and the starting material remained intact.
- [9] a) T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799–2801 (98%*ee*); b) T. Shimada, A. Kina, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329–6337 (98%*ee*); c) Q. Chai, C. Song, Z. Sun, Y. Ma, C. Ma, Y. Dai, M. B. Andrus, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611–8615 (96%*ee*); d) A. V. Malkov, M.-M. Westwater, A. Gutnov, P. Ramirez-López, F. Friscourt, A. Kadlčiková, J. Hodačová, Z. Rankovic, M. Kotora, P. Kočovský, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11335–11348 (10%*ee*); e) B. Bai, H.-J. Zhu, W. Pan, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6829–6836 (96%*ee*); f) E. G. Gnanamani, N. Someshwar, C. R. Ramanathan, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 21010–2106 (94%*ee*); g) S. C. K. Rotte, A. G. Chittiboyina, I. A. Khan, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6355–6360 (*ee* not given).
- [10] For racemic allylations of **2**, see: a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Kondaji, J. S. S. Reddy, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 879–882; b) M. Castano, W. Cardona, W. Quinones, S. Robledo, T. Echervert, *Molecules* **2009**, *14*, 2491–2500.
- [11] Y. M. Ha, H. J. Lee, D. Park, O. J. Jeong, J. Y. Park, Y. J. Park, K. J. Lee, H. R. Moon, H. Y. Chung, *Biol. Pharm. Bull.* **2013**, *36*, 55–65.
- [12] a) A. Kadlčiková, R. Hrdina, I. Valterová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279–1283; b) A. Kadlčiková, I. Valterová, L. Ducháčková, J. Roithová, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442–9445.
- [13] The absolute configurations of the obtained products from the enantioselective allylations were determined by the chemical shifts of the signals in the <sup>1</sup>H NMR spectra of the corresponding esters prepared by reaction with enantiomeric Mosher acid chlorides on the basis of the anisotropic effect induced by the phenyl ring present in the ester on different substituents of the alcohols, see: J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–117.
- [14] A. Yanagisawa, H. Nakashima, A. Ishiba, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723–4724.
- [15] M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593–5601.
- [16] P. Jain, J. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884–11885.
- [17] a) J. Wang, B. F. Sun, K. Cui, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6354–6357; b) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
- [18] B. Xu, Y. Feng, B. Lv, G. Xu, L. Zhang, J. Du, K. Peng, M. Xu, J. Dong, W. Zhang, T. Zhang, L. Zhu, H. Ding, Z. Sheng, A. Welihinda, B. Seed, Y. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4422–4432.
- [19] M. G. Kulkarni, S. M. Bagale, M. P. Shinde, D. D. Gaikwad, A. S. Borhade, A. P. Dhondge, S. W. Chavhan, Y. B. Shaikh, V. B. Ningdale, M. P. Desai, D. R. Bihade, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2893–2894.
- [20] C. N. Cornell, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4117–4120.
- [21] A. B. Smith, Y. S. Cho, G. K. Friestad, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8765–8768.
- [22] H. Nokami, H. Ogawa, S. Miyamoto, T. Mandai, S. Wakabayashi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5181–5183.
- [23] H. Y. Chung, Y. M. Ha, H. O. Jeong, D. Park, H. J. Lee, J. Y. Lee, K. J. Lee, H. R. Moon, J. Y. Park, Y. J. Park, *Biol. Pharm. Bull.* **2013**, *36*, 55–65.
- [24] T. Mitsudome, T. Umetani, N. Nosaka, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 481–485; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 495–499.
- [25] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [26] S. F. Martin, J. A. Dogde, L. E. Burgess, C. Limberakis, M. Hartmann, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3229–3246.
- [27] P. Truong, X. Xu, M. P. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2093–2096.
- [28] J. D. Kim, I. S. Kim, C. H. Jin, O. P. Zee, Y. H. Jung, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4025–4028.
- [29] C. J. Lim, T. D. Cuong, T. M. Hung, S. Ryoo, J. H. Lee, E. H. Kim, M. H. Woo, J. S. Choi, B. S. Min, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3079–3082.

Received: August 18, 2014

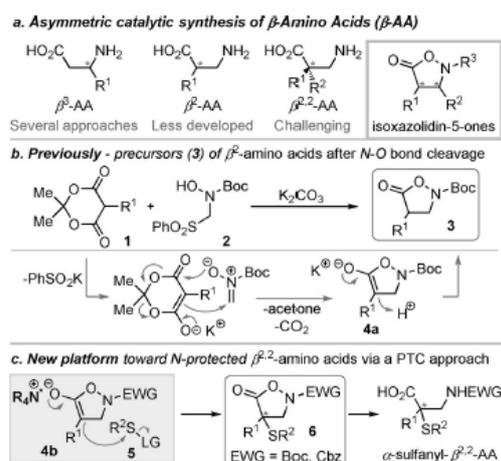
Published Online: October 29, 2014

**Synthetic Methods**
**Enantioselective Phase-Transfer Catalyzed  $\alpha$ -Sulfanylation of Isoxazolidin-5-ones: An Entry to  $\beta^{2,2}$ -Amino Acid Derivatives**

 Timothée Cadart,<sup>[a]</sup> Clément Berthonneau,<sup>[a]</sup> Vincent Levacher,<sup>[a]</sup> Stéphane Perrio,<sup>[b]</sup> and Jean-François Brière\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** An unprecedented enantioselective  $\alpha$ -functionalization of C4-substituted *N*-alkoxycarbonyl isoxazolidin-5-ones, readily available platforms from Meldrum's acid derivatives, by *N*-sulfanylphthalimide (PhthSR) electrophiles was achieved upon an efficient phase-transfer catalytic approach, mediated by a commercial *N*-spiro quaternary ammonium catalyst. Two catalytic activities of the in situ formed  $R_4N^+Phth^-$  species were highlighted, the phthalimide being involved in the anion metathesis event and likely as a Brønsted base. This sequence offers a straightforward access to  $\alpha,\alpha$ -disubstituted isoxazolidinones, which turned out to be useful precursors of  $\alpha$ -sulfanyl- $\beta^{2,2}$ -amino acid derivatives.

$\beta$ -Amino acid ( $\beta$ -AA) units are recognized as key elements in the design of proteolytically resistant  $\beta$ - or  $\alpha,\beta$ -peptides, and for the elaboration of bioactive peptidomimetic compounds.<sup>[1]</sup> Besides the rather well-established catalytic enantioselective synthesis of  $\beta^3$ -AA derivatives and,<sup>[1d]</sup> to a lesser extent,  $\beta^2$ -AA,<sup>[2]</sup> the catalytic construction of  $\beta^{2,2}$ -AA counterparts, having a high-value stereo-defined quaternary center, remains challenging (Scheme 1 a).<sup>[3–5]</sup> Interestingly, the  $\alpha$ -sulfanyl- $\beta^{2,2}$ -amino carbonyl motif is found in the structure of cancer chemoprevention molecules, metalloproteinase inhibitors and photolabile nucleotides.<sup>[6]</sup> Peregrina developed an elegant enantiospecific ring-opening sequence of cyclic sulfamidates, leading to  $\beta^{2,2}$ -AA such as  $\alpha$ -methylisocysteine ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{SR}$ , Scheme 1 a).<sup>[7]</sup> This strategy was extended to the elaboration of *S*-glycosylated hybrid  $\alpha/\beta$ -peptides and analogues of nisin antibiotic.<sup>[8]</sup> To the best of our knowledge, Xiao devised the sole asymmetric catalytic synthesis of this motif, based on the conjugated addition of arenethiols to trisubstituted nitroacrylate platforms, possessing an aryl group at the  $\beta$ -position.<sup>[3a]</sup> Accordingly, the development of innovative and catalytic synthetic strategies to access these pharmaceutically relevant com-


 Scheme 1. Chiral isoxazolidin-5-ones as precursors of  $\beta^{2,2}$ -amino acids.

pounds would be valuable, meanwhile tackling the challenging enantioselective construction of tertiary thioether derivatives.<sup>[9]</sup>

In this context, the medically relevant isoxazolidin-5-one heterocycles (Scheme 1 a)<sup>[10]</sup> are useful precursors of  $\beta^3$ -AA and  $\beta^{2,3}$ -AA through the reductive cleavage of the *N*-O bond.<sup>[11–13]</sup> We recently reported a straightforward elaboration of  $\alpha$ -substituted isoxazolidinones **3**,<sup>[14]</sup> from readily available C5-substituted Meldrum's acids **1** and  $\alpha$ -sulfonyl amide **2** (Scheme 1 b).<sup>[15,16]</sup> This sequence not only complements the few synthetic approaches to  $\alpha$ -substituted isoxazolidin-5-ones of type **3** described in the literature (*NH* or *NBn* derivatives),<sup>[13]</sup> but affords unique precursors of *N*-Boc protected  $\beta^2$ -AA.<sup>[13b,14]</sup> The construction of **3** is based on an innovative domino (**3** + **2**)-annulation-decarboxylation reaction terminated by the protonation of the potassium enolate **4a**. Actually, an asymmetric version was achieved by means of a chiral Brønsted base.<sup>[14,17]</sup>

We postulated that a phase-transfer catalysis (PTC) strategy, in the presence of  $R_4N^+X^-$  and a mineral base, might lead to the transient quaternary ammonium enolate **4b** (Scheme 1 c).<sup>[18]</sup> Then, the elaboration of the  $\alpha$ -sulfanyl- $\beta^{2,2}$ -amino acid motif would be allowed through the quenching by an external sulfur electrophile. To our knowledge, the catalytic enantioselective  $\alpha$ -functionalization of isoxazolidin-5-ones remains elusive.<sup>[12]</sup> To explore this sequence, we sought to take advantage of (i) the ready availability of platform **3** (racemic synthesis in the presence of  $K_2CO_3$ ), (ii) the early introduction

[a] T. Cadart, Dr. C. Berthonneau, Dr. V. Levacher, Dr. J.-F. Brière  
 Normandie Univ, INSA Rouen, UNIROUEN, CNRS, COBRA (UMR 6014)  
 76000 Rouen (France)  
 E-mail: jean-francois.briere@insa-rouen.fr  
 Homepage: <http://www.lab-cobra.fr/thematique/lorganocatalyse>

[b] Dr. S. Perrio  
 Normandie Univ, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, LCMT, 14000 Caen (France)

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201603910>.

of useful *N*-protective alkoxy carbonyl group (EWG = Boc, Cbz; Boc = *tert*-butoxycarbonyl, Cbz = benzyloxycarbonyl),<sup>[14]</sup> which will also likely favor the deprotonation step, and (iii) the well-defined *cis*-geometry of the cyclic enolate **4b**, which may facilitate the enantioselective functionalization event. Furthermore, in spite of the recent surge of organocatalytic construction of C–S bonds,<sup>[9]</sup> we are aware of four PT-catalytic electrophilic functionalization precedents.<sup>[19]</sup> Among those, only the sulfanylation reaction of cyclic  $\beta$ -ketoesters, reported by Maruoka and Shen, have furnished high enantioselectivities.<sup>[19b,c]</sup>

Based on this background, we focused on the PT-organocatalytic C4-functionalization of  $\alpha$ -benzyl *N*-Boc isoxazolidinone **3a** with *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide (PhthSPh) reagent **5a** as sulfur source (Table 1).<sup>[20]</sup> At the onset, the PTC approach in

**Table 1.** Proof of principle and optimization.<sup>[a]</sup>

Ar = 3,4,5-F<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Entry	R <sub>2</sub> NX (mol %)	LG	Solvent	Conv. [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1	<b>7</b> (10)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55 (5) <sup>[d]</sup>	47:53
2	<b>8</b> (10)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	71	34.5:64.5
3	<b>9a</b> (10)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65	84:16
4	<b>9a</b> (5)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	THF	93	90:10
5	<b>9a</b> (5)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	Et <sub>2</sub> O	99	96:4
6	<b>9b</b> (5)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	Et <sub>2</sub> O	99	3.5:96.5
7	<b>9b</b> (5)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	CPME	99	4.5: 95.5
8	<b>9b</b> (2)	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	Et <sub>2</sub> O	99	3.5:96.5
9	<b>9b</b> (0.5) <sup>[d]</sup>	phthalimidyl ( <b>5a</b> )	Et <sub>2</sub> O	88	3.5:96.5
10	<b>9b</b> (2)	succinimidyl ( <b>5b</b> )	Et <sub>2</sub> O	73	5:95
11	<b>9b</b> (2)	PhSO <sub>2</sub> ( <b>5c</b> )	Et <sub>2</sub> O	97	9:91
12	<b>9b</b> (2)	PhS ( <b>5d</b> )	Et <sub>2</sub> O	38	10:90

[a] Reaction performed on a 0.1 mmol scale at a concentration of 0.1 m. [b] Conversion determined by <sup>1</sup>H NMR. [c] Determined by HPLC analysis. [d] Without the PT catalyst. [e] Reaction was carried out on a 0.5 mmol scale. CPME = cyclopentyl methyl ether.

the presence of *N*-benzyl cinchonidinium salt **7** (10 mol %) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> furnished the anticipated sulfanyl target **6a** in a moderate 55% conversion and a low 47:53 enantiomeric ratio (Table 1, entry 1). Further screening of a large array of Cinchona ammonium salts led to anecdotal improvements (e.r. < 63:37, see the Supporting Information).

To our delight, the commercial and axially chiral Maruoka's catalysts **8** and **9a** (10 mol %) afforded the isoxazolidinone **6a** with improved conversion of 71–65% and e.r. up to 84:16 (Table 1, entries 2–3). A significant impact on reaction efficiency was then observed in ethereal solvents (entries 4–7). These conditions highlighted remarkable issues such as (i) complete transformations into product **6a** in CPME and diethyl ether sol-

vents (entries 5–7), (ii) up to excellent 3.5:96.5 e.r. in diethyl ether (entry 6) and (iii) the synthesis of each enantiomer of **6a** by using either enantiomeric catalysts **9a** and **9b** (5 mol %, entries 5 and 6). Furthermore, the catalyst loading could be markedly decreased from 10 to 0.5 mol % without erosion of the e.r. (entries 8 and 9). However, a complete transformation was only secured with 2 mol % loading of **9b** in 16 h at 20 °C. Further investigations, switching to other types of sulfanyl reagents **5b–d** (entries 10–12) or mineral bases (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOH) did not compete with the *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> combination (see the Supporting Information).

The PT-catalyzed sulfanylation (SPh) conditions were then probed, in the presence of 2 mol % of binaphthyl catalyst **9b**, on a range of readily available  $\alpha$ -substituted isoxazolidinones **3** (Table 2).<sup>[14]</sup> Some of those display pendants found on proteo- genic  $\alpha$ -amino acids. Not only *N*-Boc (**6a**) but also *N*-Cbz iso-

**Table 2.** Scope and limitation with PhthSPh electrophile **5a**.<sup>[a-c]</sup>

<b>6a</b> , 81%, 3.5:96.5 e.r.	<b>6b</b> , 66%, 6.5:93.5 e.r.
<b>6c</b> , 75%, 4.5:95.5 e.r.	<b>6d</b> , 99%, 3.5:96.5 e.r. (>1.99 e.r.) <sup>[d,e]</sup>
<b>6e</b> , 94%, 4.5:95.5 e.r.	<b>6f</b> , 70%, 7.5:92.5 e.r.
<b>6g</b> , 74%, 3.5:96.5 e.r.	
<b>6h</b> , 66%, 6.5:93.5 e.r. (1:99 e.r.) <sup>[d]</sup>	<b>6i</b> , 66%, 8:92 e.r.
<b>6j</b> , 57%, 3.5:96.5 e.r. <sup>[f]</sup> (0.5:99.5 e.r.) <sup>[d]</sup>	
<b>6k</b> , 60%, 6:94 e.r.	<b>6l</b> , 56%, 7:93 e.r.
	<b>6m</b> , 37%, 11.5:88.5 e.r.

[a] Reaction performed on a 0.2–0.5 mmol scale at a concentration of 0.1 m. [b] Isolated yield after silica gel column chromatography. [c] e.r. determined by HPLC analysis. [d] e.r. obtained after one recrystallization. [e] Absolute configuration determined after single-crystal X-ray diffraction. Absolute configurations drawn with regard to compound (+)-**6d** and the uniform dextrorotatory character of the other compounds.

xazolidinone **6b** were functionalized with 3.5:96.5 e.r. and 6.5:93.5 e.r., respectively, in 81% and 66% isolated yields. This strategy turned out to be quite general with  $\alpha$ -benzylated *N*-Boc derivatives **3c–g**, which were transformed into products **6c–g** with e.r. ranging from 7.5:92.5 to 3.5:96.5 and yields above 70%. The methodology was also applied to isoxazolidinones possessing a longer alkyl chain with a terminal phenyl group (**6h**, 6.5:93.5 e.r., 66%) or the simple  $\alpha$ -methyl substituent affording product **6i** in 66% yield although with a slightly lower e.r. of 8:92. Interestingly, in line with the benzyl-deriva-

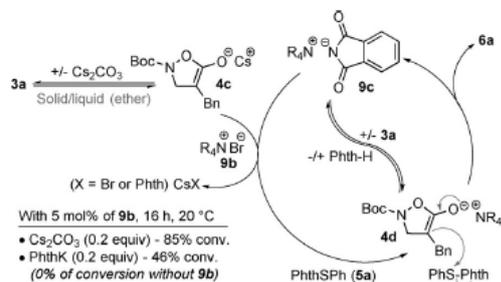
tives **6 c–g**, the steric hindrance at the  $\delta$ -position benefited the enantioselectivity, as highlighted by the *iso*-butyl derivative **3 j**, which furnished product **6 j** in a 3.5:96.5 e.r. and 57% yield. Isoxazolidinones having an alkenyl (**6 k**, 6:94 e.r., 60%), an alkoxy (**6 l**, 7:93 e.r., 56%), or a NHBoc (**6 m**, 37%, 11.5:88.5 e.r.) functional group were also tolerated. However, a decrease in both yield and e.r. was measured with product **6 m** in particular. Pleasingly, enantioenriched samples of products **6 d**, **6 h**, and **6 j** were obtained after a single recrystallization (e.r. > 99:1), the former being suited for the determination of the (S)-absolute configuration by single-crystal X-ray diffractions.<sup>[21]</sup>

Pleasingly, this PT-catalyzed  $\alpha$ -functionalization reaction of isoxazolidinone **3 a** ( $R^1 = \text{Bn}$ ) was also achieved with *N*-(4-chloro-phenylsulfanyl)phthalimide reagent **5 e** to afford product **6 n** with 4.5:95.5 e.r. in 70% yield with 2 mol% of ammonium **9 b** (Table 3). Most notably, the benzylsulfanyl-derivative **6 o**

Table 3. Scope and limitation with various PhthSR <sup>2</sup> electrophiles. <sup>[a–d]</sup>			
$R^1 = \text{Bn}$ ( <b>3a</b> ) $R^2 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ ( <b>5e</b> ) <b>6n</b> , 70% 4.5:95.5 e.r.	$R^1 = \text{Bn}$ ( <b>3a</b> ) $R^2 = \text{Bn}$ ( <b>5f</b> ) <b>6o</b> , 80% 1.99 e.r.	$R^1 = \text{Bn}$ ( <b>3a</b> ) $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OMe}$ ( <b>5g</b> ) <b>6p</b> , 92% 5.5:94.5 e.r.	$R^1 = \text{Bn}$ ( <b>3a</b> ) $R^2 = \text{Me}$ ( <b>5h</b> ) <b>6q</b> , 85% 13.5:86.5 e.r.
 $R^2 = \text{Bn}$ ( <b>5f</b> ) <b>6r</b> , 99%, 3:97 e.r.	 $R^2 = \text{Bn}$ ( <b>5f</b> ) <b>6s</b> , (51%) <sup>[a]</sup> , 69%, 4:96 e.r. <sup>[d]</sup>	 $R^2 = \text{Bn}$ ( <b>5f</b> ) <b>6t</b> , 65%, 7:93 e.r. <sup>[d]</sup>	
[a] Reaction performed at 0.1 M on 0.2 mmol scale with 2 mol% of catalyst <b>9 b</b> . [b] Isolated yield after silica gel column chromatography. [c] e.r. determined by HPLC analysis. [d] With 3 mol% of catalyst <b>9 b</b> .			

was synthesized with excellent 1:99 e.r. and 80% yield by means of reagent **5 f**. This sequence was successfully extended to the synthesis of various  $\alpha$ -benzyl isoxazolidinone derivatives **6 r–t** with e.r. ranging from 7:93 to 3:97 and 51–99% yields. The isolated yield of isoxazolidinone **6 s** possessing a naphthyl moiety was improved from 51 to 69% by increasing the loading of catalyst **9 b** to 3 mol%. The isoxazolidinone **6 p** flanked by a 4-methoxybenzylsulfanyl group, a useful acid-labile thiol protective group,<sup>[7b]</sup> was formed in 92% yield and 5.5:94.5 e.r. The introduction of the methylsulfanyl group was also successfully achieved with 85% yield, albeit with a lower e.r. of 13.5:86.5 (**6 q**).

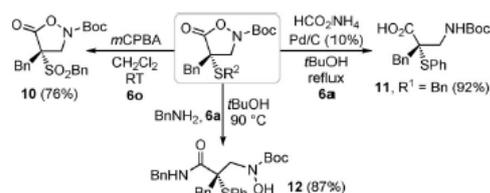
As long as the mechanism is concerned (Scheme 2), we assume solid–liquid PT-events triggered by the extraction of the cesium enolate **4 c** by catalyst **9 b** to afford the ammonium enolate **4 d**, which undergoes an enantioselective sulfanylation reaction by *N*-(phenylsulfanyl)phthalimide reagent **5 a**. While product **6 a** is formed, a new catalyst **9 c** is (re)generated en route to a new extraction pathway upon PTC. Interestingly, the use of a catalytic amount of  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.2 equiv) or potassium



Scheme 2. Suggested catalytic cycle.

phthalimide (0.2 equiv) were capable of promoting this reaction with 85% and 46% conversion, respectively, in the presence of 5 mol% of catalyst **9 b**. Accordingly, a direct deprotonation of isoxazolidinone **3 a** by the phthalimide anion of **9 c** might also generate a tiny amount of enolate **4 d** readily trapped by the phthalimide-derived sulfanylated reagent **5 a**. Then, a cooperative ion-pair organocatalysis occurs as well.<sup>[22]</sup>

The usefulness of these original isoxazolidin-5-ones **6** was showcased by selective chemical transformations (Scheme 3).



Scheme 3. Synthetic transformations.

The corresponding sulfone **10** was easily formed in 76% yield by oxidation of the sulfur centre (**6 o**) by an excess of *m*CPBA.<sup>[6a]</sup> The *N*-Boc  $\beta^{2,2}$ -amino acid **11** was synthesized through a straightforward palladium-promoted hydrogenolysis of precursor **6 a** in a high yield of 92%.<sup>[14]</sup> The ring-opening sequence of the sterically hindered **6 a** was achieved in the presence of  $\text{BnNH}_2$  in refluxing *tert*-butanol allowing the construction of the corresponding  $\beta^{2,2}$ -amino amide product **12** in 87% isolated yield. Given the powerful KAHA chemical ligation, developed by the group of Bode between hydroxylamine pendants of  $\beta$ -amino acids and ketoacids,<sup>[23]</sup> this type of product **12** might be useful in  $\beta$ -peptide synthesis.

In summary, we developed an unprecedented but straightforward enantioselective PT-organocatalyzed  $\alpha$ -sulfanylation reaction of *N*-alkoxycarbonyl C4-substituted isoxazolidin-5-ones thanks to the potent Maruoka's quaternary ammonium catalyst. Then, a construction path towards precursors of bio-relevant  $\alpha$ -sulfanyl- $\beta^{2,2}$ -amino acid derivatives possessing a quaternary center is allowed. This work is reminiscent of the widely developed PT-catalytic functionalization of methylene-glycine esters to construct  $\alpha$ -amino acids.<sup>[18]</sup> Accordingly, this novel  $\alpha$ -functionalization sequence highlights the usefulness of these

readily available isoxazolidin-5-ones platforms in PTC, which might lead to further applications for the construction of the valuable  $\beta^{22}$ -amino acids.

### Acknowledgements

This work has been partially supported by INSA Rouen, Rouen University, CNRS, EFRD, and Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029) and region Normandie (CRUNCH network).

**Keywords:** isoxazolidinone · phase-transfer catalysis · sulfanylation · synthetic methods ·  $\beta$ -amino acid

- [1] For selected leading reviews, see: a) E. Juaristi, V. A. Soloshonok, Editors *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids, Second Edition* **2005**; b) M. I. Aguilar, A. W. Purcell, R. Devi, R. Lew, J. Rossjohn, A. I. Smith, P. Perlmutter, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2884; c) D. Seebach, J. Gardiner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1366; d) S. M. Kim, J. W. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4737; e) C. Cabrele, T. A. Martinek, O. Reiser, Ł. Berlicki, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9718.
- [2] For insightful reviews on  $\beta^2$ -amino acids, see: a) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*; b) G. Lelais, D. Seebach, *Peptide Science* **2004**, *76*, 206; c) D. Seebach, A. K. Beck, S. Capone, G. Deniau, U. Grošelj, E. Zass, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1.
- [3] For Michael reactions to  $\beta,\beta$ -disubstituted nitroalkenes, see: a) H.-H. Lu, F.-G. Zhang, X.-G. Meng, S.-W. Duan, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3946; b) G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20642; c) R. Kastl, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7228; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7369; d) K. Mori, M. Wakazawa, T. Akiyama, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1799; e) S. Chen, Q. Lou, Y. Ding, S. Zhang, W. Hu, J. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2437; f) S.-W. Chen, G.-C. Zhang, Q.-X. Lou, W. Cui, S.-S. Zhang, W.-H. Hu, J.-L. Zhao, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1935.
- [4] For alkylation of 2-phenyl-2-imidazoline-4-carboxylic esters, see: Y. Park, S. Kang, Y. J. Lee, T.-S. Kim, B.-S. Jeong, H.-G. Park, S.-S. Jew, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3738.
- [5] For examples of substitution reaction of  $\alpha$ -substituted cyanomalonate, see: a) T.-Y. Liu, R. Li, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319; b) S. Jautze, R. Peters, *Synthesis* **2010**, 365.
- [6] a) A. M. Venkatesan, J. M. Davis, G. T. Grosu, J. Baker, A. Zask, J. I. Levin, J. Ellingboe, J. S. Skotnicki, J. F. DiJoseph, A. Sung, G. Jin, W. Xu, D. J. McCarthy, D. Barone, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6255; b) M. J. E. Resendiz, A. Schön, E. Freire, M. M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12478; c) M. Budovská, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5575.
- [7] a) A. Avenoza, J. H. Busto, F. Corzana, G. Jimenez-Oses, J. M. Peregrina, *Chem. Commun.* **2004**, 980; b) A. Avenoza, J. H. Busto, G. Jiménez-Osés, J. M. Peregrina, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692.
- [8] a) A. Avenoza, J. H. Busto, G. Jiménez-Osés, J. M. Peregrina, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855; b) I. García-González, L. Mata, F. Corzana, G. Jiménez-Osés, A. Avenoza, J. H. Busto, J. M. Peregrina, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1156.
- [9] a) J. Clayden, P. MacLellan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582; b) P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807; c) J.-S. Yu, H.-M. Huang, P.-G. Ding, X.-S. Hu, F. Zhou, J. Zhou, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5319.
- [10] For representative examples of the use of isoxazolidin-5-ones in medicinal chemistry, see: a) D. Socha, M. Jurczak, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 739; b) G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro, P. Merino, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3337.
- [11] a) J. E. Baldwin, L. M. Harwood, M. J. Lombard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4363; b) C. Pearson, K. L. Rinehart, M. Sugano, J. R. Costerison, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2901; c) C. Berini, M. Sebban, H. Oulyadi, M. Sanselme, V. Levacher, J.-F. Brière, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5408, and references therein.
- [12] For stoichiometric  $\alpha$ -alkylation of NBn-isoxazolidinones, see: a) M. Shindo, K. Ohtsuki, K. Shishido, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2821; b) S. A. Bentley, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. J. Russell, J. E. Thomson, S. M. Toms, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4604.
- [13] There are few synthetic approaches to  $\alpha$ -substituted isoxazolidin-5-ones, mainly being NH or NBn derivatives: a) D. A. Evans, E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4961; b) H.-S. Lee, J.-S. Park, B. M. Kim, S. H. Gellman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1575; see also ref. [11a].
- [14] T. Tite, M. Sabbah, V. Levacher, J.-F. Brière, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11569.
- [15] Precursors **1** and **2** are available in one synthetic step: a) X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5147; b) D. B. Ramachary, G. B. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4463.
- [16] For reviews on Meldrum's acid, see: a) A. M. Dumas, E. Fillion, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 440; b) E. Pair, T. Cadart, V. Levacher, J.-F. Brière, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1882.
- [17] For enantioselective catalytic syntheses of isoxazolidin-5-ones, see: a) M. P. Sibi, N. Prabakaran, S. G. Ghorpade, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11796; b) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 849; c) J. Seayad, P. K. Patra, Y. Zhang, J. Y. Ying, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 953; d) S. Postikova, T. Tite, V. Levacher, J.-F. Brière, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2513; e) F. Nawaz, M. Zaghouani, D. Bonne, O. Chuzel, J. Rodriguez, Y. Coquerel, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8253; f) A. Pou, A. Moyano, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3103; g) S. Izumi, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 696.
- [18] For reviews on PTC, see: a) S.-S. Jew, H.-g. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090; b) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4408; c) J. Novacek, M. Waser, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 637.
- [19] a) A. Rodrigues, B. Wladislaw, C. D. Vitta, J. E. P. C. Filho, L. Marzorati, M. A. Bueno, P. R. Olivato, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5344; b) X. Wang, T. Yang, X. Cheng, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12860; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13098; c) S. Shirakawa, T. Tokuda, A. Kasai, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3350; d) D. Xiaoyang, X. Pei, W. Zhiyu, H. Daorui, D. Zhenya, *Austin J. Anal. Pharm. Chem.* **2015**, *2*, 1032.
- [20] No reaction took place in the presence of quinine or tetramethylguanidine as bases in THF.
- [21] CCDC 1486978 (**6d**), contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.
- [22] a) T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526; b) J.-F. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla, V. Levacher, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696; c) J. Gode-mert, S. Oudeyer, V. Levacher, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 74.
- [23] a) S. Yu, H. Ishida, M. E. Juarez-García, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 637; b) M. E. Juarez-García, S. Yu, J. W. Bode, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4841.

Received: August 17, 2016

Published online on September 14, 2016

## Résumé.

Le principal objectif de cette thèse a été d'exploiter des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées aisément accessibles comme plateformes originales pour la synthèse d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés énantiomériquement enrichis. Pour cela, nous avons montré que la catalyse par transfert de phase, avec l'utilisation de faibles quantités (2-3 mol%) d'un sel d'ammonium quaternaire énantiopur dédié, était l'outil adéquat pour la fonctionnalisation énantiosélective de la position  $\alpha$  des isoxazolidin-5-ones et ainsi générer un centre quaternaire stéréogène. Cette stratégie organocatalytique a été appliquée à la création de liaison Carbone-Soufre, Carbone-Carbone et Carbone-Azote avec des excès énantiomériques de bons à excellents. Des réactions d'hydrogénolyse de la liaison *N-O* ou bien des réactions d'ouvertures *via* l'attaque de nucléophiles ont conduit à la formation des acides  $\beta^{2,2}$ -aminés correspondants énantiomériquement enrichis. Enfin, de nouveaux sels d'ammonium quaternaires chiraux de type *tropos*, faciles d'accès, ont été conçus et évalués dans les réactions d' $\alpha$ -sulfanylation et d'addition conjuguée énantiosélectives dans les conditions de catalyse par transfert de phase mises en place.

## Summary.

The main purpose of this thesis was to use readily available  $\alpha$ -substituted isoxazolidin-5-ones as original building blocks for the synthesis of enantioenriched  $\beta^{2,2}$ -amino acids. Phase-transfer catalysis approach, with low loading of an appropriate quaternary ammonium salt, was found to be the most efficient tool for the enantioselective functionalization of the  $\alpha$ -position of isoxazolidin-5-ones, allowed thereby to generate a stereogenic quaternary center. This organocatalytic strategy was applied to C-S, C-C and C-N bond formation with good to excellent enantiomeric excess. Hydrogenolysis reactions of the *N-O* bond or ring-opening reactions *via* nucleophilic addition reaction led to the corresponding enantioenriched  $\beta^{2,2}$ -amino acids formation. Finally, new easily available chiral quaternary *tropos*-ammonium salts were designed and evaluated for both the enantioselective  $\alpha$ -sulfanylation and conjugated addition reactions.