UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des Sciences
Unité de Chimie Organique et Médicinale
Prof. I. E. Markó

CONSTRUCTION D'HETEROCYCLES AZOTES PAR HYDROAMINATION INTRAMOLECULAIRE D'OLEFINES

Dissertation présentée en
vue de l'obtention du grade
de docteur en sciences

Quinet Coralie

2009

Lorsqu'un éminent…scientifique
affirme qu'une chose est possible,
il a presque assurément raison.
Lorsqu'il affirme qu'une chose est impossible,
il est très probable qu'il ait tort.

Arthur C. Clarke

Les membres du jury:

Dr. A. Ates (UCB)

Prof. O. Riant (UCL)

Prof. J. Marchand (UCL)

Prof. J.-F. Gohy (UCL, président)

Prof. I. E. Markó (UCL, promoteur)

Prof. E. Schulz (ICMMO-Université Paris-Sud)

Doctorant, le plus beau métier du Monde…

Beaucoup de docteurs le disent : « il faut profiter des années de thèse, elles comptent parmi les plus belles… ». De nombreuses personnes nous guident et contribuent au bon déroulement de chacun des moments passés tout au long de notre parcours. Je tiens à les remercier pour tout ce qu'elles m'ont appris ou apporté pour mener à bien cette expérience…

Tout d'abord, j'adresse un grand Merci au « Boss » pour ses nombreux conseils et son imagination débordante. Présent au labo, sa porte est toujours ouverte, le contact est aisé et son enthousiasme déconcertant relève le moral et donne une nouvelle orientation aux voies désespérées. J'espère que cette thèse sera un remerciement suffisant au soutien et à la confiance dont il a fait preuve à mon égard.

Ensuite, je voudrais remercier Juliette pour sa gentillesse et sa grande disponibilité. Sa patience et son dévouement pour chacun de nous auront été une aide précieuse dans nos mises à jour administratives indispensables à un aboutissement correct de notre parcours.

Mes remerciements s'adressent ensuite à tous les membres du labo que j'ai eu le plaisir de rencontrer depuis mon mémoire jusqu'à aujourd'hui. Un sourire dès le matin, les bonnes idées échangées avec certains et simplement la bonne humeur rayonnante chez d'autres ont contribué à une ambiance de travail agréable.

Dans un groupe assez large, il va de soi que se créent certaines affinités plus particulières. Je tiens à remercier les responsables de ces moments privilégiés : détente durant les heures de midi à la cafet., pauses café qui malheureusement ont diminué au fil du temps, mise en forme grâce

à un match de badminton, football ou volley-ball, un petit verre pour se changer les idées, un petit resto sympa le vendredi soir…

Un merci tout particulier pour le C335 car c'est évidemment les collègues avec lesquels j'ai passé le plus de temps. Tout d'abord, je voudrais remercier Ali, mon parrain de mémoire de m'avoir lancée avec succès dans ce projet. J'ai eu la chance de former des trios de choc avec Tomas et Ben, puis Ben et Nuno et finalement Laeti et Greg. Sans oublier Freddi, mon meilleur contact gardé depuis les licences!

Cocooooooooooooooo….Quelques petites frayeurs inoubliables avec Ben et Nuno, des manipulations en chanson, « Super Marraine… » un surnom qui m'a redonné confiance en moi plusieurs fois, des longs moments de discussions et de confidences, des petites fêtes de bureau ont apporté une gaieté et une joie de travailler.

Je tiens également à remercier David Chapon, Georges et Tomas pour l'aide qu'ils m'ont apportée pour les études RMN.

Mes remerciements les plus profonds reviennent à ma famille pour leur écoute et leur soutien : et plus particulièrement, mes parents pour leur présence, leur dévouement et leurs conseils dans les choix difficiles, pour le partage de moments privilégiés avec eux lors des week-ends et des vacances; mes beaux-parents pour leur accueil et les discussions passionnantes autour d'un bon repas; mes sœurs, beaux-frères et belle-sœur pour les moments de rires et de plaisirs passés en leur compagnie, avec une mention spéciale pour Sandrine, ma sœur jumelle, avec laquelle je partage Tout (sauf nos maris respectifs bien-entendu!).

Et n'oublions pas les plus petits, mon filleul Tom et mes 3 neveux, souriants et plein d'énergie, avec lesquels c'est toujours une partie de plaisirs. Merci également à mon Parrain, Gaby et Maryse, quelques oncles et tantes, cousins et cousines en particulier avec lesquels j'ai passé et j'espère, passerai encore d'agréables moments de bonheur.

En parlant d'instants inoubliables, je pense à remercier tous les amis qui auront pu m'en faire profiter par un simple sourire, une présence, un fou rire lors d'une fête, un souper, un week-end… Tous ces moments de détente privilégiés auront été pour moi un moteur de bien-être et de courage. Je le dois à Sophie, Nico, l'amicale, l'amicalily, à nouveau les amis du labo, avec une mention particulière pour Ben et Flo, des amis sur lesquels on peut toujours compter et dont on ne peut plus se passer! Sans oublier mon filleul, Romain qui apporta un petit rayon de soleil en plus ces derniers mois…

Je ne pourrais finir sans un MERCI tout particulier à Cédric. Je lui dois beaucoup….Il m'a donné espoir, force et courage pour arriver au bout de ce travail et de ce manuscrit. Sans lui, je perds souvent ma confiance en moi. Merci pour tes conseils avisés, ta patience et ton réconfort! Les moments partagés à nous 2 sont les plus précieux!

Je finis en remerciant l'Université catholique de Louvain (UCL) pour son soutien financier. Et un tout grand merci à Mohamed, l'équipe des professeurs et assistants d'avoir rendu aussi agréable ma participation académique.

En résumé, mille Mercis à tous pour votre présence, vos encouragements et votre assistance aussi bien matérielle que morale!

Résumé……. 1

Summary……. 7

Liste des abréviations……..... 15

Avant-Propos…….. 19

Chapitre I : Introduction……... 23

I.1. Synthèse d'amines…… 25

I.1.1. Alkylation……. 25
I.1.2. Réduction..... 27
I.1.3. Amination réductrice (ou Alkylation réductrice)……. 28
I.1.4. Réarrangements…… 29
I.1.5. Applications…….. 30

I.2. Hydroamination……... 34

I.2.1. Présentation et Aspects physicochimiques…….. 34
I.2.2. Mécanisme et Chimie de coordination…… 36
I.2.3. Les différents types de catalyseurs…….. 39

Chapitre II : Hydroamination d'oléfines monosubstituées – Présentation et Théorie……... 47

II.1. Généralités…….. 47

II.2. Hydroamination par activation des amines……. 48

II.2.1. Activation par les Métaux et Bases Alcalins…….. 48
II.2.1.1. Généralités et Mécanisme…….. 48

II.2.1.2. L'éthylène…….. 52
II.2.1.3. Les oléfines aliphatiques…… 56

II.2.2. Activation par les Lanthanides……... 64
II.2.2.1. Généralités et Mécanisme…….. 64
II.2.2.2. Les métallocènes…… 73
II.2.2.2.1. Effet des ligands……... 74
II.2.2.2.2. Application……... 78
II.2.2.2.3. Hydroamination / bicyclisation tandem…….. 80
II.2.2.2.4. Hydroamination catalytique énantiosélective.. 81
II.2.2.3. Les diamidures de lanthanide…… 86
II.2.2.3.1. Hydroamination catalytique racémique…….. 86
II.2.2.3.2. Hydroamination catalytique énantiosélective.. 90
II.2.2.4. Les biphénolates et binaphtolates de lanthanide….. 94

II.2.3. Activation par les Métaux de Transition…… 97
II.2.3.1. Généralités et Mécanisme…….. 97
II.2.3.2. Le rhodium et l'iridium…….. 99
II.2.3.3. Autres métaux : Sc, Ti, Zr, Zn…… 102

II.3. Hydroamination par activation des oléfines…… 108

II.3.1. Activation par les Métaux de Transition…… 108
II.3.1.1. Généralités et Mécanisme…….. 108
II.3.1.2. Systèmes stoechiométriques……... 110
II.3.1.3. Réactions catalytiques……... 116

II.4. Conclusions……. 125

Chapitre III : Hydroamination d'oléfines monosubstituées – Résultats et Discussions……. 129

III.1. Objectifs de cette thèse…… 129

III.2. Utilisation du *n*-butyllithium……... 133

III.2.1. Présentation……... 133

III.2.2. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire……... 135

III.2.2.1. Synthèse des pyrrolidines…… 135

III.2.2.2. Synthèse des pipéridines……... 140

III.2.3. Considérations mécanistiques……... 144

III.2.4. Synthèse des pyrrolidines : Optimisation de la méthode.. 150

III.2.4.1. Synthèse des aminooléfines…….. 150

III.2.4.1.1. Synthèse des amines primaires……... 150

III.2.4.1.2. Synthèse des amines secondaires…… 153

III.2.4.2. Hydroamination intramoléculaire…… 155

III.2.5. Synthèse des bicycles…… 163

III.2.5.1. Synthèse des aminooléfines…….. 163

III.2.5.2. Hydroamination intramoléculaire…… 166

III.2.5.2.1. Mono-cyclisation…… 166

III.2.5.2.2. Bis-cyclisation…… 168

III.2.6. Synthèse des pipéridines : Optimisation……... 171

III.2.6.1. Synthèse des aminooléfines…….. 171

III.2.6.1.1. Synthèse des amines primaires……... 171

III.2.6.1.2. Synthèse des amines secondaires…… 173

III.2.6.2. Hydroamination intramoléculaire…… 174

III.2.7. Application à la synthèse d'un produit naturel :
la (±)-Dihydropinidine…….. 177
III.2.7.1. Synthèse des aminooléfines…….. 179
III.2.7.1.1. Synthèse des amines primaires……... 179
III.2.7.1.2. Synthèse des amines secondaires…… 180
III.2.7.2. Hydroamination intramoléculaire…… 182

III.3. Utilisation d'un complexe de samarium……. 188
III.3.1. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire :
SmI_2 / $NaN(TMS)_2$…… 189
III.3.2. Mécanisme…… 193
III.3.3. Détermination de l'espèce catalytique active et
Optimisation de la méthode…….. 194
III.3.4. Application à la synthèse d'un produit naturel :
la (±)-Dihydropinidine…….. 199

III.4. Conclusions…… 201

**Chapitre IV : Hydroamination d'oléfines 1,2-disubstituées –
Présentation et Théorie…….. 211**

IV.1. Hydroamination par activation des amines…… 212
IV.1.1. Activation par les Métaux Alcalins et leurs dérivés……. 212
IV.1.2. Activation par les Lanthanides……. 214
IV.1.3. Activation par les Métaux de Transition…….. 225

IV.2. Hydroamination par activation des oléfines……... 229
IV.2.1. Activation par les Métaux de Transition…….. 229

IV.2.1.1. Systèmes stoechiométriques…….. 229
IV.2.1.2. Réactions catalytiques…….. 231

Chapitre V : Hydroamination d'oléfines activées – Présentation et Théorie……... 235

V.1. Hydroamination du styrène et de ses dérivés……... 236

V.2. Hydroamination des diènes…… 246

V.3. Hydroamination des allènes……... 253

V.4. Hydroamination des dérivés de l'acide acrylique…… 260

V.5. Hydroamination des dérivés soufrés……. 264

V.6. Application de notre nouveau procédé catalytique alcalin…. 267

Chapitre VI : Hydroamination des vinylsulfures – Résultats et Discussions…….. 275

VI.1. Hydroamination intramoléculaire au *n*-butyllithium…… 275
VI.1.1. Objectifs de ce projet…… 275
VI.1.2. Synthèse des pyrrolidines……. 278
VI.1.2.1. Synthèse des amino-vinylsulfures……. 278
VI.1.2.1.1. Synthèse des amines primaires……... 278
VI.1.2.1.2. Synthèse des amines secondaires……... 286
VI.1.2.2. Hydroamination…… 288
VI.1.2.2.1. Hydroamination des amines primaires…….... 289
VI.1.2.2.2. Hydroamination des amines secondaires…… 293

VI.1.2.2.3. Comparaison des vinylsulfures –SPh et –SMe……. 295
VI.1.3. Effets d'un substituant soufré sur la double liaison et Considérations mécanistiques……... 298
VI.1.4. Synthèse des pipéridines……... 302
VI.1.4.1. Synthèse des amino-vinylsulfures……. 302
VI.1.4.1.1. Synthèse des amines primaires……... 302
VI.1.4.1.2. Synthèse d'une amine secondaire……... 309
VI.1.4.2. Hydroamination…… 310
VI.1.5. Synthèse des bicycles……... 313
VI.1.5.1. Synthèse des amino-vinylsulfures……. 313
VI.1.5.2. Hydroamination…… 325
VI.1.6. Modifications structurales des produits hydroaminés….. 330
VI.1.6.1. Clivage de la liaison C-S…….. 330
VI.1.6.2. Réaction de Pummerer……. 333

VI.2. Hydroamination intermoléculaire au *n*-butyllithium…… 336

VI.3. Conclusions…… 338

Chapitre VII : Conclusions générales et Perspectives……. 345

VII.1. Conclusions…….. 345

VII.2. Perspectives…….. 355

Chapitre VIII : Experimental section……... 371

VIII.1. Instrumentation/procedure……... 371

VIII.2. List of compounds…….. 373

VIII.3. Synthesis of reactives……. 382

VIII.4. Synthesis of terminal aminoolefins……... 390

VIII.4.1. Pyrrolidine precursors……. 390

VIII.4.1.1. Synthesis of primary amines…….. 390

VIII.4.1.2. Synthesis of secondary amines……... 403

VIII.4.2. Piperidine precursors……... 420

VIII.4.2.1. Synthesis of primary amines…….. 420

VIII.4.2.2. Synthesis of secondary amines……... 441

VIII.4.3. Bicycle precursors……... 453

VIII.5. Synthesis of vinylsulfides……... 469

VIII.5.1. Pyrrolidine precursors……. 469

VIII.5.1.1. Synthesis of primary amines…….. 469

VIII.5.1.2. Synthesis of secondary amines……... 497

VIII.5.2. Piperidine precursors……... 505

VIII.5.2.1. Synthesis of primary amines……..... 505

VIII.5.2.2. Synthesis of secondary amines……... 524

VIII.5.3. Bicycle precursors……... 528

VIII.6. Hydroamination Reactions……... 564

VIII.6.1. Intramolecular hydroamination of terminal olefins using *n*-butyllithium…….. 564

VIII.6.1.1. General Procedure……. 564

VIII.6.1.2. Synthesis of pyrrolidines…… 565

VIII.6.1.3. Synthesis of piperidines…….. 573

VIII.6.1.4. Synthesis of bicycles……... 576

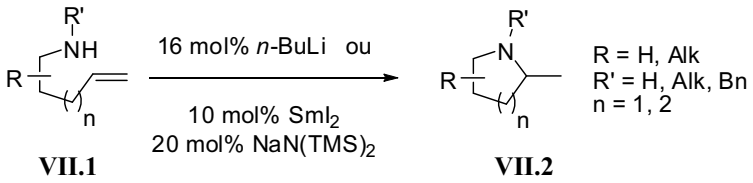
VIII.6.2. Intramolecular hydroamination of terminal olefins using samarium…… 579
VIII.6.2.1. General Procedures……... 579
VIII.6.2.2. Applications……... 581
VIII.6.3. Intramolecular hydroamination of vinylsulfides using *n*-butyllithium…… 583
VIII.6.3.1. General Procedure……. 583
VIII.6.3.2. Synthesis of pyrrolidines…… 584
VIII.6.3.3. Synthesis of piperidines…….. 596
VIII.6.3.4. Synthesis of bicycles……... 600
VIII.6.4. Intermolecular hydroamination of vinylsulfides using *n*-butyllithium…… 605

VIII.7. Structural modifications of hydroamination products……... 607
VIII.7.1. C-S cleavage…… 607
VIII.7.2. Pummerer Reaction……. 619

Annexe……. 624

Résumé

Durant ces dernières années, notre laboratoire s'est intéressé au développement d'une procédure générale pour la synthèse d'hétérocycles azotés variés. Ces amines sont des sous-unités omniprésentes dans une grande variété de produits naturels biologiquement actifs. Ces recherches ont débuté par la mise au point d'une méthode simple, efficace et peu coûteuse pour la formation de ces alcaloïdes, utilisant comme étape-clef une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines. Des travaux préliminaires ont démontré qu'une quantité catalytique de *n*-BuLi ou d'un complexe de samarium ($SmI_2/NaN(TMS)_2$) permet d'induire la cyclisation au départ des aminooléfines correspondantes **VII.1** (Schéma 1).



VII.1 **VII.2**

Schéma 1

Dans un premier temps, ces réactions d'hydroamination ont été réalisées dans le tétrahydrofurane et ont permis d'obtenir diverses pyrrolidines (n = 1) et pipéridines (n = 2). Cependant, l'utilisation de ces conditions initiales n'a permis d'obtenir les adduits désirés qu'au départ d'amines secondaires et/ou d'aminooléfines bénéficiant d'un effet Thorpe-Ingold (Schéma 2). A ce stade, nous pouvions profiter d'une importante complémentarité de nos deux systèmes catalytiques.

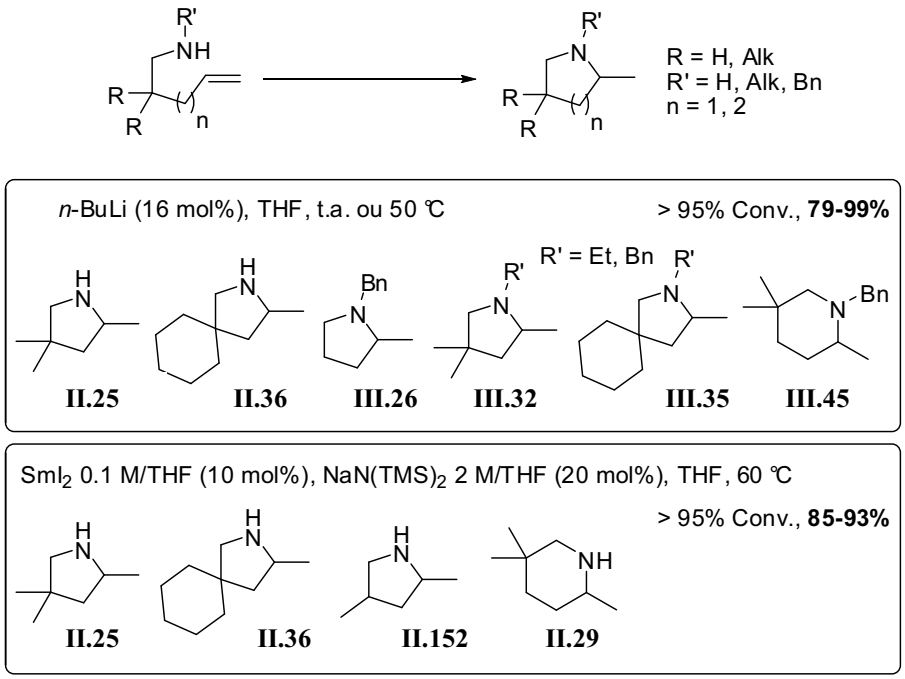


Schéma 2

Au début de notre thèse, nous avons consacré nos efforts à l'étude et aux applications de cette nouvelle méthodologie d'hydroamination. Les premières observations nous ont amené à développer une version améliorée de ces méthodes pour optimiser la synthèse des monocycles azotés à 5 et 6 chaînons. Nous avons mis en évidence d'importants effets de solvant et de température. L'utilisation de 16 mol% de *n*-BuLi dans un mélange de THP/Toluène 1:1 à 110 °C a permis l'optimisation de la synthèse des pyrrolidines et une nette amélioration de celle des pipéridines (Schéma 3).

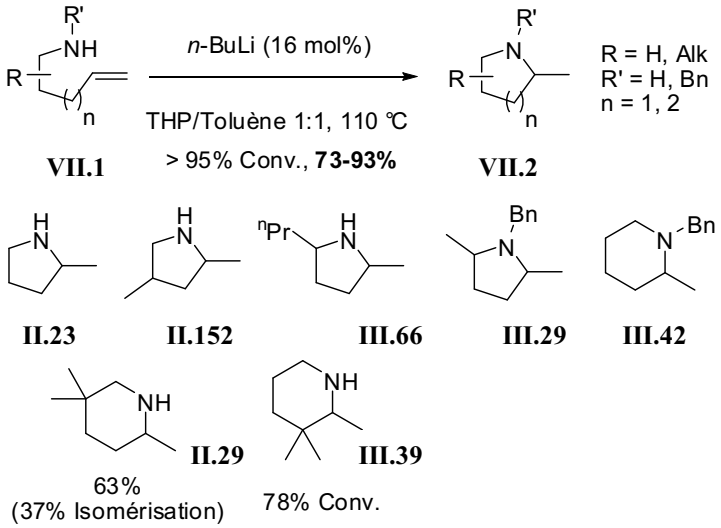


Schéma 3

Nous sommes ensuite passés à la synthèse de composés plus complexes tels que les bicycles azotés de type pyrrolizidine et indolizidine, par application de nos deux nouveaux protocoles d'hydroamination (Schéma 4). Jusqu'alors, un dérivé de Sm(II) s'est avéré suffisamment réactif pour promouvoir la formation des pyrrolidines et de certaines pipéridines. Toutefois, l'utilisation d'une quantité catalytique de $Sm[N(TMS)_2]_3$ a été requise pour permettre la synthèse efficace des bicycles **VII.4**. Nous avons ainsi démontré qu'un complexe de Sm(III) constitue l'espèce catalytique réellement active. En outre, ces deux bicycles fusionnés ont été obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère. Seule la formation du bicycle [6,5] par le système lanthanidique a présenté une sélectivité beaucoup plus faible.

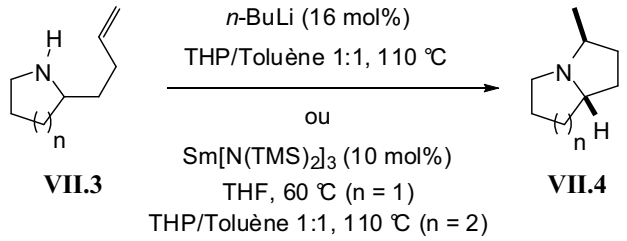


Schéma 4

Finalement, nous avons appliqué avec succès ces deux protocoles à la synthèse d'un produit naturel, la (±)-Dihydropinidine (Schéma 5).

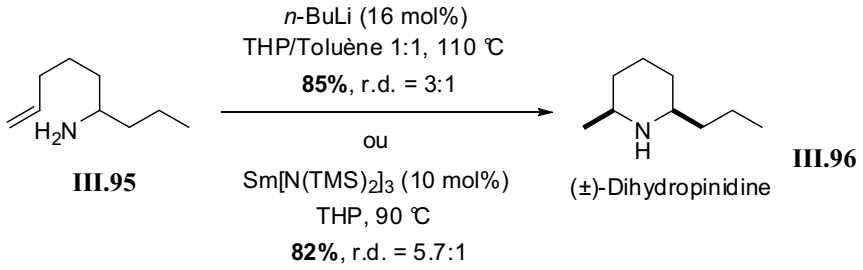


Schéma 5

Nous avons ensuite imaginé la formation d'hétérocycles azotés plus fonctionnalisés, portant des substituants variés (alkyle, alcool, aldéhyde, cétone) présents dans la plupart des produits naturels. Pour y parvenir, nous avons procédé à l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures. En effet, des transformations ultérieures du groupement soufré pouvaient être envisagées pour obtenir les fonctions désirées.

L'utilisation de notre système catalytique alcalin a permis l'hydroamination efficace d'une large variété d'amino-vinylsulfures et résulté dans la synthèse de pyrrolidines, de pipéridines et de bicycles azotés fusionnés fonctionnalisés (Schéma 6). Nous avons varié la position d'un substituant méthyle sur la chaîne carbonée et nous avons également étudié l'effet de divers groupements soufrés sur le cours des réactions d'hydroamination. De manière surprenante, les vinylsulfures permettent une nette amélioration des temps de réaction dans des conditions douces. En outre, il est important de rappeler que seule la double cyclisation [5,5] avait pu être réalisée par hydroamination des oléfines terminales dans nos conditions optimales. L'hydroamination des divinylsulfures **VI.1** a, quant à elle, conduit à la formation des 2 bicycles correspondants **VI.2** avec une excellente diastéréosélectivité.

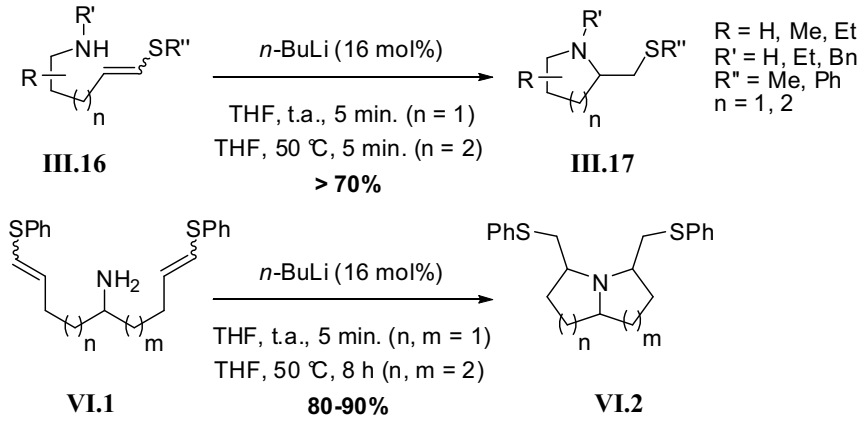


Schéma 6

Nous avons contribué à un aboutissement majeur de cette belle méthodologie par la transformation ultérieure du groupement soufré (Schéma 7).

D'une part, la réaction au nickel de Raney a permis le clivage de la liaison C-S et d'autre part, une oxydation de Pummerer a transformé le groupement –SPh en une fonction aldéhyde utile pour d'autres modifications structurales.

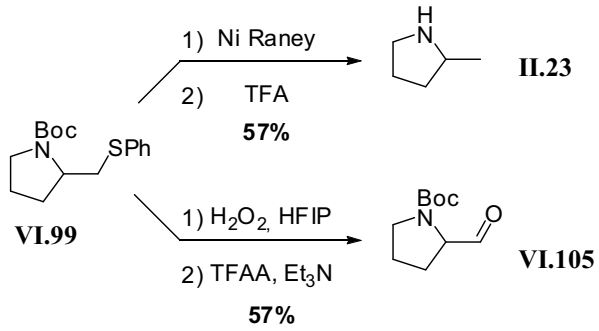


Schéma 7

Finalement, tous ces excellents résultats nous ont incités à développer la version intermoléculaire de cette nouvelle méthodologie. Nous avons entamé cette étude par l'hydroamination du simple phénylvinylsulfure **VI.107** avec la pyrrolidine **VI.106** (Schéma 8).

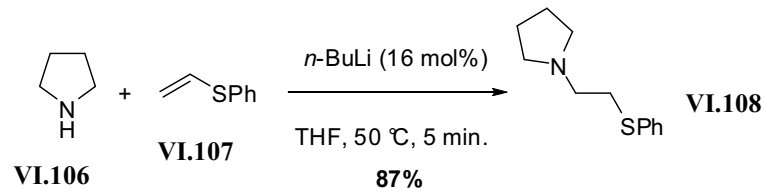
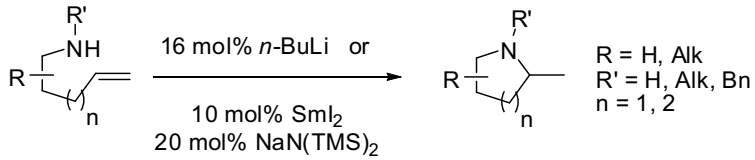


Schéma 8

En conclusion, nous avons mis en évidence de nombreux avantages offerts par l'hydroamination des vinylsulfures. Cette nouvelle approche offre de riches et nombreuses perspectives pour la synthèse d'alcaloïdes en tout genre.

Summary

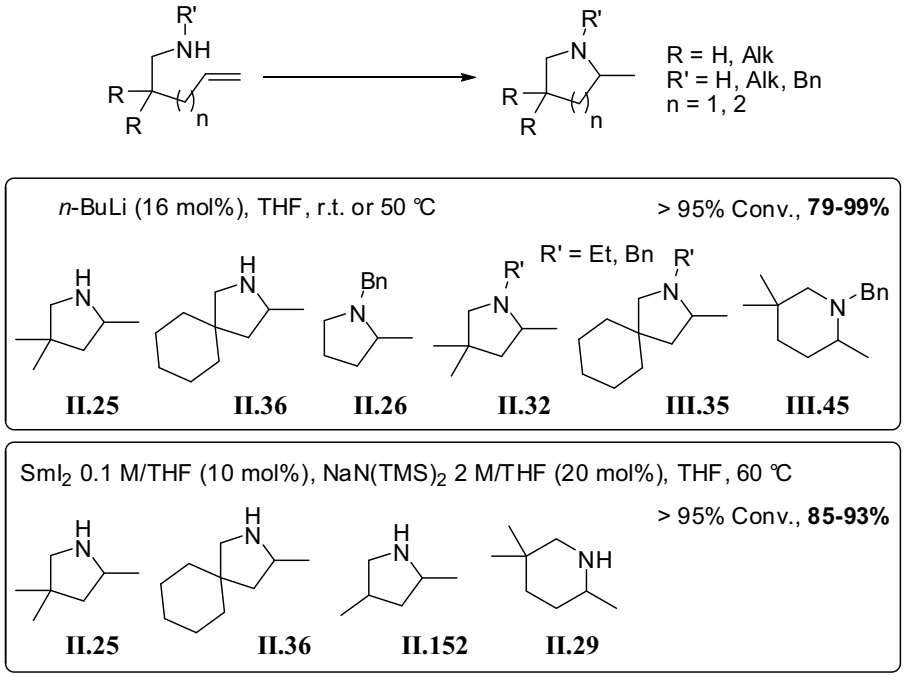
During the past few years, our laboratory has been interested in the development of a general procedure for the synthesis of various nitrogen heterocycles. These amines are ubiquitous subunits in a wide variety of biologically active natural products. Our studies began with the development of a simple, efficient and cheap method for the formation of these alkaloids, using an intramolecular hydroamination reaction as the key-step. Preliminary investigations in our laboratory have demonstrated that a catalytic amount of *n*-BuLi or of a samarium complex (SmI_2/$NaN(TMS)_2$) can induce the cyclisation of aminoolefins **VII.1** into heterocycles **VII.2** (Scheme 1).



VII.1 **VII.2**

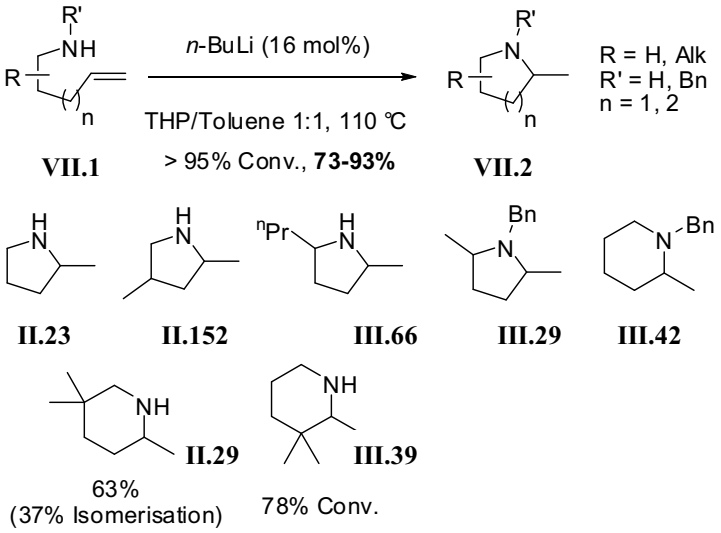
Scheme 1

Initially, these hydroamination reactions were performed in tetrahydrofuran and afforded some pyrrolidines (n = 1) and piperidines (n = 2). However, these conditions were really efficient only from secondary amines and/or from aminoolefins enjoying a significant Thorpe-Ingold effect (Scheme 2). At this stage, an important complementarity between our two catalytic systems was noticed.



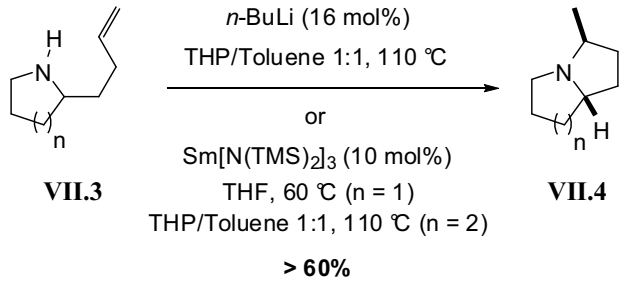
Scheme 2

At the onset of our thesis, we have focused our efforts on the study and applications of this new methodology. This has resulted in an improved and more efficient procedure for the synthesis of five and six-membered nitrogen-containing rings. We have observed important solvent and temperature effects. The use of 16 mol% *n*-BuLi in a mixture of solvents THP/Toluene 1:1 at 110 °C led to the optimisation of the synthesis of pyrrolidines and a significant improvement in the formation of piperidines (Scheme 3).



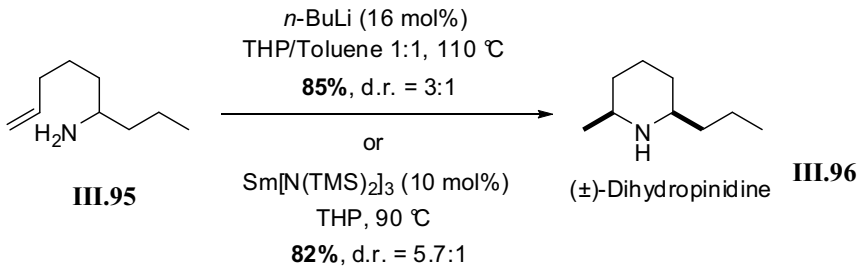
Scheme 3

We have then turned our attention to the synthesis of more complex nitrogen bicycles such as pyrrolizidines and indolizidines, by application of our two new hydroamination protocols (Scheme 4). A Sm(II) derivative proved to be reactive enough to promote the formation of pyrrolidines and some piperidines. However, the use of a catalytic quantity of $Sm[N(TMS)_2]_3$ was required to allow the efficient synthesis of bicycles **VII.4**. These experiments were of crucial importance to demonstrate that a Sm(III) complex could be the active catalytic species. Moreover, these two fused bicycles were obtained as a single diastereoisomer. Only the formation of the [6,5] bicycle with our lanthanide system resulted in a lower selectivity.



Scheme 4

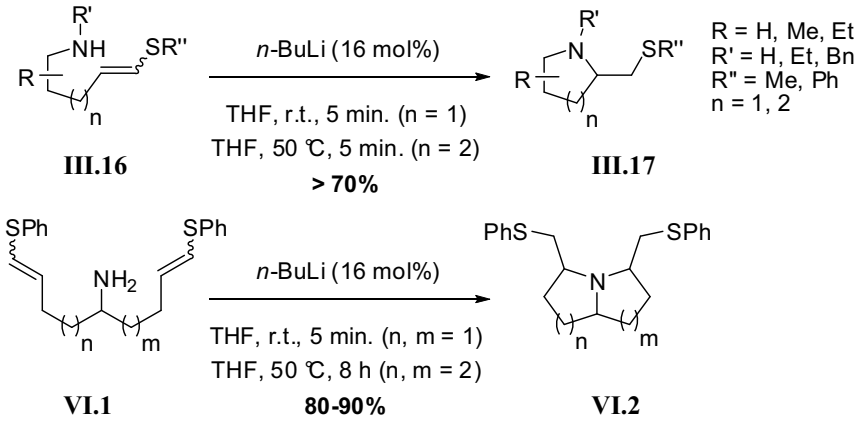
Finally, we have successfully applied these two protocols to the synthesis of a natural product, (±)-Dihydropinidine (Scheme 5).



Scheme 5

After all these exciting results, we have envisioned the formation of more functionalised nitrogen heterocycles, bearing various substituents (alkyl, alcohol, aldehyde, ketone) that are present in most natural products. Our approach involved the intramolecular hydroamination of vinylsulfides. Indeed, subsequent transformations of the sulfur group could be considered in order to obtain the desired functions.

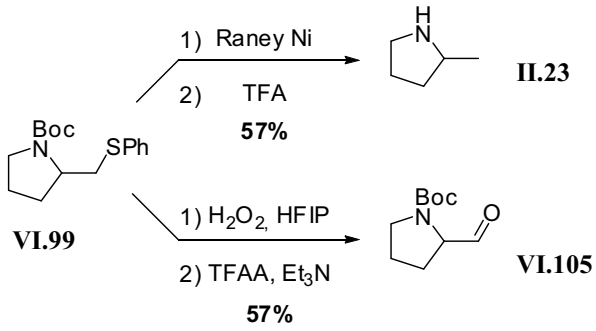
The use of our alkaline catalytic system enabled the efficient hydroamination of a wide variety of amino-vinylsulfides resulting in the synthesis of pyrrolidines, piperidines and fused nitrogen bicycles (Scheme 6). We have varied the position of a methyl substitutent along the carbon chain and we have also studied the effect of different sulfur groups on the hydroamination reaction. Interestingly, vinylsulfides provide a remarkable improvement of the reaction time under much milder conditions. It is also important to remember that only the pyrrolizidine nucleus could be obtained by double cyclisation of terminal olefins under our optimal conditions. In contrast, the hydroamination of divinylsulfides **VI.1** led to the formation of the two corresponding bicycles **VI.2** in excellent yields and with complete diastereoselectivity.



Scheme 6

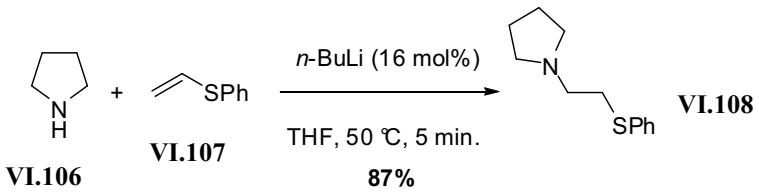
Finally, we have contributed to a major achievement in this exciting project by performing some subsequent transformations of the sulfur group (Scheme 7).

On the one hand, reaction with Raney nickel resulted in the cleavage of the C-S bond. Subsequently, a Pummerer oxidation converted the –SPh group into an aldehyde function, a particularly useful moiety for other structural modification.



Scheme 7

Finally, all these excellent results have prompted us to investigate the intermolecular version of this new methodology. We began this study by the hydroamination reaction of the simple phenylvinylsulfide **VI.107** with the pyrrolidine **VI.106** (Scheme 8).



Scheme 8

In conclusion, we have highlighted numerous advantages offered by the hydroamination of vinylsulfides. This new methodology offers rich and varied perspectives for the synthesis of a wide variety of alkaloids.

Part of the work in this Dissertation has been published:

"Efficient Intramolecular Hydroamination of Unactivated Alkenes Catalysed by Butyllithium" (Chapitre III)
Coralie Quinet and Ali Ates
Eur. J. Org. Chem. **2003**, 1623.

"Highly efficient, base-catalysed, intramolecular hydroamination of non-activated olefins" (Chapitre III)
Coralie Quinet, Pierre Jourdain, Christophe Hermans, Ali Ates, Isabelle Lucas and István E. Markó
Tetrahedron **2008**, *64*, 1077.

"An in situ generated samarium complex as a practical catalyst for the efficient intramolecular hydroamination of non-activated alkenes" (Chapitre III)
Coralie Quinet, Ali Ates and István E. Markó
Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 5032.

"Base-catalysed intramolecular hydroamination of vinylsulfides" (Chapitre VI)
Coralie Quinet, Laetitia Sampoux and István E. Markó
Eur. J. org. Chem. **2009**, 1806.

Liste des abréviations

A = Anti-Markovnikov

Å = angström

Ac = acyle

APT = attached proton test

APTS = acide *para*-toluènesulfonique

Alk = alkyle

Ar = aryle

aq. = aqueux

BINAP = 2,2'-bis(diphényl-phosphino)-1,1'-binaphtyle

Bn = benzyle

Boc = *tert*-butyloxycarbonyle

Bu, ***n*-Bu** = *n*-butyle

***n*-BuLi** = *n*-butyllithium

^{i}Bu = *iso*-butyle

^{t}Bu = *tert*-butyle

bd = broad doublet

bs = broad singulet

°C = degré Celsius

(Pré)cat. = (pré)catalyseur

Cbz = benzyloxycarbonyle

CGC = $Me_2Si(\eta^5\text{-}C_5Me_4)(^{t}BuN)$

(AP)CI = (atmospheric pressure) chemical ionisation

cm = centimètre

COD = cyclooctadiène

Conv. = conversion

COSY = homonuclear correlation spectroscopy

Cp = cyclopentadiènyle $\eta^5\text{-}C_5H_5$

Cp' = cyclopentadiènyle $\eta^5\text{-}C_5Me_5$

Cp'' = cyclopentadiènyle $\eta^5\text{-}C_5Me_4$

Cy = cyclohexyle

Δ = chauffage

δ = delta ou déplacement chimique

d = doublet

d. = days

d_8 = deutérié (8 atomes de deutérium)

dia. = diastéréoisomère

DCM = dichlorométhane

DEAD = diéthyl-azodicarboxylate

DEPT Q = distorsionless enhancement by polarization transfer including the detection of quaternary nuclei

DIBAL-H = hydrure de di-*iso*butyl-aluminium

DMAP = 4-diméthylaminopyridine

DMF = *N*,*N*'-diméthylformamide

DMSO = diméthylsulfoxyde

DPEphos = bis(2,2'-diphényl-phosphinophényl)ether

DPPB = 1,4- bis(diphényl-phosphino)butane

DPPE = 1,2- bis(diphényl-phosphino)ethane

DPPF = 1,1'- bis(diphényl-phosphino)ferrocène

d.r. = diastereoisomeric ratio

EDCI = 1-éthyl-3-(3-diméthyl-aminopropyl)carbodiimide

ed = excès diastéréoisomérique

ee = excès énantiomérique

EI = electronic ionisation

éq., equiv. = équivalent

Et = éthyle

(m)g = (milli)gramme

GEA = groupement électro-attracteur

GED = groupement électro-donneur

h = heure

HA = hydroamination

hept = heptuplet

***n*Hex** = *n*-hexyle

hν = irradiation à la lumière

HFIP = hexafluoro-2-propanol

HMDS = hexamethyldisilazane

HMPA = hexamethyl-phosphoramide

HMQC = heteronuclear multiple quantum coherence

HOAT = 1-hydroxy-7-*aza* benzotriazole

HRMS = high resolution mass spectroscopy

(M)Hz = (méga)hertz

Iso = isomérisation

I.R. = infrared (infra-rouge)

J = constante de couplage

j = jour

L = ligand ou litre

L* = ligand chiral

LDA = di-*iso*propyl-amidure de lithium

Ln = lanthanide

m = massif (RMN), medium (IR)

M = métal ou molaire ou Markovnikov

mbar = millibar

Me = méthyle

min. = minute

µL = microlitre

mL = millilitre

(m)mol = (milli)mole

Mol. = molaire ou moléculaire

m.p. = melting point

MS = mass spectroscopy

n.d. = non déterminé

NHC = N-heterocyclic carbene

NOE = nuclear overhauser effect

noediff = NOE difference

NOESY = NOE spectroscopy

NPht = composé phtalimide

OHF = octahydrofluorényle

P = pression

PCC = chlorochromate de pyridinium

Ph = phényle

^{n}Pr = *n*-propyle

^{i}Pr = *iso*-propyle

ppm = part par million

***p*TSA** = *para*-toluenesulfonic acid

PTS^{-} = *para*-toluenesulfonate

q = quadruplet

quint = quintuplet

r.d. = rapport diastéréoisomérique

Rdt. = rendement

RMN = résonance magnétique nucléaire

R.N. = registry number

r.t. = room temperature

s = singulet (RMN), strong (IR)

sext = sextuplet

t = triplet

T = température

t.a. = température ambiante

TfO = triflate

TFA = acide trifluoroacétique

TFAA = anhydride trifluoroacétique

THF = tétrahydrofurane

THP = tétrahydropyrane

TLC = thin layer chromatography

TMEDA = tétraméthyléthylène-diamine

TMG = 1,1,3,3-tétraméthyl-guanidine

TMS = triméthylsilyle

TOF, **N_t** = turnover frequency

Tol = *p*-tolyle ou toluène

TON = turnover number

Tps = temps

Ts = tosyle

w = weak (IR)

Avant-Propos

Nous avons divisé ce manuscrit en différentes parties et nous tenons à préciser brièvement le contenu de ces chapitres pour donner un aperçu complet de notre travail.

Tout d'abord, nous avons commencé par un résumé des principales voies de synthèse des amines tout en citant quelques exemples particuliers. Nous avons ainsi abouti à la fin de ce premier chapitre à la présentation générale de l'hydroamination et des différents types de catalyseurs utilisés pour réaliser ces réactions. Nous avons également joint quelques références de revues générales sur le sujet.

Le chapitre II comprend une description plus détaillée des nombreux réactifs et complexes capables de promouvoir l'hydroamination des oléfines terminales ainsi que leur mode d'action. Des exemples précis, des plus anciens aux plus récents, sont décrits pour chacune des méthodes d'activation des oléfines et des amines, et les références appropriées y sont rapportées.

Ensuite, nous passons à la présentation de nos résultats dans les réactions d'hydroamination. Notre travail s'est réellement divisé en deux parties importantes : l'hydroamination des oléfines terminales (Chapitre III) et celle des vinylsulfures (Chapitre VI). Les objectifs de notre thèse sont bien détaillés au début de chacune de ces sections. Nous y présentons ensuite les différentes méthodologies développées dans notre laboratoire et les résultats obtenus par l'utilisation de ces nouvelles procédures.

Après une discussion complète sur l'hydroamination des oléfines monosubstituées, nous présentons les résultats décrits dans la littérature sur l'addition des amines sur des alcènes disubstitués (Chapitre IV). S'en suit un chapitre reprenant les réactions d'hydroamination au départ de doubles liaisons activées par des groupements fonctionnels variés (Chapitre V). La fin du chapitre V reprend quelques exemples dans lesquels les auteurs ont appliqué à leurs substrats activés notre nouveau système catalytique alcalin présenté précédemment dans le chapitre III.

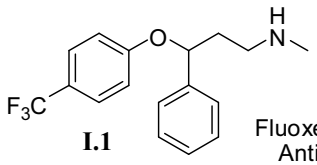
Cette partie littérature est alors suivie de la deuxième partie de nos travaux (Chapitre VI). Comme nous l'avons déjà mentionné, cette section renferme la discussion des résultats que nous avons obtenus dans les réactions d'hydroamination des vinylsulfures.

En fin des chapitres III et VI, des conclusions globales regroupent les nombreux résultats obtenus. Toutefois, un chapitre supplémentaire (Chapitre VII) permet d'avoir une vue d'ensemble du travail réalisé tout en établissant une comparaison de nos deux méthodes de synthèse d'hétérocycles azotés, l'hydroamination des oléfines terminales et celle des vinylsulfures. En outre, à la suite de nos résultats, nous proposons naturellement diverses perspectives que nous estimons être intéressantes.

Nous clôturons bien entendu ce travail par la présentation d'une partie expérimentale complète et détaillée, de manière à permettre à chacun la reproduction aisée de nos résultats par l'application de modes opératoires précis.

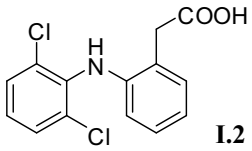
CHAPITRE I : Introduction

Les amines et leurs dérivés constituent l'une des classes les plus importantes de molécules organiques tant par la diversité que par l'abondance et l'utilité de ces composés. On les retrouve, par exemple, dans les acides aminés, les peptides, les protéines, ainsi que dans les alcaloïdes. Toutes ces substances jouent un rôle fondamental en biochimie. En effet, la plupart des composés physiologiquement actifs doivent leurs propriétés biologiques sédatives, anesthésiques et analeptiques à la présence de fonctions amines. A titre d'exemple, citons des prescriptions bien connues ou des drogues illicites telles que le Voltaren, le Prozac, l'adrénaline et la mescaline (Schéma I-1).



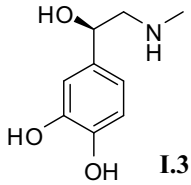
I.1

Fluoxétine (Prozac)
Antidépresseur



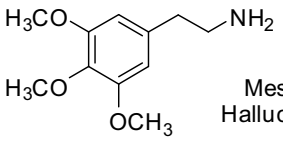
I.2

Diclofénac (Cataflam, Voltaren)
Anti-inflammatoire



I.3

Epinéphrine (Adrénaline)
Stimulant adrénergique



I.4

Mescaline
Hallucinogène

Schéma I-1

Les fonctions amines sont impliquées dans les interactions liantes d'un médicament avec sa cible. En outre, de par leurs propriétés acido-basiques, elles confèrent aux composés des propriétés d'hydrosolubilité et de liposolubilité modulables. Au pH du sang, les amines constitutives de la plupart des médicaments sont partiellement ionisées. Cet équilibre permet à de telles molécules de traverser les membranes plasmiques sous leur forme non ionisée, tandis que dans sa forme ionisée, l'amine confère au médicament une bonne solubilité dans l'eau (Schéma I-2).

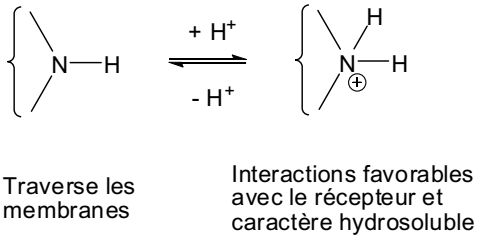


Schéma I-2

Les amines sont donc un motif d'intérêt majeur pour la construction de nombreux produits naturels et de composés d'intérêt pharmaceutique. Il n'est dès lors pas surprenant que plus de la moitié de toutes les études chimiques publiées à ce jour traitent des dérivés azotés, de leur synthèse et de leur isolement.

I.1. Synthèse d'amines

De nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse sélective des amines et de leurs dérivés.

Dans cette section, nous citerons les grandes méthodes de préparation des amines. De nombreux livres et revues traitent ces sujets plus en détails[1].

I.1.1. Alkylation

La plus ancienne et la plus simple méthode de préparation des amines est l'alkylation de l'ammoniac, connue sous le nom de réaction d'Hofmann. Cette réaction de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné s'applique également aux amines primaires, secondaires et tertiaires (Schéma I-3).

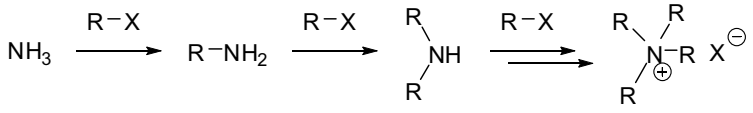


Schéma I-3

[1] (a) Smith, P. A. S. *The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds*; Benjamin, W. A., **1965**. (b) Patai, S. The Chemistry of The Functional Groups, *The Chemistry of The Amino Group*; Interscience, **1968**. (c) Brown, B. R. *The Organic Chemistry of Aliphatic Nitrogen Compounds*; Oxford (University Press) England, **1994**.

Cependant, cette méthode soufre d'un inconvénient majeur : la polyalkylation. En effet, la réaction de substitution peut se poursuivre jusqu'à obtenir l'ion ammonium quaternaire correspondant. Dans la plupart des cas, la réaction génère ainsi un mélange d'amines mono-, di-, tri- et tétraalkylées en quantités variables et parfois difficiles à séparer. L'utilisation d'un large excès d'ammoniac permet de minimiser ce problème.

L'addition d'un alcool sur l'ammoniac donne également lieu à la formation de mélanges d'amines primaires, secondaires et tertiaires (Schéma I-4). De plus, cette réaction est difficile à mettre en œuvre au laboratoire et elle est utilisée surtout à l'échelle industrielle. La nécessité d'activer la fonction hydroxyle entraîne une économie d'atome faible.

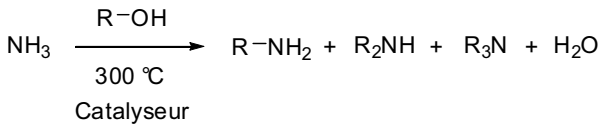


Schéma I-4

Une voie alternative pour la préparation des amines consiste à utiliser une méthode indirecte. Dans un premier temps, la substitution nucléophile est réalisée sur une fonction amine masquée. Par la suite, l'amine désirée est libérée. Cette approche en deux temps permet la synthèse sélective d'amines primaires en évitant la polyalkylation.

La plus importante et la plus courante de ces méthodes est la synthèse de Gabriel. Cette dernière utilise la phtalimide comme source du nucléophile et, le plus souvent, l'hydrazine pour déprotéger l'amine cible (Schéma I-5).

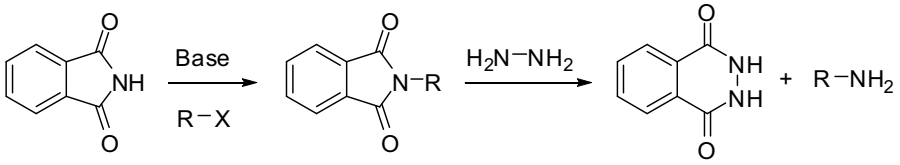


Schéma I-5

I.1.2. Réduction

A partir de composés halogénés, l'utilisation d'autres nucléophiles tels que CN^- et N_3^- nécessite une étape de réduction pour libérer la fonction amine (Schéma I-6). De même, les dérivés nitrés, obtenus par réaction avec le nitrite de sodium, peuvent être réduits et conduire au groupement $–NH_2$.

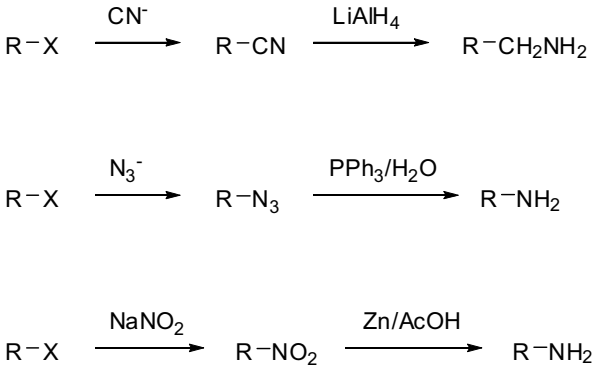


Schéma I-6

La réduction des amides permet également la formation des amines correspondantes. La méthode de préparation des amides, qui est de loin la plus courante, est la réaction de l'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec un agent acylant tel qu'un chlorure d'acide ou un anhydride (Schéma I-7).

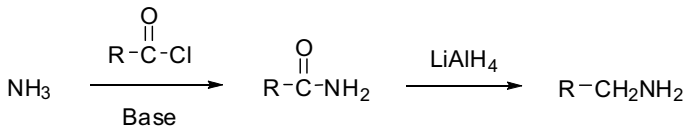


Schéma I-7

I.1.3. Amination réductrice (ou Alkylation réductrice)

L'amination réductrice consiste en la condensation des amines (ou de l'ammoniac) avec des composés carbonylés, aldéhydes ou cétones, suivie par la réduction de l'iminium intermédiaire (Schéma I-8).

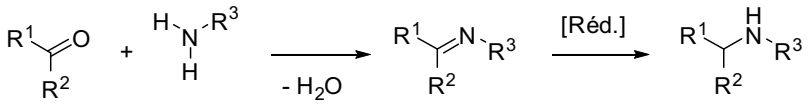


Schéma I-8

Cette réaction se déroule avec succès grâce à la sélectivité des agents réducteurs : l'hydrogène activé par un catalyseur métallique ou le cyanoborohydrure de sodium. Avec $NaBH_3CN$, les conditions sont relativement acides de manière à activer efficacement la double liaison de l'imine.

De même, l'amination réductrice avec les amines secondaires transite par un ion iminium, lequel est ensuite réduit par l'action de H^- provenant du cyanoborohydrure.

La réaction de Leuckart et la réaction d'Eschweiler-Clarke sont deux exemples particuliers d'amination réductrice. La réaction de Leuckart est l'alkylation réductrice de l'ammoniac en présence d'un excès de formiate d'ammonium (Schéma I-9, [1]). L'alkylation est réalisée à température élevée et conduit à l'amine désirée. La réaction d'Eschweiler-Clarke est la méthylation formelle d'une amine de départ. Cette mono-alkylation utilise un excès d'acide formique et de formaldéhyde (Schéma I-9, [2]).

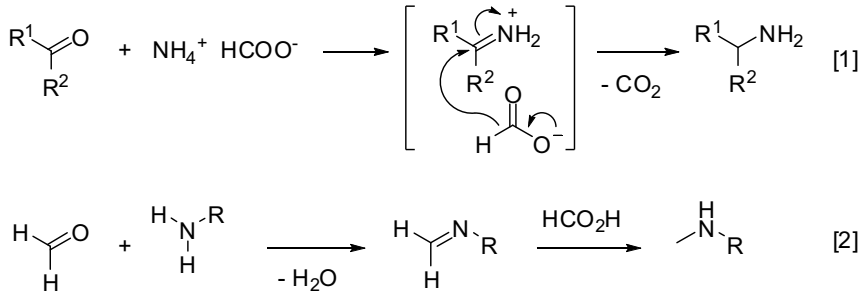


Schéma I-9

I.1.4. Réarrangements

La dernière grande approche synthétique vers les amines regroupe les réactions de réarrangement. Divers dérivés d'acides carboxyliques peuvent subir un réarrangement conduisant à la formation des amines primaires correspondantes : les *N*-haloamides (réarrangement d'Hofmann) et

les azotures (réarrangements de Curtius / Lossen et Schmidt) (Schéma I-10). Tous ces réarrangements font intervenir un isocyanate qui, lors de la dernière étape, est hydrolysé pour générer l'amine désirée en libérant du dioxyde de carbone.

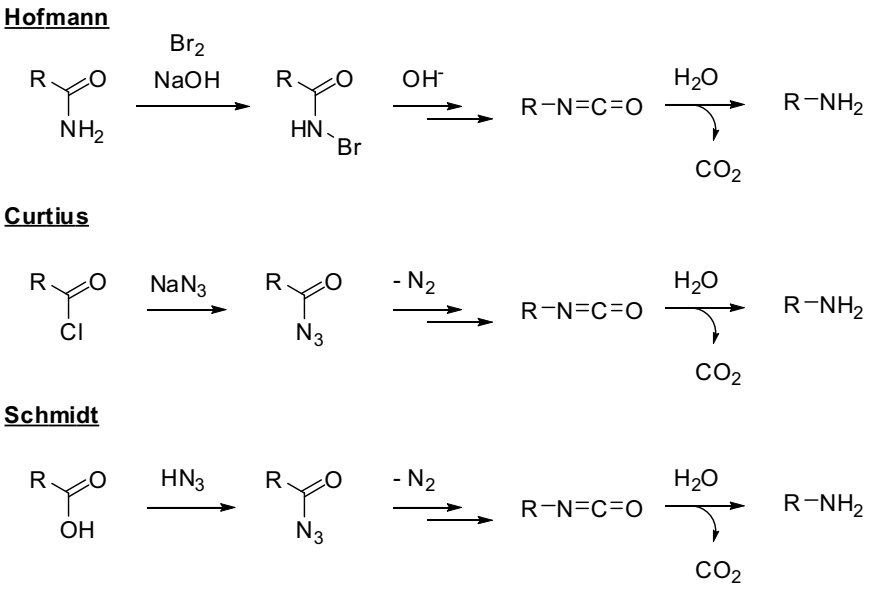


Schéma I-10

I.1.5. Applications

La plupart de ces méthodes trouvent encore actuellement de nombreuses applications. Divers travaux traitant de la synthèse des amines par l'une ou l'autre de ces approches ont été publiés récemment.

Quelques exemples sont repris en référence[2]. L'amination réductrice est la méthode la plus utilisée et elle s'étend à des applications plus particulières. Quelques exemples récents permettent d'illustrer la synthèse d'amines un peu plus sophistiquées.

Un couplage à trois composants entre un aldéhyde, un alcyne et une amine peut être catalysé par un sel d'argent[3] (Schéma I-11).

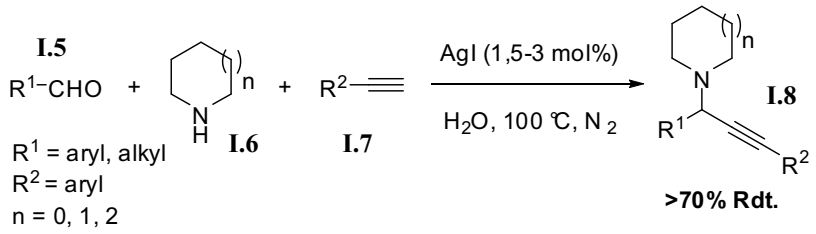


Schéma I-11

La condensation entre une amine secondaire et un aldehyde conduit à un ion imminium intermédiaire. Cet ion est capturé par addition d'un nucléophile, dans notre cas un acétylénure d'argent, pour générer la propargylamine correspondante **I.8**.

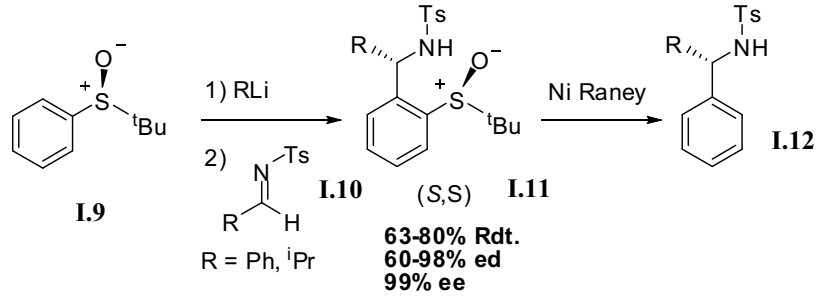
L'addition nucléophile peut également avoir lieu sur une imine qui proviendrait de la condensation entre une amine primaire et un aldehyde.

---

[2] Revues : (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. (b) Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785.
Exemples récents : (a) Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1341. (b) Kumpaty, H. J.; Bhattacharyya, S. *Synthesis* **2005**, 2205. (c) Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Giuli, S.; Lanari, S.; Paoletti, M.; Marcantoni, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919. (d) Fujita, K-i; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943.

[3] Wei, C.; Li, Z.; Li, C-J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473.

En outre, une addition stéréocontrôlée sur l'imine peut conduire à des amines énantioenrichies[4] (Schéma I-12).

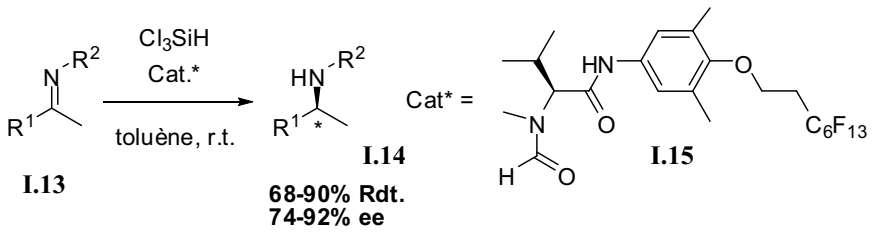


I.9 **I.10** **I.11** **I.12**

Schéma I-12

Dans cet exemple, l'ortho-métalation du sulfoxyde aromatique **I.9**, suivie de l'addition stéréocontrôlée du nucléophile formé sur l'imine **I.10**, conduit à la formation d'amines benzyliques énantiomériquement pures.

D'autre part, une imine peut également être réduite de manière asymétrique en utilisant des catalyseurs chiraux particuliers[5] (Schéma I-13).



I.13 **I.14** **I.15**

68-90% Rdt.
74-92% ee

Schéma I-13

[4] Le Fur, N.; Mojovic, L.; Plé, N.; Turck, A.; Reboul, V.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2609.

[5] Malkov, A. V.; Figlus, M.; Stončius, S.; Kočovsky, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1315.

La réduction énantiosélective d'imines avec le trichlorosilane, catalysée par des formamides chirales de type **I.15**, conduit aux amines correspondantes avec des excès énantiomériques élevés.

Finalement, la synthèse énantiosélective d'amines peut procéder via une séquence « one-pot » d'amination réductrice[6] (Schéma I-14).

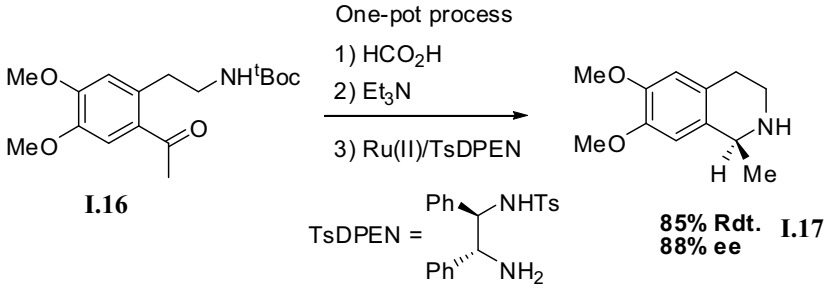


Schéma I-14

Des amines cycliques peuvent être préparées via une séquence de déprotection suivie d'une amination réductrice intramoléculaire sous des conditions d'hydrogénation asymétrique.

On constate que la plupart de ces méthodes préparatrices nécessitent au moins deux étapes pour obtenir l'amine, sans compter la synthèse des précurseurs. En effet, les alcools, les aldéhydes et les cétones sont généralement obtenus au départ des composés oléfiniques correspondants.

[6] Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Wills, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227.

Ensuite, à partir de ces composés carbonylés, sont formés les dérivés carboxylés (acides carboxyliques, chlorures d'acides et amides). Par conséquent, l'économie d'atome et les séquences réactionnelles relativement longues, utilisées pour la production de molécules organoazotées, ne sont pas optimales.

L'approche la plus avantageuse reste l'addition directe des amines sur les alcènes, connue sous le nom d'hydroamination des oléfines (Schéma I-15). Des points de vue économique et environnemental, cette méthode est une transformation idéale, conduisant à l'amine correspondante au départ de réactifs aisément disponibles. En outre, cette réaction pourrait fournir peu ou pas de sous-produits et présenterait ainsi une économie d'atome optimale.

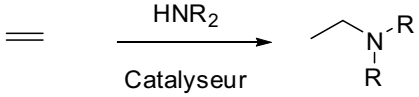


Schéma I-15

I.2. Hydroamination

I.2.1. Présentation et Aspects physicochimiques

La réaction d'hydroamination consiste formellement en l'addition d'une liaison σ-azote-hydrogène sur une liaison multiple carbone-carbone pour former l'amine correspondante.

L'hydroamination des oléfines est un défi scientifique et économique. Un procédé de ce type raccourcirait d'une étape la séquence industrielle classique : alcène → alcool → amine. Cette réaction d'addition est un des exemples de transformations illustrant parfaitement le concept d'économie d'atomes décrit par Trost et Sheldon[7].

La réaction d'hydroamination de l'ammoniac ou d'amines simples sur l'éthylène est thermodynamiquement favorable à température ambiante (Table I-1)[8].

Table I-1

Réaction	$\Delta_R G$ (kJ/mol)	$\Delta_R H$ (kJ/mol)	$\Delta_R S$ (J/mol.K)
$C_2H_4 + NH_3 \rightleftharpoons EtNH_2$	- 14.7	- 52.7	- 127.3
$C_2H_4 + EtNH_2 \rightleftharpoons Et_2NH$	- 33.4	- 78.7	- 152.2

Cependant, divers aspects thermodynamiques et cinétiques compliquent l'addition des amines sur les liaisons multiples C-C. En effet, les répulsions électrostatiques entre la paire libre de l'azote nucléophile et les orbitales π de la double liaison riche en électrons entraînent une différence d'énergie élevée entre les orbitales π (C=C) et σ (N-H). De ce fait, la réaction d'hydroamination présente une barrière d'activation élevée et l'utilisation d'un catalyseur est donc indispensable pour diminuer cette énergie d'activation.

[7] (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Sheldon, R. A. *Ind. Environ. Chem.* **1992**, 99. (c) Sheldon, R. A. *Nature* **1999**, *33*, 399. (d) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.

[8] (a) Taube, R. *Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds*; Wiley-VCH: Weinheim, **1996**, *1*, 507. (b) Steinborn, D.; Taube, R. *Z. Chem.* **1986**, *26*, 349.

I.2.2. Mécanisme et Chimie de coordination

L'addition directe d'une unité –NH sur une double liaison C-C peut générer deux régioisomères : les produits Markovnikov et Anti-Markovnikov (Schéma I-16).

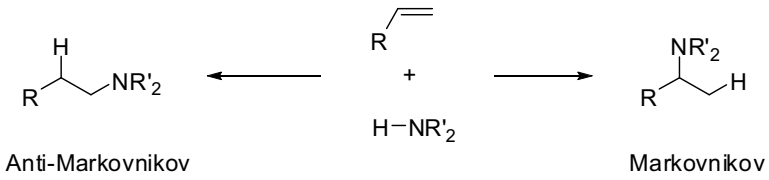


Schéma I-16

La réaction d'hydroamination peut impliquer les différentes classes d'amines (ammoniac, amines primaires, secondaires et tertiaires) et de liaisons multiples (oléfines et alcynes).

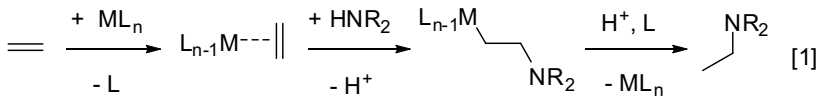
Le produit Markovnikov est habituellement favorisé dans le cas des oléfines aliphatiques et/ou porteuses de groupements électrodonneurs (Schéma I-16, R = Alk, OR'). Cependant, l'addition nucléophile d'amines procède plus aisément sur des systèmes π déficients en électrons (activés). La présence de groupements fonctionnels électroattracteurs sur l'oléfine (Schéma I-16, R = COR', COOR', CN) appauvrit cette dernière en électrons et mène généralement au produit Anti-Markovnikov.

Dans le cas d'oléfines non-activées, la mise en œuvre des réactions d'hydroamination requiert l'utilisation d'un catalyseur. Deux approches majeures ont été étudiées pour favoriser ces réactions d'hydroamination :

1. d'une part, l'alcène peut être complexé à un métal qui rend la double liaison déficiente en électrons et facilite l'addition de l'amine (Schéma I-17, [1]);

2. d'autre part, l'amine peut interagir avec un métal et être transformée en une espèce plus réactive qui s'additionne sur la liaison double non activée (Schéma I-17, [2]).

Activation de l'alcène



Activation de l'amine

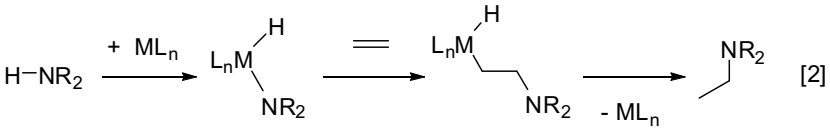


Schéma I-17

La synthèse d'hétérocycles azotés variés est également possible *via* les réactions d'hydroamination. En effet, une approche intramoléculaire donnerait accès à de nombreux cycles azotés de tailles variables (Schéma I-18). Bien qu'étant plus favorable que son homologue intermoléculaire, l'hydroamination intramoléculaire nécessite aussi l'utilisation d'un catalyseur approprié.

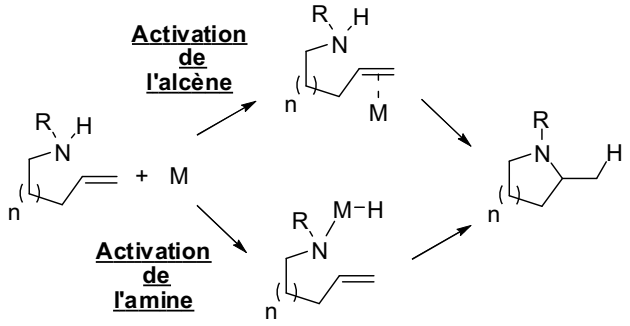


Schéma I-18

Un grand nombre de produits naturels et de médicaments sont formellement des hétérocycles azotés et ils doivent leur activité à la présence de cet hétérocycle dans leur structure. La réaction d'hydroamination est, quant à elle, une méthode tout à fait appropriée pour la synthèse d'hétérocycles azotés de type pyrrolidine, pipéridine, pyrrolizidine, indolizidine et quinolizidine (Schéma I-19).

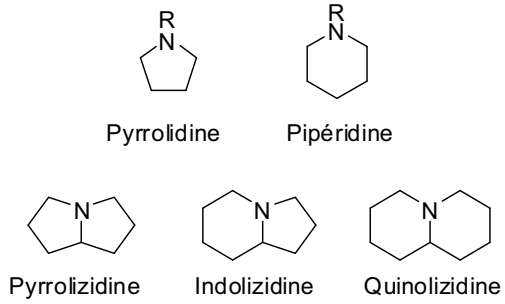


Schéma I-19

De nombreux travaux traitant aussi bien de l'hydroamination intermoléculaire qu'intramoléculaire sont publiés chaque année.

De plus, l'ensemble des recherches traitant de ce domaine, des plus anciennes aux plus récentes, couvre une large gamme de substrats et de systèmes catalytiques variés. Nous allons, tout d'abord, présenter ces différents systèmes catalytiques et, par la suite, nous développerons de nombreux exemples d'application de la réaction d'hydroamination.

I.2.3. Les différents types de catalyseurs

Pour catalyser l'hydroamination directe d'oléfines, deux approches ont été développées impliquant l'activation de l'amine et celle de l'oléfine. Dans les années 50, une première voie envisagée pour activer l'amine fut la déprotonation par des **métaux alcalins** ou alcalino-terreux pour conduire à l'ion amidure correspondant (Schéma I-20).

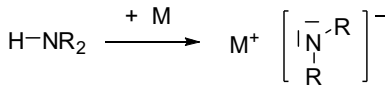


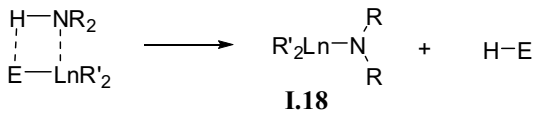
Schéma I-20

Ces amidures de métaux très électropositifs, bien plus nucléophiles que les amines de départ, sont ainsi capables de réagir avec les doubles liaisons C-C par addition nucléophile dans des conditions de réaction appropriées. Le mécanisme plus détaillé ainsi que les conditions précises seront décrits dans le chapitre suivant.

Dans cette optique, les métaux alcalins (Na, Li), leurs hydrures (NaH, LiH) et leurs amidures ($NaNH_2$, $LiNR_2$,…) ont été utilisés comme précatalyseurs dans les réactions d'hydroamination d'oléfines.

Par la suite, des bases alcalines telles que EtLi et BuLi ont également été testées. Il faut noter que les exemples de la littérature traitent essentiellement de l'hydroamination intermoléculaire et les métaux alcalins sont habituellement utilisés en quantités catalytiques. L'application intramoléculaire commence à s'étendre récemment avec des catalyseurs plus complexes à base de métaux alcalins.

D'autre part, l'amine peut également être activée par interaction avec des **lanthanides**. L'amine se fixe à un lanthanide par une métathèse σ entre la liaison Ln-E du précatalyseur lanthanidique, tel que R'_2LnE (E = H, $N(SiMe_3)_2$, $CH(SiMe_3)_2$), et la liaison N-H de l'amine (Schéma I-21). Cette interaction génère l'espèce catalytiquement active **I.18** qui peut s'additionner sur l'oléfine.



I.18

Schéma I-21

Le mécanisme global sera également détaillé dans le chapitre suivant. Les lanthanides se sont avérés être des catalyseurs particulièrement compétents dans les réactions d'hydroamination. Utilisés en petites quantités, ils fournissent les amines désirées avec de bons rendements et dans des conditions douces. Différents types de complexes lanthanidiques ont été développés au cours des années.

On peut les diviser en trois grandes classes en fonction des ligands qu'ils portent. Les structures générales de ces différents organométalliques sont représentées dans le schéma I-22 :

- les métallocènes **I.19** : catalyseurs composés de deux ligands cyclopentadiènyles (Cp) liés à l'atome de lanthanide $(R_5C_5)_2Ln$.
- les biphénolates **I.20** et binaphtolates **I.21** : lanthanides porteurs d'un ligand biphénol ou binaphtol (BINOL).
- les diamidures de lanthanide **I.22** : lanthanides complexés par 2 atomes d'azote le plus souvent reliés entre eux.

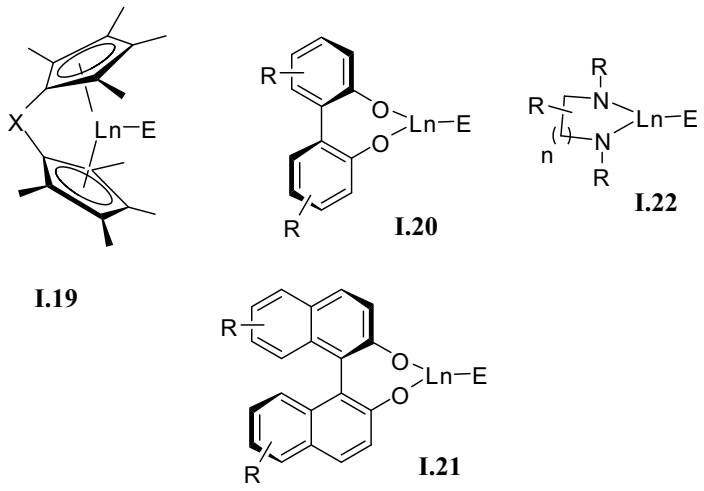


Schéma I-22

Ces complexes de lanthanide sont majoritairement utilisés dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des oléfines.

Une dernière méthode d'activation des amines est basée sur l'addition oxydante d'un **métal de transition** de faible étage d'oxydation dans la liaison N-H (Schéma I-23).

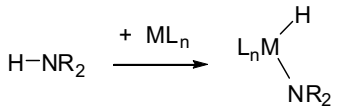


Schéma I-23

Une large variété de métaux de transition ont été utilisés dans les réactions d'hydroamination d'oléfines. La première hydroamination des oléfines catalysée par un métal de transition a été rapportée en 1971 par Coulson qui employa divers sels de Rh (I), Rh (III) et Ir (III). Une dizaine d'années plus tard, l'activation des amines par addition oxydante d'un complexe d'Ir (I) dans une liaison N-H a été réalisée par Milstein et ses collaborateurs. Des exemples récents utilisent des quantités catalytiques d'autres métaux de transition, tels que le scandium, le titane et le zirconium pour promouvoir l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines par activation de l'amine.

Une approche complémentaire à l'activation de l'amine par les métaux de transition implique une complexation de l'alcène par divers complexes organométalliques. L'addition nucléophile d'une amine sur une double liaison C-C peut être promue par coordination π de l'oléfine à un métal de transition électrophile (Schéma I-24).

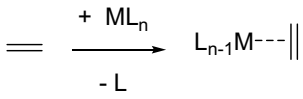


Schéma I-24

Certains métaux de transition tels que le Pd (II) et le Pt (II) sont connus pour être particulièrement efficaces dans l'activation de doubles liaisons C-C. La première réaction stoechiométrique d'hydroamination d'alcènes catalysée par le palladium, a été décrite par Stern et Spector en 1961. De nombreux exemples traitent de l'hydroamination d'alcènes en présence de dérivés du palladium et du platine, mais d'autres métaux tels que le mercure, le thallium et le fer ont également été utilisés en quantités stoechiométriques pour catalyser les réactions d'hydroamination inter- ou intramoléculaires.

Malheureusement, ces processus catalytiques sont laborieux à mettre en œuvre à cause de l'affinité des amines pour les métaux utilisés. En effet, l'oléfine complexée au métal est souvent déplacée par l'amine, provoquant ainsi l'empoisonnement de l'espèce catalytiquement active. Toutefois, de récents travaux ont relancé l'intérêt général pour ces méthodes impliquant de faibles quantités catalytiques de métaux de transition tels que Pd, Pt, Rh et Au.

De nombreux travaux et revues[9] utilisant ces différents types de catalyseurs pour promouvoir des réactions d'hydroamination inter- et intramoléculaire ont été publiés. Dans le chapitre suivant, nous avons sélectionné différents exemples traitant de ce sujet pour illustrer au mieux la présentation et les informations que nous venons de donner dans ce chapitre.

[9] (a) Gasc, M. B.; Lattes, A.; Perie, J. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703. (b) Steinborn, D.; Brunet, J-J.; Neibecker, D.; Niedercorn, F. *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 235. (c) Roundhill, D. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1. (d) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. (e) Brunet, J-J.; Neibecker, D. *Catalytic Heterofunctionalization*, A. Togni, H. Grützmacher **2001**, Wiley-VCH, chap. 4, 91. (f) Seayad, J.; Tillack, A.; Hartung, C. G.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795. (g) Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161. (h) Pohlki, F.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104. (i) Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 507. (j) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673. (k) Müller, T. E.; Hultzsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.

CHAPITRE II : Hydroamination d'oléfines monosubstituées – Présentation et Théorie

II.1. Généralités

Bien que la réaction d'hydroamination soit thermodynamiquement favorisée par une faible exothermicité, elle est gênée par une barrière d'activation élevée due à la répulsion qui s'installe entre la paire libre de l'azote et le nuage électronique π de la liaison C=C, lors de l'attaque nucléophile de l'amine sur l'oléfine.

Une première façon de diminuer cette énergie d'activation, et ainsi de promouvoir la réaction d'hydroamination, consiste à activer la liaison σ-azote-hydrogène (σ N-H) de l'amine dans le but d'enrichir celle-ci en électrons et de ce fait d'augmenter sa nucléophilie. Dans cette optique, trois grandes classes de catalyseurs ont été étudiées : les métaux de transition, les lanthanides et les métaux alcalins.

Une seconde manière de catalyser cette transformation impliquerait l'activation de la double liaison par coordination à un métal de transition qui réduirait ainsi la densité électronique du système. Dès lors, l'addition du nucléophile azoté serait favorisée et la réaction d'hydroamination pourrait avoir lieu dans des conditions douces.

II.2. Hydroamination par activation des amines

II.2.1. Activation par les Métaux et Bases Alcalins

II.2.1.1. Généralités et Mécanisme

Une première manière d'activer des amines implique leur transformation en amidures correspondants. Les métaux alcalins, leurs hydrures et leurs amidures ont été largement utilisés pour effectuer cette conversion par simple déprotonation de l'amine. Les amidures de métaux fortement électropositifs, comme les alcalins ou les alcalino-terreux, deviennent ainsi suffisamment nucléophiles pour s'additionner sur les liaisons doubles carbone-carbone non activées. De nombreux exemples traitant de l'hydroamination intermoléculaire ont été décrits. Le premier essai a été rapporté par Howk et ses collaborateurs en 1954[10]. Dans cette réaction, l'ammoniac réagit avec l'éthylène en présence de sodium métallique, à des températures voisines de 200 °C et à des pressions comprises entre 800 et 1000 bars, dans des solvants hydrocarbonés inertes comme l'heptane (Schéma II-1). La sélectivité de l'addition est difficile à contrôler et des quantités équimolaires d'éthyl-, diéthyl- et triéthylamine sont produites avec une conversion totale proche de 35% et un rendement total de 66%.

[10] Howk, B. W.; Little, E. L.; Scott, S. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899.

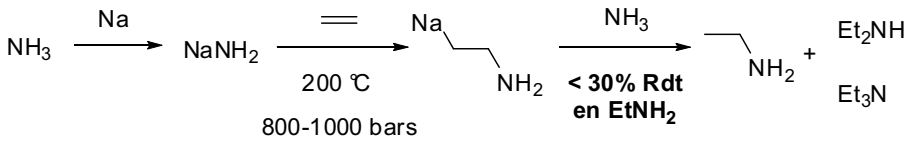


Schéma II-1

Bien d'autres métaux alcalins ou dérivés de ceux-ci ont ensuite été utilisés en quantités catalytiques et se sont montrés actifs dans les réactions d'hydroamination. Un cycle catalytique a été proposé afin de rationaliser l'hydroamination d'oléfines catalysée par les bases alcalines (Schéma II-2)[11,9f]. Les métaux alcalins, ainsi que leurs hydrures et leurs amidures **II.2**, sont employés comme précatalyseurs pour déprotoner l'amine substrat **II.1**.

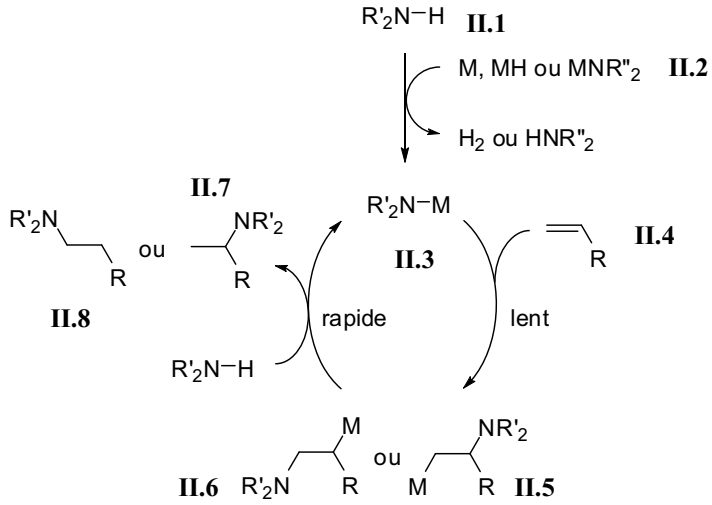


Schéma II-2

[11] (a) Closson, R. D.; Napolitano, J. P.; Ecke, G. G.; Kolka, A. J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 646. (b) Pez, G. P.; Gall, J. E.; *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1917.

L'amidure formé **II.3** serait suffisamment nucléophile pour s'additionner sur les oléfines **II.4**. Néanmoins, l'énergie d'activation pour cette étape d'addition reste importante puisqu'il existe toujours une interaction défavorable entre la paire libre de l'azote et le système π de l'alcène. De ce fait, l'addition de l'amidure sur la double liaison C-C constitue l'étape limitante de vitesse. Par ailleurs, des études cinétiques ont montré que la vitesse de la réaction de l'éthylène avec la diéthylamine est d'ordre 1 par rapport à l'oléfine et au catalyseur (amidure) mais d'ordre 0 par rapport à l'amine.

$$\frac{d\,[Et_3N]}{dt} = K\,[Et_2NH]^0\,[C_2H_4]^1\,[Et_2NLi]^1$$

L'attaque de l'amidure **II.3** sur l'oléfine **II.4** conduirait à la formation des dérivés β-aminoalkyl-métal **II.5** et **II.6**, qui sont rapidement protonés par l'amine en excès. Les produits hydroaminés **II.7** et **II.8** peuvent ainsi être obtenus. Le catalyseur est régénéré au cours de cette dernière étape.

La formation de l'un ou l'autre des produits hydroaminés **II.7** et **II.8** dépend du type de groupements R substituant l'oléfine. En présence de groupements électrodonneurs (R = Alk, OR'), la réaction d'hydroamination conduit généralement au produit Markovnikov **II.7**. En effet, la formation de l'intermédiaire de type carbanionique **II.11** est favorisée; la charge négative étant ainsi le plus éloigné du substituant donneur GED (Schéma II-3, [1]). Par contre, l'addition d'un amidure sur une oléfine substituée par un groupement électroattracteur (R = COR', COOR', CN) procède généralement sur la position β par rapport au groupement capteur GEA (Schéma II-3, [2]).

Dans ce cas, l'intermédiaire carbanionique **II.12** est stabilisé et sa protonation conduit au produit Anti-Markovnikov **II.14**.

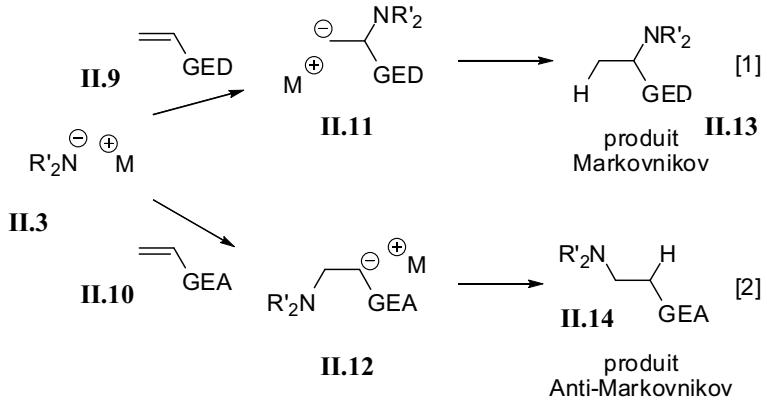


Schéma II-3

De plus, la présence de groupes électroattracteurs sur l'oléfine rend cette dernière plus électrodéficiente, diminuant la barrière d'activation et facilitant ainsi la réaction d'hydroamination. Dans ce chapitre, nous décrirons uniquement les exemples traitant de l'hydroamination de l'éthylène et des oléfines aliphatiques monosubstituées. Les oléfines aromatiques constituent un cas particulier d'oléfines activées qui seront étudiées dans le chapitre V.

Un mécanisme de type « concerté » a été envisagé et proposé pour expliquer le mécanisme de l'hydroamination des oléfines catalysée par des bases alcalines (Schéma II-4)[11a]. Ce processus concerté n'impliquerait pas le passage par une espèce carbanionique trop haute en énergie.

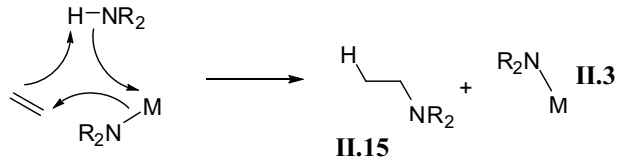


Schéma II-4

II.2.1.2. L'éthylène

Comme nous l'avons mentionné plus haut, Howk et ses collaborateurs furent les premiers, en 1954, à effectuer l'addition de l'ammoniac sur l'éthylène[10] (Table II-1). Le sodium et le lithium métallique, ainsi que leurs hydrures, ont également été utilisés pour promouvoir cette réaction.

Table II-1. Hydroamination de l'éthylène par l'ammoniac, catalysée par les métaux alcalins.

Précatalyseur	Amine/ Précat.	Produits	P (bars)	T (°C)	Tps (h)	Rdt. [Conv.] (%)
Na	14	Et_nNH_{3-n}	800-1000	200-250	10-15	66 [35]
NaH	11	Et_nNH_{3-n}	760-960	200	15	41
Li	4	Et_nNH_{3-n}	820-980	250	15	53
LiH	n.d.	Et_nNH_{3-n}	850-1000	200	13	30
KNH_2	24	$EtNH_2$, Et_2NH	90-110	100	20	n.d. [2]
$RbNH_2$	14	$EtNH_2$	90-110	100	3	26
$CsNH_2$	13	$EtNH_2$	90-110	100	1	24

Toutefois, des conditions réactionnelles drastiques sont nécessaires, incluant des pressions comprises entre 700 et 1000 bars et des températures voisines de 200 °C. En effet, à une pression de 205 bars, en utilisant le sodium métallique, une conversion en ammoniac dramatiquement faible de 0,7% est atteinte. Des pressions et des températures très élevées semblent donc essentielles au succès de cette réaction. En outre, la condensation entre l'éthylène et l'ammoniac, dans ces conditions brutales, conduit à un mélange d'amines primaire, secondaire et tertiaire Et_nNH_{3-n} (n = 1, 2, 3).

Des amidures de métaux plus lourds ont également été utilisés[11b]. Le potassium, le rubidium et le césium sont des métaux plus réactifs et plus sélectifs que le sodium et le lithium. Malheureusement, les amidures de sodium et de potassium réagissent très peu à cause de leur faible solubilité dans l'ammoniac liquide. En présence de quantités catalytiques d'amidures de rubidium et de césium ($RbNH_2$ et $CsNH_2$), l'ammoniac réagit avec l'éthylène pour former l'éthylamine dans des solvants tel que l'heptane. Les conditions opératoires sont plus douces (températures voisines de 100 °C et pressions de l'ordre de 100 bars) que dans le cas du sodium ou du lithium, mais les rendements sont malheureusement plus faibles (Table II-1).

Cette méthode a ensuite été transposée à la réaction de diverses alkylamines avec l'éthylène[10,11b,12] (Table II-2). L'éthylation d'amines primaires est effectuée en présence de sodium métallique ou d'EtLi. Les amidures correspondants sont générés *in situ* et utilisés comme catalyseurs pour l'hydroamination de l'éthylène.

[12] (a) Lehmkuhl, H.; Reinehr, D. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 215.
(b) Steinborn, D.; Thies, B.; Wagner, I.; Taube, R. *Z. Chem.* **1989**, *29*, 333.

Table II-2. Hydroamination de l'éthylène par les alkylamines, catalysée par les métaux alcalins.

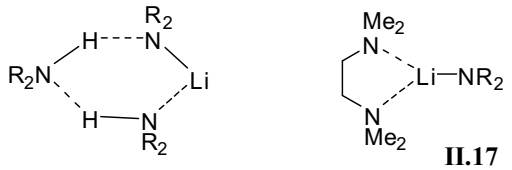
Amine	Précat.	Amine/ Précat.	Produits	P (bars)	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
$BuNH_2$	Na	3	$BuEt_2N$	800-1000	200	n.d.	75
$BuNH_2$	EtLi	25	BuEtNH, $BuEt_2N$	250	130-150	60	67
$BuNH_2$	EtLi / TMEDA	25	BuEtNH, $BuEt_2N$	250	130-150	37	92
Et_2NH	Na	3	Et_3N	1000	225	n.d.	21
Et_2NH	EtLi / TMEDA	17	Et_3N	70	140	15	78
Et_2NH	Et_2NLi	11	Et_3N	11	80	18	100
Et_2NH	Et_2NLi	100	Et_3N	50	120	5	60-80

L'utilisation d'amines primaires ou secondaires, au lieu de l'ammoniac, permet d'obtenir les produits d'hydroamination avec de meilleurs rendements. Par exemple, la *n*-butylamine et l'éthylène, en présence de sodium métallique, fournissent la *n*-butyldiéthylamine avec 75% de rendement. En présence d'EtLi comme précatalyseur, de bons rendements peuvent être obtenus et ce, dans des conditions moins drastiques. Cependant, la principale difficulté rencontrée avec les amines primaires est la formation sélective des produits mono- ou di-alkylés.

L'hydroamination de l'éthylène par les amines secondaires est plus aisée que l'hydroamination par l'ammoniac ou les amines primaires (Table II-2). En effet, plus le pKa de l'amine est élevé, plus la réaction est rapide et se produit dans des conditions douces. La Et_2NH a initialement été convertie en Et_3N avec 21% de rendement par Howk en présence de sodium métallique.

Les amidures de lithium, générés *in situ* à partir d'EtLi ou utilisés directement, donnent de meilleurs rendements et des conditions plus douces (80 °C, 11 bars) suffisent à la formation quantitative de la triéthylamine.

En outre, l'addition de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) au milieu réactionnel réduit considérablement les temps de réaction[12a, 13] (Table II-2). Les amidures de lithium sont connus pour former, en présence d'amines libres, des agrégats oligomériques **II.16** de faible réactivité (Schéma II-5). La TMEDA participe à la cassure de ces agrégats pour former un complexe monomérique **II.17** plus réactif. De cette manière, la présence d'additifs complexant le lithium, tel que la TMEDA, permettent une accélération de la réaction d'hydroamination.



II.16 **II.17**

Schéma II-5

Bien d'autres amines primaires ou secondaires (*n*HexNH$_2$, PhNH$_2$, Bu$_2$NH, C$_5$H$_{10}$NH) ont été utilisées dans les réactions d'hydroamination de l'éthylène catalysées par diverses bases alcalines sous différentes conditions. La plupart de ces résultats sont repris dans deux revues traitant de l'hydroamination d'alcènes[9d,9f].

[13] Khedkar, V.; Tillack, A.; Benisch, C.; Melder, J-P.; Beller, M. *J. Mol. Cat. A* **2005**, *241*, 175.

Malgré ces résultats, il semble que les conditions réactionnelles nécessaires à l'hydroamination des oléfines assistée par des bases alcalines soient inappropriées aux applications industrielles.

II.2.1.3. Les oléfines aliphatiques

Peu d'exemples d'hydroamination d'oléfines monosubstituées non-activées, catalysée par des bases alcalines, sont décrits[10,11b,12a]. En effet, l'addition d'une amine sur des oléfines aliphatiques est plus difficile à réaliser que sur l'éthylène; ces alcènes étant plus riches en électrons et donc moins réactifs. La réaction nécessite des pressions et des températures élevées et les rendements sont médiocres (Table II-3).

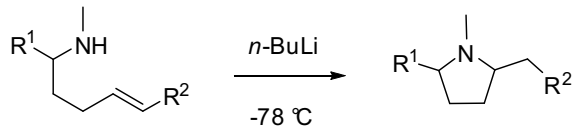
Table II-3. Hydroamination du propène catalysée par les métaux alcalins.

Amine	**Précat.**	**Amine/ Précat.**	**Produit**	**P (bars)**	**T (°C)**	**Tps (h)**	**Rdt. (%)**
NH_3	Na	14	$^{i}PrNH_2$	860-1000	250	19	29
$BuNH_2$	Na	3	$^{n}Bu^{i}PrNH$	860-1000	250	18	36
Me_2NH	EtLi / TMEDA	n.d.	$Me_2{}^{i}PrN$	70-90	150-170	3	10

L'ammoniac, ainsi que certaines amines primaires et secondaires, peuvent réagir avec le propène dans des conditions de températures et de pressions plus ou moins élevées et qui varient en fonction de la réactivité de l'amine. Cependant, toutes ces réactions d'hydroamination conduisent à la formation de l'isopropylamine correspondante avec des rendements compris entre 10 et 40%. Ces résultats sont trop peu satisfaisants que pour envisager une quelconque application intéressante en synthèse organique.

L'hydroamination intramoléculaire permet de réduire significativement l'énergie d'activation en connectant l'amine à l'oléfine terminale via un espaceur approprié.

Dans les années 90, Suginome utilisa le *n*-butyllithium comme précatalyseur pour hydroaminer des aminoalcènes de type **II.18**, à -78 °C, et former ainsi les pyrrolidines correspondantes **II.19** (Schéma II-6)[14].



II.18 **II.19**

Schéma II-6

Cependant, cette méthode implique quasi exclusivement des oléfines substituées par un groupement phényle (R^2 = Ph) et des amines secondaires méthylées. Seul un exemple d'oléfine non-activée (R^2 = H, R^1 = Ph) cyclise pour donner la pyrrolidine correspondante avec des rendements compris entre 12 et 49%. L'utilisation de 1.2 équivalents de *n*-butyllithium conduit à un rendement très faible de 12% tandis qu'une quantité catalytique (0.3 éq.) permet d'atteindre à peine les 50%.

Au cours de ces dernières années, divers systèmes catalytiques plus complexes, basés sur l'utilisation de métaux alcalins ou alcalino-terreux, ont été développés pour l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines non-activées. L'hexaméthyldisilylamidure de calcium, complexé à une diamine, semble fournir un catalyseur adapté à ces réactions (Schéma II-7).

[14] Fujita, H.; Tokuda, M.; Nitta, M.; Suginome, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6359.

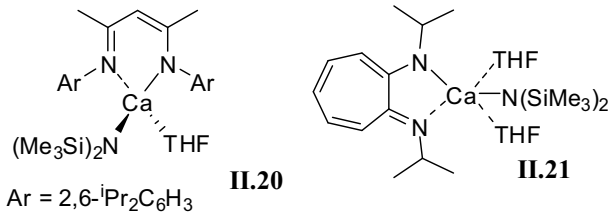
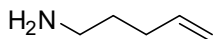
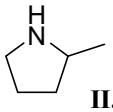
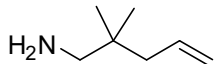
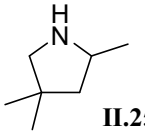
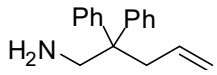
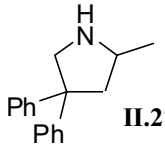
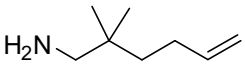
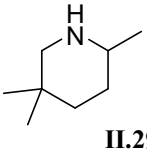


Schéma II-7

Utilisant les complexes de calcium **II.20** et **II.21**, quelques pyrrolidines et pipéridines différemment substituées ont pu être synthétisées (Table II-4).

Table II-4. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par **II.20** et **II.21**.

Aminoalcène	Cat.	Mol% Cat.	Produit	T (°C)	Tps (h)	Conv.[a] (%)
 **II.22**	**II.20**	10	 **II.23**	25	21	99
	II.21	10		25	40	>90
 **II.24**	**II.20**	10	 **II.25**	25	0.25	99
	II.21	10		25	3	99
		2		25	3.5	95
 **II.26**	**II.20**	10	 **II.27**	25	0.25	99
	II.21	10		25	0.25	99
		2		25	1	99
 **II.28**	**II.20**	10	 **II.29**	25	72	85
		20		60	6	86
	II.21	8		60	15	>90

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN. Les réactions catalysées par le complexe **II.20** ont également été réalisées à l'échelle préparative avec des rendements en produits isolés de l'ordre de 70%.

Le calcium, comparé à d'autres catalyseurs métalliques, offre des avantages commerciaux importants par son faible coût et sa grande disponibilité. Les complexes de calcium **II.20** et **II.21** donnent de bons résultats dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines. Le complexe **II.20**, choisi par M. S. Hill[15], permet la synthèse des pyrrolidines **II.25** et **II.27** avec des rendements voisins de 70%, après 15 minutes de réaction. Cependant, la synthèse de la 2-méthylpyrrolidine **II.23** nécessite un temps de réaction plus long, ce qui entraîne une dégradation partielle du catalyseur. La 2,5,5-triméthylpipéridine **II.29** peut également être obtenue mais la réaction doit être effectuée à 60 °C, en présence de 20 mol% du complexe **II.20**. Elle n'atteint que 86% de conversion.

Les auteurs proposent un mécanisme analogue à celui élucidé par T. J. Marks pour la cyclisation des amines ω-insaturées catalysée par des lanthanides[16, 9j] (Schéma II-8).

[15] Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2042.
[16] (a) Gagné, M.R.; Marks, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4108.
(b) Gagné, M.R.; Stern, C.L.; Marks, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275.

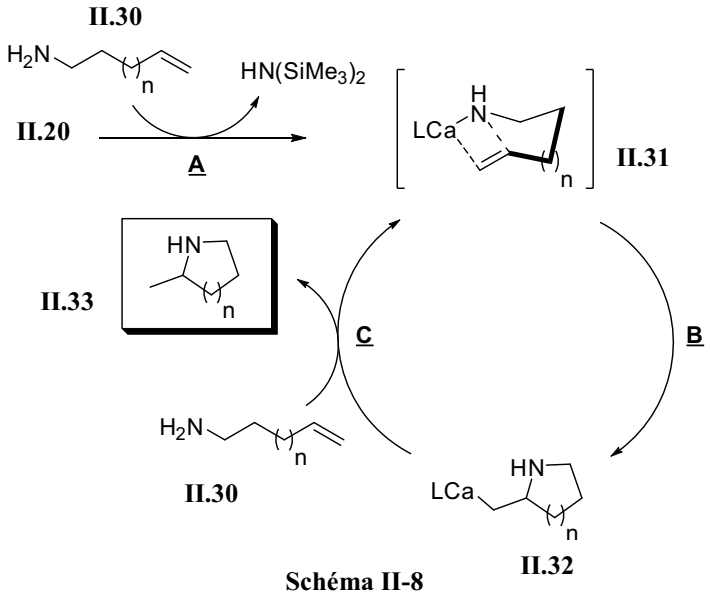


Schéma II-8

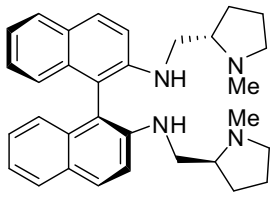
Ce mécanisme implique deux étapes de métathèse σ (**A** et **C**) et une insertion intramoléculaire de l'alcène dans la liaison Ca-N (**B**). Ce type de mécanisme sera détaillé dans la section sur l'activation par les lanthanides.

P. W. Roesky utilisa le composé **II.21**[17] pour comparer son activité catalytique à celle du complexe **II.20**. Pour ce faire, les réactions d'hydroamination sont effectuées en tube RMN, au départ des mêmes aminooléfines. Si le catalyseur **II.20** semble un peu plus réactif dans la synthèse des pyrrolidines (temps de réaction plus faibles), le composé **II.21** conduit à une amélioration dans l'obtention de la pipéridine **II.29** avec diminution de la quantité de catalyseur.

[17] Datta, S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Organometallics* **2007**, *26*, 4392.

Cependant, la formation de ces complexes de calcium nécessite une étape de synthèse supplémentaire. En outre, ces systèmes catalytiques sont limités par leur stabilité et ne sont réellement performants qu'avec des substrats hautement réactifs. Ces derniers sont porteurs de groupements géminés encombrants en position β de l'amine. En effet, un effet Thorpe-Ingold important augmente la rapidité avec laquelle s'effectue la réaction d'hydroamination.

Un des premiers exemples d'hydroamination intramoléculaire énantiosélective d'aminoalcènes, catalysée par des bases alcalines, a été récemment décrit. Le ligand chiral diaminobinaphtyle **II.34** (Schéma II-9) a été utilisé pour former, par réaction avec deux équivalents de *n*-butyllithium, un sel de lithium qui existe sous forme dimérique[18].



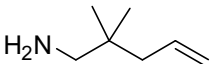
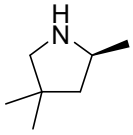
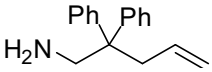
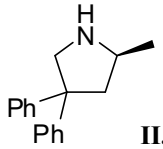
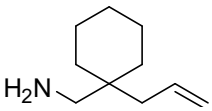
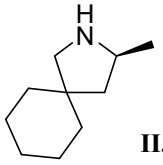
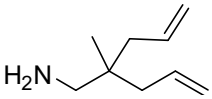
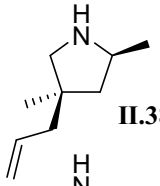
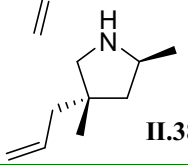
(*S*,*S*,*S*)-**II.34**

Schéma II-9

Cet amidure de lithium chiral a été employé comme précatalyseur dans la synthèse asymétrique de pyrrolidines par hydroamination intramoléculaire d'oléfines (Table II-5).

[18] Horrillo Martinez, P.; Hultzsch, K. C.; Hampel, F. *Chem. Commun.* **2006**, 2221.

Table II-5. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par un dimère lithié de **II.34**, comportant 4 atomes de Li.

Aminoalcène	Mol% Cat.	Produit(s)	T (°C)	Tps (h)	Rdt.[a] (%)	ee (%)
 **II.24**	7.5 5	 **II.25**	22 22	9 42	n.d. 86	64 68
 **II.26**	5	 **II.27**	22	0.8	n.d.	31
 **II.35**	5	 **II.36**	20	2	82	74
 **II.37**	5	 **II.38a**  **II.38b**	22	2	79	72[b]

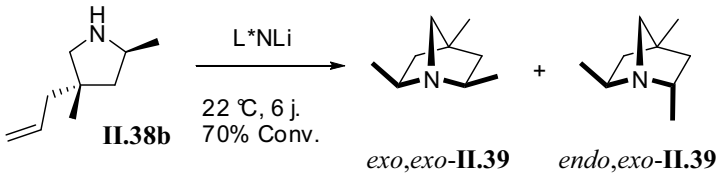
[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN et présentent > 95% de conversion. Quelques expériences ont été réalisées à l'échelle préparative et permettent d'attribuer à ces réactions des rendements en produits isolés.

[b] r.d. (**II.38a**:**II38b**) = 1.2:1

Le complexe dimérique chiral décrit par K. C. Hultzsch conduit à une induction asymétrique dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des aminooléfines **II.24**, **II.26**, **II.35** et **II.37**.

Ces cyclisations conduisent aux pyrrolidines correspondantes avec des rendements de l'ordre de 80% et des excès énantiomériques raisonnables en faveur de l'énantiomère (*S*). Cependant, il faut remarquer que ce système catalytique opère uniquement avec des aminooléfines profitant d'un effet Thorpe-Ingold.

Par ailleurs, les auteurs ont testé ce même catalyseur chiral pour réaliser une première réaction d'hydroamination intramoléculaire tandem d'alcènes non-activés, catalysée par des bases alcalines (Schéma II-10).



II.38b *exo*,*exo*-**II.39** *endo*,*exo*-**II.39**

L* = (*S*,*S*,*S*)-**II.34**

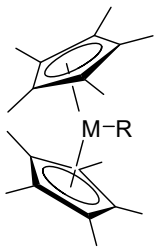
Schéma II-10

Le diastéréoisomère **II.38b** provenant de la refermeture de **II.37**, subit une lente cyclisation à 22 °C (70% conv. après 6 jours) pour donner le 2,4,6-triméthyl-1-azabicyclo [2.2.1]heptane **II.39** avec une diastéréosélectivité *exo*,*exo*:*endo*,*exo* de 8:1.

II.2.2. Activation par les Lanthanides

II.2.2.1. Généralités et Mécanisme

Les lanthanides sont également des métaux fortement électropositifs qui peuvent être utilisés pour activer des amines et promouvoir l'hydroamination d'oléfines. En effet, les amidures de lanthanides correspondants sont suffisamment nucléophiles pour s'additionner sur les liaisons doubles carbone-carbone non activées. De nombreuses études concernant la synthèse et l'utilisation de complexes lanthanidiques et actinidiques sont apparues dans la littérature ces dernières années. La plupart des lanthanides, non toxiques et relativement abondants dans la nature, offrent l'avantage de présenter un étage d'oxydation stable et unique de charge +III. L'efficacité des organolanthanides dans les réactions d'hydroamination d'oléfines a été rapportée pour la première fois en 1989 par T. J. Marks[16a] La plupart des complexes lanthanidiques utilisés portent des ligands de type pentaméthylcyclopentadiènyle (Cp' = η^5-C_5Me_5, Schéma II-11).



M = Lanthanide (Ln) ou Actinide (An)
Cp = η^5-C_5H_5, Cp' = η^5-C_5Me_5

II.40

Schéma II-11

Ces ligands Cp et Cp' offrent aux complexes métalliques un grand nombre d'avantages : la solubilité, la propension à former des composés cristallins, la stabilité thermique et la résistance à la redistribution des ligands[19].

Les composés de type organolanthanide réagissent selon deux types de processus distincts : l'insertion d'oléfines (Schéma II-12, [1]) et la métathèse de liaison σ (Schéma II-12, [2]).

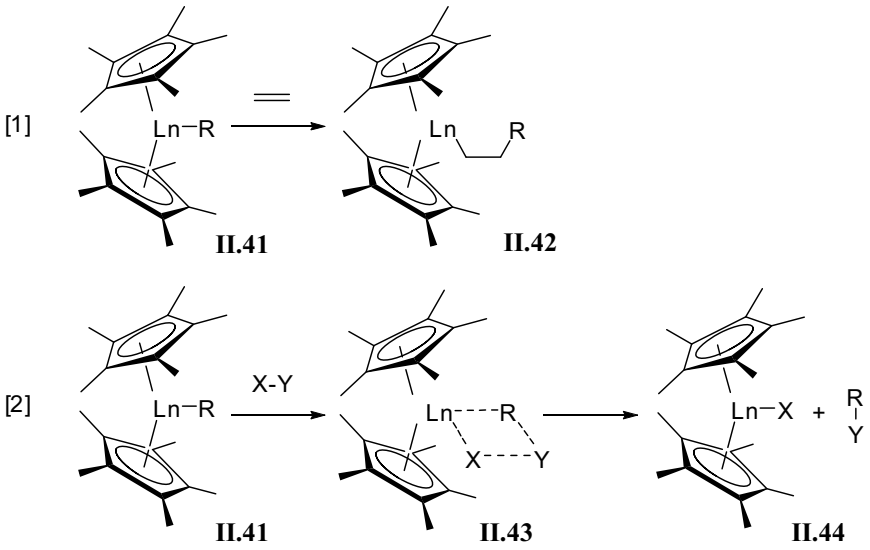


Schéma II-12

En 1985, le groupe de T. J. Marks a rapporté que les complexes lanthanidiques de type Cp'_2LnR ($Cp' = \eta^5\text{-}C_5Me_5$; R = H, $CH(SiMe_3)_2$; Ln = La, Nd, Sm, Y, Lu) sont très réactifs vis-à-vis des processus d'insertion

[19] Fendrick, C. M.; Schertz, L. D.; Day, V. W.; Marks, T. J. *Organometallics* **1988**, *7*, 1828.

d'oléfines[20]. Par exemple, l'insertion de l'éthylène dans la sphère de coordination des complexes Cp'$_2$LaR, à 25 °C et 1 atmosphère, présente un « turnover frequency » (TOF) supérieur à 1800 s^{-1} lorsque le substituant R est un groupe alkyle primaire ou un hydrure (Schéma II-12, [1]). Ces dérivés organométalliques présentent donc des activités catalytiques intéressantes en polymérisation d'oléfines. Ces observations ont conduit T. J. Marks à émettre l'hypothèse selon laquelle l'insertion d'oléfines dans d'autres liaisons Ln-R, telles que Ln-N, se produirait également rapidement (Schéma II-13)[16a].

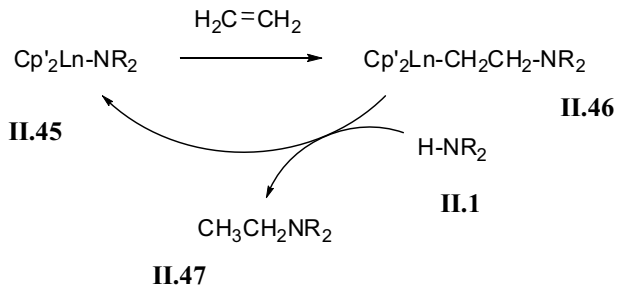


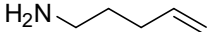
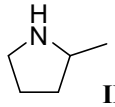
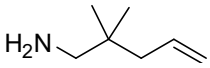
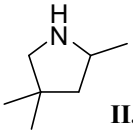
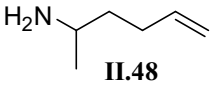
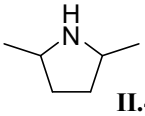
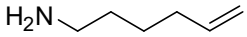
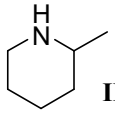
Schéma II-13

Cette étape d'insertion, couplée à un transfert de proton rapide et exothermique, devrait permettre de constituer un cycle catalytique pour l'hydroamination d'oléfines catalysée par des amidures de lanthanide.

Cette hypothèse fut vérifiée par le groupe de T. J. Marks en 1989[16a] lors du traitement de diverses amines ω-insaturées par l'hydrure de lanthanum [Cp'$_2$LaH]$_2$. Les résultats sont décrits dans la table II-6.

[20] (a) Mauermann, H.; Swepston, P. N.; Marks, T. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 200. (b) Jeske, G.; Lauke, H.; Mauermann, H.; Swepston, P. N.; Schumann, H.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8091. (c) Jeske, G.; Schock, L. E.; Mauermann, H.; Swepston, P. N.; Schumann, H.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8103.

Table II-6. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par $[Cp'_2LaH]_2$.

Aminoalcène	Produit	T (°C)	TOF[a] (h^{-1})
 **II.22**	 **II.23**	25 60	13 140
 **II.24**	 **II.25**	25	125
 **II.48**	 **II.49**	25	84[b]
 **II.50**	 **II.51**	60	5

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 ou le C_7D_8 en tube RMN et ne présentent pas de rendements en produits isolés.
[b] mélange *cis*:*trans* de 1:5

La majorité des réactions d'hydroamination catalysées par des complexes de lanthanide ont été effectuées en série intramoléculaire. Les premiers résultats obtenus avec le lanthane ont été très encourageants.

Après ces résultats préliminaires, le groupe de Marks a publié une étude détaillée sur ce type d'hydroamination[16b]. Ces travaux ont permis de proposer un mécanisme général pour l'hydroamination intramoléculaire promue par les lanthanides. Ce dernier est représenté dans le schéma II-14.

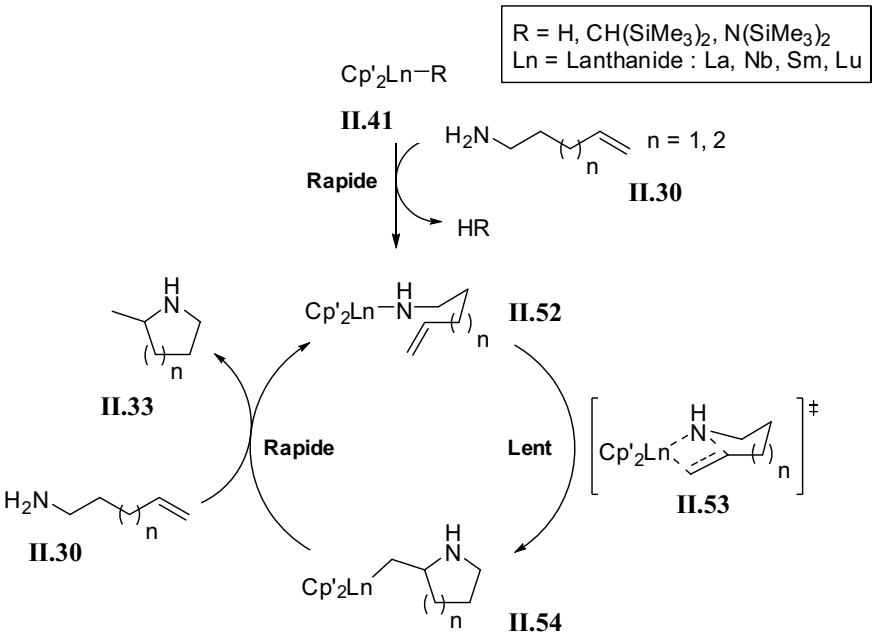


Schéma II-14

Des études RMN ont montré que les complexes Cp'$_2$LnR où R = H, CH(TMS)$_2$ et N(TMS)$_2$, utilisés comme précatalyseurs, réagissent rapidement et quantitativement avec les groupes aminés. Cette première réaction, appelée métathèse σ, génère le composé RH correspondant et l'espèce catalytiquement active (le complexe amido-lanthanidique) **II.56** (Schéma II-15).

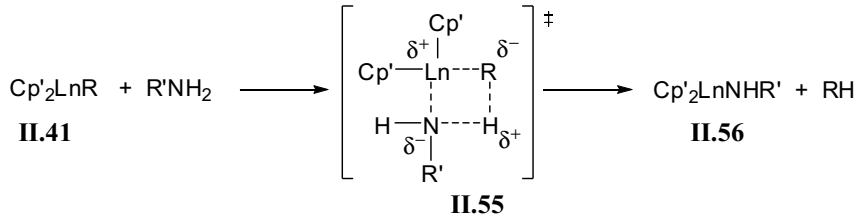


Schéma II-15

Des études cinétiques ont montré que la vitesse de la réaction d'hydroamination est du premier ordre en catalyseur et d'ordre zéro en aminooléfine : $v = k\,[substrat]^0\,[Ln]^1$. Ces résultats suggèrent que l'étape limitante de vitesse est l'insertion intramoléculaire de l'oléfine dans la liaison Ln-N. Cette étape d'insertion procède vraisemblablement *via* un état de transition à 4 centres **II.53** (Schéma II-14). Finalement, la protonolyse rapide de l'espèce Ln-alkyle résultante **II.54** par une seconde molécule d'amine libère l'hétérocycle azoté **II.33** et régénère l'espèce catalytiquement active.

La stoechiométrie de l'amine coordinée au centre métallique a également été étudiée. Lorsque le précatalyseur $Cp'_2LaCH(TMS)_2$ est mélangé dans le pentane avec un excès de méthylamine, le complexe $Cp'_2LaNHMe.H_2NMe$ est formé[21]. Cette observation suggère donc qu'un nombre variable de molécules d'amines puissent être complexées au centre métallique lors de l'hydroamination intramoléculaire (Schéma II-16).

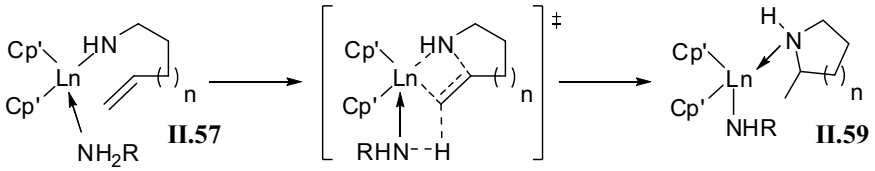


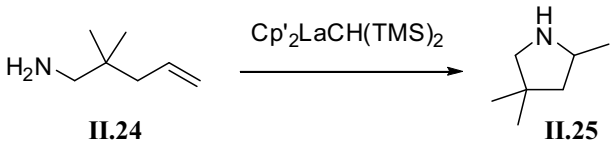
Schéma II-16

[21] Déterminé par diffraction des Rayons X : Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275.

Différents paramètres influencent la vitesse de ces cyclisations[16b] :

- Le solvant

  Les réactions d'hydroamination catalysées par des amidures de lanthanide procèdent de manière similaire dans différents solvants hydrocarbonés comme le pentane, le toluène ou le benzène. Lorsqu'un solvant donneur, tel que le tétrahydrofurane, est utilisé, la vitesse de la réaction diminue drastiquement. Par exemple, la transformation de **II.24** en **II.25** est cinq fois plus rapide dans le toluène que dans le THF (Schéma II-17, Table II-7).



II.24 **II.25**

Schéma II-17

Table II-7.

Solvant	T (°C)	TOF (h^{-1})
Toluène	25	95
THF	25	18

- La nature du métal

  L'effet du métal utilisé sur les vitesses d'hydroamination intramoléculaire est présenté dans la table II-8 pour la cyclisation de **II.24** en **II.25** (Schéma II-17). On peut observer que plus le rayon ionique du lanthanide utilisé est important, plus la vitesse de réaction est élevée.

Table II-8.

Catalyseur	Rayon ionique Ln^{3+} (Å)	T (°C)	TOF (h^{-1})
Cp'_2La-	1.106	25	95
Cp'_2Sm-	1.079	60	48
Cp'_2Lu-	0.977	80	<1

L'encombrement stérique élevé dû aux ligands pentaméthylcyclopentadiènyles réduit l'activité catalytique. Lorsque le rayon ionique du métal diminue, ces ligands laissent un accès trop petit à la sphère de coordination du métal pour l'insertion de l'oléfine. Ainsi, en passant du lanthane au lutétium, le « turnover frequency » (TOF) diminue drastiquement de 95 à moins d'un cycle catalytique par heure.

- La nature des ligands

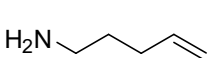
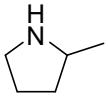
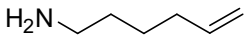
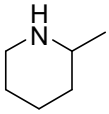
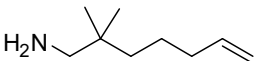
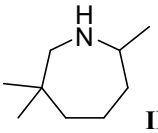
  Le problème de réactivité dû à l'encombrement des ligands portés par le métal peut être résolu par la modification de ces ligands pour permettre une augmentation de l'accessibilité de la sphère de coordination du lanthanide. Le type de ligands choisi joue donc un rôle important sur la vitesse des réactions d'hydroamination. L'effet des ligands du métal sera illustré un peu plus loin dans ce chapitre lorsque nous étudierons les différentes classes de ligands décrits.

- La taille du cycle

  Il est intéressant de noter que la vitesse de cyclisation par hydroamination intramoléculaire est fonction de la taille de l'hétérocycle généré.

Il a été montré que la réaction d'hydroamination conduisant à une pyrrolidine est approximativement 30 fois plus rapide que celle générant son homologue pipéridinique (Table II-9). La formation de cycles à 6 et 7 chaînons est possible mais les vitesses de cyclisation sont d'autant plus faibles que la taille du cycle est élevée. Dans le cas du cycle à 7 chaînons, un catalyseur plus réactif doit d'ailleurs être utilisé et le seul cas décrit porte un substituant *gem*-diméthyle en position β de l'amine.

Table II-9.

Aminoalcène	Produit	T (°C)	TOF[a] (h^{-1})
 **II.22**	 **II.23**	60	140[b]
 **II.50**	 **II.51**	60	5[b]
 **II.60**	 **II.61**	60	0,3[c]

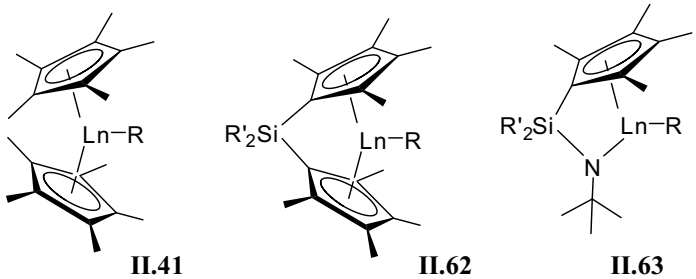
[a] Toutes les vitesses de réaction ont été mesurées dans le toluène-d_8.
[b] Vitesse mesurée avec le catalyseur $Cp'_2LaCH(TMS)_2$
[c] Vitesse mesurée avec le catalyseur $Me_2SiCp''_2NdCH(TMS)_2$

Nous venons de présenter tout un ensemble de généralités sur l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines promue par des complexes lanthanidiques. Jusqu'à présent, nous avons commencé par étudier les complexes porteurs de ligands Cp car ils ont été les premiers décrits et sont largement utilisés dans les réactions d'hydroamination.

Toutefois, bien d'autres ligands ont été développés ces dernières années. Trois grandes classes de substituants peuvent ainsi être distingués : les métallocènes; les diamines et les biphénols ou binaphtols. Dans la suite de ce chapitre, nous établirons un aperçu des résultats décrits dans les réactions d'hydroamination utilisant ces différents types de complexes de lanthanide.

II.2.2.2. Les métallocènes

Un métallocène est un composé de formule générale $(R_5C_5)_2M$, constitué de 2 anions cyclopentadiènyles (Cp) liés à un centre métallique à l'étage d'oxydation +II. La plupart des lanthanides existent à l'étage d'oxydation +III. Les métallocènes lanthanidiques sont alors de formule générale Cp_2LnR où Ln = lanthanide (La, Nd, Sm, Yb, Lu) et R = H, $CH(TMS)_2$ ou $N(TMS)_2$. Différents complexes métallocènes ou demi-métallocènes de lanthanide ont été utilisés comme précatalyseurs pour promouvoir les réactions d'hydroamination des oléfines (Schéma II-18).



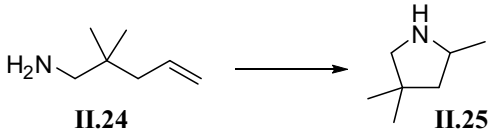
II.41 **II.62** **II.63**

Ln = La, Nd, Sm, Yb, Lu
R = H, $CH(TMS)_2$, $N(TMS)_2$
R' = Me, Et

Schéma II-18

II.2.2.2.1. Effet des ligands

Certains de ces complexes, tels que **II.62** et **II.63**, sont appelés *ansa*-métallocènes lorsque le métal porte deux ligands Cp liés entre eux. L'utilisation de ligands ancillaires influence la vitesse des réactions d'hydroamination intramoléculaire. L'effet de ces ligands sur la vitesse de cyclisation de **II.24** en **II.25** (Schéma II-19) est montré dans la table II-10[16b].



II.24 **II.25**

Schéma II-19

Table II-10.

Catalyseur	T (°C)	TOF (h^{-1})
$Cp'_2LuCH(TMS)_2$	80	<1
$Me_2SiCp''_2LuCH(TMS)_2$	80	75
$Et_2Si(C_5H_4)Cp''LuCH(TMS)_2$	80	200

$Cp = \eta^5\text{-}C_5H_5$, $Cp' = \eta^5\text{-}C_5Me_5$, $Cp'' = \eta^5\text{-}C_5Me_4$

Les ligands pentaméthylcyclopentadiènyles ($Cp' = \eta^5\text{-}C_5Me_5$), qui encombrent considérablement le métal, montrent une faible activité catalytique (TOF <1 h^{-1} à 80 °C pour M = Lu).

Par contre, les ligands ancillaires $Me_2SiCp''_2$ et $Et_2Si(\eta^5\text{-}C_5H_4)Cp''$ (Cp'' = $\eta^5\text{-}C_5Me_4$) décongestionnent le métal et élargissent ainsi l'accès au site de coordination du métal. Par conséquent, ces groupes permettent une augmentation importante de l'activité catalytique du complexe (TOF = 75 et 200 h^{-1} à 80 °C).

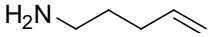
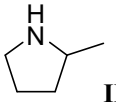
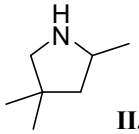
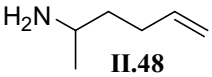
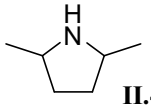
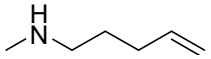
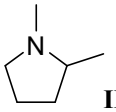
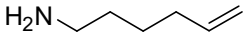
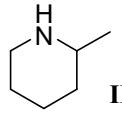
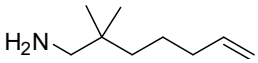
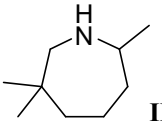
De même, l'ouverture de la sphère de coordination autour du métal augmente lorsqu'un ligand cyclopentadiènyle volumineux est remplacé par un ligand ^{t}BuN. Le complexe $Me_2SiCp''(^t BuN)LuCH(TMS)_2$ (**II.63** avec Ln = Lu, R = $CH(TMS)_2$ et R' = Me) conduit à la formation de la pyrrolidine **II.25** avec des TOF appréciables de 90 h^{-1} à 25 °C[22].

Il s'avère donc que l'augmentation de l'accessibilité de la sphère de coordination du lanthanide est un des facteurs clés permettant d'exacerber sa réactivité.

L'ensemble de ces observations peut être repris dans un tableau récapitulatif résumant les meilleurs résultats décrits dans la synthèse de pyrrolidines et pipéridines par hydroamination intramoléculaire d'oléfines catalysée par les métallocènes lanthanidiques (Table II-11)[16a,16b,22].

[22] Tian, S.; Arredondo, V. M.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2568.

Table II-11. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par des métallocènes lanthanidiques.

Aminoalcène	Produit	Précat.	T (°C)	TOF[a] (h^{-1})
 **II.22**	 **II.23**	**II.41a**	25	13
			60	140
		II.41b	60	140
II.24	 **II.25**	**II.41a**	25	125
		II.41b	25	95
		II.41c	25	4,8
		II.63a	25	181
		II.41d	80	<1
		II.62b	80	75
		II.63b	25	90
 **II.48**	 **II.49**	**II.41a**	25	84
		II.41b	25	45[b]
 **II.64**	 **II.65**	**II.62a**	25	11
 **II.50**	 **II.51**	**II.41a**	60	5
		II.41b	60	5
 **II.60**	 **II.61**	**II.62a**	60	0,3

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 ou le C_7D_8 en tube RMN.

[b] r.d. (*cis*:*trans*) = 1:5; 1:>50 en présence de 3 éq. de propylamine.

II.41a= Cp'_2LaH, **II.41b**= $Cp'_2LaCH(TMS)_2$

II.41c= $Cp'_2SmCH(TMS)_2$, **II.63a**= $Me_2Si(C_5H_4)(^tBuN)SmN(TMS)_2$

II.62a= $Me_2SiCp''_2NdCH(TMS)_2$

II.41d= $Cp'_2LuCH(TMS)_2$, **II.62b**= $Me_2SiCp''_2LuCH(TMS)_2$,

II.63b= $Me_2SiCp''(^tBuN)LuCH(TMS)_2$

Certaines expériences ont été effectuées à l'échelle préparative, généralement dans le toluène avec 0,5 à 5 mol% de catalyseur. Dans la plupart des cas, les produits d'hydroamination sont obtenus avec des rendements supérieurs à 85% et des puretés supérieures à 95%.

Tous ces résultats peuvent être comparés et de nombreuses conclusions peuvent être tirées :

- De manière générale, de bons résultats sont donc obtenus avec les complexes de lanthanide de type Cp'_2LnR **II.41** (Ln = La, Sm, Lu). Comme nous l'avons déjà mentionné, l'efficacité du catalyseur augmente avec la taille du métal.
- Les réactions d'hydroamination intramoléculaire, conduisant à la formation de pyrrolidines, se produisent le plus souvent à température ambiante tandis que celles générant des cycles à 6 chaînons sont effectuées à 60 °C.
- La présence de groupements méthyles sur la chaîne carbonée de l'aminooléfine entraîne une augmentation de la vitesse de fermeture des cycles qui s'explique par l'effet Thorpe-Ingold.
- La formation de cycles à 7 chaînons nécessite l'utilisation de catalyseurs plus réactifs. En effet, la vitesse de réaction diminue quand la taille du cycle à former augmente.
- Les réactions d'hydroamination catalysée par des lanthanides procèdent plus lentement avec des amines secondaires qu'avec des amines primaires. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique important de l'amine secondaire.

- Par contre, nous pouvons souligner à nouveau l'importance de l'utilisation des ligands ancillaires **II.63a** et **II.62b**, ainsi que le ligand **II.63b**, qui offrent un accès au métal et augmentent ainsi les vitesses de réaction (**II.63a** vs **II.41c**; **II.62b** et **II.63b** vs **II.41d**).

II.2.2.2.2. Application

La préparation sélective de pyrrolidines 2,5-disubstituées, par hydroamination a été rapportée par Marks et ses collaborateurs[16b]. Une étude détaillée leur a permis d'élucider les effets de la structure du catalyseur et des conditions de réaction sur la diastéréosélectivité de la réaction. La 2,5-diméthylpyrrolidine **II.49** est obtenue dans un rapport *trans*:*cis* allant jusqu'à >50:1 (Table II.11). L'obtention du diastéréoisomère *trans* majoritaire a été rationalisée par un état de transition (**II.66**) dans lequel les interactions stériques sont minimisées lors de la cyclisation (Schéma II-20, [1]).

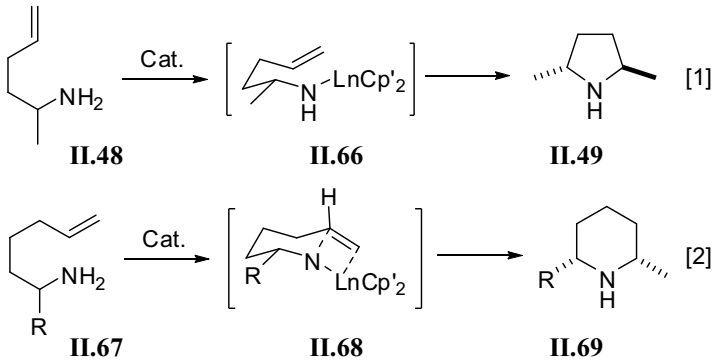
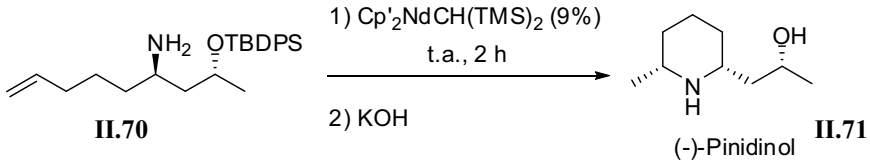


Schéma II-20

Une simple extension de ce modèle au précurseur homologue supérieur prédit la formation des pipéridines *cis*-2,6-disubstituées (Schéma II-20, [2]). Cette hypothèse a poussé le groupe de G. A. Molander à déterminer les conditions optimales pour la synthèse d'un produit naturel simple, possédant ce type de structure, le (-)-pinidinol (Schéma II-21)[23].



II.70 **II.71**

Schéma II-21

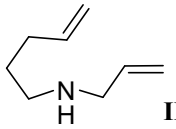
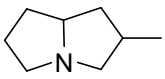
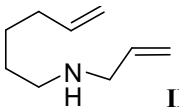
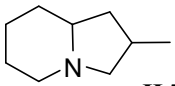
La cyclisation de l'aminooléfine **II.70**, à l'aide du précatalyseur $Cp'_2NdCH(TMS)_2$, fournit la pipéridine **II.71** avec un excellent rendement (90%) et une diastéréosélectivité quasi totale (>100:1). La déprotection de l'alcool en milieu basique conduit à la formation du (-)-pinidinol (66% Rdt.) énantiomériquement pur (99,9% ee). La synthèse énantiosélective du (+)-pinidinol a également été réalisée en utilisant des conditions identiques pour l'étape d'hydroamination.

[23] Molander, G. A.; Dowdy, E. D.; Pack, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344.

II.2.2.2.3. Hydroamination / bicyclisation tandem

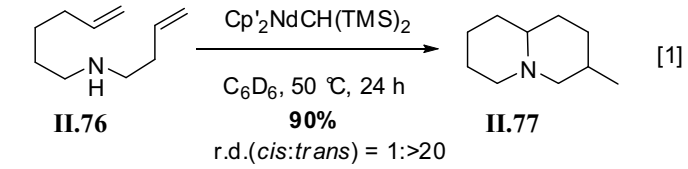
Poursuivant l'étude du champ d'application de l'hydroamination catalysée par les lanthanides, le groupe de T. J. Marks[24,9j] a développé des conditions permettant d'effectuer des « hydroaminations / bicyclisations tandems » de systèmes polyinsaturés (Table II-12). La double cyclisation peut être réalisée par un couplage alcène/alcyne, alcyne/alcyne ou alcène/alcène. Dans ce paragraphe, nous nous limiterons à l'hydroamination des oléfines. Le mécanisme de cette bicyclisation tandem est relativement proche du mécanisme étudié antérieurement avec les métaux lanthanidiques. Cette méthode catalytique utilise 2 mol% de $Cp'_2SmCH(TMS)_2$ dans le benzène et permet la synthèse de bicycles fusionnés de type pyrrolizidine et indolizidine avec de bons rendements (Table II-12).

Table II-12. Hydroamination / bicyclisation tandem.

Aminoalcène	Produit	T (°C)	TOF (h^{-1})	Rdt. (%)	Ratio *cis* :*trans*
 **II.72**	 **II.73**	21	55	93	45:55
 **II.74**	 **II.75**	21	5	88	85:15

[24] (a) Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 707.
(b) Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 1757.

Quelques années plus tard, G. A. Molander[25] a réalisé la synthèse de quinolizidines en utilisant $Cp'_2NdCH(TMS)_2$, comme précatalyseur pour l'étape d'hydroamination / bicyclisation, dans le benzène deutérié à 50 °C (Schéma II-22, [1]).



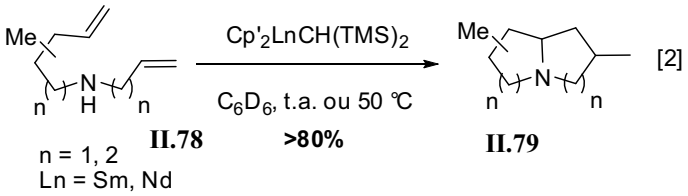


Schéma II-22

Dans des conditions similaires, il a ensuite obtenu une variété de bicycles fusionnés substitués par des groupements méthyles à diverses positions (Schéma II-22, [2]).

II.2.2.2.4. Hydroamination catalytique énantiosélective

Le groupe de T. J. Marks a également étudié la version énantiosélective de l'hydroamination intramoléculaire des oléfines.

[25] Molander, G. A.; Pack, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9214.

Des complexes lanthanidiques chiraux (Schéma II-23) peuvent servir de précatalyseurs efficaces pour réaliser des cyclisations énantiocontrôlées avec des sélectivités faciales élevées.

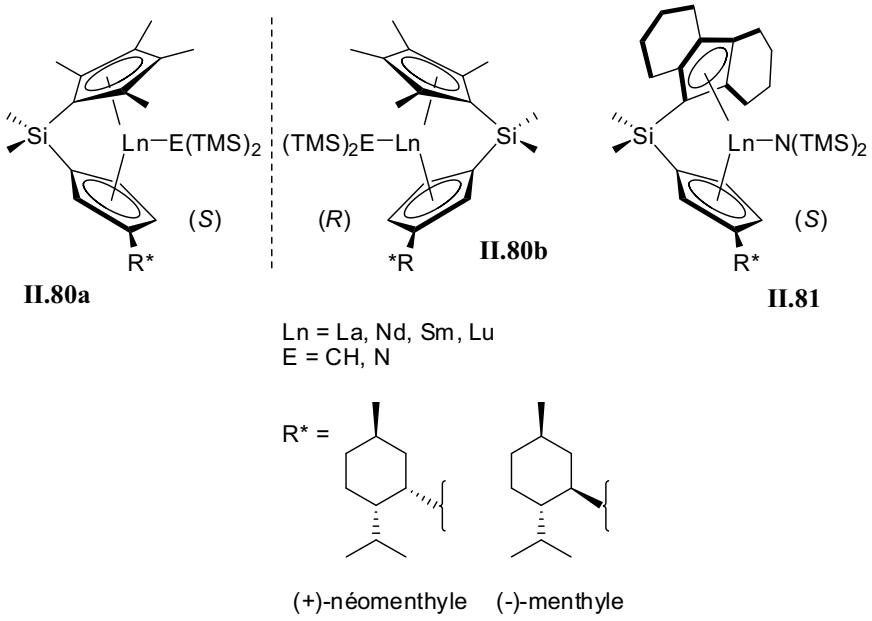
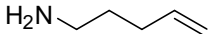
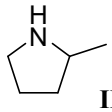
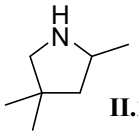
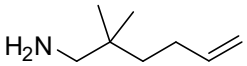
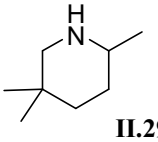


Schéma II-23

Les réactions d'hydroamination énantiosélective ont été effectuées dans les mêmes conditions que celles utilisées avec les catalyseurs achiraux de type Cp'_2LnR (0,5 à 1 mol%). Certains résultats de cette étude sont présentés dans la table II-13[26].

[26] (a) Gagné, M. R.; Brard, L.; Conticello, V. P.; Giardello, M. A.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1992**, *11*, 2003. (b) Douglass, M. R.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M. V., Marks, T. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 283.

Table II-13. Hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes catalysée par des métallocènes lanthanidiques.

Aminoalcène	Produit	Précat.	T (°C)	TOF[a] (h^{-1})	ee (%)
 **II.22**	 **II.23**	**A**	25	33	62 (*S*)
			0		72 (*S*)
		B	25	62	52 (*R*)
			0		58 (*R*)
II.24	 **II.25**	**A**	25	84	53 (*S*)
			-30		74 (*S*)
		B	25		51 (*R*)
			-30		64 (*R*)
 **II.28**	 **II.29**	**A**	25	2	15 (*R*)
		B	25		17 (*R*)
		C	25	0,6	41 (*S*)

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN et ne présentent pas de rendements en produits isolés.

A : II.80a (*S*) avec Ln = Sm, R* = (-)-menthyle, E = CH ou N

B : II.80b (*R*) avec Ln = Sm, R* = (+)-néomenthyle, E = CH ou N

C : II.81 (*S*) avec Ln = Sm, R* = (-)-menthyle

Plusieurs observations ressortent de cette étude :

- l'excès énantiomérique augmente lorsque la température diminue.
- Les différents catalyseurs (Ln = La, Nd, Sm) portant le groupe (-)-menthyle fournissent, dans la majorité des cas, un excès en hétérocycles (*S*)-(+), et les différents catalyseurs portant le groupe (+)-néomenthyle fournissent un excès d'hétérocycles (*R*)-(-).

- Des bons excès énantiomériques sont obtenus pour la formation de cycles à 5 chaînons (74% ee). Ceux-ci diminuent cependant fortement pour les pipéridines correspondantes (17% ee). L'utilisation du catalyseur **C** conduit à une amélioration modeste des excès énantiomériques lors de la synthèse des pipéridines (41% ee).

Le mécanisme de ces réactions d'hydroamination énantiosélective apparaît comme étant similaire à celui rencontré avec les catalyseurs achiraux de type Cp'_2LnR[27]. L'étape énantiosélective est probablement l'insertion irréversible de l'oléfine dans la liaison Ln-N.

L'origine de l'énantiosélectivité apparaît assez difficile à rationaliser. Tout d'abord, faisons remarquer que les précatalyseurs **II.80a** et **II.80b** sont diastéréoisomères. En effet, bien qu'ils portent chacun la même information asymétrique (R*) sur le ligand ancillaire, ils présentent également une orientation propre du groupe R* par rapport au lanthanide. En outre, il est important de souligner qu'il existe un équilibre entre les configurations *R* et *S* du catalyseur **II.80** sans altération de la stéréochimie du groupement R*. Par ailleurs, les auteurs ont montré que lors de l'introduction de l'aminooléfine, les catalyseurs portant l'information (-)-menthyle seraient principalement sous la forme (*S*) **A**, tandis que les catalyseurs portant l'information (+)-néomenthyle seraient majoritairement sous la forme (*R*) **B**. Par conséquent, l'excès énantiomérique de l'hétérocycle *S*-(+) corrèlerait avec l'excès du catalyseur **A** et l'induction asymétrique de l'hétérocycle *R*-(-) proviendrait du catalyseur **B**.

[27] Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Gagné, M. R.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241.

Des études mécanistiques suggèrent que des interactions stériques défavorables, lors de l'insertion intramoléculaire de l'oléfine dans la liaison Ln-N du complexe **A**, entraîneraient un état de transition privilégié qui conduit à la formation de l'hétérocycle *S*-(+) (Schéma II-24).

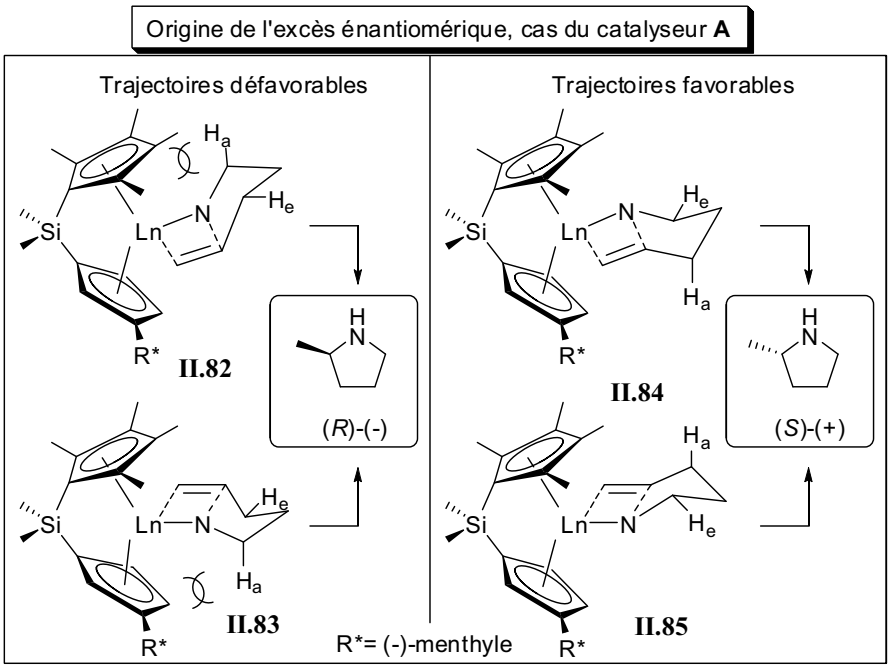


Schéma II-24

Des nouveaux complexes métallocènes ont encore été développés récemment pour promouvoir les réactions d'hydroamination. L'utilisation d'actinides (Th, U) comme centre métallique dans ces complexes a été rapportée par T. J. Marks[28] et d'autres ligands cyclopentadiènyles ont également été employés[29].

[28] Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4253.
[29] Yuen, H. F.; Marks, T. J. *Organometallics.* **2008**, *27*, 155.

II.2.2.3. Les diamidures de lanthanide

Plusieurs groupes, dont ceux de T. Livinghouse, P. W. Roesky, J. Collin et E. Schulz, ont développé des substituants de type diamine pour complexer un métal capable d'activer l'amine dans le cadre des réactions d'hydroamination. De nombreux complexes lanthanidiques non-métallocènes ont ainsi été décrits.

II.2.2.3.1. Hydroamination catalytique racémique

Dans un premier temps, nous présenterons les complexes lanthanidiques achiraux portant des ligands aminés (Schéma II-25) et nous décrirons les résultats obtenus avec ces espèces organométalliques dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des oléfines.

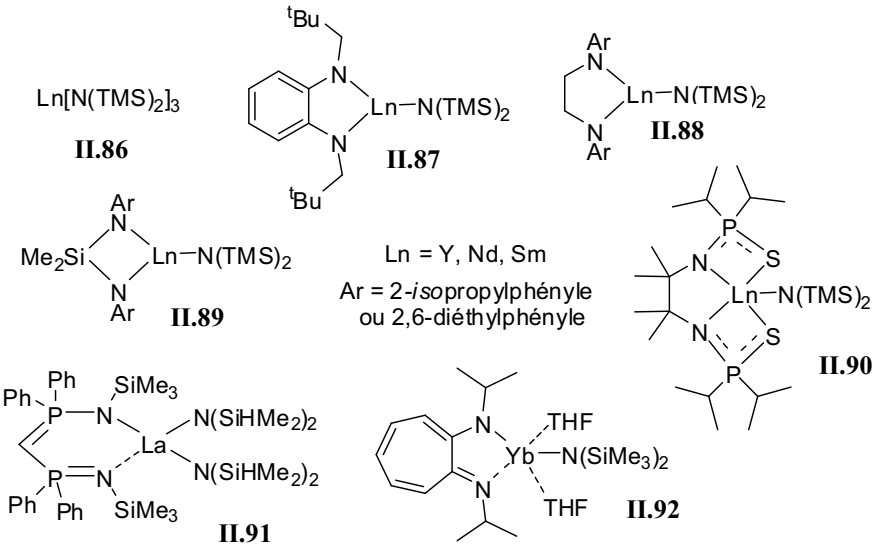
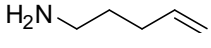
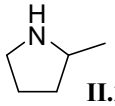
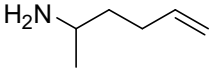
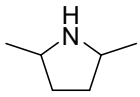
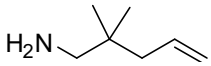
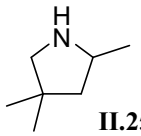
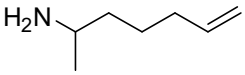
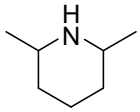
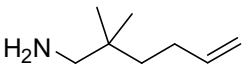
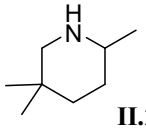


Schéma II-25

Le plus simple de ces complexes, **II.86**, possède trois ligands $–N(TMS)_2$ et une structure générale de type $Ln[N(TMS)_2]_3$. Les autres complexes dérivent de **II.86** par remplacement d'une ou deux unités $N(TMS)_2$ par des substituants aminés comportant le plus souvent deux atomes d'azote reliés entre eux. Ces ligands diamines donnent ainsi lieu à des diamidures, voire tris-amidures, de lanthanide par complexation des atomes d'azote au métal. Ces complexes sont utilisés comme précatalyseurs dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des oléfines. Un large résumé des résultats décrits est repris dans la table II-14 et permet d'avoir une vue d'ensemble sur l'hydroamination intramoléculaire des oléfines promue par ces espèces.

Nous remarquons que, dans de nombreux travaux, l'yttrium est utilisé en comparaison avec d'autres lanthanides (La, Nd, Sm, Yb). Bien que n'appartenant pas à la famille des lanthanides, il fait néanmoins partie, comme eux, des métaux du groupe III. Comme dans la plupart des travaux décrits dans la littérature, nous développerons donc, dans cette section sur les lanthanides, les résultats obtenus aussi avec l'yttrium.

Table II-14. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par des diamidures de lanthanide.

Aminoalcène	Produit	Précat.	T (°C)	Tps[a] (h)	r.d. *cis*:*trans*
 **II.22**	 **II.23**	**II.92**	25	170	/
 **II.48**	 **II.49**	**II.86a**	90	6j.	1:7
		II.86b	90	2j.	1:4
		II.87a	60	51	1:11
		II.88a	60	0,25	1:19
		II.89a	60	2	1:16
		II.90a	60	0,25	1:13
		II.91	100	35	1:4
		II.92	25	120	1:4
 **II.24**	 **II.25**	**II.86a**	24	6	/
		II.86b	24	4	
		II.91	60	6	
		II.92	25	72	
 **II.93**	 **II.94**	**II.87a**	120	10	4:1
		II.88a	120	1,5	5:1
		II.88b	120	0,25	4:1
		II.90a	120	1	4:1
		II.90b	120	2	6:1
 **II.28**	 **II.29**	**II.91**	60	22	/

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN et ne présentent pas de rendements en produits isolés.

II.86a: Ln = Y ; **II.86b**= Ln = Nd

II.87a: Ln = Y

II.88a: Ln = Y, Ar = 2-*iso*propylphényle; **II.88b**: Ln = Y, Ar = 2,6-diéthylphényle

II.89a: Ln = Y, Ar = 2-*iso*propylphényle

II.90a: Ln = Y ; **II.90b:** Ln = Nd

Les complexes de lanthanide portant des ligands diamines sont utilisés en quantités catalytiques (1-5 mol%). Les cyclisations conduisent à la formation d'un grand nombre de pyrrolidines et de pipéridines avec plus de 95% de conversion. L'ensemble de ces résultats permet de comparer la réactivité des différents substrats et complexes :

- L'hydroamination de l'aminooléfine non-substituée **II.22** reste difficile. Seul le complexe **II.92** conduit à la 2-méthylpyrrolidine après un temps relativement long.
- La synthèse de la 2,5-diméthylpyrrolidine a, quant à elle, été réalisée par la plupart des catalyseurs. Dans les complexes développés par T. Livinghouse (**II.86** à **II.90**)[30], le simple $Ln[N(TMS)_2]_3$ semble peu réactif et la pyrrolidine désirée **II.49** est obtenue après quelques jours de réaction. Ce temps de réaction diminue à quelques heures si l'aminooléfine de départ porte un substituant *gem*-diméthyle en position β de l'amine (effet Thorpe-Ingold).
- De manière générale, les complexes **II.88**, **II.89** et **II.90** semblent être les plus appropriés. Ils conduisent à la 2,5-diméthylpyrrolidine **II.49** et à la 2,6-diméthylpipéridine **II.94** en moins de deux heures de réaction (15 minutes suffisent dans certains cas), avec les meilleurs rapports diastéréoisomériques *cis*:*trans*.

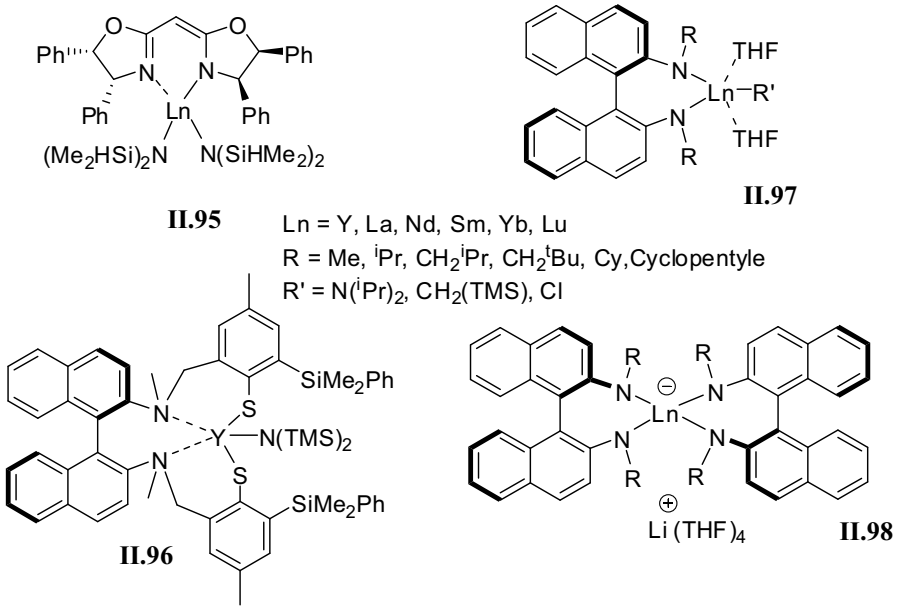
[30] (a) Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Bercaw, J. E. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 2933. (b) Kim, Y. K.; Livinghouse, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41,* 3645. (c) Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Horino, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 9560.

- L'effet Thorpe-Ingold joue à nouveau un rôle considérable dans ces réactions d'hydroamination. L'utilisation des complexes **II.86**, **II.91** et **II.92** permet la formation de la pyrrolidine **II.25** en des temps de réaction bien plus courts que ceux requis pour la synthèse de la pyrrolidine **II.23**. L'hydroamination des aminooléfines portant un substituant cyclohexyle ou *gem*-diphényle a également été réalisée avec les complexes **II.91** et **II.92**, développés par P. W. Roesky[31]. Ces réactions conduisent aux pyrrolidines correspondantes avec des rendements quantitatifs et des temps de réaction relativement courts (15 min. à 3 h).
- Finalement, l'effet de la taille du cycle ressort à nouveau de ces résultats. La synthèse des pipéridines **II.94** et **II.29** nécessite une température plus élevée et/ou des temps de réaction plus longs comparé à leurs homologues à 5 chaînons.

II.2.2.3.2. Hydroamination catalytique énantiosélective

Divers complexes lanthanidiques chiraux, portant des ligands diamines (Schéma II-26), ont également été développés pour promouvoir l'hydroamination énantiosélective d'aminooléfines.

[31] (a) Meyer, N.; Zulys, A.; Roesky, P. W. *Organometallics* **2006**, *25*, 4179. (b) Rastätter, M.; Zulys, A.; Roesky, P. W. *Chem. Commun.* **2006**, 874. (c) Rastätter, M.; Zulys, A.; Roesky, P. W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3606. (d) Datta, S.; Gamer, M. T.; Roesky, P. W. *Organometallics* **2008**, *27*, 1207.



II.95 Ln = Y, La, Nd, Sm, Yb, Lu
R = Me, ^{i}Pr, $CH_2{}^{i}$Pr, $CH_2{}^{t}$Bu, Cy,Cyclopentyle
R' = $N(^{i}Pr)_2$, CH_2(TMS), Cl

II.97

II.96

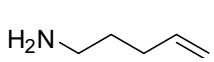
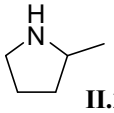
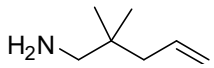
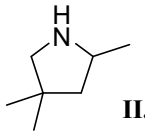
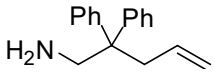
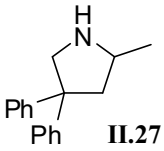
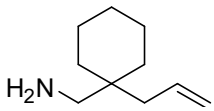
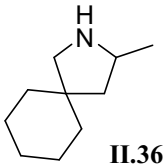
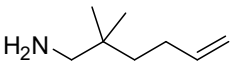
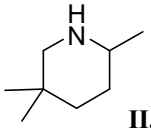
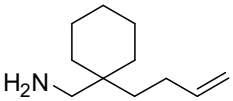
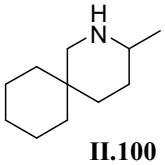
II.98

Schéma II-26

Ces complexes lanthanidiques chiraux ont été utilisés comme précatalyseurs efficaces pour réaliser des cyclisations asymétriques avec des énantiosélectivités élevées (Table II-15), souvent meilleures que celles apportées par les ligands cyclopentadiènyles chiraux (Table II-13).

Table II-15. Hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes catalysée par des diamidures de lanthanide.

II.95a: Ln = La
II.97a: Ln = Y, R = ^{i}Pr, R' = $N(^{i}Pr)_2$; **II.97b:** Ln = Yb, R = Cyclopentyle, R' = CH_2(TMS)
II.98a: Ln = Y, R = ^{i}Pr ; **II.98b:** Ln = Yb, R = $CH_2{}^{i}$Pr ; **II.98c:** Ln = Yb, R = Cyclopentyle

Aminoalcène	Produit	Pré-cat.	T (°C)	Tps[a] (h)	ee (%)
 **II.22**	 **II.23**	**II.95a**	23	220	40 (*R*)
		II.96	60	8	81 (*S*)
 **II.24**	 **II.25**	**II.95a**	23	0,8	67 (*R*)
		II.96	60	9	87 (*S*)
		II.97b	60	23	69
		II.98c	60	17	69
 **II.26**	 **II.27**	**II.97a**	25	12	65
		II.97b	25	7	75
		II.98a	25	43	50
		II.98c	25	18	76
 **II.35**	 **II.36**	**II.97a**	25	4	68
		II.97b	25	23	81[b]
		II.98a	25	20	67
		II.98b	25	1,5	9
		II.98c	25	20	87[c]
 **II.28**	 **II.29**	**II.95a**	60	5	56 (*S*)
		II.96	75	3	80 (*S*)
 **II.99**	 **II.100**	**II.97a**	60	8	18
		II.97b	60	23	38
		II.98a	60	17	29
		II.98c	80	15	50

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN et présentent > 95% de conversion.

[b] 92% Conv. [c] 90% Conv.

Les bis-oxazolines chirales ont été utilisés par T. J. Marks[32] comme ligands pour former les complexes lanthanidiques chiraux **II.95** capables de catalyser les réactions d'hydroamination. Les vitesses de réactions ne sont pas très élevées (TOF < 25 h^{-1}) et les produits hydroaminés **II.23**, **II.25** et **II.29** sont obtenus avec des excès énantiomériques moyens à faibles.

Ces mêmes pyrrolidines et pipéridines ont été préparées avec d'excellents ee (> 80%) par cyclisation des aminooléfines correspondantes à l'aide du complexe d'yttrium **II.96** développé par T. Livinghouse[33].

Ces dernières années, les équivalents aminés du binaphtol ont été largement utilisés en tant que ligands pour l'élaboration de complexes chiraux. Les groupes de J. Collin et E. Schulz[34] ont développé une large gamme de dérivés de type **II.97** et **II.98**. Ces composés ont démontré leur efficacité dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire énantiosélective, essentiellement au départ d'aminooléfines présentant un effet Thorpe-Ingold important. Les pyrrolidines correspondantes ont été obtenues avec de bons excès énantiomériques, allant jusqu'à 87%.

---

[32] Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 14768.
[33] Kim, Y. K.; Livinghouse, T. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 1737.
[34] (a) Riegert, D.; Collin, J.; Meddour, A.; Schulz, E.; Trifonov, A. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 2514. (b) Riegert, D.; Collin, J.; Daran, J-C.; Fillebeen, T.; Schulz, E.; Lyubov, D.; Fukin, G.; Trifonov, A. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2007**, 1159. (c) Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E. *Dalton Trans*. **2007**, 5105. (d) Aillaud, I.; Lyubov, D.; Collin, J.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Trifonov, A. Organometallics **2008**, *27*, 5929. (e) Aillaud, I.; Collin, J.; Duhayon, C.; Guillot, R.; Lyubov, D.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 2189. (f) Hannedouche, J.; Aillaud, I.; Collin, J.; Schulz, E.; Trifonov, A. *Chem. Commun*. **2008**, 3552.

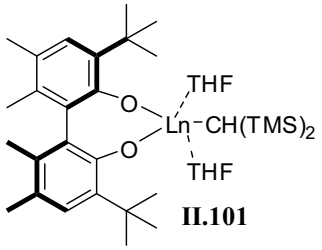
La synthèse des pipéridines nécessite toujours des températures plus élevées et présente des énantiosélectivités plus faibles.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les complexes **II.97b** et **II.98c** portant l'ytterbium et un substituant cyclopentyle sur l'azote. En effet, le substituant R sur l'azote semble avoir un effet important. Pour un même métal (Ln = Yb), la présence de ligands volumineux entraîne des énantiosélectivités plus élevées mais une diminution de l'activité. En effet, les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec **II.98c** (R = cyclopentyle) mais la réaction d'hydroamination est beaucoup plus rapide avec **II.98b** (R = $CH_2{}^{i}Pr$).

II.2.2.4. Les biphénolates et binaphtolates de lanthanide

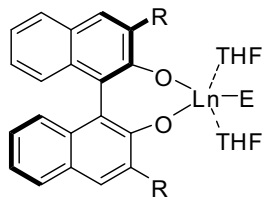
La troisième classe de ligands, capables de se complexer à un métal et de former une entité organométallique à même de promouvoir l'hydroamination des oléfines, est constituée des motifs biphénolates et binaphtolates. Le groupe de K. C. Hultzsch[35] a particulièrement utilisé ces ligands pour générer des complexes lanthanidiques chiraux (Schéma II-27).

[35] (a) Gribkov, D. V.; Hultzsch, K. C. *Chem.Commun.* **2004**, 730. (b) Gribkov, D. V.; Hampel, F.; Hultzsch, K. C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4441. (c) Gribkov, D. V.; Hampel, F.; Hultzsch, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748.

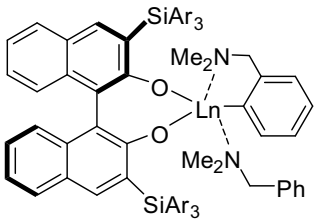


II.101

R = 3,5-$^{i}Pr_2C_6H_3$, Si(3,5-$Me_2C_6H_3$)
Ar = Ph, 3,5-$Me_2C_6H_3$
Ln = Y, La, Lu
E = $CH(TMS)_2$, $N(SiHMe_2)_2$



II.102



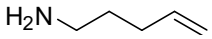
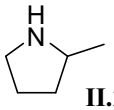
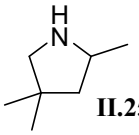
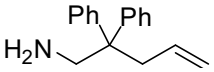
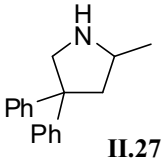
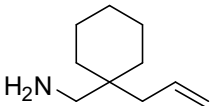
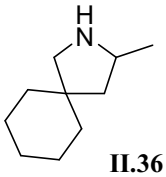
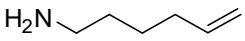
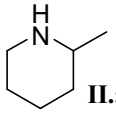
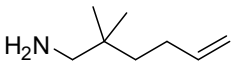
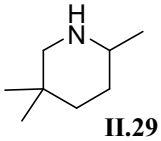
II.103

Schéma II-27

Ces complexes biphénolates et binaphtolates de lanthanide (2-5 mol%), employés comme précatalyseurs, promeuvent très efficacement l'hydroamination intramoléculaire énantiosélective des oléfines. Les meilleurs résultats sont présentés dans la table II-16.

Table II-16. Hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes catalysée par des binaphtolates de lanthanide.

II.102a: Ln = La, R = -Si(3,5-$Me_2C_6H_3$), E = $CH(TMS)_2$
II.103a: Ln = Lu, Ar = Ph ; **II.103b:** Ln = Lu, Ar = 3,5-$Me_2C_6H_3$

Aminoalcène	Produit	Pré-cat.	T (°C)	Tps (h)	ee[a] (%) [*S*]
 **II.22**	 **II.23**	**II.102a**	22	1,4	72
		II.103a	60	4	72
		II.103b	22	16	90
II.24	 **II.25**	**II.102a**	22	0,45	31
		II.103a	22	27	69
		II.103b	22	14	68
 **II.26**	 **II.27**	**II.103a**	25	0,25	93
 **II.35**	 **II.36**	**II.103a**	25	0,11	83
 **II.50**	 **II.51**	**II.103b**	80	21	55
 **II.28**	 **II.29**	**II.103a**	60	7,5	42

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN et ne présentent pas de rendements en produits isolés.

Le complexe **II.103** semble être un catalyseur de choix, fournissant les hétérocycles désirés avec une sélectivité faciale élevée. De nombreuses pyrrolidines et pipéridines sont obtenues avec de bons, voire d'excellents excès énantiomériques en faveur de l'énantiomère (*S*). Aux observations habituelles (effet Thorpe-Ingold, effet de la taille du cycle), peut s'ajouter une remarque sur la réactivité des complexes. Si **II.102** semble plus réactif que **II.103** (il permet la formation des pyrrolidines **II.23** et **II.25** en des temps de réaction plus courts), le complexe **II.103** est cependant nettement plus énantiosélectif.

II.2.3. Activation par les Métaux de Transition

II.2.3.1. Généralités et Mécanisme

La troisième et dernière possibilité pour activer la liaison azote-hydrogène (N-H) implique l'addition oxydante de l'amine sur un métal de transition à faible étage d'oxydation. Ensuite, ce complexe peut s'additionner plus aisément sur l'oléfine non-activée et riche en électrons. Il n'existe que peu d'exemples d'hydroamination d'oléfines catalysée par les métaux de transition impliquant l'activation du lien N-H des amines. La majorité des exemples décrits utilise des sels de métaux de transition en quantités catalytiques et a permis de proposer le mécanisme suivant (Schéma II-28).

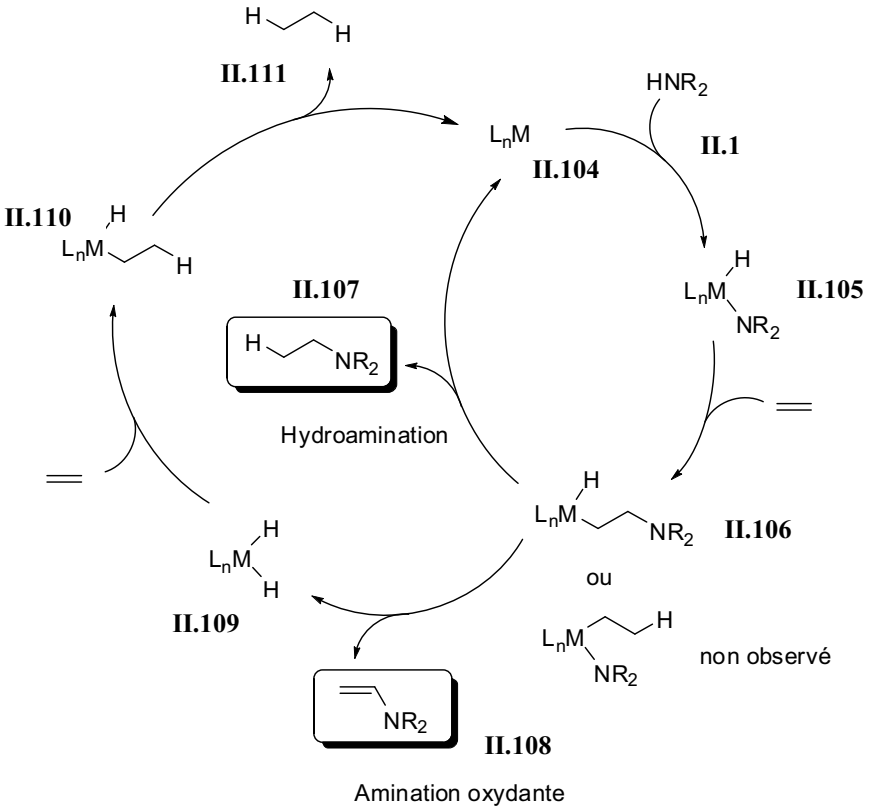


Schéma II-28

L'interaction entre le métal **II.104** et l'amine **II.1** générerait un complexe de type aminohydrure **II.105** dans lequel le métal a été oxydé. L'oléfine semble alors s'insérer dans la liaison métal-azote (M-N); l'addition de la liaison métal-hydrogène sur l'alcène n'est pas observée. Le complexe σ-alkyle **II.106** ainsi formé subit une élimination réductrice pour libérer le produit d'hydroamination désiré **II.107** et régénérer l'espèce catalytiquement active ML_n.

Cependant, le complexe **II.106** peut également subir une réaction d'élimination compétitive de l'hydrure en position β et générer ainsi le produit d'amination oxydante **II.108**. Le dihydrure métallique **II.109** résultant peut boucler le cycle en réagissant avec l'oléfine en excès. Cette hydrogénation régénère l'espèce active **II.104** et produit l'alcane correspondant **II.111**.

L'addition oxydante d'amines sur des centres métalliques a été rarement observée. Cela s'explique par la faible énergie de la liaison métal-azote (M-N) comparée à celle des liaisons M-O et M-C. Toutefois, l'insertion d'oléfines dans la liaison M-N des complexes aminohydrures tels que $[PtH(NHPh)(PEt_3)_2]$ est bien connue[36] et a permis de proposer et de corroborer le mécanisme ci-dessus.

II.2.3.2. Le rhodium et l'iridium

Le groupe de J-J. Brunet[37] a été parmi les premiers à utiliser des complexes de rhodium (I) et les auteurs ont décrit un mécanisme qui opère par l'activation du lien N-H. L'utilisation de rhodium ou d'iridium dans l'hydroamination des oléfines a été rapportée pour la première fois par D. R. Coulson[38] en 1971. Des sels de rhodium (III) ($RhCl_3$, RhI_3, $Rh(NO_3)_3$) ou d'iridium (III) ($IrCl_3$), employés en quantité catalytique, permettent l'addition d'amines secondaires sur l'éthylène. Cependant, ces réactions semblent procéder plutôt par activation de l'oléfine et elles seront détaillées un peu plus loin dans ce chapitre.

---

[36] (a) Cowan, R. L.; Trogler, W. C. *Organometallics* **1987**, *6*, 2451. (b) Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738.
[37] Brunet, J.-J.; Neibecker, D.; Phillippot, K. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 3877.
[38] Coulson, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 429.

En 1993, le groupe de J-J. Brunet a décrit la condensation de l'hexène avec l'aniline en présence d'une quantité catalytique de $[(Et_3P)_2RhCl]_2$ et de PhNHLi[37]. La réaction se déroule à 70 °C, dans l'aniline comme solvant, et les produits **II.113** et **II.114** sont formés dans un rapport 15:85 (Schéma II-29). Le produit d'hydroamination désiré est donc obtenu en mélange avec le produit d'amination oxydante majoritaire.

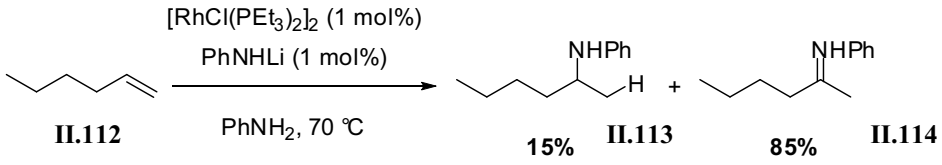


Schéma II-29

Bien que le mécanisme de la réaction n'ait pas été étudié en détails, les auteurs proposent le schéma suivant (Schéma II-30) :

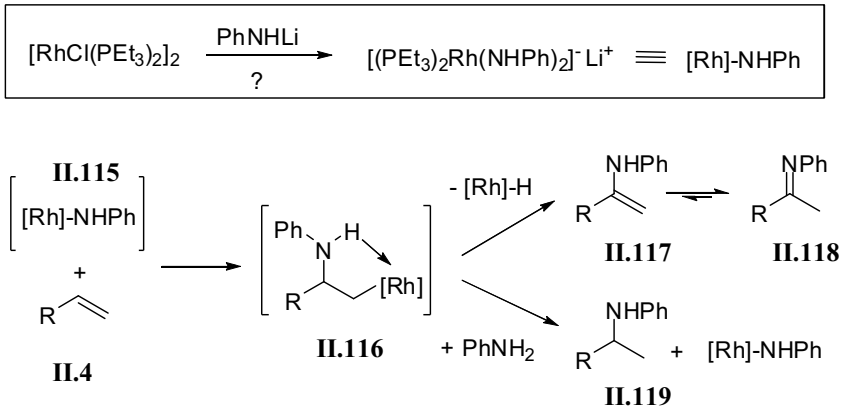


Schéma II-30

Initialement, la formation du complexe anilinorhodium **II.115** n'implique pas une étape d'addition oxydante dans la liaison N-H mais plutôt la formation d'un amidure du métal de transition $L_nM\text{-}NR_2$ par addition de l'amidure de lithium sur le chlorure de rhodium. L'insertion régiosélective de la liaison C=C dans la liaison Rh-N conduirait à la formation du complexe 2-phénylaminoalkylrhodium **II.116**. Comme décrit ci-dessus (Schéma II-28), deux processus peuvent survenir pour terminer le cycle catalytique : (1) par β-élimination d'hydrure de rhodium, l'énamine **II.117** est formée. Elle isomérise ensuite rapidement pour donner l'imine correspondante **II.118**. La régénération du catalyseur se ferait au départ de l'hydrure de rhodium par réaction avec l'aniline. (2) Le complexe **II.116** subirait une métathèse-σ avec l'aniline pour libérer le produit d'hydroamination **II.119** et reformer ainsi le catalyseur actif.

Ces réactions décrites par J-J. Brunet représentent les premiers cas d'hydroamination intermoléculaire régiosélective utilisant une quantité catalytique de métaux de transition. L'amination de l'oléfine a lieu exclusivement sur le carbone le plus encombré et conduit ainsi à la formation du produit Markovnikov. Une explication similaire à celle donnée pour l'activation par les métaux alcalins (Schéma II-3) permet de justifier cette régiosélectivité. En présence de groupements électrodonneurs (GED = Alk, OR') sur l'oléfine, la réaction d'hydroamination conduit généralement au produit Markovnikov (Schéma II-31, [1]). En effet, la formation de l'intermédiaire carbanionique **II.120** serait favorisée parce que la charge partielle négative est éloignée du substituant donneur GED.

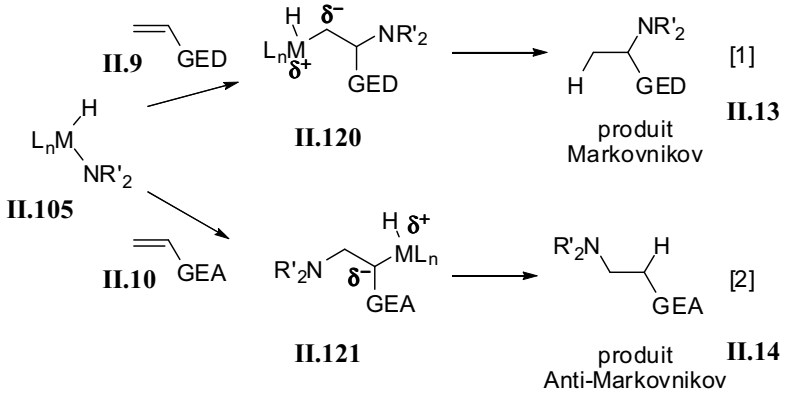


Schéma II-31

Par contre, l'insertion d'une oléfine substituée par un groupement électroattracteur (GEA = COR', COOR', CN) procèderait plutôt avec le métal du côté du groupement capteur GEA (Schéma II-31, [2]). Dans ce cas, l'intermédiaire carbanionique **II.121** est stabilisé et conduit ainsi, par élimination réductrice, au produit Anti-Markovnikov **II.14**.

Les réactions catalysées par $[(Et_3P)_2RhCl]_2$ sont les seuls exemples d'hydroamination intermoléculaire d'oléfines terminales impliquant l'activation de l'amine par un métal de transition. D'autres exemples ont été décrits sur des oléfines disubstituées. Ils seront détaillés dans le chapitre IV correspondant.

II.2.3.3. Autres métaux : Sc, Ti, Zr, Zn

Le scandium, le titane, le zirconium et le zinc ont fait l'objet de récentes études. Ces métaux se sont montrés efficaces dans la promotion des réactions d'hydroamination intramoléculaire des oléfines par activation de l'amine. Quelques uns de ces complexes sont décrits dans le schéma II-32.

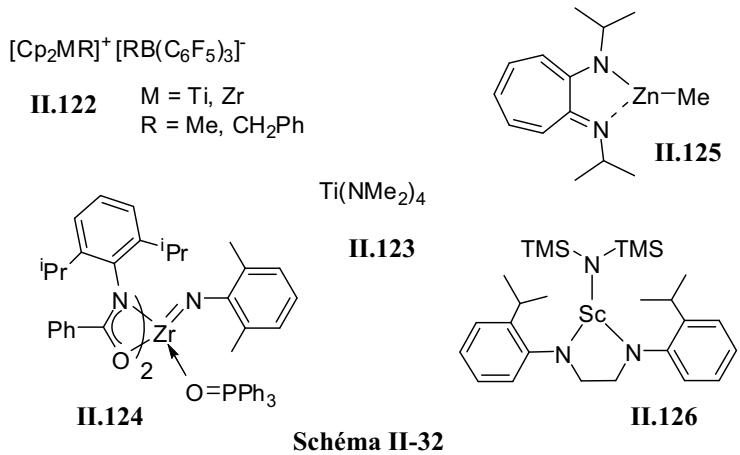
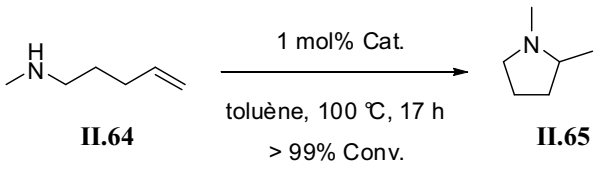


Schéma II-32

Les métallocènes de zirconium et de titane **II.122**, développés par K. C. Hultzsch, ont permis de réaliser l'hydroamination intramoléculaire d'aminooléfines constituées d'amines secondaires (Schéma II-33)[39].



Cat. = $[Cp_2ZrMe]^+ [MeB(C_6F_5)_3]^-$

Schéma II-33

Le complexe $[Cp_2ZrMe_2]$, activé par $B(C_6F_5)_3$, fournit un catalyseur efficace pour la synthèse de *N*-méthylpyrrolidines diversement substituées.

Les autres complexes **II.123** à **II.126** ont servi de précatalyseurs efficaces dans les réactions d'hydroamination d'aminooléfines primaires.

[39] Gribkov, D. V.; Hultzsch, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5542.

Il est intéressant de noter que les ligands diamines présents dans les complexes **II.125**[40] et **II.126**[41] ont également été utilisés avec les lanthanides. L'emploi de ces complexes dans les réactions d'hydroamination semble plutôt présenter un mécanisme similaire à celui décrit par T. J. Marks dans le cas des lanthanides (Schéma II-14, p.68). De même, les complexes au titane et au zirconium **II.122**, **II.123**[42] et **II.124**[43] impliquent un mécanisme d'insertion de l'oléfine dans la liaison M-N. Cependant, l'espèce catalytiquement active semble être un complexe imino-métal **II.128** (M=N) qui subit une réaction de cycloaddition pour former un intermédiaire azamétallacyclobutane **II.130** (Schéma II-34).

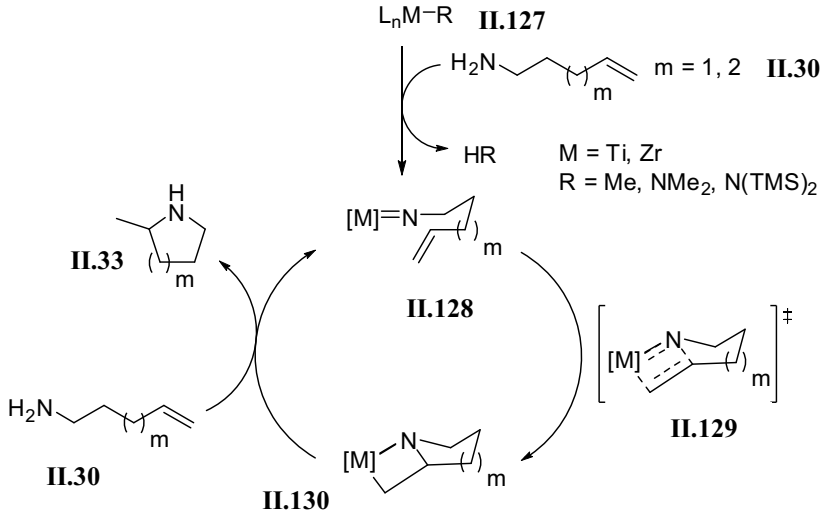
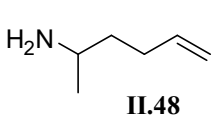
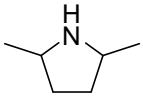
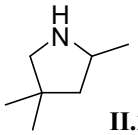
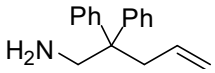
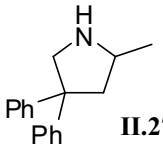
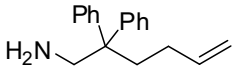
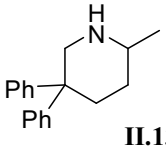


Schéma II-34

[40] Zulys, A.; Dochnahl, M.; Hollmann, D.; Löhnwitz, K.; Herrmann, J-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794.
[41] Kim J. Y.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4391.
[42] (a) Bexrud, J. A.; Beard, J. D.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959. (b) Müller, C.; Loos, C.; Schulenberg, N.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2499.
[43] Thomson, R. K.; Bexrud, J. A.; Schafer, L. L. *Organometallics* **2006**, *25*, 4069.

Quelques résultats obtenus avec ces complexes sont repris dans la table II-17.

Table II-17. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par des complexes de métaux de transition.

Aminoalcène	Produit	Pré-cat.	T (°C)	Tps (h)	Rdt.[a] (%)
 **II.48**	 **II.49**	**II.126**	60	1,5	98[b]
II.24	 **II.25**	**II.123** **II.124** **II.125** **II.126**	110 110 120 60	24 120 72 2,5	32 n.d. n.d. n.d.
 **II.26**	 **II.27**	**II.123** **II.124** **II.125**	110 110 120	24 4 12	92 98 n.d.
 **II.131**	 **II.132**	**II.123** **II.124**	110 110	24 24	80 82

[a] Toutes les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le C_6D_6 en tube RMN et présentent > 95% de conversion. Quelques expériences ont été réalisées à l'échelle préparative et permettent d'attribuer à ces réactions des rendements en produits isolés.

[b] r.d. (*trans*:*cis*) = 49 :1

Il apparaît que l'utilisation des complexes **II.123** à **II.126** dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire se limite principalement aux aminooléfines présentant un effet Thorpe-Ingold important. Les hétérocycles à 5 et 6 chaînons portant un groupement *gem*-diphényles sont obtenus sans difficulté et avec de bons rendements (>80%). L'amine *gem*-diméthylée **II.24** forme la pyrrolidine **II.25** dans les mêmes conditions, mais des temps de réaction plus longs sont nécessaires. L'utilisation du $[Ti(NMe)_2]_4$ **II.123** conduit à cette pyrrolidine en 24 h, mais avec un rendement médiocre de 32%. Le complexe du scandium **II.126**, développé par T. Livinghouse, semble être un catalyseur de choix pour ces réactions d'hydroamination intramoléculaire. En effet, il permet de travailler à des températures plus faibles et des temps de réaction plus courts sont requis. Il a également rendu possible l'hydroamination du substrat **II.48**, possédant un unique substituant méthyle en α de l'amine.

Ce complexe **II.126** a également été utilisé pour réaliser la synthèse efficace d'un bicycle fusionné **II.135** par deux réactions d'hydroamination intramoléculaire consécutives (Schéma II-35).

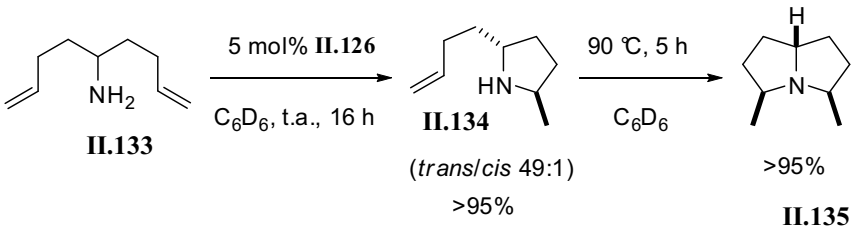


Schéma II-35

Récemment, quelques complexes chiraux du zirconium ont été décrits dans le cadre de l'hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes variés. Un exemple est repris dans le schéma II-36 et permet la formation de pyrrolidines et pipéridines avec des bons excès énantiomériques au départ des amines méthylées correspondantes **II.136**[44].

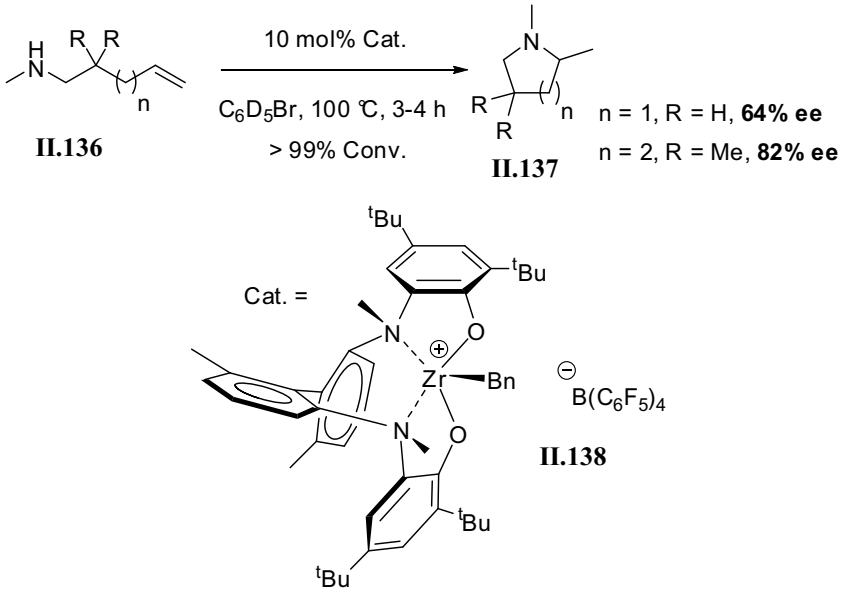


Schéma II-36

[44] (a) Knight, P. D.; Munslow, I.; O'Shaughnessy, P. N.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2004**, 894. (b) Watson, D. A.; Chiu, M.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2006**, *25*, 4731.

II.3. Hydroamination par activation des oléfines

II.3.1. Activation par les Métaux de Transition

II.3.1.1. Généralités et Mécanisme

Comme mentionné précédemment, la réaction d'hydroamination consiste en l'attaque d'un nucléophile azoté sur une double liaison C=C. Cependant, les oléfines non-activées sont riches en électrons et ainsi résistantes aux attaques nucléophiles des amines. Un moyen de renverser cette tendance est l'ajout de métaux de transition électrophiles tels que Pd(II), Pt(II), etc. Ces métaux réagissent rapidement avec une large gamme de nucléophiles mous, dont les oléfines. La coordination d'un alcène à un tel complexe transforme le système π nucléophile en électrophile puissant par abaissement de l'énergie de la LUMO. Cette inversion de polarité (umpolung) drastique des oléfines complexées à ces métaux de transition permet l'attaque de nombreux nucléophiles azotés (Schéma II-37).

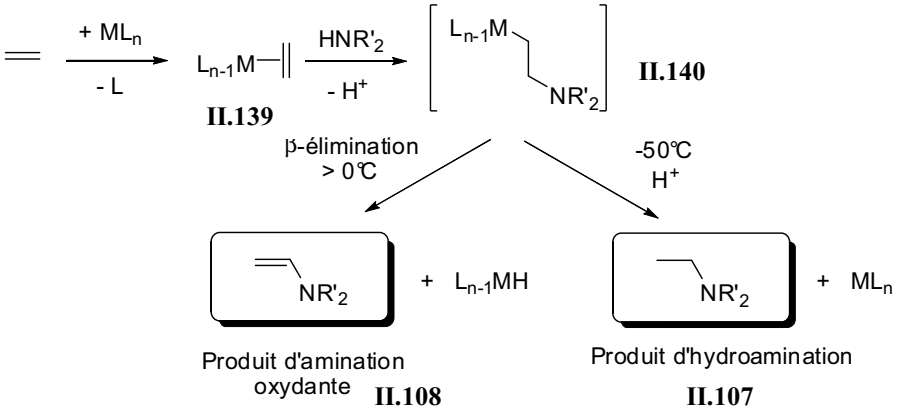


Schéma II-37

La coordination de l'oléfine au métal s'accompagne de la perte d'au moins un ligand et forme le complexe π **II.139**, suffisamment électrophile pour subir l'addition de l'amine. L'intermédiaire **II.140** ainsi généré est instable à température ambiante et peut subir une réaction de β-élimination pour former le produit d'amination oxydante **II.108**. Toutefois, si la réaction est maintenue à basse température (< -50 °C), il est possible de traiter le complexe **II.140** par une source de proton afin d'obtenir le produit d'hydroamination désiré **II.107** (Schéma II-37).

Dans le cas des oléfines substituées, l'addition de l'amine dépendra de la nature des groupements substituant l'oléfine. Comme expliqué précédemment dans le cas de l'activation de l'amine, le produit Markovnikov est majoritairement formé en présence de groupements électrodonneurs (Schéma II-38, [1]).

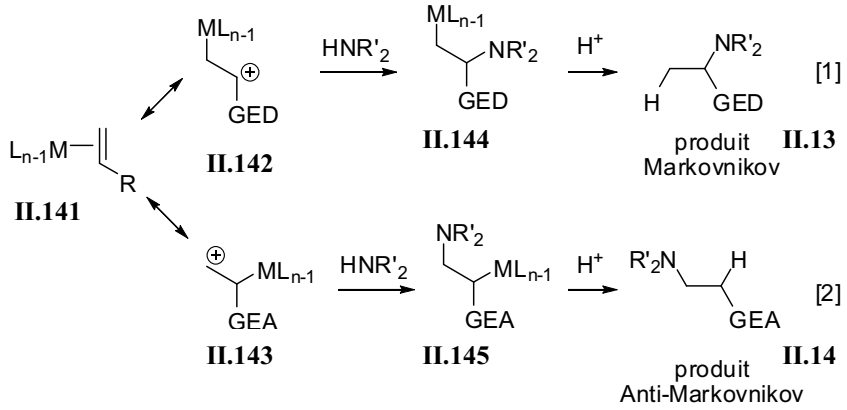


Schéma II-38

Cette régiosélectivité s'explique toujours par la stabilisation des intermédiaires **II.142** et **II.143**. L'addition de l'amine aura lieu sur le carbone portant la fraction de charge positive la plus élevée, conduisant majoritairement au produit Markovnikov en présence de groupements électrodonneurs (R = GED) et au produit Anti-Markovnikov en présence de groupements électroattracteurs (R = GEA, Schéma II-38, [2]).

II.3.1.2. Systèmes stoechiométriques

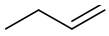
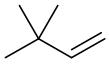
Certains métaux de transition sont connus pour être particulièrement efficaces dans l'activation des doubles liaisons C=C. Le palladium(II) et le platine(II) sont les deux métaux de transition qui ont été les plus étudiés comme catalyseurs pour promouvoir l'hydroamination des oléfines. Un des problèmes majeurs rencontrés dans les réactions d'hydroamination effectuées à l'aide de sels de Pd(II) ou de Pt(II), réside dans le fait que les amines sont d'excellents ligands pour les métaux de transition électrophiles. En conséquence, l'oléfine complexée au métal est souvent déplacée par l'amine, provoquant ainsi l'empoisonnement de l'espèce catalytique active. L'utilisation de systèmes stoechiométriques en palladium(II) ou en platine(II) est donc pratiquement d'emblée un prérequis.

Le premier exemple d'hydroamination d'alcènes, catalysée par le palladium, a été rapporté en 1961 par Stern et Spector[45].

[45] Stern, E. W.; Spector, M. L. *Proc. Chem. Soc. London* **1961**, 370.

Ils ont montré qu'en présence d'une quantité stoechiométrique de $PdCl_2$, la *n*-butylamine réagit avec le propène pour donner principalement la *n*-butylisopropylamine. Les rendements obtenus sont faibles mais une grande amélioration de ce procédé a été apportée ensuite par B. Akermark qui utilisa le complexe bis(benzonitrile)$PdCl_2$[46]. Certains de leurs résultats sont repris dans la table II-18.

Table II-18. Hydroamination intermoléculaire d'oléfines catalysée par $[(PhCN)_2PdCl_2]$.

Oléfine	Amine	T (°C)	Produits M / A	Rdt. (%)
	Et_2NH	25	/	60
		0	/	100
	NH_3	-50	3:1	4
	$MeNH_2$	-50	4:1	40
	Me_2NH	20		16
		-20		40
		-50	7:1	90
	Et_2NH	-50	1,5:1	88
	$^iPr_2NH$	-50	1:20	3
	Me_2NH	-50	/	0

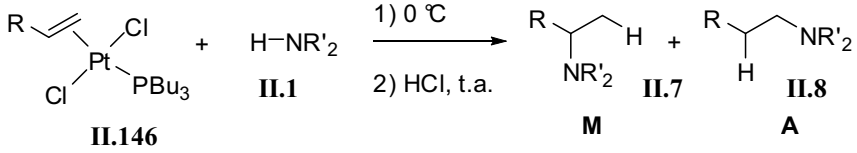
M: isomère Markovnikov

A: isomère Anti-Markovnikov

[46] Akermark, B.; Bäckvall, J. E.; Hegedus, L. S.; Zetterberg, K.; Siirala-Hansen, K.; Sjöberg, K. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, 127.

La température semble avoir une importance capitale sur le rendement des réactions d'hydroamination, ceux-ci augmentant avec une diminution de la température, et les meilleurs résultats étant obtenus à -50 °C. L'addition de la diéthylamine sur l'éthylène, en présence de palladium(II), s'effectue à 0 °C avec un rendement quantitatif qui chute à 60% lorsque la réaction est effectuée à 25 °C. De même, lorsque le couplage du 1-butène avec la diméthylamine est conduit à température ambiante, seuls 16% de produit d'hydroamination sont observés. Par contre, lorsque cette transformation est réalisée à -20 °C et -50 °C, elle fournit le produit de type Markovnikov avec 40% et 90% de rendement respectivement. La réaction d'hydroamination promue par le palladium(II) dépend également fortement de la nature de l'amine. L'addition d'ammoniac sur les oléfines est infructueuse dans les conditions standards. La réaction avec une amine secondaire, telle que la diméthylamine ou la diéthylamine, donne de très bons rendements. Par contre, lorsque l'encombrement de l'amine augmente, la réaction est largement inhibée. L'addition de la diisopropylamine sur le 1-butène donne presque exclusivement le produit Anti-Markovnikov avec seulement 3% de rendement. La régiochimie des produits dépend également fortement de la nature de l'amine. Les amines encombrées conduisent majoritairement aux produits Anti-Markovnikov, tandis que l'autre isomère est obtenu préférentiellement avec des amines moins encombrées. Des résultats similaires ont été décrits avec le 1-décène. Finalement, il est intéressant de noter que l'encombrement de l'oléfine défavorise également la réaction d'hydroamination. En effet, le 3,3-diméthylbut-1-ène ne fournit aucun produit d'hydroamination.

Les premières réactions d'hydroamination, promues par des sels de platine(II), ont été réalisées par G. Paiaro en 1969[47] et impliquent l'addition d'amines sur des complexes de type $[PtCl_2(oléfine)PR_3]$ (Schéma II-39).

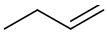


II.146 **II.1** **II.7** **M** **II.8** **A**

Schéma II-39

Certains résultats de cette réaction sont repris dans la table II-19.

Table II-19. Hydroamination intermoléculaire d'oléfines catalysée par $[PtCl_2(oléfine)PBu_3]$.

Oléfine	Amine	Produits M / A	Rdt. (%)
	Me_2NH	/	68
	Et_2NH	/	62
	Me_2NH	>99:<1	47
	Et_2NH	>99:<1	45
	Et_2NH	1:1,2	37

M: isomère Markovnikov

A: isomère Anti-Markovnikov

[47] Panunzi, A.; De Renzi, A.; Palumbo, R.; Paiaro, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3879.

Seule l'addition d'amines secondaires sur les complexes $[PtCl_2(oléfine)PBu_3]$ donne des bons résultats. La réaction de l'ammoniac ou des amines primaires avec l'éthylène conduit à un mélange de mono-, di- et triéthylamines. L'addition de diméthyl- ou diéthylamine sur des oléfines aliphatiques conduit à des rendements plus faibles que le couplage avec l'éthylène. La réaction d'hydroamination entre les amines secondaires et le propène conduit quasi exclusivement au produit Markovnikov. Cependant, l'addition de la diéthylamine sur le 1-butène présente une régiosélectivité nettement plus faible en faveur du produit Anti-Markovnikov.

L'hydroamination intramoléculaire basée sur des quantités stoechiométriques de palladium ou de platine a été décrite quelques années plus tard. Toutefois, l'utilisation de complexes du palladium ne conduit aux produits hydroaminés qu'avec de faibles rendements et elle se limite à quelques cas particuliers, telle l'aminooléfine **II.149**, étudiée par L. S. Hegedus et ses collaborateurs[48] (Schéma II-40).

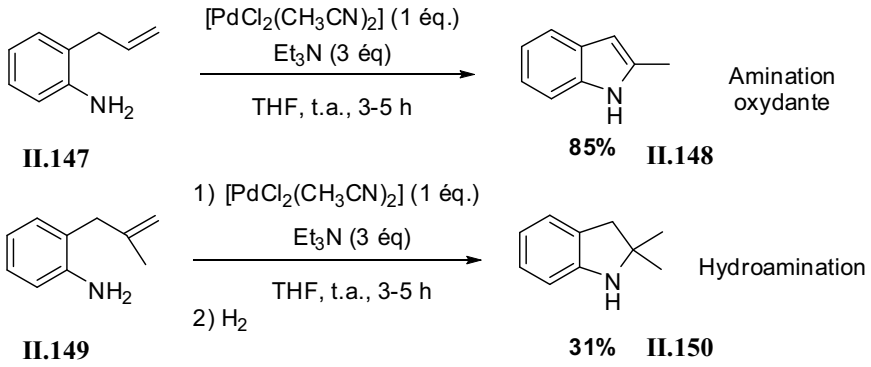


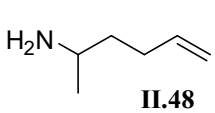
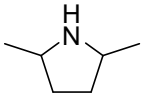
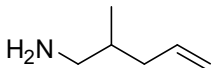
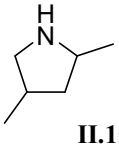
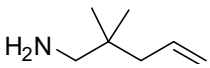
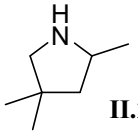
Schéma II-40

[48] Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 5800.

Le produit d'amination oxydante **II.148** peut être obtenu avec un bon rendement par réaction de β-élimination de l'intermédiaire amino-alkylmétal (voir mécanisme Schéma II-37). Si la β-élimination est rendue impossible par absence d'un hydrogène en β du centre métallique, le produit d'hydroamination **II.150** est obtenu en faible quantité après hydrogénolyse.

L'hydroamination intramoléculaire de certaines aminooléfines a été mise en œuvre en présence d'une quantité stoechiométrique de $K_2[PtCl_4]$[49]. Ces réactions ont été effectuées en milieu acide aqueux ([HCl] = 0.01 M) à 60 °C et conduisent à la formation de *cis* et *trans*-diméthylpyrrolidines (Table II-20).

Table II-20. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par $K_2[PtCl_4]$.

Aminoalcène	Produit	Rapport *cis*:*trans*	Tps (jours)	Rdt. (%)
 **II.48**	 **II.49**	40:60	11	90
 **II.151**	 **II.152**	62:38	8	85
 **II.24**	 **II.25**	/	2	77

[49] Ambuehl, J.; Pregosin, P. S.; Venanzi, L. M.; Consiglio, G.; Bachechi, F.; Zambonelli, L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *181*, 255.

Les auteurs ont proposé un mécanisme catalytique mais une quantité stoechiométrique de platine(II) est nécessaire pour observer cette transformation. Une telle quantité de métal est probablement requise à cause du déplacement de l'oléfine par l'amine, cette dernière ayant une grande affinité pour le platine.

Bien que les produits d'hydroamination soient obtenus avec de bons rendements, les temps de réaction (extrêmement longs) et la quantité de catalyseur utilisée (1 équivalent) empêchent l'application générale de cette méthode.

D'autres métaux de transition, tels que le mercure[50], le thallium[51] et le fer[52] ont également été utilisés en quantité stoechiométrique pour promouvoir les réactions d'hydroamination. Etant donné la toxicité du mercure et du thallium, ces deux métaux sont à éviter, tant au laboratoire que dans l'industrie. Quant au fer, peu d'applications ont été décrites.

II.3.1.3. Réactions catalytiques

L'utilisation de métaux de transition en quantité stoechiométrique n'étant pas une solution satisfaisante d'un point de vue économique et environnemental, de nombreux efforts ont été réalisés pour mettre au point des transformations catalytiques.

---

[50] (a) Perie, J. J.; Laval, J. P. ; Roussel, J.; Lattes, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 675. (b) Gasc, M. B.; Lattes, A.; Perie, J. J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1943. (c) Barluenga, J.; Bayon, A. M.; Perez-Prieto, J.; Asensio, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5053. (d) Harding, K. E.; Marman, T. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2838.
[51] Gasc, M. B.; Lattes, A.; Perie, J. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703.
[52] Hegedus, L. S.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Compr. Org. Synth.* **1991**, *4*, 551.

Deux stratégies peuvent être imaginées (Schéma II-41).

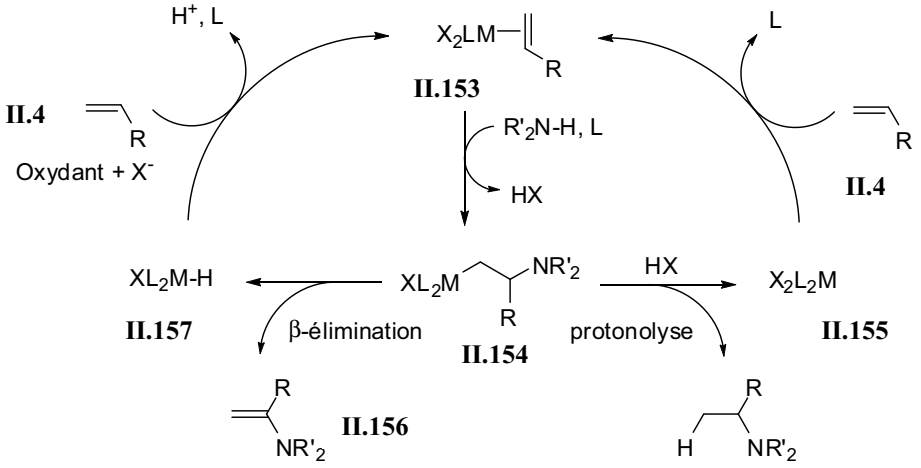


Schéma II-41

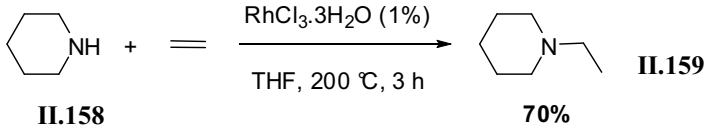
La première implique la protonolyse du complexe (2-aminoalkyl)métal **II.154** pour régénérer l'espèce catalytique active **II.155** et libérer le produit d'hydroamination **II.7**. La deuxième stratégie implique une réaction de β-élimination qui libère l'ènamine **II.156** et le complexe métallique **II.157**. L'oxydation de ce dernier est nécessaire afin de régénérer l'espèce métallique **II.153**.

Il existe très peu d'exemples concluants d'hydroamination intermoléculaire utilisant une quantité catalytique de palladium et de platine[53].

[53] Brunet, J. J.; Cadena, M.; Chau Chu, N.; Diallo, O.; Jacob, K.; Mothes, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 1264.

Certains exemples récents emploient des amines pauvres en électrons, telles des carboxamides ou des sulfonamides, qui sont moins aptes à se complexer au centre métallique et qui permettent l'utilisation de complexes de platine en quantité catalytique pour promouvoir l'hydroamination intermoléculaire d'oléfines[54].

L'utilisation de quantités catalytiques de sels de rhodium(I), rhodium(III) et iridium(III) a été rapportée pour la première fois par D. R. Coulson en 1971[38] (Schéma II-42).



II.158 **70%** **II.159**

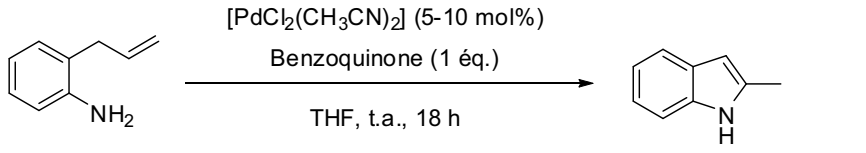
Schéma II-42

Cette réaction est cependant limitée à l'éthylène et aux amines secondaires peu encombrées et basiques (Me_2NH, pyrrolidine, pipéridine). En outre, les conditions réactionnelles sont drastiques et nécessitent un chauffage à 180-200 °C.

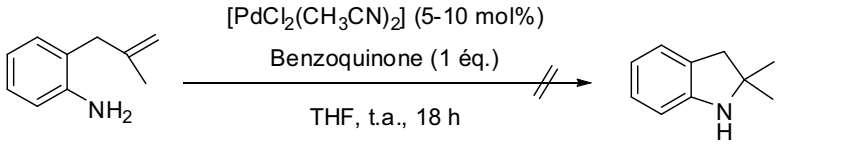
A quelques exceptions près, l'hydroamination intermoléculaire d'oléfines, promue par une quantité catalytique d'un métal de transition, apparaît donc difficile à mettre en œuvre.

[54] (a) Wang, X.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2004**, *23*, 1649.
(b) Karshtedt, D; Bell, A. T.; Don Tilley, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12640.

La version intramoléculaire a été, quant à elle, largement étudiée. Le groupe de L. S. Hegedus a tenté d'améliorer le procédé décrit au schéma II-40 en utilisant une quantité catalytique de palladium(II) et une quantité stoechiométrique de benzoquinone comme agent oxydant (Schéma II-43)[48].



II.147 **86%** **II.148**



II.149 **II.150**

Schéma II-43

Dans ces conditions, seul le composé indolique **II.148** a pu être synthétisé; l'amination oxydante l'emportant largement sur l'hydroamination. La benzoquinone permet de réoxyder le Pd(0) en Pd(II), complétant ainsi le cycle catalytique.

Cependant, l'hydroamination intramoléculaire de l'oléfine **II.149** ne peut être réalisée dans ces conditions.

L'utilisation de quantités catalytiques de divers métaux de transition, tels que le palladium[55] et le ruthénium[56], ayant permis l'amination oxydante de nombreuses aminooléfines, il devenait donc impératif de trouver des conditions dans lesquelles la β-élimination est défavorisée par rapport à la protonolyse afin de ne générer que le produit d'hydroamination.

Récemment, des exemples d'hydroamination intramoléculaire, utilisant des quantités catalytiques de métaux de transition, ont été décrits. Un catalyseur efficace pour l'addition intramoléculaire d'amines aux oléfines a été développé à partir de $[PtCl_2(H_2C=CH_2)]_2$ et PPh_3 (Schéma II-44)[57].

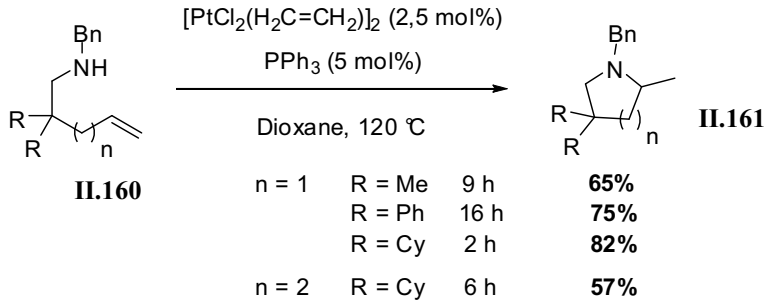


Schéma II-44

Cependant, ce système opère à 120 °C et catalyse uniquement la cyclisation d'amines secondaires jouissant d'un effet Thorpe-Ingold important.

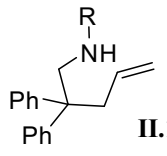
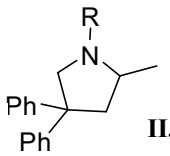
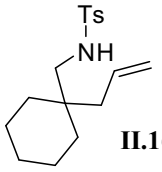
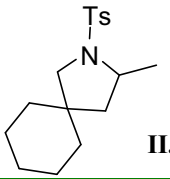
[55] Pugin, B.; Venanzi, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6877.
[56] Kondo, T.; Okada, T.; Mitsudo, T-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 186.
[57] Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070.

L'utilisation d'un complexe de palladium pour l'addition intramoléculaire d'amides et de carbamates à plus basse température a été rapportée[58]. En effet, comme souligné précédemment, les réactions d'hydroamination catalytiques sont laborieuses à mettre en œuvre à cause de l'affinité des amines pour les métaux utilisés. La nucléophilie des amines porteuses de groupements électroattracteurs étant diminuée, leur complexation au métal est défavorisée et les réactions d'hydroamination peuvent avoir lieu de manière catalytique.

Les complexes d'or, en tant que systèmes catalytiques, ont fait l'objet de nombreuses études au cours de ces dernières années. En effet, les complexes cationiques Au(I)-phosphines sont capables d'activer les doubles liaisons C-C et ce, de manière catalytique. De plus, leur utilisation offre l'avantage d'éviter les réactions de β-élimination et de ne former ainsi que le produit hydroaminé désiré. Cependant, il faut noter que toutes les amines utilisées sont appauvries en électrons par la présence d'un groupement capteur. Plusieurs catalyseurs ont été développés et ont permis la synthèse de diverses pyrrolidines et pipéridines protégées. Par exemple, le catalyseur [$Ph_3PAuOTf$], obtenu *in situ* par mélange équimolaire de Ph_3PAuCl et de AgOTf dans le toluène à 85 °C, a été testé sur divers substrats[59]. Cette méthode s'est avérée concluante pour une large gamme d'oléfines, tant dans des processus inter- qu'intramoléculaires. Cependant, le choix de l'amine est limitant et seules les tosylamines ont donné des bons résultats (Table II-21).

[58] Michael, F. E.; Cochran, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4246.
[59] Zhang, J.; Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.

Table II-21. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par [$Ph_3PAuOTf$] (5 mol%).

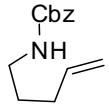
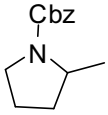
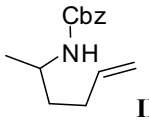
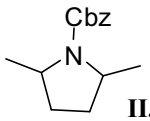
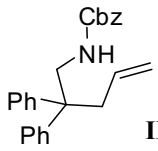
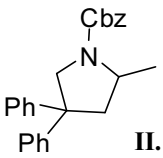
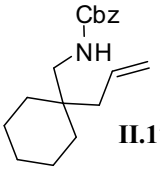
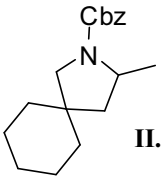
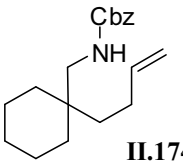
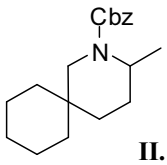
Aminoalcène	Produit	R	Tps (h)	Rdt. (%)
 **II.162**	 **II.163**	Ts	17	96
		Ac	48	0
 **II.164**	 **II.165**	/	15	99

Une quantité catalytique de $FeCl_3$ a également été utilisée pour réaliser de manière efficace l'addition intramoléculaire de tosylamines sur des oléfines non-activées[60].

Un second complexe d'or : Au[P(^{t}Bu)$_2$(*o*-biphényl)]OTf, a été étudié[61]. Sa formation implique le mélange de Au[P(^{t}Bu)$_2$(*o*-biphényl)]Cl et AgOTf dans le dioxane à 60 °C. Ce complexe semble plus réactif dans l'hydroamination intramoléculaire des amides et des carbamates que $Ph_3PAuOTf$ (Table II-22).

[60] Komeyama, K.; Morimoto, T.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2938.
[61] Han, X.; Windenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747.

Table II-22. Hydroamination d'aminoalcènes catalysée par Au[P(^{t}Bu)$_2$(*o*-biphényl)]OTf.

Aminoalcène	Produit	Cat. (mol%)	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
 **II.166**	 **II.167**	10	100	68	87
 **II.168**	 **II.169**	10	100	55	91[a]
 **II.170**	 **II.171**	5	60	18	97
 **II.172**	 **II.173**	5	60	23	96
 **II.174**	 **II.175**	5	100	26	84

[a] r.d. = 1.5:1

L'effet Thorpe-Ingold est encore une fois bien marqué et les aminooléfines bénéficiant de cette substitution cyclisent plus rapidement, et dans des conditions plus douces, que les autres.

En outre, la synthèse des pipéridines nécessite des températures plus élevées que celles utilisées pour la formation de leurs homologues à cinq chaînons.

La séquence réactionnelle impliquant ces différentes amines protégées nécessite deux étapes supplémentaires, la protection et la déprotection de l'amine. Très récemment, J. F. Hartwig a développé un système catalytique qui conduit à la cyclisation d'aminooléfines constituées d'amines primaires et secondaires sans groupe activant[62]. Un catalyseur, généré à partir de $[Rh(COD)_2]BF_4$ et du ligand biarylphosphine **L** (Schéma II-45), s'est avéré efficace pour la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines variées (Schéma II-45).

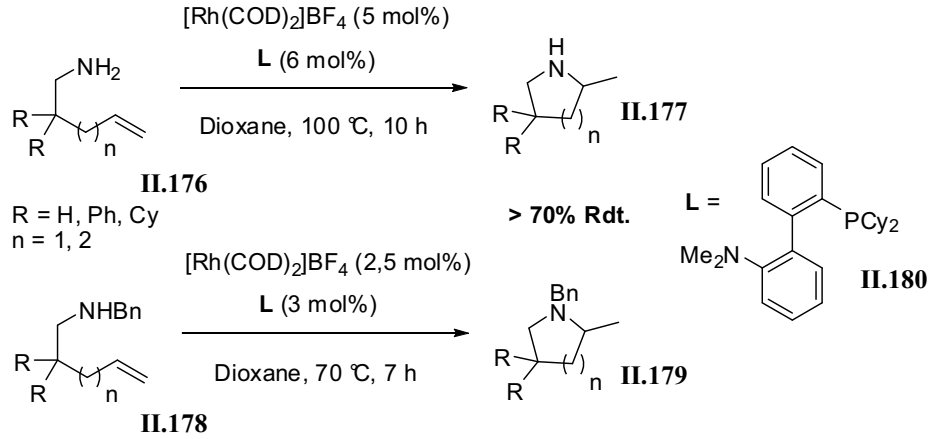


Schéma II-45

[62] Liu, Z. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570.

II.4. Conclusions

De nombreuses études ont été réalisées sur l'hydroamination inter- et intramoléculaire des oléfines terminales. Différents types de catalyseurs peuvent promouvoir les réactions d'hydroamination par activation de l'alcène ou de l'amine. Des complexes de métaux de transition peuvent agir par activation de l'alcène. Certains procédés utilisent des quantités stoechiométriques de palladium(II) ou de platine(II), rendant la méthode onéreuse. En outre, ces protocoles souffrent de nombreuses limitations, telles que la structure des substrats utilisés et la régiosélectivité de la réaction intermoléculaire conduisant à 2 isomères. Ces méthodes ne sont plus guère utilisées. Les variantes catalytiques de ces procédés présentent peu d'attrait en hydroamination intermoléculaire et la version intramoléculaire montre une faible sélectivité pour le produit hydroaminé désiré, favorisant plutôt l'amination oxydante. Néanmoins, des exemples récents utilisent des quantités catalytiques de métaux de transition, tels que Pd, Pt, Rh et Au, pour réaliser efficacement l'hydroamination intramoléculaire des oléfines. Cependant, la plupart de ces systèmes catalytiques nécessitent un appauvrissement électronique des amines et sont souvent limités à des substrats jouissant d'un effet Thorpe-Ingold important.

L'activation des amines semble donc être une alternative plus prometteuse. Bien que l'utilisation de métaux de transition, tels que le rhodium et l'iridium, se sont avérés décevants à cause de leur faible sélectivité, des exemples plus récents fournissent des bons résultats par l'utilisation de quantités catalytiques de Sc, Ti, Zr et Zn.

Cependant, ces méthodes sont à nouveau principalement adaptées aux substrats fortement encombrés en position β de l'amine.

Les métaux alcalins ont également été utilisés pour activer l'amine. Les exemples de la littérature traitent essentiellement de l'hydroamination intermoléculaire. Malgré l'emploi d'amidures, l'énergie d'activation reste cependant élevée et la catalyse par les métaux alcalins et leurs dérivés simples requiert généralement des conditions de pressions et de températures très élevées. Néanmoins, de nouveaux catalyseurs plus complexes et à base de métaux alcalins permettent d'obtenir les amines désirées avec de bons rendements et dans des conditions douces. Cependant, ces systèmes catalytiques sont limités par leur stabilité et ils ne sont réellement actifs que dans l'hydroamination de substrats bénéficiant de l'effet Thorpe-Ingold.

Finalement, les lanthanides se sont avérés être d'excellents catalyseurs. Différents types de ligands, complexés à différents lanthanides, ont été utilisés dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines. Ces systèmes catalytiques ont permis la synthèse de nombreuses pyrrolidines et pipéridines avec de bons rendements. L'utilisation de complexes lanthanidiques chiraux a également étendu le champ d'application de cette méthode à sa version énantiosélective. Toutefois, la plupart de ces catalyseurs souffrent d'un grand nombre de désavantages tels qu'une extrême sensibilté à l'humidité ou à l'air, une stabilité limitée, une faible tolérance envers les solvants nucléophiles, un coût élevé et une préparation longue et difficile. Par exemple, certains de ces complexes nécessitent un appareillage spécialisé, tel qu'une boîte à gants ou des tubes de Schlenk.

La synthèse d'amines est un des domaines les plus importants en chimie organique et les réactions d'hydroamination présentent de nombreux avantages pour l'obtention de ces molécules organiques azotées. La découverte d'une méthode simple, efficace et générale facilitera l'accès à une large gamme d'amines diversement substituées. C'est pourquoi, ce domaine attire l'attention croissante de nombreux chercheurs et nous a incités à développer une nouvelle méthodologie la plus efficace possible.

CHAPITRE III : Hydroamination d'oléfines monosubstituées – Résultats et Discussions

III.1. Objectifs de cette thèse

De nombreux produits naturels renferment dans leur structure un ou plusieurs atomes d'azote et un grand nombre de composés d'intérêt pharmaceutique possèdent un noyau azoté indispensable à leur activité. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons plus particulièrement aux hétérocycles azotés de type pyrrolidine et pipéridine, ainsi que leurs dérivés bicycliques (pyrrolizidine, indolizidine et quinolizidine). Ces types de structure se retrouvent dans de nombreux produits naturels aux propriétés biologiques intéressantes (Schéma III-1).

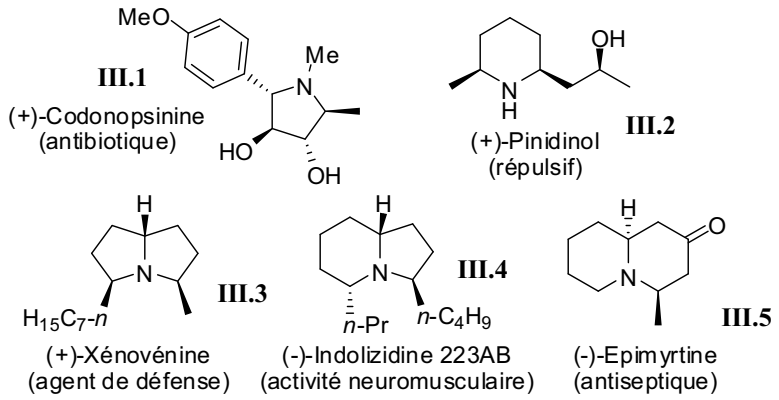
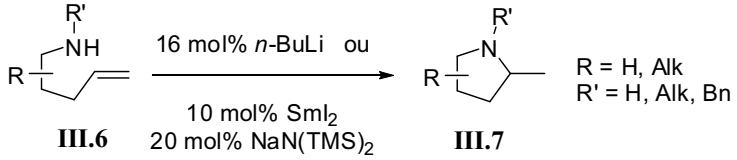


Schéma III-1

C'est pourquoi, de nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse sélective des amines et de leurs dérivés. L'approche la plus avantageuse est l'hydroamination directe des oléfines. En effet, cette méthode repose sur l'utilisation de réactifs de départ aisément disponibles (les oléfines et les amines). En outre, peu ou pas de produit secondaire n'est formé au cours de ce procédé et l'économie d'atome est optimale (100%).

Toutefois, les nombreux travaux réalisés jusqu'ici (conditions alcalines, métaux de transition, complexes lanthanidiques) n'ont conduit qu'à un succès limité dans l'élaboration d'une procédure douce, efficace et facile à mettre en œuvre pour l'hydroamination d'oléfines non-activées.

Il y a quelques années, A. Ates a développé dans notre laboratoire deux méthodologies originales, simples et bon marché pour la synthèse d'hétérocycles azotés par hydroamination intramoléculaire des oléfines[63]. Le processus de cyclisation/hydroamination peut être réalisé de façon performante en employant de petites quantités de *n*-butyllithium ou d'un complexe de samarium généré *in situ* à l'aide de diiodure de samarium (SmI_2) et de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium ($NaN(TMS)_2$). Ces deux approches ont été initialement utilisées pour synthétiser des pyrrolidines de type **III.7**, portant des substituants variés (Schéma III-2).

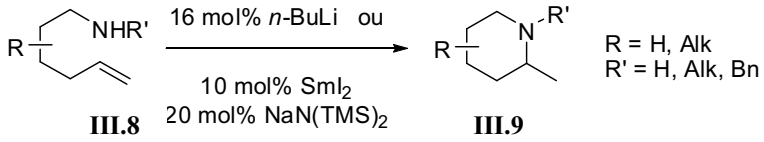


III.6 **III.7**

Schéma III-2

[63] Dr. Ali Ates, Chargé de Recherche (FNRS) **2000-2003**, UCL.

Lors de notre mémoire de licence, nous avons pu étendre le champ d'application de ces nouveaux systèmes catalytiques à la synthèse de pipéridines substituées **III.9** (Schéma III-3).



III.8 **III.9**

Schéma III-3

Dans un premier temps, ces études ont mené à des résultats encourageants dans la synthèse des pyrrolidines et des pipéridines. Toutefois, cette méthode ne s'est révélée réellement efficace que pour l'hydroamination des amines secondaires et des substrats primaires bénéficiant d'un effet Thorpe-Ingold. Une partie des résultats nécessite donc une optimisation supplémentaire.

L'objectif général de cette thèse consiste à appliquer cette méthode à l'hydroamination de tout type de substrats.

De manière plus précise, quatre grands objectifs ont été établis.

- Tout d'abord, afin d'optimiser les résultats antérieurs, nous envisageons d'étudier l'influence de différents paramètres tels que la température et la nature du solvant.
- La détermination des conditions optimales permettrait ensuite l'application de notre méthodologie à la synthèse d'un produit naturel simple tel que la (±)-Pinidine (Schéma III-4).

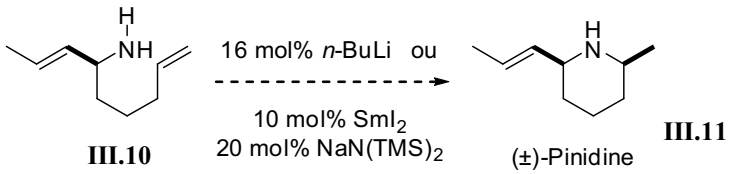


Schéma III-4

- Dans un second temps, nous envisageons la synthèse d'hétérocycles azotés plus élaborés tels que des bicycles fusionnés de tailles variées (Schéma III-5).

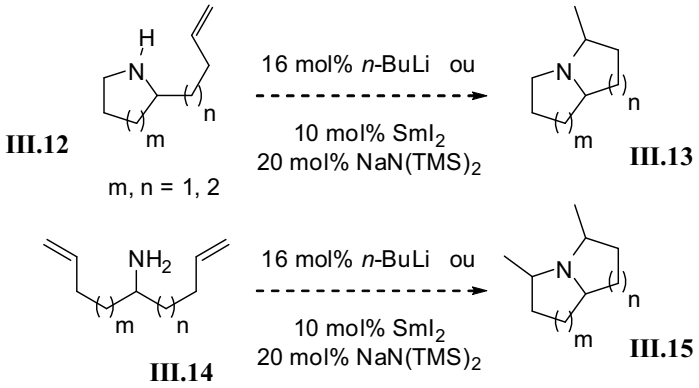


Schéma III-5

- Notre projet de recherche se finalisera par l'étude de substrats portant un groupement soufré sur la double liaison. En effet, l'hydroamination des vinylsulfures permettrait l'obtention de composés diversement fonctionnalisés, après transformations ultérieures de l'adduit initial **III.17** (Schéma III-6).

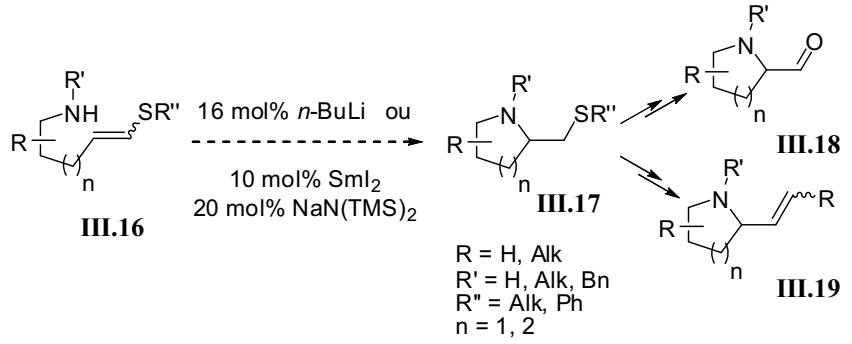


Schéma III-6

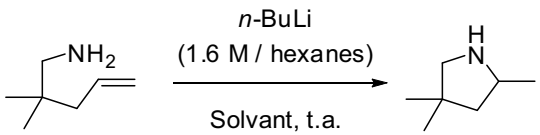
En outre, si cette approche s'avère efficace, nous l'appliquerons à la synthèse de systèmes bicycliques et/ou plus complexes.

III.2. Utilisation du *n*-butyllithium

III.2.1. Présentation

Au début des années 2000, étant donné la faible quantité de travaux consacrés à l'hydroamination intramoléculaire des oléfines non-activées catalysée par des bases, notre laboratoire s'est investi dans l'étude de ces réactions. Après avoir testé divers systèmes catalytiques alcalins inefficaces, comme le *tert*-BuOK ou le NaH dans le pentane, le toluène ou le tétrahydrofurane, Ali Ates a découvert que le *n*-BuLi, utilisé en quantités catalytiques (10-30 mol%), donne lieu à des réactions d'hydroamination performantes[63]. En outre, un effet de solvant important a été observé lors de l'hydroamination de l'aminooléfine **II.24** (Table III-1).

Table III-1. Effet de solvant sur l'hydroamination de l'aminooléfine **II.24** au *n*-BuLi.



II.24 **II.25**

***n*-BuLi (mol%)**	**Solvant**	**Tps (h)**	**Conv. (%)**
10	/	19	3
10	Pentane	19	1
30	Toluène	48	11
16	THF	18	98

L'ajout de *n*-BuLi (10 mol%) à l'aminooléfine **II.24**, en phase pure, n'a conduit qu'à la formation de traces de pyrrolidine **II.25**. De la même façon, lorsque des solvants non polaires comme le pentane ou le toluène sont utilisés, seules de faibles quantités de pyrrolidine **II.25** ont été détectées (≤ 11%). Par contre, l'emploi du tétrahydrofurane comme solvant et du *n*-BuLi comme précatalyseur, conduit à une réaction d'hydroamination à température ambiante, donnant accès presqu'exclusivement à la pyrrolidine **II.25** (95%). Des traces du produit d'isomérisation de la double liaison ont été observées (3%).

Par la suite, nous avons systématiquement utilisé, par facilité, 16 mol% d'une solution de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane. La réaction est effectuée par l'addition, à température ambiante, de ces 16 mol% de *n*-BuLi à l'aminooléfine dissoute dans le tétrahydrofurane (concentration de l'aminooléfine 0.5 M).

La présence d'intermédiaires fortement basiques en quantité catalytique requiert des conditions rigoureusement anhydres. Les précurseurs et les solvants doivent donc être séchés préalablement. Toutefois, contrairement à certaines méthodes décrites dans le chapitre précédent, il n'est pas nécessaire de travailler en boîte à gants et le précatalyseur est disponible commercialement à un faible coût. Notre laboratoire a ainsi développé un système catalytique efficace et une méthode peu coûteuse, très simple et facile à mettre en œuvre, pour l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines.

III.2.2. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire

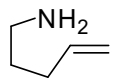
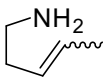
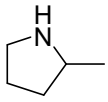
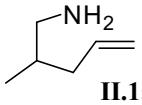
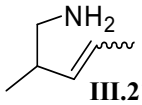
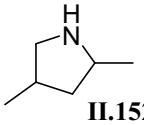
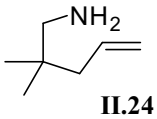
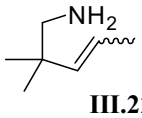
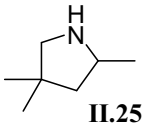
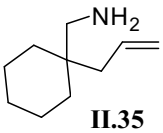
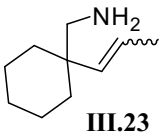
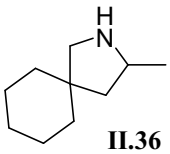
Afin d'étudier en détails le champ d'application de ce nouveau protocole, diverses aminooléfines ont été synthétisées et traitées par des quantités catalytiques de *n*-BuLi.

III.2.2.1. Synthèse des pyrrolidines

La table III-2 présente quelques résultats obtenus dans les réactions d'hydroamination d'amines primaires ω-insaturées en vue de synthétiser les pyrrolidines correspondantes[64]. Les conditions optimales que nous avions définies à cette époque ont été utilisées.

[64] Ates, A.; Quinet, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1623.

Table III-2. Synthèse de pyrrolidines par hydroamination intramoléculaire d'amines primaires ω-insaturées au *n*-BuLi.

Substrat	Produits Isomérisation : Hydroamination			Tps (h)	Conv. [Rdt.] (%)
 **II.22**	 **III.20**	[93:7] [a] [68:32] [b]	 **II.23**	24 2	> 85 > 95
 **II.151**	 **III.21**	[75:25] [a] [25:75] [b]	 **II.152**	24 2	> 65 > 95
 **II.24**	 **III.22**	[<5:>95] [a] [0:100] [b]	 **II.25**	24 2	> 97 > 95 [85]
 **II.35**	 **III.23**	[<5:>95] [a]	 **II.36**	24	> 95 [91]

[a] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, température ambiante.
[b] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, 50 °C.

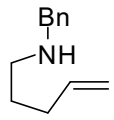
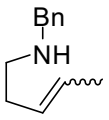
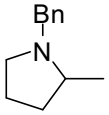
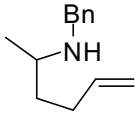
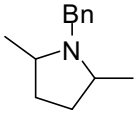
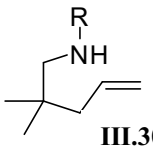
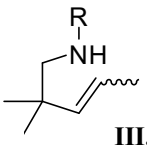
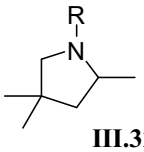
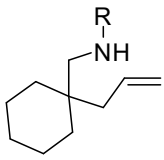
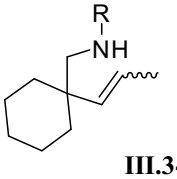
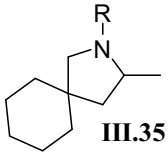
Un important effet de substituant a été observé dans ces réactions d'hydroamination. En effet, l'ajout de *n*-butyllithium (16 mol%) à l'aminooléfine **II.22** ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée a conduit principalement à une réaction d'isomérisation de la double liaison terminale et la réaction n'est pas complète (87% Conv.). Le produit d'hydroamination par rapport au produit d'isomérisation a ainsi été obtenu dans la proportion 7:93.

Lorsqu'un méthyle est présent sur cette même chaîne en position β de l'amine, comme dans la structure **II.151**, l'application des mêmes conditions alcalines donne cette fois un rapport de 25:75, toujours en faveur du produit isomérisé, avec seulement 65% de conversion. Enfin, la présence de deux substituants alkyles géminés sur la chaîne conduit à une nette amélioration du rendement. La pyrrolidine **II.25** a été formée quasi exclusivement au départ de l'aminooléfine correspondante **II.24** portant un substituant *gem*-diméthyle en position 2. Un résultat similaire a été observé lorsque la chaîne carbonée possède un groupement cyclohexyle en β de l'amine. L'influence de ces substituants sur le cours des réactions d'hydroamination intramoléculaire peut être assimilée à un effet de type Thorpe-Ingold, qui donne lieu à des populations conformationnelles plus favorables aux cyclisations intramoléculaires.

Lorsque les réactions d'hydroamination sont effectuées à 50 °C, le produit d'isomérisation disparaît graduellement au profit du produit cyclisé. Ces résultats sont décrits dans la table III-2. De belles améliorations ont ainsi été obtenues lorsque les aminooléfines **II.22**, **II.151** et **II.24** ont été traitées par du *n*-BuLi à 50 °C. En effet, le rapport des produits cyclisé et isomérisé passe de 7:93 à 32:68 pour l'aminooléfine **II.22** et s'inverse complètement de 25:75 à 75:25 pour le substrat **II.151**. Dans ce cas, le temps de réaction diminue considérablement (2 heures à la place de 24 heures) et le produit d'isomérisation est complètement supprimé au profit de la pyrrolidine **II.25**. L'addition de 16 mol% de *n*-BuLi à l'aminooléfine **II.24** dans le THF, suivie du maintien de cette solution à 50 °C durant 2 heures, a ainsi permis d'isoler la pyrrolidine **II.25** avec un excellent rendement (85%).

Le comportement des amines secondaires a également été étudié dans les mêmes conditions réactionnelles (Table III-3)[64].

Table III-3. Synthèse de pyrrolidines par hydroamination d'amines secondaires ω-insaturées au *n*-BuLi.

Substrat	Produits Isomérisation : Hydroamination			Tps (h)	Conv. [Rdt.] (%)
		[<11:>89][a] [5:95][b]		2 2	95 95 [79]
III.24	**III.25**		**III.26**		
		[<20:>80][a] [<20:>80][b]		2 2	> 80 > 95
III.27	**III.28**		**III.29**		
		[<2:>98][a]		5	> 95
III.30	**III.31**		**III.32**		
			R = Et R = Bn		[84] [94]
		[<2:>98][a]		5	> 95
III.33	**III.34**		**III.35**		
			R = Et R = Bn		[86] [99]

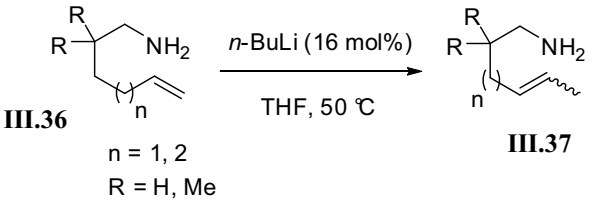
[a] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, température ambiante.
[b] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, 50 °C.

Il est intéressant de remarquer qu'à température ambiante, les amines secondaires donnent lieu à des réactions d'hydroamination beaucoup plus rapides que leurs homologues primaires. Les pyrrolidines **III.32** (R= Et, Bn) ont été obtenues quasi exclusivement après 5 heures de réaction à température ambiante, alors que 24 heures sont requises pour l'amine primaire correspondante **II.25**. L'hydroamination des aminooléfines éthylée et benzylée**,** portant un substituant cyclohexyle en β de l'amine, a également été tentée et d'excellents rendements en pyrrolidines ont été obtenus après 5 heures de réaction (> 84%). De même, deux heures suffisent pour atteindre 89% en produit hydroaminé **III.26** au départ du substrat **III.24** ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée. Rappelons ici que l'amine primaire correspondante ne donne que des traces de la pyrrolidine **II.23** après 24 heures de réaction. Les amines secondaires sont donc bien plus réactives que leurs homologues primaires. De ce fait, l'effet Thorpe-Ingold qui joue un rôle prépondérant dans les réactions de cyclisation des amines primaires est moins marqué dans le cas des amines secondaires.

La synthèse exclusive de la pyrrolidine **III.26** nécessite cependant l'augmentation de la température à 50 °C. Lorsque la réaction est effectuée à cette température, la pyrrolidine **III.26** a pu être isolée avec un rendement de 79%. Par contre, à cette température, l'aminooléfine secondaire **III.27** a conduit à un mélange des produits hydroaminé et isomérisé dans un rapport de 80:20. La présence d'un substituant en α de l'azote s'ajoute aux gênes stériques occasionnées par le groupement benzyle. L'encombrement stérique devient probablement suffisamment important pour rendre la réaction d'hydroamination plus difficile que dans le cas de l'aminooléfine **III.24** ne portant aucun substituant sur la chaîne.

III.2.2.2. Synthèse des pipéridines

Lors de notre mémoire de licence, divers substrats primaires, précurseurs de cycles azotés à 6 chaînons ou 7 chaînons ont été soumis à nos conditions alcalines[65]. Cependant, aucune de ces aminooléfines de type **III.36** n'a pu être cyclisée en pipéridine (n = 1) ou azépine (n = 2) correspondantes, même lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C (Schéma III-7).



III.36

n = 1, 2
R = H, Me

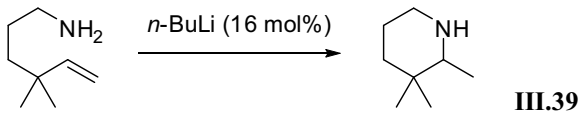
III.37

Schéma III-7

Dans tous les cas, seuls les produits d'isomérisation de la double liaison terminale ont été obtenus en fin de réaction. Contrairement aux réactions d'hydroamination menant aux pyrrolidines (Table III-2), lorsque deux substituants alkyles géminés (R = Me) sont présents sur la chaîne, aucun effet bénéfique de type Thorpe-Ingold n'a pu être observé pour la formation d'hétérocycles azotés à 6 et 7 chaînons. La synthèse des pipéridines par hydroamination intramoléculaire d'amines primaires, en présence de *n*-butyllithium, semble donc difficile à réaliser.

[65] Coralie Quinet, Mémoire de licence, *Synthèse de pyrrolidines et pipéridines par hydroamination intramoléculaire d'oléfines*, **2003**, UCL.

Afin d'empêcher l'isomérisation de la double liaison de ces aminooléfines, nous avons synthétisé l'aminooléfine **III.38**, portant deux substituants méthyles géminés en position allylique (Schéma III-8). De façon surprenante, l'hydroamination intramoléculaire de **III.38**, dans nos conditions alcalines (*n*-BuLi 16 mol%, THF 0.5 M, t.a. ou 50 °C), n'a conduit à aucune transformation; seul le réactif de départ a été intégralement récupéré en fin de réaction (Schéma III-8).



III.38 **III.39**

THF, 50 °C, 24 h	0% Conv.
THP, 90 °C, 24 h	25% Conv.

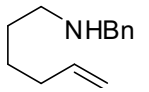
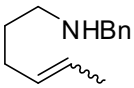
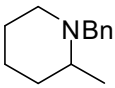
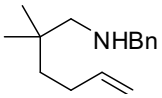
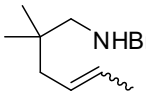
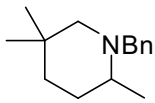
Schéma III-8

Il apparaît donc que la présence d'un substituant *gem*-diméthyle en α de la double liaison entraîne un encombrement stérique conséquent de l'oléfine qui compromet la réaction de cyclisation.

Afin de forcer la réaction d'hydroamination au départ du substrat **III.38**, nous l'avons réitérée dans un solvant éthéré à point d'ébullition plus élevé que le THF (66 °C). Ainsi, au reflux du tétrahydropyrane (88 °C) et en présence de 16 mol% de *n*-BuLi, la pipéridine **III.39** a été obtenue après 24 h de réaction (Schéma III-8). Toutefois, seuls 25% du réactif de départ **III.38** ont été convertis en adduit **III.39** dans ces conditions.

Par contre, notre catalyse basique permet non seulement de préparer diverses pyrrolidines, mais aussi de construire des pipéridines, au départ des amines secondaires (Table III-4)[64, 65].

Table III-4. Synthèse de pipéridines par hydroamination d'amines secondaires ω-insaturées au *n*-BuLi.

Substrat	Produits Isomérisation : Hydroamination			Tps (h)	Rdt. (%)
		[100:0][a] [25:75][b]		2 20	n.d. n.d.
III.40	**III.41**		**III.42**		
		[70:30][a] [0:100][b]		0,5 22	n.d. > 95
III.43	**III.44**		**III.45**		

[a] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, température ambiante.
[b] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, 50 °C.

Les conditions habituelles (*n*-BuLi 16 mol%, THF, t.a. ou 50 °C) ont été utilisées et ont permis la conversion complète des substrats **III.40** et **III.43**. A notre grande satisfaction, ces deux aminooléfines secondaires cyclisent alors que leurs homologues primaires ne donnent lieu qu'à des réactions d'isomérisation. De plus, nous avons mis en évidence un effet primordial de la température sur le cours des réactions d'hydroamination. En effet, l'amine secondaire **III.40** non substituée conduit uniquement à l'oléfine interne lorsque la réaction est effectuée à température ambiante (Table III-4).

Toutefois, lorsque l'hydroamination a été réalisée à 50 °C, la pipéridine **III.42** a été formée majoritairement. Elle est accompagnée du produit isomérisé dans un rapport de 75:25. Lorsque le substrat **III.43**, portant un substituant *gem*-diméthyle en β de l'azote, a été placé en solution dans le tétrahydrofurane et traité par le *n*-BuLi (16 mol%), à température ambiante, la pipéridine correspondante **III.45** et le produit d'isomérisation **III.44** sont obtenus dans un rapport 30:70 (déterminé par GC et RMN ^{1}H). Toutefois, lorsque ce mélange de produits, placé dans les mêmes conditions, est chauffé à 50 °C, le composé isomérisé **III.44** disparaît complètement au profit du dérivé cyclique **III.45**. De façon analogue, lorsque l'aminooléfine **III.43** a été directement chauffée à 50 °C, en présence d'une quantité catalytique de *n*-BuLi dans le THF, la pipéridine **III.45** a été isolée avec plus de 95% de rendement. L'effet Thorpe-Ingold semble jouer un rôle dans la formation des pipéridines au départ des amines secondaires. En effet, dans les mêmes conditions et après un temps de réaction équivalent, l'aminooléfine *gem*-diméthylée **III.43** conduit à la formation exclusive de la pipéridine **III.45**, alors que l'analogue non-substitué **III.40** ne forme la pipéridine correspondante **III.42** qu'en mélange avec le produit isomérisé **III.41**.

Ces résultats permettent d'apprécier la réactivité relative des amines secondaires par rapport à celle de leurs homologues primaires dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire. Grâce à leur réactivité accrue, les amines secondaires peuvent être transformées en pipéridines correspondantes, tandis que les amines primaires correspondantes ne donnent lieu qu'à des réactions d'isomérisation.

Enfin, l'aminooléfine secondaire *gem*-diméthylée, précurseur du cycle à 7 chaînons, a été soumise aux conditions d'hydroamination. Hélas, seul le produit isomérisé a été observé et ce, avec de faibles conversions (~35%).

La découverte inattendue de l'augmentation de la proportion des produits d'hydroamination par rapport aux produits d'isomérisation, à 50 °C, suggère l'existence d'un équilibre à cette température entre l'oléfine isomérisée et le réactif de départ. Cette considération a été prise en compte pour l'élaboration d'un mécanisme éventuel pour les réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines catalysées par le *n*-butyllithium.

III.2.3. Considérations mécanistiques

L'ensemble des observations accumulées lors de l'étude des réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines non-activées sous catalyse basique, nous a conduits à proposer le mécanisme suivant (Schéma III-9).

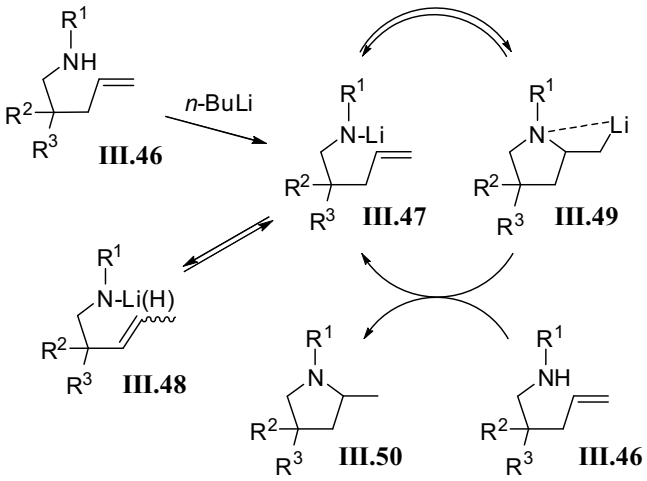


Schéma III-9

L'addition du *n*-butyllithium, utilisé comme précatalyseur, sur l'amine **III.46** générerait l'amidure de lithium **III.47** correspondant, catalyseur actif de la réaction d'hydroamination intramoléculaire. Cet amidure de lithium est vraisemblablement en équilibre avec le carbanion **III.49**, formé par cyclisation anionique. Le produit d'hydroamination **III.50** serait finalement généré par un échange de proton entre l'amine de départ en excès **III.46** et le composé lithié **III.49**. Cette étape permet ainsi de régénérer l'amidure de lithium et d'initier un nouveau cycle catalytique (Schéma III-9).

L'amidure de lithium **III.47**, agissant comme une base, pourrait également conduire au produit d'isomérisation **III.48** par une séquence de déprotonation-reprotonation inter- ou intramoléculaire d'un des hydrogènes allyliques.

Nous avons montré qu'en chauffant le milieu réactionnel à 50 °C, l'aminooléfine isomérisée disparaît au profit du produit cyclisé (Table III-4). Par conséquent, un équilibre semble s'établir entre les deux amidures de lithium **III.47** et **III.48** (Schéma III-9). Ainsi, une augmentation de température permettrait de déplacer l'équilibre vers la formation du produit hydroaminé **III.50**. Dès lors, nous supposons que le produit isomérisé est formé sous conditions cinétiques et que le produit d'hydroamination (plus stable) est formé sous conditions thermodynamiques (50 °C, conditions équilibrantes).

Malheureusement, ce mécanisme hypothétique souffre d'un problème majeur. La différence de basicité entre un amidure de lithium et l'espèce carbanionique lithiée correspondante s'élève aux environs de 20 unités de pKa's. Cette différence empêche thermodynamiquement la formation de cet intermédiaire carbanionique dans nos réactions d'hydroamination.

Des études subséquentes, menées afin de clarifier la situation, ont infirmé la formation *in situ* d'une espèce carbanionique vraie durant la réaction d'hydroamination. En effet, lorsque l'aminooléfine **II.22** ([1], Schéma III-10) a été mise en présence d'un équivalent de *n*-butyllithium, aucune trace de produit hydroaminé n'a été observée, et ce même en chauffant le milieu réactionnel à 50 °C. Seul le réactif de départ a été intégralement récupéré en fin de réaction.

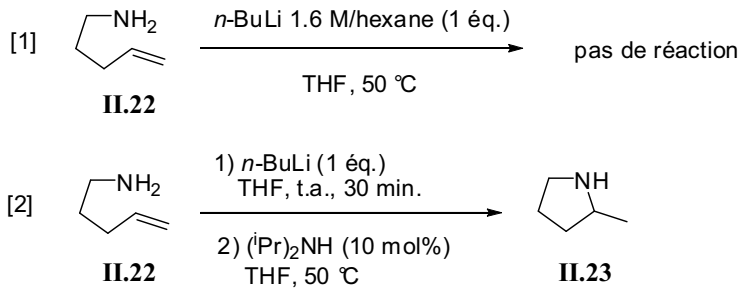


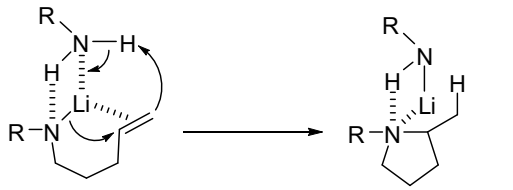
Schéma III-10

Par contre, l'addition d'un équivalent de *n*-BuLi à cette même aminooléfine **II.22**, suivie de l'ajout d'une faible quantité de diisopropylamine au milieu réactionnel a conduit immédiatement à la formation du produit cyclisé **II.23** ([2], Schéma III-10). Finalement, le traitement de ce même substrat **II.22** avec un équivalent de LDA, a produit directement l'adduit désiré **II.23**.

En conclusion, en l'absence d'une source de proton, l'équilibre entre l'amidure de lithium **III.47** et l'espèce carbanionique **III.49** est déplacé vers la formation de l'amidure. Le réactif de départ **III.46** est alors récupéré par reprotonation au cours du work-up.

Ces nouvelles observations nous ont amenés à affiner notre modèle initial. Un mécanisme, que nous pensons être plus proche de la réalité, implique la forme dimérique **III.51** (Schéma III-11). Dans cette optique, l'addition de l'amidure lithié sur la double liaison carbone-carbone ne serait possible que si la charge négative qui se développe sur l'oléfine terminale dans l'état de transition est immédiatement neutralisée.

Cette reprotonation se ferait *via* une autre molécule d'amine coordonnée à l'amidure de lithium.



III.51 **III.52**

Schéma III-11

En outre, cette espèce dimère **III.51** présente divers facteurs qui favoriseraient l'hydroamination. Ils sont marqués par l'importance du rôle joué par le cation lithium dans cette espèce.

- D'une part, la coordination du lithium au système π de l'alcène réduit la densité électronique de ce dernier et le rend de ce fait plus réactif vis-à-vis d'une attaque nucléophile.
- D'autre part, la coordination du lithium à l'amine acidifierait les atomes d'hydrogène portés par l'azote, ce qui faciliterait le transfert de l'un d'eux vers l'espèce carbanionique se développant.
- Finalement, la coordination simultanée du lithium à l'amine et à l'oléfine permet au lithium d'accumuler une certaine densité électronique. Une donation partielle de cette densité électronique à l'atome d'azote de l'amidure rend ce dernier plus nucléophile et son addition sur l'alcène plus rapide.

Si la réaction d'hydroamination passe bien par une telle espèce dimère, elle devrait être favorisée par tous ces facteurs. Néanmoins, certains substrats posent encore quelques problèmes d'optimisation. A part la nature du substrat, ce manque de réactivité peut s'expliquer par la difficulté de former un tel aggrégat dimère **III.51** en solution et d'en générer suffisamment pour assurer une réaction optimale. Nous avons pensé qu'un tel système devait forcément être dépendant du solvant.

De nombreuses études traitent de l'aggrégation des alkyllithiens et des amidures de lithium dans différents solvants[66]. Par ailleurs, nous avons précédemment mis en évidence un effet important de la température qui peut être étudié davantage par l'utilisation des solvants à point d'ébullition plus élevé que celui du THF.

Ainsi, nous avons décidé d'approfondir notre étude sur l'influence de la température et de l'élargir à celle du solvant afin d'optimiser l'ensemble de nos résultats dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire. Pour ce faire, il nous a d'abord été nécessaire de préparer une série de précurseurs aminés variés. Ensuite, nous les avons soumis à nos conditions alcalines en modifiant le solvant et la température de manière à améliorer la synthèse des pyrrolidines et des pipéridines.

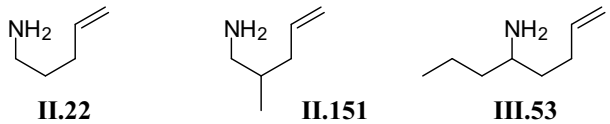
[66] (a) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *107*, 1805. (b) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A.; Brich, Z.; Loosli, H-R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810. (c) Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847. (d) Stanetty, P.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1514. (e) Lucht, B. L.; Collumn, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1035. (f) Jacobson, M. A.; Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4965. (g) Qu, Bo; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9355. (h) Pratt, L. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962. (i) Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002.

III.2.4. Synthèse des pyrrolidines : Optimisation de la méthode

III.2.4.1. Synthèse des aminooléfines

III.2.4.1.1. Synthèse des amines primaires

Nous avons synthétisé trois aminooléfines primaires, deux d'entre elles sont déjà décrites dans la littérature : la pent-4-èn-1-amine **II.22**[16b] et la 2-méthylpent-4-èn-1-amine **II.151**[16b,67]. La troisième porte un substituant alkyle en position α de l'azote et est l'oct-7-èn-4-amine **III.53** (Schéma III-12).



II.22 **II.151** **III.53**

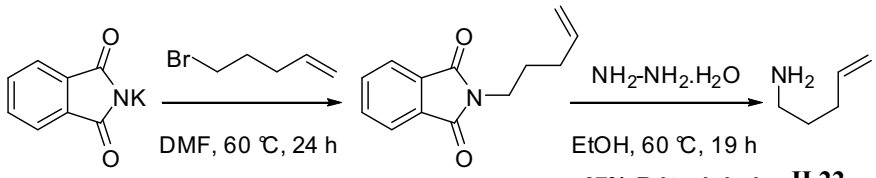
Schéma III-12

Ainsi, nous avons un choix varié de substrats qui permettra de compléter notre étude de l'effet des substituants sur le cours des réactions d'hydroamination intramoléculaire. Nous avons choisi l'oct-7-èn-4-amine **III.53** portant un substituant propyle en α de l'azote, car l'aminooléfine homologue **III.95** (p.178) est un précurseur potentiel d'un produit naturel, la Dihydropinidine **III.96**.

[67] De Kimpe, N.; De Smaele, D.; Hokens, A.; Dejaegher, Y.; Kesteleyn, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10803.

Nous avons d'abord voulu étudier le comportement du précurseur à 5 chaînons **III.53** dans la réaction d'hydroamination avant d'appliquer les meilleurs résultats à la synthèse d'un produit naturel tel que la Dihydropinidine (Voir section III.2.7.).

L'aminooléfine non-substituée **II.22** a été obtenue en deux étapes au départ du phtalimidate de potassium **III.54** (Schéma III-13). Ce dernier, chauffé à 60 °C durant 24 h dans la diméthylformamide en présence de 5-bromopentène a conduit à la *N*-pent-4-ènylphtalimide **III.55**. L'amine primaire **II.22** a été libérée par traitement de cet intermédiaire **III.55** avec de l'hydrazine monohydratée dans l'éthanol à 60 °C pendant 19 h. Ainsi, l'amine désirée **II.22** a été isolée avec un rendement global de 67%.



III.54 **III.55** **II.22**

Schéma III-13

La 2 méthylpent-4-èn-1-amine **II.151** a également été synthétisée en 2 étapes. La déprotonation du propionitrile (> 10 éq.) par un équivalent d'amidure de lithium (LDA) suivie de l'alkylation par le bromure d'allyle (1 éq.), de 0 °C à température ambiante, a conduit au nitrile **III.57** (Schéma III-14).

Un large excès de propionitrile a été utilisé afin de minimiser la double alkylation et permettre ainsi l'obtention du nitrile avec un rendement un peu plus élevé (34% avec plus de 10 éq. de propionitrile et 25% avec 1 équivalent). Le nitrile **III.57** a ensuite été réduit en amine **II.151** par l'hydrure de lithium-aluminium ($LiAlH_4$) avec un excellent rendement (96%).

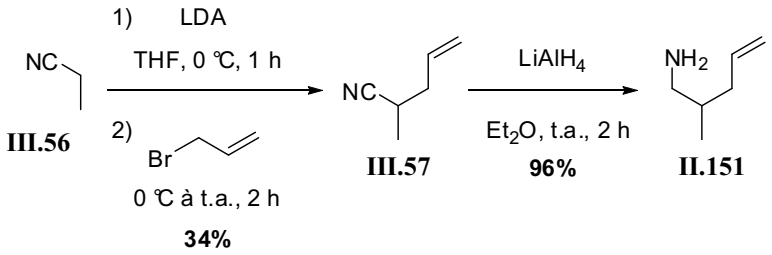


Schéma III-14

La synthèse de l'oct-7-èn-4-amine a été réalisée en 3 étapes au départ du 4-bromobutène **III.59**, préalablement synthétisé par addition lente de HMPA sur le 1,4-dibromobutane à température élevée (Schéma III-15). Le butyraldéhyde a ensuite été additionné sur le réactif de Grignard dérivé du 4-bromobutène, pour produire l'alcool **III.60** correspondant. Le faible rendement obtenu au cours de cette étape (39%) peut être dû au caractère volatile du butyraldéhyde dans ces conditions réactionnelles. L'alcool **III.60** a ensuite subi une réaction de Mitsunobu pour conduire au composé phtalimide **III.61** avec un rendement de 62%. Finalement, l'amine désirée **III.53** a été isolée avec un bon rendement (69%) après déprotection du composé **III.61** à l'aide d'hydrazine monohydratée dans l'éthanol à chaud.

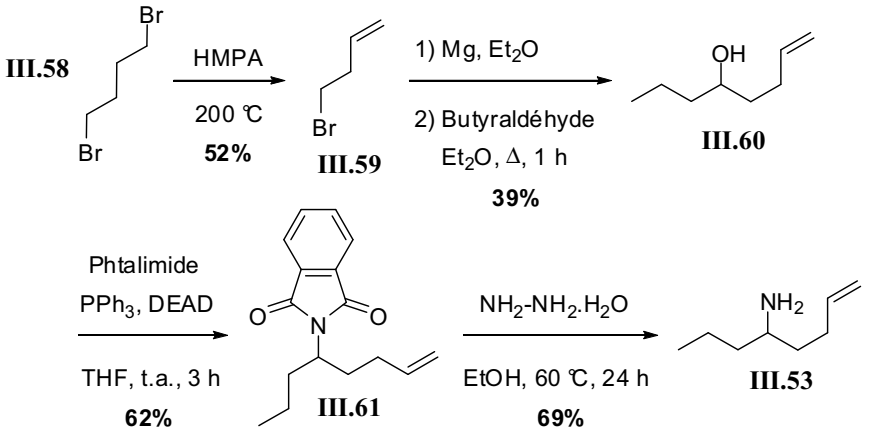


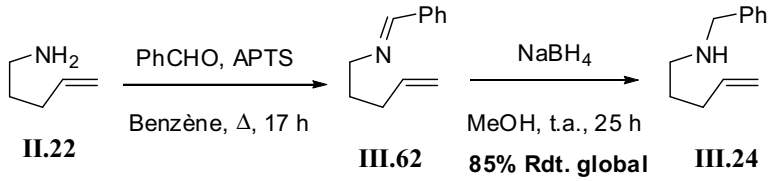
Schéma III-15

III.2.4.1.2. Synthèse des amines secondaires

Dans le cadre de nos recherches, il a également été nécessaire de synthétiser deux amines secondaires pour optimiser les résultats obtenus précédemment lors de la synthèse des pyrrolidines.

La *N*-benzylpent-4-èn-1-amine **III.24** a été préparée en 2 étapes au départ de l'amine primaire correspondante (Schéma III-16), synthétisée auparavant (Schéma III-13). La première étape consiste en la formation de la benzylimine correspondante **III.62**, par condensation de l'amine primaire **II.22** avec le benzaldéhyde, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique. La réaction est conduite au reflux du benzène et l'eau générée durant cette condensation est éliminée au moyen d'un montage Dean-Stark.

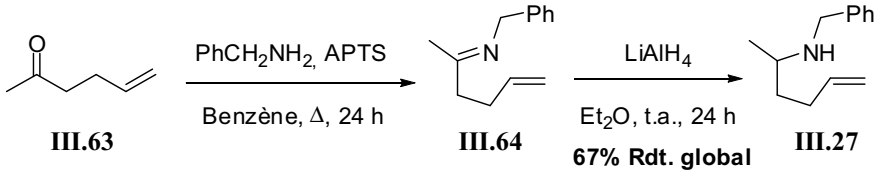
L'imine **III.62** brute a été directement engagée dans l'étape suivante qui consiste à la réduire en l'amine correspondante **III.24** par traitement au borohydrure de sodium dans le méthanol. L'amine secondaire benzylée a ainsi été obtenue avec un rendement de 85% pour les 2 étapes.



II.22 **III.62** **III.24**

Schéma III-16

De façon analogue, la *N*-benzylhex-5-èn-2-amine **III.27** a été synthétisée par formation de l'imine correspondante **III.64**, suivie par une étape de réduction (Schéma III-17). La 5-hexèn-2-one **III.63** a été transformée en imine **III.64** par condensation avec la benzylamine en présence d'APTS. La réduction de l'imine **III.64** par l'hydrure de lithium-aluminium a conduit à l'amine secondaire **III.27** avec un rendement global de 67%.



III.63 **III.64** **III.27**

Schéma III-17

La synthèse des ces aminooléfines étant terminée, nous nous sommes concentrés sur la mise au point des conditions réactionnelles permettant d'optimiser tous les résultats obtenus dans la synthèse des pyrrolidines.

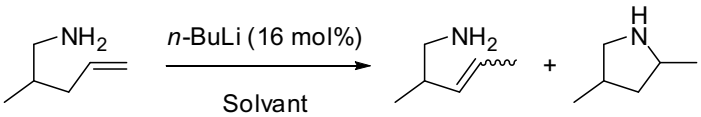
III.2.4.2. Hydroamination intramoléculaire

Les conditions expérimentales standards que nous avons définies pour effectuer les réactions d'hydroamination intramoléculaire requièrent l'addition de 16 mol% de *n*-BuLi à l'aminooléfine, dissoute dans un solvant, à une concentration de 0.5 M. Les aminooléfines primaires ont été préalablement séchées sur un amalgamme Na/K afin d'éviter la destruction de l'activité de notre système catalytique. Nous avons testé divers solvants tels que le tétrahydropyrane, le dioxane et le toluène.

La cyclisation de l'aminooléfine **II.151** a été réalisée auparavant dans le tétrahydrofurane (Table III-5). A température ambiante, après 65% de conversion du réactif de départ **II.151**, seuls 25% du produit cyclisé **II.152** ont pu être détectés après 24 h de réaction (Table III-5, entrée 1). Le produit hydroaminé a ainsi été obtenu en mélange avec le produit isomérisé dans un rapport de 25:75. Comme expliqué précédemment, l'abstraction d'un hydrogène allylique par l'amidure de lithium semble s'effectuer avec une énergie d'activation plus faible que l'addition de cet amidure sur l'oléfine.

Néanmoins, une augmentation de la température du milieu réactionnel à 50 °C a mené à une conversion totale du réactif de départ et à une inversion complète de ce rapport en faveur du produit hydroaminé **II.152** (Table III-5, entrée 2). Nous avons ainsi remarqué qu'un équilibre rapide s'établissait entre l'aminooléfine **II.151** et les alcènes isomérisés **III.21*E*** et **III.21*Z*** (Voir mécanisme section III.2.3.). Par conséquent, une élévation de la température fournit plus d'énergie au système, permettant de déplacer cet équilibre vers l'aminooléfine de départ et de franchir la barrière d'activation menant au produit hydroaminé. La pyrrolidine **II.152** constitue ainsi le produit thermodynamique et elle s'accumule lentement (Table III-5, entrée 2). Nous avons alors décidé d'utiliser des solvants présentant un point d'ébullition plus élevé que celui du THF. L'utilisation du THP, à 90 °C, a mené à une amélioration et a permis ainsi d'obtenir jusqu'à 85% du produit hydroaminé **II.152** (Table III-5, entrée 3). Malheureusement, ces conditions réactionnelles se sont avérées être un plafond au niveau des températures. En effet, lorsque nous avons réalisé la cyclisation de l'aminooléfine **II.151** dans le toluène, à 110 °C, nous avons observé un rapport des produits isomérisé et hydroaminé à peine meilleur que celui obtenu dans le THF à chaud (Table III-5, entrée 4).

Table III-5. Influence du solvant sur le cours des réactions d'hydroamination intramoléculaire.



II.151 **III.21** **II.152**

Entrée	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Iso:HA III.21:II.152	Conv. (%)
1	THF	20	24	75:25	> 65
2	THF	50	2	25:75	> 95
3	THP	90	28	15:85	100
4	Toluène	110	24	20:80	100

De ces expériences, il ressort donc qu'en plus d'un effet important de la température, nos réactions d'hydroamination sont hautement dépendantes du solvant. Elles semblent requérir l'utilisation d'un solvant éthéré, tel que le THF ou le THP, qui permet probablement de casser les aggrégats formés par le *n*-BuLi dans l'hexane. De la même manière, ces éthers empêchent la formation d'aggrégats d'espèces lithiées trop complexes qui pourraient bloquer la réaction d'hydroamination.

Dans cette optique, certaines réactions d'hydroamination ont donc été testées avec d'autres solvants coordinants à des températures élevées. Hélas, l'utilisation du 2-méthyltétrahydropyrane à 110 °C n'a généré que les produits isomérisés. Il est possible que le substituant méthyle en position 2 entraîne, au niveau de l'état de transition, des gênes stériques défavorables pour la cyclisation. L'utilisation du 1,4-dioxane comme solvant, à 110 °C, n'a donné lieu également qu'à des réctions d'isomérisation. Dans certains cas, aucune réaction n'est observée. Nous en avons donc conclu qu'un solvant dissociant, mais pas trop coordinant, devait être le plus approprié pour résoudre notre problème d'optimisation.

C'est pourquoi, nous avons pensé poursuivre notre étude avec le THP mais en utilisant plutôt un mélange de solvants tel que le THP/Toluène. En outre, ce mélange permettrait d'augmenter la température de réaction. Nous avons testé ce mélange dans différents rapports de concentration et à notre grande satisfaction, un mélange 1:1 de ces deux solvants, à 110 °C, s'est avéré optimal pour l'hydroamination de l'aminooléfine **II.151** (Schéma III-18).

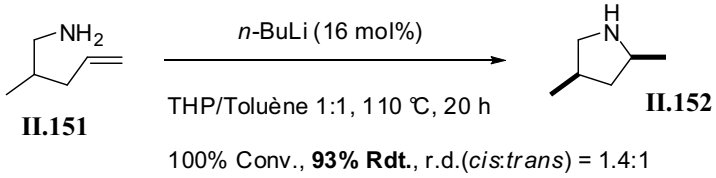


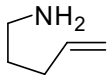
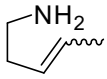
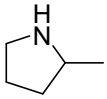
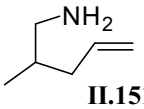
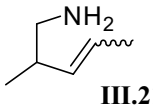
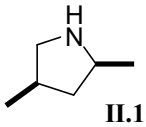
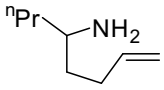
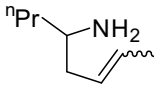
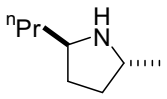
Schéma III-18

Sous ces conditions, la formation exclusive de l'adduit désiré a été réalisée pour la première fois et la pyrrolidine **II.152** a été isolée avec un excellent rendement. Le rapport de diastéréoisomères est de 1.4:1 en faveur de l'isomère *cis*.

Après avoir déterminé les conditions adéquates pour l'hydroamination efficace de l'aminooléfine **II.151**, ce nouveau protocole a été appliqué à d'autres substrats pour lesquels une optimisation des conditions était nécessaire pour la synthèse des pyrrolidines correspondantes (Table III-6)[68].

[68] Quinet, C.; Jourdain, P.; Hermans, C.; Ates, A.; Lucas, I.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1077.

Table III-6. Synthèse de pyrrolidines par hydroamination d'amines primaires ω-insaturées au *n*-BuLi.

Substrat	Produits Isomérisation : Hydroamination			Tps (h)	Conv. [Rdt.] (%)
		[93:7][a]		24	> 85
		[68:32] [b]		2	> 95
		[29 :71][c]		66	100
II.22	**III.20**	[<5 :>95][d]	**II.23**	120	100 [86]
		[0:100] [d] r.d.= 1.4 :1		20	100 [93]
II.151	**III.21**		**II.152**		
		[0:100] [d] r.d.= 2.6 :1		3	100 [73]
III.53	**III.65**		**III.66**		

[a] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, température ambiante.
[b] *n*-BuLi (16 mol%), THF ou THF-d_8, concentration : 0.5 M, 50 °C.
[c] *n*-BuLi (16 mol%), THP, concentration : 0.5 M, 90 °C.
[d] *n*-BuLi (16 mol%), THP/Toluène 1:1, concentration : 0.5 M, 110 °C.

Les effets importants du solvant et de la température sur la réaction d'hydroamination ont également été démontrés lorsque l'aminooléfine **II.22** est utilisée comme substrat. En effet, lorsque la réaction est effectuée dans le THF à température ambiante, seules quelques traces de la pyrrolidine **II.23** peuvent être détectées.

Le rapport des produits isomérisé et hydroaminé varie en faveur du second lorsque le milieu réactionnel est chauffé et on obtient jusqu'à 71% de produit hydroaminé en utilisant le THP à 90 °C. Finalement, l'utilisation de notre mélange spécial THP/Toluène 1:1 à 110 °C a permis la formation quantitative de la pyrrolidine **II.23** avec un excellent rendement de 86%. Il semble donc que nous avons trouvé les conditions optimales pour réaliser les réactions d'hydroamination des oléfines terminales. En effet, ces cyclisations sont tout à fait efficaces, même lorsque le substrat ne bénéficie pas d'un effet Thorpe-Ingold. Naturellement, la fermeture de cette aminooléfine **II.22** reste l'une des plus difficiles à réaliser et elle nécessite un temps de réaction relativement long (5 jours).

Comme décrit ci-dessus, ces conditions nous ont également menés à la formation exclusive de la pyrrolidine **II.152** portant un substituant méthyle en β de l'azote. Rappelons que pour la synthèse de la pyrrolidine portant un substituant *gem*-diméthyle en β de l'azote, l'utilisation du THF à 50 °C était suffisante (Table III-2). La pyrrolidine **II.152** a été isolée sous forme d'un mélange de diastéréoisomères avec l'isomère *cis* légèrement majoritaire (1.4:1).

Par contre, lorsque l'aminooléfine porte un substituant en α de l'azote, l'isomère *trans* est obtenu majoritairement. En effet, l'aminooléfine **III.53** portant un groupement propyle en position α de l'azote a également été soumise aux conditions expérimentales qui ont permis la synthèse efficace de la pyrrolidine **III.66**. Après 3 h de réaction, **III.66** est isolé avec un bon rendement (73%) et un rapport de diastéréoisomères *trans*:*cis* de 2.6:1.

Pour clôturer la synthèse des pyrrolidines, il nous restait à optimiser les réactions d'hydroamination au départ de deux amines secondaires **III.24** et **III.27** (Schéma III-19). Etant plus réactives que leurs homologues primaires, une augmentation de température jusqu'à 90 °C, dans le THP, a suffi pour optimiser la synthèse des pyrrolidines **III.26** et **III.29**.

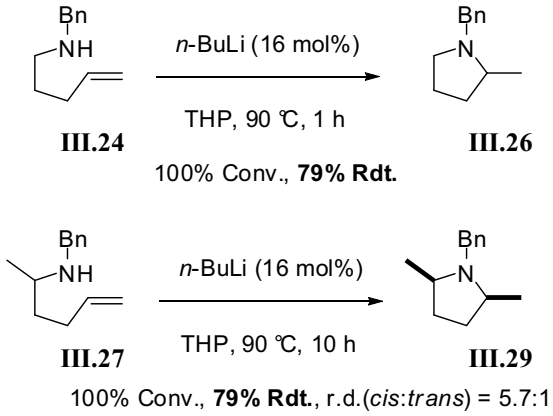


Schéma III-19

Rappelons que dans ces deux cas, lorsque les réactions d'hydroamination ont été effectuées dans le THF à 50 °C, moins de 20% des produits isomérisés subsistaient en mélange avec les produits hydroaminés (Table III-3). Pour la première aminooléfine **III.24**, 95% de conversion du réactif de départ avaient été atteints et seulement 5% de produit isomérisé persistaient dans le milieu. En ce qui concerne la deuxième amine secondaire **III.27**, la conversion était complète mais presque 20% du produit isomérisé correspondant résistaient aux conditions.

Dans les deux cas, l'utilisation du THP à 90 °C a permis de résoudre le problème d'optimisation et d'obtenir les 2 pyrrolidines **III.26** et **III.29** avec un bon rendement de 79%. La pyrrolidine **III.29** a été isolée sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (5.7:1) majoritairement *cis*. Remarquons que l'hydroamination de l'aminooléfine **III.27**, portant un méthyle en α de l'azote requiert un temps de réaction plus long que son homologue **III.24** qui ne possède pas de substituant sur la chaîne. La cyclisation est probablement rendue plus difficile par l'encombrement dû à la substitution de 3 positions voisines (1, 2 et 5) sur le cycle à former **III.29**.

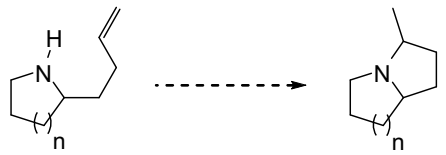
En conclusion, la découverte de conditions optimales nous a conduits à la synthèse efficace d'une large variété de pyrrolidines par l'utilisation du *n*-BuLi dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines. En outre, cette procédure nous a permis de mettre en évidence d'importants effets sur le cours de ces réactions d'hydroamination (effets des substituants, de la température et du solvant).

Dès lors, nous avons décidé d'élargir le champ d'application de notre nouveau protocole et nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de cycles à 5 chaînons plus élaborés : les bicycles.

III.2.5. Synthèse des bicycles

III.2.5.1. Synthèse des aminooléfines

Initialement, nous avons choisi de nous tourner vers la synthèse des bicycles fusionnés, étant donné la présence de ce type de noyau azoté dans la structure de nombreux produits naturels aux propriétés biologiques intéressantes (Schéma III-1). Nous avons commencé par la synthèse des bicycles fusionnés [5,5] **III.68** (n = 1) et [6,5] **III.70** (n = 2) par hydroamination intramoléculaire des monocycles à 5 et 6 chaînons **III.67** (n = 1) et **III.69** (n = 2) (Schéma III-20).



n = 1 **III.67** n = 1 **III.68**
n = 2 **III.69** n = 2 **III.70**

Schéma III-20

La synthèse des 2 monocycles à 5 et 6 chaînons **III.67** et **III.69** a été réalisée suivant une même séquence de 3 transformations impliquant une première étape de protection et une étape finale de déprotection/cyclisation/réduction « one pot » (Schéma III-21). En effet, il convient dans un premier temps de protéger la pyrrolidinone **III.71a** (n = 1) et la pipéridinone **III.71b** (n = 2) et nous avons isolé les carbamates (Boc) **III.72** avec des rendements de 87% (n = 1) et 58% (n = 2) respectivement.

L'étape suivante est la formation du réactif de Grignard dérivé du 4-bromobutène **III.59**, préalablement synthétisé au départ du 1,4-dibromobutane (Schéma III-15). Les lactames protégées **III.72** sont ensuite additionnés à cet organomagnésien, formé *in situ*, pour donner les céto-amines **III.73** avec des rendements de l'ordre de 60%. La déprotection de ces amines **III.73** en milieu acide (CF_3CO_2H) entraîne l'addition intramoléculaire des amines primaires sur les cétones générant ainsi les sels d'imminium correspondants dont la réduction est réalisée « one pot » par le triéthylsilane. Nous avons ainsi obtenu la 2-(but-3-ènyl)pyrrolidine **III.67** (n = 1) et la 2-(but-3-ènyl)pipéridine **III.69** (n = 2) avec des bons rendements.

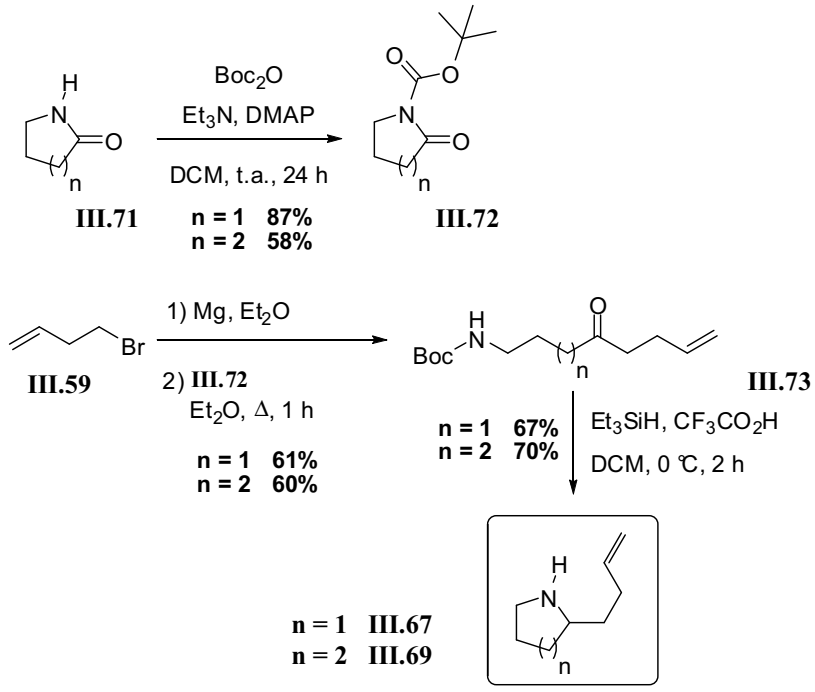


Schéma III-21

Ayant préparé les monocycles désirés, nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse de bicycles fusionnés par double hydroamination intramoléculaire. La synthèse de bicycles [5,5] ayant été étudiée par Pierre Jourdain au cours de son mémoire de licence[69], nous nous sommes concentrés sur la formation d'un bicycle [6,5] par bis-cyclisation au départ de l'amino-dioléfine **III.74** (Schéma III-22).

III.74 **III.75**

Schéma III-22

Nous avons obtenu le précurseur **III.74** en 4 étapes au départ du 5-hexènol (Schéma III-23). Cet alcool **III.76** est initialement oxydé en l'aldéhyde correspondant **III.77** à l'aide de chlorochromate de pyridinium. Le 5-hexènal **III.77** a été obtenu avec un bon rendement de 74%. Ensuite, une séquence de 3 étapes, déjà réalisée précédemment sur le butyraldéhyde (Schéma III-15), a permis la formation de l'amine désirée **III.74**. Le réactif de Grignard dérivé du 4-bromobutène a donc été à nouveau utilisé dans cette séquence et le 5-hexènal **III.77** lui a été additionné pour former l'alcool **III.78** avec un rendement moyen (49%). Une réaction de Mitsunobu a permis d'obtenir le dérivé phtalimide **III.79** et le traitement à chaud de cet adduit par l'hydrazine monohydratée a donné accès au produit désiré **III.74**.

[69] Pierre Jourdain, Mémoire de licence, *Synthèse de bicycles azotés par hydroamination intramoléculaire tandem d'oléfines non activées*, **2004**, UCL.

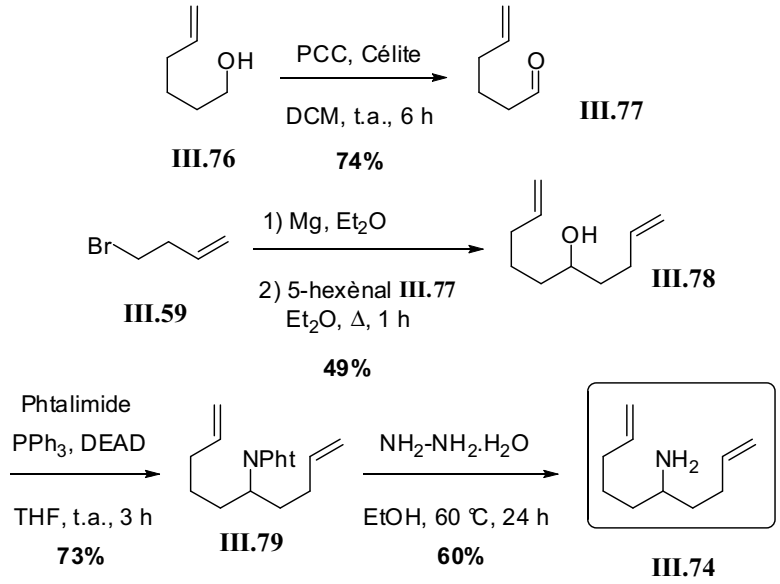


Schéma III-23

III.2.5.2. Hydroamination intramoléculaire

III.2.5.2.1. Mono-cyclisation

Une fois la synthèse des précurseurs de bicycles terminée, nous les avons soumis à nos conditions d'hydroamination. Nous avons tout d'abord envisagé la synthèse des bicycles [5,5] **III.68** et [6,5] **III.70** par mono-cyclisation des amines secondaires **III.67** et **III.69** en présence de 16 mol% de *n*-BuLi (Schéma III-24).

Nous avons effectué ces réactions d'hydroamination intramoléculaire dans le THP et dans le mélange de solvants THP/Toluène 1:1. A notre grande satisfaction, l'utilisation de ce dernier système a conduit à la formation des bicycles fusionnés [5,5] **III.68** et [6,5] **III.70** avec d'excellents rendements et un contrôle élevé, voire complet, de la diastéréosélectivité[68].

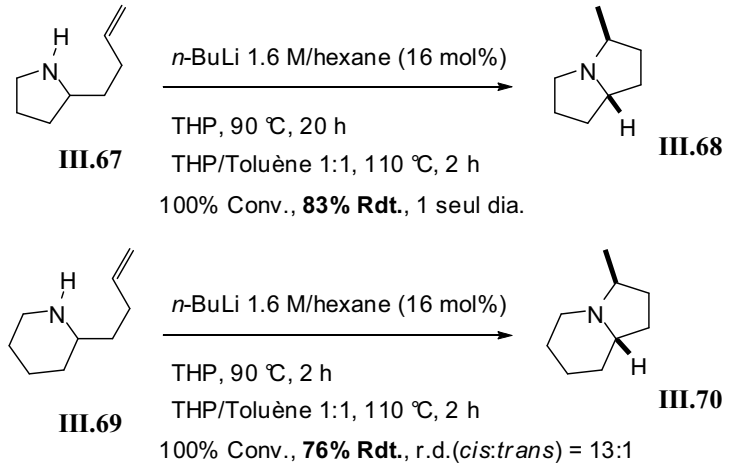


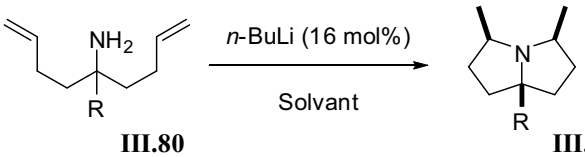
Schéma III-24

En effet, la pyrrolizidine **III.68** a été isolée sous la forme unique du diastéréoisomère *cis* tandis que l'indolizidine **III.70** est présente dans un rapport très majoritaire de 13:1 en faveur de l'isomère *cis*. De manière surprenante, la synthèse du bicycle [5,5] nécessite 20 h de réaction dans le THP alors que 2 h suffisent pour celle du bicycle [6,5] dans les mêmes conditions. Néanmoins, l'utilisation du mélange THP/Toluène 1:1 a permis une conversion complète en 2 h de réaction dans les 2 cas.

III.2.5.2.2. Bis-cyclisation

Une synthèse de bicycles encore plus intéressante consiste en l'hydroamination intramoléculaire tandem d'oléfines. A la suite de son mémoire de licence, Pierre Jourdain a appliqué nos conditions optimales d'hydroamination aux amino-dioléfines **III.80** (Table III-7). L'utilisation d'une petite quantité de *n*-BuLi (16 mol%) dans notre unique mélange de solvants THP/Toluène 1:1 a permis l'obtention des pyrrolizidines **III.81** (R = H, Ph) par une double réaction d'hydroamination intramoléculaire[68]. Ces 2 bicycles fusionnés ont été isolés avec d'excellents rendements (> 80%) après 20 h de réaction alors que l'utilisation du THP seul comme solvant nécessitait 3 fois plus de temps[69].

Table III-7. Synthèse de pyrrolizidines par hydroamination intramoléculaire tandem d'oléfines.



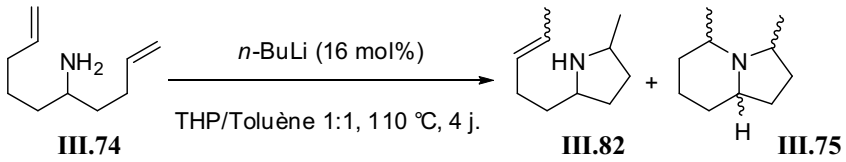
III.80 **III.81**

R	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
H	THP	90	60	88
H	THP/Toluène 1:1	110	20	88
Ph	THP/Toluène 1:1	110	20	84

De manière intéressante, ces réactions se sont produites avec un contrôle optimal de la stéréochimie et seul le composé *méso* **III.81** a été formé dans les 2 cas.

Ces doubles cyclisations ouvrent un accès intéressant à la synthèse efficace et succincte d'une variété d'alcaloïdes par application de notre nouveau système catalytique basique dans les réactions d'hydroamination.

C'est pourquoi, nous avons décidé d'élargir ce nouveau protocole à la synthèse de bicycles fusionnés de plus grandes tailles. Nous avons ainsi directement appliqué les meilleures conditions à l'amino-dioléfine **III.74**, précurseur du bicycle [6,5] **III.75** (Schéma III-25). Ces conditions ont permis d'atteindre la conversion complète du réactif de départ **III.74**. Après 4 jours de réaction, l'indolizidine **III.75** a été détectée mais n'a pas pu être isolée du mélange de produits (8 pics en GC). La RMN ^{1}H ne présentant plus de signaux caractéristiques de la présence d'une oléfine terminale mais montrant plutôt ceux d'une oléfine interne, ces pics ont été assignés aux produits monocycliques isomérisés **III.82**. Le reste du spectre semble indiquer la présence de **III.75** sous la forme de plusieurs diastéréoisomères. Bien entendu, il est difficile d'attribuer avec précision ces signaux à chacun des adduits formés et nous n'avons donc pas déterminé le rapport de ces produits.



III.74 **III.82** **III.75**

Schéma III-25

Il est intéressant de remarquer que l'adduit **III.74** cyclise initialement en pyrrolidine **III.82**. Une telle refermeture est, bien entendu, cinétiquement favorable. La deuxième cyclisation, quant à elle, correspond à l'addition d'une amine secondaire, de manière 6-*exo*-trig, pour générer un cycle à 6 chaînons. Toutefois, dans nos conditions de base (16 mol% *n*-BuLi, THF à 50 °C), seule l'aminooléfine diméthylée en position β de l'azote conduisait à la synthèse de la pipéridine correspondante avec disparition complète de l'alcène isomérisé (Table III-4). En outre, la seconde cyclisation nécessite l'addition d'une amine secondaire α,α'-disubstituée. Un tel encombrement stérique pourrait rendre cette fermeture des plus difficiles. Dès lors, la formation des cycles à 6 chaînons nous a intrigués à nouveau et nous avons décidé d'optimiser la synthèse des pipéridines à la suite des résultats obtenus au cours de notre mémoire de licence (Voir section III.2.2.2.).

En ce qui concerne la synthèse des bicycles, notre méthodologie se limite, jusque là, à la fermeture des cycles à 5 chaînons. De cette manière, elle s'applique à la synthèse de pyrrolizidines (bicycles [5,5]) par simple ou double hydroamination et à la synthèse efficace d'indolizidines (bicycles [6,5]) seulement par mono-cyclisation. Par ailleurs, une étude sur la construction de bicycles pontés par double réaction d'hydroamination intramoléculaire a été entamée dans le cadre d'un mémoire de licence[70].

[70] Christophe Hermans, Mémoire de licence, *Synthèse de bicycles azotés par hydroamination intramoléculaire d'oléfines non activées*, **2003**, UCL.

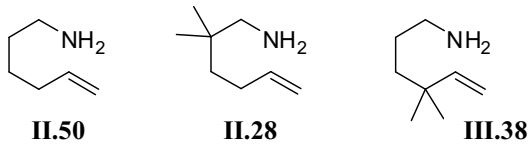
III.2.6. Synthèse des pipéridines : Optimisation

III.2.6.1. Synthèse des aminooléfines

Pour appliquer nos meilleures conditions d'hydroamination à la synthèse des pipéridines, il a également été nécessaire de reproduire les synthèses de quelques précurseurs selon les approches élaborées au cours de notre mémoire de licence. Les séquences et les conditions réactionnelles utilisées, ainsi que les rendements obtenus, sont décrits ci-dessous.

III.2.6.1.1. Synthèse des amines primaires

Nous avons reproduit la synthèse de trois amines primaires **II.50**, **II.28** et **III.38** (Schéma III-26). La préparation de **II.50** et de **II.28** suit une voie similaire à celle utilisée pour la formation des précurseurs des pyrrolidines que nous avons décrite auparavant (Voir III.2.4.1.1.).



II.50 **II.28** **III.38**

Schéma III-26

L'aminooléfine **II.50** a été obtenue en 2 étapes au départ du phtalimidate de potassium **III.54** et du 6-bromohexène (Schéma III-27).

La déprotection de l'imide par l'hydrazine fournit l'amine **II.50** avec 47% de rendement.

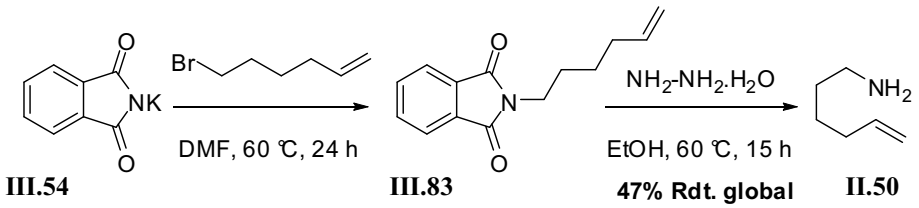


Schéma III-27

La déprotonation de l'isobutyronitrile par le LDA, suivie de l'alkylation par le 4-bromobutène, a conduit au nitrile **III.85** (Schéma III-28). La réduction de ce dernier en l'amine désirée **II.28** a été réalisée par l'hydrure de lithium-aluminium avec un excellent rendement (90%).

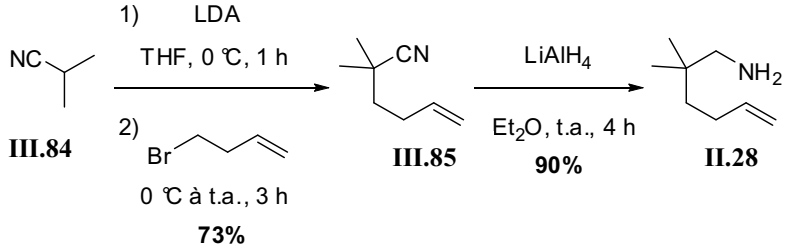


Schéma III-28

Finalement, une séquence en 3 étapes au départ d'isobutyraldéhyde et d'acrylonitrile a conduit à l'aminooléfine **III.38** (Schéma III-29). L'addition conjuguée de l'isobutyraldéhyde sur l'acrylonitrile a fourni le produit escompté **III.86** avec un rendement modeste de 32%.

Une réaction de Wittig a transformé l'aldéhyde **III.86** en oléfine terminale et la réduction du nitrile **III.87** a permis d'aboutir à l'amine désirée **III.38**.

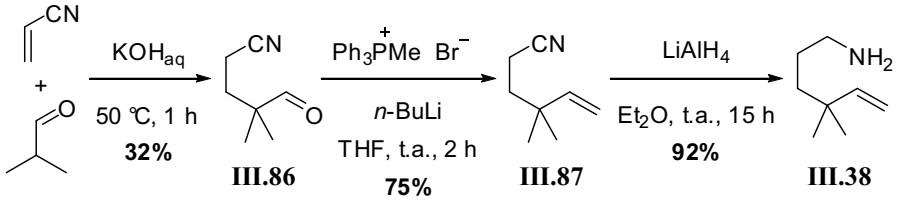


Schéma III-29

III.2.6.1.2. Synthèse des amines secondaires

L'amine primaire **II.50** a été utilisée pour synthétiser en 2 étapes l'amine secondaire benzylée **III.40** (Schéma III-30). La même séquence a déjà été utilisée pour son homologue à 5 chaînons (Voir III.2.4.1.2.). La benzylation a été réalisée par condensation de l'amine primaire **II.50** avec le benzaldéhyde, suivie par la réduction de l'imine formée **III.88**.

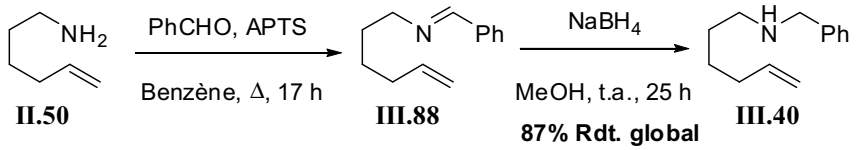


Schéma III-30

III.2.6.2. Hydroamination intramoléculaire

Ayant obtenu aisément les substrats désirés, nous les avons soumis à nos meilleures conditions d'hydroamination, utilisant 16 mol% de *n*-BuLi et le mélange THP/Toluène 1:1 comme solvant. L'illustration la plus surprenante des améliorations que peut apporter notre nouvelle méthodologie est mise en évidence dans la synthèse des pipéridines. En effet, la fermeture d'un tel cycle à 6 chaînons s'était avérée impossible à réaliser dans nos conditions antérieures (16 mol% *n*-BuLi, THF, 50 °C) ou se produisait avec des rendements médiocres (Voir section III.2.2.2.). Cette cyclisation n'était efficace que lorsque l'amine était secondaire et bénéficiait de l'effet Thorpe-Ingold. Dès lors, nous nous sommes intéressés à la cyclisation de l'amine secondaire **III.40**, ne présentant pas d'effet Thorpe-Ingold, en l'hétérocycle azoté à 6 chaînons correspondant **III.42** (Schéma III-31). Après chauffage, dans le THF à 50 °C, un mélange de produits isomérisé et hydroaminé est obtenu dans un rapport de 25:75. L'utilisation du THP n'a apporté pratiquement aucune amélioration. Par contre, la pipéridine **III.42** est formée quasi exclusivement dans le mélange THP/Toluène à 110 °C. Elle peut être isolée avec un excellent rendement de 83%[68].

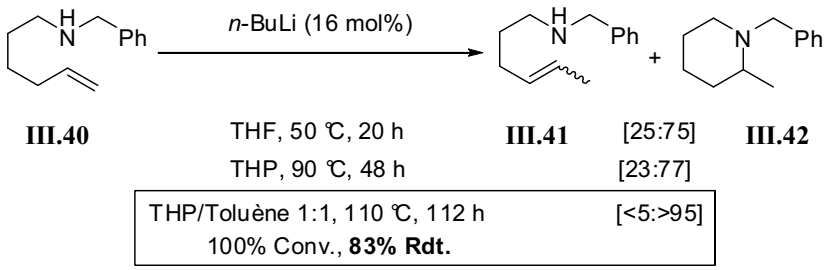


Schéma III-31

Toutefois, la fermeture d'un cycle à 6 chaînons n'est pas très aisée à réaliser, même au départ d'une amine secondaire. L'hydroamination du substrat **III.40** dans les meilleures conditions nécessite encore un temps de réaction relativement long (112 h).

De ce fait, nous avons été d'autant plus agréablement surpris par la cyclisation des amines primaires **II.28** et **III.38** (Schémas III-32 et III-33). En effet, la pipéridine **II.29** n'avait jamais été formée dans les conditions précédentes. Et même dans le THP à 90 °C, seule la réaction d'isomérisation a eu lieu pour conduire exclusivement à un mélange d'oléfines internes de simple isomérisation, tel que **III.89**, voire même de double isomérisation (Schéma III.32). Par contre, l'utilisation de notre mélange THP/Toluène 1:1 à 110 °C nous a permis d'obtenir jusqu'à 63% du produit hydroaminé **II.29**. Malheureusement, cette pipéridine **II.29** est toujours en mélange avec les produits isomérisés **III.89** et ce rapport n'évolue plus après 5 jours de réaction. Il faut cependant remarquer que nous sommes passés en une fois de 0 à 63% de rendement en composé **II.29**.

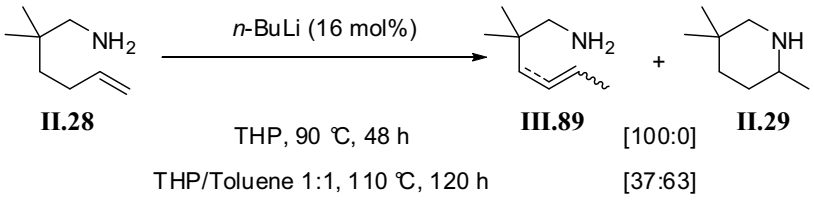


Schéma III-32

Une cyclisation encore plus surprenante consiste en la réaction d'hydroamination d'une amine primaire et d'une oléfine terminale relativement encombrée telle que l'aminooléfine **III.38** (Schéma III-33). Dans ce cas, la réaction d'isomérisation est bloquée par la présence des deux substituants méthyles géminés en position allylique mais ce groupement *gem*-diméthyle encombre aussi la double liaison. Lors d'études préliminaires, nous avions déjà obtenu la pipéridine **III.39** avec 25% de conversion, dans le THP, à 90 °C. Cette conversion peut être poussée jusqu'à 78% par l'utilisation des conditions optimales (*n*-BuLi 16 mol%, THP/Toluène 1:1, 110 °C).

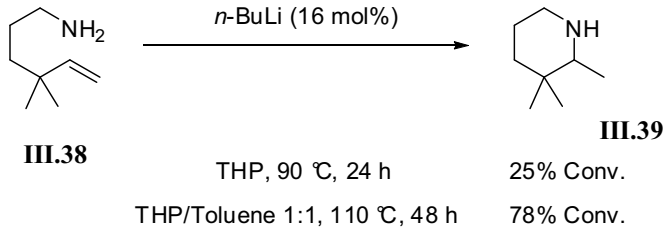


Schéma III-33

Tous ces résultats encourageants nous ont amenés à l'application de notre nouveau protocole à la synthèse d'un produit naturel.

III.2.7. Application à la synthèse d'un produit naturel : la (±)-Dihydropinidine

Nous avons tout d'abord décidé d'appliquer cette étude à la synthèse d'un produit naturel simple, la (±)-Pinidine **III.11** ainsi qu'à ses dérivés, la Pinidinone **III.93** et le Pinidinol **III.94** (Schéma III-34). Cependant, l'oxydation de Wacker étant principalement décrite sur des oléfines terminales[71], nous avons envisagé de synthétiser, dans un premier temps, le dérivé allylique **III.92**.

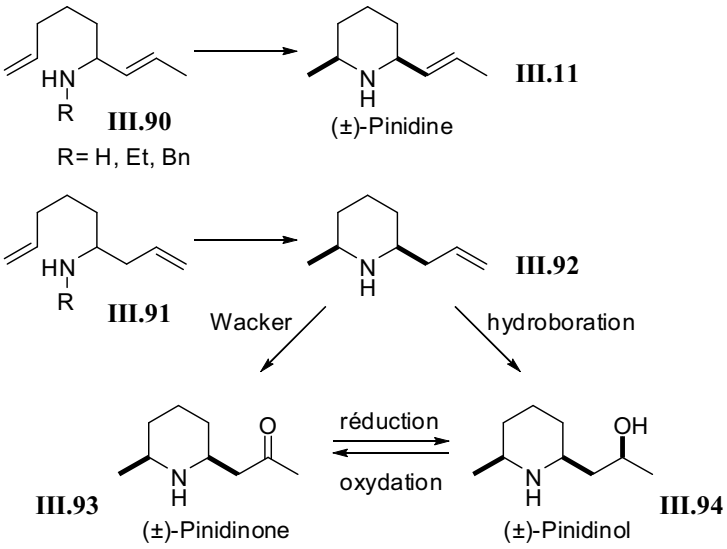
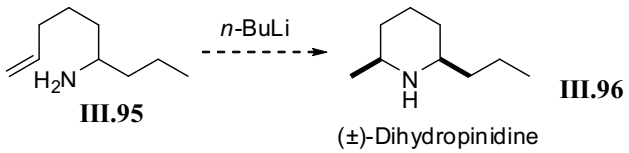


Schéma III-34

[71] (a) Smith, A.B.; Cho, Y.S.; Friestad, G.K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8765.
(b) Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, *5*, 369.

Après l'oxydation de Wacker de ce dérivé allylique **III.92**, la réduction stéréosélective de la Pinidinone **III.93** ainsi formée nous permettrait d'obtenir le Pinidinol **III.94**. Alternativement, une hydroboration régiocontrôlée suivie d'une oxydation nous conduirait également à la Pinidinone. Si cette séquence s'avérait peu sélective, une époxydation asymétrique, suivie de l'ouverture de l'époxyde fournirait également le Pinidinol **III.94**. La rétrosynthèse de **III.92** nous conduit donc au précurseur ouvert **III.91**, possédant deux doubles liaisons C-C terminales. Dans un premier temps, nous avons préparé l'amine primaire **III.91** (R = H) et ses analogues secondaires **III.91** (R = Et, Bn). Nous avons ensuite tenté leur hydroamination intramoléculaire en utilisant notre nouveau système catalytique basique.

Afin d'élargir le champ d'application de cette méthode et de comparer deux systèmes très proches, nous avons également envisagé la synthèse de l'aminooléfine **III.95** portant un substituant propyle en α de l'azote (Schéma III-35). En effet, rappelons que le précurseur du cycle à 5 chaînons portant un substituant propyle en α de l'azote a pu être transformé en pyrrolidine correspondante avec un excellent rendement (Table III-6). Il était donc intéressant d'appliquer cette méthodologie à la synthèse de son homologue à 6 chaînons **III.96**, d'autant plus qu'il s'agit, dans ce cas, d'un produit naturel, la (±)-Dihydropinidine (Schéma III-35).



III.95 **III.96**

(±)-Dihydropinidine

Schéma III-35

III.2.7.1. Synthèse des aminooléfines

III.2.7.1.1. Synthèse des amines primaires

Pour former les amines primaires, nous avons suivi la séquence utilisée lors de la synthèse de l'amino-dioléfine **III.74**, précurseur du bicycle [6,5] (Schéma III-23). Cette voie de synthèse a conduit à l'obtention des aminooléfines **III.97** et **III.95** substituées en α de l'azote (R = allyle, *n*-propyle) en 4 étapes (Schéma III-36). L'alcool insaturé **III.76** est à nouveau oxydé en l'aldéhyde correspondant **III.77** qui, cette fois, subit l'addition des réactifs de Grignard dérivés des chlorures d'allyle et de propyle, produisant les alcools escomptés **III.98** (R = allyle et *n*-propyle) avec d'excellents rendements. Une réaction de Mitsunobu, suivie de la déprotection des composés phtalimides **III.99** par traitement à l'hydrazine monohydratée, a permis d'obtenir les amines primaires désirées **III.97** (R = allyle) et **III.95** (R = *n*-propyle).

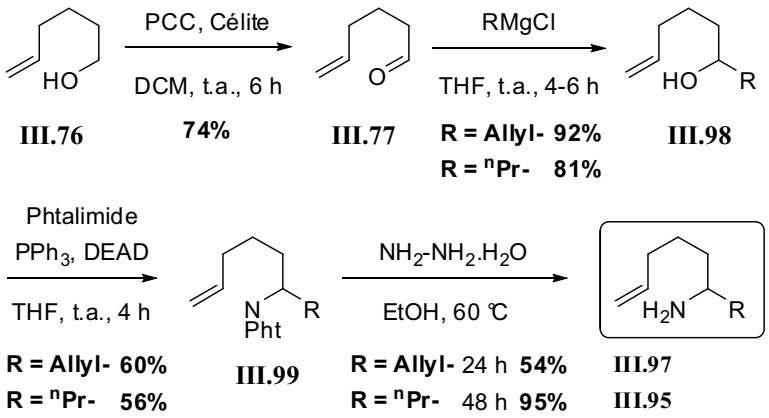


Schéma III-36

Lorsque l'aminooléfine est substituée par un groupement allyle en α de l'azote, la réaction de déprotection a été réalisée par l'addition d'un seul équivalent d'hydrazine. Après 24 h de réaction à 60 °C, on obtient **III.97** avec un rendement modeste de 54%. Dès lors, le protocole utilisé pour la déprotection du composé phtalimide **III.99** a été modifié. Après l'addition d'un équivalent d'hydrazine et chauffage à 60 °C pendant 24 h, un second équivalent d'hydrazine est ajouté et le chauffage poursuivi durant 24 h. Ce procédé a permis l'obtention de l'aminooléfine **III.95** (R = *n*-propyle) avec un rendement quasi quantitatif (95%).

III.2.7.1.2. Synthèse des amines secondaires

Les amines primaires **III.97** et **III.95** ont été isolées pures après un transfert sous vide. La moitié de la quantité obtenue a été séchée sur un amalgame Na/K afin d'étudier les réactions d'hydroamination.

L'autre moitié de ces amines primaires a été transformée en amines secondaires. Dans une première voie de synthèse, l'amine secondaire **III.102** a été obtenue par condensation de l'amine primaire correspondante **III.97** avec du benzaldéhyde suivie de la réduction de l'imine **III.100**, générée *in-situ*, par du $NaBH_4$ (Schéma III-37). Cependant, l'amine benzylée **III.102** ainsi préparée est contaminée par le produit secondaire **III.103**. Cette impureté proviendrait d'un réarrangement compétitif de type *aza*-Cope qui se produirait lors de la synthèse de l'imine **III.100**.

Sous ces conditions thermiques, l'adduit **III.100** subirait un réarrangement sigmatropique [3,3], fournissant l'imine indésirée **III.101**. La réduction de celle-ci conduirait à l'amine secondaire parasite **III.103**.

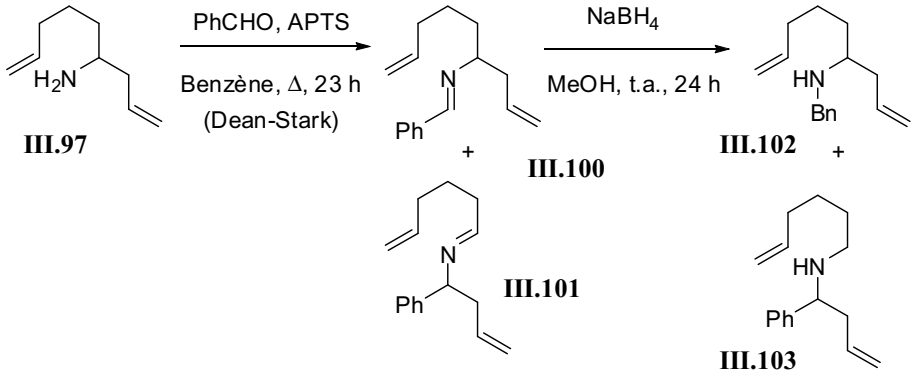


Schéma III-37

Une seconde approche a donc été envisagée pour la synthèse de l'amine secondaire **III.102**. La benzoylation à l'aide de chlorure de benzoyle a fourni quantitativement l'amide **III.104** qui a été réduite en l'amine benzylée correspondante **III.102** par traitement au $LiAlH_4$ (Schéma III-38). Le précurseur d'hydroamination **III.102** a ainsi été obtenu avec une pureté suffisante que pour être engagé directement dans l'étape de cyclisation.

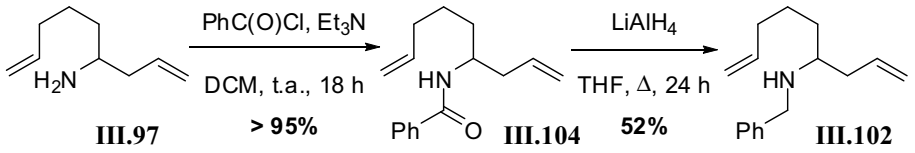


Schéma III-38

Cette séquence a ensuite été appliquée à la synthèse de 2 amines secondaires supplémentaires. L'une d'entre elle, l'amine **III.106**, porte un substituant éthyle sur l'azote au lieu du groupement benzyle. Elle a donc été obtenue de manière analogue, par acylation de l'amine primaire **III.97** par le chlorure d'acétyle, suivie de la réduction de l'amide **III.105** intermédiaire (Schéma III-39). Finalement, l'amine benzylée **III.108**, portant un substituant propyle en α de l'azote, a été synthétisée par benzoylation-réduction, exactement comme son homologue allylique **III.102**.

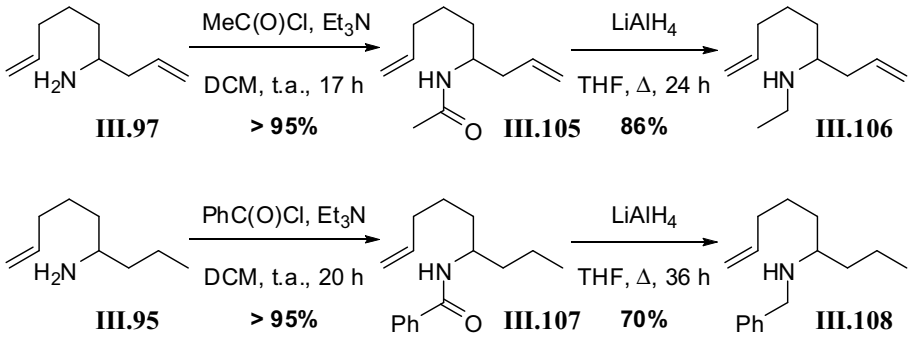


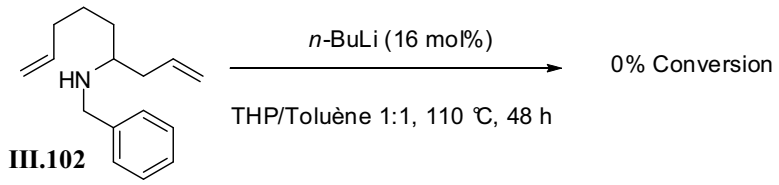
Schéma III-39

III.2.7.2. Hydroamination intramoléculaire

Il est intéressant de rappeler les résultats obtenus lors de la synthèse des pipéridines. Dans nos conditions optimales, seules les amines secondaires ont cyclisé, même si le temps de réaction est encore fort long en absence d'effet Thorpe-Ingold.

Les amines primaires utilisées ont fourni un maximum de 63% de rendement en pipéridine uniquement lorsqu'un substituant *gem*-diméthyle était présent en β de l'azote. Toutefois, cet adduit est contaminé par le produit d'isomérisation de la double liaison. Enfin, lorsque la réaction d'isomérisation est bloquée par ce même substituant en position allylique, nous avons pu forcer les conditions de la réaction et obtenir 78% de conversion (Voir sections III.2.2.2. et III.2.6.2.).

Basés sur ces observations, nous avons choisi de commencer l'étude des réactions d'hydroamination avec les amines secondaires substituées en α de l'azote. Nous avons donc soumis, dans nos meilleures conditions d'hydroamination (16 mol% *n*-BuLi, THP/Toluène 1:1, 110 °C), les amines benzylées et éthylées à l'action du *n*-butyllithium. Dans un premier temps, le substrat **III.102** a été engagé dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire (Schéma III-40). A notre grande surprise, aucune transformation n'a eu lieu après 2 jours à 110 °C.



III.102

Schéma III-40

L'absence de réactivité de **III.102** pourrait être attribuée à la présence du groupe benzyle qui, combinant un effet inductif capteur, certes léger, avec un encombrement stérique important, pourrait fortement ralentir voire inhiber la cyclisation.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'alcène **III.106**, portant un substituant éthyle à la place du groupement benzyle sur l'azote, a été engagé dans les mêmes conditions d'hydroamination (Schéma III-41). Cette tentative n'a malheureusement pas rencontré plus de succès.

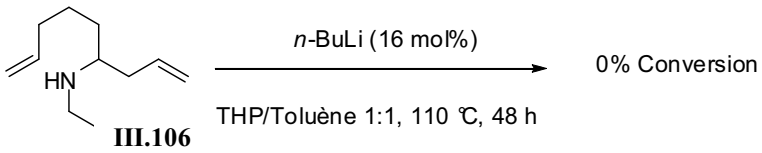
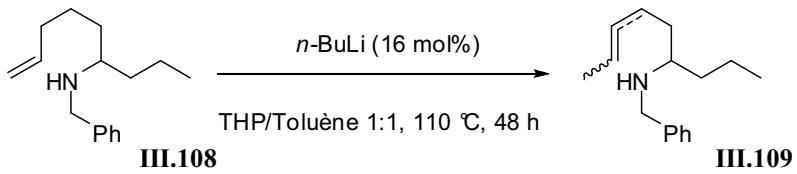


Schéma III-41

Il semblerait que notre méthodologie ne permette pas la synthèse d'une pipéridine substituée aux positions 1, 2 et 6. Un effet d'encombrement stérique trop important dans le produit à former bloquerait ainsi la réaction d'hydroamination. Néanmoins, nous avons pensé qu'à cet effet stérique peut s'ajouter une deuxième contrainte. En effet, la présence de 2 oléfines dans le substrat de départ pourrait engendrer une coordination trop importante du lithium et ainsi bloquer la réactivité de l'amidure correspondant. Ces 2 effets combinés sont probablement responsables de l'absence de réactivité, aussi bien vis-à-vis de la réaction d'isomérisation que celle d'hydroamination.

Pour vérifier cette dernière hypothèse, nous avons tenté d'hydroaminer l'aminooléfine **III.108** portant un substituant propyle, au lieu d'allyle, en α de l'azote (Schéma III-42). Contrairement aux 2 aminooléfines précédentes, celle-ci a complètement réagi. La pipéridine recherchée n'a toujours pas été obtenue mais un mélange de produits isomérisés **III.109** a été isolé.



III.108 **III.109**

Schéma III-42

Il apparaît donc qu'en l'absence d'une seconde oléfine dans le substrat de départ, l'amidure de lithium est suffisamment réactif pour permettre la réaction d'isomérisation. Cependant, il semble de plus en plus évident que la présence d'un substituant en position α de l'azote limite fortement l'hydroamination des amines secondaires et donc la synthèse des pipéridines.

A ce stade, nous avons mis en évidence deux effets importants bloquant la réaction d'hydroamination : l'effet d'encombrement stérique autour de l'atome d'azote et un effet de coordination du lithium par la double liaison allylique. Il est intéressant de remarquer que l'absence de l'un de ces 2 paramètres permet néanmoins à la réaction d'isomérisation d'avoir lieu. En effet, nous venons de montrer ci-dessus qu'avec un substituant propyle à la place d'un allyle en α de l'azote, l'amine secondaire benzylée **III.108** avait conduit exclusivement aux produits isomérisés **III.109** (Schéma III-42). Afin de diminuer la gêne stérique, nous avons décidé de tester les amines primaires correspondantes. C'est pourquoi, nous avons traité l'amine **III.97** dans diverses conditions (Schéma III-43).

Tandis que dans le THP l'isomérisation complète des 2 doubles liaisons a lieu, dans nos conditions optimales d'hydroamination, des traces de produit hydroaminé **III.92** peuvent être observées (la RMN ^{1}H présente un doublet caractéristique du $-CH_3$ du produit cyclique). Il est cependant difficile d'affirmer si cette pipéridine a été formée avec isomérisation de la double liaison allylique. En effet, des traces d'oléfines terminales sont présentes mais nous n'avons pas pu les attribuer avec certitude au réactif de départ ou à l'un ou l'autre produit.

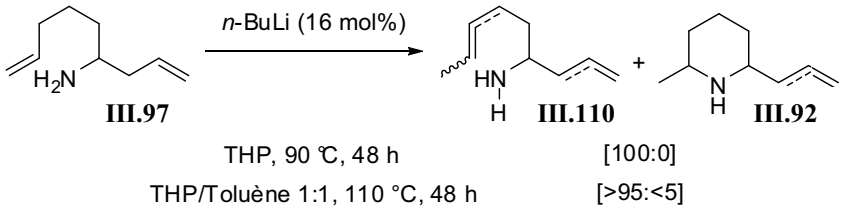


Schéma III-43

Au vu des faibles quantités obtenues, nous n'avons pas pu assigner la stéréochimie de la pipéridine 2,6-disubstituée ainsi formée, mais nous avons peut-être obtenu quelques traces de la (±)-Pinidine ou de son dérivé allylique.

Ces résultats encourageants nous ont amenés finalement à supprimer les deux effets néfastes, rencontrés dans les expériences précédentes, et à étudier le comportement de l'amine primaire **III.95**, portant un substituant propyle en α de l'azote (Schéma III-44).

Présentant des gênes stériques et une capacité de coordination du lithium bien plus faibles que les substrats étudiés précédemment, l'oléfine **III.95** a été soumise à deux conditions différentes. Dans le THP, à 90 °C, l'addition de 16 mol% de *n*-BuLi a conduit à la conversion complète du substrat **III.95** en un mélange des produits isomérisés **III.111** et hydroaminé **III.96** dans un rapport de 83:17. A notre grande satisfaction, la réaction de **III.95** avec une quantité catalytique de *n*-BuLi, dans notre mélange de solvants « fétiche » (THP/Toluène 1:1), à 110 °C, a résulté dans la formation quantitative de la pipéridine **III.96** après 48 h de réaction.

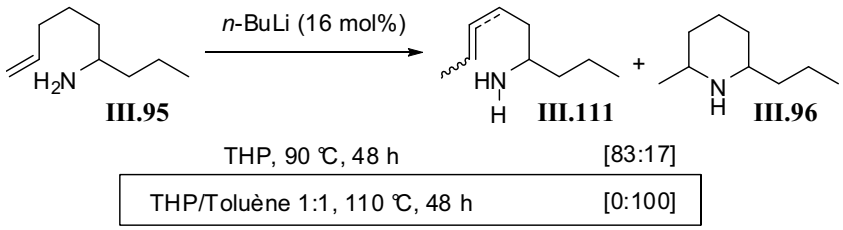


Schéma III-44

Cette étude sur la cyclisation des amines ω-insaturées et α-substituées en pipéridines correspondantes a révélé une série de problèmes et de limitations de notre méthode d'hydroamination des oléfines catalysée par le *n*-BuLi qu'il nous faudra encore résoudre. Toutefois, nous avons pu préparer avec succès la pipéridine **III.96**. Il est important de souligner qu'il s'agit, dans notre cas, du premier exemple d'hydroamination quantitative utilisant des amines primaires et conduisant à la synthèse d'un cycle azoté à 6 chaînons.

De manière surprenante, il apparaît que la présence d'un substituant en α de l'azote semble être plus bénéfique à la cyclisation que celle d'un groupe *gem*-diméthyle en position β.

Notre projet de recherche a ainsi abouti, de façon fort agréable, à la synthèse efficace d'un produit naturel par application de notre nouveau protocole (Schéma III-45). La (±)-Dihydropinidine **III.96** a été obtenue dans nos meilleures conditions d'hydroamination après 48 h de réaction. Elle a été isolée avec un excellent rendement de 85%, sous forme d'un mélange d'isomères *cis*:*trans* dans un rapport diastéréoisomérique de 3:1[68].

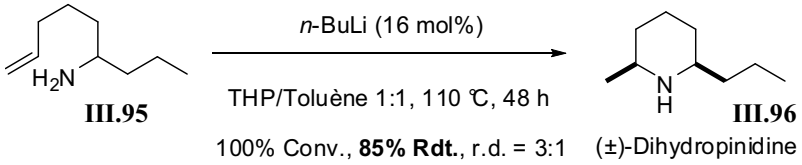


Schéma III-45

III.3. Utilisation d'un complexe de samarium

Les complexes lanthanidiques sont connus depuis de nombreuses années pour catalyser efficacement les réactions d'hydroamination intramoléculaire. Cependant, la synthèse, la manutention et l'utilisation de ces catalyseurs requièrent un appareillage spécialisé afin de travailler dans des conditions rigoureusement anhydres et anaérobies.

L'extrême sensibilité de ces complexes à l'humidité, aux traces d'oxygène et de nucléophiles variés restreint considérablement leur utilisation en synthèse organique.

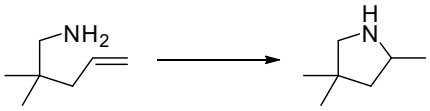
Dès lors, nous étions intrigués par la possibilité de générer *in situ* un système catalytique centré sur les lanthanides qui permettrait de promouvoir efficacement les réactions d'hydroamination et de s'affranchir à la fois de la synthèse et de la manutention de telles espèces, rappelons-le, délicates à isoler. Au cours de nos recherches, nous avons découvert qu'un tel système pouvait être généré *in situ*, au départ d'une solution de diiodure de samarium (SmI_2 0.1 M dans le THF) et d'une solution du sel sodique de l'hexaméthyldisilazane ($NaN(TMS)_2$ 2 M dans le THF)[63]. Le simple mélange de ces deux solutions commerciales conduit à la formation d'une espèce catalytique, de structure encore incertaine, mais qui a permis d'effectuer des réactions d'hydroamination performantes, peu onéreuses et faciles à mettre en œuvre.

III.3.1. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire : SmI_2 / $NaN(TMS)_2$

Nous avons vérifié tout d'abord que les deux partenaires de ce mélange sont nécessaires pour la cyclisation d'aminooléfines. Le diiodure de samarium seul ainsi que le NaHMDS seul ont été testés dans l'hydroamination de l'oléfine **II.24** (Table III-8).

Comme prévu, aucune réaction n'a été observée dans ces conditions. Par contre, l'addition d'une quantité catalytique d'un mélange 1:2 de SmI_2 et $NaN(TMS)_2$ a conduit à la conversion complète de l'amine **II.24** en la pyrrolidine correspondante **II.25** avec un excellent rendement.

Table III-8. Hydroamination intramoléculaire par l'utilisation de SmI_2 et/ou $NaN(TMS)_2$.



II.24 **II.25**

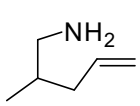
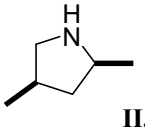
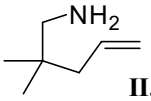
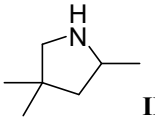
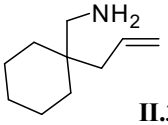
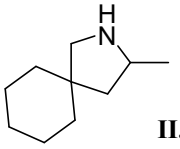
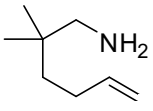
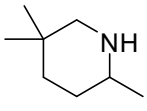
Conditions		Rdt. (%)
SmI_2 10%	/	0
/	NaHMDS 20%	0
SmI_2 10%	NaHMDS 20%	87

Ces expériences préliminaires ont montré que l'utilisation de 10 mol% de SmI_2 (0.1 M dans le THF) et de 20 mol% de $NaN(TMS)_2$ (2 M dans le THF) est suffisante pour promouvoir efficacement les réactions d'hydroamination intramoléculaire. Le mélange de ces 2 composés dans un rapport 1:2 s'est avéré former *in situ* un catalyseur actif pour l'hydroamination intramoléculaire d'une variété d'amines primaires[72]. Une solution de SmI_2 0.1 M dans le THF est préparée au départ de samarium métallique et de diiodoéthane.

[72] Quinet, C.; Ates, A.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, *49*, 5032.

L'aminooléfine est dissoute dans le THF à une concentration de 0.5 M et la solution de diiodure de samarium est ajoutée, suivie par l'addition de la solution commerciale de NaHMDS. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60 °C pendant 24 h ou plus. Différents exemples d'hydroamination, utilisant ce système catalytique original, sont présentés dans la table III-9.

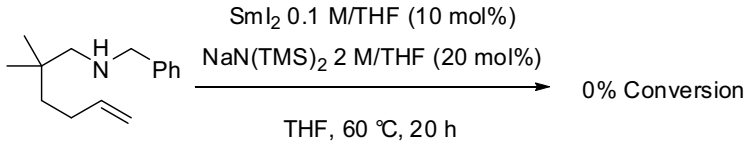
Table III-9. Hydroamination d'amines primaires ω-insaturées catalysée par un complexe de samarium généré *in situ* (SmI_2/$NaN(TMS)_2$).

Substrat	Produit	Tps (h)	Rdt. (%)
 **II.151**	 **II.152**	100	85 r.d.= 1.6:1
 **II.24**	 **II.25**	24	87
 **II.35**	 **II.36**	24	93
 **II.28**	 **II.29**	24	88

[a] SmI_2 0.1 M/THF (10 mol%), $NaN(TMS)_2$ 2M/THF (20 mol%), THF, concentration : 0.5 M, 60 °C.

Comme nous pouvons le constater, cette nouvelle méthodologie offre un accès aisé et efficace à diverses pyrrolidines ainsi qu'au noyau pipéridine avec d'excellents rendements. Dans chaque cas, la conversion complète des amines de départ a été observée. L'effet Thorpe-Ingold joue à nouveau un rôle majeur dans ces réactions. En effet, l'introduction de contraintes conformationnelles, telles qu'un substituant *gem*-diméthyle ou cyclohexyle, permet l'obtention des produits hydroaminés en des temps de réaction bien plus courts. En outre, aucune cyclisation n'a eu lieu en l'absence de substituant sur la chaîne carbonée.

Il est intéressant de constater que les amines secondaires benzylées ne réagissent pas dans ces conditions. Elles semblent présenter un encombrement stérique trop important pour pouvoir réagir avec le volumineux complexe de samarium. En effet, l'amine secondaire **III.43**, dans les conditions optimales développées pour les amines primaires, n'a pas fourni la pipéridine correspondante, même après 20 h de réaction (Schéma III-46).



III.43

Schéma III-46

III.3.2. Mécanisme

A ce stade de nos recherches, nous nous sommes basés sur les données de la littérature pour proposer un mécanisme, le plus précis possible, pour ces réactions d'hydroamination (Schéma III-47)[16,73].

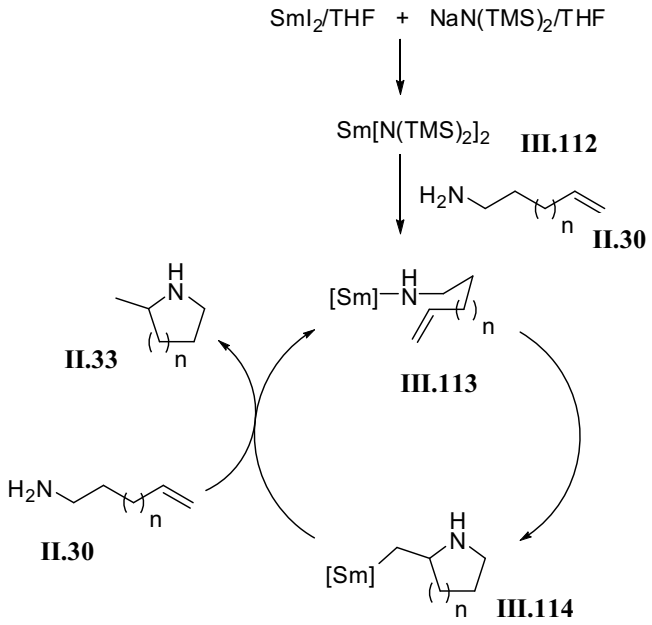


Schéma III-47

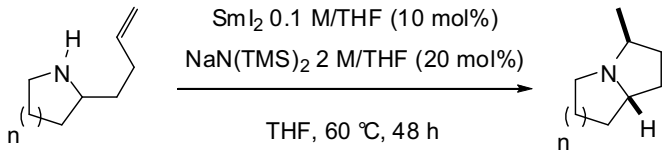
Nous avons pensé que le mélange du SmI_2 avec $NaN(TMS)_2$ conduirait à la formation *in situ* du complexe de Sm(II) **III.112**. Ce dernier réagirait avec l'aminooléfine **II.30** pour générer l'espèce active amino-samarium **III.113**, dont nous ignorons la structure exacte et l'étage d'oxydation.

[73] Motta, A.; Lanza, G.; Fragala, I. L.; Marks, T. J. *Organometallics*, **2004**, *23*, 4097.

L'insertion de l'oléfine dans la liaison métal-azote (Sm-N), suivie de la protonation de l'intermédiaire **III.114** ainsi formé en présence d'un excès d'amine de départ, complèterait le cycle catalytique en libérant le produit hydroaminé désiré **II.33**.

III.3.3. Détermination de l'espèce catalytique active et Optimisation de la méthode

Nous avons envisagé d'élargir le champ d'application de cette méthode à la synthèse d'amines bicycliques. En parallèle des réactions d'hydroamination au *n*-BuLi, nous avons soumis quelques précurseurs, dont la synthèse a été précédemment décrite dans ce chapitre, au mélange des solutions de SmI_2 0.1 M/THF (10 mol%) et de $NaN(TMS)_2$ 2 M/THF (20 mol%). Tout d'abord, nous avons testé l'utilisation du catalyseur au samarium généré *in situ* pour la synthèse de bicycles azotés par mono-cyclisation au départ de **III.67** et **III.69** (Schéma III-48). Malheureusement, la fermeture de ces substrats n'a fourni, dans ces conditions, que des traces de l'adduit azoté [5,5] **III.68**.



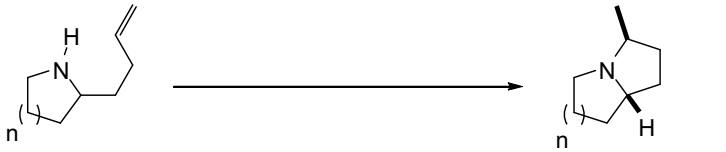
n = 1 **III.67**
n = 2 **III.69**

n = 1 6% Conv. **III.68**
n = 2 0% Conv. **III.70**

Schéma III-48

A ce stade, nous ignorions toujours la nature de l'entité catalytiquement active dans les réactions d'hydroamination. Nous nous sommes demandés s'il s'agissait d'une espèce Sm(II) ou Sm(III). Dès lors, nous avons utilisé une solution commerciale de $Sm[N(TMS)_2]_3$. A notre grande surprise, l'utilisation de ce complexe de Sm(III) a permis la conversion complète des aminooléfines **III.67** et **III.69** en bicycles fusionnés **III.68** et **III.70** (Table III-10)[72].

Table III-10. Synthèse de bicycles azotés par hydroamination intramoléculaire au samarium(III).



n = 1 **III.67**
n = 2 **III.69**

n = 1 **III.68**
n = 2 **III.70**

	Conditions	n = 1	n = 2
(a)	$Sm[N(TMS)_2]_3$ THF, 60 °C, 24 h	100% Conv. 86% Rdt.	0%
(b)	$Sm[N(TMS)_2]_3$ THP/Toluène 1:1, 110 °C, 24 h		100% Conv. 61% Rdt. r.d.= 1.2:1
(c)	SmI_3 (10 mol%) $NaN(TMS)_2$ 2 M/THF (30 mol%) Toluène, 100 °C, 24 h	100% Conv. 84% Rdt.	

La pyrrolizidine **III.68** a été obtenue sous forme d'un seul diastéréoisomère (*cis*), avec un excellent rendement, après 24 h de réaction dans le THF à 60 °C (Table III-10, Conditions (a), n = 1). Toutefois, la synthèse de l'indolizidine **III.70** a requis des conditions de température plus élevée. Cette réaction d'hydroamination a été réalisée dans le mélange de solvants THP/Toluène 1:1 à 110 °C. Il s'agit des conditions optimales de solvant et de température que nous avons mises au point au cours de nos recherches sur l'hydroamination intramoléculaire promue par le *n*-butyllithium (Voir section III.2.4.2.). Dans ces conditions, l'addition de l'espèce $Sm[N(TMS)_2]_3$ a conduit au bicycle [6,5] **III.70** avec un bon rendement de 61% et un rapport de diastéréoisomères de 1.2:1 en faveur de l'isomère *cis* (Table III-10, Conditions (b), n = 2). Il est intéressant de noter que l'indolizidine **III.70** a ainsi été obtenue avec un rendement et un rapport de diastéréoisomères plus faibles que ceux obtenus par l'hydroamination catalysée au *n*-butyllithium (76% Rdt., r.d. = 13:1).

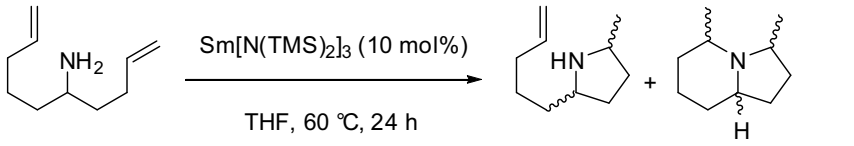
Ces résultats suggèrent que l'espèce catalytiquement active semble être un complexe du Sm(III), plus réactif que l'entité Sm(II). Pour vérifier cette hypothèse, le précurseur **III.67** a été traité avec SmI_3 et 3 équivalents de $NaN(TMS)_2$ (Table III-10, Conditions (c), n = 1). Pour une meilleure solubilité, SmI_3, un solide jaune, a été initialement dissout dans le toluène. Ensuite, la solution de $NaN(TMS)_2$ suivie de l'aminooléfine a été ajoutée et le milieu a été chauffé à 100 °C pendant 24 h. Comme on peut le constater, l'utilisation de ce protocole a fourni des résultats similaires à ceux obtenus avec le complexe $Sm[N(TMS)_2]_3$ commercial pour la synthèse de la pyrrolizidine **III.68**.

Cette comparaison démontre donc la réactivité plus élevée du complexe du Sm(III) qui catalyse avec succès toutes nos réactions d'hydroamination. Dans certaines expériences conduites lors de la synthèse des pyrrolidines, un changement de couleur du milieu réactionnel (du bleu au jaune) a parfois été observé sans diminution de l'efficacité de la réaction. Cette constatation nous a amenés à penser que certaines réactions sont efficaces, aussi bien sous l'action d'une espèce Sm(II), que celle d'une entité Sm(III). Le complexe Sm(II) semble suffisamment réactif pour induire les cyclisations simples, telles que celles requises pour la synthèse des pyrrolidines ou des pipéridines dont les substrats bénéficient d'un effet Thorpe-Ingold (Voir section III.3.1.). Les réactions d'hydroamination plus difficiles à réaliser requièrent l'utilisation de l'espèce Sm(III), plus réactive dans la synthèse de composés plus complexes tels que les bicycles.

Il est intéressant de noter que les précurseurs monocycliques **III.67** et **III.69** de ces bicycles fusionnés **III.68** et **III.70** constituent des amines secondaires. Dès lors, il serait intéressant de vérifier si une amine secondaire benzylée est toujours impossible à cycliser en présence de Sm(III).

Afin de poursuivre l'étude du champ d'application de ces complexes au samarium, nous avons tenté de préparer le bicycle [6,5] **III.75** par double réaction d'hydroamination intramoléculaire au départ de l'amino-dioléfine **III.74** (Schéma III-49). Hélas, cette hydroamination tandem s'est avérée être aussi difficile à réaliser avec notre nouveau catalyseur au samarium qu'avec le *n*-butyllithium. En d'autres mots, un mélange complexe de monocycles **III.115** et de bicycles **III.75** a de nouveau été obtenu.

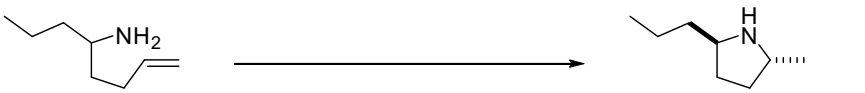
Néanmoins, nous avons pu constater que le Sm(III) est à nouveau nécessaire pour faire réagir quantitativement le substrat **III.74**. En effet, la réaction catalysée par l'espèce au Sm(II), générée *in situ* par mélange de SmI_2 et $NaN(TMS)_2$, n'a donné que 18% de conversion.



III.74 **III.115** **III.75**

Schéma III-49

Nous avons finalement appliqué ce nouveau procédé catalytique à la synthèse de la pyrrolidine **III.66** portant un substituant propyle en α de l'azote (Schéma III-50). Nous avons ainsi pensé que si cette réaction d'hydroamination s'avèrait efficace, nous pourrions ensuite appliquer ces conditions à la synthèse de l'homologue à 6 chaînons de **III.66** dont la structure s'apparente à celle d'un produit naturel, la (±)-Dihydropinidine. La cyclisation de l'amine primaire **III.53** s'est effectuée sans problème, tant par l'utilisation de 10 mol% de $Sm[N(TMS)_2]_3$ que par celle du mélange 1:3 de SmI_3 et $NaN(TMS)_2$[72]. Dans les deux cas, la pyrrolidine correspondante **III.66** a été isolée avec un excellent rendement et dans un rapport diastéréoisomérique similaire à celui obtenu par l'utilisation du *n*-BuLi (*trans*:*cis* 2.6:1).



III.53

III.66

$Sm[N(TMS)_2]_3$ (10 mol%)
THF, 60 °C, 24 h

100% Conv.
95% Rdt.
r.d.(*trans*:*cis*) = 2.6:1

SmI_3 (10 mol%)
$NaN(TMS)_2$ 2 M/THF (30 mol%)
Toluène, 100 °C, 24 h

100% Conv.
73% Rdt.
r.d.(*trans*:*cis*) = 3.2:1

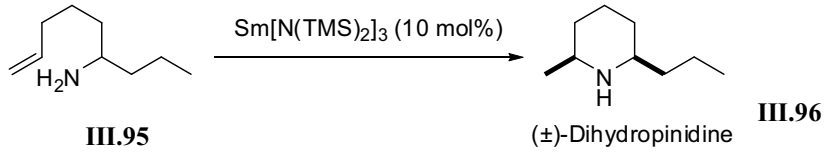
Schéma III-50

Il est important de signaler qu'un temps de réaction de 24 h a été arbitrairement choisi afin de ne pas perturber, voire désactiver, notre catalyseur. Il est donc possible que ces réactions d'hydroamination soient finies plus rapidement.

III.3.4. Application à la synthèse d'un produit naturel : la (±)-Dihydropinidine

Notre nouveau procédé catalytique au samarium s'étant avéré particulièrement efficace pour la synthèse de la pyrrolidine **III.66** substituée par un groupement propyle en α de l'azote (Schéma III-50), nous l'avons bien entendu employé pour la préparation de l'homologue à 6 chaînons **III.96** (Schéma III-51). L'utilisation de 10 mol% du complexe $Sm[N(TMS)_2]_3$ a ainsi permis la conversion complète de l'aminooléfine **III.95** en la pipéridine correspondante **III.96**.

Toutefois, la réaction nécessite des conditions plus rudes et le THP à 90 °C, pendant 24 h, est requis pour optimiser les rendements. En effet, seuls 46% de conversion ont été atteints dans le THF à 60 °C. Nous avons ainsi déterminé les conditions optimales pour réaliser une courte synthèse de la (±)-Dihydropinidine **III.96** qui a été obtenue avec un excellent rendement (82%) et un bon rapport diastéréoisomérique de 5.7:1[72].



III.95 (±)-Dihydropinidine **III.96**

THF, 60 °C, 24 h	46% Conv.
THP, 90 °C, 24 h	100% Conv. **82% Rdt.** r.d.(*cis*:*trans*) = 5.7:1

Schéma III-51

Signalons ici que le mélange des 2 solutions de SmI_2 et $NaN(TMS)_2$, dans un rapport molaire de 1:2, n'a conduit au produit désiré **III.96** qu'avec seulement 30% de conversion.

A notre grande satisfaction, les deux nouvelles méthodologies d'hydroamination des oléfines non-activées ont abouti avec succès à la synthèse d'un produit naturel : la (±)-Dihydropinidine **III.96**. Celle-ci est générée avec des rendements similaires mais un rapport diastéréoisomérique presque deux fois plus élevé lorsque l'on emploie le samarium au lieu du *n*-butyllithium (Schéma III-45).

III.4. Conclusions

Nous avons découvert et développé une nouvelle méthode pour la synthèse efficace d'une large variété d'hétérocycles azotés. L'étape-clé de ces séquences réactionnelles implique l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines terminales non-activées. Pour mener à bien ces réactions d'hydroamination, nous avons développé deux protocoles originaux, basés sur l'utilisation de deux systèmes catalytiques bien différents. Le premier met en œuvre des conditions basiques par l'utilisation du *n*-butyllithium comme précatalyseur. Des petites quantités de *n*-BuLi (16 mol%) ont été utilisées et différents solvants ont été testés afin d'optimiser les réactions d'hydroamination. Des effets remarquables de solvants et de températures ont été mis en évidence. Nos premiers résultats ont montré que l'emploi du THF à 50 °C ou du THP à 90 °C n'est valable que pour les substrats les plus réactifs, notamment les amines primaires bénéficiant d'un effet Thorpe-Ingold, ainsi que la plupart des amines secondaires (Schéma III-52)[64].

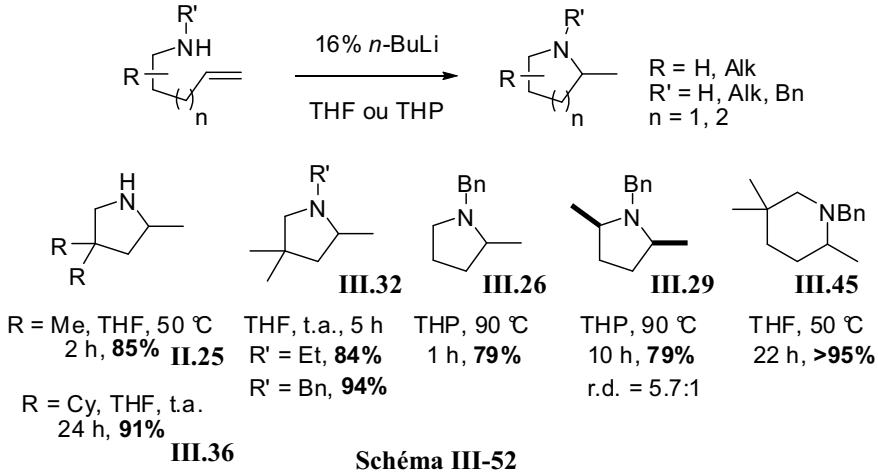


Schéma III-52

Les conditions idéales ont été déterminées comme étant l'addition de 16 mol% de *n*-BuLi à l'aminooléfine dissoute dans un mélange 1:1 des solvants THP et toluène. Le milieu est chauffé à 110 °C (température du bain) afin d'obtenir les produits hydroaminés désirés. Ces conditions ont permis d'optimiser de nombreux résultats et d'élargir le champ d'application de notre méthodologie[68]. Ce nouveau protocole offre ainsi un accès aisé à une gamme plus large de pyrrolidines et de pipéridines diversement substituées (Schéma III-53). Au cours de cette étude, nous avons également mis en évidence un important effet de substituants sur le cours des réactions d'hydroamination.

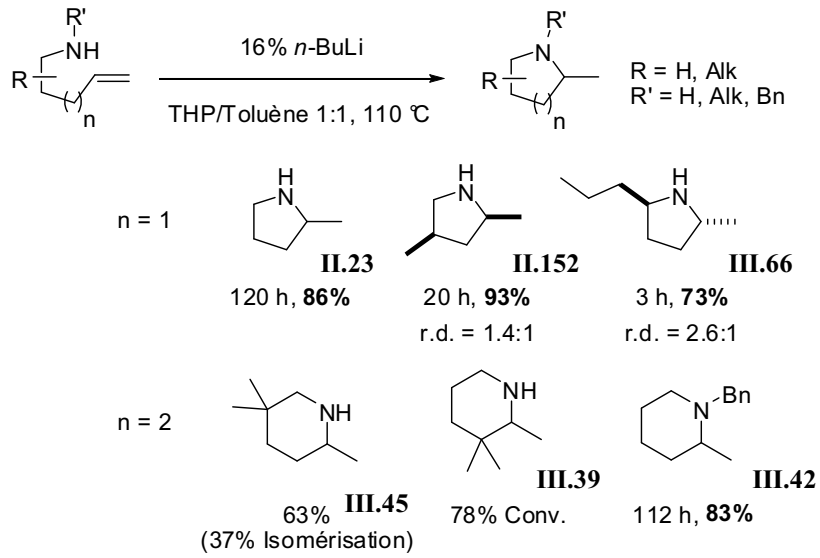


Schéma III-53

Ce procédé a également permis la synthèse de dérivés aminés bicycliques de la famille des pyrrolizidines et indolizidines par simple hydroamination au départ des monocycles **III.67** et **III.69** ou par double cyclisation au départ des amino-dioléfines **III.80** (Schéma III-54). Malheureusement, l'hydroamination tandem efficace est limitée à la synthèse de bicycles [5,5]. La tentative de former un bicycle [6,5] (R = H) dans les mêmes conditions par bis-cyclisation a conduit au produit hydroaminé désiré en mélange avec le monocycle à 5 chaînons, obtenu par simple cyclisation, et probablement différents diastéréoisomères de ces 2 produits.

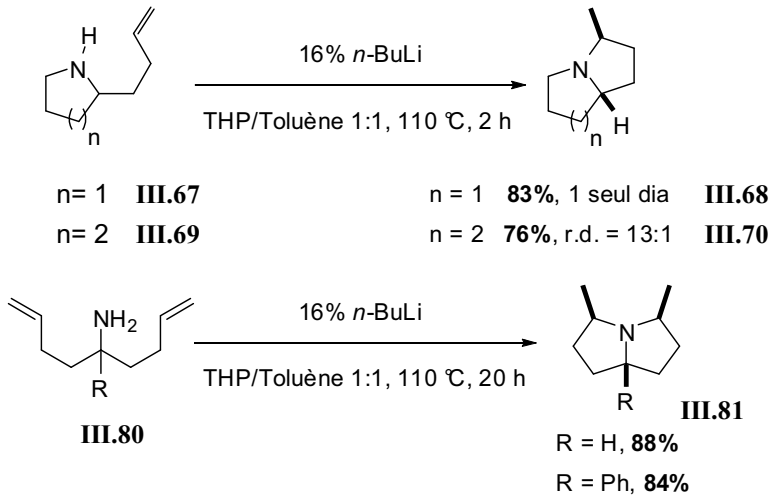


Schéma III-54

Le second protocole que nous avons développé pour promouvoir l'hydroamination intramoléculaire des oléfines implique l'utilisation de quantités catalytiques d'un complexe de samarium généré *in situ*.

Dans un premier temps, le mélange de 10 mol% d'une solution fraîchement préparée de SmI_2 (0.1M dans le THF) et de 20 mol% d'une solution commerciale de $NaN(TMS)_2$ (2 M dans le THF) nous a également permis d'obtenir quelques pyrrolidines et pipéridine au départ des amines primaires correspondantes (Schéma III-55)[72]. Toutefois, leurs homologues secondaires benzylées se sont avérés incapables de donner lieu à des réactions d'hydroamination dans ces conditions. Nous pouvons ainsi insister sur la complémentarité de nos deux systèmes catalytiques à ce niveau. En effet, comme nous l'avons résumé ci-dessus, le *n*-BuLi donne d'excellents résultats avec les amines secondaires.

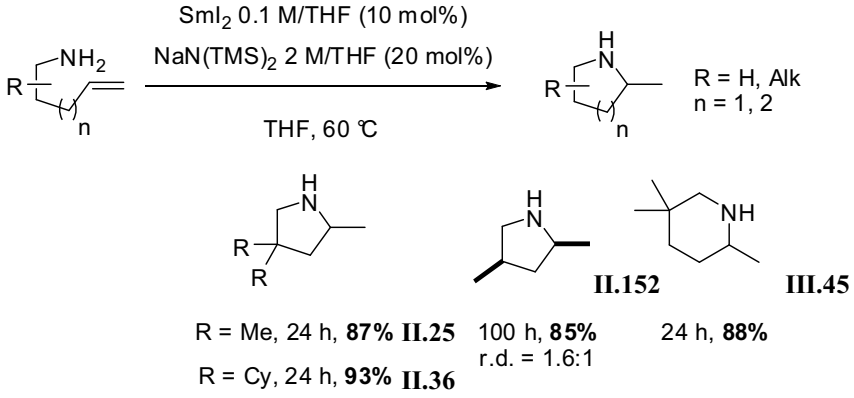
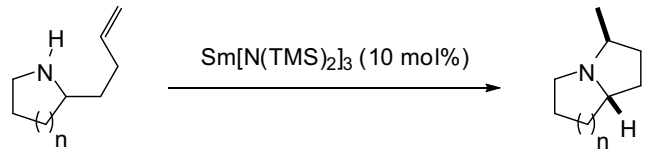


Schéma III-55

Le complexe de Sm(II) (probablement $Sm[N(TMS)_2]_2$) est suffisamment réactif pour permettre la synthèse efficace des pyrrolidines, voire même des pipéridines bénéficiant d'un effet Thorpe-Ingold telle que **III.45**.

Cependant, c'est le dérivé du Sm(III) : $Sm[N(TMS)_2]_3$ (10 mol%) qui a été requis pour réaliser la synthèse de composés plus complexes tels que les bicycles **III.68** et **III.70** (Schéma III-56). L'identification de l'espèce catalytique réellement active, le Sm(III), a été démontrée par l'utilisation de 10 mol% de SmI_3 et 3 équivalents d'une solution de $NaN(TMS)_2$, comme décrit au schéma III.56[72].



n = 1	**III.67**	THF, 60 °C, 24 h	**86%**, 1 seul dia	**III.68**
n = 2	**III.69**	THP/Toluène 1:1, 110 °C, 24 h	**61%**, r.d. = 1.2:1	**III.70**

Schéma III-56

Si nous comparons l'efficacité de notre système lanthanidique vis-à-vis du *n*-BuLi dans la synthèse de ces bicycles (Schémas III-54 et III-56), nous remarquons que la pyrrolizidine **III.68** (n = 1) est obtenue avec un rendement et une diastéréosélectivité, similaires dans les 2 cas. Par contre, l'utilisation du *n*-BuLi est plus avantageuse pour la formation de l'indolizidine **III.70** (n = 2).

Nos deux systèmes catalytiques se sont malheureusement avérés inefficaces pour la synthèse de bicycles [6,5] par double réaction d'hydroamination intramoléculaire.

La pyrrolidine **III.66**, substituée par un groupement propyle en α de l'azote, a également pu être préparée de manière efficace (Schéma III-57). La réaction d'hydroamination a fourni un meilleur rendement en l'adduit désiré **III.66** avec le complexe de Sm(III), mais exactement la même diastéréosélectivité est observée dans les 2 cas. Nous avons choisi cette pyrrolidine **III.66** comme modèle pour définir les conditions réactionnelles optimales avant de les transposer à la cyclisation du substrat homologue **III.95**.

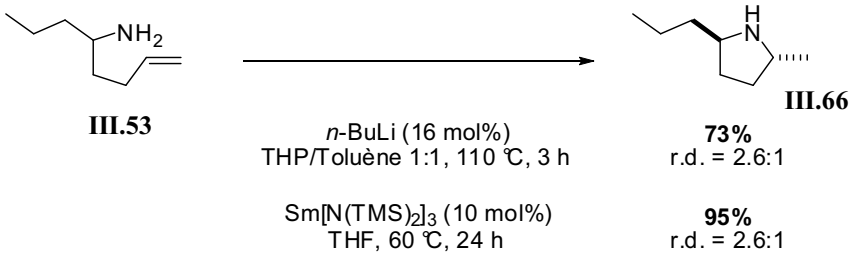
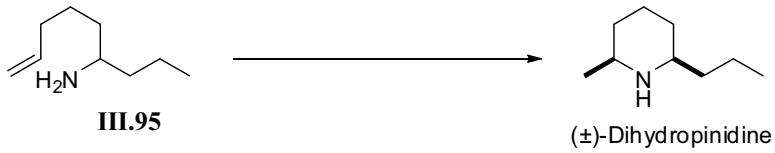


Schéma III-57

L'utilité synthétique de nos deux nouvelles méthodologies a finalement été démontrée par leur application, comme étape-clé, lors de la synthèse courte et efficace de la (±)-Dihydropinidine. Comme décrit au schéma III.58, l'hydroamination intramoléculaire de l'aminooléfine **III.95** peut être réalisée efficacement en employant nos deux nouveaux protocoles. La (±)-Dihydropinidine a été obtenue avec un rendement similaire dans les 2 cas, mais une sélectivité presque doublée lorsque le complexe du samarium est utilisé.



III.95 **III.96**

(±)-Dihydropinidine

n-BuLi (16 mol%) THP/Toluène 1:1, 110 °C, 48 h	**85%** r.d. = 3:1
$Sm[N(TMS)_2]_3$ (10 mol%) THP, 90 °C, 24 h	**82%** r.d. = 5.7:1

Schéma III-58

Nous avons mis au point deux procédés très simples et réellement efficaces pour l'hydroamination intramoléculaire des oléfines non-activées. Pour chacun de nos deux systèmes catalytiques, les meilleures conditions ont été déterminées et ont permis l'optimisation d'un grand nombre de résultats. Il s'avère donc que ces deux systèmes sont applicables à une grande variété de substrats et offre un accès aisé à une large gamme d'hétérocycles azotés, allant de la simple pyrrolidine aux noyaux bicycliques complexes de la famille des pyrrolizidines et indolizidines. Nos deux systèmes présentent un champ d'application similaire mais des limitations différentes et ils sont donc complémentaires. A titre illustratif, pour effectuer l'hydroamination des amines secondaires benzylées, nous choisirons plutôt notre système catalytique alcalin (*n*-BuLi), moins volumineux que le complexe lanthanidique (Sm). Par contre, le complexe du samarium est parfois plus efficace avec les amines primaires.

Bien entendu, nos méthodologies montrent encore quelques limitations sérieuses. En effet, si la synthèse des pipéridines au départ des amines primaires présente des résultats encourageants, elle n'a cependant pas pu être optimisée dans certains cas. De plus, l'hydroamination intramoléculaire tandem s'avère efficace uniquement pour la synthèse des pyrrolizidines et nos conditions ne satisfont pas pour la formation des bicycles de plus grandes tailles, tels que les indolizidines et quinolizidines.

Il serait également intéressant d'élargir le champ d'application de notre méthode à la synthèse d'hétérocycles azotés plus fonctionnalisés. En effet, les cyclisations que nous avons décrites résultent toutes dans des adduits moins fonctionnalisés que les produits de départ. Dès lors, nous nous sommes intéressés à l'étude du comportement de substrats plus complexes dans les réactions d'hydroamination. Dans un premier temps, nous survolerons les résultats de la littérature concernant l'hydroamination des oléfines disubstituées et/ou fonctionnalisées. Ensuite, nous présenterons et discuterons les résultats obtenus dans la suite de nos recherches.

CHAPITRE IV : Hydroamination d'oléfines 1,2-disubstituées – Présentation et Théorie

Les oléfines disubstituées non-activées sont plus riches en électrons que les oléfines terminales correspondantes. L'hydroamination de ces oléfines disubstituées est ainsi généralement plus difficile à mettre en œuvre. Les grands principes de l'hydroamination des oléfines disubstituées étant, pour la plupart, identiques à ceux présentés dans le cas des oléfines terminales, nous nous contenterons de souligner les différences qui existent entre ces deux familles de substrats. Quelques exemples traitant de l'hydroamination d'oléfines 1,1-disubstituées sont décrits et se basent notamment sur l'utilisation de complexes de lanthanide[74,30a]. Nous nous concentrerons plutôt sur l'utilisation des oléfines 1,2-disubstituées et nous illustrerons l'utilisation de ces oléfines internes non-activées avec chaque type de catalyseur.

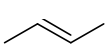
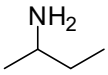
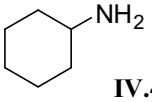
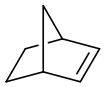
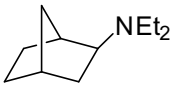
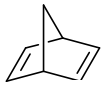
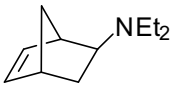
[74] Molander, G. A.; Dowdy, E. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8983.

IV.1. Hydroamination par activation des amines

IV.1.1. Activation par les Métaux Alcalins et leurs dérivés

Les métaux alcalins, leurs hydrures et leurs dérivés basiques peuvent être utilisés comme précatalyseurs pour activer l'amine dans les réactions d'hydroamination. L'utilisation de ces composés alcalins est simple et peu coûteuse. Cependant, les protocoles mettant en œuvre des métaux alcalins nécessitent généralement des conditions de températures et de pressions élevées. Les exemples décrits dans la littérature traitent essentiellement de l'hydroamination intermoléculaire. L'hydroamination catalysée par les bases alcalines a été décrite précédemment pour la réaction de l'ammoniaque, d'amines primaires et secondaires avec l'éthylène et certaines oléfines aliphatiques terminales, telles que le propène. L'application de cette méthodologie à des oléfines 1,2-disubstituées non-activées, comme les cyclohexènes, les norbornènes et les norbornadiènes, est présentée dans la table IV-1[9f,10,12a].

Table IV-1. Hydroamination intermoléculaire d'oléfines 1,2-disubstituées catalysée par les métaux alcalins.

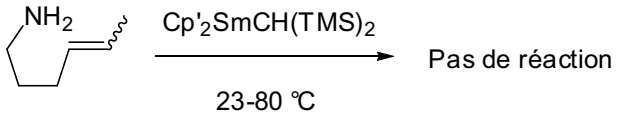
Oléfine	Amine	Précat.	Produit	P (bars)	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
 **IV.1**	NH_3	Na	 **IV.2**	880-950	250	4	12
IV.3	NH_3	Na	 **IV.4**	800-950	250	13	17
 **IV.5**	Et_2NH	EtLi / TMEDA	 **IV.6**	/	140-150	4	17
 **IV.7**	Et_2NH	EtLi / TMEDA	 **IV.8**	/	150	14	18

En comparaison à l'hydroamination des oléfines terminales, l'hydroamination intermoléculaire des oléfines internes non-activées requiert des conditions de températures et de pressions tout aussi drastiques. En outre, les produits d'hydroamination sont obtenus avec des rendements bien plus faibles.

C'est probablement pourquoi l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines promue par des alcalins a été très peu développée.

IV.1.2. Activation par les Lanthanides

La cyclisation intramoléculaire d'amines sur des alcènes 1,2-disubstitués est une réaction d'une importance fondamentale pour la construction d'hétérocycles portant des substituants variés et présents dans de nombreux produits naturels. Divers complexes lanthanidiques ont été développés et ont permis l'hydroamination intramoléculaire efficace d'un grand nombre d'oléfines terminales. Cependant, les protocoles décrits précédemment dans le cas des oléfines terminales se sont avérés difficiles à transposer à des alcènes plus encombrés, tels que des oléfines 1,2-disubstituées (Schéma IV-1).



IV.9

Schéma IV-1

Des études cinétiques ont montré que l'hydroamination d'oléfines 1,2-disubstituées présente une énergie d'activation plus élevée (18 kcal/mol) que la réaction de leurs homologues terminaux (13 kcal/mol)[28]. Cette différence serait probablement dûe à de plus sévères répulsions stériques ainsi qu'à une séparation de charges déséquilibrée, dans l'état de transition à 4 centres **II.53** proposé précédemment (Schéma II-14, p.68), générée par le substituant alkyle électrodonneur. Par conséquent, les lanthanides possédant les plus grands rayons ioniques et des ligands permettant une large ouverture de la sphère de coordination autour du métal sont particulièrement intéressants. Ils devraient permettre de diminuer ces gênes stériques.

Le groupe de G. A. Molander a rapporté l'utilisation d'un catalyseur modifié $[(Cp^{TMS})_2LnMe]_2$ (Cp^{TMS} = $Me_3SiC_5H_4$) pour l'hydroamination intramoléculaire d'alcènes stériquement encombrés[74]. Avec le ligand Cp^{TMS}, qui laisse un accès plus ouvert au centre métallique, l'hydroamination d'oléfines 1,1-disubstituées est possible à des températures élevées (Schéma IV-2, [1]). Malheureusement, la tentative d'hydroamination d'un alcène 1,2-disubstitué est restée sans succès (Schéma IV-2, [2]).

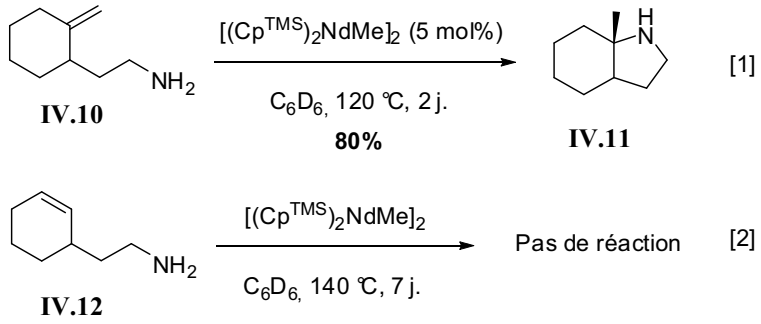
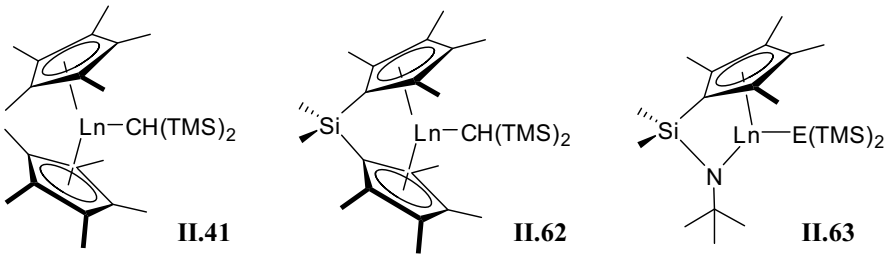


Schéma IV-2

Dans des travaux ultérieurs, le groupe de T. J. Marks[75] a montré que l'hydroamination des oléfines 1,2-disubstituées était possible à des températures élevées, en utilisant des complexes de lanthanide à grand rayon ionique (La^{3+} > Sm^{3+}) et/ou des ligands qui permettent une ouverture importante de la sphère de coordination autour du métal (*ansa*-$Me_2SiCp''(C_5H_4)$, *ansa*-$Me_2SiCp''_2$ et CGC = $[Me_2Si(\eta^5\text{-}C_5Me_4)(^tBuN)]$ (Schéma IV-3).

[75] Ryu, J-S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3091.



II.41 **II.62** **II.63**

$Cp'_2LnCH(TMS)_2$ $Me_2SiCp''_2LnCH(TMS)_2$ $(CGC)LnE(TMS)_2$

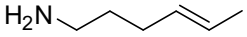
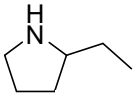
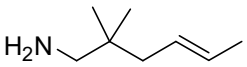
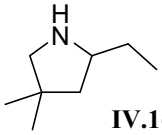
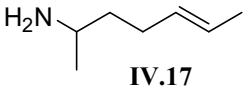
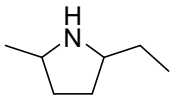
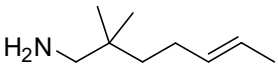
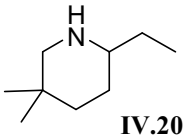
Ln = La, Nd, Sm
E = CH, N

Schéma IV-3

Différents complexes lanthanidiques ont été utilisés en quantités catalytiques (3 à 10 mol%) dans les réactions d'hydroamination d'aminooléfines 1,2-disubstituées. Les meilleurs résultats obtenus lors de la génération de pyrrolidines et pipéridines l'ont été avec $Cp'_2LaCH(TMS)_2$ et $(CGC)LnCH(TMS)_2$ (Ln = Sm, Yb) (Table IV-2).

Table IV-2. Hydroamination d'aminoalcènes 1,2-disubstitués catalysée par des complexes de lanthanide.

II.41b : $Cp'_2LaCH(TMS)_2$
II.63c : $(CGC)YbCH(TMS)_2$
II.63d : $(CGC)SmN(TMS)_2$

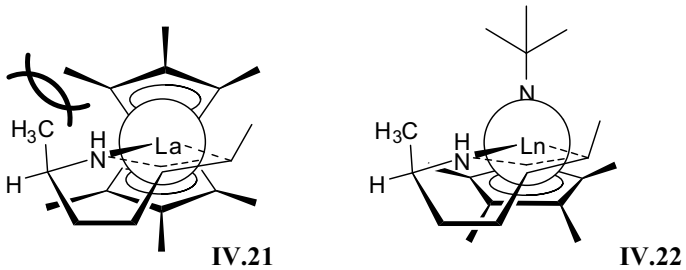
Aminoalcène	Produit	Précat.	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
 **IV.13**	 **IV.14**	**II.41b**	120	43	79
 **IV.15**	 **IV.16**	**II.41b** **II.63c**	125 120	12 36	90 70
 **IV.17**	 **IV.18**	**II.41b** **II.63d**	120 120	148 40	32[a] 92[b]
 **IV.19**	 **IV.20**	**II.41b** **II.63c**	120 120	4 25	/ 82

[a] Conversion

[b] r.d. (*trans*:*cis*) = 11:1

Le complexe $Cp'_2LaCH(TMS)_2$ s'est avéré efficace pour l'hydroamination d'alcènes 1,2-disubstitués peu encombrés tel que **IV.13**, ou ceux bénéficiant d'un effet Thorpe-Ingold, tels que **IV.15** et **IV.19**. Par contre, la vitesse de réaction et la conversion diminuent significativement pour un aminoalcène encombré, portant un substituant en α de la fonction amine **IV.17** (seulement 32% de conversion en plus de 6 jours).

Cette chute de réactivité peut être due à des interactions stériques répulsives entre le substituant α-méthyle et les groupements méthyles du Cp' dans l'état de transition **IV.21** (Schéma IV-4).



IV.21 **IV.22**

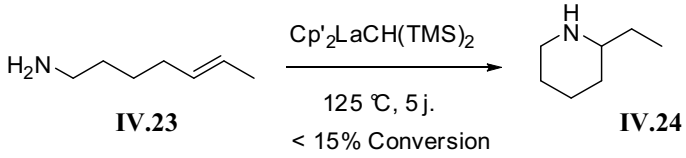
Schéma IV-4

L'utilisation de précatalyseurs tels que (CGC)LnE(TMS)$_2$ (CGC = [Me$_2$Si(η^5-C$_5$Me$_4$)(^{t}BuN)], E = CH ou N), permet d'éviter cette interaction défavorable puisque le ligand Cp' a été remplacé par un ligand N^{t}Bu, offrant un accès plus ouvert au centre métallique (état de transition **IV.22**). De cette manière, l'énergie d'activation pour accéder à l'état de transition à 4 centres **IV.22** diminue et la réaction se déroule plus aisément (95% de conversion après 40 h). La 2-éthyl-5-méthylpyrrolidine est ainsi obtenue avec un excellent rendement et un bon rapport diastéréoisomérique de 11:1 en faveur de l'isomère *trans*.

Comme dans le cas des oléfines terminales, les différents paramètres influençant la vitesse des réactions d'hydroamination ont été étudiés[76]. L'effet de la taille du cycle est généralement similaire à celui rencontré avec les oléfines terminales.

[76] Ryu, J-S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1038.

La réaction d'hydroamination d'oléfines disubstituées mène préférentiellement à la formation d'hétérocycles à 5 chaînons. La fermeture de cycles à 6 chaînons est très lente, voire quasi impossible (moins de 15% de conversion), en l'absence de groupements méthyles géminaux sur la chaîne carbonée (Schéma IV-5).



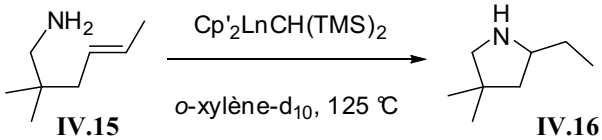
IV.23 **IV.24**

Schéma IV-5

Une exception est rencontrée dans le cas des aminooléfines bénéficiant de l'effet Thorpe-Ingold, induit par un groupement *gem*-diméthyle en β de l'azote. La pipéridine correspondante **IV.20** (Table IV-2) est même formée plus rapidement que son homologue à 5 chaînons **IV.16**!

La variation du rayon ionique du lanthanide permet une optimisation des résultats dans le même sens que celle observée au départ d'aminoalcènes terminaux. L'augmentation du rayon ionique du lanthanide mène à des « turnover frequencies » (TOF) croissants dans les réactions d'hydroamination des aminooléfines 1,2-disubstituées (Table IV-3).

Table IV-3. Effet de la taille du métal.



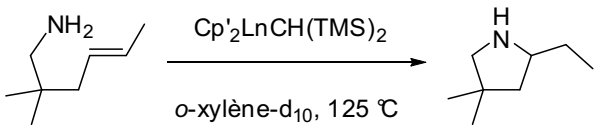
IV.15 **IV.16**

Catalyseur	Rayon ionique Ln^{3+} (Å)	TOF (h^{-1})
Cp'_2La-	1.106	8,54
Cp'_2Sm-	1.079	0,50
$Cp_2'Y$-	1.016	Pas de réaction

Le complexe $Cp'_2SmCH(TMS)_2$ présente une faible activité catalytique dans l'hydroamination de **IV.15** en **IV.16**. La réactivité augmente fortement lorsqu'on utilise le complexe du lanthane qui possède un rayon ionique plus grand. Un comportement analogue est observé pour la synthèse des pipéridines. Cette différence de réactivité, marquée par la variation de la taille du métal, est en fait attribuée à la taille des deux ligands Cp' qui, dans le cas des lanthanides de petite taille, laissent un site de coordination trop petit pour l'insertion de l'oléfine elle-même encombrée.

La nature des ligands joue donc un rôle important dans la vitesse des réactions d'hydroamination. En effet, le système de ligands ancillaires $Me_2SiCp''_2$ permet d'ouvrir la sphère de coordination autour du centre métallique et augmente ainsi significativement les vitesses de cyclisation de certaines aminooléfines disubstituées (Table IV-4).

Table IV-4. Effet des ligands.



IV.15 **IV.16**

Catalyseur	Angle (L-Ln-L)	TOF (h^{-1})
$Cp'_2SmCH(TMS)_2$	~ 134°	0,50
$Me_2SiCp''_2SmCH(TMS)_2$	~ 122°	21,6
$(CGC)SmN(TMS)_2$	~ 101°	3,59

Cp' = η^5-C_5Me_5, Cp'' = η^5-C_5Me_4, CGC = [$Me_2Si(\eta^5$-$C_5Me_4)(^tBuN)$]

Cependant, bien que les complexes (CGC)Ln- offrent une sphère de coordination plus ouverte autour du métal que les dérivés Cp'_2Ln-, leur réactivité chute pour les aminooléfines 1,2-disubstituées peu encombrées comparée au ligand $Me_2SiCp''_2$. Lors de l'hydroamination, les aminoalcènes 1,2-disubstitués montrent donc un comportement différent avec les complexes CGC que les aminooléfines terminales (90 h^{-1} à 25 °C avec (CGC)Ln-; > 75 h^{-1} à 80 °C avec $M_2SiCp''_2$-).

L'ouverture de la sphère de coordination autour du métal, en remplaçant le ligand volumineux Cp' par le ligand N^tBu, augmente la réactivité de ces complexes CGC à l'égard des aminooléfines 1,2-disubstituées encombrées (effet stérique, Schéma IV-4). Cependant, le remplacement du ligand Cp', donneur d'électrons, par le ligand N^tBu, moins donneur d'électrons, diminue la réactivité de ces complexes vis-à-vis des aminooléfines 1,2-disubstituées peu encombrées (effet électronique).

Les résultats expérimentaux suggèrent que l'effet stérique l'emporte généralement sur l'effet électronique dans le cas des oléfines terminales et disubstituées encombrées. Par contre, la compétition entre ces effets est inversée dans le cas d'oléfines disubstituées peu encombrées.

Des complexes lanthanidiques, portant des ligands diamines et développés par T. Livinghouse (Schéma IV-6), ont également été utilisés comme précatalyseurs pour promouvoir l'hydroamination d'aminooléfines 1,2-disubstituées.

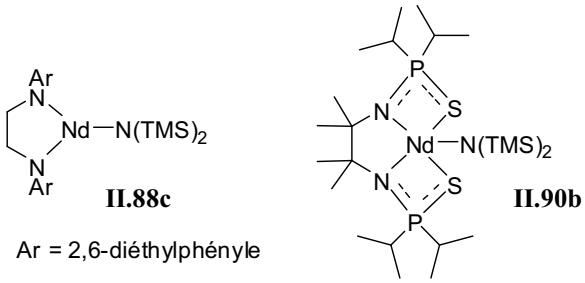


Schéma IV-6

Les exemples décrits se limitent à l'hydroamination de l'aminooléfine **IV.15** portant un substituant *gem*-diméthyle en β de l'amine (Schéma IV-7).

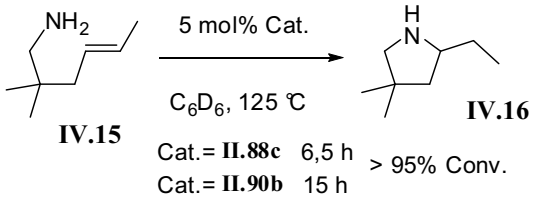
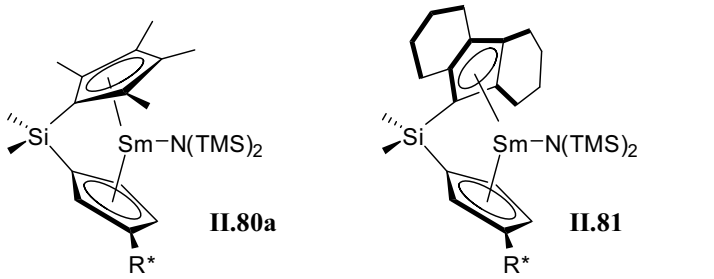


Schéma IV-7

L'utilisation des deux complexes de néodyme **II.88c**[30b] et **II.90b**[30c] en quantité catalytique a permis l'obtention de la pyrrolidine **IV.16** avec des temps de réaction similaires, voire plus courts, que ceux obtenus avec les complexes de type métallocène.

Finalement, cette pyrrolidine **IV.16** peut être formée de manière énantiosélective par l'utilisation de complexes métallocènes lanthanidiques chiraux (Schéma IV-8).



II.80a **II.81**

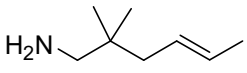
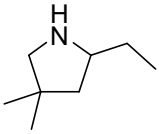
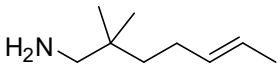
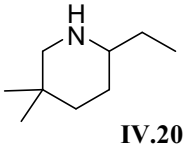
$Me_2SiCp''(CpR^*)SmN(TMS)_2$ $Me_2Si(OHF)(CpR^*)SmN(TMS)_2$

R* = (-)-menthyle
OHF = octahydrofluorényle

Schéma IV-8

Le groupe de T. J. Marks a employé ces complexes chiraux dans les réactions d'hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes terminaux et a obtenu les pyrrolidines et pipéridines correspondantes avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 74% (Chapitre II, Table II-13). Cette méthodologie a ensuite été appliquée à l'hydroamination d'oléfines 1,2-disubstituées en utilisant des températures plus élevées (Table IV-5)[76].

Table IV-5. Hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes 1,2-disubstitués.

Aminoalcène	Produit	Pré-cat.	T (°C)	TOF (h^{-1})	ee (%)
 **IV.15**	 **IV.16**	**II.80a**	80	0,26	28
		II.81	80	0,18	24
 **IV.19**	 **IV.20**	**II.80a**	80	0,16	16
		II.81	80	0,11	16

L'hydroamination des aminooléfines 1,2-disubstituées donne des résultats bien plus faibles que dans le cas des oléfines terminales. L'utilisation des précatalyseurs **II.80a** et **II.81** à raison de 5 mol%, permet la formation de la pyrrolidine **IV.16** et de la pipéridine **IV.20** sous la forme de l'isomère (*S*) faiblement majoritaire. Les « turnover frequencies » observés avec le complexe $Me_2SiCp''(CpR^*)Sm$- **II.80a** sont plus élevés que ceux obtenus avec le catalyseur $Me_2Si(OHF)(CpR^*)Sm$- **II.81**. Intuitivement, cette différence s'explique à nouveau par le fait que le système de ligands $Me_2SiCp''(CpR^*)$ offre probablement un accès plus ouvert pour l'insertion de l'oléfine dans la liaison Ln-N que le système de ligands plus volumineux $Me_2Si(OHF)(CpR^*)$. Cependant, dans certains cas, ce ligand octahydrofluorényle conduit à une meilleure énantiosélectivité. Lorsque le complexe **II.81** est centré sur l'yttrium au lieu du samarium, l'isomère (*R*) de **IV.20** est obtenu avec 64% d'excès énantiomérique.

L'hydroamination énantiosélective d'aminoalcènes 1,2-disubstitués présente donc quelques résultats encourageants.

IV.1.3. Activation par les Métaux de Transition

D. Milstein et ses collaborateurs ont décrit la première hydroamination catalytique intermoléculaire d'oléfines par activation de l'amine à l'aide d'un complexe à base d'iridium(I). L'utilisation du système catalytique $[Ir(PEt_3)_2(C_2H_4)_2Cl]/ZnCl_2$ a permis l'addition de l'aniline sur le norbornène (Schéma IV-9)[36b]. Cependant, un maximum de 6 rotations catalytiques (TON), après 3 jours de reflux, a été obtenu. L'activité du catalyseur diminue ensuite fortement.

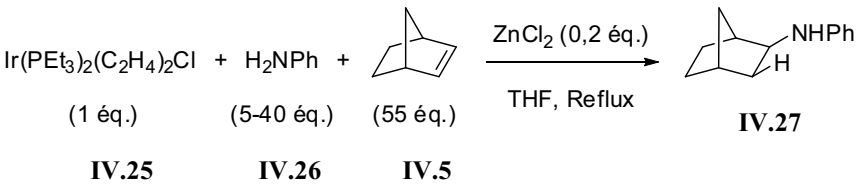


Schéma IV-9

Le cycle catalytique proposé par les auteurs implique l'addition oxydante de l'aniline sur le complexe d'Ir(I) insaturé **IV.28** (Schéma IV-10).

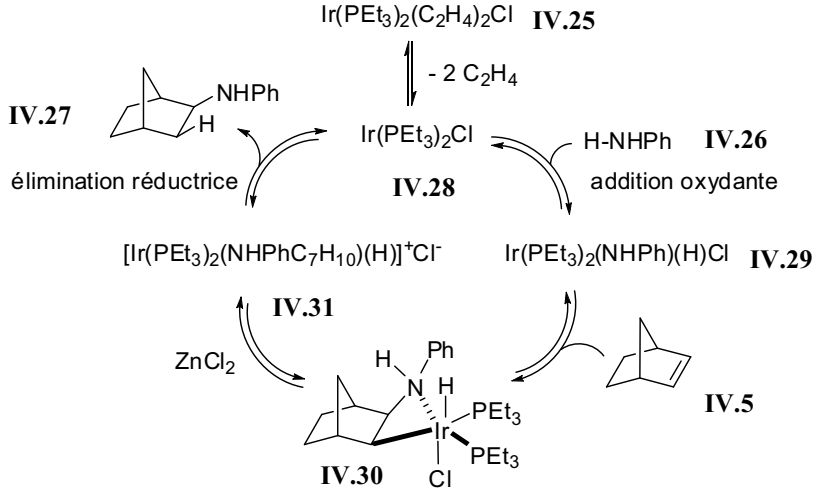


Schéma IV-10

L'aminohydrure **IV.29** formé subit alors l'insertion de la double liaison du norbornène pour former le complexe azamétallacyclobutane **IV.30**. La décomposition lente de ce dernier complexe est facilitée par l'acide de Lewis $ZnCl_2$. L'élimination réductrice libère le produit d'hydroamination **IV.27** et régénère l'espèce catalytique active **IV.28**.

Par la suite, de nombreux groupes de recherches ont également étudié la réaction entre le norbornène et l'aniline. La première application de l'hydroamination catalysée par le rhodium à d'autres oléfines que l'éthylène a été rapportée par le groupe de J-J. Brunet[77]. La condensation du norbornène avec l'aniline a été réalisée en présence de quantités catalytiques de $[Rh(PEt_3)_2Cl]_2$ et de PhNHLi.

[77] Brunet, J-J.; Neibecker, D.; Philippot, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1215.

La réaction fournit exclusivement le produit *exo* mais avec seulement 15% de rendement. Un produit secondaire majoritaire est formé par *C*-alkylation de l'aniline en *ortho*. Rappelons que ce système catalytique a été utilisé sans plus de succès avec les oléfines terminales et que son mécanisme a été discuté dans le chapitre II.

Récemment, il a été montré que des quantités catalytiques de $TiCl_4$ pouvaient catalyser l'addition de dérivés substitués de l'aniline sur le norbornène (Schéma IV-11)[78].

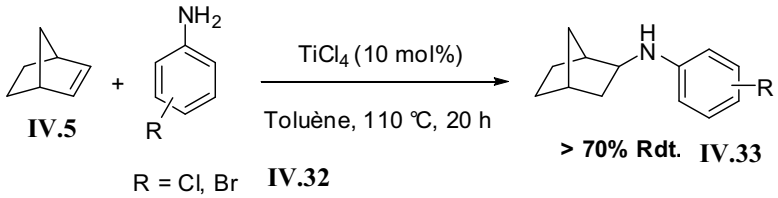
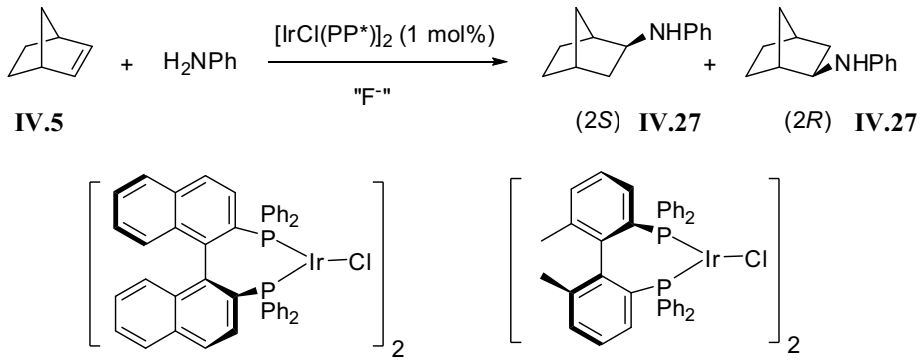


Schéma IV-11

A. Togni et ses collaborateurs ont développé une version énantiosélective de la réaction d'hydroamination entre le norbornène et l'aniline catalysée par l'iridium[79]. Pour ce faire, des complexes binucléaires pontés, possédant des ligands diphosphanes chiraux chélatants, ont été préparés. Ces complexes ont été utilisés en quantités catalytiques (1 à 2 mol%) comme précatalyseur pour l'hydroamination intermoléculaire du norbornène en l'absence de solvant (Schéma IV-12). La formation quasi exclusive des produits *exo* **IV.27** est à nouveau observée.

[78] Ackermann, L.; Kaspar, L. T.; Gschrei, C. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2515.
[79] Dorta, R.; Egli, P.; Zürcher, F.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857.

Seules des traces de l'isomère *endo* ont été détectées et aucun produit d'*o*-alkylation de l'aniline n'a été formé.



IV.5 (2*S*) **IV.27** (2*R*) **IV.27**

[IrCl((*S*)-BINAP)]$_2$ **IV.34**

[IrCl((*R*)-Biphemp)]$_2$ **IV.35**

Schéma IV-12

L'addition de quantités catalytiques d'ions fluorures a permis d'augmenter l'activité, le rendement et l'énantiosélectivité du processus. Des excès énantiomériques allant jusqu'à 95% (2*R*) ont été obtenus par l'utilisation du précatalyseur [IrCl((*S*)-BINAP)]$_2$ **IV.34** en présence de quatre équivalents d'ions fluorures (ee = 57% (2*R*) sans ions fluorures). Le complexe [IrCl(*R*)-Biphemp)]$_2$ **IV.35** employé dans les même conditions a conduit à la formation de l'isomère (2*S*) avec d'excellents excès énantiomériques (92%). A ce stade, les rendements restent relativement faibles (< 50%).

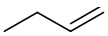
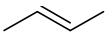
IV.2. Hydroamination par activation des oléfines

IV.2.1. Activation par les Métaux de Transition

IV.2.1.1. Systèmes stoechiométriques

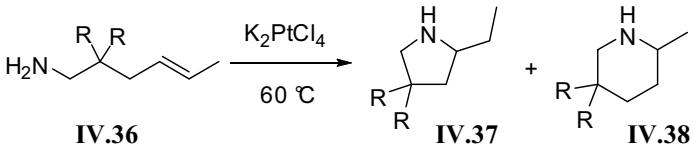
La plupart des catalyseurs utilisés dans le cas des oléfines terminales ont également été testés dans les réactions d'hydroamination d'oléfines 1,2-disubstituées. Le complexe de palladium $[(PhCN)_2PdCl_2]$[46] a conduit à des observations similaires concernant la nature de l'amine et les conditions de température. Les meilleures rendements ont été obtenus à - 50 °C avec des amines secondaires peu encombrées (Table IV-6). Cependant, une diminution importante de ces rendements est à nouveau observée pour les oléfines disubstituées.

Table IV-6. Hydroamination intermoléculaire d'oléfines catalysée par $[(PhCN)_2PdCl_2]$.

Oléfine	Amine	Rdt. (%)
	Me_2NH	90
	Me_2NH	44
	Me_2NH	15
	Me_2NH	62
	Me_2NH	Traces

Les isomères *trans* des oléfines 1,2-disubstituées sont plus réactifs que les isomères *cis*. Cette différence s'explique par la plus grande stabilité du complexe *cis*-butène-palladium(II). Tandis que le cyclopentène fournit un rendement appréciable, le cyclohexène ne réagit pratiquement pas.

Les rares exemples traitant de l'hydroamination intramoléculaire des oléfines 1,2-disubstituées montrent bien que ces réactions sont beaucoup plus difficiles à mettre en œuvre, que l'addition des amines aux oléfines terminales. L'utilisation d'une quantité stoëchiométrique de $K_2[PtCl_4]$ a conduit à l'hydroamination d'aminooléfines 1,2-disubstituées, mais en des temps de réaction très longs (Schéma IV-13)[49].



IV.36 **IV.37** **IV.38**

R = H	67 jours	**67% Rdt.**	[9:91]
R = Me	25 jours	**58% Rdt.**	[60:40]

Schéma IV-13

En présence d'un substituant *gem*-diméthyle en β de l'amine, la réaction d'hydroamination intramoléculaire de l'aminooléfine 1,2-disubstituée **IV.36** nécessite 25 jours, comparés aux 2 jours de réaction pour son homologue terminale.

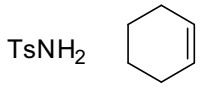
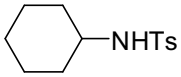
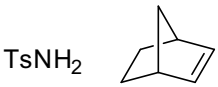
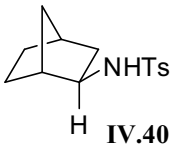
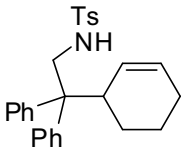
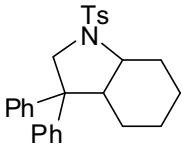
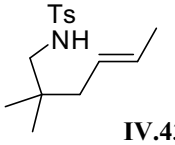
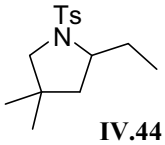
En outre, dans le cas des oléfines disubstituées, la cyclisation conduit à un mélange de deux produits provenant d'une fermeture *exo* et *endo*.

IV.2.1.2. Réactions catalytiques

Comme nous l'avons déjà souligné précédemment, les réactions d'hydroamination catalytique sont difficiles à mettre en œuvre avec des métaux de transition. En effet, les amines aliphatiques sont de bons ligands pour les métaux de transition électrophiles et déplacent souvent l'alcène coordiné au métal. Une solution à ce problème a été mentionnée dans le cas des oléfines terminales et implique l'addition d'amines appauvries en électrons. En effet, de nombreux exemples récents traitent de l'hydroamination inter- ou intramoléculaire de tosylamines avec des oléfines terminales et disubstituées. Les complexes d'or[59] ont déjà été présentés dans le cas des oléfines terminales. Des dérivés d'autres métaux de transition, tels que Pt[54b], Fe[60], In[80] s'y ajoutent pour compléter l'étude des oléfines disubstituées et quelques exemples d'hydroamination inter- et intramoléculaire catalysée par ces complexes sont repris dans la table IV-7.

[80] Huang, J-M.; Wong, C-M.; Xu, F-X.; Loh, T-P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3375.

Table IV-7. Hydroamination de tosylamines avec des oléfines 1,2-disubstituées.

Amine/alcène	Produit	Pré-cat.	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
 **IV.3**	 **IV.39**	**IV.45**	85	15	90
		IV.46	90	12	> 95
 **IV.5**	 **IV.40**	**IV.45**	85	15	89
		IV.46	75	2	> 95
 **IV.41**	 **IV.42**	**IV.45**	85	15	95
 **IV.43**	 **IV.44**	**IV.47**	80	3	95

IV.45 : [$Ph_3PAuOTf$] (5 mol%), toluène

IV.46 : [$(COD)Pt(OTf)_2$] (10 mol%), *o*-dichlorobenzène

IV.47 : [$FeCl_3.6H_20$] (10 mol%), 1,2-dichloroéthane

L'utilisation de ces complexes conduit aux produits hydroaminés avec d'excellents rendements. Il faut cependant noter que l'hydroamination intramoléculaire d'oléfines 1,2-disubstituées n'est réellement efficace que si l'effet Thorpe-Ingold, favorisant la cyclisation, est présent dans le substrat.

CHAPITRE V : Hydroamination d'oléfines activées – Présentation et Théorie

L'hydroamination d'oléfines terminales ou disubstituées non-activées se limite à la synthèse d'amines simples, composées essentiellement d'un squelette carboné dans lequel est inséré l'atome d'azote. L'addition d'amines sur des oléfines fonctionnalisées est d'une importance fondamentale pour la synthèse de composés azotés plus sophistiqués. En outre, après la réaction d'hydroamination, il est possible de transformer les groupements fonctionnels ainsi obtenus, tels que cétone, ester, nitrile, sulfoxyde ou sulfone en d'autres fonctions, offrant ainsi un accès aisé à une large gamme de composés hautement substitués.

L'hydroamination du styrène et de ses dérivés a largement été étudiée en utilisant différents types de catalyseurs. Depuis quelques années, les allènes et les diènes suscitent également l'intérêt d'un grand nombre de recherches. Finalement, les acrylates, les acrylonitriles ainsi que des dérivés soufrés, tels que vinylsulfoxydes et vinylsulfones, présentent quelques applications dans les réactions d'hydroamination.

Il faut remarquer que toutes ces oléfines sont activées et participent facilement aux réactions d'hydroamination. En effet, appauvries en électrons, elles subissent l'addition d'une amine d'autant plus aisément que l'intermédiaire formé dans cette étape est bien stabilisé.

V.1. Hydroamination du styrène et de ses dérivés

Les oléfines conjuguées à un noyau aromatique réagissent efficacement avec les amines pour donner le produit d'hydroamination correspondant. La présence du noyau aromatique sert à stabiliser l'intermédiaire formé. De nombreux exemples utilisant des bases ou des métaux comme catalyseurs ont été décrits.

Comme mentionné précédemment, l'amine peut être activée par un métal et former ainsi un amidure métallique. L'addition de cet amidure sur une oléfine « aromatique » se déroule aisément et de manière régiosélective en position β du noyau aromatique (Schéma V-1). Le carbanion intermédiaire formé est ainsi stabilisé par résonance. De cette manière, la réaction d'hydroamination d'oléfines aromatiques, en présence de métaux alcalins ou de complexes lanthanidiques, conduit toujours à l'obtention du produit Anti-Markovnikov.

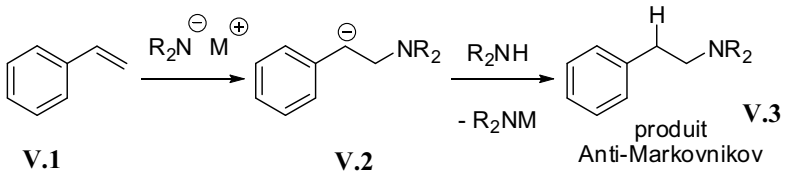
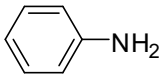
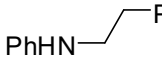
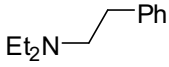
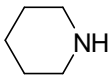
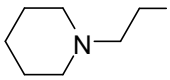
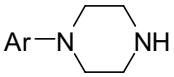
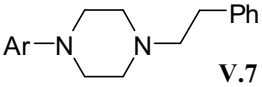


Schéma V-1

L'addition de différentes amines sur le styrène, en présence de bases alcalines telles que le *tert*-butanolate de potassium[81] et le butyllithium[82], a été investiguée (Table V-1).

Table V-1. Hydroamination du styrène catalysée par des bases alcalines.

Amine	Précat.	Produit	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
	*t*-BuOK	 **V.4**	120	20	85
Et_2NH	*s*-BuLi	 **V.5**	50	4	58
	*s*-BuLi	 **V.6**	50	5	88
	*n*-BuLi	 **V.7**	120	17	89-99

L'utilisation de quantités catalytiques de *t*-BuOK, *n*-BuLi ou *s*-BuLi (5-20 mol%) a permis l'addition Anti-Markovnikov de l'aniline et d'amines secondaires sur le styrène. Les conditions réactionnelles sont bien plus douces que dans le cas des oléfines terminales et disubstituées.

[81] Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H.; Eichberger, M.; Trauthwein, H. *Angew. Chem.* Int. Ed. **1998**, *37*, 3389.
[82] (a) Schlott, R. J.; Falk, J. C.; Narducy, K. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4243.
(b) Beller, M.; Breindl, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6359.

Les rendements sont nettement supérieurs, ce qui démontre bien l'activation du styrène dans le cadre des réactions d'hydroamination. La synthèse de 1-aryl-4-(aryléthyl)pipérazines **V.7** a été développée par le groupe de M. Beller[82b].

Cette méthodologie a été appliquée à l'hydroamination des dérivés du styrène tels que l'α-méthyl- et le β-méthylstyrène. Les mêmes amines ont été utilisées pour conduire aux produits d'hydroamination correspondants, dans des conditions similaires, mais avec des rendements plus faibles.
L'hydroamination du β-méthylstyrène, catalysée par des bases alcalines, est une méthode facile pour la synthèse d'amphétamines et de leurs analogues. L'amphétamine, de structure 2-amino-1-phénylpropane, est une substance sympathomimétique aux effets anorexigène et psychoanaleptique. Elle est utilisée comme coupe-faim et comme stimulant du système nerveux central. Le groupe des amphétamines, composés apparentés à la molécule du même nom, sont donc d'un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique.

Une variété d'amphétamines **V.10** a été obtenue par hydroamination du β-méthylstyrène **V.8** catalysée par des amidures alcalins, mais également au départ de l'allylbenzène **V.9** qui isomérise en milieu basique (Schéma V-2)[83].

[83] Hartung, C. G.; Breindl, C.; Tillack, A.; Beller, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5157.

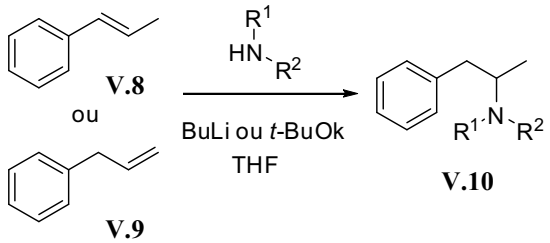


Schéma V-2

Plusieurs amines ont été testées en parallèle sur les deux composés et conduisent à des résultats similaires[9f].

Les exemples d'addition intramoléculaire d'amines sur des oléfines aromatiques sont rares. L'utilisation de 30 mol% de *n*-butyllithium, à basse température, a permis la formation de *cis*-pyrrolidines. Toutefois, la réaction se limite à des amines secondaires méthylées et à des aminooléfines substituées en α de l'azote (Schéma V-3)[14].

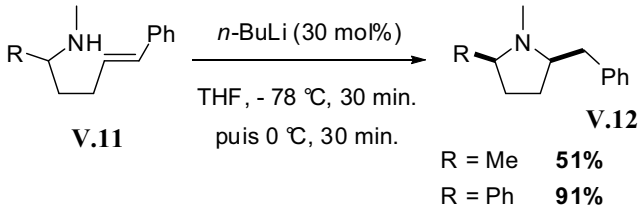


Schéma V-3

Des conditions alcalines ont permis d'utiliser une hydroamination intramoléculaire comme étape-clé dans la synthèse de certains alcaloïdes.

Par exemple, la préparation énantiosélective de la (-)-codéine et de la (-)-morphine, développée par B. M. Trost[84], se termine par une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'une oléfine aromatique (Schéma V-4).

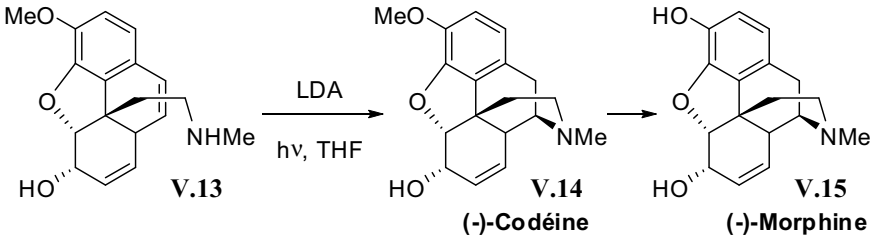


Schéma V-4

Les complexes de lanthanide ont été peu utilisés pour promouvoir l'hydroamination d'oléfines aromatiques. Seul un exemple synthétiquement intéressant a été développé par T. J. Marks, en vue de la préparation de tétrahydroisoquinolines[85].

Tout d'abord, l'hydroamination simple entre le styrène et la propylamine a été réalisée efficacement à l'aide du complexe $Cp'_2LaCH(TMS)_2$ (Schéma V-5, [1]).

[84] Trost, B. M.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542.
[85] Ryu, J-S.; Yanwu Li, G.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12584.

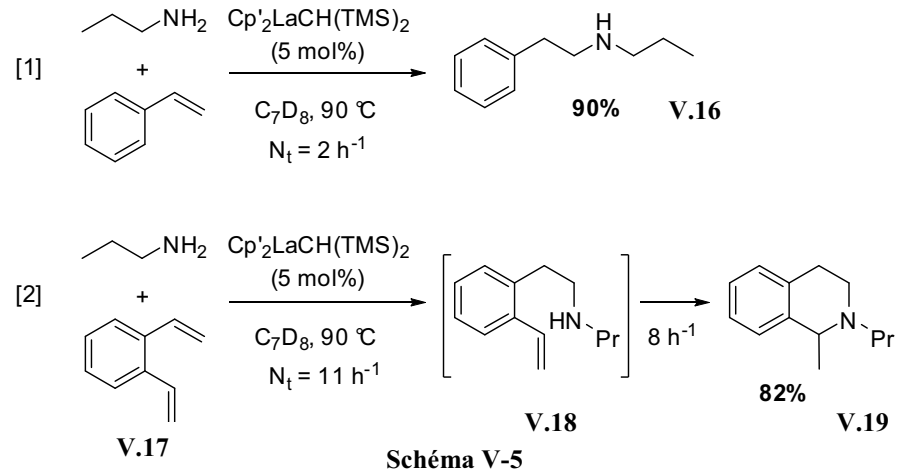


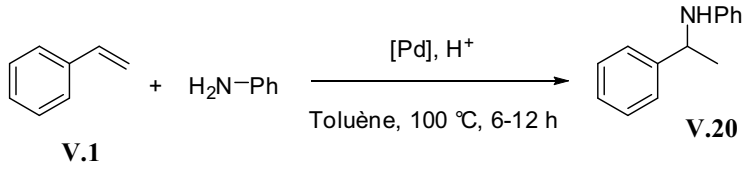
Schéma V-5

Ces conditions ont ensuite été transposées à l'hydroamination intermoléculaire de l'*o*-vinylstyrène (Schéma V-5, [2]). L'hydroamination intramoléculaire subséquente conduit ainsi à la formation, en une seule étape, de la tétrahydroisoquinoline correspondante **V.19**.

L'hydroamination du styrène a été largement étudiée par le groupe de J. F. Hartwig qui a utilisé divers métaux de transition. Il a testé de nombreux complexes organométalliques dérivés du Pd, Ni et Rh pour accomplir l'hydroamination des vinylarènes avec des arylamines[9i]. Tout d'abord, l'utilisation du complexe $Pd(PPh_3)_4$ en présence d'un co-catalyseur acide, tel que l'acide triflique, a permis l'addition de l'aniline sur le styrène avec des rendements élevés (Table V-2)[86]. Il est important de noter qu'en l'absence d'acide, aucune réaction n'a lieu.

[86] Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546.

Table V-2. Catalyseurs au Pd pour l'hydroamination des oléfines aromatiques.



V.1 **V.20**

[Pd] / Ligand	H^+	Rdt. (%)
2% $[Pd(PPh_3)_4]$	/	0
2% $[Pd(PPh_3)_4]$	20% TfOH	83
2% $[Pd(OC(O)CF_3)_2]$/ 3% DPPF	20% TfOH	> 99
2% $[(DPPF)Pd(OTf)_2]$	/	96

L'addition de ligands phosphorés, tels que 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (DPPF), au complexe de palladium a permis d'optimiser la réaction entre le styrène et l'aniline. En particulier, $(DPPF)Pd(OTf)_2$ catalyse cette réaction en l'absence d'acide additionnel.

L'hydroamination d'oléfines aromatiques catalysée par des métaux de transition conduit généralement à la formation du produit Markovnikov. J. F. Hartwig a proposé un mécanisme pour l'addition des anilines sur les oléfines aromatiques catalysée par les complexes de palladium-diphosphine (Schéma V-6)[87].

[87] (a) Nettekoven, U.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1166.
(b) Vo, L. K.; Singleton, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2469.

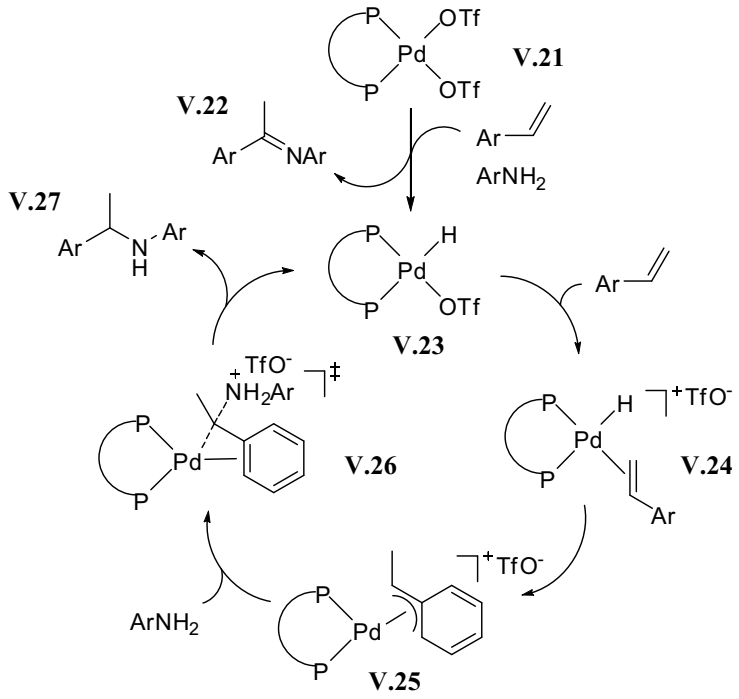


Schéma V-6

Dans ce mécanisme, l'hydrure de Pd(II) **V.23** catalyse l'hydropalladation de l'oléfine aromatique *via* un complexe π **V.24** pour générer le complexe π-allyl-Pd **V.25**. Le produit hydroaminé **V.27** est ensuite formé suite à l'attaque nucléophile de l'amine sur ce complexe **V.25**.

La combinaison du $Pd(PPh_3)_4$ et de l'acide triflique ou la combinaison de DPPF, $Pd(OC(O)CF_3)_2$ et TfOH ont ensuite été utilisées pour catalyser l'addition d'une variété d'anilines sur divers types de vinylarènes.

Les anilines riches en électrons (*p*-OMe-aniline) forment les adduits recherchés avec des rendements supérieurs aux anilines électro-déficientes (*p*-CF_3-aniline).

Par la suite, d'autres ligands de type diphosphine, tels que DPPE, DPEphos et Xantphos (Schéma V-7), ont été testés pour l'hydroamination du styrène avec le 4-aminobenzonitrile[88]. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand bis(phosphino)xanthène **V.31**.

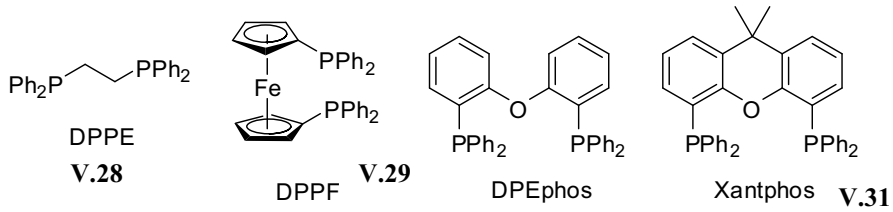


Schéma V-7

Le complexe [(Xantphos)Pd(η^3-allyle)OTf] a conduit à l'hydroamination efficace du styrène par une variété d'amines aromatiques bifonctionnelles (Schéma V-8)[88].

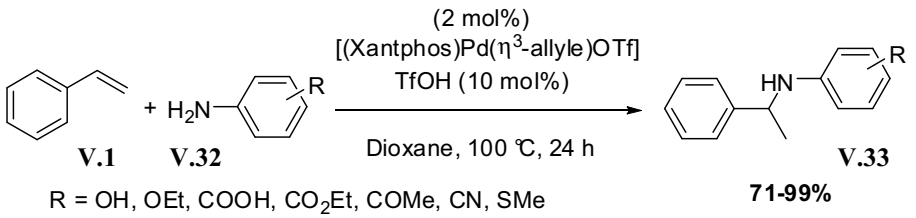


Schéma V-8

[88] Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828.

Un rapport oléfine/amine de 2:1 a permis l'obtention des produits hydroaminés correspondants avec des rendements élevés à excellents.

Une version énantiosélective a également été développée. La stéréochimie absolue du produit **V.35** est induite par le ligand 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP). Ce ligand chiral complexé au Pd a permis d'obtenir diverses α-méthyl-benzylamines possédant une énantiosélectivité élevée. Le schéma V-9 présente un des exemples les plus convaincants[9i].

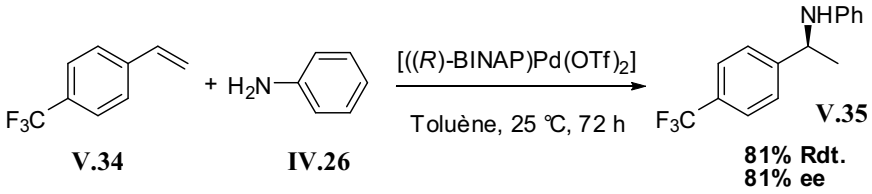


Schéma V-9

Le groupe de J. F. Hartwig a également étudié la capacité des complexes au rhodium $[Rh(COD)(DPEphos)]BF_4$ et $[Rh(COD)(DPPB)]BF_4$ à promouvoir l'hydroamination des oléfines aromatiques. Ces organométalliques sont les premiers dérivés de métaux de transition à fournir des produits Anti-Markovnikov par hydroamination des oléfines aromatiques[89].

[89] (a) Utsunomiya, M.; Kuwano, R.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5608. (b) Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6042.

Dans ce processus, le rhodium réagit par activation de l'amine ou coordination de l'oléfine pour générer un β-amino-métallacycle **V.38** (Schéma V-10).

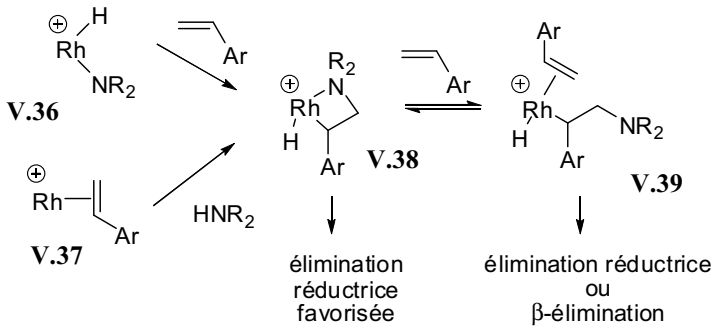
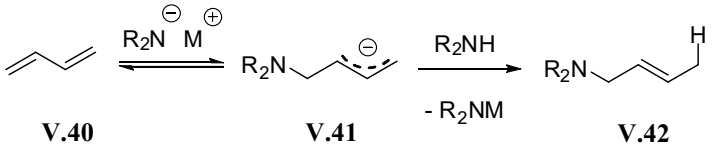


Schéma V-10

Ce mécanisme particulier conduit alors à la formation du produit Anti-Markovnikov après une élimination réductrice. Toutefois, cette réaction fournit généralement un mélange de deux produits, l'amine et l'ènamine, cette dernière provenant d'une réaction de β-élimination.

V.2. Hydroamination des dièmes

Comme le styrène, les dièmes sont des oléfines activées qui subissent facilement les réactions d'hydroamination. Un amidure métallique va pouvoir s'additionner sur un dième de manière à générer un anion allylique qui sera stabilisé par conjugaison (Schéma V-11). L'addition nucléophile d'amines aux dièmes 1,3 conduit généralement aux produits d'addition 1,4.



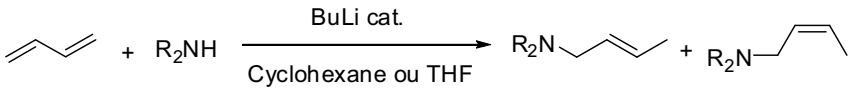
V.40 **V.41** **V.42**

Schéma V-11

Un métal de transition, capable d'activer un alcène, formera à nouveau un complexe π-allyl-métal avec les diènes, comme dans le cas du styrène. Nous décrirons ce mécanisme par après sur base d'exemples.

Les divers types de catalyseurs que nous avons déjà décrits auparavant ont également été utilisés pour l'hydroamination inter- et intramoléculaire des diènes.

Seuls quelques exemples d'addition d'amines au butadiène sous catalyse basique ont été décrits (Schéma V-12)[90,9f]. Comme dans le cas du styrène, les bases alcalines promeuvent l'hydroamination du butadiène avec une variété d'amines bien plus efficacement que celle des oléfines terminales et disubstituées non-activées (températures plus basses et rendements plus élevés).



V.40 50 °C, **>70% Rdt.** **V.42** **V.43**

R_2NH = Et_2NH, Pr_2NH, Bu_2NH, pipéridine

Schéma V-12

[90] Imai, N.; Narita, T.; Tsuruta, T. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3517.

Un mélange variable d'allylamines *E*/*Z* est obtenu en fonction du solvant utilisé et de la structure de l'amine.

L'isoprène réagit également avec ces amines secondaires dans les mêmes conditions pour former généralement les 3-méthyl-2-butènylamines. Cependant, l'amination des diènes 1,3 catalysée par des bases s'accompagne parfois d'une réaction compétitive, la télomérisation. Deux ou plusieurs molécules de diène réagissent avec une molécule d'amine pour former le télomère correspondant. La réaction de l'isoprène avec la diéthylamine en présence de *n*-BuLi fournit la *N*,*N*-diéthylnérylamine (Schéma V-13) en mélange avec la *N*,*N*-diéthyl-(3-méthylbut-2-ènyl)amine en fonction des conditions de réaction[9f]. L'utilisation des alcalins à l'échelle industrielle est illustrée par la synthèse du menthol par le procédé Tagasako[91].

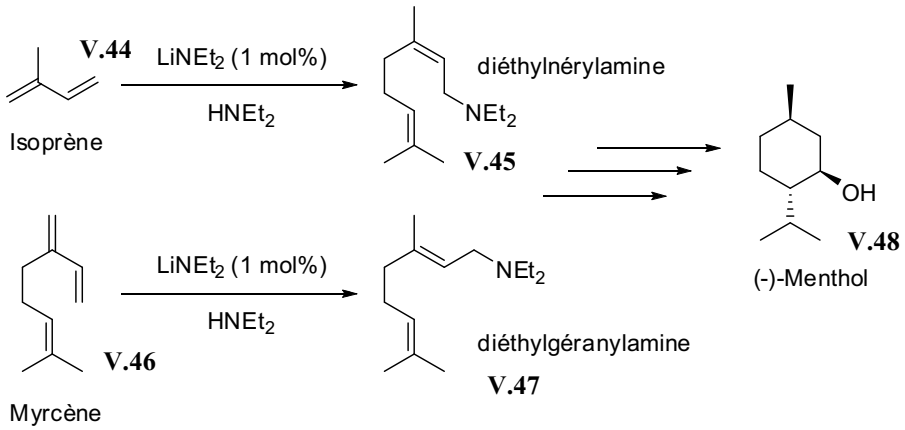


Schéma V-13

[91] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis* **1996**, VCH (Weinheim), chapitre 22, 343.

Les intermédiaires clés, la diéthylnérylamine **V.45** et la diéthylgéranylamine **V.47** sont obtenus par traitement de l'isoprène et du myrcène par une quantité catalytique d'amidure de lithium.

L'hydroamination intramoléculaire des diènes 1,3 par des complexes de lanthanide a été étudiée par T. J. Marks. L'utilisation de quantités catalytiques (3-11 mol%) de $Cp'_2LaCH(TMS)_2$ et $(CGC)SmN(TMS)_2$ comme précatalyseur, a permis l'obtention d'une variété de pyrrolidines et pipéridines (Schéma V-14)[92].

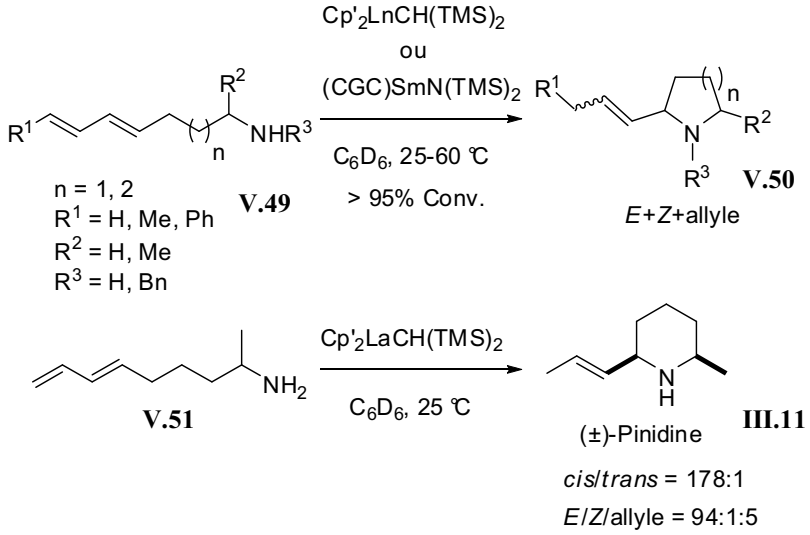
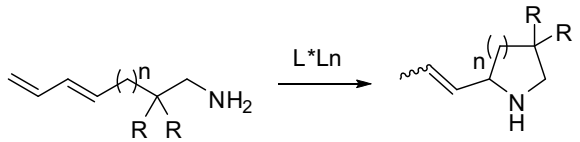


Schéma V-14

[92] Hong, S.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7886.

La réaction a conduit au mélange des produits possédant une oléfine interne (mélange *E*/*Z*) ou terminale. Un mélange de produits *cis*/*trans* est obtenu lorsque la chaîne porte un substituant méthyle en α de l'amine. Une synthèse efficace de la (±)-Pinidine a pu ainsi être réalisée au départ du diène 1,3 **V.51**. La (±)-Pinidine a été obtenue avec un excellent contrôle de la stéréochimie (*cis*/*trans* = 178:1) et avec la géométrie correcte *trans* de l'alcène (*E*/*Z*/allyl = 94:1:5).

L'utilisation des complexes métallocènes chiraux[93], tels que $Me_2Si(Cp'')(CpR^*)LnN(TMS)_2$ et $Me_2Si(OHF)(CpR^*)Ln(NTMS)_2$ avec R* = (-)-menthyle, a conduit à l'hydroamination asymétrique efficace des diènes 1,3 **V.52** avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 71% (Schéma V-15).



n = 1, 2
R = H, Me

V.52 **V.53**

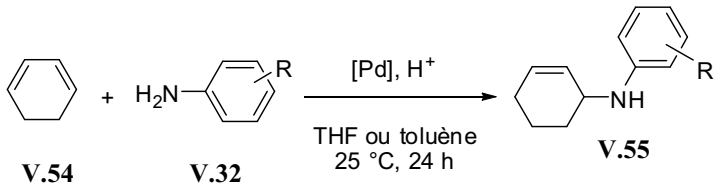
Schéma V-15

L'addition de bis-oxazolines chirales comme ligand du complexe $La[N(TMS)_2]_3$ a également permis l'obtention énantiosélective de ces pyrrolidines et pipéridines **V.53** (jusqu'à 54% ee).

[93] Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768.

Les métaux de transition ont été utilisés pour étudier principalement l'hydroamination du cyclohexa-1,3-diène. Le groupe de J. F. Hartwig a repris le même type de complexes de palladium qu'il a utilisé pour l'hydroamination des oléfines aromatiques (Table V-2 et Schéma V-8). Tout d'abord, le complexe simple $Pd(PPh_3)_4$ en présence d'acide trifluoroacétique a permis l'addition efficace d'anilines sur le cyclohexa-1,3-diène (Table V-3)[94].

Table V-3. Catalyseurs au Pd pour l'hydroamination du cyclohexa-1,3-diène.



V.54 **V.32** **V.55**

R	[Pd]	H^+	Rdt. (%)
Me, OMe, CO_2Et, CF_3, X, Ar	2% $[Pd(PPh_3)_4]$	10% TFA	78-99
NO_2, CN, OH, COOH, COMe, CO_2Et, SMe	2% [(Xantphos)Pd(η^3-allyl)Cl]	/	81-99

Ensuite, l'utilisation d'un complexe au Pd porteur d'un ligand diphosphine, tel que le Xantphos, a conduit à des résultats similaires et a élargi le champ d'application de la méthode à d'autres amines aromatiques bifonctionnelles[88].

[94] Löber, O.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4366.

J. F. Hartwig a proposé un mécanisme pour l'hydroamination des diènes 1,3 en présence et en l'absence d'acide. Cependant, les conditions réactionnelles impliquent souvent la présence d'un acide même s'il n'est pas présent dès le début. Par exemple, dans le cas du complexe (Xantphos)Pd(η^3-allyle)Cl, aucun acide n'est ajouté mais la réaction libère *in situ* de l'HCl qui va réagir avec l'amine. Dans le schéma V-16, nous présentons le mécanisme proposé pour l'hydroamination des diènes 1,3 catalysée par les complexes de palladium-diphosphine[88].

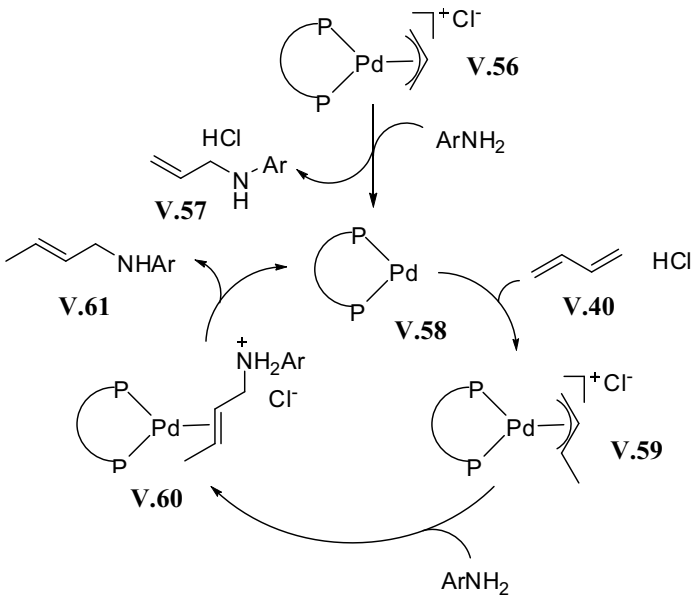
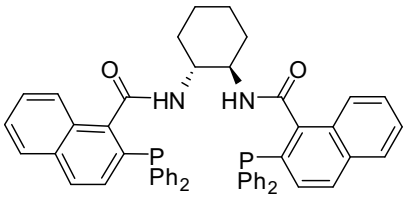


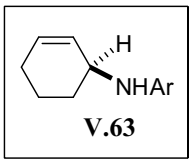
Schéma V-16

Le palladium forme avec le diène et l'HCl un complexe π-allyl-Pd **V.59** qui subit ensuite l'addition de l'aniline pour générer l'amine allylique complexée au Pd **V.60**. La libération de **V.61** initie un second cycle catalytique.

L'addition énantiosélective d'anilines sur le cyclohexa-1,3-diène a été effectuée à l'aide du ligand chiral **V.62** (Schéma V-17) et du complexe [Pd(π-allyle)Cl]$_2$. L'isomère (*S*) des arylaminocyclohexènes **V.63** est obtenu préférentiellement avec des excès énantiomériques élevés (86-95%)[94].



V.62



V.63

Schéma V-17

Le groupe de J. F. Hartwig a également développé un complexe au nickel pour promouvoir l'hydroamination des diènes 1,3 avec des alkylamines[95].

V.3. Hydroamination des allènes

L'hydroamination intramoléculaire des allènes, catalysée par des complexes lanthanidiques, a également été étudiée par le groupe de T. J. Marks[96].

[95] Pawlas, J.; Nakao, Y.; Kawatsura, M.; Hatwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669.
[96] Arredondo, V. M.; McDonald, F. E.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4871.

Comme les diènes, les allènes sont des oléfines activées et l'addition des amines sur des allènes est favorisée par la stabilisation de l'intermédiaire formé. Le mécanisme de l'hydroamination intramoléculaire des allènes est similaire à celui décrit pour les alcènes. Cependant, deux produits régioisomères peuvent être obtenus suivant deux voies de cyclisation différentes (Schéma V-18).

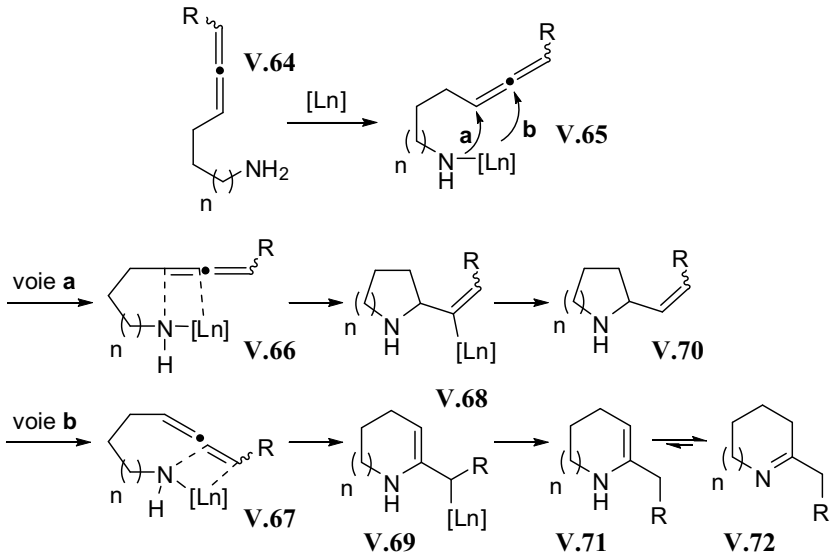
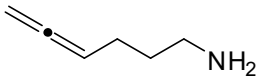
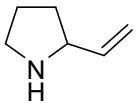
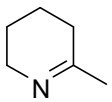
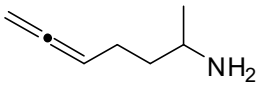
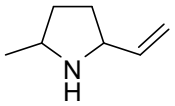
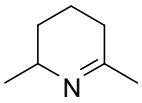
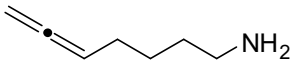
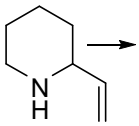
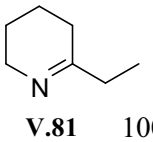
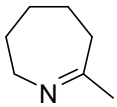


Schéma V-18

Lorsque la fonction allène est monosubstituée (R = H), l'hydroamination a lieu principalement *via* la voie **b** endocyclique (Table V-4). La formation d'un cycle à sept chaînons étant défavorable, la cyclisation de **V.79** ne procède pas *via* la voie b, mais génère plutôt la 2-éthyl-3,4,5,6-tétrahydropyridine **V.81** (voie a).

Table V-4. Hydroamination intramoléculaire d'allènes monosubstitués catalysée par $Cp'_2LnCH(TMS)_2$ (Ln = Y, La, Sm, Lu).

Aminoallène	a	Produits	b	Rdt. (%)
 **V.73**	 **V.74**	10:90	 **V.75**	91
 **V.76**	 **V.77**	13:87	 **V.78**	95
 **V.79**	 **V.80**	 **V.81** 100:0	 **V.82**	95

Par contre, les allènes 1,3-disubstitués réagissent exclusivement suivant le mode *exo* (voie **a**, Schéma V-18) et conduisent ainsi aux vinyl-pyrrolidines et pipéridines correspondantes **V.84** (Schéma V-19). Ces dernières portent un substituant propènyle, présent sous forme de mélange *E*/*Z*, en α de l'amine.

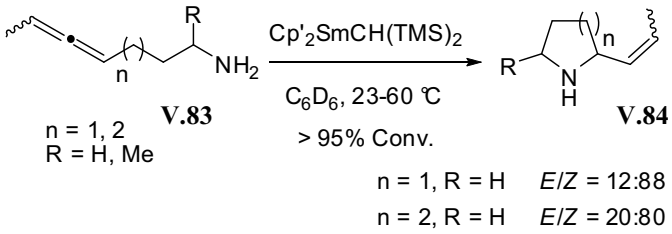


Schéma V-19

Il est intéressant de noter que l'hydroamination des allènes montre une diastéréosélectivité exclusive pour la formation des pyrrolidines *trans*-2,5-disubstituées et des pipéridines *cis*-2,6-disubstituées.

L'étude de l'hydroamination des allènes a permis de simplifier la synthèse de certains produits naturels. En 1999, *Marks et al.* ont proposé de construire la (+)-Xénovénine en seulement deux étapes à partir du précurseur **V.85** (Schéma V-20)[97].

[97] Arredondo, V. M.; Tian, S.; McDonald, F. E.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633.

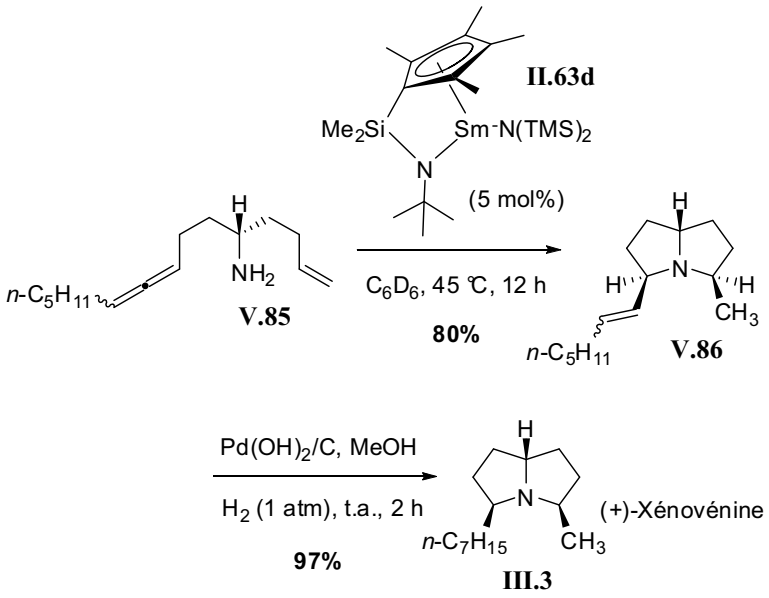


Schéma V-20

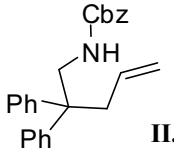
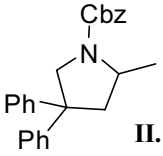
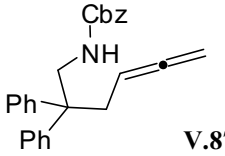
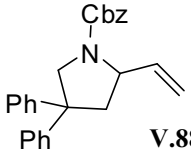
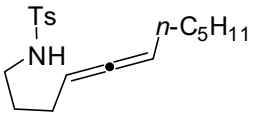
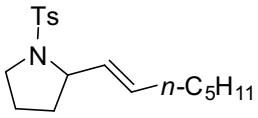
Les catalyseurs $Cp'_2LaCH(TMS)_2$ et $Me_2SiCp''_2NdCH(TMS)_2$ n'ont fourni que le produit d'hydroamination intramoléculaire de l'allène. Par contre, le complexe **II.63d** a conduit au produit de double cyclisation **V.86**. L'hydrogénation subséquente fournit la (+)-Xénovénine **III.3**.

Cet exemple démontre l'efficacité avec laquelle la réaction d'hydroamination peut être appliquée en synthèse totale. La (+)-Xénovénine a été obtenue avec ~78% de rendement au départ de l'amine primaire **V.85**.

Plus récemment, des complexes d'Au(I) et Au(III) se sont avérés être d'excellents catalyseurs pour la synthèse de pyrrolidines par hydroamination intramoléculaire.

Les aminoallènes, plus réactifs que les aminoalcènes correspondants, cyclisent facilement à température ambiante (Table V-5)[98].

Table V-5. Hydroamination intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes d'Au.

Aminoallène	Produit	Précat.	T (°C)	Tps (h)	Rdt. (%)
 **II.170**	 **II.171**	**V.91**	60	18	97
 **V.87**	 **V.88**	**V.91**	25	< 1	96
 **V.89**	 **V.90**	**V.92**	25	3	99

V.91: Au[P(^{t}Bu)$_2$(*o*-biphényl)]OTf (5 mol%), dioxane

V.92: AuCl (1 mol%), THF

Même les substrats ne bénéficiant pas d'un effet Thorpe-Ingold conduisent aux produits hydroaminés sans trop de difficultés.

[98] (a) Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4749. (b) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 4555. (c) Morita, N.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 4634.

Toutefois, ces réactions nécessitent toujours l'utilisation d'amines porteuses de groupements électroattracteurs. Comme expliqué dans le cas des oléfines terminales (Chapitre II - II.3.1.3.), ces groupements électroattracteurs diminuent la complexation des amines au métal et évitent ainsi le déplacement de l'oléfine par l'amine.

L'hydroamination intermoléculaire d'allènes a également été réalisée efficacement par le groupe de R. A. Widenhoefer[98b]. L'addition de l'aniline sur des allènes diversement substitués, catalysée par 10 mol% de $AuBr_3$, a conduit à une variété d'amines allyliques avec de bons rendements (Schéma V-21).

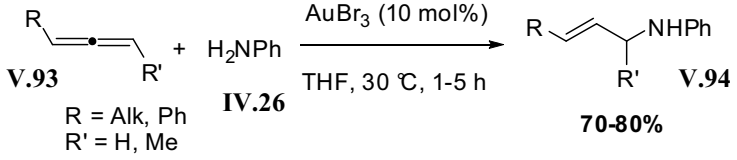


Schéma V-21

Une autre application récente, impliquant un complexe de titane, a également permis de promouvoir l'hydroamination intermoléculaire des allènes[99].

[99] Lee, A. V.; Schafer, L. L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2243.

V.4. Hydroamination des dérivés de l'acide acrylique

L'addition de Michaël est un des procédés les plus anciens conduisant à la formation de liaisons C-C, C-O et C-N. De nombreux exemples utilisent des amines comme nucléophiles. Ces dernières s'additionnent aisément sur des composés carbonylés α,β-insaturés. En particulier, l'addition catalytique et énantiosélective d'amines sur des dérivés de l'acide acrylique offre une voie simple à la synthèse de β-amino-acides. Ces transformations peuvent aussi être considérées comme des réactions d'hydroamination d'oléfines activées. En effet, les acrylates, mais aussi les acrylonitriles, sont des oléfines activées. Tout comme dans le cas du styrène, l'addition d'une amine ou d'un amidure métallique sur ces oléfines activées crée un intermédiaire carbanionique stabilisé par délocalisation des électrons dans la fonction carbonyle ou nitrile (Schéma V-22, [1]). Et lorsque la réaction se fait en présence d'un métal de transition électropositif, capable d'activer l'oléfine, la répartition de charge est telle que l'addition de l'amine en β du groupement électroattracteur est favorisée (Schéma V-22, [2]). Dans les deux cas, le produit Anti-Markovnikov est donc obtenu préférentiellement.

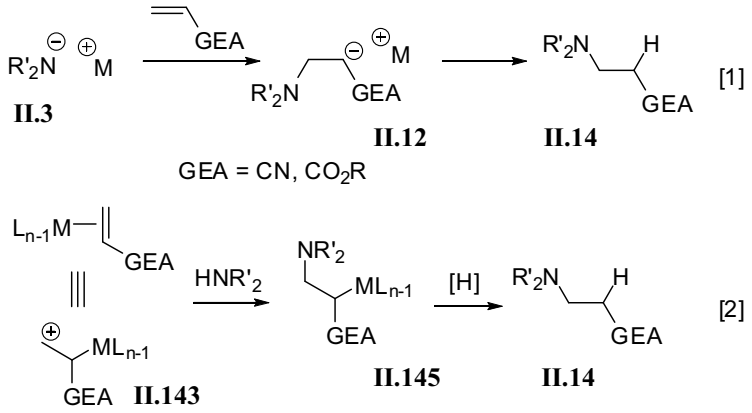


Schéma V-22

De nombreux exemples traitent de l'hydroamination intermoléculaire d'acrylates et d'acrylonitriles, promue par une variété de complexes de métaux de transition, tels que $[Rh(COD)_2]BF_4$, $[Ir(COD)_2]BF_4$ et $Pd(OC(O)CF_3)_2$. Utilisés en quantités catalytiques, ils conduisent à l'addition d'amines primaires ou secondaires sur des cyano-oléfines et des esters α,β-insaturés (Schéma V-23)[100].

[100] Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2001**, *20*, 1960.

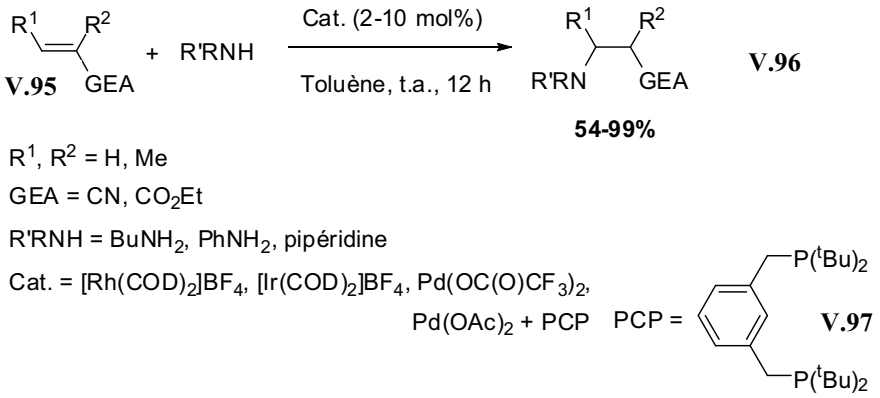


Schéma V-23

Le groupe de A. Togni a utilisé des complexes de nickel et de palladium pour catalyser l'hydroamination asymétrique d'oléfines activées. Pour ce faire, les ligands PPP et P(NHC)P ont été développés (Schéma V-24)[101].

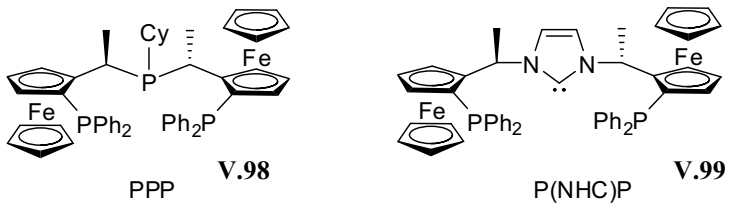


Schéma V-24

[101] (a) Fadini, L.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2003**, 30.
(b) Gischig, S.; Togni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4745.

Si des résultats encourageants ont été observés avec le complexe $[Ni(PPP)(THF)](ClO_4)_2$[101a], les meilleurs sélectivités ont été obtenues avec le système $[Pd(CH_3CN)(3,5\text{-Me-P(NHC)P})](PF_6)_2$ **V.103**. Cette espèce catalyse l'addition asymétrique des amines aliphatiques, telles que la pipéridine, la morpholine et la *N*-méthylpipérazine sur le méthacrylonitrile avec de bons excès énantiomériques (Schéma V-25)[101b].

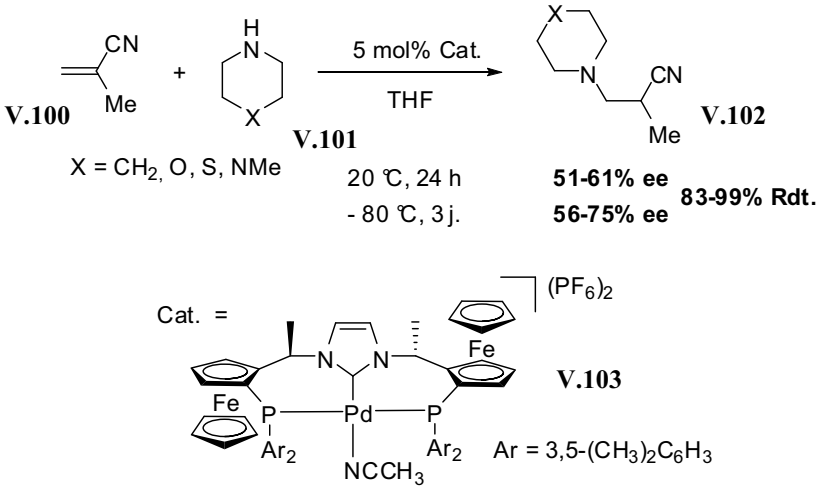


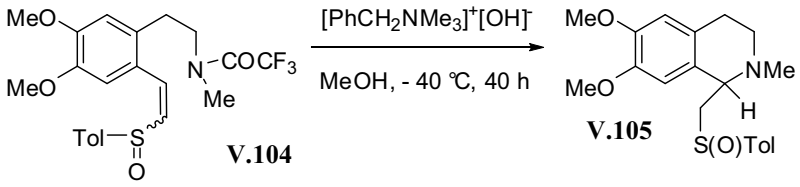
Schéma V-25

L'addition conjuguée d'amines a également été réalisée sur des amides insaturées plus exotiques, telles que des pyrazoles α,β-insaturés[102] ou des vinyl-*N*-oxazolidinones[103]. Ces dernières ont, de nouveau, fourni un accès aisé vers des précurseurs de β-amino-acides.

[102] Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615.
[103] Li, K.; Phua, P. H.; Hii, K. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6237.

V.5. Hydroamination des dérivés soufrés

L'hydroamination d'oléfines activées par un groupement électroattracteur de type sulfoxyde ou sulfone a fait l'objet de quelques études. Comme les acrylates et acrylonitriles, les vinyl-sulfoxydes et -sulfones stabilisent l'intermédiaire anionique formé et favorisent donc les réactions d'hydroamination. Ce procédé a été utilisé par S. G. Pyne pour la synthèse de produits naturels, tels que la (±)-Carnégine[104] et la (±)-Canadine[105]. Dans ces exemples, l'étape-clé de ces synthèses est l'addition conjuguée intramoléculaire de l'amine sur des vinylsulfoxydes chiraux (Schéma V-26).

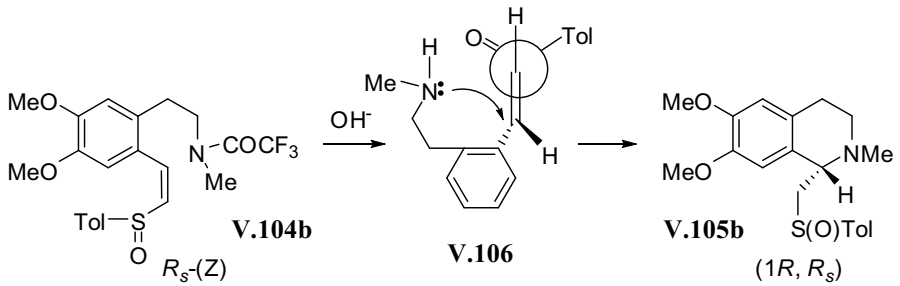


Sulfoxyde	Rdt.	Rapport diastéréoisomères ($1S,R_S$) **V.105a** : ($1R, R_S$) **V.105b**
R_S-(*E*) **V.104a**	65-75%	62:38
R_S-(Z) **V.104b**	96%	16:84

Schéma V-26

[104] (a) Pyne, S. G. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1986**, 1686.
(b) Pyne, S. G.; Chapman, S. L. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1986**, 1688.
[105] Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4737.

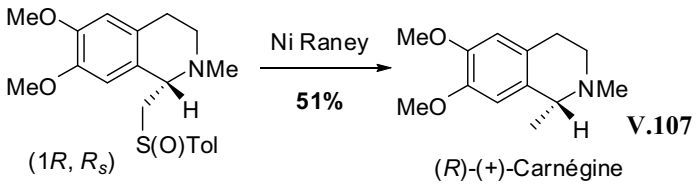
L'hydrolyse basique du vinylsulfoxyde (*E*) **V.104a** a fourni, sous différentes conditions, un mélange des isoquinolines **V.105a** et **V.105b**, toujours en faveur de l'isomère (*S*) **V.105a**. Par contre, une meilleure diastéréosélectivité a été observée lors de l'hydrolyse basique du vinylsulfoxyde (*Z*) **V.104b** qui conduit à l'isomère (*R*) **V.105b** avec un rapport de 16:84. Le mécanisme proposé implique l'attaque de l'amine par la face π la moins encombrée du vinylsulfoxyde **V.104b** (Schéma V-27).



V.104b (R_s-(Z)) **V.106** **V.105b** ($1R, R_s$)

Schéma V-27

En outre, la (*R*)-(+)-Carnégine a été obtenue par désulfurisation de l'isomère (*R*) **V.105b** au nickel de Raney (Schéma V-28).



($1R, R_s$) **V.105b** **V.107** (*R*)-(+)-Carnégine

Schéma V-28

Plus récemment, les vinylsulfones ont été judicieusement utilisées pour la synthèse de pyrrolidines[106]. L'étape-clé de cette méthode implique l'addition de l'amino-alcool **V.108**, dérivé de la (*L*)-alanine, sur la vinylsulfone **V.109** (Schéma V-29). Cette réaction d'hydroamination a lieu en l'absence de catalyseur. La vinylsulfone **V.109** semble donc suffisamment appauvrie en électrons pour réagir sans activation supplémentaire.

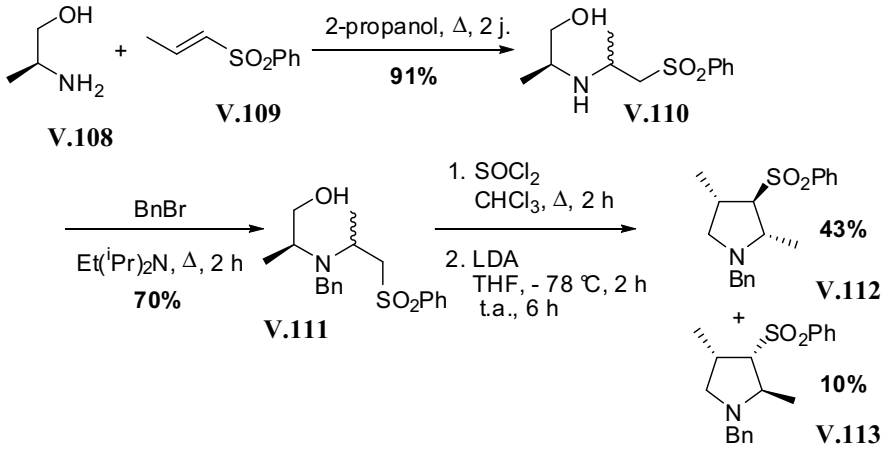


Schéma V-29

Ainsi, après 2 jours au reflux du 2-propanol, un mélange de diastéréoisomères **V.110** (55:45) a été obtenu avec 91% de rendement. L'amine a ensuite été benzylée avant de procéder au remplacement de l'alcool par un chlorure. Finalement, le proton acide en α de la sulfone est arraché par du LDA et l'anion résultant substitue l'atome de chlore, produisant les pyrrolidines **V.112** et **V.113** avec un rendement satisfaisant.

[106] Back, T. G.; Parvez, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9389.

L'hydroamination des vinylsulfures est très peu documentée. Les réactions d'hydroamination décrites sur des vinylsulfures procèdent généralement *via* un processus intermoléculaire et l'oléfine porte toujours un groupement capteur activant, tel une fonction ester, sur le même carbone que le groupement soufré[107].

V.6. Application de notre nouveau procédé catalytique alcalin

Nous avons décrit dans le chapitre III les premiers résultats obtenus dans des réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines non-activées utilisant le *n*-butyllithium comme précatalyseur. L'efficacité et l'importance grandissante de notre système catalytique alcalin dans cette transformation peut également se démontrer par son application dans plusieurs exemples de la littérature. En effet, la publication décrivant l'ensemble de nos premiers résultats[64] a été citée par divers auteurs qui utilisent des conditions similaires sur différents types de substrats[108].

[107] Mylari, B. L.; Beyer, T. A.; Siegel, T. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1011.

[108] (a) van Otterlo, W. A. L.; Pathak, R.; de Koning, C. B.; Fernandes, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9561. (b) Pathak, R.; Naicker, P.; Thompson, W. A.; Fernandes, M. A.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5337. (c) Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6648. (d) Lebeuf, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4557. (e) Lebeuf, R.; Robert, F.; Schenk, K.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4755. (f) Zhang, W.; Werness, J. B.; Tang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2023. (g) Barry, C. S.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8192.

Néanmoins, les quelques cas décrits impliquent toujours des alcènes activés tels que des oléfines aromatiques et des diènes ou des systèmes apparentés. Dès lors, nos conditions alcalines classiques (16 mol% *n*-BuLi, THF, t.a. ou 50 °C) ont suffi pour réaliser l'hydroamination efficace de ces substrats. Dans cette section, nous présenterons brièvement quelques exemples. La description de nos conditions optimales (16 mol% *n*-BuLi, THP/Toluène 1:1, 110 °C) et des résultats obtenus dans ces conditions dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines non-activées a été publiée quelques années plus tard[68]. L'optimisation de la majeure partie de ces résultats a été atteinte par l'application d'un nouveau protocole que nous avons développé sur base d'importants effets de solvants et de températures.

Des quantités catalytiques de *n*-butyllithium (2x16 mol%) ont été utilisées par le groupe de W. A. L. van Otterlo pour réaliser la synthèse des 3-méthyl- et 3,4-diméthyltétrahydroisoquinolines **V.115** par hydroamination intramoléculaire (Schéma V-30)[108a,b].

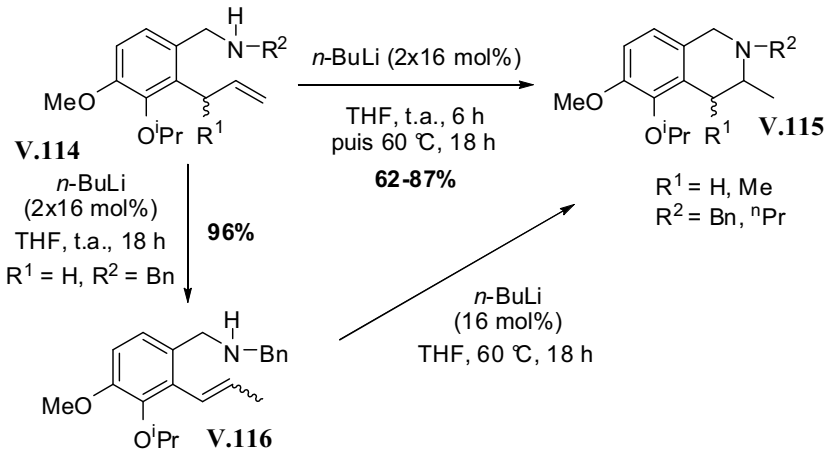


Schéma V-30

Après traitement des aminooléfines **V.114** avec 16 mol% de *n*-BuLi à température ambiante pendant 6 h, suivi d'une seconde addition si nécassaire, le milieu est chauffé à 60 °C pendant 18 h pour former les tétrahydroisoquinolines **V.115** avec de bons rendements. Les oléfines de départ **V.114** sont des dérivés allyliques du styrène. Comme nous l'avons expliqué précédemment (Voir section V.1.), le styrène et ses dérivés sont des substrats favorables à l'hydroamination. Lorsque le substrat allylique **V.114** avec R^1 = H et R^2 = Bn a été soumis aux conditions réactionnelles (2x16 mol% *n*-BuLi, THF) à température ambiante, le produit isomérisé **V.116** a été isolé avec un excellent rendement. Par conséquent, nous pouvons supposer que l'étape initiale de la réaction d'hydroamination implique l'isomérisation du groupement allylique pour former l'intermédiaire styrénique **V.116**, thermodynamiquement plus stable mais dans lequel l'alcène est activé. L'addition de 16 mol% de *n*-BuLi et le maintien de la réaction à 60 °C pendant 18 h ont conduit au produit hydroaminé désiré **V.115** (R^1 = H, R^2 = Bn).

L'hydroamination intramoléculaire énantiosélective d'oléfines aromatiques a été réalisée en utilisant une quantité catalytique de *n*-BuLi en présence de bis-oxazolines chirales (Schéma V-31)[108c]. Les réactions ont été réalisées dans le toluène à - 60 °C et ont fourni les produits de cyclisation *exo* **V.118** avec des excès énantiomériques élevés, en faveur de l'isomère (*S*) dans la plupart des cas.

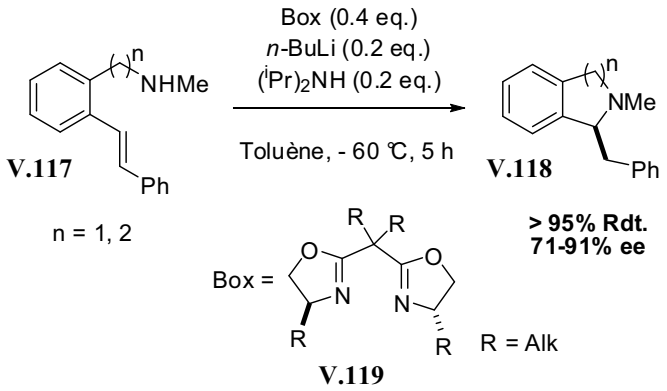


Schéma V-31

La formation régiosélective du produit *exo* implique un contrôle cinétique de la réaction en faveur de la cyclisation *exo* par rapport à l'attaque *endo*. En effet, lorsque la réaction a été effectuée dans le THF sur le substrat **V.117** (n = 1), le produit de cyclisation *endo* devient majoritaire après 24 h de réaction. Diverses expériences ont montré que l'adduit *endo* est le produit thermodynamique. Les conditions catalytiques utilisées dans le toluène opèrent donc bien avec un contrôle cinétique de la réaction d'hydroamination asymétrique des aminooléfines **V.117** pour former les adduits *exo* **V.118** correspondants.

Le groupe de Y. Landais a utilisé des quantités catalytiques de LDA[108d] et de *n*-BuLi[108e] pour réaliser l'hydroamination intramoléculaire de cyclohexa-2,5-diènes (Schéma V-32).

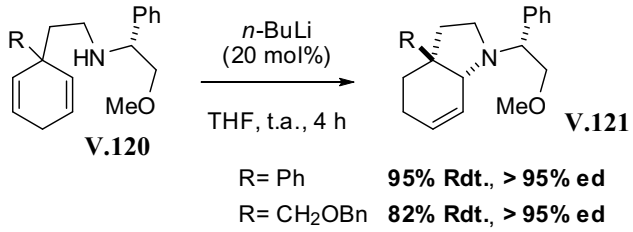


Schéma V-32

Cette transformation a mené aux amines bicycliques correspondantes **V.121** avec une diastéréo- et une régiosélectivité élevée (> 95%). De plus, cette étude a montré que la réaction ne procèdait pas *via* une hydroamination directe d'une des oléfines diastéréotopiques, mais impliquait plutôt la protonation régiosélective d'un anion pentadiènyle. L'addition de l'amidure de lithium sur la double liaison du diène 1,3 résultant est alors un processus favorisé dans les conditions d'hydroamination. La réaction se terminerait par une protonation régiosélective de l'anion allylique final.

Ces réactions d'hydroamination formelle des cyclohexa-2,5-diènes offre un accès intéressant au noyau bicyclique azoté **V.122** de divers alcaloïdes tels que la crinine, l'aspidospermidine et la strychnine (Schéma V-33).

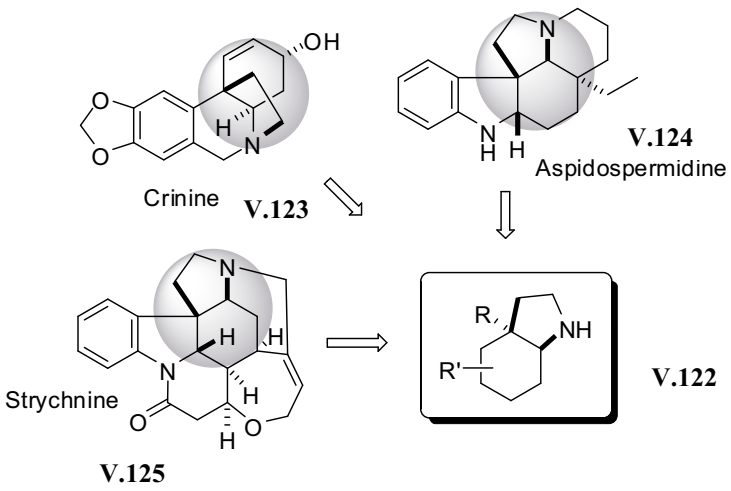


Schéma V-33

L'application la plus récente de notre système consiste en l'hydroamination intramoléculaire d'ènynes conjugués **V.126** catalysée par 20 mol% de *n*-butyllithium (Schéma V-34)[108f]. Ces réactions procèdent avec succès dans le THF, à basse température (- 78 °C), et génèrent les pyrrolidines **V.127** substituées par un groupement allène. L'une d'entre elles (R^1 = *n*-pentyle, R^2 = Me) a été convertie en deux produits naturels : l'irniine et l'irnidine en 3 étapes supplémentaires.

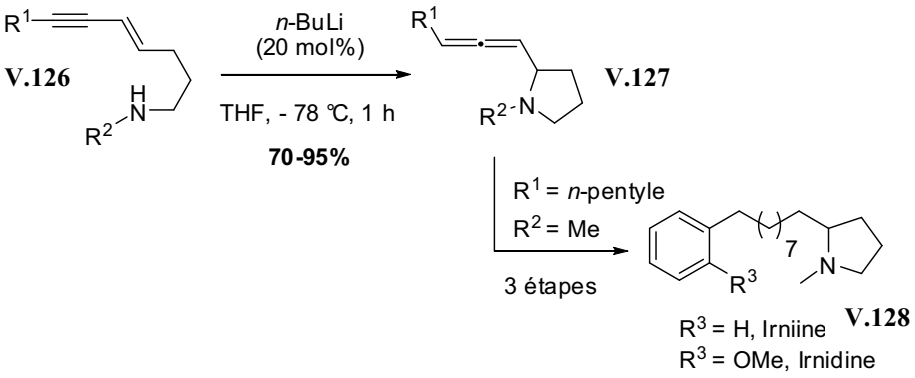


Schéma V-34

L'ensemble de ces applications montre bien l'intérêt de notre système catalytique basique en synthèse organique. En effet, il offre un accès aisé aux intermédiaires synthétiques d'une grande variété d'alcaloïdes. Toutefois, ces conditions basiques ne nous permettent pas d'effectuer l'hydroamination d'oléfines disubstituées. De plus, l'adduit résultant possède moins de fonctionnalité que son précurseur oléfinique. C'est pourquoi, dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons plus particulièrement à la substitution de l'alcène en plaçant éventuellement sur la chaîne carbonée divers hétéroatomes. L'hydroamination de ces précurseurs ainsi fonctionnalisés offrirait un accès aisé à la synthèse de composés diversement substitués.

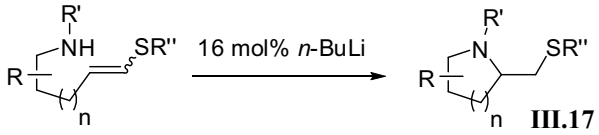
CHAPITRE VI : Hydroamination des vinylsulfures – Résultats et Discussions

VI.1. Hydroamination intramoléculaire au *n*-butyllithium

VI.1.1. Objectifs de ce projet

L'analyse de tous les résultats que nous avons obtenus dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales, décrits dans le chapitre III, a suggéré diverses possibilités pour restreindre davantage les limitations de notre méthodologie. Dans un premier temps, nous avons imaginé réduire certains temps de réaction encore fort longs et ainsi optimiser la synthèse des pipéridines. D'autre part, il serait intéressant de promouvoir l'hydroamination intramoléculaire des oléfines 1,2-disubstituées, voire même tri- ou tétrasubstituées. En effet, nous avons remarqué que les aminooléfines, précurseurs des cycles à 6 chaînons, et conduisant aux produits isomérisés, n'engendraient pas le cycle à 5 chaînons par hydroamination intramoléculaire de l'oléfine interne (réaction 5-*exo*-trig). Nous avons également envisagé la synthèse d'hétérocycles azotés plus fonctionnalisés, porteurs de groupements plus complexes qu'un simple méthyle. En effet, de nombreuses fonctions (alcool, alkyle, aldéhyde, cétone,…) sont présentes dans la structure de la plupart des alcaloïdes.

Pour y parvenir, nous avons pensé introduire un groupement soufré sur l'oléfine terminale. Ces diverses réflexions nous ont donc amenés à étendre le champ d'application de notre méthodologie à l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures. Tout d'abord, nous avons envisagé la synthèse de diverses pyrrolidines **III.17** (n = 1) et pipéridines **III.17** (n = 2), au départ des vinylsulfures **III.16** correspondants, par l'utilisation de notre système catalytique au *n*-BuLi (Schéma VI-1).

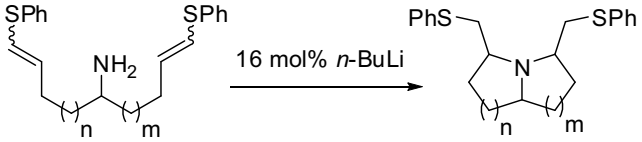


III.16

R = H, Me, Et
R' = H, Et, Bn
R" = Me, Ph
n = 1, 2

Schéma VI-1

Si cette étude s'avère convaincante, nous l'appliquerons ensuite à la synthèse de bicycles azotés par double réaction d'hydroamination intramoléculaire des divinylsulfures **VI.1** (Schéma VI-2).



VI.1 n, m = 1, 2 **VI.2**

Schéma VI-2

Si elle s'avère fructueuse, cette approche permettrait d'améliorer la synthèse de pyrrolizidines fonctionnalisées (n = m = 1) et d'accéder aux indolizidines (n = 1, m = 2) et aux quinolizidines (n = m = 2) correspondantes.

Un aboutissement intéressant de cette partie de notre projet de recherche consiste en la transformation du groupement soufré sur les hétérocycles azotés **III.17**, formés par hydroamination, en des fonctions plus couramment rencontrées dans la structure des alcaloïdes (Schéma VI-3).

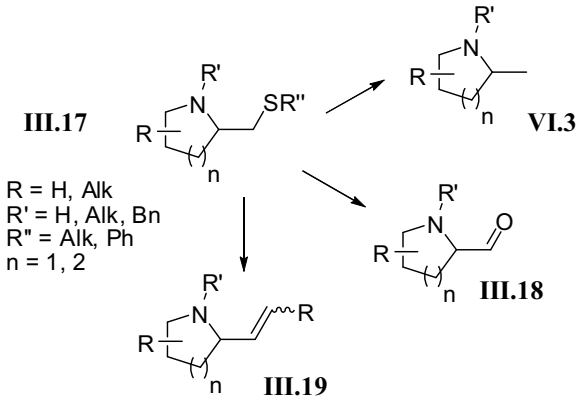


Schéma VI-3

Le clivage de la liaison C-S permettrait de retrouver les produits **VI.3**, formés par hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales. Dès lors, il serait intéressant de comparer l'hydroamination des vinylsulfures à celle des oléfines terminales au niveau de l'efficacité et des vitesses de réaction.

Nous avons également imaginé des modifications structurales plus élaborées telles que réaction de Pummerer ou oléfination de Julia qui convertiraient les groupements soufrés respectivement en aldéhydes **III.18** et alcènes **III.19** correspondants.

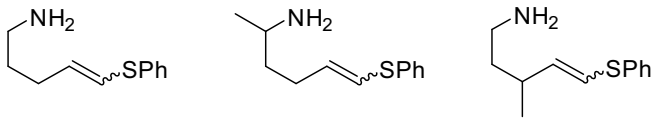
VI.1.2. Synthèse des pyrrolidines

Nous étions bien conscients qu'un alcène portant un groupement soufré est plus riche en électrons que l'oléfine terminale correspondante (groupement soufré électrodonneur). Néanmoins, nous avons tout de même décidé de tenter l'hydroamination des vinylsulfures. Dans un premier temps, nous avons étudié le comportement des amines primaires dans les réactions d'hydroamination des vinylsulfures en vue de la synthèse des pyrrolidines. Nous avons ensuite comparé leur réactivité avec celle des amines secondaires correspondantes.

VI.1.2.1. Synthèse des amino-vinylsulfures

VI.1.2.1.1. Synthèse des amines primaires

Nous avons synthétisé trois amines primaires : la 5-(thiophényl)pent-4-èn-1-amine **VI.4**, la 6-(thiophényl)hex-5-èn-2-amine **VI.5** et la 3-méthyl-5-(thiophényl)pent-4-èn-1-amine **VI.6** (Schéma VI-4).



VI.4 **VI.5** **VI.6**

Schéma VI-4

Claude Pépin a élaboré la synthèse de l'amino-vinylsulfure **VI.4** au cours de son mémoire de licence[109]. Nous avons reproduit cette synthèse et avons amélioré considérablement les résultats obtenus lors des réactions d'hydroamination. L'aminooléfine **VI.4** a été obtenue en 4 étapes au départ du 4,4-diéthoxybutan-1-amine **VI.7** commercial (Schéma VI-5).

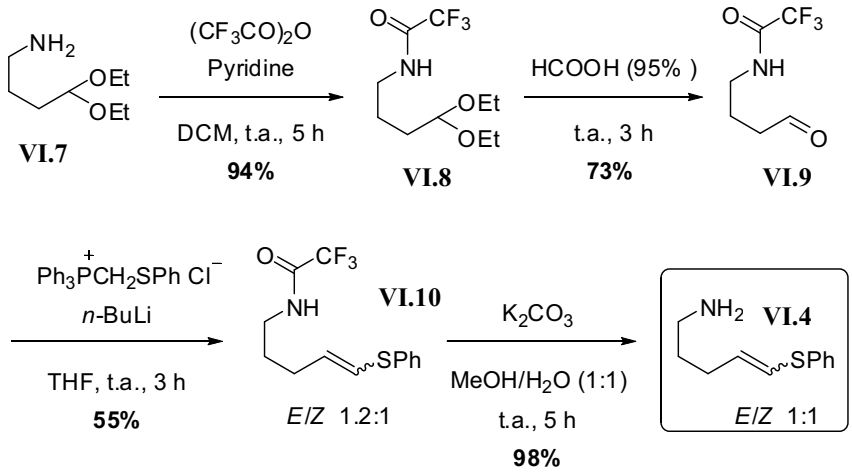
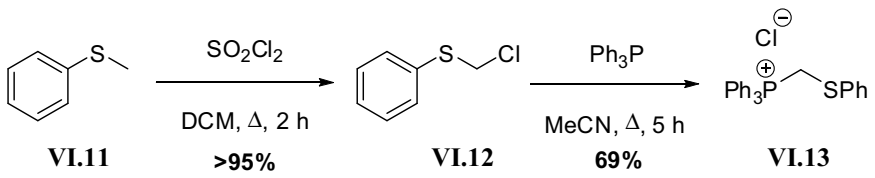


Schéma VI-5

[109] Claude Pépin, Mémoire de licence, *Hydroamination catalytique d'oléfines faiblement activées*, **2006**, UCL.

Dans un premier temps, l'amine **VI.7** a été protégée à l'aide d'anhydride trifluoroacétique, en présence de pyridine, pour former la trifluoroacétamide correspondante **VI.8**[110]. La deuxième étape consiste en la déprotection de l'acétal **VI.8** en milieu acide aqueux. L'aldéhyde résultant **VI.9** a ensuite été converti en vinylsulfure **VI.10** par une réaction de Wittig. L'ylure de phosphore approprié a été généré *in situ* par traitement du chlorure de (phénylthiométhyl)triphénylphosphonium avec du *n*-butyllithium. Ce sel de phosphonium **VI.13** a été préalablement synthétisé en deux étapes au départ du thioanisole **VI.11** (Schéma VI-6)[111].



VI.11 **VI.12** **VI.13**

Schéma VI-6

Le vinylsulfure **VI.10** a été obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z* dans un rapport 1.2:1 (Schéma VI-5). Finalement, l'amine **VI.4** a été générée par traitement quantitatif de la trifluoroacétamide **VI.10** en milieu basique. Nous avons ainsi isolé notre premier précurseur aminé prêt à subir la cyclisation sur la fonction vinylsulfure.

[110] Lam, P. Y. S.; et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4405.
[111] (a) Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648-2650.
(b) Cameron, A. G.; Hewson, A. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 2979.

Pour éviter les étapes de protection et de déprotection de l'amine, nous avons décidé d'utiliser un composé nitro qui pourrait être directement réduit en amine en fin de séquence. Suivant cette approche, la synthèse de l'amino-vinylsulfure **VI.5** a débuté par la formation du nitro-aldéhyde **VI.15** (Schéma VI-7). Pour ce faire, l'addition de Michaël du nitroéthane sur l'acroléine a été effectuée en présence d'alumine basique à 0 °C[112]. Le 4-nitropentanal **VI.15** a été isolé avec un rendement modéré de 49%.

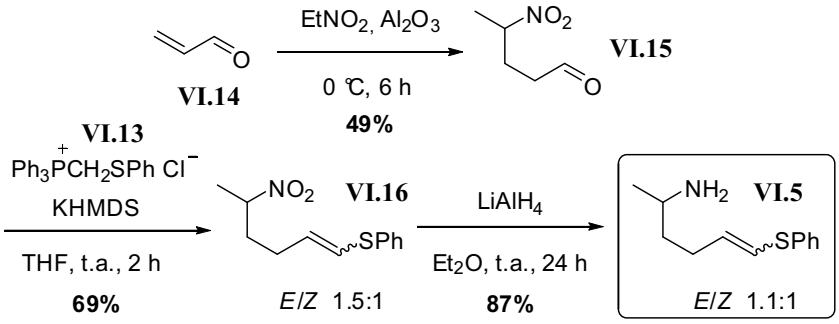


Schéma VI-7

La deuxième étape consiste en la réaction de Wittig entre l'aldéhyde **VI.15** et l'ylure de phosphore généré *in situ* par déprotonation du sel de phosphonium **VI.13**. Le vinylsulfure **VI.16** a été isolé sous forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z* dans un rapport 1.5:1. Après de nombreux essais dans différentes conditions, la réduction du groupement nitro a été effectuée de manière efficace par l'utilisation de 3 équivalents de $LiAlH_4$.

[112] Ballini, R.; Petrini, M. *Synthesis* **1986**, 1024.

Elle a conduit à l'obtention de l'amine primaire désirée **VI.5** avec un rendement de 87%.

Finalement, nous avons envisagé d'appliquer cette séquence à la synthèse de l'amino-vinylsulfure **VI.6** portant un substituant méthyle en α de l'oléfine. Malheureusement, l'addition de Michaël du nitrométhane sur la méthacroléine n'a pas conduit à l'aldéhyde désiré mais à un mélange de produits résultant soit d'une dégradation, soit d'une polymérisation probable de la méthacroléine. Nous avons donc changé de stratégie pour obtenir le nitro-aldéhyde approprié **VI.19** (Schéma VI-8). Dans ce cas, l'addition 1,4 du nitrométhane sur le méthacrylate d'éthyle **VI.17**, en présence de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine comme base, permet d'obtenir le nitro-ester correspondant **VI.18**[113].

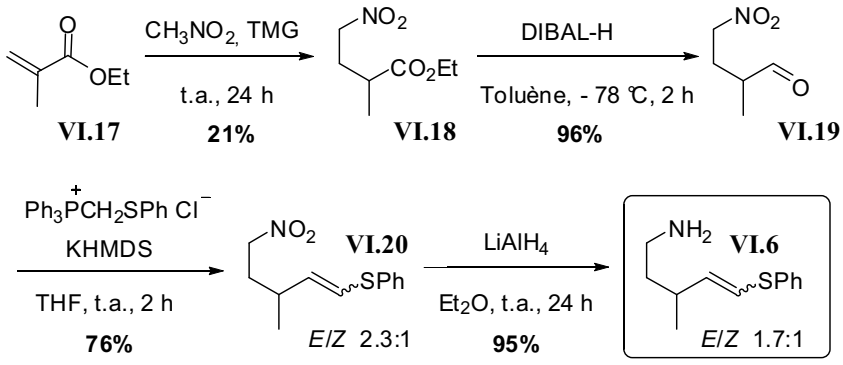
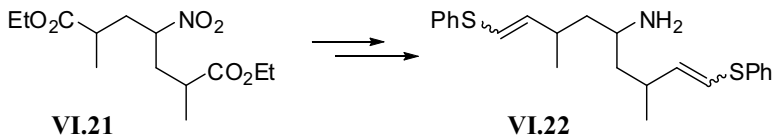


Schéma VI-8

[113] Yamashita, D. S.; and al. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1597.

Toutefois, cette réaction conduit, non seulement à l'ester désiré **VI.18**, mais aussi au nitro-diester **VI.21** (Schéma VI-9) résultant de l'addition de l'anion du monoester **VI.18** sur le méthacrylate **VI.17**. Heureusement, le nitro-ester **VI.18** a pu être isolé avec un rendement de 21% et employé dans l'étape suivante. La réduction sélective de cet ester en aldéhyde **VI.19** a été réalisée à l'aide de l'hydrure de diisobutylaluminium, à basse température (-78 °C)[113]. Le 2-méthyl-4-nitrobutanal **VI.19** a été obtenu avec un excellent rendement et a été engagé dans la réaction de Wittig utilisée dans la séquence précédente. Le vinylsulfure **VI.20** a été isolé avec un bon rendement. Il est obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z* de 2.3 pour 1. Enfin, le groupement nitro a été réduit en amine par l'utilisation de $LiAlH_4$. Nous avons ainsi isolé notre troisième précurseur **VI.6**, prêt à subir l'hydroamination intramoléculaire, avec un excellent rendement et sous la forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z* d'environ 1.7 pour 1. Il est intéressant de noter que le nitro-diester **VI.21**, formé au cours de la première étape, a pu être isolé avec un rendement de 33%. Ce produit a été transformé ultérieurement en un amino-divinylsulfure **VI.22**, précurseur de bicycle fusionné de type pyrrolizidine fonctionnalisée (Schéma VI-9). Nous décrirons sa formation et la synthèse des bicycles correspondants dans la suite de ce chapitre.



VI.21 **VI.22**

Schéma VI-9

Au cours de son mémoire de licence[114], Laetitia Sampoux a reproduit la synthèse de l'amine primaire **VI.5** portant un substituant méthyle en α de l'azote (Schéma VI-7). Elle a ensuite appliqué la séquence décrite dans le schéma VI-8 à la synthèse de l'amino-vinylsulfure **VI.27** possédant un substituant méthyle en β de l'azote (Schéma VI-10). Dans ce cas, la synthèse est identique à celle du substrat **VI.6** mais démarre du crotonate d'éthyle.

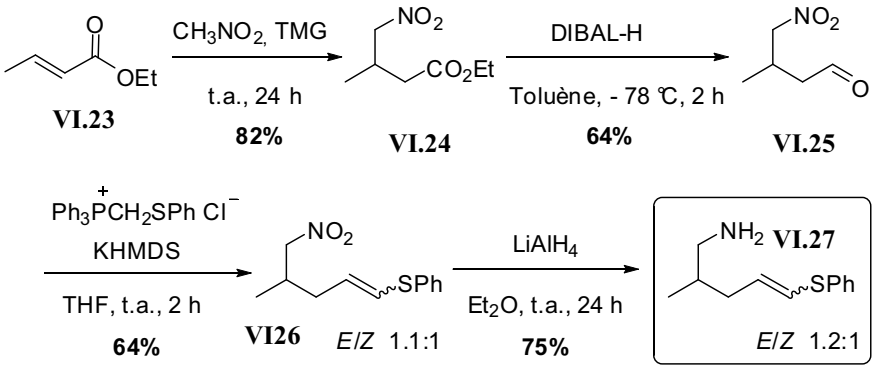
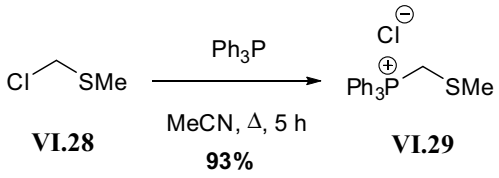


Schéma VI.10

De manière à comparer l'effet de différents groupements soufrés sur l'efficacité et la sélectivité de la réaction d'hydroamination, nous avons également synthétisé deux vinylsulfures portant un groupement –SMe plutôt que –SPh. Pour ce faire, nous avons préparé le sel de phosphonium approprié **VI.29** par la même voie de synthèse que son homologue –SPh (Schéma VI-11).

[114] Laetitia Sampoux, Mémoire de licence, *Hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures*, **2007**, UCL.

Ce sel **VI.29** a été obtenu en une seule étape, avec un excellent rendement, à partir du (chlorométhyl-)méthylsulfure **VI.28**, commercialement disponible.



VI.28 **VI.29**

Schéma VI-11

Le sel de phosphonium **VI.29** a été utilisé dans la réaction de Wittig subséquente avec les aldéhydes **VI.15** et **VI.19**, obtenus précédemment (Schéma VI-12). Pour la synthèse des vinylsulfures –SMe **VI.30** et **VI.31**, nous avons suivi la même séquence que celle utilisée pour la formation de leurs homologues –SPh (Schémas VI-7 et VI-8). Dans les mêmes conditions réactionnelles, la réaction de Wittig avec le nouveau sel de phosphonium **VI.29**, suivie de la réduction des composés nitro, a conduit à la formation des 2 amines primaires supplémentaires **VI.30** et **VI.31**. Ces vinylsulfures ont été obtenus avec d'excellents rendements, sous forme de mélanges d'isomères *E*/*Z* dans des rapports de 2.1:1 et de 2.8:1 respectivement.

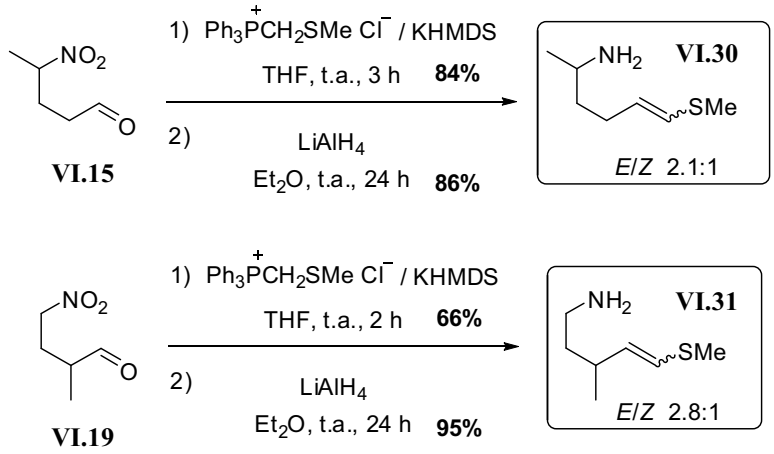


Schéma VI-12

VI.1.2.1.2. Synthèse des amines secondaires

Comme dans le cas des oléfines terminales, nous avons comparé la réactivité des amines secondaires, au cours de la réaction d'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures, à celle de leurs homologues primaires. Pour ce faire, nous avons synthétisé trois amines secondaires **VI.33**, **VI.34** et **VI.35** suivant, à chaque fois, la même procédure en deux étapes au départ des amines primaires correspondantes (Schéma VI-13).

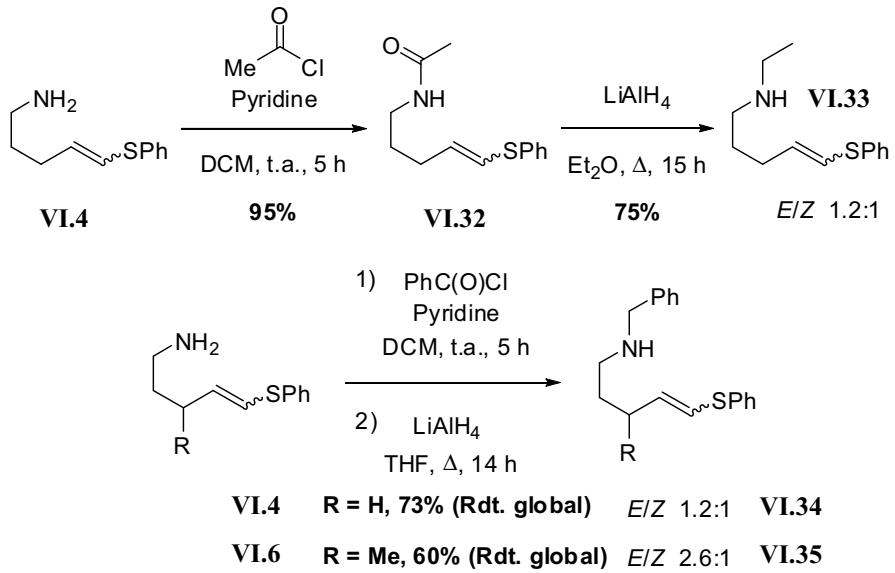
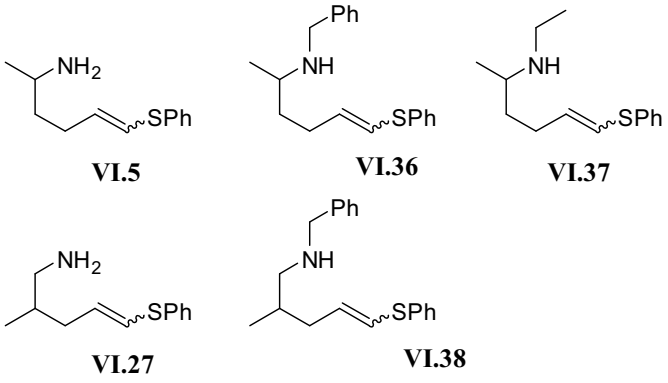


Schéma VI-13

L'acétamide **VI.32** a été isolée après acétylation de l'amine primaire **VI.4** à l'aide de chlorure d'acétyle en présence de pyridine. Cette amide a ensuite été réduite au $LiAlH_4$ pour former l'amine **VI.33**, substituée par un groupement éthyle. De façon analogue, les amines secondaires benzylées **VI.34** et **VI.35** ont été obtenues par benzoylation des amines primaires correspondantes, suivie de la réduction des amides intermédiaires que nous n'avons pas isolées dans ces 2 cas. La réduction de ces trois amides a été réalisée dans le THF ou dans l'éther.

Nous avons ainsi obtenu trois amines secondaires avec de bons rendements. Ces substrats ont été isolés sous forme de mélanges d'isomères *E*/*Z* dans des rapports de 1.2:1 et de 2.6:1.

Les amines primaires **VI.5** et **VI.27** ont également été soumises aux conditions de synthèse des amines secondaires décrites ci-dessus pour obtenir trois substrats supplémentaires : **VI.36**, **VI.37** et **VI.38** (Schéma VI-14)[114].



VI.5 **VI.36** **VI.37**

VI.27 **VI.38**

Schéma VI-14

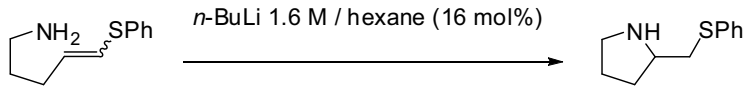
Nous disposions ainsi d'une belle série d'amino-vinylsulfures, substitués par un groupement méthyle dans différentes positions, prêts à former les pyrrolidines correspondantes par hydroamination intramoléculaire catalysée au *n*-BuLi.

VI.1.2.2. Hydroamination

Avec la collaboration de Laetitia Sampoux[114], nous avons effectué les réactions d'hydroamination intramoléculaire en utilisant notre système catalytique au *n*-BuLi sur les quatre amines primaires et les six amines secondaires correspondantes.

VI.1.2.2.1. Hydroamination des amines primaires

Nous avons tout d'abord étudié l'hydroamination des amines primaires et avons commencé par soumettre le vinylsulfure **VI.4** à nos conditions basiques initiales (Schéma VI-15). Le substrat **VI.4** a été engagé à une concentration de 0.5 M dans le THF et 16 mol% d'une solution de *n*-BuLi (1.6 M dans l'hexane) ont été ajoutés au milieu réactionnel. En raison des résultats antérieurs obtenus dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales (Chapitre III, Section III.2.), nous avons directement commencé notre investigation en chauffant le milieu réactionnel à 50 °C[109]. A notre grande surprise, la cyclisation du substrat **VI.4** a conduit exclusivement au produit d'hydroamination désiré **VI.39** après seulement une heure de réaction.



VI.4 **VI.39**

Schéma VI-15

Dès lors, nous avons testé cette réaction à température ambiante et, à notre grande satisfaction, nous avons remarqué qu'une heure de réaction a également suffi à la conversion complète du vinylsulfure **VI.4** en la pyrrolidine correspondante **VI.39**. Finalement, le résultat le plus remarquable que nous ayons obtenu est l'hydroamination complète de cette amine primaire **VI.4** après seulement **5 minutes** de réaction à température ambiante.

En outre, il est intéressant de rappeler que l'hydroamination de l'aminooléfine **II.22**, ne portant pas de groupement soufré sur l'oléfine et aucun substituant sur la chaîne carbonée, avait requis 5 jours de réaction à 110 °C dans un mélange de solvants THP/Toluène (Schéma VI-16).

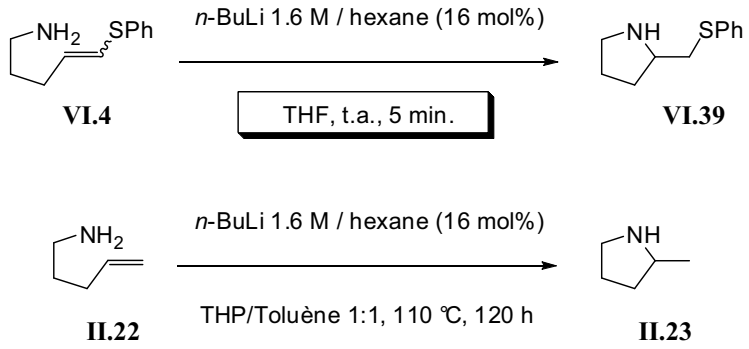
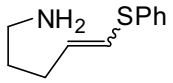
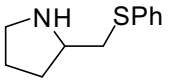
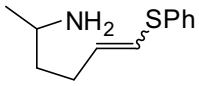
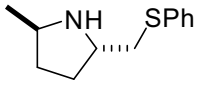
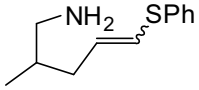
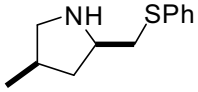
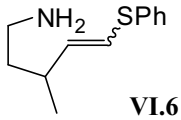
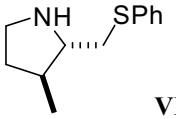


Schéma VI-16

La présence d'un groupement soufré sur la double liaison a donc une influence majeure sur le cours de la réaction d'hydroamination. Nous avons déjà pu montrer, par cette première réaction, qu'elle conduit à une diminution impressionnante des temps de réaction (Schéma VI-16). Nous discuterons de cet effet positif et de la réactivité des vinylsulfures dans la suite de ce chapitre.

Par la suite, nous avons donc appliqué ces conditions douces (16 mol% *n*-BuLi, THF, t.a.) à l'hydroamination intramoléculaire des différents vinylsulfures. La table VI-1 reprend les excellents résultats obtenus au départ des quatre amines primaires dont l'oléfine est substituée par un groupement –SPh. En effet, les pyrrolidines correspondantes ont toutes été formées en moins de 5 minutes de réaction à température ambiante.

Table VI-1. Synthèse des pyrrolidines par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures.

Substrat	Produit[a]	Tps	Rdt. (%)	r.d. (*cis*/*trans*)
 **VI.4**	 **VI.39**	5 min.	93	/
 **VI.5**	 **VI.40**	5 min.	79	1:3
 **VI.27**	 **VI.41**	5 min.	81	3.5:1
 **VI.6**	 **VI.42**	5 min.	89	1:11.5

[a] *n*-BuLi (16 mol%), THF, concentration : 0.5 M, température ambiante.

Ces quatre pyrrolidines ont été obtenues avec d'excellents rendements et trois d'entre elles sont présentes sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'isomère majoritaire est présenté dans la table VI-1 et nous avons observé des rapports moyens à excellents allant jusqu'à 11.5 pour 1 en faveur de l'isomère *trans* de la pyrrolidine **VI.42**. Ces proportions relatives entre les produits *cis* et *trans* ont été déterminées par RMN du proton par comparaison des intensités des signaux des groupes méthyles substituant les pyrrolidines **VI.40**, **VI.41** et **VI.42**. L'identification des isomères majoritaires a, quant à elle, été réalisée par analyse NOE.

Les réactions d'hydroamination ont été effectuées au départ des vinylsulfures **VI.4**, **VI.5**, **VI.27** et **VI.6** présents sous forme de mélanges d'isomères *E*/*Z* allant de 1:1 à 1.7:1 (Voir synthèse des amino-vinylsulfures). Afin de déterminer si l'isomérie géométrique avait un effet sur l'orientation relative prise par les substituants lors de la cyclisation des pyrrolidines, nous avons séparé les isomères du composé nitro **VI.20**, présents sous la forme d'un mélange *E*/*Z* de 2.3:1, par chromatographie sur gel de silice (Schéma VI-17). Une longue et large colonne a été utilisée pour réaliser cette séparation difficile (élution avec un mélange 1:20 Et_2O/hexane). Cette méthode de purification nous a permis d'obtenir l'isomère *Z* **VI.20b** pur ainsi que l'isomère *E* **VI.20a** contenant seulement quelques traces de l'isomère *Z* (*E*/*Z* 10:1). Hélas, l'oléfine *Z* s'est avérée constituer une forme instable de ce vinylsulfure. Après quelques jours, elle était à nouveau contaminée par la présence de son isomère *E*.

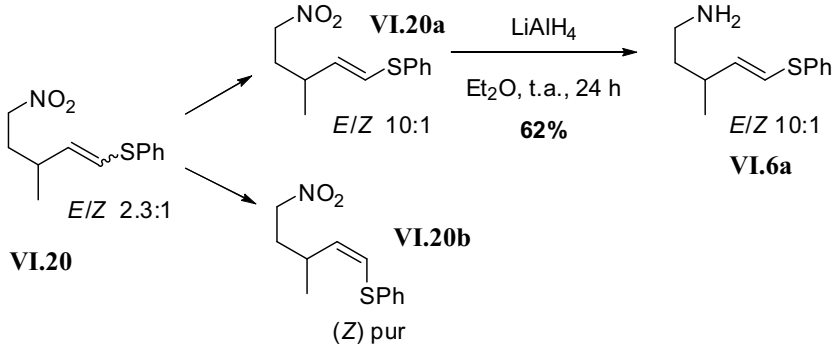


Schéma VI-17

Le composé nitro **VI.20a**, sous la forme *E* majoritaire du vinylsulfure, a ensuite été réduit en amine **VI.6a** dans nos conditions habituelles de réduction.

Finalement, la réaction d'hydroamination intramoléculaire de ce vinylsulfure **VI.6a** présent sous la forme très prépondérante de l'isomère *E* a été étudiée (Schéma VI-18). De manière un peu inattendue, nous avons obtenu la pyrrolidine correspondante sous la forme d'un mélange des diastéréoisomères *cis*/*trans* (1:9) proche de celui observé au départ du mélange d'isomères *E/Z* de 2.3:1 (1:11.5). Il semble donc que cette réaction ne soit pas stéréocontrôlée et que d'autres facteurs que la géométrie de l'alcène soient responsables de la stéréochimie de l'hétérocycle final.

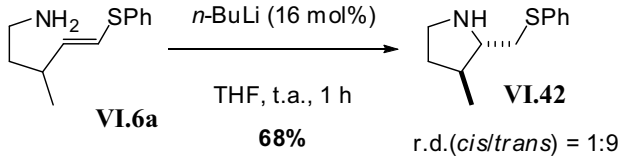


Schéma VI-18

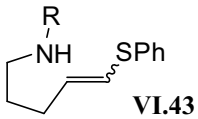
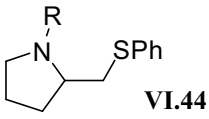
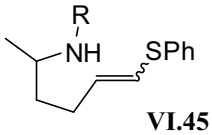
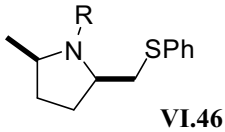
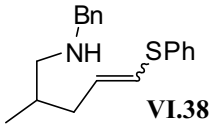
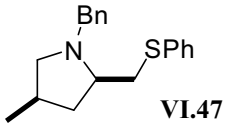
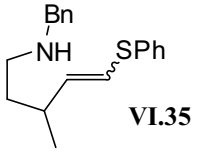
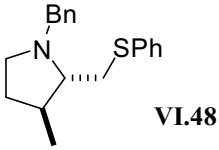
Etant donné que le rapport *E*/*Z* des vinylsulfures de départ a peu d'influence sur la stéréochimie des produits hydroaminés, nous avons continué à étudier les réactions d'hydroamination sur les mélanges d'isomères *E*/*Z*.

VI.1.2.2.2. Hydroamination des amines secondaires

Après avoir réussi à cycliser les amines primaires, nous avons ensuite étudié le comportement des amines secondaires dans les réactions d'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures au *n*-butyllithium.

Etant donné les résultats impressionnants obtenus au départ des amines primaires, nous étions très optimistes quant à l'hydroamination de leurs homologues secondaires. Dès lors, nous avons utilisé les mêmes conditions réactionnelles, directement à température ambiante. A notre grande satisfaction, la cyclisation des amines secondaires est particulièrement efficace dans ces conditions et elle ne requiert que 5 minutes de réaction, à température ambiante, dans tous les cas étudiés (Table VI-2).

Table VI-2. Synthèse des pyrrolidines par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures.

Substrat	Produit[a]	R	Rdt. (%)	r.d. (*cis*/*trans*)
 **VI.43**	 **VI.44**	Et Bn	86 76	/ /
 **VI.45**	 **VI.46**	Et Bn	72 77	6:1 10:1
 **VI.38**	 **VI.47**	/	83	1.5:1
 **VI.35**	 **VI.48**	/	71	1:16

[a] *n*-BuLi (16 mol%), THF, concentration : 0.5 M, température ambiante, 5 minutes.

Nous avons effectué les réactions d'hydroamination des 4 amines secondaires **VI.43 et VI.45** (R = Et, Bn) ainsi que **VI.38** et **VI.35** que nous avons synthétisées au cours de ce projet. Dans tous les cas, un temps de réaction de 5 minutes suffit pour obtenir la pyrrolidine désirée. Etant donné la réactivité exacerbée des amines secondaires par rapport à leurs homologues primaires, nous supputons que chacune de ces réactions soit même terminée instantanément.

Nous avons ainsi obtenu ces 6 pyrrolidines avec de bons rendements et des rapports de diastéréoisomères moyens à excellents. Par exemple, la pyrrolidine **VI.48** a été formée presqu'exclusivement sous la forme *trans* (r.d. = 1:16). Seule la stéréochimie des isomères majoritaires des pyrrolidines **VI.46** (R = Et, Bn) n'a pas pu être déterminée par des analyses NOE. Cependant, la comparaison des spectres protons de différents produits hydroaminés obtenus dans ces réactions et dans nos transformations antérieures, nous permet d'attribuer l'isomère *cis* des pyrrolidines **VI.46** comme étant le produit majoritaire dans les deux cas. Cette étude stéréochimique a été détaillée dans le mémoire de licence de Laetitia Sampoux[114]. D'autres méthodes devront être développées afin de confirmer de manière non-ambiguë ces attributions.

VI.1.2.2.3. Comparaison des vinylsulfures –SPh et –SMe

Notre nouvelle méthodologie développée pour l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures offre, à nos connaissances, un des accès les plus aisés à la synthèse des pyrrolidines. En outre, cette méthodologie s'applique à une grande variété de substrats et n'a encore rencontré aucune limitation lors de la formation de ces hétérocycles azotés à 5 chaînons.

En effet, nous avons fait varier la position d'un substituant méthyle le long de la chaîne carbonée séparant la fonction amine de la double liaison. Nous avons appliqué notre procédure à diverses amines primaires et secondaires. Enfin, un effet de type Thorpe-Ingold n'est pas indispensable pour réaliser avec succès ces cyclisations intramoléculaires. Les phénylvinylsulfures se sont donc avérés suffisamment efficaces pour la synthèse des pyrrolidines par hydroamination catalysée au *n*-BuLi. Néanmoins, nous étions intrigués de savoir si cette méthodologie connaîtrait autant de succès avec des alkylvinylsulfures. Nous avons donc envisagé de comparer la réactivité des oléfines substituées par un –SPh et un –SMe. La synthèse des deux vinylsulfures portant un groupe –SMe a été décrite auparavant (p.285). Nous avons tout d'abord soumis le substrat **VI.31** à nos conditions basiques d'hydroamination (Schéma VI-19).

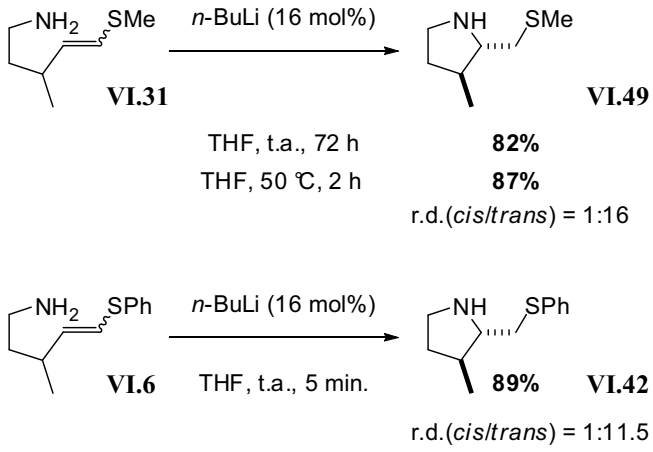
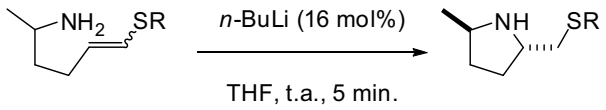


Schéma VI-19

L'addition de 16 mol% de *n*-BuLi au substrat **VI.31**, portant un substituant –SMe sur l'oléfine, a conduit également à la pyrrolidine correspondante **VI.49** avec un bon rendement (82%) lorsque la réaction est réalisée dans le THF à température ambiante. Toutefois, cette réaction a requis un temps bien plus long (72 h) que dans le cas du phénylvinylsulfure **VI.6** (5 min.). L'hydroamination du méthylvinylsulfure **VI.31** a ensuite été réalisée dans le THF à 50 °C pour former la même pyrrolidine **VI.49** avec un rendement similaire, après seulement 2 h de réaction. Le vinylsulfure **VI.31** semble donc moins réactif que son analogue **VI.6**. Cependant, son utilisation semble conduire à une sélectivité *cis*/*trans* plus élevée. Un meilleur rapport de diastéréoisomères (1:16) a été obtenu en faveur de l'isomère *trans* de la pyrrolidine **VI.49** substituée par les groupements voisins $–CH_2SMe$ et –Me.

Afin de vérifier ces différences de réactivité et de sélectivité, nous avons soumis notre second méthylvinylsulfure **VI.30** (R = Me) aux mêmes conditions d'hydroamination que **VI.31** afin de comparer les résultats obtenus avec son analogue thiophénylé (Schéma VI-20). Cette expérience a montré des résultats similaires dans les 2 cas, aussi bien pour le rendement en pyrrolidines **VI.50** et **VI.40** (~80%), que le temps de réaction (5 min.) et le rapport des diastéréoisomères (~1:3).



VI.30	**R = Me, 85%**	r.d.(*cis*/*trans*) = 1:3.5	**VI.50**
VI.5	**R = Ph, 79%**	r.d.(*cis*/*trans*) = 1:3	**VI.40**

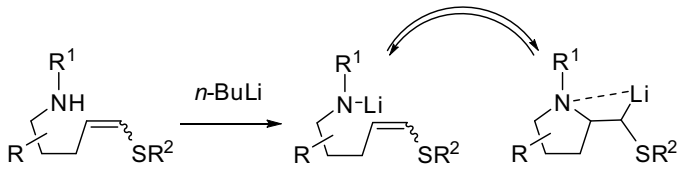
Schéma VI-20

A ce stade, nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions catégoriques, car seul le substrat portant un substituant méthyle en α de l'oléfine semble affecté par le changement de la nature du groupement soufré. Néanmoins, nous pouvons proposer quelques explications aux variations observées dans ce cas. En l'absence de substituant en α de la double liaison, l'oléfine présente peu d'encombrement stérique. En outre, la stabilisation d'un carbanion en α d'un atome de soufre, présent dans un intermédiaire éventuellement formé au cours de la réaction, favoriserait l'addition de l'amidure sur le vinylsulfure. Nous discuterons de cet effet dans la section suivante de ce chapitre. Par contre, la cyclisation s'avère plus difficile lorsque l'oléfine est encombrée par un substituant méthyle en α. Dans ce cas, nous pensons qu'un effet électronique plus important est indispensable pour combattre cet effet stérique défavorable. Nous imaginons qu'un groupement phényle sur l'atome de soufre permet d'augmenter la stabilisation du carbanion intermédiaire par effet électronique. Nous suggérons donc qu'un groupement –SMe sur l'oléfine aurait un effet de stabilisation plus faible que son homologue –SPh.

VI.1.3. Effets d'un substituant soufré sur la double liaison et Considérations mécanistiques

Tous ces résultats nous ont amenés à réfléchir plus précisément au rôle joué par le substituant soufré sur la double liaison et par conséquent, à l'effet qu'il peut produire sur le cours des réactions d'hydroamination. Nous analyserons bien entendu le mécanisme proposé pour la réaction d'hydroamination dans le cas des vinylsulfures.

Un atome de soufre possède des propriétés qui conduisent à deux effets électroniques contradictoires dans les réactions d'hydroamination des vinylsulfures. En effet, la présence de ce groupe soufré électrodonneur enrichit la double liaison C=C, ce qui devrait ralentir considérablement l'addition de l'amidure. Toutefois, de part sa polarisabilité, l'atome de soufre est capable de stabiliser un carbanion formé en α. En effet, sa taille imposante et ses orbitales diffuses lui permettent de délocaliser sa densité électronique pour minimiser les répulsions électrostatiques avec la charge négative voisine. De ce fait, la polarisabilité du soufre contribuerait d'une part, à la polarisation de la double liaison de manière à favoriser la réaction d'hydroamination et d'autre part, à la stabilisation de l'intermédiaire carbanionique **VI.52** ainsi formé au cours de cette réaction (Schéma VI-21). Cette contribution devrait donc augmenter la vitesse de formation du produit hydroaminé.

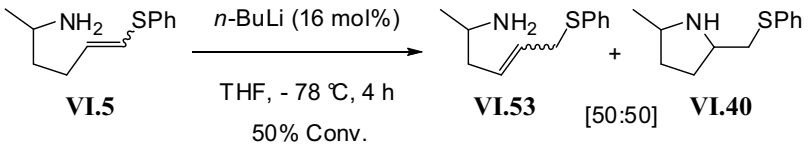


III.16 **VI.51** **VI.52**

Schéma VI-21

Au vu de nos excellents premiers résultats obtenus par hydroamination des vinylsulfures, nous aurions tendance à penser que l'effet électronique de polarisation et de stabilisation du carbanion en α l'emporte sur l'effet mésomère donneur du soufre.

Il est important de noter que, dans le cas des vinylsulfures, le passage par un carbanion paraît déjà plus probable que dans le cas des oléfines terminales. En effet, un carbanion sur le carbone α d'un atome de soufre a un pK_a de l'ordre de 42 comparé à celui d'un carbanion terminal qui est de l'ordre de 50. L'amidure **VI.51** possédant un pK_a relativement plus proche du premier, l'équilibre entre l'amidure **VI.51** et le carbanion **VI.52** serait plus favorable dans le cas des vinylsulfures. Le premier mécanisme que nous avions proposé pour l'hydroamination des oléfines terminales (Chapitre III, Schéma III-9) pourrait donc être plus probable dans ce cas-ci. Des études mécanistiques sont en cours d'investigation en collaboration avec d'autres groupes de recherche. Ces études confirmeront cette proposition ou nous dirigeront peut-être plutôt à suggérer la formation d'une espèce dimère, comme nous l'avions proposée pour l'hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales (Chapitre III, Schéma III-11). En outre, il semble que l'hydroamination des vinylsulfures est également précédée par la réaction, particulièrement rapide, d'isomérisation. En effet, quelques expériences à basses températures (0, - 20, - 78 °C) ont été réalisées pour tenter d'améliorer davantage les rapports de diastéréoisomères obtenus lors de la synthèse de certaines pyrrolidines. Cet objectif n'a malheureusement pas connu le succès escompté. Néanmoins, nous avons pu remarquer dans une expérience à - 78 °C le passage de la réaction par le produit isomérisé (Schéma VI-22). A cette température, la réaction d'hydroamination est très lente et nous avons obtenu un mélange 50:50 des produits isomérisé et hydroaminé avec seulement 50% de conversion après 4 h de réaction.



VI.5 **VI.53** [50:50] **VI.40**

Schéma VI-22

Le composé isomérisé semble donc toujours être le produit cinétique et l'adduit hydroaminé, le produit thermodynamique. L'effet d'un atome de soufre, expliqué ci-dessus, engendre probablement une diminution importante de l'énergie d'activation lors de la réaction d'hydroamination. Cet effet implique un équilibre rapide entre ces deux produits et explique la formation instantanée des nombreuses pyrrolidines par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures.

Il nous reste à démontrer et découvrir les nombreux avantages que pourrait présenter cette nouvelle méthodologie.

- Nous avons déjà pu remarquer la grande réactivité des vinylsulfures comparée aux oléfines terminales par la diminution impressionnante de certains temps de réaction dans la synthèse des pyrrolidines. Afin de valoriser cette comparaison, une méthode de clivage de la liaison C-S sera développée dans la suite de ce projet.
- Par conséquent, l'hydroamination des vinylsulfures opère dans des conditions bien plus douces que celle des oléfines terminales.
- Nous avons envisagé une amélioration des taux de conversion dans la synthèse des pipéridines.
- Nous imaginons concevable l'hydroamination des oléfines multisubstituées.

- En outre, la présence de ce groupement soufré permettrait la fonctionnalisation du cycle, formé par hydroamination, par des transformations ultérieures. Cette approche donnerait ainsi accès à un large éventail d'hétérocycles azotés diversement fonctionnalisés.

VI.1.4. Synthèse des pipéridines

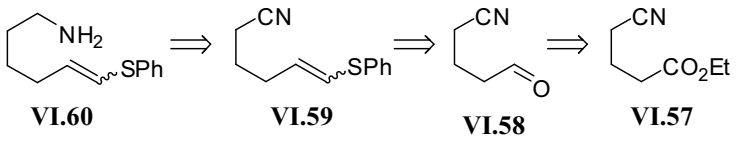
La synthèse des pipéridines au départ des oléfines terminales nous a donné des résultats encourageants. Nos deux nouveaux systèmes catalytiques alcalin et lanthanidique nous ont permis d'effectuer la synthèse efficace d'un produit naturel simple, la (±)-Dihydropinidine. Cependant, des temps de réaction encore fort longs sont requis au départ des amines secondaires et la formation de certains produits hydroaminés, limitée à 80% au départ de leurs homologues primaires, ne nous a pas complètement satisfaits. Par conséquent, nous avons décidé de tester l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures, conduisant aux pipéridines correspondantes, dans nos conditions basiques.

VI.1.4.1. Synthèse des amino-vinylsulfures

VI.1.4.1.1. Synthèse des amines primaires

Nous avons débuté nos travaux par la synthèse de l'amine primaire **VI.60**, ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée séparant la fonction amine du vinylsulfure (Schéma VI-23).

Une séquence similaire à celle utilisée pour la synthèse des précurseurs de cycles à 5 chaînons nous paraissait réaliste. Comme la structure des composés requis dans ce cas-ci compte un carbone supplémentaire, nous avons imaginé terminer la séquence par la réduction d'une fonction nitrile au lieu du groupement nitro.

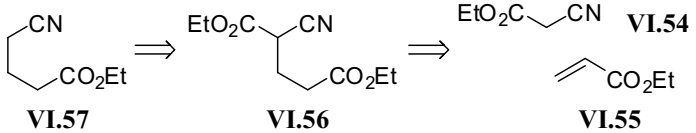


VI.60 **VI.59** **VI.58** **VI.57**

Schéma VI-23

La formation du vinylsulfure **VI.59** peut être envisagée comme provenant de la réduction de l'ester **VI.57** en l'aldéhyde correspondant **VI.58**, suivie de la réaction de Wittig habituelle sur cet aldéhyde. Nous avions déjà procédé de la même manière pour la synthèse des nitro-vinylsulfures.

Quant à la préparation du composé cyano-ester **VI.57**, nous l'avons imaginée en deux étapes : l'addition 1,4 du 2-cyanoacétate d'éthyle **VI.54** sur l'acrylate d'éthyle **VI.55**, suivie de la décarboxylation du composé **VI.56** ainsi formé (Schéma VI-24).



VI.57 **VI.56** **VI.54** **VI.55**

Schéma VI-24

Les trois premières étapes de la séquence complète ont posé quelques problèmes. Néanmoins, nous avons réussi à isoler les produits désirés et à les engager dans les étapes suivantes.

Tout d'abord, l'addition conjuguée du cyanoacétate **VI.54** sur l'acrylate **VI.55**, en présence de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, a conduit au cyano-diester **VI.56** désiré en mélange avec le cyano-triester **VI.61** (Schéma VI-25). Ce produit secondaire a été formé par l'addition de l'anion du cyano-diester **VI.56** sur l'acrylate. Nous avons alors séparé ces 2 produits, obtenant le diester **VI.56** avec un rendement de 44% et le triester **VI.61** avec un rendement de 28%.

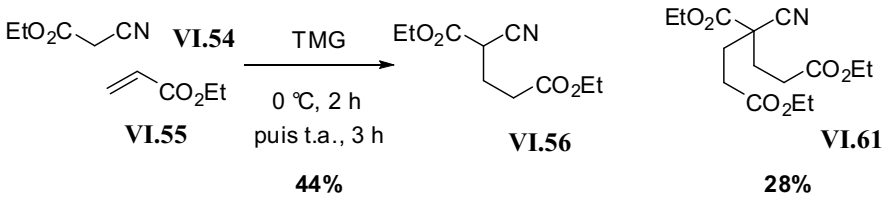
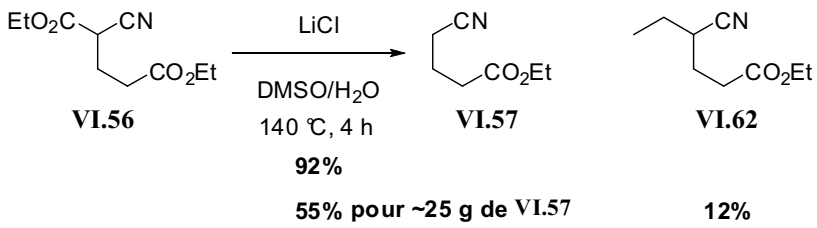


Schéma VI-25

Le cyano-diester **VI.56** pur a ensuite été engagé dans une réaction de décarboxylation au chlorure de lithium au reflux du DMSO (Schéma VI-26). Le monoester désiré **VI.57** a été formé avec un excellent rendement de 92% après 4 h de réaction. Cependant, lorsque la réaction a été réalisée à plus grande échelle, un rendement plus faible a été obtenu, dû à la formation du produit secondaire **VI.62**. Etant donné la grande disponibilité des réactifs de départ dans l'étape précédente, nous avons préparé une quantité importante du diester **VI.56**. S'en est suivie la synthèse d'environ 25 g du produit désiré **VI.57**, ce qui correspond à 55% de rendement.

A côté de cet adduit, 12% du composé **VI.62**, portant un substituant éthyle en α de la fonction nitrile, a été également isolé. Ce produit secondaire **VI.62** proviendrait de l'addition de l'anion en α du groupement cyano (**VI.57**) sur le chlorure d'éthyle formé au cours de la réaction. Alternativement, il proviendrait de l'alkylation de **VI.56** par du chlorure d'éthyle, suivie de sa décarboethoxylation.



VI.56 **VI.57** **VI.62**

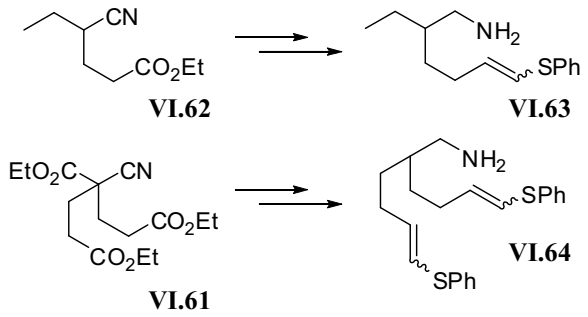
92%

55% pour ~25 g de VI.57

12%

Schéma VI-26

Ces deux étapes se sont finalement avérées très efficaces car elles ont conduit aux produits désirés, ainsi qu'à des produits secondaires intéressants, que nous avons utilisés par la suite dans nos recherches. En effet, le cyano-ester **VI.62** constitue un intermédiaire dans la synthèse d'une seconde amine primaire **VI.63** (Schéma VI-27). De même, le produit secondaire **VI.61** (Schéma VI-25) pourrait également être converti en l'amino-divinylsulfure correspondant **VI.64** par une séquence classique de 4 étapes. Ce substrat **VI.64** constitue un précurseur intéressant pour la synthèse d'*aza*bicyclo[3,3,1]nonane par double réaction d'hydroamination intramoléculaire.

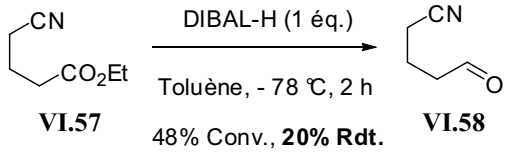


VI.62 **VI.63**

VI.61 **VI.64**

Schéma VI-27

La réduction de l'ester **VI.57** en aldéhyde a présenté quelques difficultés (Schéma VI-28). En effet, les conditions utilisées précédemment pour la réduction des nitro-esters en nitro-aldéhydes n'ont fourni que 48% de conversion du composé cyano-ester **VI.57**. Nous n'avons dès lors réussi à isoler l'aldéhyde désiré **VI.58** qu'avec un faible rendement de 20%. Nous expliquons ce manque de réactivité par la possibilité d'une coordination de la fonction nitrile, grâce à la paire libre de l'azote, à l'aluminium du DIBAL-H.



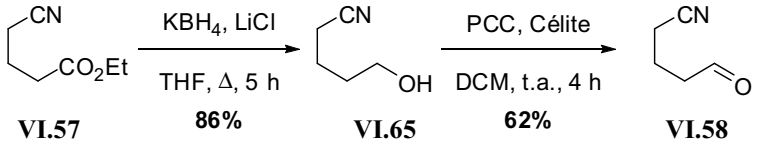
VI.57 **VI.58**

Schéma VI-28

De nombreux essais expérimentaux ont été réalisés en variant la température, le solvant et le nombre d'équivalents de l'agent réducteur.

Ces tentatives n'ont jamais dépassé 76% de conversion (1.1 éq. DIBAL-H, Toluène, - 50 °C, 3 h).

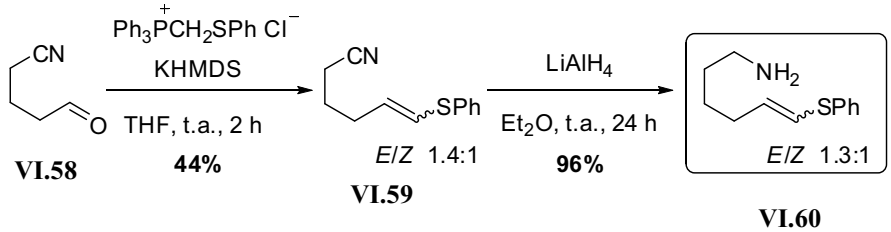
Nous nous sommes donc intéressés à une seconde approche plus longue mais plus efficace (Schéma VI-29). La réduction complète de l'ester **VI.57** en l'alcool correspondant **VI.65** à l'aide de borohydrure de potassium a été suivie par l'oxydation sélective au PCC de l'alcool en aldéhyde. Ces 2 étapes successives de réduction/oxydation ont permis l'obtention de l'aldéhyde désiré **VI.58** pur avec de bons rendements.



VI.57 **VI.65** **VI.58**

Schéma VI-29

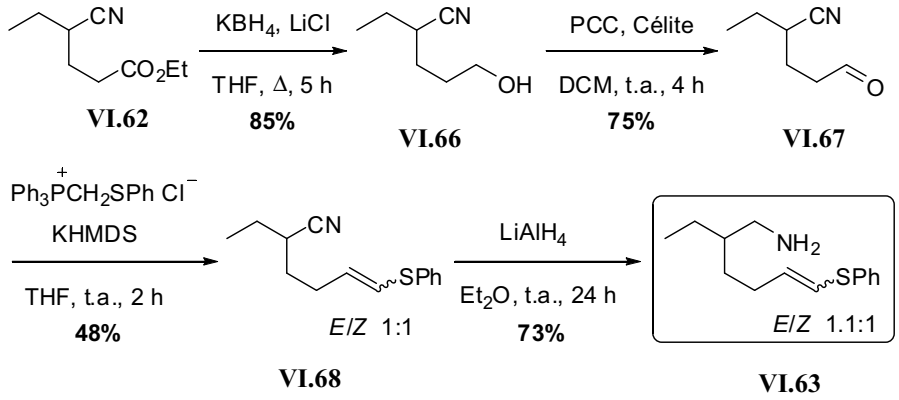
Finalement, les deux dernières étapes habituelles ont converti ce cyano-aldéhyde **VI.58** en l'amino-vinylsulfure cible **VI.59** (Schéma VI-30). La réaction de Wittig dans les conditions utilisées précédemment a produit le vinylsulfure **VI.59** sous la forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z* de 1.4 pour 1. Malheureusement, cette transformation procède avec un rendement plus faible (44%) que ceux déjà obtenus auparavant pour ce type de réaction (55-76%). Enfin, la réduction quantitative au $LiAlH_4$ de la fonction nitrile du composé **VI.59** en l'amine désirée **VI.60** complète la séquence réactionnelle. Nous disposons ainsi de notre premier précurseur de pipéridine par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures. Nous constatons que nous obtenons de nouveau l'isomère *E* légèrement majoritaire.



VI.58 **VI.59** **VI.60**

Schéma VI-30

Après la mise au point de cette séquence, nous l'avons appliquée à la synthèse d'une seconde amine primaire (**VI.63**, Schéma VI-31). Dans la deuxième étape de la séquence précédente (Schéma VI-26), nous avions obtenu le cyano-ester **VI.62** comme produit secondaire. La conversion de cet ester en l'aldéhyde correspondant **VI.67** a requis comme précédemment une suite de 2 réactions de réduction/oxydation, avec le passage par l'alcool **VI.66**. Finalement, la réaction de Wittig sur cet aldéhyde **VI.67**, suivie de la réduction de la fonction nitrile, a produit l'amino-vinylsulfure **VI.63** sous la forme d'un mélange quasi équimolaire des isomères *E* et *Z*.



VI.62 **VI.66** **VI.67** **VI.68** **VI.63**

Schéma VI-31

VI.1.4.1.2. Synthèse d'une amine secondaire

Nous avons ensuite envisagé la synthèse de l'amine secondaire benzylée **VI.70** au départ de son homologue primaire **VI.60** (Schéma VI-32). Pour ce faire, nous avons suivi la même séquence que celle décrite pour la synthèse des précurseurs de pyrrolidines (Schéma VI-13). La formation de l'amide intermédiaire **VI.69** a été réalisée par traitement de l'amine primaire **VI.60** avec du chlorure de benzoyle en présence de pyridine. Ensuite, la réduction de cette amide **VI.69**, réalisée au reflux de l'éther en 20 h, a permis l'obtention de l'amine secondaire **VI.70** désirée avec un excellent rendement.

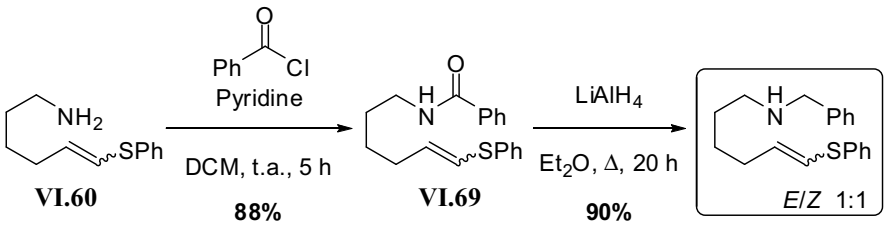


Schéma VI-32

Nous disposons ainsi de trois amino-vinylsulfures, dont 2 amines primaires et une secondaire, prêts pour la synthèse des pipéridines par hydroamination intramoléculaire catalysée au *n*-BuLi. Chacun de ces substrats oléfiniques est présent sous la forme d'un mélange pratiquement équimolaire des isomères *E* et *Z*.

VI.1.4.2. Hydroamination

Au vu des excellents résultats obtenus lors de la synthèse des pyrrolidines par cyclisation des amino-vinylsulfures correspondants, nous avons tenté de transposer cette nouvelle méthodologie à la synthèse des pipéridines. Par comparaison à l'hydroamination des oléfines terminales, l'utilisation de notre système catalytique alcalin pourrait éventuellement permettre une amélioration de la synthèse des pipéridines. En effet, nous espérons que cette méthode puisse contribuer à une optimisation des taux de conversion et de la formation du produit hydroaminé par rapport à l'adduit isomérisé dans des temps de réaction raisonnables et à des températures assez faibles. En outre, cette nouvelle méthodologie permettrait l'obtention de pipéridines plus fonctionnalisées, suite à des transformations ultérieures du groupement soufré.

Nous avons commencé par l'hydroamination des amines primaires. Il est intéressant de rappeler que, dans le cas des oléfines terminales, l'amine primaire ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée n'a donné lieu qu'à la réaction d'isomérisation (Chapitre III). Quant à l'aminooléfine portant un substituant *gem*-diméthyle en β de l'azote, elle a fourni un mélange [63:37] des produits hydroaminé et isomérisé. Dès lors, nous avons été agréablement surpris par la grande réactivité des vinylsulfures **VI.60** et **VI.63** (Schéma VI-33). En effet, l'utilisation de 16 mol% de *n*-BuLi dans le THF a permis la conversion complète de ces vinylsulfures en les pipéridines correspondantes **VI.71** et **VI.72**.

En outre, ces réactions ont été effectuées à température ambiante, en des temps tout à fait corrects. Il est intéressant de rappeler que la synthèse des pyrrolidines a requis seulement 5 minutes de réaction. L'hydroamination de l'amino-vinylsulfure **VI.63**, bénéficiant de la présence d'un substituant éthyle en β de l'azote, a produit la pipéridine **VI.72** en seulement 1 h de réaction. Et dix heures de réaction à température ambiante ont suffi pour compléter l'hydroamination du substrat **VI.60**, ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée. Cette réaction a également été réalisée à 50 °C. La pipéridine **VI.71** est obtenue quantitativement après seulement 5 minutes. Ces remarquables résultats nous ont ainsi permis d'obtenir les deux pipéridines **VI.71** et **VI.72** avec d'excellents rendements. Malheureusement, l'hétérocycle **VI.72** a été formé sans aucune diastéréosélectivité.

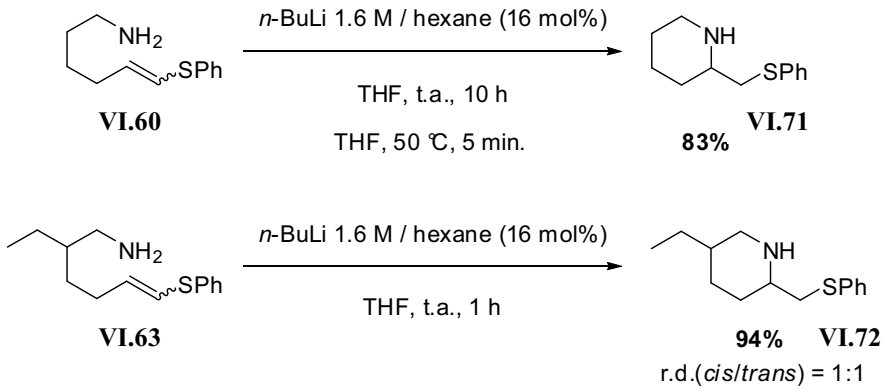


Schéma VI-33

De façon analogue, nous avons envisagé l'hydroamination de l'amine secondaire **VI.70** (Schéma VI-34).

Tout d'abord, nous pouvons à nouveau rappeler le résultat obtenu au départ de son analogue **III.40** ne portant pas de groupement soufré sur la double liaison. La synthèse de la pipéridine correspondante **III.42** avait été optimisée en effectuant la réaction dans le mélange de solvants THP/Toluène 1:1 à 110 °C. Néanmoins, cette optimisation avait nécessité 5 jours de réaction. Dans le cas du vinylsulfure **VI.70**, l'hydroamination a été conduite dans le THF, à température ambiante, pour former exclusivement la pipéridine **VI.73** après seulement 2 heures de réaction.

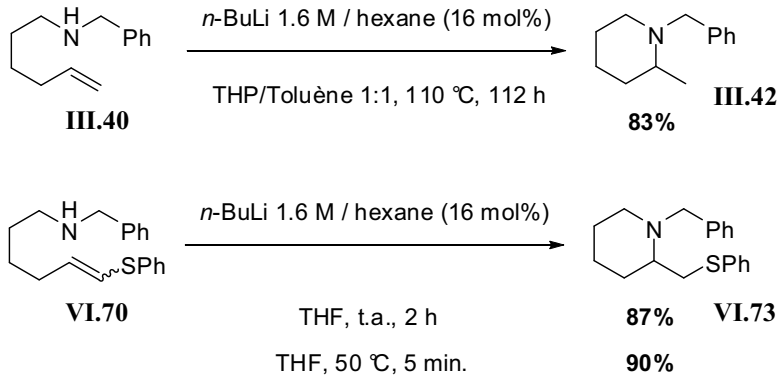


Schéma VI-34

Comme nous pouvions le prévoir, l'hydroamination de cette amine secondaire **VI.70** est beaucoup plus rapide que celle de son analogue primaire **VI.60** (10 h) réalisée dans les mêmes conditions (Schéma VI-33). La pipéridine **VI.73** a donc été obtenue après 5 minutes de réaction dans le THF à 50 °C avec un excellent rendement.

Nous avons ainsi étendu avec succès le champ d'application de notre nouvelle méthodologie à la synthèse des pipéridines. Les réactions d'hydroamination sont tellement efficaces, même au départ des substrats ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée, qu'elles devraient s'appliquer aisément à bien d'autres précurseurs substitués des pipéridines.

Au vu de ces remarquables résultats, nous n'allions pas nous arrêter en si bon chemin. Nous avons donc envisagé l'application de cette approche à la synthèse d'hétérocycles azotés plus complexes, tels que des bicycles.

VI.1.5. Synthèse des bicycles

Une double réaction d'hydroamination intramoléculaire sur des amino-divinylsulfures permettrait la synthèse de bicycles fusionnés ou pontés de tailles variées.

VI.1.5.1. Synthèse des amino-vinylsulfures

Nous avons commencé par l'utilisation des produits secondaires formés lors de la synthèse des précurseurs des monocycles à 5 et 6 chaînons. En effet, les réactions d'addition 1,4 du nitrométhane sur le méthacrylate d'éthyle **VI.17** et du cyanoacétate **VI.54** sur l'acrylate d'éthyle **VI.55** ont conduit dans les 2 cas à un mélange de mono- et bis-adduits (Schéma VI-35).

Les bis-adduits **VI.21** et **VI.61** ont été formés par l'addition des mono-adduits **VI.18** et **VI.56** sur les accepteurs de Michaël correspondants.

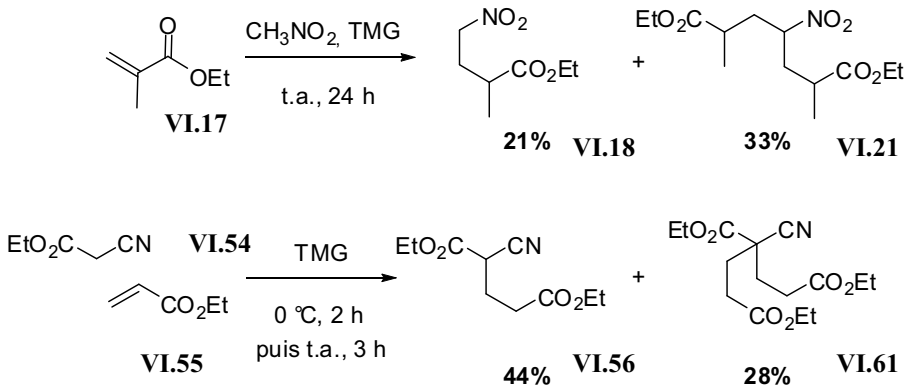


Schéma VI-35

Nous avons réussi à isoler ces produits secondaires **VI.21** et **VI.61** avec des rendements proches de 30%. Dès lors, ces substrats ont été utilisés pour la synthèse des amino-divinylsulfures **VI.22** et **VI.64**, précurseurs de bicycles fusionné ou ponté (Schéma VI-36).

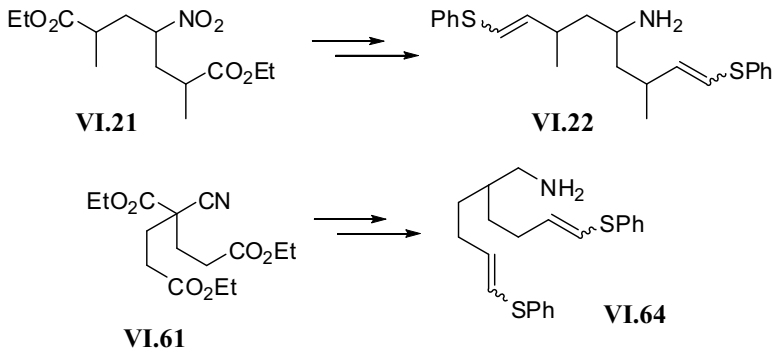


Schéma VI-36

Pour ce faire, nous avons suivi les procédures utilisées dans les séquences réactionnelles précédentes en doublant la quantité des réactifs appropriés. Tout d'abord, le nitro-diester **VI.21** a été réduit en dialdéhyde **VI.74** en présence de 2 équivalents de DIBAL-H à basse température (Schéma VI-37). Ce dialdéhyde **VI.74** a ensuite subi une double réaction de Wittig pour produire le divinylsulfure **VI.75** sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères. Le diester **VI.21** de départ étant déjà présent sous forme de diastéréoisomères, un mélange d'isomères *E*/*Z* vient s'y ajouter lors de la formation du divinylsulfure **VI.75**. Finalement, la fonction nitro de ce composé **VI.75** a été réduite en l'amine **VI.22** correspondante. Nous avons ainsi obtenu avec un excellent rendement l'amino-divinylsulfure **VI.22** sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères.

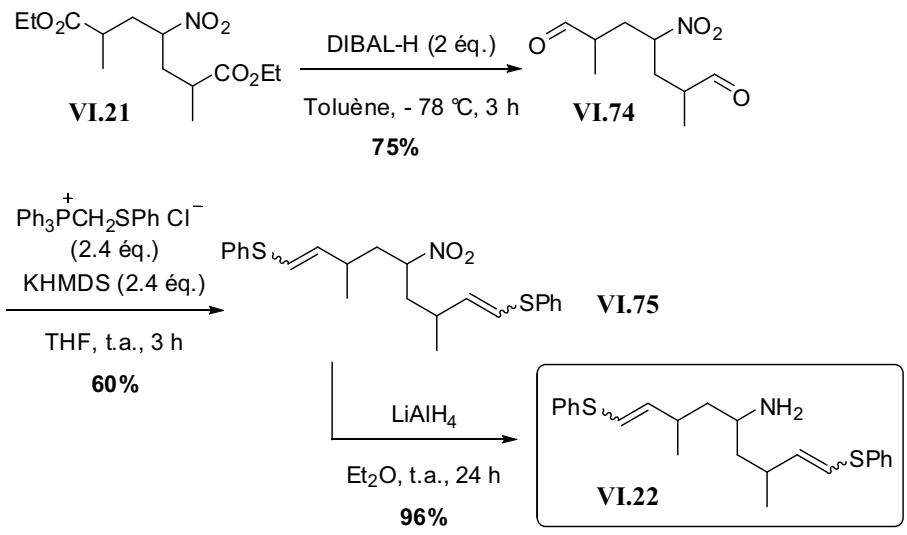
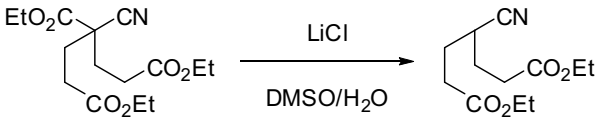


Schéma VI-37

Ce substrat est donc prêt à subir une double réaction d'hydroamination de manière à former un bicycle fusionné [5,5].

Nous avons ensuite tiré profit de la formation imprévue de notre second produit secondaire **VI.61**. Tout d'abord, une réaction de décarboxylation sur ce composé a conduit au diester désiré **VI.76** avec un excellent rendement de 91% (Schéma VI-38).



VI.61 **VI.76**

Schéma VI-38

Nous pouvions ensuite envisager la suite réactionnelle habituelle comprenant la réduction du diester suivie de la réaction de Wittig et la réduction de la fonction nitrile pour compléter la séquence. Lors de la préparation des précurseurs des pipéridines, la réduction des esters en aldéhydes en présence d'un groupement cyano a été étudiée et a présenté quelques difficultés lors de l'utilisation du DIBAL-H comme agent réducteur. Une alternative avait donc été envisagée qui consistait en la réduction complète de l'ester en alcool suivie de l'oxydation sélective de l'alcool en aldéhyde. Nous avons donc appliqué cette méthode au diester **VI.76** (Schéma VI-39).

L'utilisation de 3 équivalents de borohydrure de potassium nous a permis d'isoler le diol **VI.77** avec un rendement médiocre de 40%, après de nombreuses extractions, car ce diol semble présenter une polarité relativement importante. Malgré de nombreuses tentatives dans différentes conditions, nous ne sommes pas parvenus à transformer ce diol en dialdéhyde **VI.78**. Nous sommes donc finalement revenus à l'utilisation du DIBAL-H comme agent réducteur. Heureusement, l'addition de 2.5 équivalents de DIBAL-H au diester **VI.76**, dans le DCM au lieu du toluène, nous a quand même permis d'isoler, après 24 h à - 78 °C, le dialdéhyde désiré **VI.78** avec 40% de rendement.

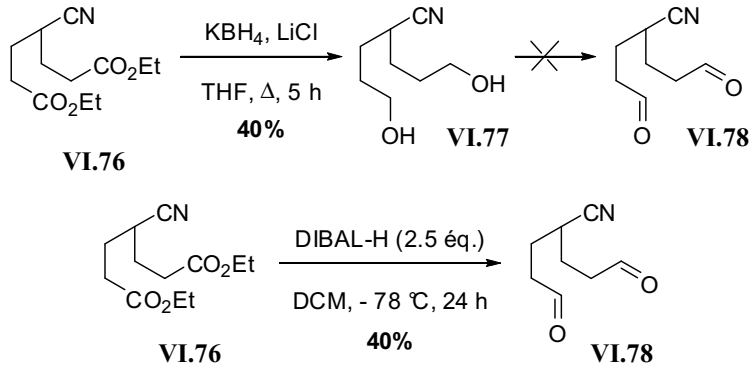


Schéma VI-39

Ce dialdéhyde **VI.78** a ensuite subi la double réaction de Wittig dans les conditions habituelles (Schéma VI-40). Cette étape a généré l'adduit désiré **VI.79** mais à nouveau avec un faible rendement et sous la forme d'un mélange complexe d'isomères *E* et *Z*.

Le cyano-divinylsulfure **VI.79** a été engagé dans l'étape finale, qui consiste en la réduction de la fonction nitrile en l'amine correspondante **VI.64**. L'efficacité de cette dernière transformation relève le rendement global de la séquence. Nous disposions ainsi de l'amino-divinylsulfure **VI.64**, prêt à subir une double réaction d'hydroamination intramoléculaire et conduire à la formation d'un bicycle ponté de type *aza*bicyclo[3,3,1]nonane.

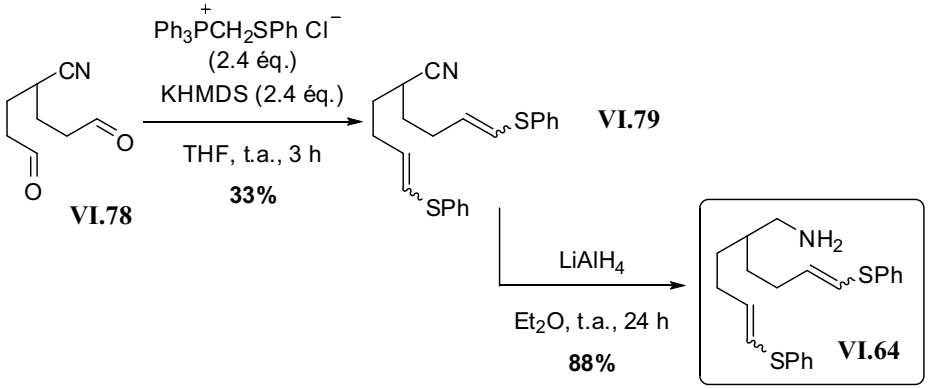


Schéma VI-40

Il est important de noter que les différents amino-divinylsulfures, précurseurs des bicycles, ont été obtenus sous forme de mélanges d'isomères *E* et *Z* dont le rapport est difficile à déterminer. Nous avons utilisé ces substrats tels quels dans les réactions d'hydroamination que nous détaillerons dans la suite de ce chapitre.

Finalement, nous avons synthétisé deux précurseurs supplémentaires des bicycles azotés fusionnés. Nous avons choisi les simples amino-divinylsulfures **VI.80** et **VI.81**, précurseurs respectifs d'une indolizidine (bicycle [5,5]) **VI.82** et d'une quinolizidine (bicycle [6,6]) **VI.83** par hydroamination intramoléculaire (Schéma VI-41).

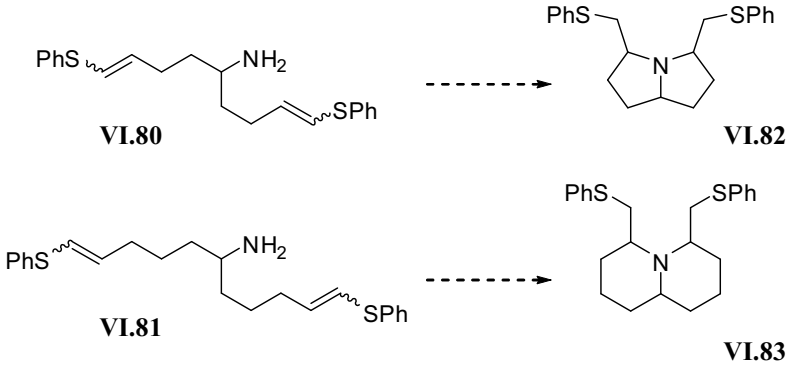


Schéma VI-41

La synthèse du précurseur **VI.80** a été calquée sur une séquence réactionnelle similaire aux précédentes (Schéma VI-42).

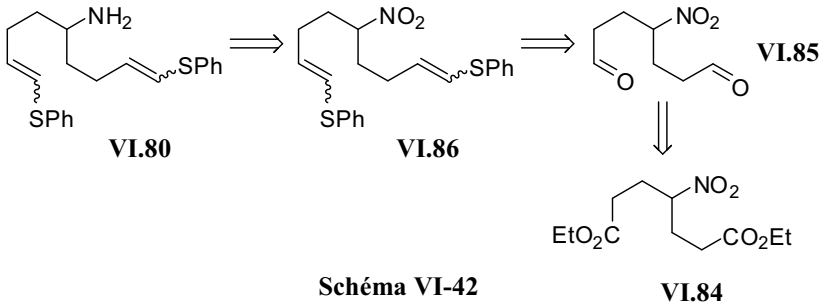
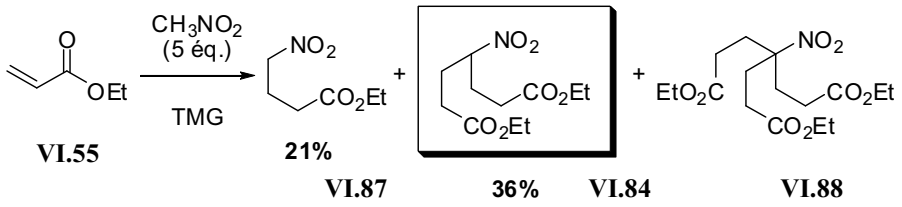


Schéma VI-42

Pour la préparation du nitro-diester **VI.84**, nous nous sommes basés sur la formation d'un bis-adduit rencontré lors des additions 1,4 réalisées dans les séquences précédentes (Schéma VI-35). De façon similaire, nous avons donc procédé à l'addition conjuguée du nitrométhane sur l'acrylate d'éthyle **VI.55** afin d'obtenir le bis-adduit désiré **VI.84** (Schéma VI-43). Hélas, un mélange des mono-, bis- et tris-adduits a été obtenu. De nombreuses conditions ont été testées de manière à favoriser la formation du bis-adduit **VI.84**.



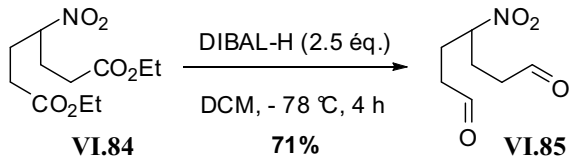
VI.55 **21%** **VI.87** **36%** **VI.84** **VI.88**

Schéma VI-43

L'utilisation de 5 équivalents d'acrylate par rapport au nitrométhane a fourni uniquement le tris-adduit **VI.88**. Des quantités équimolaires de nitrométhane et d'acrylate ont également formé majoritairement ce tris-adduit. Finalement, les conditions utilisées précédemment pour ce même type de réaction (un excès de nitrométhane) ont donné les meilleurs résultats pour la formation préférentielle du bis-adduit **VI.84**. Toutefois, quelques précautions particulières doivent être prises : l'acrylate **VI.55** a été ajouté très lentement, à l'aide d'un pousse-seringue, sur le mélange refroidi à 0 °C du nitrométhane en présence d'une quantité catalytique de TMG.

La réaction a été stoppée dès la fin de cette addition et nous avons réussi à isoler le mono-adduit **VI.87** avec 21% de rendement et le bis-adduit **VI.84** avec 36% de rendement. Après distillation des 2 premiers produits, la fraction résiduelle est constituée du tris-adduit **VI.88** pratiquement pur.

Ensuite, la réduction du diester **VI.84** en dialdéhyde a de nouveau posé quelques problèmes. En effet, une conversion complète n'a jamais été atteinte lorsque la réaction a été conduite dans le toluène. Par contre, cette réaction de réduction s'est avérée tout à fait efficace en présence de 2.5 équivalents de DIBAL-H dans le dichlorométhane et le dialdéhyde **VI.85** est formé avec un rendement de 71% (Schéma VI-44).



VI.84 **71%** **VI.85**

Schéma VI-44

Finalement, ce dialdéhyde **VI.85** a été engagé dans les 2 dernières étapes habituelles (Schéma VI-45). La réaction de Wittig dans les conditions appropriées a généré le divinylsulfure **VI.86** sous la forme d'un mélange d'isomères *E*/*Z*. Enfin, la réduction de la fonction nitro au $LiAlH_4$ a permis l'obtention de l'amine désirée **VI.80** avec un excellent rendement.

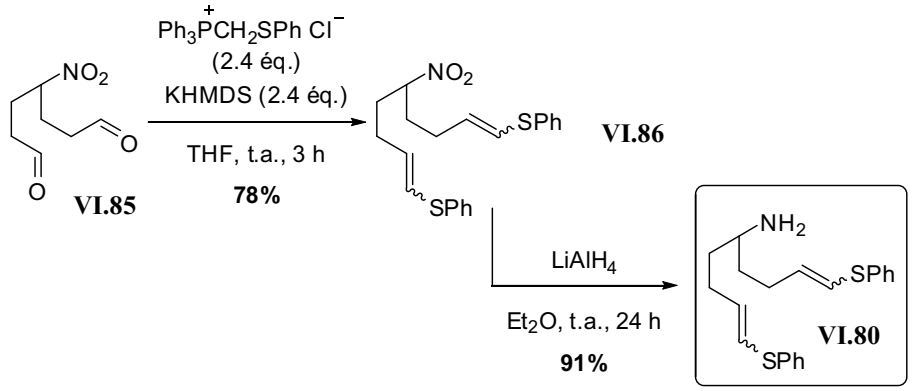


Schéma VI-45

Le précurseur **VI.81** du bicycle azoté [6,6] a, quant à lui, été préparé par une voie de synthèse tout à fait différente (Schéma VI-46). Le chemin rétrosynthétique passe par une réaction de Wittig, une ozonolyse et une réaction de Mitsunobu. Cette séquence de 5 étapes a permis la synthèse de l'amino-divinylsulfure désiré **VI.81**.

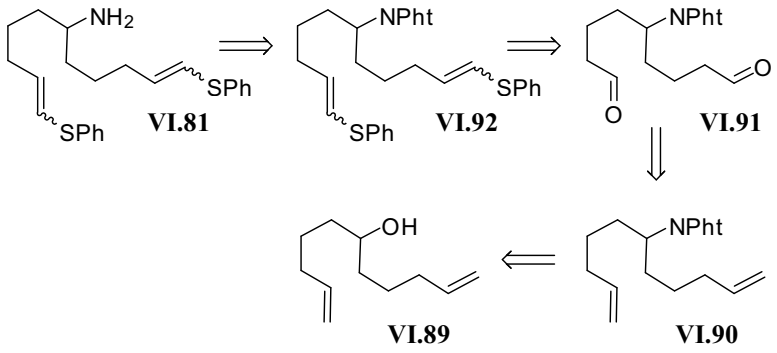
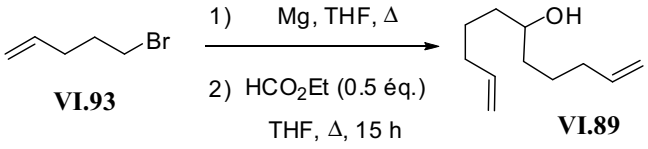


Schéma VI-46

Tout d'abord, l'alcool **VI.89** a été aisément formé par l'addition, sur le formate d'éthyle, de 2 équivalents du réactif de Grignard dérivé du 5-bromopentène commercial (Schéma VI-47). Ce réactif de Grignard a été généré *in situ* et, après l'addition du formate d'éthyle, la réaction a été maintenue au reflux du THF pendant 15 h pour produire l'alcool désiré **VI.89** avec un excellent rendement de 94%.



VI.93 **VI.89**

94%

Schéma VI-47

Ensuite, une réaction de Mitsunobu a été effectuée pour transformer cet alcool **VI.89** en un groupement azoté protégé, capable de résister à la réaction d'ozonolyse dans l'étape suivante (Schéma VI-48). Dès lors, la phtalimide a été utilisée dans les conditions développées précédemment pour la synthèse des aminooléfines terminales (Chapitre III). Le composé phtalimide **VI.90** ainsi formé a été soumis aux conditions d'ozonolyse pour produire le dialdéhyde **VI.91** : barbotage d'ozone jusqu'à coloration bleue du milieu réactionnel, suivi du traitement à la triphénylphosphine au reflux du THF pendant 24 h. L'utilisation de la triphénylphosphine dans cette étape ainsi que la réaction de Wittig dans l'étape suivante génèrent toutes deux des oxydes de triphénylphosphine comme produit secondaire. Par conséquent, nous n'avons pas isolé le dialdéhyde **VI.91** et le brut réactionnel a directement été engagé dans la réaction de Wittig.

L'utilisation de 2.4 équivalents du sel de phosphonium habituel et de KHMDS a permis de générer *in situ* l'ylure de phosphore approprié pour la formation du divinylsulfure **VI.92**. Un rendement de 57% a été obtenu sur les 2 étapes. Le traitement du composé phtalimide **VI.92** à l'hydrazine monohydratée a permis de compléter cette séquence en libérant l'amine désirée **VI.81** avec un excellent rendement.

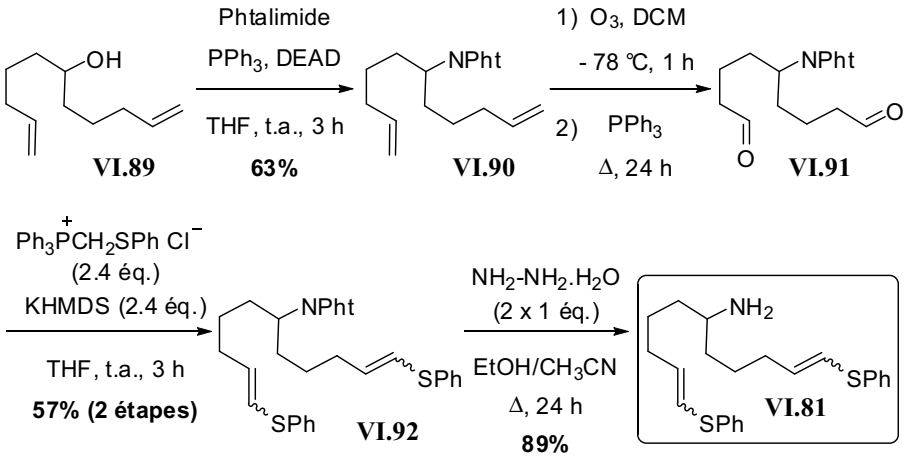


Schéma VI-48

La déprotection à l'hydrazine a déjà été utilisée pour la synthèse des aminooléfines terminales (Chapitre III) mais a requis dans ce cas-ci quelques précautions particulières. D'une part, la réaction a été effectuée dans un mélange 1:1 de solvants, éthanol et acétonitrile, pour une raison de meilleure solubilité du composé **VI.92** dans l'acétonitrile. D'autre part, deux équivalents d'hydrazine ont été nécessaires pour atteindre une conversion complète de ce phtalimide **VI.92** en l'amine correspondante **VI.81**.

Après l'addition d'un équivalent, le milieu réactionnel a été chauffé pendant 8 h et le reflux a été maintenu 16 h supplémentaires après l'addition d'un second équivalent.

Nous disposions ainsi de 4 amino-divinylsulfures, précurseurs de 4 bicycles azotés variés par hydroamination intramoléculaire.

VI.1.5.2. Hydroamination

L'hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales a conduit à la synthèse efficace de pyrrolizidines par mono- et bis-cyclisation. Seule une indolizidine a pu être obtenue par simple fermeture du cycle à 5 chaînons (Chapitre III, Section III.2.5.). Une double réaction d'hydroamination intramoléculaire s'est avérée très peu fructueuse pour la synthèse des bicyles azotés [6,5], que ce soit en utilisant notre système catalytique alcalin ou son analogue lanthanidique. Nous n'avons donc même pas essayé la formation des quinolizidines par hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales.

D'importantes améliorations ont été apportées par l'utilisation des vinylsulfures dans les réactions de cyclisation conduisant aux pyrrolidines et aux pipéridines. Au vu des remarquables résultats obtenus dans ces réactions, nous avons envisagé d'étendre le champ d'application de cette nouvelle méthodologie à la synthèse des bicycles.

En outre, cette méthode offrirait un accès aisé à la formation de noyaux bicycliques azotés et fonctionnalisés constituant le coeur du squelette de nombreux produits naturels. Nous avons commencé par la synthèse des bicycles azotés fusionnés par une double réaction d'hydroamination intramoléculaire. Tout d'abord, les deux divinylsulfures **VI.22** et **VI.80** ont donc été soumis à nos conditions basiques d'hydroamination (Schéma VI-49). A notre grande satisfaction, l'utilisation de 16 mol% de *n*-BuLi dans le THF à température ambiante a conduit à la formation exclusive des 2 pyrrolizidines correspondantes **VI.94** et **VI.82** après seulement 5 minutes de réaction.

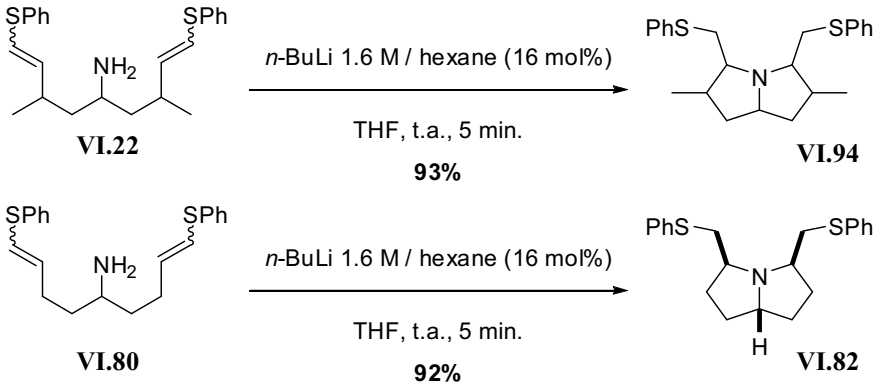


Schéma VI-49

Nous avons obtenu ces 2 bicycles azotés [5,5] avec d'excellents rendements. Il est intéressant de noter que les réactions d'hydroamination ont été effectuées sur les substrats de départ **VI.22** et **VI.80** présents sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*, et de diastéréoisomères dans le cas du composé substitué **VI.22**.

Il n'est donc pas surprenant que la pyrrolizidine **VI.94** ait été elle-même produite sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Nous avons observé un rapport diastéréoisomérique d'environ 2 pour 1 par spectroscopie RMN. Toutefois, la stéréochimie relative de ces deux isomères n'a malheureusement pu être déterminée. Par contre, la double réaction d'hydroamination intramoléculaire sur l'amino-divinylsulfure **VI.80** a conduit à la formation d'un seul diastéréoisomère de la pyrrolizidine **VI.82**. Il est intéressant de rappeler que l'équivalent non-soufré de ce substrat **VI.80** a requis l'utilisation de conditions plus rudes (THP/Toluène 1:1, 110 °C) pour fournir exclusivement l'isomère *cis* de la pyrrolizidine correspondante après 20 h de réaction (Chapitre III, Table III-7).

La synthèse des bicycles [5,5] par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures s'est montrée tellement efficace dans nos conditions basiques que nous avons envisagé l'application de cette méthodologie à la synthèse de composés de plus grandes tailles. Nous nous sommes directement concentrés sur la formation d'un bicycle [6,6] qui représente un défi formidable pour notre méthode. En effet, rappelons-nous que la réaction d'hydroamination tandem de l'amino-diène terminal équivalent à **VI.81** n'a conduit à aucune trace du bicycle espéré. A notre grande joie, l'addition de 16 mol% de *n*-BuLi sur l'amino-divinylsulfure **VI.81**, dissout dans le THF, a conduit à l'obtention exclusive de la quinolizidine **VI.83** après 24 h de réaction à température ambiante (Schéma VI-50).

La synthèse efficace de ce bicycle [6,6] nécessite naturellement un temps de réaction plus long que celle de son homologue à 5 chaînons. Toutefois, ce temps a pu être diminué considérablement lorsque la réaction a été réalisée à 50 °C (8 h). La quinolizidine **VI.83** a été ainsi obtenue avec un bon rendement de 78% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère dont la stéréochimie relative est indiquée dans le schéma VI-50.

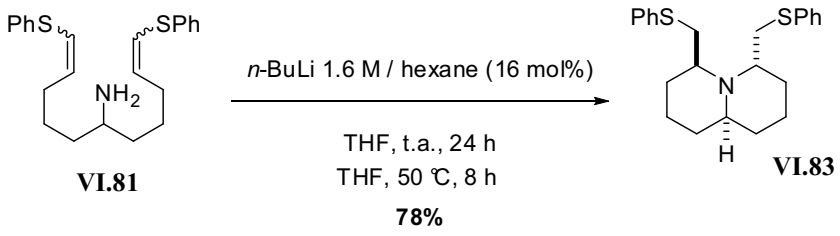


Schéma VI-50

L'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures augmente de manière considérable le champ d'application de notre méthode et permet ainsi un accès aisé à la synthèse d'une grande variété de bicycles azotés fusionnés tels que des pyrrolizidines, des indolizidines et des quinolizidines.

Cependant, cette méthodologie s'est avérée nettement moins efficace pour la synthèse de bicycles pontés. L'addition de 16 mol% de *n*-BuLi sur le substrat **VI.64** a fourni un mélange indéfinissable de produits, qu'elle ait été effectuée dans le THF, à 50 °C, ou même dans le mélange THP/Toluène 1:1 à 110 °C (Schéma VI-51).

Nous avons certainement obtenus divers diastéréoisomères du monocycle **VI.95** et du bicylce **VI.96** pour lesquels les taux de conversion sont impossibles à déterminer.

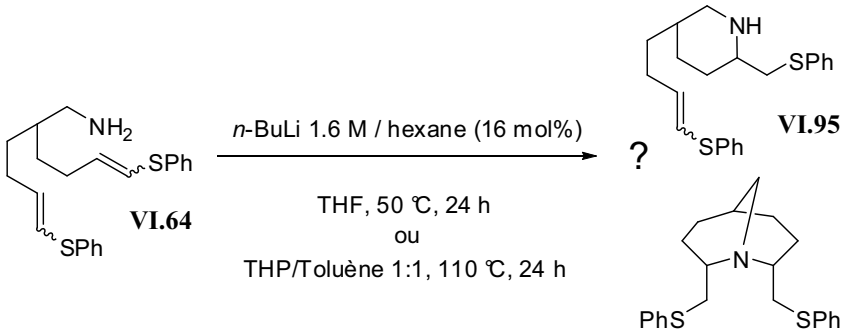


Schéma VI-51

Notre méthodologie s'applique donc difficilement à la synthèse de bicycles pontés de type *aza*bicyclo[3,3,1]nonane. Toutefois, il serait intéressant d'étudier les possibilités de cette méthode pour la synthèse éventuelle de bicycles pontés de plus petites tailles.

En fin de compte, à part la synthèse des bicycles pontés qui demande une étude plus approfondie, l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures par catalyse basique s'est avérée très efficace pour tous les types de substrats. Cette nouvelle méthodologie offre ainsi un accès aisé à tout type d'hétérocycles azotés, que ce soit les pyrrolidines, les pipéridines ou les bicycles fusionnés.

VI.1.6. Modifications structurales des produits hydroaminés

Au départ de ce projet, nous avions pensé que l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures permettrait la synthèse efficace d'hétérocycles azotés diversement fonctionnalisés. Ayant démontré le succès de cette première étape, nous pouvons maintenant imaginer effectuer de nombreuses transformations du groupement soufré après la réaction d'hydroamination.

VI.1.6.1. Clivage de la liaison C-S

Tout d'abord, nous avons envisagé le clivage de la liaison C-S afin d'obtenir un simple substituant méthyle en α de l'azote. Cette méthode permettrait ainsi la formation d'hétérocycles azotés simples pour lesquels l'accès est difficile, voire impossible, par hydroamination intramoléculaire directe des oléfines terminales. Il est intéressant de rappeler que la synthèse de la 2-méthylpyrrolidine **II.23** au départ de l'aminooléfine terminale **II.22** a requis 5 jours de réaction dans nos meilleures conditions au *n*-BuLi (Schéma VI-52). Par contre, son homologue soufré **VI.39** a été formé après seulement 5 minutes de réaction dans des conditions plus douces au départ du vinylsulfure correspondant **VI.4.** Dès lors, nous avons testé l'utilisation du nickel de Raney dans le clivage de la liaison C-S du composé **VI.39** et la formation de la 2-méthylpyrrolidine **II.23**. De manière surprenante, un très faible rendement a été obtenu après 2 h de réaction au reflux du méthanol.

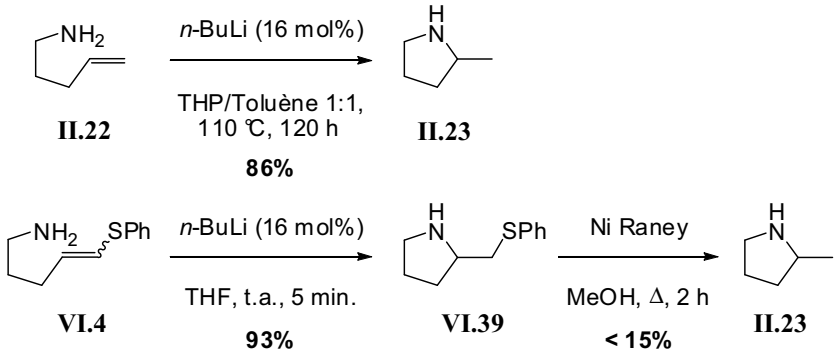
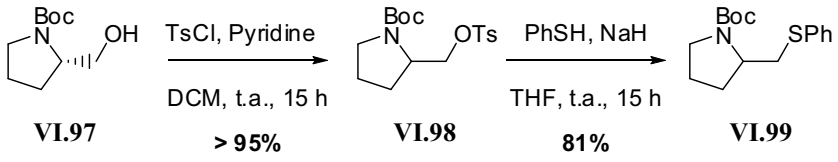


Schéma VI-52

Nous avons expliqué ce faible rendement par la fixation probable de l'amine libre sur le nickel éliminé en fin de réaction. Par conséquent, nous avons décidé de protéger la pyrrolidine **VI.4** par un groupement Boc. Toutefois, comme nous disposions du (*S*)-*N*-Boc-prolinol **VI.97** commercial, nous avons synthétisé cette pyrrolidine protégée **VI.99** en 2 étapes (Schéma VI-53)[115]. L'obtention de **VI.99** confirmait en même temps la structure de **VI.39**, obtenue par hydroamination. La réaction du *N*-Boc-prolinol **VI.97** avec le chlorure de tosyle en milieu basique a généré le tosylate correspondant, prêt à subir la substitution nucléophile. Le traitement du composé **VI.98** par du thiophénol en présence d'hydrure de sodium conduit à la pyrrolidine désirée **VI.99** avec un rendement de 81%.

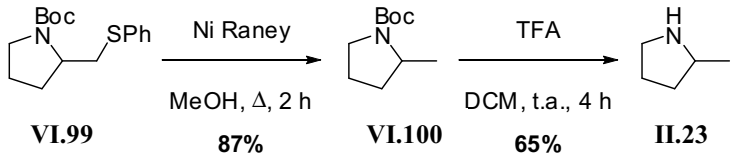
[115] Lee, D.; and al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2015-2026.



VI.97 **> 95%** **VI.98** **81%** **VI.99**

Schéma VI-53

Ayant obtenu facilement **VI.99**, la réaction au nickel de Raney a donc été testée sur cette pyrrolidine comportant une fonction amine protégée (Schéma VI-54). Le clivage de la liaison C-S s'est produit avec succès en 2 h de réaction au reflux du méthanol et nous avons isolé la pyrrolidine **VI.100** avec un excellent rendement (87%). Finalement, l'amine a été déprotégée en milieu acide (TFA) pour fournir la 2-méthylpyrrolidine désirée **II.23**.



VI.99 **87%** **VI.100** **65%** **II.23**

Schéma VI-54

Nous avons ensuite appliqué ces transformations à une seconde pyrrolidine **VI.42** obtenue par hydroamination intramoléculaire du vinylsulfure correspondant **VI.6** (Schéma VI-55). Nous avons tout d'abord protégé la pyrrolidine **VI.42** par un groupement Boc et nous avons ensuite soumis le carbamate résultant **VI.101** aux conditions de clivage.

La liaison C-S a bien été rompue sous l'action du nickel de Raney au reflux du méthanol et le traitement acide du composé **VI.102** a permis la déprotection de la fonction amine et l'obtention de la pyrrolidine **VI.103**. Il est intéressant de remarquer que le rapport des diastéréoisomères a été à peu près conservé aux alentours de 1 pour 10 en faveur de l'isomère *trans*.

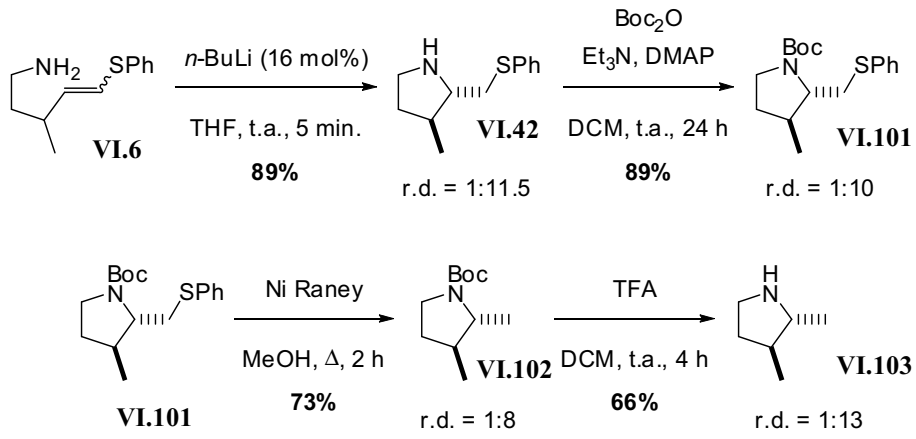


Schéma VI-55

VI.1.6.2. Réaction de Pummerer

La réduction du groupement soufré étant effective, nous nous sommes ensuite tournés vers sa transformation en fonction aldéhyde (Schéma VI-56). Tout d'abord, nous avons procédé à l'oxydation du sulfure **VI.99** en sulfoxyde correspondant **VI.104**.

Pour ce faire, nous avons utilisé une solution aqueuse d'eau oxygénée dans un solvant particulier, l'hexafluoro-2-propanol[116]. Cette méthode permet l'oxydation chémosélective des sulfures sans former les sulfones correspondantes, même en présence d'un excès d'eau oxygénée. La formation quantitative du sulfoxyde **VI.104** a été suivie par une réaction de Pummerer pour produire l'aldéhyde désiré **VI.105**. Cette transformation a été réalisée à l'aide d'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine. Le maintien du milieu réactionnel dans ces conditions durant 10 minutes à 0 °C, suivi de l'addition d'une solution basique aqueuse, a permis l'obtention de l'aldéhyde **VI.105** avec un rendement de 58% après 1 h d'agitation à température ambiante.

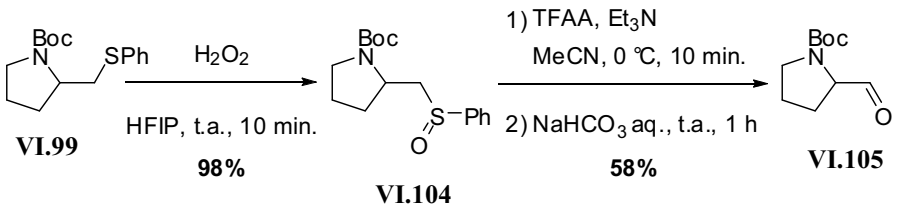
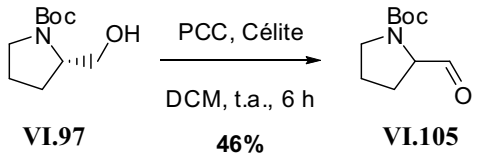


Schéma VI-56

Nous avons été intrigués par l'allure des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de ce composé **VI.105**. En effet, ils présentent un dédoublement de la plupart des signaux. Afin de vérifier simplement la structure du composé obtenu, nous avons également synthétisé cet aldéhyde **VI.105** au départ du (*S*)-*N*-Boc-prolinol commercial (Schéma VI-57).

[116] Ravikumar, K. S.; Zhang, Y. M.; Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2937.



VI.97 **46%** **VI.105**

Schéma VI-57

L'oxydation au PCC du *N*-Boc-prolinol **VI.97** a fourni l'aldéhyde **VI.105** présentant exactement les mêmes spectres RMN que ceux obtenus après la réaction de Pummerer. Nous en avons donc conclu que la pyrrolidine **VI.105** est présente sous forme de 2 rotamères. La comparaison des analyses spectroscopiques de nos différents produits nous a montré que la plupart de nos composés portant un groupement Boc sur l'azote présentent cet effet de dédoublement plus ou moins marqué. La présence du groupement carbamate conduit donc à l'existence de 2 rotamères au sein de ces différentes pyrrolidines.

Nous avons ainsi clôturé notre travail de recherche par un bel aboutissement de notre nouvelle méthodologie. Après avoir élaboré la synthèse efficace d'une large variété d'hétérocycles azotés par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures, nous avons démontré l'intérêt majeur de cette méthode s'ajoutant aux améliorations apportées par la réactivité des substrats. En effet, la possibilité de modifier la structure de ces produits hydroaminés offre un accès aisé à un vaste choix d'hétérocycles azotés diversement fonctionnalisés constituant le noyau de base de nombreux produits naturels.

Nous avons ainsi rempli de nombreux objectifs de notre projet de thèse. Toutefois, nous étions finalement intrigués par la possibilité de réaliser l'hydroamination **intermoléculaire** de divers vinylsulfures.

VI.2. Hydroamination intermoléculaire au *n*-butyllithium

Nous avons donc décidé d'entamer l'étude sur l'hydroamination intermoléculaire des vinylsulfures en utilisant notre système catalytique alcalin. Pour un premier essai, nous avons choisi le phénylvinylsulfure **VI.107** et la pyrrolidine non-substituée **VI.106** (Schéma VI-58). Tout d'abord, nous avons additionné 16 mol% de *n*-BuLi à la pyrrolidine **VI.106** dissoute dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, un équivalent de phénylvinylsulfure **VI.107** a été ajouté au milieu réactionnel. La couleur de la solution a viré du jaune au bleu. A notre grande satisfaction, le maintien de l'agitation à température ambiante pendant 24 h a mené à la formation exclusive du produit hydroaminé **VI.108**. Cette même réaction d'hydroamination intermoléculaire a ensuite été effectuée à 50 °C. En seulement 5 minutes, le même composé **VI.108** a été obtenu avec un excellent rendement.

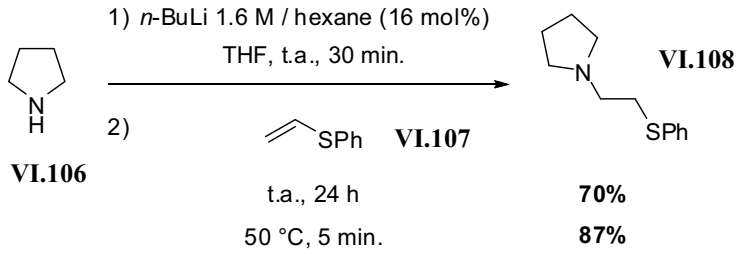


Schéma VI-58

Il est intéressant de noter que l'hydroamination intermoléculaire d'un vinylsulfure conduit exclusivement à la formation de l'adduit Anti-Markovnikov. Cette sélectivité n'est pas surprenante suite à notre précédente discussion sur les effets électroniques du soufre (Section VI.1.3.).

Un premier test d'hydroamination intermoléculaire d'une amine primaire a également été réalisé dans les mêmes conditions (Schéma VI-59). L'addition de la propylamine **VI.109**, sous forme d'amidure de lithium, sur le phénylvinylsulfure **VI.107** a permis la formation des produits hydroaminés Anti-Markovnikov **VI.110** et **VI.111**. Le di-adduit **VI.111** proviendrait de l'addition du mono-adduit **VI.110** sur le phénylvinylsulfure **VI.107**. Un mélange de ces deux produits a été obtenu dans un rapport de 5:1 en faveur du mono-adduit. Ce mélange peut provenir du fait que nous avons maintenu la réaction à 50 °C pendant un temps relativement long (24 h). En d'autres mots, les conditions sont encore à optimiser et à adapter pour la formation sélective de l'un ou l'autre produit.

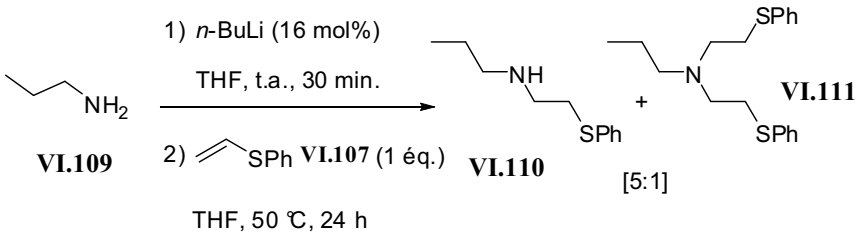


Schéma VI-59

Ces résultats sont très prometteurs pour la suite des recherches dans le domaine de l'hydroamination. Nous avons ainsi montré que bien des projets peuvent encore être élaborés sur le sujet. Nous attendons avec impatience l'évolution de cette belle méthodologie et nous espérons suivre son application à des synthèses totales intéressantes.

VI.3. Conclusions

Nous avons développé une nouvelle méthodologie très efficace pour la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles azotés. L'étape-clé consiste en l'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures par application de notre système catalytique alcalin. En effet, l'utilisation de 16 mol% de *n*-butyllithium dans des conditions douces (THF à t.a. ou 50 °C) a conduit à l'hydroamination d'une variété d'amino-vinylsulfures et à la formation des pyrrolidines, des pipéridines, et même des bicycles azotés jusqu'aux bicycles [6,6].

Seulement 5 minutes à température ambiante ont suffi pour la synthèse des différentes pyrrolidines (Schéma VI-60) avec des bons à excellents rendements (> 70%).

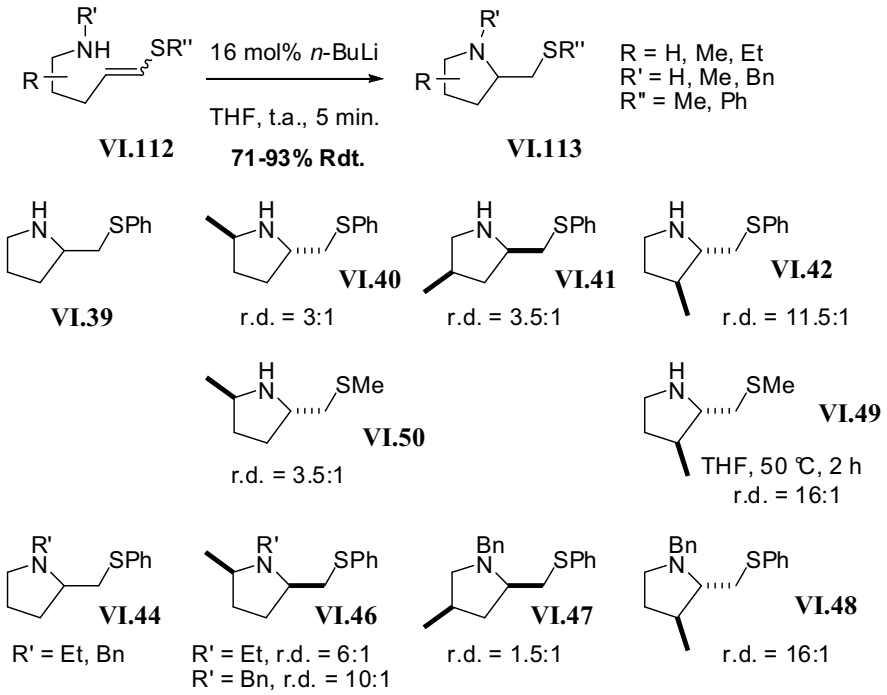


Schéma VI-60

Par exemple, nous avons substitué par un groupement méthyle les différentes positions sur la chaîne carbonée de ces amino-vinylsulfures aussi bien pour des amines primaires que secondaires.

En outre, nous avons comparé la réactivité des vinylsulfures –SMe et –SPh : des résultats similaires ont été obtenus pour la formation des pyrrolidines **VI.40** et **VI.50**. Seul le vinylsulfure –SMe portant un substituant méthyle en position allylique a requis 2 h de réaction à 50 °C pour la synthèse de la pyrrolidine correspondante **VI.49**. Néanmoins, dans ce cas, une meilleure sélectivité a été obtenue comparée à celle apportée par son homologue –SPh.

Ces excellents résultats nous ont amenés à appliquer cette nouvelle méthodologie à la synthèse des pipéridines (Schéma VI-61). La formation des cycles à 6 chaînons a naturellement requis des temps de réaction plus longs (1-10 h) que leurs homologues à 5 chaînons, dans les mêmes conditions. Toutefois, en effectuant l'hydroamination des vinylsulfures **VI.114** à 50 °C, les pipéridines correspondantes **VI.115** peuvent être obtenues en seulement 5 minutes de réaction, avec d'excellents rendements.

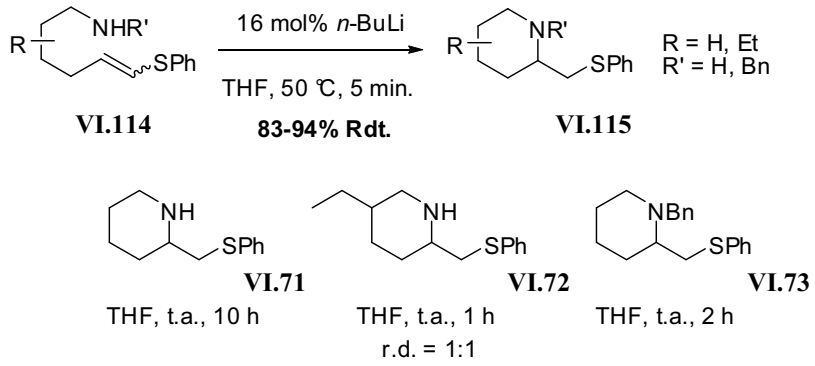


Schéma VI-61

Cette méthode a ensuite permis la synthèse efficace de bicycles azotés fusionnés par une double réaction d'hydroamination intramoléculaire des amino-divinylsulfures appropriés (Schéma VI-62). La formation des bicycles [5,5], tels que la pyrrolizidine **VI.82**, n'a requis que 5 minutes de réaction à température ambiante. L'hydroamination du divinylsulfure **VI.81** a été réalisée dans le THF à 50 °C pour former la quinolizidine désirée **VI.83** après 8 h de réaction. Il n'est pas surprenant que la fermeture des bicycles de plus grandes tailles nécessite un temps de réaction plus long et/ou une température plus élevée. De manière intéressante, ces 2 bicycles fusionnés ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

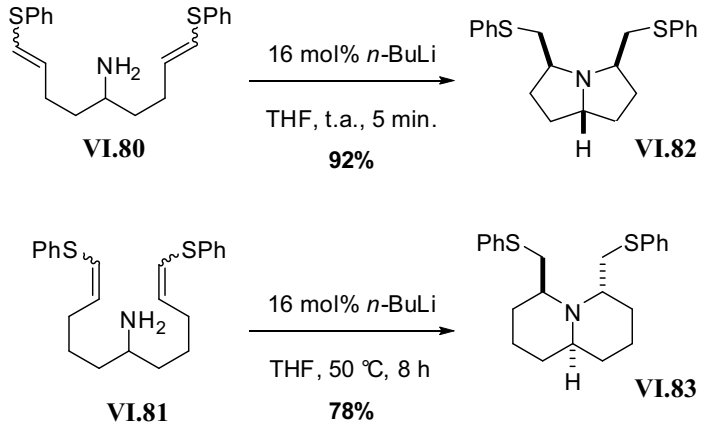


Schéma VI-62

Finalement, nous avons contribué à un aboutissement majeur de cette belle méthodologie par la transformation ultérieure du groupement soufré (Schéma VI-63).

D'une part, la réaction au nickel de Raney a permis le clivage de la liaison C-S, que nous avons démontré avec succès sur les pyrrolidines **VI.99** et **VI.101**. D'autre part, une oxydation de Pummerer a transformé le groupement –SPh en une fonction aldéhyde utile pour d'autres modifications structurales. Il est important de noter que ces deux réactions nécessitent l'utilisation d'amines protégées.

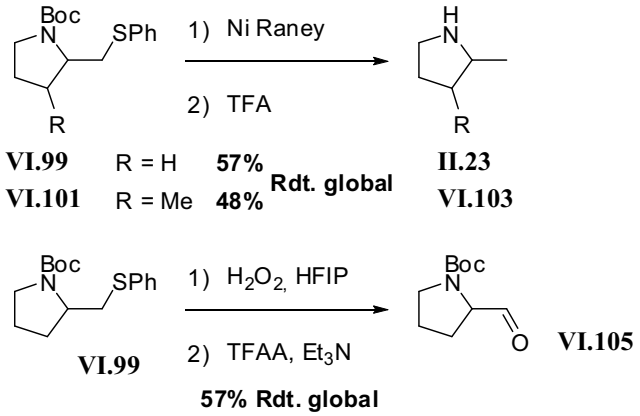


Schéma VI-63

Enfin, nous étions impatients de connaître l'impact de tout ce développement sur la version **intermoléculaire** des réactions d'hydroamination. Nous avons donc choisi des substrats simples pour entamer cette étude (Schéma VI-64). De manière surprenante, l'addition de la pyrrolidine **VI.106** sur le phénylvinylsulfure **VI.107** s'est produite aisément dans nos conditions basiques.

Le produit hydroaminé **VI.108** a été obtenu après seulement 5 minutes de réaction, dans le THF à 50 °C, ou 24 h à température ambiante. Il est intéressant de noter que seul le produit Anti-Markovnikov a été formé.

L'hydroamination intermoléculaire d'une amine primaire s'est également avérée efficace dans ces conditions. Néanmoins, comme nous pouvions le prévoir, l'addition de la propylamine **VI.109** sur ce même vinylsulfure **VI.107** a conduit à un mélange d'amines secondaire **VI.110** et tertiaire **VI.111**. Par conséquent, les conditions doivent encore être adaptées à la formation exclusive de l'un des deux adduits.

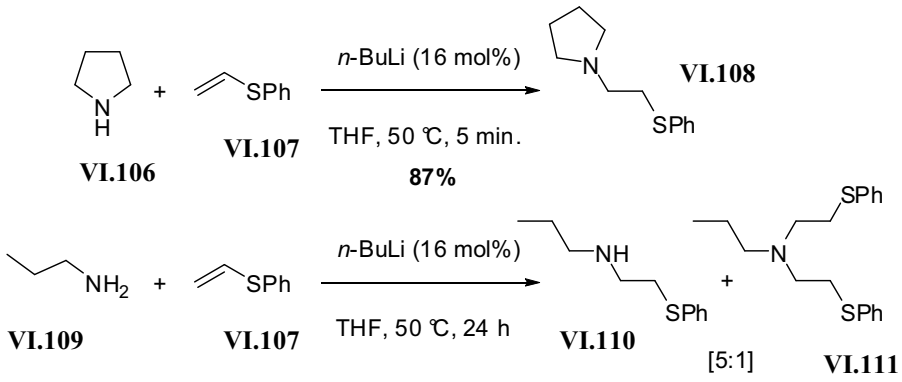


Schéma VI-64

A notre grande satisfaction, l'hydroamination des vinylsulfures s'est avérée efficace pour une large gamme de substrats. A ce stade, nos recherches dans ce domaine n'ont rencontré aucune limitation, mise à part la synthèse des bicycles pontés qui demande une étude plus approfondie. Par conséquent, la réussite de l'ensemble de nos résultats apporte de nombreuses idées originales pour des projets futurs dans le domaine de l'hydroamination.

CHAPITRE VII : Conclusions générales et Perspectives

VII.1. Conclusions

Au cours de notre travail de doctorat, nous avons développé deux méthodologies importantes, l'une consiste en l'hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales et l'autre dans celle des vinylsulfures. Il est intéressant de souligner que l'hydroamination des vinylsulfures est quasi totalement absente dans la littérature. Nous avons décrit de manière détaillée les résultats obtenus dans le développement de nos deux projets dans les chapitres III et VI. Les conclusions de chacun de ces chapitres reprennent un résumé complet de ces résultats. Par conséquent, nous avons choisi dans ce dernier chapitre d'établir une conclusion plus globale de l'ensemble de nos résultats et de nous concentrer plutôt sur la comparaison de nos deux méthodologies.

Il y a quelques années, notre laboratoire a développé deux nouveaux systèmes catalytiques originaux pour l'hydroamination intramoléculaire des oléfines. L'un d'entre eux utilise le *n*-butyllithium comme précatalyseur et l'autre est basé sur un complexe au samarium généré *in situ* par mélange de SmI_2 et $NaN(TMS)_2$.

Au cours de nos recherches, nous avons mis au point les conditions optimales pour chacun de ces systèmes afin de réaliser la synthèse efficace d'une large variété d'hétérocycles azotés par hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales (Schéma VII-1).

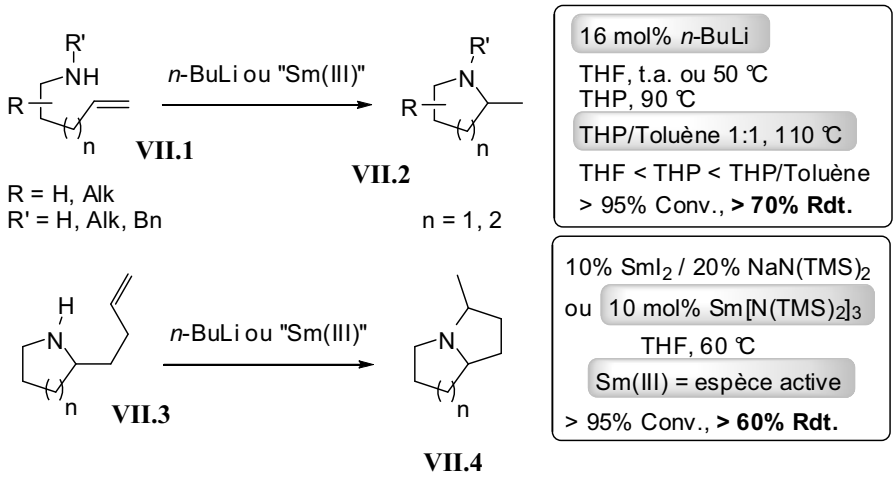


Schéma VII-1

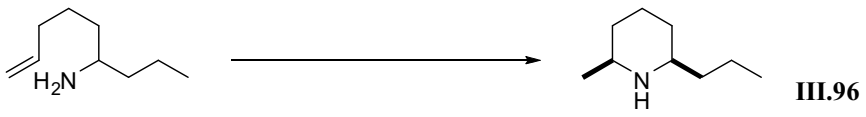
Pour ce faire, nous avons préalablement préparé de nombreuses aminooléfines diversement substituées pour ensuite les soumettre aux conditions d'hydroamination.

En ce qui concerne notre système catalytique alcalin, nous avons utilisé 16 mol% de *n*-BuLi et nous avons mis en évidence d'importants effets de solvant et de température. L'utilisation du THF à température ambiante et/ou à 50 °C a suffi pour certains substrats, notamment les aminooléfines bénéficiant d'un effet Thorpe-Ingold. Par contre, des températures plus élevées ont été nécessaires pour tous les autres précurseurs.

Nous avons finalement optimisé la majorité des résultats par l'utilisation d'un mélange particulier de solvants (THP/Toluène 1:1) à 110 °C. Ce mélange s'est avéré très efficace pour la synthèse des pyrrolidines, de certaines pipéridines et même de quelques bicycles fusionnés, tels que pyrrolizidines et indolizidines, par mono-cyclisation. De manière remarquable, une double réaction d'hydroamination intramoléculaire a également permis la synthèse de pyrrolizidines, au départ des amino-dioléfines correspondantes, dans ces conditions. Seule la formation des bicycles de plus grandes tailles, tels que les indolizidines, n'a pu être observée.

Quant à notre système lanthanidique, nous avions débuté l'étude des réactions d'hydroamination par l'utilisation de 10 mol% d'une solution de SmI_2 (0.1 M dans le THF) fraîchement préparée et 20 mol% d'une solution commerciale de $NaN(TMS)_2$ (2 M dans le THF). Ces réactions ont été effectuées dans le THF à 60 °C et ces conditions se sont avérées efficaces pour la synthèse des pyrrolidines et de certaines pipéridines. Par contre, la synthèse d'hétérocycles azotés plus complexes, tels que les bicycles n'a pas été satisfaisante dans ces conditions. Toutefois, l'utilisation de 10 mol% de $Sm[N(TMS)_2]_3$ a permis la formation des pyrrolizidines et indolizidines **VII.4** au départ des monocycles **VII.3** (Schéma VII-1). De cette manière, nous avons déterminé la nature de l'entité catalytique active comme étant une espèce du Sm(III). Nous avons confirmé cette hypothèse par l'utilisation de SmI_3 et 3 équivalents de $NaN(TMS)_2$.

Nous avons ainsi obtenu un vaste choix de pyrrolidines, pipéridines et bicycles azotés fusionnés avec de bons rendements par application de nos deux systèmes catalytiques. Une comparaison plus approfondie de ces deux systèmes a été établie dans la conclusion du chapitre III qui regroupe les meilleurs résultats, les conditions exactes, les rendements et la sélectivité de chaque réaction. Dès lors, nous avons appliqué avec succès nos meilleures conditions à la synthèse d'un produit naturel, la (±)-Dihydropinidine (Schéma VII-2).



III.95 (±)-Dihydropinidine **III.96**

n-BuLi (16 mol%)
THP/Toluène 1:1, 110 °C, 48 h
85%
r.d. = 3:1

$Sm[N(TMS)_2]_3$ (10 mol%)
THP, 90 °C, 24 h
82%
r.d. = 5.7:1

Schéma VII-2

Il est cependant intéressant de rappeler que le précurseur analogue de **III.95**, portant un groupement allyle au lieu de propyle, a échoué dans cette même réaction en raison d'une double coordination probable du lithium par les 2 doubles liaisons.

Outre cette limitation, certains temps de réaction étaient encore fort longs et la synthèse des pipéridines au départ des amines primaires requiert encore une optimisation. Les réactions de double hydroamination intramoléculaire ont également nécessité une étude plus approfondie pour la synthèse des indolizidines et des quinolizidines.

A ce moment, nous avons fait intervenir les vinylsulfures. L'hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures a été réalisée en utilisant 16 mol% de *n*-BuLi dans le THF à température ambiante ou à 50 °C et a permis la synthèse des divers types d'hétérocycles azotés, de la simple pyrrolidine jusqu'au bicycle fusionné [6,6] (Schéma VII-3). En effet, et à notre grande surprise, aucun substrat de type **III.16** ou **VI.1** n'a résisté à nos conditions basiques. En outre, la majorité des pyrrolidines ont été formées quantitativement après seulement 5 minutes de réaction à température ambiante. Même la synthèse des pipéridines n'a requis que 5 minutes à 50 °C. Par conséquent, nous avons poursuivi cette étude vers la synthèse des bicycles azotés. Une double réaction d'hydroamination intramoléculaire dans ces conditions a permis la synthèse de la pyrrolizidine **VI.2** (n = 1) et de la quinolizidine **VI.2** (n = 2) au départ des divinylsulfures correspondants **VI.1**.

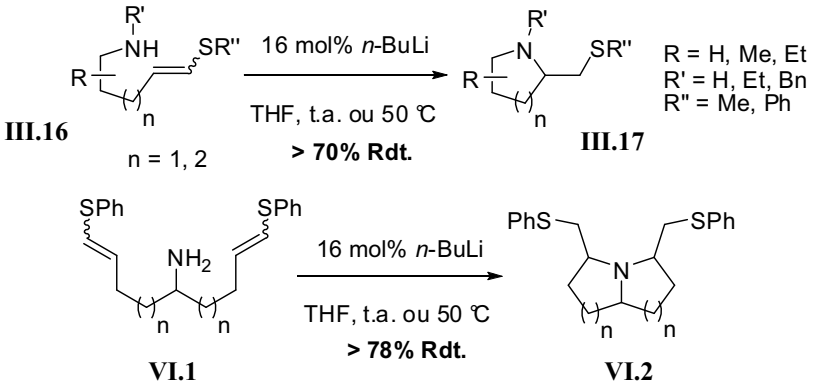


Schéma VII-3

Nous avons ensuite démontré l'utilité de la fonction soufrée présente dans les divers adduits. En effet, nous avons aisément modifié la structure des produits hydroaminés par transformation de ces groupements soufrés (Schéma VII-4). Un clivage de la liaison C-S au nickel de Raney et une oxydation de Pummerer ont été réalisées toutes deux avec un rendement global de 57%. Par réduction, nous accédons donc aux produits de « simple » hydroamination, difficiles voire parfois impossibles à synthétiser au départ des oléfines terminales. Quant à l'oxydation, elle fournit les aldéhydes correspondants, synthons-clés pour diverses transformations ultérieures.

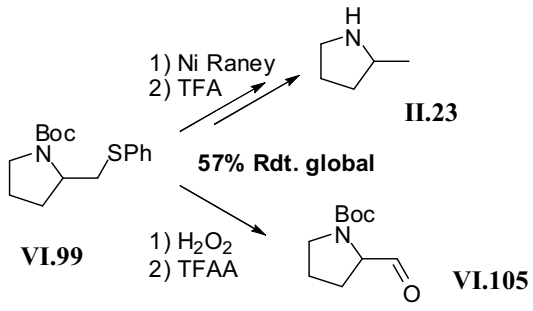


Schéma VII-4

Finalement, nous nous devons de rappeler l'excellent résultat obtenu dans la version intermoléculaire (Schéma VII-5). Ce dernier ouvre une voie efficace et originale pour la synthèse aisée de dérivés aminés des plus diversifiés.

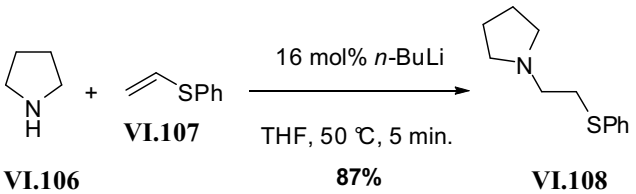
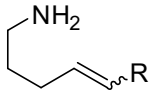
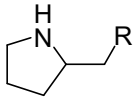
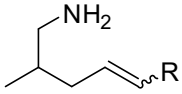
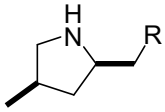


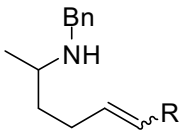
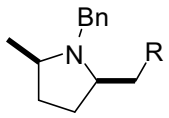
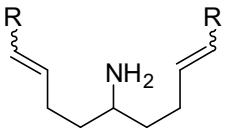
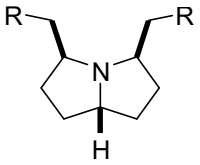
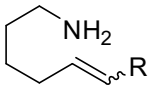
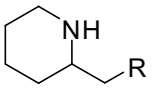
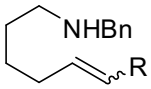
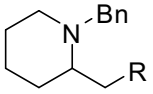
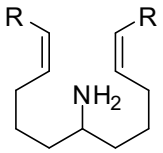
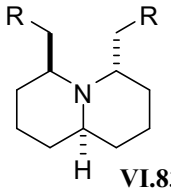
Schéma VII-5

La conclusion du chapitre VI regroupe l'ensemble de ces résultats sur l'hydroamination des vinylsulfures précisant les conditions réactionnelles, les rendements et la stéréochimie attribuée à chaque produit.

Il nous semble intéressant de clôturer notre étude par une comparaison de nos 2 méthodologies, l'hydroamination des oléfines terminales et celle des vinylsulfures (Table VII-1). La table VII-1 reprend les résultats obtenus par l'addition de 16 mol% de *n*-BuLi aux substrats communs à ces 2 méthodologies. En effet, nous comparons l'hydroamination de substrats pour lesquels seule la structure de l'oléfine varie (R = H, SPh) et cette modification implique l'utilisation de conditions différentes.

Table VII-1. Comparaison hydroamination intramoléculaire des oléfines terminales et des vinylsulfures.

Substrat	**Produit**	**Conditions[a]**	
		R = H	**R = SPh**
		THP/Tol 1:1, 110 °C, 120 h	THF, t.a., 5 min.
R= H II.22 **R= SPh VI.4**	**II.23** **VI.39**		
		THP/Tol 1:1, 110 °C, 20 h r.d. = 1.4:1	THF, t.a., 5 min. r.d. = 3.5:1
R= H II.151 **R= SPh VI.27**	**II.152** **VI.41**		

 **R= H III.27** **R= SPh VI.36**	 **III.29** **VI.46a**	THP, 90 °C, 10 h r.d. = 5.7:1	THF, t.a., 5 min. r.d. = 10:1
 **R= H II.133** **R= SPh VI.80**	 **II.135** **VI.82**	THP/Tol 1:1, 110 °C, 20 h	THF, t.a., 5 min.
 **R= H II.50** **R= SPh VI.60**	 **II.51** **VI.71**	isomérisation	THF, t.a., 10 h 50 °C, 5 min.
 **R= H III.40** **R= SPh VI.70**	 **III.42** **VI.73**	THP/Tol 1:1, 110 °C, 112 h	THF, t.a., 2 h 50 °C, 5 min.
 **R= SPh VI.81**	 **VI.83**	/	THF, 50 °C, 8 h

[a] *n*-BuLi (16 mol%), concentration : 0.5 M

L'hydroamination des vinylsulfures a apporté des améliorations considérables pour la synthèse des divers types d'hétérocycles azotés.

Les pyrrolidines ont été formées après seulement 5 minutes de réaction dans le THF à température ambiante alors que la synthèse de leurs homologues non-soufrés a requis des conditions beaucoup plus drastiques. Par exemple, l'aminooléfine **II.22** ne portant aucun substituant sur la chaîne séparant l'oléfine terminale de l'amine (R = H), a conduit à la pyrrolidine correspondante **II.23** (R = H) dans un mélange THP/Toluène 1:1 à 110 °C après 5 jours de réaction. De façon analogue, la synthèse de la pyrrolidine **II.152** (R = H) a requis 20 h de réaction dans ces conditions alors que l'aminooléfine de départ **II.161** bénéficie d'un effet de type Thorpe-Ingold. Et même l'hydroamination d'une amine secondaire, telle que **III.27** (R = H), a été réalisée dans le THP à 90 °C et a nécessité 10 h de réaction alors que celle de son analogue vinylsulfure **VI.36** (R = SPh) requiert moins de 5 minutes dans le THF à température ambiante. La fermeture des cycles à 5 chaînons est donc bien plus aisée dans le cas des vinylsulfures comparé aux oléfines terminales. La double cyclisation des vinylsulfures a également montré une nette amélioration. Le bicycle [5,5] **VI.82** (R = SPh) a été formé au départ du divinylsulfure correspondant **VI.80** (R = SPh) après 5 minutes dans le THF alors que 20 h de réaction dans le mélange THP/Toluène à 110 °C ont été nécessaires pour l'hydroamination de l'amino-dioléfine **II.133** (R = H). Finalement, la fermeture des cycles à 6 chaînons a été difficile, voire même impossible, dans le cas des oléfines terminales mais tout à fait raisonnable au départ des vinylsulfures. L'amine primaire **II.50** (R = H) n'a donné lieu qu'à de l'isomérisation, même dans les meilleures conditions. Quant à son homologue secondaire **III.40** (R = H), l'utilisation du mélange THP/Toluène à 110 °C n'a permis la formation de la pipéridine correspondante **III.42** (R = H) qu'après plus de 4 jours de réaction.

Dans les 2 cas, les vinylsulfures correspondants **VI.60** et **VI.70** (R = SPh) ont nécessité des temps de réaction bien plus courts et des conditions bien plus douces. Les pipéridines **VI.71** et **VI.73** (R = SPh) ont été obtenues après 5 minutes de réaction dans le THF à 50 °C.

En conclusion, l'hydroamination des vinylsulfures présente de nombreux avantages. Comparée à l'hydroamination des oléfines terminales, cette méthodologie requiert des conditions plus douces et conduit à une réduction importante des temps de réaction comme montré ci-dessus. De plus, l'utilisation des vinylsulfures apporte une amélioration de la diastéréosélectivité. Elle a également permis une optimisation de la synthèse des pipéridines, essentiellement pour l'hydroamination des amines primaires. En outre, cette méthode offre une voie d'accès aisée à la synthèse d'hétérocycles azotés diversement fonctionnalisés. Après les réactions d'hydroamination, des transformations du groupement soufré, telle qu'une réaction de Pummerer, ont permis d'exemplifier ce principe et bien d'autres modifications structurales peuvent encore être envisagées. Finalement, l'amélioration la plus considérable apportée par les vinylsulfures consiste en la synthèse des bicycles. Les pyrrolizidines ont été formées au départ des oléfines terminales et des vinylsulfures, ces derniers permettant l'utilisation de conditions plus douces tout en impliquant des vitesses de réaction plus rapides. Par contre, l'hydroamination des oléfines terminales par double cyclisation s'est montrée peu satisfaisante pour la synthèse des bicycles [6,5]; ces derniers pourraient probablement être obtenus par l'intermédiaire des vinylsulfures qui ont permis la synthèse efficace des bicycles [6,6].

VII.2. Perspectives

A notre grande satisfaction, notre nouvelle méthodologie basée sur l'hydroamination des vinylsulfures possède un vaste champ d'application. Seule la synthèse d'un bicycle ponté de type *aza*bicyclo[3,3,1]nonane n'a pu être réalisée. Par conséquent, la formation des bicycles pontés mérite une étude plus approfondie (Schéma VII-6).

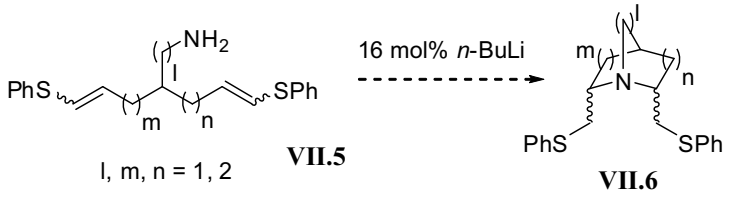


Schéma VII-6

Au vu des excellents résultats obtenus lors de la formation des pyrrolidines, des pipéridines et des bicycles fusionnés par hydroamination intramoléculaire des vinylsulfures, il serait intéressant d'appliquer cette procédure à la synthèse d'un produit naturel. Au cours de nos recherches sur l'hydroamination des oléfines terminales, nous avons développé avec succès la synthèse d'une pipéridine, la (±)-Dihydropinidine. Dès lors, nous pourrions imaginer la synthèse totale d'un bicycle azoté tel que la (±)-Xénovénine (Schéma VII-7). En fait, l'étape-clé de la synthèse de ce composé pourrait suivre l'une ou l'autre de nos deux méthodologies.

En effet, la Xénovénine pourrait être obtenue par hydroamination intramoléculaire, soit d'une oléfine terminale au départ de l'aminooléfine **VII.7**, soit d'un vinylsulfure au départ de son homologue soufré **VII.8**.

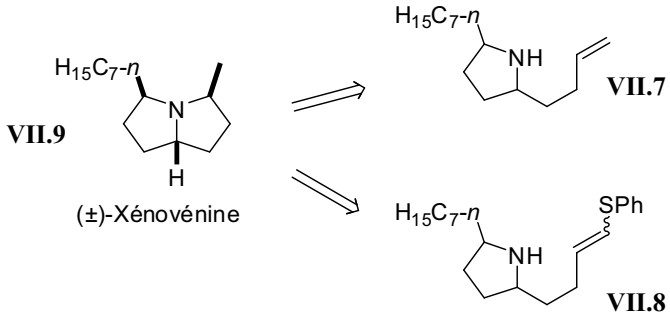


Schéma VII-7

D'autre part, la synthèse de la Xénovénine pourrait être envisagée par une double réaction d'hydroamination intramoléculaire (Schéma VII-8). Dans ce cas, la seconde cyclisation implique l'hydroamination d'une oléfine interne. Au cours de nos recherches sur la synthèse des pipéridines, nous avons constaté qu'une oléfine 1,2-disubstituée, provenant de l'isomérisation d'une oléfine terminale dans nos conditions basiques (*n*-BuLi), ne donne pas lieu à une réaction d'hydroamination. Néanmoins, l'hydroamination des oléfines internes est concevable par l'utilisation des vinylsulfures. En effet, nous pourrions envisager la seconde cyclisation par hydroamination d'une oléfine trisubstituée portant un groupement soufré.

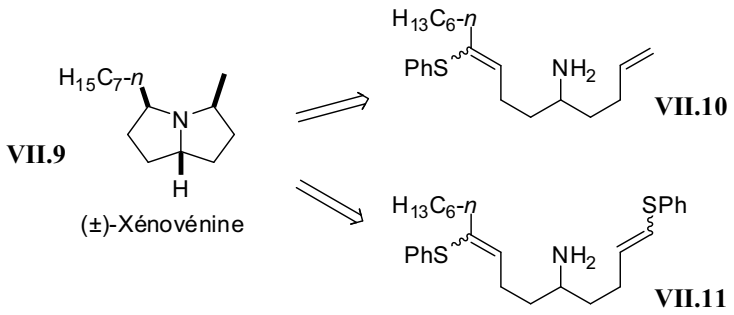


Schéma VII-8

En outre, si l'hydroamination des oléfines trisubstituées portant un groupement soufré s'avère peu efficace, nous pouvons imaginer l'hydroamination du composé **VII.12** (Schéma VII-9). La transformation ultérieure du groupement soufré permettrait d'introduire la chaîne alkyle désirée pour obtenir la Xénovénine.

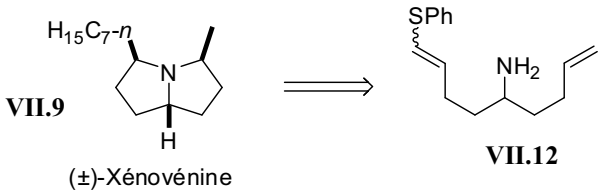


Schéma VII-9

La méthodologie basée sur l'hydroamination des vinylsulfures pourrait être élargie à l'hydroamination des oléfines diversement substituées (Schéma VII-10). Ce principe présenterait un avantage supplémentaire apporté par l'hydroamination des vinylsulfures.

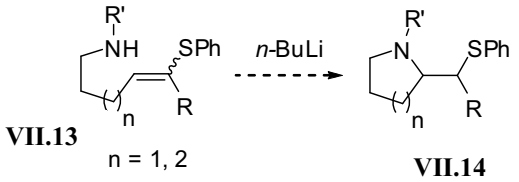


Schéma VII-10

Nous pensons également élargir le champ d'application de l'hydroamination intermoléculaire des vinylsulfures. Pour ce faire, cette méthodologie doit être développée davantage sur divers types de substrats, amines et vinylsulfures. Ensuite, il serait intéressant d'appliquer nos procédures à l'hydroamination tandem inter/intramoléculaire (Schéma VII-11). Cette méthode permettrait d'introduire aisément une fonction amine dans un composé et constituerait une approche originale pour la synthèse des divers types d'hétérocycles azotés, tels que **VII.16**.

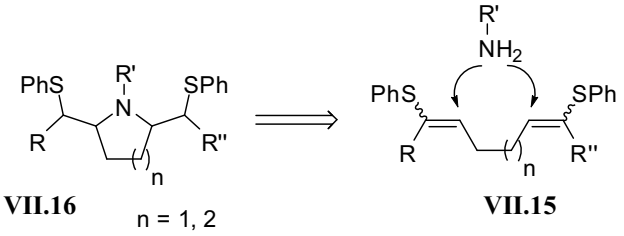


Schéma VII-11

Nous avons entamé cette étude par la synthèse du simple divinylsulfure **VII.19** aisément accessible au départ du cyclopentène **VII.17** (Schéma VII-12). L'ozonolyse du cyclopentène a permis la formation du dialdéhyde **VII.18** après réduction des ozonides au diméthylsulfure.

Par contre, lorsque la décomposition des ozonides a été réalisée à l'aide de triphénylphosphine, les oxydes formés n'ont pas pu être séparés du divinylsulfure obtenu en fin de séquence. L'aldéhyde brut **VII.18** a directement été engagé dans une double réaction de Wittig avec 2.4 équivalents de l'ylure de phosphore adapté à la formation du divinylsulfure (–SMe) **VII.19** désiré.

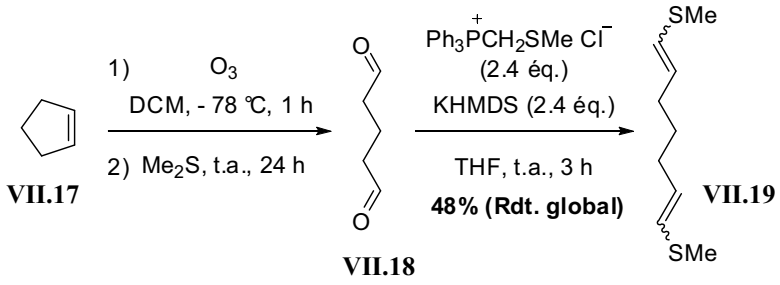


Schéma VII-12

Nous avons réalisé un premier test d'hydroamination sur ce divinylsulfure **VII.19**. L'utilisation d'un équivalent de propylamine et 16 mol% de *n*-BuLi n'ont malheureusement donné aucune réaction dans le THF à 50 °C. Une étude plus approfondie devrait donc être réalisée pour permettre d'adapter les conditions à l'hydroamination inter/intramoléculaire efficace de ce type de substrats (Schéma VII-11).

Une fois les conditions mises au point, nous pourrons imaginer les appliquer à une large variété de réactions en cascade (Schéma VII-13). Comme montré dans le premier exemple ci-dessous, le groupement soufré peut occuper l'une ou l'autre position sur la double liaison.

Nous pouvons donc également envisager l'hydroamination d'une oléfine 1,1 disubstituée portant un groupement soufré. Cette méthode permettrait la cyclisation *endo* avec l'obtention d'hétérocycles azotés portant un groupement soufré sur la position cyclique en β de l'azote. Nous pouvons également concevoir la synthèse de bicycles azotés tels que **VII.24** par une cascade de réactions. En effet, une hydroamination intermoléculaire de l'ammoniac sur le composé **VII.22** pourrait être suivie de deux réactions d'hydroamination intramoléculaire successives lorsque le groupement X est un vinylsulfure. D'autre part, la seconde cyclisation pourrait être réalisée par simple substitution nucléophile intramoléculaire dans le composé **VII.23** lorsque X est un bon groupe partant.

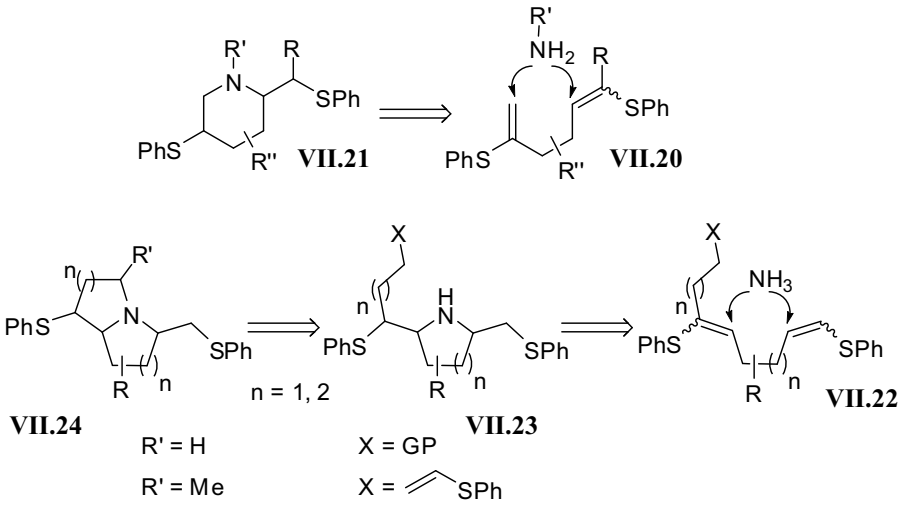


Schéma VII-13

Les meilleurs résultats pourront à nouveau être appliqués à la synthèse d'un produit naturel intéressant.

Nous aurons ainsi montré l'importance de l'hydroamination des vinylsulfures. D'autres hétéroatomes pourraient également substituer l'oléfine. Un premier test sur l'hydroamination des vinylsilanes a été réalisé au cours d'un mémoire de licence[109] et une étude approfondie serait intéressante pour comparer leur réactivité à celle des vinylsulfures (Schéma VII-14) et permettre d'autres transformations ultérieures. Par exemple, l'hydroamination d'oléfines silylées pourrait être exploitée pour synthétiser des aminoalcools et des aminoacides cycliques au départ des composés amino-silylés **VII.25** (X= SiR_3).

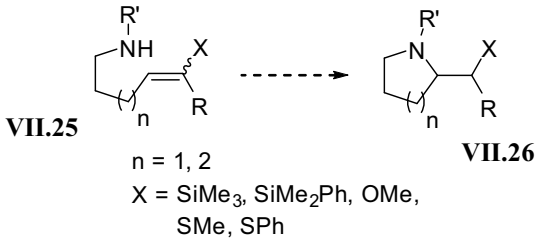


Schéma VII-14

Des hétéroatomes pourraient également être introduits dans la chaîne carbonée (Schéma VII-15).

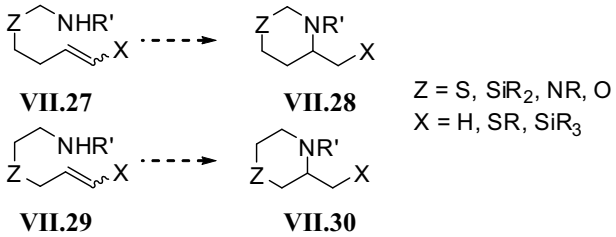
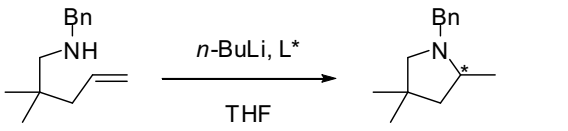


Schéma VII-15

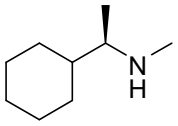
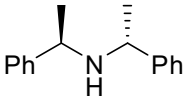
L'introduction d'un atome d'oxygène ou d'azote dans la chaîne carbonée séparant l'amine de l'oléfine ouvrirait une nouvelle voie d'accès à une large gamme de morpholines **VII.30** (Z = O) et de pipérazines **VII.30** (Z = N) diversement substituées. Ces hétérocycles sont parmi les plus couramment rencontrés en chimie médicinale. La mise au point de conditions douces et peu coûteuses pour la formation de morpholines et de pipérazines est donc d'un intérêt considérable.

L'ensemble des réactions d'hydroamination réalisées au cours de nos recherches conduisent à des hétérocycles azotés racémiques. Une des méthodes les plus intéressantes pour valoriser davantage l'hydroamination serait d'appliquer notre méthodologie à la synthèse asymétrique de ces hétérocycles. Pour ce faire, quelques tests d'hydroamination intramoléculaire d'oléfines ont été réalisés en présence de quantités catalytiques de *n*-butyllithium et de ligands aminés chiraux, tels que la spartéine, la bis-((*R*)-1-phényléthyl)amine **VII.32** et la (*R*)-1-cyclohexyl-*N*-méthyléthanamine **VII.31** (Table VII-2). Malheureusement, cette étude s'est avérée peu effective, même à basses températures où les réactions d'hydroamination étaient relativement lentes et les conversions faibles.

Table VII-2. Hydroamination énantiosélective.

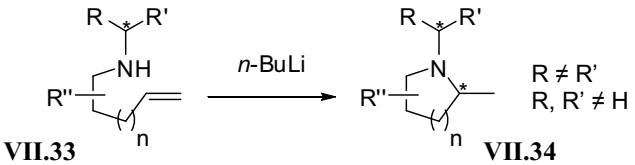


III.30b **III.32b**

***n*-BuLi (éq.)**	**L***	**T (°C)**	**Tps (h)**	**Conv. (%)**	**ee (%)**
0.16	/	- 78	3	0	/
0.16	/	- 40	1	11	/
0.16	/	- 20	1	73	/
0.16	/	0	1	88	/
1	 **VII.31** (1 éq.)	- 20	24	58	2
1	 **VII.32** (1 éq.)	- 20	5	57	0
		0	5	79	0

Nous avons utilisé l'amine chirale **VII.31**, d'une part comme additif après l'addition d'un équivalent de *n*-BuLi à l'amine **III.30b**, et d'autre part, directement comme base chirale sous forme de l'amidure de lithium correspondant. Malheureusement, les résultats n'ont été concluants dans aucun des cas.

Par conséquent, l'option que nous avons choisie consiste à placer une copule chirale sur l'atome d'azote (Schéma VII-16). En modulant la taille et la nature des substituants R et R' de **VII.33**, nous pourrions obtenir les adduits correspondants **VII.34** avec de bons excès diastéréoisomériques. L'élimination de l'auxiliaire chiral nous conduirait aux pyrrolidines et pipéridines optiquement pures.



VII.33 **VII.34**

Schéma VII-16

Nous avons synthétisé l'amine secondaire **VII.37** portant une copule chirale sur l'azote (Schéma VII-17). Une réaction de substitution entre l'anion de l'isopropionitrile **III.84** et le bromure d'allyle a conduit à l'obtention du nitrile **VII.35**. Ensuite, la réduction de ce nitrile **VII.35** en l'aldéhyde **VII.36** a été suivie d'une amination réductrice en présence d'une amine chirale pour produire l'amine secondaire désirée **VII.37**. Néanmoins, nos conditions basiques se sont avérées peu efficaces pour l'hydroamination intramoléculaire de ce substrat **VII.37** et la formation de la pyrrolidine correspondante **VII.39**. De manière surprenante, la réaction réalisée à 50 °C a permis l'obtention d'un mélange pratiquement équimolaire des produits isomérisé **VII.38** et hydroaminé **VII.39**, alors que nos meilleures conditions ont donné lieu presqu'exclusivement à l'isomérisation.

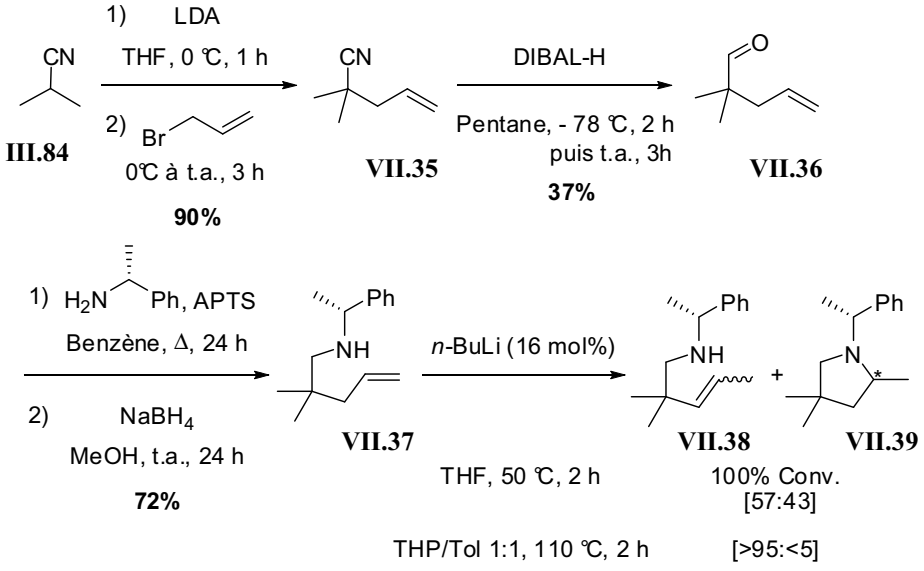


Schéma VII-17

Dès lors, nous avons pensé que cette copule chirale –$CHCH_3Ph$ présentait un encombrement stérique trop important pour permettre une hydroamination efficace. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons envisagé l'hydroamination de l'amine **VII.40** portant un groupement isopropyle (Schéma VII-18). Nous avons préparé ce précurseur en 2 étapes, la réduction du nitrile **VII.35** en l'amine correspondante **II.24**, suivie d'une amination réductrice de l'acétone avec cette amine **II.24**. Cependant, l'hydroamination intramoléculaire de ce substrat **VII.40** s'est à nouveau avérée difficile dans nos conditions basiques. L'utilisation de 16 mol% de *n*-BuLi dans le THF à 50 °C a conduit à la formation de 91% de la pyrrolidine désirée **VII.42** en mélange avec le produit isomérisé **VII.41** après 24 h de réaction.

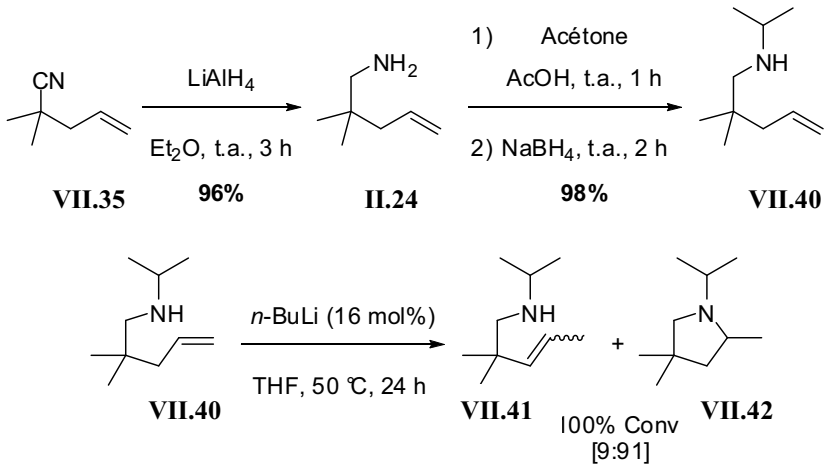
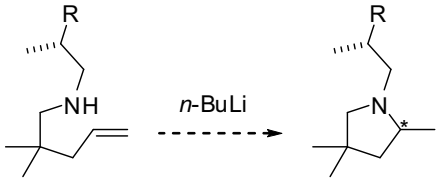


Schéma VII-18

Nous avons donc montré que des substituants –CHR_2 sur l'azote ne sont pas vraiment adaptés à l'hydroamination intramoléculaire des oléfines.

Afin de minimiser les contraintes stériques, nous avons alors pensé à l'introduction d'une copule chirale dans laquelle le carbone asymétrique est plus éloigné de l'atome d'azote (Schéma VII-19).



VII.43 **VII.44**

Schéma VII-19

Nous avons entamé cette étude par la synthèse d'un composé équivalent à **VII.43** mais ne portant pas de centre chiral. Nous avons choisi la diamine **VII.49**, aisément accessible au départ de la sarcosine **VII.45**, commercialement disponible (Schéma VII-20). La protection de la fonction amine de la sarcosine **VII.45** a été réalisée à l'aide du dicarbonate de di-*tert*-butyle pour former la Boc-sarcosine **VII.46**. Le couplage entre cet acide aminé protégé **VII.46** et l'amine **II.24** a été réalisé en présence de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) et de 1-hydroxy-7-*aza*benzotriazole (HOAT). Ensuite, le groupement tert-butyloxycarbonyle a été enlevé par traitement en milieu acide (TFA) et l'amide formée lors du couplage peptidique a été réduite au $LiAlH_4$. Ces deux étapes ont fourni la diamine désirée **VII.49** avec des bons rendements.

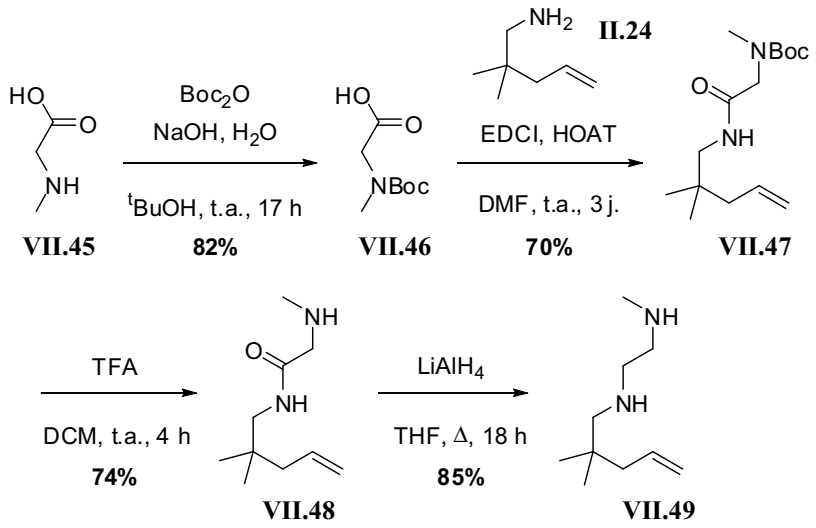


Schéma VII-20

Nous avons donc soumis cette diamine **VII.49** à nos conditions basiques. L'utilisation de 1.16 équivalents de *n*-BuLi a bien-entendu été requise pour réaliser l'hydroamination de ce substrat (Schéma VII-21). La pyrrolidine **VII.50** a été ainsi obtenue avec un rendement de 70% après 20 h de réaction dans le THF à température ambiante.

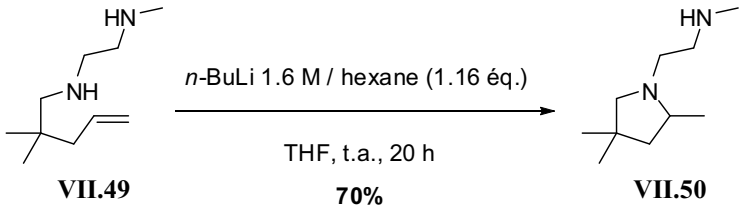


Schéma VII-21

Les substituants de type $–CH_2CH_2R$ sur l'azote semblent donc ne pas gêner la réaction d'hydroamination de manière trop importante. L'hydroamination intramoléculaire de ce type de substrats s'est montrée relativement aisée, il reste donc à tenter celle des substrats portant un groupement de type $–CH_2CHRR'$ sur l'azote et de l'appliquer à la version énantiosélective lorsque $R \neq R' \neq H$ (Schéma VII-22). Par exemple, nous pourrions continuer nos recherches sur les diamines par application de notre méthodologie à l'hydroamination intramoléculaire du substrat **VII.53**. Nous envisageons ainsi la synthèse de la pyrrolidine **VII.54** avec un bon excès diastéréoisomérique et la fonction amine libre pourrait être utilisée de manière intéressante dans une suite de réactions ultérieures.

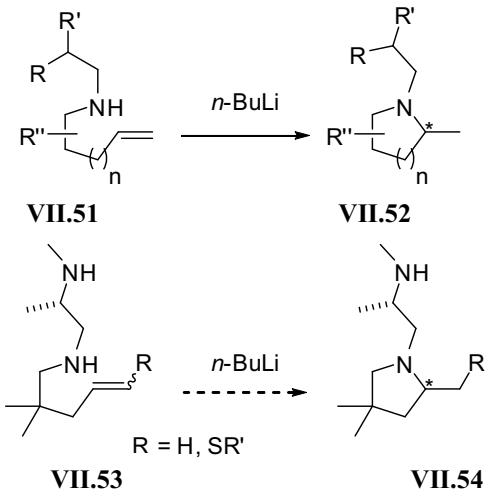


Schéma VII-22

En introduisant une copule chirale sur l'azote, il devrait donc être possible de mettre au point une version asymétrique de l'hydroamination intramoléculaire des oléfines.

Par ailleurs, les vinylsulfures étant bien plus réactifs que les oléfines terminales, l'hydroamination énantiosélective des vinylsulfures pourrait être réalisée à basses températures à l'aide de ligands chiraux, voire directement de bases chirales. Ces études permettraient d'approcher, voire de réaliser, la synthèse totale énantiosélective d'un ou de plusieurs produits naturels intéressants, tels que ceux présentés au début du chapitre III.

Nous avons ainsi mis en évidence l'importance de l'hydroamination en synthèse organique. Nous avons contribué à l'avancement de ce sujet et avons offert un vaste choix de possibilités à étudier et exploiter pour les années ultérieures.

CHAPITRE VIII : Experimental section

VIII.1. Instrumentation/procedure

Routine nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a VARIAN GEMINI-200 VXR-200 (^{1}H: 200 MHz and ^{13}C: 50 MHz), a BRUCKER AC-250 (^{1}H: 250 MHz and ^{13}C: 62.5 MHz), a VARIAN GEMINI-2000 (^{1}H: 300 MHz and ^{13}C: 75 MHz) and a BRUCKER AC-300 Avance II (^{1}H: 300 MHz and ^{13}C: 75 MHz). High field spectra were recorded on a BRUCKER AM-500 (^{1}H: 500 MHz and ^{13}C: 125 MHz). ^{1}H chemical shifts (δ_H) are reported in ppm and calibrated from $CHCl_3$ (7.27 ppm). ^{13}C NMR spectra were also recorded using $CDCl_3$ as the internal standard (77.23 ppm). Detailed NMR assignments were done through analysis of 2D spectra (COSY, HMQC). The relative stereochemistry of the major products was determined by NOE analysis (NOESY, noediff.).

Low resolution mass spectra were recorded using VARIAN MATT-44 and FINNIGAN MAT-TSQ 70 spectrometers.

Infra-red spectra (IR) were recorded, as thin films, on a PERKIN ELMER 681 spectrometer and a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and recorded in cm^{-1}.

Elemental analyses were carried out at the University of Stuttgart, Germany and Chemical Research Center, Budapest, Hungary.

High-resolution mass spectra were carried out at the University of Mons (UMH, Belgium), University of Leuven (KUL, Belgium) or University College London (UCL, England).

Thin layer chromatographies (TLC) were performed on TLC aluminium sheets coated with Silica gel 60 F_{254} (MERCK and Aldrich). The plates were visualised using ultra-violet light (256 nm) and developed using $KMnO_4$, vanillin and/or ninhydrin stain which were prepared according to the following procedures:

- **Potassium Permanganate:** This stain was prepared by dissolving 3 g of $KMnO_4$ and 20 g of K_2CO_3 in 5 mL of 5% NaOH and 300 mL of water.
- **Vanillin:** This stain was prepared by dissolving 2 g of vanillin in 100 mL of EtOH containing 1 mL of concentrated H_2SO_4.
- **Ninhydrin:** This stain was prepared by dissolving 600 mg of ninhydrin in 200 mL of *n*-BuOH containing 6 mL of glacial AcOH.

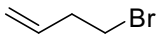
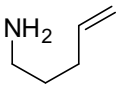
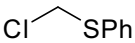
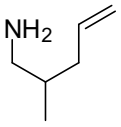
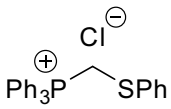
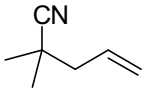
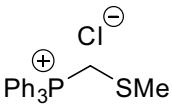
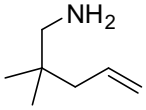
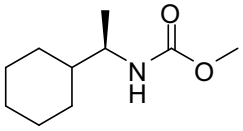
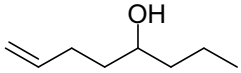
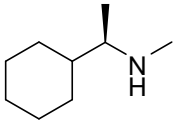
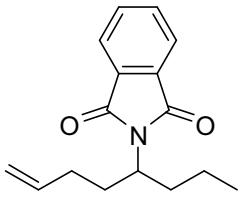
Column chromatographies were performed using MERCK Silica gel 60 (230-400 mesh) under pressure with the stated solvents.

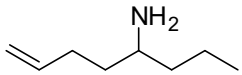
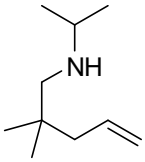
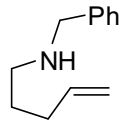
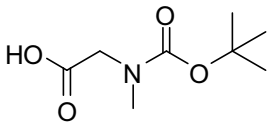
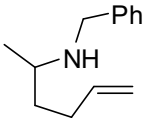
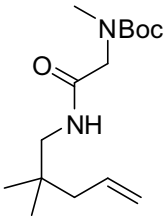
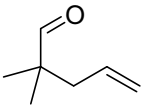
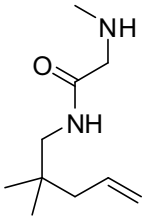
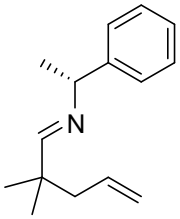
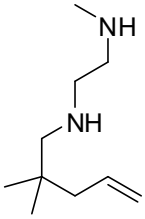
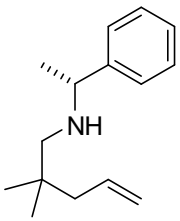
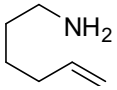
All solvents were routinely distilled prior to use. Dry solvents were obtained by standard procedures according to D. D. Perrin and D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*. All compounds (Acros, Aldrich, Fluka, Alfa Aesar and TCI) were used as received unless otherwise stated. $LiAlH_4$ was purchased and used immediately. "Old" $LiAlH_4$ reacts much less efficiently and leads to the formation of impurities. All reactions were carried out under an inert atmosphere of argon in flame-dried apparatus with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

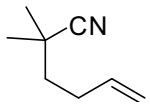
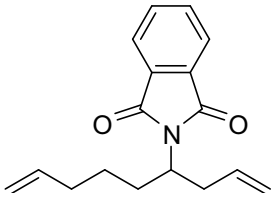
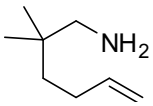
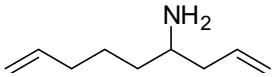
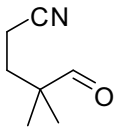
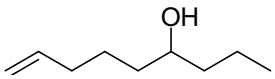
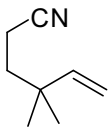
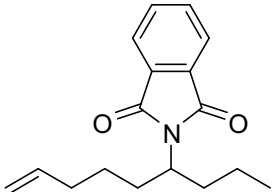
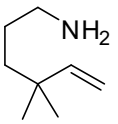
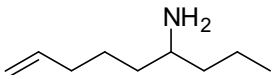
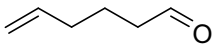
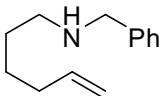
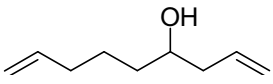
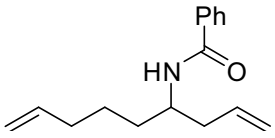
General remarks

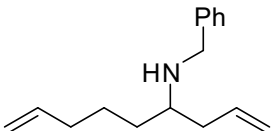
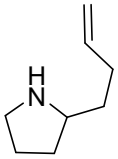
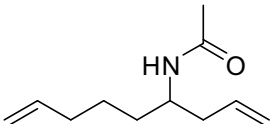
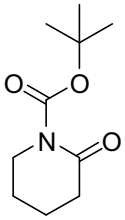
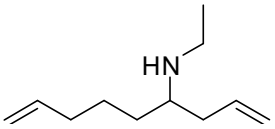
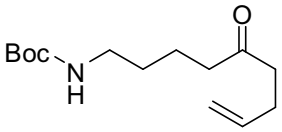
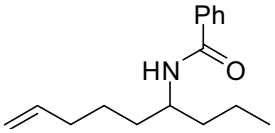
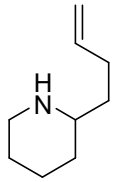
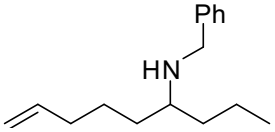
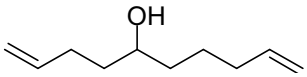
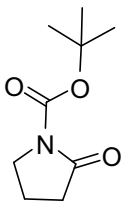
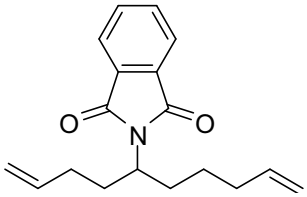
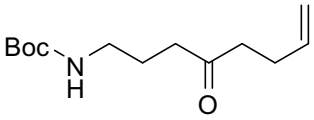
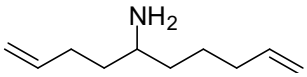
When a CH_2 group, bearing two diastereotopic hydrogen atoms, is present in the molecule, two different signals should be observed in the ^{1}H-NMR spectra. To distinguish between them, the hydrogen atoms are sometimes described as *e.g.* H-1a and H-1b.

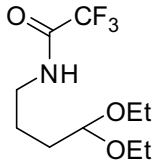
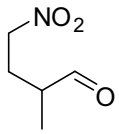
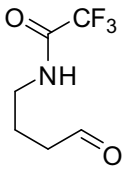
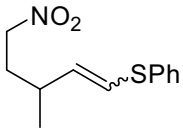
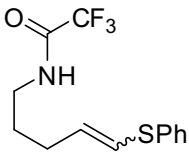
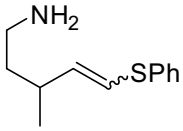
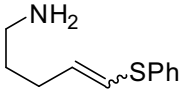
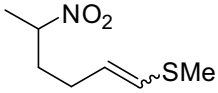
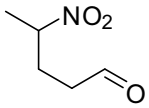
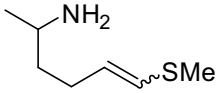
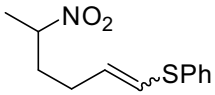
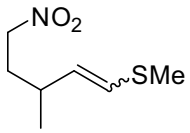
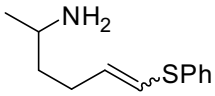
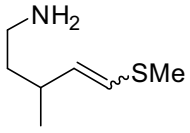
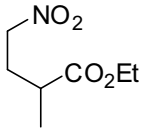
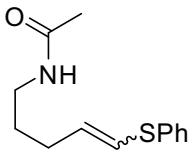
VIII.2. List of compounds

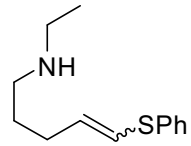
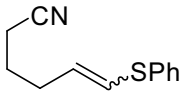
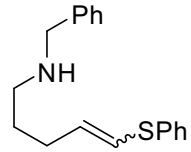
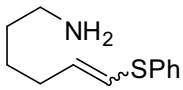
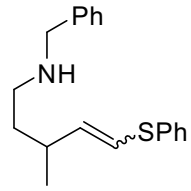
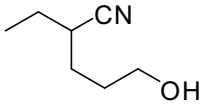
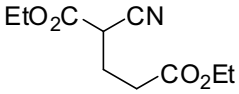
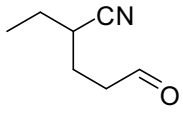
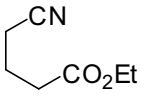
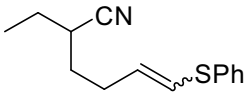
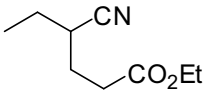
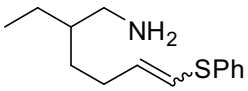
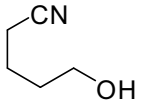
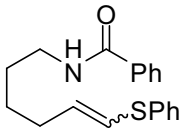
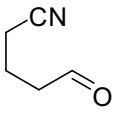
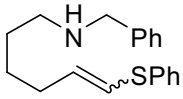
	p.382		p.390
	p.383		p.392
	p.384		p.394
	p.386		p.396
	p.387		p.397
	p.389		p.399

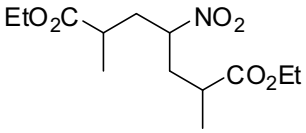
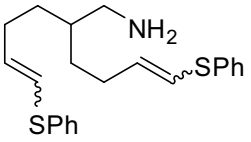
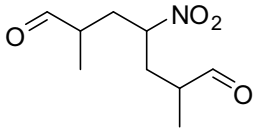
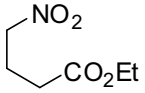
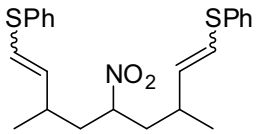
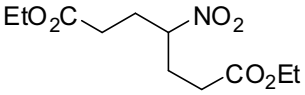
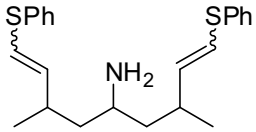
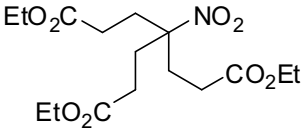
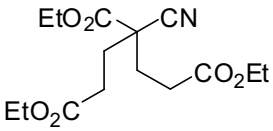
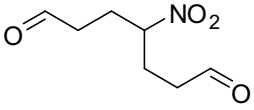
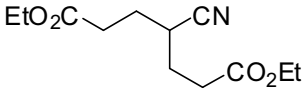
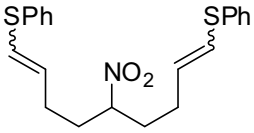
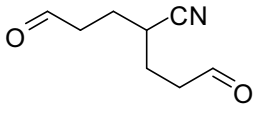
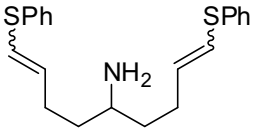
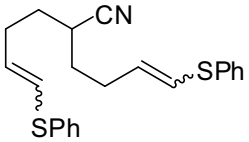
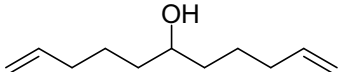
	p.401		p.411
	p.403		p.413
	p.405		p.414
	p.407		p.416
	p.408		p.418
	p.410		p.420

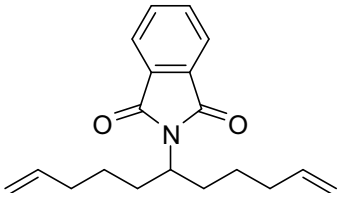
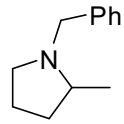
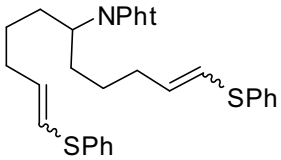
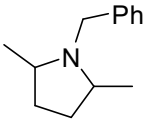
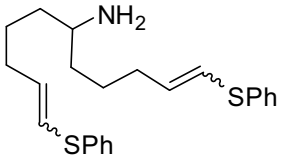
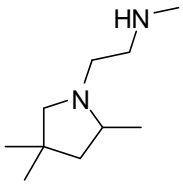
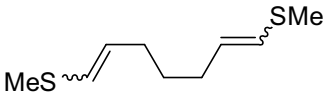
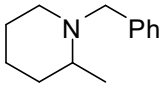
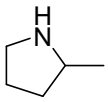
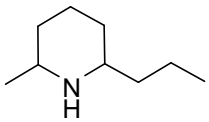
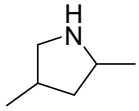
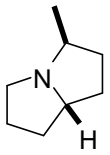
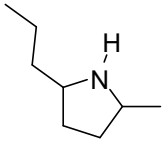
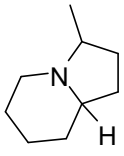
	p.422		p.432
	p.423		p.434
	p.425		p.436
	p.426		p.437
	p.428		p.439
	p.429		p.441
	p.431		p.443

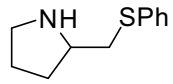
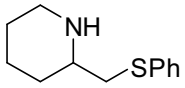
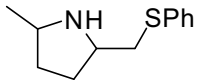
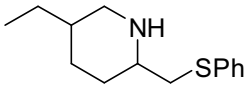
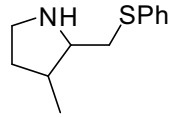
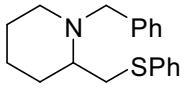
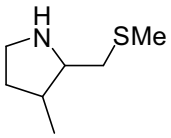
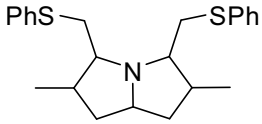
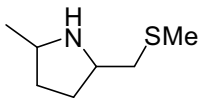
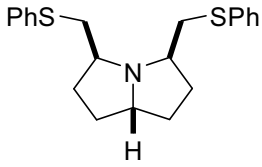
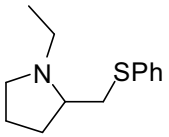
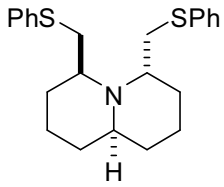
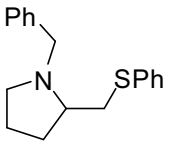
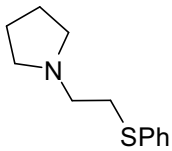
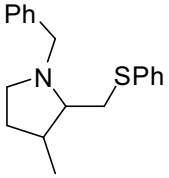
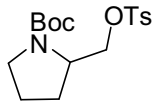
	p.445		p.456
	p.446		p.458
	p.448		p.460
	p.449		p.462
	p.451		p.463
	p.453		p.465
	p.454		p.467

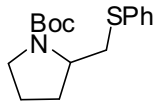
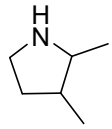
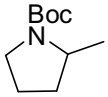
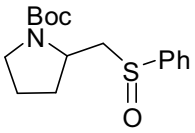
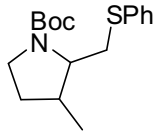
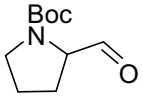
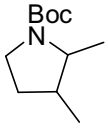
	p.469		p.483
	p.471		p.485
	p.472		p.487
	p.474		p.489
	p.476		p.491
	p.478		p.493
	p.480		p.495
	p.482		p.497

	p.499		p.513
	p.501		p.515
	p.503		p.517
	p.505		p.518
	p.507		p.520
	p.508		p.522
	p.510		p.524
	p.511		p.526

	p.528		p.543
	p.530		p.545 p.546
	p.532		p.545 p.546
	p.534		p.545 p.547
	p.536		p.548
	p.538		p.549
	p.539		p.552
	p.541		p.554

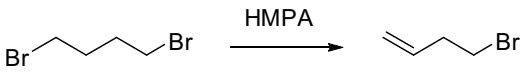
	p.555		p.569
	p.557		p.570
	p.560		p.572
	p.562		p.573
	p.565 p.612		p.575 p.582
	p.566		p.576 p.581
	p.567 p.581		p.577 p.582

	p.584		p.596
	p.585		p.597
	p.587		p.599
	p.588		p.600
	p.590		p.602
	p.591		p.604
	p.593		p.605
	p.594		p.607

	p.609		p.617
	p.611		p.619
	p.613		p.620 p.622
	p.615		

VIII.3. Synthesis of reactives

Synthesis of 4-bromobutene (III.59)

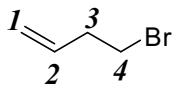


III.58 **III.59**

1,4-dibromobutane (100 mL) was placed in a three-necked flask (250 mL) equipped with a distillation apparatus and an addition funnel. The mixture was heated to 200 °C before hexamethylphosphoroamide (50 mL)

was added dropwise. The resulting solution turned to dark brown and the 4-bromobutene began to distil. The distilled oil was dried ($MgSO_4$), filtered and traces of 1,3-butadiene were removed under reduced pressure. 4-bromobutene (58.8 g) was obtained as a colourless oil.

Isolated yield : 52%

	**Mol. Mass :** 133.97 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** C_4H_7Br **R.N.** = [5162-44-7]

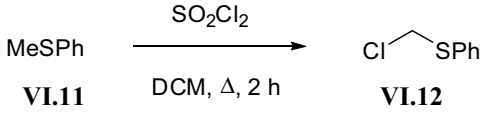
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.81 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.4, 6.7 Hz, H-2), 5.15 (1H, dt, *J* = 16.8, 1.3 Hz, H-1*anti*), 5.13 (1H, dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, H-1*syn*), 3.42 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-4), 2.63 (1H, qd (tdt), *J* = 6.9, 1.6 Hz, H-3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.5 (C-2), 117.5 (C-1), 37.0 (C-4), 32.0 (C-3).

Synthesis of (chloromethyl)(phenyl)sulfide (VI.12)[111a]



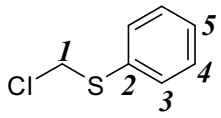
VI.11 **VI.12**

A solution of thioanisole (30.0 mL, 0.256 mol, 1.01 equiv.) in dichloromethane (190 mL) was heated to reflux and a solution of sulfuryl chloride (20.5 mL, 0.253 mol, 1 equiv.) in dichloromethane (60 mL) was

[111a] Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648-2650.

added dropwise over a 1 h period. Reflux was continued for 2 h and the resulting mixture was allowed to cool to room temperature. The contents of the flask were transferred to a 500 mL round-bottomed flask and the solvent was removed under reduced pressure to give 40.22 g of (chloromethyl)(phenyl)sulfide as a yellow liquid. The product was sufficiently pure to be used as such in the next step. An analytically pure sample was obtained by distillation (100 °C, 0.9 mbar).

Isolated yield : > 95%

	**Mol. Mass :** 158.65 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** C_7H_7ClS **R.N.** = [7205-91-6]

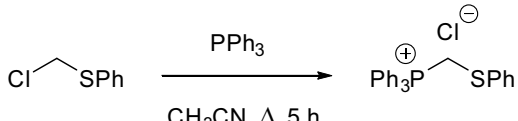
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.59-7.50 (2H, m) and 7.45-7.31 (3H, m) (H-3, 4 and 5), 4.99 (2H, s, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

133.5 (C-2), 131.1 and 129.4 (C-3 and C-4), 128.2 (C-5), 51.2 (C-1).

Synthesis of (phenylthiomethyl)triphenyl phosphonium chloride (VI.13)[111b]

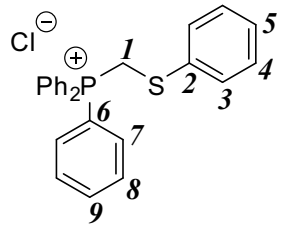


VI.12 **VI.13**

[111b] Cameron, A. G.; Hewson, A. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 2979-2982.

A solution of triphenylphosphine (66.15 g, 0.252 mol, 1 equiv.) and (chloromethyl)(phenyl)sulfide (40.0 g, 0.252 mol, 1 equiv.) in acetonitrile (250 mL) was refluxed for 5 h. The solution was allowed to cool to room temperature and the resulting white solid was filtered off. The filtrate was reduced in volume by half and cooled to 0 °C. The crystallised product was filtered and both filter cakes were combined. The resulting solid was dried over P_2O_5, under vacuum, yielding 73.13 g of phosphonium salt **VI.13**.

Isolated yield : 69%



Mol. Mass : 420.93 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{25}H_{22}ClPS$
R.N. = [13884-92-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.92-7.80 (6H, m), 7.76-7.66 (3H, m), 7.64-7.53 (6H, m), 7.34-7.27 (2H, m) and 7.13-7.05 (3H, m) (H-3, 4, 5, 7, 8 and 9), 5.65 (2H, d, J = 7.5 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.1 (d, J = 2.8 Hz, C-9), 134.3 (d, J = 10 Hz) and 130.2 (d, J = 12 Hz) (C-7 and C-8), 132.9 (C-2), 131.2 and 129.4 (C-3 and C-4), 127.9 (C-5), 118.0 (d, J = 86 Hz, C-6), 28.0 (d, J = 48 Hz, C-1).

^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ_P (ppm): 21.5 (s).

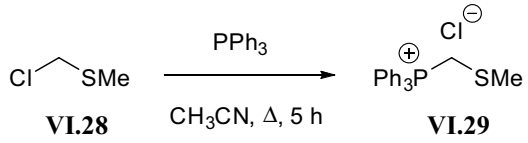
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

385 [$C_{25}H_{22}PS^+$] (48), 275 [$C_{25}H_{22}PS^+$ – PhSH] (45), 123 [$PhSCH_2^+$] (100).

IR (film):

3076 and 3055 [m] (=C-H), 2916-2833 [m] (C-H), 1627 and 1585 [m] (C=C), 1483 [m], 1437 [m], 997 [s], 742 and 729 [s] (C-P), 687 [s] (C-S) cm^{-1}.

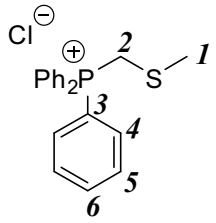
Synthesis of (methylthiomethyl)triphenylphosphonium chloride (VI.29)[111b]



VI.28 **VI.29**

A solution of triphenylphosphine (31.32 g, 0.119 mol, 1 equiv.) and (chloromethyl)(methyl)sulfide (10.0 mL, 0.119 mol, 1 equiv.) in acetonitrile (120 mL) was refluxed for 5 h. The solution was allowed to cool to room temperature and the resulting white solid was filtered off. The filtrate was reduced in volume by half and cooled to 0 °C. The crystallised product was filtered and both filter cakes were combined. The resulting solid was dried over P_2O_5, under vacuum, yielding 39.56 g of phosphonium salt **VI.29**.

Isolated yield : 93%

	**Mol. Mass :** 358.86 $g.mol^{-1}$ **Mol. Formula :** $C_{20}H_{20}ClPS$ **R.N.** = [13884-92-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

8.00-7.91 (6H, m), 7.82-7.61 (9H, m) (Ph), 5.38 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2), 2.21 (3H, d, *J* = 1.4 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.2 (d, *J* = 2.8 Hz, C-6), 134.4 (d, *J* = 9.8 Hz) and 130.4 (d, *J* = 12.5 Hz) (C-4 and C-5), 118.9 (d, *J* = 86.4 Hz , C-3), 25.8 (d, *J* = 51.6 Hz, C-2), 18.3 (d, *J* = 3.2 Hz, C-1).

^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ_P (ppm): 21.3 (s).

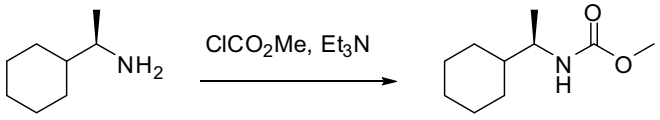
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

323 [$C_{20}H_{20}PS^+$] (100), 275 [$C_{20}H_{20}PS^+ - CH_3SH$] (21), 263 [$Ph_3PH^+$] (15), 185 (8).

IR (film):

3063 and 3009 [w] (=C-H), 2918-2745 [m] (C-H), 1626 and 1587 [m] (C=C), 1485 [m], 1437 [s], 1111 [s], 995 [s], 750-717 [s] (C-P), 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

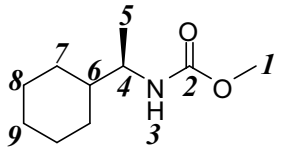
Synthesis of (*R*)-methyl *N*-(1-cyclohexylethyl)carbamate (VIII.2)



VIII.1 **VIII.2**

To a solution of (*R*)-1-cyclohexylethanamine (920 µL, 7.86 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (1.2 mL, 8.65 mmol, 1.1 equiv.) in dichloromethane (7 mL) cooled to - 40 °C was added methyl chloroformate (670 µL, 8.65 mmol, 1.1 equiv.). The solution was allowed to warm to room temperature and the reaction mixture was stirred for 4 h. The resulting mixture was treated with 1 N aqueous HCl (10 mL) and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure yielding 1.17 g of the title compound **VIII.2** as a white solid.

Isolated yield : 80%

	**Mol. Mass :** 185.26 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{19}NO_2$ **R.N.** = [863559-76-6]

m.p. 57-58 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.48 (1H, bs, H-3), 3.66 (3H, s, H-1), 3.62-3.49 (1H, m, H-4), 1.82-1.58 (5H, m) and 1.40-0.85 (6H, m) (H-6, 7, 8 and 9), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

156.8 (C-2), 52.0 and 51.5 (C-1 and C-4), 43.5 (C-6), 29.1, 26.6 and 26.4 (C-7, 8 and 9), 18.4 (C-5).

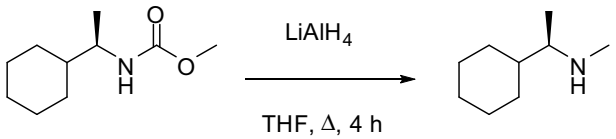
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

186 [MH^+] (100), 111 (4), 76 (7), 69 (6).

IR (film):

3323 [m] (N-H), 2970-2853 [s] (C-H), 1693 [s] (C=O), 1533 [s] (N-C=O), 1448 [s], 1375-1340 [m] (C-N), 1252-1190 [s] (C-O), 777 [m] cm^{-1}.

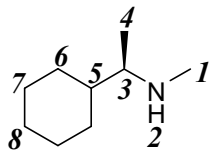
Synthesis of (*R*)-*N*-methyl-(1-cyclohexyl)ethanamine (VII.31)



VIII.2 **VII.31**

To a solution of carbamate **VIII.2** (818 mg, 4.41 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (10 mL) cooled to 0 °C, lithium aluminium hydride (503 mg, 13.25 mmol, 3 equiv.) was carefully added. This mixture was refluxed for 4 h before it was cooled to 0 °C. The resulting mixture was diluted with diethylether (5 mL) and the excess of $LiAlH_4$ was neutralized by dropwise addition of water (5 mL). The resulting mixture was filtered and filter cake was washed with diethylether (5 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (40 °C, 1.5 mbars) yielding 0.409 g of secondary amine **VII.31** as a colourless oil.

Isolated yield : 66%

	**Mol. Mass :** 141.25 $g.mol^{-1}$ **Mol. Formula :** $C_9H_{19}N$ **R.N.** = [163667-49-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

2.39 (3H, s, H-1), 2.37-2.29 (1H, m, H-3), 1.81-1.61 (5H, m) and 1.41-0.99 (7H, m) (H-2, 5, 6, 7 and 8), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

59.9 (-, C-3), 42.9 (-, C-5), 34.5 (-, C-1), 30.0, 28.1, 27.0, 26.9 and 26.7 (+, C-6, 7 and 8), 16.3 (-, C-4).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

142 [MH^+] (100), 111 (7), 69 (5).

IR (film):

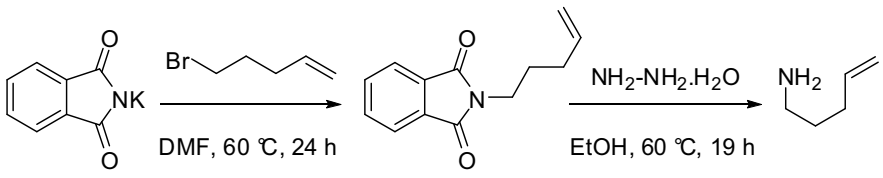
3312 [w] (N-H), 2922-2851 [s] (C-H), 1448 [m], 1371 [w] (C-N) cm^{-1}.

VIII.4. Synthesis of terminal aminoolefins

VIII.4.1. Pyrrolidine precursors

VIII.4.1.1. Synthesis of primary amines

Synthesis of pent-4-en-1-amine (II.22)[16b]



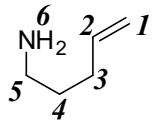
III.54 **III.55** **II.22**

[16b] Gagné, M.R.; Stern, C.L.; Marks, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275.

A solution of 5-bromopentene (15 mL, 0.127 mol, 1 equiv.) and potassium phthalimide (25.8 g, 0.139 mol, 1.1 equiv.) in dimethylformamide (300 mL) was stirred at 60 °C for 24 h before it was cooled to room temperature. The resulting mixture was filtered and the filtrate was diluted with a mixture of brine/water 1:1 (300 mL). The whole solution was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to give *N*-pent-4-enylphthalimide **III.55**. This material was used in the next step without further purification.

A solution of *N*-pent-4-enylphthalimide and hydrazine monohydrate (6.2 mL, 0.127 mol, 1 equiv.) in ethanol (250 mL) was heated at 60 °C overnight. The solution was cooled to room temperature and concentrated HCl (60 mL) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for an additional 2 h. After cooling, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (60 mL). The combined filtrates were concentrated and the residual ethanol removed under reduced pressure at 60 °C overnight. The resulting solid was dissolved in water (120 mL) and the aqueous phase was basified (pH >12) by addition of KOH pellets. The aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The resulting pale yellow oil was dried over a Na / K amalgam and distilled by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 7.21 g of pent-4-en-1-amine.

Isolated yield : 67% (over two steps)

	**Mol. Mass :** 85.15 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_5H_{11}N$ **R.N.** = [22537-07-1]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.81 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.5, 6.7 Hz, H-2), 5.00-4.83 (2H, m, H-1), 2.61 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H-5), 2.08 (2H, q (dt), *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.45 (2H, quint (tt), *J* = 7.2 Hz, H-4), 1.00 (2H, s, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.2 (C-2), 114.5 (C-1), 41.6 (C-5), 32.8 and 31.1 (C-3 and C-4).

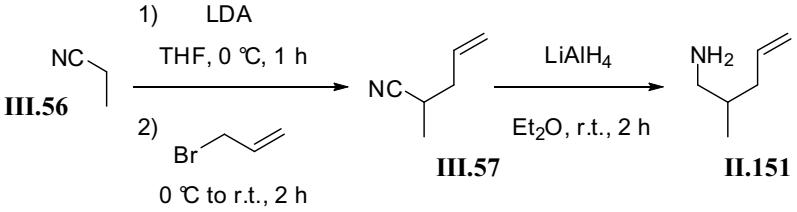
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

86 [MH^+] (100), 69 [CH_2:$CHCH_2CH_2CH_2^+$] (90).

IR (KBr):

3369 [w] (N-H), 3077 [m] (=C-H), 2976-2853 [s] (C-H), 1641 [s] and 1611 [w] (C=C), 1449 [w], 1439 [w] (C-N), 995 [m], 910 [s], 820 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-methylpent-4-en-1-amine (II.151)[16b]

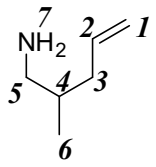


A solution of diisopropylamine (20.6 mL, 0.147 mol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (250 mL) was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (84.3 mL, 1.6 M solution in hexanes, 0.135 mol, 1.1 equiv.) was added dropwise. This

mixture was stirred for 30 min. at 0 °C and propionitrile (95 mL, 1.33 mol, 10.8 equiv.) was added to the resulting yellow solution. This mixture was stirred at 0 °C for 30 min. and then allylbromide (10.6 mL, 0.123 mol, 1 equiv.) was added. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and the reaction mixture was stirred for 2 h. The resulting mixture was diluted with diethylether (250 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with water (250 mL), 2 M aqueous HCl (250 mL), brine (300 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under *in vacuo*. The excess propionitrile was removed by distillation under reduced pressure (r.t., 10 mbars) and the residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:19) yielding 4.0 g of 2-methylpent-4-enenitrile (34 % yield).

To a solution of nitrile **III.57** (3.80 g, 39.94 mmol, 1 equiv.) in diethylether (160 mL) cooled at 0 °C, lithium aluminium hydride (3.04 g, 79.88 mmol, 2 equiv.) was carefully added. The ice bath was removed and this mixture was stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was re-cooled to 0 °C and diluted with diethylether (20 mL). The excess of $LiAlH_4$ was quenched by dropwise addition of water (10 mL). After additional 15 min. at 0 °C, the mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). Combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The resulting oil was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) giving 3.81 g of pure desired amine **II.151** (96 % yield).

Isolated yield : 33% (over 2 steps)

	**Mol. Mass :** 99.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_6H_{13}N$ **R.N.** = [79116-24-8]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.78 (1H, ddt, *J* = 16.7, 10.0, 6.7 Hz, H-2), 5.03-4.89 (2H, m, H-1), 2.52 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, H-5a), 2.44 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, H-5b), 2.33-2.10 (1H, m, H-3a), 1.90-1.77 (1H, m, H-3b), 1.45 (1H, oct (qtt), *J* = 6.7 Hz, H-4), 0.99 (2H, s, H-7), 0.86 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.9 (C-2), 115.7 (C-1), 48.0 (C-5), 38.8 and 36.2 (C-3 and C-4), 17.3 (C-6).

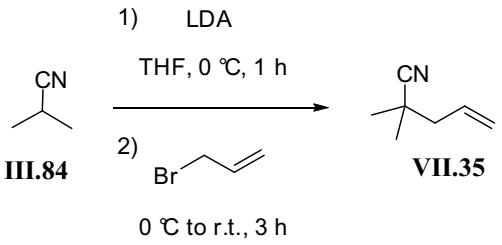
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

100 [MH^+] (100), 83 [$MH^+ - NH_3$] (30).

IR (KBr):

3381 [w] (N-H), 3077 [m] (=C-H), 2958-2872 [s] (C-H), 1640 [s] (C=C), 1459 [m], 1440 [m], 1379 [w] (C-N), 1261 [m], 995 [s], 911 [s], 803 [s], 733 [s] cm^{-1}.

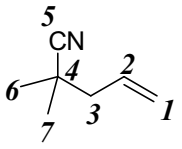
Synthesis of 2,2-dimethylpent-4-enenitrile (VII.35)



III.84 **VII.35**

A solution of diisopropylamine (9.24 mL, 65.98 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (150 mL) was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (37.8 mL, 1.6 M solution in hexanes, 60.48 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 30 min. at 0 °C before isopropionitrile (5.0 mL, 54.98 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for additional 30 min. before allylbromide (5.0 mL, 54.98 mmol, 1 equiv.) was added. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and the reaction mixture was stirred for 3 h. Diethylether (150 mL) was added and the whole mixture was washed with water (150 mL), 2 M aqueous HCl (150 mL), brine (200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by horizontal distillation under reduced pressure (40 °C, 2 mbars) to give 5.40 g of 2,2-dimethylpent-4-enenitrile.

Isolated yield : 90%

	**Mol. Mass :** 109.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{11}O$ **R.N.** = [2978-30-5]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.88 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.2, 7.2 Hz, H-2), 5.23 (1H, bd, *J* = 9.9 Hz, H-1*syn*), 5.19 (1H, dq, *J* = 16.8, 1.4 Hz, H-1*anti*), 2.28 (2H, dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, H-3), 1.35 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

132.4 (C-2), 124.9 (C-5), 120.1 (C-1), 45.2 (C-3), 32.3 (C-4), 26.4 (C-6 and C-7).

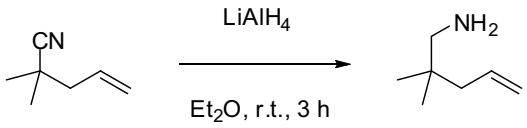
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

110 [MH^+] (100), 95 (17), 93 (14), 83 [MH^+ – HCN] (57), 81 (11), 73 (10), 55 (57).

IR (film):

2953-2854 [s] (C-H), 2363 [w] (C≡N), 1458 [w], 1018 [w], 798 [w] cm^{-1}.

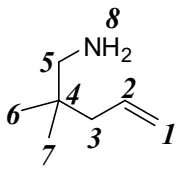
Synthesis of 2,2-dimethylpent-4-en-1-amine (II.24)



VII.35 **II.24**

Lithium aluminium hydride (2.43 g, 64.12 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitrile **VII.35** (3.50 g, 32.06 mmol, 1 equiv.) in diethylether (120 mL). The ice bath was removed and the resulting slurry was stirred at room temperature for 3 h. The resulting mixture was re-cooled to 0 °C and diluted with diethylether (20 mL). Water (10 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 15 min. at 0 °C. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The resulting oil was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 2 mbars) to give 3.48 g of desired amine **II.24**.

Isolated yield : 96%

	**Mol. Mass :** 113.20 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{15}N$ **R.N.** = [73604-46-3]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.82 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.6 Hz, H-2), 5.06-4.90 (2H, m, H-1), 2.40 (2H, s, H-5), 1.92 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.09 (2H, s, H-8), 0.80 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.2 (C-2), 116.7 (C-1), 52.6 (C-5), 44.0 (C-3), 34.9 (C-4), 24.6 (C-6 and C-7).

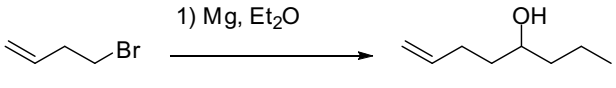
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

114 [MH^+] (100), 97 [$MH^+ - NH_3$] (40).

IR (KBr):

3383 [w] (N-H), 3075 [m] (=C-H), 2958-2868 [s] (C-H), 1639 [s] (C=C), 1472 [m], 1365 [w] (C-N), 1061 [m], 996 [s], 912 [s] cm^{-1}.

Synthesis of oct-7-en-4-ol (III.60)

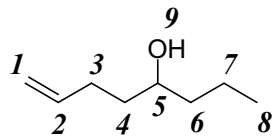


III.59 **III.60**

Mg (2.59 g, 0.107 mol, 1.1 equiv.) and a crystal of iodine were covered by diethylether (5 mL). A few drops of 4-bromobutene (9.8 mL, 97.07 mmol, 1 equiv.), dissolved in diethylether (10 mL), were added and

the mixture was gently heated to initiate the formation of the Grignard reagent. Discoloration of the solution and an increase of the temperature were observed. The rest of the 4-bromobutene solution was added at once and the resulting mixture was diluted with additional diethylether (10 mL). After being refluxed for 30 min., the mixture was cooled to room temperature and a solution of butyraldehyde (7 g, 97.07 mmol, 1 equiv.) in diethylether (10 mL) was added dropwise. After being again refluxed for 1 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and 1 M aqueous HCl (70 mL) was carefully added. The resulting layers were separated the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with water (150 mL), brine (150 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:10) yielding the desired alcohol **III.60** (4.83 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 39%

	**Mol. Mass :** 128.12 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{16}O$ **R.N.** = [53907-72-5]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.85 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.05 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H-1*anti*), 4.97 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, H-1*syn*), 3.70-3.58 (1H, m, H-5), 2.30-2.06 (2H, m, H-3), 1.70-1.30 (7H, m, H-4, 6, 7 and 9), 0.93 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 (-, C-2), 114.9 (+, C-1), 71.4 (-, C-5), 39.9 and 36.7 (+, C-4 and C-6), 30.3 (+, C-3), 19.0 (+, C-7), 14.3 (-, C-8).

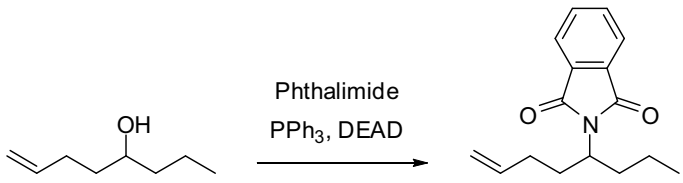
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

129 [MH^+] (2), 127 (39), 111 [$MH^+ - H_2O$] (6), 109 (40), 107 (17), 95 (50), 93 (13), 81 (30), 71 (22), 67 (19), 55 [CH_2:$CHCH_2CH_2^+$] (28).

IR (film):

3396 [m] (O-H), 3078 [w] (=C-H), 2958-2874 [s] (C-H), 1701 [s] and 1641 [m] (C=C), 1458 [m], 1124 [m] (C-O), 995 [m], 910 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-(oct-7-en-4-yl)isoindoline-1,3-dione (III.61)

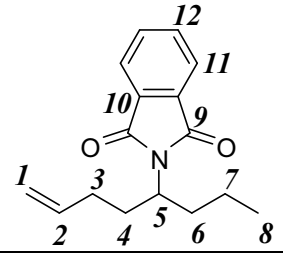


III.60 **III.61**

Diethylazodicarboxylate (8.3 mL, 52.65 mmol, 1.5 eq) in tetrahydrofuran (10 mL) was added to a solution of oct-7-en-4-ol (4.50 g, 35.10 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (13.90 g, 52.65 mmol, 1.5 equiv.) and phthalimide (6.18 g, 42.12 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (190 mL). The colour of the solution turned from yellow to orange. The resulting mixture was stirred at room temperature for additional 3 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration.

Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:20) yielding the title compound **III.61** (5.61 g).

Isolated yield : 62%

	**Mol. Mass :** 257.14 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{16}H_{19}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.85-7.78 (2H, m) and 7.75-7.67 (2H, m) (H-11 and H-12), 5.76 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, H-2), 4.96 (1H, dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, H-1*anti*), 4.90 (1H, bd, *J* = 10.8 Hz, H-1*syn*), 4.25 (1H, hept (tt), *J* = 5.1 Hz, H-5), 2.30-1.95 (4H, m, H-3, 4a and 6a), 1.87-1.59 (2H, m, H-4b and H-6b), 1.35-1.17 (2H, m, H-7), 0.89 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

169.0 (-, C-9), 137.8 (+, C-2), 134.0 and 123.3 (+, C-11 and C-12), 132.0 (-, C-10), 115.3 (-, C-1), 51.6 (+, C-5), 34.7, 31.8 and 31.1 (-, C-3, C-4 and C-6), 20.0 (-, C-7), 13.9 (+, C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

258 [MH^+] (37), 202 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_3$] (45), 174 (27), 160 (60), 148 [$PhtNH_2^+$] (24), 130 (10).

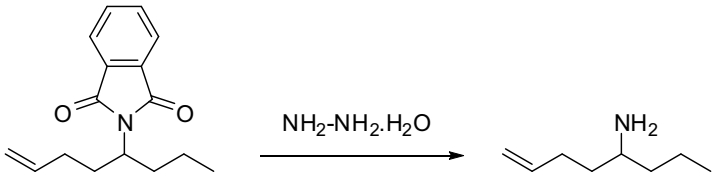
IR (film):

3076 [w] (=C-H), 2957-2872 [s] (C-H), 1771 and 1697 [s] (C=O), 1641 and 1612 [m] (C=C), 1466 [s], 1393-1333 [s] (C-N), 1173 [m], 1067 [s], 993 [m], 912 [s], 719 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{16}H_{19}NO_2$) *Calculated:* C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44 %; *found*: C, 74.61; H, 7.52; N, 5.37 %.

Synthesis of oct-7-en-4-amine (III.53)

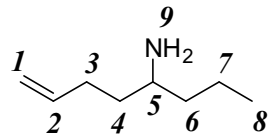


III.61 **III.53**

Hydrazine monohydrate (1.0 mL, 20.60 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of phthalimide **III.61** (5.30 g, 20.60 mmol, 1 equiv.) in ethanol (120 mL). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. A white precipitate gradually appeared during the reaction. Concentrated aqueous HCl (12 mL, 37% v/v) was added and this resulting mixture was refluxed for 2 h. After being cooled to room temperature, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (30 mL). The solvents were removed under reduced pressure and the residue was placed under high vacuum at 60 °C overnight. The residue was dissolved in water (40 mL) and the resulting solution was basified with KOH pellets (pH >12). The whole mixture was extracted with diethylether (3 x 50 mL) and the combined organic layers

were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.9 mbars) to give 1.85 g of oct-7-en-4-amine as a colourless oil.

Isolated yield : 69%

	**Mol. Mass :** 127.23 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{17}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.81 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.01 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, H-1*anti*), 4.93 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 2.77-2.62 (1H, m, H-5), 2.24-1.96 (2H, m, H-3), 1.57-1.19 (6H, m, H-4, 6 and 7), 1.13 (2H, bs, H-9), 0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.0 (-, C-2), 114.6 (+, C-1), 50.6 (-, C-5), 40.5 and 37.4 (+, C-4 and C-6), 30.7 (+, C-3), 19.4 (+, C-7), 14.4 (-, C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

128 [MH^+] (31), 126 (100), 124 (18), 111 [$MH^+ - NH_3$] (3), 109 (8), 93 (9), 84 [$MH^+ - CH_3CH_2CH_3$] (4), 82 (7), 69 (13), 55 [CH_2:$CHCH_2CH_2^+$] (6).

IR (film):

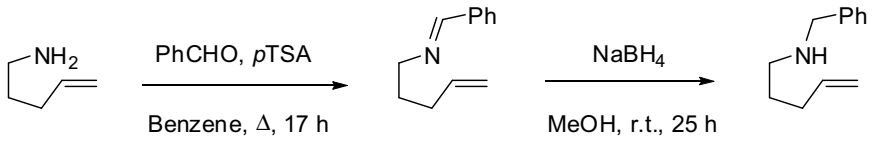
3335 [w] (N-H), 3078 [w] (=C-H), 2957-2870 [s] (C-H), 1641-1560 [m] (C=C), 1475 [s], 1375-1267 [m] (C-N), 995 [m], 908 [s], 717 [m] cm^{-1}.

HRMS (APCI+, M+1):

($C_8H_{18}N$) *Calculated:* 128.1439; *found:* 128.1436.

VIII.4.1.2. Synthesis of secondary amines

Synthesis of *N*-benzylpent-4-en-1-amine (III.24)



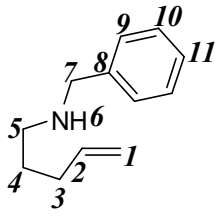
II.22 **III.62** **III.24**

A solution of benzaldehyde (2.4 mL, 23.49 mmol, 1 equiv.), pent-4-en-1-amine (2.0 g, 23.49 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid (0.20 g, 1.17 mmol, 0.05 equiv.) in benzene (40 mL) was refluxed using a Dean-Stark trap for 17 h. After cooling to room temperature, the solution was diluted with diethylether (50 mL) and washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude material was used directly in the next step.

Sodium borohydride (1.33 g, 35.24 mmol, 1.5 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of crude imine **III.62** (23.49 mmol, 1 equiv.) in methanol (35 mL). This mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 25 h. Aqueous ammoniac (40 mL, 25% v/v) was added and stirring continued for additional 1 h. The organic solvents were removed under reduced pressure and the resulting aqueous solution was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*.

The resulting oil was dried over a Na / K amalgam and distilled under reduced pressure (75 °C, 2.5 mbars) to give 3.43 g of secondary amine **III.24**.

Isolated yield : 85% (over two steps)

	**Mol. Mass :** 175.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}N$ **R.N.** = [54436-58-7]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.15 (5H, m, Ph), 5.81 (1H, ddt, *J* = 16.7, 10.0, 6.7 Hz, H-2), 5.07-4.88 (2H, m, H-1), 3.78 (2H, s, H-7), 2.64 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H-5), 2.10 (2H, q (dt), *J* = 7.7 Hz, H-3), 1.60 (2H, quint (tt), *J* = 7.2 Hz, H-4), 1.33 (1H, s, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

140.4 (C-8), 138.3 (C-2), 128.2 and 127.9 (C-9 and C-10), 126.7 (C-11), 114.5 (C-1), 54.0 and 48.9 (C-5 and C-7), 31.6 and 29.3 (C-3 and C-4).

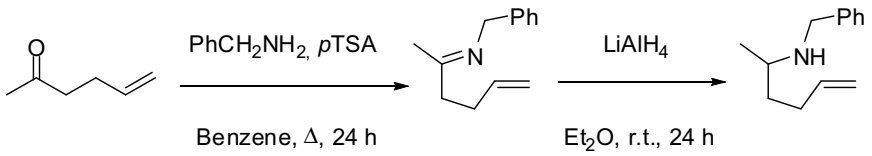
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

176 [MH^+] (100), 174 (8), 120 (10), 91 [$PhCH_2^+$] (15).

IR (KBr):

3311 [w] (N-H), 3076 and 3027 [m] (=C-H), 2999-2813 [s] (C-H), 1640 [s] (C=C), 1495 [s], 1453 [s] (C-N), 1120 [s], 1028 [m], 994 [m], 911 [s], 733 [s], 698 [s] cm^{-1}.

Synthesis of *N*-benzylhex-5-en-2-amine (III.27)

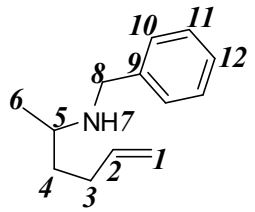


III.63 **III.64** **III.27**

A mixture of benzylamine (3.3 mL, 30.21 mmol, 1 equiv.), hex-5-en-2-one (3.5 mL, 30.21 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid (0.29 g, 1.51 mmol, 0.05 equiv.) in benzene (50 mL) was refluxed using the Dean-Stark trap for 24 h. After cooling to room temperature, the solution was diluted with diethylether (50 mL) and washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure to give the crude imine **III.64** as essentially pure product.

The crude imine was dissolved in diethylether (250 mL) and this mixture was cooled to 0 °C before a careful addition of lithium aluminium hydride (2.30 g, 60.42 mmol, 2 equiv.). The ice bath was removed and the resulting slurry was stirred at room temperature for 24 h. The resulting mixture was re-cooled to 0 °C and diluted with diethylether (50 mL). Water (15 ml) and 2 M aqueous solution of NaOH (2 mL) were then added dropwise. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting oil was dried over a Na / K amalgam and distilled under reduced pressure (82 °C, 2.5 mbars) to give 3.80 g of secondary amine **III.27**.

Isolated yield : 67% (over two steps)

	**Mol. Mass :** 189.30 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{19}N$ **R.N.** = [489428-62-8]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.38-7.17 (5H, m, Ph), 5.80 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.7 Hz, H-2), 5.03 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.8 Hz, H-1*anti*), 4.96 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 3.82 (1H, A part of AB, *J* = 12.9 Hz, H-8a), 3.73 (1H, B part of AB, *J* = 12.9 Hz, H-8b), 2.70 (1H, sext (qt), *J* = 6.2 Hz, H-5), 2.19-1.98 (2H, m, H-3), 1.65-1.19 (3H, m, H-4 and H-7), 1.08 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

140.7 (C-9), 138.6 (C-2), 128.2 and 128.0 (C-10 and C-11), 126.7 (C-12), 114.3 (C-1), 52.0 (C-5), 51.3 (C-8), 36.2 (C-4), 30.3 (C-3), 20.3 (C-6).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

190 [MH^+] (100), 134 (12), 91 [$PhCH_2^+$] (10).

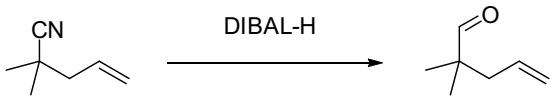
IR (KBr):

3323 [w] (N-H), 3064 and 3027 [m] (=C-H), 2963-2845 [s] (C-H), 1641 [m] (C=C), 1495 [m], 1453 [s], 1374 [m] (C-N), 995 [m], 910 [s], 732 [s], 697 [s] cm^{-1}.

HRMS (CI+, M+1):

($C_{13}H_{20}N$) *Calculated:* 190.1595; *found*: 190.1591.

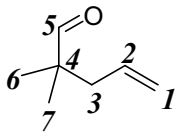
Synthesis of 2,2-dimethylpent-4-enal (VII.36)



VII.35 **VII.36**

A solution of nitrile **VII.35** (2.50 g, 22.90 mmol, 1 equiv.) in pentane (250 mL) was cooled to - 78 °C and diisobutylaluminium hydride (46.0 mL, 1 M in hexanes, 45.80 mmol, 2 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at - 78 °C for 2 h and at room temperature for 3 h. The reaction was quenched by addition of ethyl formate (4 mL) and the resulting solution was stirref for additional 1 h. The resulting mixture was poured into saturated ammonium chloride (100 mL) followed in 30 min., aqueous (10 % v/v) sulphuric acid (100 mL). The resulting mixture was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was distilled under atmospheric pressure yielding 841 mg of pure aldehyde **VII.36** (125 °C) as a colourless oil.

Isolated yield : 37%

	**Mol. Mass :** 112.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{12}O$ **R.N.** = [5497-67-6]

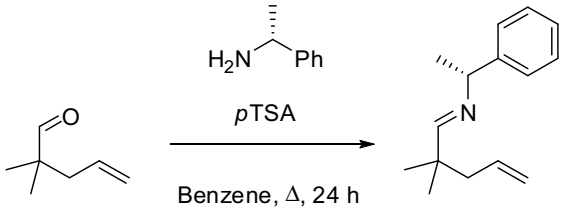
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.49 (1H, s, H-5), 5.81 (1H, ddt, *J* = 16.2, 10.8, 7.4 Hz, H-2), 5.09 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 5.07 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.3 Hz, H-1*anti*), 2.22 (2H, dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H-3), 1.06 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

206.1 (+, C-5), 133.4 (+, C-2), 118.7 (-, C-1), 41.7 (-, C-3), 41.6 (-, C-4), 21.3 (+, C-6 and C-7).

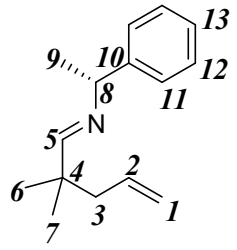
Synthesis of (*R*)-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enylidene)-1-phenylethanamine (VIII.3)



VII.36 **VIII.3**

A solution of (*R*)-1-phenylethanamine (680 µl, 5.35 mmol, 1 equiv.), 2,2-dimethylpent-4-enal (0.60 g, 5.35 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid (51 mg, 0.27 mmol, 0.05 equiv.) in benzene (50 mL) was refluxed using a Dean-Stark trap for 24 h. After cooling to room temperature, the solution was diluted with diethylether (50 mL) and washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was then purified by fractional distillation (40 °C, 2 mbars - the remaining traces of phenylethanamine; 125 °C – imine) yielding the desired compound **VIII.3** (876 mg) as a colourless oil.

Isolated yield : 76%

	**Mol. Mass :** 215.33 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{15}H_{21}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.62 (1H, s, H-5), 7.43-7.17 (5H, m, Ph), 5.88-5.67 (1H, m, H-2), 5.08-4.94 (2H, m, H-1), 4.30 (1H, q, *J* = 6.7 Hz, H-8), 2.20 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H-3), 1.46 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-9), 1.08 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

169.8 (+, C-5), 145.8 (-, C-10), 135.1 (+, C-2), 128.5, 126.8 and 126.7 (+, C-11, 12 and 13), 117.5 (-, C-1), 69.4 (+, C-8), 45.0 (-, C-3), 39.2 (-, C-4), 25.3, 25.1 and 24.9 (+, C-6, 7 and 9).

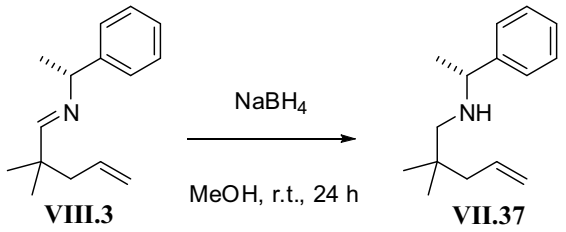
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

216 [MH^+] (100), 112 (22), 105 (24).

IR (film):

3074 and 3026 [w] (=C-H), 2968-2816 [m] (C-H), 1666 [s] (C=C), 1639 [m] (C=N), 1493 and 1448 [m], 1369 [m] (C-N), 912 [m], 760 [m], 698 [s] cm^{-1}.

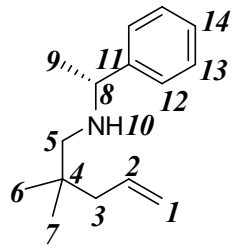
Synthesis of (*R*)-2,2-dimethyl-*N*-(1-phenylethyl)pent-4-en-1-amine (VII.37)



VIII.3 **VII.37**

To a cold (0 °C) solution of imine **VIII.3** (0.715 g, 3.32 mmol, 1 equiv.) in methanol (35 mL), sodium borohydride (0.188 g, 4.98 mmol, 1.5 equiv.) was carefully added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. A solution of aqueous ammoniac (6 mL, 25% v/v) was added and stirring maintained for additional 1 h. The organic solvents were evaporated under reduced pressure and the resulting aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). The combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by horizontal distillation under reduced pressure (125 °C, 2 mbars) to give 725 mg of secondary amine **VII.37** as a colourless oil.

Isolated yield : > 95%

	**Mol. Mass :** 217.35 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{15}H_{23}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.20 (5H, m, Ph), 5.78 (1H, ddt, *J* = 17.7, 9.4, 7.5 Hz, H-2), 5.06-4.94 (2H, m, H-1), 3.69 (1H, q, *J* = 6.6 Hz, H-8), 2.30 (1H, A part of AB, *J* = 11.5 Hz, H-5a), 2.16 (1H, B part of AB, *J* = 11.5 Hz, H-5b), 2.05-197 (2H, m, H-3), 1.34 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-9), 0.87 and 0.86 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

146.7 (-, C-11), 135.9 (+, C-2), 128.5 and 126.8 (+, C-12, 13 and 14), 116.8 (-, C-1), 59.1 (+, C-8), 58.4 (-, C-5), 44.8 (-, C-3), 34.4 (-, C-4), 25.7 (+, C-6 and C-7), 25.1 (+, C-9).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

218 [MH^+] (100), 114 (13), 105 (37).

IR (film):

3366 [w] (N-H), 3072 and 3024 [w] (=C-H), 2957-2833 [s] (C-H), 1637 [m] (C=C), 1493-1437 [s], 1367 [m] (C-N), 1124 [s], 995 [m], 912 [m], 760 [s], 698 [s] cm^{-1}.

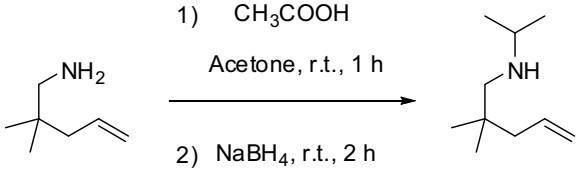
HRMS (EI+, $M^{+\bullet}$):

($C_{15}H_{23}N$) *Calculated:* 217.183050; *found:* 217.182340.

HRMS (EI+, M+1):

($C_{15}H_{24}N$) *Calculated:* 218.190875; *found:* 218.191089.

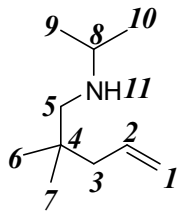
Synthesis of *N*-isopropyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-amine (VII.40)



II.24 **VII.40**

Acetone (1.8 mL, 24.73 mmol, 4 equiv.) was added to a stirred solution of 2, 2-dimethylpent-4-en-1-amine (0.70 g, 6.18 mmol, 1 equiv.) in glacial acetic acid (12 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and sodium borohydride (398 mg, 10.51 mmol, 1.7 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for additional 2 h. The resulting solution was cooled to 0 °C and water (10 mL) was added. This mixture was basified by 2 M aqueous NaOH (50 mL) to pH >12 and then it was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were evaporated *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (40 °C, 1.5 mbars) yielding the pure secondary amine **VII.40** (943 mg).

Isolated yield : 98%

	**Mol. Mass :** 155.28 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{21}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.83 (1H, ddt, *J* = 17.9, 9.1, 7.5 Hz, H-2), 5.08-4.97 (2H, m, H-1), 2.70 (1H, hept (qq), *J* = 6.2 Hz, H-8), 2.34 (2H, s, H-5), 2.01 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-3), 1.04 (6H, d, *J* = 6.3 Hz, H-9 and H-10), 0.88 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.9 (+, C-2), 116.9 (-, C-1), 58.2 (-, C-5), 49.8 (+, C-8), 44.9 (-, C-3), 34.3 (-, C-4), 25.7 and 23.3 (+, C-6, 7, 9 and 10).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

156 [MH^+] (15), 114 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_3$] (100), 97 [$MH^+ - {}^{i}PrNH_2$] (25), 69 (13), 60 (67), 55 (25).

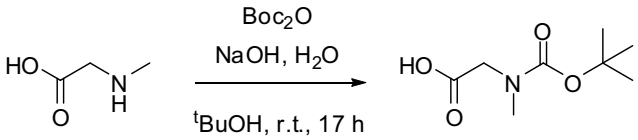
IR (film):

3074 [w] (=C-H), 2957-2814 [m] (C-H), 1637 [w] (C=C), 1470 [w], 1379 [w] (C-N), 910 [m], 779 [s], 731 [s] cm^{-1}.

HRMS (EI+, M+1):

($C_{10}H_{22}N$) *Calculated:* 156.175225; *found:* 156.175551.

Synthesis of 2-(*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino)acetic acid (VII.46)

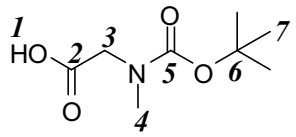


VII.45 **VII.46**

Sarcosine **VII.45** (3.0 g, 33.67 mmol, 1 equiv.) was added portionwise to a solution of sodium hydroxide (1.48 g, 37.0 mmol, 1.1 equiv.) in water (37 mL). The resulting mixture was diluted with *tert*-butanol (25 mL) and before di-*tert*-butyl-dicarbonate (7.42 g, 33.67 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 17 h. The resulting solution was extracted with pentane (2 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 x 15 mL). Combined aqueous layers were cooled to 0 °C and a solution of $KHSO_4$ (15 g) in water (75 mL) was added. The resulting solution was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL) and the combined organic layers

were washed with water (2 x 100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure, followed by placing the residue under high vacuum yielding 5.25 g of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sarcosine **VII.46** were obtained as a white crystals.

Isolated yield : 82%

	**Mol. Mass :** 189.21 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{15}NO_4$ **R.N.** = [13734-36-6]

m.p. 88-89 °C.

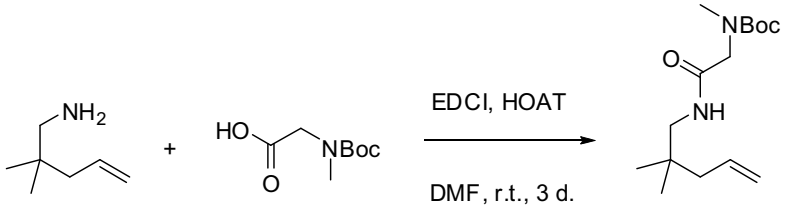
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

11.10 (1H, bs, H-1), 4.03 and 3.96 (2H, 2s, H-3), 2.94 (3H, s, H-4), 1.48 and 1.44 (9H, 2s, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

175.3 and 175.2 (C-2), 156.6 and 155.8 (C-5), 80.8 (C-6), 50.9 and 50.3 (C-3), 35.8 and 35.7 (C-4), 28.5 and 28.4 (C-7).

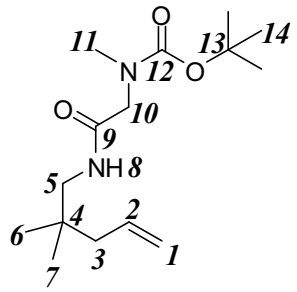
Synthesis of *tert*-butyl 2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-2-oxoethyl(methyl)carbamate (VII.47)



II.24 **VII.46** **VII.47**

A solution of 1-hydroxy-*aza*benzotriazole hydrate (HOAT) (0.6 M in DMF, 26.3 mL, 15.86 mmol, 1.4 equiv.) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI) (3.04 g, 15.86 mmol, 1.4 equiv.) was added to a solution of *N*-Boc-sarcosine **VII.46** (3.0 g, 15.86 mmol, 1.4 equiv.) in dimethylformamide (50 mL). After 45 min. of stirring at room temperature, amine **II.24** (1.19 g, 11.10 mmol, 1 equiv.) in dimethylformamide (10 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for additional 3 days, before water (50 mL) was added. The whole mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Et_2O/petroleum ether 1.5:1) yielding the desired amide **VII.47** (3.14 g).

Isolated yield : 70%



Mol. Mass : 284.39 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{15}H_{28}N_2O_3$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.82 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.2, 7.5 Hz, H-2), 5.06 (1H, bd, *J* = 9.9 Hz, H-1*syn*), 5.04 (1H, bd, *J* = 17.1 Hz, H-1*anti*), 3.85 (2H, s, H-10), 3.10 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, H-5), 2.94 (3H, s, H-11), 1.96 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H-3), 1.47 (9H, s, H-14), 0.88 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

169.6 (C-9), 156.5 (12), 134.9 (C-2), 117.8 (C-1), 80.9 (C-13), 53.7 and 48.7 (C-5 and C-10), 44.8 (C-3), 36.0 (C-11), 34.9 (C-4), 28.5 (C-14), 25.1 (C-6 and C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

285 [MH^+] (14), 229 [$MH^+ - C_4H_8$] (11), 185 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (100), 114 (9).

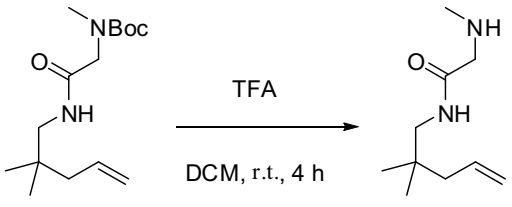
IR (film):

3319 [m] (N-H), 3076 [w] (=C-H), 2964-2872 [m] (C-H), 1693 [s] (C=O), 1661 [s] (C=C), 1549 [s] (N-C=O), 1479 and 1454 [m], 1389 and 1366 [s] (C-N), 1242-1143 [s] (C-O), 995 [m], 912 [s], 883 [s], 775 [m] cm^{-1}.

HRMS (APCI+, M+Na):

($C_{15}H_{28}N_2O_3Na$) *Calculated:* 307.1998; *found:* 307.2007.

Synthesis of *N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)-2-(methylamino)-acetamide (VII.48)

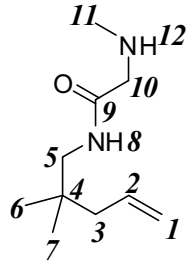


VII.47 **VII.48**

A solution of *N*-Boc-compound **VII.47** (3.0 g, 10.55 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (15 mL) was cooled to 0 °C and TFA (15 mL) was added. The resulting solution was warmed to room temperature and

stirred for 4 h. The solvents and the excess of acid were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL) and the whole mixture was extracted with diethylether (3 x 50 ml). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to give 1.43 g of the title compound **VII.48** (> 95% pure by ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 74%

	**Mol. Mass :** 184.28 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{20}N_2O$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.47 (1H, bs, H-8), 5.81 (1H, ddt, *J* = 16.3, 10.8, 7.5 Hz, H-2), 5.05 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 5.03 (1H, bd, *J* = 16.8 Hz, H-1*anti*), 3.34 (2H, s, H-10), 3.23 (1H, bs, H-12), 3.10 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, H-5), 2.48 (3H, s, H-11), 1.98 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-3), 0.89 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

170.7 (-, C-9), 134.9 (+, C-2), 117.7 (-, C-1), 54.2 and 48.7 (-, C-5 and C-10), 44.7 (-, C-3), 36.5 (+, C-11), 34.9 (-, C-4), 25.1 (+, C-6 and C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

185 [MH^+] (37), 114 (100), 101 (26), 89 (12).

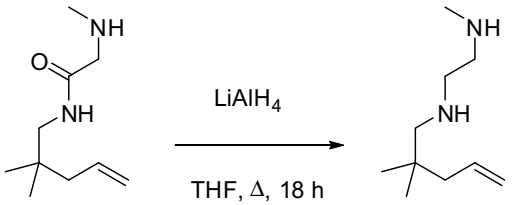
IR (film):

3312 [m] (N-H), 3074 [w] (=C-H), 2961-2872 [s] (C-H), 1659 and 1651 [s] (C=O and C=C), 1537 [s] (N-C=O), 1470-1435 [m], 1389 and 1367 [m] (C-N), 1252-1177 [m] (C-O), 995 [m], 912 [s] cm^{-1}.

HRMS (EI+, $M^{+\bullet}$):

($C_{10}H_{20}N_2O$) *Calculated:* 184.157563; *found:* 184.157506.

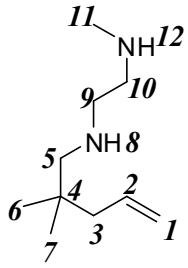
Synthesis of N^1-(2,2-dimethylpent-4-enyl)-N^2-(methyl) ethane-1,2-diamine (VII.49)



VII.48 **VII.49**

A solution of amide **VII.48** (1.2 g, 6.51 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (240 mL) was cooled to 0 °C and lithium aluminium hydride (988 mg, 26.05 mmol, 4 equiv.) was carefully added. The resulting suspension was refluxed for 18 h. The resulting mixture was re-cooled to 0 °C and diluted with diethylether (50 mL). Water (15 ml) was added dropwise and a white precipitate was formed. The whole mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (80 °C, 1.2 mbars) yielding 0.936 g of diamine **VII.49** as a colourless oil.

Isolated yield : 85%

	**Mol. Mass :** 170.30 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{22}N_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.81 (1H, ddt, *J* = 16.4, 10.7, 7.5 Hz, H-2), 5.02 (1H, bd, *J* = 10.5 Hz, H-1*syn*), 5.01 (1H, bd, *J* = 16.7 Hz, H-1*anti*), 2.68 (4H, m, H-9 and 10), 2.44 (3H, s, H-11), 2.35 (2H, s, H-5), 2.00 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.25 (2H, bs, H-8 and H-12), 0.89 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.8 (+, C-2), 116.9 (-, C-1), 60.5 (-, C-5), 51.8 and 50.3 (-, C-9 and C-10), 44.9 (-, C-3), 36.7 (+, C-11), 34.5 (-, C-4), 25.7 (+, C-6 and C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

171 [MH^+] (20), 140 [$MH^+ - CH_3NH_2$] (100), 114 (13).

IR (film):

3310 [m] (N-H), 3074 [w] (=C-H), 2953-2826 [s] (C-H), 1637 [m] (C=C), 1470 [s], 1383 and 1364 [m] (C-N), 1124 and 111 [m], 995 [m], 910 [s], 766 [m] cm^{-1}.

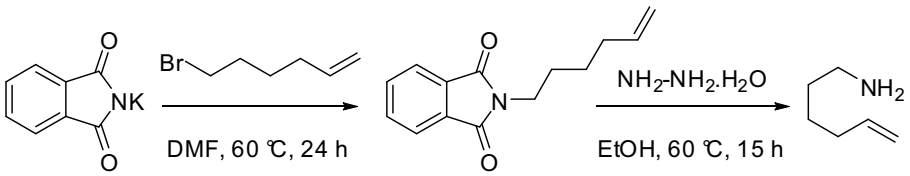
HRMS (EI+, $M^{+\bullet}$):

($C_{10}H_{22}N_2$) *Calculated:* 170.178299; *found:* 170.178523.

VIII.4.2. Piperidine precursors

VIII.4.2.1. Synthesis of primary amines

Synthesis of hex-5-en-1-amine (II.50)



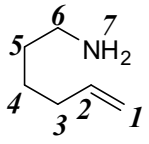
III.54 **III.83** **II.50**

A solution of 6-bromohexene (15 mL, 0.112 mol, 1 equiv.) and potassium phthalimide (22.8 g, 0.123 mol, 1.1 equiv.) in dimethylformamide (350 mL) was stirred at 60 °C for 24 h before it was cooled to room temperature. The resulting mixture was filtered and the filtrate was diluted with a mixture of brine/water 1:1 (300 mL). The whole solution was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to give *N*-hex-5-enylphthalimide **III.83**. This material was used in the next step without further purification.

A solution of *N*-hex-5-enylphthalimide and hydrazine monohydrate (5.4 mL, 0.112 mol, 1 equiv.) in ethanol (200 mL) was heated at 60 °C overnight. The solution was cooled to room temperature and concentrated HCl (54 mL) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for an additional 2 h. After cooling, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (60 mL). The combined filtrates were concentrated and

the residual ethanol removed under reduced pressure at 60 °C overnight. The resulting solid was dissolved in water (120 mL) and the aqueous phase was basified (pH >12) by addition of KOH pellets. The aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The resulting pale yellow oil was dried over a Na / K amalgam and distilled by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 5.23 g of hex-5-en-1-amine.

Isolated yield : 47% (over two steps)

	**Mol. Mass :** 99.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_6H_{13}N$ **R.N.** = [34825-70-2]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.81 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.8 Hz, H-2), 5.08-4.90 (2H, m, H-1), 2.76-2.64 (2H, m, H-6), 2.14-2.01 (2H, m, H-3), 1.56-1.36 (4H, m, H-4 and H-5), 1.09 (2H, s, H-7).

^{13}C NMR (50 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.2 (-, C-2), 113.9 (+, C-1), 41.7 (+, C-6), 33.2 and 33.0 (+, C-3 and C-5), 25.8 (+, C-4).

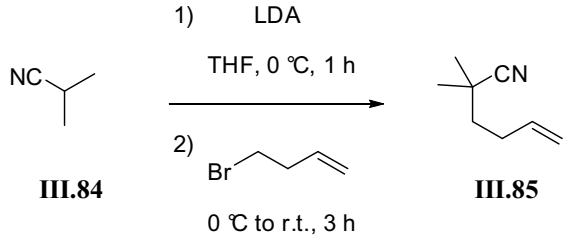
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

100 [MH^+] (2), 82 (14), 70 (17), 67 (14), 56 (100), 53 (12), 45 (15).

IR (film):

3371 [m] (N-H), 3076 [m] (=C-H), 2926-2855 [s] (C-H), 1641 [s] (C=C), 1457 [m], 1440 [m] (C-N), 910 [s] cm^{-1}.

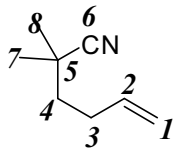
Synthesis of 2,2-dimethylhex-5-enenitrile (III.85)



III.84 **III.85**

A solution of diisopropylamine (8.3 mL, 59.11 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (100 mL) was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (33.8 mL, 1.6 M solution in hexanes, 54.18 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 30 min. at 0 °C before isopropionitrile (4.5 mL, 49.26 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for additional 30 min. before allylbromide (5.0 mL, 49.26 mmol, 1 equiv.) was added. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and the reaction mixture was stirred for 3 h. Diethylether (100 mL) was added and the whole mixture was washed with water (100 mL), 2 M aqueous HCl (100 mL), brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by horizontal distillation under reduced pressure (r.t., 10 mbars) to give 5.40 g of the desired nitrile **III.85**.

Isolated yield : 89%

	**Mol. Mass :** 123.20 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{13}N$ **R.N.** = [84173-95-5]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.82 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.6 Hz, H-2), 5.13-4.94 (2H, m, H-1), 2.30-2.17 (2H, m, H-3), 1.66-1.57 (2H, m, H-4), 1.36 (6H, s, H-7 and H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.6 (-, C-2), 124.3 (+, C-6), 115.0 (+, C-1), 39.8 (+, C-4), 31.9 (+, C-5), 29.3 (+, C-3), 26.3 (-, C-7 and C-8).

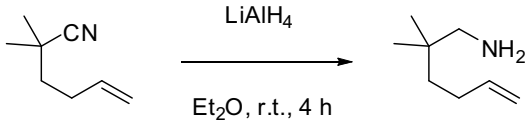
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

124 [MH^+] (100), 97 [MH^+ – HCN] (51), 69 (11), 59 (12), 56 (16), 55 [CH_2:$CHCH_2CH_2^+$] (13).

IR (film):

3080 [m] (=C-H), 2979-2857 [s] (C-H), 2234 [m] (C≡N), 1643 [s] (C=C), 1611 [w], 1472 and 1456 [s] (C-N), 915 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2,2-dimethylhex-5-en-1-amine (II.28)

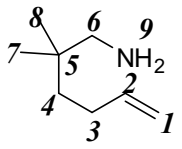


III.85 **II.28**

Lithium aluminium hydride (3.33 g, 87.66 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitrile **III.85** (5.40 g, 43.83 mmol, 1 equiv.) in diethylether (160 mL). The ice bath was removed and the resulting slurry was stirred at room temperature for 4 h. The resulting mixture was re-cooled to 0 °C and diluted with diethylether (20 mL). Water (15 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 15 min. at 0 °C. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed

with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 5.38 g of desired amine **II.28**.

Isolated yield : 96%

	**Mol. Mass :** 127.23 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{17}N$ **R.N.** = [141511-50-4]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.80 (1H, ddt, *J* = 16.8, 9.9, 6.6 Hz, H-2), 4.99 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H-1*anti*), 4.92 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 2.38 (2H, s, H-6), 2.04-1.93 (2H, m, H-3), 1.33-1.25 (2H, m, H-4), 0.95 (2H, bs, H-9), 0.82 (6H, s, H-7 and H-8).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.1 (C-2), 113.7 (C-1), 52.6 (C-6), 38.4 (C-4), 34.3 (C-5), 28.3 (C-3), 24.5 (C-7 and C-8).

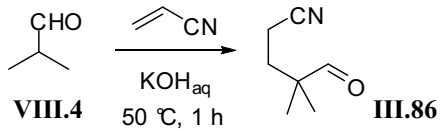
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

127 [$M^{+\bullet}$] (8), 112 [$M^{+\bullet} - CH_3^{\bullet}$] (75), 95 [$112^+ - NH_3$] (30), 70 (73), 55 (100).

IR (film):

3394 [w] (N-H), 3078 [m] (=C-H), 2955-2852 [s] (C-H), 1641 [m] (C=C), 1473 [m], 1364 [m] (C-N), 994 [m], 909 [s], 813 [m], 733 [w] cm^{-1}.

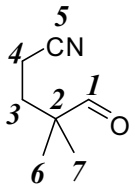
Synthesis of 4,4-dimethyl-5-oxopentanenitrile (III.86)



VIII.4 **III.86**

A solution of isobutyraldehyde (9.2 mL, 0.1 mol, 1 equiv.), acrylonitrile (13.2 mL, 0.2 mol, 2 equiv.) and aqueous KOH (0.6 mL, 50% w/w) was heated at 50 °C for 1 h. After it was cooled to room temperature, the solution was diluted with diethylether (20 mL) and washed with water (10 mL). The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (100 °C, 0.8 mbar) to give 4.0 g of the desired compound **III.86**.

Isolated yield : 32%

	**Mol. Mass :** 125.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{11}NO$ **R.N.** = [6140-61-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.44 (1H, s, H-1), 2.32 (2H, t, *J* = 8.2 Hz, H-4), 1.89 (2H, t, *J* = 8.2 Hz, H-3), 1.13 (6H, s, H-6 and H-7).

^{13}C NMR (50 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

204.2 (-, C-1), 119.6 (+, C-5), 45.1 (+, C-2), 31.9 (+, C-3), 21.0 (-, C-6 and C-7), 12.5 (+, C-4).

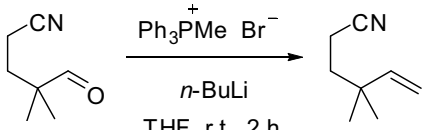
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

126 [MH^+] (33), 96 [MH^+ – HCHO] (59), 69 [96^+ – HCN] (69), 55 (100).

IR (film):

2970-2817 [s] (C-H), 2248 [m] (C≡N), 1726 [s] (C=O), 1473 and 1426 [s] (C-N), 888 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 4,4-dimethylhex-5-enenitrile (III.87)

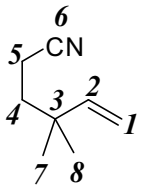


III.86 **III.87**

To a cold (0 °C) suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (12.72 g, 35.60 mmol, 1.4 equiv.) in tetrahydrofuran (120 mL), *n*-butyllithium (21.7 mL, 1.6 M solution in hexanes, 34.70 mmol, 1.35 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 30 min. at 0 °C before the solution of aldehyde **III.86** (3.1 g, 25.60 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h before it was diluted with brine (125 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 200 mL). The combined organic fractions were washed with water, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure

and the residue was tritured with diethylether. Silicagel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding 2.30 g of 4,4-dimethylhex-5-enenitrile.

Isolated yield : 75%

	**Mol. Mass :** 123.20 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{13}N$ **R.N.** = [131922-44-6]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.68 (1H, dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, H-2), 5.04 (1H, dd, *J* = 10.5, 0.9 Hz, H-1*syn*), 4.97 (1H, dd, *J* = 17.4, 0.9 Hz, H-1*anti*), 2.20 (2H, t, *J* = 8.1 Hz, H-5), 1.70 (2H, t, *J* = 8.1 Hz, H-4), 1.03 (6H, s, H-7 and H-8).

^{13}C NMR (50 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

145.4 (-, C-2), 120.1 (+, C-6), 112.4 (+, C-1), 37.4 (+, C-4), 36.2 (+, C-3), 25.9 (-, C-7 and C-8), 12.5 (+, C-5).

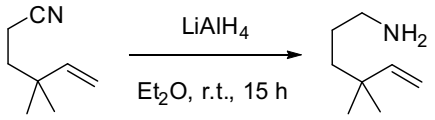
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

123 [$M^{+\bullet}$] (1), 108 [$M^{+\bullet}$ – $CH_3^{\bullet}$] (17), 83 [$M^{+\bullet}$ – $CH_2CN^{\bullet}$] (50), 69 [$M^{+\bullet}$ – CH_2 $CH_2CN^{\bullet}$] (100).

IR (film):

3084 [m] (=C-H), 2965-2872 [s] (C-H), 2247 [m] (C≡N), 1739 and 1642 [s] (C=C), 1476, 1417 and 1367 [s] (C-N), 1002 [s], 917 [s] cm^{-1}.

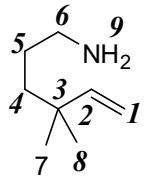
Synthesis of 2,2-dimethylhex-5-en-1-amine (III.38)



III.87 **III.38**

Lithium aluminium hydride (1.24 g, 32.70 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitrile **III.87** (2.0 g, 16.30 mmol, 1 equiv.) in diethylether (100 mL). The ice bath was removed and the resulting slurry was stirred at room temperature for 15 h. The resulting mixture was re-cooled to 0 °C and diluted with diethylether (25 mL). Water (10 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 15 min. at 0 °C. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 5.38 g of desired amine **III.38**.

Isolated yield : 92%

	**Mol. Mass :** 127.23 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{17}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.76 (1H, ddd, *J* = 18.2, 10.1, 0.9 Hz, H-2), 4.96-4.84 (2H, m, H-1), 2.64 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H-6), 1.49 (2H, bs, H-9), 1.42-1.22 (4H, m, H-4 and H-5), 0.98 (6H, s, H-7 and H-8).

^{13}C NMR (50 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

148.4 (-, C-2), 110.3 (+, C-1), 42.9 (+, C-6), 39.9 and 28.9 (+, C-4 and C-5), 36.3 (+, C-3), 26.8 (-, C-7 and C-8).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

128 [MH^+] (20), 112 [$M^{+\bullet} - CH_3^\bullet$] (61), 95 [$112^+ - NH_3$] (64), 69 (59), 67 (58), 56 (100).

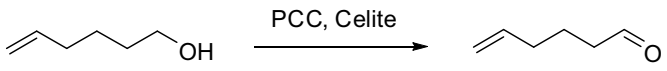
IR (film):

3369 and 3292 [w] (N-H), 3081 [m] (=C-H), 2960-2866 [s] (C-H), 1640 [s] (C=C), 1473, 1414 and 1380 [m] (C-N), 1363 [m], 1003 [m], 910 [s], 816 [m], 687 [w] cm^{-1}.

HRMS (EI+, M+1):

($C_8H_{18}N$) *Calculated:* 128.1439; *found:* 128.1436.

Synthesis of hex-5-enal (III.77)

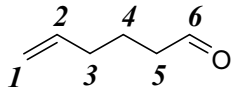


III.76 **III.77**

A mixture of pyridinium chlorochromate (7.20 g, 33.31 mmol, 2 equiv.) and celite (14 g) in dichloromethane (100 mL) was stirred at room temperature for 30 min. Hex-5-enol (2 mL, 16.65 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (10 mL) was added and the mixture was stirred for 6 h. During the reaction, the colour of the solution turned from orange to dark brown. The resulting mixture was filtered through silica gel and celite and the filter cake was washed with diethylether (50 mL). The combined filtrates

were again filtered through silica gel, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath) to yield 1.20 g of hex-5-enal (pale yellow oil).

Isolated yield : 74%

	**Mol. Mass :** 98.14 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_6H_{10}O$ **R.N.** = [764-59-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.79 (1H, t, *J* = 1.7 Hz, H-6), 5.78 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.04 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, H-1*anti*), 5.01 (1H, bd, *J* = 9.9 Hz, H-1*syn*), 2.46 (2H, td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, H-5), 2.11 (2H, q (dt), *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.75 (2H, quint. (tt), *J* = 7.3 Hz, H-4).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

202.4 (C-6), 137.7 (C-2), 115.6 (C-1), 33.1 (C-5), 24.0 and 21.5 (C-3 and C-4).

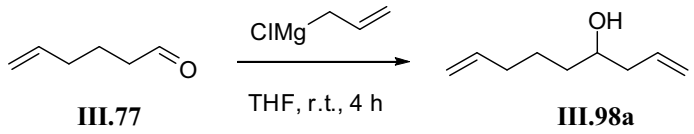
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

99 [MH^+] (6), 97 (100), 83 (30), 81 (62), 73 (20), 69 [CH_2:$CHCH_2CH_2CH_2^+$] (72), 67 (13), 57 (11), 55 [CH_2:$CHCH_2CH_2^+$] (37).

IR (film):

3080 [m] (=C-H), 2981-2824 [s] (C-H), 2723 [m] (H-C=O), 1725 [s] (C=O), 1642 [m] (C=C), 1458-1364 [w], 996 [m], 913 [m] cm^{-1}.

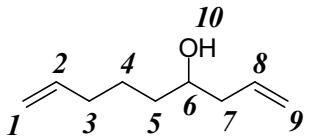
Synthesis of nona-1,8-dien-4-ol (III.98a)



III.77 **III.98a**

An allyl-Grignard reagent (20.4 mL, 2 M solution in THF, 40.80 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to a cold (0 °C) solution of hex-5-enal (4 g, 40.76 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (150 mL). This mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h. 1 M aqueous HCL (40 mL), followed by water (100 mL), was added and the resulting layers were separated. The aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 5.30 g of pure dien-ol **III.98a** as a pale yellow oil.

Isolated yield : 92%

	**Mol. Mass :** 140.22 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{16}O$ **R.N.** = [184641-77-8]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.95-5.68 (2H, m, H-2 and H-8), 5.24-4.87 (4H, m, H-1 and H-9), 3.73-3.55 (1H, m, H-6), 2.40-2.23 (1H, m, H-7a), 2.22-1.97 (3H, m, H-3 and H-7b), 1.69 (1H, bs, H-10), 1.63-1.37 (4H, m, H-4 and H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 (C-2), 135.0 (C-8), 118.4 (C-9), 114.8 (C-1), 70.7 (C-6), 42.1 (C-7), 36.4 (C-5), 33.9 (C-3), 25.1 (C-4).

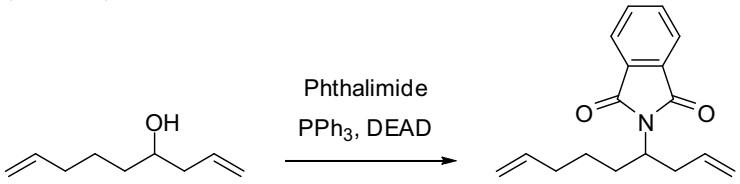
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

141 [MH^+] (24), 123 [$MH^+ - H_2O$] (62), 121 (24), 99 [$MH^+ - CH_3CH{:}CH_2$] (25), 81 (100), 69 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_2^+$] (72), 57 (11), 55 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2^+$] (37).

IR (film):

3374 [s] (O-H), 3076 [m] (=C-H), 2999-2861 [s] (C-H), 1641 [s] (C=C), 1458 [m], 1438 [m], 1132 [w] and 1074 [m] (C-O), 994 [s], 911 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-(nona-1,8-dien-4-yl)isoindoline-1,3-dione (III.99a)

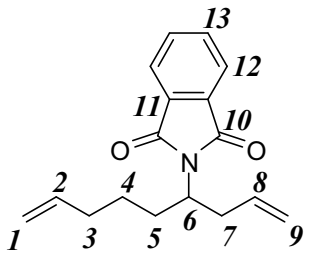


III.98a **III.99a**

Diethylazodicarboxylate (2 mL, 10.70 mmol, 1.5 eq) in tetrahydrofuran (10 mL) was added to a solution of dien-ol **III.98a** (1.0 g, 7.13 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.88 g, 10.70 mmol, 1.5 equiv.) and phthalimide (1.18 g, 8.56 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (30 mL). The colour of the solution turned from yellow to orange. The resulting mixture was stirred at room temperature for additional 4 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was

removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:20) yielding the title compound **III.99a** (1.13 g).

Isolated yield : 60%



Mol. Mass : 269.34 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{17}H_{19}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.84-7.77 (2H, m), 7.74-7.67 (m, 2H) (H-12 and H-13), 5.82-5.62 (2H, m, H-2 and H-8), 5.06-4.87 (4H, m, H-1 and H-9), 4.30 (1H, tt, *J* = 10.8, 5.4 Hz, H-6), 2.80 (1H, dt(ddd), *J* = 14.4, 9.2 Hz, H-7a), 2.50 (1H, dt(ddd), *J* = 13.8, 6.4 Hz, H-7b), 2.21-1.98 (3H, m, H-3 and H-5a), 1.83-1.68 (1H, m, H-5b), 1.43-1.28 (2H, m, H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

168.9 (C-10), 138.5 (C-2), 134.9 (C-8), 132.0 (C-11), 134.0 and 123.3 (C-12 and C-13), 117.9 (C-9), 115.0 (C-1), 51.8 (C-6), 37.2 (C-7), 33.5 (C-3), 31.7 (C-5), 26.1 (C-4).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

270 [MH^+] (38), 228 [MH^+ – $CH_3CH{:}CH_2$] (100), 200 [MH^+ – $CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (21), 160 (9), 148 [$PhtNH_2^+$] (32), 123 [$C_9H_{15}^+$] (14), 69 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_2^+$] (22).

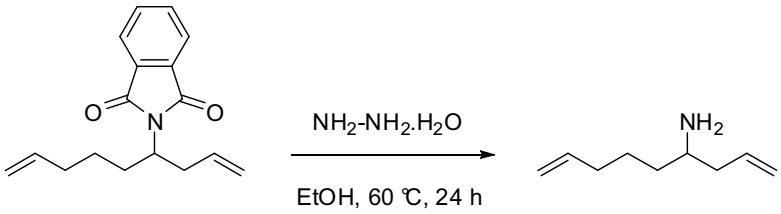
IR (film):

3077 [m] (=C-H), 2999-2860 [s] (C-H), 1772 and 1706 [s] (C=O), 1641 [s] and 1614 [m] (C=C), 1467-1334 [s] (C-N), 1086 [s], 994 [s], 918 [s], 871 [m], 721 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{17}H_{19}NO_2$) *Calculated:* C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20 %; *found*: C, 75.12; H, 7.11; N, 5.03 %.

Synthesis of nona-1,8-dien-4-amine (III.97)

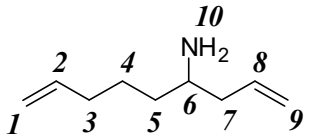


III.99a **III.97**

Hydrazine monohydrate (1.2 mL, 23.76 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of phthalimide **III.99a** (6.40 g, 23.76 mmol, 1 equiv.) in ethanol (140 mL). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. A white precipitate gradually appeared during the reaction. Concentrated aqueous HCl (12 mL, 37% v/v) was added and this resulting mixture was refluxed for 2 h. After being cooled to room temperature, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (30 mL). The solvents were removed under reduced pressure and the residue was placed under high vacuum at 60 °C overnight. The residue was dissolved in water (40 mL) and the resulting solution was basified with KOH pellets (pH >12). The whole mixture was extracted with diethylether (3 x 50 mL) and the combined organic layers

were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 1.80 g of nona-1,8-dien-4-amine as a colourless oil.

Isolated yield : 54%

	**Mol. Mass :** 139.24 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{17}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.89-5.71 (2H, m, H-2 and H-8), 5.14-4.91 (4H, m, H-1 and H-9), 2.78 (1H, tt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, H-6), 2.29-2.18 (1H, m, H-7a), 2.12-1.91 (3H, m, H-3 and H-7b), 1.56-1.18 (6H, m, H-4, 5 and 10).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.7 (-, C-2), 135.9 (-, C-8), 117.2 (+, C-9), 114.5 (+, C-1), 50.6 (-, C-6), 42.8 (+, C-7), 37.3 (+, C-5), 33.9 (+, C-3), 25.7 (+, C-4).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

140 [MH^+] (100), 98 [MH^+ – $CH_3CH{:}CH_2$] (70), 81 (20), 70 [MH^+ – $CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (15), 56 [MH^+ – $CH_2{:}CHCH_2CH_3$] (18).

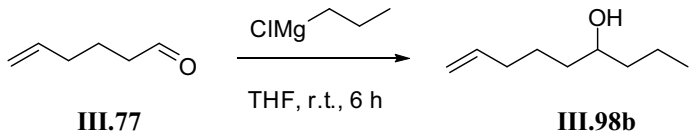
IR (film):

3367 [w] (N-H), 3076 [s] (=C-H), 2976-2858 [s] (C-H), 1641 and 1589 [m] (C=C), 1459 and 1439 [m], 1379 and 1355 [w] (C-N), 995 [m], 911 [s], 813 [m] cm^{-1}.

HRMS (CI+, M+1):

($C_9H_{18}N$) *Calculated:* 140.14392; *found:* 140.14365.

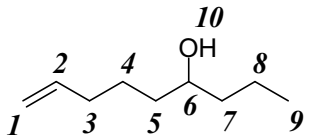
Synthesis of non-8-en-4-ol (III.98b)



III.77 **III.98b**

A propyl-Grignard reagent (41.0 mL, 2 M solution in Et_2O, 81.52 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to a cold (0 °C) solution of hex-5-enal (8 g, 81.52 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (250 mL). This mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 6 h. 1 M aqueous HCL (70 mL), followed by water (100 mL), was added and the resulting layers were separated. The aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 150 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 8.15 g of pure alcohol **III.98b** as a yellow oil.

Isolated yield : 81%

	**Mol. Mass :** 142.24 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{18}O$ **R.N.** = [241807-89-6]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.81 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.02 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti*), 4.96 (1H, bd, *J* = 10.5 Hz, H-1*syn*), 3.70-3.52 (1H, m, H-6), 2.17-1.96 (2H, m, H-3), 1.74-1.16 (9H, m, H-4, 5, 7, 8 and 10), 0.93 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 (-, C-2), 114.7 (+, C-1), 71.7 (-, C-6), 39.9 and 37.0 (+, C-5 and C-7), 33.9 (+, C-3), 25.1 (+, C-4), 19.0 (+, C-8), 14.3 (-, C-9).

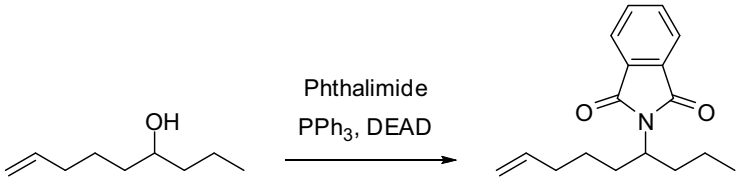
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

143 [MH^+] (49), 125 [$MH^+ - H_2O$] (96), 123 (21), 99 [$MH^+ - CH_3CH_2CH_3$] (16), 83 (81), 81 (38), 73 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (20), 69 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_2^+$] (100), 55 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2^+$] (16).

IR (film):

3350 [m] (O-H), 3076 [w] (=C-H), 2957-2872 [s] (C-H), 1641 [m] (C=C), 1458-1416 [m], 1124 [w] (C-O), 993 [s], 908 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-(non-8-en-4-yl)isoindoline-1,3-dione (III.99b)

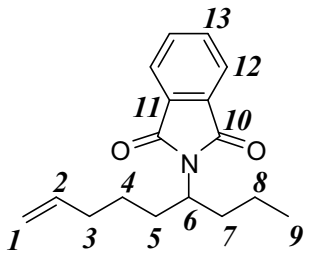


III.98b **III.99b**

Diethylazodicarboxylate (13.0 mL, 82.26 mmol, 1.5 eq) in tetrahydrofuran (20 mL) was added to a solution of non-8-en-4-ol **III.98b** (7.80 g, 54.84 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (21.57 g, 82.26 mmol, 1.5 equiv.) and phthalimide (9.68 g, 65.80 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (280 mL). The colour of the solution turned from yellow to orange. The resulting mixture was stirred at room temperature for additional 4 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was

triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:20) yielding the title compound **III.99b** (8.36 g).

Isolated yield : 56%



Mol. Mass : 271.35 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{17}H_{21}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.86-7.78 (2H, m) and 7.75-7.66 (2H, m) (H-12 and H-13), 5.74 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.7 Hz, H-2), 4.97 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, H-1*anti*), 4.92 (1H, bd, *J* = 11.1 Hz, H-1*syn*), 4.23 (1H, hept (tt), *J* = 5.1 Hz, H-6), 2.19-1.97 (4H, m, H-3, 5a and 7a), 1.79-1.59 (2H, m, H-5b and H-7b), 1.44-1.19 (4H, m, H-4 and H-8), 0.89 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

169.0 (-, C-10), 138.6 (+, C-2), 134.0 and 123.3 (+, C-12 and C-13), 132.0 (-, C-11), 114.9 (-, C-1), 51.9 (+, C-6), 34.7, 34.5 and 32.0 (-, C-3, C-5 and C-7), 26.1 (-, C-4), 20.0 (-, C-8), 13.9 (+, C-9).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

272 [MH^+] (100), 271 (4), 228 [$MH^+ - CH_3CH_2CH_3$] (6), 202 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (15), 160 (4), 148 [$PhtNH_2^+$] (5).

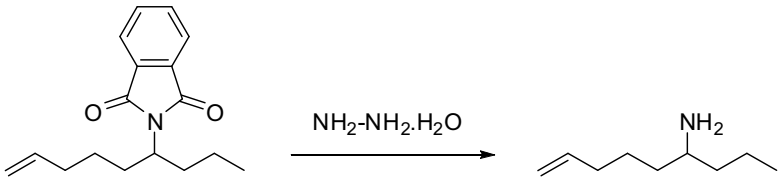
IR (film):

3076 [w] (=C-H), 2958-2863 [s] (C-H), 1771 and 1706 [s] (C=O), 1641 and 1613 [m] (C=C), 1467 [m], 1334-1371 [s] (C-N), 1069 [m], 913 [m], 721 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{17}H_{21}NO_2$) *Calculated:* C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16 %; *found*: C, 75.23; H, 7.87; N, 5.04 %.

Synthesis of non-8-en-4-amine (III.95)

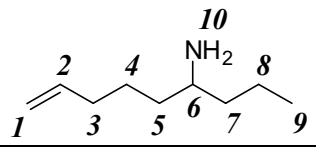


III.99b **III.95**

Hydrazine monohydrate (1.4 mL, 29.70 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of phthalimide **III.99b** (8.0 g, 29.70 mmol, 1 equiv.) in ethanol (200 mL). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. A white precipitate gradually appeared during the reaction. The reaction was followed by TLC and a second equivalent of hydrazine monohydrate (1.4 mL, 29.70 mmol, 1 equiv.) was added to complete the reaction after additional 24 h stirring at 60 °C. Concentrated aqueous HCl (37% v/v, 15 mL) was added and this resulting mixture was refluxed for 2 h. After being cooled to room temperature, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (30 mL). The solvents were removed under reduced pressure and the residue was placed under high vacuum at 60 °C overnight.

The residue was dissolved in water (70 mL) and the resulting solution was basified with KOH pellets (pH >12). The whole mixture was extracted with diethylether (3 x 70 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 4.0 g of non-8-en-4-amine.

Isolated yield : 95%

	**Mol. Mass :** 141.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{19}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.80 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.01 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti*), 4.95 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 2.74-2.62 (1H, m, H-6), 2.14-1.96 (2H, m, H-3), 1.56-1.18 (8H, m, H-4, 5, 7 and 8), 1.14 (2H, bs, H-10), 0.90 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.0 (+, C-2), 114.6 (-, C-1), 51.0 (+, C-6), 40.6 and 37.8 (-, C-5 and C-7), 34.1 (-, C-3), 25.7 (-, C-4), 19.5 (-, C-8), 14.4 (+, C-9).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

142 [MH^+] (100), 140 (12), 98 [$MH^+ - CH_3CH_2CH_3$] (25), 83 (8), 72 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (40), 69 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_2^+$] (11).

IR (film):

3372 [w] (N-H), 3078 [m] (=C-H), 2957-2871 [s] (C-H), 1641 and 1617 [m] (C=C), 1460 [m], 1379 [m] (C-N), 993 [m], 909 [m], 808 [m] cm^{-1}.

HRMS (CI+, M+1):

($C_9H_{20}N$) *Calculated:* 142.1596; *found:* 142.1594.

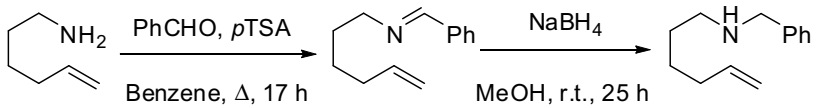
Elemental Analysis:

The pure sample for elemental analysis was obtained by transformation of the title compound to the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The pure salt was then obtained by recrystallisation from hexane / diethylether mixtures (**m.p.** 119-120 °C).

($C_{16}H_{27}NO_3S$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated:* C, 61.31; H, 8.68; N, 4.47; S, 10.23 %; *found*: C, 61.19; H, 9.14; N, 4.33; S, 10.12 %.

VIII.4.2.2. Synthesis of secondary amines

Synthesis of *N*-benzylhex-5-en-1-amine (III.40)

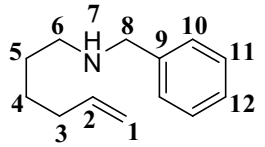


II.50 **III.88** **III.40**

A solution of benzaldehyde (2.6 mL, 25.21 mmol, 1 equiv.), hex-5-en-1-amine (2.5 g, 25.21 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid (0.22 g, 1.26 mmol, 0.05 equiv.) in benzene (40 mL) was refluxed using a Dean-Stark trap for 17 h. After cooling to room temperature, the solution was diluted with diethylether (50 mL) and washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude material was used directly in the next step.

Sodium borohydride (1.43 g, 37.82 mmol, 1.5 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of crude imine **III.88** (25.21 mmol, 1 equiv.) in methanol (35 mL). This mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 25 h. Aqueous ammoniac (25% v/v, 40 mL) was added and stirring continued for additional 1 h. The organic solvents were removed under reduced pressure and the resulting aqueous solution was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by horizontal distillation under reduced pressure (100 °C, 0.5 mbar) to give 2.80 g of secondary amine **III.40**.

Isolated yield : 87% (over two steps)

	**Mol. Mass :** 189.30 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{19}N$ **R.N.** = [145126-90-5]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.36-7.20 (5H, m, Ph), 5.80 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.05-4.88 (2H, m, H-1), 3.78 (2H, s, H-8), 2.63 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-6), 2.06 (2H, q (dt), *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.60-1.37 (4H, m, H-4 and H-5), 1.29 (1H, bs, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

140.5 (C-9), 138.5 (C-2), 128.1 and 127.8 (C-10 and C-11), 126.6 (C-12), 114.2 (C-1), 53.9 (C-8), 49.1 (C-6), 33.4 (C-3), 29.4 and 26.5 (C-4 and C-5).

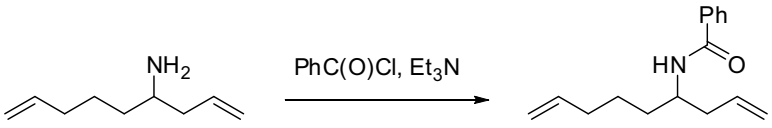
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

189 [$M^{+\bullet}$] (9), 120 (24), 91 [$PhCH_2^+$] (100).

IR (film):

3310 [w] (N-H), 3063 and 3027 [m] (=C-H), 2928-2822 [s] (C-H), 1640 [m] (C=C), 1495 [m], 1454 [s], 1367 [m] (C-N), 1120 [m], 910 [s], 732 [s], 697 [s] cm^{-1}.

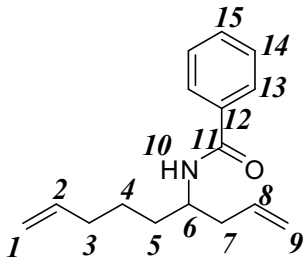
Synthesis of *N*-(nona-1,8-dien-4-yl)benzamide (III.104)



III.97 **III.104**

Triethylamine (2.0 mL, 14.36 mmol, 4 equiv.) and benzoyl chloride (1.7 mL, 14.36 mmol, 4 equiv.) were sequentially added to a cold (0 °C) solution of amine **III.97** (0.50 g, 3.59 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (50 mL). The ice bath was removed and this mixture was stirred for 18 h at room temperature before it was diluted with water (50 mL). The resulting layers were separated and the organic layer was washed with water (50 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL), water (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:10) yielding the desired product **III.104** (0.837 g) as a white solid.

Isolated yield : > 95%

	**Mol. Mass :** 243.34 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{16}H_{21}NO$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.77-7.67 (2H, m) and 7.53-7.37 (3H, m) (H-13, 14 and 15), 5.96-5.70 (3H, m, H-2, 8 and 10), 5.18-4.88 (4H, m, H-1 and H-9), 4.30-4.16 (1H, m, H-6), 2.46-2.22 (2H, m) and 2.14-2.02 (2H, m) (H-3 and H-7), 1.70-1.41 (4H, m, H-4 and H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

167.1 (C-11), 138.6 (C-2), 135.1 (C-12), 134.4 (C-8), 131.5 (C-15), 128.7 and 126.9 (C-13 and C-14), 118.3 (C-9), 115.0 (C-1), 49.1 (C-6), 39.5 (C-7), 34.2 and 33.8 (C-3 and C-5), 25.6 (C-4).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

244 [MH^+] (92), 202 [MH^+ – $CH_3CH{:}CH_2$] (100), 174 [MH^+ – $CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (9), 122 (49), 105 [$PhC(O)^+$] (49).

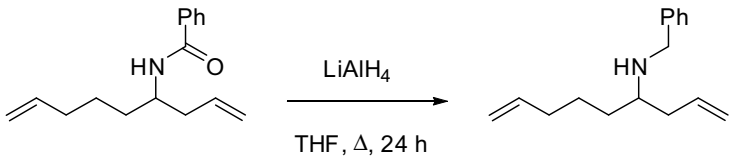
IR (film):

3288 [m] (N-H), 3074 [w] (=C-H), 2976-2858 [m] (C-H), 1631-1578 [s] (C=C and C=O), 1537 [s] (N-C=O), 1491 [m], 1439 [m], 1312 [s] (C-N), 991 [m], 910 [s], 694 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{16}H_{21}NO$) *Calculated:* C, 78.98; H, 8.70; N, 5.76 %; *found*: C, 78.66; H, 8.68; N, 5.59 %.

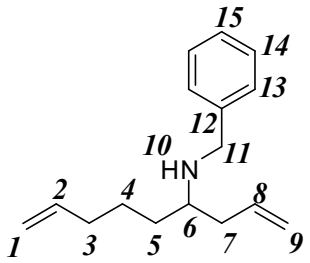
Synthesis of *N*-benzylnona-1,8-dien-4-amine (III.102)



III.104 **III.102**

Lithium aluminium hydride (0.62 g, 16.44 mmol, 4 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of benzamide **III.104** (1.0 g, 4.11 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (120 mL). This reaction mixture was refluxed for 24 h. The resulting mixture was cooled to 0 °C and diluted with diethylether (80 mL). Water (20 ml) and 2 M aqueous NaOH (2 mL) were then added dropwise. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (125 °C, 0.5 mbar) yielding 0.486 g of secondary amine **III.102**.

Isolated yield : 52%

	**Mol. Mass :** 229.36 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{16}H_{23}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.34-7.28 (5H, m, H-13, 14 and 15), 5.88-5.70 (2H, m, H-2 and H-8), 5.14-4.90 (4H, m, H-1 and H-9), 3.75 (2H, s, H-11), 2.68-2.57 (1H, m, H-6), 2.34-2.11 (2H, m, H-7), 2.09-1.98 (2H, m, H-3), 1.57-1.37 (5H, m, H-4, 5 and 10).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.2 (+, C-2), 133.6 (+, C-8), 129.6, 128.9 and 128.4 (+, C-13, 14 and 15), 118.9 (-, C-9), 115.2 (-, C-1), 55.6 (+, C-6), 49.3 (-, C-11), 36.3 (-, C-7), 33.7 (-, C-3 and C-5), 24.7 (-, C-4).

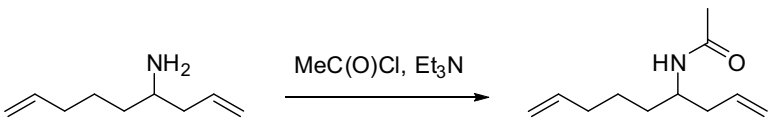
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

230 [MH^+] (78), 188 [MH^+ – $CH_3CH{:}CH_2$] (40), 160 [MH^+ – $CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (10), 116 (18), 108 [$PhCH_2NH_3^+$] (13), 91 [$PhCH_2^+$] (100), 79 (17), 73 (75), 55 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2^+$] (29).

IR (film):

3325 [w] (N-H), 3075 and 3027 [m] (=C-H), 2975-2857 [s] (C-H), 1640 [m] (C=C), 1495 [m], 1454 [s], 1364 [w] (C-N), 995 [m], 911 [s], 733 [m], 698 [s] cm^{-1}.

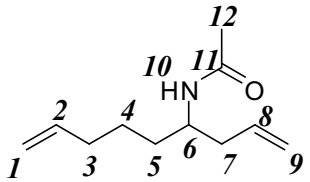
Synthesis of *N*-(nona-1,8-dien-4-yl)acetamide (III.105)



III.97 **III.105**

Triethylamine (4.0 mL, 28.73 mmol, 4 equiv.) and acetyl chloride (2.0 mL, 28.73 mmol, 4 equiv.) were sequentially added to a cold (0 °C) solution of amine **III.97** (1.0 g, 7.18 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (100 mL). The ice bath was removed and this mixture was stirred for 17 h at room temperature before it was diluted with water (100 mL). The resulting layers were separated and the organic layer was washed with water (100 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (100 mL), water (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:1) yielding the desired product **III.105** (1.27 g).

Isolated yield : > 95%

	**Mol. Mass :** 181.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{11}H_{19}NO$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.86-5.68 (2H, m, H-2 and H-8), 5.36 (1H, bd, *J* = 7.7 Hz, H-10), 5.12-4.91 (4H, m, H-1 and H-9), 4.08-3.91 (1H, m, H-6), 2.34-2.11 (2H, m, H-7), 2.11-2.00 (2H, m, H-3), 1.96 (3H, s, H-12), 1.58-1.23 (4H, m, H-4 and H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

169.8 (-, C-11), 138.6 (+, C-2), 134.5 (+, C-8), 118.0 (-, C-9), 115.0 (-, C-1), 48.7 (+, C-6), 39.3 (-, C-7), 34.0 and 33.7 (-, C-3 and C-5), 25.4 (-, C-4), 23.6 (+, C-12).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

182 [MH^+] (100), 140 [$MH^+ - CH_3CH{:}CH_2$] (16), 98 (15), 81 (7).

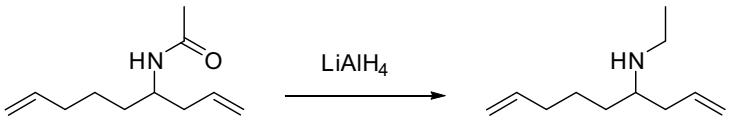
IR (film):

3275 [s] (N-H), 3076 [m] (=C-H), 2978-2858 [s] (C-H), 1641 [s] (C=C), 1549 [s] (N-C=O), 1439 [m], 1373 [s] and 1301 [m] (C-N), 991 [m], 908 [s], 741 [m] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{11}H_{19}NO$) *Calculated:* C, 72.54; H, 10.51; N, 7.69 %; *found*: C, 71.77; H, 10.49; N, 7.51 %.

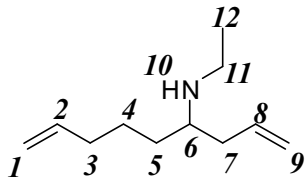
Synthesis of *N*-ethylnona-1,8-dien-4-amine (III.106)



III.105 **III.106**

Lithium aluminium hydride (0.84 g, 22.07 mmol, 4 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of acetamide **III.105** (1.0 g, 5.52 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (120 mL). This reaction mixture was refluxed for 24 h. The resulting mixture was cooled to 0 °C and diluted with diethylether (80 mL). Water (20 ml) and 2 M aqueous NaOH (2 mL) were then added dropwise. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (50 °C, 0.5 mbar) yielding 0.788 g of secondary amine **III.106** as a colourless oil.

Isolated yield : 86%

	**Mol. Mass :** 167.29 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{11}H_{21}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.89-5.70 (2H, m, H-2 and H-8), 5.14-4.91 (4H, m, H-1 and H-9), 2.68-2.52 (3H, m, H-6 and H-11), 2.29-1.99 (4H, m, H-3 and H-7), 1.48-1.36 (5H, m, H-4, 5 and 10), 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 (C-2), 135.9 (C-8), 117.2 (C-9), 114.6 (C-1), 57.1 (C-6), 41.6 (C-11), 38.7 (C-7), 34.2 and 33.8 (C-3 and C-5), 25.4 (C-4), 15.8 (C-12).

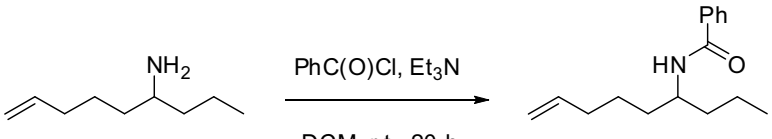
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

168 [MH^+] (64), 158 (50), 140 (21), 126 [$MH^+ - CH_3CH{:}CH_2$] (63), 100 (23), 98 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (39), 87 (23), 73 (76), 61 (100), 59 (83), 57 (56), 55 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2^+$] (44).

IR (film):

3342 [w] (N-H), 3076 [m] (=C-H), 2972-2860 [s] (C-H), 1640 [m] (C=C), 1457 [w], 1376 [w] (C-N), 994 [m], 910 [s] cm^{-1}.

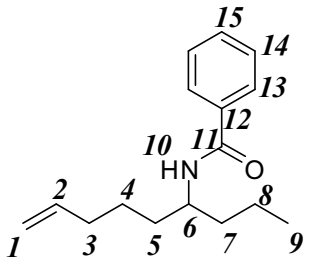
Synthesis of *N*-(non-8-en-4-yl)benzamide (III.107)



III.95 **III.107**

Triethylamine (3.9 mL, 28.32 mmol, 4 equiv.) and benzoyl chloride (3.3 mL, 28.32 mmol, 4 equiv.) were sequentially added to a cold (0 °C) solution of amine **III.95** (1.0 g, 7.08 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (100 mL). The ice bath was removed and this mixture was stirred for 20 h at room temperature before it was diluted with water (100 mL). The resulting layers were separated and the organic layer was washed with water (100 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography over silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:10) yielding the desired product **III.107** (1.68 g) as a white solid.

Isolated yield : > 95%



Mol. Mass : 245.36 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{16}H_{23}NO$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.80-7.71 (2H, m) and 7.55-7.39 (3H, m) (H-13, 14 and 15), 5.88-5.70 (2H, m, H-2 and H-10), 5.01 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz, H-1*anti*), 4.96 (1H, bd, *J* = 11.1 Hz, H-1*syn*), 4.27-4.10 (1H, m, H-6), 2.19-2.00 (2H, m, H-3), 1.72-1.29 (8H, m, H-4, 5, 7 and 8), 0.94 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

167.3 (-, C-11), 138.7 (+, C-2), 135.2 (-, C-12), 131.5 (+, C-15), 128.8 and 127.0 (+, C-13 and C-14), 115.0 (-, C-1), 49.6 (+, C-6), 37.8, 35.0 and 33.8 (-, C-3, C-5 and C-7), 25.4 (-, C-4), 19.4 (-, C-8), 14.3 (+, C-9).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

246 [MH^+] (100), 232 (11), 223 (9), 202 [$MH^+ - CH_3CH_2CH_3$] (4), 177 (33), 176 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (3), 158 (8), 140 [$MH^+$ – PhCHO] (2), 123 (18), 105 [$PhC(O)^+$] (5).

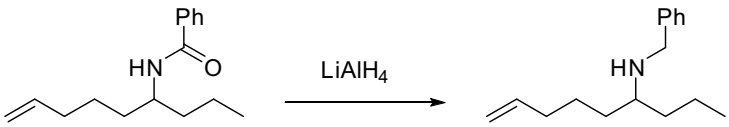
IR (film):

3298 [s] (N-H), 3076 [w] (=C-H), 2953-2858 [s] (C-H), 1629-1578 [s] (C=C and C=O), 1533 [s] (N-C=O), 1491 [m], 1317 [s] (C-N), 991 [w], 908 [s], 800 [m], 696 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{16}H_{23}NO$) *Calculated:* C, 78.33; H, 9.45; N, 5.71 %; *found*: C, 77.94; H, 9.55; N, 5.62 %.

Synthesis of *N*-benzylnon-8-en-4-amine (III.108)

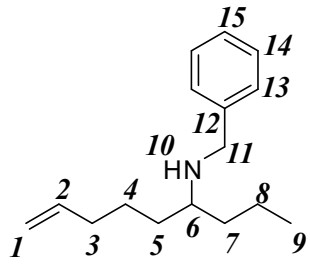


III.107 **III.108**

Lithium aluminium hydride (1.0 g, 27.71 mmol, 4 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of benzamide **III.107** (1.70 g, 6.93 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (200 mL). This reaction mixture was refluxed for 36 h. The resulting mixture was cooled to 0 °C and diluted with diethylether (80 mL). Water (20 ml) and 2 M aqueous NaOH (2 mL) were then added dropwise. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo.* The residue

was purified by horizontal distillation under reduced pressure (125 °C, 0.6 mbar) yielding 1.10 g of secondary amine **III.108**.

Isolated yield : 70%



Mol. Mass : 231.38 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{16}H_{25}N$
R.N. = [110449-02-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.42-7.17 (5H, m, H-13, 14 and 15), 5.81 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, H-2), 5.00 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti*), 4.95 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 3.75 (2H, s, H-11), 2.61-2.48 (1H, m, H-6), 2.14-1.96 (2H, m, H-3), 1.57-1.21 (9H, m, H-4, 5, 7, 8 and 10), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

141.2 (-, C-12), 139.1 (+, C-2), 128.5 and 128.4 (+, C-13 and C-14), 127.0 (+, C-15), 114.6 (-, C-1), 56.6 (+, C-6), 51.4 (-, C-11), 36.5, 34.2 and 33.6 (-, C-3, C-5 and C-7), 25.1 (-, C-4), 19.1 (-, C-8), 14.6 (+, C-9).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

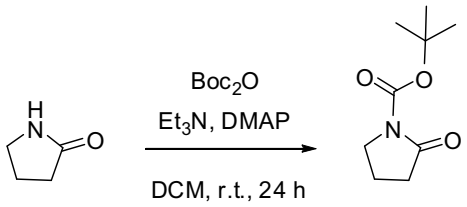
232 [MH^+] (95), 231 (21), 190 [$MH^+ - CH_3CH_2CH_3$] (2), 188 (13), 162 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (19), 108 [$PhCH_2NH_3^+$] (13), 91 [$PhCH_2^+$] (100), 79 (17), 73 (54), 55 [$CH_2{:}CHCH_2CH_2^+$] (20).

IR (film):

3315 [w] (N-H), 3063 and 3027 [m] (=C-H), 2956-2865 [s] (C-H), 1641 [m] (C=C), 1495 [m], 1455 [s], 1377 [w] (C-N), 910 [m], 735 [m], 698 [s] cm^{-1}.

VIII.4.3. Bicycle precursors

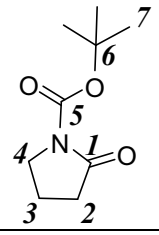
Synthesis of *tert*-butyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate (III.72a)



III.71a **III.72a**

Triethylamine (9.8 mL, 71.11 mmol, 1.2 equiv.), di-*tert*-butyl-dicarbonate (14.90 g, 65.19 mmol, 1.1 equiv.) and a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine were added to a solution of pyrrolidin-2-one (4.5 mL, 59.26 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (180 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h before saturated aqueous NH_4Cl (180 mL) was added. The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 180 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 180 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography over silica gel (diethylether/petroleum ether 1:1 to 9:1) yielding *N*-Boc-pyrrolidin-2-one **III.72a** (9.54 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 87%

	**Mol. Mass :** 185.22 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{15}NO_3$ **R.N.** = [85909-08-6]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.73 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H-4), 2.49 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2), 1.98 (2H, quint (tt), *J* = 7.3 Hz, H-3), 1.51 (9H, s, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

174.5 (-, C-1), 150.4 (-, C-5), 82.9 (-, C-6), 46.6 (-, C-4), 33.1 (-, C-2), 28.2 (+, C-7), 17.5 (-, C-3).

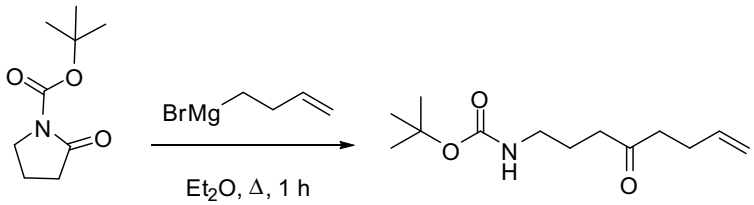
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

186 [MH^+] (2), 144 (37), 130 [$MH^+ - C_4H_8$] (100), 112 [$MH^+ - {}^t$BuOH] (13), 86 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$] (21).

IR (film):

2978-2905 [s] (C-H), 1780, 1747 and 1709 [s] (C=O and C=C), 1477 [m], 1458 [m], 1366-1248 [s] (C-N), 1144-1016 [s] (C-O), 939 [s], 847 [s], 777 [s] cm^{-1}.

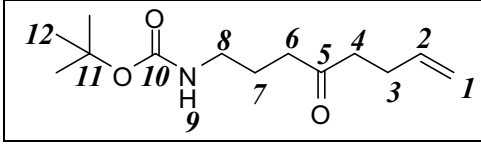
Synthesis of *tert*-butyl (4-oxooct-7-enyl)carbamate (III.73a)



III.72a **III.73a**

Mg (0.87 g, 35.76 mol, 1.1 equiv.) and a crystal of iodine were covered by diethylether (2 mL). A few drops of 4-bromobutene (3.3 mL, 32.51 mmol, 1 equiv.), dissolved in diethylether (3 mL), were added and the mixture was gently heated to initiate the formation of the Grignard reagent. Discoloration of the solution and an increase of the temperature were observed. The rest of the 4-bromobutene solution was added at once and the resulting mixture was diluted with additional diethylether (4 mL). After being refluxed for 30 min., the mixture was cooled to room temperature and a solution of *N*-Boc-pyrrolidin-2-one **III.72a** (6.02 g, 32.51 mmol, 1 equiv.) in diethylether (6 mL) was added dropwise. After being again refluxed for 1 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and saturated aqueous NH_4Cl (25 mL) was added. The resulting layers were separated the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:1) yielding the title compound **III.73a** (4.70 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 61%



Mol. Mass : 241.17 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{13}H_{23}NO_3$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.79 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.5 Hz, H-2), 5.01 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti*), 4.96 (1H, dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, H-1*syn*), 4.61 (1H, bs, H-9), 3.17-3.05 (2H, m, H-8), 2.51 (2H, t, *J* = 4.1 Hz) and 2.45 (2H, t, *J* = 4.2 Hz) (H-4

and H-6), 2.38-2.26 (2H, m, H-3), 1.75 (2H, quint (tt), J = 7.0 Hz, H-7), 1.43 (9H, s, H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

209.9 (-, C-5), 156.2 (-, C-10), 137.2 (+, C-2), 115.5 (-, C-1), 79.4 (-, C-11), 42.0, 40.2 and 40.1 (-, C-4, C-6 and C-8), 28.0 (+, C-12), 27.9 (-, C-3), 24.2 (-, C-7).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

242 [MH^+] (13), 224 (5), 208 (4), 186 (19), 168 (5), 142 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$] (12), 124 (7).

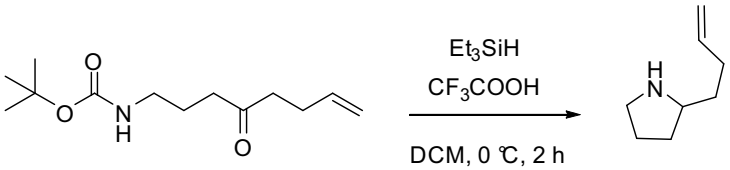
IR (film):

3364 [m] (N-H), 3078 [w] (=C-H), 2976-2930 [s] (C-H), 1693 [s] and 1641 [m] (C=O and C=C), 1516 [s] (N-C-O), 1447 [m], 1366-1250 [s] (C-N), 1167 [s] (C-O), 995 [s], 912 [s], 781 [m] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{13}H_{23}NO_3$) *Calculated:* C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80 %; *found*: C, 64.55; H, 9.49; N, 5.68 %.

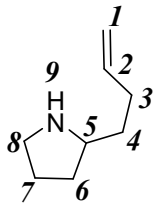
Synthesis of 2-(but-3-enyl)pyrrolidine (III.67)



III.73a **III.67**

Triethylsilane (12.0 mL, 75.13 mmol, 3 equiv.) and trifluoroacetic acid (20.0 mL, 0.269 mol, 10.6 equiv.) were added to a cold (0 °C) solution of *tert*-butyl (4-oxooct-7-enyl)carbamate **III.73a** (6.13 g, 25.42 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (100 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h before 1 M aqueous HCl (100 mL) was added. The organic solvents were removed *in vacuo* and the resulting aqueous layer was basified with KOH pellets (pH >12). The whole mixture was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 2.11 g of 2-(but-3-enyl)pyrrolidine as a colourless oil.

Isolated yield : 67%

	**Mol. Mass :** 125.21 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{15}N$ **R.N.** = [95092-07-2]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.80 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 4.99 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, H-1*anti*), 4.91 (1H, bd, *J* = 11.1 Hz, H-1*syn*), 3.03-2.86 (2H, m, H-5 and H-8a), 2.85-2.73 (1H, m, H-8b), 2.20-1.99 (2H, m, H-3), 1.92-1.78 (1H, m, H-6a), 1.77-1.59 (3H, m, H-7 and H-9), 1.58-1.39 (2H, m, H-4), 1.29-1.13 (1H, m, H-6b).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 (-, C-2), 114.5 (+, C-1), 58.9 (-, C-5), 46.7 (+, C-8), 35.9 (+, C-4), 31.9 (+, C-3 and C-6), 25.5 (+, C-7).

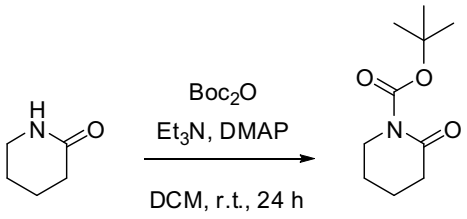
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

126 [MH^+] (5), 109 [$MH^+ - NH_3$] (22), 84 (9), 70 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_3$] (100), 67 (34).

IR (film):

3418 [w] (N-H), 3074 [w] (=C-H), 2957-2868 [s] (C-H), 1639-1620 [m] (C=C), 1537 [m], 1396-1362 [s] (C-N), 995 [m], 906 [s], 812 [m] cm^{-1}.

Synthesis of *tert*-butyl 2-oxopiperidine-1-carboxylate (III.72b)

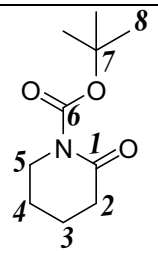


III.71b **III.72b**

Triethylamine (10.0 mL, 60.53 mmol, 1.2 equiv.), di-*tert*-butyl-dicarbonate (14.40 g, 65.98 mmol, 1.1 equiv.) and a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine were added to a solution of piperidin-2-one (6.0 g, 60.53 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (220 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h before saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) was added. The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and

the solvents were removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography over silica gel (diethylether/petroleum ether 1:1.5 to 9:1) yielding *N*-Boc-piperidin-2-one **III.72b** (6.98 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 58%

	**Mol. Mass :** 199.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{17}NO_3$ **R.N.** = [85908-96-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.69-3.59 (2H, m, H-5), 2.54-2.43 (2H, m, H-2), 1.88-1.73 (4H, m, H-3 and H-4), 1.51 (9H, s, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

171.5 (-, C-1), 152.8 (-, C-6), 83.0 (-, C-7), 46.4 (-, C-5), 35.0 (-, C-2), 28.1 (+, C-8), 22.9 and 20.6 (-, C-3 and C-4).

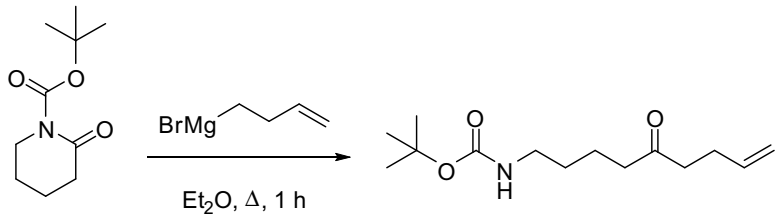
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

200 [MH^+] (2), 158 (11), 145 (8), 144 [$MH^+ - C_4H_8$] (100), 126 [$MH^+ -$ ^{t}BuOH] (4), 118 (10), 114 (9), 100 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$] (75), 82 (15).

IR (film):

2978-2880 [s] (C-H), 1769 and 1705 [s] (C=O and C=C), 1479 [m], 1460 [m], 1367-1244 [s] (C-N), 1159-1057 [s] (C-O), 982 [s], 852 [s], 775 [s] cm^{-1}.

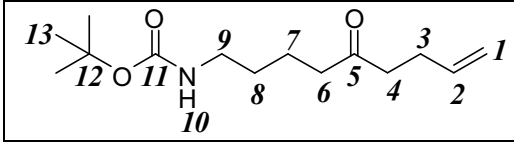
Synthesis of *tert*-butyl (5-oxonon-8-enyl)carbamate (III.73b)



III.72b **III.73b**

Mg (0.53 g, 21.67 mol, 1.1 equiv.) and a crystal of iodine were covered by diethylether (1.5 mL). A few drops of 4-bromobutene (2.0 mL, 19.70 mmol, 1 equiv.), dissolved in diethylether (2 mL), were added and the mixture was gently heated to initiate the formation of the Grignard reagent. Discoloration of the solution and an increase of the temperature were observed. The rest of the 4-bromobutene solution was added at once and the resulting mixture was diluted with additional diethylether (3 mL). After being refluxed for 30 min., the mixture was cooled to room temperature and a solution of *N*-Boc-piperidin-2-one **III.72b** (3.9 g, 19.70 mmol, 1 equiv.) in diethylether (4 mL) was added dropwise. After being again refluxed for 1 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) was added. The resulting layers were separated the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:2) yielding the title compound **III.73b** (4.70 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 60%



Mol. Mass : 255.35 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{14}H_{25}NO_3$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.79 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.5 Hz, H-2), 5.02 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti*), 4.97 (1H, dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, H-1*syn*), 4.57 (1H, bs, H-10), 3.17-3.03 (2H, m, H-9), 2.50 (2H, t, *J* = 4.1 Hz) and 2.44 (2H, t, *J* = 4.2 Hz) (H-4 and H-6), 2.38-2.26 (2H, m, H-3), 1.67-1.53 (2H, m) and 1.52-1.41 (2H, m) (H-7 and H-8), 1.43 (9H, s, H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

210.2 (-, C-5), 156.2 (-, C-11), 137.3 (+, C-2), 115.4 (-, C-1), 79.3 (-, C-12), 42.4, 42.0 and 40.3 (-, C-4, C-6 and C-9), 28.6 (+, C-13), 29.7, 28.0 and 20.8 (-, C-3, C-7 and C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

256 [MH^+] (1), 248 (4), 212 (5), 192 (5), 156 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$] (7), 139 (11), 138 (100).

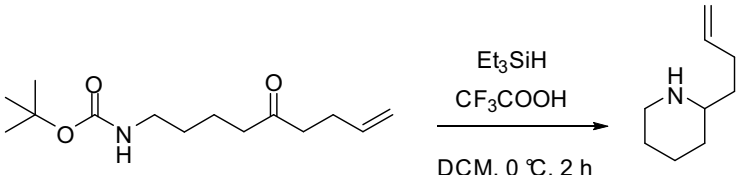
IR (film):

3364 [m] (N-H), 3075 [w] (=C-H), 2976-2868 [s] (C-H), 1693 [s] and 1641 [m] (C=O and C=C), 1518 [s] (N-C-O), 1454 [m], 1366-1248 [s] (C-N), 1167 [s] (C-O), 995 [s], 912 [s], 781 [m] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{14}H_{25}NO_3$) *Calculated:* C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49 %; *found*: C, 65.76; H, 9.80; N, 5.42 %.

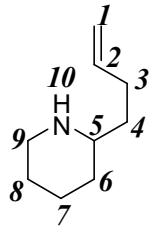
Synthesis of 2-(but-3-enyl)piperidine (III.69)



III.73b **III.69**

Triethylsilane (4.9 mL, 30.56 mmol, 3 equiv.) and trifluoroacetic acid (10.0 mL, 0.135 mol, 13.2 equiv.) were added to a cold (0 °C) solution of *tert*-butyl (5-oxonon-8-enyl)carbamate **III.73b** (2.60 g, 10.19 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (50 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h before 1 M aqueous HCl (50 mL) was added. The organic solvents were removed *in vacuo* and the resulting aqueous layer was basified with KOH pellets (pH >12). The whole mixture was extracted with diethylether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) to give 0.974 g of 2-(but-3-enyl)piperidine as a colourless oil.

Isolated yield : 70%

	**Mol. Mass :** 139.24 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{17}N$ **R.N.** = [78867-47-1]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.80 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2), 5.00 (1H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti*), 4.92 (1H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn*), 3.10-2.97 (1H, m, H-9a), 2.61 (1H, td, *J* = 11.7, 2.7 Hz, H-9b), 2.44 (1H, dtd, *J* = 13.2, 6.5, 2.5 Hz, H-5), 2.15-2.01 (2H, m, H-3), 1.81-1.70 (1H, m) and 1.69-1.52 (2H, m) (H-6a, 7a and 8a), 1.51-1.22 (5H, m, H-4, 7b, 8b and 10), 1.13-0.96 (1H, m, H-6b).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 (-, C-2), 114.6 (+, C-1), 56.5 (-, C-5), 47.4 (+, C-9), 35.9 (+, C-4), 33.1 (+, C-6), 30.4 (+, C-3), 26.8 and 25.0 (+, C-7 and C-8).

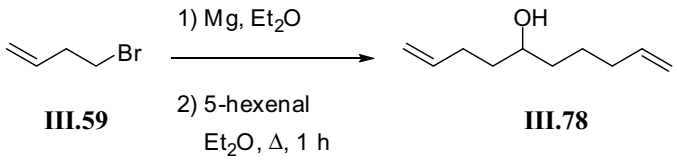
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

140 [MH^+] (75), 123 [$MH^+ - NH_3$] (5), 122 (9), 111 (4), 98 (6), 84 [$MH^+ - CH_2$:$CHCH_2CH_3$] (100), 81 (75), 67 (14).

IR (film):

3281 [w] (N-H), 3076 [w] (=C-H), 2927-2852 [s] (C-H), 1639 [m] (C=C), 1441 [m], 1327 [m] (C-N), 1120-997 [m], 906 [s], 798 [m] cm^{-1}.

Synthesis of deca-1,9-dien-5-ol (III.78)

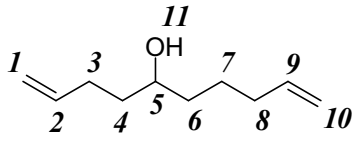


III.59 **III.78**

Mg (1.98 g, 81.82 mmol, 1.1 equiv.) and a crystal of iodine were covered by diethylether (5 mL). A few drops of 4-bromobutene (7.5 mL, 74.38 mmol, 1 equiv.), dissolved in diethylether (7.5 mL), were added and

the mixture was gently heated to initiate the formation of the Grignard reagent. Discoloration of the solution and an increase of the temperature were observed. The rest of the 4-bromobutene solution was added at once and the resulting mixture was diluted with additional diethylether (10 mL). After being refluxed for 30 min., the mixture was cooled to room temperature and a solution of hex-5-enal (7.3 g, 74.38 mmol, 1 equiv.) in diethylether (10 mL) was added dropwise. After being again refluxed for 1 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and 1 M aqueous HCl (70 mL) was carefully added. The resulting layers were separated the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with water (150 mL), brine (150 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:10) yielding the desired alcohol **III.78** (5.53 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 49%

	**Mol. Mass :** 154.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{18}O$ **R.N.** = [784182-49-6]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.93-5.72 (2H, m, H-2 and H-9), 5.12-4.90 (4H, m, H-1 and H-10), 3.74-3.55 (1H, m, H-5), 2.31-1.97 (4H, m, H-3 and H-8), 1.70-1.34 (7H, m, H-4, 6, 7 and 11).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.9 and 138.8 (-, C-2 and C-9), 115.0 and 114.8 (+, C-1 and C-10), 71.5 (-, C-5), 37.1 and 36.7 (+, C-4 and C-6), 33.9 and 30.3 (+, C-3 and C-8), 25.1 (+, C-7).

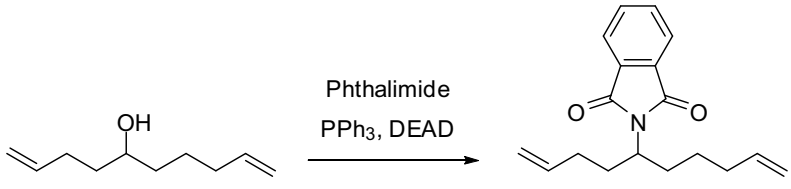
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

155 [MH^+] (46), 153 (53), 149 (42), 137 [$MH^+ - H_2O$] (30), 135 (54), 121 (31), 107 (28), 95 (92), 93 (38), 81 (100), 69 [CH_2:$CHCH_2CH_2CH_2^+$] (36), 67 (35), 55 [CH_2:$CHCH_2CH_2^+$] (33).

IR (film):

3350 [m] (O-H), 3076 [w] (=C-H), 2997-2858 [s] (C-H), 1703 [w] and 1641 [s] (C=C), 1441-1416 [m], 1084 [w] (C-O), 993 [s], 908 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-(deca-1,9-dien-5-yl)isoindoline-1,3-dione (III.79)

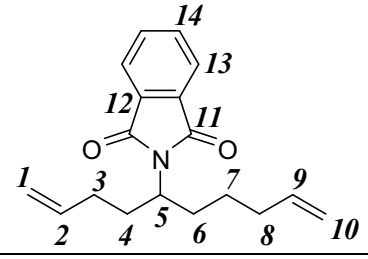


III.78 **III.79**

Diethylazodicarboxylate (7.7 mL, 48.62 mmol, 1.5 eq) in tetrahydrofuran (10 mL) was added to a solution of dien-ol **III.78** (5.0 g, 32.41 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (12.85 g, 48.62 mmol, 1.5 equiv.) and phthalimide (5.74 g, 38.90 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (190 mL). The colour of the solution turned from yellow to orange. The resulting mixture was stirred at room temperature for additional 3 h. The solvent was

removed under reduced pressure and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:20) yielding the title compound **III.79** (6.61 g).

Isolated yield : 73%



Mol. Mass : 283.36 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{18}H_{21}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.87-7.77 (2H, m) and 7.76-7.66 (2H, m) (H-13 and H-14), 5.86-5.64 (2H, m, H-2 and H-9), 5.03-4.85 (4H, m, H-1 and H-10), 4.23 (1H, hept (tt), J = 5.1 Hz, H-5), 2.31-1.93 (6H, m) and 1.87-1.63 (2H, m) (H-3, 4, 6 and 8), 1.46-1.23 (2H, m, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

168.9 (-, C-11), 138.5 and 137.7 (+, C-2 and C-9), 134.1 and 123.3 (+, C-13 and C-14), 132.0 (-, C-12), 115.4 and 115.0 (-, C-1 and C-10), 51.7 (+, C-5), 33.5, 32.0, 31.8 and 31.1 (-, C-3, C-4, C-6 and C-8), 26.0 (-, C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

284 [MH^+] (71), 279 (51), 228 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_3$] (23), 214 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (16), 188 (25), 174 (62), 160 (46), 148 [$PhtNH_2^+$] (100), 130 (20), 81 (16).

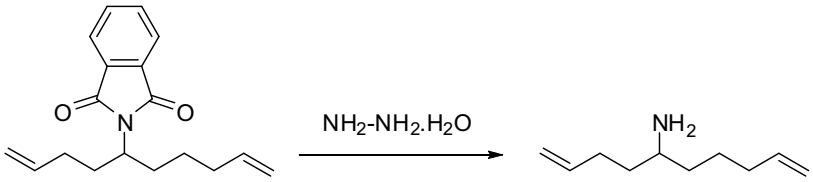
IR (film):

3076 [w] (=C-H), 2957-2858 [s] (C-H), 1771 and 1705 [s] (C=O), 1639 [s] and 1612 [m] (C=C), 1456 [m], 1392-1333 [s] (C-N), 1171 [m], 1068 [s], 993 [s], 910 [s], 719 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{18}H_{21}NO_2$) *Calculated:* C, 76.30; H, 7.47; N, 4.94 %; *found*: C, 75.93; H, 7.47; N, 4.88 %.

Synthesis of deca-1,9-dien-5-amine (III.74)

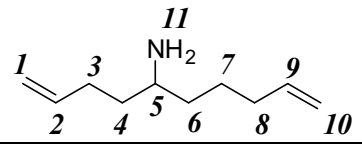


III.79 **III.74**

Hydrazine monohydrate (1.1 mL, 22.23 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of phthalimide **III.79** (6.30 g, 22.23 mmol, 1 equiv.) in ethanol (140 mL). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. A white precipitate gradually appeared during the reaction. Concentrated aqueous HCl (37% v/v, 12 mL) was added and this resulting mixture was refluxed for 2 h. After being cooled to room temperature, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (30 mL). The solvents were removed under reduced pressure and the residue was placed under high vacuum at 60 °C overnight. The residue was dissolved in water (40 mL) and the resulting solution was basified with KOH pellets (pH >12). The whole mixture was extracted with diethylether (3 x 50 mL) and the combined organic layers

were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was dried over a Na / K amalgam and purified by vacuum transfer (40 °C, 1.2 mbars) to give 2.01 g of deca-1,9-dien-5-amine as a colourless oil.

Isolated yield : 60%

	**Mol. Mass :** 153.26 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{19}N$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.89-5.71 (2H, m, H-2 and H-9), 5.08-4.89 (4H, m, H-1 and H-10), 2.63-2.55 (1H, m, H-5), 2.25-1.95 (4H, m, H-3 and H-8), 1.59-1.12 (8H, m, H-4, 6, 7 and 11).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.0 and 138.9 (-, C-2 and C-9), 114.7 (+, C-1 and C-10), 50.7 (-, C-5), 37.7 and 37.4 (+, C-4 and C-6), 34.0 and 30.7 (+, C-3 and C-8), 25.6 (+, C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

154 [MH^+] (74), 152 (60), 137 [$MH^+ - NH_3$] (5), 136 (25), 112 (26), 110 (40), 98 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_3$] (15), 95 (100), 93 (20), 84 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (16), 81 (80).

IR (film):

3329 [w] (N-H), 3076 [w] (=C-H), 2997-2854 [s] (C-H), 1639-1574 [s] (C=C), 1475-1456 [s], 1365-1265 [m] (C-N), 993 [m], 908 [s], 719 [m] cm^{-1}.

HRMS (APCI+, M+1):

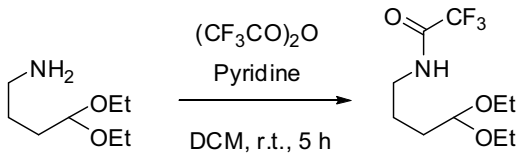
($C_{10}H_{20}N$) *Calculated:* 154.1596; *found:* 154.1597.

VIII.5. Synthesis of vinylsulfides

VIII.5.1. Pyrrolidine precursors

VIII.5.1.1. Synthesis of primary amines

Synthesis of *N*-(4,4-diethoxybutyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (VI.8)[110]



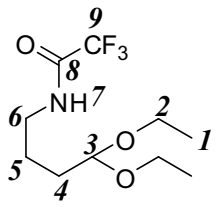
VI.7 **VI.8**

Pyridine (6.7 mL, 82.74 mmol, 1.1 equiv.), followed by the dropwise addition of trifluoroacetic anhydride (11.7 mL, 82.74 mmol, 1.1 equiv.), was added to a cold (0 °C) solution of 4,4-diethoxy-1-butanamine **VI.7** (13.0 mL, 75.22 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (13 mL). The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 5 h. The resulting mixture was then partitioned between dichloromethane (100 mL) and water (50 mL) and the resulting layers were separated. The organic layer was washed with 1 N aqueous HCl (40 mL), brine (40 mL), dried over

[110] Lam, P. Y. S.; and al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4405-4418.

Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to give 17.73 g of pure *N*-(4,4-diethoxybutyl)-2,2,2-trifluoroacetamide **VI.8**.

Isolated yield : 94%

	**Mol. Mass :** 257.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{18}F_3NO_3$ **R.N.** = [84633-75-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.14 (1H, bs, H-7), 4.50 (1H, t, *J* = 4.8 Hz, H-3), 3.67 (2H, dq, *J* = 9.4, 7.1 Hz) and 3.50 (2H, dq, *J* = 9.4, 7.1 Hz) (H-2), 3.38 (2H, q (dt), *J* = 6.2 Hz, H-6), 1.74-1.66 (4H, m, H-4 and H-5), 1.21 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

157.4 (q, *J* = 37 Hz, C-8), 116.1 (q, *J* = 282 Hz, C-9), 102.6 (C-3), 62.2 (C-2), 39.9 (C-6), 31.1 (C-4), 23.4 (C-5), 15.4 (C-1).

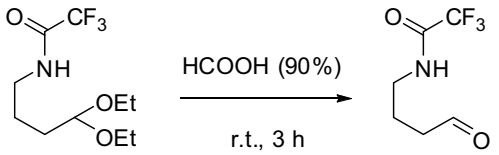
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

258 [MH^+] (1), 238 (4), 206 (7), 167 (8), 166 [MH^+ – 2 EtOH] (100), 160 [MH^+ – CF_3CHO] (3), 138 (10).

IR (film):

3313 [m] (N-H), 2978-2881 [m] (C-H), 1705 [s] (C=O), 1556 [s] (N-C=O), 1447 [m], 1375-1288 [m] (C-N), 1207-1055 [s] (C-F and C-O), 989 [m], 723 [s] cm^{-1}.

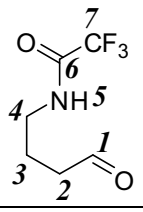
Synthesis of *N*-(4-oxobutyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (VI.9)[110]



VI.8 **VI.9**

N-(4,4-diethoxybutyl)-2,2,2-trifluoroacetamide **VI.8** (17.73 g, 68.92 mmol, 1 equiv.) was added to aqueous formic acid (90% v/v, 88 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h before it was poured into a dichloromethane/water 2:1 mixture (v/v, 300 mL). The resulting layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 9.22 g of the corresponding aldehyde **VI.9**.

Isolated yield : 73%

	**Mol. Mass :** 183.13 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_6H_8F_3NO_2$ **R.N.** = [137232-81-6]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.83 (1H, s, H-1), 6.87 (1H, bs, H-5), 3.42 (2H, q (dt), *J* = 6.5 Hz, H-4), 2.64 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H-2), 1.94 (2H, quint (tt), *J* = 6.7 Hz, H-3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

201.8 (C-1), 157.7 (q, *J* = 37 Hz, C-6), 116.0 (q, *J* = 285 Hz, C-7), 41.5 (C-2), 39.6 (C-4), 21.2 (C-3).

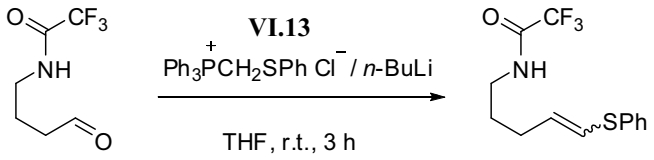
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

184 [MH^+] (7), 167 (5), 166 [$MH^+ - H_2O$] (100), 139 (3), 138 (7), 86 [$MH^+ - CF_3CHO$] (2), 71 (2).

IR (film):

3319 [m] (N-H), 2949-2841 [w] (C-H), 1713-1680 [s] (C=O), 1556 [s] (N-C=O), 1448 [m], 1393-1312 [m] (C-N), 1203-1051 [s] (C-F and C-O), 723 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-(phenylthio)pent-4-enyl)-acetamide (VI.10)



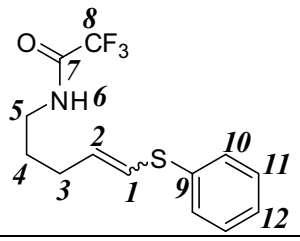
VI.9 **VI.10**

A suspension of the phosphonium salt **VI.13** (28.96 g, 68.80 mmol, 1.4 equiv.) in tetrahydrofuran (300 mL) was cooled to 0 °C and a solution of *n*-butyllithium (41.4 mL, 1.6 M in hexanes, 66.35 mmol, 1.35 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.9** (9.0 g, 49.15 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (20 mL) was added. The reaction mixture was kept at room temperature for 3 h before saturated aqueous NH_4Cl (300 mL) was added. The resulting layers

were separated and the aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (300 mL) and brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:8) yielding the desired vinylsulfide **VI.10** (7.88 g) as a colourless oil (*E*/*Z* = 1.2:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 55%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 54 : 46

	**Mol. Mass :** 289.32 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{14}F_3NOS$

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.38-7.19 (10H, m, H-10, 11 and 12), 6.53 (1H, bs, H-6*E* or *Z*), 6.32 (1H, bs, H-6*E* or *Z*), 6.31 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1*Z*), 6.22 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.3 Hz, H-1*E*), 5.89 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.0 Hz, H-2*E*), 5.78 (1H, dt, *J* = 9.3, 7.5 Hz, H-2*Z*), 3.42 (4H, quint, *J* = 6.6 Hz, H-5), 2.34 (2H, qd (tdd), *J* = 7.3, 1.0 Hz, H-3*Z*), 2.24 (2H, qd (tdd), *J* = 6.8, 1.2 Hz, H-3*E*), 1.77 (2H, quint (tt), *J* = 7.0 Hz) and 1.74 (2H, quint (tt), *J* = 7.3 Hz) (H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

157.5 (q, *J* = 37 Hz, C-7), 135.9 and 135.6 (C-9), 133.8 (C-2*E*), 130.7 (C-2*Z*), 129.3 and 129.2 (C-10 and C-11), 126.8 and 126.7 (C-12), 125.2 (C-1*Z*), 123.5 (C-1*E*), 116.0 (q, *J* = 286 Hz, C-8), 39.6 and 39.4 (C-5), 30.3 (C-3*E*), 28.5 and 28.0 (C-4), 26.2 (C-3*Z*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

290 [MH^+] (100), 280 (15), 206 (5), 180 [MH^+ – PhSH] (65), 177 [MH^+ – $CF_3C(O)NH_2$] (7), 152 (6), 149 (20), 123 [$PhSCH_2^+$] (5).

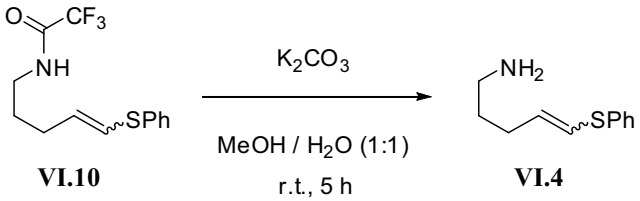
IR (film):

3319 [m] (N-H), 3076 [w] (=C-H), 2939-2866 [w] (C-H), 1703 [s] (C=O), 1583-1553 [s] (C=C and N-C=O), 1479 [s], 1439 [s], 1371-1308 [m] (C-N), 1205-1090 [s] (C-F and C-O), 1024 [m], 951 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{13}H_{14}F_3NOS$) *Calculated:* C, 53.97; H, 4.88; N, 4.84; S, 11.08 %; *found*: C, 53.81; H, 4.85; N, 4.89; S, 11.37 %.

Synthesis of 5-(phenylthio)pent-4-en-1-amine (VI.4)

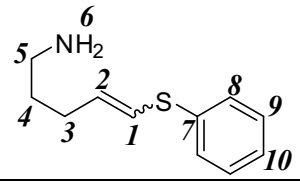


VI.10 **VI.4**

Trifluoroacetamide **VI.10** (7.30 g, 25.23 mmol, 1 equiv.) was dissolved in methanol/water 1:1 (900 mL) and K_2CO_3 (13.95 g, 0.101 mol, 4 equiv.) was added portionwise. Upon K_2CO_3 addition, the reaction mixture turned yellow. After 5 hours, TLC-analysis showed complete conversion of the starting material. The resulting solution was diluted with dichloromethane (300 mL) and the two layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 300 mL) and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude residue was purified by horizontal distillation under high vacuum (130 °C, turbo pump 4.10^{-3} mbar) to give 4.77 g of pure amino-vinylsulfide **VI.4**.

Isolated yield : 98%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 50 : 50

	**Mol. Mass :** 193.31 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{11}H_{15}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.37-7.24 (8H, m) and 7.23-7.14 (2H, m) (H-8, 9 and 10), 6.23 (1H, dt, *J* = 9.2, 1.3 Hz, H-1*Z*), 6.17 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.2 Hz, H-1*E*), 5.98 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.82 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, H-2*Z*), 2.74 (4H, td, *J* = 7.1, 2.4 Hz, H-5), 2.32 (2H, qd (tdd), *J* = 7.3, 1.2 Hz, H-3*Z*), 2.23 (2H, qd (tdd), *J* = 6.9, 1.1 Hz, H-3*E*), 1.61 (2H, quint (tt), *J* = 7.2 Hz) and 1.59 (2H, quint (tt), *J* = 7.3 Hz) (H-4), 1.39 (4H, bs, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.6 (C-2*E*), 136.5 and 136.4 (C-7), 132.9 (C-2*Z*), 129.2, 129.1, 129.0 and 128.7 (C-8 and C-9), 126.4 and 126.3 (C-10), 123.5 (C-1*Z*), 121.6 (C-1*E*), 41.8 (C-5), 33.2 and 33.1 (C-4), 30.6 (C-3*E*), 26.6 (C-3*Z*).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

194 [MH^+] (100), 177 [$MH^+ - NH_3$] (11), 163 (3), 149 (7), 84 [MH^+ – PhSH] (18).

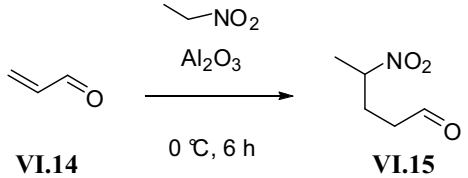
IR (film):

3354 [w] (N-H), 3070 and 3057 [m] (=C-H), 2926-2854 [s] (C-H), 1634-1582 [s] (C=C), 1477 [s], 1439 [s], 1302-1250 [s] (C-N), 1090 [s], 1024 [s], 950 [s], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures (**m.p.** 122-123 °C). ($C_{18}H_{23}NO_3S_2$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated:* C, 59.15; H, 6.34; N, 3.83; S, 17.55 %; *found*: C, 59.00; H, 6.52; N, 3.75; S, 17.64 %.

Synthesis of 4-nitropentanal (VI.15)[112]

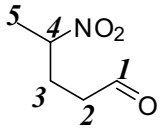


VI.14 **VI.15**

[112] Ballini, R. ; Petrini, M. *Synthesis* **1986**, 1024-1026.

A 50 mL, two-necked flask, equipped with a mechanical stirrer was charged with nitroethane (5 mL, 69.61 mmol, 1 equiv.) and placed in an ice-water bath. Acrolein (4.7 mL, 69.61 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 5 min. Basic alumina (10 g, 98.08 mmol, 1.4 equiv.) was carefully added portionwise and stirring was continued for 6 h. The alumina was filtered and washed with diethylether (50 mL). The combined extracts were concentrated *in vacuo* and the residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (80 °C, 0.8 mbar) to give 5.93 g of nitro-aldehyde **VI.15**.

Isolated yield : 49%

	**Mol. Mass :** 131.13 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_5H_9NO_3$ **R.N.** = [98071-28-4]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.77 (1H, s, H-1), 4.66-4.57 (1H, m, H-4), 2.57 (2H, td, *J* = 6.6, 1.3 Hz, H-2), 2.20 (1H, ddt, *J* = 17.2, 8.3, 6.5 Hz) and 2.16-2.07 (1H, m) (H-3), 1.55 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-5).

^{13}C NMR (125 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

199.9 (+, C-1), 82.6 (+, C-4), 39.9 (-, C-2), 27.3 (-, C-3), 19.5 (+, C-5).

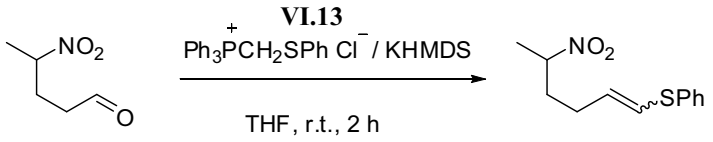
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

132 [MH^+] (11), 131 (33), 130 (100), 85 [$MH^+ - HNO_2$] (1), 74 [$MH^+ - CH_3CH_2CHO$] (48).

IR (film):

2922-2852 [s] (C-H), 1720 [s] (C=O), 1543 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1454 [m], 1390 and 1357 [m] (NO_2 and C-NO_2) cm^{-1}.

Synthesis of (5-nitrohex-1-enyl)phenylsulfide (VI.16)

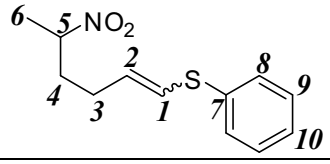


VI.15 **VI.16**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (41.7 mL, 0.5 M in toluene, 20.83 mmol, 1.4 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (8.77 g, 20.83 mmol, 1.4 equiv.) in tetrahydrofuran (150 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.15** (2.0 g, 15.25 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 2 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL), brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding the vinylsulfide **VI.16** (2.50 g) as a pale yellow oil (*E*/*Z* = 1.5:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 69%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 60 : 40

	**Mol. Mass :** 237.32 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{15}NO_2S$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.42-7.16 (10H, m, H-8, 9 and 10), 6.35 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1*Z*), 6.23 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-1*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.2 Hz, H-2*E*), 5.74 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, H-2*Z*), 4.61 (2H, sext (qt), *J* = 6.7 Hz, H-5), 2.33 (2H, q (td), *J* = 7.4 Hz, H-3*Z*), 2.28-2.10 (4H, m, H-3*E* and H-4*E* or *Z*), 1.95-1.75 (2H, m, H-4*E* or *Z*), 1.58 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6*Z*), 1.56 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6*E*).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.8 and 135.7 (C-7), 132.3 (C-2*E*), 129.6 (C-2*Z*), 129.3 and 129.2 (C-8 and C-9), 126.8 (C-10), 125.8 (C-1*Z*), 124.4 (C-1*E*), 83.0 and 82.8 (C-5), 34.5 and 34.3 (C-4), 29.4 (C-3*E*), 25.5 (C-3*Z*), 19.4 and 19.3 (C-6).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

238 [MH^+] (10), 191 [$MH^+ - HNO_2$] (7), 149 (100), 147 (31), 134 (17), 123 (12), 116 (72), 115 (22), 100 (15), 81 (16).

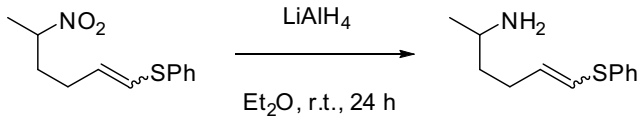
IR (film):

3072 and 3059 [w] (=C-H), 2989-2849 [m] (C-H), 1610 [w] (C=C), 1583 [m] and 1545 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1479 [s], 1439 [s], 1389 and 1356 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1090 [m], 1024 [m], 943 [m], 738 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{12}H_{15}NO_2S$) *Calculated*: C, 60.73; H, 6.37; N, 5.90; S, 13.51 %; *found*: C, 60.81; H, 6.34; N, 5.95; S, 13.25 %.

Synthesis of 6-(phenylthio)hex-5-en-2-amine (VI.5)

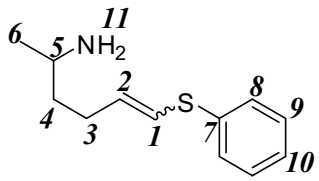


VI.16 **VI.5**

Lithium aluminium hydride (1.23 g, 32.90 mmol, 3 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitro-vinylsulfide **VI.16** (2.60 g, 10.97 mmol, 1 equiv.) in diethylether (65 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (15 mL) and water (3 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by horizontal distillation under high vacuum (110 °C, turbo pump 4.10^{-4} mbar) yielding the primary amine **VI.5** (1.97 g) as a colourless oil.

Isolated yield : 87%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 53 : 47

	**Mol. Mass :** 207.34 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}NS$

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.42-7.14 (10H, m, H-8, 9 and 10), 6.22 (1H, dt, *J* = 9.2, 1.3 Hz, H-1*Z*), 6.18 (1H, dt, *J* = 15.1, 1.2 Hz, H-1*E*), 5.99 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.82 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, H-2*Z*), 2.94 (1H, sext (qt), *J* = 6.4 Hz) and 2.93 (1H, sext (qt), *J* = 6.4 Hz) (H-5), 2.32 (2H, qd (tdd), *J* = 7.7, 1.2 Hz, H-3*Z*), 2.27-2.16 (2H, m, H-3*E*), 1.54-1.28 (8H, m, H-4 and H-11), 1.10 (3H, d, *J* = 6.3 Hz) and 1.09 (3H, d, *J* = 6.3 Hz) (H-6).

^{13}C NMR (125 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.8 (+, C-2*E*), 136.5 and 136.4 (-, C-7), 133.1 (+, C-2*Z*), 129.2, 129.1, 129.0 and 128.7 (+, C-8 and C-9), 126.4 and 126.3 (+, C-10), 123.2 (+, C-1*Z*), 121.4 (+, C-1*E*), 46.6 and 46.5 (+, C-5), 39.4 and 39.3 (-, C-4), 30.2 (-, C-3*E*), 26.3 (-, C-3*Z*), 24.1 and 24.0 (+, C-6).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (41), 149 (23), 116 (13), 98 [MH^+ – PhSH] (100), 81 (12), 70 (32).

IR (film):

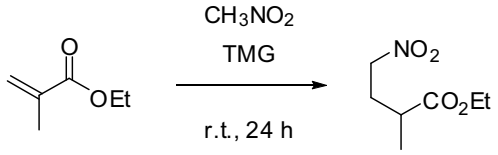
3358 [w] (N-H), 3072 and 3057 [w] (=C-H), 2957-2847 [m] (C-H), 1582 [s] (C=C), 1477 [s], 1438 [s], 1373 [m] (C-N), 1089 [s], 1024 [m], 945 [m], 737 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures.

($C_{19}H_{25}NO_3S_2$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated*: C, 60.13; H, 6.64; N, 3.69; S, 16.90 %; *found*: C, 60.19; H, 6.85; N, 3.60; S, 17.06 %.

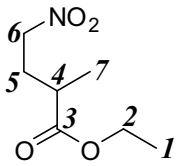
Synthesis of ethyl 2-methyl-4-nitrobutanoate (VI.18)[113]



VI.17 **VI.18**

1,1,3,3-tetramethylguanidine (7.0 mL, 56.24 mmol, 0.2 equiv.) was added to a solution of ethyl methacrylate (35 mL, 0.281 mol, 1 equiv.) in nitromethane (76 mL, 1.403 mol, 5 equiv.). The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. Diethylether (300 mL) was added and the whole mixture was washed with 1 N aqueous HCl (300 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by fractional distillation under reduced pressure (30 °C, 1.2 mbars - nitromethane; 80 °C, 1.2 mbars) yielding the title compound **VI.18** (10.43 g) as a colourless oil.

Isolated yield : 21%

	**Mol. Mass :** 175.18 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{13}NO_4$ **R.N.** = [212761-92-7]

[113] Yamashita, D. S.; and al. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1597-1612.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.46 (2H, td (ddd), *J* = 7.0, 1.5 Hz, H-6), 4.16 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-2), 2.57 (1H, sext-t (qddt), *J* = 7.1, 1.5 Hz, H-4), 2.33 (1H, ddt, *J* = 14.8, 7.8, 6.6 Hz, H-5a), 2.16 (1H, dtd, *J* = 14.4, 7.3, 5.4 Hz, H-5b), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-1), 1.25 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

175.0 (+, C-3), 73.6 (+, C-6), 61.1 (+, C-2), 36.7 (-, C-4), 30.7 (+, C-5), 17.4 (-, C-7), 14.4 (-, C-1).

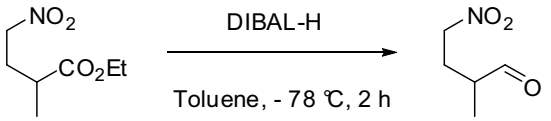
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

176 [MH^+] (38), 13 (27), 129 [$MH^+ - HNO_2$] (85), 102 [$MH^+ - CH_3CH_3 - CO_2$] (18), 101 [$MH^+ - CH_3CH_2NO_2$] (100), 60 (14), 55 (13).

IR (film):

2982-2881 [m] (C-H), 1724 [s] (C=O), 1549 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1464 [m], 1435 [m], 1379 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1217-1136 [s] (C-O), 1024 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-methyl-4-nitrobutanal (VI.19)[113]

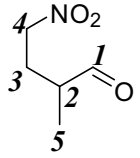


VI.18 **VI.19**

Diisobutylaluminium hydride (50.6 mL, 20 % w/w solution in toluene, 61.14 mmol, 1.05 equiv.) was added dropwise to a cold (- 78 °C) solution of nitro-ester **VI.18** (10.20 g, 58.23 mmol, 1 equiv.) in toluene (100 mL) in such a way that the internal temperature of the solution was kept

under - 65 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at - 78 °C before it was quenched by the slow addition of cold (- 78 °C) MeOH (3.8 mL). Again the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The resulting white emulsion was slowly poured into ice-cold 1 N aqueous HCl (180 mL) and the resulting mixture was stirred for 15 min. at room temperature. The layers were separated and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (400 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:4) yielding 7.32 g of pure 2-methyl-4-nitrobutanal.

Isolated yield : 96%

	**Mol. Mass :** 131.13 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_5H_9NO_3$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.66 (1H, s, H-1), 4.48 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-4a), 4.47 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-4b), 2.55 (1H, sext (qt), *J* = 7.1 Hz, H-2), 2.41 (1H, sext (dddd), *J* = 7.1 Hz, H-3a), 2.03 (1H, ddt (dddd), *J* = 14.7, 7.4, 6.6 Hz, H-3b), 1.24 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

202.6 (-, C-1), 73.3 (+, C-4), 43.4 (-, C-2), 27.7 (+, C-3), 13.7 (-, C-5).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

132 [MH^+] (69), 114 (5), 99 (5), 85 [$MH^+ - HNO_2$] (100), 71 (11), 67 (6), 51 (25), 43 (55), 41 (14).

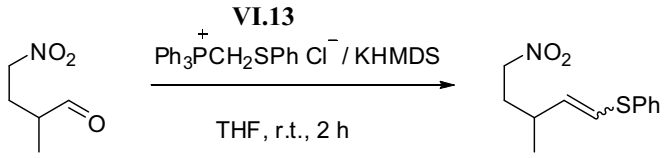
IR (film):

2974-2829 [w] (C-H), 1722 [s] (C=O), 1549 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1460 [m], 1433 [m], 1381 and 1360 [s] (NO_2 and C-NO_2) cm^{-1}.

HRMS (CI+, M+Na):

($C_5H_9NO_3Na$) *Calculated:* 154.0480; *found:* 154.0486.

Synthesis of (3-methyl-5-nitropent-1-enyl)phenylsulfide (VI.20)



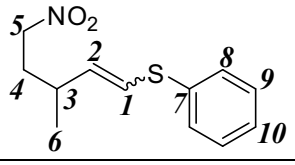
VI.19 **VI.20**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (110 mL, 0.5 M in toluene, 54.91 mmol) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (23.11 g, 54.91 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (500 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.19** (6.0 g, 45.76 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 2 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (300 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL), brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure.

The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding the vinylsulfide **VI.20** (2.50 g) as a pale yellow oil (*E*/*Z* = 2.3:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 76%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 70 : 30



Mol. Mass : 237.32 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{12}H_{15}NO_2S$

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.37-7.29 and 7.26-7.22 (10H, m, H-8, 9 and 10), 6.28 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1*Z*), 6.23 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-1*E*), 5.70 (1H, dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, H-2*E*), 5.53 (1H, t (dd), *J* = 9.5 Hz, H-2*Z*), 4.42 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H-5*E*), 4.44-4.39 (2H, m, H-5*Z*), 2.86-2.75 (1H, m, H-3*Z*), 2.46-2.34 (1H, m, H-3*E*), 2.24-2.08 (2H, m, H-4a*E* and H-4a*Z*), 2.06-1.90 (2H, m, H-4b*E* and H-4b*Z*), 1.14 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6*Z*), 1.13 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-6*E*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

137.4 (+, C-2*E*), 135.5 (-, C-7), 135.2 (+, C-2*Z*), 129.5 and 129.3 (+, C-8 and C-9), 126.9 (+, C-10), 125.2 (+, C-1*Z*), 123.7 (+, C-1*E*), 74.0 (-, C-5), 35.3 (+, C-3*E*), 34.3 (-, C-4*Z*), 34.0 (-, C-4*E*), 31.8 (+, C-3*Z*), 20.6 (+, C-6).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

238 [MH^+] (7), 191 [$MH^+ - HNO_2$] (10), 177 [$MH^+ - CH_3NO_2$] (5), 163 [$MH^+ - CH_3CH_2NO_2$] (41), 149 (9), 135 (9), 123 (41), 110 (8), 100 (21).

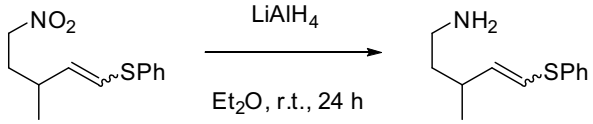
IR (film):

3059 [w] (=C-H), 2962-2870 [m] (C-H), 1607 [w] (C=C), 1583 [m] and 1545 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1479-1431 [s], 1377 [s] and 1350 [m] (NO_2 and C-NO_2), 1092 [m], 1024 [m], 953 [m], 739 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{12}H_{15}NO_2S$) *Calculated*: C, 60.73; H, 6.37; N, 5.90; S, 13.51 %; *found*: C, 60.49; H, 6.35; N, 6.12; S, 13.71 %.

Synthesis of 3-methyl-5-(phenylthio)pent-4-en-1-amine (VI.6)

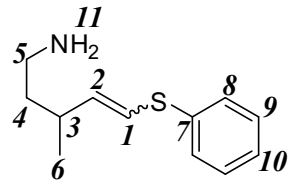


VI.20 **VI.6**

Lithium aluminium hydride (2.40 g, 63.21 mmol, 3 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitro-vinylsulfide **VI.20** (5.0 g, 21.07 mmol, 1 equiv.) in diethylether (225 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (25 mL) and water (4 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 4.18 g of the corresponding primary amine **VI.6**. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 95%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 63 : 37



Mol. Mass : 207.34 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{12}H_{17}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.11 (10H, m, H-8, 9 and 10), 6.17 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-1*Z*), 6.14 (1H, dd, *J* = 15.0, 0.7 Hz, H-1*E*), 5.87 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.1 Hz, H-2*E*), 5.61 (1H, t (dd), *J* = 9.5 Hz, H-2*Z*), 2.84-2.67 (5H, m, H-3*Z* and H-5), 2.40 (1H, hept (qtd), *J* = 6.9 Hz, H-3*E*), 1.48 (2H, q (td), *J* = 7.3 Hz, H-4*E*), 1.57-1.34 (6H, m, H-4*Z* and H-11), 1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-6*E*), 1.06 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6*Z*).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

142.4 (+, C-2*E*), 139.1 (+, C-2*Z*), 136.6 and 136.5 (-, C-7), 129.2, 129.0 and 128.7 (+, C-8 and C-9), 126.4 and 126.3 (+, C-10), 122.0 (+, C-1*Z*), 120.1 (+, C-1*E*), 41.2 (-, C-4*Z*), 40.8 (-, C-4*E*), 40.5 (-, C-5*Z*), 40.3 (-, C-5*E*), 35.6 (+, C-3*E*), 31.8 (+, C-3*Z*), 20.9 (+, C-6*Z*), 20.7 (+, C-6*E*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (100), 196 (38), 181 (3), 98 [MH^+ – PhSH] (7), 65 (6).

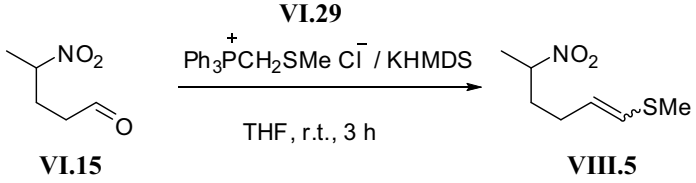
IR (film):

3362 [w] (N-H), 3072 [w] (=C-H), 2957-2868 [m] (C-H), 1634-1582 [s] (C=C), 1477-1438 [s], 1306 [s] (C-N), 1088 [m], 1024 [s], 953 [s], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures (**m.p.** 97-98 °C). ($C_{19}H_{25}NO_3S_2$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated*: C, 60.13; H, 6.64; N, 3.69; S, 16.90 %; *found*: C, 60.06; H, 6.93; N, 3.63; S, 16.88 %.

Synthesis of methyl(5-nitrohex-1-enyl)sulfide (VIII.5)



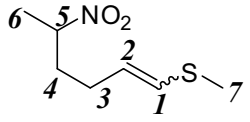
VI.15 **VIII.5**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (55.0 mL, 0.5 M in toluene, 27.45 mmol, 1.2 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.29** (9.85 g, 27.45 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (250 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.15** (3.0 g, 22.88 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (150 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 150 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL), brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with

diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding the vinylsulfide **VIII.5** (3.37 g) as a colourless oil (*E*/*Z* = 2.2:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 84%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 69 : 31

	**Mol. Mass :** 175.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{13}NO_2S$

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

6.07 (1H, d, *J* = 14.9 Hz, H-1*E*), 5.99 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1*Z*), 5.47 (1H, dt, *J* = 9.4, 7.0 Hz, H-2*Z*), 5.33 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.2 Hz, H-2*E*), 4.65-4.52 (2H, m, H-5), 2.28 (3H, s, H-7*Z*), 2.24 (3H, s, H-7*E*), 2.21-2.08 (6H, m) and 1.86-1.71 (2H, m) (H-3 and H-4), 1.56 (3H, d, *J* = 5.6 Hz, H-6*Z*), 1.54 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6*E*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

129.4 (+, C-2*Z*), 126.6 (+, C-2*E*), 125.6 (+, C-1*Z*), 123.7 (+, C-1*E*), 83.0 (+, C-5*Z*), 82.8 (+, C-5*E*), 35.0 (-, C-4*E*), 34.2 (-, C-4*Z*), 29.5 (-, C-3*E*), 25.4 (-, C-3*Z*), 19.4 (+, C-6*E*), 19.3 (+ C-6*Z*), 17.2 (+, C-7*Z*), 15.1 (+, C-7*E*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

176 [MH^+] (9), 149 (20), 145 (14), 135 (18), 129 [$MH^+ - HNO_2$] (17), 127 (11), 121 (10), 107 (14), 100 (47), 87 (31), 81 [$129^+ - CH_3SH$] (14).

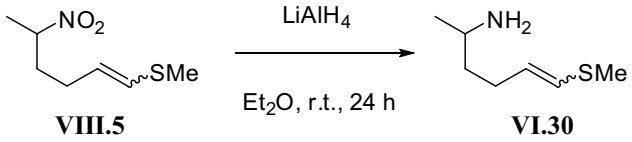
IR (film):

2988-2851 [m] (C-H), 1713 and 1610 [w] (C=C), 1541 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1448 and 1437 [m], 1389 [s] and 1356 [m] (NO_2 and C-NO_2), 937 [s], 860 [m], 706 [w] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_7H_{13}NO_2S$) *Calculated*: C, 47.97; H, 7.48; N, 7.99; S, 18.30 %; *found*: C, 47.90; H, 7.34; N, 7.90; S, 18.35 %.

Synthesis of 6-(methylthio)hex-5-en-2-amine (VI.30)

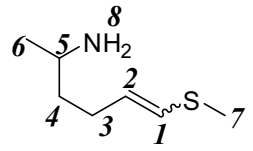


VIII.5 **VI.30**

Lithium aluminium hydride (1.95 g, 51.36 mmol, 3 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitro-vinylsulfide **VIII.5** (3.0 g, 17.12 mmol, 1 equiv.) in diethylether (180 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (20 mL) and water (3 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 2.13 g of the corresponding primary amine **VI.30** as a pale yellow oil. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 86%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 68 : 32

	**Mol. Mass :** 145.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{15}NS$

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

6.00 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.3 Hz, H-1*E*), 5.89 (1H, dt, *J* = 9.4, 1.3 Hz, H-1*Z*), 5.52 (1H, dt, *J* = 9.4, 7.2 Hz, H-2*Z*), 5.45 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.2 Hz, H-2*E*), 2.90 (2H, sext (qdd), *J* = 6.4 Hz, H-5), 2.28 (3H, s, H-7*Z*), 2.24 (3H, s, H-7*E*), 2.22-2.08 (4H, m, H-3), 1.48-1.36 (4H, m, H-4), 1.30-1.18 (4H, m, H-8), 1.08 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6*Z*), 1.07 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6*E*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

128.6 (-, C-2*Z*), 127.2 (-, C-2*E*), 127.1 (-, C-1*Z*), 124.1 (-, C-1*E*), 46.7 (-, C-5*Z*), 46.5 (-, C-5*E*), 40.0 (+, C-4*E*), 39.4 (+, C-4*Z*), 30.3 (+, C-3*E*), 26.3 (+, C-3*Z*), 24.2 (-, C-6*E*), 24.1 (- C-6*Z*), 17.3 (-, C-7*Z*), 15.3 (-, C-7*E*).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

146 [MH^+] (100), 129 [$MH^+ - NH_3$] (2), 98 [$MH^+ - CH_3SH$] (20).

IR (film):

3342 [w] (N-H), 2959-2847 [s] (C-H), 1626-1572 [s] (C=C), 1435 [s], 1369-1298 [s] (C-N), 935 [s], 816 [s], 708 [m] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_7H_{16}NS$) *Calculated:* 146.1003; *found:* 146.0996.

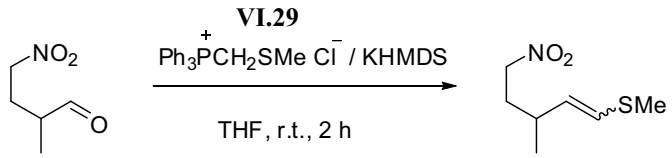
Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by

reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures.

($C_{14}H_{23}NO_3S_2$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated*: C, 52.97; H, 7.30; N, 4.41; S, 20.20 %; *found*: C, 52.81; H, 7.25; N, 4.37; S, 19.67 %.

Synthesis of (3-methyl-5-nitropent-1-enyl)methylsulfide (VIII.6)



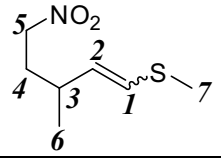
VI.19 **VIII.6**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (36.6 mL, 0.5 M in toluene, 18.30 mmol, 1.2 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.29** (6.57 g, 18.30 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (170 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.19** (2.0 g, 15.25 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 2 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL), brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column

chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:35) yielding the vinylsulfide **VIII.6** (1.75 g) as a colourless oil (*E*/*Z* = 2.8:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 66%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 74 : 26

	**Mol. Mass :** 175.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{13}NO_2S$

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

6.06 (1H, dd, *J* = 15.0, 0.7 Hz, H-1*E*), 5.96 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-1*Z*), 5.27 (1H, t (dd), *J* = 9.5 Hz, H-2*Z*), 5.18 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, H-2*E*), 4.38 (4H, t, *J* = 7.4Hz, H-5), 2.66-2.53 (1H, m, H-3*Z*), 2.39-2.30 (1H, m, H-3*E*), 2.28 (3H, s, H-7*Z*), 2.24 (3H, s, H-7*E*), 2.20-2.04 (2H, m, H-4a*E* and H-4a*Z*), 1.98-1.84 (2H, m, H-4b*E* and H-4b*Z*), 1.08 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6*E*), 1.06 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6*Z*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

131.5 (-, C-2*Z*), 129.3 (-, C-2*E*), 128.6 (-, C-1*Z*), 125.7 (-, C-1*E*), 74.1 (+, C-5), 35.5 (-, C-3*E*), 34.4 (+, C-4), 31.7 (-, C-3*Z*), 21.0 (-, C-6*E*), 20.5 (-, C-6*Z*), 17.3 (-, C-7*Z*), 15.1 (-, C-7*E*).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

176 [MH^+] (48), 129 [$MH^+ - HNO_2$] (10), 100 (100), 81 [$129^+ - CH_3SH$] (57), 61 (88).

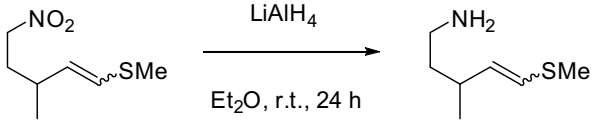
IR (film):

2961-2870 [m] (C-H), 1605 [w] (C=C), 1549 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1454-1431 [s], 1377 [s] and 1350 [m] (NO_2 and C-NO_2), 939 [s], 710 [m] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_7H_{13}NO_2S$) *Calculated*: C, 47.97; H, 7.48; N, 7.99; S, 18.30 %; *found*: C, 48.59; H, 7.52; N, 7.86; S, 17.90 %.

Synthesis of 3-methyl-5-(methylthio)pent-4-en-1-amine (VI.31)

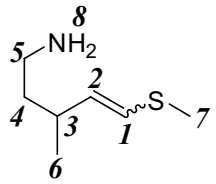


VIII.6 **VI.31**

Lithium aluminium hydride (0.910 g, 23.97 mmol, 3 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitro-vinylsulfide **VIII.6** (1.40 g, 7.99 mmol, 1 equiv.) in diethylether (85 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (10 mL) and water (2 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 1.10 g of the corresponding primary amine **VI.31**. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 95%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 74 : 26

	**Mol. Mass :** 145.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{15}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.97 (1H, dd, *J* = 15.0, 0.9 Hz, H-1*E*), 5.85 (1H, dd, *J* = 9.4, 0.4 Hz, H-1*Z*), 5.32 (1H, t (dd), *J* = 9.5 Hz, H-2*Z*), 5.31 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.1 Hz, H-2*E*), 2.73-2.65 (4H, m, H-5), 2.37-2.25 (2H, m, H-3), 2.26 (3H, s, H-7*Z*), 2.23 (3H, s, H-7*E*), 1.58-1.37 (8H, m, H-4 and 8), 1.02 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6*E*), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6*Z*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

134.6 (-, C-2*Z*), 132.9 (-, C-2*E*), 125.9 (-, C-1*Z*), 122.8 (-, C-1*E*), 41.1, 40.4 and 40.3 (+, C-4 and C-5), 35.5 (-, C-3*E*), 31.8 (-, C-3*Z*), 21.1 (-, C-6*E*), 20.7 (-, C-6*Z*), 17.3 (-, C-7*Z*), 15.2 (-, C-7*E*).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

146 [MH^+] (60), 129 [$MH^+ - NH_3$] (6), 101 (10), 98 [$MH^+ - CH_3SH$] (100), 70 (5), 61 (6), 56 (11).

IR (film):

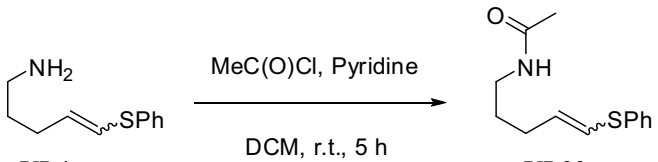
3358 [w] (N-H), 2957-2866 [s] (C-H), 1625-1558 [s] (C=C), 1454-1435 [s], 1308 [s] (C-N), 939 [s], 820 [m], 710 [m] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_7H_{16}NS$) *Calculated:* 146.09979; *found:* 146.09968.

VIII.5.1.2. Synthesis of secondary amines

Synthesis of *N*-(5-(phenylthio)pent-4-enyl)acetamide (VI.32)

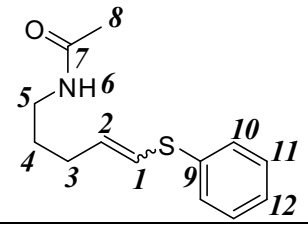


VI.4 **VI.32**

A solution of primary amine **VI.4** (1.0 g, 5.17 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (6 mL) was cooled to 0 °C and pyridine (435 µL, 5.38 mmol, 1.04 equiv.), followed by acetyl chloride (460 µL, 6.47 mmol, 1.25 equiv.), was added. The ice bath was removed and the resulting solution was allowed to warm to room temperature. After 5 h at room temperature, water (5 mL) was added to the reaction mixture and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (25 mL), brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to give the corresponding acetamide **VI.32**. The crude product (1.15g) was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 95%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 53 : 47

	**Mol. Mass :** 235.35 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{17}NOS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.41-7.15 (10H, m, H-10, 11 and 12), 6.26 (1H, dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, H-1*Z*), 6.19 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.2 Hz, H-1*E*), 5.94 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.80 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.4 Hz, H-2*Z*), 5.67-5.59 (1H, m, H-6*Z*), 5.57-5.48 (1H, m, H-6*E*), 3.30 (2H, q (td), *J* = 6.6 Hz) and 3.29 (2H, q (td), *J* = 6.7 Hz) (H-5), 2.31 (2H, qd (tdd), *J* = 7.3, 1.1 Hz, H-3*Z*), 2.21 (2H, qd (tdd), *J* = 6.9, 1.1 Hz, H-3*E*), 1.99 (3H, s, H-8*E*), 1.97 (3H, s, H-8*Z*), 1.68 (2H, quint (tt), *J* = 7.1 Hz) and 1.65 (2H, quint (tt), *J* = 7.2 Hz) (H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

170.3 (C-7), 136.2 and 136.0 (C-9), 135.3 (C-2*E*), 131.9 (C-2*Z*), 129.2, 129.1, 129.0 and 128.9 (C-10 and C-11), 126.6 and 126.5 (C-12), 124.2 (C-1*Z*), 122.4 (C-1*E*), 39.3 and 39.0 (C-5), 30.6, 29.2, 28.7 and 26.4 (C-3 and C-4), 23.5 (C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

236 [MH^+] (100), 194 (31), 192 [MH^+ – CH_3CHO] (5), 177 [MH^+ – $CH_3C(O)NH_2$] (5), 126 [MH^+ – PhSH] (9), 84 (17).

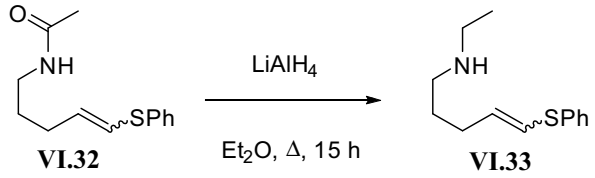
IR (film):

3285 [m] (N-H), 3074 [w] (=C-H), 2955-2849 [m] (C-H), 1724 [m] (C=O), 1649 and 1555 [s] (C=C), 1479 [m], 1439 [s], 1367 [m], 1288-1263 [s] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 951 [m], 739 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{13}H_{18}NOS$) *Calculated:* 236.11035; *found:* 236.11033.

Synthesis of *N*-ethyl-5-(phenylthio)pent-4-en-1-amine (VI.33)

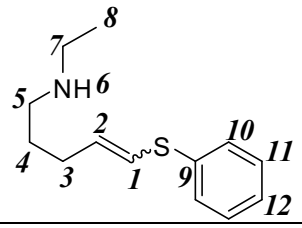


VI.32 **VI.33**

Lithium aluminium hydride (0.742 g, 19.55 mmol, 4 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of acetamide **VI.32** (1.15 g, 4.89 mmol, 1 equiv.) in diethylether (100 mL). The resulting mixture was refluxed for 15 h. After being re-cooled to 0 °C, it was diluted with diethylether (10 mL) and water (2 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by horizontal distillation under high vacuum (130 °C, turbo pump 3.10^{-3} mbar) yielding 862 mg of the secondary amine **VI.33** as a colourless oil.

Isolated yield : 75%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 54 : 46

	**Mol. Mass :** 221.36 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{19}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.42-7.16 (10H, m, H-10, 11 and 12), 6.22 (1H, dt, *J* = 9.3, 1.3 Hz, H-1*Z*), 6.17 (1H, dt, *J* = 14.9, 1.1 Hz, H-1*E*), 5.99 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, H-2*Z*), 2.71-2.61 (8H, m, H-5 and H-7), 2.31 (2H, qd (tdd), *J* = 7.4, 1.2 Hz, H-3*Z*), 2.23 (2H, qd (tdd), *J* = 7.0, 1.0 Hz, H-3*E*), 1.66 (2H, quint (tt), *J* = 7.3 Hz) and 1.64 (2H, quint (tt), *J* = 7.3 Hz) (H-4), 1.12 (3H, t, *J* = 7.1 Hz) and 1.10 (3H, t, *J* = 7.1 Hz) (H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.9 (-, C-2*E*), 133.1 (-, C-2*Z*), 129.1, 129.0 and 128.7 (-, C-10 and C-11), 126.4 and 126.3 (-, C-12), 123.4 (-, C-1*Z*), 121.5 (-, C-1*E*), 49.4 (+, C-5), 44.4 (+, C-7), 31.1, 29.7, 29.6 and 27.1 (+, C-3 and C-4), 15.6 (-, C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

222 [MH^+] (17), 177 [$MH^+ - CH_3CH_2NH_2$] (14), 149 (52), 134 (55), 116 (100), 115 (56), 112 [MH^+ – PhSH] (23), 109 (17), 84 (23).

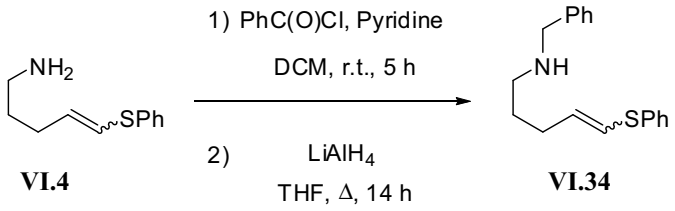
IR (film):

3300 [w] (N-H), 3072 and 3059 [w] (=C-H), 2962-2816 [s] (C-H), 1612-1555 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1371 [m], 1298 [m] (C-N), 1132 [m], 1090 [m], 1024 [s], 949 [s], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{13}H_{20}NS$) *Calculated:* 222.13109; *found:* 222.13092.

Synthesis of *N*-benzyl-5-(phenylthio)pent-4-en-1-amine (VI.34)

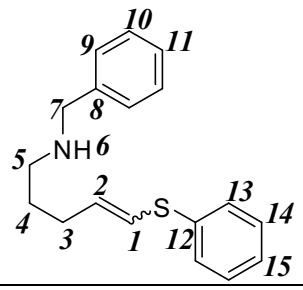


VI.4 **VI.34**

A solution of amine **VI.4** (0.730 g, 3.78 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (5 mL) was cooled to 0 °C and pyridine (320 µL, 3.93 mmol, 1.04 equiv.), followed by benzoyl chloride (550 µL, 4.72 mmol, 1.25 equiv.), was added. The ice bath was removed and the resulting solution was allowed to warm to room temperature. After 5 h at room temperature, water (5 mL) was added to the reaction mixture and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (25 mL), brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting crude material was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and the resulting mixture was cooled to 0 °C. Lithium aluminium hydride (0.574 g, 15.11 mmol, 4 equiv.) was carefully added and the resulting mixture was refluxed for 14 h. After being re-cooled to 0 °C, it was diluted with diethylether (10 mL) and water (2 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (methanol/dichloromethane 1:9) yielding 107 mg of the secondary amine **VI.34**.

Isolated yield : 73% (over two steps)

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 55 : 45

	**Mol. Mass :** 283.43 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{18}H_{21}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.44-7.12 (20H, m, Ph), 6.23 (1H, dt, *J* = 9.3, 1.2 Hz, H-1*Z*), 6.16 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.1 Hz, H-1*E*), 5.96 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.81 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, H-2*Z*), 3.83 (4H, s, H-7), 2.71 (2H, t, *J* = 7.0 Hz) and 2.69 (2H, t, *J* = 7.0 Hz) (H-5), 2.32 (2H, qd (tdd), *J* = 7.3, 0.9 Hz, H-3*Z*), 2.23 (2H, q (td), *J* = 6.9 Hz, H-3*E*), 1.99 (2H, bs, H-6), 1.71 (2H, quint (tt), *J* = 7.5 Hz) and 1.68 (2H, quint (tt), *J* = 7.5 Hz) (H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

140.6 and 140.5 (C-8), 136.7 (C-2*E*), 136.5 and 136.4 (C-12), 132.9 (C-2*Z*), 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2 and 128.1 (C-9, 10, 13 and 14), 127.0 and 126.9 (C-11), 126.3 and 126.2 (C-15), 123.3 (C-1*Z*), 121.5 (C-1*E*), 54.2 (C-7), 48.9 and 48.8 (C-5), 30.9 (C-3*E*), 29.5 and 29.4 (C-4), 27.0 (C-3*Z*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

284 [MH^+] (30), 174 [MH^+ – PhSH] (4), 149 (6), 134 (4), 116 (8), 91 [$PhCH_2^+$] (100).

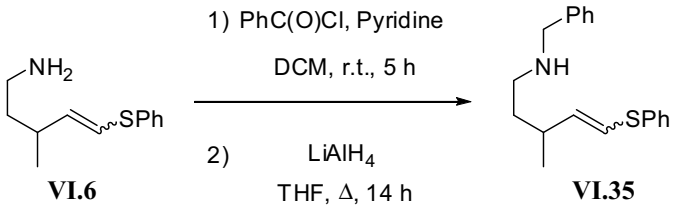
IR (film):

3315 [w] (N-H), 3061 and 3028 [w] (=C-H), 2920-2849 [m] (C-H), 1605-1583 [m] (C=C), 1479 [s], 1452 [s], 1439 [s], 1265 [s] (C-N), 1115 [m], 1090 [m], 1024 [m], 951 [m], 739 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (APCI+, M+1):

($C_{18}H_{22}NS$) *Calculated:* 284.1473; *found:* 284.1472.

Synthesis of *N*-benzyl-3-methyl-5-(phenylthio)pent-4-en-1-amine (VI.35)



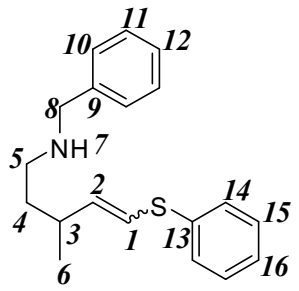
VI.6 **VI.35**

A solution of amine **VI.6** (1.0 g, 4.82 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (6 mL) was cooled to 0 °C and pyridine (405 µL, 5.02 mmol, 1.04 equiv.), followed by benzoyl chloride (700 µL, 6.03 mmol, 1.25 equiv.), was added. The ice bath was removed and the resulting solution was allowed to warm to room temperature. After 5 h at room temperature, water (5 mL) was added to the reaction mixture and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (25 mL), brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting crude material

was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and the resulting mixture was cooled to 0 °C. Lithium aluminium hydride (0.732 g, 19.29 mmol, 4 equiv.) was carefully added and the resulting mixture was refluxed for 14 h. After being re-cooled to 0 °C, it was diluted with diethylether (10 mL) and water (2 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by horizontal distillation under high vacuum (200 °C, turbo pump 4.10^{-3} mbar) yielding 860 mg of the secondary amine **VI.35**.

Isolated yield : 60% (over two steps)

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 72 : 28



Mol. Mass : 297.46 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{19}H_{23}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.41-7.14 (20H, m, Ph), 6.17 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1*Z*), 6.12 (1H, d, *J* = 14.9 Hz, H-1*E*), 5.87 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz, H-2*E*), 5.63 (1H, t (dd), *J* = 9.4 Hz, H-2*Z*), 3.78 (2H, s, H-8*E*), 3.76 (2H, s, H-8*Z*), 2.67 (4H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5), 2.41 (1H, hept (qtd), *J* = 7.0 Hz, H-3*E*), 2.23 (1H, q, *J* = 7.1 Hz, H-3*Z*), 1.75-1.46 (2H, m, H-4*Z*), 1.53 (2H, q (td), *J* = 6.5 Hz, H-4*E*), 1.40 (2H, bs, H-7), 1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-6*E*), 1.06 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6*Z*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

142.4 (+, C-2*E*), 140.7 and 140.6 (-, C-9), 139.2 (+, C-2*Z*), 136.6 (-, C-13), 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 and 128.3 (+, C-10, 11, 14 and 15), 127.1 (+, C-12*E*), 127.0 (+, C-12*Z*), 126.4 (+, C-16*Z*), 126.2 (+, C-16*E*), 121.9 (+, C-1*Z*), 120.1 (+, C-1*E*), 54.4 (-, C-8), 47.7 (-, C-5*Z*), 47.6 (-, C-5*E*), 37.4 (-, C-4*Z*), 37.2 (-, C-4*E*), 35.9 (+, C-3*E*), 32.3 (+, C-3*Z*), 21.0 (+, C-6*Z*), 20.7 (+, C-6*E*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

298 [MH^+] (13), 188 [MH^+ – PhSH] (4), 163 (7), 130 (5), 123 (6), 91 [$PhCH_2^+$] (100).

IR (film):

3312 [w] (N-H), 3061 and 3026 [w] (=C-H), 2955-2816 [m] (C-H), 1603-1583 [m] (C=C), 1495-1439 [s], 1373 [w] (C-N), 1119 [m], 1090 [m], 1024 [s], 953 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

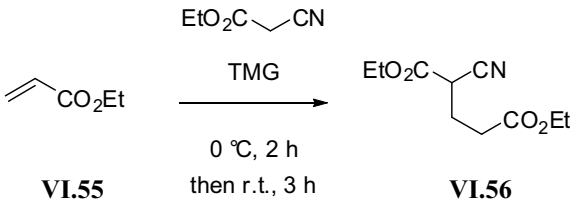
HRMS (APCI+, M+1):

($C_{19}H_{24}NS$) *Calculated:* 298.1629; *found:* 298.1635.

VIII.5.2. Piperidine precursors

VIII.5.2.1. Synthesis of primary amines

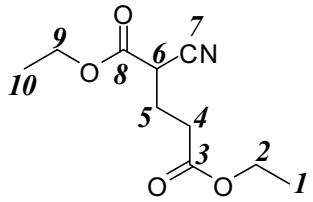
Synthesis of diethyl 2-cyanopentanedioate (VI.56)



VI.55 **VI.56**

Ethyl acrylate (127 mL, 1.17 mol, 1 equiv.) was added dropwise over a period of 2 h to a cold (0 °C) mixture of ethyl 2-cyanoacetate (624 mL, 5.86 mol, 5 equiv.) and 1,1,3,3-tetramethylguanidine (29.4 mL, 0.234 mol, 0.2 equiv.). The resulting solution was kept at 0 °C for 2 h and then the ice bath was removed. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h. Diethylether (300 mL) was added and the whole mixture was washed with 1 N aqueous HCl (300 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by fractional distillation under reduced pressure yielding ethyl 2-cyanoacetate (55 °C, 1.9 mbars) and the title compound **VI.56** (109.77 g, bp 105 °C, oil bath 150 °C, 1.9 mbars) as a colourless oil.

Isolated yield : 44%



Mol. Mass : 213.23 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{10}H_{15}NO_4$
R.N. = [7251-97-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.28 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-9), 4.17 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-2), 3.74 (1H, dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, H-6), 2.57 (2H, t (dd), *J* = 7.2 Hz, H-4), 2.40-2.25 (1H, m, H-5a), 2.22 (1H, ddt, *J* = 14.0, 8.3, 7.0 Hz, H-5b), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-10), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

171.8 (+, C-3), 165.8 (+, C-8), 116.2 (+, C-7), 63.2 (+, C-9), 61.1 (+, C-2), 36.6 (-, C-6), 30.8 (+, C-4), 25.0 (+, C-5), 14.3 and 14.2 (-, C-1 and C-10).

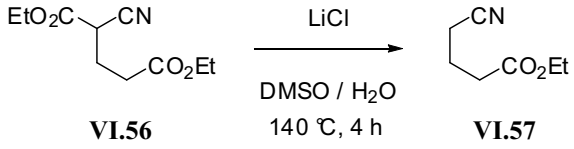
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

214 [MH^+] (49), 198 (23), 194 (72), 187 [MH^+ – HCN] (10), 173 (28), 161 (43), 159 (18), 132 (46), 122 [MH^+ – 2 EtOH] (51), 113 (27).

IR (film):

2984-2908 [m] (C-H), 2216 [w] (C≡N), 1728 [s] (C=O), 1468 [m], 1446 [m], 1371 [s], 1298-1159 [s] (C-O), 1097 [m], 1018 [s], 854 [m] cm^{-1}.

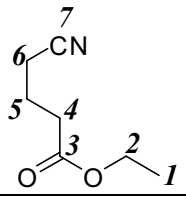
Synthesis of ethyl 4-cyanobutanoate (VI.57)



VI.56 **VI.57**

Diester **VI.56** (0.50 g, 2.34 mmol, 1 equiv.) and LiCl (0.109 g, 2.58 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in dimethylsulfoxide (3.5 mL) and a few drops of water were added. The resulting mixture was stirred at 140 °C for 4 h, before it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5 mL) and water (5 mL). The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL), dried, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (100 °C, 0.93 mbar) yielding ethyl 4-cyanobutanoate (298 mg) as a colourless oil.

Isolated yield : 92%

	**Mol. Mass :** 141.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{11}NO_2$ **R.N.** = [10444-38-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.16 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-2), 2.49 (2H, t, *J* = 7.0 Hz) and 2.47 (2H, t, *J* = 7.0 Hz) (H-4 and H-6), 1.99 (2H, quint (tt), *J* = 7.1 Hz, H-5), 1.27 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

172.1 (+, C-3), 119.2 (+, C-7), 60.9 (+, C-2), 32.6 (+, C-6), 20.9 (+, C-4), 16.7 (+, C-5), 14.3 (-, C-1).

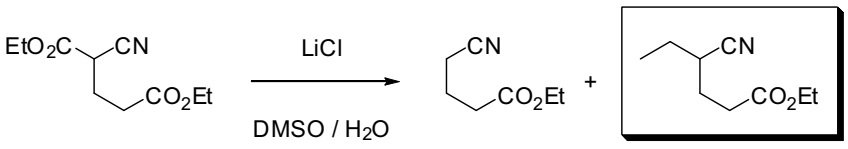
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

142 [MH^+] (100), 115 [MH^+ – HCN] (4), 114 (17), 96 [MH^+ – EtOH] (39), 87 (6), 69 (10).

IR (film):

2982-2943 [w] (C-H), 2205 [w] (C≡N), 1728 [s] (C=O), 1448 [w], 1425 [w], 1377 [m], 1213-1161 [s] (C-O), 1026 [s] cm^{-1}.

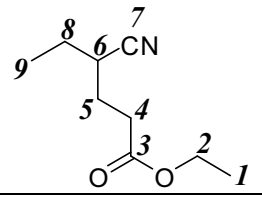
Synthesis of ethyl 4-cyanohexanoate (VI.62)



VI.56 **VI.57** **VI.62**

On large scale, by-product **VI.62** was formed in significant amounts. Diester **VI.56** (70.0 g, 0.328 mol, 1 equiv.) and LiCl (15.31 g, 0.361 mol, 1.1 equiv.) were dissolved in dimethylsulfoxide (500 mL) and a few drops of water were added. The resulting mixture was stirred at 140 °C for 4 h, before it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water (500 mL), dried, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (bp 50 °C, oil bath 80-90 °C, 1 mbar) yielding ethyl 4-cyanobutanoate **VI.57** (25.30 g, 55% yield). The residue after distillation was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:8) to yield 6.60 g of ethyl-4-cyanohexanoate **VI.62**.

Isolated yield : 12%

	**Mol. Mass :** 169.22 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{15}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.16 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-2), 2.68-2.41 (3H, m, H-4 and H-6), 2.02-1.81 (2H, m, H-5), 1.66 (2H, quint (qd), *J* = 7.5 Hz, H-8), 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-1), 1.10 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

172.4 (+, C-3), 121.6 (+, C-7), 60.9 (+, C-2), 32.8 (-, C-6), 31.7 and 27.2 (+, C-4 and C-5), 25.7 (+, C-8), 14.3 (-, C-1), 11.7 (-, C-9).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

170 [MH^+] (100), 143 [MH^+ – HCN] (7), 142 (52), 124 [MH^+ – EtOH] (29), 114 (10), 96 (21).

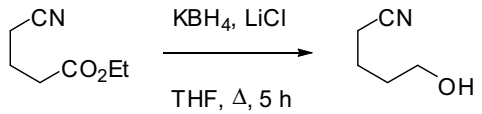
IR (film):

2972-2880 [m] (C-H), 2245 [w] (C≡N), 1732 [s] (C=O), 1462 [m], 1377 [m], 1248-1177 [s] (C-O), 1026 [s] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_9H_{15}NO_2$) *Calculated*: C, 63.88; H, 8.93; N, 8.28 %; *found*: C, 63.69; H, 8.82; N, 8.18 %.

Synthesis of 5-hydroxypentanenitrile (VI.65)

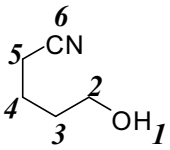


VI.57 **VI.65**

A suspension of potassium borohydride (2.58 g, 47.81 mmol, 1 equiv.) and lithium chloride (2.03 g, 47.81 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (35 mL) were placed in a 100 mL round-bottomed flask equipped with a reflux condenser. Ethyl-4-cyanobutanoate **VI.57** (6.75 g, 47.81 mmol, 1 equiv.) dissolved in tetrahydrofuran (5 mL) was added to the refluxing reaction mixture and the resulting suspension was refluxed for 5 h. The resulting mixture was cooled to 0 °C before water (50 mL) was added and the resulting solution was neutralized by the dropwise addition of 1 N aqueous HCl (pH = 7). The resulting layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 50 mL) followed by

dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude residue (4.09 g) was >95% pure by ^{1}H-NMR analysis.

Isolated yield : 86%

	**Mol. Mass :** 99.13 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** C_5H_9NO **R.N.** = [2427-16-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.70 (2H, t, *J* = 5.9 Hz, H-2), 2.41 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-5), 1.85-1.66 (4H, m, H-3 and H-4), 1.64 (1H, bs, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

119.9 (C-6), 61.7 (C-2), 31.56 (C-5), 22.2 and 17.2 (C-3 and C-4).

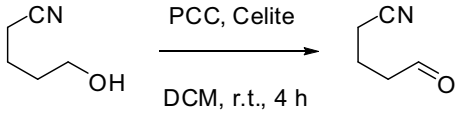
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

100 [MH^+] (100), 82 [$MH^+ - H_2O$] (48), 57 (24), 55 [MH^+ – HCN] (72), 44 (28).

IR (film):

3367 [m] (O-H), 2924-2853 [s] (C-H), 2249 [m] (C≡N), 1456-1356 [m], 1061 [s] (C-O) cm^{-1}.

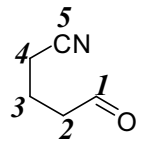
Synthesis of 5-oxopentanenitrile (VI.58)



VI.65 **VI.58**

A mixture of pyridinium chlorochromate (16.52 g, 76.67 mmol, 2 equiv.) and celite (25 g) in dichloromethane (220 mL) was stirred at room temperature for 30 min. 5-Hydroxypentanenitrile **VI.65** (3.80 g, 38.33 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (10 mL) was added and the mixture was stirred for 4 h. During the reaction, the colour of the solution turned from orange to dark brown. The resulting mixture was filtered through silica gel and celite and the filter cake was washed with diethylether (50 mL). The combined filtrates were again filtered through silica gel, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to yield 2.30 g of 5-oxopentanenitrile as a pale yellow oil.

Isolated yield : 62%

	**Mol. Mass :** 97.12 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** C_5H_7NO **R.N.** = [3350-74-1]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.82 (1H, s, H-1), 2.71 (2H, td, J = 7.0, 0.4 Hz, H-2), 2.46 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-4), 1.99 (2H, quint (tt), J = 7.0 Hz, H-3).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

200.2 (-, C-1), 119.1 (+, C-5), 42.0 (+, C-2), 18.1 and 16.6 (+, C-3 and C-4).

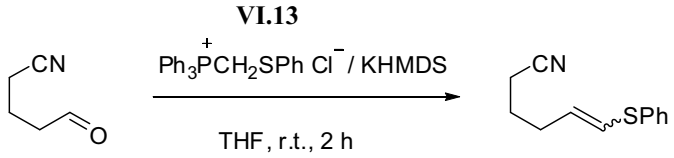
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

98 [MH^+] (100), 71 [MH^+ – HCN] (8), 69 (11), 68 (6), 57 (5), 55 (16).

IR (film):

2947-2849 [m] (C-H), 2249 [m] (C≡N), 1709 [s] (C-O), 1423 [s], 1231-1157 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 6-(phenylthio)hex-5-enenitrile (VI.59)

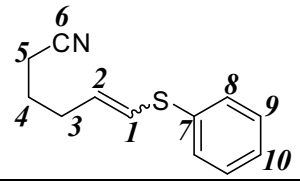


VI.58 **VI.59**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (57.0 mL, 0.5 M in toluene, 28.42 mmol, 1.2 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (12.0 g, 28.42 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (230 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.58** (2.30 g, 23.68 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 2 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (150 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 150 mL) and the combined organic layers were washed with water (400 mL), brine (400 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:10) yielding the vinylsulfide **VI.59** (2.11 g) as a colourless oil (*E*/*Z* = 1.4:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 44%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 59 : 41



Mol. Mass : 203.30 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{12}H_{13}NS$
R.N. = [104261-00-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.42-7.18 (10H, m, H-8, 9 and 10), 6.34 (1H, dt, *J* = 9.3, 1.2 Hz, H-1*Z*), 6.27 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.3 Hz, H-1*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.3 Hz, H-2*E*), 5.75 (1H, dt, *J* = 9.3, 7.3 Hz, H-2*Z*), 2.42 (2H, qd (tdd), *J* = 7.3, 1.3 Hz, H-3*E* or *Z*), 2.40 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H-5a), 2.39 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H-5b), 2.34 (2H, qd (tdd), *J* = 7.3, 1.3 Hz, H-3*E* or *Z*), 1.85 (2H, quint (tt), *J* = 7.3 Hz, H-4*Z*), 1.81 (2H, quint (tt), *J* = 7.2 Hz, H-4*E*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.8 and 135.6 (-, C-7), 132.3 (+, C-2*E*), 129.6 (+, C-2*Z*), 129.4 and 129.3 (+, C-8 and C-9), 126.8 (+, C-10), 126.2 (+, C-1*Z*), 124.6 (+, C-1*E*), 119.7 and 119.5 (-, C-6), 31.9 (-, C-3*E*), 28.2 (-, C-3*Z*), 25.1 (-, C-4*Z*), 24.9 (-, C-4*E*), 16.8 (-, C-5*Z*), 16.6 (-, C-5*E*).

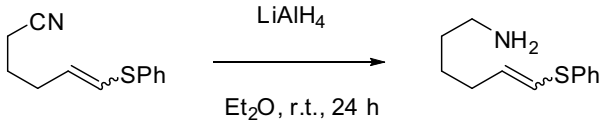
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

204 [MH^+] (5), 188 (13), 187 (100), 177 [MH^+ – HCN] (4), 176 (21), 170 (37), 161 (19), 154 (7), 123 (29), 94 [MH^+ – PhSH] (22).

IR (film):

3057 and 3016 [w] (=C-H), 2935-2847 [m] (C-H), 2245 [m] (C≡N), 1610-1583 [s] (C=C), 1479-1423 [s], 1090 [s], 1024 [s], 949 [s], 739 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Synthesis of 6-(phenylthio)hex-5-en-1-amine (VI.60)

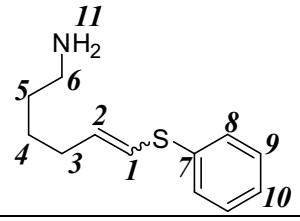


VI.59 **VI.60**

Lithium aluminium hydride (0.747 g, 19.67 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of cyano-vinylsulfide **VI.59** (2.0 g, 9.84 mmol, 1 equiv.) in diethylether (60 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (10 mL) and water (3 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 1.96 g of the corresponding primary amine **VI.60**. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 96%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 57 : 43

	**Mol. Mass :** 207.34 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.15 (10H, m, H-8, 9 and 10), 6.22 (1H, dt, *J* = 9.3, 1.3 Hz, H-1*Z*), 6.16 (1H, dt, *J* = 14.9, 1.1 Hz, H-1*E*), 5.98 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.2 Hz, H-2*Z*), 2.76-2.66 (4H, m, H-6), 2.35-2.22 (2H, m, H-3*Z*), 2.21-2.14 (2H, m, H-3*E*), 1.57-1.42 (8H, m, H-4 and H-5), 1.30 (4H, bs, H-11).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

137.1 (C-2*E*), 136.6 and 136.5 (C-7), 133.3 (C-2*Z*), 129.1, 128.9 and 128.7 (C-8 and C-9), 126.3 and 126.2 (C-10), 123.2 (C-1*Z*), 121.3 (C-1*E*), 42.2 (C-6), 33.5 (C-5*Z*), 33.4 (C-5*E*), 33.1 (C-3*E*), 29.1 (C-3*Z*), 26.5 and 26.4 (C-4).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (100), 149 (5), 123 (7), 98 [MH^+ – PhSH] (17).

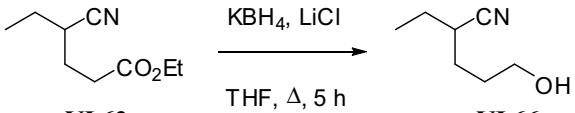
IR (film):

3360 [m] (N-H), 3072 and 3017 [w] (=C-H), 2926-2854 [s] (C-H), 1634-1574 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1308 [s] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 949 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures (**m.p.** 128-129 °C). ($C_{19}H_{25}NO_3S_2$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated*: C, 60.13; H, 6.64; N, 3.69; S, 16.90 %; *found*: C, 60.01; H, 6.92; N, 3.68; S, 17.02 %.

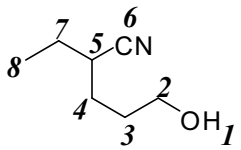
Synthesis of 2-ethyl-5-hydroxypentanenitrile (VI.66)



VI.62 **VI.66**

A suspension of potassium borohydride (1.27 g, 23.64 mmol, 1 equiv.) and lithium chloride (1.0 g, 23.64 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (20 mL) were placed in a 50 mL round-bottomed flask equipped with a reflux condenser. Ethyl-4-cyanohexanoate **VI.62** (4.0 g, 23.64 mmol, 1 equiv.) dissolved in tetrahydrofuran (5 mL) was added to the refluxing reaction mixture and the resulting suspension was refluxed for 5 h. The resulting mixture was cooled to 0 °C before water (20 mL) was added and the resulting solution was neutralized by the dropwise addition of 1 N aqueous HCl (pH = 7). The resulting layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 20 mL) followed by dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude residue (4.09 g) was >95% pure by ^{1}H-NMR analysis. An analytically pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:2) yielding 2.56 g of 2-ethyl-5-hydroxypentanenitrile as a colourless oil.

Isolated yield : 85%

	**Mol. Mass :** 127.18 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{13}NO$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.79-3.65 (2H, m, H-2), 2.54 (1H, quint (tt), *J* = 7.1 Hz, H-5), 1.90-1.57 (6H, m, H-3, 4 and 7), 1.37 (1H, bs, H-1), 1.10 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

122.3 (+, C-6), 62.1 (+, C-2), 33.3 (-, C-5), 30.3 and 28.6 (+, C-3 and C-4), 25.8 (+, C-7), 11.7 (-, C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

128 [MH^+] (43), 111 (26), 110 [$MH^+ - H_2O$] (19), 85 (100), 83 [110^+ – HCN] (40), 72 (25), 58 (12), 57 (19).

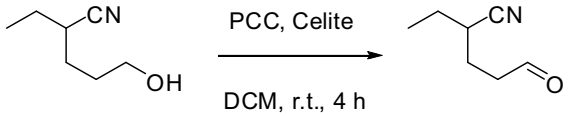
IR (film):

3398 [m] (O-H), 2966-2878 [s] (C-H), 2237 [m] (C≡N), 1462 [m], 1387 [w], 1061 [s] (C-O), 941 [m] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_7H_{13}NO$) *Calculated*: C, 66.11; H, 10.30; N, 11.01 %; *found*: C, 65.61; H, 10.24; N, 10.89 %.

Synthesis of 2-ethyl-5-oxopentanenitrile (VI.67)

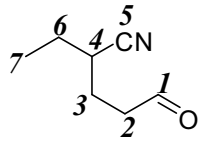


VI.66 **VI.67**

A mixture of pyridinium chlorochromate (6.78 g, 31.45 mmol, 2 equiv.) and celite (10 g) in dichloromethane (90 mL) was stirred at room temperature for 30 min. 2-Ethyl-5-hydroxypentanenitrile **VI.66** (2.0 g, 15.72 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (5 mL) was added and the mixture was

stirred for 4 h. During the reaction, the colour of the solution turned from orange to dark brown. The resulting mixture was filtered through silica gel and celite and the filter cake was washed with diethylether (50 mL). The combined filtrates were again filtered through silica gel, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to yield 1.48 g of 2-ethyl-5-oxopentanenitrile as a colourless oil.

Isolated yield : 75%

	**Mol. Mass :** 125.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{11}NO$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.83 (1H, s, H-1), 2.78-2.69 (2H, m, H-2), 2.68-2.54 (1H, m, H-4), 1.95 (1H, ddt, *J* = 14.1, 7.6, 5.4 Hz, H-3a), 1.84 (1H, dddd, *J* = 13.9, 10.0, 7.6, 6.2 Hz, H-3b), 1.67 (2H, quint (qd), *J* = 7.3 Hz, H-6), 1.11 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

200.4 (-, C-1), 121.1 (+, C-5), 41.3 (+, C-2), 32.7 (-, C-4), 25.8 (+, C-6), 24.3 (+, C-3), 11.7 (-, C-7).

MS (APCI (-), 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

124 [M-1] (38), 68 (100).

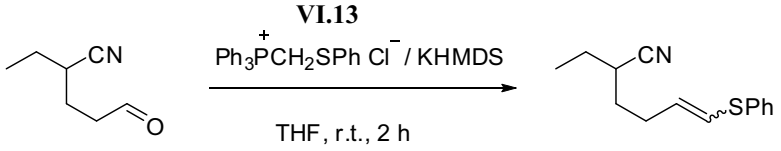
IR (film):

2970-2837 [m] (C-H), 2237 [m] (C≡N), 1722 [s] (C-O), 1462 [m], 1389 [m] cm^{-1}.

HRMS (EI+, M-1):

($C_7H_{10}NO$) *Calculated:* 124.076239; *found:* 124.076155.

Synthesis of 2-ethyl-6-(phenylthio)hex-5-enenitrile (VI.68)

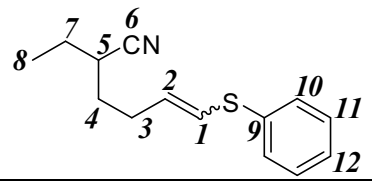


VI.67 **VI.68**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (26.3 mL, 0.5 M in toluene, 13.13 mmol, 1.2 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (5.53 g, 13.13 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (120 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.67** (1.37 g, 10.95 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 2 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL), brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:35) yielding the vinylsulfide **VI.68** (1.20 g) as a colourless oil (*E*/*Z* = 1:1 based on ^{1}H-NMR analysis).

Isolated yield : 48%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = ~ 50 : 50

	**Mol. Mass :** 231.36 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{14}H_{17}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.39-7.19 (10H, m, H-10, 11 and 12), 6.31 (1H, dt, *J* = 9.3, 1.2 Hz, H-1*Z*), 6.27 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.3 Hz, H-1*E*), 5.87 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.3 Hz, H-2*E*), 5.78 (1H, dt, *J* = 9.3, 7.3 Hz, H-2*Z*), 2.61-2.23 (6H, m, H-3 and H-5), 1.89-1.61 (8H, m, H-4 and H-7), 1.11 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.0 and 135.8 (-, C-9), 133.1 (+, C-2*E*), 130.2 (+, C-2*Z*), 129.3 (+, C-10 and C-11), 126.7 (+, C-12), 125.6 (+, C-1*Z*), 124.0 (+, C-1*E*), 122.2 and 121.9 (-, C-6), 32.9 and 32.8 (+, C-5), 31.4 and 31.3 (-, C-4), 30.8 (-, C-3*E*), 26.9 (-, C-3*Z*), 25.7 and 25.5 (-, C-7), 11.8 (+, C-8).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

232 [MH^+] (53), 156 (32), 139 (58), 135 (28), 129 (30), 126 (100), 121 (43), 111 (40), 107 (24), 100 (64), 95 (18), 84 (25), 81 (28), 61 (25), 57 (30).

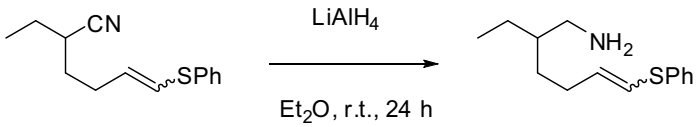
IR (film):

3059 [w] (=C-H), 2966-2866 [m] (C-H), 2235 [w] (C≡N), 1610-1583 [m] (C=C), 1479-1439 [s], 1090 [m], 1024 [m], 947 [m], 739 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{14}H_{17}NS$) *Calculated*: C, 72.68; H, 7.41; N, 6.05; S, 13.86 %; *found*: C, 72.54; H, 7.48; N, 5.97; S, 13.75 %.

Synthesis of 2-ethyl-6-(phenylthio)hex-5-en-1-amine (VI.63)

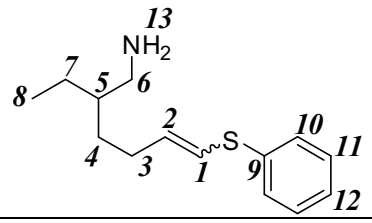


VI.68 **VI.63**

Lithium aluminium hydride (0.328 g, 8.64 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of cyano-vinylsulfide **VI.68** (1.0 g, 4.32 mmol, 1 equiv.) in diethylether (25 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (10 mL) and water (2 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to yield 0.739 g of the amino-vinylsulfide **VI.63** as a pale yellow oil. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 73%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 52 : 48

	**Mol. Mass :** 235.39 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{14}H_{21}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.39-7.16 (10H, m, H-10, 11 and 12), 6.21 (1H, dt, *J* = 9.2, 1.3 Hz, H-1*Z*), 6.17 (1H, dt, *J* = 14.9, 1.1 Hz, H-1*E*), 5.99 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, H-2*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.2 Hz, H-2*Z*), 2.66 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, H-6*E* or *Z*), 2.65 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, H-6*E* or *Z*), 2.27 (2H, qd (tdd), *J* = 7.5, 1.1 Hz, H-3*Z*), 2.19 (2H, qd (tdd), *J* = 7.0, 1.1 Hz, H-3*E*), 1.52-1.25 (14H, m, H-4, 5, 7 and 13), 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz) and 0.90 (3H, t, *J* = 7.2 Hz) (H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

137.4 (-, C-2*E*), 136.6 (+, C-9), 133.7 (-, C-2*Z*), 129.2, 129.1, 129.0 and 128.7 (-, C-10 and C-11), 126.4 and 126.3 (-, C-12), 123.0 (-, C-1*Z*), 121.2 (-, C-1*E*), 44.7 (+, C-6), 42.1 and 42.0 (-, C-5), 30.7 (+, C-4), 30.5 (+, C-3*E*), 26.7 (+, C-3*Z*), 23.9 and 23.8 (+, C-7), 11.1 and 11.0 (-, C-8).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

236 [MH^+] (84), 219 [$MH^+ - NH_3$] (12), 165 (26), 149 (15), 126 [MH^+ – PhSH] (100), 123 (31), 109 (36), 67 (18).

IR (film):

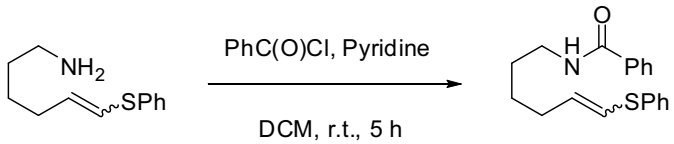
3364 [w] (N-H), 3072 and 3059 [w] (=C-H), 2959-2856 [s] (C-H), 1634-1574 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1300 [s] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 949 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{14}H_{21}NS$) *Calculated*: C, 71.43; H, 8.99; N, 5.95 %; *found*: C, 71.15; H, 9.17; N, 5.74 %.

VIII.5.2.2. Synthesis of secondary amines

Synthesis of *N*-(6-(phenylthio)hex-5-enyl)benzamide (VI.69)

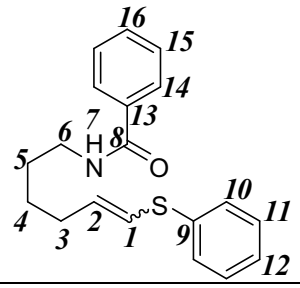


VI.60 **VI.69**

A solution of primary amine **VI.60** (0.80 g, 3.86 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (5 mL) was cooled to 0 °C and pyridine (325 µL, 4.01 mmol, 1.04 equiv.), followed by benzoyl chloride (560 µL, 4.82 mmol, 1.25 equiv.), was added. The ice bath was removed and the resulting solution was allowed to warm to room temperature. After 5 h at room temperature, water (5 mL) was added to the reaction mixture and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (25 mL), brine (25 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:4) yielding 1.07 g of the corresponding benzamide **VI.69** as a colourless oil.

Isolated yield : 88%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 53 : 47

	**Mol. Mass :** 311.44 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{19}H_{21}NOS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.80-7.72 (3H, m), 7.55-7.40 (6H, m) and 7.38-7.15 (11H, m) (Ph), 6.24 (1H, dt, *J* = 9.3, 1.2 Hz, H-1*Z*), 6.18 (1H, dt, *J* = 15.0, 1.1 Hz, H-1*E*), 6.17-6.09 (1H, m, H-7), 5.96 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, H-2*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, H-2*Z*), 3.55-3.44 (4H, m, H-6), 2.30 (2H, qd (tdd), *J* = 7.1, 1.1 Hz) and 2.24 (2H, qd (tdd), *J* = 7.1, 1.1 Hz) (H-3), 1.76-1.45 (8H, m, H-4 and H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

167.7 (C-8), 136.4 (C-9), 136.3 (C-2*E*), 135.0 (C-13), 131.5 (C-2*Z*), 129.2, 129.0, 128.8 and 128.7 (C-10, 11, 14 and 15), 127.0 and 126.4 (C-12 and C-16), 126.7 (C-1*Z*), 121.9 (C-1*E*), 40.1 and 40.0 (C-6), 32.9, 29.4, 28.9, 26.6 and 26.5 (C-3, 4 and 5).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

312 [MH^+] (1), 202 [MH^+ – PhSH] (100), 191 [MH^+ – $PhC(O)NH_2$] (12), 134 (7), 105 (27), 98 (16).

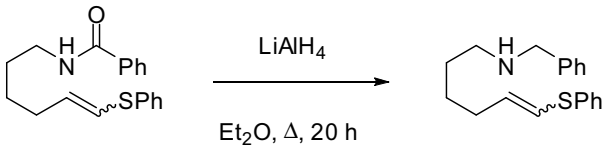
IR (film):

3319 [m] (N-H), 3059 [w] (=C-H), 2926-2856 [m] (C-H), 1717 [m] (C=O), 1636 [s] and 1578 [m] (C=C), 1539 [s] (N-C=O), 1479-1439 [m], 1308-1296 [m] (C-N), 1088 [w], 1024 [w], 741 [m], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{19}H_{21}NOS$) *Calculated*: C, 73.27; H, 6.80; N, 4.50; S, 10.30 %; *found*: C, 73.07; H, 6.91; N, 4.34; S, 10.31 %.

Synthesis of *N*-benzyl-6-(phenylthio)hex-5-en-1-amine (VI.70)

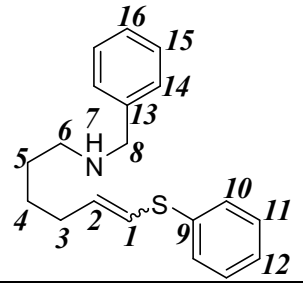


VI.69 **VI.70**

Lithium aluminium hydride (0.390 g, 10.27 mmol, 4 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of benzamide **VI.69** (0.80 g, 2.57 mmol, 1 equiv.) in diethylether (50 mL). The resulting mixture was refluxed for 20 h. After being re-cooled to 0 °C, it was diluted with diethylether (10 mL) and water (2 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to yield 0.687 g of the secondary amine **VI.70** as a colourless oil. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 90%

Isomeric ratio : *E*-*Z* = 51 : 49



Mol. Mass : 297.46 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{19}H_{23}NS$
R.N. = [146681-45-0] (*E*); [146681-37-0] (*Z*)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.45-7.07 (20H, m, Ph), 6.21 (1H, dt, *J* = 9.2, 1.3 Hz, H-1*Z*), 6.15 (1H, dt, *J* = 14.9, 1.1 Hz, H-1*E*), 5.98 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, H-2*E*), 5.82 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.2 Hz, H-2*Z*), 3.80 (4H, bs, H-8), 2.67 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-6*E* or *Z*), 2.65 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-6*E* or *Z*), 2.28 (2H, qd (tdd), *J* = 7.1, 1.1 Hz, H-3*Z*), 2.19 (2H, q (td), *J* = 6.8 Hz, H-3*E*), 1.66-1.42 (9H, m) and 0.94-0.83 (1H, m) (H-4, 5 and 7).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

140.7 and 140.6 (C-13), 137.1 (C-2*E*), 136.7 and 136.6 (C-9), 132.9 (C-2*Z*), 129.1, 128.9, 128.7, 128.6 and 128.3 (C-10, 11, 14 and 15), 127.1 and 127.0 (C-16), 126.3 and 126.2 (C-12), 123.2 (C-1*Z*), 121.3 (C-1*E*), 54.3 (C-8), 49.4 and 49.3 (C-6), 33.2 (C-3*E*), 29.8 (C-4 or C-5), 29.1 (C-3*Z*), 27.0 and 26.9 (C-4 or C-5).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

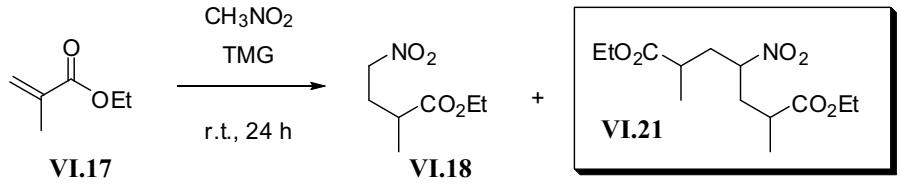
298 [MH^+] (8), 255 (11), 193 (11), 188 [MH^+ – PhSH] (100), 165 (31), 129 (12), 123 (5), 98 (53), 91 [$PhCH_2^+$] (26).

IR (film):

3312 [w] (N-H), 3061 and 3024 [w] (=C-H), 2926-2816 [s] (C-H), 1604-1583 [m] (C=C), 1495-1439 [s], 1360 [w] (C-N), 1119-1070 [m], 1024 [s], 951 [m], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

VIII.5.3. Bicycle precursors

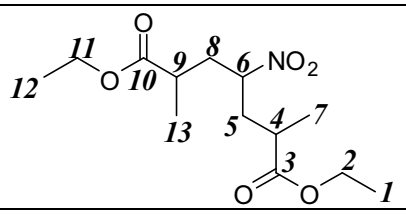
Synthesis of diethyl 2,6-dimethyl-4-nitroheptanedioate (VI.21)



VI.17 **VI.18** **VI.21**

1,1,3,3-tetramethylguanidine (7.0 mL, 56.24 mmol, 0.2 equiv.) was added to a solution of ethyl methacrylate (35 mL, 0.281 mol, 1 equiv.) in nitromethane (76 mL, 1.403 mol, 5 equiv.). The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. Diethylether (300 mL) was added and the whole mixture was washed with 1 N aqueous HCl (300 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by fractional distillation under reduced pressure (30 °C, 1.2 mbars - nitromethane; 80 °C, 1.2 mbars - ethyl-2-methyl-4-nitrobutanoate **VI.18**, 10.43 g, 21% yield). The residue after distillation was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:5) yielding 27.07 g of the title compound **VI.21** as a yellow oil.

Isolated yield : 33%

	**Mol. Mass :** 289.32 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{23}NO_6$

A mixture of 3 diastereoisomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.72-4.60 (1H, m, H-6), 4.22-4.08 (4H, m, H-2 and H-11), 2.49-2.34 (3H, m), 2.14-1.95 (2H, m) and 1.87-1.72 (1H, m) (H-4, 5, 8 and 9), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz) and 1.26 (3H, t, *J* = 7.2 Hz) (H-1 and H-12), 1.23 (3H, d, *J* = 6.5 Hz) and 1.20 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) (H-7 and H-13).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

175.0, 174.9 and 174.8 (-, C-3 and C-10), 85.4, 84.7 and 83.8 (+, C-6), 60.8 (-, C-2 and C-11), 37.6, 37.5, 37.4 and 36.3 (-, C-5 and C-8), 36.9 and 36.3 (+, C-4 and C-9), 18.1, 17.8 and 16.6 (+, C-7 and C-13), 14.2 (+, C-1 and C-12).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

290 [MH^+] (25), 244 [MH^+ – EtOH] (79), 243 [MH^+ – HNO_2] (100), 213 (13), 198 [MH^+ – 2 EtOH] (65), 197 (31), 185 (14), 169 (63), 151 (21), 141 (24), 139 (32), 123 (23), 95 (45).

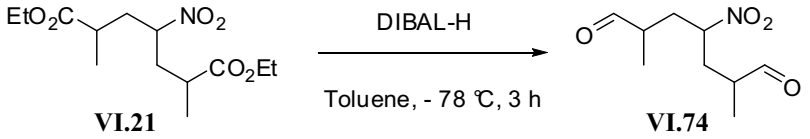
IR (film):

2980-2881 [m] (C-H), 1728 [s] (C=O), 1549 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1464 [m], 1435 [m], 1379 [m] (NO_2 and C-NO_2), 1215-1140 [s] (C-O), 1022 [m], 851 [m] cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{13}H_{23}NO_6$) *Calculated*: C, 53.97; H, 8.01; N, 4.84 %; *found*: C, 53.77; H, 7.93; N, 5.00 %.

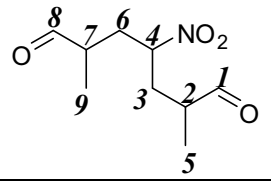
Synthesis of 2,6-dimethyl-4-nitroheptanedial (VI.74)



VI.21 **VI.74**

Diisobutylaluminium hydride (57.0 mL, 20% w/w solution in toluene, 69.12 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to a cold (-78 °C) solution of nitro-diester **VI.21** (10.0 g, 34.56 mmol, 1 equiv.) in toluene (60 mL) in such a way that the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at - 78 °C before it was quenched by the slow addition of cold (- 78 °C) MeOH (4 mL). Again the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The resulting white emulsion was slowly poured into ice-cold 1 N aqueous HCl (150 mL) and the resulting mixture was stirred for 15 min. at room temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (400 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:4) yielding 5.22 g of 2,6-dimethyl-4-nitroheptanedial.

Isolated yield : 75%

	**Mol. Mass :** 201.22 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{15}NO_4$

A mixture of 3 diastereoisomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.64 (1H, bs) and 9.61 (1H, bs) (H-1 and H-8), 4.80-4.65 (1H, m, H-4), 2.57-2.31 (3H, m), 2.22-2.05 (1H, m), 2.02-2.86 (1H, m) and 1.74-1.61 (1H, m) (H-2, 3, 6 and 7), 1.22 (d, J = 7.2 Hz), 1.21 (d, J = 7.3 Hz), 1.19 (d, J = 7.4 Hz) and 1.18 (d, J = 7.5 Hz) (6H, H-5 and H-9).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

202.6, 202.5 and 202.2 (+, C-1 and C-8), 85.2, 84.4 and 83.3 (+, C-4), 43.1 (+, C-2 and C-7), 34.7, 34.5, 34.3 and 34.1 (-, C-3 and C-6), 14.4, 14.2 and 13.1 (+, C-5 and C-9).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

202 [MH^+] (13), 155 [$MH^+ - HNO_2$] (60), 137 (11), 99 (11), 85 (100), 71 (12), 57 (15).

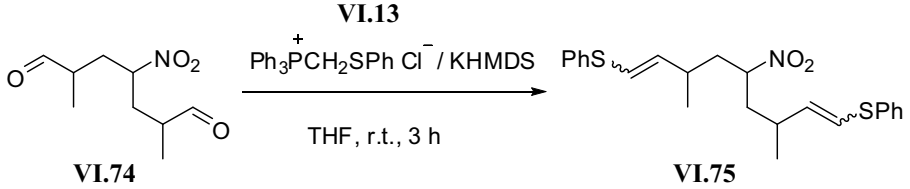
IR (film):

2972-2826 [m] (C-H), 1716 [s] (C=O), 1539 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1458 [s], 1439 [m], 1398-1354 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1122-1045 [m], 926 [s], 849 [s] cm^{-1}.

HRMS (CI+, M+Na):

($C_9H_{15}NO_4Na$) *Calculated:* 224.0899; *found:* 224.0901.

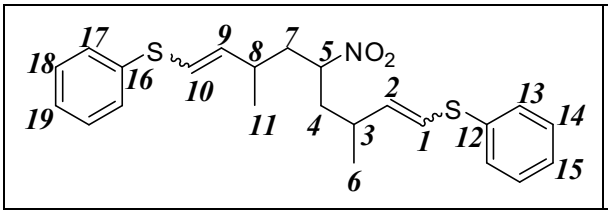
Synthesis of (3,7-dimethyl-5-nitronona-1,8-diene-1,9-diyl)bis(phenylsulfide) (VI.75)



VI.74 **VI.75**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (143 mL, 0.5 M in toluene, 71.56 mmol, 2.4 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (30.08 g, 71.56 mmol, 2.4 equiv.) in tetrahydrofuran (300 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of aldehyde **VI.74** (6.0 g, 29.82 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with water (400 mL), brine (400 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:35) yielding the vinylsulfide **VI.75** (7.35 g) as a complex mixture of diastereoisomers.

Isolated yield : 60%



Mol. Mass : 413.60 $g.mol^{-1}$
Mol. Formula : $C_{23}H_{27}NO_2S_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.41-7.10 (10H, m, Ph), 6.29-6.11 (2H, m, H-1 and H-10), 5.76-5.44 (2H, m, H-2 and H-9), 4.74-4.50 (1H, m, H-5), 2.35-1.98 (3H, m) and 1.90-1.49 (3H, m) (H-3, 4, 7 and 8), 1.11 (d, J = 6.7 Hz), 1.105 (d, J = 6.7 Hz), 1.10 (d, J = 6.7 Hz), 1.07 (d, J = 6.7 Hz) and 1.06 (d, J = 6.7 Hz) (6H, H-6 and H-11).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

Each carbon is characterised by a set of peaks corresponding to different diastereoisomers.

138.4-134.9 (+, C-2 and C-9), 129.7-128.7 (+, C-13, 14, 17 and 18), 126.8-126.4 (+, C-15 and C-19), 125.3-122.3 (+, C-1 and C-10), 85.6-84.8 (+, C-5), 41.5-40.1 (-, C-4 and C-7), 35.3-34.8 and 31.7-31.3 (+, C-3 and C-8), 21.3-19.8 (+, C-6 and C-11).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

414 [MH^+] (42), 367 [MH^+ – HNO_2] (32), 304 [MH^+ – PhSH] (75), 257 [367^+ – PhSH] (56), 213 (30), 163 (100), 147 [367^+ – 2 PhSH] (71), 135 (36), 123 (53).

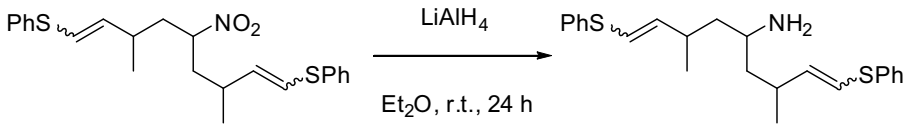
IR (film):

3059 [w] (=C-H), 2961-2870 [m] (C-H), 1607-1545 [s] (C=C, NO_2 and C-NO_2), 1477-1439 [s], 1371-1346 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1090 [m], 1024 [m], 949 [s], 849 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{23}H_{27}NO_2S_2$) *Calculated*: C, 66.79; H, 6.58; N, 3.39; S, 15.51 %; *found*: C, 66.84; H, 6.55; N, 3.41; S, 15.37 %.

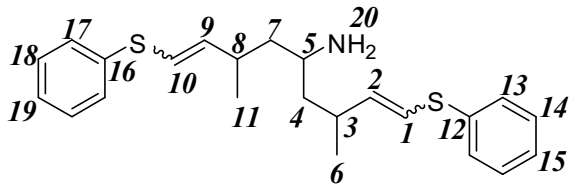
Synthesis of 3,7-dimethyl-1,9-bis(phenylthio)nona-1,8-dien-5-amine (VI.22)



VI.75 **VI.22**

Lithium aluminium hydride (1.10 g, 29.01 mmol, 3 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitro-divinylsulfide **VI.75** (4.0 g, 9.67 mmol, 1 equiv.) in diethylether (100 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (20 mL) and water (3 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 3.57 g of the corresponding primary amine **VI.22** as a pale yellow oil. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 96%



Mol. Mass : 383.61 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{23}H_{29}NS_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.10 (10H, m, Ph), 6.23-6.07 (2H, m, H-1 and H-10), 5.96-5.52 (2H, m, H-2 and H-9), 3.00-2.70 (2H, m), 2.61-2.38 (1H, m) (H-3, 5 and 8), 1.62-1.18 (6H, m, H-4, 7 and 20), 1.14-0.98 (6H, m, H-6 and H-11).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

Each carbon is characterised by a set of peaks corresponding to the different diastereoisomers.

143.1-138.9 (+, C-2 and C-9), 136.7-136.3 (-, C-12 and C-16), 129.1-128.6 (+, C-13, 14, 17 and 18), 126.8-126.2 (+, C-15 and C-19), 122.2-119.7 (+, C-1 and C-10), 48.3-47.0 (+, C-5), 46.4-45.2 (-, C-4 and C-7), 34.9-34.8, 31.6 and 31.2 (+, C-3 and C-8), 21.8-20.1 (+, C-6 and C-11).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

384 [MH^+] (85), 292 (12), 274 [MH^+ – PhSH] (35), 260 (8), 213 (30), 163 (100), 164 [MH^+ – 2 PhSH] (5), 163 (7), 135 (7).

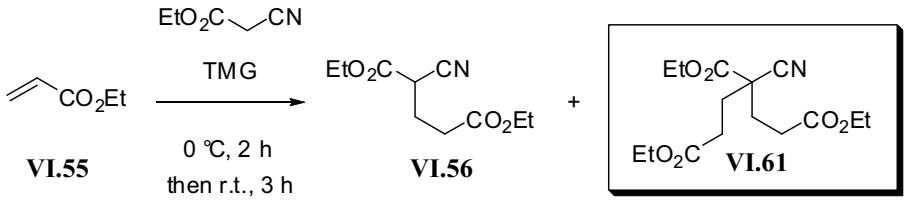
IR (film):

3367 [w] (N-H), 3072 and 3059 [w] (=C-H), 2957-2839 [m] (C-H), 1582 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1373 [m] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 953 [s], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

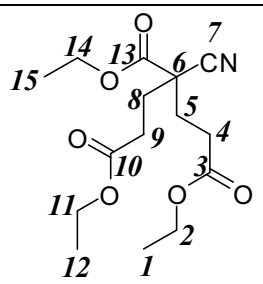
($C_{23}H_{29}NS_2$) *Calculated*: C, 72.01; H, 7.62; N, 3.65; S, 16.72 %; *found*: C, 71.85; H, 7.69; N, 3.54; S, 16.58 %.

Synthesis of triethyl 3-cyanopentane-1,3,5-tricarboxylate (VI.61)



Ethyl acrylate (127 mL, 1.17 mol, 1 equiv.) was added dropwise over a period of 2 h to a cold (0 °C) mixture of ethyl 2-cyanoacetate (624 mL, 5.86 mol, 5 equiv.) and 1,1,3,3-tetramethylguanidine (29.4 mL, 0.234 mol, 0.2 equiv.). The resulting solution was kept at 0 °C for 2 h and then the ice bath was removed. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 3 h. Diethylether (300 mL) was added and the whole mixture was washed with 1 N aqueous HCl (300 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by fractional distillation under reduced pressure yielding ethyl 2-cyanoacetate (55 °C, 1.9 mbars) and diethyl 2-cyanopentanedioate **VI.56** (109.77 g, bp 105 °C, oil bath 150 °C, 1.9 mbars, 44% yield). The residue after distillation was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:4) yielding 102.65 g of the title compound **VI.61** as a yellow oil.

Isolated yield : 28%

	**Mol. Mass :** 313.35 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{15}H_{23}NO_6$ **R.N.** = [58774-06-4]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.26 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-14), 4.15 (4H, q, *J* = 7.2 Hz, H-2 and H-11), 2.58 (2H, ddd, *J* = 16.4, 10.8, 5.6 Hz, H-4a and H-9a), 2.41 (2H, ddd, *J* = 16.3, 10.9, 5.4 Hz, H-4b and H-9b), 2.29 (2H, ddd, *J* = 14.2, 10.7, 5.3 Hz, H-5a and H-8a), 2.16 (2H, ddd, *J* = 14.2, 10.8, 5.4 Hz, H-5b and H-8b), 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-15), 1.26 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, H-1 and H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

171.5 (+, C-3 and C-10), 168.0 (+, C-13), 118.1 (+, C-7), 63.4 (+, C-14), 61.1 (+, C-2 and C-11), 32.1 and 30.3 (+, C-4, 5, 8 and 9), 14.3 (-, C-1 and C-12), 14.2 (-, C-15).

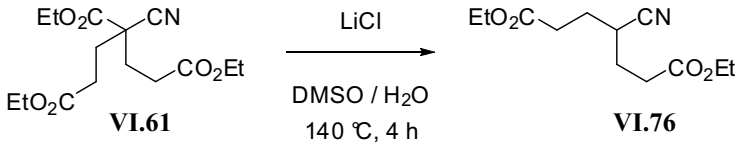
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

314 [MH^+] (33), 300 (27), 287 [MH^+ – HCN] (5), 269 (13), 268 [MH^+ – EtOH] (100), 254 (12), 240 (26), 226 (20), 222 [MH^+ – 2 EtOH] (39), 212 (13), 194 (67), 166 (23), 122 (24).

IR (film):

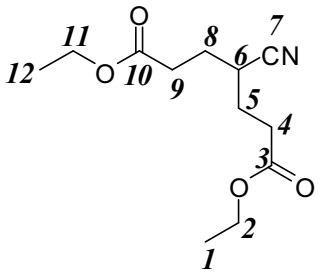
2984-2876 [m] (C-H), 2236 [w] (C≡N), 1728 [s] (C=O), 1448 [m], 1377 [m], 1300-1182 [s] (C-O), 1094 [s], 1018 [s], 856 [m] cm^{-1}.

Synthesis of diethyl 4-cyanoheptanedioate (VI.76)



Triester **VI.61** (30.0 g, 95.74 mmol, 1 equiv.) and LiCl (4.46 g, 0.105 mol, 1.1 equiv.) were dissolved in dimethylsulfoxide (150 mL) and few drops of water were added. The resulting mixture was stirred at 140 °C for 4 h before it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (150 mL) and water (150 mL). The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with water (300 mL), dried, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by horizontal distillation under reduced pressure (120 °C, 0.65 mbar) yielding diethyl 4-cyanoheptanedioate (21.10 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 91%

	**Mol. Mass :** 241.28 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{19}NO_4$ **R.N.** = [1116-80-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.16 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, H-2 and H-11), 2.82 (1H, tt, *J* = 9.5, 5.4 Hz, H-6), 2.64-2.43 (4H, m, H-4 and H-9), 2.21-1.82 (4H, m, H-5 and H-8), 1.28 (6H, t, *J* = 7.1Hz, H-1 and H-12).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

172.2 (+, C-3 and C-10), 121.0 (+, C-7), 61.0 (+, C-2 and C-11), 31.6 (+, C-4 and C-9), 30.5 (-, C-6), 27.5 (+, C-5 and C-8), 14.4 (-, C-1 and C-12).

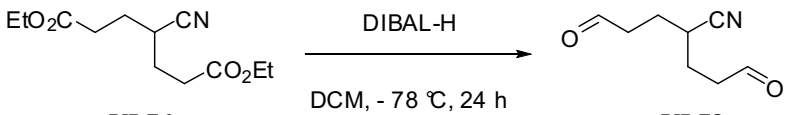
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

242 [MH^+] (16), 196 [MH^+ – EtOH] (100), 168 (15), 150 [MH^+ – 2 EtOH] (54).

IR (film):

2982-2876 [m] (C-H), 2236 [w] (C≡N), 1724 [s] (C=O), 1454 [m], 1377 [s], 1250-1163 [s] (C-O), 1028 [s], 860 [m] cm^{-1}.

Synthesis of 5-oxo-2-(3-oxopropyl)pentanenitrile (VI.78)

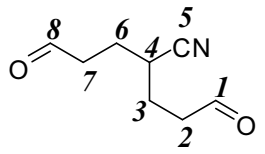


VI.76 **VI.78**

Diisobutylaluminium hydride (45.0 mL, 20% w/w solution in toluene, 54.91 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise to a cold (-78 °C) solution of cyano-diester **VI.76** (5.30 g, 21.97 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (320 mL) in such a way that the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The reaction mixture was vigorously

stirred for 3 h at - 78 °C before it was quenched by the slow addition of cold (- 78 °C) MeOH (2.9 mL). Again the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The resulting white emulsion was slowly poured into ice-cold 1 N aqueous HCl (500 mL) and the resulting mixture was stirred for 15 min. at room temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 500 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 L), dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:2) yielding 1.40 g of the cyano-dialdehyde **VI.78** as a colourless oil.

Isolated yield : 40%



Mol. Mass : 153.18 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_8H_{11}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.83 (2H, s, H-1 and H-8), 2.87-2.67 (5H, m, H-2, 4 and 7), 2.10-1.95 (2H, m) and 1.94-1.77 (2H, m), (H-3 and H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

200.1 (C-1 and C-8), 121.0 (C-5), 41.1 (C-2 and C-7), 30.4 (C-4), 24.7 (C-3 and C-6).

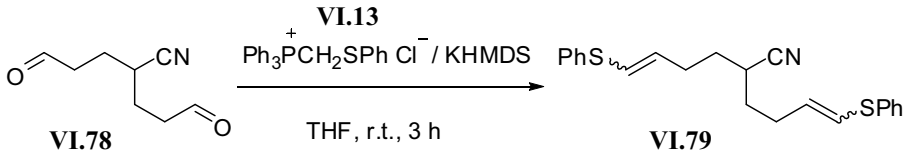
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

154 [MH^+] (82), 149 (100), 142 (23), 136 (32), 125 (22), 124 (33), 123 (20), 109 (20), 93 (22), 91 (33), 81 (35), 79 (30).

IR (film):

2935-2872 [m] (C-H), 2237 [m] (C≡N), 1720 [s] (C=O), 1454-1367 [m], 1132 [s], 959 [s] cm^{-1}.

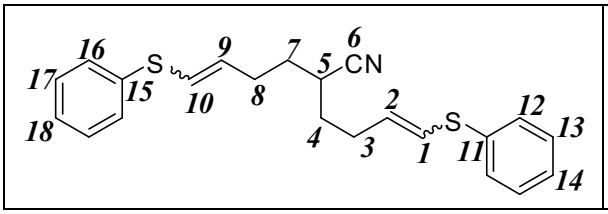
Synthesis of 6-(phenylthio)-2-(4-(phenylthio)but-3-enyl) hex-5-enenitrile (VI.79)



VI.78 **VI.79**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (27.0 mL of 0.5 M in toluene, 13.47 mmol, 2.4 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (5.67 g, 13.47 mmol, 2.4 equiv.) in tetrahydrofuran (60 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of dialdehyde **VI.78** (0.860 g, 5.61 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (2 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with water (150 mL), brine (150 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding the vinylsulfide **VI.79** (675 mg) as a mixture of *E*/*Z* isomers.

Isolated yield : 33%



Mol. Mass : 365.55 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{22}H_{23}NS_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.41-7.18 (10H, m, Ph), 6.35-6.23 (2H, m, H-1 and H-10), 5.92-5.72 (2H, m, H-2 and H-9), 2.73-2.56 (1H, m, H-5), 2.55-2.26 (4H, m, H-3 and H-8), 1.92-1.62 (4H, m, H-4 and H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.0, 135.9, 135.8 and 135.7 (-, C-11 and C-15), 132.9 and 132.6 (+, C-2*E* and C-9*E*), 130.0 and 129.9 (+, C-2*Z* and C-9*Z*), 129.4 and 129.3 (+, C-12, 13, 16 and 17), 126.8 and 126.7 (+, C-14 and C-18), 125.8 and 125.7 (+, C-1*Z* and C-10*Z*), 124.3 and 124.2 (+, C-1*E* and C-10*E*), 122.0, 121.8 and 121.5 (-, C-6), 31.8, 31.6 and 31.5 (-, C-4 and C-7), 30.6 (+, C-5), 30.7, 26.8 and 26.7 (-, C-3 and C-8).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

366 [MH^+] (100), 339 [MH^+ – HCN] (1), 288 (9), 257 (20), 256 [MH^+ – PhSH] (93), 231 (35), 216 (7), 153 (8), 147 (12), 146 [MH^+ – 2 PhSH] (19), 138 (11), 123 (7).

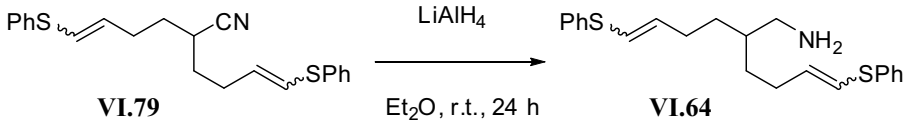
IR (film):

3057 and 3017 [w] (=C-H), 2926-2858 [m] (C-H), 2237 [w] (C≡N), 1608-1582 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1340 [w], 1088 [s], 1024 [s], 947 [s], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{22}H_{23}NS_2$) *Calculated*: C, 72.28; H, 6.34; N, 3.83; S, 17.54 %; *found*: C, 72.35; H, 6.34; N, 3.93; S, 17.46 %.

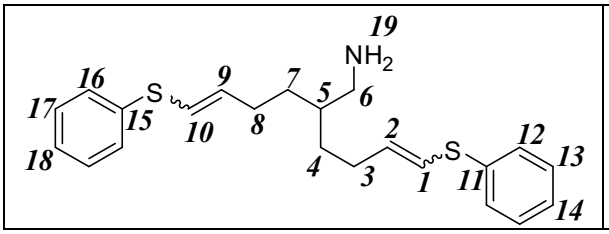
Synthesis of 6-(phenylthio)-2-(4-(phenylthio)but-3-enyl) hex-5-en-1-amine (VI.64)



VI.79 **VI.64**

Lithium aluminium hydride (0.104 g, 2.74 mmol, 2 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of cyano-divinylsulfide **VI.79** (0.50 g, 1.37 mmol, 1 equiv.) in diethylether (10 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (5 mL) and water (1 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (5 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 448 mg of the corresponding primary amine **VI.64** as a pale yellow oil. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 88%



Mol. Mass : 369.59 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{22}H_{27}NS_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.39-7.15 (10H, m, Ph), 6.25-6.13 (2H, m, H-1 and H-10), 6.04-5.92 (1H, m), 5.84 and 5.83 (1H, 2 dt, *J* = 9.1, 7.2 Hz) (H-2 and H-9), 2.75-2.63 (2H, m, H-6), 2.36-2.14 (4H, m, H-3 and H-8), 1.58-1.36 (5H, m, H-4, 5 and 7), 1.20 (2H, bs, H-19).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

137.2 and 136.9 (C-2*E* and C-9*E*), 136.6, 136.5 and 136.4 (C-11 and C-15), 133.5 and 133.3 (C-2*Z* and C-9*Z*), 129.2, 128.9, 128.8 and 128.7 (C-12, 13, 16 and 17), 126.4 and 126.3 (C-14 and C-18), 123.3 and 123.1 (C-1*Z* and C-10*Z*), 121.5 and 121.4 (C-1*E* and C-10*E*), 44.9 (C-6), 40.1 and 40.0 (C-5), 30.9, 30.8 and 30.7 (C-4 and C-7), 30.6, 30.5, 26.6 and 26.5 (C-3 and C-8).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

370 [MH^+] (100), 353 [$MH^+ - NH_3$] (2), 260 [MH^+ – PhSH] (32), 150 [MH^+ – 2 PhSH] (2).

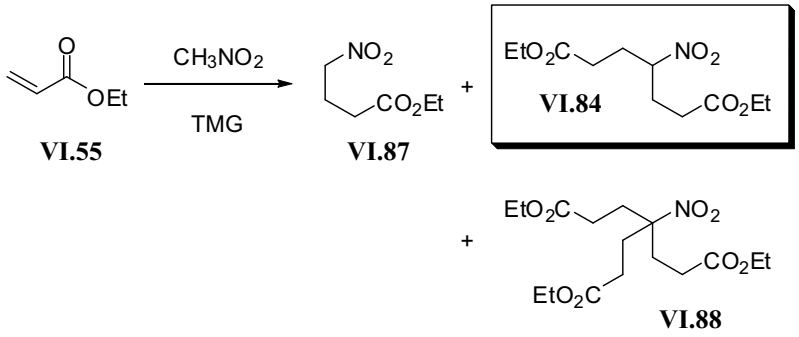
IR (film):

3377 [w] (N-H), 3070 and 3057 [w] (=C-H), 2916-2853 [m] (C-H), 1637-1582 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1300 [s] (C-N), 1090 [s], 1024 [s], 949 [s], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{22}H_{28}NS_2$) *Calculated:* 370.1663; *found:* 370.1663.

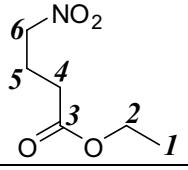
Synthesis of diethyl 4-nitroheptanedioate (VI.84)



VI.55 **VI.87** **VI.84** **VI.88**

Ethyl acrylate (20.0 mL, 0.185 mol, 1 equiv.) was added dropwise over a period of 2 h to a cold (0 °C) mixture of nitromethane (50 mL, 0.923 mol, 5 equiv.) and 1,1,3,3-tetramethylguanidine (4.8 mL, 36.93 mmol, 0.2 equiv.). Once the addition was finished, diethylether (100 mL) was added and the whole mixture was washed with 1 N aqueous HCl (200 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by fractional distillation under reduced pressure yielding ethyl 4-nitrobutanoate **VI.87** (bp 70 °C, oil bath 120 °C, 1.7 mbars, 6.13 g, 21% yield) and diethyl 4-nitroheptanedioate **VI.84** (bp 120 °C, oil bath 150 °C, 1.7 mbars, 10.66 g, 36% yield). The residue after distillation (nitro-triester **VI.88**, 5.26 g**)** was 95% pure by ^{1}H-NMR analysis.

Isolated yield : 36%

	**Mol. Mass :** 161.16 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_6H_{11}NO_4$ **R.N.** = [2832-16-8]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.49 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-6), 4.16 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, H-2), 2.47 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H-4), 2.32 (2H, quint (tt), *J* = 6.7 Hz, H-5), 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

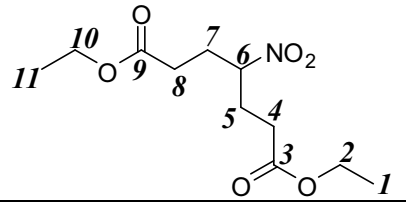
172.0 (C-3), 74.5 (C-6), 61.0 (C-2), 30.6 (C-4), 22.6 (C-5), 14.3 (C-1).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

162 [MH^+] (79), 116 [MH^+ – EtOH] (51), 115 [MH^+ – HNO_2] (100), 87 (35).

IR (film):

2984-2853 [w] (C-H), 1728 [s] (C=O), 1549 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1435 [m], 1375 [m] (NO_2 and C-NO_2), 1177 [s] (C-O), 1028 [m] cm^{-1}.



Mol. Mass : 261.27 $g.mol^{-1}$
Mol. Formula : $C_{11}H_{19}NO_6$
R.N. = [2985-49-1]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.73-4.58 (1H, m, H-6), 4.15 (4H, q, *J* = 7.2 Hz, H-2 and H-10), 2.43-2.06 (8H, m, H-4, 5, 7 and 8), 1.27 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, H-1 and H-11).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

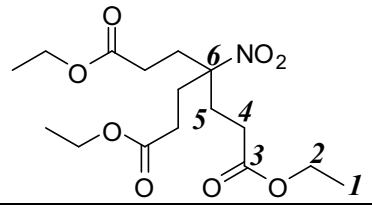
171.9 (+, C-3 and C-9), 86.8 (-, C-6), 61.1 (+, C-2 and C-10), 30.3 and 28.8 (+, C-4, 5, 7 and 8), 14.3 (-, C-1 and C-11).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

262 [MH^+] (28), 216 [MH^+ – EtOH] (15), 215 [MH^+ – HNO_2] (88), 185 (38), 169 [215^+ – EtOH] (14), 162 (55), 129 (22), 116, (39), 115 (100), 101 (16), 87 (38), 85 (25).

IR (film):

2982-2853 [m] (C-H), 1728 [s] (C=O), 1549 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1465-1423 [m], 1375-1327 [m] (NO_2 and C-NO_2), 1180-1165 [s] (C-O), 1028 [s] cm^{-1}.



Mol. Mass : 361.39 $g.mol^{-1}$
Mol. Formula : $C_{16}H_{27}NO_8$
R.N. = [86048-38-6]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

4.14 (6H, q, *J* = 7.2 Hz, H-2), 2.43-2.17 (12H, m, H-4 and H-5), 1.26 (9H, t, *J* = 7.2 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

171.9 (+, C-3), 92.1 (+, C-6), 61.1 (+, C-2), 30.4 and 28.8 (+, C-4 and C-5), 14.3 (-, C-1).

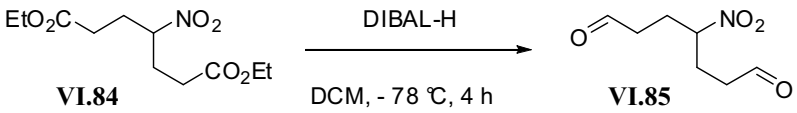
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

362 [MH^+] (10), 315 [MH^+ – HNO_2] (100), 269 [315^+ – EtOH] (32), 241 (7), 223 [315^+ – 2 EtOH] (73), 195 (8).

IR (film):

2982-2910 [m] (C-H), 1724 [s] (C=O), 1537 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1448 [m], 1377 and 1304 [m] (NO_2 and C-NO_2), 1177 [s] (C-O), 1020 [s], 860 [m] cm^{-1}.

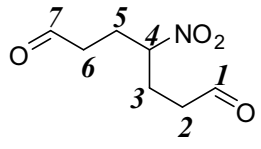
Synthesis of 4-nitroheptanedial (VI.85)



VI.84 **VI.85**

Diisobutylaluminium hydride (69.0 mL, 20% w/w solution in toluene, 83.73 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise to a cold (- 78 °C) solution of nitro-diester **VI.84** (8.75 g, 33.49 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (450 mL) in such a way that the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The reaction mixture was vigorously stirred for 4 h at - 78 °C before it was quenched by the slow addition of cold (- 78 °C) MeOH (4.4 mL). Again the internal temperature of the solution was kept under - 65 °C. The resulting white emulsion was slowly poured into ice-cold 1 N aqueous HCl (500 mL) and the resulting mixture was stirred for 15 min. at room temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 500 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 L), dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure to yield 4.13 g of 4-nitroheptanedial **VI.85**. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 71%

	**Mol. Mass :** 173.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{11}NO_4$ **R.N.** = [147189-43-3]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.78 (2H, bs, H-1 and H-7), 4.58 (1H, tt, *J* = 8.8, 5.1 Hz, H-4), 2.60 (4H, t, *J* = 7.0 Hz, H-2 and 6), 2.28-2.12 (4H, m, H-3 and H-5).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

199.7 (-, C-1 and C-7), 86.7 (-, C-4), 39.7 (+, C-2 and C-6), 26.0 (+, C-3 and 5).

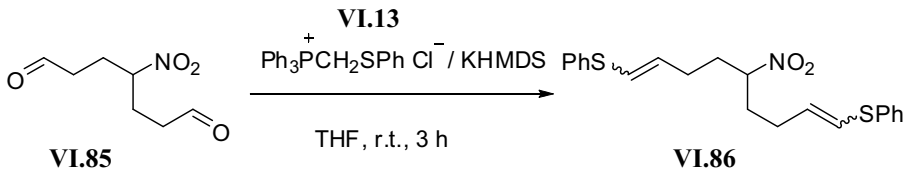
MS (APCI (-), 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

172 [M-1] (100), 154 (9), 117 (10), 116 (25).

IR (film):

2924-2853 [m] (C-H), 1718 [s] (C=O), 1543 [s] (NO_2 and C-NO_2), 1445-1358 [m] (NO_2 and C-NO_2), 852 [m] cm^{-1}.

Synthesis of (5-nitronona-1,8-diene-1,9-diyl)bis(phenyl sulfide) (VI.86)

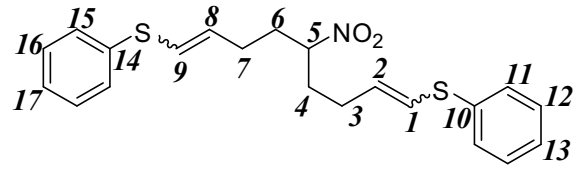


VI.85 **VI.86**

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (111 mL, 0.5 M in toluene, 55.45 mmol, 2.4 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (23.30 g, 55.45 mmol, 2.4 equiv.) in tetrahydrofuran (230 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of dialdehyde **VI.85** (4.0 g, 23.10 mmol, 1 equiv.) in

tetrahydrofuran (10 mL) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with water (400 mL), brine (400 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding the vinylsulfide **VI.86** (6.96 g) as a mixture of *E*/*Z* isomers.

Isolated yield : 78%



Mol. Mass : 385.54 $g.mol^{-1}$
Mol. Formula :
$C_{21}H_{23}NO_2S_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.39-7.16 (10H, m, Ph), 6.34-6.27 (1H, m, H-1*Z* and H-9*Z*), 6.26-6.18 (1H, m, H-1*E* and H-9*E*), 5.88-5.76 (1H, m, H-2*E* and H-8*E*), 5.74 (1H, dt, *J* = 9.3, 7.2 Hz, H-2*Z* and H-8*Z*), 4.63-4.51 (1H, m, H-5), 2.31 (2H, q (td), *J* = 7.4 Hz, H-3a and H-7a), 2.27-2.07 (4H, m) and 2.02-1.74 (2H, m) (H-3b, 4, 6 and 7b).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

135.8, 135.7 and 135.6 (-, C-10 and C-14), 132.2 and 131.9 (+, C-2*E* and C-8*E*), 129.5 (+, C-2*Z* and C-8*Z*), 129.3 and 129.2 (+, C-11, 12, 15 and 16), 126.8 and 126.7 (+, C-13 and C-17), 126.0 and 125.9 (+, C-1*Z* and C-9*Z*), 124.6 and 124.5 (+, C-1*E* and C-9*E*), 87.5, 87.3 and 87.2 (+, C-5), 33.3, 33.0 and 32.9 (-, C-4 and C-6), 29.4 (-, C-3*E* and C-7*E*), 25.6 and 25.5 (-, C-3*Z* and C-7*Z*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

386 [MH^+] (12), 339 [$MH^+ - HNO_2$] (15), 277 (15), 276 [MH^+ – PhSH] (100), 229 [339^+ – PhSH] (28), 228 (15), 149 (14), 147 (21), 123 (13), 119 [339^+ – 2 PhSH] (7).

IR (film):

3057 and 3016 [w] (=C-H), 2924-2849 [w] (C-H), 1610-1545 [m] (C=C, NO_2 and C-NO_2), 1477 and 1439 [s], 1377-1304 [m] (NO_2 and C-NO_2), 1090 [s], 1024 [s], 947 [s], 849 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

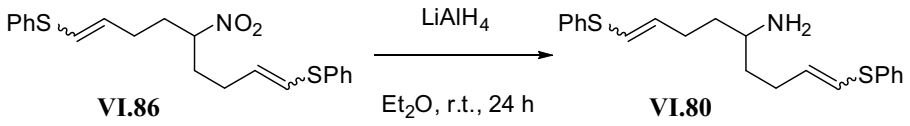
HRMS (ESI+, M+Na):

($C_{21}H_{23}NO_2NaS_2$) *Calculated:* 408.1068; *found:* 408.1071.

Elemental Analysis:

($C_{21}H_{23}NO_2S_2$) *Calculated*: C, 65.42; H, 6.01; N, 3.63; S, 16.63 %; *found*: C, 65.33; H, 5.98; N, 3.66; S, 16.03 %.

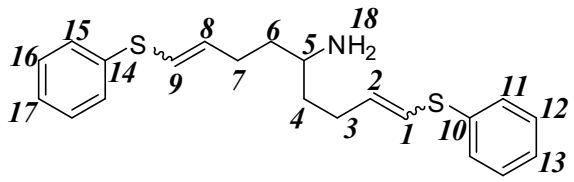
Synthesis of 1,9-bis(phenylthio)nona-1,8-dien-5-amine (VI.80)



VI.86 **VI.80**

Lithium aluminium hydride (0.886 g, 23.34 mmol, 3 equiv.) was carefully added to a cold (0 °C) solution of nitro-divinylsulfide **VI.86** (3.0 g, 7.78 mmol, 1 equiv.) in diethylether (80 mL). This mixture was stirred at room temperature for 24 h. After being re-cooled to 0 °C, the resulting mixture was diluted with diethylether (20 mL) and water (3 mL) was added. The resulting mixture was filtered and the filter cake was washed with diethylether (10 mL). The combined filtrates were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure yielding 2.53 g of the corresponding primary amine **VI.80** as a pale yellow oil. The crude product was > 95% pure according to ^{1}H-NMR spectroscopy.

Isolated yield : 91%



Mol. Mass : 355.56 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{21}H_{25}NS_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.38-7.15 (10H, m, Ph), 6.26-6.14 (2H, m, H-1 and H-9), 6.01 and 5.96 (1H, 2 ddd, *J* = 13.5, 6.8, 3.0 Hz, H-2*E* and H-8*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 9.2, 7.4 Hz, H-2*Z* and H-8*Z*), 2.85-2.72 (1H, m, H-5), 2.36 (2H, q (td), *J* = 7.6 Hz) and 2.42-2.15 (2H, m) (H-3 and H-7), 1.69-1.52 (2H, m) and 1.51-1.19 (6H, m) (H-4, 6 and 18).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.9 and 136.5 (C-2*E* and C-8*E*), 136.4 and 136.3 (C-10 and C-14), 133.1 and 132.9 (C-2*Z* and C-8*Z*), 129.1, 129.0, 128.8 and 128.7 (C-11, 12, 15 and 16), 126.4 and 126.3 (C-13 and C-17), 123.5 and 123.3 (C-1*Z* and C-9*Z*), 121.7 and 121.5 (C-1*E* and C-9*E*), 50.4 and 50.3 (C-5), 37.5, 37.4, 37.3 and 37.2 (C-4 and C-6), 30.0 and 29.9 (C-3*E* and C-7*E*), 26.1 and 26.0 (C-3*Z* and C-7*Z*).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

356 [MH^+] (21), 264 (18), 246 [MH^+ – PhSH] (18), 232 (6), 149 (5), 136 [MH^+ – 2 PhSH] (3).

IR (film):

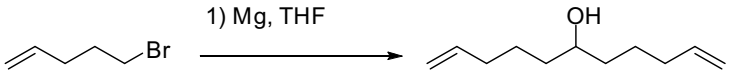
3369 [w] (N-H), 3072 and 3057 [w] (=C-H), 2914-2845 [m] (C-H), 1637-1582 [m] (C=C), 1477 and 1439 [s], 1350-1273 [m] (C-N), 1090 [s], 1024 [s], 947 [s], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures.

($C_{28}H_{33}NO_3S_3$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated*: C, 63.72; H, 6.30; N, 2.65; S, 18.23 %; *found*: C, 63.33; H, 6.42; N, 2.63; S, 17.81 %.

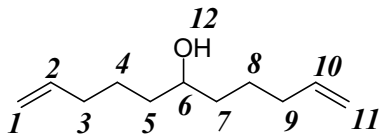
Synthesis of undeca-1,10-dien-6-ol (VI.89)



VI.93 **VI.89**

Mg (0.415 g, 17.08 mmol, 2.3 equiv.) and a crystal of iodine were covered by tetrahydrofuran (1.5 mL). A few drops of 5-bromopentene (2.2 mL, 18.57 mmol, 2.5 equiv.), dissolved in tetrahydrofuran (1.5 mL), were added and the mixture was gently heated to initiate the magnesium insertion reaction. Discoloration of the solution and an increase of the temperature were observed. The rest of the 5-bromopentene solution was added at once and the resulting mixture was diluted with additional tetrahydrofuran (5 mL). After being refluxed for 30 min., the mixture was cooled to room temperature and a solution of ethyl formate (0.6 mL, 7.43 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (1 mL) was added dropwise. After being again refluxed for 15 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. The resulting layers were separated. The organic layer was filtered through silica gel and celite, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to yield 1.18 g of alcohol **(VI.89)** as a yellow oil.

Isolated yield : 94%

	**Mol. Mass :** 168.28 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{11}H_{20}O$ **R.N.** = [69856-80-0]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

5.83 (2H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, H-2 and H-10), 5.03 (2H, dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, H-1*anti* and H-11*anti*), 4.97 (2H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn* and H-11*syn*), 3.71-3.53 (1H, m, H-6), 2.20-1.96 (4H, m, H-3 and H-9), 1.64-1.20 (9H, m, H-4, 5, 7, 8 and 12).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

138.6 (C-2 and C-10), 114.4 (C-1 and C-11), 71.3 (C-6), 36.7 (C-5 and C-7), 33.6 (C-3 and C-9), 24.8 (C-4 and C-8).

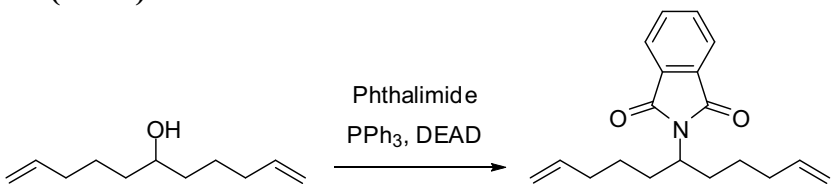
MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

169 [MH^+] (9), 151 [$MH^+ - H_2O$] (16), 109 (48), 95 (100), 83 (37), 81 (92), 69 [CH_2:$CHCH_2CH_2CH_2^+$] (32), 67 (25), 55 [CH_2:$CHCH_2CH_2^+$] (27).

IR (film):

3347 [m] (O-H), 3072 [w] (=C-H), 2987-2868 [s] (C-H), 1705 [w] and 1640 [s] (C=C), 1439-1413 [m], 1082 [w] (C-O), 997 [s], 911 [s] cm^{-1}.

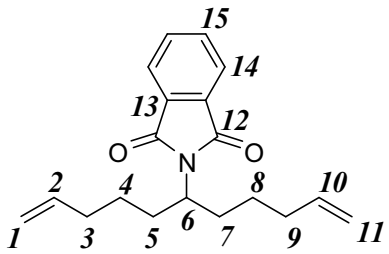
Synthesis of 2-(undeca-1,10-dien-6-yl)isoindoline-1,3-dione (VI.90)



VI.89 **VI.90**

Diethylazodicarboxylate (1.8 mL, 11.59 mmol, 1.5 equiv.) in tetrahydrofuran (2 mL) was added to a solution of undeca-1,10-dien-6-ol **VI.89** (1.30 g, 7.73 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (3.04 g, 11.59 mmol, 1.5 equiv.) and phthalimide (1.36 g, 9.27 mmol, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (50 mL). The colour of the solution turned from yellow to orange. The resulting mixture was stirred at room temperature for additional 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:20) yielding the title compound **VI.90** (1.45 g).

Isolated yield : 63%



Mol. Mass : 297.39 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{19}H_{23}NO_2$
R.N. = [491878-39-8]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.86-7.79 (2H, m) and 7.76-7.68 (2H, m) (H-14 and H-15), 5.75 (2H, ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, H-2 and H-10), 4.98 (2H, dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H-1*anti* et H-11*anti*), 4.93 (2H, bd, *J* = 10.2 Hz, H-1*syn* et H-11*syn*), 4.22 (1H, tt, *J* = 10.1, 5.1 Hz, H-6), 2.18-1.97 (6H, m) and 1.81-1.65 (2H, m) (H-3, 5, 7 and 9), 1.43-1.23 (4H, m, H-4 and H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

169.0 (C-12), 138.6 (C-2 and C-10), 134.1 and 123.4 (C-14 and C-15), 132.0 (C-13), 115.0 (C-1 and C-11), 52.1 (C-6), 33.5 (C-5 and C-7), 32.1 (C-3 and C-9), 26.1 (C-4 and C-8).

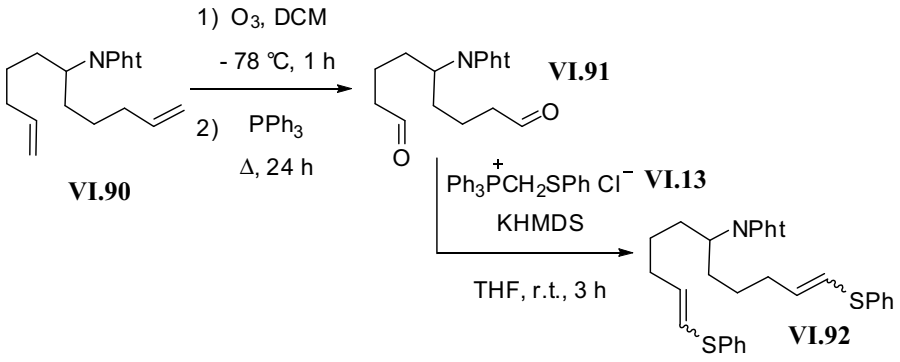
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

298 [MH^+] (55), 228 [$MH^+ - CH_2{:}CHCH_2CH_2CH_3$] (17), 188 (55), 174 (20), 160 (75), 148 [$PhtNH_2^+$] (100), 130 (69), 95 (18), 81 (22).

IR (film):

3076 [w] (=C-H), 2976-2858 [s] (C-H), 1771 and 1705 [s] (C=O), 1639 [s] and 1612 [m] (C=C), 1458-1446 [m], 1393-1334 [s] (C-N), 1171 [m], 1068 [s], 993 [s], 910 [s], 719 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-(1,11-bis(phenylthio)undeca-1,10-dien-6-yl) isoindoline-1,3-dione (VI.92)

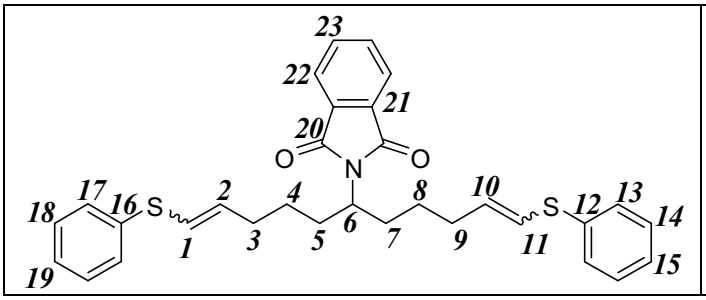


Phthalimide **VI.90** (1.30 g, 4.37 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dichloromethane (125 mL) and the resulting solution was cooled to - 78 °C.

A stream of ozone was bubbled through this solution for 1 h, at which point the reaction mixture turned blue. The resulting mixture was purged with argon for 5 min. before triphenylphosphine (2.75 g, 10.50 mmol, 2.4 equiv.) was added. The mixture was then allowed to warm to room temperature, then refluxed for 24 h and finally allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was directly used in the subsequent Wittig reaction.

A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (21 mL, 0.5 M in toluene, 10.50 mmol, 2.4 equiv.) was added to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.13** (4.41 g, 10.50 mmol, 2.4 equiv.) in tetrahydrofuran (45 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. before a solution of crude dialdehyde **VI.91** in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction mixture was kept at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with water (150 mL), brine (150 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:25) yielding the divinylsulfide **VI.92** (1.29 g) as a mixture of *E*/*Z* isomers.

Isolated yield : 57% (over 2 steps)



Mol. Mass :
513.71 g.mol^{-1}
Mol. Formula :
$C_{31}H_{31}NO_2S_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.87-7.80 (2H, m) and 7.78-7.69 (2H, m) (H-22 and H-23), 7.37-7.14 (10H, m, Ph), 6.26-6.17 (1H, m, H-1*Z* and H-11*Z*), 6.14 (1H, bd, *J* = 15.0 Hz, H-1*E* and H-11*E*), 5.91 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.9 Hz, H-2*E* and H-10*E*), 5.76 (1H, dt, *J* = 9.0, 7.3 Hz, H-2*Z* and H-10*Z*), 4.36-4.19 (1H, m, H-6), 2.36-2.18 (6H, m), 1.87-1.69 (2H, m) and 1.53-1.32 (4H, m) (H-3, 4, 5, 7, 8 and 9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

168.9 (C-20), 136.4 and 136.3 (C-12 and C-16), 134.2, 134.1 and 134.0 (C-23), 132.8 and 132.7 (C-2*E* and C-10*E*), 132.0 and 131.9 (C-21), 129.1, 128.9, 128.8 and 128.7 (C-2*Z*, C-10*Z*, C-13, 14, 17 and C-18), 126.3 (C-15 and C-19), 123.6-123.4, 121.8 and 121.7 (C-1, C-11 and C-22), 52.1, 51.9 and 51.7 (C-6), 32.8 and 32.1 (C-5 and C-7), 28.8 (C-3 and C-9), 26.3 and 26.2 (C-4 and C-8).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

514 [MH^+] (18), 404 [MH^+ – PhSH] (70), 378 (12), 367 [MH^+ – PhtNH] (47), 338 (23), 294 [MH^+ – 2 PhSH] (7), 257 [MH^+ – PhSH – PhtNH] (100), 228 (13), 189 (16), 147 (35).

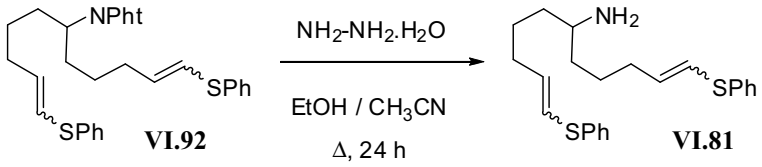
IR (film):

3057 and 3005 [w] (=C-H), 2924-2856 [m] (C-H), 1771 and 1699 [s] (C=O), 1610 [m] and 1583 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1393-1333 [m] (C-N), 1117-1024 [s], 949 [s], 872 [m], 739 [s], 719 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (EI+, $M^{+\bullet}$):

($C_{31}H_{31}NO_2S_2$) *Calculated:* 513.179623; *found:* 513.178339.

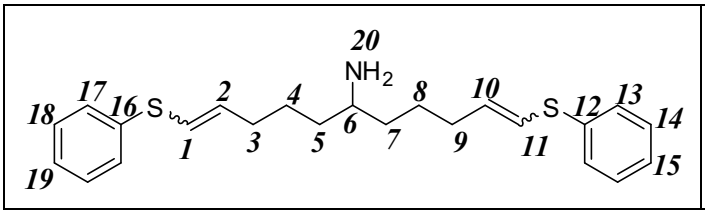
Synthesis of 1,11-bis(phenylthio)undeca-1,10-dien-6-amine (VI.81)



Hydrazine monohydrate (80 µL, 1.53 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of phthalimide **VI.92** (0.785 g, 1.53 mmol, 1 equiv.) in an acetonitrile / ethanol 1:1 mixture (v/v, 12 mL). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 8 h. The reaction was followed by TLC and a second equivalent of hydrazine monohydrate (80 µL, 1.53 mmol, 1 equiv.) was added to complete the reaction. This took another 16 h stirring at reflux. The reaction mixture was then cooled to room temperature. Concentrated aqueous HCl (37% v/v, 12 mL) was added and the resulting mixture was refluxed for 2 h. After being cooled to room temperature, the solution was filtered and the filter cake was washed with ethanol (10 mL). The filtrate was washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents

were removed under reduced pressure yielding the desired amine **VI.81** (0.486 g) as a yellow oil (> 95% pure by ^{1}NMR-analysis).

Isolated yield : 83%



Mol. Mass : 383.61 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{23}H_{29}NS_2$

A mixture of isomers

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.17 (10H, m, Ph), 6.22 (1H, dd, *J* = 9.2, 0.9 Hz, H-1*Z* and H-11*Z*), 6.16 (1H, bd, *J* = 15.0 Hz, H-1*E* and H-11*E*), 5.98 (1H, dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, H-2*E* and H-10*E*), 5.83 (1H, dt, *J* = 9.1, 7.3 Hz, H-2*Z* and H-10*Z*), 2.82-2.67 (1H, m, H-6), 2.34-2.23 (2H, bq, *J* = 7.2 Hz, H-3*Z* and H-9*Z*), 2.23-2.13 (2H, bq, *J* = 7.2 Hz, H-3*E* and H-9*E*), 1.63-1.23 (10H, m, H-4, 5, 7, 8 and 20).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

137.2 and 137.1 (C-2*E* and C-10*E*), 136.6 (C-12 and C-16), 133.4 and 133.3 (C-2*Z* and C-10*Z*), 129.1, 129.0, 128.9 and 128.7 (C-13, 14, 17 and 18), 126.3 and 125.9 (C-15 and C-19), 123.3 and 123.2 (C-1*Z* and C-11*Z*), 121.5 and 121.4 (C-1*E* and C-11*E*), 51.1 and 51.0 (C-6), 38.1 and 37.7 (C-5 and C-7), 33.7 and 33.4 (C-3*E* and C-9*E*), 29.3 and 29.1 (C-3*Z* and C-9*Z*), 25.9 and 25.8 (C-4 and C-8).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

384 [MH^+] (100), 274 [MH^+ – PhSH] (40), 260 (13), 164 [MH^+ – 2 PhSH] (4), 147 (7).

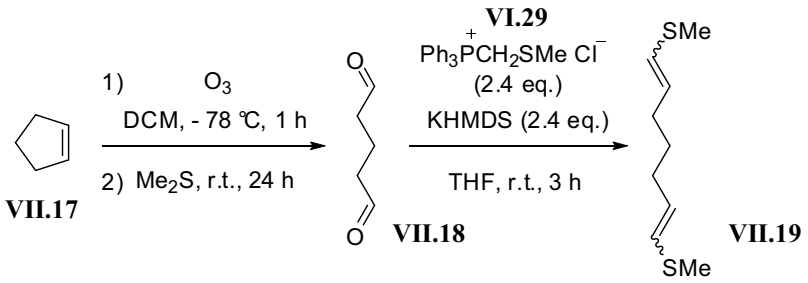
IR (film):

3377 [w] (N-H), 3072 and 3057 [w] (=C-H), 2924-2851 [s] (C-H), 1607-1583 [s] (C=C), 1477-1439 [s], 1352 and 1304 [w] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 949 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{23}H_{30}NS_2$) *Calculated:* 384.1820; *found:* 384.1827.

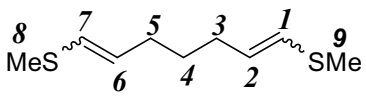
Synthesis of 1,7-bis(methylthio)hepta-1,6-diene (VII.19)



Cyclopentene **VII.17** (1.5 mL, 17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dichloromethane (125 mL) and the resulting solution was cooled to - 78 °C. A stream of ozone was bubbled through this solution for 1 h, at which point the reaction mixture turned blue. The resulting mixture was purged with argon for 5 min. before dimethylsulfide (6.2 mL, 85 mmol, 5 equiv.) was added. The mixture was then allowed to warm to room temperature. After 1 h to room temperature, the resulting solution was added into a cold (0 °C) freshly generated Wittig ylide prepared by slow addition of potassium bis(trimethylsilyl)amide (81.6 mL, 0.5 M in toluene, 40.8 mmol, 2.4 equiv.) to a cold (0 °C) suspension of the phosphonium salt **VI.29** (14.64 g, 40.8 mmol, 2.4 equiv.) in tetrahydrofuran (180 mL) (stired at 0 °C prior to

dialdehyde addition). The reaction mixture was kept at room temperature for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with water (400 mL), brine (400 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethylether. The resulting precipitated triphenylphosphine oxide was removed by filtration. Silica gel was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:10) yielding the divinylsulfide **VII.19** (1.54 g) as a mixture of *E*/*Z* isomers.

Isolated yield : 48% (over 2 steps)

	**Mol. Mass :** 188.35 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{16}S_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

6.04-5.94 (1H, ddt, *J* = 15.0, 4.1, 1.2 Hz, H-1*E* and H-7*E*), 5.90 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1*Z* and H-7*Z*), 5.55 (dt, *J* = 9.2, 7.2 Hz) and 5.51 (dt, *J* = 9.3, 7.3 Hz) (1H, H-2*Z* and H-6*Z*), 5.43 (1H, dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, H-2*E* and H-6*E*), 2.28 (3H, s, H-8*Z* and H-9*Z*), 2.24 (3H, s, H-8*E* and H-9*E*), 2.18-2.06 (4H, m, H-3 and H-5), 1.55-1.43 (2H, m, H-4).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

189 [MH^+] (79), 141 [$MH^+ - CH_3SH$] (70), 95 (35), 93 [$MH^+ - 2\ CH_3SH$] (54), 61 [$CH_3SCH_2^+$] (100).

VIII.6. Hydroamination Reactions

VIII.6.1. Intramolecular hydroamination of terminal olefins using n-butyllithium[68]

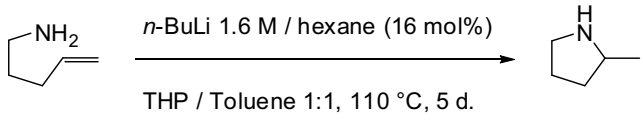
VIII.6.1.1. General Procedure

n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.16 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of aminoolefin (300-500 mg, 1 equiv.) in tetrahydropyran / toluene 1:1(v/v, 0.5 M) placed in a Schlenk tube. The solution was stirred at 110 °C (oil bath temperature) for the given time period. After cooling to room temperature, diethyl ether (10 mL), followed by water (10 mL) and a 1 M aqueous solution of HCl (5 mL), was added. The solvents were removed *in vacuo* and the residual solid was partitioned between diethyl ether (10 mL) and water (10 mL) containing pellets of KOH (300 mg). The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed carefully under reduced pressure (cold (0 °C) bath in the case of secondary amines).

[68] Quinet, C.; Jourdain, P.; Hermans, C.; Ates, A.; Lucas, I.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1077.

VIII.6.1.2. Synthesis of pyrrolidines

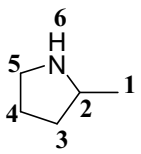
Synthesis of 2-methylpyrrolidine (II.23)



II.22 **II.23**

Prepared according to the general procedure starting from 300 mg of starting material (110 °C, 5 d.) and the residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) yielding 258 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 86%

	**Mol. Mass :** 85.15 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_5H_{11}N$ **R.N.** = [765-38-8]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.13-2.95 (2H, m, H-2 and H-5a), 2.80 (1H, ddd, *J* = 12.9, 9.9, 8.5 Hz, H-5b), 1.93-1.62 (4H, m, H-3 and H-4), 1.28-1.16 (1H, m, H-6), 1.14 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

54.5 (C-2), 46.7 (C-5), 33.7 (C-3), 25.7 (C-4), 21.2 (C-1).

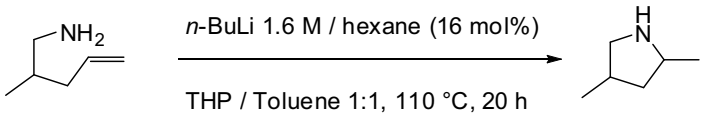
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

85 [$M^{+\bullet}$] (19), 84 (18), 70 [$M^{+\bullet}$-$CH_3^{\bullet}$] (100), 57 (45), 56 (22).

IR (KBr):

3396 [m] (N-H), 2959-2870 [s] (C-H), 1630 [m], 1530 [m], 1452-1410 [s], 1348 [m] (C-N), 1198 [w], 814 [w], 729 [w] cm^{-1}.

Synthesis of 2,4-dimethylpyrrolidine (II.152)

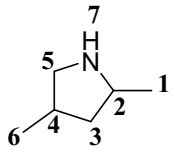


II.151 **II.152**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (110 °C, 20 h) and the residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) yielding 466 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 93%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 58 : 42

	**Mol. Mass :** 99.17 $g.mol^{-1}$ **Mol. Formula :** $C_6H_{13}N$ **R.N.** = [40465-44-9] *cis*-(2R,4S); [73604-50-9] *trans*-(S,S)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

cis: 3.26-3.13 (1H, m, H-2), 3.04 (1H, dd, *J* = 10.6, 7.9 Hz, H-5a), 2.56 (1H, dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, H-5b), 2.27-2.13 (1H, m, H-4), 2.13-2.03 (1H, m, H-3a), 1.17 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-1), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6), 0.91-0.81 (1H, m, H-3b).

trans: 3.26-3.13 (2H, m, H-2 and H-5a), 2.39 (1H, dd, *J* = 10.6, 7.6 Hz, H-5b), 2.27-2.13 (1H, m, H-4), 1.48 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H-3), 1.15 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-1), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-6).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

55.1 (C-5*trans*), 54.1 (C-5*cis*), 55.1 (C-2*cis*), 53.6 (C-2*trans*), 43.4 (C-3*cis*), 41.9 (C-3*trans*), 34.7 and 33.4 (C-4), 21.6 and 21.5 (C-1), 19.6 and 19.3 (C-6).

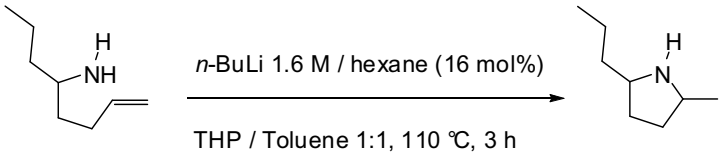
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

99 [$M^{+\bullet}$] (5), 84 [$M^{+\bullet}$-$CH_3^{\bullet}$] (100), 57 (47).

IR (film):

3341 [w] (N-H), 2957-2872 [s] (C-H), 1624 [w], 1533 [w], 1456 [m], 1379 [m] (C-N), 1128 [w], 1082 [w], 837 [w], 775 [w] cm^{-1}.

Synthesis of 2-methyl-5-propylpyrrolidine (III.66)

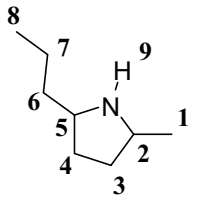


III.53 **III.66**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (110 °C, 3 h) and the residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) yielding 366 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 73%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 28 : 72

	**Mol. Mass :** 127.23 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{17}N$ **R.N.** = [90886-40-1]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

trans: 3.25 (1H, sext (qt), *J* = 6.5 Hz, H-2), 3.14 (1H, quint (tt), *J* = 6.6 Hz, H-5), 2.07-1.87 (2H, m) and 1.53-1.18 (6H, m) (H-3, 4, 6 and 7), 1.10 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-1), 0.90 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H-8).

cis: 3.06 (1H, sext (qt), *J* = 6.8 Hz, H-2), 2.96 (1H, quint (tt), *J* = 6.5 Hz, H-5), 1.86-1.77 (2H, m) and 1.53-1.18 (6H, m) (H-3, 4, 6 and 7), 1.15 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-1), 0.90 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H-8).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

trans: 58.0 (C-5), 53.4 (C-2), 39.7, 34.7 and 33.0 (C-3, 4 and 6), 20.7 (C-7), 22.2 (C-1), 14.4 (C-8).

cis: 59.7 (C-5), 54.7 (C-2), 39.2, 33.4 and 32.1 (C-3, 4 and 6), 20.8 (C-7), 21.5 (C-1), 14.5 (C-8).

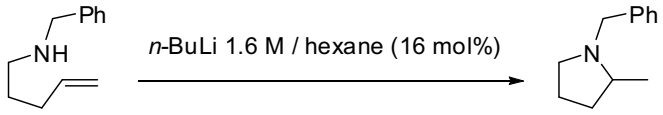
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

127 [$M^{+\bullet}$] (1), 112 [$M^{+\bullet}$-$CH_3^\bullet$] (1), 86 (9), 84 [$M^{+\bullet}$-$CH_2CH_2CH_3^\bullet$] (100), 72 (31), 70 (10), 67 (9).

IR (film):

3393 [m] (N-H), 2957-2870 [s] (C-H), 1628 [w], 1458 and 1400 [m], 1375 [w] (C-N), 1132 [w], 1097 [w], 808 [w], 735 [w] cm^{-1}.

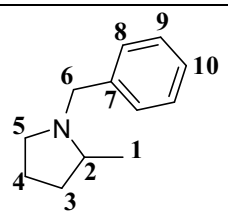
Synthesis of 1-benzyl-2-methylpyrrolidine (III.26)



III.24 **III.26**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (THP, 90 °C, 1 h) and the residue was purified by distillation under reduced pressure (100 °C, 2 mbars) yielding 394 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 79%

	**Mol. Mass :** 175.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}N$ **R.N.** = [774-91-4]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.35-7.15 (5H, m, Ph), 4.01 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H-6a), 3.12 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H-6b), 2.95-2.83 (1H, m, H-5a), 2.37 (1H, sext (qt), *J* = 7.7 Hz, H-2), 2.08 (1H, q (dt), *J* = 9.1 Hz, H-5b), 2.00-1.84 (1H, m), 1.80-1.53 (2H, m) and 1.52-1.35 (1H, m) (H-3 and H-4), 1.17 (3H, d, *J* = 5.7 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.3 (C-7), 128.9 and 128.0 (C-8 and C-9), 126.6 (C-10), 59.5 (C-6), 58.3 and 54.0 (C-2 and C-5), 32.7 and 21.4 (C-3 and C-4), 19.1 (C-1).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

176 [MH^+] (69), 160 [$MH^+ - CH_4$] (100), 91 [$PhCH_2^+$] (49).

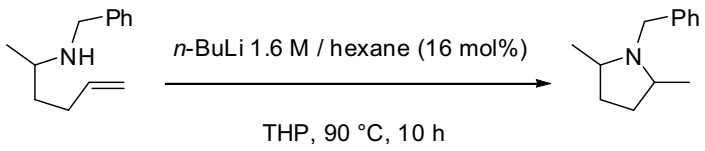
IR (KBr):

3063 and 3028 [w] (=C-H), 2963-2869 [m] (C-H), 1495 [m], 1454 [m], 1374 [m] (C-N), 1140 [w], 736 [m], 697 [s] cm^{-1}.

HRMS (EI+, $M^{+\bullet}$):

($C_{12}H_{17}N$) *Calculated:* 175.136100; *found:* 175.136060.

Synthesis of 1-benzyl-2,5-dimethylpyrrolidine (III.29)

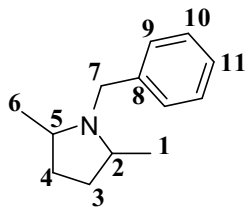


III.27 **III.29**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (THP, 90 °C, 10 h) and the residue was purified by distillation under reduced pressure (125 °C, 2 mbars) yielding 396 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 79%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 85 : 15

	**Mol. Mass :** 189.30 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{19}N$ **R.N.** = [4209-68-1] *cis*-(S,R), [4209-71-6] and [119008-53-6] *trans*-(R,R), [153481-73-3] *trans*-(S,S).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

cis: 7.41-7.20 (5H, m, Ph), 3.76 (2H, s, H-7), 2.64-2.48 (2H, m, H-2 and H-5), 1.87-1.70 (2H, m, H-3a and H-4a), 1.46-1.31 (2H, m, H-3b and H-4b), 1.07 (6H, d, J = 6.1 Hz, H-1 and H-6).

trans: 7.41-7.20 (5H, m, Ph), 3.85 (1H, d, J = 13.8 Hz, H-7a), 3.52 (1H, d, J = 13.8 Hz, H-7b), 3.07-2.98 (2H, m, H-2 and H-5), 2.07-1.96 (2H, m, H-3a and H-4a), 1.46-1.31 (2H, m, H-3b and H-4b), 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz, H-1 and H-6).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

cis: 139.4 (C-8), 129.5 and 128.1 (C-9 and C-10), 126.8 (C-11), 59.6 (C-2 and C-5), 55.2 (C-7), 31.5 (C-3 and C-4), 20.8 (C-1 and C-6).

trans: 140.9 (C-8), 128.7 and 128.2 (C-9 and C-10), 126.6 (C-11), 55.1 (C-2 and C-5), 51.9 (C-7), 31.1 (C-3 and C-4), 17.3 (C-1 and C-6).

MS (CI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

190 [MH^+] (8), 91 [$PhCH_2^+$] (100).

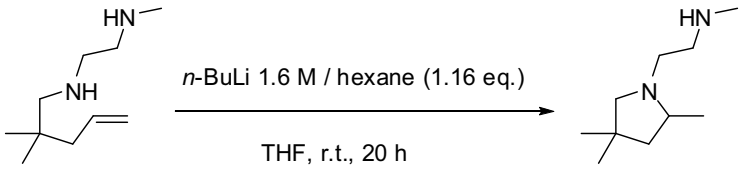
IR (KBr):

3062 and 3026 [w] (=C-H), 2960-2868 [s] (C-H), 1494 [m], 1453 [m], 1372 [m] (C-N), 1207 [w], 730 [m], 697 [s] cm^{-1}.

HRMS (EI+, $M^{+\bullet}$):

($C_{13}H_{19}N$) *Calculated:* 189.1517; *found:* 189.1512.

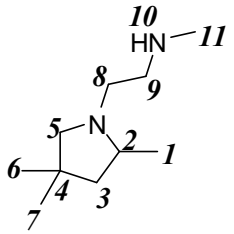
Synthesis of *N*-methyl-2-(2,4,4-trimethylpyrrolidin-1-yl) ethanamine (VII.50)



VII.49 **VII.50**

n-BuLi (1.6 M/hexanes, 640 µl, 1.02 mmol, 1.16 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of aminoolefin (150 mg, 0.88 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (1.8 mL, 0.5 M) placed in a Schlenk tube. The resulting solution was stirred at room temperature for 20 h. Diethyl ether (5 mL) and water (5 mL) were added and the resulting layers were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by distillation under reduced pressure (70 °C, 1.5 mbars) yielding 105 mg of pyrrolidine **VII.50** as a colourless oil.

Isolated yield : 70%

	**Mol. Mass :** 170.30 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{22}N_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

2.93 (1H, ddd, *J* = 11.8, 8.4, 6.9 Hz), 2.68-2.57 (2H, m) and 2.11 (1H, ddd, *J* = 11.8, 5.3, 4.3 Hz) (H-8 and H-9), 2.83 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-5a), 2.44 (3H, s, H-11), 2.52-2.33 (1H, m, H-2), 1.94 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-5b), 1.68 (1H, dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz, H-3a), 1.25 (1H, dd, *J* = 12.4, 9.1 Hz, H-3b), 1.09 (3H, s) and 1.01 (3H, s) (H-6 and H-7), 1.06 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

68.8 (+, C-5), 60.5 (-, C-2), 53.7 and 50.8 (+, C-8 and C-9), 49.2 (+, C-3), 36.7 (-, C-11), 35.8 (+, C-4), 30.9 and 29.5 (-, C-6 and C-7), 19.8 (-, C-1).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

171 [MH^+] (58), 140 [$MH^+ - CH_3NH_2$] (100), 114 (12).

IR (film):

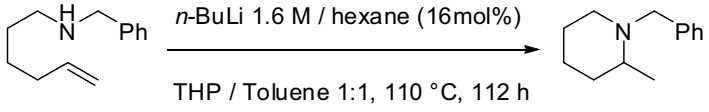
3327 [w] (N-H), 2953-2866 [s] (C-H), 1466 [m], 1375 [m] (C-N), 1117 [w] cm^{-1}.

HRMS (EI+, M+1):

($C_{10}H_{23}N_2$) *Calculated:* 171.186124; *found:* 171.185889.

VIII.6.1.3. Synthesis of piperidines

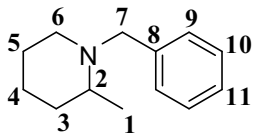
Synthesis of 1-benzyl-2-methylpiperidine (III.42)



III.40 **III.42**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (110 °C, 112 h) and the residue was purified by distillation under reduced pressure (125 °C, 1 mbar) yielding 413 mg of the desired piperidine.

Isolated yield : 83%

	**Mol. Mass :** 189.30 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{19}N$ **R.N.** = [777-38-8]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.18 (5H, m, Ph), 4.00 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-7a), 3.19 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-7b), 2.30 (1H, dt, *J* = 12.0, 3.7 Hz, H-6a), 2.35-2.21 (1H, m, H-2), 1.94 (1H, dt, *J* = 11.5, 3.4 Hz, H-6b), 1.70-1.57 (2H, m) and 1.57-1.20 (4H, m) (H-3, 4 and 5), 1.17 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-1).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

140.0 (C-8), 129.2 and 128.2 (C-9 and C-10), 126.8 (C-11), 58.8 (C-7), 56.6 (C-2), 52.4 (C-6), 35.0, 26.3 and 24.2 (C-3, C-4 and C-5), 19.6 (C-1).

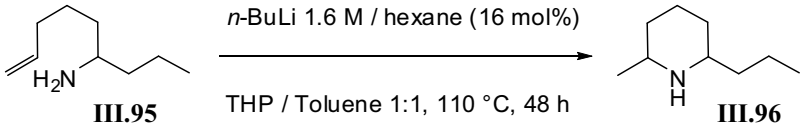
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

189 [$M^{+\bullet}$] (17), 174 [$M^{+\bullet}$-$CH_3^{\bullet}$] (100), 91 [$PhCH_2^{+}$] (70).

IR (film):

3085 [w], 3063 [m] and 3027 [m] (=C-H), 2963-2788 [s] (C-H), 1494 [m], 1452 [s], 1373 [s] (C-N), 1329 [m], 1133 [m], 1116 [s], 1066 [s], 730 [s], 697 [s] cm^{-1}.

Synthesis of 2-methyl-6-propylpiperidine (III.96) : (±)-Dihydropinidine

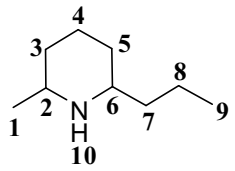


III.95 **III.96**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (110 °C, 48 h) and the residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1 mbar) yielding 425 mg of the desired piperidine.

Isolated yield : 85%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 75 : 25

	**Mol. Mass :** 141.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{19}N$ **R.N.** = [65337-42-0] *cis*-(2S,6R), [65266-41-3] *cis*-(2R,6S)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

cis: 2.67-2.57 (1H, m, H-2), 2.55-2.44 (1H, m, H-6), 1.80-1.72 (1H, m), 1.70-1.52 (2H, m), 1.50-1.18 (6H, m) and 1.04-0.96 (2H, m) (H-3, 4, 5, 7, 8 and 10), 1.07 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-1), 0.94-0.82 (3H, m, H-9).

trans: 3.12-3.02 (1H, m, H-2), 2.95-2.87 (1H, m, H-6), 1.80-1.72 (1H, m), 1.70-1.52 (2H, m), 1.50-1.18 (6H, m) and 1.04-0.96 (2H, m) (H-3, 4, 5, 7, 8 and 10), 1.09 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-1), 0.94-0.82 (3H, m, H-9).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

cis: 57.0 (C-6), 52.7 (C-2), 39.9, 34.6, 32.5, 25.1 and 19.3 (C-3, 4, 5, 7 and 8), 23.3 (C-1), 14.5 (C-9).

trans: 50.7 (C-6), 46.1 (C-2), 40.6, 38.4, 32.3, 26.1 and 19.5 (C-3, 4, 5, 7 and 8), 22.9 (C-1), 14.3 (C-9).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

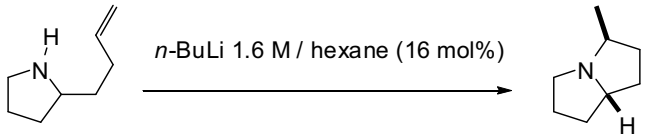
142 [MH^+] (48), 83 (48), 69 (100).

IR (film):

3337 [w] (N-H), 2955-2856 [s] (C-H), 1653-1570 [w], 1460-1439 [m], 1377 [m] (C-N), 1308 [w], 1126 [w], 795 [w], 748 [w], 721 [w] cm^{-1}.

VIII.6.1.4. Synthesis of bicycles

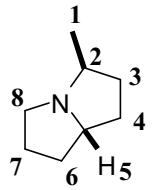
Synthesis of *cis*-3-methylpyrrolizidine (III.68)



III.67 **III.68**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (110 °C, 2 h) and the residue was purified by vacuum transfer (30 °C, 1 mbar) yielding 415 mg of the desired pyrrolizidine as a single isomer according to ^{1}H NMR spectroscopy.

Isolated yield : 83%

	**Mol. Mass :** 125.21 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_8H_{15}N$ **R.N.** = [19451-50-4] *cis*-(S,S)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.61 (1H, quint (dddd), *J* = 7.0 Hz, H-5), 2.96 (1H, dt, *J* = 10.8, 6.5 Hz, H-8a), 2.68-2.57 (2H, m, H-2 and H-8b), 2.06-1.98 (1H, m), 1.97-1.70 (4H, m) and 1.54-1.32 (3H, m) (H-3, 4, 6 and 7), 1.13 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

65.0 (C-5), 62.3 (C-2), 53.5 (C-8), 35.8 (C-3), 33.1 (C-6), 32.4 (C-4), 25.9 (C-7), 21.2 (C-1).

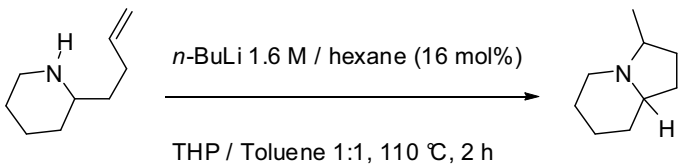
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

125 [$M^{+\bullet}$] (6), 124 (53), 110 [$M^{+\bullet}$-$CH_3^{\bullet}$] (17), 108 (43), 105 (15), 97 (36), 96 (24), 91 (16), 83 (28), 82 (56), 80 (57), 77 (61), 70 (26), 69 (100), 67 (35), 65 (20), 55 (67), 53 (22), 51 (18).

IR (film):

3391 [s], 2957-2866 [s] (C-H), 1649-1560 [s], 1456-1381 [m], 1356 [m] (C-N), 1090 [w], 1036 [w], 800 [w], 702 [w] cm^{-1}.

Synthesis of 3-methylindolizidine (III.70)

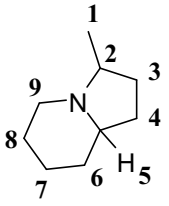


III.69 **III.70**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material (110 °C, 2 h) and the residue was purified by vacuum transfer (30 °C, 1 mbar) yielding 302 mg of the desired indolizidine.

Isolated yield : 76%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 93 : 7

	**Mol. Mass :** 139.24 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_9H_{17}N$ **R.N.** = [68344-43-4] *trans*-(8S,3R), [68344-39-8] *cis*-(S,S)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

cis: 3.14 (1H, bd, *J* = 10.7 Hz, H-5), 2.16-2.04 (1H, m, H-2), 1.93-1.61 (7H, m), 1.59-1.46 (1H, m) and 1.41-1.13 (4H, m) (H-3, 4, 6, 7, 8 and 9), 1.11 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, H-1).

trans: 2.92 (1H, bd, *J* = 11.6 Hz, H-5), 2.16-2.04 (1H, m, H-2), 1.93-1.61 (7H, m), 1.59-1.46 (1H, m) and 1.41-1.13 (4H, m) (H-3, 4, 6, 7, 8 and 9), 0.97 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-1).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

65.7 (C-5), 60.6 (C-2), 51.3 (C-9), 31.3 (C-3), 30.4 (C-6), 29.1 (C-4), 25.5 and 24.5 (C-7 and C-8), 18.4 (C-1).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

139 [$M^{+\bullet}$] (11), 138 (30), 136 (20), 124 [$M^{+\bullet}$-$CH_3^{\bullet}$] (100), 96 (17), 84 (68), 82 (28), 80 (14), 69 (35), 67 (16), 55 (43).

IR (film):

3398 [w], 2957-2856 [s] (C-H), 2787-2714 [w], 1664 [m], 1441-1373 [m] (C-N), 1200-1067 [m], 806 [w], 739 [w] cm^{-1}.

VIII.6.2. Intramolecular hydroamination of terminal olefins using samarium[72]

VIII.6.2.1. General Procedures

Procedure A : Using SmI_2 and $NaN(TMS)_2$

A solution of SmI_2 0.1 M in tetrahydrofuran (0.1 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of aminoolefin (1 equiv.) in tetrahydrofuran (0.5 M) placed in a flame-dried Schlenk tube. To this mixture, a solution of $NaN(TMS)_2$ (2 M in THF, 0.2 equiv.) was added and the resulting solution was stirred at 60 °C for 24 h. Diethyl ether and water were added and the resulting layers were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed carefully *in vacuo* (cold (0 °C) bath in the case of secondary amines). The residue was purified by vacuum transfer yielding the pure nitrogen-containing heterocycle.

[72] Quinet, C.; Ates, A.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, *49*, 5032.

Procedure B : Using $Sm[N(TMS)_2]_3$

A solution of aminoolefin (100 mg, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (0.5 M) was added at room temperature to solid $Sm[N(TMS)_2]_3$ (0.1 equiv.) placed in a flame-dried Schlenk tube. The resulting solution was stirred at 60 °C (oil bath temperature) for 24 h. Diethyl ether (10 mL) and water (5 mL) were added and the resulting layers were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed carefully *in vacuo* (cold (0 °C) bath in the case of secondary amines). The residue was purified by vacuum transfer yielding the pure nitrogen-containing heterocycle.

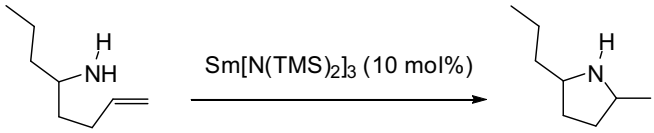
Procedure C : Using SmI_3 and $NaN(TMS)_2$

A solution of $NaN(TMS)_2$ (2 M in THF, 0.3 equiv.) was added to a solution of SmI_3 (0.1 equiv.) in toluene (0.5 M) placed in a flame-dried Schlenk tube. To this mixture, aminoolefin (100 mg, 1 equiv.) in toluene was added and the resulting solution was stirred at 110 °C (oil bath temperature) for 24 h. The corresponding nitrogen heterocycles were obtained following the same work-up and purification method in previous protocol.

VIII.6.2.2. Applications

The analytical data for the following compounds were described in chapter VIII.6.1.

Synthesis of 2-methyl-5-propylpyrrolidine (III.66)



III.53 **III.66**

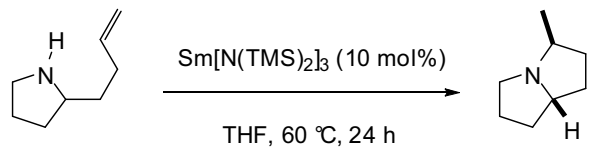
Prepared according to the procedure B and the residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1.5 mbars) yielding 95 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 95%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 28 : 72

For analytical data : see p. 567-568.

Synthesis of *cis*-3-methylpyrrolizidine (III.68)



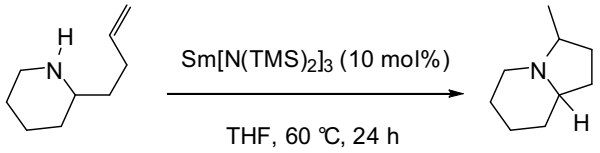
III.67 **III.68**

Prepared according to the procedure B and the residue was purified by vacuum transfer (30 °C, 1 mbar) yielding 86 mg of the desired pyrrolizidine as a single isomer according to ^{1}H NMR spectroscopy.

Isolated yield : 86%

For analytical data : see p. 576-577.

Synthesis of 3-methylindolizidine (III.70)



III.69 **III.70**

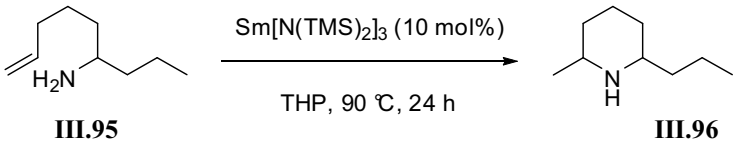
Prepared according to the procedure B and the residue was purified by vacuum transfer (30 °C, 1 mbar) yielding 61 mg of the desired indolizidine.

Isolated yield : 61%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 55 : 45

For analytical data : see p. 577-579.

Synthesis of 2-methyl-6-propylpiperidine (III.96) : (±)-Dihydropinidine



III.95 **III.96**

Prepared according to the procedure B and the residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1 mbar) yielding 82 mg of the desired piperidine.

Isolated yield : 82%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 85 : 15

For analytical data : see p. 575-576.

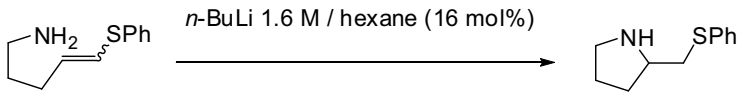
VIII.6.3. Intramolecular hydroamination of vinylsulfides using n-butyllithium

VIII.6.3.1. General Procedure

n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.16 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of amino-vinylsulfide (1 equiv.) in tetrahydrofuran (0.5 M) placed in a Schlenk tube. The solution was stirred at the given temperature for the given time period. Diethyl ether (10 mL), followed by water (10 mL), was added and the resulting layers were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure.

VIII.6.3.2. Synthesis of pyrrolidines

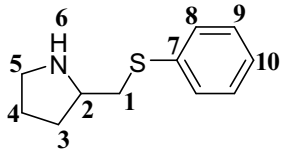
Synthesis of 2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine (VI.39)



VI.4 **VI.39**

Prepared according to the general procedure starting from 400 mg of starting material **VI.4** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (110 °C, turbo pump, 3.10^{-3} mbar) yielding 374 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 93%

	**Mol. Mass :** 193.31 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{11}H_{15}NS$ **R.N.** = [106865-52-5]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.41-7.13 (5H, m, Ph), 3.28 (1H, quint (tt), J = 6.8 Hz, H-2), 3.09-2.96 (3H, m, H-1 and H-5a), 2.96-2.82 (1H, m, H-5b), 2.01-1.88 (1H, m, H-3a), 1.88-1.67 (3H, m, H-4 and H-6), 1.55-1.40 (1H, m, H-3b).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.8 (-, C-7), 129.4 and 129.1 (+, C-8 and C-9), 126.1 (+, C-10), 57.8 (+, C-2), 46.6 (-, C-5), 40.3 (-, C-1), 31.3 (-, C-3), 25.5 (-, C-4).

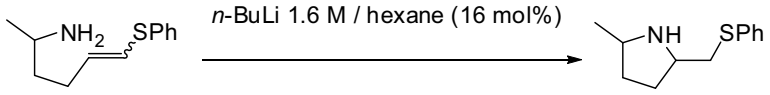
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

194 [MH^+] (59), 177 (10), 149 (15), 135 (11), 123 (66), 116 (11), 96 (10), 84 [MH^+ – PhSH] (100).

IR (film):

3333 [w] (N-H), 3055 [w] (=C-H), 2961-2868 [s] (C-H), 1620 [w] and 1583 [m] (C=C), 1479 [s], 1437 [s], 1393 [s] and 1339 [m] (C-N), 1088 [s], 1024 [s], 812 [m], 737 [s], 691 [s] (C-S) cm^{-1}.

Synthesis of 2-methyl-5-(phenylthiomethyl)pyrrolidine (VI.40)

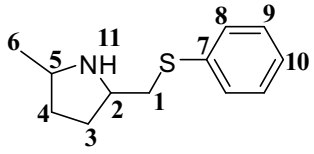


VI.5 **VI.40**

Prepared according to the general procedure starting from 150 mg of starting material **VI.5** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (130 °C, turbo pump, 4.10^{-3} mbar) yielding 119 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 79%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 25 : 75

	**Mol. Mass :** 207.34 $g.mol^{-1}$ **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

trans: 7.34-7.08 (5H, m, Ph), 3.47 (1H, quint (tt), *J* = 6.8 Hz, H-2), 3.35-3.22 (1H, m, H-5), 2.98 (2H, dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, H-1), 2.15-1.71 (3H, m, H-3a, 4a and 11), 1.61-1.41 (1H, m, H-3b), 1.41-1.21 (1H, m, H-4b), 1.17 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-6).

cis: 7.34-7.08 (5H, m, Ph), 3.35-3.22 (1H, m, H-2), 3.20-3.11 (1H, m, H-5), 3.05 (2H, t (dd), *J* = 6.1 Hz, H-1), 2.15-1.71 (3H, m, H-3a, 4a and 11), 1.61-1.41 (1H, m, H-3b), 1.41-1.21 (1H, m, H-4b), 1.14 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.5 (-, C-7), 129.4, 129.2 and 129.0 (+, C-8 and C-9), 126.0 (+, C-10*trans*), 125.9 (+, C-10*cis*), 57.9 (+, C-2*trans*), 56.8 (+, C-2*cis*), 54.5 (+, C-5*cis*), 46.6 (+, C-5*trans*), 40.8 (-, C-1*trans*), 40.4 (-, C-1*cis*), 34.4 (-, C-4*trans*), 33.1 (-, C-4*cis*), 32.0 (-, C-3*trans*), 31.1 (-, C-3*cis*), 21.8 (+, C-6*trans*), 21.7 (+, C-6*cis*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (5), 191 [$MH^+ - NH_3$] (12), 123 (5), 98 [MH^+ – PhSH] (100), 81 (5).

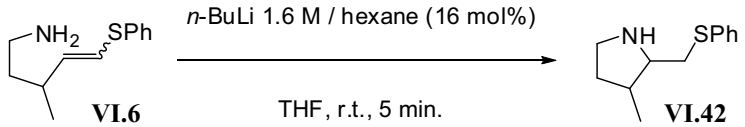
IR (film):

3323 [w] (N-H), 3057 [w] (=C-H), 2957-2866 [m] (C-H), 1583 [m] (C=C), 1479 [s], 1396 [m] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 812 [m], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{12}H_{18}NS$) *Calculated:* 208.1160; *found:* 208.1170.

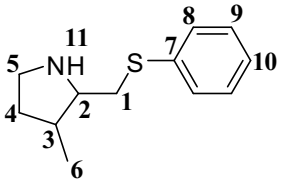
Synthesis of 3-methyl-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine (VI.42)



Prepared according to the general procedure starting from 400 mg of starting material **VI.6** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (110 °C, turbo pump, 2.10^{-3} mbar) yielding 355 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 89%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 8 : 92 (NOE analyses : annexe p. 626-627)

	**Mol. Mass :** 207.34 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): (annexe p. 624)

Only the characteristic signals of the major *trans* isomer are described.

7.52-7.14 (5H, m, Ph), 3.20 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, H-1a), 3.03-2.87 (3H, m, H-1b and H-5), 2.84-2.76 (1H, m, H-2), 2.10-1.96 (2H, m, H-4a and H-11), 1.84 (1H, hept (qddd), *J* = 7.2 Hz, H-3), 1.46-1.33 (1H, m, H-4b), 1.05 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6*trans*), 0.98 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H-6*cis*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm): (annexe p. 625)

The relevant peaks of both isomers are described where possible.

137.0 (-, C-7), 129.2 and 129.1 (+, C-8*trans* and C-9*trans*), 129.5, 127.7 and 127.3 (+, C-8*cis*, C-9*cis* and C-10*cis*), 126.0 (+, C-10*trans*), 65.0 (+, C-2*trans*), 60.0 (+, C-2*cis*), 45.3 (-, C-5*trans*), 44.7 (-, C-5*cis*), 39.3 (-, C-1*trans*), 39.1 (+, C-3*trans*), 36.2 (-, C-1*cis*), 35.6 (+, C-3*cis*), 34.6 (-, C-4*trans*), 33.6 (-, C-4*cis*), 18.7 (+, C-6*trans*), 15.0 (+, C-6*cis*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (5), 191 [$MH^+ - NH_3$] (3), 179 (4), 98 [MH^+ – PhSH] (100).

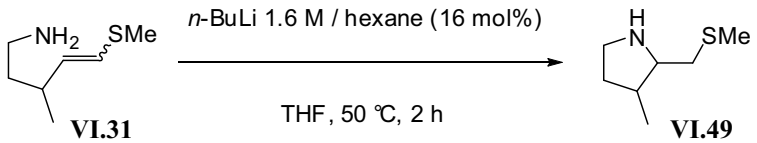
IR (film):

3335 [w] (N-H), 3057 [w] (=C-H), 2955-2868 [s] (C-H), 1616-1531 [m] (C=C), 1479 [s], 1396 [s] (C-N), 1088 [s], 1024 [s], 810 [m], 737 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

A stable sample required for elemental analysis was obtained by transformation of the primary amine into the corresponding *p*TSA salt by reacting it with *p*TSA in diethylether. The obtained ammonium salt was recrystallised from dichloromethane / diethylether mixtures (**m.p.** 118-119 °C). ($C_{19}H_{25}NO_3S_2$ / RNH_3^+ PTS^-) *Calculated*: C, 60.13; H, 6.64; N, 3.69; S, 16.90 %; *found*: C, 60.10; H, 7.01; N, 3.66; S, 17.08 %.

Synthesis of 3-methyl-2-(methylthiomethyl)pyrrolidine (VI.49)

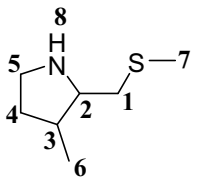


VI.31 **VI.49**

Prepared according to the general procedure starting from 400 mg of starting material **VI.31** (50 °C, 2 h). The residue was purified by distillation under reduced pressure (90 °C, 1.5 mbars) yielding 347 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 87%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 6 : 94

	**Mol. Mass :** 145.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{15}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

Only the characteristic signals of the major *trans* isomer are described.

3.04-2.88 (2H, m, H-5), 2.78-2.68 (2H, m, H-1a and H-2), 2.51 (1H, dd, J = 13.8, 9.1 Hz, H-1b), 2.14 (3H, s, H-7), 2.09-1.96 (2H, m, H-4a and H-8), 1.76 (1H, sept (qddd), J = 7.2 Hz, H-3), 1.40 (1H, ddt, J = 15.4, 7.8, 6.8 Hz, H-4b), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-6*trans*), 0.94 (3H, d, J = 7.1 Hz, H-6*cis*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

65.0 (-, C-2), 45.1 (+, C-5), 39.6 (+, C-1), 39.0 (-, C-3), 34.6 (+, C-4), 18.6 (-, C-6), 16.4 (-, C-7).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

146 [MH^+] (1), 98 [$MH^+ - CH_3SH$] (100).

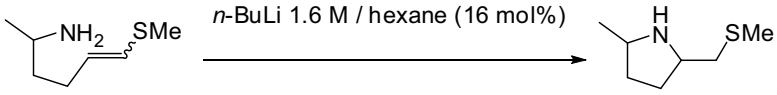
IR (film):

3329 [w] (N-H), 2957-2870 [s] (C-H), 1664-1605 [s], 1452-1425 [m], 1377 [m] (C-N), 1094-1022 [s], 800 [m] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_7H_{16}NS$) *Calculated:* 146.09979; *found:* 146.09973.

Synthesis of 2-methyl-5-(methylthiomethyl)pyrrolidine (VI.50)

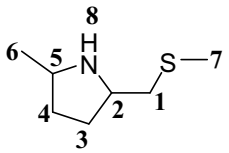


VI.30 **VI.50**

Prepared according to the general procedure starting from 600 mg of starting material **VI.30** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under reduced pressure (80 °C, 1.2 mbars) yielding 509 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 85%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 22 : 78

	**Mol. Mass :** 145.27 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_7H_{15}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

trans: 3.45 (1H, quint (tdd), *J* = 6.8 Hz, H-2), 3.27 (1H, hex (qdd), *J* = 6.3 Hz, H-5), 2.55 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H-1), 2.13 (3H, s, H-7), 2.11-1.85 (3H, m, H-3a, 4a and H-8), 1.54-1.41 (1H, m, H-3b), 1.38-1.24 (1H, m, H-4b), 1.14 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H-6).

cis: 3.32-3.21 (1H, m, H-2), 3.20-3.10 (1H, m, H-5), 2.64-2.58 (2H, m, H-1), 2.14 (3H, s, H-7), 2.11-1.85 (3H, m, H-3a, 4a and H-8), 1.54-1.41 (1H, m, H-3b), 1.38-1.24 (1H, m, H-4b), 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-6).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

56.8 (-, C-2), 53.2 (-, C-5), 41.5 (+, C-1), 34.4 (+, C-4), 32.1 (+, C-3), 22.1 (-, C-6), 16.0 (-, C-7).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

146 [MH^+] (100), 98 [$MH^+ - CH_3SH$] (13).

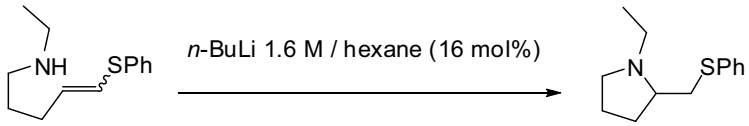
IR (film):

3306 [w] (N-H), 2957-2868 [s] (C-H), 1437-1427 [m], 1373 [m] (C-N), 1126-959 [w] cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_7H_{16}NS$) *Calculated:* 146.1003; *found:* 146.0999.

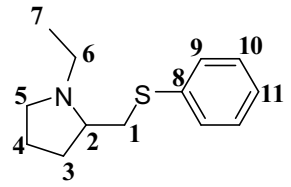
Synthesis of 1-ethyl-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine (VI.44a)



VI.33 **VI.44a**

Prepared according to the general procedure starting from 300 mg of starting material **VI.33** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (120 °C, turbo pump, 1.10^{-3} mbar) yielding 258 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 86%

	**Mol. Mass :** 221.36 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{13}H_{19}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.12 (5H, m, Ph), 3.21 (1H, dd, *J* = 12.4, 3.3 Hz, H-1a), 3.19 (1H, td (ddd), *J* = 8.4, 2.7 Hz, H-5a), 2.90 (1H, dq, *J* = 11.9, 7.4 Hz, H-6a), 2.87 (1H, dd, *J* = 12.3, 8.9 Hz, H-1b), 2.65-2.42 (1H, m, H-2), 2.24 (1H, dq, *J* = 11.9, 7.1 Hz, H-6b), 2.17 (1H, dt, *J* = 7.7, 9.1 Hz, H-5b), 2.08-1.95 (1H, m) and 1.90-1.66 (3H, m, H-3 and H-4) 1.11 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-7).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

137.4 (-, C-8), 129.0 and 128.9 (+, C-9 and C-10), 125.8 (+, C-11), 63.6 (+, C-2), 54.0 (-, C-5), 48.7 (-, C-6), 38.6 (-, C-1), 30.8 (-, C-3), 22.6 (-, C-4), 14.0 (+, C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

222 [MH^+] (100), 177 (13), 149 (11), 123 (8), 113 (5), 112 [MH^+ – PhSH] (58), 98 (4), 84 [112^+ - C_2H_4] (5).

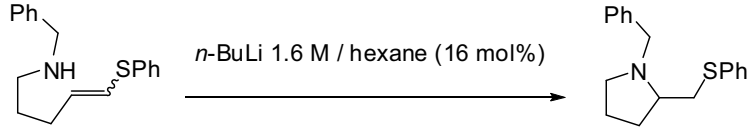
IR (film):

3074 and 3057 [w] (=C-H), 2966-2789 [s] (C-H), 1583 [m] (C=C), 1479-1439 [s], 1383 [m] (C-N), 1192 [m], 1090 [m], 1061 [m], 1024 [m], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{13}H_{19}NS$) *Calculated*: C, 70.54; H, 8.65; N, 6.33; S, 14.49 %; *found*: C, 70.44; H, 8.70; N, 6.21; S, 14.39 %.

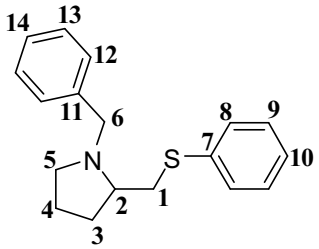
Synthesis of 1-benzyl-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine (VI.44b)



VI.34 **VI.44b**

Prepared according to the general procedure starting from 300 mg of starting material **VI.34** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (160 °C, turbo pump, 1.10^{-3} mbar) yielding 229 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 76%



Mol. Mass : 283.43 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{18}H_{21}NS$
R.N. = [722545-13-3]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.37-7.12 (10H, m, Ph), 4.02 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-6a), 3.36 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-6b), 3.19 (1H, dd, *J* = 12.5, 3.2 Hz, H-1a), 3.02-2.89 (1H, m, H-5a), 2.94 (1H, dd, *J* = 12.4, 8.4 Hz, H-1b), 2.84-2.72 (1H, m, H-2), 2.24 (1H, m, H-5b), 2.11-1.96 (1H, m, H-3a), 1.85-1.62 (3H, m, H-3b and H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.6 (-, C-11), 137.5 (-, C-7), 129.1, 129.0 and 128.4 (+, C-8, 9, 12 and 13), 127.1 and 125.8 (+, C-10 and C-14), 125.8 (+, C-10), 63.0 (+, C-2), 59.1 (-, C-6), 54.7 (-, C-5), 38.7 (-, C-1), 30.7 (-, C-3), 22.8 (-, C-4).

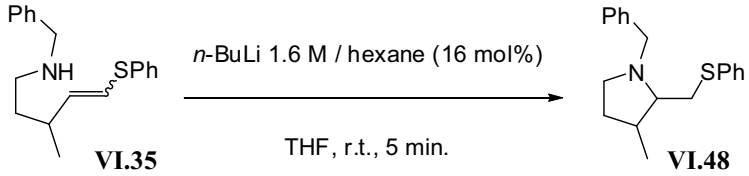
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

284 [MH^+] (100), 174 [MH^+ – PhSH] (13), 91 [$PhCH_2^+$] (10).

IR (film):

3059 and 3026 [w] (=C-H), 2918-2789 [m] (C-H), 1603-1583 [m] (C=C), 1495-1439 [s], 1371 and 1356 [m] (C-N), 1118-1072 [m], 1026 [s], 912 [w], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

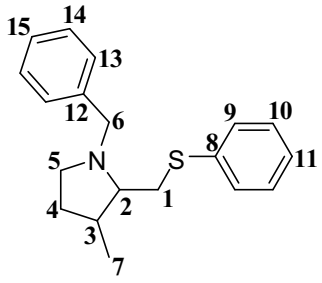
Synthesis of 1-benzyl-3-methyl-2-(phenylthiomethyl) pyrrolidine (VI.48)



Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material **VI.35** (r.t., 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (180 °C, turbo pump, 1.10^{-3} mbar) yielding 354 mg of the desired pyrrolidine.

Isolated yield : 71%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 6 : 94

	**Mol. Mass :** 297.46 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{19}H_{23}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

Only the characteristic signals of the major *trans* isomer are described.

7.44-7.10 (10H, m, Ph), 4.08 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H-6a), 3.33 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H-6b), 3.17 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, H-1), 2.92 (1H, ddd, *J* = 9.1, 7.2, 2.6 Hz, H-2), 2.44-2.17 (3H, m, H-3 and H-5), 2.08-1.94 (1H, m, H-4a), 1.40-1.27 (1H, m, H-4b), 1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-7*trans*), 0.94 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-7*cis*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.6 (-, C-12), 137.9 (-, C-8), 129.1, 129.0, 128.8 and 128.4 (+, C-9, 10, 13 and 14), 127.1 (+, C-15), 125.6 (+, C-11), 70.5 (+, C-2), 59.1 (-, C-6), 52.6 (-, C-5), 37.7 (+, C-3), 37.4 (-, C-1), 31.3 (-, C-4), 20.6 (+, C-7).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

298 [MH^+] (100), 206 (5), 188 [MH^+ – PhSH] (30), 120 (3), 98 (8), 91 [$PhCH_2^+$] (24).

IR (film):

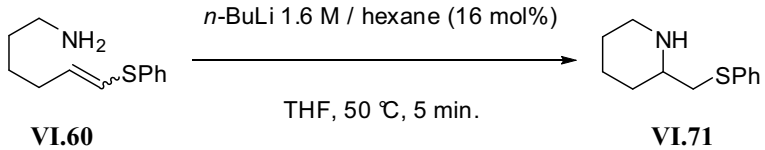
3059 and 3026 [w] (=C-H), 2953-2787 [m] (C-H), 1603-1583 [m] (C=C), 1495-1439 [s], 1371 and 1360 [m] (C-N), 1124-1072 [m], 1026 [s], 908 [w], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{19}H_{23}NS$) *Calculated*: C, 76.72; H, 7.79; N, 4.71; S, 10.78 %; *found*: C, 76.69; H, 7.80; N, 4.74; S, 10.73 %.

VIII.6.3.3. Synthesis of piperidines

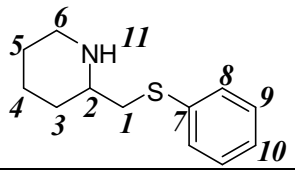
Synthesis of 2-(phenylthiomethyl)piperidine (VI.71)



VI.60 **VI.71**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material **VI.60** (50 °C, 5 min.). The residue was purified by distillation under high vacuum (130 °C, turbo pump, 3.10^{-3} mbar) yielding 415 mg of the desired piperidine.

Isolated yield : 83%

	**Mol. Mass :** 207.34 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{12}H_{17}NS$ **R.N.** = [151666-26-1]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): (annexe p. 628)

7.40-7.08 (5H, m, Ph), 3.15-3.06 (1H, m, H-6a), 3.07 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.0 Hz, H-1a), 2.82 (1H, dd, *J* = 13.3, 8.9 Hz, H-1b), 2.67-2.56 (1H, m, H-2),

2.61 (1H, td, *J* = 11.6, 2.8 Hz, H-6b), 2.00 (1H, bs, H-11), 1.86-1.55 (3H, m) and 1.52-1.13 (3H, m) (H-3, 4 and 5).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm): (annexe p. 629)

136.4 (-, C-7), 129.7 and 129.1 (+, C-8 and C-9), 126.3 (+, C-10), 55.4 (+, C-2), 47.1 (-, C-6), 41.2 (-, C-1), 32.8, 26.3 and 24.8 (-, C-3, 4 and 5).

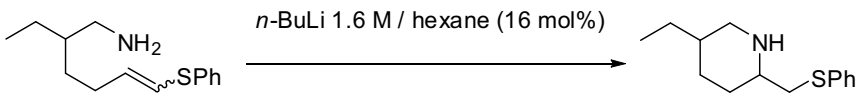
MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (5), 191 [$MH^+ - NH_3$] (4), 98 [MH^+ – PhSH] (100), 81 (17), 79 (4).

IR (film):

3304 [w] (N-H), 3072 and 3057 [w] (=C-H), 2928-2795 [s] (C-H), 1583 [m] (C=C), 1479 [s], 1437 [s], 1329 and 1308 [m] (C-N), 1121 [m], 1024 [m], 879 [m], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Synthesis of 5-ethyl-2-(phenylthiomethyl)piperidine (VI.72)

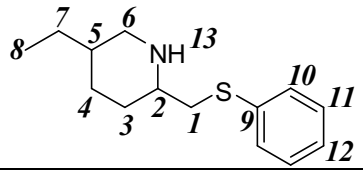


VI.63 **VI.72**

Prepared according to the general procedure starting from 400 mg of starting material **VI.63** (r.t., 1 h). The residue was purified by distillation under high vacuum (150 °C, turbo pump, 3.10^{-3} mbar) yielding 375 mg of the desired piperidine.

Isolated yield : 94%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 50 : 50

	**Mol. Mass :** 235.39 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{14}H_{21}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

The second isomer is described with ’.

7.40-7.15 (10H, m, Ph), 3.17-2.93 (4H, m, H-1a, 6a, 5 and 1’a), 2.86-2.72 (4H, m, H-1b, 2’ and 6’), 2.64-2.52 (1H, m, H-2), 2.22 (1H, t (dd), *J* = 11.2 Hz, H-6b), 2.08 (2H, bs, H-13 and 13’), 1.92-1.81 (1H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.65-1.10 (11H, m) and 0.97 (1H, td, *J* = 12.9, 3.7 Hz) (H-3, 4, 7, 1’b, 3’, 4’, 5’ and 7’), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz) and 0.88 (3H, t, *J* = 7.0 Hz) (H-8 and H-8’).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.4 (-, C-9), 129.6 and 129.1 (+, C-10 and C-11), 126.3 and 126.2 (+, C-12), 55.6 and 54.2 (+, C-2), 53.0 and 48.8 (-, C-6), 41.2 and 39.4 (-, C-1), 38.7 and 36.3 (+, C-5), 32.8, 31.4, 28.3, 27.8, 27.3 and 24.6 (-, C-3, 4 and 7), 12.2 and 11.6 (+, C-8).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

236 [MH^+] (9), 219 [$MH^+ - NH_3$] (2), 126 [MH^+ – PhSH] (100), 109 [219^+ - PhSH] (10).

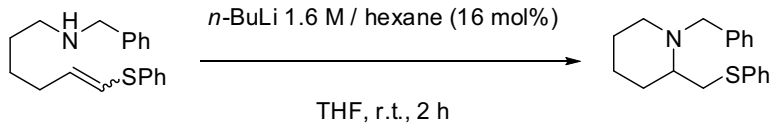
IR (film):

3315 [w] (N-H), 3074 and 3057 [w] (=C-H), 2957-2853 [s] (C-H), 1583 [m] (C=C), 1479 [s], 1437 [s], 1377 and 1306 [w] (C-N), 1090 [m], 1024 [m], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{14}H_{21}NS$) *Calculated*: C, 71.43; H, 8.99; N, 5.95; S, 13.62 %; *found*: C, 71.47; H, 9.08; N, 5.82; S, 13.68 %.

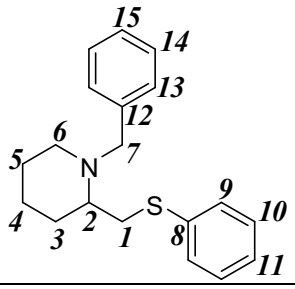
Synthesis of 1-benzyl-2-(phenylthiomethyl)piperidine (VI.73)



VI.70 **VI.73**

Prepared according to the general procedure starting from 400 mg of starting material **VI.70** (r.t., 2 h). The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:10) yielding 348 mg of the desired piperidine.

Isolated yield : 87%



Mol. Mass : 297.46 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{19}H_{23}NS$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.44-7.10 (10H, m, Ph), 4.06 (1H, d, *J* = 13.4 Hz, H-7a), 3.31 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, H-7b), 3.32-3.16 (2H, m, H-1), 2.82-2.64 (2H, m, H-2 and H-6a),

2.20-2.12 (1H, m, H-6b), 1.87-1.61 (3H, m) and 1.60-1.25 (3H, m) (H-3, 4 and 5).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

139.5 (C-12), 137.8 (C-8), 129.1, 129.0 and 128.4 (C-9, 10, 13 and 14), 127.0 (C-15), 125.8 (C-11), 59.8 (C-2), 58.3 (C-7), 51.1 (C-6), 36.2 (C-1), 30.2, 25.2 and 23.1 (C-3, 4 and 5).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

298 [MH^+] (100), 188 [MH^+ – PhSH] (18), 98 (6), 91 [$PhCH_2^+$] (31).

IR (film):

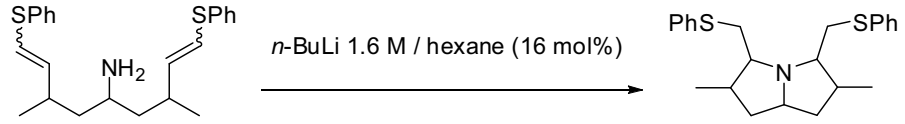
3059 and 3024 [w] (=C-H), 2932-2789 [s] (C-H), 1583 [m] (C=C), 1493-1439 [s], 1383-1327 [m] (C-N), 1130-1067 [s], 1026 [s], 879 [m], 733 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{19}H_{24}NS$) *Calculated:* 298.16238; *found:* 298.16215.

VIII.6.3.4. Synthesis of bicycles

Synthesis of 2,6-dimethyl-3,5-bis(phenylthiomethyl) pyrrolizidine (VI.94)



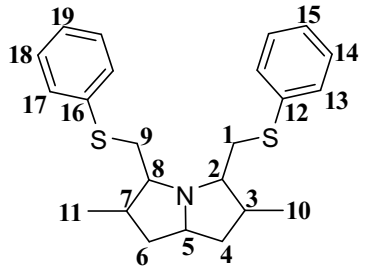
VI.22 **VI.94**

Prepared according to the general procedure starting from 500 mg of starting material **VI.22** (r.t., 5 min.). The residue was purified by column

chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:5) yielding 465 mg of the desired pyrrolizidine.

Isolated yield : 93%

Isomeric ratio : ~ 2 : 1



Mol. Mass : 383.61 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{23}H_{29}NS_2$

"*maj.*" for major isomer; "*min.*" for minor isomer.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.40-7.08 (20H, m, Ph), 3.75-3.57 (2H, m, H-5), 3.47-3.19 (6H, m) and 3.05-2.93 (3H, m) (H-1, H-8*min.* and H-9), 2.77-2.68 (2H, m) and 2.58-2.49 (1H, m) (H-2 and H-8*maj*.), 2.48-2.01 (5H, m, H-3, 4a*maj*. and 7), 1.81-1.50 (1H, m) and 1.32-1.14 (2H, m) (H-4b*maj*. and H-6*maj*.), 1.10 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-10*maj*. and H-11*maj*.), 1.05 (6H, d, *J* = 6.2 Hz, H-10*min*. and H-11*min*.), 0.93-0.83 (4H, m, H-4*min*. and H-6*min*.).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

129.0, 128.9 and 128.6 (+, C-13, 14, 17 and 18), 125.7 and 125.5 (+, C-15 and C-19), 72.7 and 68.3 (+, C-2*min.* and C-8*min.*), 71.8 (+, C-2 and C-8), 64.2 (+, C-5), 62.6 (+, C-5*min.*), 42.1 (+, C-3 and C-7), 41.7 (-, C-4 and C-6), 40.5 and 34.8 (+, C-3*min.* and C-7*min.*), 39.3 (-, C-4*min.* and C-6*min.*), 38.9 (-, C-1 and C-9), 35.3 (-, C-1*min.* and C-9*min.*), 19.2 (+, C-10 and C-11), 17.9 and 14.6 (+, C-10*min.* and C-11*min.*).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

384 [MH^+] (7), 274 [MH^+ – PhSH] (100), 164 [MH^+ – 2 PhSH] (6).

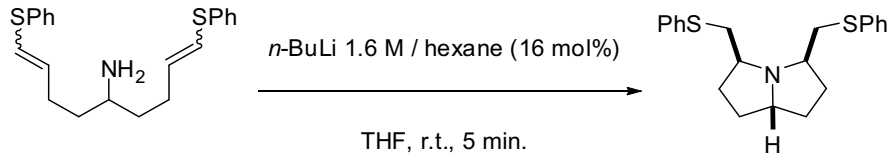
IR (film):

3072 and 3057 [w] (=C-H), 2951-2824 [s] (C-H), 1583 [s] (C=C), 1479-1437 [s], 1377 [m] (C-N), 1130-1068 [s], 1024 [s], 812 [m], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{23}H_{29}NS_2$) *Calculated*: C, 72.01; H, 7.62; N, 3.65; S, 16.72 %; *found*: C, 71.85; H, 7.66; N, 3.50; S, 16.84 %.

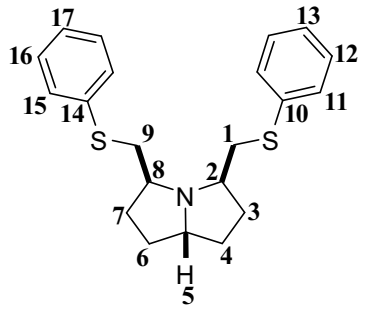
Synthesis of *cis*-3,5-bis(phenylthiomethyl)pyrrolizidine (VI.82)



VI.80 **VI.82**

Prepared according to the general procedure starting from 600 mg of starting material **VI.80** (r.t., 5 min.). The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:3) yielding 555 mg of the desired pyrrolizidine as a single isomer according to ^1H NMR spectroscopy.

Isolated yield : 92%



Mol. Mass : 355.56 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{21}H_{25}NS_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): (annexe p. 630)

7.38-7.10 (10H, m, Ph), 3.66 (1H, quint (tt), *J* = 6.5 Hz, H-5), 3.18 (2H, dd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, H-1a and H-9a), 2.96 (2H, m, H-2 and H-8), 2.85 (2H, dd, *J* = 12.3, 8.3 Hz, H-1b and H-9b), 2.07-1.88 (4H, m, H-3a, 4a, 6a and 7a), 1.71-1.56 (2H, m, H-3b and H-7b), 1.50-1.36 (2H, m, H-4b and H-6b).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm): (annexe p. 631)

137.1 (-, C-10 and C-14), 129.0 and 128.8 (+, C-11, 12, 15 and 16), 125.8 (+, C-13 and C-17), 66.3 (+, C-2 and C-8), 65.6 (+, C-5), 40.0 (-, C-1 and C-9), 31.5 and 31.2 (-, C-3, 4, 6 and 7).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

356 [MH^+] (100), 246 [MH^+ – PhSH] (3), 136 [MH^+ – 2 PhSH] (1).

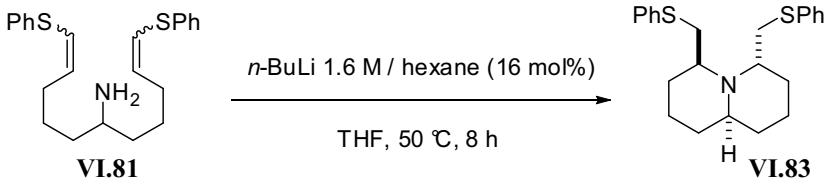
IR (film):

3072 and 3055 [w] (=C-H), 2953-2862 [s] (C-H), 1583 [s] (C=C), 1479 [s], 1437 [s], 1356 [m] (C-N), 1184-1086 [s], 1024 [s], 733 [s], 691 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{21}H_{25}NS_2$) *Calculated*: C, 70.94; H, 7.09; N, 3.94; S, 18.04 %; *found*: C, 70.98; H, 7.10; N, 4.05; S, 18.11 %.

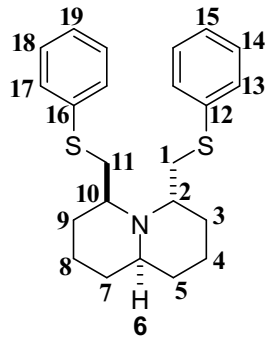
Synthesis of *trans*-4,9a-H-*cis*-6,9a-H-4,6-bis(phenylthio-methyl)quinolizidine (VI.83)



VI.81 **VI.83**

Prepared according to the general procedure starting from 200 mg of starting material **VI.81** (50 °C, 8 h). The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:30) yielding 156 mg of the desired quinolizidine as a single isomer according to ^{1}H NMR spectroscopy.

Isolated yield : 78%



Mol. Mass : 383.61 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{23}H_{29}NS_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): (annexe p. 632)

7.40-7.07 (10H, m, Ph), 3.47-3.36 (1H, m, H-2 or H-10), 3.17-3.02 (2H, m) and 2.93-2.86 (2H, m) (H-1 and H-11), 2.82-2.71 (1H, m, H-2 or H-10), 2.39 (1H, tt, *J* = 7.9, 2.7 Hz, H-6), 2.13-2.03 (1H, m) and 1.91-1.81 (1H, m) (H-3a and H-9a), 1.74-1.45 (8H, m, H-3b, 4, 5a, 7a, 8 and 9b), 1.36-1.12 (2H, m, H-5b and H-7b).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm): (annexe p. 633)

137.9 and 136.8 (C-12 and C-16), 130.5, 129.1 and 128.9 (C-13, 14, 17 and 18), 126.6 and 125.7 (C-15 and C-19), 56.4 and 52.9 (C-2 and C-10), 54.2 (C-6), 38.0 and 28.0 (C-1 and C-11), 35.0 and 24.0 (C-5 and C-7), 32.3 and 27.9 (C-3 and C-9), 34.6 and 18.7 (C-4 and C-8).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

384 [MH^+] (94), 274 [MH^+ – PhSH] (100), 164 [MH^+ – 2 PhSH] (19).

IR (film):

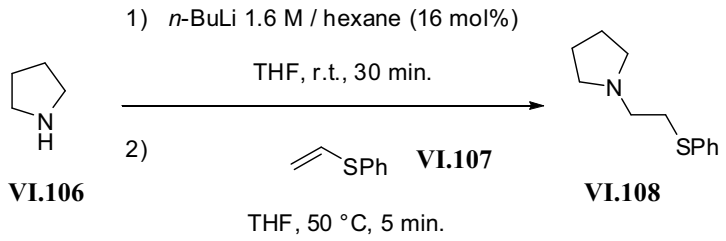
3070 and 3055 [w] (=C-H), 2928-2789 [s] (C-H), 1583 [s] (C=C), 1479 [s], 1437 [s], 1366-1302 [m] (C-N), 1136-1049 [s], 1024 [s], 737 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+1):

($C_{23}H_{30}NS_2$) *Calculated:* 384.1820; *found:* 384.1827.

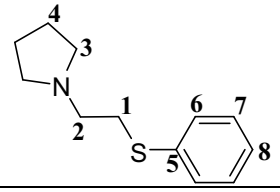
VIII.6.4. Intermolecular hydroamination of vinylsulfides using n-butyllithium

Synthesis of 1-(2-(phenylthio)ethyl)pyrrolidine (VI.108)



n-BuLi (1.6 M in hexane, 75 µL, 0.118 mmol, 0.16 equiv.) was added at room temperature to a stirred solution of pyrrolidine (52 mg, 0.734 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (500 µL, 0.5 M) placed in a Schlenk tube. After being stired at room temperature for 30 min., phenyl vinylsulfide (100 mg, 0.734 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (1 mL) was added to this mixture. The colour of the solution turned from yellow to dark blue and the resulting solution was heated at 50 °C for 5 min. After being cooled to room temperature, diethyl ether (10 mL), followed by water (5 mL), was added. The resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethylether (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by distillation under reduced pressure (160 °C, 1.5 mbars) yielding 133 mg of the hydroamination product **VI.108** as a colourless oil.

Isolated yield : 87 %



Mol. Mass : 207.34 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{12}H_{17}NS$
R.N. = [398472-84-9]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.41-7.10 (5H, m, Ph), 3.09 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-1a), 3.09 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, H-1b), 2.74 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-2a), 274 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.6 Hz, H-2b), 2.61-2.50 (4H, m, H-3), 1.81 (2H, t, *J* = 3.4 Hz, H-4a), 1.79 (2H, t, *J* = 3.4 Hz, H-4b).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

136.7 (C-5), 129.1 and 129.0 (C-6 and C-7), 126.0 (C-8), 55.8 (C-2), 54.3 (C-3), 32.5 (C-1), 23.6 (C-4).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

208 [MH^+] (100), 167 (5), 137 [$MH^+ - C_4H_8NH$] (20).

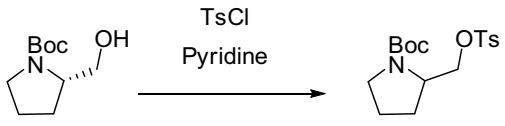
IR (film):

3072 and 3057 [w] (=C-H), 2961-2785 [m] (C-H), 1583 [m] (C=C), 1479 [s], 1439 [s], 1350 [m] (C-N), 1144-1090 [m], 1024 [m], 812 [m], 735 [s], 689 [s] (C-S) cm^{-1}.

VIII.7. Structural modifications of hydroamination products

VIII.7.1. C-S cleavage

Synthesis of *N*-Boc-2-(4-toluenesulfonyloxymethyl) pyrrolidine (VI.98)[115]

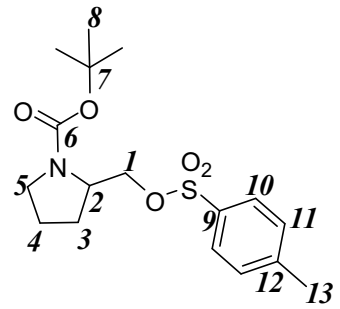


VI.97 **VI.98**

[115] Lee, D.; and al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2015-2026.

A solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (5.68 g, 29.81 mmol, 2 equiv.) in dichloromethane (10 mL) was added to a cold (0 °C) mixture of (*S*)-*N*-Boc-prolinol (3.0 g, 14.91 mmol, 1 equiv.) and pyridine (8.4 mL, 0.104 mol, 7 equiv.) in dichloromethane (50 mL). The resulting solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was then diluted with water (50 mL) and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/dichloromethane 1:5) yielding the title compound **VI.98** (5.30 g) as a colourless oil.

Isolated yield : > 95%



Mol. Mass : 355.45 g.mol^{-1}
Mol. Formula : $C_{17}H_{25}NO_5S$
R.N. = [86661-32-7]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.76 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) and 7.34 (2H, d, *J* = 7.7 Hz) (H-10 and H-11), 4.12-3.80 (3H, m, H-1 and H-2), 3.39-3.21 (2H, m, H-5), 2.43 (3H, s, H-13), 2.07-1.67 (4H, m, H-3 and H-4), 1.40 (9H, bs, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

This description tends to show the presence of 2 rotamers.

154.5 and 154.1 (-, C-6), 145.3 and 145.0 (-, C-12), 132.9 (-, C-9), 130.0 and 127.9 (+, C-10 and C-11), 80.0 and 79.6 (-, C-7), 70.0 (-, C-1), 55.6 (+, C-2), 47.0 and 46.5 (-, C-5), 28.4 (+, C-8), 28.6 and 27.7 (-, C-3 or C-4), 23.7 and 22.9 (-, C-3 or C-4), 21.7 (+, C-13).

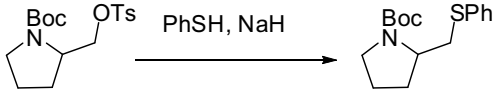
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

256 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (100), 84 [256^+ – TsOH] (14).

IR (film):

2974-2881 [m] (C-H), 1690 [s] (C=O), 1597 [m], 1495-1456 [m], 1391 and 1362 [s] (C-N and S=O), 1186-1095 [s] (C-O and S=O), 966 [s], 906 [s], 814 [s], 773 [s], 663 [s] (C-S) cm^{-1}.

Synthesis of *N*-Boc-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine (VI.99)[115]

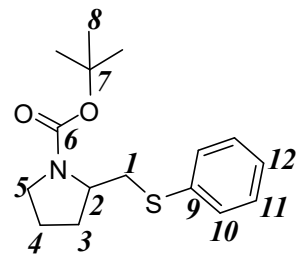


VI.98 **VI.99**

Sodium hydride (60% w/w, 0.580 g, 14.63 mmol, 1 equiv.) was added to a cold (0 °C) solution of thiophenol (1.5 mL, 14.63 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (30 mL). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 10 min. (until evolution of H_2 ceased) before it was re-cooled to 0 °C. To this mixture, a solution of *N*-Boc-2-(4-toluenesulfonyloxymethyl)pyrrolidine **VI.98** (5.2 g, 14.63 mmol, 1 equiv.) in

tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred overnight at room temperature. Ethyl acetate (40 mL) was added and the whole mixture was washed with water (2 x 80 mL), 1 N aqueous NaOH (80 mL) and brine (80 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:14) yielding the title compound **VI.99** (3.47 g).

Isolated yield : 81%

	**Mol. Mass :** 293.42 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{16}H_{23}NO_2S$ **R.N.** = [118656-45-4]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.45-7.38 (2H, m), 7.30-7.24 (2H, m) and 7.22-7.10 (1H, m) (H-10, 11 and 12), 4.12-3.87 (1H, m, H-2), 3.58-3.27 (3H, m, H-1a and H-5), 2.89-2.60 (1H, m, H-1b), 2.10-1.75 (4H, m, H-3 and H-4), 1.46 (9H, s, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

154.3 (-, C-6), 136.6 and 136.1 (-, C-9), 129.3, 129.0 and 128.2 (+, C-10 and C-11), 126.1 and 125.5 (+, C-12), 79.8 and 79.2 (-, C-7), 56.5 and 56.4 (+, C-2), 47.2 and 46.8 (-, C-5), 36.9 and 35.7 (-, C-1), 30.0 and 29.5 (-, C-3), 28.6 (+, C-8), 23.7 and 22.7 (-, C-4).

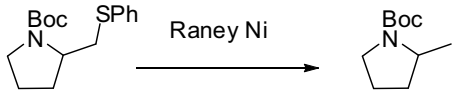
MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

294 [MH^+] (3), 284 (7), 238 [$MH^+ - C_4H_8$] (22), 196 (14), 194 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (100), 84 [194^+ – PhSH] (6).

IR (film):

3057 [w] (=C-H), 2972-2876 [s] (C-H), 1682 [s] (C=O and C=C), 1583 [m] (N-C=O), 1479-1454 [s], 1385-1340 [s] (C-N), 1167-1088 [s] (C-O), 1026 [m], 860 [m], 771 [s], 735 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Synthesis of *N*-Boc-2-methylpyrrolidine (VI.100)



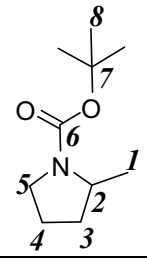
VI.99 **VI.100**

N-Boc-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine **VI.99** (800 mg, 2.73 mmol, 1 equiv.) was dissolved in methanol (20 mL) placed in a 100-mL round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser. Raney nickel[117] (5.0 g) in methanol (60 mL) was added and the whole mixture was refluxed for 2 h (TLC-analysis showed complete disappearing of the starting material)[118]. The mixture was decanted and the solvent was transferred into a 250-mL flask. The residual nickel-containing suspension was washed with methanol (3 x 20 mL). The combined organic layers were carefully filtered over a plug of celite, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressur to yield 366 mg of *N*-Boc-2-methylpyrrolidine as a pale yellow oil.

[117] a) Raney nickel is a pyrophoric material and it is typically supplied as a 50% slurry in water. Dry Raney nickel is high flamable on air.
b) 10 g of an aqueous suspension of Raney nickel (50 %, w/w) were washed with methanol (5 x 20 mL).

[118] Although both starting material and product have similar Rf values, TLC development with UV allowed a correct evaluation of the end-point for this reaction.

Isolated yield : 87%

	**Mol. Mass :** 185.26 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{19}NO_2$ **R.N.** = [144688-82-4]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

3.99-3.75 (1H, m, H-2), 3.41-3.24 (2H, m, H-5), 2.05-1.70 (3H, m) and 1.61-1.49 (1H, m) (H-3 and H-4), 1.47 (9H, s, H-8), 1.16 (3H, d, J = 5.9 Hz, H-1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

154.7 (C-6), 79.0 (C-7), 52.9 (C-2), 46.5 and 46.4 (C-5), 33.5 and 32.8 (C-3), 28.7 (C-8), 23.7 and 23.2 (C-4), 20.9 and 20.4 (C-1).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

186 [MH^+] (30), 130 [$MH^+ - C_4H_8$] (100), 86 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (5).

IR (film):

2968-2874 [m] (C-H), 1691 [s] (C=O), 1479 and 1454 [w], 1389-1366 [s] (C-N), 1169-1084 [s] (C-O), 773 [m] cm^{-1}.

Synthesis of 2-methylpyrrolidine (II.23)

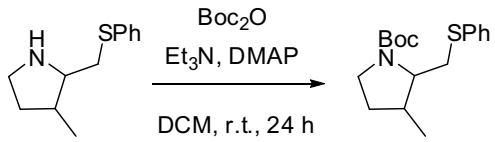
VI.100 **II.23**

Trifuoroacetic acid (1.6 mL) was added dropwise to a cold (0 °C) solution of *N*-Boc-pyrrolidine **VI.100** (0.20 g, 1.08 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (2 mL). The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 4 h. The solvent and the excess acid were removed under reduced pressure. The residue was mixed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) and the whole mixture was extracted with diethylether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1.1 mbars) yielding 61 mg of 2-methylpyrrolidine as a colourless oil.

Isolated yield : 65%

For analytical data : see p.565-566.

Synthesis of *N*-Boc-3-methyl-2-(phenylthiomethyl) pyrrolidine (VI.101)



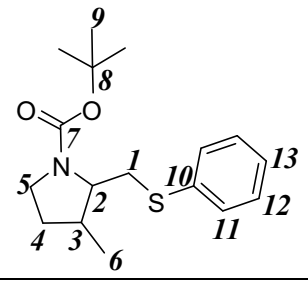
VI.42 **VI.101**

Triethylamine (645 µL, 4.63 mmol, 1.2 equiv.), di-*tert*-butyl-dicarbonate (910 µL, 4.24 mmol, 1.1 equiv.) and a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine were added to a solution of 3-methyl-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine **VI.42** (0.80 g, 3.86 mmol, 1 equiv.) in

dichloromethane (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h (complete conversion of starting material according to TLC analysis, ninhydrin solution used to reveal the reaction progress). The resulting solution was diluted with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) and the resulting layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 40 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:8) yielding the title compound **VI.101** (0.929 g) as a yellow oil.

Isolated yield : 89%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 9 : 91



Mol. Mass : 307.45 $g.mol^{-1}$
Mol. Formula : $C_{17}H_{25}NO_2S$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

Only the characteristic signals of the major *trans* isomer are described.

7.48-7.08 (5H, m, H-11, 12 and 13), 3.69-3.25 (4H, m), 3.13-3.00 and 2.87-2.73 (1H, m) (H-1, 2 and 5), 2.58-2.39 (1H, m), 2.09-1.93 (1H, m) and 1.57-1.45 (1H, m) (H-3 and H-4), 1.48 (9H, s, H-9*cis*), 1.44 (9H, s, H-9*trans*), 1.13 (3H, s, H-6*cis*), 1.04 (3H, s, H-6*trans*).

^{13}C NMR (75 MHz, DEPT Q, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

154.7 (-, C-7), 136.4 (-, C-10), 129.7, 129.1 and 128.7 (+, C-11 and C-12), 126.3 and 125.7 (+, C-13), 79.9 (-, C-8), 63.6 (+, C-2), 46.1 and 45.4 (-, C-5), 37.3 and 35.9 (-, C-1), 37.2 and 36.6 (+, C-3), 31.5 and 30.3 (-, C-4), 28.7 and 28.1 (+, C-9), 19.6 and 19.4 (+, C-6).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

308 [MH^+] (44), 252 [$MH^+ - C_4H_8$] (54), 208 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (33).

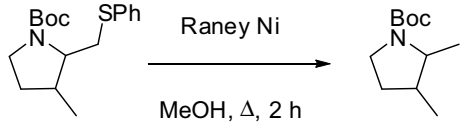
IR (film):

3057 [w] (=C-H), 2962-2874 [s] (C-H), 1742-1682 [s] (C=O and C=C), 1583 [m] (N-C=O), 1479-1439 [m], 1387-1346 [s] (C-N), 1173-1088 [s] (C-O), 1026 [m], 885 [m], 771 [s], 737 [s], 690 [s] (C-S) cm^{-1}.

Elemental Analysis:

($C_{17}H_{25}NO_2S$) *Calculated*: C, 66.41; H, 8.20; N, 4.56; S, 10.43 %; *found*: C, 66.44; H, 8.29; N, 4.42; S, 10.29 %.

Synthesis of *N*-Boc-2,3-dimethylpyrrolidine (VI.102)



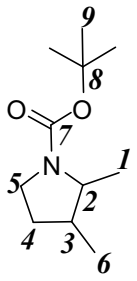
VI.101 **VI.102**

N-Boc-3-methyl-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine **VI.101** (800 mg, 2.60 mmol, 1 equiv.) was dissolved in methanol (20 mL) placed in a 100-mL round-bottomed two-necked flask equipped with a reflux condenser, Raney

nickel[117] (5.0 g) in methanol (60 mL) was added and the whole mixture was refluxed for 2 h (TLC-analysis showed complete disappearing of the starting material)[118]. The mixture was decanted and the solvent was transferred into 250-mL flask. The residual nickel-containing suspension was washed with methanol (3 x 20 mL). The combined organic layers were carefully filtered over a plug of celite, dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressur to yield 373 mg of *N*-Boc-2,3-dimethylpyrrolidine as a pale yellow oil.

Isolated yield : 73%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 11 : 89

	**Mol. Mass :** 199.29 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{11}H_{21}NO_2$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

Only the characteristic signals of the major *trans* isomer are described.

3.58-3.41 (1H, m, H-2), 3.39-3.18 (2H, m, H-5), 1.92 (1H, sept (qtd), J = 6.3 Hz, H-3), 1.82 (1H, quint (tdd), J = 6.2 Hz, H-4a), 1.50-1.35 (1H, m, H-4b),

[117] a) Raney nickel is a pyrophoric material and it is typically supplied as a 50% slurry in water. Dry Raney nickel is high flamable on air.
b) 10 g of an aqueous suspension of Raney nickel (50 %, w/w) were washed with methanol (5 x 20 mL).

[118] Although both starting material and product have similar Rf values, TLC development with UV allowed a correct evaluation of the end-point for this reaction.

1.45 (9H, s, H-9), 1.18 (3H, bd, *J* = 5.2 Hz, H-1), 1.00 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-6*trans*), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-6*cis*).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

155.6 (C-7), 79.0 (C-8), 60.2 (C-2), 45.7 and 45.4 (C-5), 41.5 and 40.8 (C-3), 31.7 and 31.2 (C-4), 28.7 (C-9), 20.3 and 19.5 (C-1), 18.4 (C-6).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

200 [MH^+] (24), 144 [$MH^+ - C_4H_8$] (100), 100 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (6).

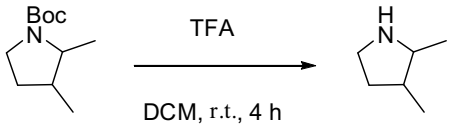
IR (film):

2963-2874 [s] (C-H), 1744-1693 [s] (C=O), 1479 and 1456 [m], 1391-1346 [s] (C-N), 1177-1109 [s] (C-O), 866 [m], 771 [m] cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+Na):

($C_{11}H_{21}NO_2Na$) *Calculated:* 222.1470; *found:* 222.1465.

Synthesis of 2,3-dimethylpyrrolidine (VI.103)



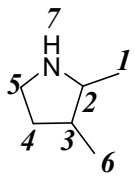
VI.102 **VI.103**

Trifuoroacetic acid (2.2 mL) was added dropwise to a cold (0 °C) solution of *N*-Boc-2,3-dimethylpyrrolidine **VI.102** (0.30 g, 1.51 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (3 mL). The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 4 h (complete conversion of starting material according to TLC analysis, ninhydrin solution used to reveal the reaction progress). The solvent and the excess acid were removed under

reduced pressure. The residue was mixed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) and the whole mixture was extracted with diethylether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under reduced pressure at 0 °C (cold bath). The residue was purified by vacuum transfer (r.t., 1.1 mbars) yielding 99 mg of 2,3-dimethylpyrrolidine as a colourless oil.

Isolated yield : 66%

Isomeric ratio : *cis-trans* = 7 : 93

	**Mol. Mass :** 99.17 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_6H_{13}N$ **R.N.** = [73604-48-5] *cis*-(R,R); [73604-49-6] *trans*-(2S, 3R)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

Only the characteristic signals of the major *trans* isomer are described.

3.04-2.83 (2H, m, H-5), 2.52 (1H, quint (qd), J = 6.2 Hz, H-2), 2.10 (1H, s, H-7), 2.00 (1H, dtd, J = 12.1, 8.1, 5.4 Hz, H-4a), 1.54-1.29 (2H, m, H-3 and H-4b), 1.14 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-1*trans*), 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1*cis*), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-6*trans*), 0.87 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-6*cis*).

^{13}C NMR (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

62.0 (-, C-2), 45.2 (+, C-5), 42.0 (-, C-3), 34.9 (+, C-4), 19.5 (-, C-1), 17.7 (-, C-6).

MS (APCI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

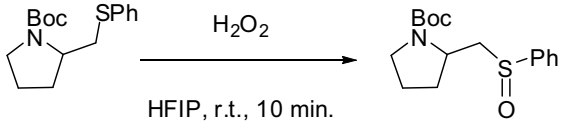
100 [MH^+] (27), 96 (24), 83 [$MH^+ - NH_3$] (12), 70 (5), 55 (16).

IR (film):

3400 [w] (N-H), 2957-2874 [s] (C-H), 1454 [m], 1406 [m] (C-N) cm^{-1}.

VIII.7.2. Pummerer Reaction

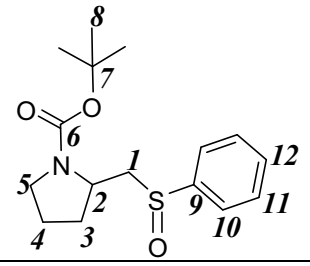
Synthesis of *N*-Boc-2-(phenylsulfinylmethyl)pyrrolidine (VI.104)



VI.99 **VI.104**

Aqueous H_2O_2 (30% v/v, 0.30 mL, 3.41 mmol, 2 equiv.) was added to a stirred solution of *N*-Boc-2-(phenylthiomethyl)pyrrolidine **VI.99** (0.50 g, 1.70 mmol, 1 equiv.) in hexafluoro-2-propanol (HFIP) (2.5 mL) at 25 °C. After the complete disappearance of the sulfide (10 min., based on TLC-analysis), the excess H_2O_2 was quenched using a saturated Na_2SO_3 solution (2 mL). The two phases were separated and the organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:1.5) yielding the sulfoxide **VI.104** (0.517 g).

Isolated yield : 98%

	**Mol. Mass :** 309.42 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{16}H_{23}NO_3S$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

7.75-7.43 (5H, m, H-10, 11 and 12), 4.80-4.16 (1H, m, H-2), 3.50-3.00 (3H, m, H-1a and H-5), 2.89-2.67 (1H, m, H-1b), 2.29-1.80 (4H, m, H-3 and H-4), 1.46 (9H, s, H-8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

Two diastereoisomers are presented (d.r.= 1:1).

154.5 (C-6), 144.4 (C-9), 131.2, 129.5 and 124.1 (C-10, C-11 and C-12), 79.9 and 79.4 (C-7), 61.7 and 61.5 (C-2), 55.0 and 53.8 (C-5), 46.6 and 46.2 (C-1), 31.2 and 30.7 (C-3), 28.7 (C-8), 24.1 and 23.1 (C-4).

MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

310 [MH^+] (11), 255 (15), 254 [$MH^+ - C_4H_8$] (100), 211 (5), 210 [$MH^+ - C_4H_8 - CO_2$ (Boc)] (46).

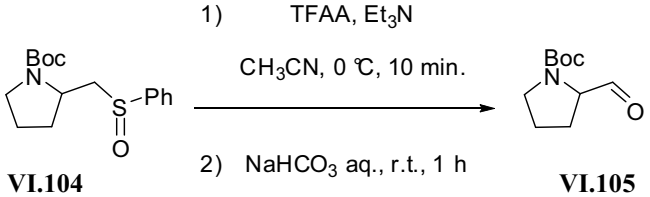
IR (film):

3057 [w] (=C-H), 2972-2880 [m] (C-H), 1690 [s] (C=O and C=C), 1477-1445 [m], 1391-1366 [s] (C-N and S=O), 1169-1090 [s] (C-O and S=O), 1038 [s], 784 [s], 692 [s] (C-S) cm^{-1}.

HRMS (ESI+, M+Na):

($C_{16}H_{23}NO_3NaS$) *Calculated:* 332.1296; *found:* 332.1284.

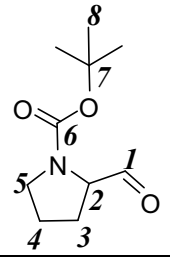
Synthesis of *N*-Boc-2-formylpyrrolidine (VI.105)



VI.104 **VI.105**

Triethylamine (660 µL, 4.75 mmol, 3 equiv.), followed by trifluoroacetic anhydride (670 µL, 4.75 mmol, 3 equiv.), was added to a cold (0 °C) solution of sulfoxide **VI.104** (0.49 mg, 1.58 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (8 mL). After 10 min. at 0 °C, TLC-analysis showed complete disappearance of the starting sulfoxide. A solution of $NaHCO_3$ (1.33 g, 15.80 mmol, 10 equiv.) in water (8 mL) was added dropwise and the whole mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was extracted with diethylether (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether 1:4) to give 182 mg of the corresponding aldehyde **VI.105** as a 1:1.7 mixture of 2 rotamers (^{1}H NMR analysis).

Isolated yield : 58%

	**Mol. Mass :** 199.25 g.mol^{-1} **Mol. Formula :** $C_{10}H_{17}NO_3$ **R.N.** = [69610-41-9] (S)

"*maj.*" for major rotamer; "*min.*" for minor rotamer.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm):

9.55 (1H, s, H-1*min.*), 9.46 (1H, s, H-1*maj.*), 4.28-4.15 (1H, m, H-2*min.*), 4.11-4.00 (1H, m, H-2*maj.*), 3.64-3.19 (4H, m, H-5), 2.23-1.77 (8H, m, H-3 and H-4), 1.48 (9H, s, H-8*min.*), 1.43 (9H, s, H-8*maj.*).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm):

200.9 and 200.7 (C-1), 155.1 and 154.2 (C-6), 80.9 and 80.4 (C-7), 65.2 and 65.1 (C-2), 47.0 and 46.9 (C-5), 28.6 and 28.5 (C-8), 28.2 and 26.9 (C-3 or C-4), 24.8 and 24.2 (C-3 or C-4).

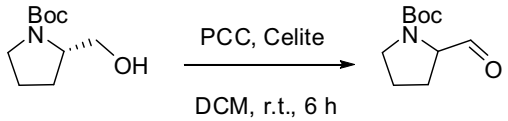
MS (ESI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %):

200 [MH^+] (3), 146 (94), 144 [$MH^+ - C_4H_8$] (100), 102 (4).

IR (film):

2976-2880 [m] (C-H), 1736 and 1690 [s] (C=O), 1477-1454 [m], 1393-1366 [s] (C-N), 1161-1103 [s] (C-O), 910 [m], 858 [m], 771 [s] cm^{-1}.

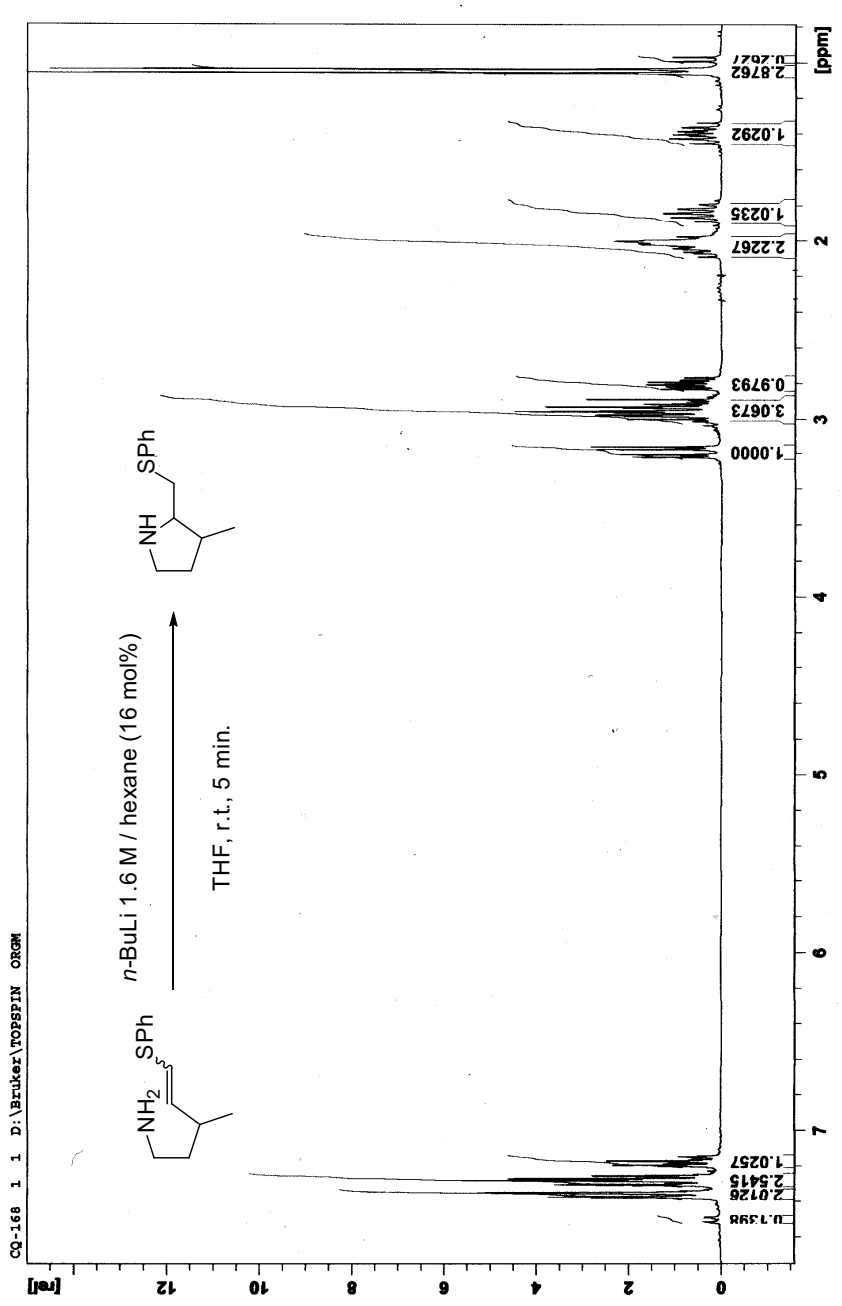
Alternative route for the synthesis of *N*-Boc-2-formyl-pyrrolidine (VI.105)

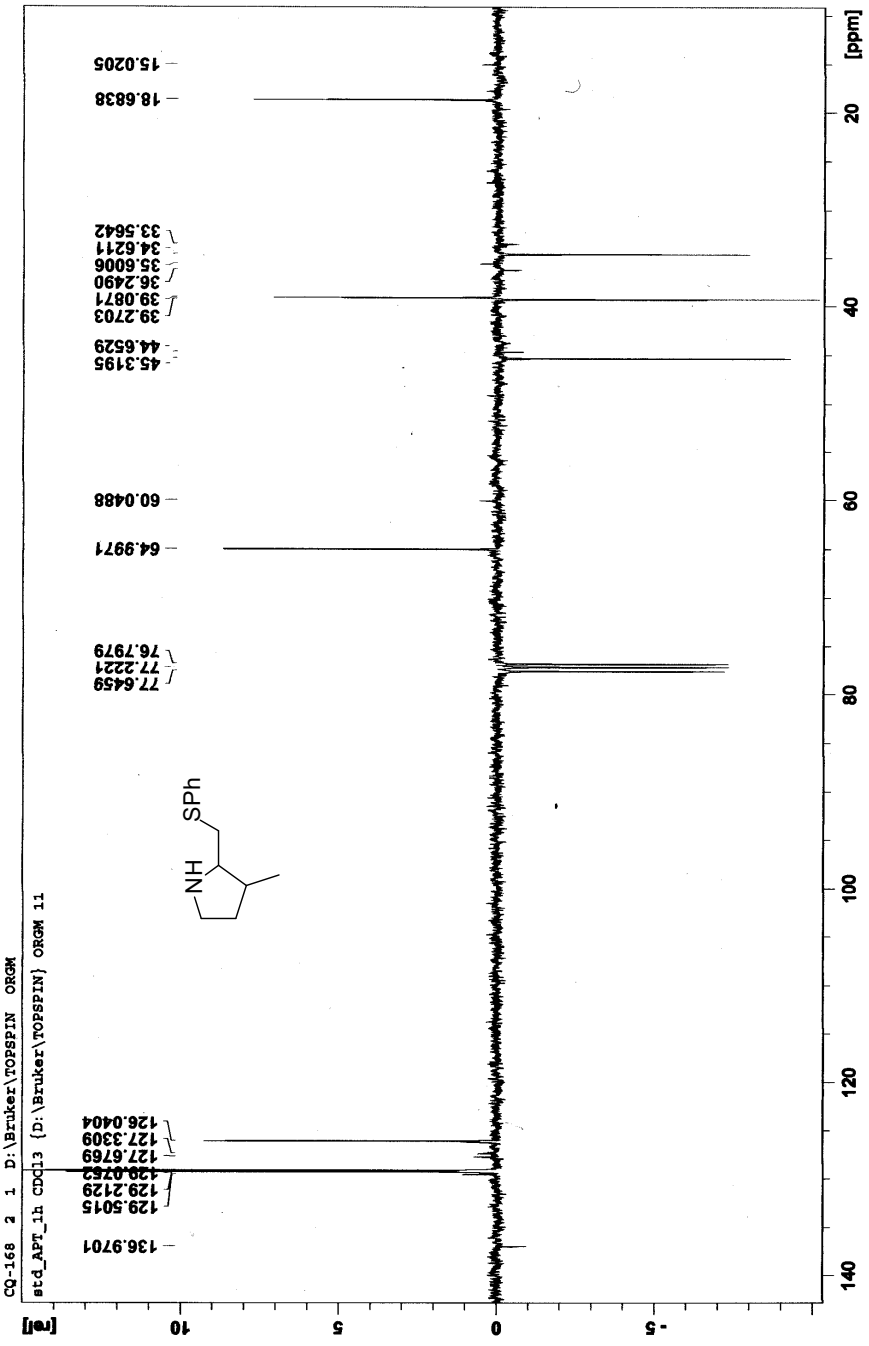


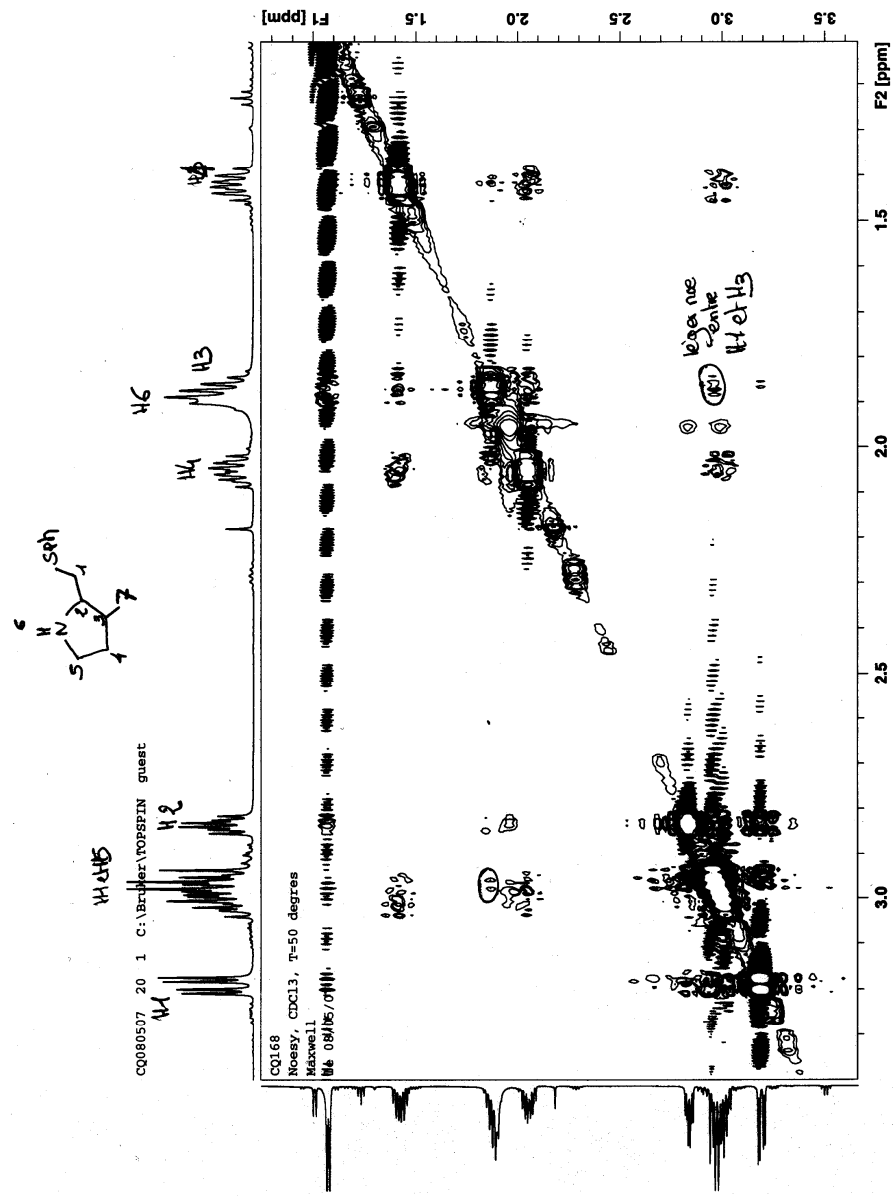
VI.97 **VI.105**

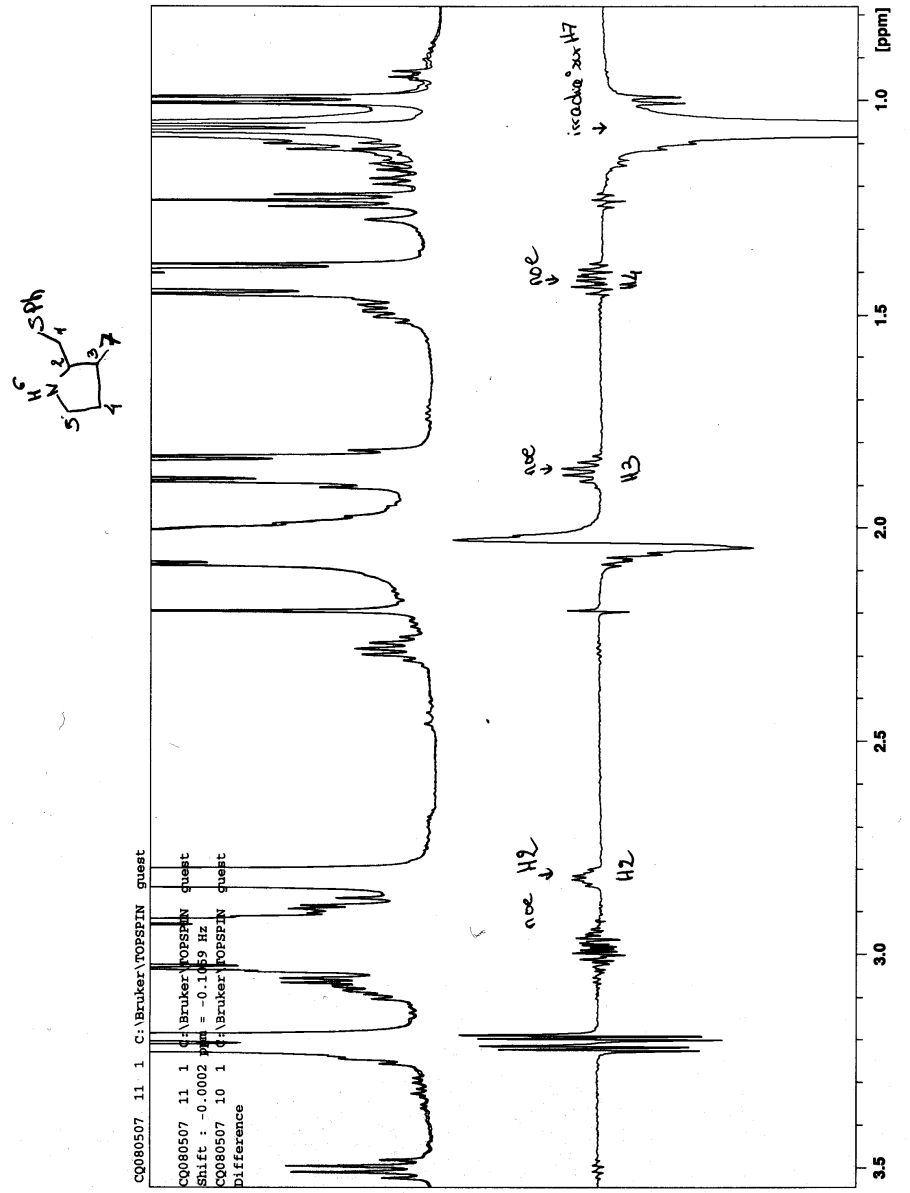
A mixture of pyridinium chlorochromate (1.07 g, 4.97 mmol, 2 equiv.) and celite (1.50 g) in dichloromethane (15 mL) was stirred at room temperature for 30 min. (*S*)-*N*-Boc-prolinol (0.50 g, 2.48 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (1 mL) was added and the mixture was stirred for 6 h. During the reaction, the colour of the solution turned from orange to dark brown. The resulting mixture was filtered through silica gel and celite and the filter cake was washed with diethylether (20 mL). The combined filtrates were again filtered through silica gel, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvents were removed under reduced pressure to yield 229 mg of aldehyde **VI.105** as a pale yellow oil.

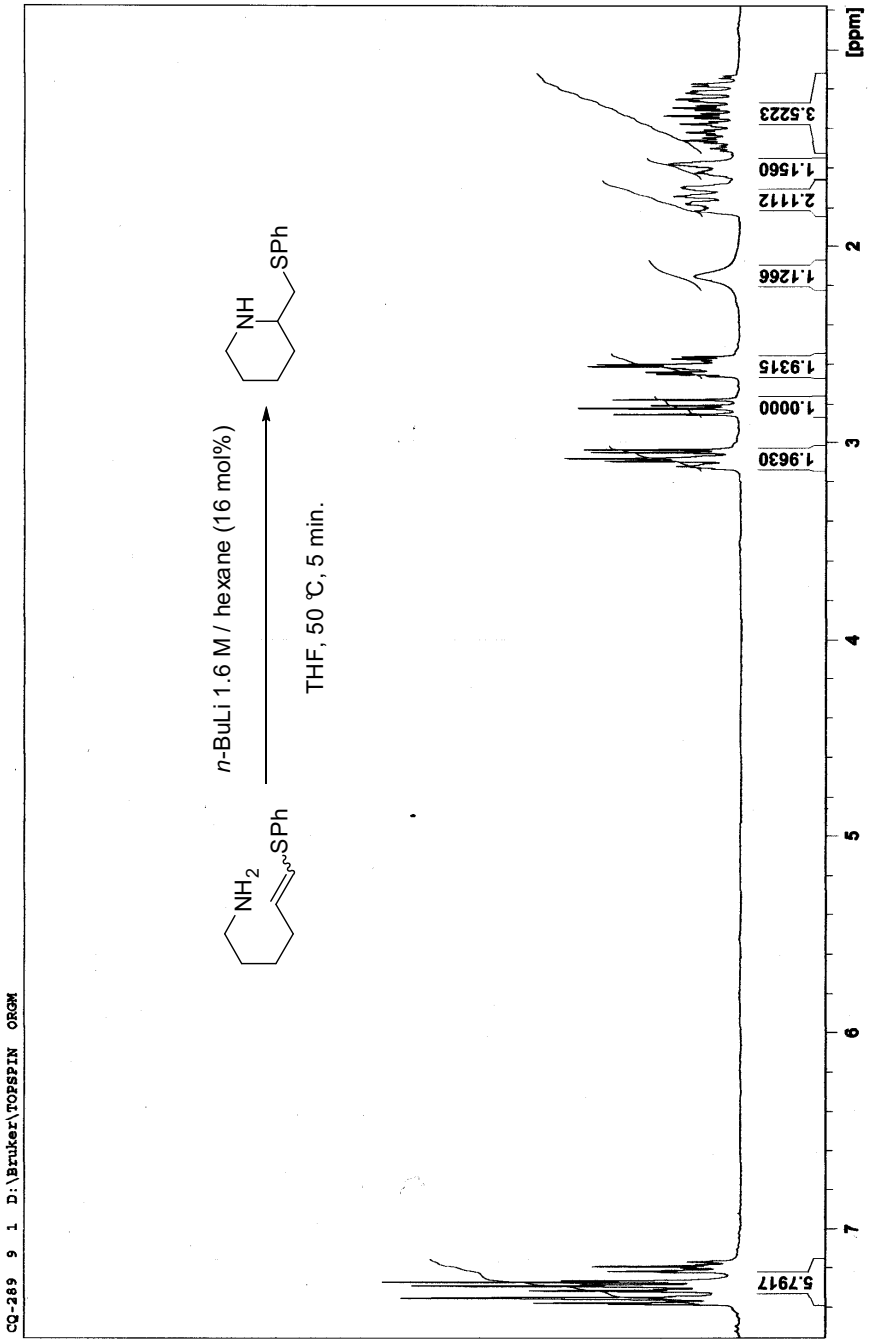
Isolated yield : 46%

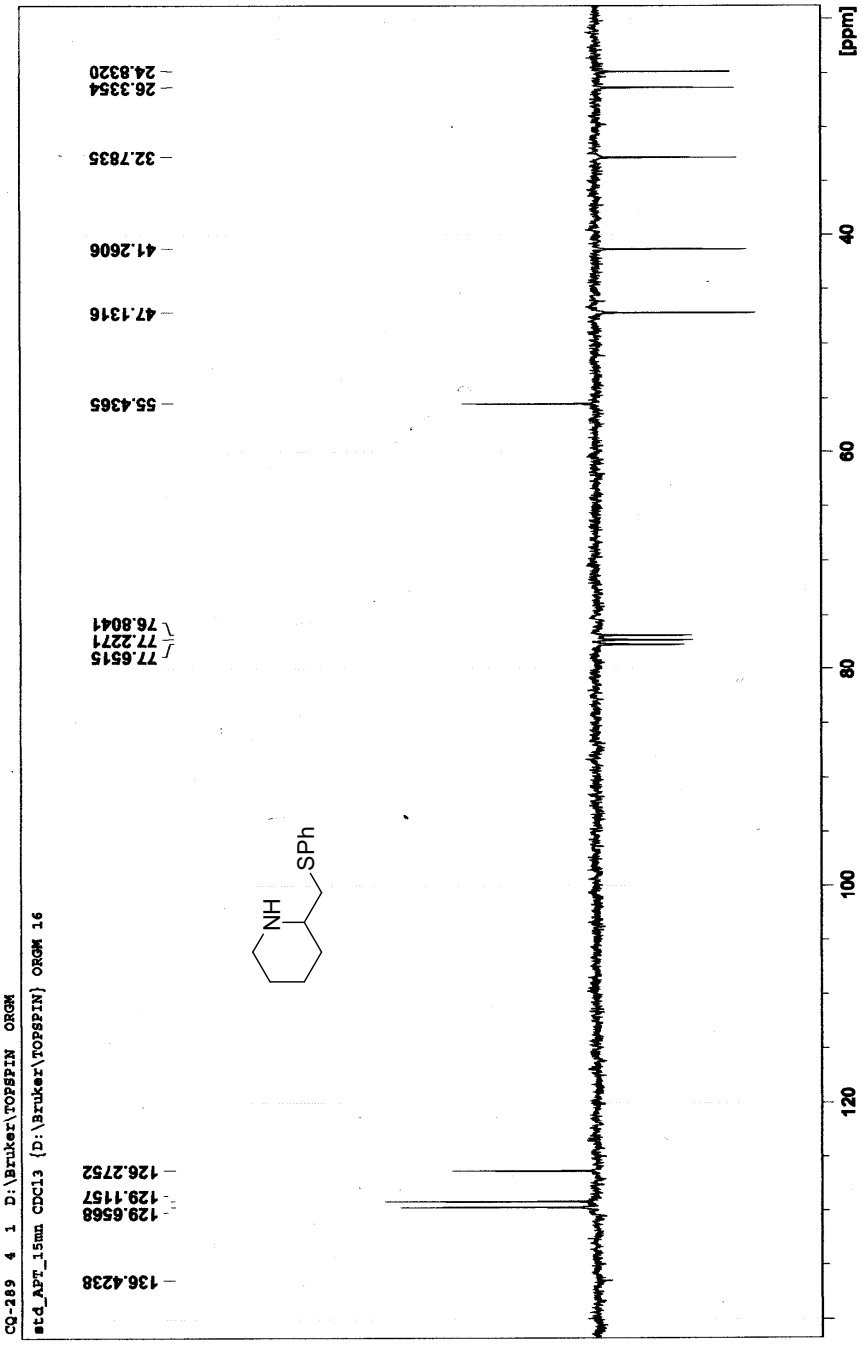

CQ-168 1 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
[rel]
[ppm]
0.1398
2.0126
2.5415
1.0257
1.0000
3.0673
0.9793
2.2267
1.0235
1.0292
2.8762
0.2627
NH2
SPh
n-BuLi 1.6 M / hexane (16 mol%)
THF, r.t., 5 min.
NH
SPh

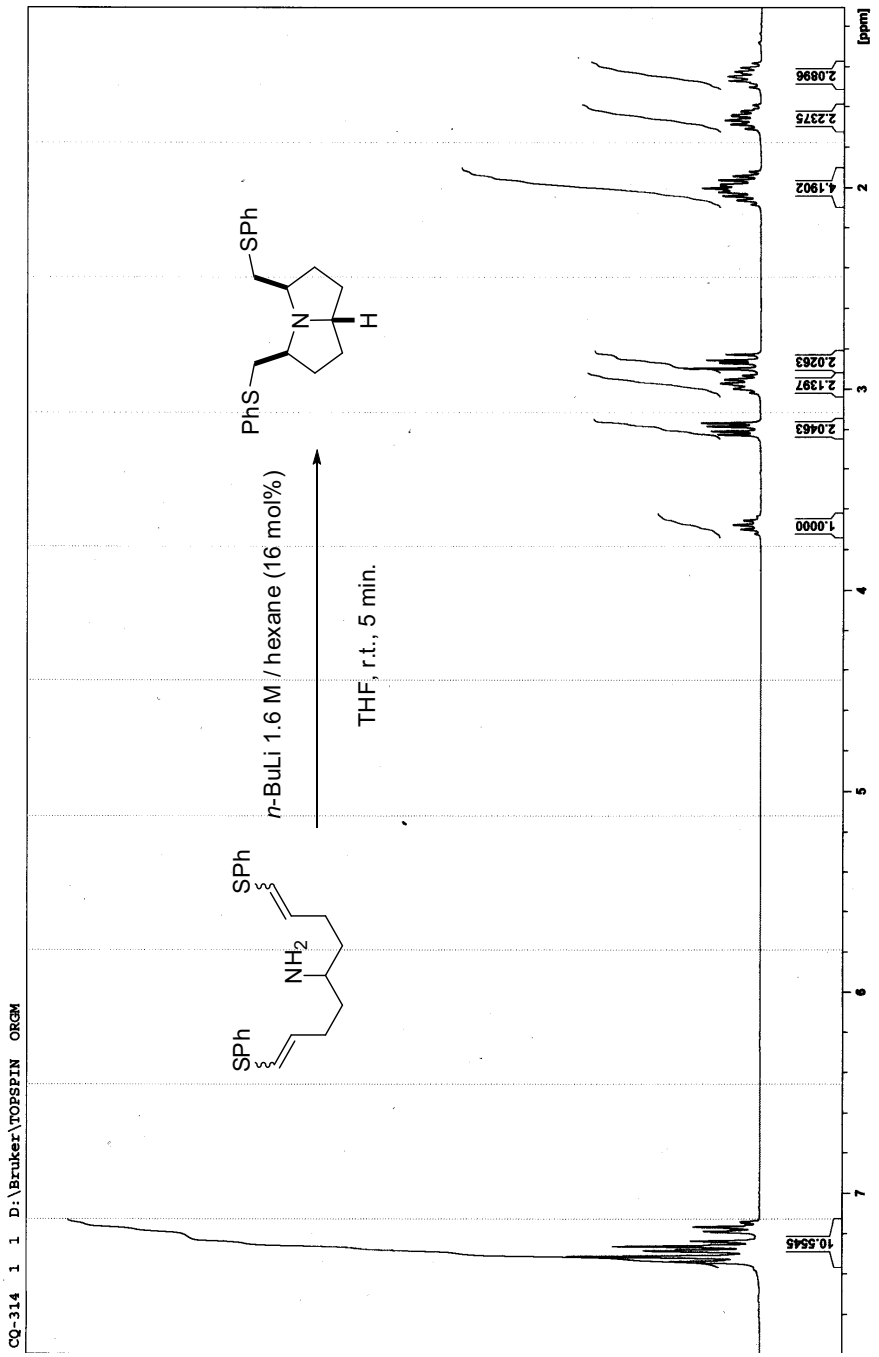

CQ-168 2 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
std_APT_1h CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGM 11
136.9701
129.5015
129.2129
128.0763
127.6769
127.3309
126.0404
77.6459
77.2221
76.7979
64.9971
60.0488
45.3195
44.6529
39.2703
39.0871
36.2490
35.6006
34.6211
33.5642
18.6838
15.0205
SPh
NH
[ppm]
[rel]

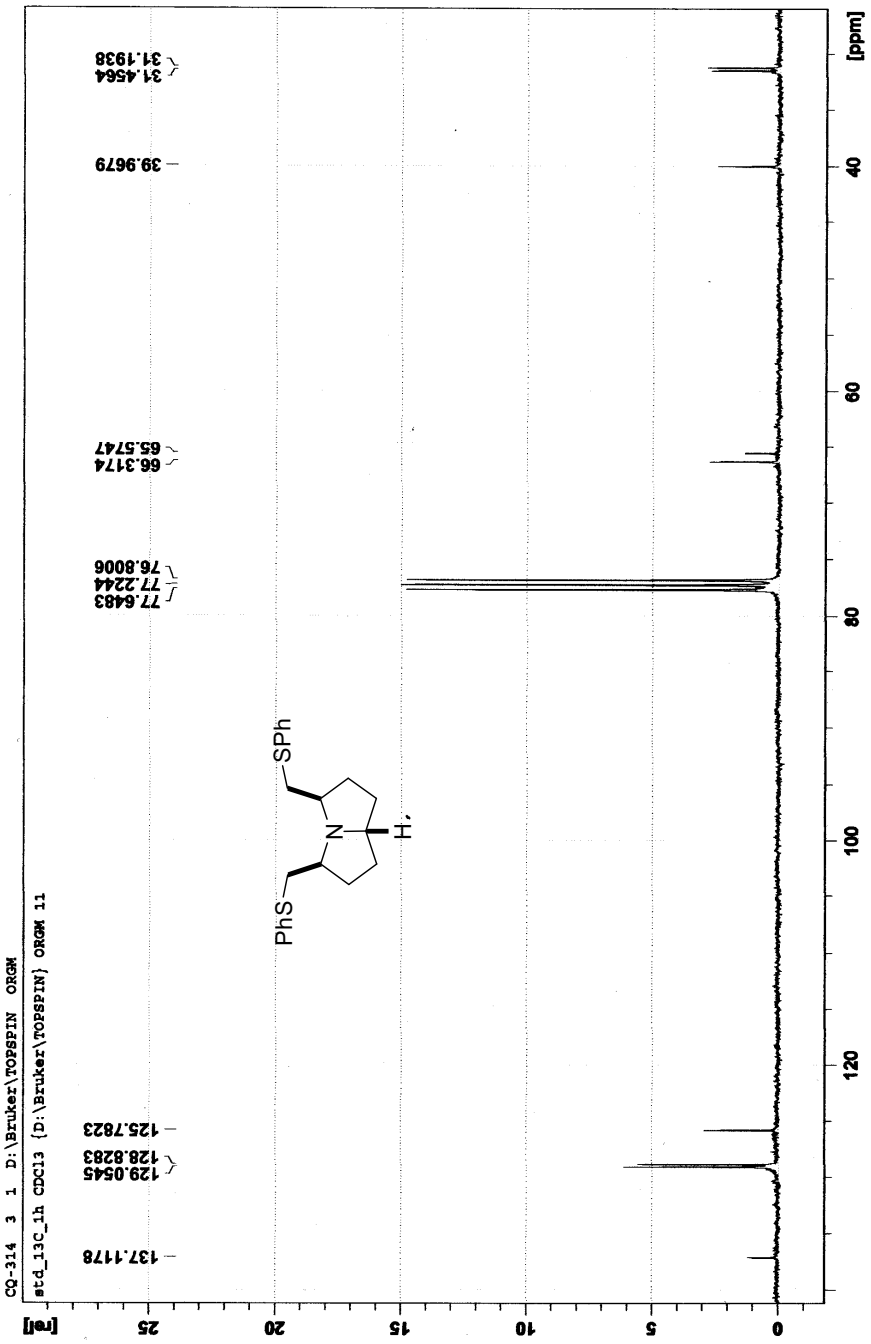

F1 [ppm]
F2 [ppm]
CQ168
Noesy, CDCl3, T=50 degres
Maxwell
CQ080507 20 1 C:\Bruker\TOPSPIN guest

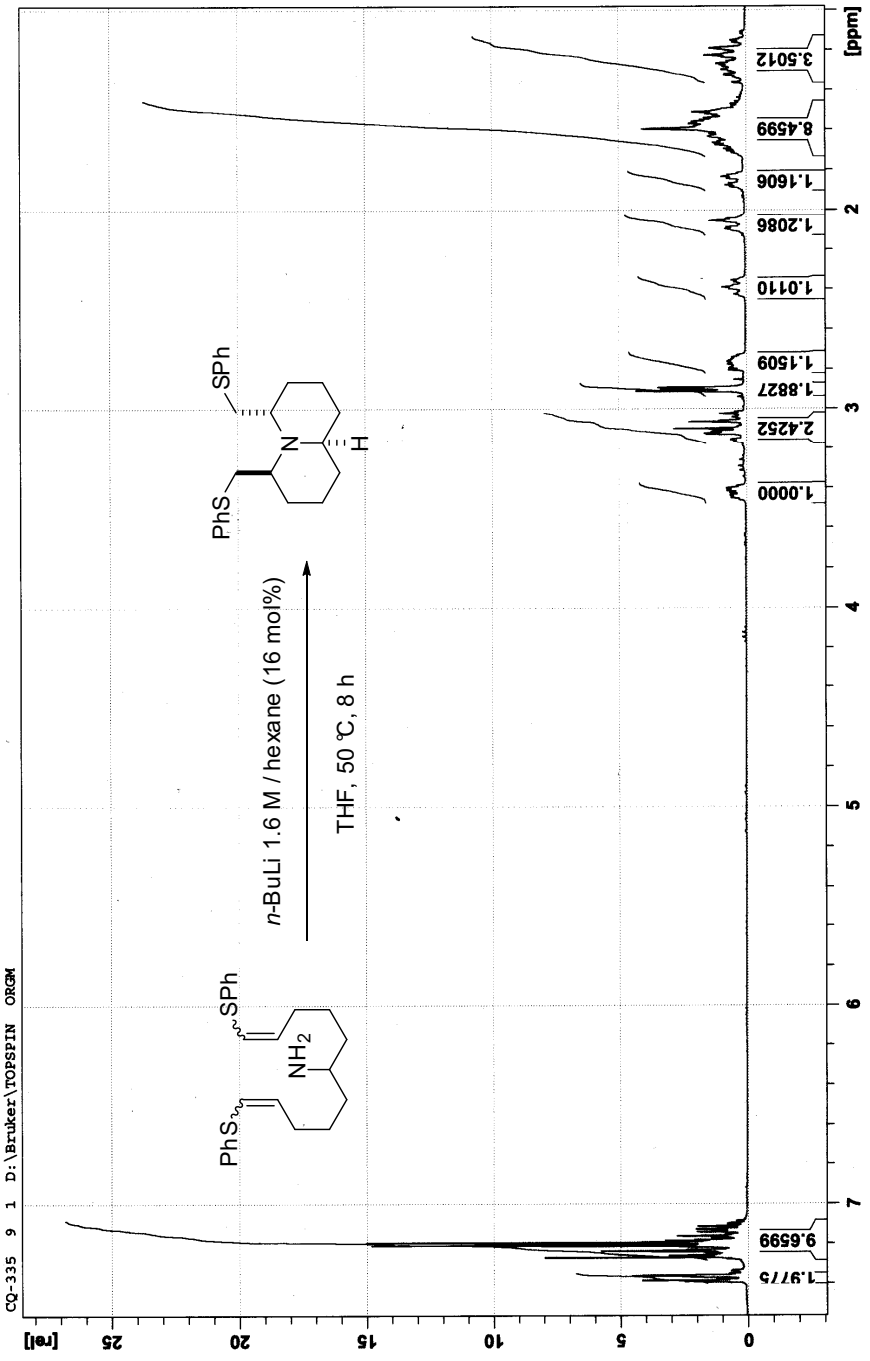

CQ080507 11 1 C:\Bruker\TOPSPIN guest
CQ080507 11 1 C:\Bruker\TOPSPIN guest
Shift : -0.0002 ppm = -0.1059 Hz
CQ080507 10 1 C:\Bruker\TOPSPIN guest
Difference
noe
noe
noe
H2
H3
H4
H7
[ppm]
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5

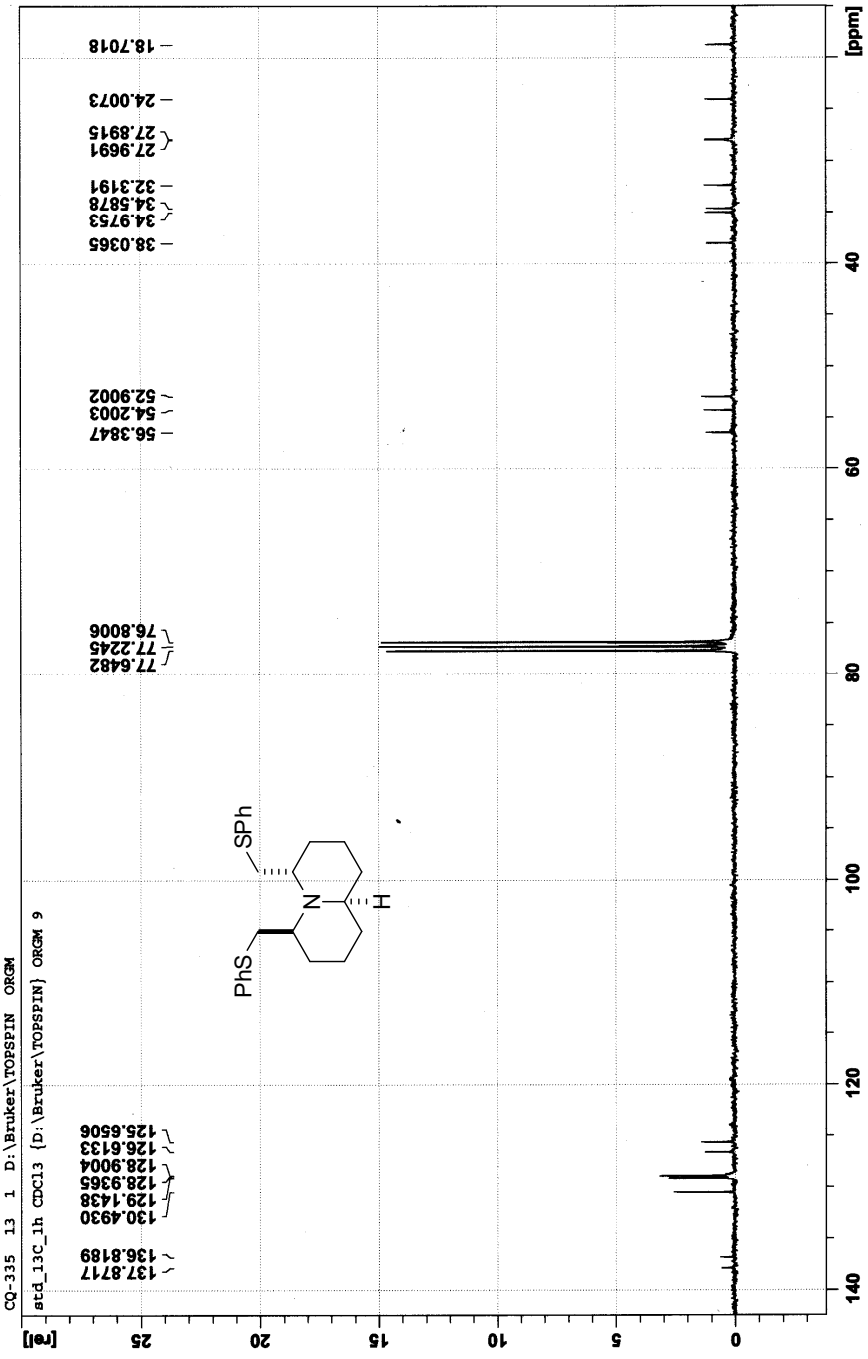

CQ-289 9 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
NH2
SPh
n-BuLi 1.6 M / hexane (16 mol%)
THF, 50 °C, 5 min.
NH
SPh
5.7917
1.9630
1.0000
1.9315
1.1266
2.1112
1.1560
3.5223
[ppm]


CQ-289 4 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
std_APT_15mm CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGM 16
136.4238
129.6568
129.1157
126.2752
77.6515
77.2271
76.8041
55.4365
47.1316
41.2606
32.7835
26.3354
24.8320
SPh
NH
[ppm]
120
100
80
60
40


CQ-314 1 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
SPh
NH2
SPh
n-BuLi 1.6 M / hexane (16 mol%)
THF, r.t., 5 min.
SPh
N
H
PhS
10.5545
1.0000
2.0463
2.1397
2.0263
4.1902
2.2375
2.0896
[ppm]


CQ-314 3 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
std_13C_1h CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGM 11
137.1178
129.0545
128.8283
125.7823
77.6483
77.2244
76.8006
66.3174
65.5747
39.9679
31.4564
31.1938
SPh
PhS
N
H
[rel]
[ppm]


CQ-335 9 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
[rel]
[ppm]
PhS
SPh
NH2
n-BuLi 1.6 M / hexane (16 mol%)
THF, 50 °C, 8 h
PhS
SPh
N
H
1.9775
9.6599
1.0000
2.4252
1.8827
1.1509
1.0110
1.2086
1.1606
8.4599
3.5012


CQ-335 13 1 D:\Bruker\TOPSPIN ORGM
std_13C_1h CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN} ORGM 9
137.8717
136.8189
130.4930
129.1438
128.9365
128.9004
126.6133
125.6506
77.6482
77.2245
76.8006
56.3847
54.2003
52.9002
38.0365
34.9753
34.5878
32.3191
27.9691
27.8915
24.0073
18.7018
SPh
PhS
N
H
[rel]
[ppm]