

THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE
L'ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

En Chimie Organique, Minérale et Industrielle

École Doctorale Sciences Chimiques BALARD (ED 459)

Institut Charles GERHARDT Montpellier (UMR 5253 CNRS/UM/ENSCM)

Hydrofonctionnalisation d'allénamides terminaux par catalyse au cuivre : formation de liaisons C-C, C-S, C-P et C-O

Présentée par Lucas PAGÈS
le 14 Novembre 2022

Sous la direction des Dr. Marc TAILLEFER et Pr. Florian MONNIER

Devant le jury composé de

Dr. Yves GÉNISSON, Directeur de Recherche, CNRS, SPCMIB, Toulouse	Rapporteur
Pr. Montserrat GÓMEZ, Professeur, Université Paul SABATIER, LHFA, Toulouse	Rapporteuse
Dr. Ilaria CIOFINI, Directrice de Recherche, CNRS, ENSCP - Chimie ParisTech, Paris	Examinatrice
Dr. Frédéric LAMATY, Directeur de Recherche, CNRS, IBMM, Montpellier	Examineur, Président du jury
Pr. Florian MONNIER, Professeur, ENSCM, ICGM, Montpellier	Membre invité, co-encadrant de thèse
Dr. Marc TAILLEFER, Directeur de Recherche, CNRS, ICGM, Montpellier	Directeur de thèse



THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE
L'ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

En Chimie Organique, Minérale et Industrielle

École Doctorale Sciences Chimiques BALARD (ED 459)

Institut Charles GERHARDT Montpellier (UMR 5253 CNRS/UM/ENSCM)

Hydrofonctionnalisation d'allénamides terminaux par catalyse au cuivre : formation de liaisons C-C, C-S, C-P et C-O

Présentée par Lucas PAGÈS
le 14 Novembre 2022

Sous la direction des Dr. Marc TAILLEFER et Pr. Florian MONNIER

Devant le jury composé de

Dr. Yves GÉNISSON, Directeur de Recherche, CNRS, SPCMIB, Toulouse	Rapporteur
Pr. Montserrat GÓMEZ, Professeur, Université Paul SABATIER, LHFA, Toulouse	Rapporteuse
Dr. Ilaria CIOFINI, Directrice de Recherche, CNRS, ENSCP - Chimie ParisTech, Paris	Examinatrice
Dr. Frédéric LAMATY, Directeur de Recherche, CNRS, IBMM, Montpellier	Examineur, Président du jury
Pr. Florian MONNIER, Professeur, ENSCM, ICGM, Montpellier	Membre invité, co-encadrant de thèse
Dr. Marc TAILLEFER, Directeur de Recherche, CNRS, ICGM, Montpellier	Directeur de thèse



Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier sincèrement les membres du jury, le Docteur Ilaria CIOFINI, le Docteur Yves GÉNISSON, le Professeur Montserrat GÓMEZ et le Docteur Frédéric LAMATY, pour avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse. Je remercie également mes encadrants, Florian MONNIER et Marc TAILLEFER, pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer leur groupe, m'avoir laissé une grande autonomie au laboratoire et m'avoir conseillé pendant ces trois années.

Je tiens également à remercier Florian JAROSCHIK et Alexis PRIETO, pour avoir toujours pris le temps d'échanger avec franchise et bienveillance. J'exprime toute ma sympathie à l'ensemble des permanents de l'ex-équipe AM₂N, en particulier Jean-Marc CAMPAGNE, Éric LECLERC, Renata MARCIA DE FIGUEIREDO, Armelle OUALI, Jean-Luc PIRAT et David VIRIEUX. Merci pour nos discussions et les bons moments passés ensemble.

Un remerciement tout particulier à Pascale GUIFFREY pour sa disponibilité, sa gentillesse, son soutien dans les moments difficiles et son caramel beurre salé. J'en profite pour remercier Cyril BOURGOGNE pour le support informatique, Xavier ALBRAND, Fabrice CAUSSIDERY et Xavier GAUDU pour la gestion du magasin et des déchets chimiques et Joris VEZZANI pour le support technique, la gestion de l'inventaire et du magasin et les commandes de produits chimiques. Merci également à Emmanuel FERNANDEZ, Aurélien LEBRUN et Cédric TOTÉE pour les analyses RMN ainsi qu'à Guillaume CAZALS et Gilles VALETTE pour les analyses HRMS.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude à Sébastien LEMOUZY pour tout ce qu'il m'a appris lorsque j'ai débuté cette thèse. Tu as pris beaucoup de temps pour m'aider à prendre en main la thématique et être autonome à la paillasse, je t'en suis sincèrement reconnaissant et te souhaite une excellente continuation.

Je remercie tous les étudiants qui ont travaillé avec moi sur les différents projets entrepris au cours de ce doctorat, en particulier Thomas LEMAITRE et Mélissa DEVINE. Vous avez contribué à l'avancée de cette thèse et je vous en suis reconnaissant, en espérant que vous en garderez un bon souvenir !

J'en profite pour remercier très chaleureusement Grażan KURPIK de l'université de Poznań avec qui j'ai pris un réel plaisir à collaborer dans le cadre du développement de la réaction d'hydrophosphorylation des allénamides. *Dziękuję bardzo !*

J'en viens aux étudiants que j'ai côtoyé au laboratoire au fil de ces trois années. Plus que des collègues, vous êtes devenus de vrais amis et j'espère sincèrement que nous garderons contact quels que soient nos choix futurs ! Un merci tout particulier à Chayma BEN MAAMER, Maxime BOUQUIN, Raphaël EL BEKRI SAUDAIN, Nicolas FANTOZZI, Jordan GARO, Aurélie GERNET, Lilian GENILLER, Thomas GUISELIN, Thomas LEMAITRE, Lucas MELE, Pierre PLOUARD, Angus SHEPHARD et Eleonora TOSI. Merci pour tous ces bons moments, pour votre soutien, vos attentions, vos conseils, vos rires. Je vous souhaite le meilleur pour la suite tant sur le plan personnel que professionnel ! Maxime, nous avons partagé de près ces trois années du premier jour de notre contrat jusqu'à nos soutenances respectives, en passant par les joies du confinement et du déménagement. Toi Tic et moi Tac (ou l'inverse), on s'est beaucoup chamaillés, mais on a aussi et surtout beaucoup ri, ton soutien a beaucoup compté et je t'en remercie.

Merci également à Racha ABED ALI ABDINE, Cristina BLAZQUEZ BARBADILLO, Amal BOUAMMALI, Mohamed Rami CHEBBI, Aicha CHERIF, Mégane DEBIAIS-CORBIÈRE, Mathilde DUFOUR, Ghita EL MANSOURI, Amira GHABI, Mina HARIRI, Abdoulrazak HALIDOU, Pierre HUBERT, Xiaoping LIU, Karen-Pacelye MENGE NDONG, Abdoul Nasser MOUSSA BAMBA, Rana NAKAR, Liyan OUYANG, Soumyaranjan PATI, Anaïs PORTET, Ekaterina PYLOVA, Loris SAVIO, Armand TAUSSAT, Dongjie WANG, Yassir ZAID et Djamilatou ZAKARI.

Merci à toutes celles et ceux que j'ai rencontrés pendant ces trois années, dans le Réseau des Jeunes de la section régionale Occitanie-Méditerranée de la Société Chimique de France (RJ-SCF-OM), au cours des éditions 2021 et 2022 des Journées Méditerranéennes des Jeunes Chercheur(e)s (JMJC) et de la 59^{ème} édition de la Semaine d'Études de Chimie Organique (SECO).

Je souhaite remercier les enseignants de travaux pratiques de génie des procédés de l'ENSCM, Loubna ATFANE, Julien CAMBEDOUZOU, Stéphanie DRUON-BOQUET, Delphine PAOLUCCI et Laurence SOUSSAN, pour m'avoir intégré à leur équipe pendant les trois années de monitorat.

Merci à celles et ceux qui, même à distance, ont pris le temps pour relire le manuscrit et/ou d'assister aux répétitions de soutenance !

Enfin, je terminerai en adressant mes plus sincères remerciements à mes parents pour leur soutien sans faille à tout point de vue depuis toutes ces années, sans qui je n'en serai pas arrivé là aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir transmis votre goût de la science et la valeur du travail. Je vous dois énormément.

Rachel, un immense merci à toi aussi pour m'avoir soutenu et supporté au quotidien, et d'avoir toujours cru en moi surtout quand je n'y croyais pas ou plus moi-même.

Merci par extension aux membres de ma famille et aux ami(e)s qui m'ont soutenu au cours de ces trois années ! Un merci tout particulier à Alice, Marie, Sophie, Florian et Lucas !

Encore merci à toutes et tous.

Sommaire

Remerciements.....	1
Sommaire.....	3
Liste des abréviations, sigles et acronymes	7
Introduction générale	11
Chapitre I. Allènes et allénamides : bibliographie générale.....	13
I.1. Introduction à la chimie des allènes.....	13
I.1.1. Généralités.....	13
I.1.2. Voies d'accès aux allènes.....	15
I.1.3. Réactivité des allènes	16
I.2. Chimie des allénamides.....	18
I.2.1. Voies d'accès aux allénamides.....	18
I.2.2. Réactivité des allénamides	23
Chapitre II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides terminaux par catalyse au cuivre	33
II.1. Introduction et état de l'art	33
II.1.1. Généralités	33
II.1.2. Hydroarylation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art. 34	
II.2. Résultats et discussion	53
II.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles.....	53
II.2.2. Champ d'application de la méthode	57
II.2.3. Éléments mécanistiques	60
II.3. Conclusion.....	61
II.4. Publications.....	62
II.4.1. Travaux.....	62
II.4.2. Revue	66
Chapitre III. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre ou en présence de TFA.....	89
III.1. Introduction	89

III.1.1. Généralités sur les sulfones	89
III.1.2. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art.....	92
III.2. Résultats et discussion.....	98
III.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles.....	98
III.2.2. Champ d'application de la méthode.....	106
III.2.3. Éléments mécanistiques.....	112
III.3. Conclusion	114
III.4. Publication	115
Chapitre IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre	123
IV.1. Introduction.....	123
IV.1.1. Généralités sur les thioéthers.....	123
IV.1.2. Hydrothiolation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art	124
IV.2. Résultats et discussion	132
IV.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles.....	132
IV.2.2. Champ d'application de la méthode.....	136
IV.2.3. Extension aux énamides et ynamides.....	141
IV.2.4. Éléments mécanistiques.....	144
IV.3. Conclusion	145
Chapitre V. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre.....	147
V.1. Introduction	147
V.1.1. Généralités sur les composés organophosphorylés	147
V.1.2. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art.....	148
V.2. Résultats et discussion.....	152
V.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles.....	152
V.2.2. Champ d'application de la méthode	160
V.2.3. Éléments mécanistiques.....	162

Sommaire

V.3. Conclusion	163
Chapitre VI. Conclusion générale	165
Chapitre VII. Partie expérimentale	169
VII.1. Syntheses of terminal allenamides	169
VII.1.1. Syntheses of <i>N</i> -allenyl-2-pyrrolidinone and <i>N,N</i> -diallenyl-2-imidazolidinone	169
VII.1.2. Synthesis of <i>N</i> -allenyl-2-oxazolidinone	170
VII.1.3. Synthesis of <i>N</i> -allenyl sulfonamides	170
VII.2. Hydroarylation of terminal allenamides.....	171
VII.2.1. General considerations	171
VII.2.2. General procedure	171
VII.2.3. Characterization of synthesized compounds	172
VII.3. Hydrosulfonylation of terminal allenamides	179
VII.3.1. General considerations	179
VII.3.2. General procedure	179
VII.3.3. Characterization of synthesized compounds	180
VII.4. Hydrothiolation of terminal allenamides.....	190
VII.4.1. General considerations	190
VII.4.2. General procedure	190
VII.4.3. Characterization of synthesized compounds	191
VII.5. Hydrophosphorylation of terminal allenamides	205
VII.5.1. General considerations	205
VII.5.2. General procedure	205
VII.5.3. Characterization of synthesized compounds	206
Rappel des références	215

Liste des abréviations, sigles et acronymes

A	Ac	Acétyle
	acac	Acétylacétone
	AcOH	Acide acétique
	ADN	Acide désoxyribonucléique
	AIBN	Azobisisobutyronitrile
	Ar	Aryle
	atm	Atmosphère (unité)
B	BAr ^F ₄	Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
	biphep	2,2'-bis(diphénylphosphino)biphényl
	Bn	Benzyle
	Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
	Bz	Benzoyle
C	cat.	En quantité catalytique
	CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
	cod	Cycloocta-1,5-diène
	Cp*	1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiène
	CPA	Acide phosphorique chiral
	CuTC	Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)
	Cy	Cyclohexyle
D	d	Doublet
	dba	Dibenzylidèneacétone
	DCE	Dichloroéthane
	dd	Doublet dédoublé
	DFT	<i>Density-functional theory</i>
	Difluorphos	5,5'-bis(diphénylphosphino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
	DMA	Diméthylacétamide
	DMDO	Diméthylidioxirane
	DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
	DPEPhos	Bis[(2-diphénylphosphino)phényl] éther
	dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
	dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
	dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
	dr	Ratio diastéréomérique
	dt	Doublet de triplet
E	E, E ⁺	Électrophile
	e.r.	Ratio énantiomérique

<i>ee</i>	Excès énantiomérique
ENSCM	École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
éq.	Équation
equiv.	Équivalent
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Éthyle
G	
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GEA	Groupement électroattracteur
GED	Groupement électrodonneur
Gly	Glycine
GP	Groupement partant
K	
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
H	
hept	Heptuplet
Het(Ar)	Hétéro(aryle)
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	Hertz
I	
IEDDA	Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
K	
KIE	Effet isotopique cinétique
L	
L	Ligand
LC-MS	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LLHT	Transfert d'hydrogène de ligand à ligand
M	
m	Multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
M ^(T)	Métal (de transition)
m.p.	Point de fusion
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>meta</i> -chloropéroxybenzoïque
Me	Méthyle
MHz	Méga Hertz
MM	Masse molaire
Ms	Mésyle, Méthanesulfonyle
N	
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyle
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique

Liste des abréviations, sigles et acronymes

NIS	N-iodosuccinimide
Nu, Nu ⁻ , NuH	Nucléophile
O <i>o</i>	<i>ortho</i>
OPS	Oxyde de phosphine secondaire
P <i>p</i>	<i>para</i>
P	Protection
Ph	Phényle
Phth	Phthalimide
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
Piv	Pivaloyle
ppm	Partie par million
PTSA	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
R <i>rac</i>	Racémique
RMN / NMR	Résonnance magnétique nucléaire (<i>Nuclear magnetic resonance</i>)
S <i>s</i>	Singulet
sBu	<i>Sec</i> -butyle
SCB	Sciences Chimiques Balard
S _E (Ar)	Substitution électrophile (aromatique)
S _N	Substitution nucléophile
(<i>S,S</i>)-Me-DuPhos	1,2-bis[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-diméthylphospholano]benzène
T <i>t</i>	Triplet
TA	Température ambiante
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Triflate, Trifluoromethanesulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle
U UM	Université de Montpellier
UMR	Unité Mixte de Recherche
V VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
X Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction générale

Le terme de catalyseur a été introduit en 1835 par J. J. Berzelius et défini comme étant une substance augmentant la vitesse d'une réaction chimique sans être elle-même consommée au cours de cette dernière. En rendant certaines réactions possibles et en améliorant la vitesse et la sélectivité d'autres réactions, et de fait en permettant d'économiser du temps, de l'énergie et des réactifs, la catalyse s'est développée depuis de façon exponentielle, au point de devenir un outil essentiel en synthèse organique. Elle a été mise à l'honneur par les prix Nobel de chimie de 2001 (W. S. Knowles, R. Noyori et K. B. Sharpless pour la catalyse stéréosélective), 2005 (Y. Chauvin, R. Grubbs et R. R. Schrock pour la métathèse des oléfines), 2010 (R. F. Heck, E. Negishi et A. Suzuki pour les couplages pallado-catalysés) et enfin 2021 (B. List et D. W.C. MacMillan pour l'organocatalyse asymétrique).

Au sein de l'équipe *Méthodologies de Synthèse Moléculaire* du Dr. M. Taillefer, l'un des axes de recherche est dédié aux méthodologies de synthèse innovantes basées sur l'utilisation de systèmes catalytiques simples à base de métaux de transition peu onéreux, de toxicité modérée et d'emploi aisé tels que le cuivre, le fer et le manganèse. Dans ce contexte, l'équipe a démontré le potentiel de la catalyse au cuivre pour réaliser différentes réactions, notamment à partir de dérivés insaturés carbonés ou azotés, parmi lesquels figurent les allènes et les allénamides. Ainsi, depuis 2017, différentes réactions d'hydrofonctionnalisation intermoléculaires d'allénamides basées sur l'emploi d'un catalyseur au cuivre ont été décrites, permettant la formation de liaisons C-N, C-C et C-O (Schéma 1). Ces réactions, caractérisées par leur régio-, stéréo- et éventuelle énantiosélectivité, se déroulent avec une totale économie d'atomes et permettent d'accéder à des énamides fonctionnalisés de haute valeur ajoutée en tant que tels ou qu'intermédiaires synthétiques.

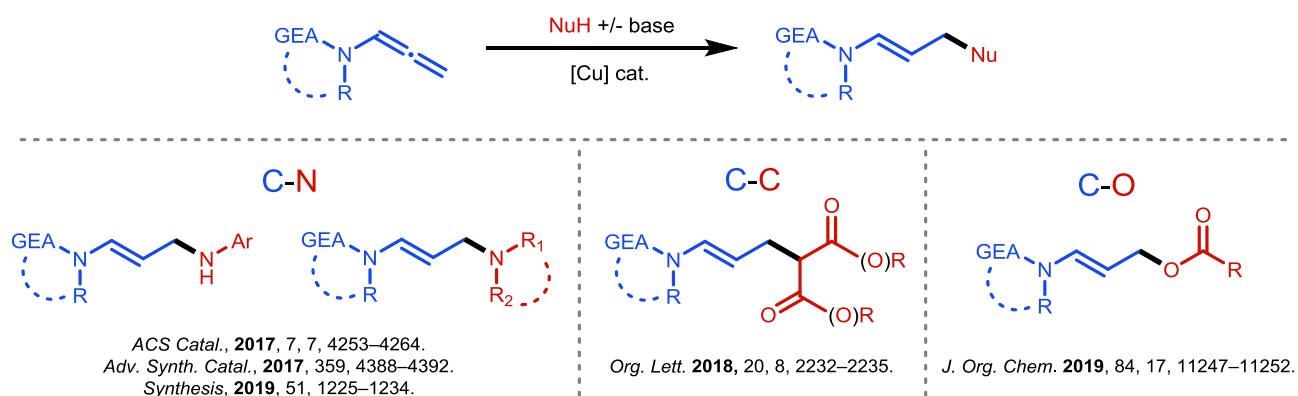


Schéma 1. Hydrofonctionnalisations d'allénamides catalysées au cuivre : schéma général et précédents travaux.

Dans la continuité de ces travaux sur les hydrofonctionnalisations de composés insaturés réalisés successivement par le Dr. J. Bahri (2012-2015), le Dr. R. Blicck (2014-2017), le Dr. R. Abed Ali Abdine (2016-2019) et le Dr. S. Lemouzy (2018-2020), nous avons entrepris l'étude de nouvelles réactions d'hydrofonctionnalisation intermoléculaires d'allénamides cuprocatalysées, permettant la formation de liaisons C-C, C-S, C-P et C-O.

Le manuscrit sera organisé en sept chapitres. Le premier, basé sur une étude bibliographique, sera consacré à la présentation des voies d'accès et de la réactivité des allènes et des allénamides, molécules à partir desquelles seront étudiées les réactions :

- d'hydroarylation dans le deuxième chapitre,
- d'hydrosulfonylation dans le troisième chapitre,
- d'hydrothiolation dans le quatrième chapitre,
- d'hydrophosphorylation dans le cinquième chapitre.

Une conclusion générale incluant les perspectives qui en découlent sera suivie par la partie expérimentale regroupant les considérations générales, protocoles de synthèse et caractérisations des composés obtenus.

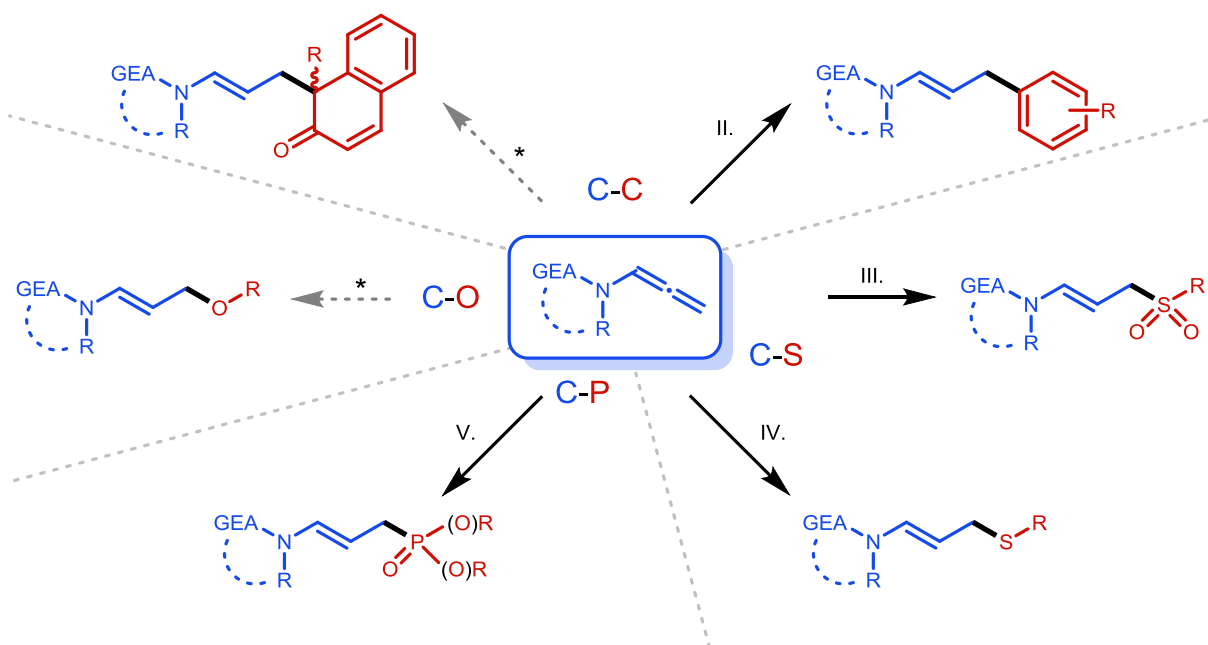


Schéma 2. Présentation des travaux entrepris au cours de cette thèse.

* Résultats préliminaires discutés en conclusion.

Chapitre I. Allènes et allénamides : bibliographie générale

I.1. Introduction à la chimie des allènes

I.1.1. Généralités

I.1.1.1. Structure, nomenclature et isomérisation

Les allènes sont des composés organiques insaturés caractérisés par l'enchaînement de deux double liaisons C-C, autrement dit des 1,2-diènes. Au-delà, les composés sont rattachés à la famille des cumulènes (Schéma 3). Au sein de la chaîne carbonée allénique, on définit généralement le carbone le plus substitué comme étant le carbone proximal (noté α ou C_1). Cet atome, ainsi que l'atome de carbone à l'autre extrémité, appelé carbone distal (noté γ ou C_3), sont dans un état d'hybridation sp^2 . Le carbone central (noté β ou C_2) est quant à lui dans un état d'hybridation sp . On peut ainsi définir différents types d'allènes en fonction du nombre et du positionnement des substituants sur la chaîne allénique.

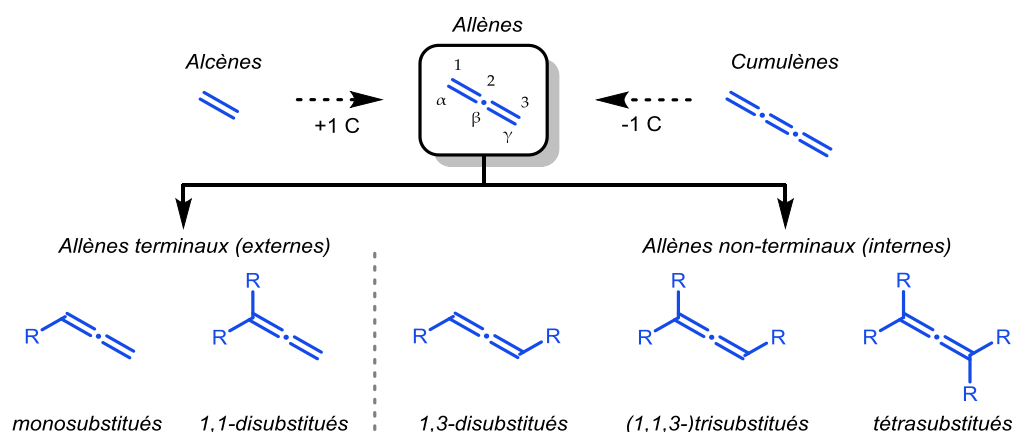


Schéma 3. Structure générale et nomenclature des allènes.

Lorsque chacun des deux atomes de carbone aux extrémités de la chaîne allénique est substitué par deux groupements différents, une chiralité axiale est observée et l'on peut distinguer les énantiomères (R) et (S) (Schéma 4, haut). La configuration absolue est déterminée en hiérarchisant les substituants de chaque carbone de l'allène par application des règles de Cahn, Ingold et Prelog (Schéma 4, bas).

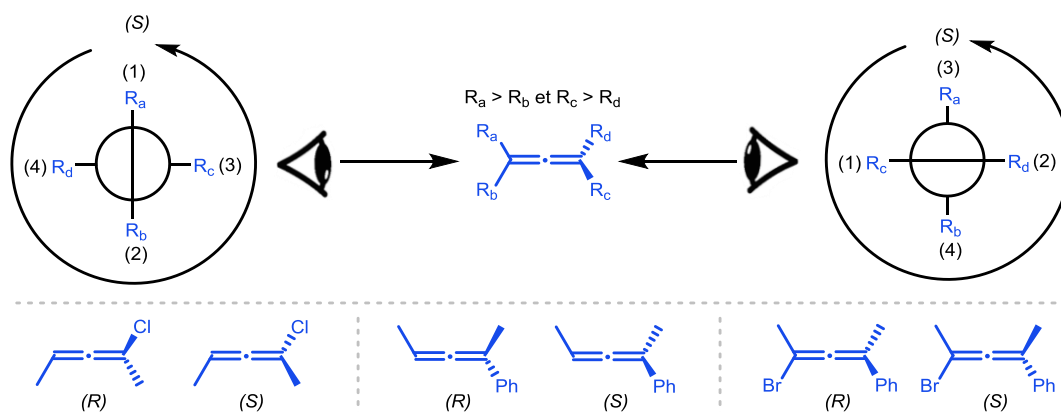


Schéma 4. Chiralité axiale des allènes.

I.1.1.2. Occurrence du motif allénique

Bien que possédant une structure atypique, les allènes ne sont pas des curiosités de laboratoire. En effet, on estime que plus de 150 produits naturels comprennent une structure allénique ou apparentée. En 2004, N. Krause et A. Hoffmann-Röder leur ont consacré une revue, les classant en quatre catégories : les allènes linéaires, les allènes dérivés de caroténoïdes et terpénoïdes, les bromoallènes et enfin ceux ne pouvant pas être rattachés à ces trois familles (Schéma 5).¹

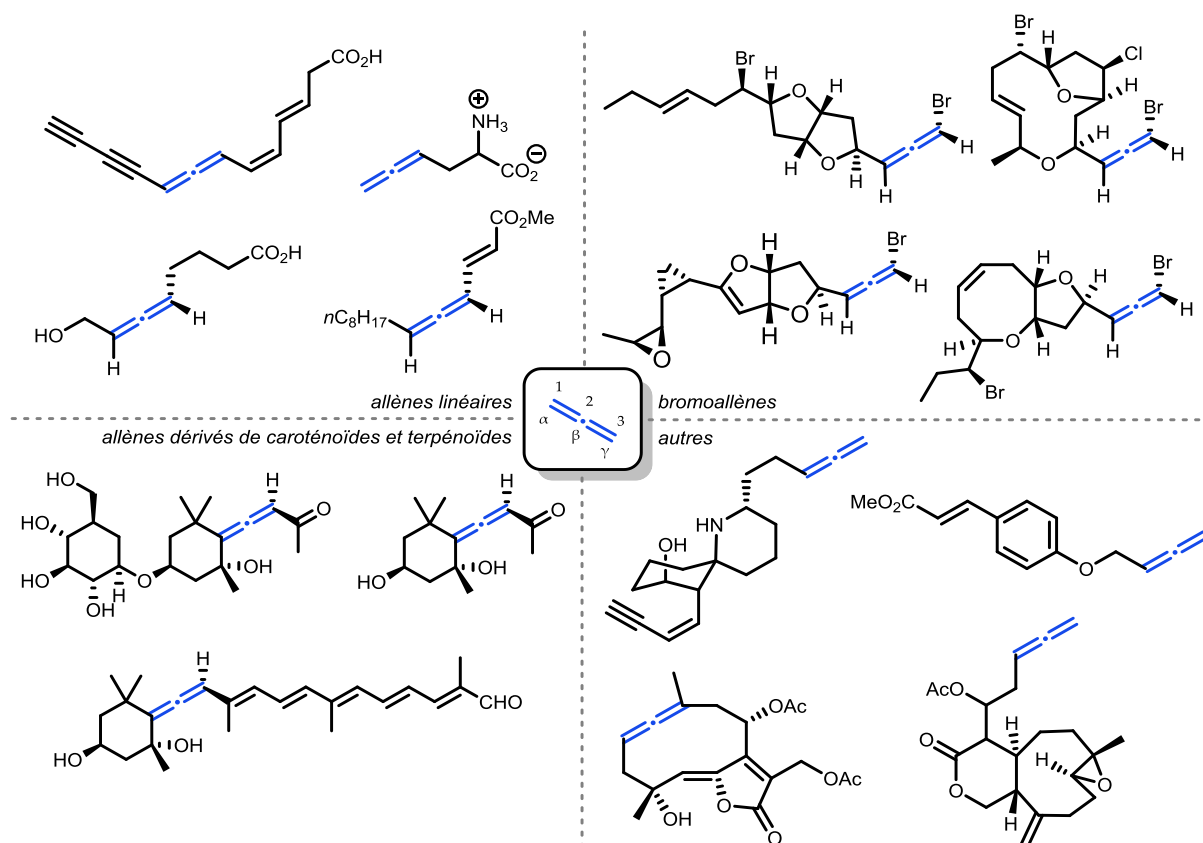


Schéma 5. Produits naturels contenant le motif allénique.

L'activité pharmacologique de certains allènes naturels a suscité l'intérêt de la communauté de la chimie médicinale. Ainsi, le motif allénique a été incorporé dans différentes molécules bioactives telles que les stéroïdes, les prostaglandines, les acides aminés et les nucléosides (Schéma 6, haut). En termes de mécanisme d'action, ces dérivés agissent souvent comme inhibiteurs enzymatiques irréversibles par addition de Michael de résidus nucléophiles enzymatiques sur l'allène (Schéma 6, bas).² La plupart de ces composés peuvent avoir des applications dans le domaine de l'infectiologie par inhibition d'enzymes bactériennes, virales ou fongiques mais certains peuvent être utilisés dans d'autres contextes pathologiques comme la maladie de Parkinson (par inhibition de la dégradation de dopamine) ou l'ulcère gastrique (par inhibition de sécrétion d'acide chlorhydrique). L'effet cytotoxique lié à l'inhibition de processus physiologiques impliquant l'ADN peut également être mis à profit dans des applications en cancérologie.

¹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1196–1216.

² C. Walsh, *Tetrahedron* 1982, 38, 871-909.

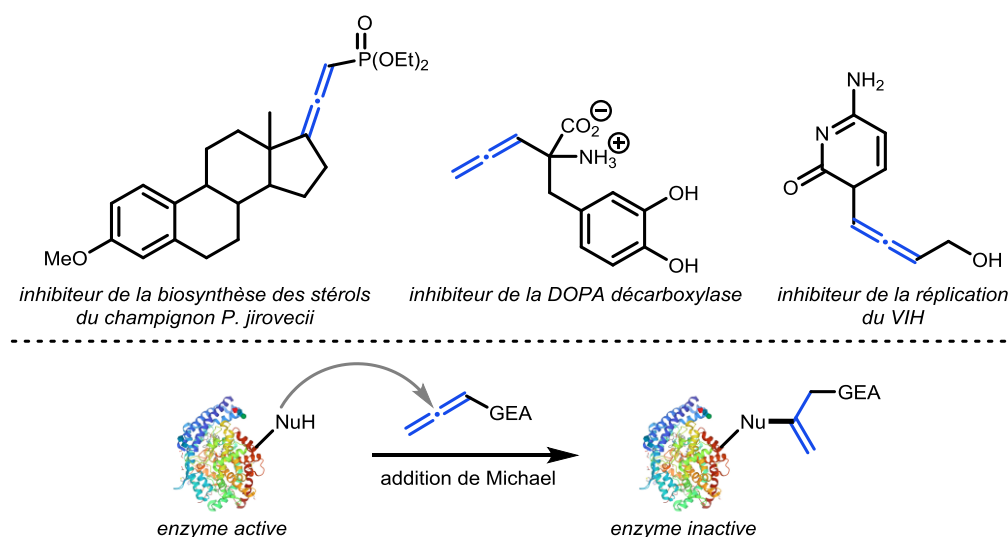


Schéma 6. Principes actifs contenant le motif allénique et mécanisme de l'inhibition enzymatique.

I.1.2. Voies d'accès aux allènes

Les voies d'accès aux allènes peuvent être présentées de différentes manières. En 2004, N. Krause et A. S. K. Hashmi les ont classées dans leur ouvrage *Modern Allene Chemistry* selon le type de réactivité mis en jeu, en distinguant trois approches : les synthèses par isomérisation, les synthèses impliquant des réactifs organométalliques et les synthèses catalysées par un complexe de métal de transition.³ Plus récemment, en 2011, S. Ma et S. Yua les ont présentées en fonction de la nature du précurseur, en identifiant comme familles principales les alcynes, les alcènes et les énynes conjugués ou non (Schéma 7).

À partir d'alcynes, on distingue : (1) l'isomérisation de motifs propargyliques, (2) les substitutions nucléophiles de type S_N2' , (3) la synthèse de Myers *via* formation d'une sulfonylhydrazide par réaction de Mitsunobu et réarrangement de cette dernière avec élimination d'acide sulfonique et de diazote, (4) les réarrangements sigmatropiques [2,3], (5) les substitutions électrophiles de type S_E2' sur des propargyl-métaux et (6) l'homologation de Crabbé-Ma en présence d'une base et de cuivre, zinc ou cadmium.

À partir d'alcènes, on peut citer : (7) les substitutions nucléophiles de type S_N2' sur des dérivés type 2-halo-1,3-butadiènes, (8) les éliminations 1,2, (9) la synthèse de Doering-LaFlamme-Skattebøl par réarrangement d'un carbène formé à partir d'un cyclopropane dihalogéné et (10) une réaction de Wittig-Horner à partir d'oxydes de phosphine vinyliques lithiés.

Concernant les synthèses d'allènes à partir d'énynes conjugués, sont présentées : (11) une addition nucléophile 1,4, (12) une addition nucléophile conjuguée 1,6 sur un ényne substitué par un groupement électroattracteur, (13) une substitution nucléophile de type S_N2'' (ou substitution 1,5) sur un ényne électrophile et (14) une substitution nucléophile de type S_N2' d'acétates propargyliques. Enfin, à partir de systèmes énynes non-conjugués, sont représentés les réarrangements sigmatropiques [3,3] (15) de Claisen propargylique (Saucy Marbet), (16) de Johnson-Claisen et (17) de Cope.

³ N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

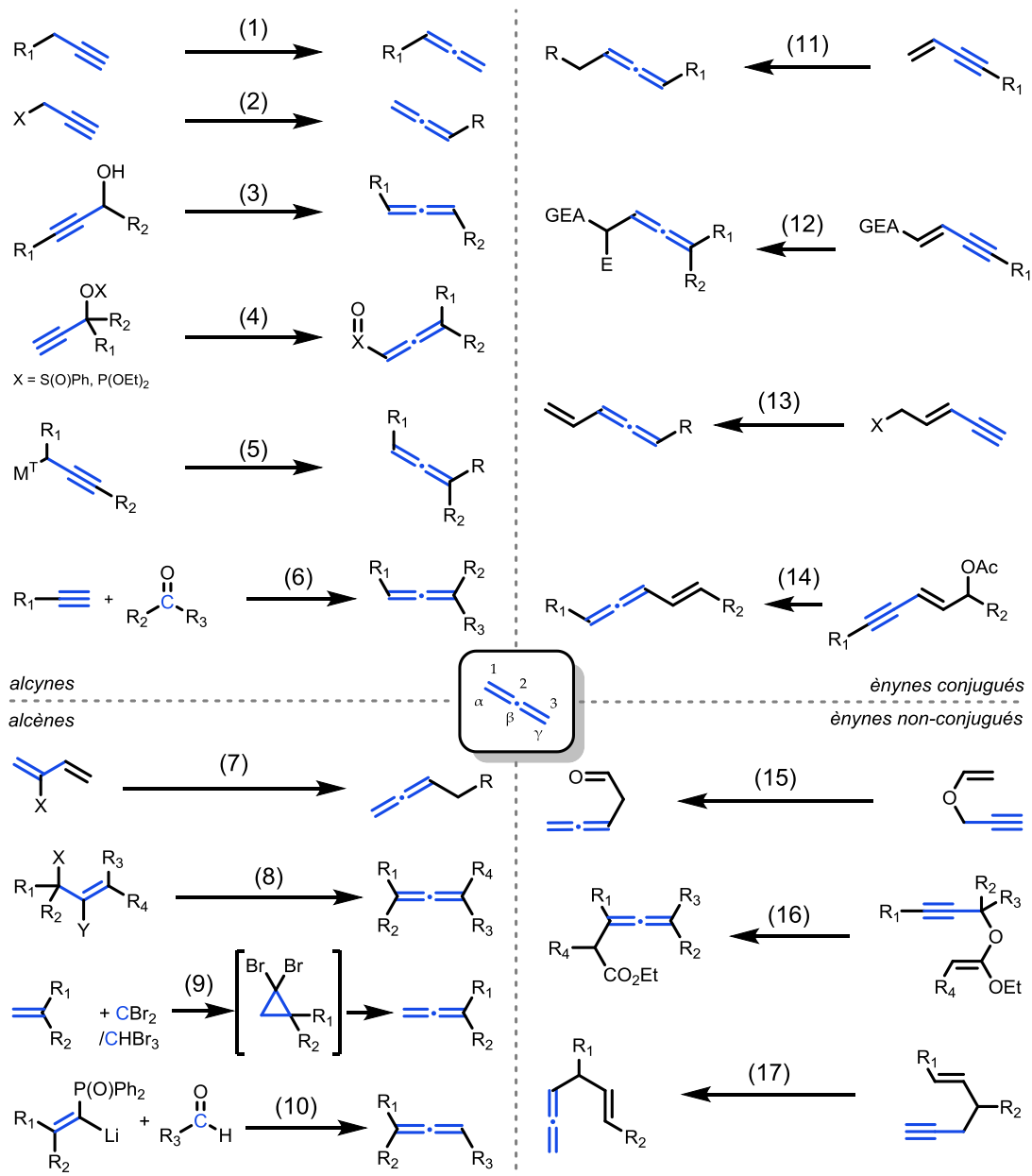


Schéma 7. Principales voies d'accès aux allènes à partir d'alcynes, d'alcènes et d'énynes.

I.1.3. Réactivité des allènes

La réactivité des allènes est fonction de la nature de leurs substituants. Ces derniers vont en effet induire la polarisation de la chaîne allénique et lui conférer ainsi un caractère nucléophile ou électrophile (Schéma 8). On distingue quatre types de substituants : les groupements carbonés, les groupements électrodonneurs (GED), les groupements électroattracteurs (GEA) et les métaux (M). Lorsqu'un allène est substitué par un groupement carboné (alkyle, alcényle, alcynyle, aryle), le carbone central (C₂) revêt un caractère nucléophile. Cette nucléophilie est encore plus marquée en présence de groupements électrodonneurs comprenant des hétéroatomes (N, O, S). *A contrario*, la présence d'un groupement électroattracteur confère à ce même atome central un caractère électrophile. Enfin, les allènes liés à un atome métallique (appelés allényl métaux) voient les deux extrémités de leur chaîne (C₁ et C₃) adopter un caractère nucléophile en raison de l'équilibre métallotropique entre les formes allénique et propargylique.

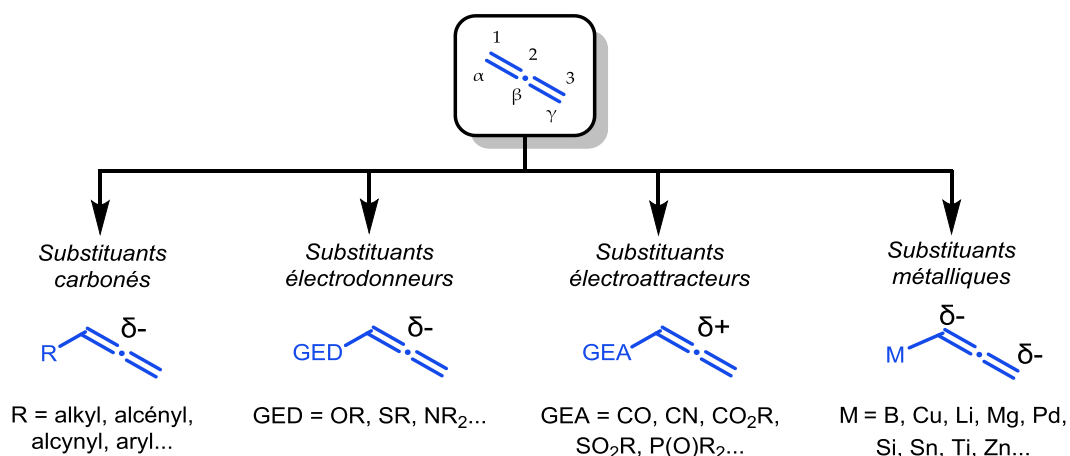


Schéma 8. Polarisation de la chaîne allénique en fonction de la nature des substituents.

Les allènes peuvent être impliqués dans de nombreuses réactions telles que des additions ioniques (électrophiles ou nucléophiles) ou radicalaires, des cyclisations (cycloadditions, cycloisomérisations, autres), des oxydations ainsi que des réactions de couplage croisés catalysées par un complexe de métal de transition. Par ailleurs, en fin de réaction, une double liaison carbone-carbone est généralement présente et peut être à son tour engagée dans d'autres fonctionnalisations. Ce panel de réactivité, détaillé dans l'ouvrage *Modern Allene Chemistry* de N. Krause et A. S. K. Hashmi, fait ainsi des allènes des synthons de choix en synthèse organique (Schéma 9).³

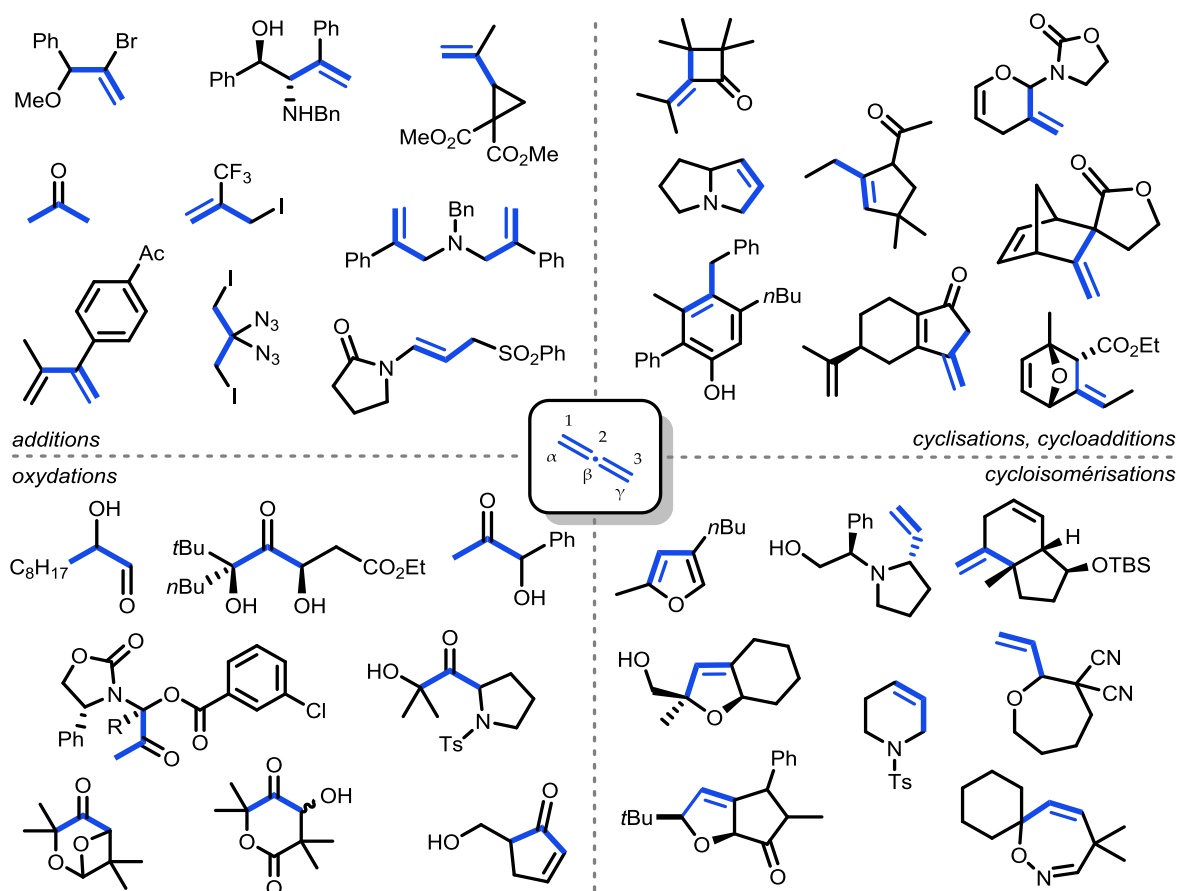


Schéma 9. Diversité des motifs pouvant être obtenus à partir d'allènes.

I.2. Chimie des allénamides

Le terme d'allénamide a été introduit pour la première fois par W.B. Dickinson en 1967.⁴ Ces composés sont des allénamines substituées par au moins un groupement électroattracteur de type carbonyle, ester, sulfonyle, phosphoryle ou amide (Schéma 10). Il s'agit ainsi d'allènes riches en électrons, caractérisés par un atome de carbone central nucléophile (Schéma 8) mais qui sont moins sensibles à l'hydrolyse et à la polymérisation que les allénamines en raison de la délocalisation électronique du doublet non-liant de l'atome d'azote.

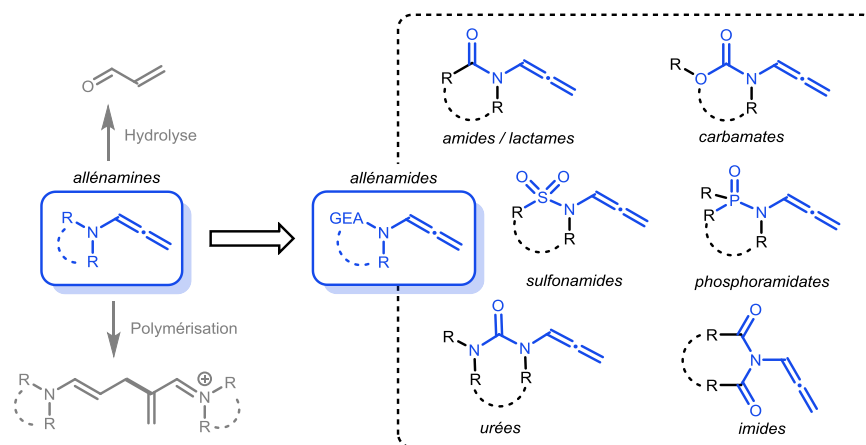


Schéma 10. Diversité des allénamides.

I.2.1. Voies d'accès aux allénamides

Les voies d'accès aux allénamides, relativement similaires à celles des allènes classiques, font principalement appel à des alcynes comme précurseurs (Schéma 11).^{5,6} L'obtention de la chaîne allénique peut se faire soit *in situ* par isomérisation (réarrangement prototropique), réarrangement sigmatropique, élimination à partir d'alcènes ou aminocyclisation à partir de motifs alcyamiques, soit par couplage entre un amide et un allène halogéné préformé, en présence d'un catalyseur au cuivre.

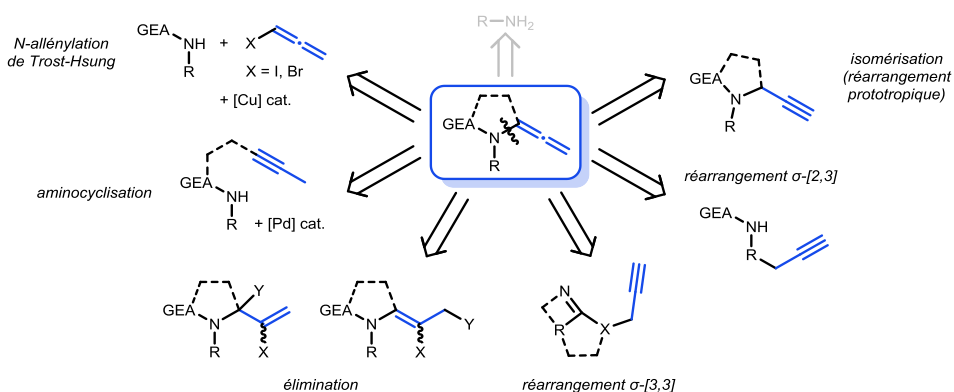


Schéma 11. Principales voies d'accès aux allénamides.

⁴ W. B. Dickinson, P. C. Lang, *Tetrahedron Lett.* 1967, 8, 3035-3040.

⁵ L. Wei, H. Xiong, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 10, 773-782.

⁶ T. Lu, Z. J. Lu, Z. X. Ma, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* 2013, 113, 7, 4862-4904.

I.2.1.1. Synthèse par isomérisation (ou réarrangement prototropique)

L'isomérisation de chaînes *N*-propargyliques en chaînes *N*-alléniques correspondantes peut se faire en présence d'une base dans un solvant polaire, généralement NaH, NaOH/KOH ou *t*BuOK dans le DMF, DMSO ou le THF (Schéma 12).^{7,8,9,10,11,12,13,14,15,16} Cette stratégie a été employée lors de la première synthèse d'un allénamide, la *N*-allényl-2-pyrrolidinone, par W. B. Dickinson en 1967.⁴ La réaction d'isomérisation peut avoir lieu à température ambiante, avec une quantité catalytique de base (Schéma 13). Elle permet une économie d'atome mais peut parfois conduire à l'obtention de l'ynamide interne correspondant. La préparation en amont du dérivé *N*-propargylique se fait à partir de l'amide et de bromure de propargyle en présence d'une base et il est d'ailleurs possible, pour certains substrats, de réaliser en une seule étape les réactions de propargylation et d'isomérisation.

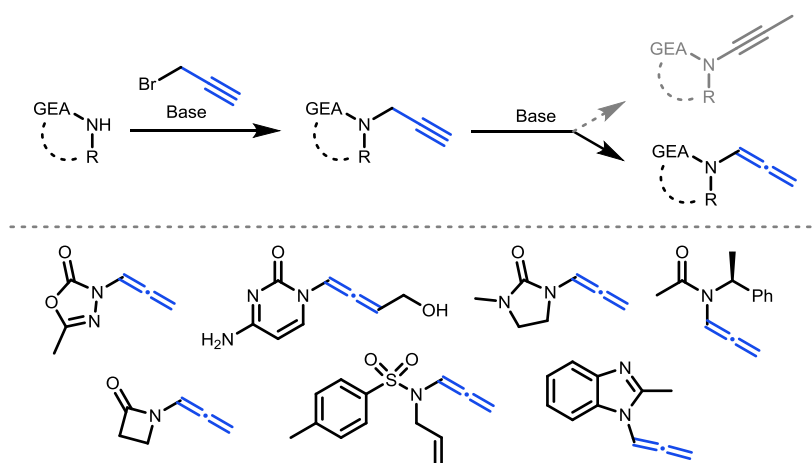


Schéma 12. Synthèse d'allénamides par isomérisation.

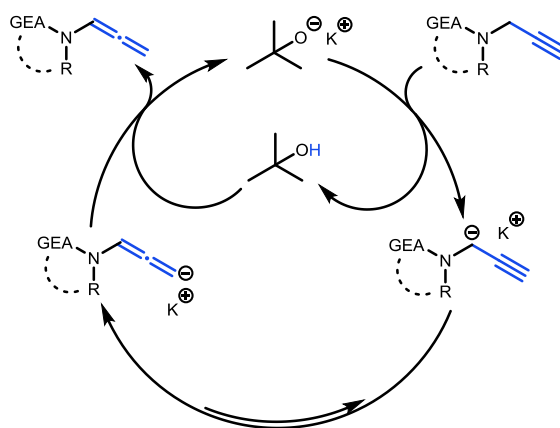


Schéma 13. Hypothèse mécanistique de la synthèse d'allénamides par isomérisation catalysée au *t*BuOK.

⁷ C. Bogentoft, Ö. Ericsson, P. Stenberg, B. Danielsson, *Tetrahedron Lett.* 1969, 10, 4745-4748.

⁸ B. Corbel, J.-P. Paugam, M. Dreux, P. Savignac, *Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 835-838.

⁹ A. Padwa, T. Caruso, S. Nahm, A. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 10, 2865-2871.

¹⁰ H. Galons, I. Bergerat, C. Combet-Farnoux, M. Miocque, G. Decodts, G. Bram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1730-1731.

¹¹ S. Radl, L. Kovarova, J. Holubek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1991, 56, 439-448.

¹² S. Phadtare, J. Zemlicka, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5925-5931.

¹³ L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* 2001, 57, 459-466.

¹⁴ H. Xiong, M. R. Tracey, T. P. Grebe, J. A. Mulder, R. P. Hsung, P. Wipf, J. Smotryski, *J. Org. Synth.* 2004, 81, 147-156.

¹⁵ I. Fenández, M. I. Monterde, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6029-6031.

¹⁶ D. R. Garud, H. Ando, Y. Kawai, H. Ishihara, M. Koketsu, *Org. Lett.* 2007, 9, 22, 4455-4458.

I.2.1.2. Synthèse par réarrangement sigmatropique [2,3] ou [3,3]

Les réarrangements sigmatropiques [3,3] permettant d'accéder aux allénamides incluent notamment le réarrangement d'Overman-Claisen (Schéma 14, éq. 1)^{17,18} et celui d'aza-Claisen (éq. 2).^{19,20} Plus récemment, un réarrangement sigmatropique [3,3] d'esters propargyliques dérivés d'ynamides catalysé à l'or a été rapporté (éq. 3).²¹ Un réarrangement type Meyer-Schuster a également été décrit, au cours duquel l'intermédiaire allénique électrophile est piégé par un phosphoramidate pour conduire au *N*-allénylphosphoramidate correspondant (éq. 4).^{22,23} Des allènes similaires ont pu être obtenus à partir de phosphorimidates propargyliques par un réarrangement [3,3] pallado-catalysé (éq. 5).²⁴

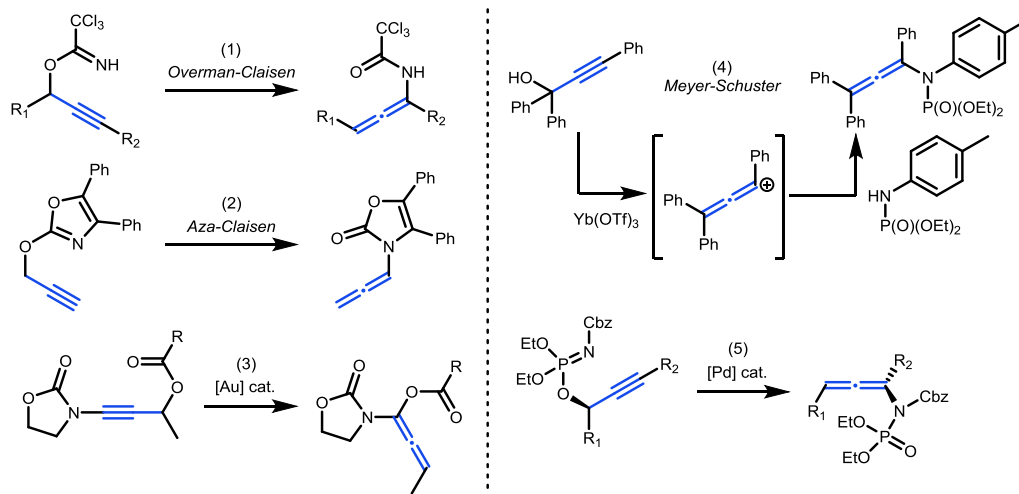


Schéma 14. Synthèse d'allénamides par réarrangement sigmatropique [3,3].

Les réarrangements sigmatropiques [2,3] conduisant à la formation d'allénamides sont basés sur la formation d'intermédiaires de type sulfimides à partir de thioéthers propargyliques (Schéma 15).^{25,26,27,28}

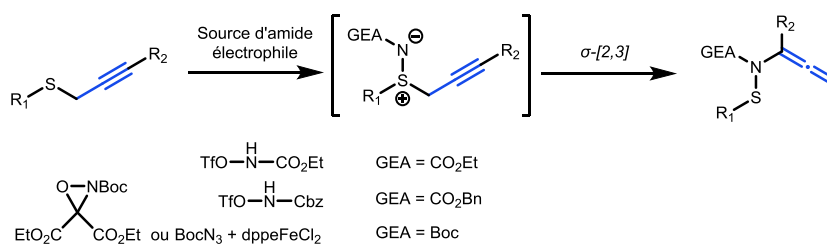


Schéma 15. Synthèse d'allénamides par réarrangement sigmatropique [2,3].

¹⁷ L. E. Overman, K. M. Charles, L. A. Clizbe, *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 7, 599-600.

¹⁸ L. E. Overman, L. A. Clizbe, R. L. Freerks, C. K. Marlowe, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 10, 2807-2815.

¹⁹ A. Padwa, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3, 399-406.

²⁰ N. A. Romero, B. M. Klepser, C. E. Anderson, *Org. Lett.* 2012, 14, 3, 874-877.

²¹ S. J. Heffernan, J. M. Beddoes, M. F. Mahon, A. J. Hennessy, D. R. Carbery, *Chem. Commun.* 2013, 49, 2314-2316.

²² G. Yin, Y. Zhu, L. Zhang, P. Lu, Y. Wang, *Org. Lett.* 2011, 13, 5, 940-943.

²³ S. Swaminathan, K. V. Narayan, *Chem. Rev.* 1971, 71, 5, 429-438.

²⁴ A. M. Danowitz, C. E. Taylor, T. M. Shrikian, A. K. Mapp, *Org. Lett.* 2010, 12, 11, 2574-2577.

²⁵ Y. Tamura, H. Ikeda, C. Mukai, I. Morita, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 8, 1732-1734.

²⁶ J. P. Bacci, K. L. Greenman, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 12, 4955-4958.

²⁷ A. Armstrong, R. S. Cooke, S. E. Shanahan, *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 3142-3143.

²⁸ A. Armstrong, D. P. G. Emmerson, *Org. Lett.* 2009, 11, 7, 1547-1550.

I.2.1.3. Synthèse par élimination

En présence d'une base, les réactions d'élimination 1,2 sur des alcènes substitués par des groupements partants tels que les halogènes ou les esters sulfoniques sont également des voies d'accès possibles pour atteindre les allénamides (Schéma 16).^{29,30,31}

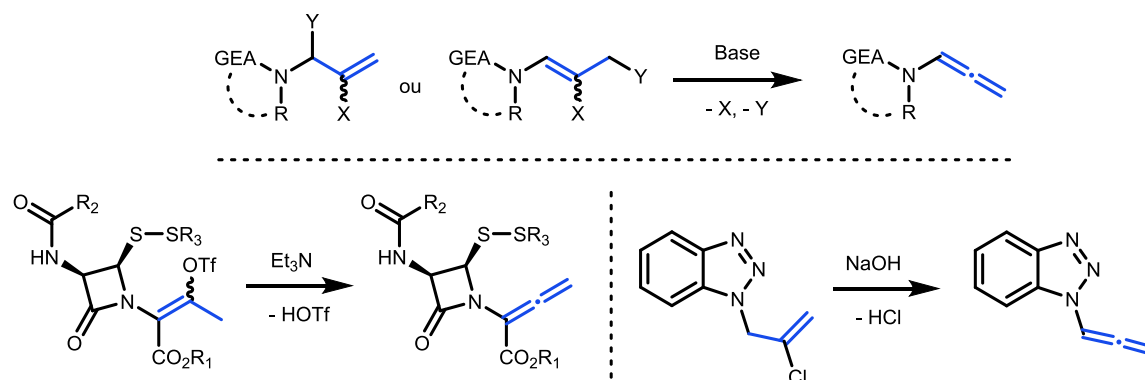


Schéma 16. Synthèse d'allénamides par élimination.

I.2.1.4. Synthèse par aminocyclisation

Les allénamides peuvent aussi être synthétisés par le biais d'une réaction de cyclisation intramoléculaire entre une fonction amide et un alcyne, en présence d'un catalyseur au palladium(0) et d'une base (Schéma 17). Cette méthode a notamment été utilisée pour former des allènes exocycliques dérivés des motifs oxazolidinone,³² pyrrolidine³³ ou azétidinone³⁴ (β -lactame).

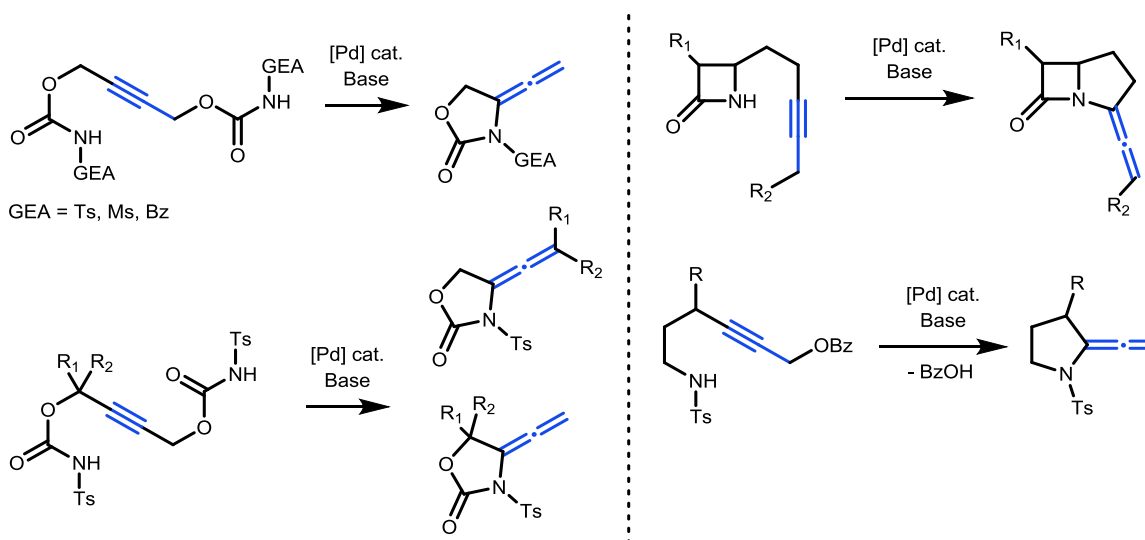


Schéma 17. Synthèse d'allénamides par aminocyclisation.

²⁹ H. Tanaka, Y. Kameyama, S. Sumida, T. Yamada, Y. Tokumaru, T. Shiroy, M. Sasaoka, M. Taniguchi, S. Torii, *Synlett* 1991, 888-890.

³⁰ V. Farina, J. Kant, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3559-3562.

³¹ A. R. Katritzky, S. V. Verin, *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32, 323-328.

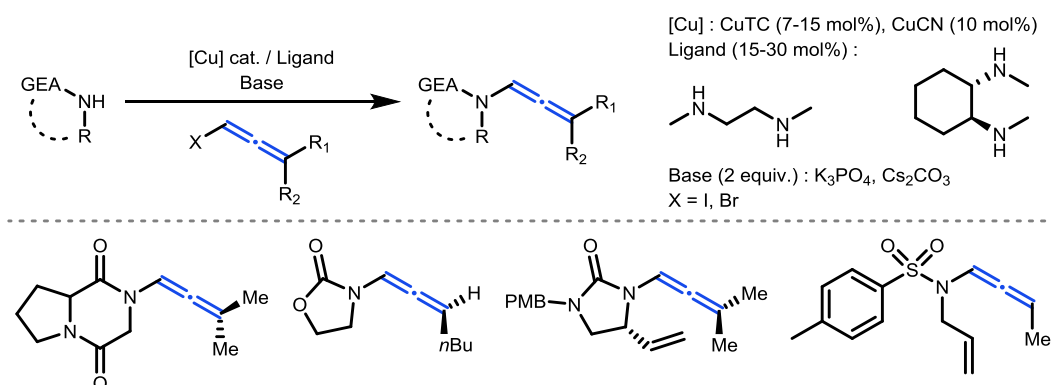
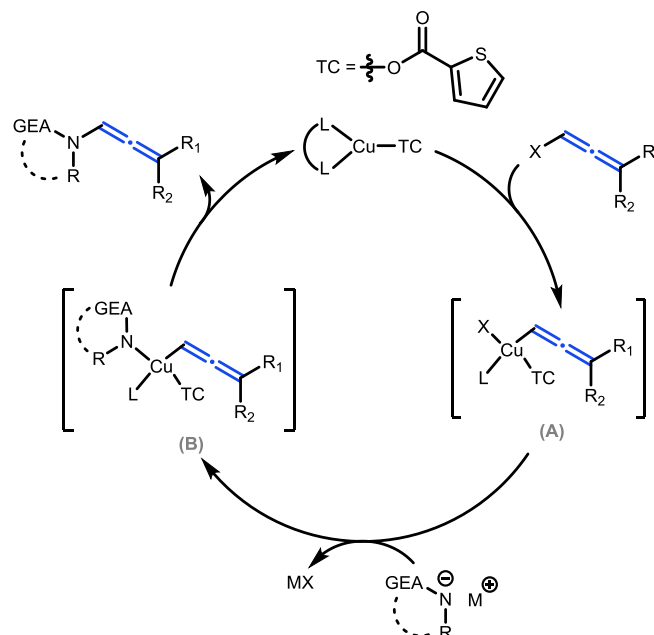
³² M. Kimura, Y. Wakamiya, Y. Horino, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3963-3966.

³³ Y. Kozawa, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1499-1502.

³⁴ Y. Kozawa, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4869-4873.

I.2.1.5. Synthèse par *N*-allénylation de Trost-Hsung

Enfin, une dernière possibilité consiste à coupler une chaîne allénique iodée ou bromée avec un amide en présence d'un catalyseur au cuivre(I) et de ligands de type 1,2-diamine (Schéma 18). Cette réaction, décrite en 2005 par les groupes de B. Trost³⁵ et R. P. Hsung³⁶ de façon indépendante, en utilisant des amides, carbamates, urées et des dérivés de l'oxindole, a été ensuite étendue aux sulfonamides par l'équipe de J.-E. Bäckvall.³⁷ Le mécanisme proposé débute par une insertion du cuivre(I) dans la liaison C-halogène de l'allène pour former l'intermédiaire de cuivre(III) (**A**), suivie par une transmétallation avec l'amide déprotoné qui donne l'intermédiaire (**B**) (Schéma 19). Ce dernier est finalement engagé dans une élimination réductrice qui fournit l'allénamide et régénère l'espèce catalytiquement active.

Schéma 18. Synthèse d'allénamides par *N*-allénylation de Trost-Hsung.Schéma 19. Mécanisme de la *N*-allénylation de Trost-Hsung proposé par Hsung.

³⁵ B. M. Trost, D. T. Stiles, *Org. Lett.* 2005, 7, 11, 2117–2120.

³⁶ L. Shen, R. P. Hsung, Y. Zhang, J. E. Antoline, X. Zhang, *Org. Lett.* 2005, 7, 14, 3081–3084.

³⁷ A. K. Å. Persson, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *Org. Lett.* 2009, 11, 17, 3814–3817.

I.2.2. Réactivité des allénamides

Les allénamides, à l'instar des allènes, peuvent être engagés dans un large panel de réactions qu'il est possible de classer en fonction de leur caractère cyclisant ou non (Schéma 20).

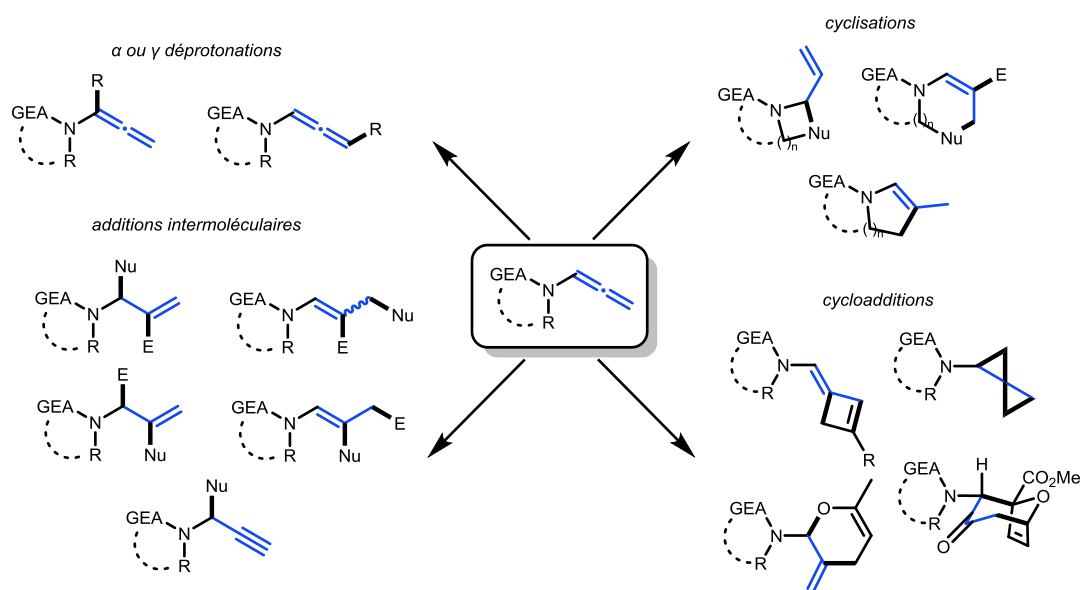


Schéma 20. Principales réactivités des allénamides.

I.2.2.1. Réactions de déprotonation

La déprotonation d'un allénamide en présence d'un dérivé organolithien de type LiHMDS, LDA, *n*BuLi ou *s*BuLi conduit à l'allényl lithien correspondant qui peut ensuite être « piégé » par un électrophile (Schéma 21). Elle se fait préférentiellement en position C₁ (ou α), mais peut se produire également en position C₃ (ou γ) à l'aide de *t*BuLi ou en masquant temporairement la position C₁. L'équipe de B. Corbel a ainsi décrit des alkylations en α et γ de différents *N*-allénylphosphoramidates en présence de *n*BuLi et de dérivés halogénés, conduisant à l'obtention de cétones α,β-insaturées après hydrolyse acide.⁸ Une approche similaire a été appliquée au *N*-allényl-1,2,3-benzotriazole par l'équipe de A.K. Katritzky en utilisant des aldéhydes comme électrophiles.³⁸ Enfin, le groupe de R. P. Hsung a employé cette méthode avec des dérivés iodés et bromés, du chlorure de triméthylsilyle et du chlorure de tributylétain sur des allènes dérivés de l'oxazolidinone.³⁹

³⁸ A. R. Katritzky, O. A. Schwarz, O. Rubio, D. G. Markees, *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 939–946.

³⁹ H. Xiong, R. P. Hsung, L.-L. Wei, C. R. Berry, J. A. Mulder, B. Stockwell, *Org. Lett.* 2000, 2, 18, 2869–2871.

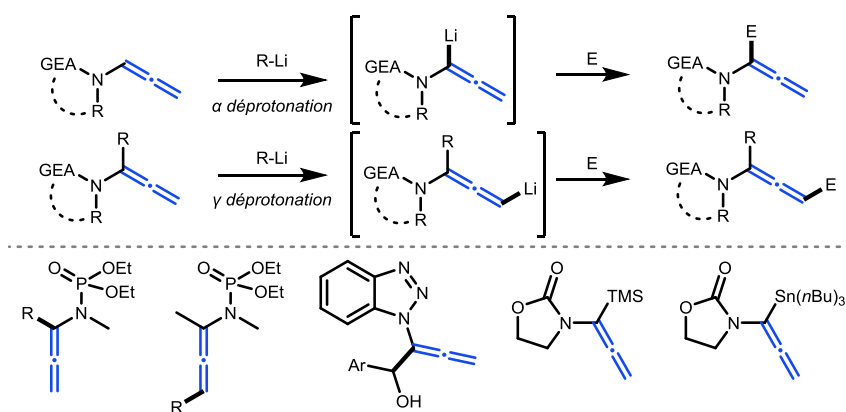


Schéma 21. Exemples de séquences déprotonation/piégeage électrophile.

I.2.2.2. Réactions d'addition intermoléculaires

Les allénamides peuvent être impliqués dans des réactions d'addition intermoléculaires conduisant à des amides vinyliques (énamides) ou allyliques fonctionnalisés, appelées hydrofonctionnalisations ($E = H$) ou difonctionnalisations ($E \neq H$) selon le nombre de groupements incorporés. Ces additions peuvent avoir lieu en présence d'un catalyseur à base de métal de transition, d'un acide phosphorique chiral en quantité catalytique, en présence d'un acide de Brønsted ou d'une source d'iode électrophile en quantité stœchiométrique (Schéma 22).

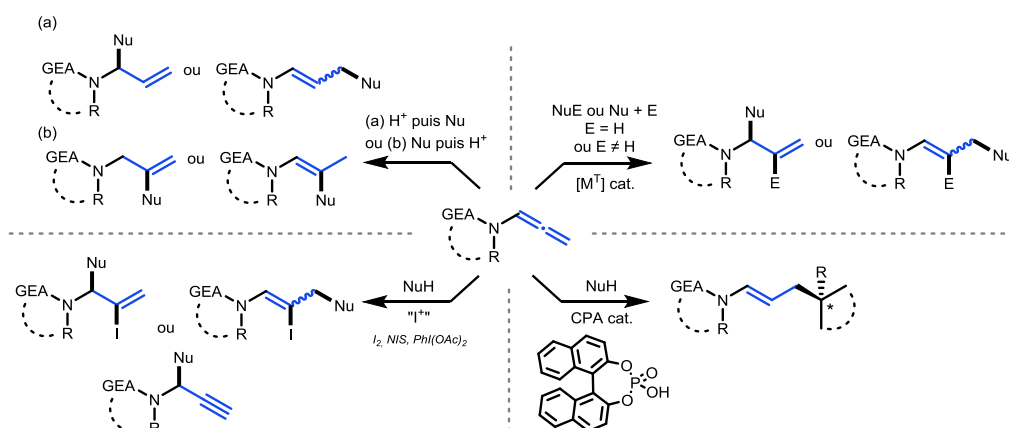


Schéma 22. Réactions d'addition intermoléculaires.

Parmi les hydrofonctionnalisations intermoléculaires d'allénamides en présence d'un catalyseur à base de métal de transition, on peut citer des additions d'alcools⁴⁰ (hydroalkoxylation), d'amines⁴¹ (hydroamination) et d'aryles⁴² (hydroarylation) qui ont été décrites par catalyse au palladium et à l'or, en particulier par l'équipe de M. C. Kimber (Schéma 23). Des difonctionnalisations telles que la cyanoacylation⁴³ (par catalyse au nickel), la boroacylation²⁴ et la silylstannylation⁴⁴ (par catalyse au palladium) ont également été rapportées.

⁴⁰ Y. Horino, Y. Takata, K. Hashimoto, S. Kuroda, M. Kimura, Y. Tamaru, *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 4105–4107.

⁴¹ A. W. Hill, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 15, 5406–5409.

⁴² M. C. Kimber, *Org. Lett.* 2010, 12, 5, 1128–1131.

⁴³ Y. Hirata, T. Inui, Y. Nakao, T. J. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 18, 6624–6631.

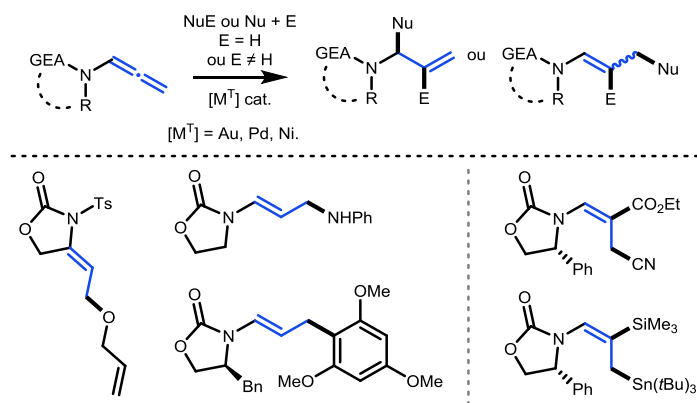


Schéma 23. Exemples d'additions intermoléculaires catalysées par un complexe de métal de transition.

Plus récemment, des réactions d'hydrofonctionnalisations énantiosélectives d'allénamides basées sur l'utilisation d'un acide phosphorique chiral (CPA) en quantité catalytique ont été mises au point, permettant de procéder à l'addition de cétones⁴⁵ et de pyrazolones⁴⁶ et à la déaromatisation d'indoles⁴⁷, de dérivés de l'homotryptamine⁴⁸ et de α - et β -naphthols⁴⁹ (Schéma 24).

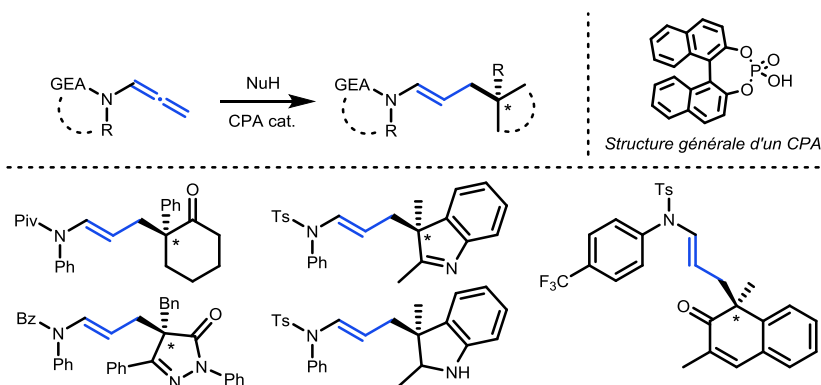


Schéma 24. Exemples d'additions intermoléculaires catalysées par un acide phosphorique chiral (CPA).

En parallèle de ces méthodes catalytiques, il existe des approches basées sur l'activation nucléophile ou électrophile des allénamides, qui reposent sur l'utilisation de réactifs en quantité stœchiométrique (Schéma 25). Dans le cas de l'activation électrophile, la première étape est l'addition de l'électrophile sur l'allénamide en position C₂ (β). Il en résulte un iminium α,β -insaturé au niveau duquel dans un second temps intervient l'addition d'un nucléophile, soit en position C₁ (α) soit en position conjuguée C₃ (γ), pour obtenir les motifs allyliques correspondants. Dans le cas de l'activation nucléophile, l'ordre des étapes est inversé : la réaction commence par l'addition du nucléophile en position C₂ (β) de l'allénamide qui conduit à un intermédiaire anionique qui est piégé en présence d'un électrophile pour conduire aux motifs vinyliques correspondants. Ces activations sont généralement réalisées en utilisant des acides de Brønsted comme électrophiles et permettent par conséquent de réaliser des hydrofonctionnalisations.

⁴⁴ R. Kumareswaran, S. Shin, I. Gallou, T. V. Rajanbabu, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 21, 7157–7170.

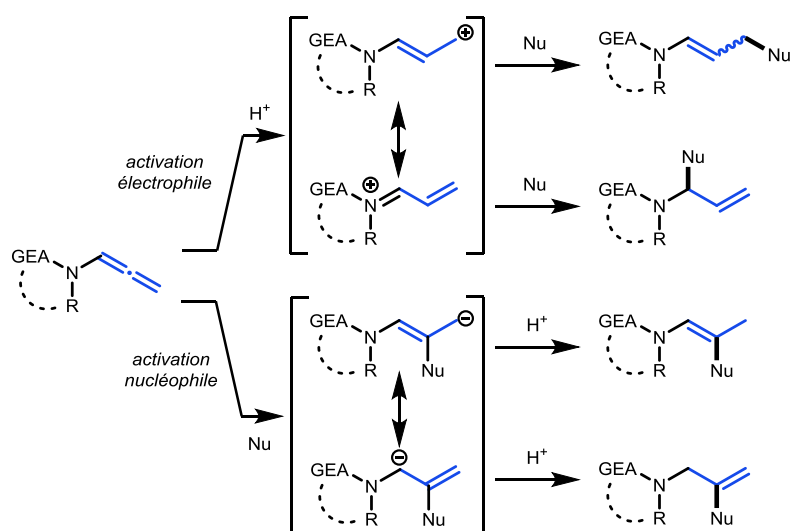
⁴⁵ X. Y. Yang, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, 2016, 7, 2653–2656.

⁴⁶ K. Yang, X. Z. Bao, S. Y. Liu, J. N. Xu, J. P. Qu, B. M. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 2018, 6469–6473.

⁴⁷ C. Romano, M. Jia, M. Monari, E. Manoni, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 13854–13857.

⁴⁸ S. Biswas, H. Kim, K. L. Cao, S. Shin, *Adv. Synth. Catal.*, 2020, 362, 1841–1845.

⁴⁹ B. M. Yang, X. J. Zhai, S. B. Feng, D. Y. Hu, Y. H. Deng, Z. H. Shao, *Org. Lett.*, 2019, 21, 1, 330–334.

Schéma 25. Additions intermoléculaires par activation électrophile ou nucléophile d'allénamides.⁵⁰

Enfin, il existe un mode d'activation électrophile basé sur l'utilisation d'une source d'iode électrophile (NIS, I₂, PIDA) en quantité stœchiométrique et passant par un intermédiaire de type ion ponté iodanium (iodiranium) en équilibre avec l'iminium α,β-insaturé iodé (Schéma 26).^{51,52,53} Ce dernier réagit ensuite avec un nucléophile pour donner des produits vinyliques d'iodofonctionnalisation, sauf dans le cas où la source d'iode électrophile est le diacétate d'iodobenzène (PIDA). Dans ce cas, un iminium propargylique formé *in situ* par élimination d'acide acétique et d'iodobenzène conduit à la formation de *N,O*-acétals propargyliques en présence d'alcools.⁵⁴

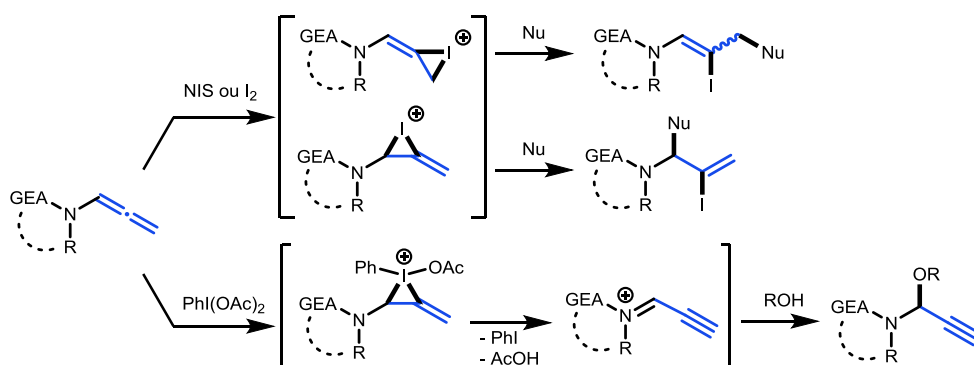


Schéma 26. Exemples d'additions intermoléculaires sur des allénamides en présence d'une source d'iode électrophile.

⁵⁰ L. García, J. Sendra, N. Miralles, E. Reyes, J. J. Carbo, J. L. Vicario, E. Fernandez, *Chem. Eur. J.*, 2018, 24, 14059–14063.

⁵¹ M. Noguchi, H. Okada, M. Watanabe, K. Okuda, O. Nakamura, *Tetrahedron*, 1996, 52, 6581–6590.

⁵² H. H. Li, X. X. Li, Z. G. Zhao, T. Ma, C. Y. Sun, B. W. Yang, *Chem. Commun.*, 2016, 52, 10167–10170.

⁵³ Y. Li, G. L. Luo, X. X. Li and Z. G. Zhao, *New J. Chem.*, 2018, 42, 16940–16947.

⁵⁴ R. H. Huang, P. Y. Xu, W. X. Wang, G. Peng, H. Yu, *Tetrahedron Lett.*, 2020, 61, 151753.

I.2.2.3. Réactions de cyclisation par addition intramoléculaire

Parmi les additions intramoléculaires sur des allénamides, on peut citer les cyclisations réalisées en l'absence de métal de transition, par exemple par activation électrophile de l'allénamide avec un acide de Brønsted ou une source d'iode électrophile.^{29,51,55,56,57} Cette approche permet l'accès à des systèmes mono- ou polycycliques substitués, au niveau desquels la chaîne vinylique finale est soit incorporée (totalement ou partiellement), soit exclue en fonction de la régiosélectivité de l'addition (Schéma 27).

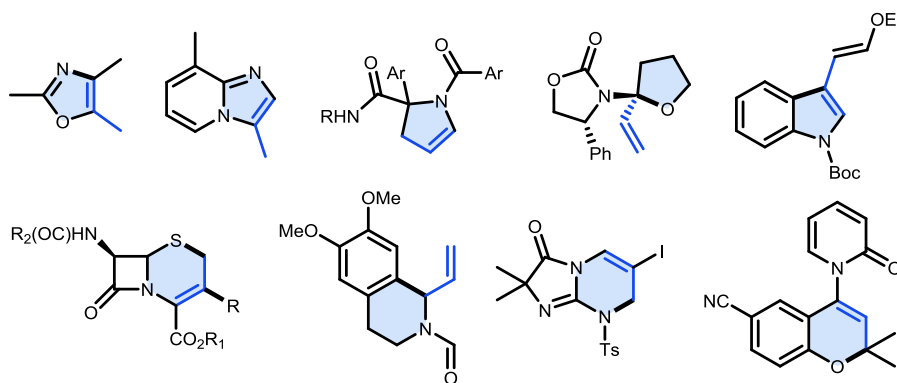


Schéma 27. Exemples de motifs cycliques obtenus par addition intramoléculaire en l'absence de métal de transition.

Il est également possible de procéder à des additions intramoléculaires par activation électrophile des allénamides en utilisant la catalyse par des métaux de transition. Le palladium a été particulièrement utilisé, permettant de former dans un premier temps un intermédiaire π -allyl palladium qu'il est possible de « piéger » ensuite avec différents nucléophiles (Schéma 28).^{58,59,60} Le rhodium⁶¹ et l'or^{62,63,64} ont également été employés dans une moindre mesure. Ces réactions, permettant de former un à plusieurs cycles à la fois, conduisent en une seule étape à des structures relativement complexes et constituent par conséquent un puissant outil de synthèse.

⁵⁵ B. M. Nilsson, U. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* 1989, 26, 269-275.

⁵⁶ A. Navarro-Vázquez, D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, A. García, C. Saá, D. Domínguez, *Tet. Lett.* 2007, 48, 2741-2743.

⁵⁷ S. Husinec, R. Markovic, M. Petkovic, V. Nasufovic, V. Savic, *Org. Lett.* 2011, 13, 9, 2286-2289.

⁵⁸ R. Grigg, V. Sridharan, L.-H. Xu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1903-1904.

⁵⁹ R. Grigg, I. Köppen, M. Rasparini, V. Sridharan, *Chem. Commun.* 2001, 964-965.

⁶⁰ H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 2214-2218.

⁶¹ K. M. Brummond, B. Yan, *Synlett* 2008, 2303-2308.

⁶² C. J. T. Hyland, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 22, 8658-8660.

⁶³ A. González-Gómez, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 29, 5057-5062.

⁶⁴ Z.-X. Ma, S. He, W. Song, R. P. Hsung, *Org. Lett.* 2012, 14, 22, 5736-5739.

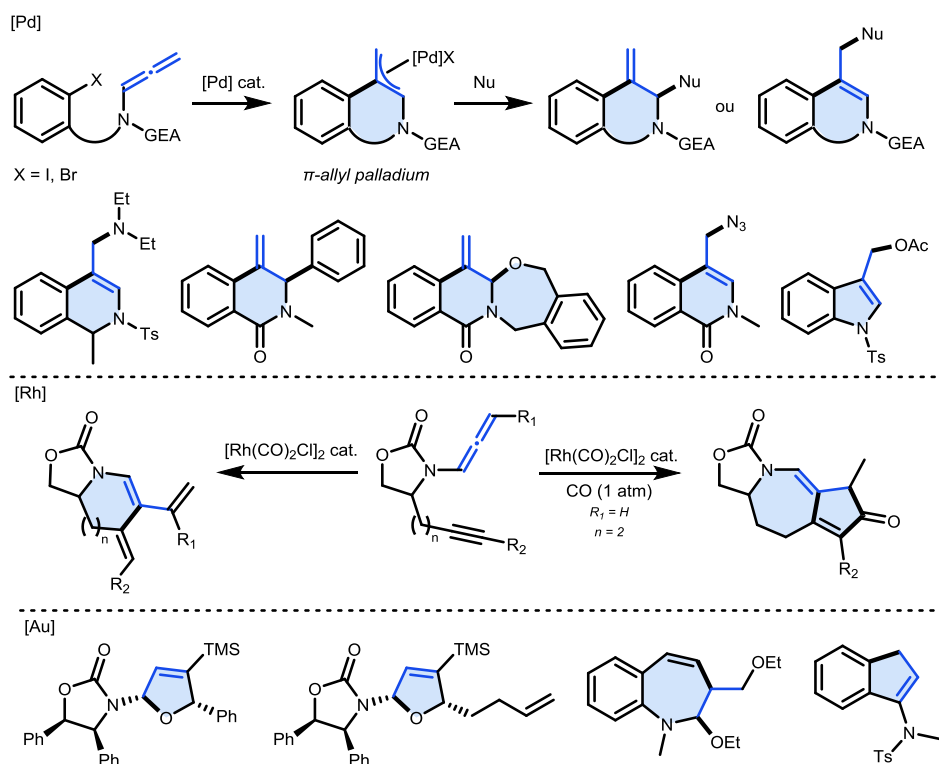


Schéma 28. Exemples d'additions intramoléculaires par catalyse au palladium, au rhodium et à l'or.

Enfin, il est possible de réaliser des cyclisations d'allénamides par voie radicalaire, par exemple à l'aide du système AIBN/*n*Bu₃SnH, à partir d'un aryle iodé (Schéma 29, éq. 1).⁶⁵ On peut également citer l'application de la cyclisation de Garratt–Braverman à un bis-allénamide permettant d'obtenir un dérivé indolyl carbazole⁶⁶ (éq. 2) et l'électrocyclisation à 6 électrons π de 1,3-diènes alléniques (éq. 3).⁶⁷

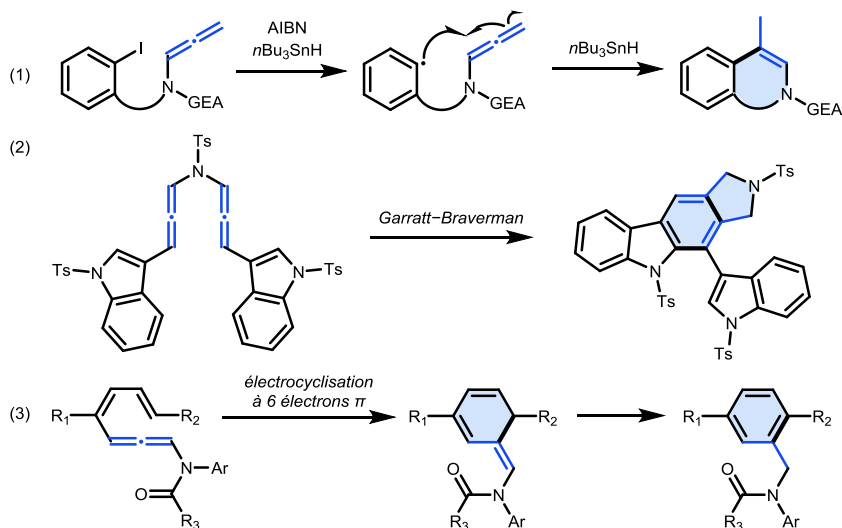


Schéma 29. Exemples d'additions intramoléculaires par mécanisme radicalaire.

⁶⁵ L. Shen, R. P. Hsung, *Org. Lett.* 2005, 7, 5, 775–778.

⁶⁶ R. Mukherjee, A. Basak, *Synlett* 2012, 23, 877–880.

⁶⁷ H. Zhou, Y. Xing, J. Yao, Y. Lu, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 11, 4582–4590.

I.2.2.4. Réactions de cycloaddition

Pour finir, de nombreux travaux relatifs aux cycloadditions d'allénamides ont été décrits, dans lesquels l'allène est impliqué par le biais d'une des deux double liaisons (cycloadditions de type [2+...]) ou par celui de la chaîne allénique dans sa totalité *via* ses deux extrémités (cycloadditions de type [3+...]). En fonction du partenaire engagé, des cycles de 3 à 8 chaînons peuvent être obtenus (Schéma 30).

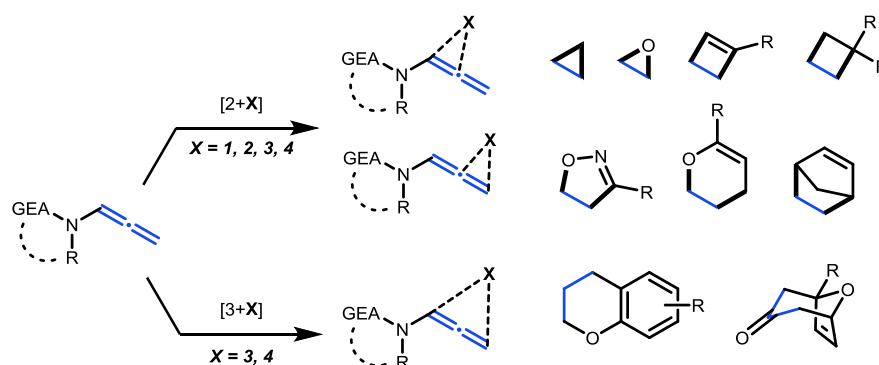


Schéma 30. Cycloadditions d'allénamides.

Pour les cycloadditions [2+1], des époxydations⁶⁸ et cyclopropanations⁶⁹ de Simmons-Smith ont été décrites en utilisant respectivement de l'oxone et du diéthylzinc. Des cycloadditions [2+2], permettant d'obtenir des dérivés du cyclobutane, ont également été réalisées à partir d'alcènes⁷⁰, du [60]-fullerène⁷¹, d'éthers d'énols^{72,73} et d'alcynes.⁷⁴ Il est également possible d'engager les allénamides dans la réaction de Pauson-Khand, cycloaddition [2+2+1], en présence d'une quantité stœchiométrique de cobalt⁷⁴ ou catalytique de molybdène⁷⁵, pour former des dérivés de la cyclopenténone. Enfin, plusieurs réactions de cycloadditions de dipôles 1,3 tels les oxydes de nitrile⁷⁶ ou les nitrones,⁷⁷ ainsi que différentes cycloadditions [2+4] de type Diels-Alder impliquant des allénamides ont été décrites (Schéma 31).^{26,32,78,79}

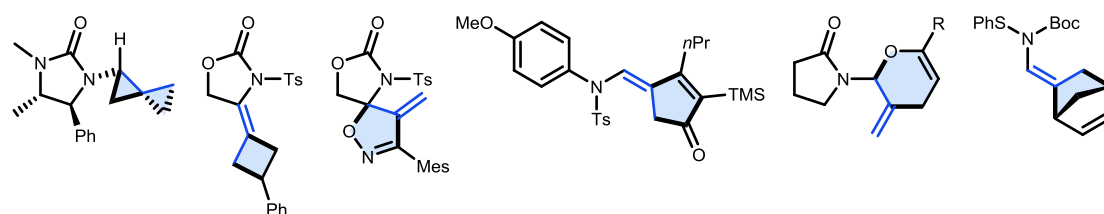


Schéma 31. Exemples de cycloadditions [2+...] d'allénamides.

⁶⁸ C. Rameshkumar, H. Xiong, M. R. Tracey, C. R. Berry, L. J. Yao, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4, 1339-1345.

⁶⁹ T. Lu, R. Hayashi, R. P. Hsung, K. A. DeKorver, A. G. Lohse, Z. Song, Y. Tang, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3331-3337.

⁷⁰ M. Kimura, Y. Horino, Y. Wakamiya, T. Okajima, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 44, 10869-10870.

⁷¹ V. Nair, D. Sethumadhavan, S. M. Nair, P. Shanmugam, P. M. Treasa, G. K. Eigendorfer, *Synthesis* 2002, 12, 1655-1657.

⁷² M. Kimura, Y. Horino, M. Mori, Y. Tamaru, *Chem.-Eur. J.* 2007, 13, 9686-9702.

⁷³ S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 1651-1657.

⁷⁴ L. Añorbe, A. Poblador, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 23, 4441-4444.

⁷⁵ A. K. Gupta, D. I. Park, C. H. Oh, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 24, 4171-4174.

⁷⁶ G. Brogini, L. Bruché, G. Zecchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 533-539.

⁷⁷ U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, M. G. Saita, A. Rescifina, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 4758-4764.

⁷⁸ H. Faustino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Sci.* 2011, 2, 633-637.

⁷⁹ J. Cao, X. Huang, *Org. Lett.* 2010, 12, 21, 5048-5051.

Les cycloadditions impliquant l'ensemble de la chaîne allénique (type [3+...]), correspondent essentiellement à des enchaînements (1) époxydation par le diméthylépoxydane (DMDO) puis (2) cycloaddition [3+4] avec des diènes cycliques de type cyclopentadiène, furane ou pyrrole (Schéma 32). La réaction passe par la formation de cations oxyallyl qui sont stabilisés par l'atome d'azote. Les régio- et stéréosélectivités de cette réaction ont particulièrement été étudiées, en version inter-^{80, 81, 82} et intramoléculaire.^{83,84}

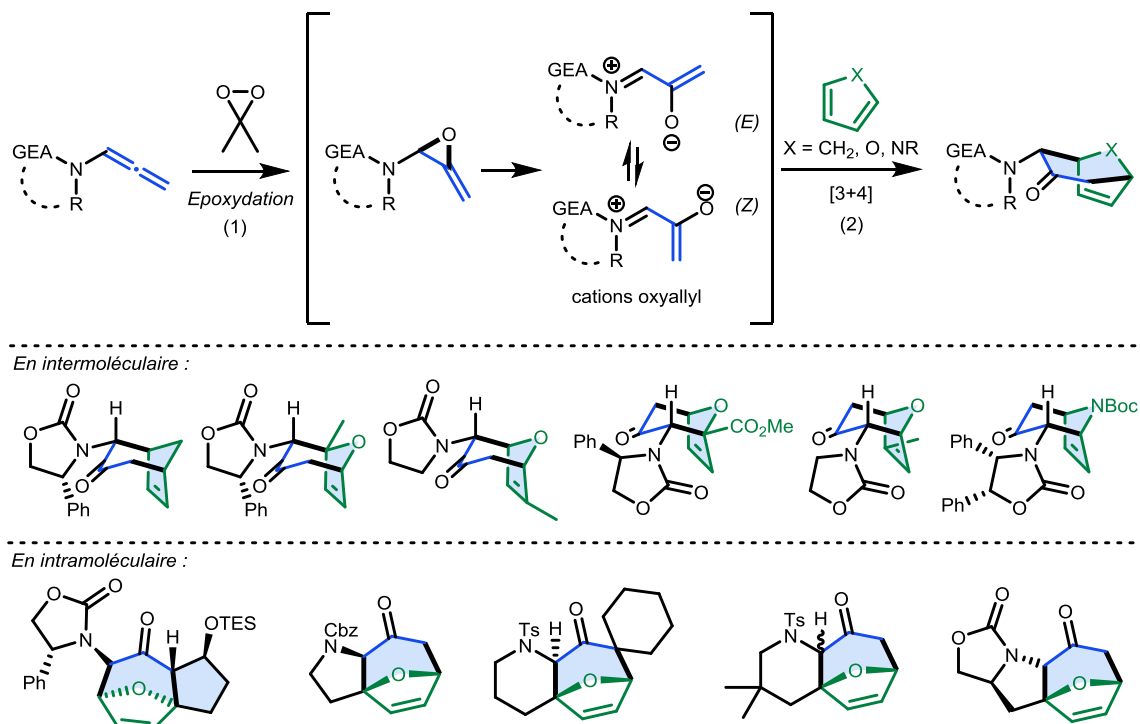


Schéma 32. Séquences époxydation / cycloadditions [3+4] d'allénamides.

⁸⁰ H. Xiong, R. P. Hsung, C. R. Berry, C. Rameshkumar, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 29, 7174–7175.

⁸¹ J. Huang, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1, 50–51.

⁸² E. H. Krenske, K. N. Houk, A. G. Lohse, J. E. Antoline, R. P. Hsung, *Chem. Sci.* 2010, 1, 387–392.

⁸³ H. Xiong, J. Huang, S. K. Ghosh, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 42, 12694–12695

⁸⁴ C. Rameshkumar, R. P. Hsung, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 615–618.

I.2.2.5. Applications en synthèse totale

Certaines méthodes décrites précédemment ont été appliquées dans le contexte de synthèses totales de produits naturels potentiellement bioactifs (Schéma 33). L'équipe de R. P. Hsung a par exemple eu recours à une cycloaddition [2+4] de type hétéro-Diels Alder à demande électronique inverse (IEDDA) pour former le cycle pyrane de la (+)-zincophorine, à partir d'un allénamide.⁸⁵ La même équipe a utilisé la chimie des allénamides, notamment les séquences époxydations/cycloadditions [3+4] pour synthétiser des dérivés de l'atropurpuran⁶⁴ et à la parvinéostémone⁸⁶. Nous pouvons citer également les travaux du groupe de A. Vásquez et D. Domínguez relatifs à une voie d'accès à un dérivé de la protoberbérine impliquant une étape d'hydroarylation par activation électrophile en présence d'acide trifluoroacétique.⁵⁹

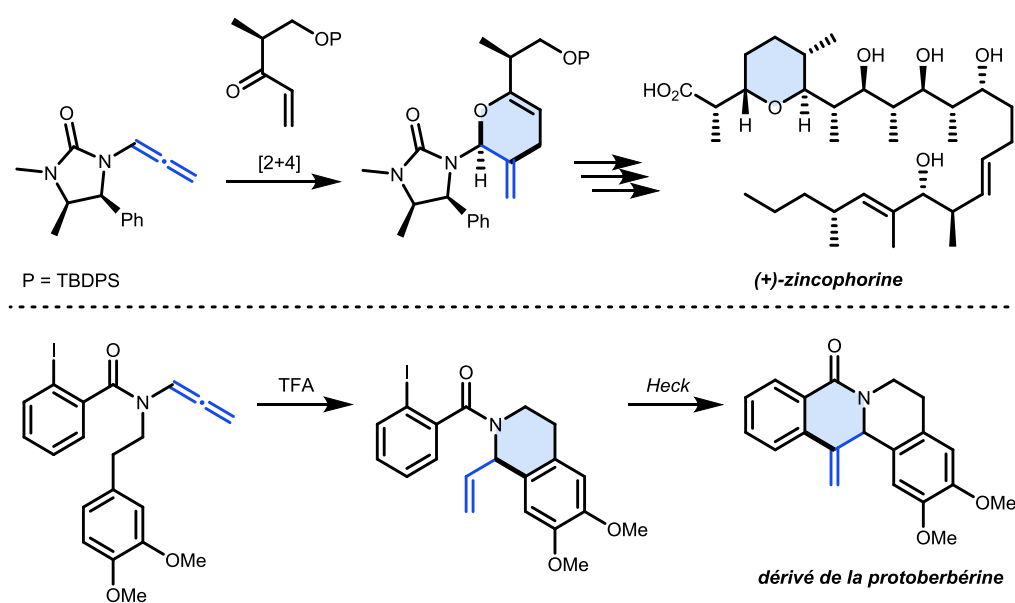


Schéma 33. Exemples d'applications en synthèse totale.

⁸⁵ Z. Song, R. P. Hsung, T. Lu, A. G. Lohse, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 25, 9722–9731.

⁸⁶ J. E. Antoline, R. P. Hsung, J. Huang, Z. Song, G. Li, *Org. Lett.* 2007, 9, 7, 1275–1278.

Chapitre II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides terminaux par catalyse au cuivre

II.1. Introduction et état de l'art

II.1.1. Généralités

Les cycles aromatiques et hétéroaromatiques sont présents dans de très nombreuses molécules d'intérêt pharmaceutique et agrochimique et, de fait, les méthodes permettant d'incorporer de tels motifs ont une importance majeure en synthèse, notamment pour la création de liaisons carbone-carbone. Elles reposent généralement sur la mise en réaction de dérivés aromatiques (pseudo-)halogénés et de composés organométalliques dérivés du bore (Suzuki), du magnésium (Kumada-Tamao-Corriu), du zinc (Negishi), de l'étain (Stille) ou du silicium (Hiyama-Denmark) en présence d'un catalyseur métallique, notamment à base de palladium ou de nickel (Schéma 34). Le couplage de Mirozoki-Heck permet quant à lui de mettre en réaction des dérivés aromatiques (pseudo-)halogénés sur une position vinylique non-fonctionnalisée, mais est généralement limité aux alcènes appauvris en électrons. Ces méthodes, utilisées dans les milieux académique et industriel, présentent néanmoins l'inconvénient de nécessiter une pré-fonctionnalisation des réactifs mis en jeu et de générer des sous-produits pouvant être toxiques. Nous nous intéressons dans ce chapitre à la réaction d'hydroarylation d'allènes basée sur l'utilisation de dérivés (hétéro)aromatiques « nus », non-fonctionnalisés, permettant ainsi de greffer ces motifs sans nécessiter de préfonctionnalisation tant du côté de l'allène que de l'(hétéro)aryle et garantissant ainsi à la fois une économie d'atomes totale et l'absence de sous-produits.

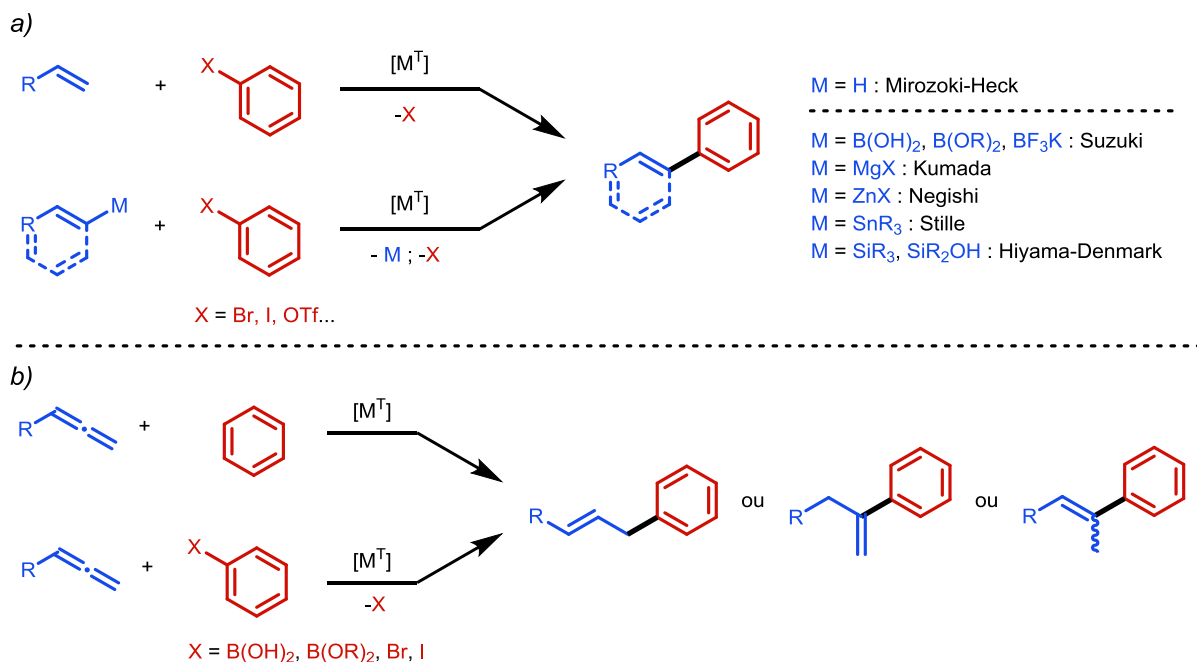


Schéma 34. a) Principales méthodes de création de liaisons carbone-carbone permettant l'introduction d'un groupement aromatique catalysées par un métal de transition. b) Hydroarylation des allènes.

II.1.2. Hydroarylation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art

Ces recherches bibliographiques ont donné lieu à la publication d'une revue intitulée « *Transition Metal-Catalyzed Intermolecular Hydroarylation of Allenes* » dans *European Journal Of Chemistry*, présentée ci-après en partie II.4.⁸⁷

II.1.2.1. Platine

En 1983, l'équipe de A. Panunzi a été la première à décrire l'hydroarylation d'allènes en présence d'un catalyseur à base de métal de transition, en procédant à l'addition de phénols sur le 1,1-diméthyllallène en utilisant un complexe de platine(II) (Schéma 35).⁸⁸ Le produit allylique est formé par addition régiosélective de la partie aryle sur le carbone terminal de l'allène. L'addition a lieu en position *ortho* du groupe hydroxyle. La réaction se limite aux phénols riches en électrons et conduit, dans la plupart des cas, à la formation de dérivés du 2,2-diméthylchromane, après cyclisation du produit d'hydroarylation.

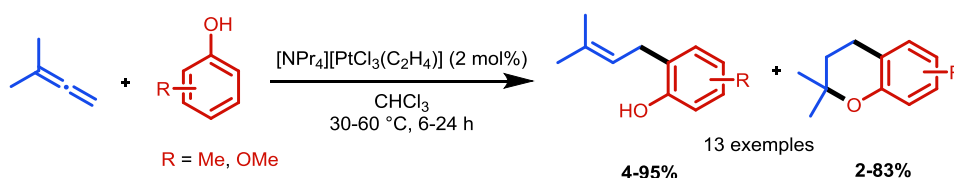


Schéma 35. Hydroarylation du 1,1-diméthyllallène avec des phénols par catalyse au platine, décrite par Panunzi.

Le complexe de platine activerait l'allène par coordination de la double liaison terminale la moins substituée (Schéma 36), favorisant ainsi une *ortho*-addition sélective d'un substrat phénolique sur le carbone allénique terminal pour former le métallacycle (B). Ce dernier subit une réaromatisation pour donner l'intermédiaire vinyl-Pt (C). Enfin, une protodéplatination en présence d'une seconde molécule d'allène permet la formation du produit allylique et la régénération de l'espèce active Pt(II).

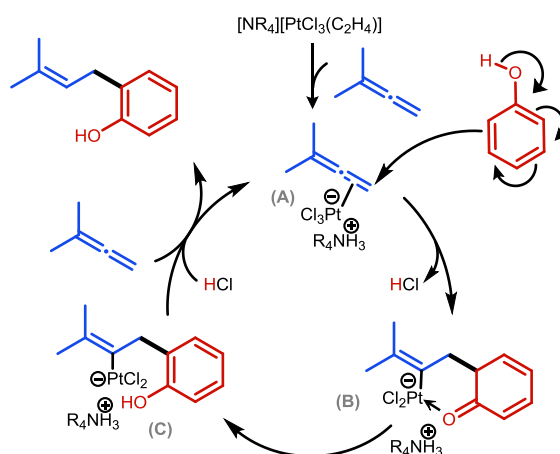


Schéma 36. Mécanisme de l'hydroarylation du 1,1-diméthyllallène par catalyse au platine, proposé par Panunzi.

⁸⁷ L. Pagès, R. Abed Ali Abdine, F. Monnier, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* 2022. Accepted.

⁸⁸ D. Renzi, A. Panunzi, A. Saporito, A. Vitagliano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1983, 993–996.

II.1.2.2. Scandium

Le groupe de S. Ma a décrit l'hydroarylation de cétones alléniques avec des dérivés indoliques, en utilisant 5 mol% de triflate de scandium(III) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ à température ambiante.⁸⁹ Les dérivés indoliques vinyliques correspondants sont obtenus avec de bons rendements et un ratio E/Z élevé (Schéma 37).

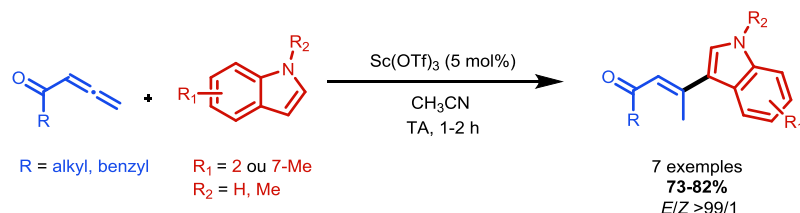


Schéma 37. Hydroarylation de cétones alléniques avec des indoles par catalyse au scandium, décrite par Ma.

Le scandium a également été utilisé par l'équipe de Z. Hou en 2015 pour réaliser l'alcénylation C-H de dérivés de la pyridine avec des allènes terminaux (Schéma 38).⁹⁰ L'addition se produit sur le carbone central de ces derniers en présence de 5 mol% de scandium demi-sandwich **C1** et de $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ comme précurseur catalytique.

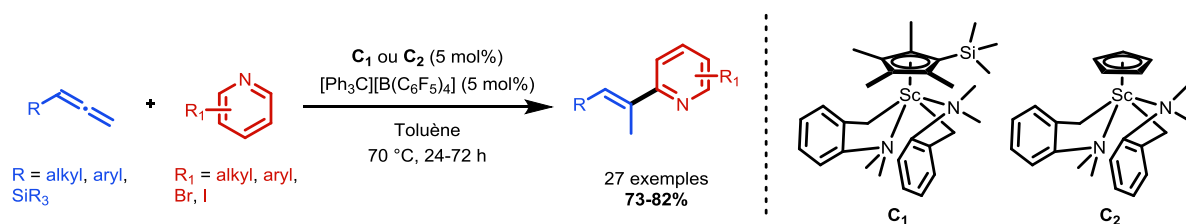


Schéma 38. Hydroarylation d'allènes monosubstitués avec des pyridines par catalyse au scandium, décrite par Hou.

Dans le mécanisme proposé, la réaction du scandium avec $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ et la pyridine 2-substituée produit le complexe cationique scandium-pyridyle (**A**) (Schéma 39). Ensuite, après que l'allène se soit coordonné au métal par l'intermédiaire de sa double liaison terminale, l'addition du motif pyridyle sur la même insaturation donne l'intermédiaire (**C**). Ce dernier subit une réaction de protonation avec une autre molécule de pyridine pour former le produit d'hydroarylation et régénérer l'espèce catalytiquement active (**A**). Selon des tests de deutération et une mesure de l'effet cinétique isotopique, l'étape déterminant la vitesse de la réaction est l'activation C-H (de **A** à **B**). Le complexe demi-sandwich (**A**) a été isolé par recristallisation et utilisé comme catalyseur pour effectuer l'hydroarylation dans du chlorobenzène deutéré.

⁸⁹ S. Ma, S. Yu, *Org. Lett.* 2005, 7, 22, 5063–5065.

⁹⁰ G. Song, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 8394–8398.

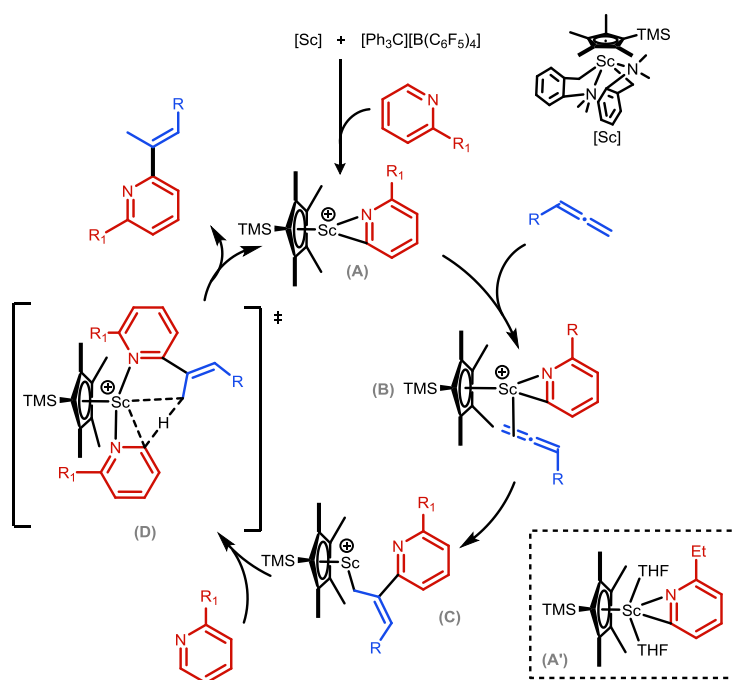


Schéma 39. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes monosubstitués par catalyse au scandium, proposé par Hou.

II.1.2.3. Or

Les catalyseurs à base d'or ont été les plus utilisés pour l'hydroarylation des allènes, en particulier les complexes d'or(I) qui sont connus pour être d'excellents catalyseurs π -acides capables d'activer facilement les insaturations carbonées.⁹¹ En 2008, le groupe de C. J. Li a rapporté le premier cas d'addition régiosélective catalysée par l'or de dérivés benzéniques sur le carbone terminal du phényllallène, en présence d'une quantité catalytique de triflate d'argent(I) (Schéma 40).⁹²

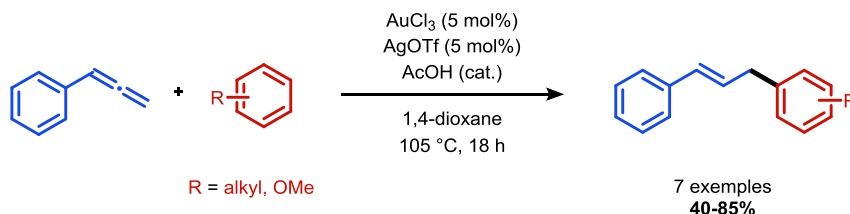


Schéma 40. Hydroarylation du phényllallène avec des dérivés benzéniques par catalyse à l'or, décrite par Li.

L'or agirait comme un acide de Lewis permettant l'addition de l'aryle nucléophile sur l'allène par un mécanisme de type $S_{E}Ar$ conduisant à l'intermédiaire de Wheland (**A**) qui subit une réaromatisation pour former l'espèce vinyl-Au (**B**) (Schéma 41, cycle de gauche). Cette dernière donne finalement le produit d'hydroarylation par élimination réductrice. Dans une autre hypothèse (Schéma 41, cycle de droite), l'or s'insère d'abord dans la liaison C-H pour former l'intermédiaire aryl-or(III) (**C**) qui peut réagir avec l'allène pour former l'intermédiaire vinyl-Au(III) (**D**) qui subit une protodéauration pour donner le produit final.

⁹¹ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6990–6993.

⁹² R. Skouta, C. J. Li, *Can. J. Chem.* 2008, 86, 616–620.

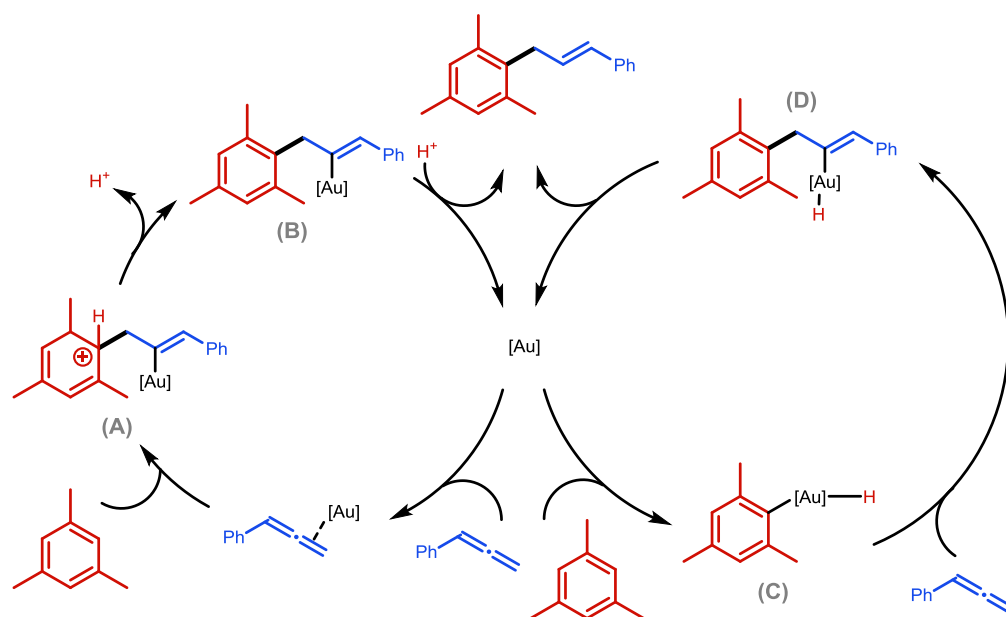


Schéma 41. Mécanisme de l'hydroarylation du phényllallène avec le mésitylène par catalyse à l'or, proposé par Li.

Un an plus tard, le groupe de R.A. Widenhoefer a réalisé une hydroarylation d'allènes monosubstitués, 1,3-disubstitués et tétrasubstitués avec des dérivés de l'indole en présence d'un complexe NHC-Au et de triflate d'argent(I) (Schéma 42).⁹³

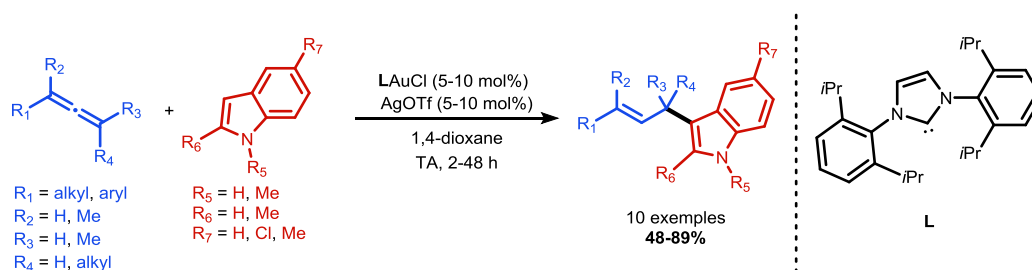


Schéma 42. Hydroarylation d'allènes mono, 1,3-di et tétrasubstitués avec des indoles par catalyse à l'or, décrite par Widenhoefer.

La réaction de LAuCl avec AgOTf conduit à l'espèce catalytiquement active LAuOTf (A) par déplacement de chlorure. Cette dernière subit un déplacement du ligand triflate avec l'allène pour donner le complexe (B), en équilibre avec (A) (Schéma 43). Une addition de l'indole se produit alors, donnant l'intermédiaire cationique (C) dont la déprotonation fournit le complexe vinylique neutre (D) dont la protonolyse fournit le produit d'hydroarylation et régénère l'espèce catalytiquement active (A).

⁹³ K. L. Toups, G. T. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet Chem.* 2009, 694, 571–575.

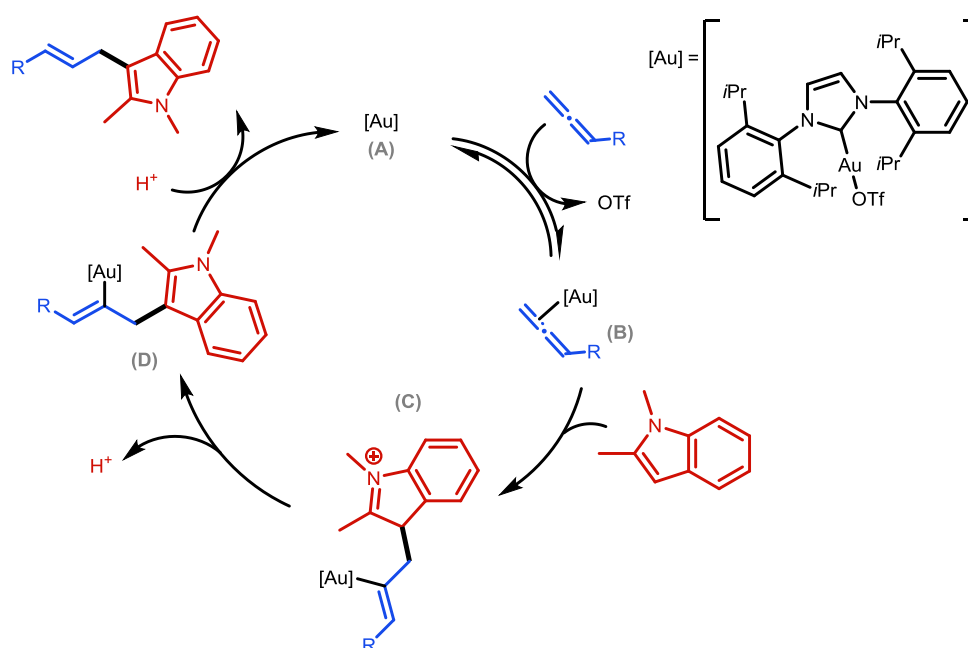


Schéma 43. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes par catalyse à l'or, proposé par Widenhoefer.

Dans les années suivantes, le groupe de M. Bandini a réalisé l'addition d'indoles sur le carbone terminal d'allénamides avec une chimiosélectivité contrôlée par le contre-anion du catalyseur à base d'or (Schéma 44). En présence d'anions trifluoroacétate (TFA⁻), l'indole agit comme un C-nucléophile alors qu'il agit comme un N-nucléophile en présence d'anions triflate (TfO⁻). Des études RMN ont montré que ces deux anions n'interagissent pas de la même manière en termes de capacité de coordination et de liaison hydrogène, ce qui peut expliquer la différence observée dans la sélectivité.^{94,95}

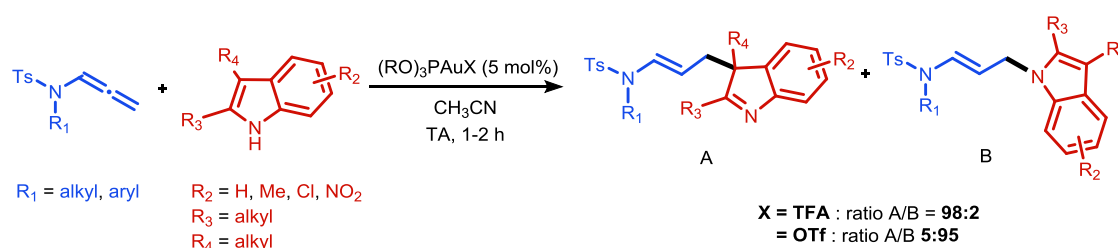


Schéma 44. Hydroindoylation d'allénamides monosubstitués catalysée à l'or, décrite par Bandini.

L'équipe de C.V. Ramana a développé une hydroindoylation catalysée par l'or de dérivés O-allényl terminaux grâce au complexe Au(PPh₃)SbF₆ formé *in situ* (Schéma 45).⁹⁶ Alors que les éthers alléniques aryliques (R = Aryl) donnent exclusivement le produit d'hydroarylation résultant de l'addition du groupement aryle sur le carbone terminal de l'allène, les éthers alléniques benzyliques (R = Benzyl) sont engagés dans une réaction secondaire conduisant à la formation du produit de benzylation.

⁹⁴ M. Jia, G. Cera, D. Perrotta, M. Monari, M. Bandini, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 9875–9878.

⁹⁵ L. Rocchigiani, M. Jia, M. Bandini, A. Macchioni, *ACS Catal.* 2015, 5, 3911–3915.

⁹⁶ C. N. Kona, M. H. Shinde, C. v Ramana, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 5358–5362.

II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

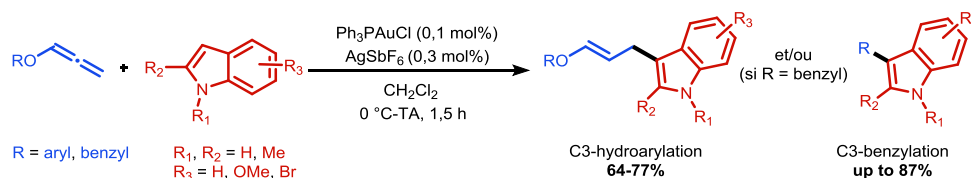


Schéma 45. Hydroindoylation d'O-allényl éthers monosubstitués catalysée à l'or, décrite par Ramana.

L'équipe de C. M. Che a étudié l'addition énantiosélective, catalysée par l'or, d'indoles sur des 1,3-diaryllènes symétriques en présence de (*S*)-(-)-MeO-biphep **L2** (Schéma 46, haut).⁹⁷ L'addition du groupement aromatique a lieu sur le carbone allénique terminal. Les produits correspondants sont obtenus avec des rendements élevés mais avec un excès énantiomérique faible à modeste en raison de la racémisation compétitive de l'allène. Les calculs DFT sont compatibles avec une coordination initiale de l'allène au complexe cationique (**A**) pour former l'intermédiaire (**B**) (Schéma 47). L'indole s'additionne sur ce dernier pour donner l'espèce (**C**) qui, par protodéauration en présence d'acide triflique, conduit au produit d'hydroarylation et régénère l'espèce catalytiquement active (**A**). Quelques années plus tard, le groupe de A. L. Lee a mis au point une hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués énantioenrichis, catalysée par l'or avec un transfert de chiralité efficace (Schéma 46, bas).⁹⁸ Les dérivés du pyrrole, de l'indole et du polyméthoxybenzène ont été engagés avec succès dans cette réaction, mais ont systématiquement conduit à la formation d'un mélange de deux régioisomères.

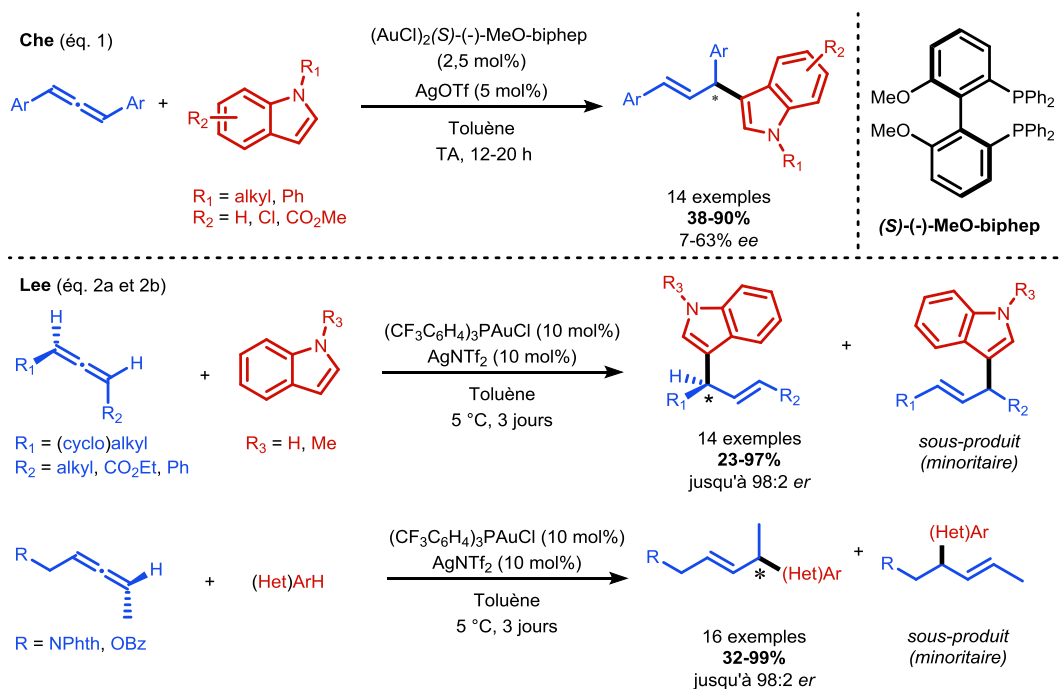


Schéma 46. Réactions d'hydroarylation énantiosélective d'allènes par catalyse à l'or, décrites par Che et Lee.

⁹⁷ M. Z. Wang, C. Y. Zhou, Z. Guo, E. L. M. Wong, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Asian J.* 2011, 6, 812–824.

⁹⁸ D. R. Sutherland, L. Kinsman, S. M. Angiolini, G. M. Rosair, A. L. Lee, *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 7002–7009.

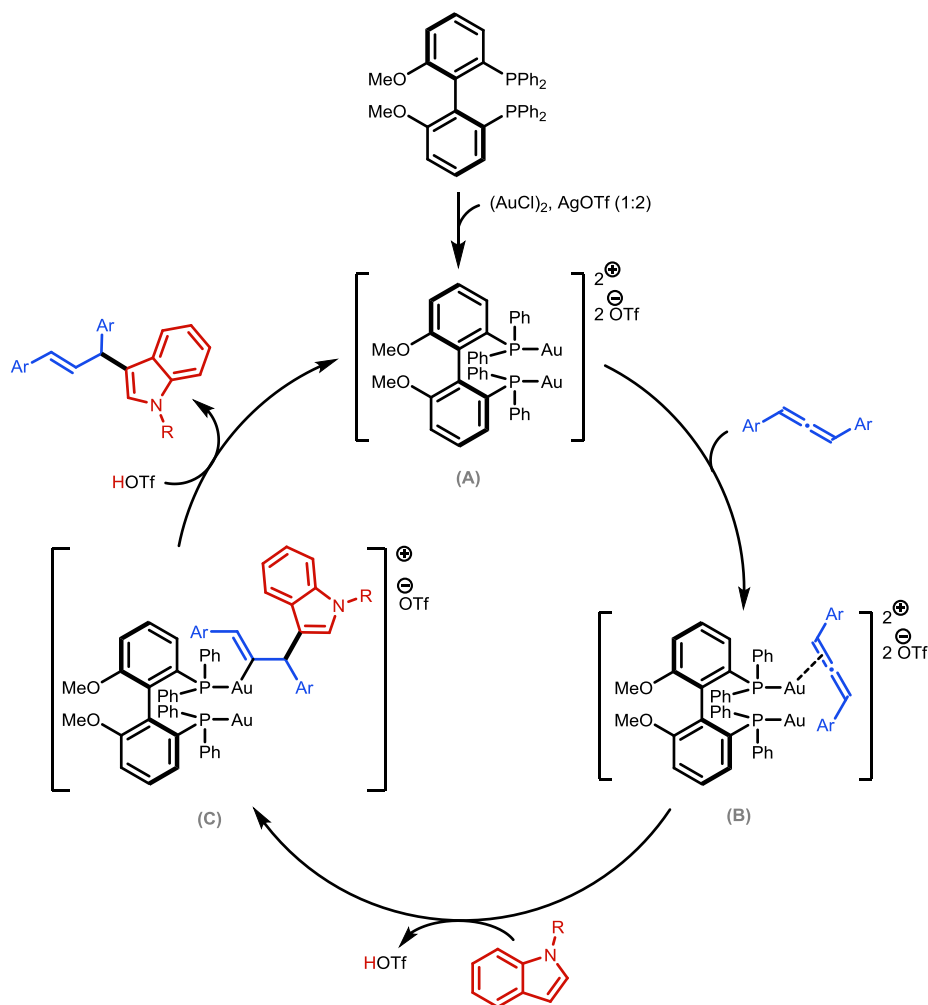


Schéma 47. Mécanisme de l'hydroarylation énantiosélective d'allènes par catalyse à l'or, proposé par Che.

En 2009, le groupe de M.R. Gagné a décrit une hydroarylation d'allènes monosubstitués avec des dérivés polyméthoxylés du benzène, en présence d' AgBF_4 et de $(4\text{-ClPhO})_3\text{PAuCl}$ comme catalyseur (Schéma 48).⁹⁹ La réaction est réalisée dans des conditions douces mais le champ d'application est limité à quelques exemples d'arènes riches en électrons contenant des groupes *ortho*- et *para*-directeurs. D'autres hétéroaryles riches en électrons tels que l'indole, le benzofurane et le pyrrole se sont révélés non réactifs dans ces conditions.

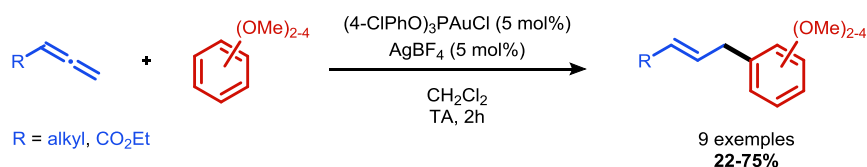


Schéma 48. Hydroarylation d'allènes monosubstitués avec des polyméthoxybenzènes par catalyse à l'or, décrite par Gagné.

⁹⁹ M. A. Tarselli, A. Liu, M. R. Gagné, *Tetrahedron* 2009, 65, 1785–1789.

II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

L'équipe de M.C. Kimber a rapporté une addition régio- et stéréosélective de dérivés (hétéro)aromatiques riches en électrons sur le carbone terminal d'allénamides monosubstitués dérivés de l'oxazolidin-2-one, catalysée par $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{NTf}_2)_2$ (Schéma 49).⁴² Plusieurs (*E*) énamides ont été obtenus à température ambiante et dans des temps de réaction courts.

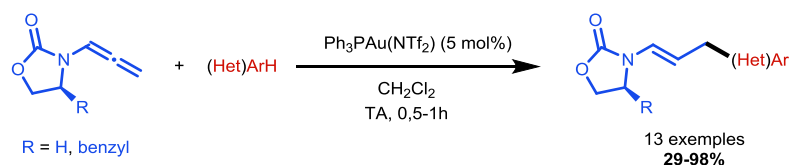


Schéma 49. Hydroarylation d'allénamides monosubstitués par catalyse à l'or, décrite par Kimber.

II.1.2.4. Palladium

En 2010, le groupe de S. Ma a mis au point un système catalytique au palladium permettant de réaliser l'hydroarylation d'allénoates 1,1,3-trisubstitués avec le phénol, l'anisole et le 1,3,5-triméthoxybenzène (Schéma 50).¹⁰⁰ La réaction permet d'obtenir sélectivement le produit (*E*)-allylique correspondant par addition du motif aromatique sur le carbone allénique terminal.

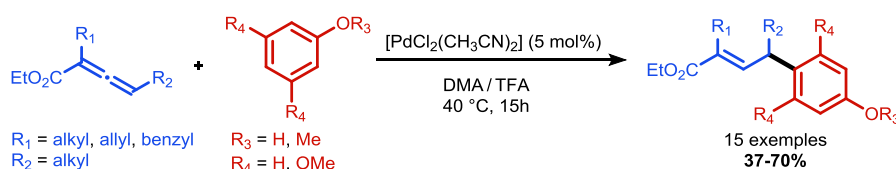


Schéma 50. Hydroarylation d'allénoates 1,1,3-trisubstitués par catalyse au palladium, décrite par Ma.

La présence de TFA est cruciale pour former l'espèce active Pd(II) (**A**) à partir du pré-catalyseur (Schéma 51). Cette dernière donne ensuite par palladation électrophile l'intermédiaire aryl-Pd (**B**), qui se coordonne aux groupements allène et carbonyle pour former le complexe (**C**). Une insertion *syn* de la double liaison la moins encombrée et la plus riche en électrons dans la liaison Ar-Pd donne ensuite l'intermédiaire (**D**) d'où découle la stéréosélectivité finale grâce à la coordination du carbonyle au centre métallique. Enfin, une étape de protodépalladation donne le produit linéaire (*E*) et régénère l'espèce catalytiquement active (**A**).

¹⁰⁰ Z. Fang, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 3910–3913.

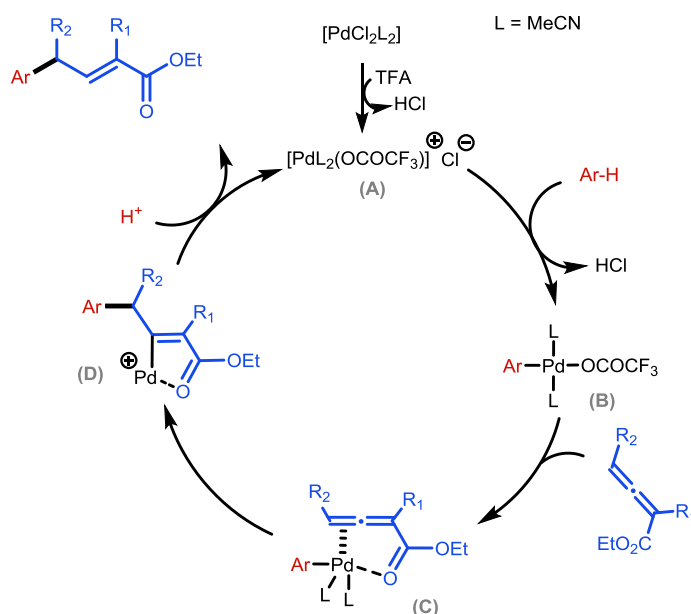


Schéma 51. Mécanisme de l'hydroarylation d'allénoates 1,1,3-trisubstitués par catalyse au palladium, proposé par Ma.

II.1.2.5. Iridium

En 2009, l'équipe de M. J. Krische a réalisé l'addition de carboxamides (hétéro)aromatiques sur le carbone terminal du 1,1-diméthyllallène par catalyse à l'iridium (Schéma 52).¹⁰¹ Cette réaction se produit à 120 °C en présence de 1 à 5 mol% d'un complexe d'iridium cationique et d'un ligand diphosphine racémique. Des benzènes diversément substitués, ainsi que des dérivés de la pyridine, du thiophène et de l'indole, ont été engagés dans cette réaction, donnant accès aux produits de prénylation correspondants avec des rendements élevés. L'espèce active cationique d'iridium(I) (A), résultant de la réaction de [Ir(cod)₂]BAR^F₄ avec le BINAP, subit une addition oxydante au niveau de la liaison C-H en position *ortho*, donnant ainsi l'intermédiaire (B) qui procède à l'hydrométtallation de l'allène pour former le complexe d'iridium (C) (Schéma 53). Ce dernier conduit au produit d'hydroarylation par élimination réductrice, régénérant ainsi le catalyseur (A).

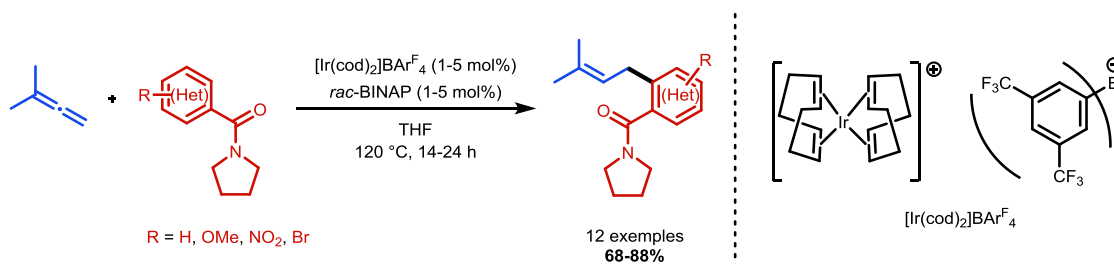


Schéma 52. Hydroarylation du 1,1-diméthyllallène avec des carboxamides par catalyse à l'iridium, décrite par Krische.

¹⁰¹ Y. J. Zhang, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* 2009, 11, 18, 4248–4250.

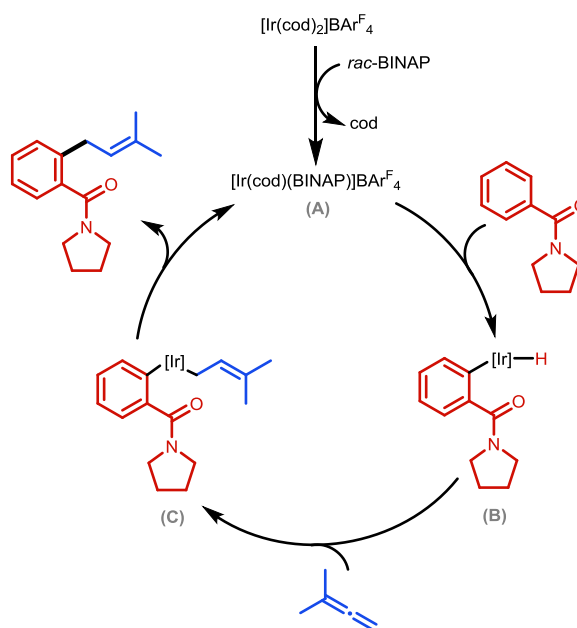


Schéma 53. Mécanisme de l'hydroarylation du 1,1-diméthylallène par catalyse à l'iridium, proposé par Krische.

II.1.2.6. Rhodium

En 2012, le groupe de S. Ma a décrit l'hydroarylation d'allènes 1,1-disubstitués et 1,1,3-trisubstitués avec des dérivés du *N*-méthoxybenzamide en présence d'un catalyseur au rhodium (Schéma 54).¹⁰² Les produits allyliques résultant de l'addition sur la position terminale de l'allène ont été obtenus avec des rendements modérés à excellents.

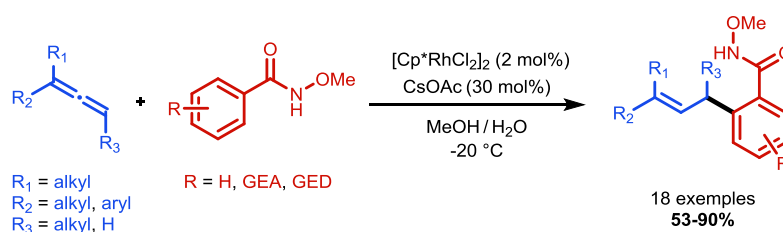


Schéma 54. Hydroarylation d'allènes 1,1-di et 1,1,3-trisubstitués avec des *N*-méthoxybenzamides par catalyse au rhodium, décrite par Ma.

Dans le mécanisme proposé, l'acétate de césium CsOAc initie la formation de l'espèce catalytiquement active (A) à partir du pré-catalyseur $[Cp^*RhCl_2]_2$ (Schéma 55). La réaction commence ensuite par la rhodation électrophile en position *ortho* du benzamide pour former le métallacycle Rh(III) (B). L'allène se coordine à ce dernier *via* la double liaison la moins substituée, favorisant ainsi son insertion dans la liaison Ar-Rh pour former un intermédiaire C(sp²)-Rh (D). Une étape finale de protonolyse permet d'obtenir le produit allylique et de régénérer l'espèce catalytiquement active (A). Des mesures de l'effet isotopique cinétique (KIE) ont permis d'identifier le processus d'activation de la liaison C-H en position *ortho* comme étant l'étape cinétiquement déterminante.

¹⁰² R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 23, 9597–9600.

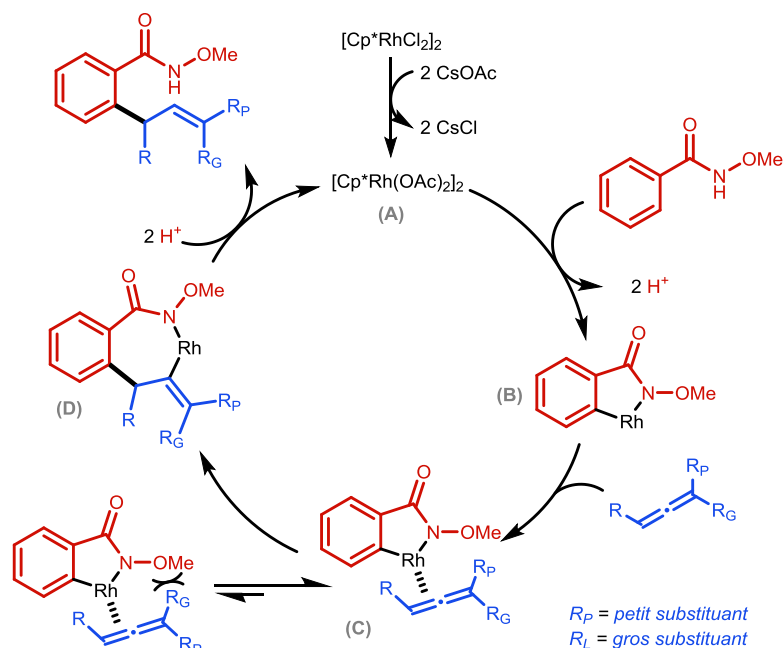


Schéma 55. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes par catalyse au rhodium, proposé par Ma.

Plus tard, deux autres ligands cyclopentadiényles chiraux ont été proposés séparément par les équipes de N. Cramer¹⁰³ et H. Waldmann¹⁰⁴ pour réaliser l'hydroarylation énantiosélective d'allènes 1,1,3-trisubstitués en position terminale avec des dérivés de *N*-méthoxybenzamide, en présence d'un catalyseur au rhodium (Schéma 56). Dans les deux cas, une quantité catalytique de peroxyde de dibenzoyle a été nécessaire pour oxyder le Rh(I) en Rh(III) qui est l'espèce catalytiquement active.

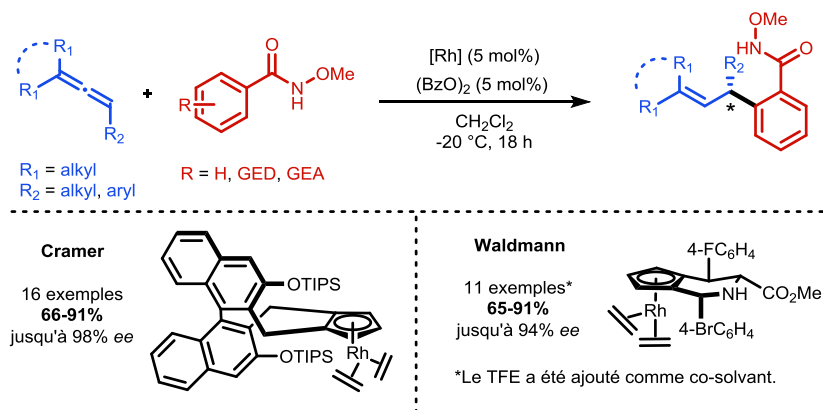


Schéma 56. Méthodes d'hydroarylation énantiosélectives d'allènes 1,1,3-trisubstitués avec des *N*-méthoxybenzamides par catalyse au rhodium, décrites par Cramer et Waldmann.

¹⁰³ B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 2, 636–639.

¹⁰⁴ Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 2429–2434.

II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

Récemment, le groupe de M. Kapur a rapporté une hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués avec des dérivés d'anilide catalysée par le rhodium, conduisant à la formation de 1,3-diènes (Schéma 57).¹⁰⁵ Contrairement à la régiosélectivité généralement observée dans ce type de réaction, l'addition de l'aryle se produit sur la position centrale de l'allène. Cette réaction a été réalisée en présence d'acétate d'argent, d'hexafluoroantimonate d'argent et d'un α -aminoacide (*N*-pivaloylglycine sous forme d'acide ou d'ester méthylique) comme ligand. Les auteurs suggèrent que l'espèce catalytiquement active (**A**) est capable de fournir le rhodacycle à 6 chaînons (**B**) par activation C-H dirigée (Schéma 58). Selon les mesures d'effet isotopique cinétique et les études de deutération, cette étape est réversible et n'est pas cinétiquement déterminante. L'allène se coordine ensuite avec l'intermédiaire (**B**), ce qui permet d'obtenir le complexe (**C**) qui peut ensuite conduire au rhodacycle à 8 chaînons (**D**) par carborhodation. Enfin, une élimination de β -hydrure donne le 1,3-diène et l'argent(I) peut oxyder le rhodium(II) intermédiaire (**D**), régénérant ainsi l'espèce active de rhodium(III) (**A**). Le complexe (**B'**), résultant de (**B**) par décooordination du ligand, a été détecté par spectrométrie de masse.

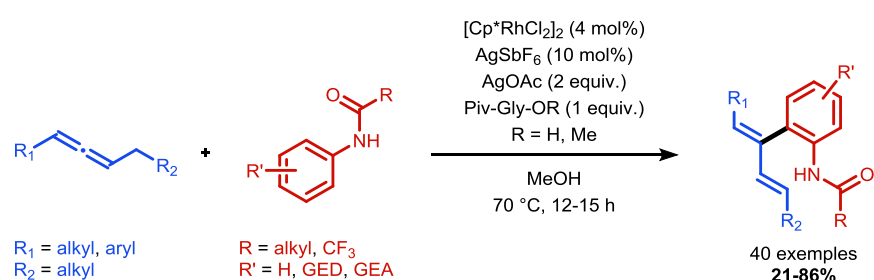


Schéma 57. Hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués avec des anilides par catalyse au rhodium, décrite par Kapur.

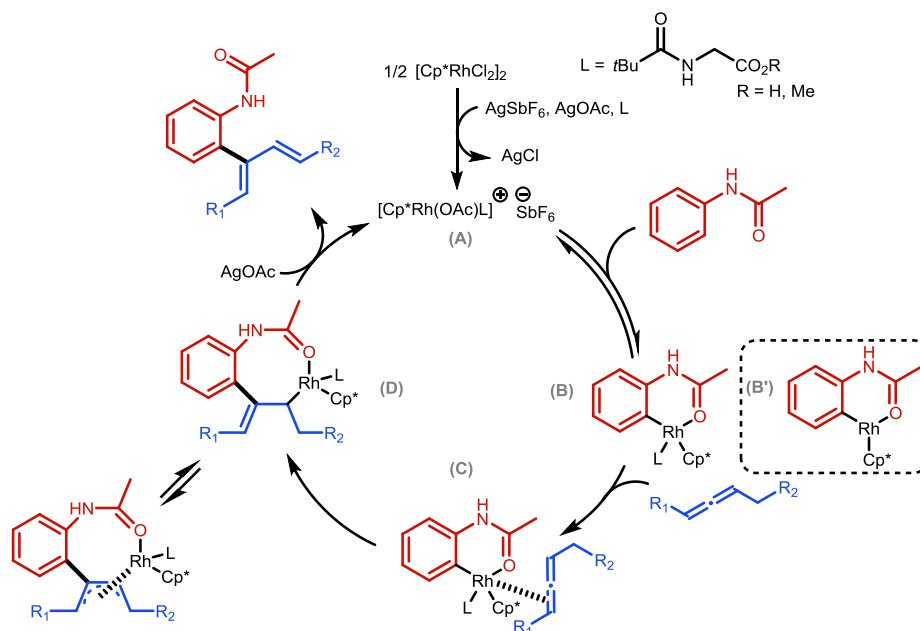


Schéma 58. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués par catalyse au rhodium, proposé par Kapur.

¹⁰⁵ C. Ghosh, P. J. Nagtilak, M. Kapur, *Org. Lett.* 2019, 21, 9, 3237–3241.

II.1.2.7. Ruthénium

En 2015, le groupe de L. Ackermann a rapporté un unique exemple d'hydroarylation d'un allène 1,1-disubstitué avec un dérivé 2-aryloxy pyridine, catalysée par le ruthénium(II) (Schéma 59).¹⁰⁶ L'addition de l'aryle se produit sur le carbone allénique terminal, conduisant ainsi au composé allylique correspondant avec un rendement modéré.

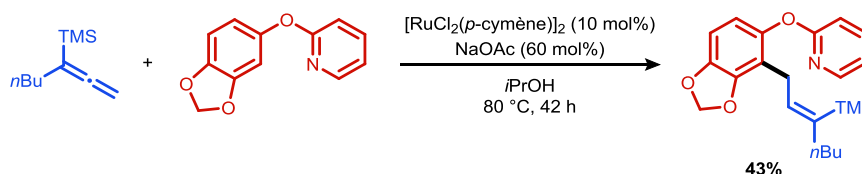


Schéma 59. Hydroarylation d'un allène 1,1-disubstitué par catalyse au ruthénium, décrite par Ackermann.

II.1.2.8. Cobalt

Le groupe de L. Ackermann a également rapporté en 2017 une méthode d'addition de dérivés (hétéro)aromatiques sur des allènes 1,1-disubstités, basée sur l'utilisation d'un système catalytique de cobalt(III) (Schéma 60).¹⁰⁷ Divers phényles substitués par un cycle N-hétéroaromatique à 5 ou 6 chaînons ainsi que des dérivés de l'indole ont été engagés avec succès dans cette réaction, donnant les composés aromatiques vinyliques correspondants après une étape d'isomérisation.

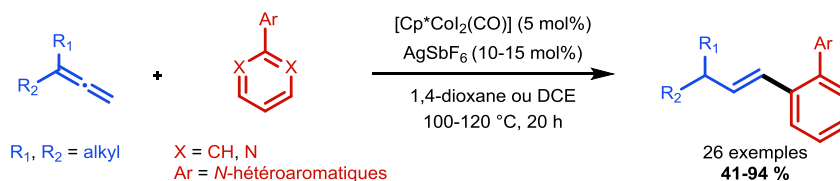


Schéma 60. Hydroarylation d'allènes 1,1-disubstités par catalyse au cobalt, décrite par Ackermann.

Des essais de marquage au deutérium, des mesures de l'effet cinétique isotopique, des études cinétiques et des calculs DFT ont permis aux auteurs de proposer un mécanisme dans lequel le complexe Cp*Co₂(CO) conduit d'abord à une espèce Co(III) cationique active (**A**) en présence de AgSbF₆ et de deux molécules d'hétéroaryle (Schéma 61). Cette dernière subit une C-H cobaltation par transfert d'hydrogène pour donner le métallacycle à cinq chaînons (**B**). L'allène peut se coordiner à cet intermédiaire par sa double liaison terminale pour conduire au complexe (**C**), une insertion migratoire fournissant alors l'intermédiaire métallacycle à sept chaînons (**D**). Ensuite, une isomérisation de la double liaison suivie d'une étape de protonation conduit à l'intermédiaire (**E**) dont la décobaltation forme le produit final, *via* un échange de ligands impliquant une seconde molécule d'hétéroaryle.

¹⁰⁶ S. Nakanowatari, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 16246–16251.

¹⁰⁷ S. Nakanowatari, R. Mei, M. Feldt, L. Ackermann, *ACS Catal.* 2017, 7, 4, 2511–2515.

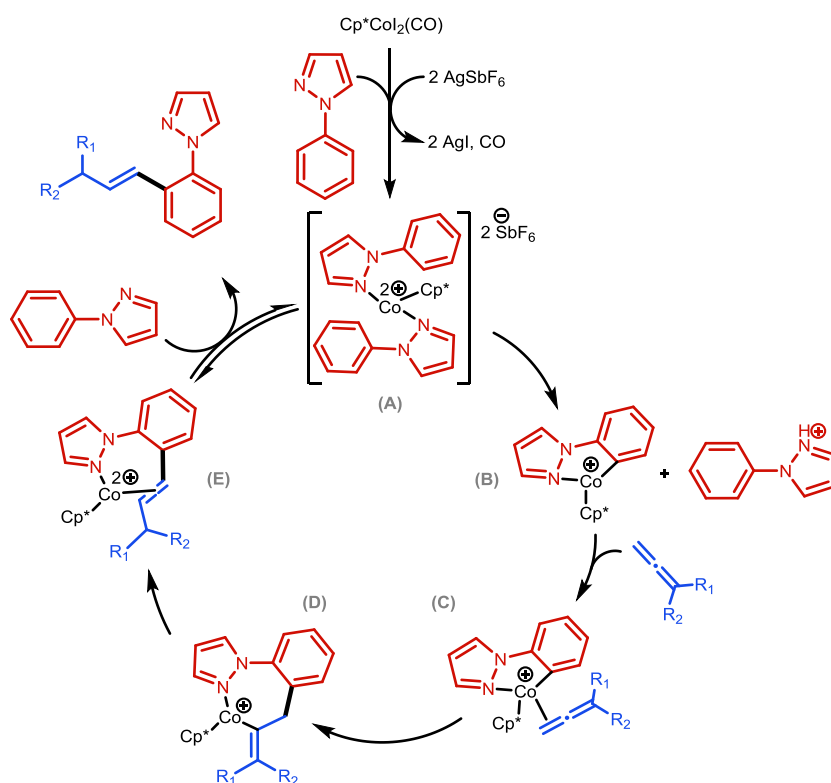


Schéma 61. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes par catalyse au cobalt, proposé par Ackermann.

II.1.2.9. Manganèse

Le groupe de M. Rueping a rapporté l'hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués avec des dérivés d'indole et de pyrrole en présence d'un catalyseur au manganèse, donnant accès aux produits résultant de l'addition sélective sur le carbone central de l'allène (Schéma 62).¹⁰⁸

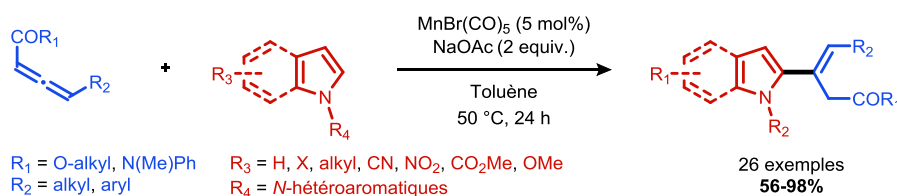


Schéma 62. Hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués avec des dérivés de l'indole et du pyrrole par catalyse au manganèse, décrite par Rueping.

La première étape est la formation de $\text{MnOAc}(\text{CO})_5$, résultant de la réaction de $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ avec l'acétate de sodium NaOAc (Schéma 63). Ensuite, l'insertion du manganèse dans la liaison C₂-H de l'indole donne l'espèce cyclométallique catalytiquement active (A) sur laquelle l'allène s'additionne, permettant la formation de l'intermédiaire métallacycle (B). Enfin, une étape de protonation impliquant l'acide acétique conduit au produit d'hydroarylation, régénérant ainsi le catalyseur (A). Les auteurs ont pu synthétiser le complexe (A) et démontrer sa capacité à fournir le produit d'hydroarylation souhaité dans des conditions stœchiométriques.

¹⁰⁸ C. Wang, A. Wang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 9935–9938.

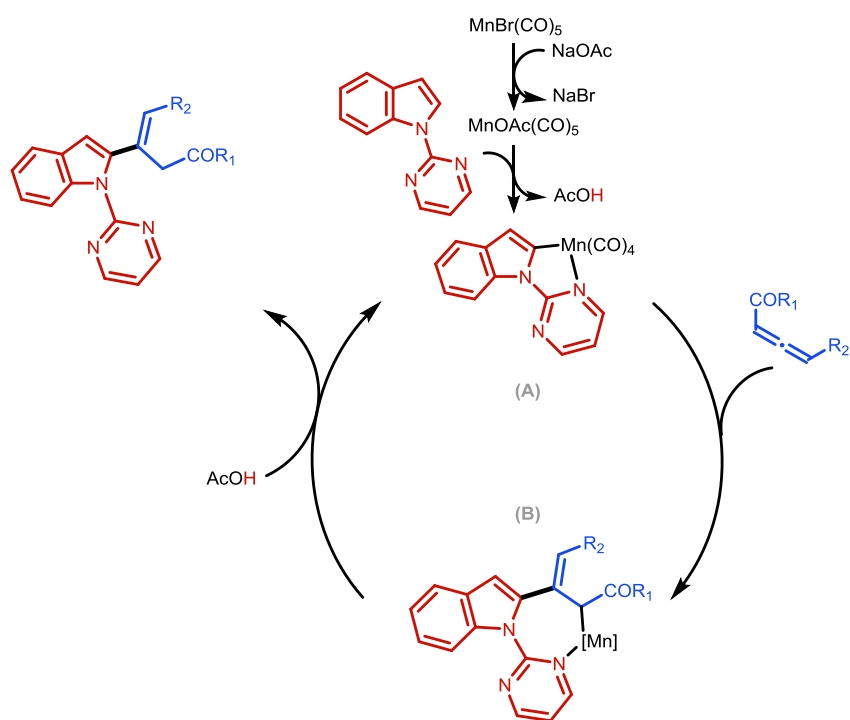


Schéma 63. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes 1,3-disubstitués avec des dérivés de l'indole et du pyrrole par catalyse au manganèse, proposé par Rueping.

En utilisant un système catalytique similaire, le groupe de H. Wang a rapporté l'hydroarylation d'allènes 1,1-disubstitués.¹⁰⁹ L'allylation d'un large éventail de composés *N*, *O* et *S*-hétéroaromatiques ainsi que de dérivés du benzène a été réalisée en position *ortho* du groupe directeur (Schéma 64). Des mesures d'effet isotopique cinétique, des tests de marquage H/D et des réactions réalisées en présence d'une quantité catalytique ou stœchiométrique d'un complexe intermédiaire de manganèse(I), ont permis aux auteurs d'étudier le mécanisme de la réaction qui est similaire à celui décrit la même année par l'équipe de M. Rueping.

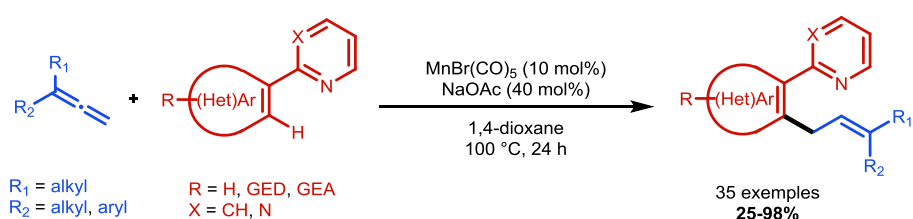


Schéma 64. Hydroarylation d'allènes 1,1-disubstitués par catalyse au manganèse, décrite par Wang.

¹⁰⁹ S. Y. Chen, Q. Li, H. Wang, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 20, 11173–11181.

II.1.2.10. Nickel

En 2017, l'équipe de L. Ackermann a décrit l'allylation et l'alcénylation de dérivés d'imidazole et de purine à partir d'allènes en utilisant un système catalytique Ni(cod)₂/NHC.¹¹⁰ La réaction avec des allènes 1,1-disubstitués donne sélectivement le produit allylique (Schéma 65, haut), tandis qu'en présence de *tert*-butoxyde de sodium, ce dernier subit une isomérisation pour donner uniquement le produit vinylique correspondant (Schéma 65, bas). Des études mécanistiques incluant des mesures d'effet cinétique isotopique (KIE), des tests de marquage H/D, des études RMN et des calculs DFT ont été réalisées. La première étape serait la formation de l'espèce catalytiquement active (**A**) par réaction du précurseur Ni(cod)₂ avec le carbène *N*-hétérocyclique (NHC) et l'hétéroaryle (Schéma 66). Cette dernière peut ensuite être engagée dans deux voies. Dans l'une d'elles (Schéma 66, cycle de droite), elle subit d'abord une addition oxydante pour donner le complexe Ni(II) (**B**). Ceci est suivi d'une coordination de l'allène puis d'une étape d'hydronicélation qui donne successivement les intermédiaires (**C**) et (**D**) dont la formation peut également être expliquée d'une autre manière (Schéma 66, cycle de gauche). L'espèce active (**A**) peut en effet donner l'intermédiaire (**E**) par échange de ligand, qui évolue vers le complexe (**F**) par interaction agostique et finalement vers l'intermédiaire (**D**) par activation C-H *via* le transfert d'hydrogène de ligand à ligand (LLHT). Enfin, l'intermédiaire Ni(II) (**D**) subit une élimination réductrice pour conduire au complexe Ni(0) (**G**) qui fournit, par échange de ligand, le produit d'hydroarylation (**H**) qui s'isomérisé en présence de *t*BuONa, pour donner (**I**).

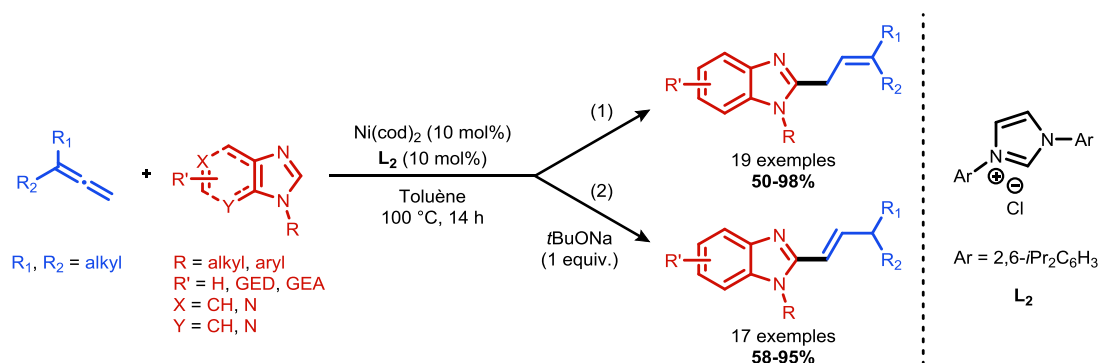


Schéma 65. Hydroarylation d'allènes 1,1-disubstitués avec des imidazoles et des purines par catalyse au nickel, décrite par Ackermann.

¹¹⁰ S. Nakanowatari, T. Müller, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15891–15895.

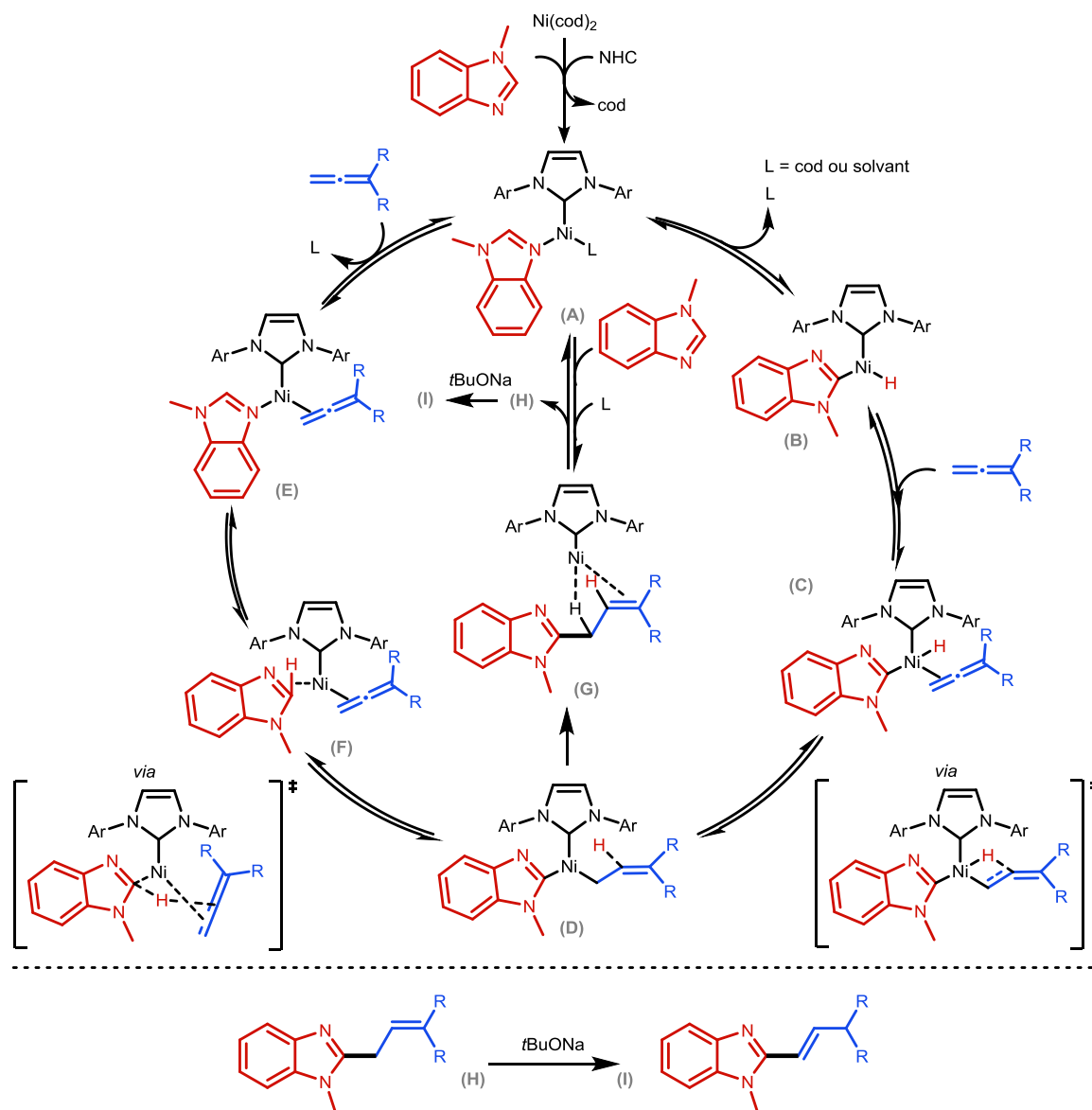


Schéma 66. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes par catalyse au nickel, proposé par Ackermann.

II.1.2.11. Fer

Récemment, le même groupe a décrit une allylation de phénones avec des allènes 1,1-disubstitués en présence d'une quantité catalytique de $\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ (Schéma 67).¹¹¹ Ce système catalytique a permis d'obtenir dans des conditions de température douces une large gamme de produits résultant de l'addition du groupement aromatique sur le carbone allénique terminal avec des rendements modestes.

¹¹¹ A. M. Messinis, L. H. Finger, L. Hu, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 13102–13111.

II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

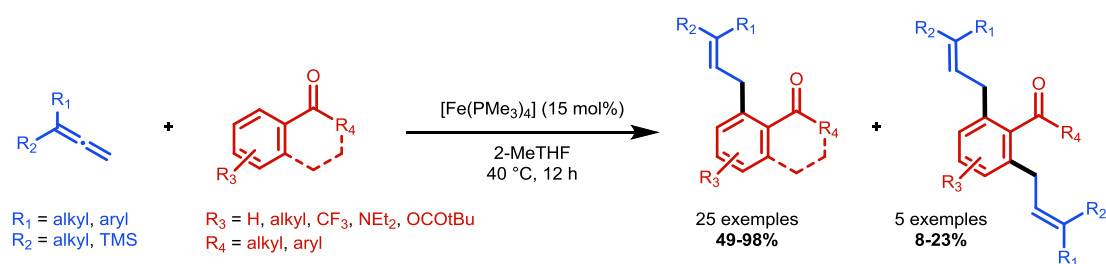


Schéma 67. Hydroarylation d'allènes 1,1-disubstitués avec des phénones par catalyse au fer, décrite par Ackermann.

L'isolement et la caractérisation d'intermédiaires métallacycliques, ainsi que des études mécanistiques détaillées, ont permis aux auteurs de suggérer le cycle catalytique suivant (Schéma 68).¹¹² Le complexe de fer(0) (**A**) subit d'abord une O-coordination avec la phénone, donnant ainsi l'intermédiaire (**B**). La décooordination de la phosphine conduit ensuite au complexe clé (**C**) qui est alors impliqué dans une étape d'addition oxydante réversible pour fournir l'espèce Fe-H (**D**). Ce complexe peut donner l'alcoxyde de fer(II) catalytiquement inactif (**E**) *via* une addition nucléophile de l'hydruire sur le carbonyle (voie de désactivation). Une seconde décooordination de la phosphine peut alors se produire, conduisant au complexe (**F**) qui, par coordination de l'allène, donne l'intermédiaire (**G**). L'insertion de l'allène suivie d'un réarrangement du ligand donne respectivement (**H**) et (**I**). Ce dernier subit finalement une élimination réductrice cinétiquement déterminante, donnant ainsi le produit d'hydroarylation et régénérant l'espèce catalytiquement active (**C**).

¹¹² A. M. Messinis, J. C. A. Oliveira, A. C. Stückl, L. Ackermann, *ACS Catal.* 2022, 12, 9, 4947–4960.

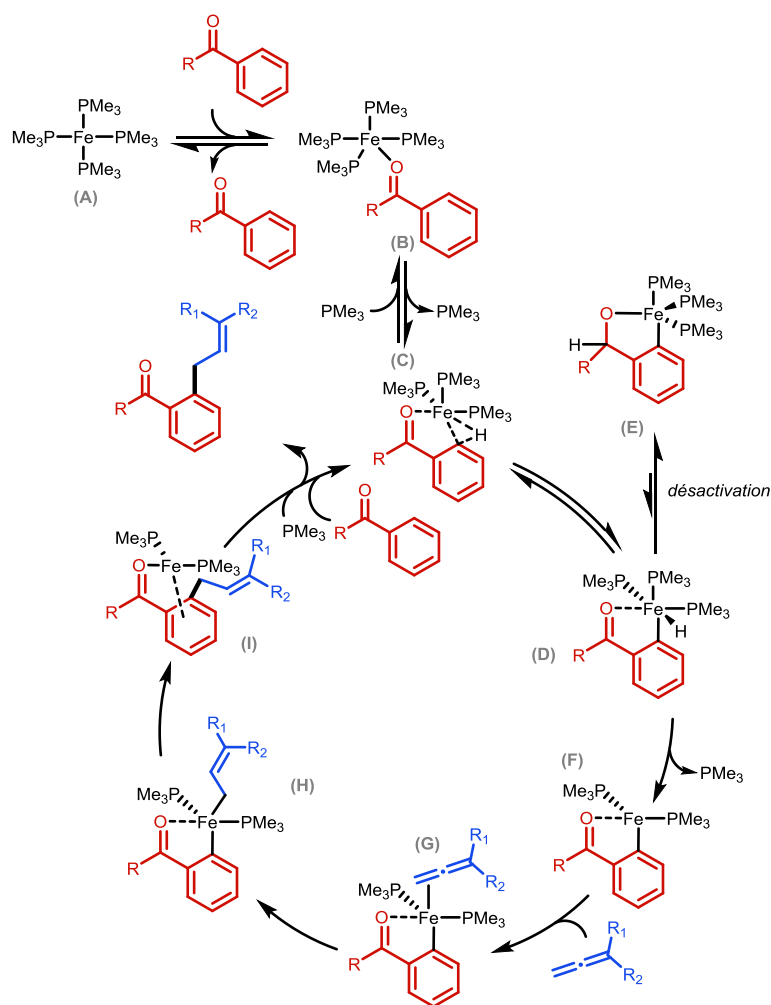


Schéma 68. Mécanisme de l'hydroarylation d'allènes avec des phénones par catalyse au fer, proposé par Ackermann.

II.1.2.12. Cuivre

En 2021, après que nous ayons réalisé et publié nos travaux, le groupe de B. Breit a rapporté une hydroarylation d'allènes monosubstitués catalysée par le cuivre en utilisant des dérivés de 1-méthylbenzimidazole en présence d'un silane (Schéma 69).¹¹³ L'addition des hétéroaryles se produit sélectivement sur le carbone terminal de l'allène, ce qui permet d'obtenir les composés correspondants avec des rendements modérés à élevés.



Schéma 69. Hydroarylation d'allènes monosubstitués avec des 1-méthylbenzimidazoles par catalyse au cuivre, décrite par Breit.

¹¹³ Y. Dong, B. Breit, *Org. Lett.* 2021, 23, 17, 6765–6769.

II.1.2.13. Conclusion

À notre connaissance, en 2019, aucun système catalytique à base de cuivre n'avait été employé pour réaliser l'hydroarylation intermoléculaire d'allènes en utilisant des (hétéro)aryles non-fonctionnalisés (ArH). Les seuls travaux relatifs à l'hydroarylation d'allénamides étaient ceux publiés par l'équipe de M. C. Kimber en 2010, en présence d'un catalyseur d'or.⁴²

Les autres méthodes d'hydroarylation d'allènes catalysées par des métaux de transition, basées sur l'emploi de dérivés aromatiques boroniques ou halogénés comme source d'aryle (non abordées dans cette étude, cf. II.4.2), n'étaient pas non plus décrites en présence d'un catalyseur au cuivre.

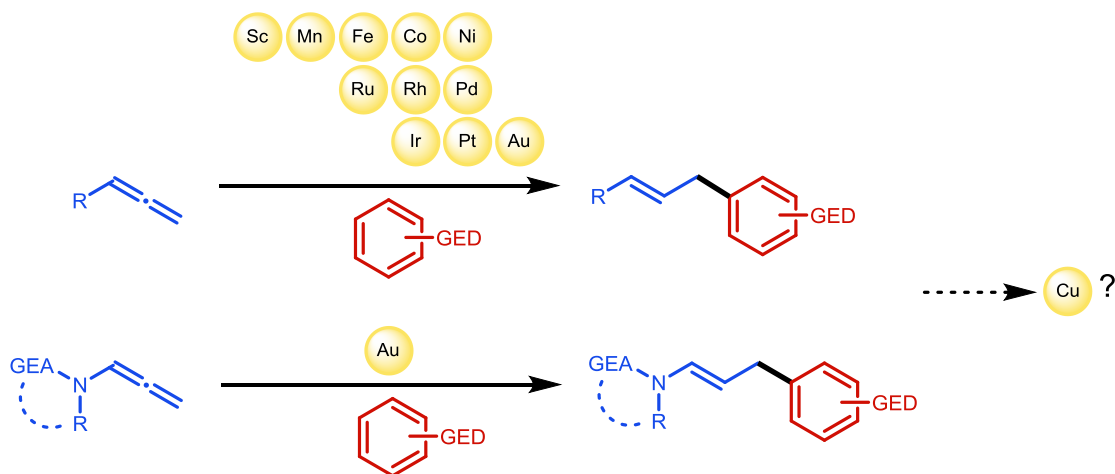


Schéma 70. Hydroarylation d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art.

II.2. Résultats et discussion

Compte-tenu des conclusions de l'étude bibliographique décrite précédemment (cf. II.2.1.) et dans la continuité des travaux de l'équipe, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydroarylation d'allénamides terminaux à partir d'(hétéro)aryles, réalisée en présence d'un catalyseur au cuivre.

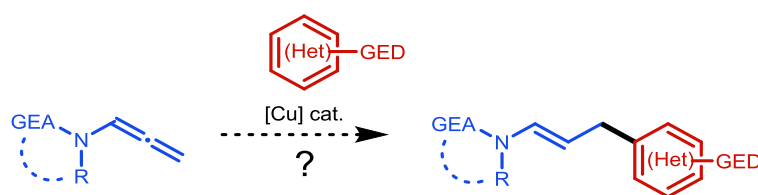


Schéma 71. Objectif.

II.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles

Afin d'étudier la réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'allènes catalysée au cuivre, la *N*-allényl-2-pyrrolidinone **1a** a été sélectionnée comme substrat modèle en raison d'une part de sa facilité de synthèse, de purification et de conservation et d'autre part de sa plus grande stabilité en comparaison avec d'autres allénamides. Le 1,3,5-triméthoxybenzène **2a** a quant à lui été choisi comme aryle modèle en raison de sa richesse électronique et de sa symétrie, nous permettant de nous affranchir dans un premier temps de tout problème de régiosélectivité au niveau du cycle aromatique (Schéma 72).

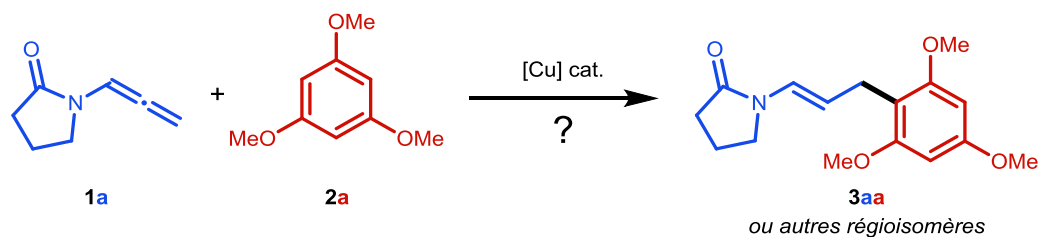
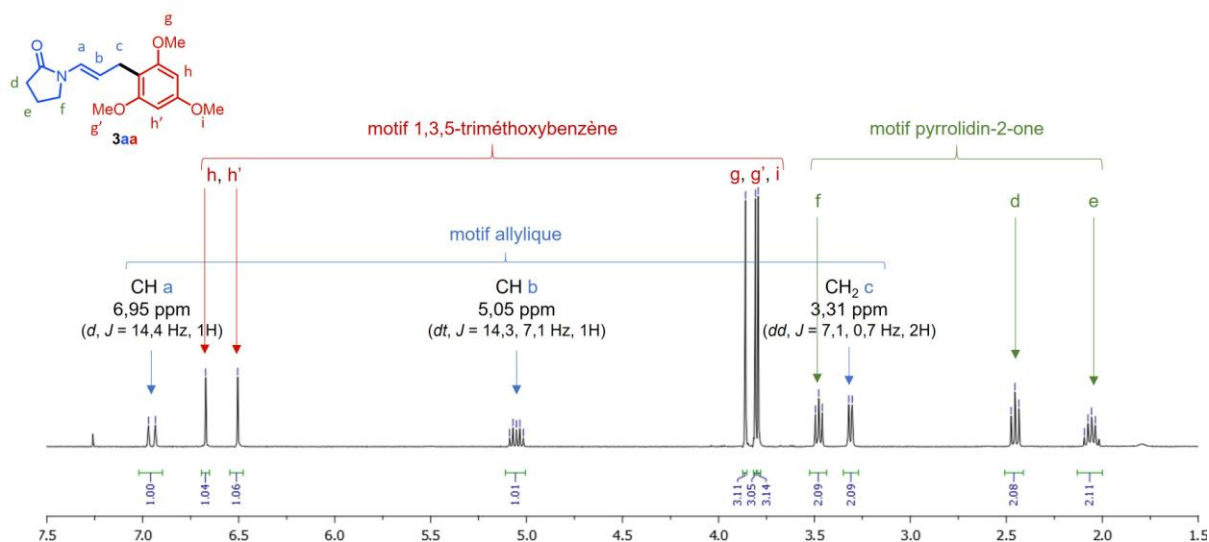
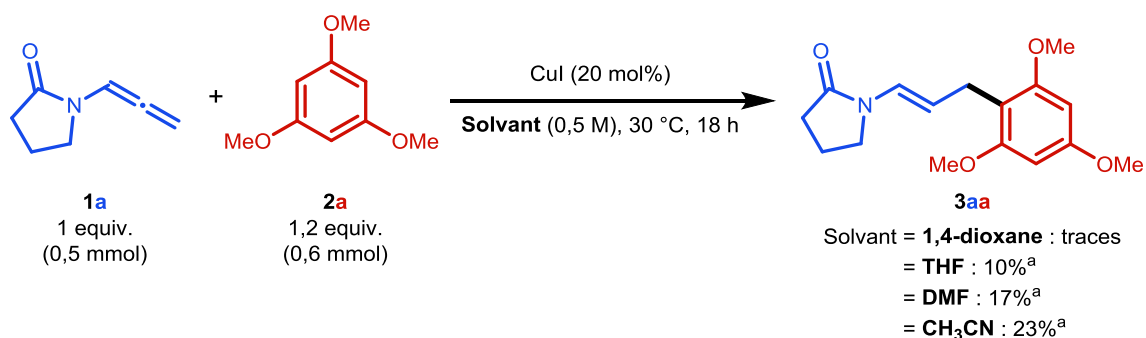


Schéma 72. Réaction d'hydroarylation modèle.

Les premiers essais ont été réalisés sous atmosphère d'argon sur une durée de 18 heures à 30 °C, en utilisant l'iodure de cuivre(I) comme précurseur catalytique à hauteur de 20 mol%, dans différents solvants. Un produit unique, identifié après purification et caractérisation par RMN et HRMS comme étant le produit d'hydroarylation **3aa** résultant de l'addition de l'aryle sur le carbone allénique terminal (Schéma 73), a été observé avec des rendements estimés en ^1H RMN entre 10 et 23% dans le THF, le DMF et l'acétonitrile (Schéma 74).


 Schéma 73. Identification par RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du produit d'hydroarylation **3aa**.


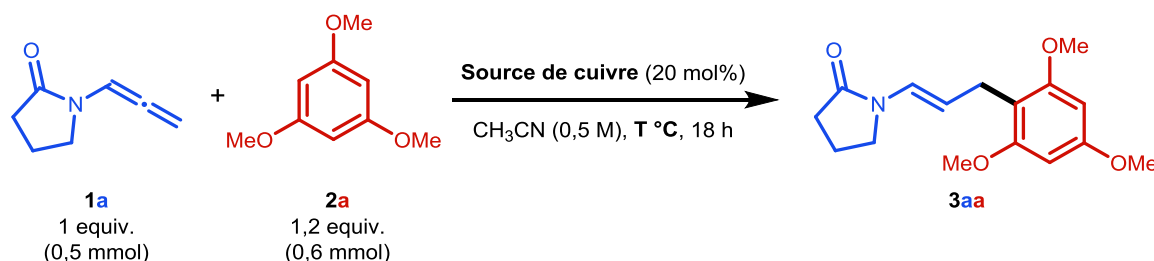
Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 mmol) et le CuI (20 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 30 °C. ^aRendements estimés par ^1H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Schéma 74. Premiers essais.

II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

Encouragés par ces résultats préliminaires, nous avons conservé l'acétonitrile comme solvant pour la poursuite de l'étude, en poursuivant par une comparaison de différentes sources de cuivre(I) et (II) (Tableau 1).

Tableau 1. Étude de différentes sources de cuivre.

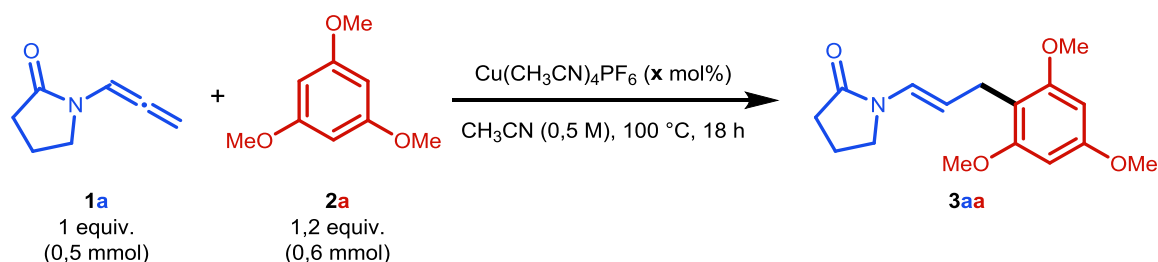


Entrée	Source de cuivre	Température (°C)	Rendement (%) ^a en 3aa
1	CuI	30	23
2	CuBr	30	21
3	CuOAc	30	13
4	(CuOTf) ₂ • Benzène ^b	30	41
5	Cu(OTf) ₂	30	16
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	30	47
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	30	51
8	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	80	76
9	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	100	90

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 mmol) et le catalyseur (20 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL d'acétonitrile anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à la température indiquée. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne. ^b Réaction réalisée avec 10 mol% de catalyseur.

Nous avons ainsi constaté que la seule source de cuivre(II) étudiée a conduit à un rendement légèrement inférieur à celui observé lors des essais préliminaires (entrée 5). Parmi les différents complexes de cuivre(I) testés (entrées 2 à 4, 6 et 7), ce sont les composés cationiques Cu(CH₃CN)₄X (X = PF₆ ou BF₄) qui ont permis d'obtenir le meilleur rendement en **3aa** (entrées 6 et 7). L'augmentation de la température de 30 à 100 °C a permis d'améliorer considérablement ce dernier (de 51% à 90%). À cette température, nous avons poursuivi l'optimisation des conditions réactionnelles en étudiant l'influence de la charge catalytique sur le rendement en **3aa** (Tableau 2).

Tableau 2. Variation de la charge catalytique.



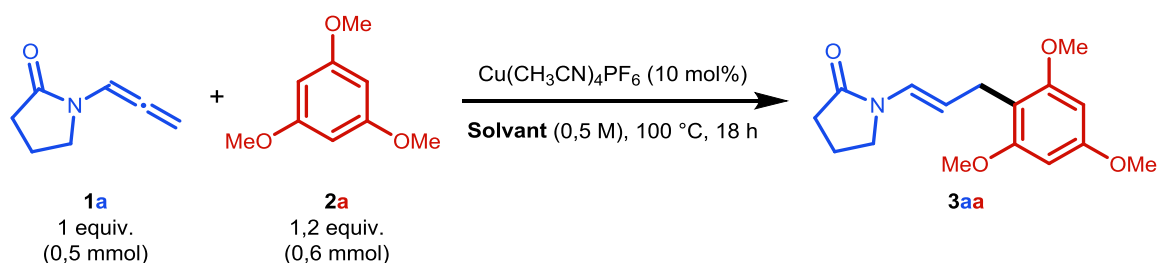
II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

Entrée	Charge catalytique x (mol%)	Rendement (%) ^a en 3aa
1	20	90
2	15	90
3	10	88
4	5	49

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 mmol) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5-20 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL d'acétonitrile anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 100 °C. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Nous avons ainsi constaté qu'il n'y avait pas de différence significative entre 10, 15 et 20 mol% de catalyseur (entrées 1 à 3) mais qu'en deçà de 10 mol%, le rendement chutait significativement à 49% (entrée 4). Nous avons par conséquent conservé une charge catalytique de 10 mol% pour ensuite procéder à un second criblage des solvants (Tableau 3).

Tableau 3. Étude de différents solvants.

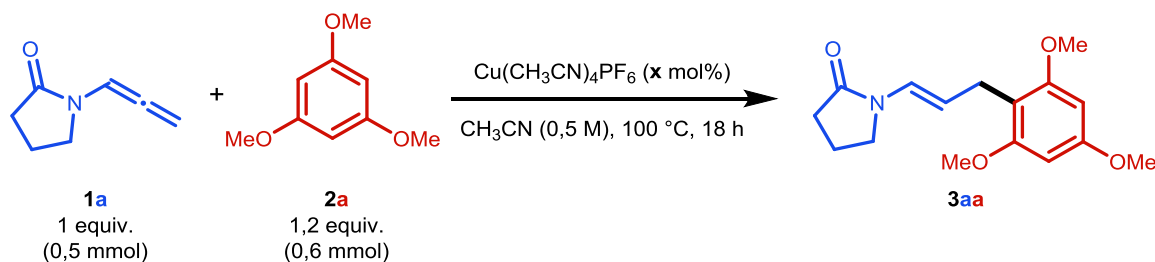


Entrée	Solvant	Rendement (%) ^a en 3aa
1	CH_3CN	88
2	α,α,α -trifluorotoluène (PhCF_3)	0
3	Toluène	0
4	DMA	34
5	DMSO	25
6	Benzonitrile	37
7	HFIP ^b	0

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 mmol) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 100 °C. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne. ^bRéaction réalisée à 40 °C et 80 °C.

Aucun des solvants étudiés dans ces nouvelles conditions réactionnelles n'a conduit à une amélioration du rendement. Nous avons ensuite réalisé une dernière série d'essais visant à étudier l'influence du nombre d'équivalents en aryle (Tableau 4).

Tableau 4. Finalisation de l'étude paramétrique.



Entrée	Charge catalytique x (mol%)	2a (equiv.)	Rendement (%) ^a en 3aa
1	10	1,2	88
2	0	1,2	0
3	10	2,0	>99

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 ou 1 mmol) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0-10 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL d'acétonitrile anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 100 °C. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Nous avons constaté que l'augmentation de 1,2 à 2 équivalents d'aryle permettait d'obtenir un rendement quantitatif en **3aa** (Tableau 4, entrée 3) et avons utilisé cet intervalle pour l'exploration du champ d'application de la méthode (Schéma 75).

Enfin, dans ces conditions optimales, nous avons vérifié que la réaction d'hydroarylation ne pouvait pas avoir lieu en l'absence du catalyseur au cuivre (Tableau 4, entrée 2).

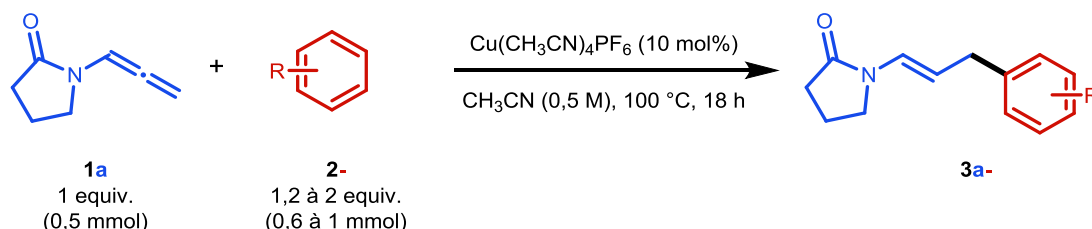


Schéma 75. Conditions optimisées de la réaction d'hydroarylation.

II.2.2. Champ d'application de la méthode

Nous avons d'abord exploré la réactivité de différents (hétéro)aryles vis-à-vis de l'allénamide modèle **1a** (Schéma 76). Les dérivés méthoxylés 1,2,4-triméthoxybenzène **2b** et 1,3-diméthoxybenzène **2c** ont permis d'accéder aux produits d'hydroarylation correspondants **3ab** et **3ac** avec des rendements respectifs de 90% et 37%. En utilisant 2 équivalents de **2c**, le rendement de **3ac** augmente à 72%. Nous avons ensuite formé les composés **3ad** et **3ae** avec des rendements de 71% et 88% en engageant les dérivés mono- et di-méthoxylés du thiophène **2d** et **2e**. Les dérivés *N*-hétérocycliques du pyrrole **2f** et de l'indole **2g** ont également pu être additionnés, conduisant aux molécules **3af** et **3ag** (15% et 73%). L'utilisation de 2 équivalents de **2f** a permis de porter le rendement de **3af** à 46%. Enfin, nous avons utilisé des dérivés de l'aniline diversement substitués comme source d'aryle. Les substrats **2h**, **2i**, **2j** et **2k** ont permis l'obtention des composés **3ah**, **3ai**, **3aj** et **3ak** avec des rendements respectifs de 30%, 45% (isolés), 63% et 66% (RMN).

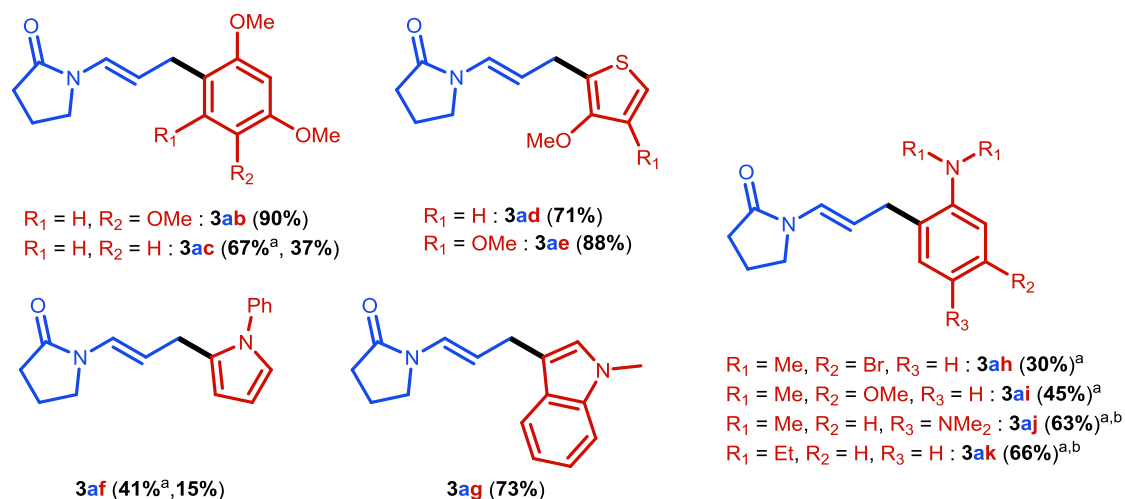


Schéma 76. Hydroarylation de l'allénamide 1a avec les (hétéro)aryles 2b à 2k.

^a 2 equiv. d'(hétéro)aryle.

^b Rendement estimé par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Certains groupements (hétéro)aromatiques, par manque de réactivité dans nos conditions standard, ne conduisent pas aux produits d'hydroarylation attendus (Schéma 77). Parmi eux figurent des dérivés méthylés (1,3,5-triméthylbenzène, toluène) et méthoxylés du benzène (1,4-diméthoxybenzène, anisole, 2,6-diméthoxyphénol, 2-bromo-1,3-diméthoxybenzène), des pyridines 2-substituées (2-méthylpyridine et 2-phénylpyridine), des dérivés du furane (2,5-diméthylfurane et benzofurane), l'anilide, le *N*-méthoxybenzamide et le *N*-phénylsuccinimide.

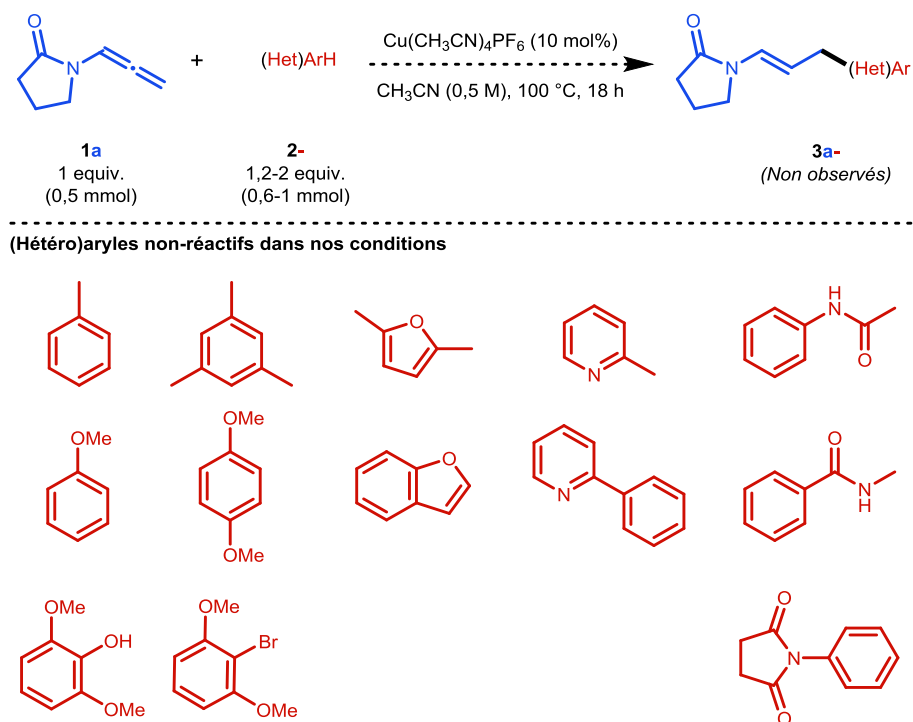


Schéma 77. Essais infructueux d'hydroarylation de 1a avec différents (hétéro)aryles.

II. Hydroarylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

Nous avons ensuite étendu la méthode à d'autres allènes, en commençant par la *N*-allényl-2-oxazolidinone **1b**, relativement proche du substrat modèle **1a** (Schéma 78). Les aryles **2a** et **2h**, l'hétéroaryle soufré **2e** et les hétéroaryles azotés **2f** et **2g** ont ainsi été engagés avec succès, fournissant les produits correspondants avec de bons rendements (58-80%).

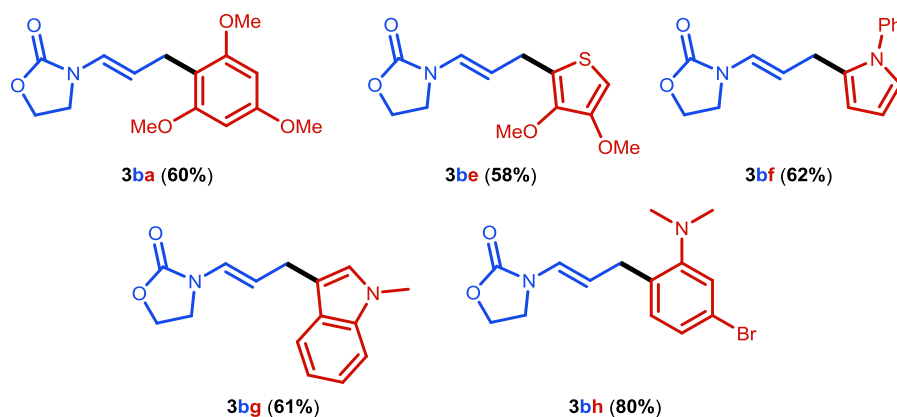


Schéma 78. Hydroarylation de **1b** avec différents (hétéro)aryles (rendements isolés).

Nous avons alors appliqué la méthode à un allénamide terminal dérivé du motif sulfonamide, l'allène **1c** (*N*-allényl, *N*-allyltosylamine) (Schéma 79). Les composés **3ca**, **3cg** et **3ch** résultant de l'addition des (hétéro)aryles correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (64-68%).

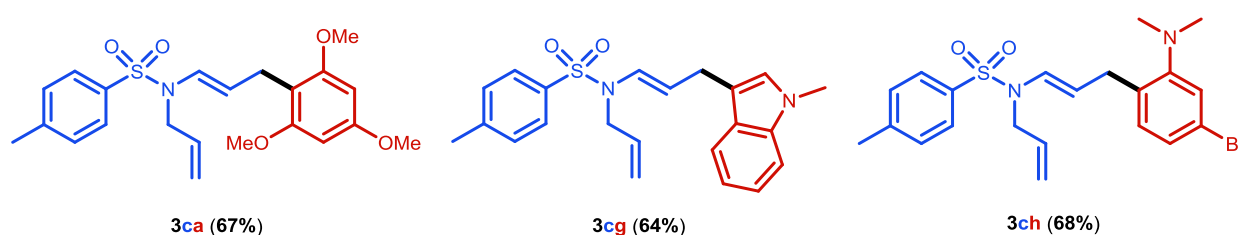


Schéma 79. Hydroarylation de **1c** avec différents (hétéro)aryles (rendements isolés).

D'autres types d'allènes que les allénamides, les allènes carbonés **1d**, **1e** et **1f** qui sont disponibles commercialement, ont ensuite été testés sans succès (Schéma 80).

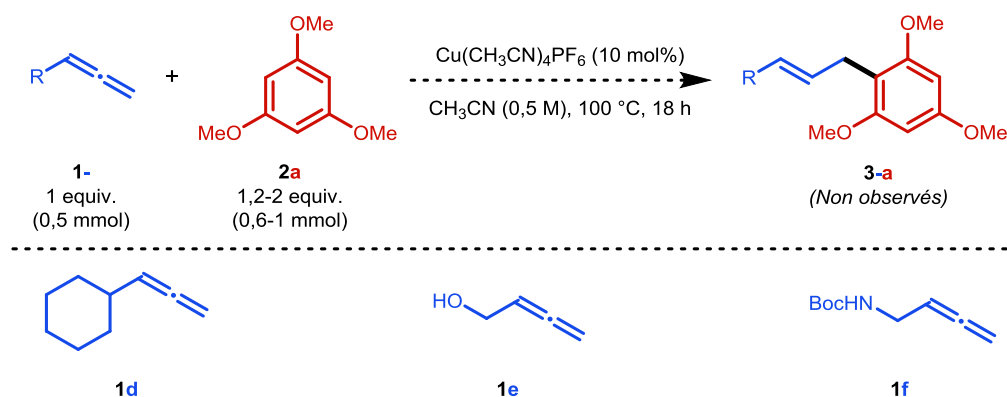


Schéma 80. Tentatives d'hydroarylation des allènes carbonés **1d**, **1e** et **1f**.

II.2.3. Éléments mécanistiques

Nous avons constaté lors de l'étude du champ d'application de la méthode qu'à la fois la nature, le nombre et le positionnement des substituants sur le cycle (hétéro)aromatique conditionnent la réactivité. Dans le cas de substituants alkyles, notamment le méthyle, aucune réactivité n'a été observée. Dans le cas de substituants alkoxyles, notamment le méthoxy, il faut *a minima* deux substituants pour observer une réactivité. Le 1,4-diméthoxybenzène ne conduit pas à la formation du produit d'hydroarylation, contrairement à son homologue 1,3, ce qui traduit la nécessité, dans le cas des groupements méthoxyles, du cumul des effets pour activer une même position du cycle (hétéro)aromatique pour permettre la réaction. Finalement, dans le cas des dérivés de l'aniline, un seul groupement électrodonneur est suffisant pour que l'addition ait lieu. Enfin, il faut également prendre en compte les effets stériques : c'est en définitive par la position la plus activée et la plus accessible que le groupement (hétéro)aryle sera additionné sur l'allénamide.

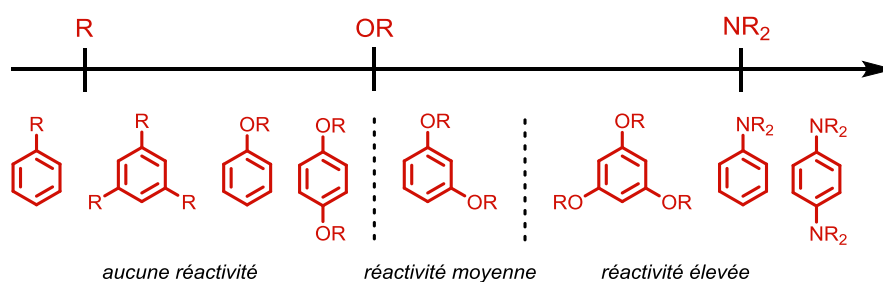


Schéma 81. Échelle de réactivité.

Ces observations permettent de proposer un mécanisme cohérent avec ce qui est rapporté dans la littérature et les précédentes études mécanistiques sur l'hydrofonctionnalisation d'allènes réalisées par notre équipe (Schéma 82).¹¹⁴ Le cycle catalytique débiterait par la coordination de l'allène à l'espèce catalytiquement active (**A**) *via* la double liaison terminale de la chaîne allénique avec l'assistance du groupe coordinant adjacent à l'atome d'azote pour former l'espèce électrophile (**B**). L'aryle peut ensuite se comporter comme un nucléophile vis-à-vis de (**B**) pour conduire, par substitution électrophile aromatique ($S_{E}Ar$), à l'intermédiaire de Wheland (**C**) qui subit une réaromatisation pour donner l'espèce (**D**). Cette dernière est engagée dans une étape de protodécupration qui permet d'obtenir le produit d'hydroarylation et de régénérer le catalyseur (**A**).

¹¹⁴ L. A. Perego, R. Blicke, A. Groué, F. Monnier, M. Taillefer, I. Ciofini, L. Grimaud, *ACS Catal.* 2017, 7, 7, 4253–4264.

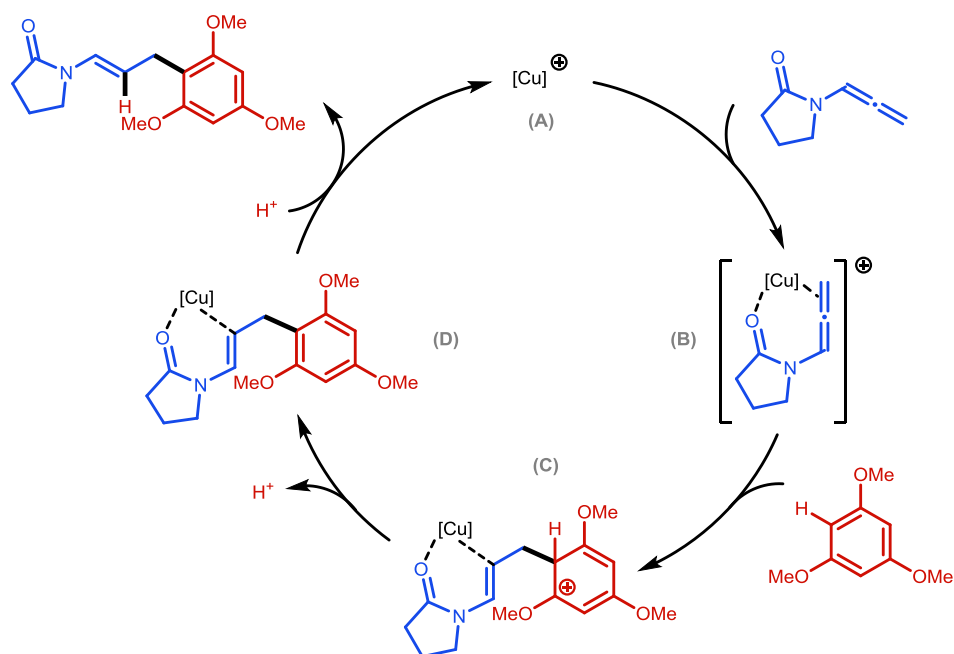


Schéma 82. Proposition mécanistique illustrée dans le cas des substrats modèles 1a et 2a.

II.3. Conclusion

Nous avons mis au point une méthode d'hydroarylation d'allénamides terminaux basée sur l'utilisation d'(hétéro)aryles (ArH) en présence d'un catalyseur au cuivre. La réaction permet d'obtenir de manière régio- et stéréosélective, et avec une totale économie d'atomes, les dérivés allyliques correspondants avec de bons rendements. La méthode se révèle néanmoins limitée aux (hétéro)aryles riches en électrons. Ces travaux ont donné lieu à une publication intitulée « *Hydroarylation of N-Allenyl Derivatives Catalyzed by Copper* » dans le *European Journal of Organic Chemistry* présentée en partie II.4.¹¹⁵

Dans le cadre de la poursuite de nos travaux sur l'hydroarylation des allénamides par catalyse au cuivre, nous nous sommes intéressés à une autre source d'aryle, les acides boroniques, et avons obtenu des résultats préliminaires encourageants (Schéma 83). Cette méthode serait complémentaire à celle développée avec les (hétéro)aryles, permettant notamment de réaliser l'addition en position *ipso* en s'affranchissant de la nature, du nombre et du positionnement des substituants sur le groupement (hétéro)aromatique.

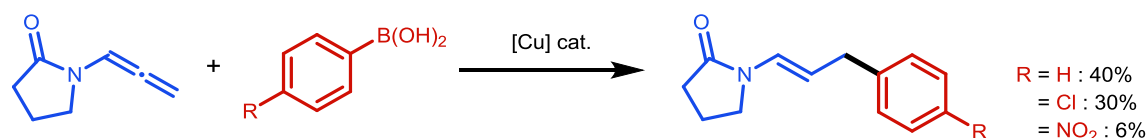


Schéma 83. Résultats préliminaires.^a

^a Rendement estimé par ¹H RMN en utilisant le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

¹¹⁵ R. Abed Ali Abdine, L. Pagès, M. Taillefer, F. Monnier, *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 7466–7469.

II.4. Publications

II.4.1. Travaux

EurJOC
European Journal of Organic ChemistryFull Paper
doi.org/10.1002/ejoc.202001333

Allene Hydroarylation

Hydroarylation of *N*-Allenyl Derivatives Catalyzed by Copper**Racha Abed Ali Abdine,^{[a][‡]} Lucas Pagès,^{[a][‡]} Marc Taillefer,^{*[a]} and Florian Monnier^{*,[a,b]}

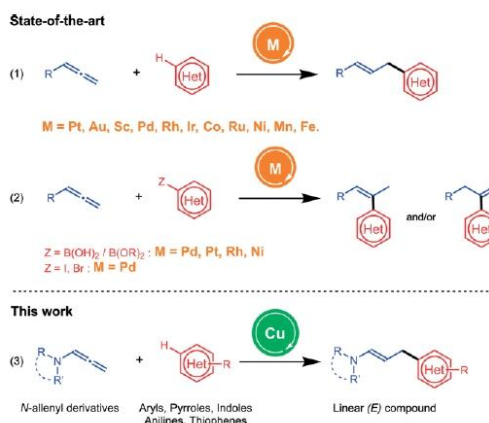
Abstract: An additive-free copper catalytic system was used to perform the addition of (hetero)aryl nucleophiles to *N*-allenyl derivatives. This intermolecular C–C bond formation occurs with both complete regio- and stereoselectivity to afford the linear

(*E*) allylic product with moderate to excellent yields. This atom economical method is the first example of hydroarylation of allenes catalyzed by copper.

Allylic or vinylic molecules are highly valuable intermediates^[1] which are easy-to-prepare through transition metal-catalyzed hydrofunctionalization of monosubstituted allenes.^[2–4] This atom economical strategy usually occurs without any pre-functionalization and with very high chemo-, regio- and stereospecificity. Hydrofunctionalization of allenes mainly allowed the selective formation of C–N, C–O, and C–C bond.^[2,3,5–8] The latter being performed through the addition of pronucleophiles such as malonates,^[9–12] nitriles,^[13–16] alkynes,^[17–19] alkenes,^[20–22] and aryl derivatives. The reaction of aromatic compounds with allenes, known as hydroarylation reaction, consists of adding an aryl moiety to a C–C double bond and constitutes a powerful tool to form a Csp³–Csp² bond in a regio- and stereoselective manner.

The first example of hydroarylation of allenes with ArH catalyzed by a transition metal was described by the group of Panunzi with a platinum(II) catalyst.^[23] Since then, a lot of different transition metals (Sc,^[24,25] Pd,^[26] Rh,^[27–30] Ir,^[31] Co,^[32] Ru,^[33] Ni,^[34] Mn,^[35,36] and Fe^[37]) have also been used to perform hydroarylation of allenes with aryl nucleophiles (Scheme 1), especially from cationic gold(I) catalysts that are well known as π -acid complexes.^[38–43] Most of these hydroarylation methods are limited to electron-rich aryl nucleophiles and afford the linear product i.e. the anti-Markovnikov product (Scheme 1, Equation 1). Other groups reported hydroarylation reactions with various nucleophilic partners such as aryl boronic acids ArB(OH)₂,^[44] aryl boronic esters ArB(OR)₂^[45] or aryl halides

ArX^[46] allowing an *ipso*-arylation. These methods allowed the addition of a wide scope of aryl partners selectively on the central carbon of the allene, affording then either the *endo*- or the *exo*-olefinic product (Scheme 1, Equation 2). These two regio-divergent pathways are providing interesting products that could be further functionalized through either the C–C double bond or the (hetero)aryl group.



Scheme 1. Metal-catalyzed hydroarylation of allenes: known methods and pathway described herein with Cu catalysis.

Herein, we report an unprecedented copper-catalyzed hydroarylation of allenes illustrated by the addition of aryl and heteroaryl derivatives on *N*-allenyl compounds. Based on our previous works on copper-catalyzed hydrofunctionalization of allenamides,^[47–55] we began to study the model reaction between *N*-allenyl-2-pyrrolidinone **1a** with 1,3,5-trimethoxybenzene **2a** under various experimental conditions (Table 1).

We initially tested the reaction at 25 °C with 20 mol % of CuI as a catalyst in various solvents: 1,4-dioxane, THF, DMF, and acetonitrile (entries 1–4, Table 1). The latter was then considered as our reference solvent as it gave the desired product **3aa** in 23 % yield. A control experiment was conducted to

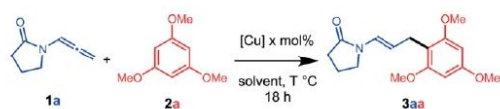
[a] Dr. R. Abed Ali Abdine, L. Pagès, Dr. M. Taillefer, Prof. F. Monnier
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, Institut Charles
Gerhardt Montpellier UMR 5253, Univ. Montpellier, CNRS, ENSCM,
8 rue de l'Ecole Normale, Montpellier 34296 Cedex 5, France
E-mail: marc.taillefer@enscm.fr
florian.monnier@enscm.fr

[b] Prof. F. Monnier
Institut Universitaire de France, IUF,
1 rue Descartes, Paris 75231 Cedex 5, France

[‡] These two authors contributed equally to this work.

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.12152631>.

[**] A previous version of this manuscript has been deposited on a preprint server (<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12152631.v1>)

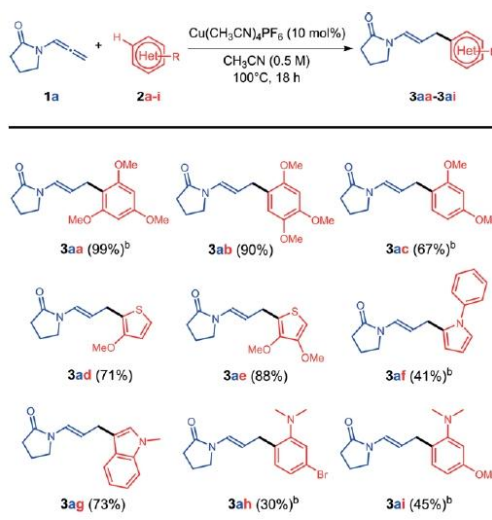
Table 1. Hydroarylation of **1a** with **2a**: Selected data for reaction parametric study.^[a]


	Solvent (0.5 M)	T [°C]	[Cu]	x	Yield [%] ^[b]
1	1,4-dioxane	25	CuI	20	0
2	THF	25	CuI	20	10
3	DMF	25	CuI	20	17
4	CH ₃ CN	25	CuI	20	23
5	CH ₃ CN	25	–	0	0
6	CH ₃ CN	25	CuOAc	20	13
7	CH ₃ CN	25	Cu(OTf) ₂	20	16
8	CH ₃ CN	25	[Cu(OTf) ₂ ·PhH]	10	41
9	CH ₃ CN	25	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	51
10	CH ₃ CN	80	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	76
11	CH ₃ CN	100	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	90
12	CH ₃ CN	100	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	10	88
13	CH ₃ CN	100	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	5	49
14	CH ₃ CN	100	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	10	57 ^[c]
15	CH ₃ CN	100	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	10	> 99 ^[d]

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (1.2 equiv., 0.6 mmol) and catalyst (0.025 to 0.1 mmol) were placed in a screw tube under argon in 1 mL of solvent for 18 h at 25 to 100 °C. [b] NMR yields using 4-iodoanisole as internal standard. [c] The mixture was reacted for 10 hours. [d] Reaction performed with 1 mmol, 2 equiv. of **2a**.

prove that no reaction is occurring without any copper salts (entry 5, Table 1). Different copper sources were then investigated, and Cu(CH₃CN)₄PF₆ allowed the best rate of formation of **3aa** (entries 6–9, Table 1). We observed that the higher the temperature, the better the yield up to 100 °C (entries 9–11, Table 1). We then reduced the catalyst loading and observed at this temperature no major difference between 10 or 20 mol % of Cu(CH₃CN)₄PF₆ while the yield significantly decreased with only 5 mol % of copper (entries 12–13, Table 1). Tests performed at 100 °C with 10 mol % of Cu(CH₃CN)₄PF₆ showed that the reaction is not complete after 10 hours (entry 14, Table 1). Finally, adding 2 equiv. instead of 1.2 equiv. of aryl reagent **2a** allowed us to further increase the yield of **3aa** (entry 15, Table 1). The reaction was found to be totally stereo- [only the (*E*) product was obtained] and regioselective as the addition occurred only on the terminal carbon of the allene. With these optimized conditions (entry 12 and 14, Table 1) in hand, we first explored the scope of the method for the hydroarylation of allenamide **1a** with various readily available (hetero)aryl compounds **2a–i** (Scheme 2). Noteworthy that obtained compounds are enamide-type molecules that constitute a versatile building block for medicinal chemistry and total synthesis of natural products.^[5,6]

The reaction of both 1,3,5-trimethoxybenzene **2a** and 1,2,4-trimethoxybenzene **2b** with **1a** gave the formation of **3aa** and **3ab**, respectively in quantitative (> 99%) and in 90% isolated yields. Whereas 1,3-dimethoxybenzene and anisole did not yield the desired product. Different types of *N*- (pyrrole, indole) or *S*-containing (thiophenes) heteroaromatic compounds were also successfully engaged in the reaction with **1a**, affording

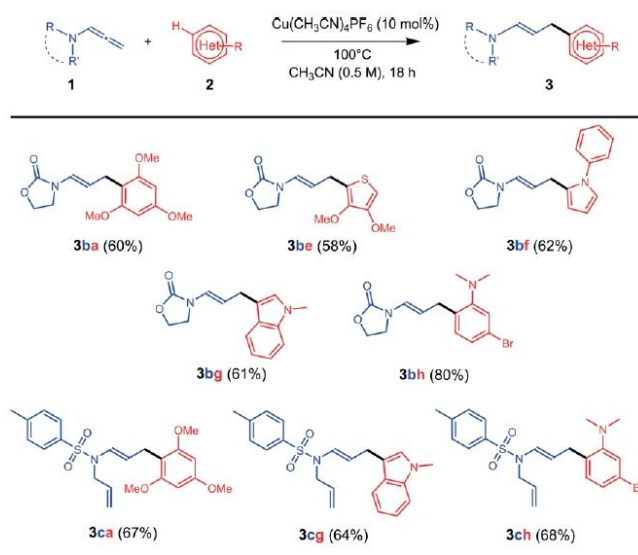


Scheme 2. Cu(CH₃CN)₄PF₆-catalyzed hydroarylation of various (hetero)aryl compounds **2a–i** with allene **1a**. ^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a–i** (1.2 equiv., 0.6 mmol, unless otherwise notified), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol %, 0.05 mmol), CH₃CN (0.5 M, 1 mL), argon, 100 °C, 18 h. Isolated yields. ^b Reaction performed with 2 equiv., 1 mmol of aryl partner **2**.

products **3ad** to **3ag** in medium to excellent yields. Other heteroaromatic substrates did not provide any product under these conditions, such as substituted pyridines, toluene, and 1,3,5-trimethylbenzene. The *meta*-substituted *N,N*-dimethylanilines **2h** and **2i** afforded the corresponding products **3ah** and **3ai** in moderate yields. It is interesting to notice that **3ah** could be potentially involved in further cross-coupling reaction through its aryl bromide moiety. Noteworthy that analysis of ¹H NMR spectra clearly showed the exclusive formation of one product with the (*E*) configuration of the double bond (see supporting information).

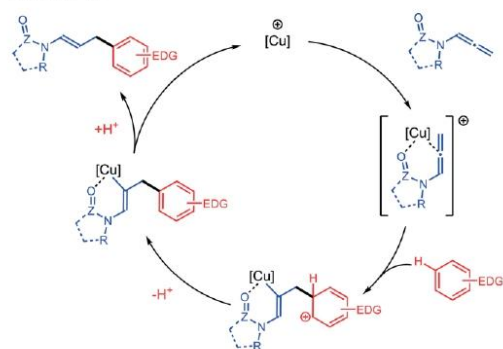
Other *N*-allenyl derivatives bearing either a carbamate **1b** or a sulfonamide moiety **1c** were then successfully engaged in this copper-catalyzed hydroarylation, affording the corresponding products in good to high yields (Scheme 3). These substrates **1b** and **1c** afforded the corresponding linear (*E*) products with electron-rich arene (**3ba**, **3ca**), thiophene derivatives (**3be**), *N*-phenyl pyrrole (**3bf**), indole derivatives (**3bg**, **3cg**), and aniline derivatives (**3bh**, **3ch**) in moderate to good yields with total control of regio- and stereoselectivity.

Based on our previous studies^[49,51] and mechanisms described in the literature,^[38,43,57] we suggest as the first step of the process the coordination of the copper to the *N*-allenyl derivative through the assisting group and the central carbon of the allene. We assume that the electron-rich aryl is then reacting as a nucleophile on the terminal position of the allene. This electrophilic aromatic substitution (S_EAr) leads to the formation of a plausible Wheland intermediate, which undergoes into protodecupration to afford selectively the (*E*)-product. The need for



Scheme 3. Extension to other *N*-allenyl derivatives and cross reactivity. Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (2 equiv., 1 mmol), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol %), 0.05 mmol), CH₃CN (0.5 M, 1 mL), argon, 100 °C, 18 h. Isolated yields.

electron-donating groups in adequate positions on the (hetero)aryl substrate is consistent with this mechanism proposal (Scheme 4).



Scheme 4. Plausible mechanism for the copper-catalyzed hydroarylation of *N*-allenyl derivatives.

In summary, we reported an unprecedented copper-catalyzed hydroarylation of allenes illustrated by the addition of (hetero)aryl nucleophiles on *N*-allenyl derivatives which afford selectively (*E*)-allylic compounds with medium to excellent yields in a total atom economical fashion. Various readily available aromatic compounds were successfully engaged in the reaction with allene substrates, showing the good tolerance of the methodology. Nevertheless, we noticed that electron-rich substrates are required for the reaction to proceed, which is consistent with the literature and S_EAr-type mechanism. Further

investigations on the potential of copper-catalyzed systems for hydrofunctionalization of allenes will be reported in due course.

Experimental Section

Detailed experimental procedures and characterization data for all new compounds are provided (PDF).

General Procedure for Hydroarylation of *N*-Allenyl Derivatives:

An oven-dried Schlenk flask of appropriate size equipped with a magnetic stirring bar is placed under vacuum then back-filled with argon. This procedure is repeated three times. Under a stream of argon, Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol %) is added, followed by the (hetero)aryl nucleophile (1.2 equiv. or 2 equiv. as mentioned in main text), acetonitrile (0.5 M, 1 mL) and the allene (0.5 mmol, 1 equiv.). The Schlenk flask is then sealed under a positive pressure of argon, stirred, and heated at 100 °C for 18 h. After allowing the reaction to cool down to room temperature, either 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 equiv., 0.165 mmol, 27.8 mg) or 4-iodoanisole (0.33 equiv., 0.165 mmol, 38.6 mg) is added as internal standard. The reaction mixture is then diluted in ca. 3 mL of dichloromethane and extracted with water. The organic layer is dried with anhydrous magnesium sulfate MgSO₄ and the solvent is removed under vacuum. The residue is then purified by triethylamine NEt₃ treated silica gel column chromatography.

Acknowledgments

Financial support provided by École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM, PhD fellowship for RA and LP), Institut Universitaire de France (IUF, FM) and Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) are warmly acknowledged with thanks.

Keywords: Allenes · Copper · Homogeneous catalysis · Synthetic methods

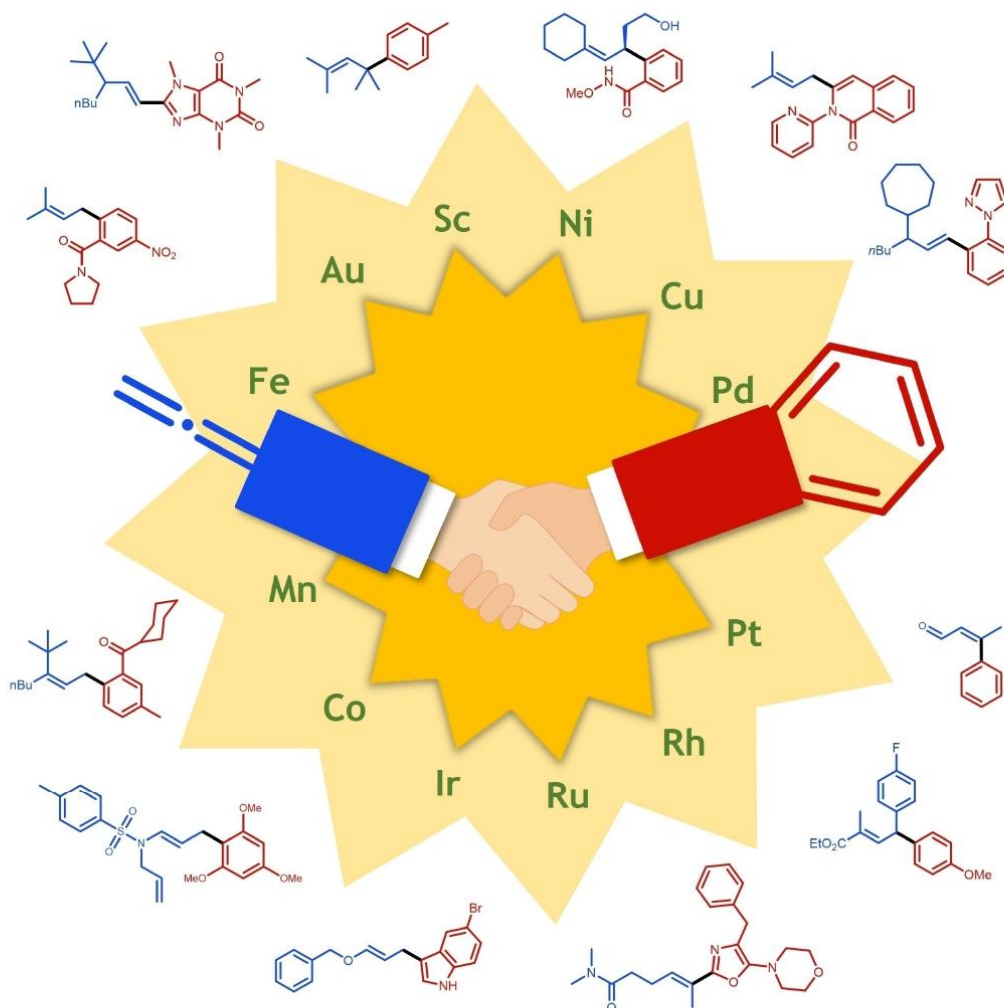
- [1] S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829–2871.
 [2] M. P. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3164–3183.
 [3] J. M. Alonso, M. T. Quirós, M. P. Muñoz, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1186–1204.
 [4] P. Koschker, B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1524–1536.
 [5] R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandanani, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067–3125.
 [6] M. P. Muñoz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3584–3594.
 [7] J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003–3040.
 [8] G. Li, X. Huo, X. Jiang, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2060–2118.
 [9] L. J. Hilpert, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9939–9943; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 10044–10048.
 [10] R. Blicek, R. Abed Ali Abdine, M. Taillefer, F. Monnier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2232–2235.
 [11] H. Zhou, Y. Wang, L. Zhang, M. Cai, S. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3631–3634.
 [12] B. M. Trost, A. B. C. Simas, B. Plietker, C. Jäkel, J. Xie, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7075–7082.
 [13] S. Arai, Y. Amako, X. Yang, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8147–8150; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8305.
 [14] H. Hori, S. Arai, A. Nishida, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1170–1176.
 [15] K. Matsumoto, S. Arai, A. Nishida, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2865–2870.
 [16] J. Long, J. Gao, X. Fang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 376–380.
 [17] B. M. Trost, G. Kottirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2816–2818.
 [18] C. P. Grugel, B. Breit, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1066–1069.
 [19] L. Jeanne-Julien, G. Masson, R. Kouoi, A. Regazzetti, G. Genta-Jouve, V. Gandon, E. Roulland, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3136–3141.
 [20] W. Li, N. Chen, J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8712–8716; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8894.
 [21] S. Parisotto, L. Palagi, C. Prandi, A. Deagostino, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5484–5488.
 [22] G. Xu, B. Fu, H. Zhao, Y. Li, G. Zhang, Y. Wang, T. Xiong, Q. Zhang, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1802–1806.
 [23] D. Renzi, A. Panunzi, A. Saporito, A. Vitagliano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 993–996.
 [24] S. Ma, S. Yu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5063–5065.
 [25] G. Song, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8394–8398.
 [26] Z. Fang, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3910–3913.
 [27] R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597–9600.
 [28] B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636–639.
 [29] Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2469–2474; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 2509.
 [30] C. Ghosh, P. J. Nagtilak, M. Kapur, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3237–3241.
 [31] Y. J. Zhang, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4248–4250.
 [32] S. Nakanowatari, R. Mei, M. Feldt, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2511–2515.
 [33] S. Nakanowatari, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16246–16251.
 [34] S. Nakanowatari, T. Müller, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15891–15895; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 16107.
 [35] C. Wang, A. Wang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10067–10070; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 16190.
 [36] S. Y. Chen, Q. Li, H. Wang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11173–11181.
 [37] A. M. Messinis, L. H. Finger, L. Hu, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13102–13111.
 [38] R. Skouta, C. J. Li, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 616–620.
 [39] K. L. Toups, G. T. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 571–575.
 [40] C. N. Kona, M. H. Shinde, C. V. Ramana, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5358–5362.
 [41] M. Z. Wang, C. Y. Zhou, Z. Guo, E. L. M. Wong, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 812–824.
 [42] D. R. Sutherland, L. Kinsman, S. M. Angiolini, G. M. Rosair, A. L. Lee, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7002–7009.
 [43] M. C. Kimber, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128–1131.
 [44] S. Ma, N. Jiao, L. Ye, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6049–6056.
 [45] G. Takahashi, E. Shirakawa, T. Tsuchimoto, Y. Kawakami, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 837–840.
 [46] I. Shimizu, T. Sugiura, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 537–539.
 [47] See ref.^[10]
 [48] R. Blicek, S. Lemouzy, M. Taillefer, F. Monnier, **2020**, DOI <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11830935.v3>.
 [49] L. A. Perego, R. Blicek, A. Groué, F. Monnier, M. Taillefer, I. Ciofini, L. Grimaud, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4253–4264.
 [50] R. Blicek, J. Bahri, M. Taillefer, F. Monnier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1482–1485.
 [51] L. A. Perego, R. Blicek, J. Michel, I. Ciofini, L. Grimaud, M. Taillefer, F. Monnier, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4388–4392.
 [52] R. Blicek, L. Perego, I. Ciofini, L. Grimaud, M. Taillefer, F. Monnier, *Synthesis* **2019**, *51*, 1225–1234.
 [53] See ref.^[10]
 [54] R. Blicek, M. Taillefer, F. Monnier, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11247–11252.
 [55] A. N. Philippova, D. V. Vorobyeva, F. Monnier, S. N. Osipov, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3274–3280.
 [56] T. Courant, G. Dagousset, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 1799–1826.
 [57] See ref.^[39]

Received: October 5, 2020

II.4.2. Revue

VIP Very Important Paper

Transition Metal-Catalyzed Intermolecular Hydroarylation of Allenes

Lucas Pagès,^[a] Racha Abed Ali Abdine,^[a] Florian Monnier,^{*,[a, b]} and Marc Taillefer^{*,[a]}

The intermolecular transition-metal catalyzed hydroarylation of allenes has been widely explored since the early 1980s. This reaction allows the selective access to high-value allylic or vinylic motifs through the formation of C–C bonds. In this frame, arenes (ArH), which are employed without any pre-functionalisation, represent one of the most used families of aryl sources. Organoboronic derivatives (acids $\text{ArB}(\text{OH})_2$ and esters $\text{ArB}(\text{OR})_2$) constitute alternative, accessible and generally

more reactive coupling partners, while aryl halides (ArX) are a third, less used type of aryl source. Whereas gold- and palladium-based catalysts are often used with arenes and aryl boronic derivatives, respectively, as aryl sources, a wide range of other transition metals have also been employed. Experimental and theoretical studies have often been reported, thus affording mechanistic insights and allowing to suggest catalytic cycles.

Although described nearly 135 years ago,^[1] allenes still remain the least studied all-carbon unsaturated compounds. The first effective synthetic method to obtain this structure was not described until the 1960s, probably because of the unusual linear 3-carbon backbone comprised of two consecutive π -bonds delaying their popularity in organic synthesis. However, since this time, a growing interest in allene chemistry has led to a proliferation of synthetic methods allowing access to a wide variety of these unsaturated molecules,^[2] particularly in the last 20 years, consequently garnering attention as precursors for organic transformations.^[3] In this field, hydrofunctionalization mainly for the formation of C–N, C–O and C–C bonds, accomplished mostly with transition metal-based catalysts, has emerged as an atomically efficient tool to exploit the reactivity of allenes while avoiding waste production.^[4] Thus, these molecules became essential and valuable synthetic building blocks to selectively obtain high value-added allyl or vinyl motifs. The aim of this review is to highlight the importance of hydrofunctionalization of allenes in the frame of C–C bond formation, more particularly focusing the intermolecular hydroarylation of allenes.^[5] Beginning in the early 80's with a few examples, C–C functionalization has progressively gained interest with the discovery of efficient catalytic systems generally proceeding under mild conditions. The addition of C-pronucleophiles,^[6] alkynes,^[7] alkenes,^[8] cyanide,^[9] carbon mono-^[10] and dioxide,^[11] alcohols^[12] and aldehydes^[13] to allenes had thus been described. However, the hydroarylation reaction, which was the first to be performed, has been the most widely studied. In this review, hydroarylation methods are classified into three categories according to the aryl source: (1) aryl nucleophiles, (2) aryl boronic derivatives and (3) miscellaneous (Scheme 1).

1. Hydroarylation with arenes

The direct addition of an aryl group *via* a C–H bond without any pre-functionalisation is a powerful tool in organic synthesis. In this frame, many transition metals have been used over the years to achieve intermolecular hydroarylation of allenes using ArH as the aryl source. The catalytic systems developed, the extent and limitations of methods and the corresponding suggested mechanisms will be described in this part.

1.1. Platinum

In 1983, Panunzi and coworkers were the first to disclose the hydroarylation of allenes, with the addition of phenols on 1,1-dimethylallene by using a platinum (II) complex as catalyst.^[14] The allylic product was formed through the regioselective addition of the aryl moiety to the terminal carbon of the allene. The addition occurred in the *ortho* position of the hydroxyl group. The reaction is limited to electron rich phenols and leads, in most cases, to the formation of 2,2-dimethylchromane derivatives, after *in situ* cyclization of the hydroarylation product (Scheme 2).

The platinum complex would activate the allene through coordination on the less-substituted terminal double bond



Scheme 1. Transition metal-catalyzed intermolecular hydroarylation of allenes.



Scheme 2. Platinum-catalyzed hydroarylation of 1,1-dimethylallene with phenols.

[a] L. Pagès, R. Abed Ali Abdine, F. Monnier, M. Taillefer
Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM),
Univ. Montpellier, CNRS, ENSCM,
34293 Montpellier Cedex 5, France
E-mail: florian.monnier@enscm.fr
marc.taillefer@enscm.fr

[b] F. Monnier
Institut Universitaire de France, IUF,
1 rue Descartes, 75231 Paris Cedex 5, France

© 2022 The Authors. European Journal of Organic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

(Scheme 3), thus favoring a selective *ortho*-addition of a phenolic substrate on the terminal carbon to form the corresponding metallacycle (B). The latter undergoes rearomatization to afford the vinyl-Pt intermediate (C). Finally, a protodeplatination in the presence of a second molecule of allene allows the formation of the allylic product and the regeneration of the active Pt(II) species.

1.2. Scandium

S. Ma's group described the hydroarylation of allenic ketones with indole derivatives, by using 5 mol% of scandium triflate ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) at room temperature, to obtain vinyl indole derivatives in good yields with high *E/Z* ratio (Scheme 4).^[15] The authors mentioned an optimization test with 5 mol% of copper (II) triflate, which afforded the 2,3-addition with the aryl moiety being added on the central carbon of the allene with a good yield (65%) but with a slightly lower *E/Z* ratio (91 : 9).

Scandium has also been used by Hou and coworkers in 2015 to perform the C–H alkenylation of pyridine derivatives



Lucas Pagès completed his M.Sc. in chemistry at the Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM) in 2019 after obtaining a Pharm.D. degree from the Faculty of Pharmacy of the University of Montpellier (2012–2017). He is currently pursuing his Ph.D. at the ICGM with Pr. Florian Monnier and Dr. Marc Taillefer. His research focuses on copper-catalyzed or TFA-mediated hydrofunctionalization of allenes.



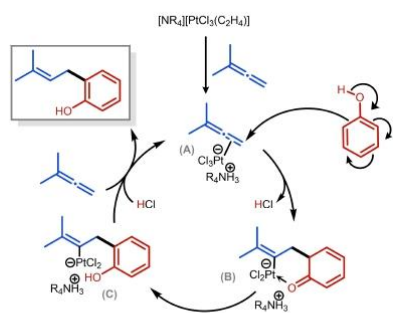
Racha Abed Ali Abdine obtained a BSc degree in chemistry in 2014 from the Lebanese University in Beirut, Lebanon, then she moved to Paris where she obtained a master degree in molecular chemistry from the Sorbonne University in 2016. She received her PhD from the ENSC-Montpellier in 2019 under the supervision of Prof. Florian Monnier and Dr Marc Taillefer, and her research work focused on the homogeneous catalysis with transition metals. In 2020, she joined Syncat-H group in Strasbourg as a postdoctoral researcher under the supervision of Dr Joanna Wencel-Delord and Prof. Françoise Colobert. She worked on the design of diphosphine ligands with two atropisomeric axis and their applications in asymmetric catalysis. Currently, she is a temporary research and teaching attaché (ATER) at ECPM in Syncat-H group under the supervision of Dr Sabine Choppin. Her research interests focus on the atroposelective C–N coupling.



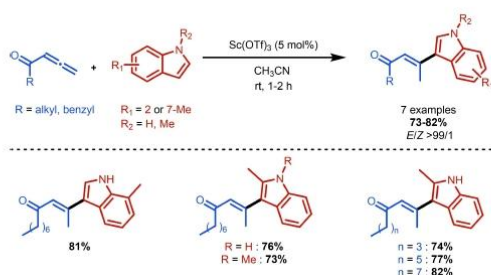
Florian Monnier is a full professor of chemistry at Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier. He completed his Ph.D. in 2003 at the University of Rennes with of Pr Pierre H. Dixneuf and Dr. Sylvie Dérien. He developed C–C bond formation methodologies involving alkynes under ruthenium catalysis. In 2003 he was a postdoc with Pr E. Peter Kündig at University of Geneva. In 2004, he arrived in Montpellier as a postdoc position with Professor Jean Martinez where he worked on medicinal chemistry. Then he entered the group of Dr Marc Taillefer in 2005 as an Assistant Professor. His actual research interests cover several areas of catalysis including arylation of nucleophiles and hydrofunctionalization of unsaturated compounds. In 2013 he was awarded the young research award from the region Languedoc-Roussillon. In 2015 he has been the recipient of Institut Universitaire de France (IUF) award as a junior member. In 2022, he has been appointed attaché for science and technology at the Embassy of France in Mexico.



Marc Taillefer earned his Ph.D. from the University Paul Sabatier of Toulouse, under the supervision of Dr Igor Tchatchenko and Dr Jean-Jacques Brunet. He was a postdoc at the Technische Universität München, with Pr Wolfgang A. Hermann. He became a CNRS researcher at the Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM) in 1992 and CNRS Research Director in 2004. His research focuses on the discovery of breakthrough methodologies in the field of organic synthesis and homogeneous catalysis (C–N, C–O, C–C bond formation via copper-, iron- and manganese-catalyzed arylation of nucleophiles, transition metal free mediated coupling reaction, and functionalization of unsaturated compounds), as well as phosphorus chemistry (phosphonium ylides). Among many other commitments, Marc Taillefer was President of the French Chemical Society (SCF) from 2018 to 2021. He was awarded the Grand Prix Emile Jungfleisch of the French Academy of Sciences in 2017, and the European Sustainable Chemistry Award of the EuChemS in 2012, among many other honors.



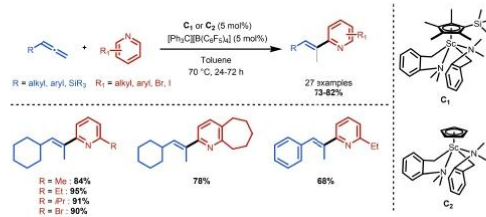
Scheme 3. Proposed mechanism for Pt-catalyzed hydroarylation of 1,1-dimethylallene with phenols.



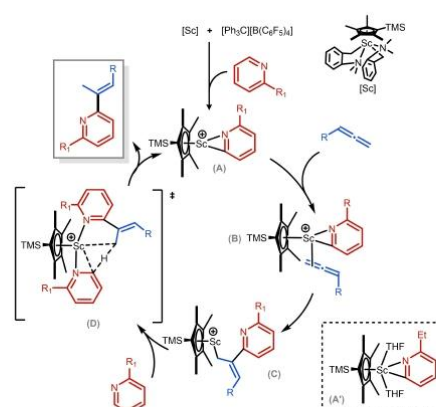
Scheme 4. Scandium-catalyzed hydroarylation of allenic ketones with indoles.

with terminal allenes.^[16] The addition occurs on the central carbon of the latter in the presence of 5 mol% of scandium half-sandwich C1 and [Ph₃C][B(C₆F₅)₄] as catalyst precursors (Scheme 5).

In the proposed mechanism, the reaction of the scandium precursor with [Ph₃C][B(C₆F₅)₄] and the 2-substituted pyridine produces the cationic scandium-pyridyl complex (A) (Scheme 6). Then, after the metal coordinates to the allene through the terminal double bond, the addition of pyridyl moiety on the same unsaturation affords the intermediate (C). The latter undergoes a protonation reaction with another molecule of pyridine to generate the alkenylated pyridine and regenerate



Scheme 5. Scandium-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes with pyridines.



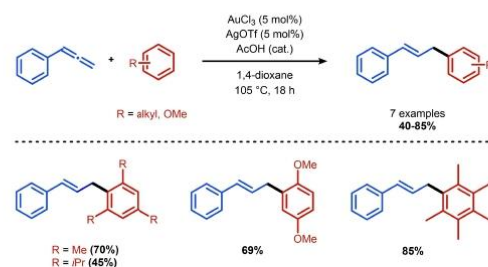
Scheme 6. Possible mechanism for Sc-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes with pyridines.

the cationic scandium species. According to deuteration tests and a kinetic isotope effect measurement, the rate-determining step is the C–H activation (from (A) to (B)). The cationic half-sandwich intermediate (A'), similar to species (A), with two THF ligands was isolated after recrystallisation in a THF/hexane mixture and can be used as a catalyst to carry out the hydroarylation in deuterated chlorobenzene.

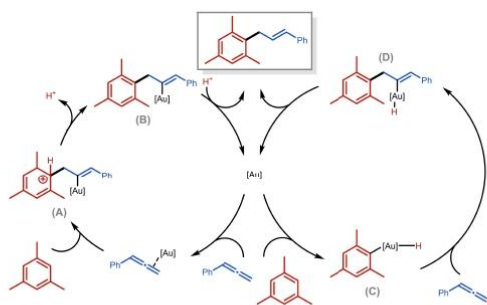
1.3. Gold

Gold-based catalysts have been the most widely used for the hydroarylation of allenes. Its particularly the case for gold(I) complexes which are known to be excellent π -acidic catalysts that can easily activate unsaturated carbon-carbon bonds.^[17] In 2008, Li's group reported the regioselective gold-catalyzed addition of benzene derivatives on the terminal carbon of phenylallene in presence of silver (I) triflate as a co-catalyst (Scheme 7).^[18]

On the proposed mechanism (Scheme 8, left cycle), gold acts as a Lewis acid and allows the addition of the nucleophilic aryl to the allene by a S_EAr-type mechanism, leading to the



Scheme 7. Gold-catalyzed hydroarylation of phenylallene with benzenes.



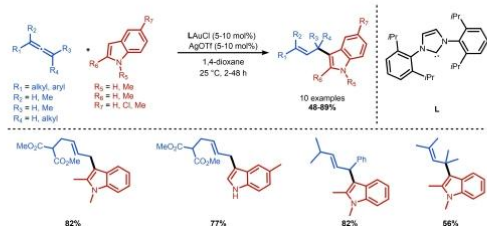
Scheme 8. Suggested mechanisms for Au-catalyzed hydroarylation of phenylallene with mesitylene.

Wheland intermediate (A) which undergoes rearomatization to form the vinyl gold species (B). The latter finally affords the hydroarylation compound through reductive elimination. In another hypothesis (Scheme 8, right cycle), the gold firstly inserts into the C–H bond (auration step) to form the aryl gold (III) intermediate (C) than can react with the allene to form the vinyl gold (III) intermediate (D) which undergoes protodeauration to provide the final product.

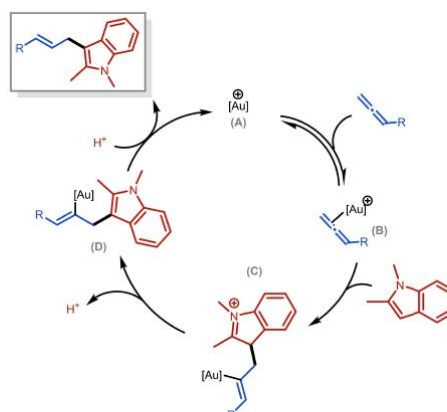
One year later, Widenhofer's group realized an NHC-gold/silver (I) triflate catalyzed hydroarylation of monosubstituted, 1,3-disubstituted and tetrasubstituted allenes with indole derivatives (Scheme 9).^[19]

The reaction of LAuCl with AgOTf gives the gold active catalyst LAuOTf through halide displacement. The latter undergoes displacement of the triflate ligand with the allene to afford the gold π -allene complex (B) which is in equilibrium with (A) (Scheme 10). Then, an outer sphere attack of indole occurs on the gold complex, affording the cationic intermediate (C), the deprotonation of which yields the neutral gold vinyl complex (D), and finally the allylic indole through protonolysis.

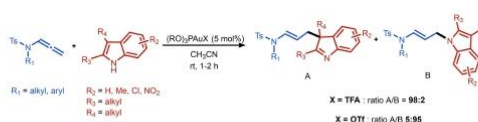
In the following years, Bandini's group achieved the addition of indoles on the terminal carbon of allenamides with tunable chemoselectivity depending on the counterion of the gold catalyst (Scheme 11). In the presence of trifluoroacetate (TFA⁻) anions, the indole acts as a C-nucleophile whereas it acts as an N-nucleophile in presence of triflate (TfO⁻) anions. NMR



Scheme 9. Gold-catalyzed hydroarylation of monosubstituted, 1,3-disubstituted and tetrasubstituted allenes with indoles.



Scheme 10. Suggested mechanism for Au-catalyzed hydroarylation of mono-substituted, 1,3-disubstituted and tetrasubstituted allenes with indoles

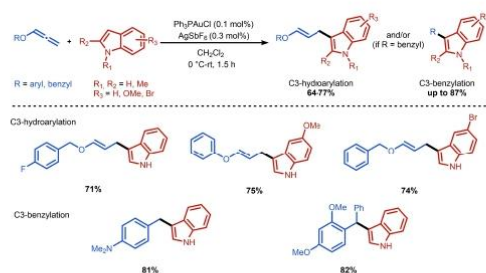


Scheme 11. Gold-catalyzed C- or N-hydroindolylolation of monosubstituted allenamides.

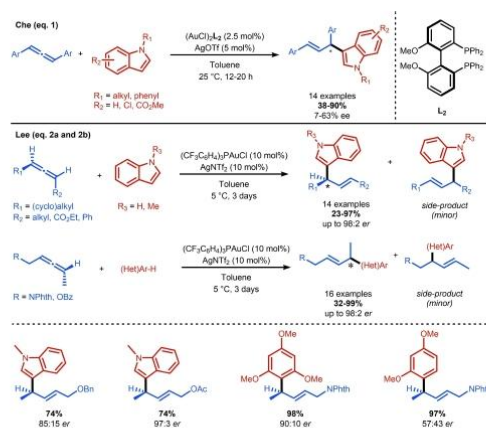
studies have shown that these two anions do not interact in the same way in terms of coordination capacity and hydrogen bonding, which may explain the difference observed in selectivity.^[20,21]

Ramana and co-workers developed a gold-catalyzed hydroindolylolation of terminal O-allenyl derivatives thanks to the *in-situ* formed Au(PPh₃)SbF₆ complex.^[22] While aryl allenyl ethers afford exclusively the hydroarylation product resulting from the aryl addition on the terminal carbon of the allene, benzyl allenyl ethers suffer from a side-reaction leading to the formation of the benzylation product as secondary or even as the main product (Scheme 12). Control experiments seem to be in favor of an inner sphere mechanism, with an intramolecular transfer of the indole from the gold metal center to the allene.

Che and co-workers studied the gold-catalyzed enantioselective addition of indoles to symmetrical 1,3-diaryllallenes in presence of (S)-(-)-MeO-biphep L₂ (Scheme 13, eq. 1).^[23] The addition of the aryl moiety occurred on the terminal carbon of the allene and afforded the corresponding products in high yields but with poor to modest enantiomeric excess due to competitive allene racemization. Density function theory (DFT) calculations allow the following mechanism to be proposed (Scheme 14). The cationic complex (A) coordinates to the allene to form the intermediate (B). The indole adds to the latter to give the species (C) which, by protodeauration in the presence of triflic acid, leads to the hydroarylation product and

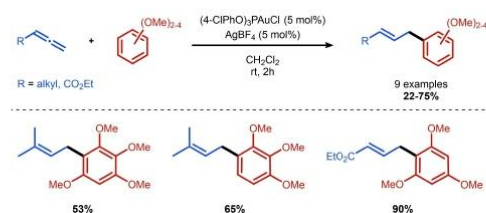


Scheme 12. Gold-catalyzed hydroindolylations of monosubstituted allenyl ethers with indoles.

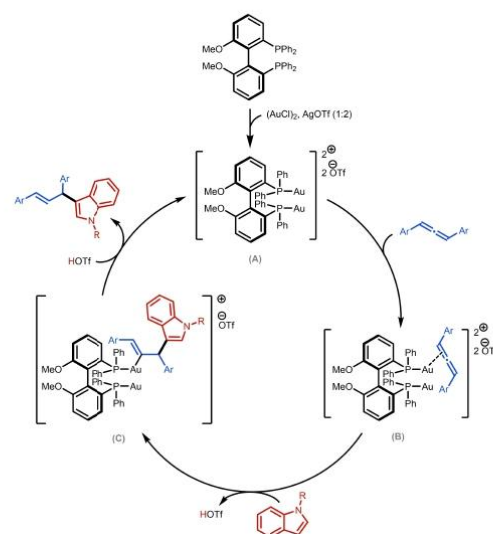


Scheme 13. Enantioselective gold-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with indoles.

regenerates the catalytically active species (A). Some years later, Lee's group developed a gold-catalyzed hydroarylation of enantioenriched 1,3-disubstituted allenes with an efficient axial-to-point chirality transfer (Scheme 13, eq. 2a and 2b).^[24] Pyrrole, indole and polymethoxybenzene derivatives were successfully engaged in this reaction, but systematically led to the formation of a mixture of two regioisomers (at least < 20:1) (Scheme 15).



Scheme 15. Gold-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes with polymethoxybenzenes.



Scheme 14. Proposed mechanism for gold-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with indoles.

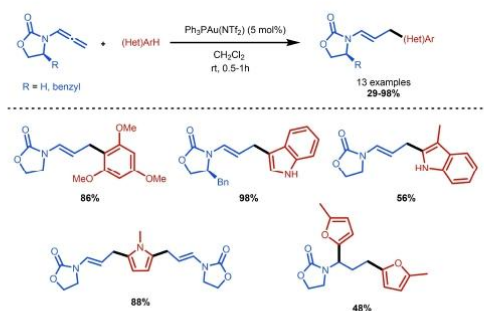
In 2009, Gagné's group reported a $(4\text{-ClPhO})_2\text{PAuCl}$ -catalyzed hydroarylation of terminal allenes with polymethoxybenzene derivatives in presence of AgBF_4 (Scheme 14).^[25] The reaction is performed under smooth conditions, but the scope was limited to some examples of electron rich arenes containing both *ortho*- and *para*-directing groups. Other electron rich heteroaryl such as indole, benzofuran and pyrrole showed to be unreactive under these conditions.

Kimber and coworkers reported a $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{NTf}_2)_2$ -catalyzed stereo- and regioselective addition of electron rich (hetero)aromatics on the terminal carbon of monosubstituted *N*-allenyl oxazolidinone derivatives.^[26] Under smooth conditions and within short reaction times, various (*E*) allylic amides were obtained including two original products, one resulting from a double addition of the nucleophile and the other obtained by the addition of the same nucleophile to two allenamide molecules (Scheme 16).

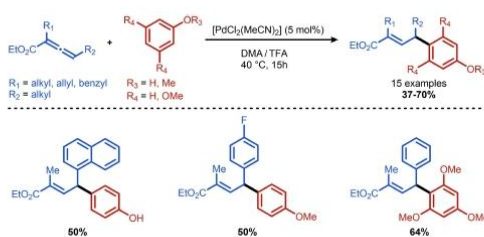
1.4. Palladium

In 2010, S. Ma's group developed a palladium-catalytic system for the hydroarylation of allenates with phenol, anisole and 1,3,5-trimethoxybenzene (Scheme 17).^[27] The reaction affords selectively the corresponding (*E*)-allylic product through addition on the terminal bond of the allene.

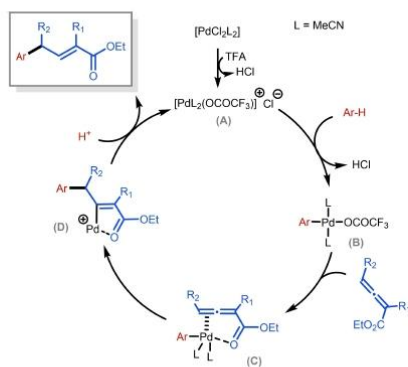
The presence of TFA is crucial to form the active $\text{Pd}(\text{II})$ species (A) from the starting precatalyst (Scheme 18). The latter then affords the aryl-Pd intermediate (B) via electrophilic palladation, which can coordinate to both the allene and carbonyl moieties to form the complex (C). Subsequently, a *syn*-



Scheme 16. Gold-catalyzed hydroarylation of monosubstituted *N*-allyl oxazolidinone derivatives with (hetero)aromatics.

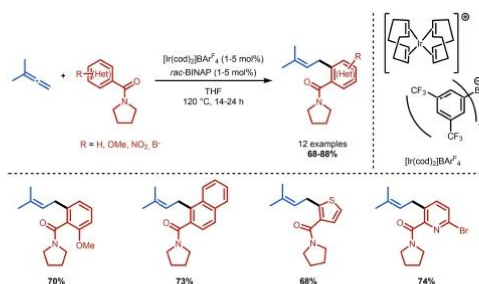


Scheme 17. Palladium-catalyzed hydroarylation of 1,1,3-trisubstituted allenates.

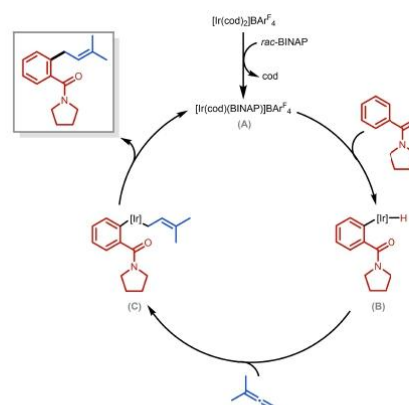


Scheme 18. Proposed mechanism for the Pd-catalyzed hydroarylation of 1,1,3-trisubstituted allenates.

insertion of the less hindered, and most electron rich, double bond into the Ar–Pd bond gives the intermediate (D) which affords the final stereoselectivity due to the coordination of the metal center to the carbonyl group. Finally, a protodepalladation step gives the linear (*E*)-product and regenerates the active Pd(II) catalyst (A).



Scheme 19. Iridium-catalyzed hydroarylation of 1,1-dimethylallene with (hetero)aromatics carboxamides.



Scheme 20. Plausible mechanism for the Ir-catalyzed hydroarylation of 1,1-dimethylallene with (hetero)aromatics carboxamides.

1.5. Iridium

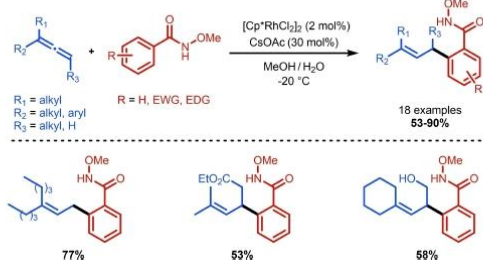
Krische and coworkers reported the iridium-catalyzed addition of (hetero)aromatic carboxamides to the terminal carbon of 1,1-dimethylallene.^[28] This reaction occurs at 120 °C in the presence of 1–5 mol% of cationic iridium catalyst and a racemic diphosphine ligand (Scheme 19). Various substituted benzenes, as well as pyridine, thiophene and indole derivatives, were engaged in this reaction, resulting in the corresponding prenylation products in high yields. The cationic iridium(I) active species (A), resulting from the reaction of $[Ir(cod)_2]BARF_4$ with BINAP, undergoes an *ortho* C–H oxidative addition, thus affording the intermediate (B) followed by hydrometallation of the allene to form the aryl-allyl iridium complex (C) (Scheme 20). The latter finally leads to the prenylation compound through reductive elimination, thereby regenerating the active species (A).

1.6. Rhodium

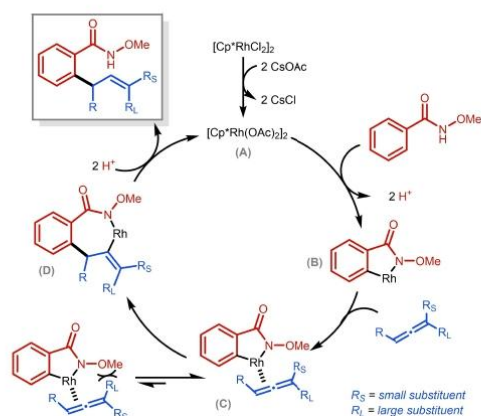
In 2012, Ma's group described the first rhodium-catalyzed hydroarylation of allenes with the addition of *N*-methoxybenzamide derivatives to 1,1-disubstituted and 1,1,3-trisubstituted allenes (Scheme 21).^[29] The corresponding allylic products resulting from the addition on the terminal position of the allene were obtained with moderate to excellent yields.

In the proposed mechanism, CsOAc initiates the formation of the catalytic active species (A) from the $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ precatalyst (Scheme 22). The reaction then starts by the arene *ortho*-electrophilic rhodation of the benzamide to form the five membered Rh(III) metallacycle (B). The latter coordinates to the less substituted double bond of the allene, thus favoring its insertion into the Ar–Rh bond to form a $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--Rh}$ intermediate (D). A final protonolysis step affords the allylic product and regenerate the active catalyst (A). Kinetic isotope effect (KIE) measurements using deuterated substrates identified the *ortho* C–H bond activation process as the rate-determining step.

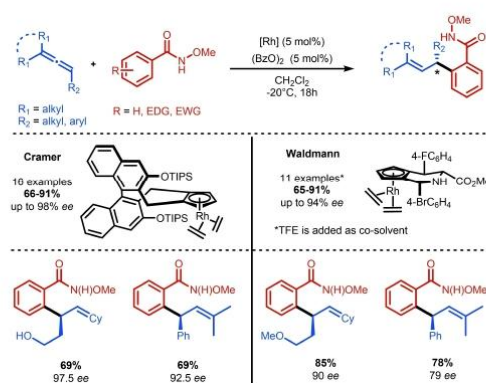
Later, two different chiral, cyclopentadienyl ligands were proposed separately by Cramer^[30] and Waldmann^[31,32] to



Scheme 21. Rhodium-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted and 1,1,3-trisubstituted allenes with *N*-methoxybenzamides.



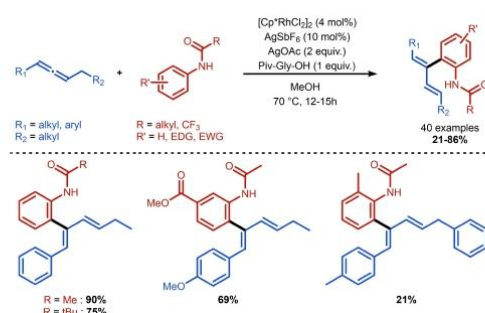
Scheme 22. Proposed mechanism for Rh-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted and 1,1,3-trisubstituted allenes with *N*-methoxybenzamides.



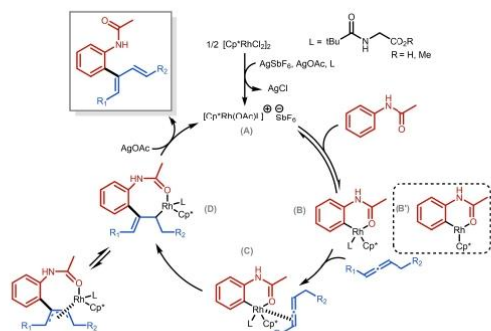
Scheme 23. Rhodium-catalyzed enantioselective hydroarylation of 1,1,3-trisubstituted allenes with *N*-methoxybenzamide derivatives.

perform the enantioselective rhodium-catalyzed terminal hydroarylation of 1,1,3-trisubstituted allenes with *N*-methoxybenzamide derivatives (Scheme 23). In both cases, a catalytic amount of dibenzoyl peroxide was necessary to oxidize the Rh(I) to Rh(III) which is the active catalytic species promoting the C–H allylation.

Recently, Kapur and coworkers reported a rhodium-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with anilide derivatives leading to the formation of 1,3-dienes (Scheme 24).^[33] In contrary to the regioselectivity generally observed in this type of reaction, unusually the addition of the aryl occurs in the central position of the allene. This reaction was carried out in presence of silver acetate, silver hexafluoroantimonate and an α -amino acid (both the acid and the methyl ester forms of *N*-pivaloylglycine) as the ligand. Authors suggest that the active rhodium catalyst (A) is able to provide the 6-membered rhodacycle (B) through directed C–H activation (Scheme 25). According to KIE measurements and deuteration studies, this step is reversible and not involved in the rate-limiting step. The allene undergoes coordination with inter-



Scheme 24. Rhodium-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with anilides.



Scheme 25. Suggested mechanism for the Rh-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with anilides.

mediate (B), thus affording the complex (C) which can then lead to the 8-membered rhodacycle (D) *via* carboration. Finally, a β -hydride elimination affords the 1,3-diene and silver(I) can oxidize the rhodium(II) intermediate (D), thus regenerating the active rhodium(III) species (A). The complex (B'), resulting from (B) through ligand decoordination, was detected by HRMS.

1.7. Ruthenium

In 2015, Ackermann's group reported a single example of the ruthenium (II)-catalyzed hydroarylation of a 1,1-disubstituted allene with a 2-aryloxy pyridine derivative^[34] (Scheme 26). The addition of the aryl moiety occurred on the terminal carbon of the allene, thus leading to the corresponding allylic compound in moderate yield.

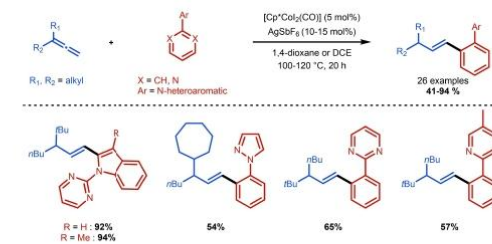
1.8. Cobalt

Ackermann's group disclosed in 2017 a general method with a catalytic cobalt (III) system for the addition of (hetero)aromatics to 1,1-disubstituted allenes.^[35] Various phenyls substituted by a 5 or 6-membered *N*-heteroaromatic cycle as well as indole derivatives were successfully engaged in this reaction, affording the corresponding vinyl aromatic compounds after an isomerization step (Scheme 27).

Deuterium labelling, KIE measurements, kinetic studies and DFT calculations allowed the authors to propose a mechanism



Scheme 26. Ruthenium-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allene with a 2-aryloxy pyridine derivative.

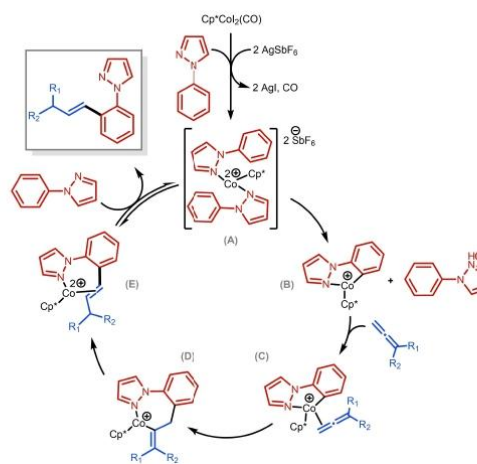


Scheme 27. Cobalt-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with (hetero)aromatics.

in which the complex $\text{Cp}^*\text{Co}_2(\text{CO})$ first leads to an active cationic Co(III) species (A) in the presence of AgSbF_6 and two molecules of the heteroaryl (Scheme 28). The latter undergoes a C–H cobaltation by hydrogen transfer to afford the five membered metallacycle (B) which can coordinate to the allene through its terminal double bond, leading to the complex (C). Then a migratory insertion delivers the seven membered metallacycle intermediate (D). Subsequently, a double bond isomerization occurs and is followed by a protonation step in the coordination sphere of the metal catalyst, yielding the intermediate (E). A final decobaltation step gives the alkenylated product *via* a ligand exchange involving a second heteroaryl molecule.

1.9. Manganese

Using 5 mol% of $\text{MnBr}(\text{CO})_5$, Rueping's group reported the hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with indole and



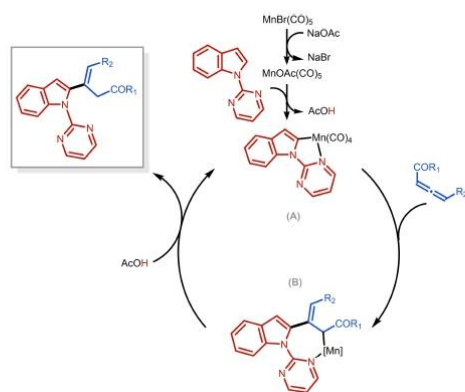
Scheme 28. Proposed mechanism for Co-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with (hetero)aromatics.

pyrrole derivatives, giving access to alkenyl products through the selective addition to the allene central carbon (Scheme 29).^[36]

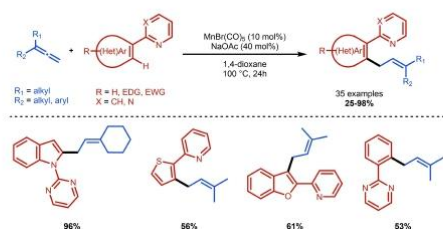
The first step is the formation of $\text{MnOAc}(\text{CO})_5$ resulting from the reaction of $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ with sodium acetate (Scheme 30). Next, a C–H cleavage on the indole moiety affords the cyclometalated catalytic active species (A) that undergoes an allene insertion, allowing the formation of the 7-membered metallacycle intermediate (B). Finally, a protonation step involving acetic acid leads to the hydroarylation product, thereby



Scheme 29. Manganese-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with indoles and pyrroles.



Scheme 30. Proposed mechanism for Mn-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenes with indoles and pyrroles.



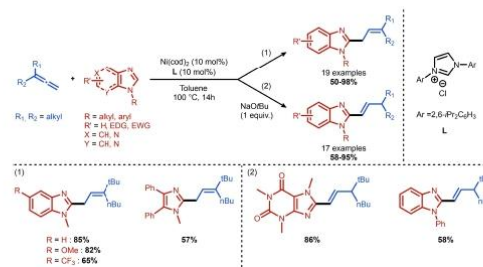
Scheme 31. Manganese-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with N, O and S-heteroaromatics.

regenerating (A). The authors were able to synthesize complex (A) and demonstrate its ability to provide the desired hydroarylation product under stoichiometric conditions.

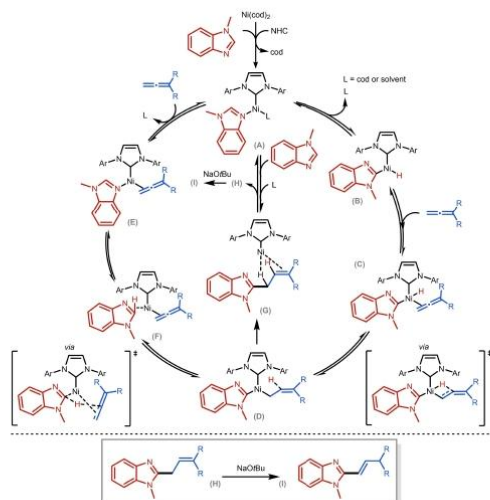
Using a similar system, Wang and coworkers reported the hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes.^[37] The allylation of a large scope of N, O and S-heteroaromatics as well as benzene derivatives was carried out at the *ortho* position of the directing group (Scheme 31). KIE measurements, H/D scrambling tests and reactions in the presence of a catalytic or stoichiometric amount of a cyclometalated manganese (I) complex intermediate allowed the authors to study the mechanism of the reaction, which is similar to that described the same year by Rueping's team.

1.10. Nickel

In 2017, Ackermann reported the allylation and the alkenylation of imidazole and purine derivatives by using a $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{NHC}$ catalytic system.^[38] The reaction with 1,1-disubstituted allenes affords selectively the allylic product (Scheme 32, eq. 1), while in the presence of sodium *tert*-butoxide this product undergoes an isomerization to yield only the corresponding vinyl product (Scheme 32, eq. 2). KIE measurements, H/D scrambling tests, NMR studies and DFT calculations allowed the authors to investigate the mechanism of the reaction. The first step is the formation of the active Ni(0) species (A) through the reaction of $\text{Ni}(\text{cod})_2$, NHC and heteroaryl (Scheme 33). The latter can then be involved in two pathways. In one of them (Scheme 33, right cycle), (A) firstly undergoes an oxidative addition to afford the Ni(II) complex (B). This is followed by allene coordination and then a hydronicellation step which successively gives intermediates (C), and (D), respectively. The formation of the latter can also be explained in another way (Scheme 33, left cycle). The active species (A) can give intermediate (E) by ligand exchange, which evolves to complex (F) by agostic interaction and finally to intermediate (D) by C–H activation *via* ligand-to-ligand hydrogen transfer (LLHT). Finally, the Ni(II) intermediate (D) undergoes reductive elimination to lead to the Ni(0) complex (G) which provides, *via* ligand exchange, the hydroarylation product (H) that isomerizes in the presence of NaOtBu , to afford (I).



Scheme 32. Nickel-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with imidazoles and purines.

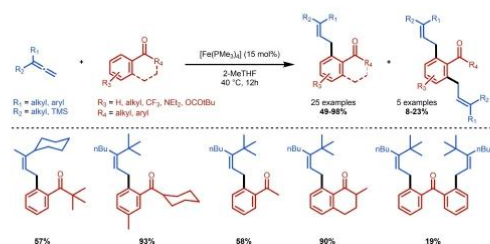


Scheme 33. Proposed mechanism for the Ni-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with imidazoles and purines.

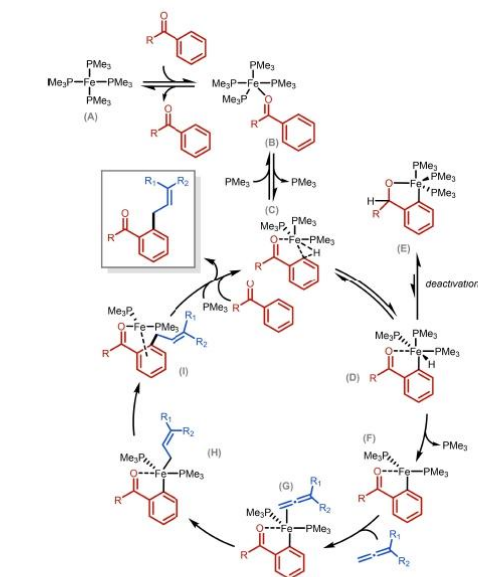
1.11. Iron

Recently, Ackermann and coworkers reported a $\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ -mediated C–H allylation of phenones with 1,1-disubstituted allenes.^[39] This additive-free catalytic system provided, under mild conditions, good to excellent yields of a broad scope of products resulting from the aryl addition on the terminal carbon of the allene. Some examples of the addition of two allene molecules to the same aryl were also reported in modest yields (Scheme 34).

Isolation and structural characterization of iron-metallacycle intermediates, along with detailed mechanistic studies, allowed the authors to suggest the following catalytic cycle (Scheme 35).^[40] The iron(0) complex (A) firstly undergoes O-coordination with the phenone, thus affording the intermediate (B). Phosphine decooordination then led to the key complex (C) which is then involved in a reversible oxidative addition step to provide the Fe–H species (D). This complex can give the



Scheme 34. Iron-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with phenones.



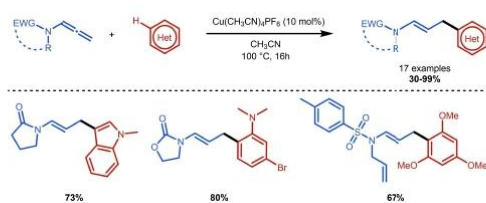
Scheme 35. Proposed mechanism for Fe-catalyzed hydroarylation of 1,1-disubstituted allenes with phenones.

catalytically inactive iron (II) alkoxide (E) *via* a nucleophilic addition of the hydride to the carbonyl (deactivation pathway). A second phosphine decooordination can then occur, leading to the complex (F) which then coordinates to the allene, giving the intermediate (G). Migratory insertion of the allene followed by ligand rearrangement affords (H) and (I) respectively. The latter finally undergoes a rate-determining reductive elimination, thus affording the hydroarylation product and regenerating the intermediate (C).

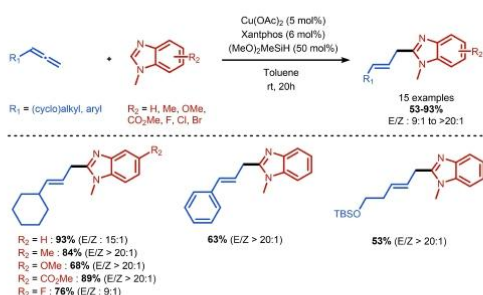
1.12. Copper

Recently, our group developed a copper-catalyzed hydroarylation of allenes illustrated by the addition of (hetero)aryl nucleophiles on the terminal carbon of monosubstituted *N*-allenyl derivatives, which afford selectively (*E*)-allylic compounds with medium to excellent yields (Scheme 36).^[41] Various readily available aromatic compounds were successfully engaged in the reaction with allene substrates, showing the high tolerance of the process. Nevertheless, we noticed that electron-rich substrates are required for the reaction to proceed, which is consistent with the literature and the $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -type mechanism.

In 2021, Breit's group reported a copper-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes using 1-methylbenzimidazole derivatives in the presence of a silane (Scheme 37).^[42] The addition of heteroaryls occurs selectively on



Scheme 36. Copper-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenamides with (hetero)aryl nucleophiles.



Scheme 37. Copper-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes with 1-methylbenzimidazoles.

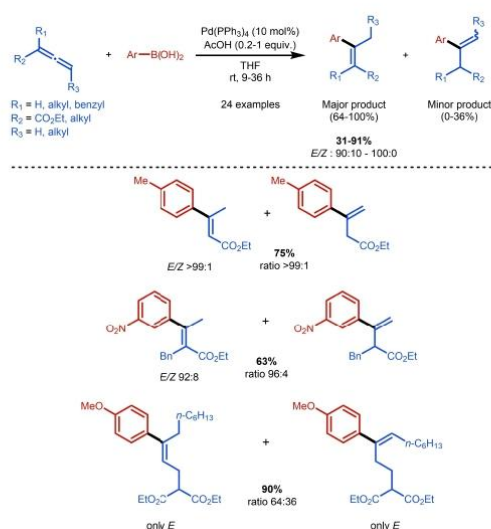
the terminal carbon of the allene, affording the corresponding compounds in moderate to high yields.

2. Hydroarylation with aryl boronic derivatives

Organoboronic acids Ar-B(OH)_2 and esters Ar-B(OR)_2 are well known aryl sources that can be used as alternative coupling partners for the hydroarylation of allenes. Even if the atom economy is not as good as when the reaction involves arenes nucleophiles, these readily available derivatives are usually more reactive, allowing the extension to less nucleophilic aromatic rings.

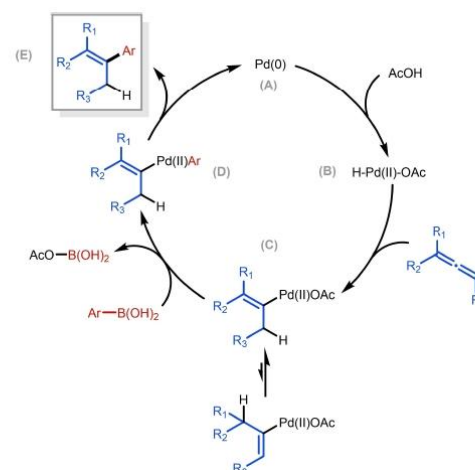
2.1. Palladium and platinum

Palladium was the first transition metal involved in allene hydroarylation using aryl boronic derivatives as nucleophiles. By using 10 mol% of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), in 2003 S. Ma's group reported the addition of aryl organoboronic acids to mono-, 1,1-di and tri-substituted allenes in the presence of acetic acid (Scheme 38).^[43] The addition of the aryl moiety occurs on the central carbon of the allene and affords a mixture of two regioisomers in which the major product results from addition to the terminal double bond of the allene. The regioselectivity, *i.e.* the ratio of these two products, is controlled by the steric hindrance of the allene substituents.



Scheme 38. Palladium-catalyzed hydroarylation of mono-, 1,1-di, 1,3-di and tri-substituted allenes with aryl boronic acids.

The authors used control experiments and electrospray ionization Fourier transform mass spectrometry (ESI-FTMS) to investigate the mechanism (Scheme 39).^[44] The first step of the catalytic cycle is the oxidative addition occurring between the Pd(0) (A) and acetic acid to give a Pd(II) hydride species (B). This is followed by the insertion of the allene (hydropalladation step), affording species (C). The latter engages in a trans-



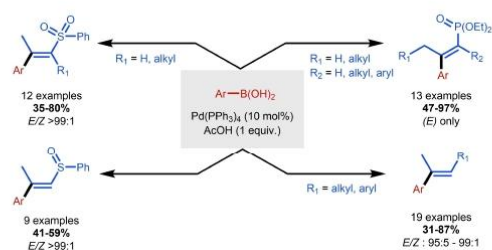
Scheme 39. Proposed mechanism for the Pd-catalyzed hydroarylation of mono-, 1,1-di, 1,3-di and tri-substituted allenes with aryl boronic acids.

metallation step with the organoboronic acid to give (D) which then undergoes reductive elimination to give the desired product (E), and regenerates the initial active Pd(0) species (A).

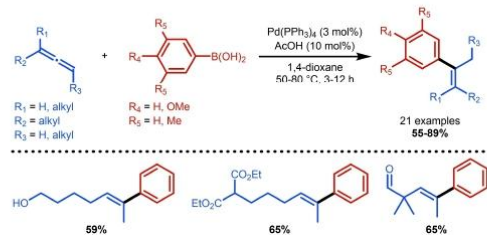
They later applied this catalytic system to *P*-allenylphosphonates,^[45] *S*-allenyl-sulfones and -sulfoxides^[46] to afford (*E*)-vinyl-phosphonates, -sulfones and -sulfoxides, respectively. The addition of alkyl- or aryl- substituted allenes with organoboronic acids to afford (*E*)-alkenes was also performed (Scheme 40).

At the same time, Oh's group also reported a regio- and stereoselective addition of electron rich aryl organoboronic acids to mono-, 1,1-di and 1,3-disubstituted allenes, in the presence of a catalytic amount of acetic acid (Scheme 41).^[47] This method is compatible with a range of different functional groups such as alcohols, aldehydes, esters, nitriles and ethers. The addition occurs on the central carbon of the allene, thus affording selectively (*E*)-trisubstituted styrenes, except in the case of 1,3-disubstituted allenes which gives a 50:50 *E/Z* mixture. A few years later, in 2005, the same group reported the palladium-catalyzed hydroarylation of 1,6-allenynes followed by carbocyclization to afford a 6-membered ring (Scheme 42).^[48]

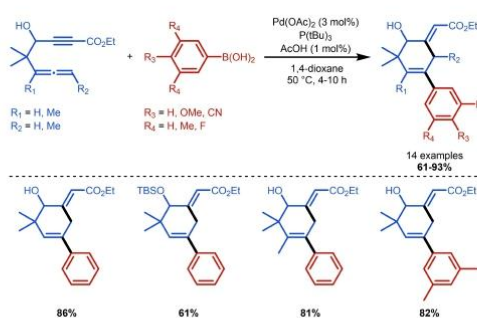
In 2008, Yoshida and coworkers performed the addition of aryl boronic acids to the central carbon of monosubstituted allenes in the presence of hydroxometal complexes.^[49] Depending on the metal used, one or the other regioisomer is obtained. Indeed, the use of the hydroxopalladium catalyst in the presence of NEt₃ gave the internal alkene resulting from the addition on the terminal double bond of the allene, whereas the use of hydroxoplatinum catalyst in presence of KOH gave



Scheme 40. Palladium-catalyzed hydroarylation of *P*-, *S*- and *C*-allenyl derivatives with aryl boronic acids.



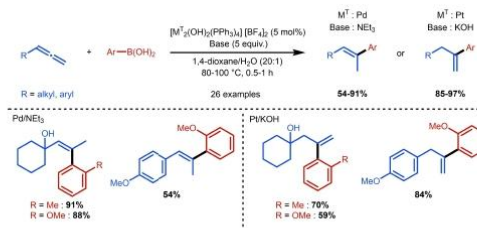
Scheme 41. Palladium-catalyzed hydroarylation of mono-, 1,1-di and 1,3-disubstituted allenes with aryl boronic acids.



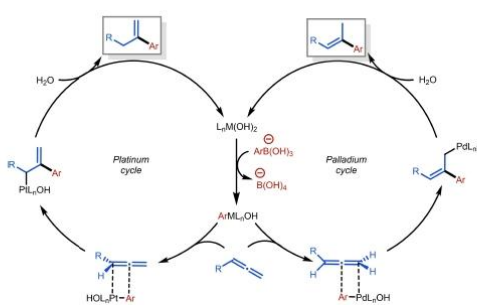
Scheme 42. Palladium-catalyzed hydroarylation of 1,6-allenynes with aryl boronic acids.

the terminal alkene resulting from the addition on the first double bond of the allene (Scheme 43).

The decisive step to determine the regioselectivity is the coordination of the allene to the [ArML_n(OH)] species (Scheme 44). If the electron density of the metal complex is low, it will interact with the electron rich double bond *i.e.* the internal one (Scheme 44, right cycle). In the opposite, if the electron density of the metal complex is high, it will interact with the electron poor double bond *i.e.* the terminal one (Scheme 44, left cycle). Then, in both cases, insertion followed



Scheme 43. Palladium or platinum-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes with aryl boronic acids.



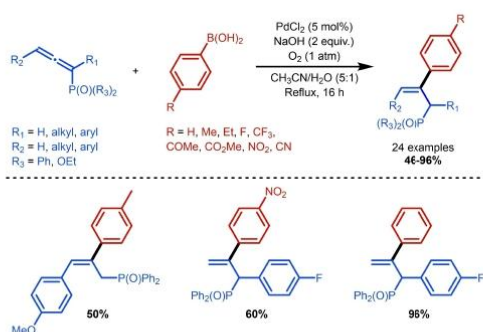
Scheme 44. Proposed mechanism for the Pd- or Pt-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes with aryl boronic acids.

by hydrolysis of the corresponding allyl metal intermediate leads to the final compounds.

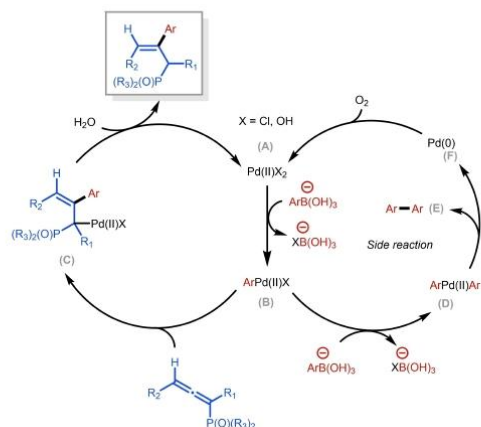
In 2016, Zhou and Zhu reported a ligand-free Pd(II)-catalyzed hydroarylation of mono, 1,1- and 1,3-disubstituted *P*-allenes with aryl boronic acids in the presence of sodium hydroxide as a base and oxygen as an oxidant (Scheme 45).^[50]

A transmetalation between the active palladium species (A) and the aryl boronate firstly affords the ArPdX intermediate (B) that undergoes allene insertion, thus leading to complex (C). Protodepalladation of the latter forms the hydroarylation product and regenerates (A). The ArPdX species (B) can also be involved in an undesired transmetalation step through intermediate (D) to give the homocoupling product (E) and inactive Pd(0) (F) that can be oxidized by oxygen in catalytic species Pd(II) (A) (Scheme 46).

In 2019, Hyland reported a divergent Pd-catalyzed addition of (hetero)aryl boronic acids to the central carbon of enantioen-



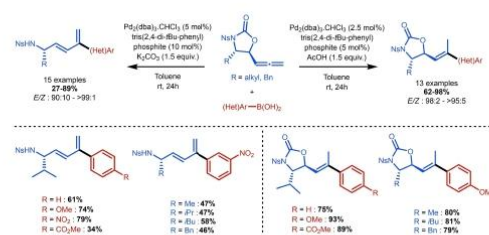
Scheme 45. Palladium-catalyzed hydroarylation of monosubstituted, 1,1-disubstituted or 1,1,3-trisubstituted *P*-allenes with aryl boronic acids.



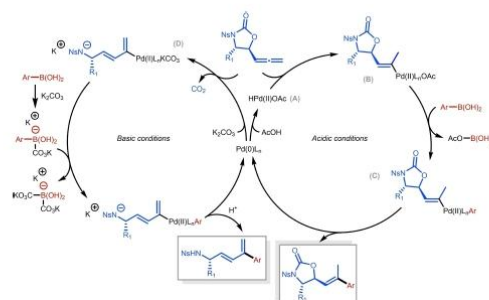
Scheme 46. Suggested mechanism for the Pd-catalyzed hydroarylation of monosubstituted, 1,1-disubstituted or 1,1,3-trisubstituted *P*-allenes with aryl boronic acids.

riched 5-allenyloxazolidinones (Scheme 47).^[51] Based on the palladium/tris(2,4-ditert-butylphenyl) phosphite system, two sets of conditions were established. In the presence of acetic acid vinylloxazolidinones are obtained, whereas in presence of potassium carbonate the reaction is leading to chiral 1,3-dienes through a decarboxylative step. Under acidic conditions, the first step is the formation of the palladium hydride species (A) which then affords the vinyl-Pd (B) through hydropalladation (Scheme 48, right cycle). Transmetalation between (B) and the boronic acid forms the intermediate (C), which gives the final product upon reductive elimination. Under basic conditions, the cycle starts with the formation of the 1,3-diene (D) through decarboxylative oxidative addition of Pd(0) on the allene (Scheme 48, left cycle). Transmetalation, followed by reductive elimination affords the final compound and regenerates the active palladium catalyst.

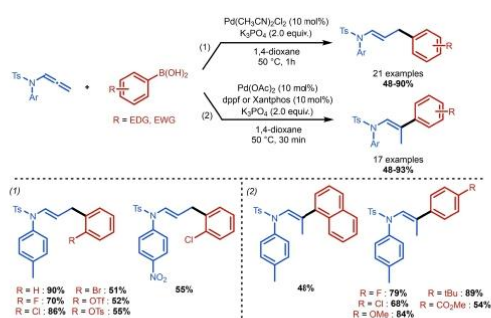
In 2021, Liu and coworkers disclosed a palladium-catalyzed hydroarylation of monosubstituted *N*-tosyl allenamides (Scheme 49).^[52] The use of acetonitrile as a ligand mainly led to the addition of the aryl moiety onto the terminal carbon of the allene (Scheme 49, eq. 1) whereas the use of the bulkier dppf or Xantphos ligand instead afforded the product resulting from the addition on the central carbon of the allene (Scheme 49, eq. 2). Numerous (hetero)aromatic boronic acids were successfully used in this reaction, leading to the corresponding vinylic or allylic hydroarylation products in good yields and relatively short reaction times.



Scheme 47. Palladium-catalyzed hydroarylation of enantioenriched 5-allenyloxazolidinones with (hetero)aryl boronic acids.



Scheme 48. Plausible mechanism for the Pd-catalyzed hydroarylation of enantioenriched 5-allenyloxazolidinones with (hetero)aryl boronic acids.



Scheme 49. Ligand-controlled palladium-catalyzed hydroarylation of mono-substituted *N*-tosyl allenamides with aryl boronic acid.

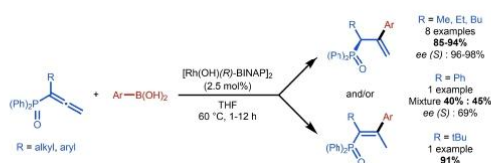
2.2. Rhodium

In 2006, the group of Hayashi reported the first catalytic asymmetric hydroarylation of allenes involving aryl boronic acids (Scheme 50).^[53] Using 2.5 mol% of $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{R})\text{-BINAP}]_2$, the reaction afforded the chiral allylic phosphine oxides from the corresponding diphenylphosphinyl allenes with high enantioselectivity. However, in the presence of bulky substituents (such as phenyl or *tert*-butyl groups) on the starting allene, the regioselectivity can be reversed to afford the achiral, internal alkene or a mixture of both. This side-product is the same as the one obtained through the palladium(II)-catalyzed hydroarylation of similar allenes reported by Zhou and Zhu in 2016.^[50]

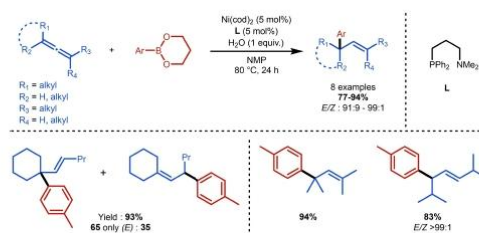
2.3. Nickel

In 2006, Shirakawa and coworkers reported a nickel-catalyzed hydroarylation of 1,3-di-, 1,3,3-tri and tetrasubstituted allenes (Scheme 51).^[54] In contrast to hydroarylations using aryl boronic acids described above, the addition occurs on the terminal carbon of the allene in most cases, except when the terminal substituent is bulky (such as a cyclohexyl group) in which case a mixture of the products resulting from the addition on proximal and terminal carbons is obtained.

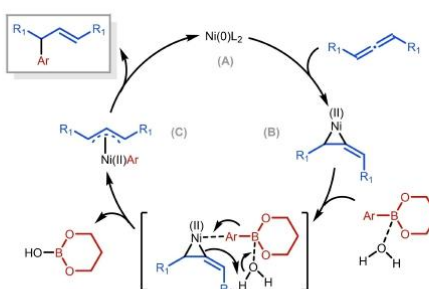
The addition of the Ni(0) species (A) on the allene (carbon-ickelation) firstly gives the Ni(II) nickelacyclopropane intermediate (B) (Scheme 52). The latter (B) then undergoes a concerted



Scheme 50. Rhodium-catalyzed asymmetric hydroarylation of 1,1-disubstituted *P*-allenes with aryl boronic acids.



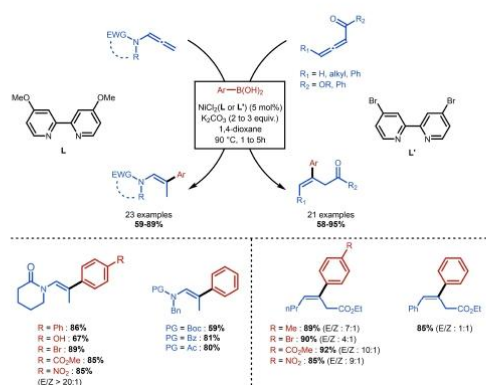
Scheme 51. Nickel-catalyzed hydroarylation of 1,3-di-, 1,3,3-tri and tetrasubstituted allenes with aryl boronic acids.



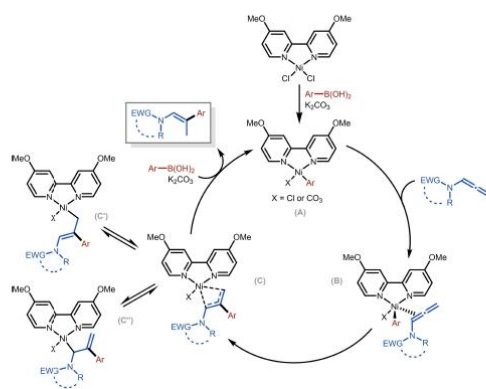
Scheme 52. Proposed mechanism for the Ni-catalyzed hydroarylation of 1,3-di-, 1,3,3-tri and tetrasubstituted allenes with aryl boronic acids.

ring opening involving the aryl boronic ester and water, affording a transmetalated π -allylnickel complex (C) where the aryl moiety is linked to the metal. Finally, reductive elimination gives the hydroarylation product and regenerates the active species (A).

More recently, the group of Bandini reported a nickel-catalyzed hydroarylation of allenamides^[55,56] and allenates^[57] performed in the presence of 4,4'-substituted 2,2'-bipyridine ligands (Scheme 53). Both cyclic and acyclic allenamides afforded trisubstituted (*E*)-enamides, resulting from the addition of a wide range of EWG- or EDG-substituted, aryl boronic partners onto the central carbon of the allene. When performed on allenates or allenyl ketones, the reaction afforded (*E*)- β -aryl- β,γ -unsaturated esters and ketones respectively with high regio- and stereoselectivity. The catalytic cycle starts with the formation of the active species (A, Scheme 54) by transmetalation between the NiCl_2 -2,2'-bipyridine precursor and the aryl boronic acid in the presence of potassium carbonate. Allene coordination followed by insertion of the Ni-Ar bond into the allene affords (B) and π -allylnickel (C) respectively. The latter finally undergoes protodemetalation to afford the hydroarylation product and regenerate the active species (A).



Scheme 53. Nickel-catalyzed hydroarylation of allenamides, allenyl ketones and allenates.

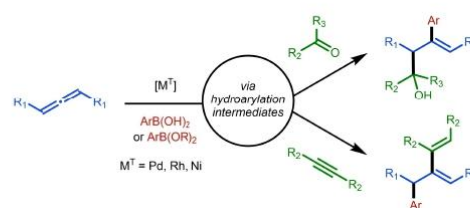


Scheme 54. Possible mechanism for the Ni-catalyzed hydroarylation of allenamides, allenyl ketones and allenates.

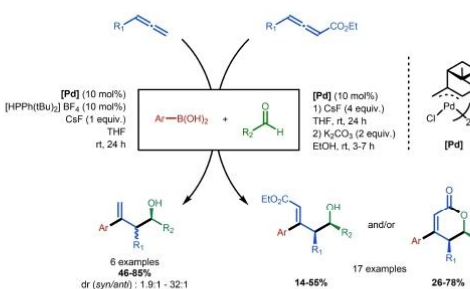
2.4. Three-component reactions

Some research teams have taken advantage of the reactivity of the synthetic intermediates formed during the transition metal-catalyzed hydroarylation reactions of allenes to develop three-component reactions (TCR) (Scheme 55).

Electrophiles as first sight, π -allylmetal intermediates are now well established as ambiphilic reagents. Different methods have been developed since the Tsuji-Trost reaction to take advantage of this dual reactivity.^[58] Thus, several TCR involving an allene, a boronic acid and a carbonyl derivative were designed in the presence of a transition metal, leading to more substituted and/or complex scaffolds. Thus, Malinakova reported in 2004 the synthesis of homoallylic alcohols through this approach in the presence of a β -pinene bis- π -allylpalladium(II) complex and a phosphonium salt (Scheme 56).^[59] Aliphatic and (hetero)aromatic aldehydes were



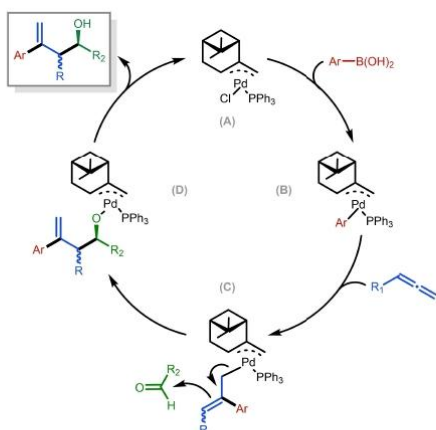
Scheme 55. Three-component reactions (TCR) involving hydroarylation intermediates.



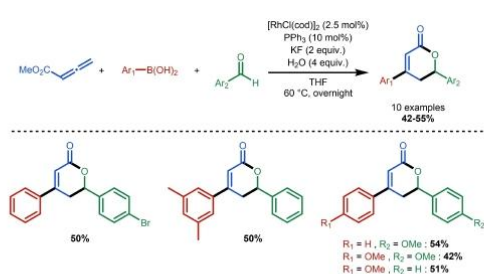
Scheme 56. Palladium-catalyzed TCR involving allenes, aryl boronic acids and aldehydes.

successfully engaged in this reaction, leading to a mixture of the *syn* (major) and *anti* (minor) diastereoisomers. Based on the same palladium complex, but without the auxiliary ligand, they also developed the first difunctionalization of allenylesters, leading to α,β -unsaturated δ -lactones and α,β -unsaturated δ -hydroxyesters.^[60] This regio- and diastereoselective method is tolerant to various substituents, as well as potentially reactive functional groups. The reaction starts with a transmetalation between the active Pd species (A) and the aryl boronic acid which affords the aryl-Pd intermediate (B) (Scheme 57). The latter undergoes migratory insertion with the allene, thus affording (C) which can then react with the aldehyde via nucleophilic addition to give (D). A protodemetalation step finally affords the resulting homoallylic alcohol and regenerates the active catalyst (A).

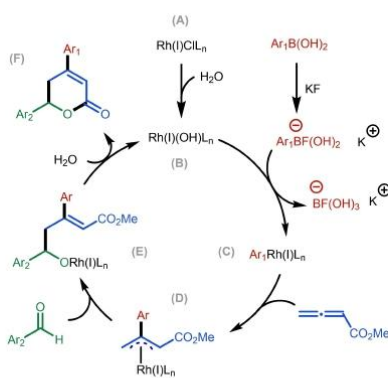
A related TCR involving an aryl boronic acid, an allenolate and an aromatic aldehyde, and affording the corresponding α,β -unsaturated δ -lactones after cyclization, was reported by Ma and Jia through rhodium catalysis in the presence of triphenylphosphine (Scheme 58).^[61] The active catalytic species (B), probably formed by the reaction of the rhodium precursor (A) with water, engages in a transmetalation step with the aryl boronate to give the aryl-Rh intermediate (C) (Scheme 59). The latter is then involved in the carboration of the allenolate to afford the π -allylrhodium (D) that can undergo nucleophilic addition to the aldehyde to give (E). Finally, hydrolysis of (E) provides the α,β -unsaturated δ -lactone (F) and regenerates the catalytically active species (B).



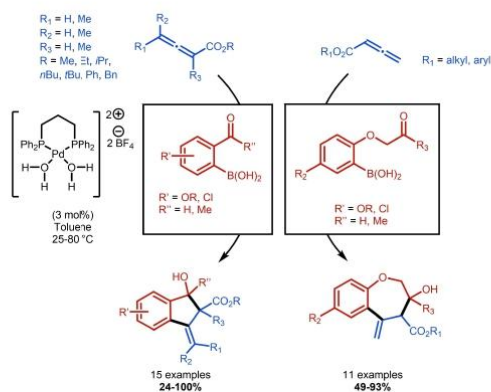
Scheme 57. Suggested mechanism for the Pd-catalyzed TCR involving allenyl boronic acids and aldehydes.



Scheme 58. Rhodium-catalyzed TCR involving allenyl boronic acids and aldehydes.

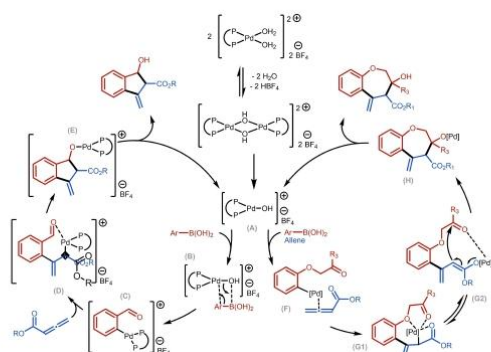


Scheme 59. Proposed mechanism for the Ni-catalyzed TCR involving allenyl boronic acids and aldehydes.



Scheme 60. Palladium-catalyzed TCR involving allenyl boronic acids and 2-formyl or 2-acylmethoxyarylboronic acids.

In 2009, Lu performed a [3+2] annulation of 2-formylarylboronic acids with allenates catalyzed by a cationic palladium-complex leading to the formation of racemic indenoles derivatives (Scheme 60, left).^[62] When using a chiral diphosphine ligand, the resulting indenoles derivatives were obtained with both good diastereo- and enantioselectivity. The authors also used this catalyst for the [5+2] annulation of 2-acylmethoxyarylboronic acids with allenates to synthesize 1-benzoxepine derivatives (Scheme 60, right).^[63] These reactions firstly involve the formation of the active palladium hydroxo catalyst (A) from its dimeric form (Scheme 61). Then, transmetalation followed by allene coordination affords the allylpalladium species (D) and (G1/G2) during the formation of indenoles and benzoxepines, respectively. These intermediates can then undergo intramolecular nucleophilic addition on the carbonyl moiety to afford the corresponding 5- or 7-membered cycles (E)

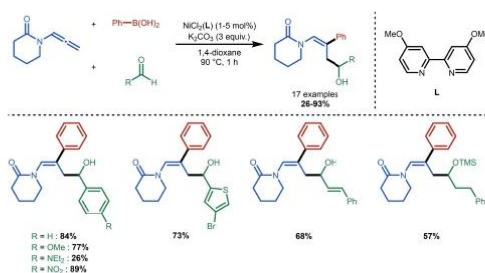


Scheme 61. Suggested mechanism of the Pd-catalyzed TCR involving allenyl boronic acids and 2-formyl or 2-acylmethoxyarylboronic acids.

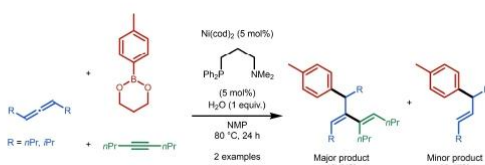
and (H) that can finally deliver the final indenoles and benzoxepines after hydrolysis.

Bandini also took advantage of the nucleophilicity of the transient allylmetal intermediate to design a one-pot nickel-catalyzed reaction of *N*-allyl-2-piperidinone, phenyl boronic acid, and aldehydes in the presence of 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine, affording homoallylic alcohols in moderate to good yields (Scheme 62).^[55,56]

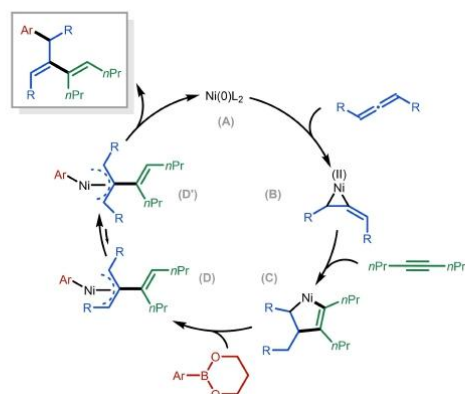
Shirakawa reported in 2006 the ability of the in situ formed nickelacyclopropane to react with an alkyne.^[54] This nickel-



Scheme 62. Nickel-catalyzed TCR involving *N*-allyl-2-piperidinone, phenyl boronic acid and aldehydes.



Scheme 63. Nickel-catalyzed TCR involving 1,3-disubstituted allenes, 2-(*p*-tolyl)-1,3,2-dioxaborinane, and oct-4-yne.



Scheme 64. Proposed mechanism for the Ni-catalyzed TCR involving 1,3-disubstituted allenes, 2-(*p*-tolyl)-1,3,2-dioxaborinane, and oct-4-yne.

catalyzed one-pot TCR of 1,3-disubstituted allenes, 2-(*p*-tolyl)-1,3,2-dioxaborinane, and oct-4-yne affords original arylated 1,3-dienes (Scheme 63). The nickelacyclopropane (B) resulting from the oxidative cyclization of the allene to nickel (0) species (A) can undergo insertion of oct-4-yne to afford the nickelacyclopentene intermediate (C) (Scheme 64). The latter then reacts with the aryl-1,3,2-dioxaborinane to afford the anti- π -allylnickel complex (D) which isomerizes to the *syn*- π -allylnickel intermediate (D'). A reductive elimination finally gives the corresponding 1,3-diene and regenerates the active Ni(0) catalyst.

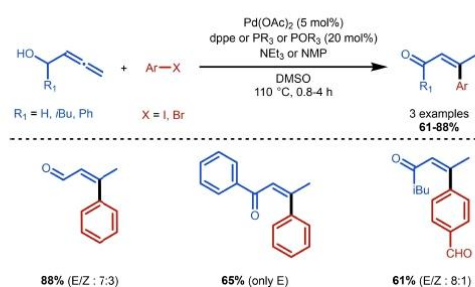
3. Hydroarylation with other aryl sources

In addition to the arenes and aromatic boronic derivatives, other aryl sources also used in transition metal-catalyzed hydroarylation reactions of allenes will be described in this part: aryl halides, α -acid isocyanoacetamides and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol derivatives.

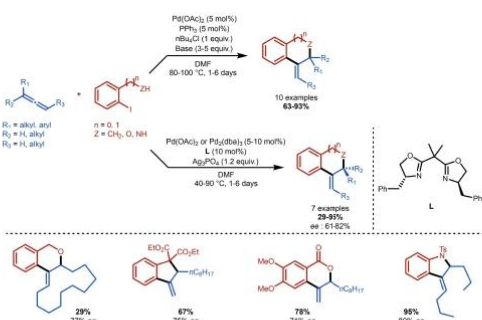
3.1. Palladium

In 1985, Tsuji and coworkers reported a palladium-catalyzed hydroarylation of monosubstituted 1,2-dien-4-ols with aryl iodides or bromides in the presence of a phosphine and a base (Scheme 65).^[64] This method afforded some β -arylated- α,β -unsaturated aldehydes and ketones in good to excellent yields. The lack of stereoselectivity was a major drawback of this method, with a mixture of (*E*) and (*Z*) isomers often being obtained.

Larock *et al.* described in 1991 a palladium-catalyzed tandem hydroarylation-cyclisation reaction using mono-, 1,3-di and 1,1,3-trisubstituted allenes and aryl iodides.^[65] Different *C*-, *O*- and *N*-containing 5- or 6-membered ring scaffolds such as 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, indoline or isochromane, were obtained in good to excellent yields (Scheme 66, top). The authors then described new conditions to perform an asymmetric version of this reaction using a bisoxazoline ligand (Scheme 66, bottom).^[66]



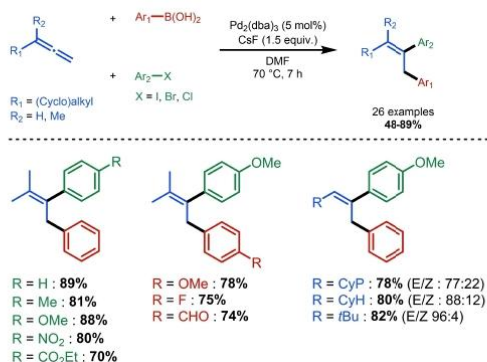
Scheme 65. Palladium-catalyzed hydroarylation of monosubstituted 1,2-dien-4-ols with aryl iodides or bromides.



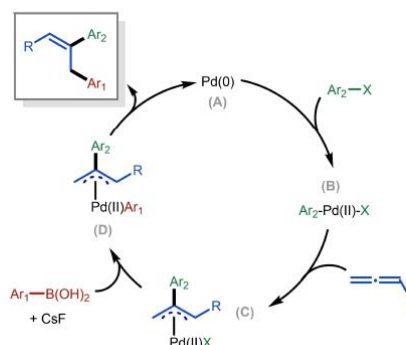
Scheme 66. Palladium-catalyzed hydroarylation-cyclisation reactions using mono-, 1,3-di and 1,1,3-trisubstituted allenes and aryl iodides.

In 2002, the team of Cheng reported a palladium-catalyzed three component reaction involving allenes, aryl halides and aryl boronic acids, leading to the addition of two aryl moieties on the mono- or 1,1-disubstituted allene (Scheme 67).^[67] Oxidative addition of the aryl halide to the palladium (0) species (A) firstly affords the palladium (II) species (B) which can undergo allene insertion to form the π -allylpalladium intermediate (C) (Scheme 68). The latter is then involved in transmetalation with the aryl boronic acid in the presence of CsF, thus affording the complex (D) from which the final compound is formed, and the active species (A) is regenerated upon reductive elimination.

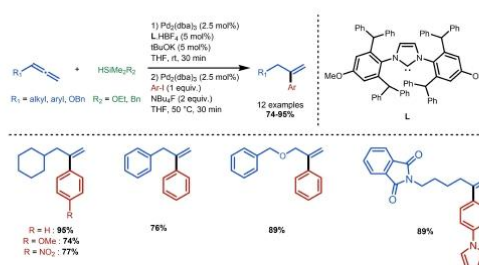
Montgomery *et al.* recently reported a one-pot monosubstituted allene hydroarylation method based on a palladium-catalyzed hydrosilylation combined with a Hiyama cross-coupling (Scheme 69).^[68] Regarding the mechanism, the reaction starts with the *N*-heterocycle carbene (NHC) ligand-controlled regioselective palladium-catalyzed hydrosilylation of the allene (Scheme 70). Using bulky ligands such as IPr^{Me} or IPr^{OMe} (L) introduces steric repulsion between the organosilane



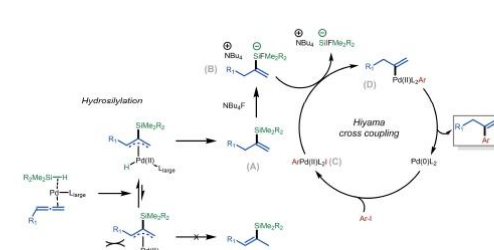
Scheme 67. Palladium-catalyzed TCR involving allenes, aryl halides and aryl boronic acids.



Scheme 68. Plausible mechanism for palladium-catalyzed TCR involving allenes, aryl halides and aryl boronic acids.



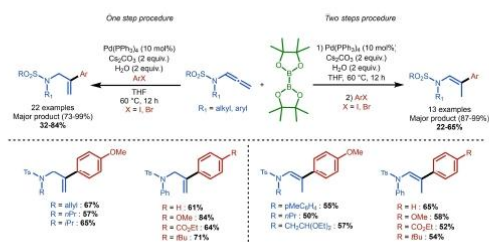
Scheme 69. Palladium-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes through hydrosilylation/Hiyama cross coupling.



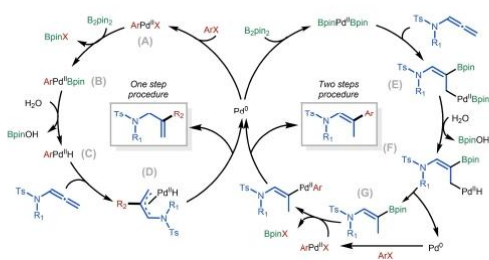
Scheme 70. Suggested mechanism for the Pd-catalyzed hydroarylation of monosubstituted allenes through hydrosilylation/Hiyama cross coupling.

and ligand, thus favoring the formation of the terminal olefinic organosilane intermediate (A). The latter is activated by a fluoride anion *via* TBAF, leading to the anionic compound (B). Meanwhile, the aryl iodide undergoes an oxidative addition onto the Pd(0) active species leading to the Pd(II) species (C). Then, a transmetalation between (B) and (C) yields the vinyl palladium complex (D). Finally, a reductive elimination affords the hydroarylation product and regenerates the active palladium(0) catalyst.

Hui Liu reported very recently two complementary hydroarylation methods based on a Pd(0) catalyst and bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2) (Scheme 71).^[69] In both systems, the aryl is added to the central carbon of the allene but, depending on the method of addition, two regioisomers can be obtained. When all reagents are added simultaneously, the addition occurs across the internal double bond, thus forming the terminal alkene, whereas when the reagents are added stepwise, this leads to the addition across the terminal double bond, resulting in the internal alkene. The one step procedure (Scheme 72, left cycle) starts with the formation of the intermediate (A) resulting from the oxidative addition of the palladium (0) catalyst into the Ar–X bond. Subsequently, transmetalation between this complex and B_2pin_2 yields (B) which then reacts with water to form the palladium (II) hydride species (C) and thus releases HOBpin. A hypopalladation step then leads to the formation of the π -allylpalladium intermediate (D) that gives the final, terminal olefin *via* reductive elimination. The two step procedure (Scheme 72, right cycle) first involves an oxidative addition forming $Pd(Bpin)_2$. Borylation-palladation of the starting allenamide then yields the intermediate (E) and after reaction with water, the complex (F) which undergoes a reductive elimination releasing the palladium(0) catalyst and yielding the vinyl boronic ester (G). The latter is finally involved in a Suzuki-Miyaura coupling, thereby affording the internal alkene.



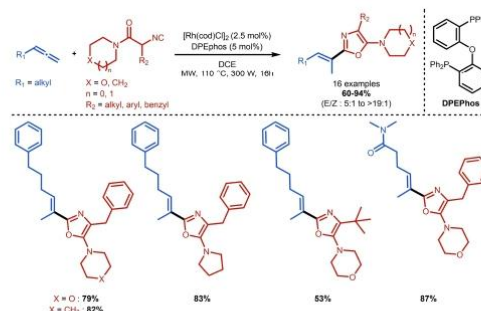
Scheme 71. Palladium-catalyzed one- or two-step hydroarylation of mono-substituted allenamides with aryl iodides or bromides.



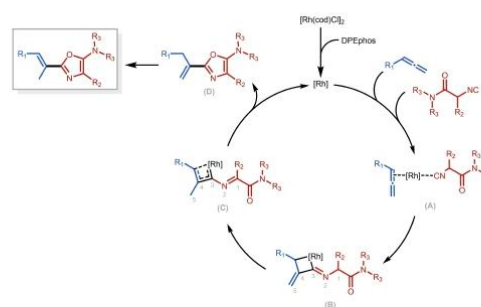
Scheme 72. Plausible mechanism for Pd-catalyzed one- or two-steps hydroarylation of monosubstituted allenamides with aryl iodides or bromides.

3.2. Rhodium

Balalaie and Breit reported an original rhodium-catalyzed hydroarylation of terminal allenes leading to vinyl oxazoles, which are formed *in situ* through an ene reaction starting from enolisable isocyanoacetamides (Scheme 73).^[70] This reaction is performed under microwave irradiation in the presence of the dimer $[Rh(cod)Cl]_2$ as the catalyst and DPEphos as the ligand. Sixteen variously 2,4,5-trisubstituted oxazoles were obtained in medium to high yields following these conditions. Based on control experiments and DFT calculations, the authors suggest a 6-step mechanism, the first being the generation of the catalytically active Rh(I) species by ligand exchange from the rhodium precursor $[Rh(cod)Cl]_2$ (Scheme 74). This species can then coordinate to both the allene and the isocyanoacetamide, leading to the intermediate (A) which is subsequently involved in a rhodocyclobutanation followed by a 1,5-hydrogen shift, affording the complexes (B) and (C), respectively. A reductive elimination, in which the oxazole ring is formed leads to the final compound after isomerization of the double bond of the intermediate (D).



Scheme 73. Rhodium-catalyzed hydroarylation of terminal allenes using enolisable isocyanoacetamides.



Scheme 74. Plausible mechanism.

3.3. Manganese

Ackermann et al. recently disclosed an original hydroarylation of 1,3-disubstituted allenates through C–C activation based on the use of either pentacarbonylbenzylmanganese $\text{MnBn}(\text{CO})_5$ or the more common $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ as Mn(I) catalysts (Scheme 75).^[71] The addition selectively occurs on the central atom of the starting allenate, leading to the formation of the corresponding vinyl polysubstituted arene in medium to high yields. The mechanism involves breaking of the C–C bond adjacent to the *N*-heterocycle substituent and thus the formation of the corresponding ketone. This ketone is either conserved in the final product, or released as a side-product, depending on the initial aryl source (cyclic or acyclic).

4. Conclusion

The hydroarylation of allenes, as well as their hydrofunctionalization, has been the subject of increasing interest in the last decades. First to be performed and broadly studied since, the hydroarylation reaction allowed allenes to be considered as essential and valuable building blocks for the selective synthesis of high-value vinylic or allylic structures via the creation of C–C bonds. In this context, arenes represent the most used type of aryl sources. Proceeding through the direct addition of an aryl group via a C–H bond functionalization, they are accessible and atom-economic partners. However, they are often limited in terms of reactivity and regioselectivity by their substituents in terms of electron richness and steric hindrance or by the need of a directing group. Organoboron derivatives constitute the other main aryl sources that can be used as alternative coupling partners for the hydroarylation of allenes. These readily available derivatives are usually more reactive, allowing the extension to less nucleophilic aromatic rings, and allow the ipso addition without regioselectivity issues. However, this approach requires the incorporation of a boron moiety, and is thus less suitable for late-stage functionalization. In addition

other aryl sources, essentially aryl iodides, have been timidly employed in transition metal-catalyzed hydroarylation of allenes and represent a field of investigation that has been less developed until now. Many transition metal-based catalysts have been employed to perform the intermolecular hydroarylation of allenes, mainly gold and palladium using respectively arenes and boronic derivatives as aryl sources. Numerous mechanistic studies, both experimental and theoretical, have been undertaken, very often leading the authors to propose catalytic cycles to describe the hydroarylation of allenes. This rationalization, coupled with the ongoing search for efficient methods using abundant and inexpensive transition metal catalysts, should quickly lead to the consideration of allene hydroarylation as a competitive, sustainable, and central route for obtaining high-value vinyl and allylic fragments.

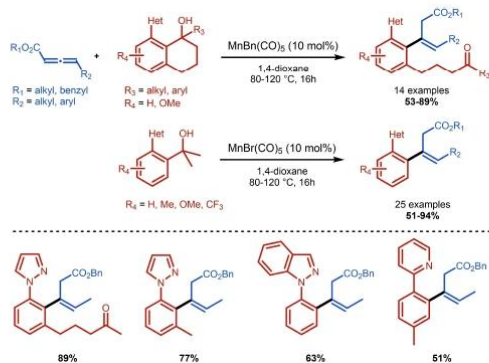
Acknowledgements

The authors thank the Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM), the University of Montpellier (UM) and the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) for financial support and Angus Shephard from James Cook University (Townsville, Australia) for the english corrections.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Allenes · Homogeneous catalysis · Hydroarylation · Hydrofunctionalization · Transition metals



Scheme 75. Manganese-catalyzed hydroarylation of 1,3-disubstituted allenates.

- [1] B. S. Burton, H. von Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145–149.
- [2] S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384–5418.
- [3] S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074–3112; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3128–3167.
- [4] R. Blicke, M. Taillefer, F. Monnier, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 13545–13598.
- [5] For a previous review concerning this topic, see: R. A. Widenhoefer, in *Catalytic Hydroarylation of Carbon-Carbon Multiple Bonds*, John Wiley & Sons, Ltd, **2017**, pp. 361–388.
- [6] C. P. Grugel, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15223–15226.
- [7] L. Jeanne-Julien, G. Masson, R. Kouoi, A. Regazzetti, G. Genta-Jouve, V. Gandon, E. Roulland, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3136–3141.
- [8] Y. Sun, Y. Zhou, Y. Shi, J. del Pozo, S. Torke, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12087–12099.
- [9] Y. Amako, S. Arai, A. Nishida, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1612–1617.
- [10] N. Satyanarayana, H. Alper, I. Amer, *Organometallics* **1990**, *9*, 284–286.
- [11] J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15254–15255.
- [12] J. R. Zbieg, E. L. McInturff, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2514–2516.
- [13] S. W. Kim, C. C. Meyer, B. K. Mai, P. Liu, M. J. Krische, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9158–9163.
- [14] D. Renzi, A. Panunzi, A. Saporito, A. Vitagliano, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans.* **1983**, *2*, 993–996.
- [15] S. Ma, S. Yu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5063–5065.
- [16] G. Song, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8394–8398.
- [17] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990–6993; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7150–7154.
- [18] R. Skouta, C. J. Li, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 616–620.
- [19] K. L. Toups, G. T. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 571–575.

- [20] M. Jia, G. Cera, D. Perrotta, M. Monari, M. Bandini, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9875–9878.
- [21] L. Rocchigiani, M. Jia, M. Bandini, A. Macchioni, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3911–3915.
- [22] C. N. Kona, M. H. Shinde, C. v Ramana, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5358–5362.
- [23] M. Z. Wang, C. Y. Zhou, Z. Guo, E. L. M. Wong, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 812–824.
- [24] D. R. Sutherland, L. Kinsman, S. M. Angiolini, G. M. Rosair, A. L. Lee, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7002–7009.
- [25] M. A. Tarselli, A. Liu, M. R. Gagné, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1785–1789.
- [26] M. C. Kimber, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128–1131.
- [27] Z. Fang, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3910–3913.
- [28] Y. J. Zhang, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4248–4250.
- [29] R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597–9600.
- [30] B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636–639.
- [31] Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 2469–2474; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429–2434.
- [32] Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429–2434; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 2469–2474.
- [33] C. Ghosh, P. J. Nagtilak, M. Kapur, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3237–3241.
- [34] S. Nakanowatari, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16246–16251.
- [35] S. Nakanowatari, R. Mei, M. Feldt, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2511–2515.
- [36] C. Wang, A. Wang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9935–9938; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10067–10070.
- [37] S. Y. Chen, Q. Li, H. Wang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11173–11181.
- [38] S. Nakanowatari, T. Müller, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15891–15895; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 16107–16111.
- [39] A. M. Messinis, L. H. Finger, L. Hu, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13102–13111.
- [40] A. M. Messinis, J. C. A. Oliveira, A. C. Stückl, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 9, 4947–4960.
- [41] R. Abed Ali Abdine, L. Pagès, M. Taillefer, F. Monnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *48*, 7466–7469.
- [42] Y. Dong, B. Breit, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6765–6769.
- [43] S. Ma, N. Jiao, L. Ye, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6049–6056.
- [44] R. Qian, H. Guo, Y. Liao, Y. Guo, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4771–4774; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4849–4852.
- [45] S. Ma, H. Guo, F. Yu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6634–6636.
- [46] H. Guo, S. Ma, *Synthesis* **2007**, *17*, 2731–2745.
- [47] C. Ho Oh, T. W. Ahn, R. v. Reddy, *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 2622–2623.
- [48] A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2247–2250.
- [49] M. Yoshida, K. Matsuda, Y. Shoji, T. Gotou, M. Ihara, K. Shishido, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5183–5186.
- [50] Y. Chen, D. M. Ma, F. F. Ba, J. Sun, T. Liu, L. Zhu, M. D. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2849–2854.
- [51] R. W. Brown, F. Zamani, M. G. Gardiner, H. Yu, S. G. Pyne, C. J. T. Hyland, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9051–9056.
- [52] X. Du, H. Zhao, X. Li, L. Zhang, Y. Dong, P. Wang, D. Zhang, Q. Liu, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13276–13288.
- [53] T. Nishimura, S. Hirabayashi, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2556–2557.
- [54] G. Takahashi, E. Shirakawa, T. Tsuchimoto, Y. Kawakami, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 837–840.
- [55] Y. Liu, A. de Nisi, A. Cerveri, M. Monari, M. Bandini, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5034–5037.
- [56] Y. Liu, A. Cerveri, A. de Nisi, M. Monari, O. Nieto Faza, C. S. Lopez, M. Bandini, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3231–3239.
- [57] Y. Liu, M. Daka, M. Bandini, *Synthesis* **2018**, *50*, 3187–3196.
- [58] K. Spielmann, G. Niel, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1159–1173.
- [59] C. D. Hopkins, H. C. Malinakova, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2221–2224.
- [60] C. D. Hopkins, L. Guan, H. C. Malinakova, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6848–6862.
- [61] T. Bai, S. Ma, G. Jia, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6210–6215.
- [62] X. Yu, X. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4366–4369.
- [63] X. Yu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6350–6355.
- [64] I. Shimizu, T. Sugiura, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 537–539.
- [65] R. C. Larock, N. G. Berrios-Pena, C. A. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2615–2617.
- [66] R. C. Larock, J. M. Zenner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 482–483.
- [67] T.-H. Huang, H.-M. Chang, M.-Y. Wu, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 99–105.
- [68] Z. D. Miller, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5486–5489.
- [69] J. Cui, L. Meng, X. Chi, Q. Liu, P. Zhao, D. P. Zhang, L. Chen, X. Li, Y. Dong, H. Liu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4355–4358.
- [70] H. J. Ghazvini, H. Khosravi, S. Mirzaei, S. Balalaie, B. Breit, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14570–14574.
- [71] H. Wang, N. Kaplaneris, L. Ackermann, *Cell Reports Physical Science* **2020**, *1*, 100178.

Manuscript received: June 17, 2022
Revised manuscript received: July 13, 2022

Chapitre III. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre ou en présence de TFA

III.1. Introduction

Dans la continuité des travaux de l'équipe, nous avons étudié le potentiel de la catalyse au cuivre pour réaliser l'addition de nucléophiles soufrés sur les allénamides terminaux. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réaction d'hydrosulfonylation à partir de sulfinates de sodium (RSO_2Na).

III.1.1. Généralités sur les sulfones

Les sulfones sont des composés organiques caractérisés par la présence d'un groupement sulfonyle, c'est à dire d'un atome de soufre hexavalent, lié à deux atomes de carbone par des liaisons simples (S-C), et à deux atomes d'oxygène par des liaisons doubles (S=O). Les méthodes d'introduction du groupement SO_2 peuvent ainsi être regroupées selon deux approches (Schéma 84) :

(1) l'oxydation d'un thioéther ou d'un sulfoxyde, la plus couramment utilisée, avec divers oxydants tels que *m*-CPBA,¹¹⁶ H_2O_2 ,¹¹⁷ KMnO_4 ,¹¹⁸ l'oxone (KHSO_5)¹¹⁹ ou le dioxygène¹²⁰ (approche S=O).

(2) le recours à des réactifs contenant initialement le groupement SO_2 (approche S-C). Ces sources de sulfones peuvent être le dioxyde de soufre (SO_2) et ses équivalents¹²¹, des acides sulfiniques¹²² (RSO_2H), des sulfinates¹²³ (RSO_2^-), des chlorures d'acide sulfonique¹²⁴ (RSO_2Cl), des sulfonylhydrazides¹²⁵ ($\text{RSO}_2\text{NHNH}_2$) ou des sulfonylnitriles¹²⁶ (RSO_2CN).

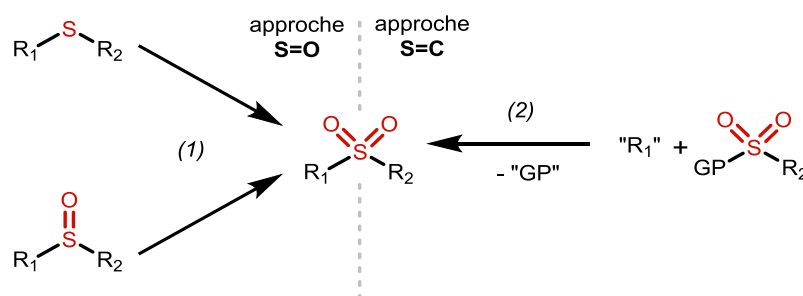


Schéma 84. Principales voies d'accès aux sulfones.

¹¹⁶ W. Liu, H.-Q. Zhang, W.-W. Liao, *ACS Catal.* 2018, 8, 6, 5460–5465.

¹¹⁷ J.-W. Chu, B. L. Trout, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3, 900–908.

¹¹⁸ A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron*, 2004, 60, 11415–11420.

¹¹⁹ M. Hirano, J.-I. Tomaru, T. Morimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, 64, 12, 3752–3754.

¹²⁰ Z. Cheng, P. Sun, A. Tang, W. Jin, C. Liu, *Org. Lett.* 2019, 21, 22, 8925–8929.

¹²¹ G. Qiu, L. Lai, J. Cheng, J. Wu, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 10405–10414.

¹²² R. Bao, Y. Feng, D. Deng, D. Huang, X. Sun, *Asian J. Org. Chem.*, 2021, 10, 1884–1896.

¹²³ R. J. Reddy, A. H. Kumari, *RSC Adv.*, 2021, 11, 9130–9221.

¹²⁴ S. M. Hell, C. F. Meyer, A. Misale, J. B. I. Sap, K. E. Christensen, M. C. Willis, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 11620–11626.

¹²⁵ M.-M. Li, L. Cheng, L.-J. Xiao, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 2948–2951.

¹²⁶ L. R. Reddy, B. Hu, M. Prasad, K. Prasad, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 172–174.

Les sulfones sont des motifs présents dans de nombreuses molécules bioactives, à la fois en santé humaine¹²⁷ et en agrochimie¹²⁸. Parmi les sulfones à usage pharmaceutique (Schéma 85), nous pouvons citer par exemple le bicalutamide (agent anti-hormonal utilisé dans le cancer de la prostate), la chlormezanone (anxiolytique, myorelaxant), la dapsonne (antibiotique), le dorzolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé dans l'hypertension oculaire), l'eletriptan (antimigraineux), l'intepiridine (anti-Alzheimer), le remikiren (anti-hypertenseur), le rigosertib (anti-cancéreux en développement), le sulbactam (inhibiteur de β -lactamases, utilisé en association avec l'ampicilline), le tazobactam (inhibiteur de β -lactamases, utilisé en association avec la pipéracilline), le tinidazole (antibiotique, antiparasitaire), le vismodegib (anticancéreux) et la zolimidine (gastroprotecteur utilisé en cas d'ulcère ou de reflux gastro-oesophagien).

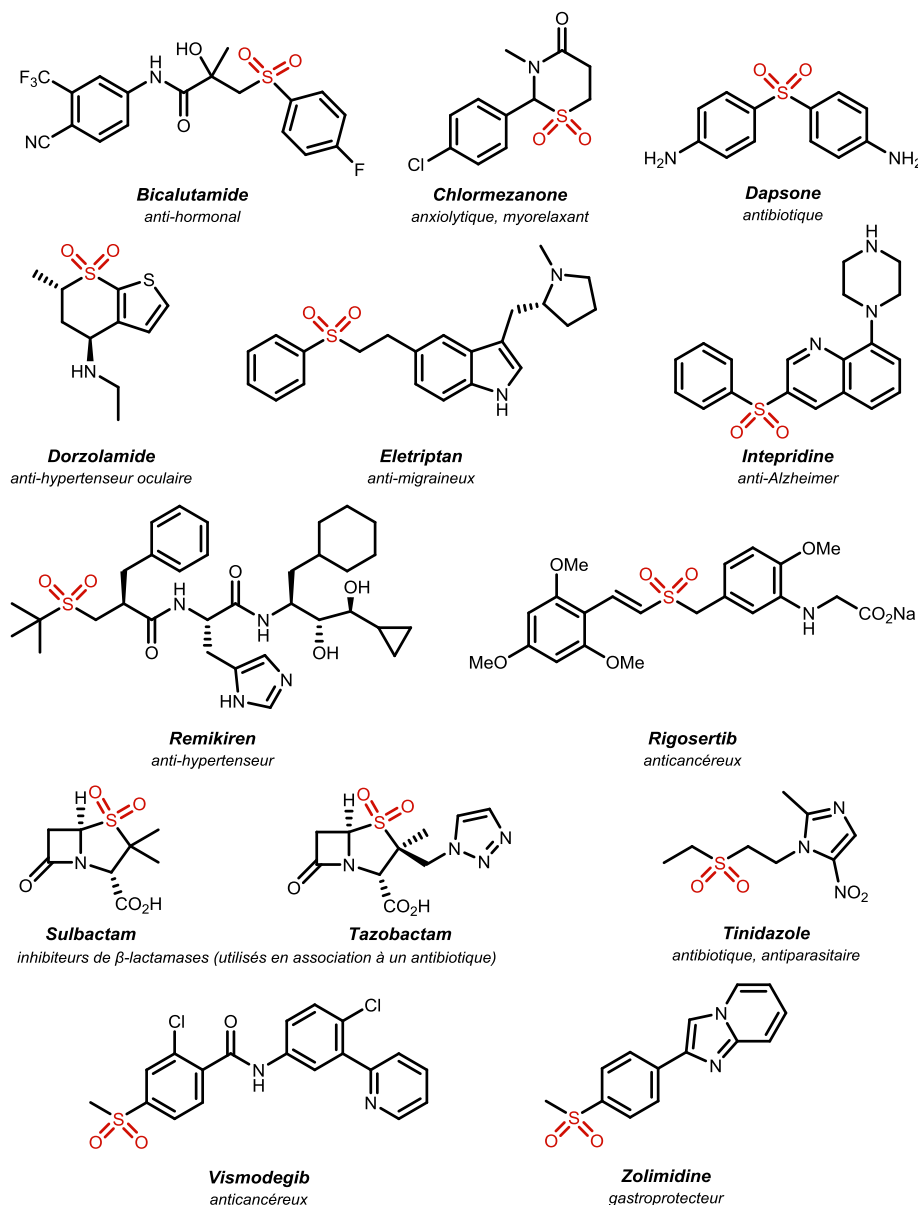


Schéma 85. Exemples de sulfones à usage pharmaceutique.

¹²⁷ M. Feng, B. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* 2016, 16, 1200-1216.

¹²⁸ P. Devendar, G. F. Yang, *Top. Curr. Chem.* 2017, 375, 1-44.

En agrochimie, le groupement sulfone est présent dans la structure d'herbicides de la famille des tricétones (sulcotrione, mesotrione, tembotrione, tefuryltrione), des pyrazolones (topramezone, pyrasulfotole), des isoxazoles (isoxaflutole, isoxachlortole) et des bicyclooctanes (benzobicyclon), qui sont des inhibiteurs de *p*-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (Schéma 86). On le retrouve également dans la structure de la pyroxazulfone et de la fenoxasulfone, inhibiteurs de la biosynthèse des acides gras à très longue chaîne dérivés du motif 3-sulfonyl isoxazoline. Nous pouvons également citer le cafenstrole et l'épronaz, herbicides caractérisés par l'enchaînement sulfonyl-triazole-carboxamide et la fluensulfone, antiparasitaire utilisé contre les nématodes à galles.

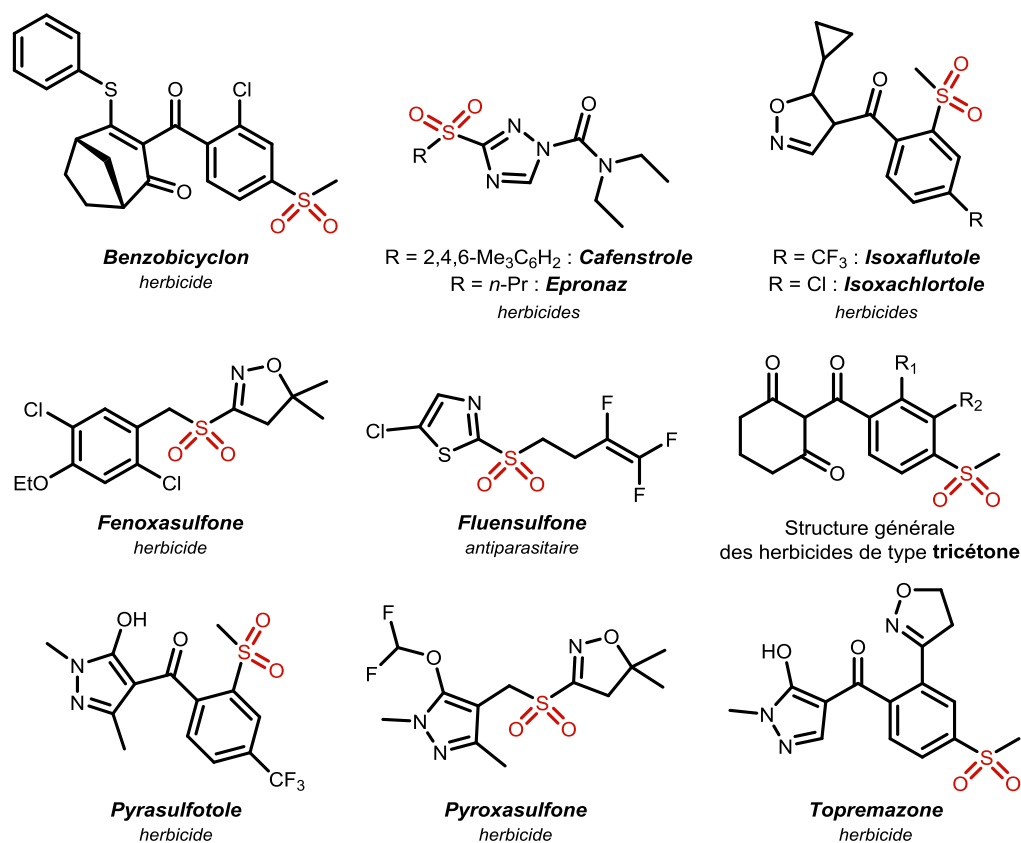


Schéma 86. Exemples de sulfones à usage agrochimique.

À l'heure actuelle, peu de produits naturels contenant le groupement sulfone ont été identifiés (Schéma 87).¹²⁹ On notera le dérivé diterpénique ci-après, isolé en 2009 à partir de bulbes de *Fritillaria anhuiensis*,¹³⁰ et synthétisé en 2013 par Njardarson.¹³¹ Ce composé a démontré une activité anti-inflammatoire *in vitro* dans des cellules de macrophages. Le penilunamide C, peptide dérivé de la lumazine identifié en 2014 dans la souche fongique *Aspergillus* sp. XS-20090B15¹³² et la (-)-agelasidine A, sesquiterpène issu de l'éponge *Agelas* sp., aux propriétés antispasmodiques¹³³ et antibactériennes¹³⁴ en sont d'autres exemples.

¹²⁹ N. Wang, P. Saidhareddy, X. Jiang, *Nat. Prod. Rep.*, 2020, 37, 246–275.

¹³⁰ Q.-Y. Shou, Q. Tan, Z.-W. Shen, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 28, 4185–4187.

¹³¹ D. J. Mack, J. T. Njardarson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 1543–1547.

¹³² M. Chen, C.-L. Shao, X.-M. Fu, C.-J. Kong, Z.-G. She, C.-Y. Wang, *J. Nat. Prod.* 2014, 77, 7, 1601–1606.

¹³³ H. Nakamura, H. Wu, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Higashijima, T. Miyazawa, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4105–4108.

¹³⁴ M. A. Medeiros, A. Lourenço, M. R. Tavares, M. J. Curto, S. S. Feio, J. C. Roseiro, *Z Naturforsch C J Biosci.* 2006, 61, 472–476.

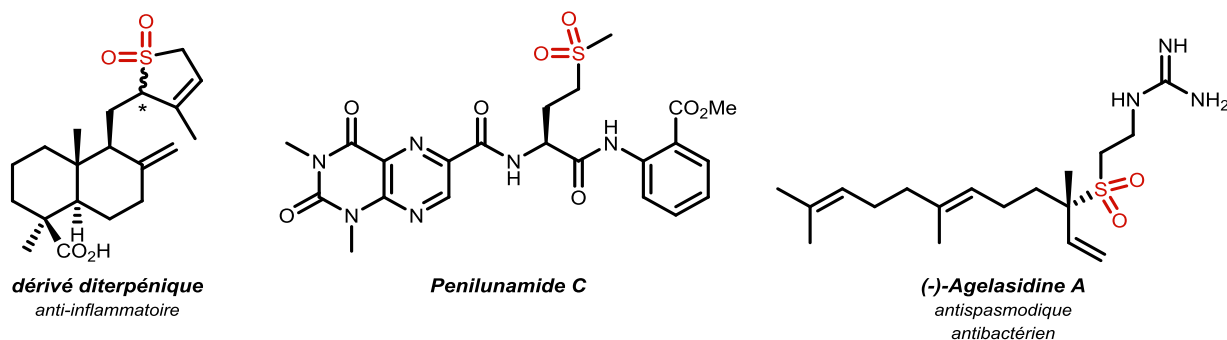


Schéma 87. Exemples de produits naturels contenant le groupement sulfone.

Les sulfones sont également utilisées dans le domaine des matériaux (Schéma 88). En effet, les polysulfones sont des polymères thermoplastiques de haute performance, caractérisés par une résistance élevée à la chaleur et aux produits chimiques (oxydants, acides, bases) et par une bonne résistance mécanique. Elles sont utilisées principalement dans le domaine de l'électricité, de l'électronique, de l'automobile et de la santé. Elles peuvent entrer par exemple dans la composition de membranes, d'emballages alimentaires et de retardateurs de flamme.

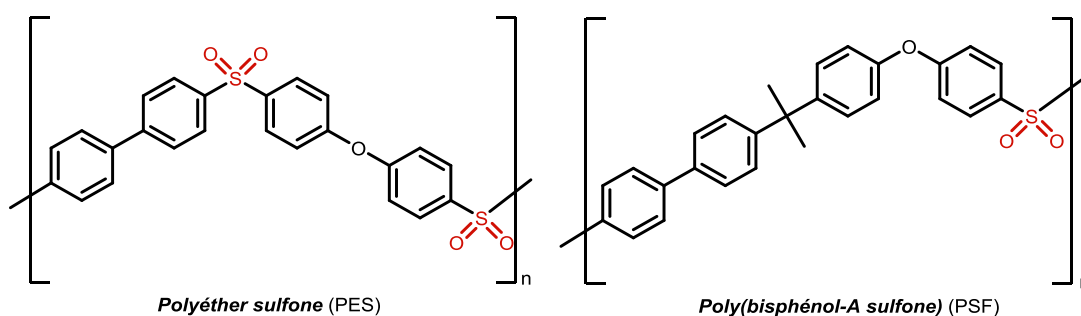


Schéma 88. Exemples de sulfones utilisées dans le domaine des matériaux.

III.1.2. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art

La première hydrosulfonylation d'allènes intermoléculaire catalysée par un métal de transition a été décrite dans la seconde moitié des années 1980 par U.M. Dzhemilev et R.V. Kunakova dans le cadre de leurs travaux sur l'hydrosulfonylation palladocatalysée de 1,3-diènes (Schéma 89, droite)¹³⁵. À l'aide du système catalytique Pd(acac)₂ – PPh₃ – AlEt₃ (1:3:4), les auteurs ont décrit l'addition d'acide *n*-butane sulfonique sur le plus simple des allènes, le propa-1,2-diène. En 1986, Y. Inoue et H. Hashimoto ont également réalisé une hydrosulfonylation de cet allène en utilisant le phénylsulfinate de sodium en présence de CO₂ et Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur (Schéma 89, gauche)¹³⁶. Si le CO₂ est essentiel au déroulement de la réaction, son rôle exact n'est pas clairement élucidé : tandis que les auteurs pensent qu'il permet, *via* la formation *in situ* d'acide carbonique, de générer l'acide sulfonique, d'autres pensent que le CO₂ joue le rôle de ligand vis-à-vis du palladium¹²⁹.

¹³⁵ V.M. Dzhemilev, R.V. Kunakova, *J. Organomet. Chem.*, 1993, 455, 1–27.

¹³⁶ Y. Inoue, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59, 3705–3707.

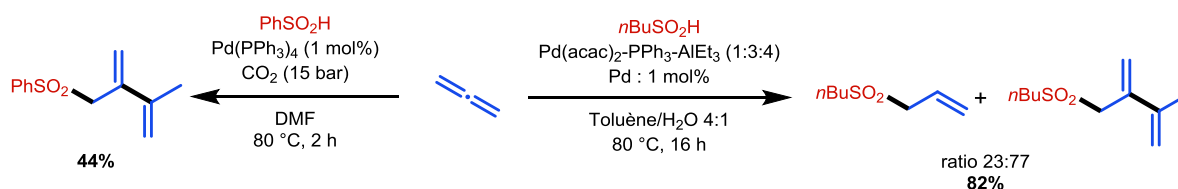


Schéma 89. Premiers travaux décrits par Dzhemilev et Kunakova (droite) et Inoue et Hashimoto (gauche).

Dans ces premières hydrosulfonylations, le produit majoritaire voire le seul produit obtenu est un 1,3-diène. Il résulte d'une dimérisation de l'allène qui est suivie par une hydrosulfonylation (Schéma 90)¹³⁷. Après génération de l'espèce de palladium(0) catalytiquement active (A), deux molécules d'allène se coordinent au palladium pour conduire, par couplage oxydant régiosélectif, au palladacyclopentane (C). Dans un second temps, l'acide sulfinique se lie au palladium par le biais de son atome de soufre pour former l'intermédiaire (D). La rupture d'une liaison C-Pd du palladacyclopentane avec transfert de proton conduit alors à l'allylpalladium (E) qui, par élimination réductrice, fournit le produit d'hydrosulfonylation et régénère le catalyseur.

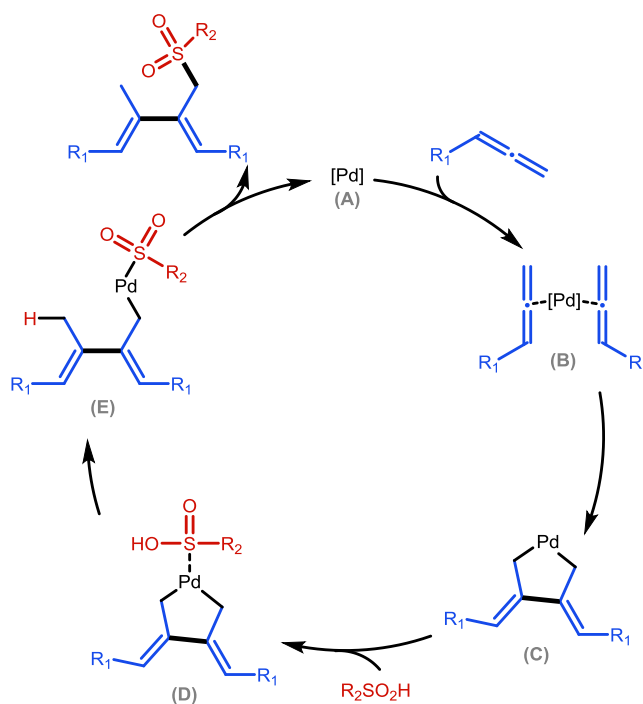


Schéma 90. Mécanisme de la formation du produit de dimérisation/hydrosulfonylation, proposé par Zhan.

En 1998, Y. Yamamoto et son équipe ont décrit la synthèse de régio- et stéréosélective de sulfones (E) allyliques avec des rendements moyens à élevés (44-84%) par hydrosulfonylation d'allènes catalysée au palladium en utilisant le tosylhydrazide (TsNHNH₂) comme source de sulfone (Schéma 91).¹³⁸ L'addition du groupement tosyl se fait exclusivement sur le carbone terminal de l'allène (position C₃ ou γ). Seules exceptions, les hydrosulfonylations du benzylallène (R₁ = Bn, R₂ = H) et d'un allène 1,3-disubstitué, le penta-1,2-diène-1-ylbenzène (R₁ = Ph, R₂ = Et), ont conduit à la formation d'un régioisomère, majoritaire dans le premier cas (43%) et à l'état de traces dans le second.

¹³⁷ J.-H. Zeng, D.-C. Li, S. Zhang, Z.-P. Zhan, *Org. Lett.* 2022, 24, 5, 1195-1200.

¹³⁸ S. Kamijo, M. Al-Masum, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7, 691-694.

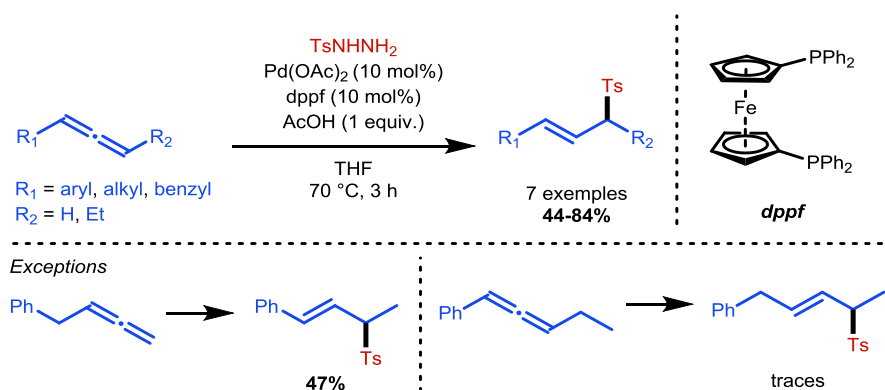


Schéma 91. Hydrosulfonylation d'allènes monosubstitués et 1,3-disubstitués par catalyse au palladium, décrite par Yamamoto.

La première étape du mécanisme consisterait en la réduction *in situ* du pré-catalyseur Pd(II) en espèce catalytiquement active Pd(0) (A) (Schéma 92). L'allène peut se coordonner à cette dernière pour former l'intermédiaire (B) qui est ensuite engagé dans une addition oxydante en s'insérant dans la liaison N-H du tosylhydrazide pour conduire à l'intermédiaire Pd(II) (C). L'hydropalladation de (B) permet l'obtention du π -allylpalladium (D) qui, par élimination réductrice, régénère l'espèce catalytiquement active (A) et donne le produit d'hydrohydrazidation (E). Ce dernier évolue ensuite par perte de N₂ et H₂ vers un nouvel intermédiaire π -allylpalladium (F), qui permet l'obtention de la sulfone allylique et la régénération de l'espèce catalytique Pd(0). La réaction fonctionne également en utilisant Pd₂(dba)₃•CHCl₃ mais exclusivement en présence d'acide acétique, alors qu'avec Pd(OAc)₂ son utilisation est facultative mais accélère la réaction, probablement en facilitant la formation du π -allylpalladium (C). L'observation de régioisomères est expliquée par la possible β -élimination d'hydrure au niveau des intermédiaires π -allylpalladium (C) et (E) dans le cas du benzylallène et du penta-1,2-diène-1-ylbenzène.

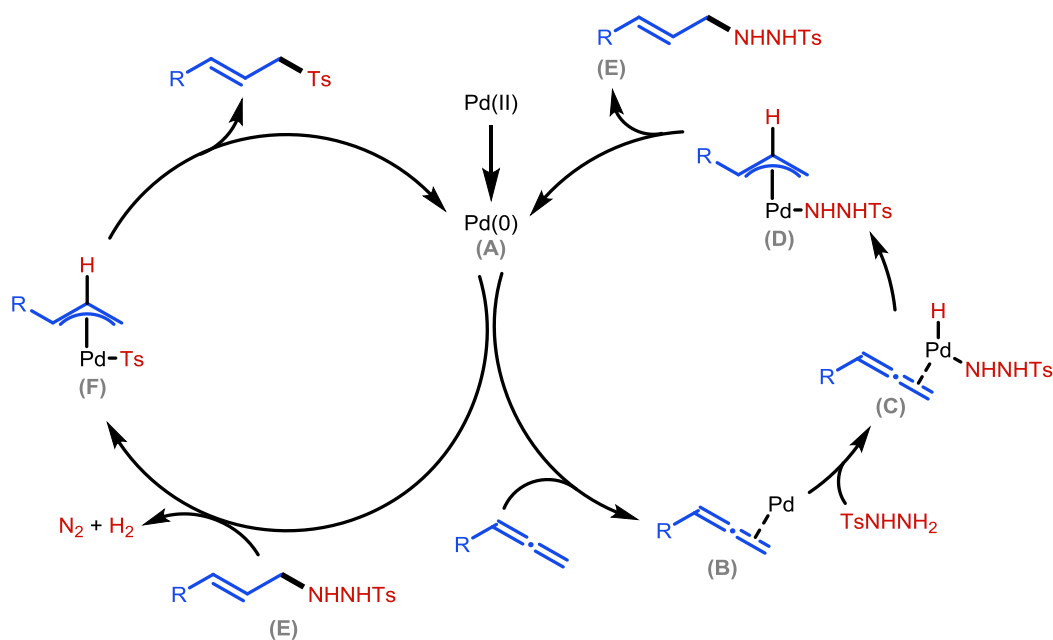


Schéma 92. Mécanisme de l'hydrosulfonylation d'allènes monosubstitués et 1,3-disubstitués par catalyse au palladium, proposé par l'équipe de Yamamoto.

En 2017, l'équipe de B. Breit a utilisé la même source de sulfone pour réaliser l'hydrosulfonylation d'allènes terminaux mais à l'aide d'un catalyseur à base de rhodium, le dimère $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, en présence de DPEphos et d'acide benzoïque (Schéma 93).¹³⁹ Par variation des allènes et des sulfonylhydrazides, les auteurs ont synthétisé différents sulfones avec des rendements bons à excellents (60-98%). L'addition a lieu régiosélectivement sur le carbone proximal de l'allène (position C₁ ou α), ce qui conduit à l'obtention de sulfones allyliques branchés possédant une double liaison terminale. Cette dernière a pu être engagée dans différentes post-fonctionnalisations, démontrant le potentiel synthétique de la méthode.

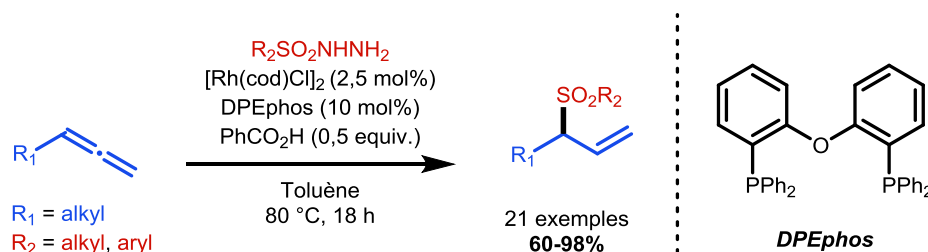


Schéma 93. Hydrosulfonylation d'allènes monosubstitués par catalyse au rhodium décrite par l'équipe de Breit.

La première étape du mécanisme est l'addition oxydante du sulfonylhydrazide sur l'espèce catalytiquement active Rh(I) (A), conduisant à un intermédiaire Rh(III) (B) avec dégagement de N₂ et H₂ (Schéma 94). La coordination de l'allène à (B) donne ensuite l'intermédiaire π-allyl rhodium (C) qui, *via* une élimination réductrice, fournit la sulfone allylique et régénère l'espèce active (A). Un intermédiaire vinyl-rhodium (D) minoritaire, issu de l'hydrorhodation réversible de la seconde double liaison, a également été identifié.

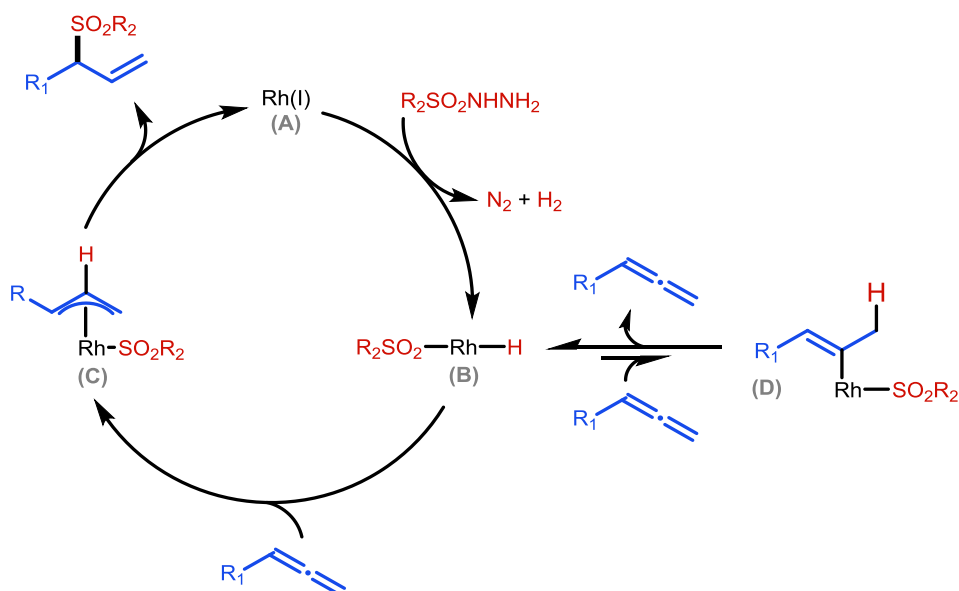


Schéma 94. Mécanisme de l'hydrosulfonylation d'allènes monosubstitués par catalyse au rhodium, proposé par l'équipe de Breit.

¹³⁹ V. Khakyzadeh, Y. H. Wang, B. Breit, *Chem. Commun.*, 2017, 53, 4966–4968.

En utilisant le même catalyseur au rhodium et un ligand chiral de type biphenyl diphosphine, le (*R*)-Difluorphos, l'équipe de B. Breit avait décrit deux années auparavant l'hydrothiolation asymétrique des allènes (Schéma 95)¹⁴⁰. Les thioéthers ainsi obtenus avaient ensuite été oxydés par le *m*-CPBA pour conduire aux sulfones allyliques avec d'excellents rendements (68-99%) et excès énantiomérique (85-99% ee). Le mécanisme est similaire à celui décrit précédemment pour l'hydrosulfonylation. Un sous-produit régioisomère résultant de l'intermédiaire vinyl-rhodium se forme de manière minoritaire (1-17%).

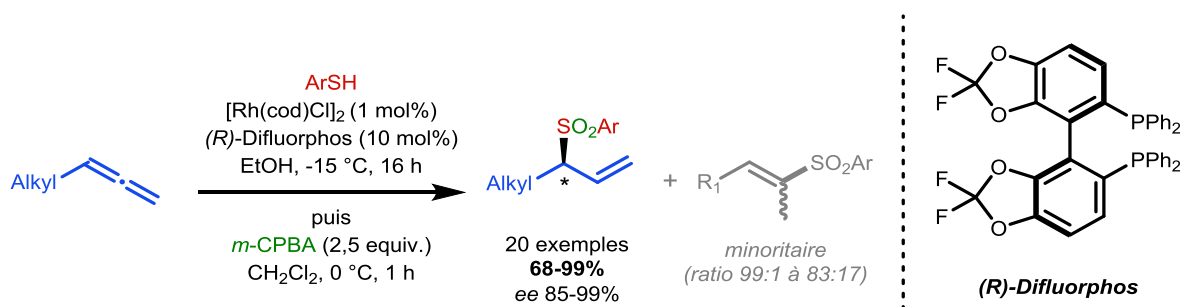


Schéma 95. Hydrothiolation d'allènes monosubstitués par catalyse au rhodium, décrite par Breit.

D'après le mécanisme proposé par les auteurs, la première étape de la réaction est l'addition oxydante du thiol sur l'espèce active de rhodium(I) (A), conduisant à la formation de l'intermédiaire de rhodium(III) (B) qui réagit ensuite avec l'allène pour donner, par hydrométallation de la double liaison la plus substituée, le complexe π -allyl rhodium (C) qui est probablement en équilibre avec la forme σ -allyl (D) (Schéma 96). L'intermédiaire (C) conduit finalement au thioéther par protodémétallation ou élimination réductrice.

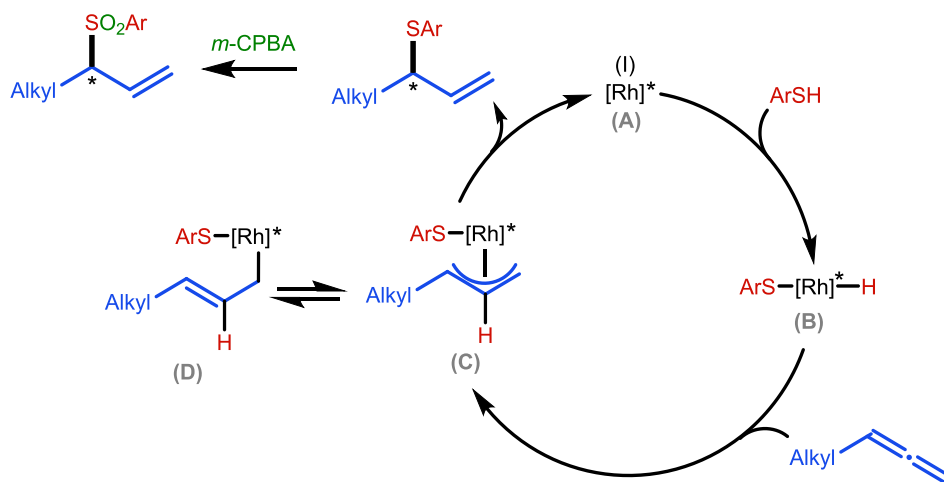


Schéma 96. Mécanisme de l'hydrothiolation d'allènes monosubstitués par catalyse au rhodium, proposé par Breit.

¹⁴⁰ A. B. Pritzius, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3121-3125.

La même équipe a décrit l'hydrothiolation d'allènes 1,3-disubstitués à l'aide du même catalyseur au rhodium en présence de 1,4-bis(diphénylphosphino)butane (dppb) et de PTSA, conduisant après oxydation au *m*-CPBA aux sulfones allyliques avec une sélectivité (*Z*) (Schéma 97).¹⁴¹ Les auteurs ont également développé une hydrothiolation énantiosélective d'allènes 1,3-disubstitués conduisant sélectivement aux sulfones allyliques (*Z*) correspondantes *via* une résolution cinétique dynamique en utilisant le (*S,S*)-Me-DuPhos comme ligand.

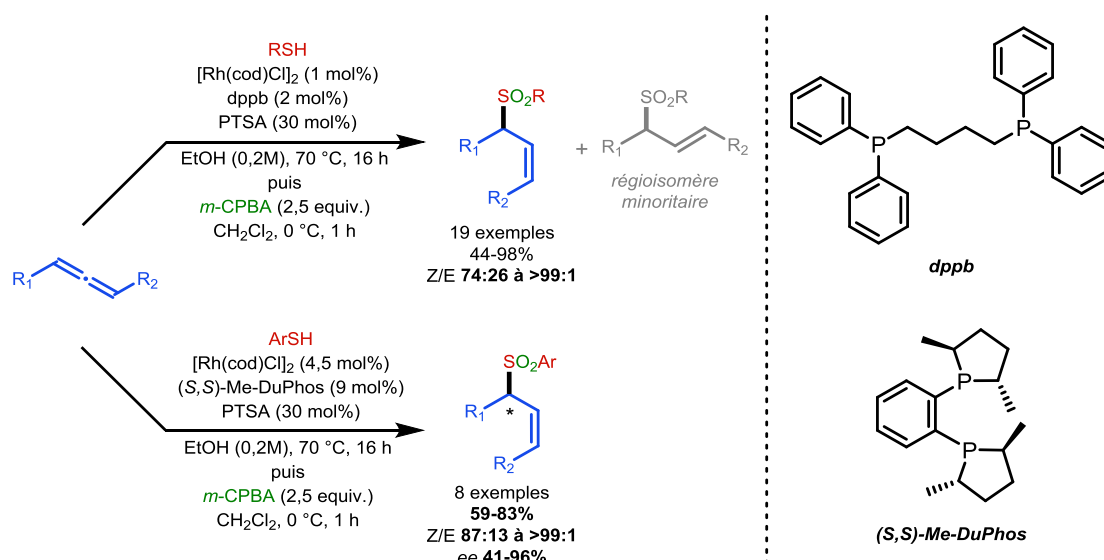


Schéma 97. Hydrothiolation d'allènes 1,3-disubstitués par catalyse au rhodium, décrite par Breit.

En conclusion, cette étude bibliographique a mis en évidence, qu'à notre connaissance, aucun système catalytique à base de cuivre n'a été employé pour réaliser l'hydrosulfonylation intermoléculaire d'allènes. Seuls des complexes de palladium et de rhodium ont été utilisés dans ce contexte, conduisant préférentiellement à l'addition du groupement sulfonyle respectivement sur les atomes de carbone distal (C_3 , γ) et proximal (C_1 , α) de la chaîne allénique. Dans quelques cas, des régioisomères ont pu être observés dans des proportions relativement faibles ou de façon significative. Deux principales stratégies ont été mises en œuvre pour obtenir les sulfones : soit une hydrothiolation suivie par l'oxydation du thioéther intermédiaire (approche S=O) soit l'utilisation de réactifs préalablement oxydés, comme les acides sulfiniques et les sulfonylhydrazides (approche S-C).

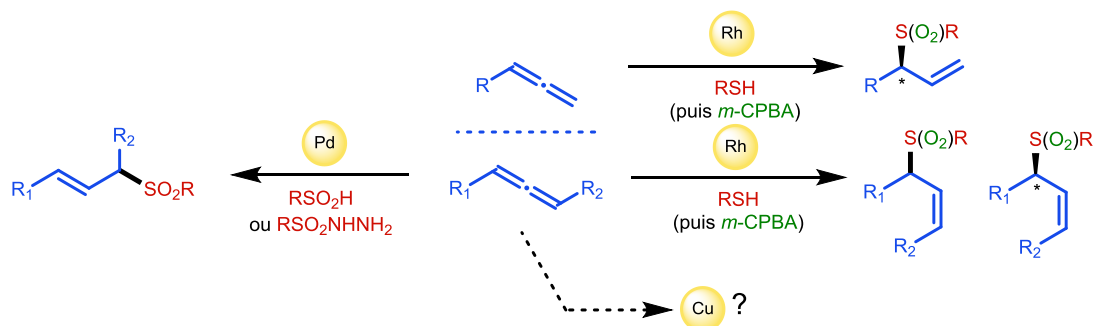


Schéma 98. Hydrosulfonylation d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art.

¹⁴¹ A. B. Pritzius, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15818–15822.

III.2. Résultats et discussion

Au vu de l'état de l'art décrit précédemment (cf. III.1.), nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une réaction d'hydrosulfonylation d'allénamides terminaux, basée sur l'utilisation de sulfinate de sodium en présence d'un catalyseur au cuivre.

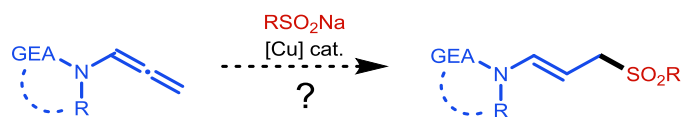


Schéma 99. Objectif.

III.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles

Afin d'étudier la réaction d'hydrosulfonylation intermoléculaire d'allénamides catalysée au cuivre, la *N*-allényl-2-pyrrolidinone **1a** et le phénylsulfinate de sodium **2a** ont été choisis comme substrats modèles (Schéma 100).

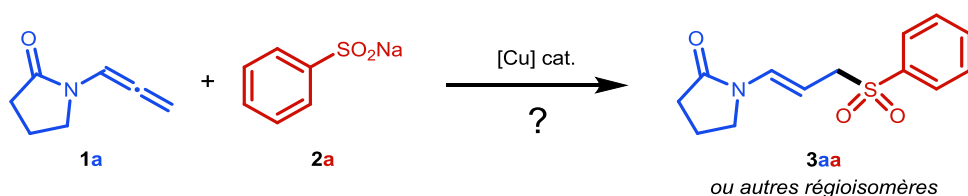


Schéma 100. Réaction d'hydrosulfonylation modèle.

Pour les premiers essais, nous avons utilisé comme source de cuivre(I) le complexe $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, à hauteur de 20 mol%, ainsi que la 2,2'-bipyridine (dans un ratio 1:1 avec le cuivre) comme ligand. Nous avons opté pour l'utilisation de THF anhydre, distillé sur sodium et benzophénone. Dans les précédentes réactions d'hydrofonctionnalisation décrites par notre équipe, le nucléophile engagé était généralement sous forme protonée et neutre (NuH), ou alors sous forme déprotonnée *in situ* en présence d'une base (Schéma 101). Dans les deux cas, le proton est additionné en position centrale de l'allène (C_2 ou β). Dans le cas de l'addition des sulfinate, comme nous sommes en présence d'un nucléophile sous forme déprotonnée (Nu⁻), il est nécessaire d'utiliser une source de protons (un acide de Brønsted), *a minima* en quantité stœchiométrique, pour pouvoir obtenir le produit d'hydrofonctionnalisation.

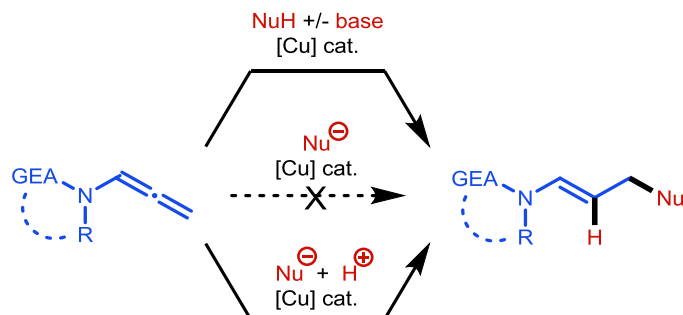


Schéma 101. Rôle de l'acide de Brønsted dans l'hydrofonctionnalisation avec des nucléophiles anioniques.

Nous avons choisi l'acide *para*-toluique, en quantité équimolaire par rapport à l'allène **1a**. Enfin, la réaction s'est déroulée sous atmosphère d'argon sur une durée de 18 heures, à 80 °C. Ce premier essai a été un succès puisque nous avons obtenu un unique produit avec un rendement isolé quantitatif, identifié par RMN et HRMS comme étant la sulfone allylique **3aa** résultant de l'addition du sulfinatate sur le carbone allénique terminal (Schéma 102). En revanche, dans le cas où la réaction est réalisée à température ambiante (25 °C), le produit est à peine détectable en RMN (Schéma 103).

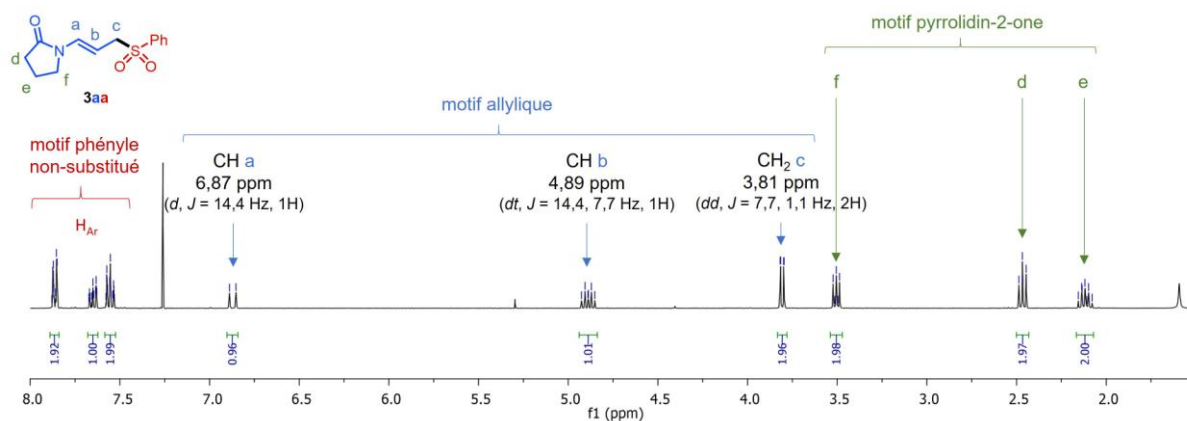
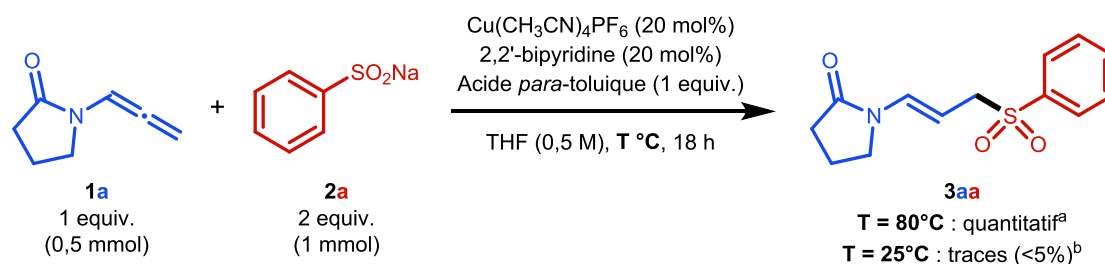


Schéma 102. Identification par RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du produit d'hydrosulfonylation **3aa**.

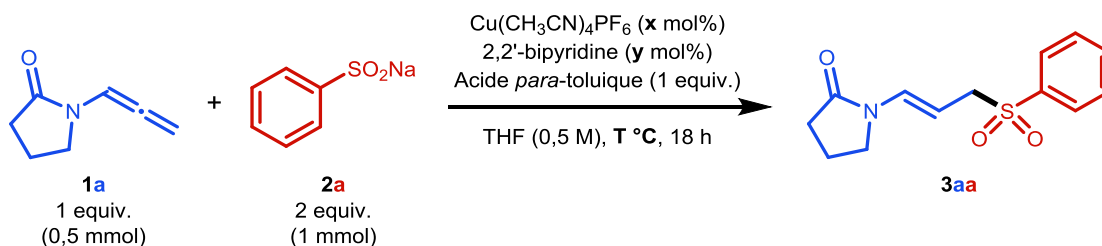


Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (20 mol%), 2,2'-bipyridine (20 mol%) et l'acide *para*-toluique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures aux températures indiquées. ^a Rendement isolé. ^b Rendement estimé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

Schéma 103. Premiers essais.

Encouragés par ce résultat, nous avons commencé par diminuer la charge catalytique de 20 mol% à 10 mol%, ce qui a permis de conserver un excellent rendement en **3aa** (93%). Nous avons conservé la charge catalytique à 10 mol% pour ensuite étudier l'influence de la température sur le rendement en **3aa** dans différentes conditions (Tableau 5).

Tableau 5. Essais comparatifs à 55 °C et 80 °C.

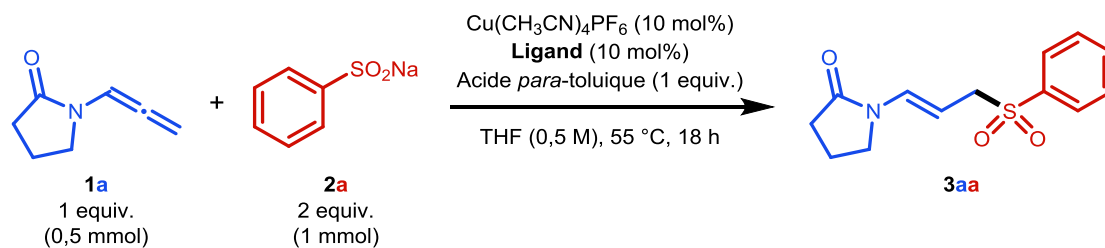


Entrée	T = 55 °C				T = 80 °C	
	x	y	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	0	0	36	Traces	n.d. ^b	72
2	10	0	63	50	88	80
3	10	10	94	66	99	93

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0-10 mol%), 2,2'-bipyridine (0-10 mol%) et l'acide *para*-toluique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures aux températures indiquées. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne. ^b n.d. : non déterminé

Nous avons tout d'abord constaté que la réaction d'hydrosulfonylation pouvait avoir lieu en l'absence de catalyseur, avec des rendements toutefois moins bons d'environ 20% à 80 °C et de 50% à 55 °C. Nous avons aussi observé l'influence positive du ligand à la fois sur le rendement de **3aa** (d'environ 15%) et la conversion de **1a** aux températures testées. Il faut noter que c'est surtout à 55 °C que le catalyseur a une réelle plus-value, avec un facteur multiplicatif de 3,5 du rendement (contre 1,1 à 80 °C). Bien que la réaction puisse se faire son absence à 80°C, nous avons choisi de poursuivre l'optimisation des conditions réactionnelles à 55 °C en présence d'un catalyseur au cuivre, en étudiant l'influence de différents ligands (Tableau 6).

Tableau 6. Étude de différents ligands.

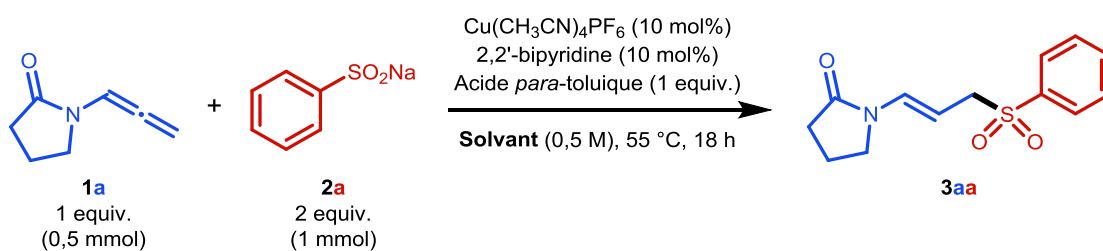


Entrée	Ligand	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	2,2'-Bipyridine	94	66
2	4,4'-Ditertbutyl-2,2'-bipyridine	95	69
3	4,4'-Ditrifluorométhyl-2,2'-bipyridine	60	53
4	4,4'-Dibromo-2,2'-bipyridine	74	49
5	4,4'-Diméthoxy-2,2'-bipyridine	n.d. ^b	38
6	5,5'-Ditrifluorométhyl-2,2'-bipyridine	66	42
7	1,10-Phénanthroline	74	33
8	DMEDA	71	22
9	TMEDA	95	51

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%), 2,2'-bipyridine (10 mol%) et l'acide *para*-toluique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 55 °C. DMEDA : N,N'-Diméthyléthylènediamine. TMEDA : N,N,N',N'-Tetraméthyléthylènediamine. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne. ^b n.d. : non déterminé.

Parmi les 2,2'-bipyridines 4,4'-disubstituées testées, seule la 4,4'-ditertbutyl-2,2'-bipyridine a donné des résultats similaires à la 2,2'-bipyridine (entrée 2). Les autres se sont révélées moins performantes (entrées 3 à 5), ainsi que la 2,2'-bipyridine 5,5'-disubstituée par des groupements CF₃ (entrée 6). La 1,10-phénanthroline (entrée 7) et les ligands dérivés de l'éthylènediamine (entrées 8 et 9) n'ont également pas permis d'améliorer le rendement. Nous avons donc conservé la 2,2'-bipyridine car plus accessible commercialement (en termes de prix et de quantité) pour étudier ensuite l'influence du solvant, en couvrant une large gamme de polarité via l'emploi de toluène et de DMF en complément des solvants classiquement utilisés dans ce type de réaction, à savoir l'acétonitrile et le THF (Tableau 7).

Tableau 7. Étude de différents solvants.

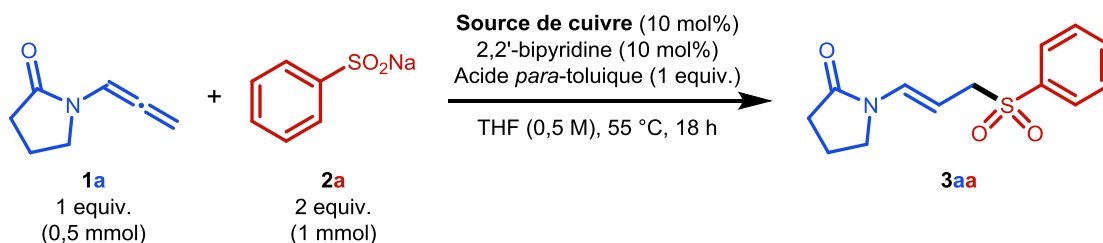


Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	THF	94	66
2	Acétonitrile	97	67
3	Toluène	90	56
4	DMF	61	45

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%), 2,2'-bipyridine (10 mol%) et l'acide *para*-toluique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 0,5 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 55 °C. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

L'acétonitrile a fourni des résultats identiques en termes de rendement de **3aa** et de conversion de **1a**. L'emploi de toluène comme solvant mène à des résultats légèrement inférieurs, là où ceux obtenus dans le DMF sont significativement moins bons. Par conséquent, le THF a été conservé pour la suite des essais, notamment pour la comparaison de différentes sources de cuivre (Tableau 8).

Tableau 8. Étude de différentes sources de cuivre.

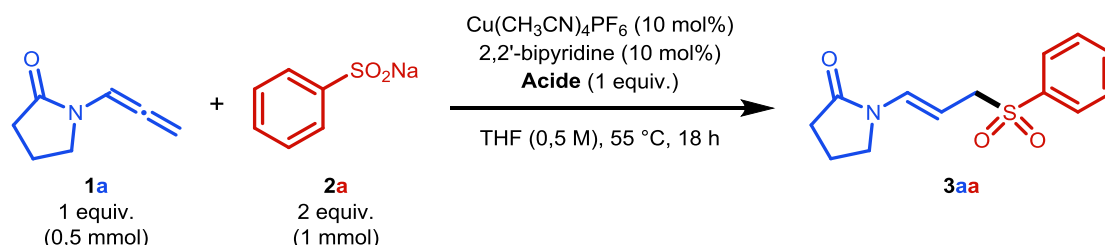


Entrée	Source de cuivre	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	94	66
2	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	87	36
3	(CuOTf) ₂ • Benzène	77	46
4	CuI	63	26

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), le catalyseur (10 mol%), 2,2'-bipyridine (10 mol%) et l'acide *para*-toluique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 55 °C. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

Aucun des complexes de Cu(I) ou Cu(II) testés n'ayant donné de meilleurs résultats que $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, nous l'avons conservé pour ensuite procéder au criblage de différents acides de Brønsted (Tableau 9).

Tableau 9. Étude de différents acides de Brønsted.



Entrée	Acide	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	Acide <i>para</i> -toluïque	94	66
2	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique • H ₂ O	n.d. ^b	30
3	Acide <i>ortho</i> -iodobenzoïque	85	19
4	Acide 2-mesitylène-carboxylique	79	39
5	Acide trifluoroacétique (TFA)	99	58

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%), 2,2'-bipyridine (10 mol%) et l'acide (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 55 °C. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne. ^b n.d. : non déterminé.

Bien que l'acide trifluoroacétique (entrée 5) ait donné des résultats similaires à l'acide *para*-toluïque (entrée 1) en termes de rendement et de conversion, nous avons poursuivi l'étude avec lui car il est plus aisé de manipuler un liquide. Il est à noter que nous observons dans certains cas la formation d'un sous-produit minoritaire résultant de l'hydrocarboxylation de l'allène **1a** avec l'acide utilisé (Schéma 104). La formation de ce sous-produit semble diminuée en présence d'un ligand. Cette réaction a déjà été décrite par notre équipe en présence de cuivre¹⁴² et par l'équipe de P. H.-Y. Cheong et J.K. Park par addition directe de l'acide en l'absence de catalyseur métallique¹⁴³.

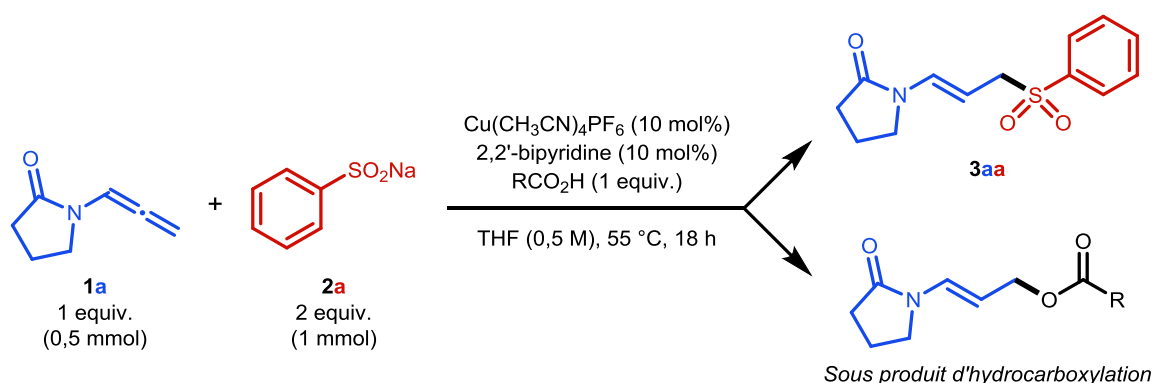


Schéma 104. Formation du sous-produit d'hydrocarboxylation.

¹⁴² R. Blicke, M. Taillefer, F. Monnier, *J. Org. Chem.* 2019, 84, 17, 11247–11252.

¹⁴³ T. R. Pradhan, H. E. Lee, G. A. Gonzalez-Montiel, P. H.-Y. Cheong, J. K. Park, *Chem. Eur. J.* 2020, 26, 13826–13831.

III. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre ou en présence de TFA

Pour s'affranchir de l'utilisation *in situ* d'un acide carboxylique, nous avons testé s'il était possible d'engager un acide sulfinique (RSO_2H) au lieu d'un sulfinate (RSO_2^-) dans la réaction. Cela impliquerait une étape de préparation supplémentaire mais permettrait toutefois d'éviter la formation du sous-produit d'hydrocarboxylation évoqué précédemment. Le produit d'hydrosulfonylation **3aa** n'a cependant pas été formé dans ces conditions (Schéma 105).

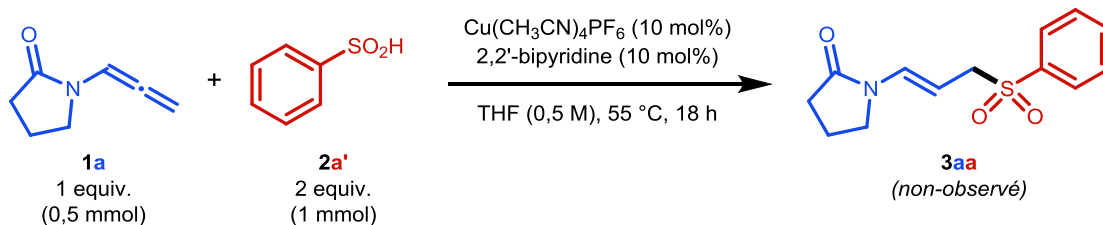


Schéma 105. Réaction en présence d'acide phénylesulfonique.

Nous avons ensuite réalisé une réaction témoin en l'absence de cuivre et de ligand. De façon surprenante, le produit d'hydrosulfonylation a été obtenu avec un excellent rendement de 90% et une conversion totale de l'allénamide **1a** (Schéma 106).

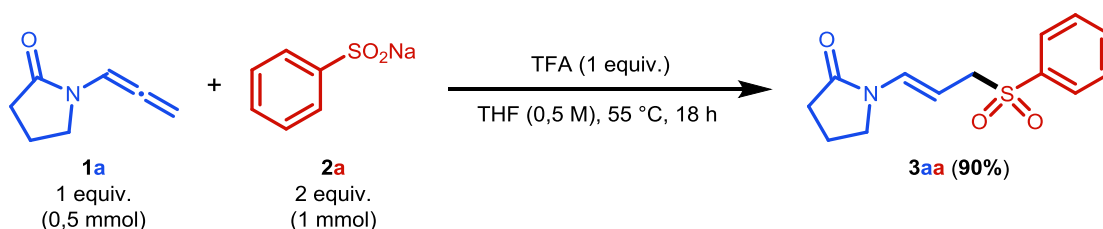
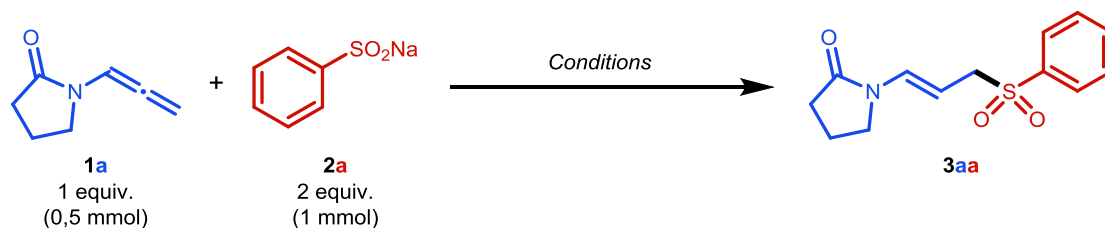


Schéma 106. Réaction témoin en l'absence de cuivre et de ligand (rendement RMN).

Nous avons ensuite constaté que la réaction en la seule présence de TFA est nettement plus rapide que par catalyse au cuivre puisqu'en seulement quatre heures un rendement en **3aa** de 87% est obtenu (Tableau 10, entrée 3). Nous nous sommes alors affranchis de l'utilisation d'une atmosphère inerte, sans modification du rendement (entrée 4). Le remplacement du THF par de l'eau et l'abaissement de la température de 55 °C à 25 °C ont permis par la suite de maximiser la performance (rendement quantitatif), la simplicité et la compétitivité de nos conditions (entrées 5 et 7). Nous avons bien sûr vérifié qu'en l'absence de TFA, la réaction n'avait pas lieu (entrée 6).

Tableau 10. Finalisation de l'optimisation en l'absence d'un catalyseur au cuivre.



Entrée	Quantité de TFA (equiv.)	Solvant	Température (°C)	Atmosphère	Temps (h)	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1 ^b	-	THF	55	Argon	18	94	66
2	1	THF	55	Argon	18	>99	90
3	1	THF	55	Argon	4	92	84
4	1	THF	55	Air ambiant	4	>99	87
5	1	H ₂ O	55	Air ambiant	4	>99	96
6	-	H ₂ O	25	Air ambiant	4	66	0
7	1	H ₂ O	25	Air ambiant	4	>99	>99

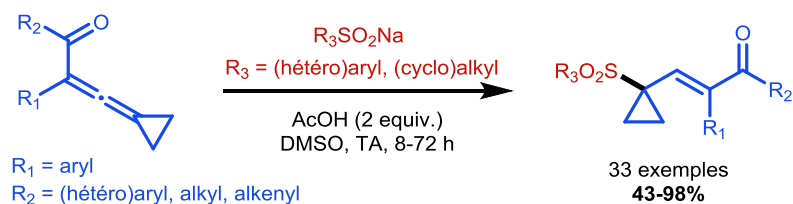
Protocole pour l'entrée 1 : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%), 2,2-bipyridine (10 mol%) et l'acide para-toluique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 55 °C. **Protocole pour les entrées 2 à 3 :** Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol) et l'acide trifluoroacétique (0,5 mmol) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant le temps indiqué à 55 °C. **Protocole pour les entrées 4 à 7 :** Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol) et l'acide (0-0,5 mmol) sont introduits sous air ambiant, avec 1 mL d'eau, dans un tube de Schlenk, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 4 heures aux températures indiquées.^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne. ^b La réaction a été réalisée en présence de Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%), 2,2-bipyridine (10 mol%) et l'acide para-toluique (0,5 mmol).

À notre connaissance, seules deux publications décrivent l'hydrosulfonylation d'allènes en l'absence d'un métal de transition et sont basées sur l'addition de Michael d'acides sulfiniques¹⁴⁴ ou de sulfonates¹⁴⁵ sur des allènes α-carbonylés (Schéma 107).

¹⁴⁴ M. Miao, Y. Luo, H. Xu, Z. Chen, J. Xu, H. Ren, *Org. Lett.* 2016, 18, 17, 4292–4295.

¹⁴⁵ J. Goh, M. Maraswami, T.-P. Loh, *Org. Lett.* 2021, 23, 3, 1060–1065.

Org. Lett. 2016, 18, 17, 4292–4295.



Org. Lett. 2021, 23, 3, 1060–1065.

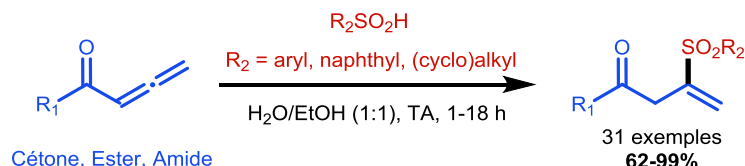


Schéma 107. Réactions d'hydrosulfonylation d'allènes en l'absence d'un métal de transition.

La réaction est très facile, de sa mise en œuvre jusqu'à l'obtention du produit final. En effet, nous n'avons plus besoin ni de gaz inerte, ni de chauffage, et la purification peut se faire très facilement par extraction au dichlorométhane puis évaporation sous pression réduite. Les conditions retenues pour la suite des travaux sont indiquées ci-dessous (Schéma 108).

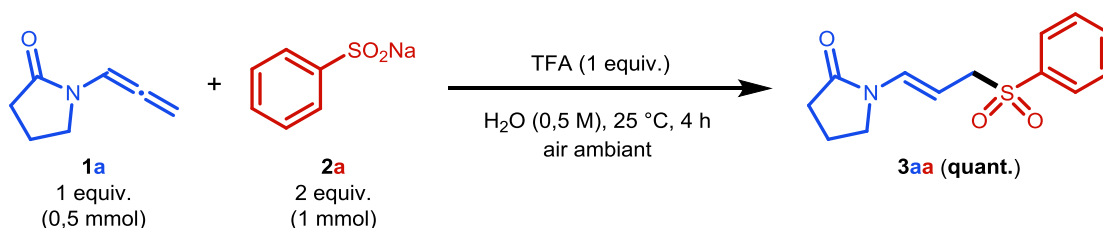


Schéma 108. Conditions d'hydrosulfonylation optimisées.

III.2.2. Champ d'application de la méthode

Nous avons commencé l'étude du champ d'application en réalisant une montée en échelle sur une échelle de 2 mmol (huit fois plus élevée que celle des essais d'optimisation) nous permettant d'obtenir le composé **3aa** avec un rendement quantitatif. Nous avons ensuite exploré la réactivité de différents sulfinates sur l'allène modèle **1a**, en commençant par les sulfinates aromatiques (Schéma 109). Les phénylsulfinates *para*-substitués **2b** (*p*-Me-C₆H₄SO₂Na), **2c** (*p*-F-C₆H₄SO₂Na) et **2d** (*p*-Cl-C₆H₄SO₂Na) ont été engagés avec succès, permettant d'obtenir les sulfones allyliques correspondantes **3ab**, **3ac** et **3ad** avec d'excellents rendements (85-91%). Les phénylsulfinates *meta*-substitués **2e** et **2f** ont également été additionnés sur **1a** avec des rendements similaires (80-89%). Les composés **3ag** (60%) et **3ah** (83%) ont enfin été synthétisés à l'aide des sulfinates hétéroaromatiques **2g** et **2h**, dérivés des noyaux pyridine et thiophène.

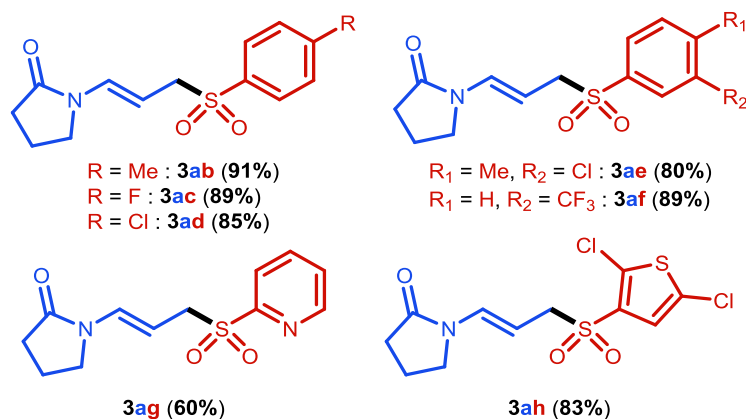


Schéma 109. Hydrosulfonylation de l'allène **1a** avec les sulfonates (hétéro)aromatiques **2b-2h** (rendements isolés).

Nous avons ensuite étendu la méthode aux sulfonates aliphatiques (Schéma 110). Les sulfonates substitués par des groupements méthyl **2i**, isopropyl **2j**, cyclopropyl **2k** et cyclohexyl **2l** ont globalement bien réagi avec l'allène **1a**, conduisant aux sulfones correspondantes dans des rendements moyens à très bons (61-90%). Les sulfonates fonctionnalisés **2m** (réactif de Langlois) et **2n** (1-méthyl 3-sulfino-propanoate) ont également été engagés avec succès pour donner les composés **3am** et **3an** avec de bons rendements (70-73%).

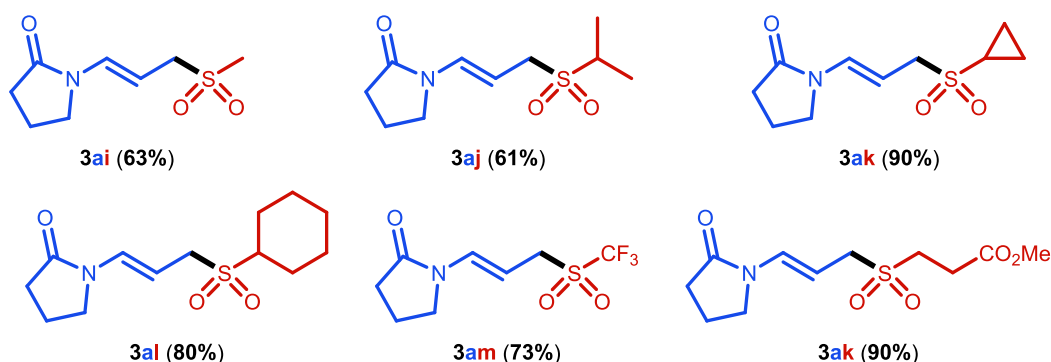
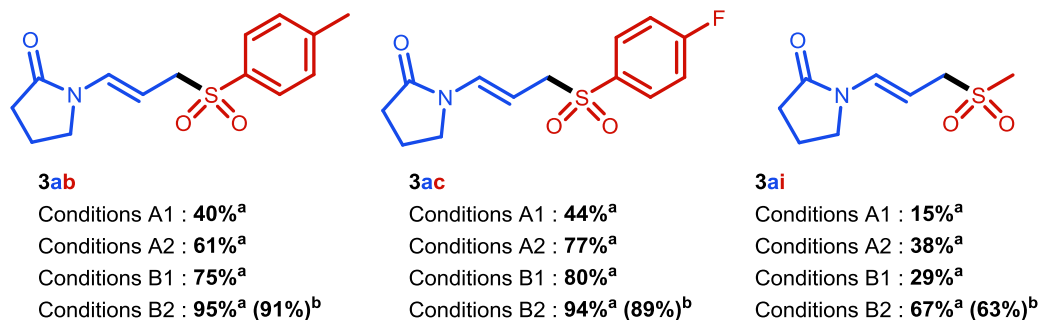


Schéma 110. Hydrosulfonylation de **1a** avec des sulfonates aliphatiques (rendements isolés).

Pour confirmer les observations faites au cours de l'étude des conditions réactionnelles (cf. II.2.1), nous avons comparé la réactivité de différents sulfonates vis-à-vis de l'allène **1a** en présence de cuivre en quantité catalytique à 55 et 80 °C (conditions A1 et A2) ou de TFA en quantité stœchiométrique (conditions B1 et B2) (Tableau 11).

Tableau 11. Comparaison de différentes conditions d'hydrosulfonylation.

Hydrosulfonylation par catalyse au cuivre		Hydrosulfonylation par médiation au TFA	
Conditions A1	Conditions A2	Conditions B1	Conditions B2
Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (10 mol%) 2,2-bipyridine (10 mol%) Acide <i>para</i> -toluique (1 equiv.) THF (0,5 M), Ar, 18 h		TFA (1 equiv.)	
		THF (0,5 M)	H ₂ O (0,5 M)
		Ar	Air ambiant
		18 h	4 h
55 °C	80 °C	55 °C	25 °C



^a Rendement déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) comme étalon interne. ^b Rendement isolé.

Ces différents essais sont en accord avec ce que nous avons constaté lors de l'étude de la réaction de l'allène **1a** avec le phénylesulfinate **2a**. La méthode en présence de TFA donnant des résultats significativement meilleurs que ceux obtenus par catalyse au cuivre, c'est avec elle que nous avons poursuivi nos essais d'exemplification.

Nous avons ensuite évalué la possibilité de procéder à la double addition du sulfinate **2a** sur l'allénamide **1a**. Après différents essais, nous avons effectivement obtenu la 1,3-disulfone **4aa**, résultant de la double hydrosulfonylation (Schéma 111). Il est également possible d'obtenir ce produit par hydrosulfonylation du produit de monohydrosulfonylation **3aa** préalablement isolé. Cette voie est cependant plus difficile à réaliser, nécessitant davantage de temps, de chauffe, le passage à quatre équivalents de TFA et de sulfinate. Il est également nécessaire d'utiliser un mélange H₂O/THF 1:1 comme solvant pour pouvoir solubiliser à la fois l'allène **1a**, le sulfinate **2a** et l'intermédiaire **3aa**.

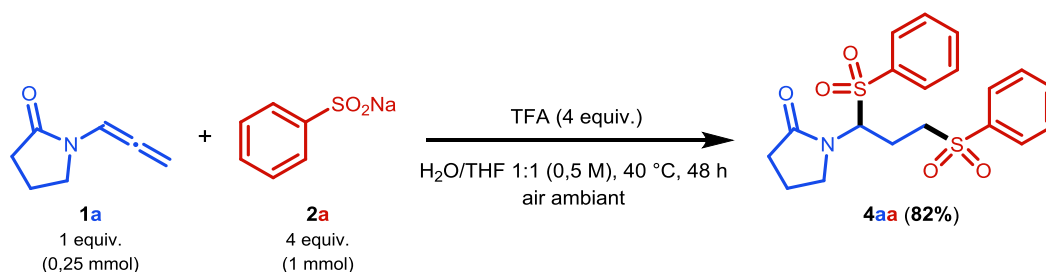


Schéma 111. Double hydrosulfonylation de l'allène **1a** avec le phénylesulfinate **2a** (rendement isolé).

Nous avons ensuite étudié l'extension de la méthode à d'autres allènes, en commençant par la N-allényl-2-oxazolidinone **1b**. Les sulfinate aromatiques **2a** et **2b** ainsi que les sulfinate aliphatiques **2i**, **2j** et **2m** ont été additionnés avec succès (51-90%) (Schéma 112).

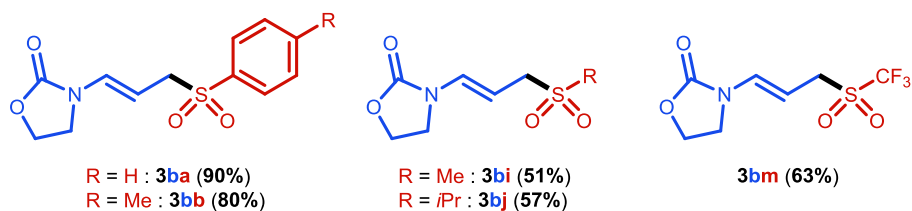


Schéma 112. Hydrosulfonylation de l'allène **1b** avec divers sulfinate (rendements isolés).

III. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre ou en présence de TFA

Nous nous sommes intéressés par la suite à la réaction du diallène *N,N*-diallényl-2-imidazolidinone **1c** avec le phénylsulfinate **2a** (Schéma 113). Elle conduit au produit souhaité **3ca** (monohydrosulfonylation des deux allènes) dans le mélange H₂O/THF 1:1, alors qu'en présence d'eau seule, elle conduit à un mélange de deux produits différents. Ces derniers résultent d'une part de l'hydrosulfonylation de l'un des deux allènes et d'autre part de la double hydrosulfonylation d'un allène et la monohydrosulfonylation de l'autre allène.

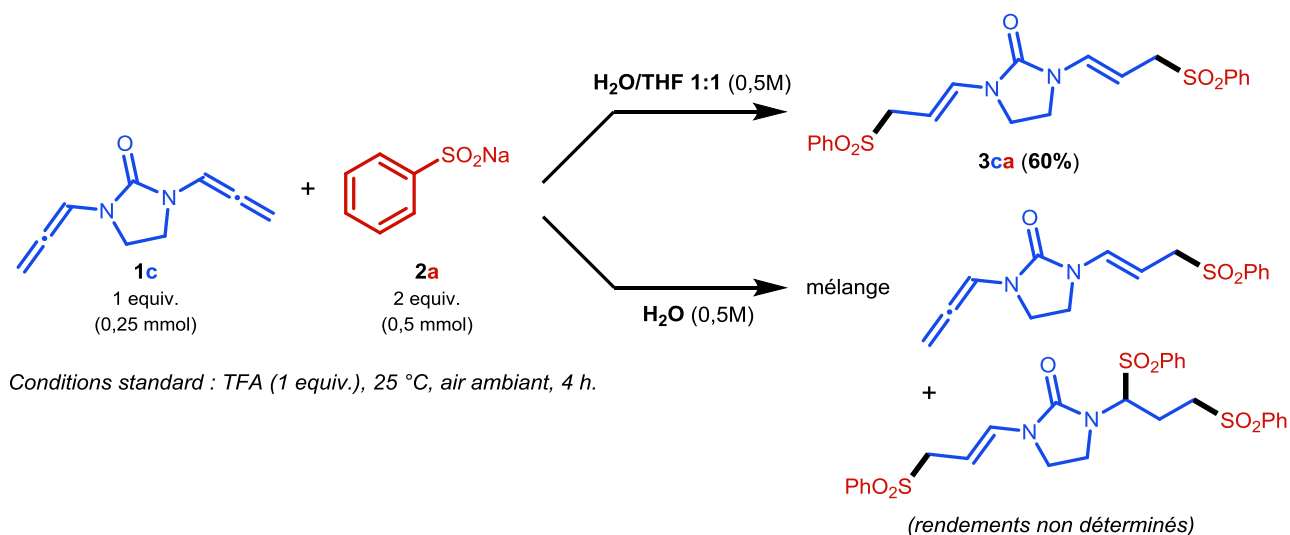


Schéma 113. Hydrosulfonylation du diallène **1c** (rendement isolé).

Nous avons ensuite testé un allénamide basé sur le motif sulfonamide. L'allène **1d** (*N*-allényl, *N*-tosylaniline) a réagi avec les sulfinate **2a** et **2b** pour former les produits **3da** et **3db** avec des rendements de 60% et 35%, respectivement (Schéma 114).

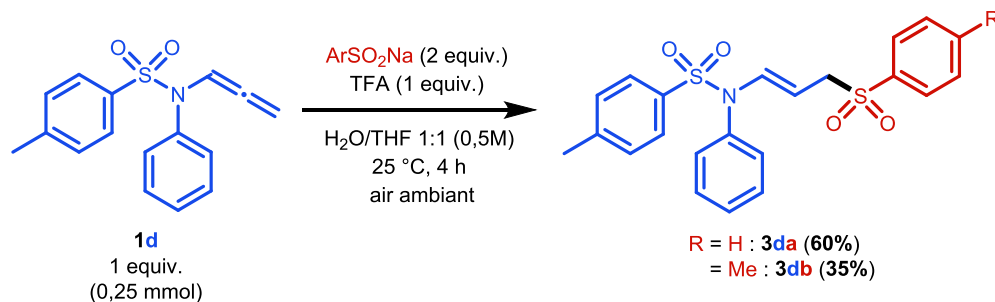


Schéma 114. Hydrosulfonylation de l'allène **1d** (rendements isolés).

Un autre substrat de la même famille, l'allénamide **1e** (*N*-allényl, *N*-tosylallylamine), a été testé avec différents sulfinate, mais aucun produit n'a été observé malgré une courte étude paramétrique impliquant des variations de solvant, concentration et température. Nous avons seulement observé en RMN et GC-MS la dégradation de l'allène initial ou du produit formé, en particulier des fragments correspondant aux sous-produits d'hydrolyse de l'énamide (Schéma 115).

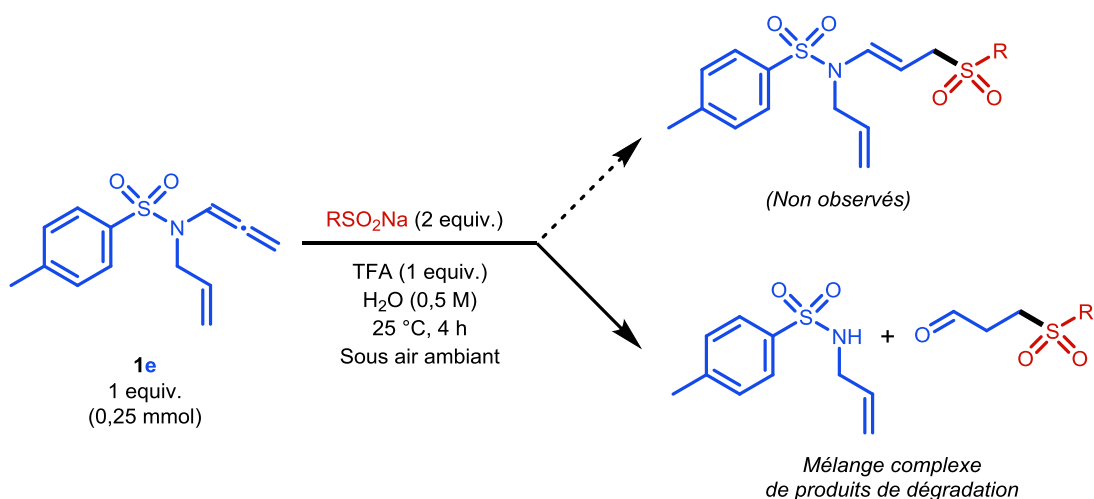


Schéma 115. Tentatives d'hydrosulfonylation de l'allénamide **1e**.

La possible instabilité des produits formés à partir de sulfonamides nous a poussé à nous intéresser à une autre famille de substrats, les *N*-allényl-azoles. L'hydrosulfonylation de l'allène dérivé du 1,2,3-benzotriazole **1f** n'a donné aucun produit et nous avons récupéré l'allène intact (Schéma 116, haut). Le recours à la catalyse au cuivre n'a également pas permis l'obtention du produit. Nous nous sommes tournés finalement vers une dernière famille d'allénamides en utilisant le *N*-allényl-phtalimide **1g**, mais avons à nouveau été confrontés à une absence de réactivité (Schéma 116, bas).

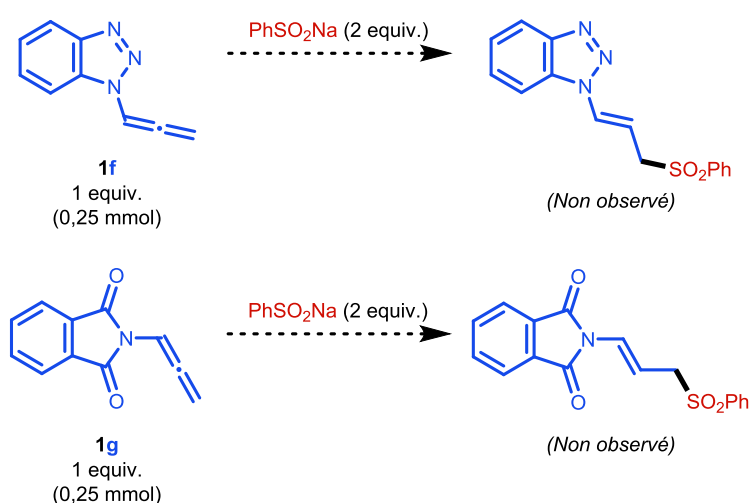


Schéma 116. Tentatives d'hydrosulfonylation des allènes **1f** et **1g**.

Après avoir étudié différentes familles d'allénamides, nous nous sommes ensuite intéressés à d'autres classes d'allènes, en commençant par les *O*-allényl éthers, en utilisant le phénoxyallène **1h** comme substrat modèle (Schéma 117, haut). Dans les conditions standard, nous avons observé le produit d'hydrosulfonylation **3ha** avec un rendement brut relativement faible (20%). En procédant dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 1:1 pendant 18 heures, nous avons observé uniquement le produit **4ha** résultant de la double addition du phénylesulfinate **2a** avec un rendement brut d'environ 65%, sans toutefois parvenir à l'isoler. L'application de ces conditions au benzyloxyallène **1i** et au méthoxyallène **1j** n'a par contre pas permis d'observer de produit d'hydrosulfonylation (Schéma 117, bas).

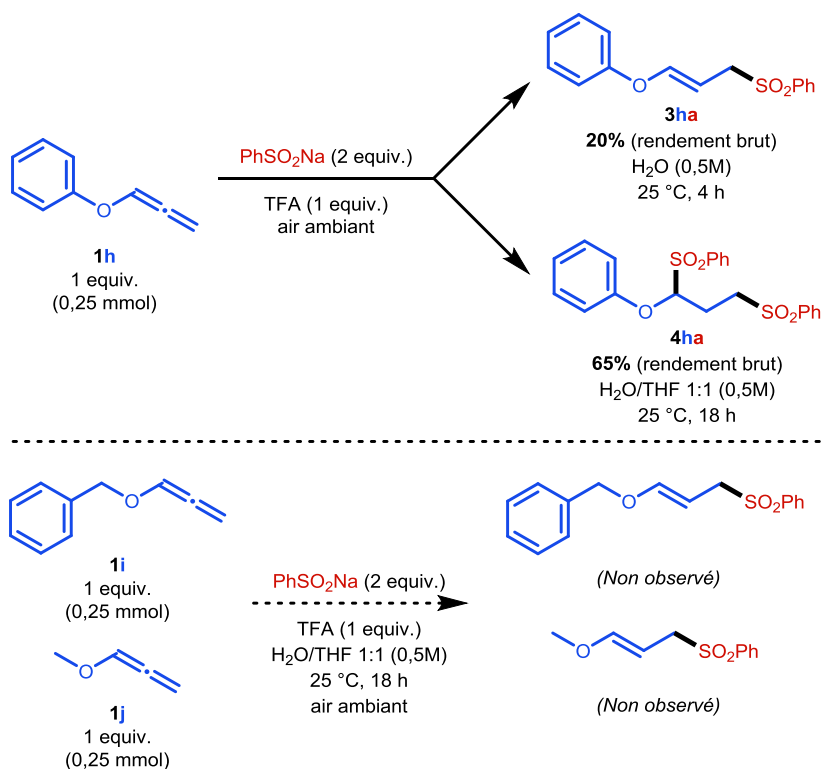


Schéma 117. Tentatives d'hydrosulfonylation des O-allényl éthers **1h**, **1i** et **1j**.

Nous avons dans un second temps tenté d'élargir notre approche aux allènes carbonés. Parmi les six allènes testés, quatre sont commerciaux (**1k**, **1l**, **1o** et **1p**) et deux autres (**1m** et **1n**) ont été synthétisés par des collaborateurs russes (équipe du Prof. S. N. Osipov, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences). Aucun de ces allènes n'a fourni de produit d'hydrosulfonylation à l'exception de l'allène **1j** qui a conduit à la formation du produit d'addition de Michael (Schéma 118).

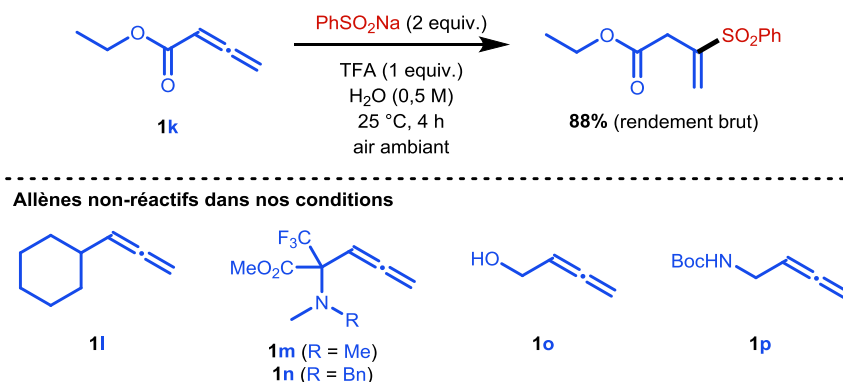


Schéma 118. Tentatives d'hydrosulfonylation des allènes carbonés **1k**, **1l**, **1m**, **1n**, **1o** et **1p**.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'addition d'autres nucléophiles et avons pu additionner le phénol, l'aniline, le thiophénol et l'oxyde de diphenylphosphine sur l'allène **1a** avec toutefois de faibles rendements (Schéma 119).

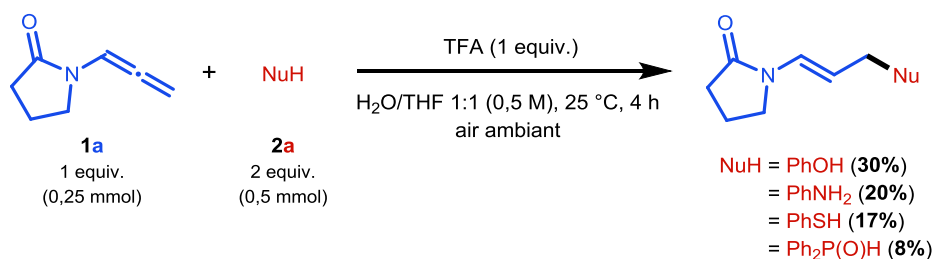


Schéma 119. Application à d'autres nucléophiles.

Finale­ment, l'application des conditions d'hydrosulfonylation à un énamide, la *N*-vinyl-2-pyrrolidinone **1'a** a permis d'observer la formation du produit **3'aa** avec un rendement de 60% (Schéma 120). Ce résultat est encourageant pour envisager l'extension des travaux sur l'hydrofonctionnalisation d'allénamides à d'autres types de substrats azotés insaturés.

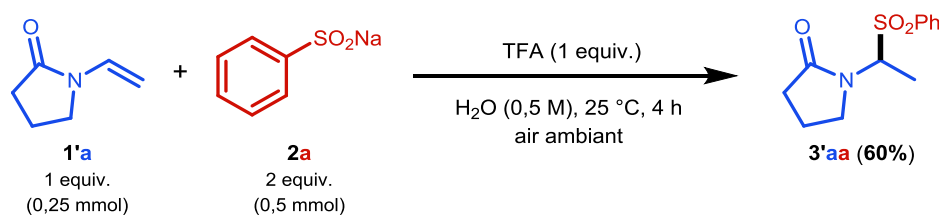


Schéma 120. Application à la *N*-vinyl-2-pyrrolidinone **1'a**.

III.2.3. Éléments mécanistiques

Dans le but d'identifier un intermédiaire réactionnel, nous avons additionné du TFA sur l'allène de référence **1a** en l'absence de sulfinate. Après avoir procédé au traitement habituel du milieu réactionnel, nous n'avons pas fait d'observations concluantes. Nous avons alors réalisé la même réaction en tube RMN, en utilisant le THF deutéré (THF-*d*₈) comme solvant et observé l'ester allylique (**A**), résultant de l'hydrocarboxylation de l'allène **1a** (Schéma 121). L'analyse RMN ¹H nous a en effet permis de visualiser des signaux correspondant à ceux observés habituellement dans les produits d'hydrofonctionnalisation des allénamides : δ 7.32 ppm (*d*, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.13 ppm (*dt*, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 4.95 ppm (*dd*, *J* = 8.1 Hz, 2H) (Schéma 122). L'analyse ¹⁹F est en accord avec cette observation, avec un signal à δ -76.31 ppm (s) distinct de celui du TFA à δ -76.95 ppm (s). Nous avons ensuite analysé l'échantillon en spectrométrie de masse haute résolution en utilisant une méthode d'ionisation par électronébuliseur en mode positif (HRMS-ESI+). Nous n'avons pas observé la masse de l'intermédiaire (**A**) (C₉H₁₀F₃NO₃, MM = 237,18 g/mol) mais avons obtenu la masse de 124,0758 correspondant à l'intermédiaire (**B**) (C₇H₁₀NO⁺, MM = 124,16 g/mol) qui est l'espèce cationique résultant de la protonation de l'allène par le TFA. Cet intermédiaire **B** peut s'écrire sous la forme d'un iminium α,β -insaturé (**B1**) ou sous la forme d'un carbocation allylique (**B2**).

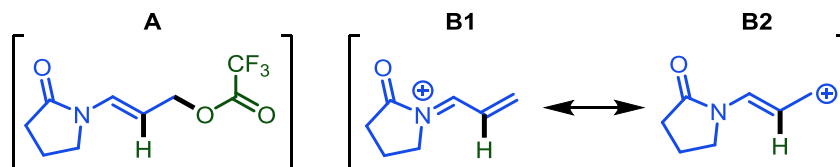


Schéma 121. Intermédiaires **A** et **B**.

III. Hydrosulfonylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre ou en présence de TFA

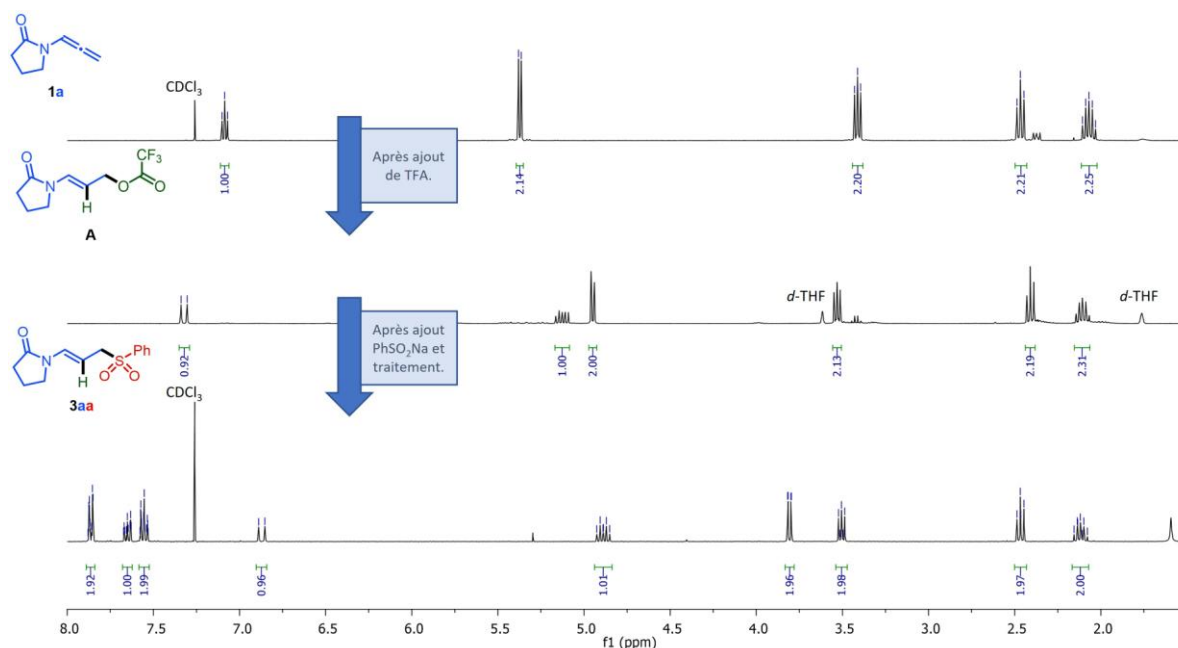


Schéma 122. Suivi RMN.

L'observation des intermédiaires (A) et (B) permet de proposer deux mécanismes possiblement simultanés (Schéma 123). La première hypothèse suppose que l'allène subit une hydrocarboxylation avec le TFA pour former l'ester allylique (A) à partir duquel le groupement trifluoroacétate est substitué par le sulfinate. La seconde correspond à la protonation de l'allène par le TFA pour donner l'espèce électrophile (B) qui réagit avec le sulfinate par addition conjuguée 1,4. Aucun produit n'a été formé lorsque l'acide benzènesulfonique (PhSO_2H) a été utilisé en l'absence de TFA au lieu du sulfinate de sodium correspondant (PhSO_2Na), ce qui peut suggérer que l'acide sulfonique n'est pas assez fort pour protoner l'allénamide.

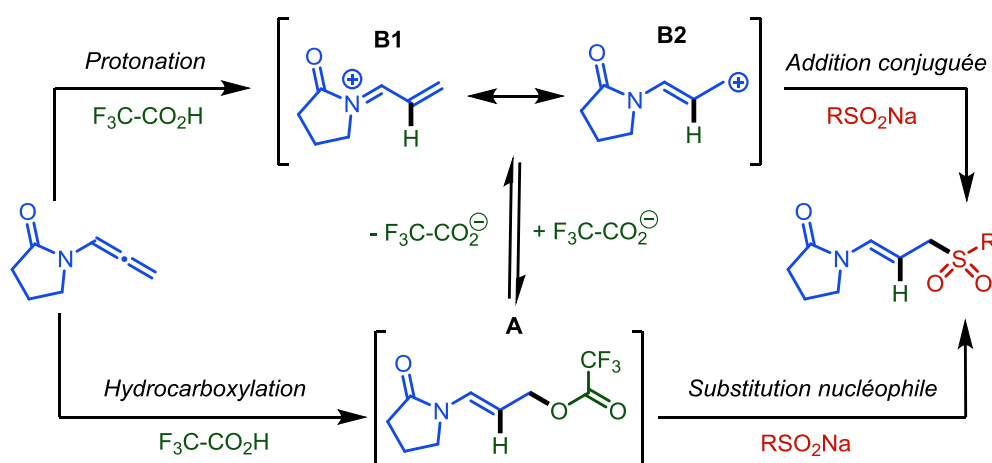


Schéma 123. Hypothèses mécanistiques.

En complément de ces études, nous avons réalisé une série d'essais en utilisant le *d*-TFA, le D_2O et enfin une combinaison des deux (Schéma 124). Aucune incorporation de deutérium n'a été constatée dans le produit d'hydrosulfonylation formé par réaction du *d*-TFA avec l'allène **1a** dans l'eau, ce qui s'explique très probablement par l'échange D/H entre le *d*-TFA et l'eau en faveur du proton (Schéma 124, haut). En revanche, l'utilisation de D_2O comme solvant en présence de TFA a permis de déplacer

l'équilibre H/D en faveur du deutérium pour former le *d*-TFA *in situ* et d'observer une incorporation à hauteur de 90% de deutérium au niveau de la position centrale de l'allène, ce qui est cohérent avec le mécanisme que nous proposons (Schéma 124, bas).

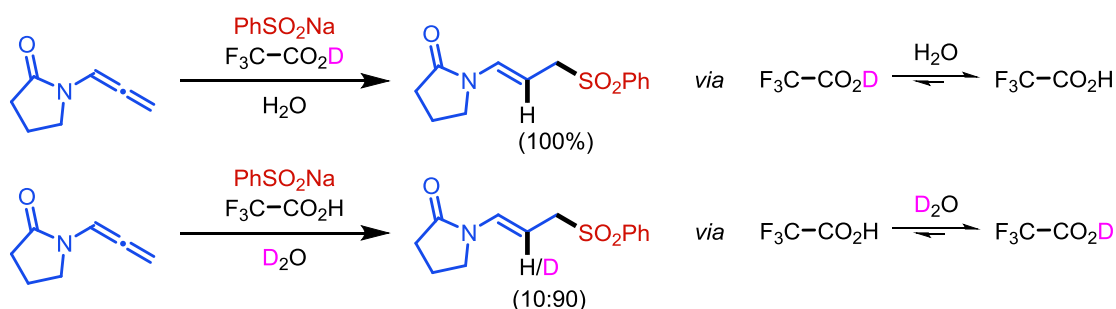


Schéma 124. Essais de marquage au deutérium.

III.3. Conclusion

Nous avons développé une méthode d'hydrosulfonylation d'allénamides terminaux grâce à l'utilisation de sulfonates de sodium, initialement par catalyse au cuivre en présence d'un ligand de type 2,2'-bipyridine et d'un acide de Brønsted en quantité stœchiométrique, puis en la seule présence de TFA. Cette seconde méthode s'est avérée non seulement plus efficace, mais également plus simple à mettre en œuvre. Nous avons ainsi procédé à l'addition de sulfonates diversément substitués dans des conditions douces et des temps de réaction relativement courts, permettant l'obtention des sulfones allyliques correspondantes. Ces travaux ont donné lieu à une publication intitulée « *Easy Access to Allylic Sulfones Through Transition-Metal-Free Hydrosulfonylation of Allenes* » dans le *Journal of Organic Chemistry* présentée ci-après en partie III.4.¹⁴⁶

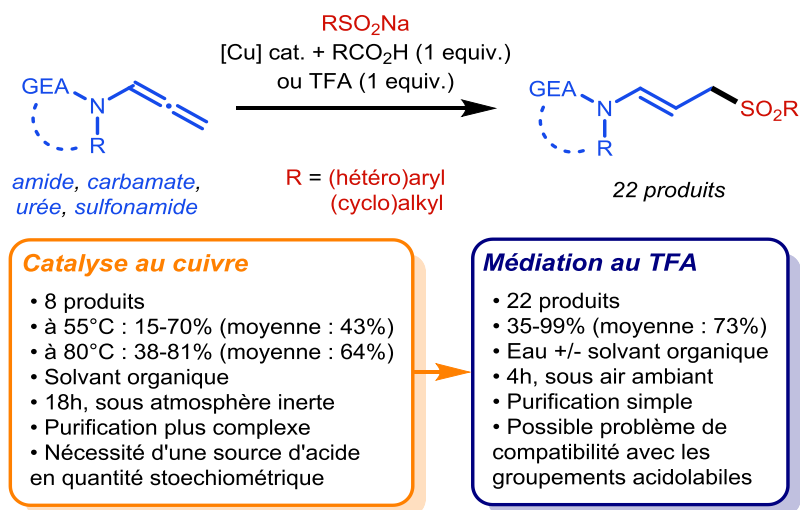


Schéma 125. Conclusion.

¹⁴⁶ L. Pagès, S. Lemouzy, M. Taillefer, F. Monnier, *J. Org. Chem.* 2021, 86, 21, 15695–15701.

III.4. Publication

Easy Access to Allylic Sulfones Through Transition-Metal-Free Hydrosulfonylation Of Allenes

Lucas Pagès, Sébastien Lemouzy, Marc Taillefer,* and Florian Monnier*


 Cite This: *J. Org. Chem.* 2021, 86, 15695–15701


 Read Online

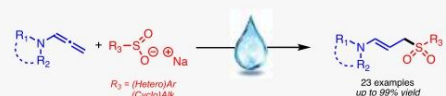
ACCESS |


 Metrics & More


 Article Recommendations


 Supporting Information

ABSTRACT: A Brønsted acid-mediated addition of (hetero)aryl and (cyclo)alkyl sodium sulfonates to *N*-allenyl derivatives, which proceeds in water, is described under very smooth conditions. This reaction provided a practical and efficient protocol for the regio- and stereoselective synthesis of allylic sulfones in an atom- and step-economic fashion.



 Transition metal-free
  Regioselective
  Stereoselective
  Atom economical

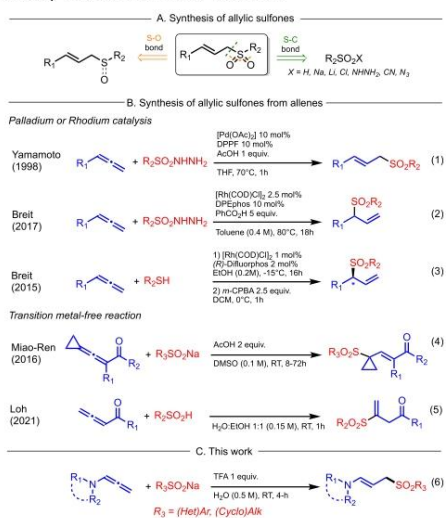
 Mild and easy-to-handle conditions
  Facile work-up and purification

Downloaded via UNIV. MONTPELLIER on April 21, 2022 at 12:11:48 (UTC).
See <https://pubs.acs.org/sharingguidelines> for options on how to legitimately share published articles.

Allylic sulfones are highly valuable structures commonly found in bioactive molecules for pharmaceutical or agrochemical use.^{1–7} They can also be useful intermediates toward various functionalized compounds, either through the C(sp²)–C(sp²) bond or the carbon atom adjacent to the sulfone group.^{8–10} The SO₂ moiety is classically introduced either through the in situ oxidation of sulfides (S^{II}) or sulfoxides (S^{IV}) or the use of preoxidized sulfur-based reagents (S^{VI}), i.e., sulfinic acid derivatives and their salts, in substitution or cross-coupling reactions (Scheme 1A).

Allenes are interesting precursors of these allylic structures that are accessed via hydrofunctionalization¹¹ with either hydrothiolation followed by in situ oxidation or direct hydrosulfonylation. The first allene hydrosulfonylation strategies were based on the use of sulfonylhydrazines as a source of sulfone. They can be catalyzed by a palladium and diphosphine system (Yamamoto,¹² Scheme 1, eq 1) or by a rhodium and DPEPhos system (Breit,¹³ Scheme 1, eq 2), occurring on the distal carbon or the proximal carbon of the allene, respectively. These methods require the presence of a Brønsted acid in at least a stoichiometric quantity and the use of an organic solvent under a moderately high temperature (70–80 °C). Breit's group also developed an asymmetric rhodium-catalyzed hydrothiolation of terminal allenes, followed by oxidation, to afford the chiral branched allylic sulfones in a two-step process (Scheme 1, eq 3).¹⁴ Over the last years, two transition-metal-free allene hydrosulfonylation methods have been described. In 2016, Miao, Ren, and co-workers reported a transition-metal-free tunable hydrosulfonylation of 3-cyclopropylidene-prop-2-en-1-ones using sodium sulfonates in the presence of acetic acid, which afforded the corresponding allylic sulfone (γ -adduct) in DMSO.^{15,16} (Scheme 1, eq 4). Very recently, the group of Loh reported a transition-metal-catalyst-free regioselective Michael addition of sulfinic acids to α -ketoallenes in a mixture of water and ethanol as a solvent, which afforded the corresponding vinylic sulfone¹⁷ (Scheme 1, eq 5). This method requires the synthesis

Scheme 1. Metal-Catalyzed or Metal-Free Hydrosulfonylation of Allenes: Known Methods and Novel Pathway Described Herein with TFA



Received: June 8, 2021
Published: October 18, 2021

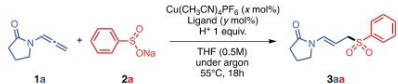


of sulfinic acids in one or two steps from either sodium sulfinate or sulfonyl chloride.¹⁵

In our course to build new original allylic structures, we started to investigate C–S bond formation via the copper-catalyzed hydrofunctionalization of allenes. After starting with the usual conditions described in our previous work for the C–C,^{19–21} C–N,^{22–25} and C–O²⁶ bond formation, we quickly realized that the reaction could occur without a transition metal in the presence of a Brønsted acid and under very smooth and easy-to-handle conditions. We herein describe an efficient synthesis of allylic sulfones and 1,3-disulfones through the regio- and stereoselective single and double addition of various (hetero)aryl and (cyclo)alkyl sodium sulfinate to *N*-allenyl derivatives in aqueous conditions at room temperature in the presence of trifluoroacetic acid (TFA).

Based on our previous works, we began to study the model reaction between *N*-allenyl-2-pyrrolidinone **1a** and the benzene sulfinic acid sodium salt **2a** under our Cu-(CH₃CN)₄PF₆-catalyzed system (Table 1). With an acid

Table 1. Copper-Catalyzed Hydrosulfonylation of 1a with 2a: Selected Data for Optimization of the Reaction Conditions^a



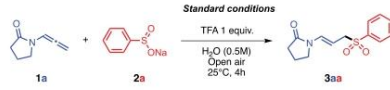
entry	x	y	ligand ^d	H ⁺ source	conversion (%) ^{b,c}	yield (%) ^e
1	0	0	none	none	0	0
2	10	0	none	<i>p</i> -toluic acid	63%	50%
3	10	10	Bpy	<i>p</i> -toluic acid	86%	57%
4	10	10	Phen	<i>p</i> -toluic acid	74%	33%
5	10	10	TMEDA	<i>p</i> -toluic acid	95%	51%
6	10	10	Bpy	TMBA	79%	39%
7	10	10	Bpy	PTSA	76%	30%
8	10	10	Bpy	TFA	>99%	58%
9	0	0		TFA	>99%	90%

^aReaction conditions are as follows: **1a** (0.25 mmol), **2a** (2 equiv, 0.5 mmol), H⁺ source (1 equiv). The catalyst and the ligand were placed in a Schlenk tube under argon in 0.5 mL of THF (0.5M) for 18 h at 55 °C. ^bBased on the recovered starting material **1a**. ^cDetermined through ¹H NMR analysis using trichloroethylene (1 equiv, 0.25 mmol) as an internal standard. ^dTMBA = 2,4,6-trimethylbenzoic acid. PTSA = *p*-toluenesulfonic acid. Bpy = 2,2'-bipyridine. Phen = 1,10-phenanthroline. TMEDA = *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine.

source, we showed that the presence of a catalytic amount of copper allows the formation of a 50% yield of **3aa** (entry 2, Table 1). Different ligands were associated with copper, but no real improvement was detected (entries 3–5, Table 1). In the next set of experiments, we tested different acid sources (entries 6–8, Table 1) and defined trifluoroacetic acid (TFA) as the best one. However, we surprisingly observed that **3aa** could be obtained in a total conversion with a 90% yield in the absence of the copper system (entry 9, Table 1).

As mentioned above in Table 1, the best conditions were based on the use of only 1 equiv of TFA in the absence of the copper catalyst. Hence, we opted to explore milder conditions (Table 2) and were finally able to perform the reaction in water, under open air, and at room temperature. Thanks to these improvements, the desired product **3aa** was obtained in a quantitative yield.

Table 2. Acid-Mediated Hydrosulfonylation of 1a with 2a: Selected Data for the Reaction Parametric Study^a

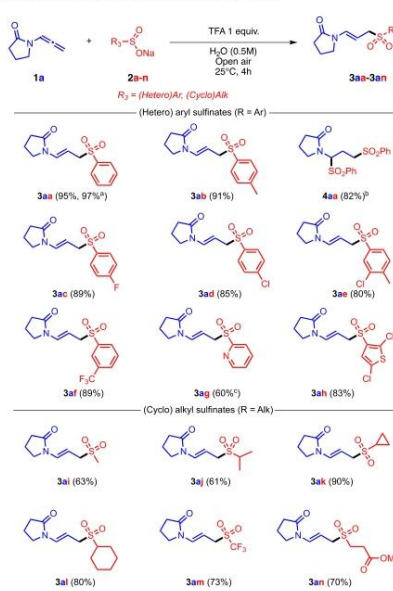


entry	variations from the standard conditions	conversion (%) ^{b,c}	yield (%) ^e
1	THF instead of H ₂ O	>99%	80%
2	under argon instead of open air	>99%	90%
3	55 °C instead of 25 °C	>99%	96%
4	no TFA	66%	0%
5	none	>99%	>99%

^aReaction conditions are as follows: **1a** (0.25 mmol), **2a** (2 equiv, 0.5 mmol), and TFA (1 equiv, 0.25 mmol) were placed in a tube under open air in 0.5 mL of solvent (0.5M) for 4 h at 25 °C. ^bBased on the recovered starting material. ^cDetermined through ¹H NMR analysis using trichloroethylene (1 equiv, 0.25 mmol) as an internal standard.

With these optimized conditions in hand, we first explored the scope of the method for the hydrosulfonylation of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone **1a** with various readily available (hetero)aryl and (cyclo)alkyl sodium sulfinate compounds **2a–2n** (Scheme 2). Different *para*-substituted benzene

Scheme 2. TFA-Mediated Hydrosulfonylation of Allene 1a with Various Sodium Sulfinate 2a–2n^a



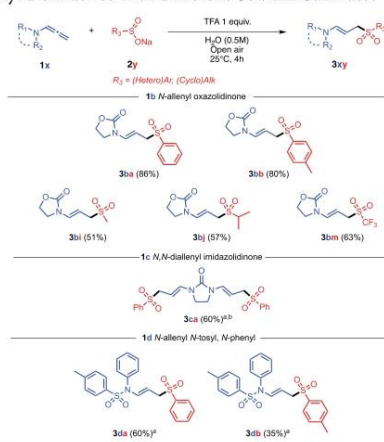
^aThe reaction was performed on a 2 mmol scale. ^bThe reaction was performed at 40 °C over 2 days under open air with 4 equiv of TFA, 4 equiv of PhSO₂Na, and H₂O/THF 1:1 (0.25 M) as the solvent. ^cThe reaction was performed with 2 equiv of TFA. ^dReaction conditions are as follows: **1a** (0.25 mmol), **2a–n** (2 equiv, 0.5 mmol), TFA (1 equiv, 0.25 mmol), H₂O (0.5 M, 0.5 mL), open air, 25 °C, 4 h. Isolated yields.

sodium sulfonates were tested, such as sodium *p*-toluenesulfonate **2b** and 4-fluoro- and 4-chlorobenzenesulfonic acids **2c** and **2d**, which afforded the corresponding products **3ab–3ad** in high yields (85–91%). *meta*-Substituted aryl sulfinate partners such as the 3-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid sodium salt **2e** and the 3-(trifluoromethyl)benzenesulfonic acid sodium salt **2f** were also successfully engaged in the reaction and gave the corresponding products in 80–89% yields. Finally, *N*- and *S*-heteroaromatics **2g** and **2h**, respectively, provided the desired products **3ag** and **3ah** in good to high yields (60–83%). Alkyl sulfonates were then investigated, and both linear (**2i** and **2j**) and cyclic (**2k** and **2l**) derivatives yielded the hydrosulfonylation products in good isolated yields (61–75%). Functionalized sulfonates such as sodium triflate **2m** and sodium 1-methyl-3-sulfinoopropanoate **2n** were also able to provide the allylic sulfones in good yields (70–73%), showing the high tolerance of the process. To prove the robustness of the reaction, we were interested in performing it on a larger scale. The reaction between our model substrates **1a** and **2a** was then conducted on a 2 mmol scale, i.e., on a scale eight times larger than usual, and afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3aa** with a 97% isolated yield.

Interestingly, we also performed a one-step double hydrosulfonylation of **1a** with **2a** to obtain the corresponding 1,3-disulfone **4aa** in a high yield. It is worth mentioning that the same 1,3-disulfone **4aa** can also be obtained through the hydrosulfonylation of **3aa**, demonstrating that our reaction can be applied both to *N*-allenyl and *N*-alkenyl derivatives.

We then explored the reactivity of different *N*-allenyl derivatives with several (hetero)aryl and (cyclo)alkyl sodium sulfonates (Scheme 3). The *N*-allenyl-2-oxazolidinone **1b** was

Scheme 3. TFA-Mediated Hydrosulfonylation of Various Allenyl Derivatives with Different Sodium Sulfonates^c



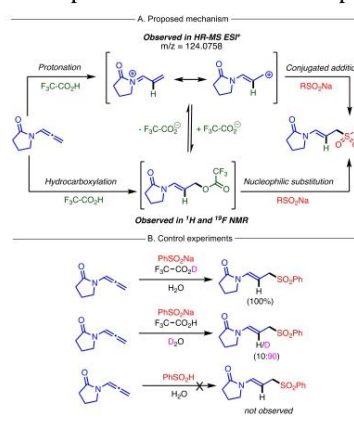
^aH₂O/THF 1:1 (0.5 M) was used as the solvent. ^bThe reaction was performed using 2 equiv of TFA and 4 equiv of PhSO₂Na. ^cReaction conditions (unless otherwise mentioned) are as follows: **1** (0.25 mmol), **2** (2 equiv, 0.5 mmol), TFA (1 equiv, 0.25 mmol), H₂O (0.5 M, 0.5 mL), open air, 25 °C, 4 h. Isolated yields.

successfully involved in the reaction, affording both aryl and alkyl allylic sulfones in medium to excellent yields (51–90%).

The symmetrical diallene *N,N*-diallenyl-2-imidazolidinone **1c** afforded the corresponding double hydrosulfonylation product **3ca** in a 60% yield when a mixture 1:1 of water and THF was used as the solvent. We also investigated the reactivity of *N*-sulfonyl allenamides and observed that these substrates and their corresponding hydrofunctionalization products were sensitive under our acidic conditions. Nevertheless, the sulfones **3da** and **3db** were obtained in moderate to good isolated yields (35–60%).

The mechanism of the reaction could take place in two stages. The first step is the hydrocarboxylation of the allene with TFA that leads to the formation of the corresponding allylic ester (observed with both ¹H and ¹⁹F NMR), which is in equilibrium with the corresponding iminium and carbocation forms in the presence of water (observed with HRMS ESI+). The second step could be either a nucleophilic substitution on the ester by the sulfinate with the trifluoroacetate as a leaving group or a conjugated addition of the sulfinate to the iminium species, which finally leads to the formation of the desired allylic sulfone. The nucleophilic addition occurred on the β-position of the iminium salt, which is a classical pathway to obtain enamines. (Scheme 4A).²⁷ When the reaction was

Scheme 4. Proposed Mechanism and Control Experiments



performed using D₂O as a solvent in the presence of either TFA or deuterated TFA, 90% deuterium incorporation was observed at the central position of the allene, which is consistent with the mechanism proposed above. No product was formed when benzenesulfonic acid (PhSO₂H) was used instead of the corresponding sodium salt (PhSO₂Na), suggesting that the sulfonic acid is not strong enough to protonate the *N*-allenyl derivative. (Scheme 4B).

To conclude, we developed a Brønsted acid-mediated allylation of S(VI)-containing nucleophiles. This transition-metal-free methodology occurs in mild conditions and allows the hydrosulfonylation of a wide range of *N*-allenyl derivatives substrates with total regio- and stereoselectivity in water. Unprecedented (*E*)-allylic sulfones and a 1,3-disulfone were obtained with moderate to excellent yields in a completely atom-economical fashion. Further investigations and mechanistic studies for the hydrofunctionalization of allenes will be reported in due course.

EXPERIMENTAL SECTION

General Considerations. All reactions were performed in oven-dried Schlenk flasks under open air. Unless otherwise mentioned, all reagents were purchased from commercial sources and were used without further purification and weighed to air. Allenes were either purchased from commercial sources or synthesized according to methods previously described. HPLC-grade water was systematically used as solvent. The details of the experimental procedures and characterization data (^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR; ESI-HRMS; and m.p., if solid) of all the new compounds are in the Supporting Information. ^1H , ^{19}F , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, and $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were recorded with a Bruker AC-400 MHz spectrometer in CDCl_3 , and the residual solvent protons (7.26 for ^1H) or carbons (77.16 for ^{13}C) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm), and the coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: *s*, singlet; *d*, doublet; *dd*, doublet of doublets; *dt*, doublet of triplets; *t*, triplet; *hept*, heptuplet; and *m*, multiplet.

A TOF-type mass analyzer was used for the HRMS measurements. Electrospray ionization (ESI) high-resolution mass spectra were recorded on a Waters SYNAPT G2-S (SN: UEB205) high-definition mass spectrometer in the positive ion mode from 100 to 1500 Da. Products were dissolved in either MeOH or a basic aqueous solution, depending on the case, and were introduced directly into the spectrometer. The capillary voltage was 3000 V, and the cone voltage was 30 V. The source and desolvation temperatures were 100 and 150 °C respectively. The data were reprocessed by the Masslynx 4.1 software. Melting points (m.p.) were manually determined in degrees centigrade (°C) with a Buchi Melting Point M-560 apparatus.

General Procedure. In a tube of an appropriate size was added under open air sodium sulfinate **2** (2 equiv, 0.5 mmol), solvent (0.5 M, 0.5 mL), allene **1** (1 equiv, 0.25 mmol), and trifluoroacetic acid (TFA) (1 eq, 0.25 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 4 h under open air unless otherwise mentioned. After an aqueous workup, the organic phase was separated. The remaining aqueous layer was further extracted with DCM. The gathered organic layers were then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under vacuum. Then, trichloroethylene (1 equiv, 0.25 mmol) was added as the internal standard to estimate the NMR yield. In most cases, the analytically pure hydrosulfonylation product could be obtained directly without further purification; however, purification by triethylamine-treated silica gel column chromatography was used if necessary.

General Procedure for Large Scale Synthesis. In a tube of appropriate size was added under open air sodium sulfinate **2** (2 equiv, 4 mmol), solvent (0.5 M, 4 mL), allene **1** (1 equiv, 2 mmol), and trifluoroacetic acid (TFA) (1 eq, 2 mmol). The mixture was stirred at 25 °C for 4 h under open air. After an aqueous workup, the organic phase was separated. The remaining aqueous layer was further extracted with DCM. The gathered organic layers were then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under vacuum.

3aa (*E*)-1-(3-(Phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with benzenesulfonic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3aa** as a white solid (63.0 mg, 95%) according to the general procedure. The product **3aa** was obtained in a 97% yield (514.7 mg) according to the general procedure for the large-scale synthesis. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89–7.84 (*m*, 2H), 7.68–7.63 (*m*, 1H), 7.58–7.53 (*m*, 2H), 6.87 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (*dt*, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (*dd*, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.55–3.48 (*m*, 2H), 2.50–2.44 (*m*, 2H), 2.11 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 138.4, 133.9, 131.1, 129.2, 128.4, 96.4, 58.6, 45.0, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 266.0845, found 266.9845. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 288.0665, found 288.0683. m.p.: 170–172 °C

3ab (*E*)-1-(3-Tosylprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with *p*-toluenesulfonic acid sodium salt (**2b**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the

corresponding hydrosulfonylation product **3ab** as a white solid (63.6 mg, 91%) according to the general procedure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.71 (*m*, 2H), 7.36–7.32 (*m*, 2H), 6.87 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (*dt*, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.78 (*dd*, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.51 (*dd*, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 2.47 (*dd*, J = 8.7, 7.6 Hz, 2H), 2.44 (*s*, 3H), 2.17–2.08 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 144.9, 135.5, 130.9, 129.8, 128.4, 96.7, 58.6, 45.0, 30.96, 21.68, 17.39. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 280.1002, found 280.1009. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ 302.0821, found 302.0825. m.p.: 138–142 °C

3ac (*E*)-1-(3-(4-Fluorophenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 4-fluorobenzene sulfonic acid sodium salt (**2c**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ac** as a white solid (63.0 mg, 89%) according to the general procedure. $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.85 (*m*, 2H), 7.25–7.21 (*m*, 2H), 6.89 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.88 (*dt*, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.81 (*dd*, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.55–3.47 (*m*, 2H), 2.48 (*t*, J = 8.2 Hz, 2H), 2.18–2.08 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.4 (*s*), 165.9 (*d*, J = 256.6 Hz), 134.5 (*d*, J = 3.3 Hz), 131.2 (*d*, J = 9.6 Hz), 131.2 (*s*), 116.6 (*d*, J = 22.6 Hz), 96.2 (*s*), 58.7 (*s*), 45.0 (*s*), 30.9 (*s*), 17.4 (*s*). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ –103.06 (*s*). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ 284.0751, found 284.0758. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{Na}$ 306.0571, found 306.0570. m.p.: 196–198 °C

3ad (*E*)-1-(3-(4-Chlorophenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 4-chlorobenzene sulfonic acid sodium salt (**2d**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ad** as a white solid (63.7 mg, 85%) according to the general procedure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82–7.77 (*m*, 2H), 7.55–7.51 (*m*, 2H), 6.91 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (*dt*, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (*dd*, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.56–3.47 (*m*, 2H), 2.56–2.44 (*m*, 2H), 2.19–2.06 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 140.7, 136.9, 131.3, 129.9, 129.6, 96.0, 58.6, 45.0, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ 300.0456, found 300.0459. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{Na}$ 322.0269, found 322.0275. m.p.: 205–208 °C

3ae (*E*)-1-(3-(3-Chloro-4-methylphenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 3-chloro-4-methylbenzene sulfonic acid sodium salt (**2e**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ae** as a white solid (62.8 mg, 80%) according to the general procedure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86–7.80 (*m*, 1H), 7.68–7.60 (*m*, 1H), 7.45–7.38 (*m*, 1H), 6.87 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (*dt*, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.79 (*dd*, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.52 (*m*, 2H), 2.51–2.47 (*m*, 2H), 2.46 (*s*, 3H), 2.18–2.09 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 143.0, 137.1, 135.4, 131.6, 131.3, 129.1, 126.4, 96.2, 58.7, 45.1, 30.9, 20.5, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ 314.0612, found 314.0614. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{Na}$ 336.0432, found 336.0425. m.p.: 177–181 °C

3af (*E*)-1-(3-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 3-trifluoromethylbenzene sulfonic acid sodium salt (**2f**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3af** as a white solid (74.2 mg, 89%) according to the general procedure. $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11–8.05 (*m*, 2H), 7.94–7.89 (*m*, 1H), 7.73 (*t*, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (*dt*, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (*dd*, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.56–3.46 (*m*, 2H), 2.46 (*t*, J = 8.2 Hz, 2H), 2.18–2.08 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.4 (*s*), 139.3 (*s*), 131.7 (*s*), 131.6 (*q*, J = 33.6 Hz), 131.6 (*q*, J = 1.1 Hz), 130.5 (*q*, J = 3.6 Hz), 130.1 (*s*), 126.0 (*q*, J = 3.8 Hz), 126.0 (*q*, J = 27.2 Hz), 95.7 (*s*), 58.6 (*s*), 44.9 (*s*), 30.8 (*s*), 17.4 (*s*). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ –62.87 (*s*). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ 334.0719, found 334.0723. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ 356.0539, found 356.0532. m.p.: 142–145 °C

3ag (*E*)-1-(3-(Pyridin-2-ylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_{12}H_{13}N_2O_3S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with pyridine-2-sulfonic acid sodium salt (**2g**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ag** as a pale brown oil (39.9 mg, 60%) according to a modified procedure using 2 equiv of TFA instead of 1 equiv. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (m, 1H), 8.11–8.02 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 6.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (dt, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.54–3.43 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.16–2.01 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.3, 156.8, 150.3, 138.0, 131.4, 127.4, 122.6, 95.7, 54.1, 44.9, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{12}H_{13}N_2O_3S$ 267.0798, found 267.0805. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{12}H_{14}N_2O_3SNa$ 289.0617, found 289.0619. m.p.: 138–140 °C

3ah (*E*)-1-(3-(2,5-Dichlorothiophen-3-ylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_{11}H_{11}Cl_2NO_3S_2$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 2,5-dichlorothiophene-3-sulfonic acid sodium salt (**2h**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ah** as a white solid (70.6 mg, 83%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (dt, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.57–3.47 (m, 2H), 2.55–2.45 (m, 2H), 2.19–2.07 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.4, 134.8, 132.7, 131.6, 127.9, 126.8, 95.3, 58.1, 44.7, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{11}H_{11}Cl_2NO_3S_2$ 339.9630, found 339.9634. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{11}H_{12}Cl_2NO_3S_2Na$ 361.9450, found 361.9446. m.p.: 158–161 °C

3ai (*E*)-1-(3-(Methylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_8H_{13}NO_3S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with methanesulfonic acid sodium salt (**2i**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ai** as a pale yellow waxy solid (32.0 mg, 63%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.99 (dt, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.61–3.51 (m, 2H), 2.92–2.77 (s, 3H), 2.57–2.46 (m, 2H), 2.20–2.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.6, 130.9, 97.1, 57.0, 45.0, 38.9, 31.0, 17.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_8H_{14}NO_3S$ 204.0694, found 204.0684.

3aj (*E*)-1-(3-(Isopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_{10}H_{17}NO_3S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with isopropylsulfonic acid sodium salt (**2j**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3aj** as a brown waxy solid (35.3 mg, 61%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.58–3.52 (m, 2H), 3.18 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.52–2.46 (m, 2H), 2.17–2.07 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.6, 130.5, 96.7, 51.9, 51.1, 45.1, 31.0, 17.4, 15.2. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{10}H_{18}NO_3S$ 232.1002, found 232.1011. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{10}H_{19}NO_3SNa$ 254.0821, found 254.0824.

3ak (*E*)-1-(3-(Cyclopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_{10}H_{15}NO_3S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with cyclopropylsulfonic acid sodium salt (**2k**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ak** as a pale yellow solid (49.3 mg, 90%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.60–3.54 (m, 2H), 2.55–2.48 (m, 2H), 2.40 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.27–1.20 (m, 2H), 1.08–1.00 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.5, 130.7, 97.0, 56.01, 45.1, 31.0, 28.2, 17.4, 4.8. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{10}H_{16}NO_3S$ 230.0845, found 230.0851. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{10}H_{17}NO_3SNa$ 252.0665, found 252.0663. m.p.: 109–113 °C

3al (*E*)-1-(3-(Cyclohexylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_{13}H_{21}NO_3S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with cyclohexylsulfonic acid sodium salt (**2l**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3al** as a white solid (54.3 mg, 80%) after silica gel column chromatography (AcOEt/*n*-hex, 20:80) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 15.2,

7.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (tt, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.15–2.09 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 2H), 1.32–1.11 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.5, 130.5, 96.6, 59.2, 51.9, 45.0, 31.0, 25.0, 25.0, 24.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{13}H_{22}NO_3S$ 272.1315, found 272.1321. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{13}H_{23}NO_3SNa$ 294.1134, found 294.1134. m.p.: 141–144 °C

3am (*E*)-1-(3-(Trifluoromethylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $C_8H_{10}F_3NO_3S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with sodium triflate (**2m**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3am** as a white solid (46.9 mg, 73%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.60–3.50 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.21–2.10 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7 (s), 133.1 (s), 119.7 (q, J = 328.7 Hz), 91.2 (s), 52.7 (s), 44.9 (s), 30.8 (s), 17.4 (s). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$): δ -76.09 (s). HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_8H_{11}F_3NO_3S$ 258.0406, found 258.0411. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_8H_{10}F_3NO_3SNa$ 280.0226, found 280.0216. m.p.: 88–92 °C

3an Methyl (*E*)-3-(3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)allylsulfonyl)propanoate $C_{11}H_{17}NO_5S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with sodium 1-methyl 3-sulfino propanoate (**2n**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3an** as a white solid (48.2 mg, 70%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.19–2.08 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 173.6, 170.9, 131.1, 96.4, 55.8, 52.5, 46.3, 45.1, 31.0, 26.6, 17.4. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{11}H_{18}NO_5S$ 276.0900, found 276.0905. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{11}H_{17}NO_5SNa$ 298.0733, found 298.0720. m.p.: 104–107 °C

3ba (*E*)-3-(3-(Phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one $C_{12}H_{13}NO_4S$. The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with benzenesulfonic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ba** as a white solid (60.1 mg, 86%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90–7.85 (m, 2H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 6.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 4.50–4.43 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.75–3.68 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9, 138.3, 134.0, 131.5, 129.3, 128.3, 95.6, 62.3, 58.1, 42.3. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{12}H_{14}NO_4S$ 268.0638, found 268.0643. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{12}H_{13}NO_4SNa$ 290.0457, found 290.0452. m.p.: 135–138 °C

3bb (*E*)-3-(3-Tosylprop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one $C_{13}H_{15}NO_4S$. The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with *p*-toluenesulfonic acid sodium salt (**2b**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bb** as a white solid (56.3 mg, 80%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76–7.71 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 2H), 6.66 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 4.49–4.42 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 155.0, 145.1, 135.4, 131.4, 130.0, 128.4, 96.1, 62.4, 58.3, 42.4, 21.8. HRMS (ESI) m/z : [M + H] $^+$ Calcd for $C_{13}H_{16}NO_4S$ 282.0800, found 282.0802. [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{13}H_{15}NO_4SNa$ 304.0619, found 304.0632. m.p.: 173–177 °C

3bi (*E*)-3-(3-(Isopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one $C_{11}H_{17}NO_5S$. The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with methanesulfonic acid sodium salt (**2i**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bi** as a white solid (26.2 mg, 51%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.99 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 4.53–4.48 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2, 131.5, 96.3, 62.5, 56.6, 42.4, 39.1. HRMS (ESI) m/z : [M + Na] $^+$ Calcd for $C_{11}H_{17}NO_5SNa$ 228.0306, found 228.0313. m.p.: 156–158 °C

3bj (*E*)-3-(3-(*Isopropylsulfonyl*)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one $C_9H_{13}NO_5$. The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with isopropylsulfonic acid sodium salt (**2j**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bj** as a pale yellow solid (33.2 mg, 57%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.88 (*dt*, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 4.52–4.46 (*m*, 2H), 3.78 (*dd*, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 2H), 3.71 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.20 (*hept*, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.40 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 155.0, 131.0, 95.7, 62.4, 51.4, 51.4, 42.3, 15.3. HRMS (ESI) *m/z*: $[M + Na]^+$ Calcd for $C_9H_{13}NO_5Na$ 256.0619, found 256.0630. m.p.: 190–192 °C

3bm (*E*)-3-(3-(*Trifluoromethylsulfonyl*)prop-1-en-1-yl)-oxazolidin-2-one $C_7H_8F_3NO_5$. The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with sodium triflate (**2m**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bm** as a white solid (40.8 mg, 63%) according to the general procedure. $^1H\{^{19}F\}$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (*d*, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.74 (*dt*, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 4.55–4.48 (*m*, 2H), 4.01 (*dd*, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.82–3.75 (*m*, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (*s*), 133.7 (*s*), 119.7 (*q*, *J* = 328.4 Hz), 90.6 (*s*), 62.4 (*s*), 52.3 (*s*), 42.2 (*s*). $^{19}F\{^1H\}$ NMR (377 MHz, $CDCl_3$): δ –76.02 (*s*). HRMS (ESI) *m/z*: $[M + H]^+$ Calcd for $C_7H_8F_3NO_5$ 260.0199, found 260.0210. $[M + Na]^+$ Calcd for $C_7H_8F_3NO_5Na$ 282.0018, found 282.0027. m.p.: 118–120 °C

3ca 1,3-Bis(*E*)-3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)imidazolidin-2-one $C_{21}H_{22}N_2O_5S_2$. The reaction of *N,N*-diallenyl-2-imidazolidinone (**1c**, 0.25 mmol) with benzenesulfonic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ca** as a white solid (70 mg, 60%) according to a modified procedure using 2 equiv of TFA and 4 equiv of $PhSO_3Na$ in a H_2O/THF 1:1 (0.5 M) mixture as the solvent. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89–7.83 (*m*, 4H), 7.69–7.62 (*m*, 2H), 7.59–7.52 (*m*, 4H), 6.76 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.70 (*dt*, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 2H), 3.79 (*dd*, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 4H), 3.62 (*s*, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 152.3, 138.5, 134.0, 131.7, 129.3, 128.4, 93.4, 58.5, 39.8. HRMS (ESI) *m/z*: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_5S_2$ 447.1043, found 447.1048. m.p.: 182–183 °C

3da (*E*)-4-Methyl-*N*-phenyl-*N*-(3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide $C_{22}H_{21}NO_5S_2$. The reaction of *N*-allenyl-*N*-tosylaniline (**1d**, 0.25 mmol) with benzenesulfonic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3da** as a pale brown oil (64.1 mg, 60%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79–7.74 (*m*, 2H), 7.69–7.64 (*m*, 1H), 7.57–7.50 (*m*, 2H), 7.48–7.43 (*m*, 2H), 7.42–7.33 (*m*, 3H), 7.31–7.26 (*m*, 2H), 7.05 (*d*, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.91–6.86 (*m*, 2H), 4.22 (*dt*, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 3.72 (*dd*, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H), 2.47 (*s*, *J* = 15.8 Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.4, 138.1, 136.7, 135.5, 135.3, 133.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 129.1, 128.5, 127.5, 96.1, 58.1, 21.7. HRMS (ESI) *m/z*: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{22}H_{21}NO_5S_2$ 428.0985, found 428.0982. $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{22}H_{21}NO_5S_2Na$ 450.0804, found 450.0791.

3db (*E*)-4-Methyl-*N*-phenyl-*N*-(3-(tosylprop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide $C_{22}H_{23}NO_5S_2$. The reaction of *N*-allenyl-*N*-tosylaniline (**1d**, 0.25 mmol) with *p*-toluenesulfonic acid sodium salt (**2b**, 2 equiv, 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3db** as a pale brown oil (38.6 mg, 35%) according to the general procedure. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65–7.59 (*m*, 2H), 7.49–7.42 (*m*, 2H), 7.40–7.32 (*m*, 3H), 7.32–7.28 (*m*, 2H), 7.28–7.24 (*m*, 2H), 7.02 (*d*, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.89–6.85 (*m*, 2H), 4.21 (*dt*, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 3.66 (*dd*, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H), 2.46 (*s*, 3H), 2.45 (*s*, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8, 144.4, 136.7, 135.7, 135.4, 135.4, 130.1, 129.8, 129.8, 129.6, 128.6, 127.7, 121.8, 96.4, 58.3, 21.8, 21.8. HRMS (ESI) *m/z*: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{23}H_{23}NO_5S_2$ 442.1141, found 442.1135.

4aa (*R,S*)-1-(1,3-Bis(phenylsulfonyl)propyl)pyrrolidin-2-one $C_{19}H_{21}NO_5S_2$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with benzenesulfonic acid sodium salt (**2a**, 4 equiv, 1 mmol) afforded the corresponding double hydrosulfonylation product **4aa** as an off-white solid (83.54 mg, 82%) according to a modified

procedure. The reaction was performed at 40 °C over two days under open air with 4 equiv of TFA, 4 equiv of $PhSO_3Na$, and H_2O/THF 1:1 (0.25M) as the solvent. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93–7.89 (*m*, 2H), 7.85–7.81 (*m*, 2H), 7.73–7.64 (*m*, 2H), 7.63–7.52 (*m*, 4H), 5.24 (*dd*, *J* = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 3.79–3.72 (*m*, 1H), 3.39–3.32 (*m*, 1H), 3.22 (*ddd*, *J* = 14.1, 10.9, 6.2 Hz, 1H), 2.94 (*ddd*, *J* = 14.2, 10.7, 4.4 Hz, 1H), 2.61–2.41 (*app. m*, expected 2x *ddd*, 2H), 2.27–2.16 (*m*, 1H), 2.05–1.90 (*m*, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 175.5, 138.3, 136.2, 134.8, 134.4, 129.8, 129.4, 128.8, 128.2, 69.4, 52.4, 42.9, 31.1, 30.1, 18.5, 18.3. HRMS (ESI) *m/z*: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{19}H_{22}NO_5S_2$ 408.0939, found 408.0945. m.p.: 197–199 °C

Intermediate A (*E*)-3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)allyl 2,2,2-trifluoroacetate $C_8H_{10}F_3NO_5$. MW: 237.18 g/mol. 1H NMR (400 MHz, *d*-THF): δ 7.32 (*d*, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.13 (*dt*, 14.1, 8.1 Hz, 1H), 4.95 (*dd*, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.57–3.50 (*m*, 2H), 2.41 (*m*, 2H), 2.11 (*m*, 2H). $^{19}F\{^1H\}$ NMR (377 MHz, *d*-THF): δ –76.31 (*s*).

Intermediate B (*E*)-1-Allylidene-2-oxopyrrolidin-1-ium $C_7H_{10}NO^+$. MW: 124.16 g/mol. HRMS (ESI) *m/z*: $[M]^+$ Calcd for $C_7H_{10}NO$ 124.0757, found 124.0758.

d-3aa (*E*)-1-(3-(Phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl-2-*d*)pyrrolidin-2-one $C_{13}H_{14}DN_2O_5S$. The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with benzenesulfonic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv, 0.5 mmol) in D_2O afforded a 90:10 mixture of *d*-3aa and **3aa**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87–7.77 (*m*, 2H), 7.66–7.58 (*m*, 1H), 7.51 (*m*, 2H), 6.83 (*s*, 1H), 3.77 (*s*, 2H), 3.45 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.41 (*t*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.14–2.00 (*m*, 1H).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.1c01345>.

1H and ^{13}C NMR spectra (PDF)

FAIR data, including the primary NMR FID files, for compounds **3aa–3an**, **3ba**, **3bb**, **3bi**, **3bj**, **3bm**, **3ca**, **3da**, **3db**, **4aa**, and **d-3aa** (ZIP)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Florian Monnier – Institut Charles Gerhardt Montpellier, University of Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier 34296, France; Institut Universitaire de France (IUF), Paris 75231 CEDEX 5, France; Email: florian.monnier@enscm.fr

Marc Taillefer – Institut Charles Gerhardt Montpellier, University of Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier 34296, France; Email: marc.taillefer@enscm.fr

Authors

Lucas Pagès – Institut Charles Gerhardt Montpellier, University of Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier 34296, France

Sébastien Lemouzy – Institut Charles Gerhardt Montpellier, University of Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier 34296, France

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.1c01345>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This publication is dedicated to Dr. Christian Bruneau as a tribute to his contribution to the chemistry of catalysis for a sustainable development. We thank Gilles Valette for technical

assistance on HRMS. Financial support was provided by ENSCM (Ph.D. fellowship for L.P. and postdoctoral fellowship for S.L.) and CNRS. IUF is warmly acknowledged with thanks.

REFERENCES

- (1) Chen, X.; Hussain, S.; Parveen, S.; Zhang, S.; Yang, Y.; Zhu, C. Sulfanyl Group-Containing Compounds in the Design of Potential Drugs for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19* (21), 3578–3604.
- (2) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376* (1), 5.
- (3) El-Awa, A.; Noshi, M. N.; du Jourdin, X. M.; Fuchs, P. L. Evolving Organic Synthesis Fostered by the Pluripotent Phenyl-sulfone Moiety. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (12), 6920–6921.
- (4) Alba, A. N. R.; Companyó, X.; Rios, R. Sulfones: New Reagents in Organocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (6), 2018–2033.
- (5) Back, T. G.; Clary, K. N.; Gao, D. Cycloadditions and Cyclizations of Acetylenic, Allenic, and Conjugated Dienyl Sulfones. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (8), 4498–4553.
- (6) Buynak, J. D.; Doppalapudi, V. R.; Rao, A. S.; Nidamarthy, S. D.; Adam, G. The Synthesis and Evaluation of 2-Substituted-7-(Alkylidene)cephalosporin Sulfones as β -Lactamase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (9), 847–851.
- (7) Reck, F.; Zhou, F.; Girardot, M.; Kern, G.; Eyermann, C. J.; Hales, N. J.; Ramsay, R. R.; Gravestock, M. B. Identification of 4-Substituted 1,2,3-Triazoles as Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents with Reduced Activity against Monoamine Oxidase A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (2), 499–506.
- (8) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Holub, N.; Paixão, M. W.; Jørgensen, K. A. Asymmetric Organocatalysis with Sulfones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49* (15), 2668–2679.
- (9) Trost, B. M.; Kalnins, C. A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25* (48), 11193–11213.
- (10) Clayden, J.; Julia, M. Allylic Sulfones as Allyl Anion Equivalents: Homoallylic Alcohols from Metal Catalysed Reactions of Sulfones with Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, No. 16, 1905–1906.
- (11) Blicke, R.; Taillefer, M.; Monnier, F. Metal-Catalyzed Intermolecular Hydrofunctionalization of Allenes: Easy Access to Allylic Structures via the Selective Formation of C-N, C-C, and C-O Bonds. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (24), 13545–13598.
- (12) Kamijo, S.; Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. Palladium Catalyzed Hydrosulfonylation of Allenes with Tosylhydrazine Leading to Allylsulfones. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (7), 691–694.
- (13) Khakyzadeh, V.; Wang, Y. H.; Breit, B. Rhodium-Catalyzed Addition of Sulfonyl Hydrazides to Allenes: Regioselective Synthesis of Branched Allylic Sulfones. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (36), 4966–4968.
- (14) Pritzius, A. B.; Breit, B. Asymmetric Rhodium-Catalyzed Addition of Thiols to Allenes: Synthesis of Branched Allylic Thioethers and Sulfones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (10), 3121–3125.
- (15) Miao, M.; Luo, Y.; Xu, H.; Chen, Z.; Xu, J.; Ren, H. Solvent-Controlled, Tunable Hydrosulfonylation of 3-Cyclopropylidene-prop-2-En-1-Ones. *Org. Lett.* **2016**, *18* (17), 4292–4295.
- (16) Miao, M.; Xu, H.; Luo, Y.; Jin, M.; Chen, Z.; Xu, J.; Ren, H. A Modular Approach to Highly Functionalized 3-Sulfonylfurans: Via Conjugate Addition of 3-Cyclopropylidene-prop-2-En-1-Ones with Sodium Sulfonates and Sequential 5-Endo-Trig Iodocyclization. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (9), 1824–1828.
- (17) Goh, J.; Maraswami, M.; Loh, T.-P. Synthesis of Vinylic Sulfones in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1060–1065.
- (18) Liu, Y.; Xie, P.; Sun, Z.; Wo, X.; Gao, C.; Fu, W.; Loh, T.-P. Direct Substitution of Secondary and Tertiary Alcohols To Generate Sulfones under Catalyst- and Additive-Free Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20* (17), 5353–5356.
- (19) Blicke, R.; Lemouzy, S.; Taillefer, M.; Monnier, F. Regio-, Stereo- and Enantioselective α -Addition of Carbonyl Nucleophiles to Allenamides Catalyzed by a Synergistic Copper/Enamine System. *ChemRxiv*, April 15, **2020**, ver. 3. DOI: 10.26434/chemrxiv.11830935.v3.
- (20) Abed Ali Abdine, R.; Pagès, L.; Taillefer, M.; Monnier, F. Hydroarylation of N-Allenyl Derivatives Catalyzed by Copper. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (48), 7466–7469.
- (21) Blicke, R.; Abed Ali Abdine, R.; Taillefer, M.; Monnier, F. Regio- and Stereoselective Copper-Catalyzed Allylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Terminal Allenes. *Org. Lett.* **2018**, *20* (8), 2232–2235.
- (22) Blicke, R.; Bahri, J.; Taillefer, M.; Monnier, F. Copper-Catalyzed Hydroamination of Terminal Allenes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1482–1485.
- (23) Perego, L. A.; Blicke, R.; Groué, A.; Monnier, F.; Taillefer, M.; Ciofini, I.; Grimaud, L. Copper-Catalyzed Hydroamination of Allenes: From Mechanistic Understanding to Methodology Development. *ACS Catal.* **2017**, *7* (7), 4253–4264.
- (24) Perego, L. A.; Blicke, R.; Michel, J.; Ciofini, I.; Grimaud, L.; Taillefer, M.; Monnier, F. Copper-Catalyzed Hydroamination of N-Allenylazoles: Access to Amino-Substituted N-Vinylazoles. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (24), 4388–4392.
- (25) Blicke, R.; Perego, L. A.; Ciofini, I.; Grimaud, L.; Taillefer, M.; Monnier, F. Copper-Catalyzed Hydroamination of N-Allenylsulfonamides: The Key Role of Ancillary Coordinating Groups. *Synthesis* **2019**, *51* (5), 1225–1234.
- (26) Blicke, R.; Taillefer, M.; Monnier, F. Copper-Catalyzed Hydrocarboxylation of N-Allenyl Derivatives. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (17), 11247–11252.
- (27) Lakhdar, S.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. Electrophilic Reactivities of α,β -Unsaturated Iminium Ions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47* (45), 8723–8726.

Chapitre IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

IV.1. Introduction

Afin de poursuivre nos travaux relatifs à la formation de liaisons C-S par hydrofonctionnalisation d'allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydrothiolation à partir de thiols aliphatiques et aromatiques conduisant à la formation de thioéthers.

IV.1.1. Généralités sur les thioéthers

Les thioéthers sont des composés au sein desquels un atome de soufre est lié à deux groupements carbonés. Ils peuvent être obtenus par (1) substitution nucléophile,¹⁴⁷ (2) addition de Michael,¹⁴⁸ (3) hydrothiolation d'insaturations (réactions thiol-ène ou thiol-yne),¹⁴⁹ (4) utilisation d'une source de soufre électrophile¹⁵⁰ et (5) substitution allylique type Tsuji-Trost¹⁵¹ (Schéma 126, haut). Dans le cas des thioéthers aromatiques, il est par exemple possible de procéder à des couplages métallo-catalysés entre des dérivés aromatiques (pseudo)-halogénés et des thiols¹⁵² (6) ou d'avoir recours à des dérivés chlorés (7) en présence de thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) comme source de soufre et d'un catalyseur au cuivre (Schéma 126, bas).¹⁵³

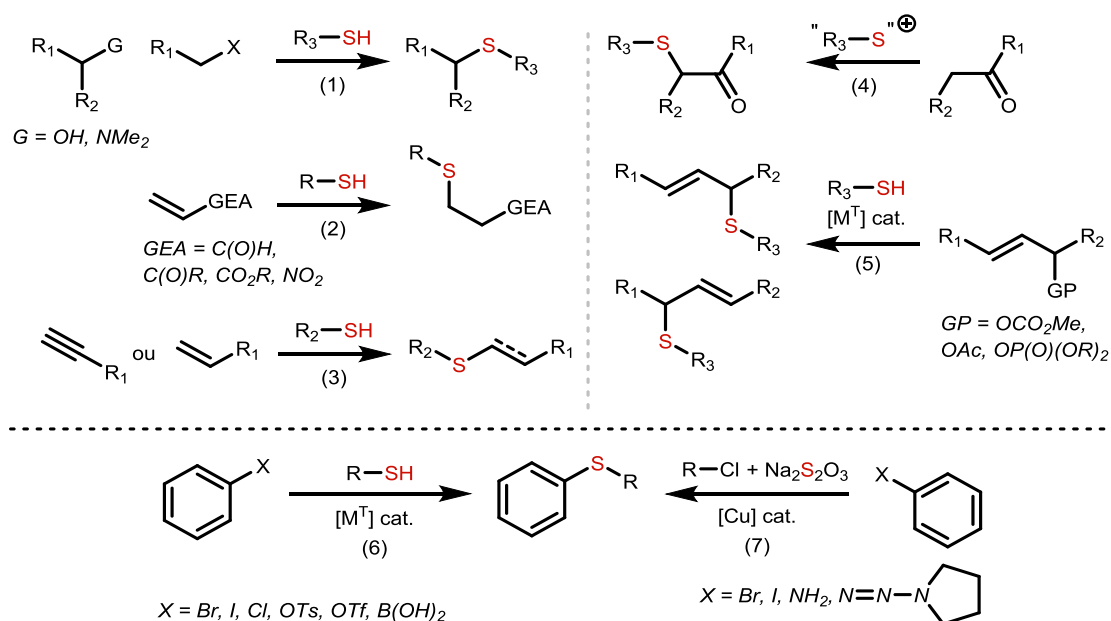


Schéma 126. Principales voies d'accès aux thioéthers.

¹⁴⁷ K. Ikegai, W. Pluempanupat, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 2005, 34, 638–639.

¹⁴⁸ A. J. M. Farley, C. Sandford, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 51, 15992–15995.

¹⁴⁹ X.-H. Yang, R. T. Davison, S.-Z. Nie, F. A. Cruz, T. M. McGinnis, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 7, 3006–3013.

¹⁵⁰ X. Wang, T. Yang, X. Cheng, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 12860–12864.

¹⁵¹ M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 8652–8655.

¹⁵² M. A. Fernandez-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7, 2180–2181.

¹⁵³ Y. Li, J. Pu, X. Jiang, *Org. Lett.* 2014, 16, 10, 2692–2695.

Les thioéthers sont présents dans certaines molécules à usage pharmaceutique telles que le diltiazem (anti-hypertenseur), le montélukast (anti-asmathique), le sulconazole (antifongique) ou les dérivés de pénicilline (antibiotiques), mais aussi dans des biomolécules comme la méthionine et la biotine (Schéma 127).^{127,154} On les rencontre également dans les matériaux tels que par exemple le polysulfure de phénylène qui est un polymère thermoplastique, et en catalyse où ils peuvent jouer le rôle de ligands.¹⁵⁷ Enfin, les thioéthers peuvent être des intermédiaires pour accéder à des sulfoxydes et sulfones par oxydation.¹⁵⁵

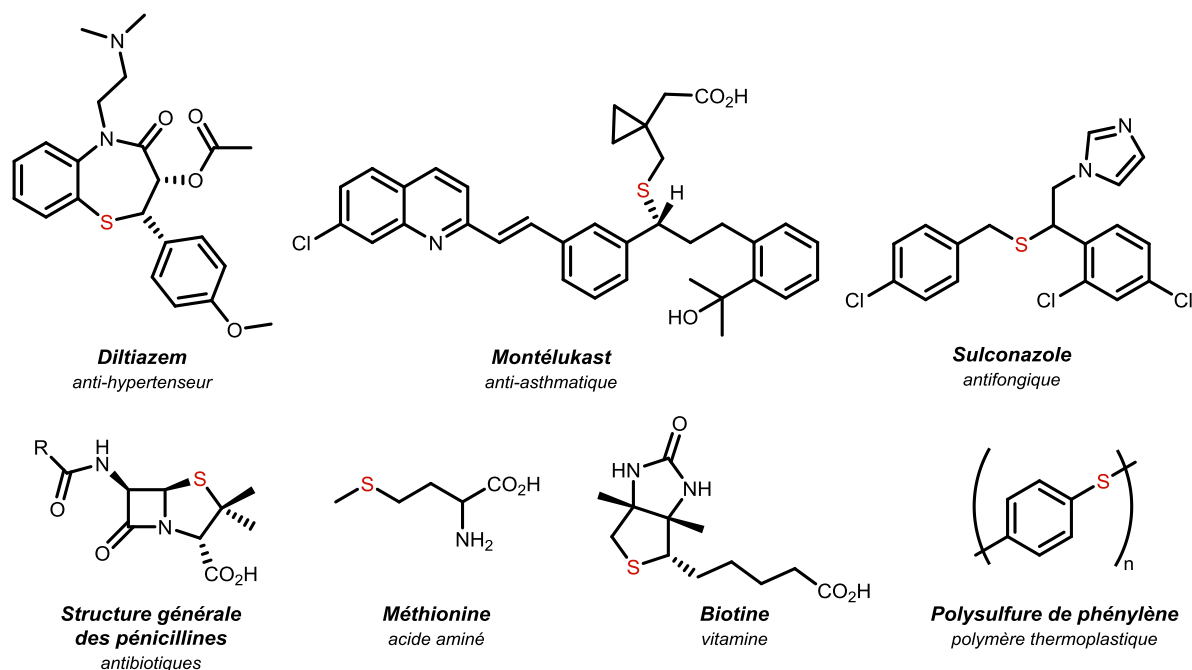


Schéma 127. Exemples d'applications des thioéthers.

IV.1.2. Hydrothiolation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art

La première réaction d'hydrothiolation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition a été décrite par le groupe de A. Ogawa en 1996 (Schéma 128).¹⁵⁶ En utilisant le palladium(II) acétate $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur, les auteurs ont procédé à l'addition de thiophénol sur des allènes carbonés monosubstitués. Lorsque le substituant est un groupement alkyle acyclique (*t*Bu, *n*Bu) ou cyclique (Cy), l'hydrothiolation a lieu sur la double liaison proximale ($\text{C}_1\text{-C}_2$) du système allénique, conduisant à la formation de l'alcène terminal. En revanche, elle a lieu préférentiellement sur la double liaison distale ($\text{C}_2\text{-C}_3$) dans le cas du phényllallène, conduisant alors majoritairement à la formation de l'alcène interne.

¹⁵⁴ H. Chen, W. Jiang, Q. Zeng, *Chem. Rec.* 2020, 20, 1269–1296.

¹⁵⁵ M. A. Gomez Fernandez, M. Nascimento de Oliveira, A. Zanetti, G. Schwertz, J. Cossy, Z. Amara, *Org. Lett.* 2021, 23, 15, 5593–5598.

¹⁵⁶ A. Ogawa, J.-i. Kawakami, N. Sonoda, T. Hirao, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 12, 4161–4163.

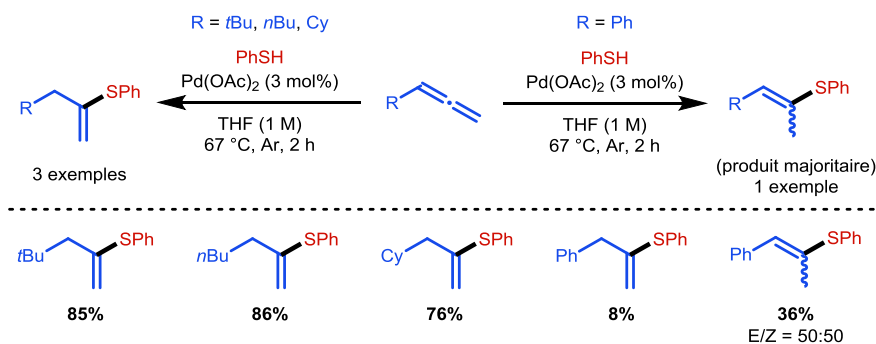


Schéma 128. Hydrothiolation d'allènes monosubstitués pallado-catalysée, décrite par Ogawa en 1996.

Les auteurs proposent pour la première étape du mécanisme un échange de ligand entre les deux groupements acétoxy (OAc) du précurseur au palladium et deux molécules de thiophénol, conduisant à l'espèce catalytiquement active Pd(SPh)₂ (Schéma 129). Celle-ci se coordine ensuite à la double liaison de l'allène la plus riche en électrons, la proximale (C₁-C₂) dans le cas des alkyl allènes et la distale (C₂-C₃) dans le cas du phényllallène. S'en suit une étape de thiopalladation conduisant à un intermédiaire σ -allyl palladium qui réagit avec une nouvelle molécule de thiol pour fournir le produit d'hydrothiolation et régénérer l'espèce catalytiquement active.

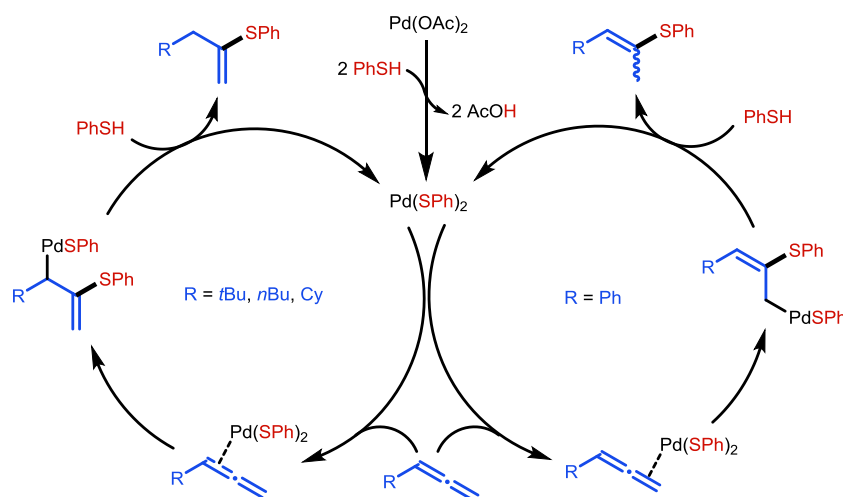


Schéma 129. Mécanisme de l'hydrothiolation d'allènes monosubstitués pallado-catalysée, proposé par Ogawa.

En 2009, la même équipe a poursuivi ces travaux en montrant que le complexe de palladium(0) Pd(PPh₃)₄ pouvait efficacement catalyser l'hydrothiolation d'allènes monosubstitués par des groupements alkyles, soit à partir du disulfure en présence de triphénylphosphine et d'eau, soit à partir du thiophénol sans additif (Schéma 130).¹⁵⁷ La réaction ne fournit dans ce cas qu'un seul régioisomère, l'alcène terminal résultant de l'addition du groupement soufré en position centrale. Par contre, dans le cas du phényllallène, un mélange de trois régioisomères en proportions similaires est obtenu dans les deux cas. Ainsi, le système catalytique initialement développé avec Pd(OAc)₂ semble plus intéressant, à la fois en termes de simplicité et de sélectivité.

¹⁵⁷ S. Kodama, A. Nomoto, M. Kajitani, A. Ogawa, *J. Sulfur Chem.* 2009, 30, 309–318.

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

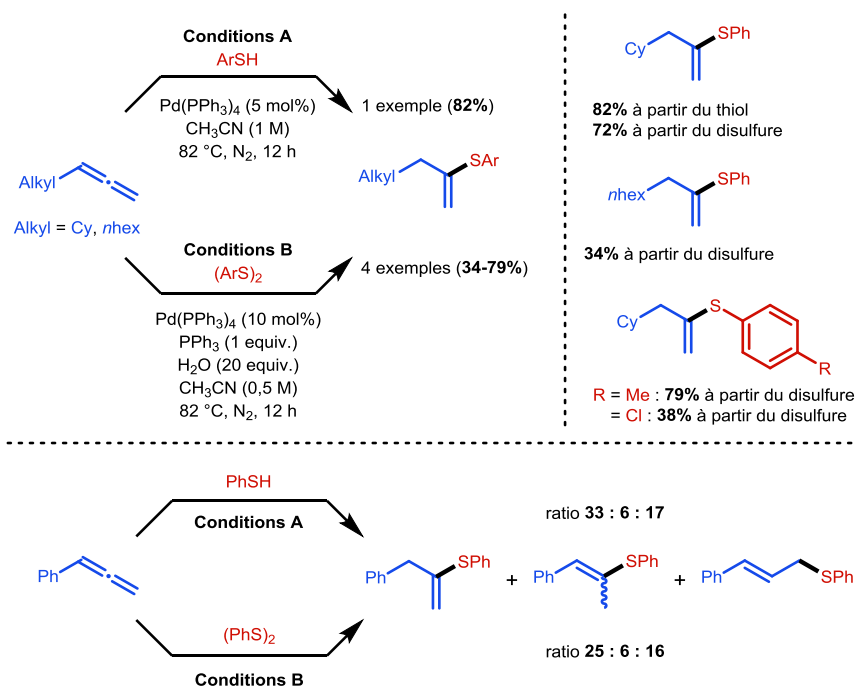


Schéma 130. Hydrothiolation d'allènes monosubstitués pallado-catalysée, décrite par Ogawa en 2009.

D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent deux hypothèses (Schéma 131). Dans la première (cycle de droite), l'espèce catalytiquement active est le complexe de palladium(0) (**A**) formé à partir de Pd(PPh₃)₄ par dissociation de deux molécules de triphénylphosphine. S'en suit une étape d'addition oxydante conduisant à l'hydrure de palladium (**B**) qui réagit sur la double liaison proximale de l'allène pour former le vinyl-Pd (**C**) par hypopalladation. Enfin, ce dernier intermédiaire évolue par élimination réductrice vers le produit d'hydrothiolation, en régénérant l'espèce catalytiquement active (**A**). Une seconde possibilité (cycle de gauche) implique l'espèce de palladium(II) (**D**), formée par addition oxydante du disulfure sur le précurseur (**A**), qui conduit à l'allyl-Pd (**E**) par thiopalladation. Finalement, une protodémetallation par une molécule de thiol, générée *in situ* à partir du disulfure en présence de triphénylphosphine et d'eau, permet d'obtenir le produit d'hydrothiolation et de régénérer l'espèce catalytiquement active (**D**).

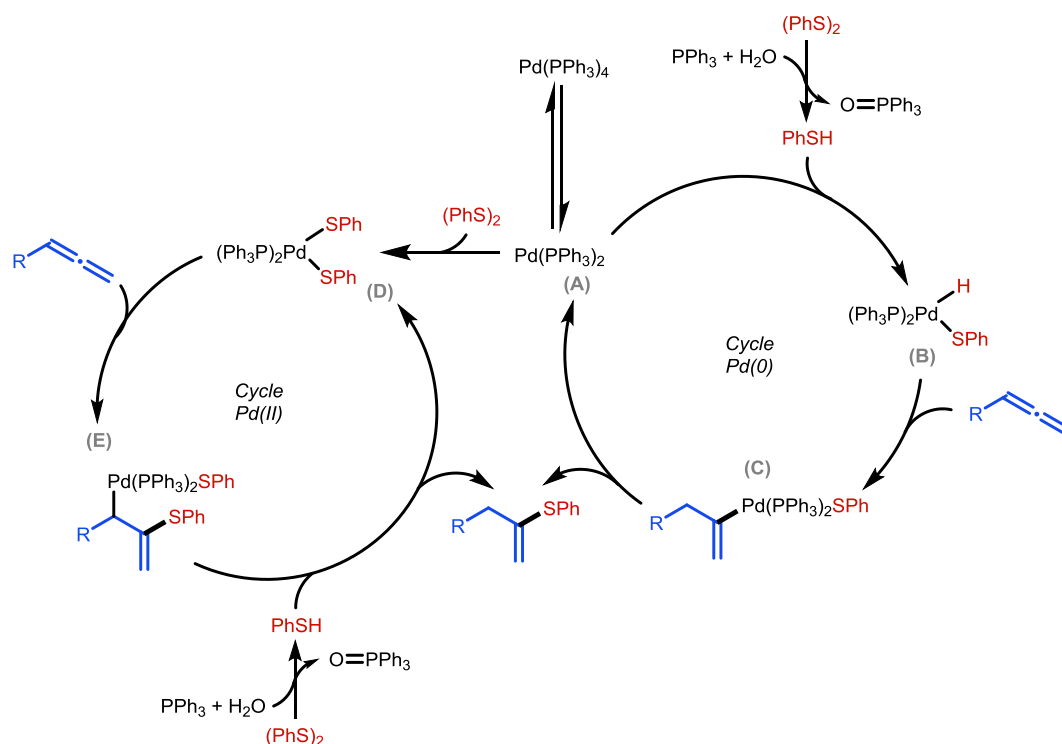


Schéma 131. Hypothèses mécanistiques pour l'hydrothiolation d'allènes pallado-catalysée, proposées par Ogawa.

Enfin, les auteurs ont étudié d'autres catalyseurs pour réaliser cette réaction (Schéma 132). L'utilisation du complexe de rhodium(I) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ a conduit à un mélange de 4 régioisomères, tandis que le complexe de platine(0) $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ a conduit seulement à deux d'entre-eux. Ces travaux illustrent la complexité de la chimie des allènes, mettant en évidence que de nombreux paramètres jouent sur la régiosélectivité de l'addition, au premier rang desquels le(s) substituant(s) de l'allène, le métal utilisé comme catalyseur et le solvant.

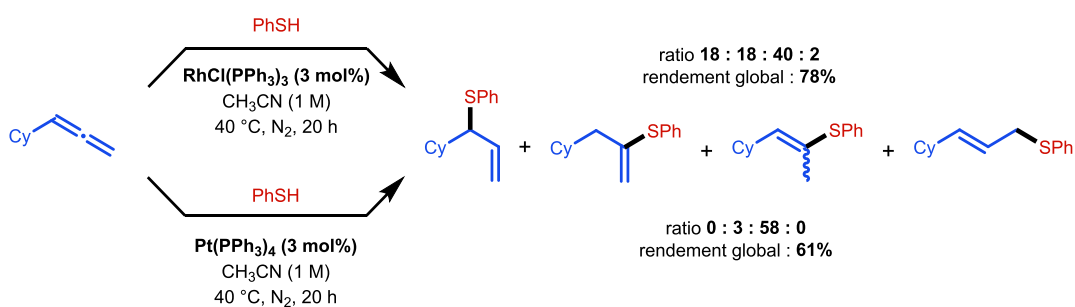


Schéma 132. Hydrothiolation d'allènes monosubstitués catalysées au rhodium et au platine, décrites par Ogawa.

L'équipe de Y. Yamamoto a décrit en 2010 une synthèse de dithioacétals par double hydrothiolation d'allènes en présence d'un catalyseur d'or(III) (Schéma 133).¹⁵⁸ La diminution de la température et de la charge catalytique en AuBr_3 et l'augmentation du temps de réaction permettent de former le produit intermédiaire de mono hydrothiolation. Sa formation peut également être favorisée par l'emploi d'autres catalyseurs d'or (AuCl_3 , AuCl , AuClPPh_3 +/- AgOTf ou AgBF_4) et d'indium (InBr_3). Neuf

¹⁵⁸ Menggenbateer; M. Narsireddy, G. Ferrara, N. Nishina, T. Jin, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4627-4629.

dithioacétals ont ainsi été obtenus à partir d'allènes et de thiols aromatiques avec de bons rendements, tandis que les allènes substitués par des groupements alkyles et les thiols aliphatiques n'ont pas réagi.

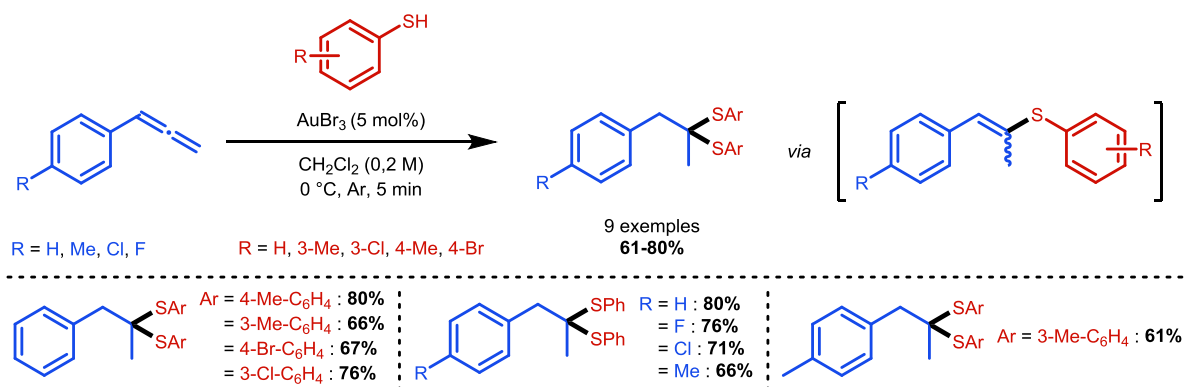


Schéma 133. Hydrothiolation d'allènes monosubstitués catalysée à l'or, décrite par Yamamoto.

La première étape conduirait à la formation de l'espèce catalytiquement active (A) par échange de ligand entre AuBr₃ et le thiophénol, avec libération d'une molécule d'acide bromhydrique. La double liaison terminale de l'allène, plus riche en électrons, se coordonne ensuite au complexe (A) pour former l'intermédiaire (B) qui conduit à l'espèce allylique (C) par thioauration (Schéma 134). Cette dernière est alors protonée en présence de thiophénol pour donner le produit d'hydrothiolation (D) et régénérer le complexe d'or(III) (A). Le thioéther vinylique (D) ainsi formé peut réagir avec (A) pour donner le carbocation (E) sur lequel vient s'additionner une seconde molécule de thiophénol, fournissant ainsi l'intermédiaire (F) qui conduit finalement au dithioacétal par protodémétallation en présence de thiophénol.

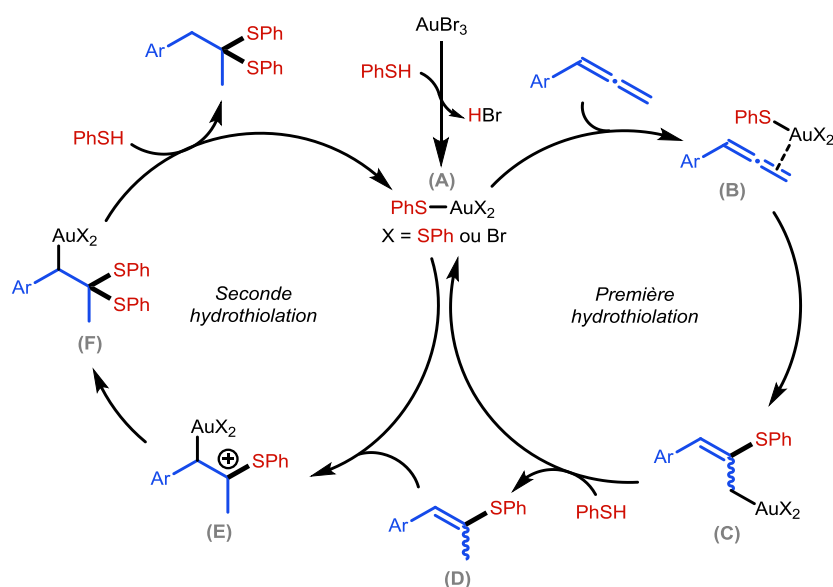


Schéma 134. Mécanisme de l'hydrothiolation d'allènes monosubstitués catalysée à l'or, proposé par Yamamoto.

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

La première hydrothiolation d'allènes catalysée par de l'or a été initialement décrite par N. Krause et N. Morita en 2006, dans une version intramoléculaire permettant d'obtenir des 2,5-dihydrothiophènes à partir d' α -thioallènes (Schéma 135).¹⁵⁹ Les auteurs avaient également testé d'autres catalyseurs à base d'argent ou de cuivre, mais sans succès. Un unique exemple d'hydrothiolation d'allénamides conduisant à la formation de benzazépines en présence d'un catalyseur d'or avait également été rapporté en 2009 par le groupe de J. Pérez-Castells (Schéma 136).⁶⁴

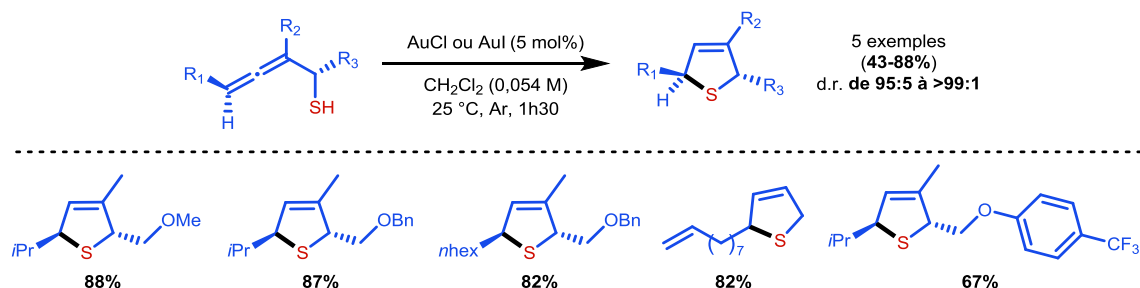


Schéma 135. Hydrothiolation intramoléculaire d'allènes catalysée à l'or, décrite par Krause et Morita.

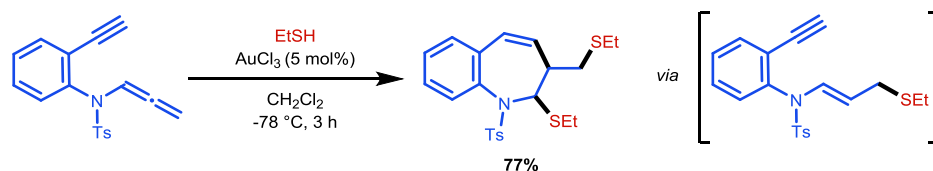


Schéma 136. Hydrothiolation d'allènes catalysée par un complexe d'or, décrite par Pérez-Castells.

En 2015, B. Breit et A. B. Pritzzius ont décrit une hydrothiolation intermoléculaire asymétrique d'allènes monosubstitués, en présence d'un catalyseur au rhodium et d'un ligand chiral (Schéma 137).¹⁴⁰ L'utilisation de (*R*)-Difluorophos a permis à la fois de contrôler la régiosélectivité et la chiralité du centre quaternaire créé. Dans le cas des thiols aromatiques, pour éviter l'isomérisation des thioéthers formés, les auteurs ont procédé à un traitement oxydant *in situ* pour isoler avec de très bons rendements et excès énantiomériques les composés sous forme de sulfones allyliques chirales. Cette réaction d'hydrosulfonylation a également été réalisée avec quelques thiols aliphatiques en présence d'un autre ligand chiral, d'acide *para*-toluène sulfonique (PTSA) en quantité catalytique, en chauffant à 70 °C.

¹⁵⁹ N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1897–1899.

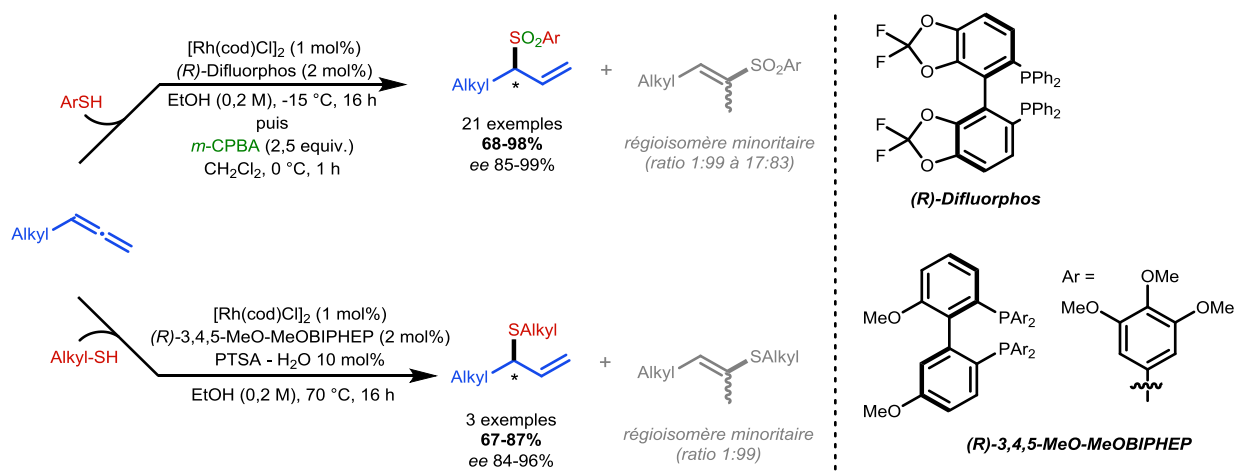


Schéma 137. Hydrothiolation d'allènes monosubstitués catalysée au rhodium, décrite par Breit.

La première étape de la réaction serait l'addition oxydante du thiol sur l'espèce active de rhodium(I) (A), conduisant à la formation de l'intermédiaire de rhodium(III) (B) (Schéma 138). Ce dernier procède ensuite à une hydrorhodation de la première double liaison de l'allène (C₁-C₂) pour conduire au complexe π-allyl rhodium (C) qui fournit le thioéther par élimination réductrice.

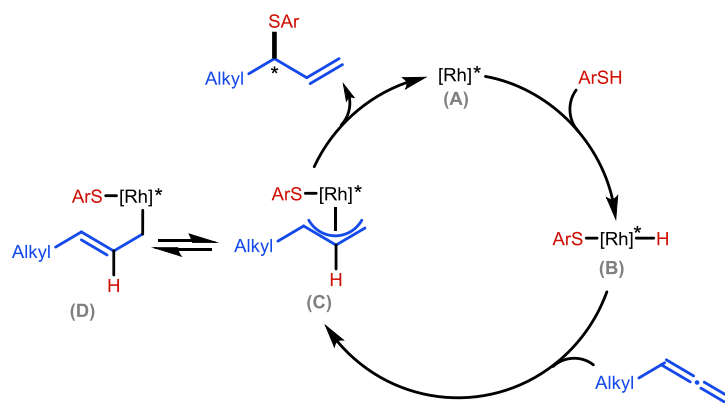


Schéma 138. Mécanisme de l'hydrothiolation d'allènes monosubstitués catalysée au rhodium, proposé par Breit.

Le même groupe a réalisé la synthèse de sulfones (Z) allyliques par hydrothiolation d'allènes 1,3-disubstitués en utilisant le même catalyseur au rhodium en présence de dppb et de PTSA, suivie par une oxydation au *m*-CPBA (Schéma 139).¹⁴¹ Les auteurs ont également décrit une hydrothiolation énantiosélective d'allènes 1,3-disubstitués conduisant aux sulfones allyliques (Z) correspondantes *via* une résolution cinétique dynamique, en utilisant le (*S,S*)-Me-DuPhos comme ligand.

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

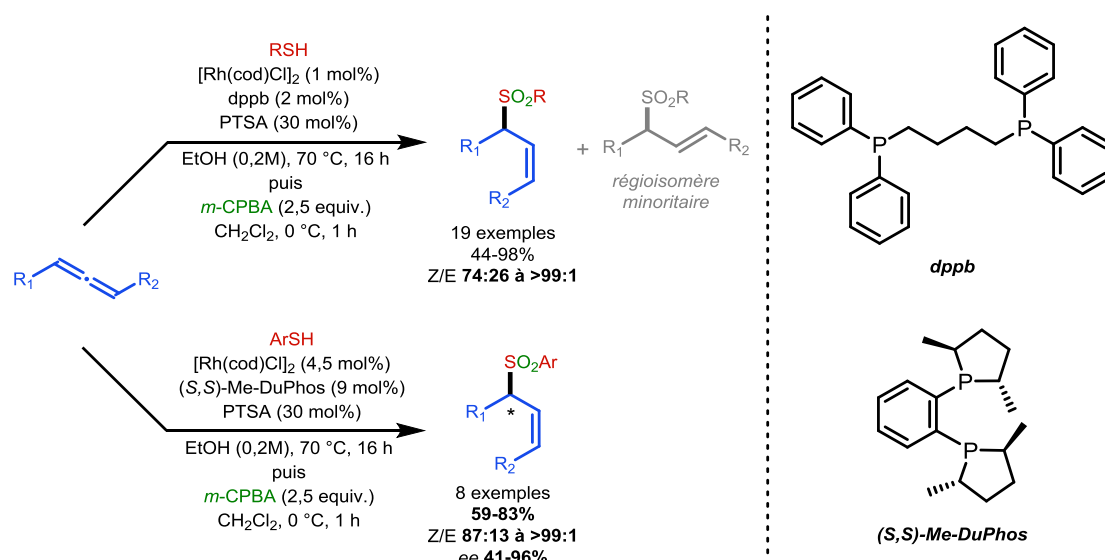


Schéma 139. Hydrothiolations d'allènes 1,3-disubstitués catalysée au rhodium, décrites par Breit.

En conclusion, à notre connaissance, aucun système catalytique à base de cuivre n'a été décrit pour réaliser l'hydrothiolation intermoléculaire d'allènes. Les méthodes développées conduisent préférentiellement à l'addition du thiol sur le carbone central (Pd, Pt, Rh, Au, In) ou proximal (Rh), et parfois à des mélanges de régioisomères en proportions variables. Les systèmes décrits sont généralement limités aux thiols aromatiques. Récemment, des versions énantio- et/ou (Z)-stéréosélectives ont été rapportées, mais les thioéthers correspondants ont été isolés dans la majorité des cas sous forme de sulfones après traitement oxydant au *m*-CPBA pour contourner des problèmes de stabilité.

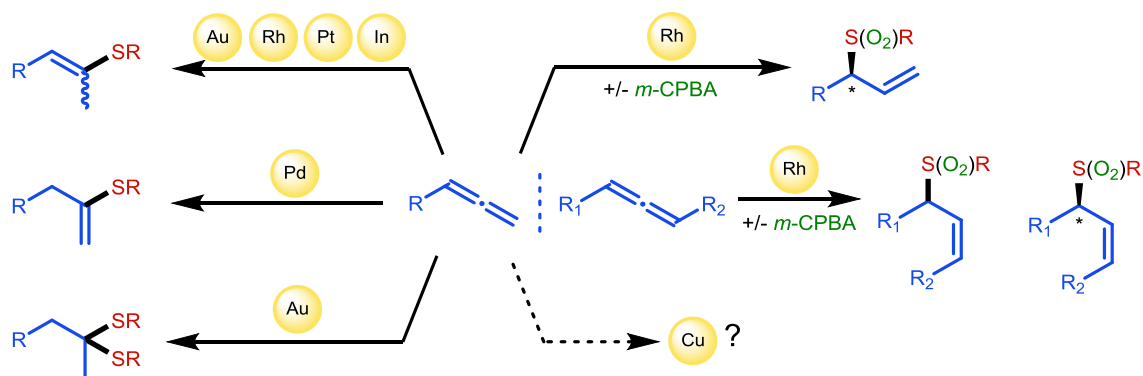
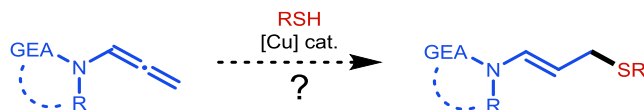


Schéma 140. Hydrothiolation d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art.

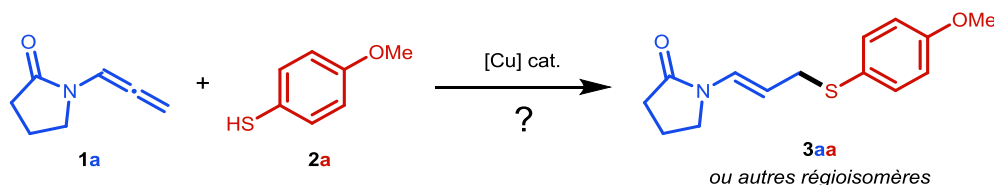
IV.2. Résultats et discussion

Sur la base de l'étude bibliographique décrite précédemment (cf. IV.1.2) et pour poursuivre notre étude de la réactivité de nucléophiles soufrés, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydrothiolation d'allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre.

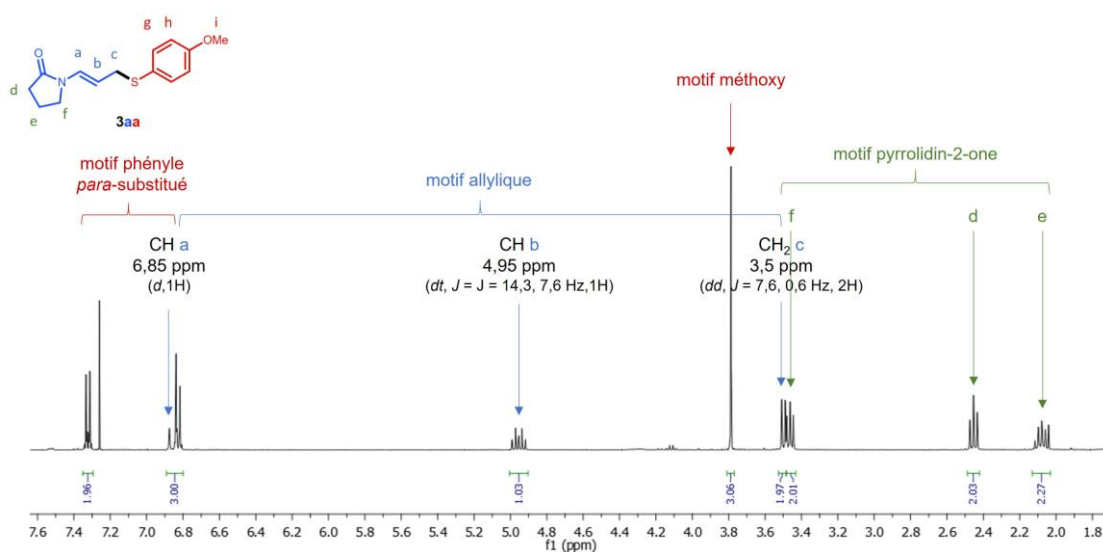


IV.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles

Afin d'étudier la réaction d'hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides catalysée au cuivre, nous avons choisi la *N*-allényl-2-pyrrolidinone **1a** et le 4-méthoxythiophénol **2a** comme substrats de référence (Schéma 142).

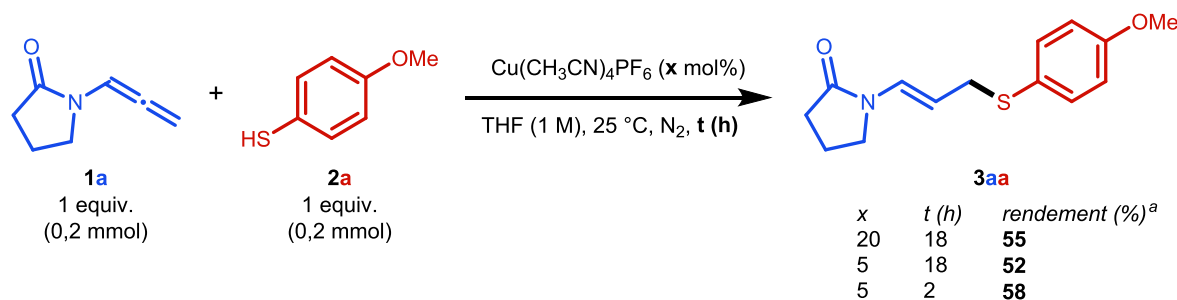


Pour les premiers essais, nous avons utilisé le complexe cationique $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ comme source de cuivre à hauteur de 20 mol% dans le THF. La réaction s'est déroulée à température ambiante, sous atmosphère d'azote et pendant 18 heures. Nous avons observé un produit unique, identifié après purification et caractérisation par RMN et HRMS comme étant le thioéther allylique **3aa**, formé par addition du thiol sur le carbone allénique terminal avec un rendement de 55% (Schéma 143).



IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

La diminution de la charge catalytique à 5 mol% et du temps de réaction à 2 heures n'ont eu aucun impact négatif sur ce rendement, nous permettant de conserver ces paramètres pour la suite de l'étude (Schéma 144).

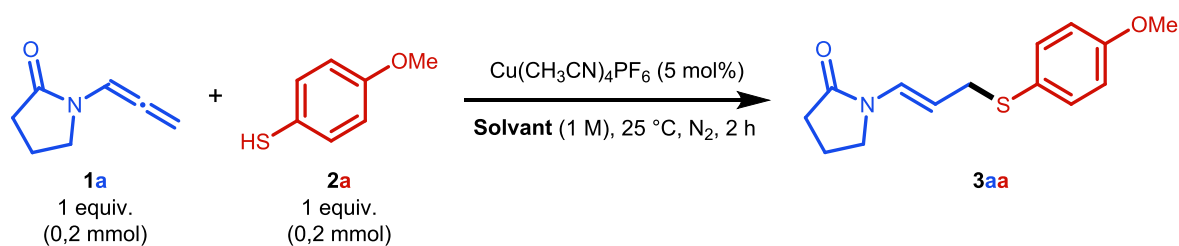


Protocole : Les réactifs **1a** (0,2 mmol), **2a** (0,2 mmol), $\text{Cu(CH}_3\text{CN)}_4\text{PF}_6$ (5-20 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 0,5 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité à 25 °C pendant la durée indiquée. ^a Rendement estimé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

Schéma 144. Premiers essais.

Un screening de différents solvants a été réalisé en conservant le complexe $\text{Cu(CH}_3\text{CN)}_4\text{PF}_6$ comme source de cuivre (Tableau 12).

Tableau 12. Étude de différents solvants.

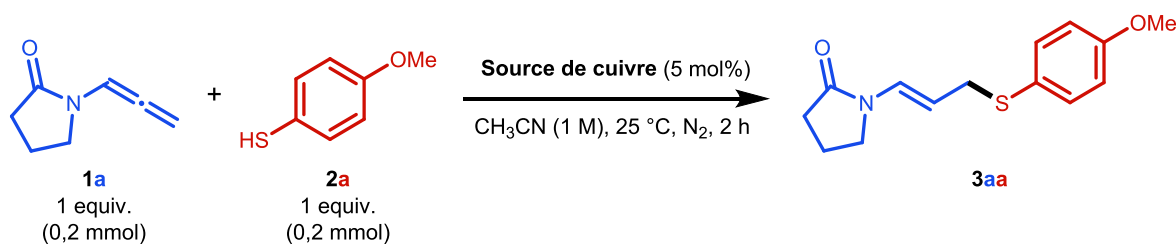


Entrée	Solvant	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	THF	99	58
2	DMF	99	65
3	DMSO	99	65
4	CH ₂ Cl ₂	99	67
5	1,4-dioxane	99	72
6	CH ₃ CN	99	78
7	CH ₃ CN ^c	99	53

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol) et $\text{Cu(CH}_3\text{CN)}_4\text{PF}_6$ (5 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 0,5 mL de solvant, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite mis sous agitation pendant 2 heures à 25 °C. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne. ^c Solvant non-anhydre.

Le thioéther allylique **3aa** est formé avec de bons rendements dans les solvants testés (58-78%), en particulier dans l'acétonitrile. La réaction peut également avoir lieu dans l'acétonitrile non-distillé, mais avec une chute significative du rendement (entrée 7). Nous avons ensuite étudié l'influence de différentes sources de cuivre en conservant l'acétonitrile distillé (Tableau 13).

Tableau 13. Étude de différentes sources de cuivre.

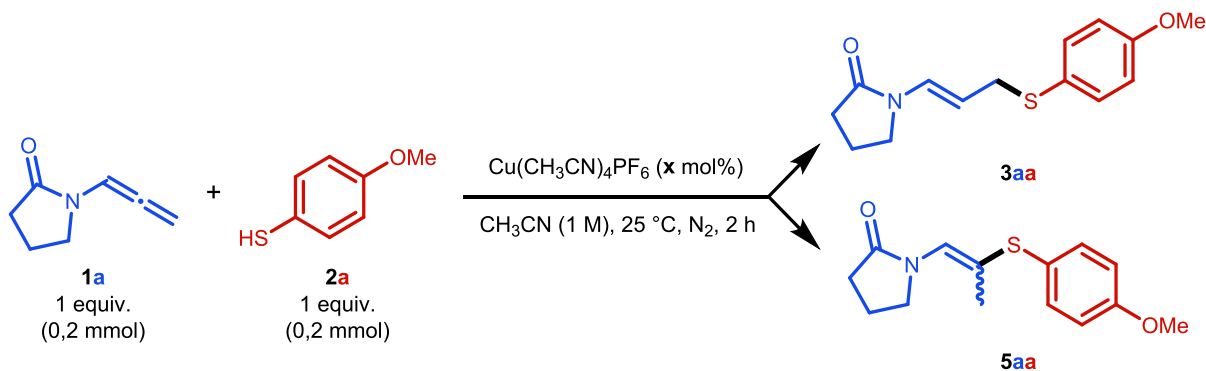


Entrée	Source de cuivre	Conversion (%) ^a de 1a	Rendement (%) ^a de 3aa
1	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	99	78
2	CuI	97	67
3	Cu(OTf) ₂	99	61
4	CuO	86	48
5	Cu ₂ O	78	50

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol) et le catalyseur (5 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 0,2 mL d'acétonitrile anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à 25 °C. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

Dans tous les cas, des rendements satisfaisants en **3aa** sont obtenus. Toutefois, aucun des complexes de Cu(I) ou Cu(II) testés n'ayant donné de meilleurs résultats que Cu(CH₃CN)₄PF₆, nous l'avons conservé pour ensuite étudier l'influence de la charge catalytique (Tableau 14, Schéma 145).

Tableau 14. Variation de la charge catalytique.



Entrée	Charge catalytique (x mol%)	Rendement (%) ^a de 3aa	Rendement (%) ^a de 5aa
1	-	3	27
2	0,5	8	26
3	1	45	24
4	2,5	60	-
5	5	78	-
6	10	74	-

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a** (1 mmol), Cu(CH₃CN)₄PF₆ (x mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 0,2 mL d'acétonitrile anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à 25 °C. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le trichloroéthylène (1 equiv.) comme étalon interne.

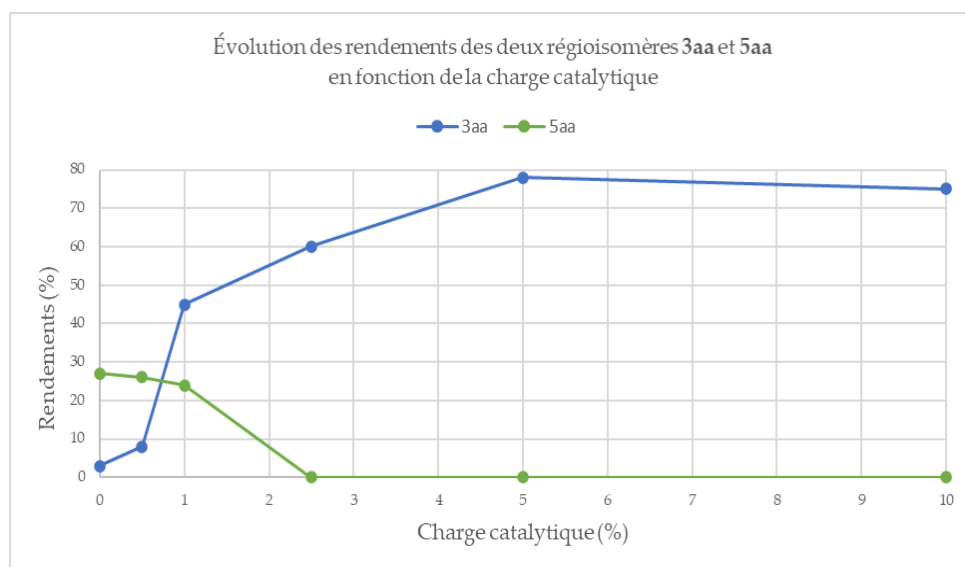
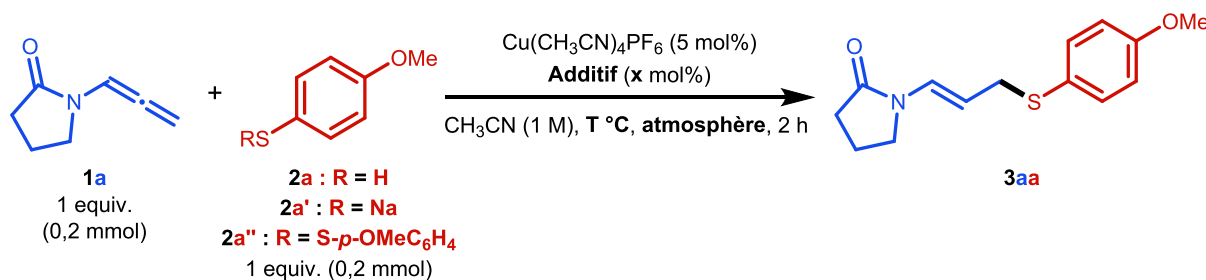


Schéma 145. Évolution des rendements des deux régioisomères en fonction de la charge catalytique.

Nous avons observé que la réaction d'hydrothiolation pouvait avoir lieu en présence de faibles taux de cuivre et même en son absence, auquel cas le produit majoritaire est cependant le thioéther vinylique **5aa**, résultant de l'addition du thiol sur le carbone central de la chaîne allénique. Nous avons constaté que le produit **3aa** devient majoritaire à partir d'environ 0,75 mol% de cuivre, et qu'il est le seul produit observé au-delà de 2,5 mol%. Finalement, nous avons établi qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la charge catalytique au-delà de 5 mol% pour obtenir le rendement maximum en **3aa** et avons conservé cette quantité de cuivre pour la poursuite de nos essais (Tableau 15).

Tableau 15. Autres essais.



Entrée	2	Additif (x mol%)	Température (°C)	Atmosphère	Rendement (%) ^a de 3aa
1	2a	-	25	N ₂	78
2	2a	-	25	Air ambiant	67 ^b
3	2a	-	50	N ₂	73
4	2a	2,2'-bipyridine (0,05)	25	N ₂	33
5	2a	K ₂ CO ₃ (100)	25	N ₂	-
6	2a'	-	25	N ₂	-
7	2a''	-	25	N ₂	-

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a/2a'/2a''** (1 mmol), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5 mol%) et l'additif sont introduits sous atmosphère indiquée, avec 0,2 mL d'acétonitrile anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à la température indiquée. ^a Déterminé par ¹H RMN en utilisant le trichloroéthylène (1 équiv.) comme étalon interne. ^b Le régioisomère **5aa** est formé à hauteur de 12%.

Lorsque la réaction est réalisée sous air ambiant, une diminution du rendement en **3aa** est observée, accompagnée par la formation du régioisomère **5aa** à hauteur de 12% (entrée 2). L'augmentation de la température n'a eu aucun effet (entrée 3) et l'utilisation de 2,2'-bipyridine comme ligand a eu un impact négatif sur le rendement (entrée 4). Finalement, l'emploi d'une base en quantité stœchiométrique, du thiophénolate préalablement formé **2a'** ou du disulfure correspondant **2a''**, n'ont pas permis de former le produit **3aa** (entrées 5 à 7).

Les conditions réactionnelles optimisées retenues sont présentées ci-dessous (Schéma 146).

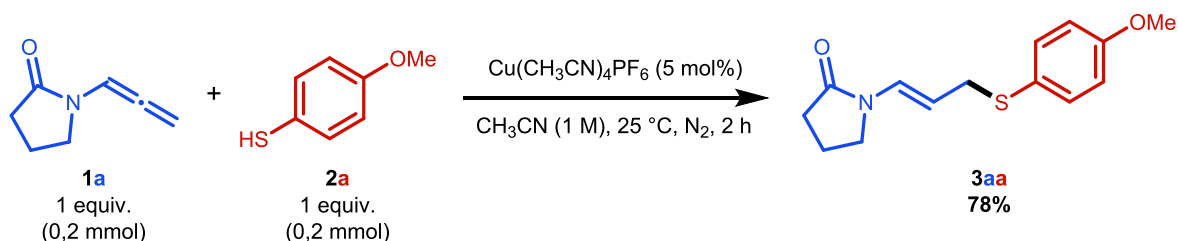


Schéma 146. Conditions d'hydrothiolation optimisées.

IV.2.2. Champ d'application de la méthode

Nous avons d'abord exploré la réactivité de différents thiols aromatiques vis-à-vis de l'allénamide **1a**, en nous focalisant initialement sur les thiols aromatiques (Schéma 147). Le benzenethiol non-fonctionnalisé **2b** et une série de dérivés *para*-substitués par des groupements électrodonneurs ou attracteurs ont été engagés, conduisant aux thioéthers allyliques **3ab** à **3ai** avec de bons rendements (62-75%). Il est intéressant de noter la bonne tolérance du système à la position des substituants, puisqu'en effet les trois régioisomères *ortho*, *meta* et *para* du méthoxy-benzenethiol ont conduit aux produits d'hydrothiolation avec des rendements assez proches (53-75%). Enfin, les produits **3aj** et **3ak** sont formés avec des rendements de 62% et 75% à partir du 3,5-diméthylbenzenethiol **2j** et du 2-naphthalénethiol **2k**.

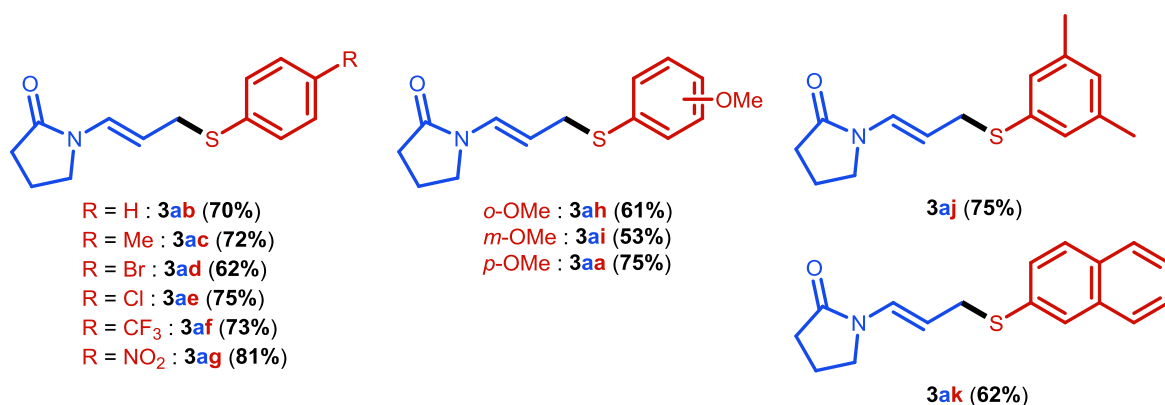


Schéma 147. Hydrothiolation de l'allénamide **1a** avec les thiols aromatiques **2b** à **2k** (rendements isolés).

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

Dans un second temps, nous avons étendu la méthode aux thiols aliphatiques (Schéma 148). Les dérivés cyclohexyl- **2l**, *tert*-butyl- **2m** et allylthiol **2n** conduisent aux thioéthers correspondants avec de bons rendements (60-82%). Le thiol benzylique **2o** a également été additionné sur l'allène **1a**, conduisant à **3ao** avec un rendement de 77%. Les composés **3ap** (63%) et **3aq** (68%) ont ensuite été synthétisés respectivement à l'aide de l'ester méthylique **2p** et de l'amine protégée **2q**. En l'absence de protection, aucune réaction n'est observée. Finalement, l'hydrothiolation de l'allénamide **1a** avec l'acide α -aminé dérivé de la L-Cystéine **2r** a conduit à la formation du composé **3ar** avec un rendement de 58%.

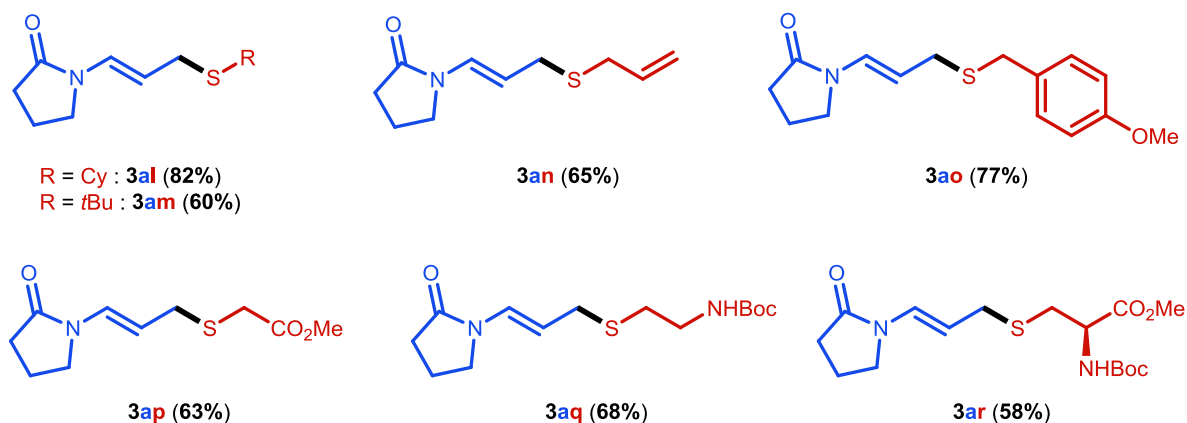


Schéma 148. Hydrothiolation de l'allénamide **1a** avec les thiols aliphatiques **2l** à **2r** (rendements isolés).

Nous avons ensuite procédé à l'hydrothiolation de l'allénamide **1a** avec les dithiols aliphatiques **2s** et **2t** par une procédure différente (Schéma 149). L'allène est mis en réaction avec le dithiol dans les conditions habituelles puis, au bout de deux heures, un second équivalent d'allène est ajouté et le milieu réactionnel est agité pendant deux heures supplémentaires. Ce protocole a permis d'obtenir les produits **3as** et **3at** avec des rendements élevés (70-89%).

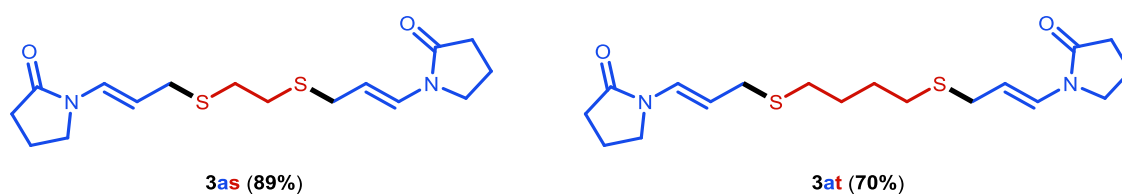


Schéma 149. Hydrothiolation de l'allénamide **1a** avec les dithiols aliphatiques **2s** et **2t** (rendements isolés).

Nous avons alors étendu la méthode à d'autres allénamides, en commençant par la *N*-allényl-2-oxazolidinone **1b** (Schéma 150). Les thiols aromatique **2a** et aliphatique **2p**, engagés avec ce substrat, conduisent aux thioéthers vinyliques **3ba** et **3bp** avec de bons rendements (54-58%). Ces mêmes thiols s'additionnent également sur l'allénamide **1c** dérivé du motif sulfonamide pour former **3ca** et **3cp** (72-78%).

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

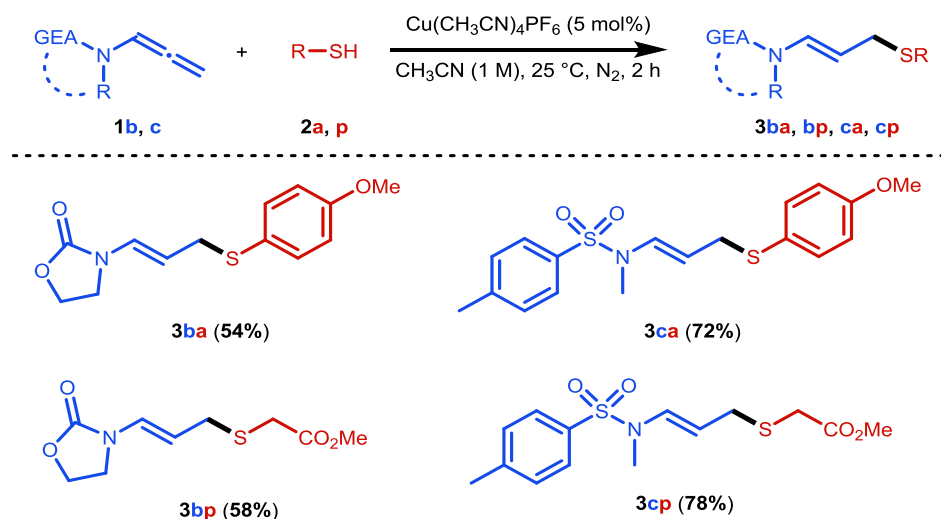


Schéma 150. Hydrothiolation des allénamides **1b** et **1c** avec les thiols **2a** et **2p** (rendements isolés).

Des essais d'hydrothiolation réalisés à partir des dérivés *N*-allényl terminaux de type urée **1d** ou azoles **1e** et **1f** ont été infructueux, les allènes étant soit récupérés intacts soit totalement consommés sans pour autant fournir de produit d'hydrothiolation (Schéma 151). Nous avons fait le même constat à partir des *O*-allényl éthers **1g** et **1h** et des allènes carbonés **1i** et **1j**.

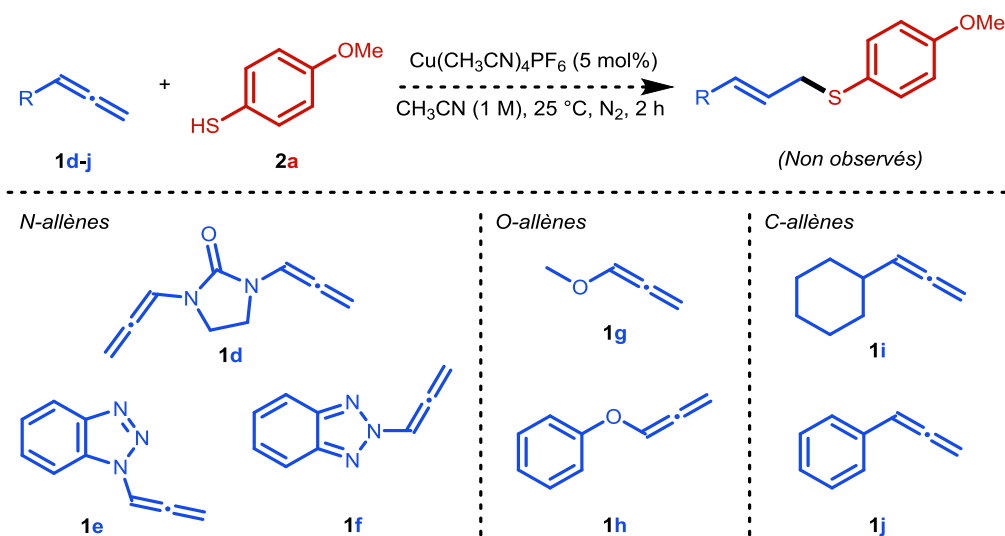


Schéma 151. Tentatives d'hydrothiolation des allènes **1d** à **1j**.

Lors des essais réalisés en présence d'un excès de thiol, nous avons observé et isolé un sous-produit, le 1,3-dithioéther **4aa**, résultant d'une seconde réaction d'hydrothiolation (Schéma 152). Celui-ci n'est jamais observé lorsqu'on procède avec moins d'un équivalent de thiol et, à l'inverse, est le seul produit obtenu lorsqu'on utilise plus de 2 équivalents de thiol.

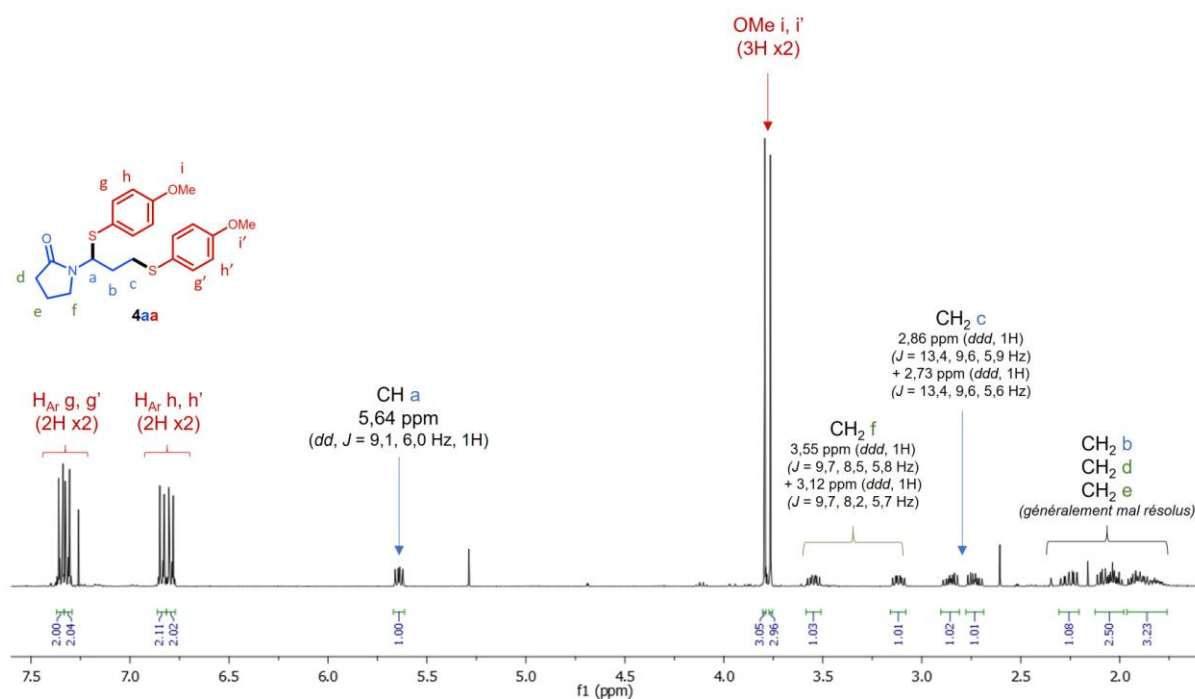


Schéma 152. Identification par RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du composé **4aa**.

Afin de vérifier notre hypothèse sur la formation de ce produit, nous avons appliqué les conditions d'hydrothiolation au produit **3aa** et avons obtenu le produit **4aa** avec un rendement similaire (70%) à celui observé à partir de **1a** (Schéma 153). Ce dernier n'est pas observé lorsque la réaction est réalisée en l'absence de cuivre, confirmant ainsi que ce catalyseur intervient dans les deux étapes successives d'hydrothiolation. Les 1,3-dithioéthers peuvent donc être obtenus à partir d'allénamides ou à partir de thioéthers allyliques en utilisant respectivement 2 et 1 équivalents de thiol en présence d'un catalyseur au cuivre.

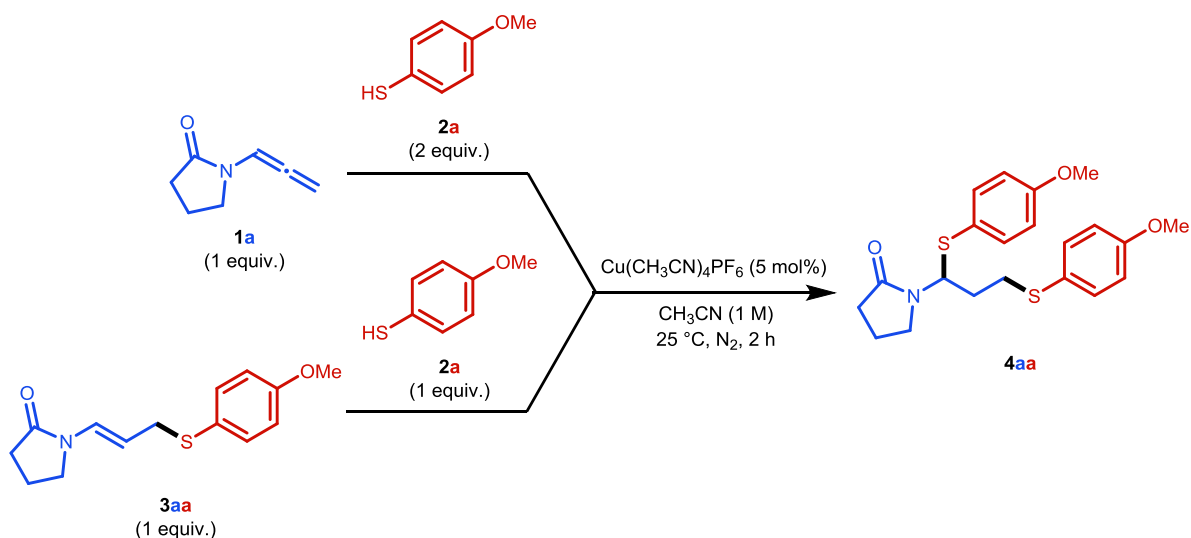


Schéma 153. Synthèse du composé **4aa** à partir de l'allénamide **1a** ou de l'énamide **3aa**.

Sur le même principe, plusieurs 1,3-dithioéthers diversément substitués ont été obtenus avec de bons rendements (55-72%), montrant une bonne réactivité des thiols aromatiques (Schéma 154).

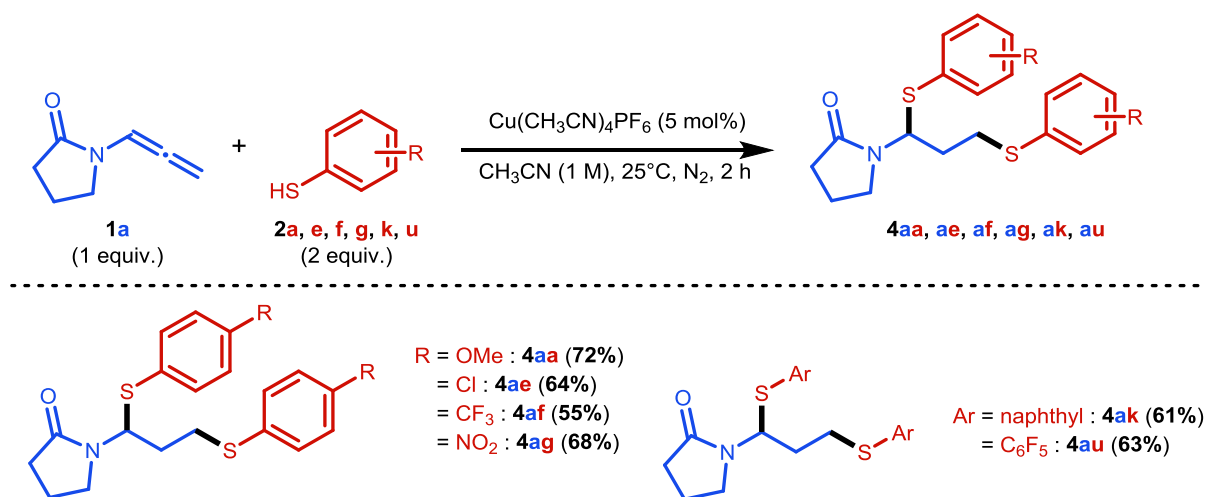


Schéma 154. Double hydrothiolation de l'allénamide **1a** avec différents thiols aromatiques (rendements isolés).

Nous avons ensuite procédé à cette double hydrothiolation de façon intramoléculaire à partir de dithiols aliphatiques (Schéma 155). L'éthane-1,2-dithiol **2s** a conduit à la formation du cycle à 7 chaînons 1,4-dithiépiane à l'état de traces alors qu'aucun produit n'a été observé avec les analogues *n*-butyle **2t** et *n*-hexyle **2v**. Afin d'évaluer la possibilité de l'addition d'autres types de nucléophiles sur les énamides, nous avons testé le 2-mercaptoéthanol **2w** et la 2-mercaptoéthylamine **2x**. Le cycle 1,4-oxathiépiane **4aw** se forme à hauteur de 30% (rendement RMN) mais nous n'avons pas réussi à l'isoler, probablement en raison de son instabilité.

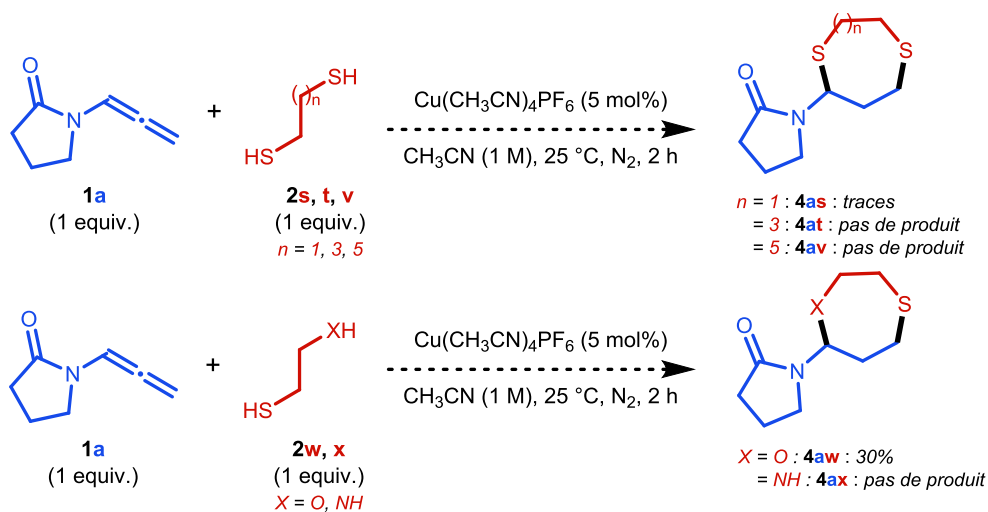


Schéma 155. Tentatives de double hydrothiolation cyclisante de l'allène **1a** et d'extension à des nucléophiles 1,2 (rendement RMN).

IV.2.3. Extension aux énamides et ynamides

IV.2.3.1. Hydrothiolation des énamides

La formation du produit de double addition nous a amenés à tester le système catalytique sur d'autres énamides que **3aa**. Nous avons d'abord appliqué les conditions réactionnelles à la *N*-vinyl-2-pyrrolidinone **1'a**, analogue de l'allénamide modèle **1a** (Schéma 156) et trois thioaminals ont ainsi pu être synthétisés avec de très bons rendements (78-97%), deux d'entre-eux résultant d'une simple hydrothiolation (**3'aa** et **3'ap**) et le troisième d'une dimérisation à l'aide d'un dithiol (**3'as**).

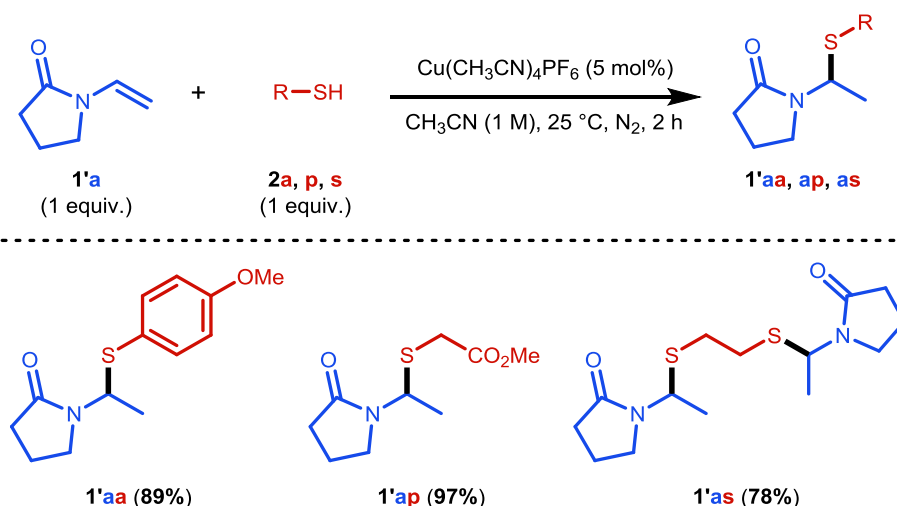


Schéma 156. Hydrothiolation de la *N*-vinyl-2-pyrrolidinone **1'a** avec les thiols **2a**, **2p** et **2s** (rendements isolés).

Nous avons ensuite étudié la réactivité de l'énamide 1,2-disubstitué **1'b**, formé à partir de la *N*-allényl-2-pyrrolidinone **1a** par hydrosulfonylation avec le phénylsulfinate de sodium en présence de TFA. Le produit d'hydrothiolation **3'ba** a été obtenu avec un rendement de 81% (Schéma 157).

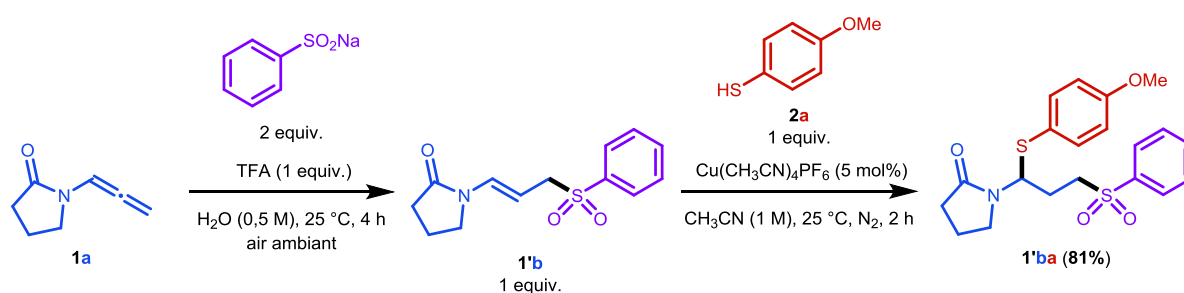


Schéma 157. Hydrothiolation de l'énamide **1'b** avec le 4-méthoxythiophénol **2a** (rendement isolé).

Un mélange de deux produits, que nous n'avons pas réussi à séparer par chromatographie sur colonne de silice, a été obtenu à partir du *N*-vinylformamide **1'c** (Schéma 158, haut). Nous avons toutefois pu observer les masses des ions $[M+H]^+$ et $[M+Na]^+$ par LC-MS, confirmant qu'il s'agit bien de produits d'hydrothiolation. En revanche, aucun produit d'hydrothiolation n'a été observé à partir du *N*-vinylimidazole **1'd**, analogue des *N*-allényl azoles (Schéma 158, bas).

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

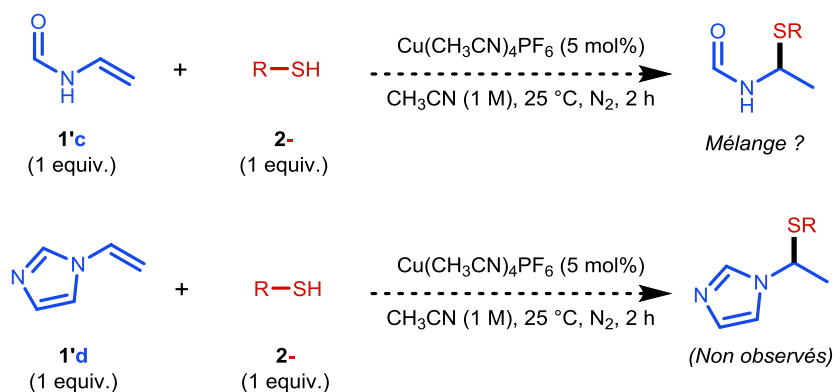


Schéma 158. Hydrothiolation des substrats 1'c et 1'd.

À notre connaissance, relativement peu de travaux concernant l'hydrothiolation d'énamides ont été décrits (Schéma 159). En 2014, l'équipe de A. Ogawa a rapporté l'hydrothiolation d'énamides en utilisant un catalyseur au palladium, avec la même régiosélectivité que notre équipe, c'est-à-dire avec l'addition en position α de l'atome d'azote (produit Markovnikov).¹⁶⁰ Plus récemment, en 2019, l'équipe de D. Lim a décrit une méthode d'hydrothiolation d'énamides en milieu aqueux en l'absence de métal de transition avec la régiosélectivité inverse, permettant de former sélectivement les thioéthers correspondants.¹⁶¹ Enfin, en 2020, la même équipe a mis au point une méthode régiodivergente en présence d'un photocatalyseur à base de ruthénium sous irradiation à la lumière bleue.¹⁶² Ces trois méthodes sont applicables à des thiols aromatiques et aliphatiques vis-à-vis d'énamides terminaux ($R_1 = \text{H}$) ou 1,2-disubstitués ($R_1 \neq \text{H}$).

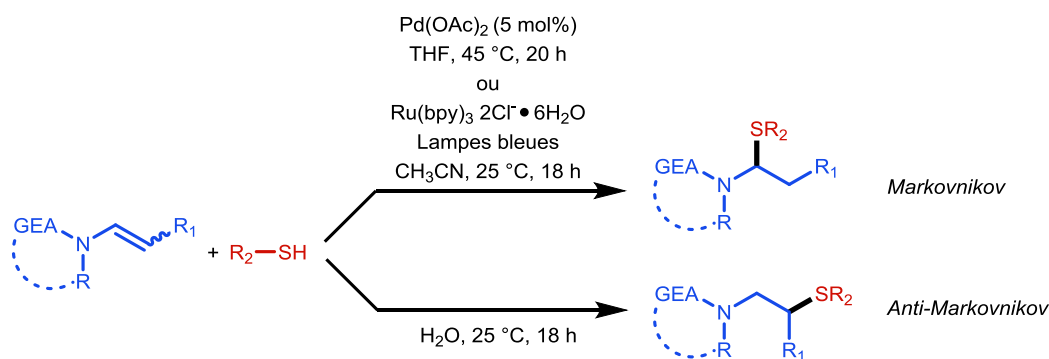


Schéma 159. Précédents travaux relatifs à l'hydrothiolation d'énamides.

IV.2.3.2. Hydrothiolation des ynamides

Nous avons ensuite appliqué notre méthode d'hydrothiolation aux ynamides, dans le cadre des travaux de thèse de M. BOUQUIN sous la direction du Dr. M. TAILLEFER et du Dr. F. JAROSCHIK. Après quelques essais d'optimisation des conditions réactionnelles qui ne seront pas décrits ici, différents thioéthers vinyliques ont été obtenus par addition du thiol en position α ou β en fonction du substituant de l'ynamide (Schéma 160).

¹⁶⁰ T. Tamai, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 11, 5028–5035.

¹⁶¹ E. Barman, J. Hourizadeh, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 150951.

¹⁶² E. Barman, J. Hourizadeh, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* 2020, 61, 152201.

IV. Hydrothiolation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

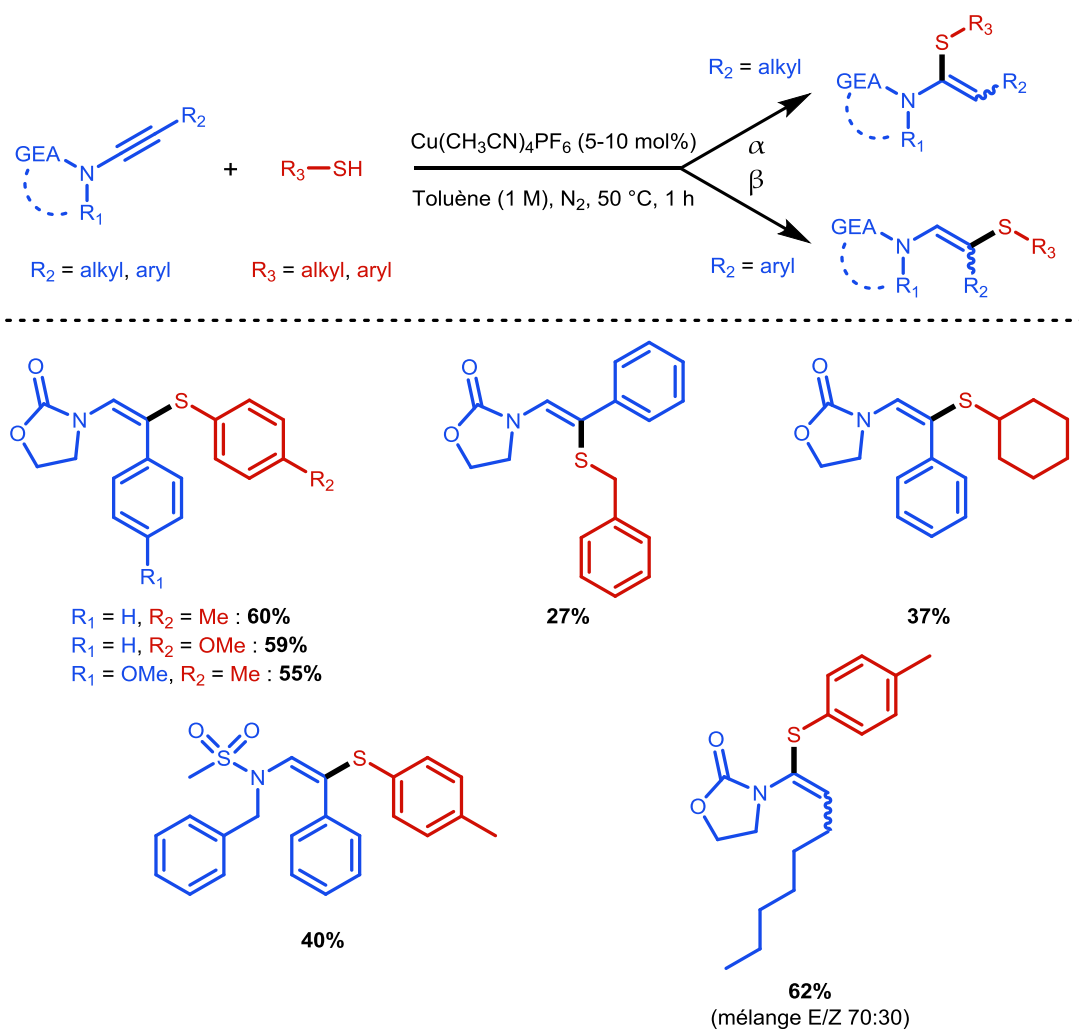


Schéma 160. Hydrothiolation d'ynamides en présence d'un catalyseur au cuivre (rendements isolés).

À notre connaissance, l'hydrothiolation d'ynamides n'a été décrite que par les équipes de S. L. Castle et de H. Yorimitsu et K. Oshima, par le biais de mécanismes radicalaires impliquant le triéthylborane^{163,164} (BET₃) ou l'azobisisobutyronitrile (AIBN).¹⁶⁵

¹⁶³ A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, 31, 3, 570-576.

¹⁶⁴ A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Synlett* 2009, 2009, 28-31.

¹⁶⁵ B. Banerjee, D. N. Litvinov, J. Kang, J. D. Bettale, S. L. Castle, *Org. Lett.* 2010, 12, 11, 2650-2652.

IV.2.4. Éléments mécanistiques

En nous basant sur les études mécanistiques précédemment réalisées par notre équipe dans le cadre de l'hydroamination des allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre, nous proposons le mécanisme décrit ci-après (Schéma 161).¹¹⁹ La coordination de l'allène à l'espèce catalytiquement active **(A)** forme l'intermédiaire **(B)** sur lequel une première molécule de thiol est additionnée sur le carbone allénique terminal (C_3 ou γ), conduisant au sulfonium **(C)**. Ce dernier serait ensuite déprotonné par une seconde molécule de thiol, et le nouveau sulfonium formé fournirait le proton nécessaire à la protodécupration concertée pour permettre l'obtention du produit d'hydrothiolation. Nous pouvons également envisager que l'étape de protodécupration se fasse *via* le transfert intramoléculaire du proton depuis le sulfonium **C**, soit un transfert intermoléculaire du proton impliquant une étape de déprotonation spontanée entre les composés **C** et **D**.

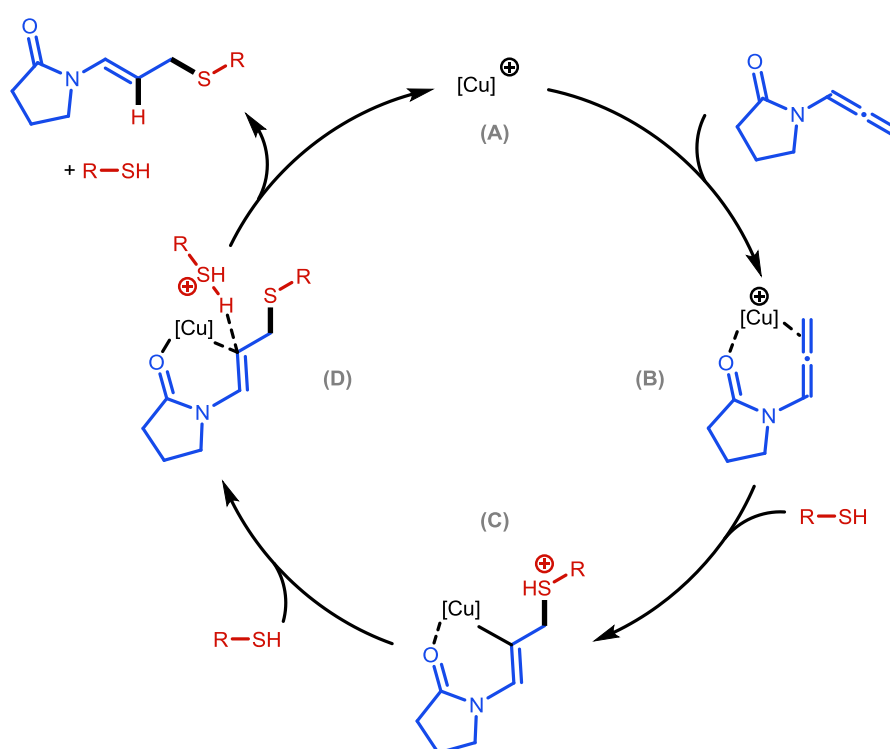


Schéma 161. Proposition mécanistique.

IV.3. Conclusion

Nous avons mis au point une méthode d'hydrothiolation d'allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre. Différents thiols aliphatiques et aromatiques diversement substitués ainsi que des dithiols ont été engagés dans la réaction, conduisant à la formation des thioéthers allyliques correspondants à température ambiante, dans un temps relativement court et avec une charge catalytique faible. Dans ces mêmes conditions, en utilisant deux équivalents de thiol, nous avons procédé à une double hydrothiolation permettant d'obtenir des 1,3-dithioéthers. Nous avons poursuivi notre étude de la réactivité des thiols vis-à-vis de composés azotés insaturés en étendant notre méthode aux énammides et aux ynamides, permettant respectivement l'obtention de thioaminals et de thioéthers vinyliques. À notre connaissance, il s'agit de la première méthode d'hydrothiolation d'allénamides, énammides et d'ynamides réalisée par catalyse au cuivre. Une publication relative à ces travaux est en cours de préparation.¹⁶⁶

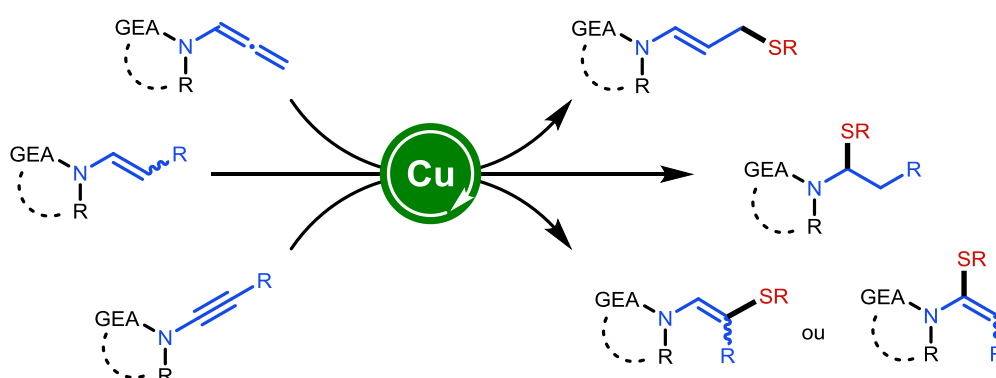


Schéma 162. Conclusion.

¹⁶⁶ L. Pagès, M. Bouquin, F. Jaroschik, F. Mommer, M. Taillefer. In preparation.

Chapitre V. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

V.1. Introduction

Afin d'étendre les réactions d'hydrofonctionnalisation d'allénamides terminaux par catalyse au cuivre à la formation d'autres types de liaison, nous avons étudié la réactivité de nucléophiles phosphorés.

V.1.1. Généralités sur les composés organophosphorylés

Les composés organophosphorylés, c'est-à-dire les molécules organiques contenant un groupement P(O), sont répartis en 4 catégories selon le degré d'oxydation du phosphore et la nature des substituants : les oxydes de phosphines secondaires, les phosphinates, les phosphonates et les phosphates (Schéma 163, haut). Leurs voies d'accès peuvent être classées en deux approches, basées sur l'utilisation soit d'un précurseur trivalent P(III) soit d'un précurseur pentavalent P(V) (Schéma 163, bas). Au sein de la première catégorie, nous pouvons citer la réaction de Michaelis-Arbuzov qui conduit à des oxydes de phosphines, des phosphinates et des phosphonates à partir, respectivement, de phosphinites, phosphonites et phosphites en présence d'un dérivé halogéné.¹⁶⁷ Il est également possible d'oxyder une espèce phosphorée trivalente pour obtenir le dérivé phosphorylé correspondant.¹⁶⁸ Concernant la seconde stratégie de synthèse, nous pouvons mentionner les réactions de substitution à partir de dérivés P-Cl¹⁶⁹ et les réactions de fonctionnalisation P-H telles que la réaction de Michaelis-Becker¹⁷⁰ et le couplage d'Hirao.¹⁷¹

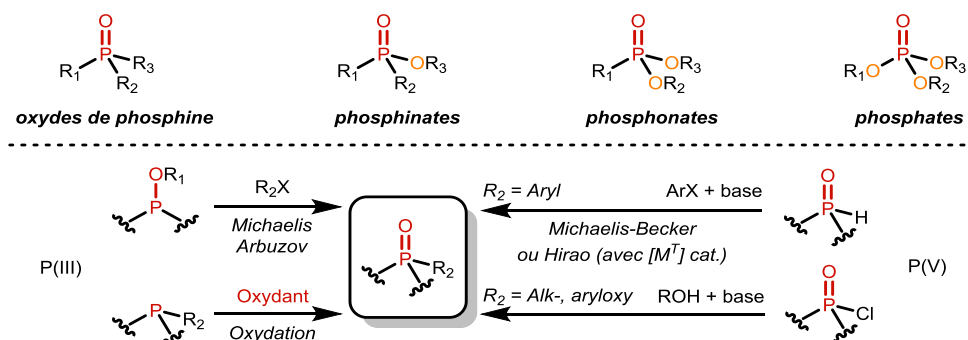


Schéma 163. Classification et principales voies d'accès aux composés organophosphorylés.

Le groupement phosphorylé est présent dans de nombreuses molécules à usage pharmaceutique ou agrochimique, tels que la fosfomycine, antibiotique à large spectre utilisé dans les infections urinaires ou les bisphosphonates qui sont employés dans des pathologies affectant le système osseux telles que l'ostéoporose (Schéma 164).^{172,173}

¹⁶⁷ A. Michaelis, R. Kaehne, *Chem. Ber.* 1898, 31, 1048–1055.

¹⁶⁸ W. Peng, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.*, 2005, 126, 1054–1056.

¹⁶⁹ S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5194–5197.

¹⁷⁰ A. Michaelis, T. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1897, 30, 1003–1009.

¹⁷¹ T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Synthesis*, 1981, 1, 56–57.

¹⁷² D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. J. Wolf, T. W. Miller, L. Chaiet, F. M. Kahan, E. L. Foltz, H. B. Woodruff, J. M. Mata, S. Hernandez, S. Mochales, *Science* 1969, 166, 122–123.

En ce qui concerne les applications en agrochimie, le groupement P(O) est retrouvé dans la structure de certains herbicides tels que le glyphosate et le glufosinate.^{174, 175} Certains composés phosphorylés sont par ailleurs des poisons neurotoxiques très puissants appelés gaz innervants, utilisés dans le cadre de conflits militaires ou d'assassinats politiques, comme le sarin, le VX et les agents *Novitchok*.¹⁷⁶ Ils sont également présents dans les matériaux en tant qu'agents extractants de métaux, retardateurs de flamme, plastifiants et lubrifiants.^{177, 178} Enfin, les composés phosphorylés sont des intermédiaires synthétiques clés dans les réactions d'oléfination type Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) et dans la synthèse de phosphines trivalentes.^{179,180}

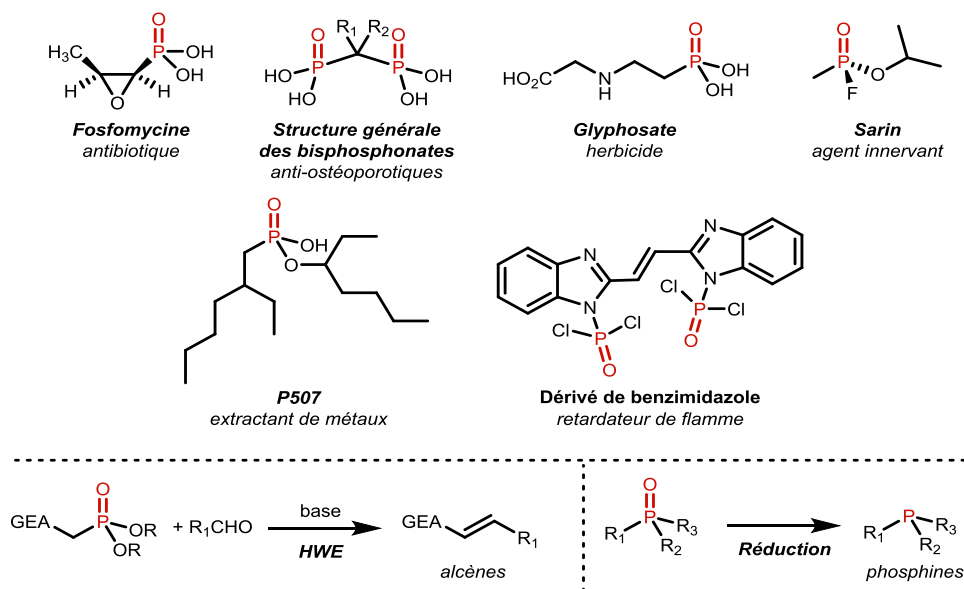


Schéma 164. Exemples d'applications des composés organophosphorylés.

V.1.2. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art

Relativement peu de travaux concernant l'hydrophosphorylation intermoléculaire d'allènes, catalysée par un métal de transition, ont été décrits. Les premiers, réalisés par l'équipe de M. Tanaka en 2000, sont basés sur l'utilisation de complexes de palladium et ont conduit la plupart du temps à des mélanges de régioisomères d'hydrophosphorylation en proportions variables.¹⁸¹ Néanmoins, le complexe PdMe₂(dppf) a permis de réaliser sélectivement l'addition d'un *H*-phosphonate cyclique sur l'atome de carbone terminal de différents allènes terminaux mono- et 1,1-disubstitués, conduisant aux produits allyliques correspondants avec des rendements bons à excellents (Schéma 165).

¹⁷³ M. T. Drake, B. L. Clarke, S. Khosla, *Mayo. Clin. Proc.* 2008, 83, 9, 1032–1045.

¹⁷⁴ F. John, U.S. Patent 3799758, 1974.

¹⁷⁵ G. Hoerlein, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1994, 138, 73–145.

¹⁷⁶ S. Costanzi, J.-H. Machado, M. Mitchell, *ACS Chem. Neurosci.* 2018, 9, 5, 873–885.

¹⁷⁷ W. Su, J. Chen, Y. Jing, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2016, 55, 30, 8424–8431.

¹⁷⁸ J. Yang, Y. Zhao, M. Li, M. Du, X. Li, Y. Li, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2874.

¹⁷⁹ D. Roman, M. Sauer, C. Beemelmans, *Synthesis* 2021, 53, 16, 2713–2739.

¹⁸⁰ E. Podyacheva, E. Kuchuka, D. Chusov, *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 575–582.

¹⁸¹ C.-Q. Zhao, L.-B. Han, M. Tanaka, *Organometallics* 2000, 19, 4196–4198.

Dans le cas des allènes monosubstitués, la réaction conduit majoritairement au diastéréoisomère (*E*). Curieusement sur le 2,4-diméthyl-2,3-pentadiène, un allène tétrasubstitué, l'addition n'a pas lieu sur la chaîne allénique mais sur l'un de ses substituants.

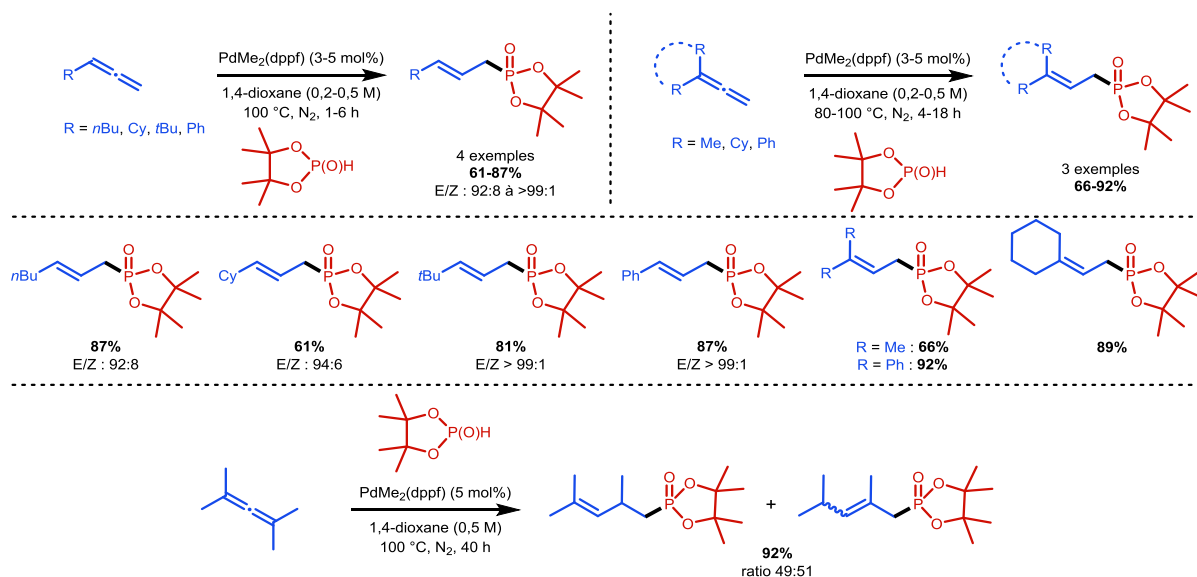


Schéma 165. Hydrophosphorylation d'allènes terminaux palladocatalysée, décrite par Tanaka

Concernant le mécanisme, les auteurs proposent une première étape de formation de l'espèce P-Pd-H (**A**) par addition oxydante à partir du *H*-phosphonate et du précurseur de palladium (Schéma 166). Deux cycles catalytiques sont alors possibles pour expliquer la formation des différents régioisomères observés. L'allène peut en effet être engagé dans une hydropalladation pour fournir le π -allyl palladium (**B**) (cycle de gauche) ou dans une phosphorylpalladation pour fournir le π -allyl palladium (**C**) (cycle de droite). Ces deux intermédiaires permettent, par élimination réductrice, la formation des produits d'hydrophosphorylation correspondants et la régénération du catalyseur. Les mélanges de régioisomères observés laissent penser que ces cycles sont concomitants, que l'allène réagit préférentiellement par hydropalladation (cycle de gauche) et enfin que le type de phosphine utilisé comme ligand du palladium influence le ratio entre les deux mécanismes et, de fait, entre les régioisomères formés.

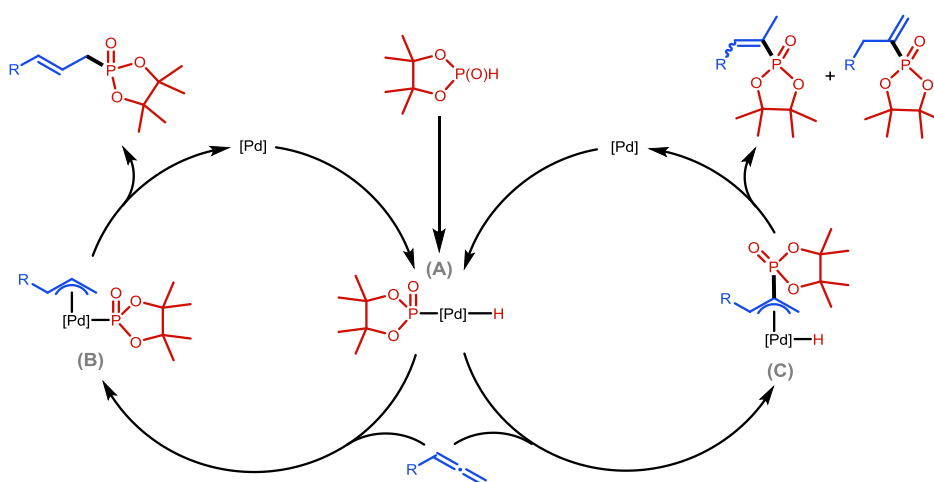


Schéma 166. Mécanisme de l'hydrophosphorylation d'allènes terminaux palladocatalysée, proposé par Tanaka.

En 2005, dans le cadre de ses travaux sur l'hydrophosphinylation d'alcènes et d'alcynes catalysée au nickel(II), l'équipe de J.-L. Montchamp s'est intéressé à la réactivité du cyclohexylallène (Schéma 167).¹⁸² La réaction du phosphinate d'éthyle sur celui-ci, réalisée en présence de NiCl₂, a conduit à l'obtention d'un mélange de deux régioisomères issus de l'addition sur les atomes de carbone central (minoritaire) et terminal (majoritaire).

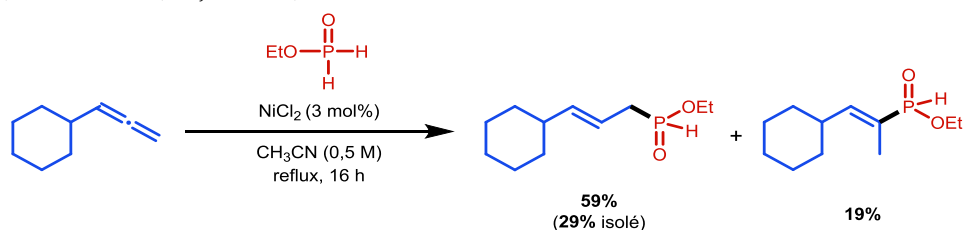


Schéma 167. Hydrophosphinylation du cyclohexylallène catalysée au nickel, décrite par Montchamp.

Quelques années plus tard, la même équipe a décrit l'hydrophosphinylation d'allènes terminaux catalysée au palladium(0) en présence de Xantphos, basée sur l'utilisation d'acide hypophosphoreux H₃PO₂ en tant que tel dans l'acétonitrile ou sous forme de sel d'anilinium dans le DMF (Schéma 168).¹⁸³ Dans les deux cas, l'addition a lieu sélectivement sur l'atome de carbone terminal de la chaîne allénique, conduisant aux *H*-phosphinates allyliques correspondants.

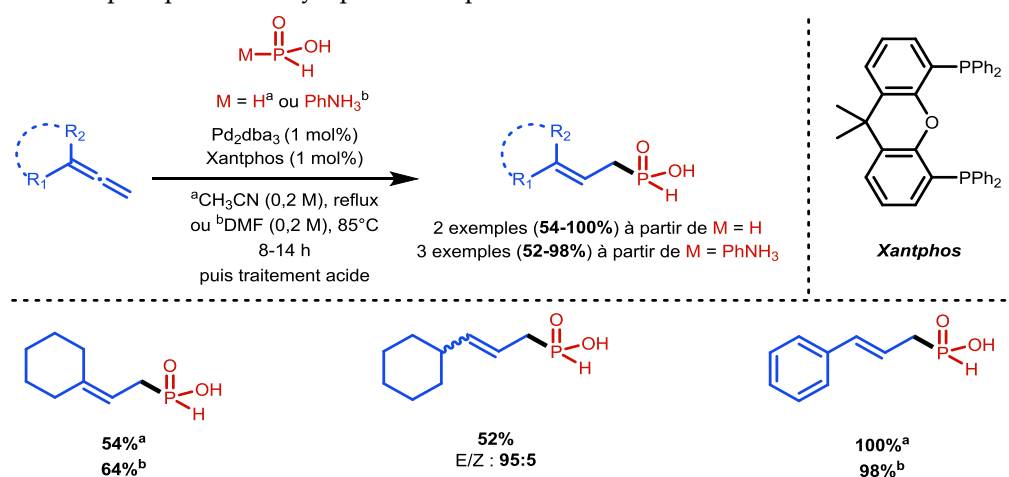


Schéma 168. Hydrophosphinylation d'allènes terminaux catalysée au palladium, décrite par Montchamp.

Enfin, plus récemment, J. Wang et Z. Yang ont décrit une hydrophosphorylation régio- et énantiosélective de *O*-allényl éthers monosubstitués, catalysée au palladium en présence d'une diposphine chirale, le (*R*)-Difluorphos, et permettant l'accès à des oxydes de phosphines chiraux (Schéma 169).¹⁸⁴ Dans le cas d'une réactivité nulle ou modérée, le complexe Pd(PPh₃)₄ a été remplacé par le complexe Pd(TFA)₂.

¹⁸² P. Ribière, K. Bravo-Altamirano, M. I. Antczak, J. D. Hawkins, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10, 4064–4072.

¹⁸³ K. Bravo-Altamirano, I. Abrunhosa-Thomas, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6, 2292–2301.

¹⁸⁴ Z. Yang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 27288–27292.

V. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

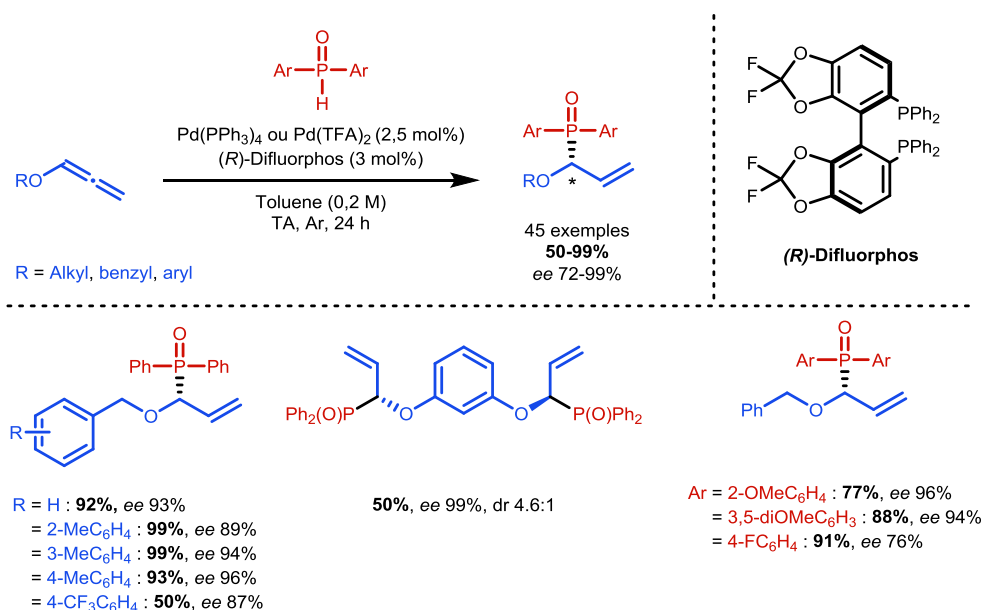


Schéma 169. Hydrophosphinylation d'O-allényl éthers catalysée au palladium, décrite par Wang et Yang.

La première étape serait la formation de l'espèce catalytiquement active (A) par échange de ligand entre Pd(PPh₃)₄ et le (R)-Difluorophos (Schéma 170). L'allène interagit ensuite avec (A) et le proton de l'oxyde de phosphine secondaire pour donner l'intermédiaire (B). L'hydropalladation de l'allène qui s'en suit conduit à l'allyl-palladium (C) qui présente un caractère électrophile, en particulier en position α ou C₁ par stabilisation de l'oxygène. Finalement, l'addition du nucléophile phosphoré déprotoné lors du passage de (B) à (C) permet d'obtenir le produit final et de régénérer le catalyseur (A).

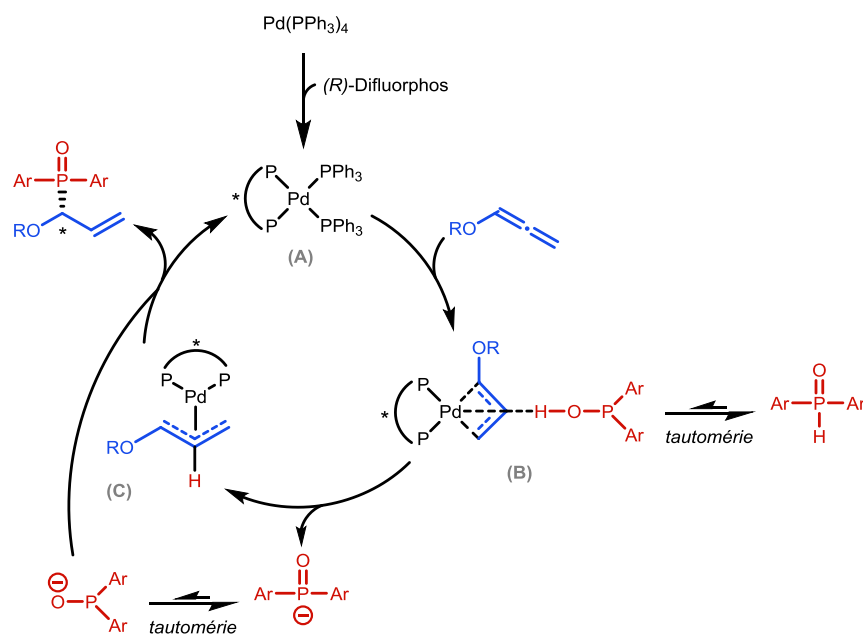


Schéma 170. Mécanisme de l'hydrophosphinylation d'O-allényl éthers palladocatalysée, proposé par Wang et Yang.

En conclusion, cette étude bibliographique a montré, qu'à notre connaissance, aucun système catalytique à base de cuivre n'a été décrit pour réaliser l'hydrofonctionnalisation d'allènes avec des nucléophiles phosphorés. Seul le palladium et dans une moindre mesure le nickel, ont été décrits dans ce contexte. Par ailleurs, à part les oxydes de phosphines secondaires utilisés dans les travaux les plus récents, uniquement trois nucléophiles ont été étudiés : un *H*-phosphonate cyclique (4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaphospholan-2-ol), le phosphinate d'éthyle (EtOP(O)H₂) et l'acide hypophosphoreux (H₃PO₂).

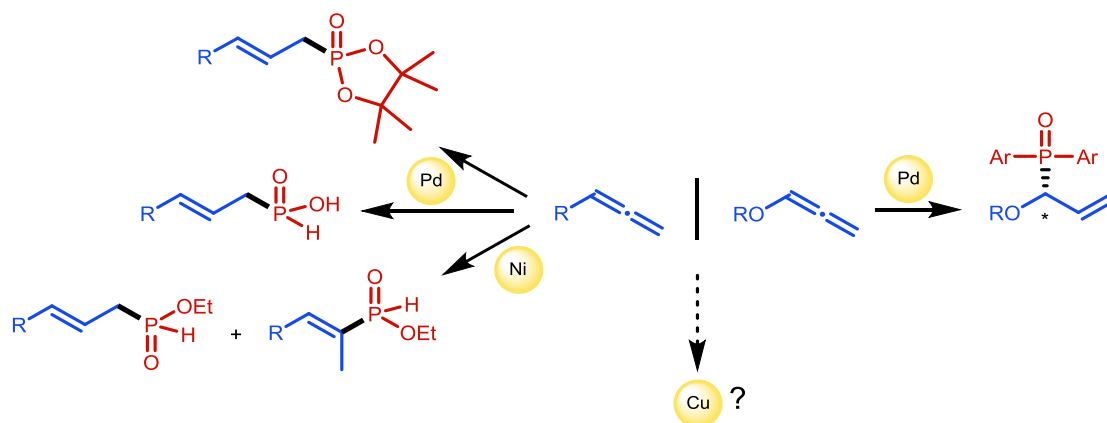


Schéma 171. Hydrophosphorylation d'allènes catalysée par un métal de transition : état de l'art.

V.2. Résultats et discussion

Au vu de l'étude bibliographique (*cf.* IV.1.) et dans le but de continuer à explorer la réactivité des allénamides, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une réaction d'hydrophosphorylation de ces substrats en présence d'un catalyseur au cuivre.

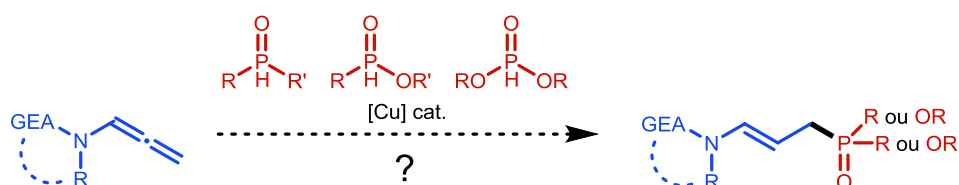


Schéma 172. Objectif.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec G. Kurpik, doctorant à l'université de Poznań (Pologne) sous la direction du Professeur A. Stefankiewicz.

V.2.1. Résultats préliminaires et étude des conditions réactionnelles

La *N*-allényl-2-pyrrolidinone **1a** et l'oxyde de diphenylphosphine **2a** ont été choisis comme réactifs modèles pour démarrer l'étude de la réaction d'hydrophosphorylation intermoléculaire d'allénamides catalysée au cuivre, basée sur l'utilisation d'oxydes de phosphines secondaires (Schéma 173).

V. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

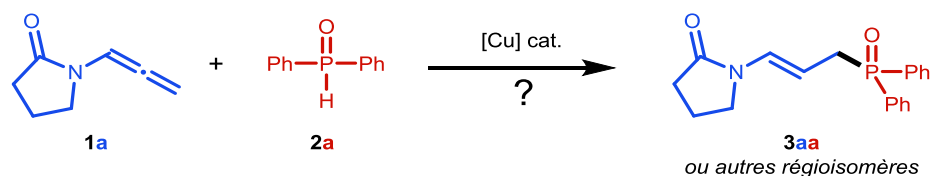


Schéma 173. Réaction d'hydrophosphorylation modèle n°1 entre l'allénamide 1a et l'oxyde de diphénylphosphine 2a.

Dès le premier essai, réalisé en utilisant l'iodure de cuivre(I) à hauteur de 20 mol%, un produit unique, identifié après purification et caractérisation par RMN et HRMS comme étant le produit d'hydrophosphorylation 3aa résultant de l'addition du nucléophile sur l'atome de carbone allénique terminal C₃ (Schéma 174), a été obtenu avec un rendement ¹H RMN de 35% (Schéma 175).

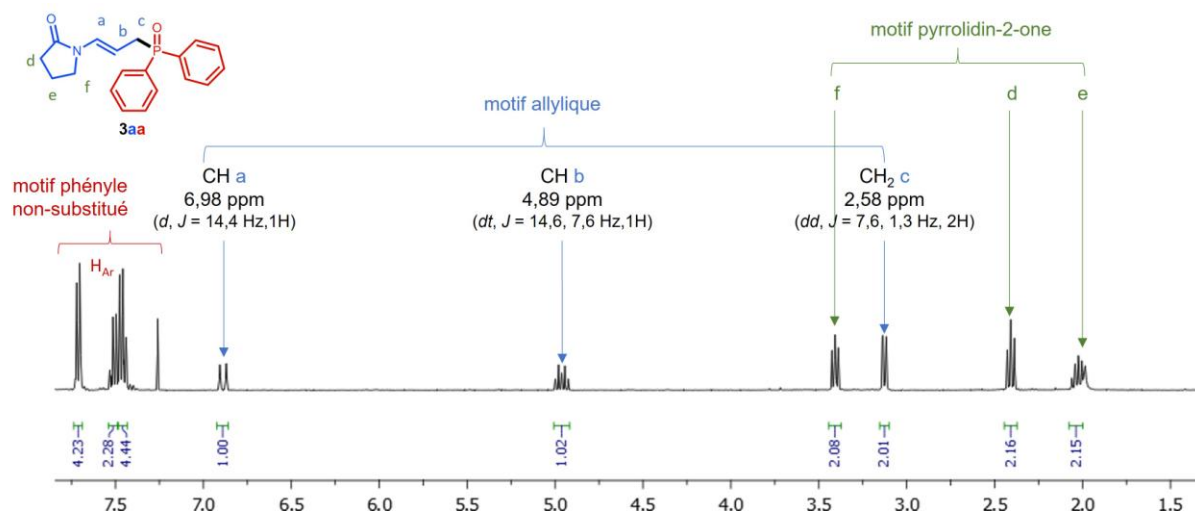
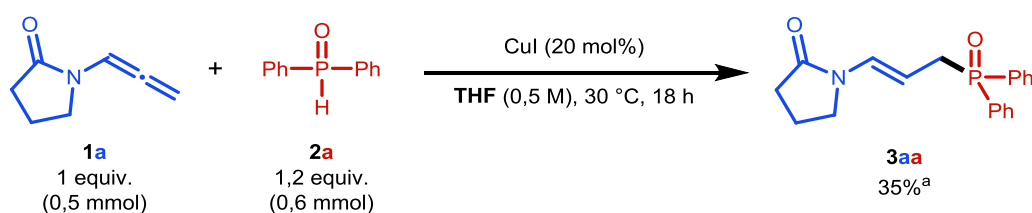


Schéma 174. Identification par RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du produit d'hydrophosphorylation 3aa.

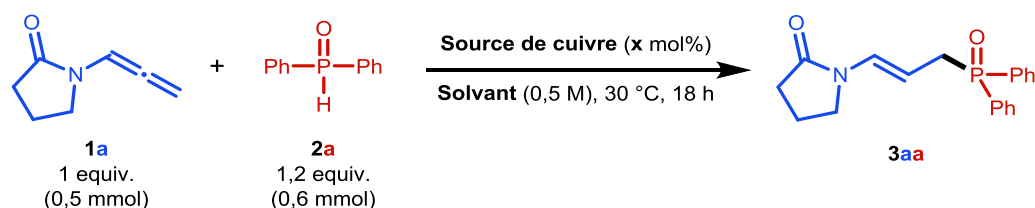


Protocole : Les réactifs 1a (0,5 mmol), 2a (0,6 mmol) et le CuI (20 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de THF anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite mis sous agitation pendant 18 heures à 30 °C. ^aRendement estimé par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Schéma 175. Premier essai.

Nous avons débuté l'étude paramétrique en comparant plusieurs sources de cuivre (Tableau 16, entrées 1 à 3), et avons ainsi identifié rapidement le complexe de cuivre(I) Cu(CH₃CN)₄PF₆ comme catalyseur de choix pour la suite de nos essais. Nous avons vérifié également que la réaction ne pouvait pas avoir lieu en l'absence du catalyseur (entrée 4). L'étude de différents solvants nous a conduit par la suite à choisir le 1,4-dioxane, ce dernier permettant d'augmenter le rendement en 3aa à 88% (entrée 6). Nous avons finalement abaissé la charge catalytique à 10% sans observer de diminution significative du rendement (entrées 7 et 8).

Tableau 16. Étude paramétrique de la réaction modèle n°1 : influence de la source de cuivre, de la charge catalytique et du solvant.



Entrée	Source de cuivre	Charge catalytique x (mol%)	Solvant	Rendement (%) ^a de 3aa
1	CuI	20	THF	35
2	CuBr	20	THF	32
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	THF	60
4	-	-	THF	-
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	1,4-dioxane	57
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	20	1,4-dioxane	88
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	15	1,4-dioxane	84
8	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆	10	1,4-dioxane	81

Protocole : Les réactifs 1a (0,5 mmol), 2a (0,6 mmol) et le catalyseur (0-20 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à 30 °C. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

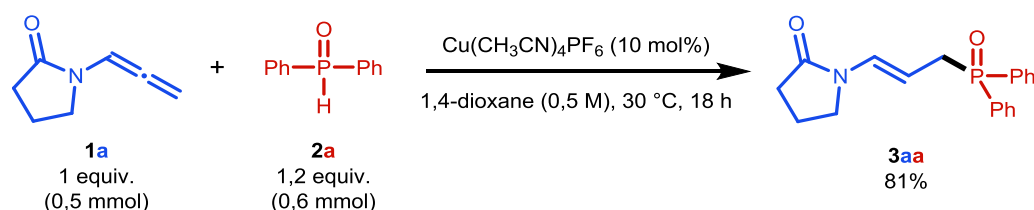
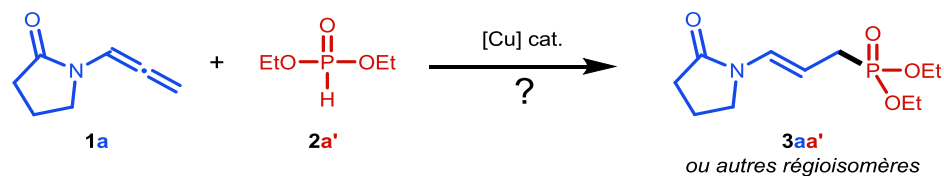


Schéma 176. Conditions optimisées (rendement RMN).

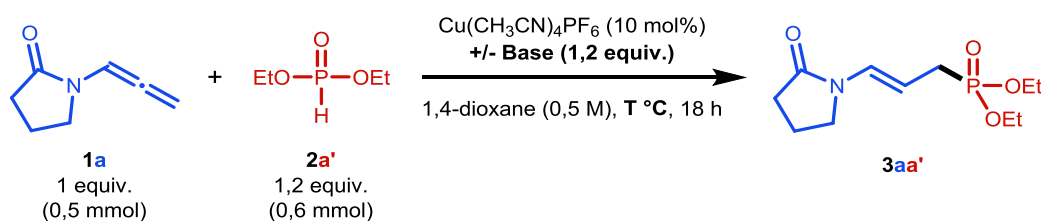
Nous avons ensuite étudié la réactivité des *H*-phosphonates (ou phosphites disubstitués) en utilisant le phosphite de diéthyle $\text{2a}'$ et l'allénamide 1a comme substrats modèles (Schéma 177).

Schéma 177. Réaction d'hydrophosphorylation modèle n°2 entre l'allénamide 1a et le diéthylphosphite $\text{2a}'$.

Les conditions réactionnelles optimisées lors de l'étude précédente n'ont pas donné de résultats satisfaisants, le produit $\text{3aa}'$ ayant été observé uniquement à l'état de traces (Tableau 17, entrée 1). L'augmentation de la température à 50 °C puis 100 °C a permis d'augmenter le rendement à seulement 19% et 27%, respectivement (entrées 2 et 3). L'ajout de différentes bases en léger excès (1,2 equiv.) à 30 °C a entraîné une perte totale de réactivité (entrées 4 à 7).

L'unique produit obtenu a pu être isolé et caractérisé, confirmant l'addition du nucléophile en position C₃ de la chaîne allénique et la configuration (*E*) du système allylique (Schéma 178).

Tableau 17. Étude paramétrique de la réaction modèle n°2 : influence de la température et de la base.



Entrée	Base	Température (°C)	Rendement (%) ^a de 3aa
1	-	30	Traces
2	-	50	19
3	-	100	27
4	Et ₃ N	30	-
5	NaH	30	-
6	KHMDS	30	-
7	LiHMDS	30	-

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a'** (0,6 mmol) et le catalyseur (10 mol%) sont introduits sous flux d'argon, avec 1 mL de 1,4-dioxane anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à la température indiquée.
^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

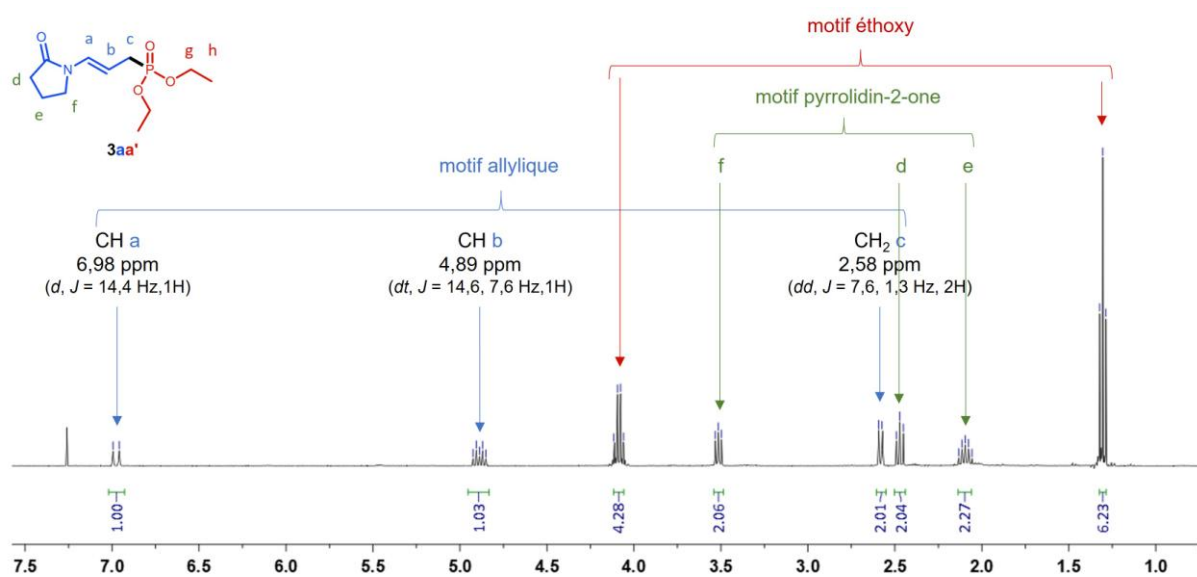


Schéma 178. Identification par RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du produit d'hydrophosphorylation **3aa'**.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Professeur A. Stefankiewicz (Poznań, Pologne), nous avons étudié l'effet de ligands dérivés du motif 1,3-dicétone (Schéma 179).^{185,186,187}

¹⁸⁵ A. Walczak, A. R. Stefankiewicz, *Inorg. Chem.* 2018, 57, 1, 471–477.

¹⁸⁶ R. Abed Ali Abdine, G. Kurpiak, A. Walczak, S. A. A. Aeasha, A. R. Stefankiewicz, F. Monnier, M. Taillefer, *Journal of Catalysis* 2019, 376, 119–122.

¹⁸⁷ A. Walczak, G. Kurpiak, A. R. Stefankiewicz, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 17, 6171.

Parmi-eux, certains ont la particularité de pouvoir se lier à un atome métallique à la fois par la pince 1,3-dicétone et par un hétéroatome adjacent qui peut être un atome d'azote (pyridyl- β -dicétone **L3**), d'oxygène (furanyl- β -dicétone **L4**) ou de soufre (thiényl- β -dicétone **L5**). Le motif 1,3-dicétone est très fréquemment coordonnant sous forme d'anion (ligand LX), la déprotonation étant possible avec des bases faibles.

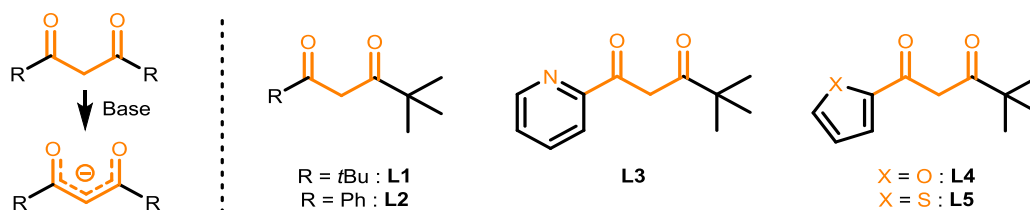
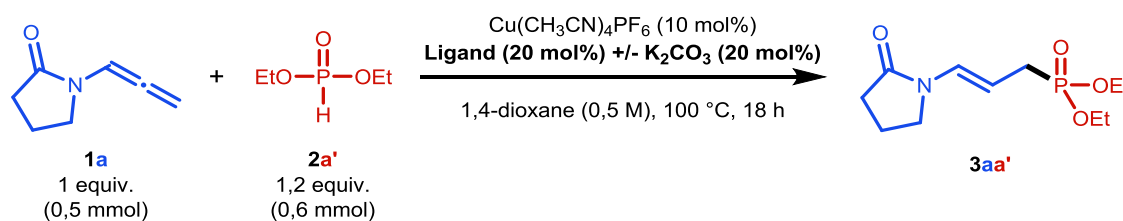


Schéma 179. Structure des ligands dérivés du motif 1,3-dicétone étudiés dans la réaction d'hydrophosphorylation.

Nous avons débuté notre étude avec un ratio cuivre/ligand/base de 1:2:2, en utilisant le carbonate de potassium K_2CO_3 comme base (Tableau 18).

Tableau 18. Étude de différents ligands dans la réaction modèle n°2.

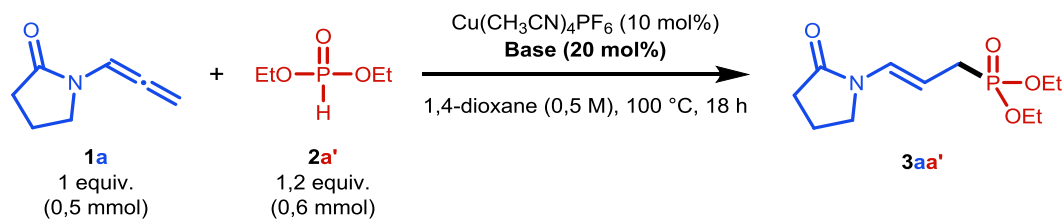


Entrée	Ligand	Base	Rendement (%) ^a de 3aa
1	L1	-	26
2	L1	K_2CO_3	45
3	L2	-	28
4	L2	K_2CO_3	51
5	L3	-	22
6	L3	K_2CO_3	55
7	L4	-	19
8	L4	K_2CO_3	47
9	L5	-	24
10	L5	K_2CO_3	50
11	-	-	27
12	-	K_2CO_3	57

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a'** (0,6 mmol), le ligand, (20 mol%) +/- la base (20 mol%) et le catalyseur (20 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite mis sous agitation pendant 18 heures à la température indiquée. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Les rendements en présence de base étant environ deux fois plus élevés, nous avons supposé que la déprotonation du ligand favorisait la réaction (entrées 2, 4, 6, 8 et 10 en comparaison des entrées 1, 3, 5, 7 et 9). Toutefois, en réalisant la réaction en l'absence de ligand, le même effet a été observé. Nous avons alors poursuivi l'étude sans ligand, en faisant varier la quantité de base (Tableau 19).

Tableau 19. Étude de différentes bases dans la réaction modèle n°2.

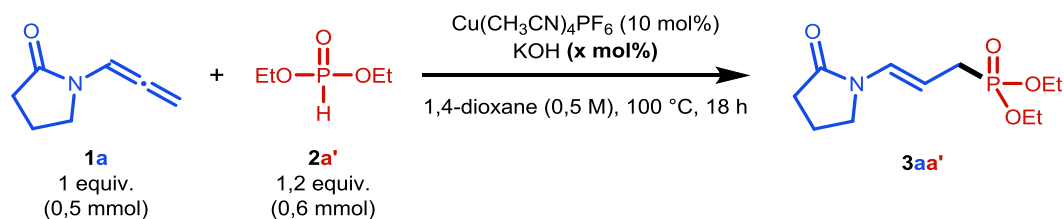


Entrée	Base	Rendement (%) ^a de 3aa
1	-	27
2	K ₂ CO ₃	57
3	K ₃ PO ₄	75
4	Cs ₂ CO ₃	32
5	CsOH·H ₂ O	83
6	DIPEA	56
7	DABCO	78
8	<i>t</i> BuOK	98
9	KOH	95

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a'** (0,6 mmol), la base (20 mol%) et Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 1 mL de 1,4-dioxane anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à la température indiquée. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Cette étude a permis d'identifier le *tert*-butanolate de potassium (*t*BuOK) et l'hydroxyde de potassium (KOH) comme étant les meilleures bases, conduisant à **3aa'** avec des rendements bruts quasiment quantitatifs (entrées 8 et 9). Nous avons conservé l'hydroxyde de potassium, plus économique, pour la poursuite de nos essais, en procédant à l'étude de l'influence de la quantité de base (Tableau 20).

Tableau 20. Étude de la quantité de base dans la réaction modèle n°2.



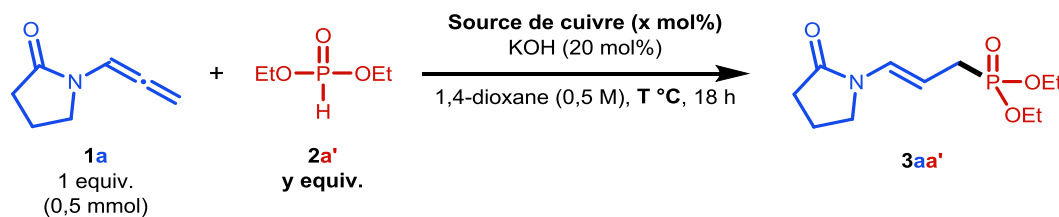
Entrée	Quantité de base (x mol%)	Rendement (%) ^a de 3aa
1	20 mol%	95
2	50 mol%	80
3	1 equiv. (100 mol%)	42
4	2 equiv. (200 mol%)	14

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a'** (0,6 mmol), la base et le catalyseur (10 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite mis sous agitation pendant 18 heures à la température indiquée. ^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Au-delà de 20 mol% de base, nous avons constaté une baisse du rendement, particulièrement marquée à partir d'une quantité stœchiométrique.

Enfin, pour finaliser l'étude paramétrique, nous avons réalisé une dernière série d'essais (Tableau 21).

Tableau 21. Finalisation de l'étude paramétrique de la réaction modèle n°2.



Entrée	Source de cuivre	x (mol %)	y (equiv.)	T (°C)	Rendement (%) ^a de 3aa
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	10	1,2	100	95
2	-	-	1,2	100	9
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	1,2	100	82
4	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	10	1,2	50	41
5	CuI	10	1,2	100	55
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	10	1	100	70

Protocole : Les réactifs **1a** (0,5 mmol), **2a'**, KOH (20 mol%) et $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) sont introduits sous flux d'azote, avec 1 mL de solvant anhydre, dans un tube de Schlenk sec, et le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 heures à la température indiquée.

^aRendements estimés par ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène (0,33 equiv.) ou le 4-iodoanisole (0,5 equiv.) comme étalon interne.

Nous avons ensuite confirmé le rôle du cuivre dans la réaction, un rendement en **3aa'** de seulement 9% étant obtenu en l'absence de catalyseur (entrée 2). La diminution de moitié de la charge catalytique ou de la température, tout comme le remplacement du complexe $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ par du CuI , s'accompagnent d'une chute significative du rendement (entrées 3 à 5). Finalement, nous avons confirmé qu'un ratio 1:1,2 entre l'allénamide et le nucléophile phosphoré était nécessaire pour maximiser le rendement (entrée 6).

Nous avons ensuite procédé à un suivi cinétique en réalisant une série d'acquisitions de spectres RMN ¹H et ³¹P dans le dioxane-*d*₆ à 100 °C, et avons constaté que la réaction était terminée au bout d'une heure seulement (Schémas 180, 181 et 182). Les conditions réactionnelles optimisées retenues pour étudier la portée de la méthode sont présentées ci-dessous.

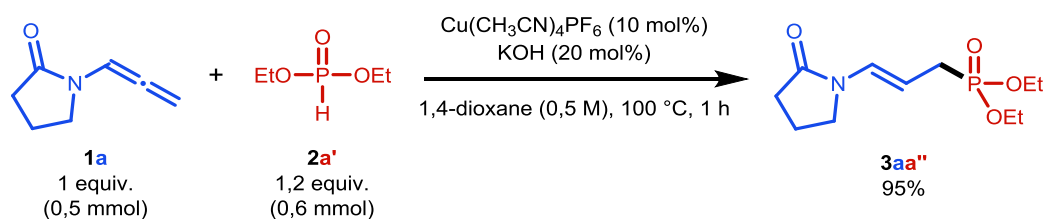


Schéma 180. Conditions optimisées (rendement RMN).

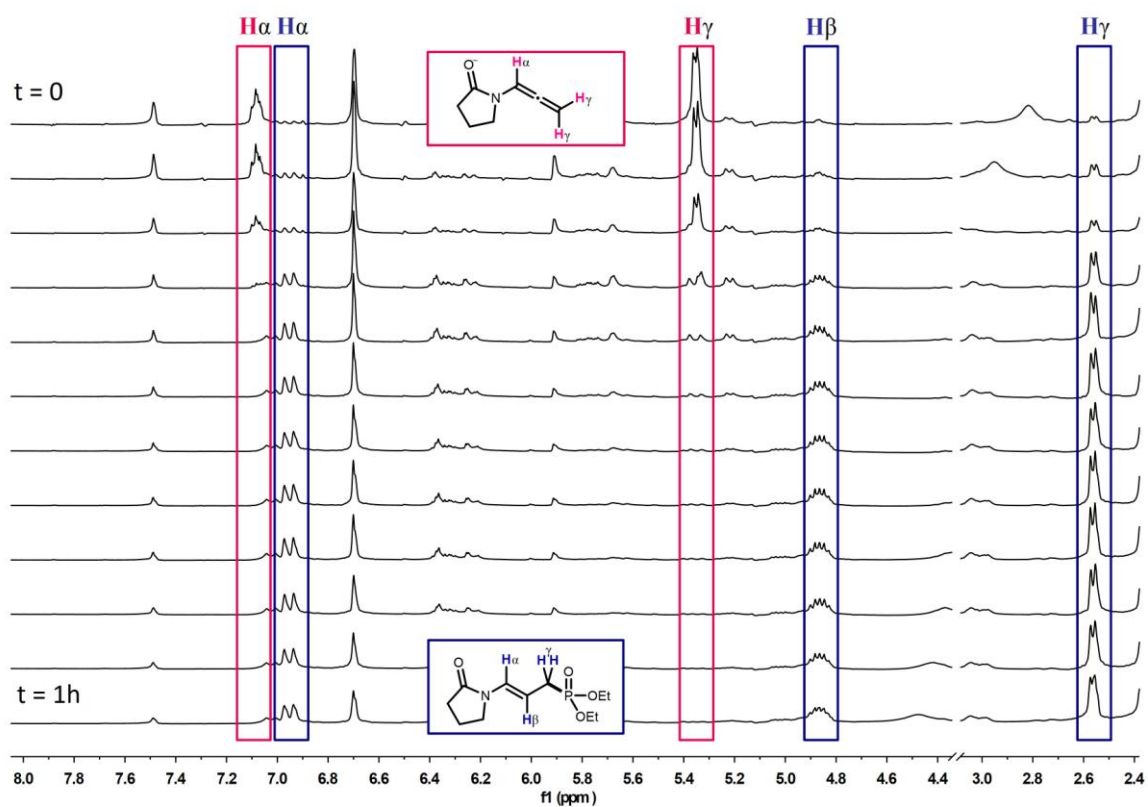


Schéma 181. Suivi RMN $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (400 MHz) de la réaction entre l'allénamide 1a et le phosphite de diéthyle 2a'.

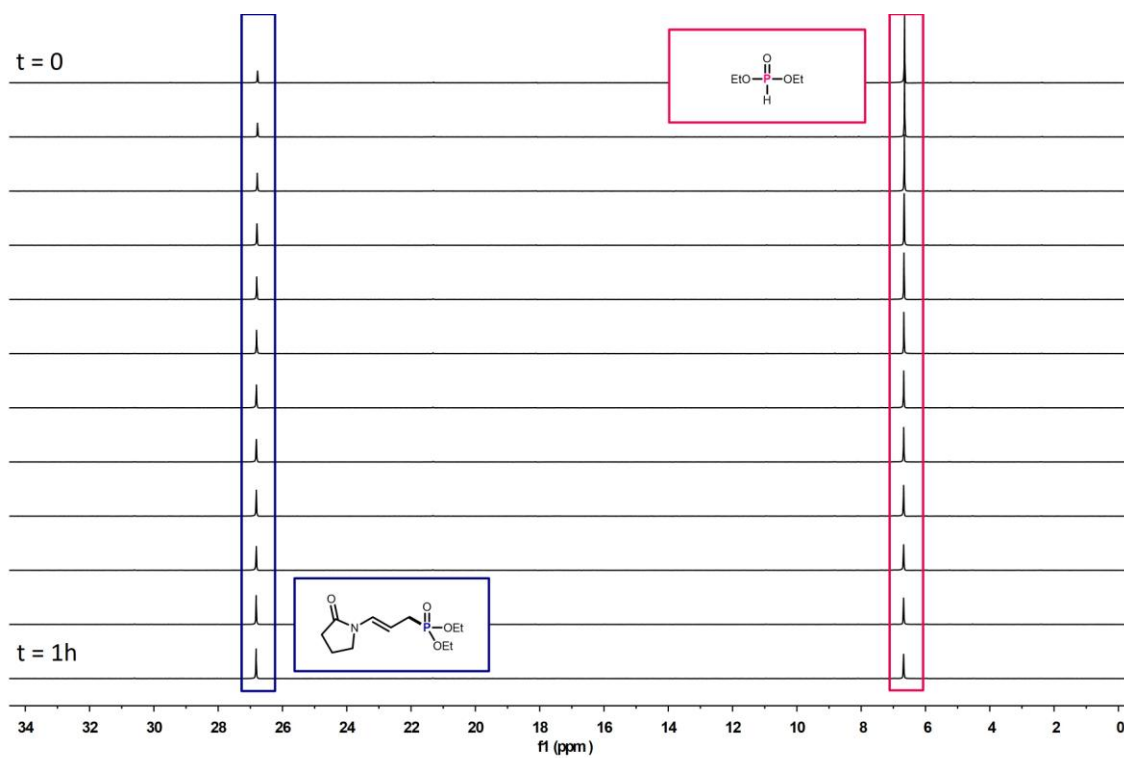


Schéma 182. Suivi RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz) de la réaction entre l'allénamide 1a et le phosphite de diéthyle 2a'.

V.2.2. Champ d'application de la méthode

Nous avons d'abord exploré la réactivité de différents *H*-phosphonates vis-à-vis de l'allénamide modèle **1a** (Schéma 183). Les dérivés alkyles **2a'**, **2b'** et **2c'** ont été engagés, conduisant aux dérivés **3aa'**, **3ab'** et **3ac'** avec des rendements moyens à élevés (55-90%). Aucun produit ne s'est formé en utilisant le phosphite de *tert*-butyle. L'addition du diphenylphosphinate **2d'** sur l'allénamide **1a** a conduit à la formation de **3ad'** avec un rendement de 75%. Enfin, l'énamide allylique **3ae'** a été obtenu avec un rendement de 61% par hydrophosphorylation de l'allénamide **1a** avec le phosphite de dibenzyle **2e'**.

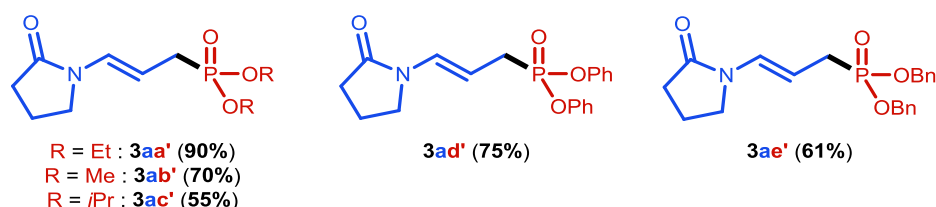


Schéma 183. Hydrophosphorylation de l'allénamide **1a** avec les *H*-phosphinates **2a'** à **2e'** (rendements isolés).

Nous avons ensuite testé d'autres allénamides, la *N*-allényl-2-oxazolidinone **1b** et la *N*-allényl-*N*-tosylaniline **1c** (Schéma 184). Les produits d'hydrophosphorylation correspondants ont été isolés avec des rendements moyens à élevés (43-80%). C'est le phosphite de diisopropyle **2c'** qui conduit aux rendements les plus faibles, probablement en raison de son encombrement stérique.

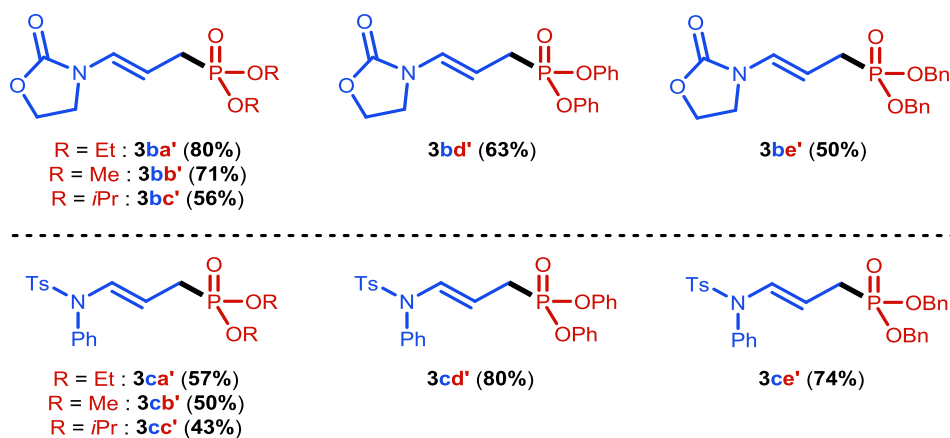


Schéma 184. Hydrophosphorylation des allénamides **1b** et **1c** avec les *H*-phosphinates **2a'** à **2e'** (rendements isolés).

D'autres allénamides ont alors été testés (Schéma 185). L'allénamide **1d** a conduit à la formation de deux produits que nous n'avons pas réussi à isoler. Les allénamides **1e** et **1f** n'ont montré, à notre étonnement, aucune réactivité. Finalement, l'application du système catalytique au phénoxyallène **1g** s'est révélé infructueuse.

V. Hydrophosphorylation intermoléculaire d'allénamides par catalyse au cuivre

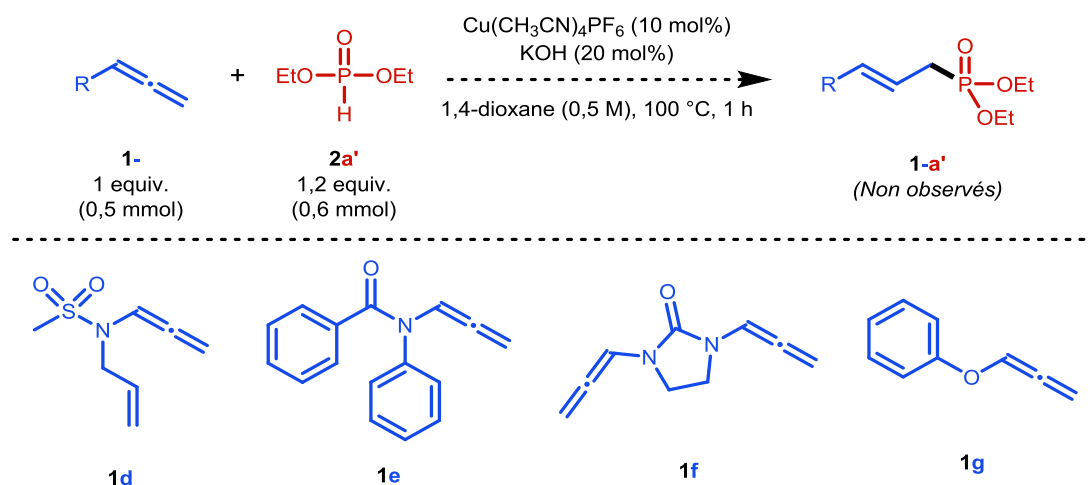


Schéma 185. Tentatives d'hydrophosphorylation des allènes 1d à 1g.

Nous avons alors étudié la réactivité de l'oxyde de diphenylphosphine **2a** vis-à-vis des allénamides **1a**, **1b** et **1c** (Schéma 186). Les oxydes de phosphines secondaires **3aa**, **3ba** et **3ca** ont été obtenus avec des rendements moyens à bons (44-70%). Dans ce cas, la présence d'une quantité catalytique de base n'améliore pas le rendement.

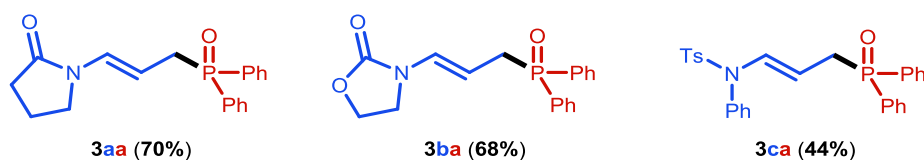


Schéma 186. Hydrophosphorylation des allénamides 1a à 1c avec l'oxyde de diphenylphosphine 2a (rendements isolés).

Un *H*-phosphinate, le phénylphosphinate d'éthyle **2a''**, mis en réaction avec la *N*-allényl-2-pyrrolidinone **1a**, a permis d'obtenir le composé **3aa''** avec un rendement de 55% (Schéma 187). Là encore, la présence d'une quantité catalytique de base ne permet pas d'améliorer le rendement.

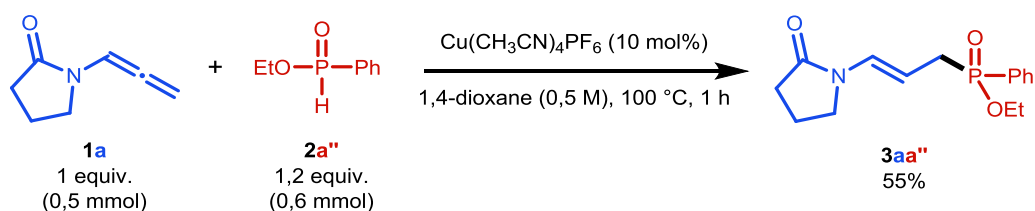


Schéma 187. Hydrophosphorylation de l'allénamide 1a avec le phénylphosphinate d'éthyle 2a'' (rendement isolé).

Finalement, l'application du système catalytique à l'addition de la diphenylphosphine **2a'''** sur l'allénamide modèle **1a** s'est avérée infructueuse, la réaction conduisant à un mélange complexe difficile à interpréter (Schéma 188).

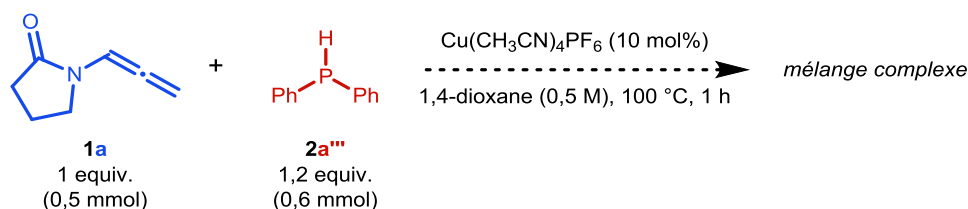


Schéma 188. Tentative d'hydrophosphination de l'allénamide 1a avec la diphénylphosphine 2a'''.

V.2.3. Éléments mécanistiques

Sur la base des précédentes études mécanistiques réalisées au laboratoire dans le cadre de l'étude de l'hydrofonctionnalisation des allènes¹¹⁹, nous proposons que la réaction d'hydrophosphorylation d'allénamides terminaux catalysée au cuivre implique en premier lieu une coordination de l'allénamide suivie par l'addition nucléophile de l'espèce phosphorée sur le carbone allénique terminal (C_3 ou γ) (Schéma 189). Dans le cas des *H*-phosphonates, les rendements sont relativement faibles mais peuvent être améliorés significativement en présence d'une quantité catalytique de base, probablement en raison de l'augmentation de la nucléophilie de l'espèce phosphorée sous forme déprotonée (cf. V.2.1., Tableau 4, entrées 1 et 9). Cette étape d'addition *via* le nucléophile anionique conduirait à la formation d'une espèce vinyl-Cu **C1** qui pourrait, en présence de la base protonée, subir une protodécupration pour fournir le produit d'hydrophosphorylation et régénérer l'espèce catalytiquement active **A**.

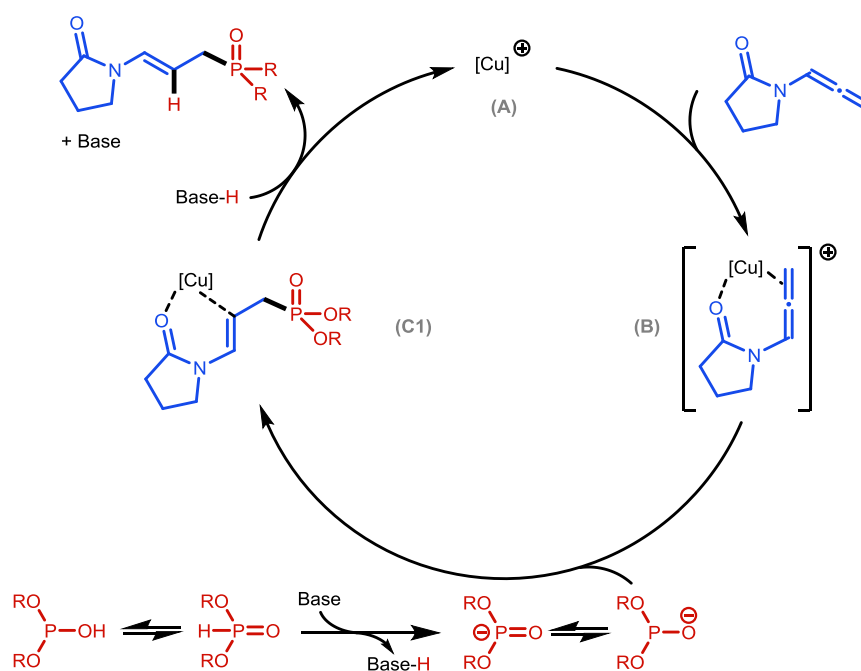


Schéma 189. Proposition de mécanisme pour la réaction d'hydrophosphorylation avec les *H*-phosphonates.

Dans le cas des oxydes de phosphines secondaires (OPS) et des *H*-phosphinates, le rendement étant similaire en présence ou en l'absence de base, nous supposons que ces composés sont suffisamment nucléophiles pour s'additionner sur l'allénamide coordonné au cuivre **B** pour conduire à l'intermédiaire **C2** (Schéma 190). Concernant la protodécupration de ce dernier, il est possible d'envisager soit un transfert intramoléculaire du proton depuis l'oxonium, soit un transfert intermoléculaire du proton impliquant une étape de déprotonation spontanée entre les composés **C2** et **D**.

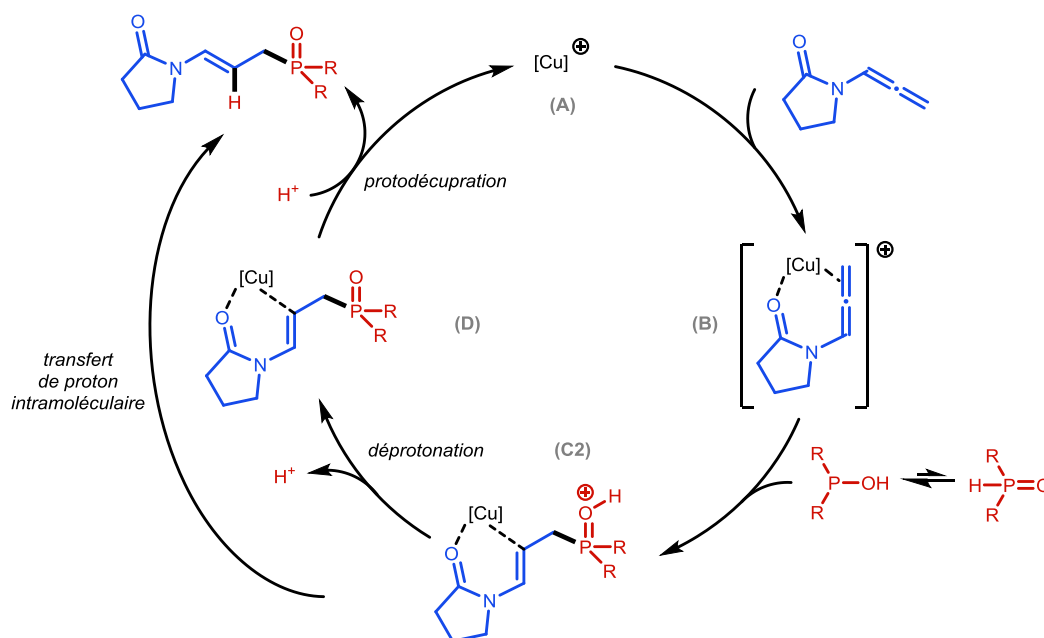


Schéma 190. Proposition de mécanisme pour la réaction d'hydrophosphorylation avec les *H*-phosphinates et OPS.

V.3. Conclusion

Nous avons mis au point une méthode d'hydrophosphorylation d'allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre conduisant rapidement et sélectivement à des énamides phosphorés à partir de phosphites disubstitués (ou *H*-phosphonates), d'un oxyde de phosphine secondaire et enfin d'un *H*-phosphinate. À notre connaissance, il s'agit de la première méthode d'hydrophosphorylation d'allénamides par catalyse au cuivre et de la première addition de *H*-phosphonates sur des allènes en présence d'un métal de transition. Une publication relative à ces travaux est en cours de préparation.

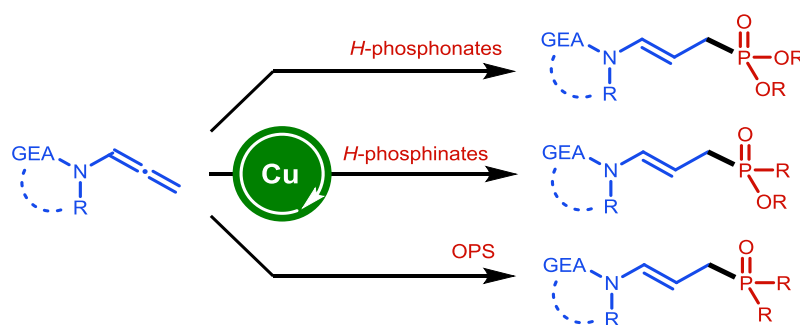


Schéma 191. Conclusion.

Chapitre VI. Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous avons étudié la réactivité de différents nucléophiles carbonés, phosphorés, soufrés et oxygénés, vis-à-vis d'allénamides terminaux en présence de catalyseurs au cuivre (Schéma 192).

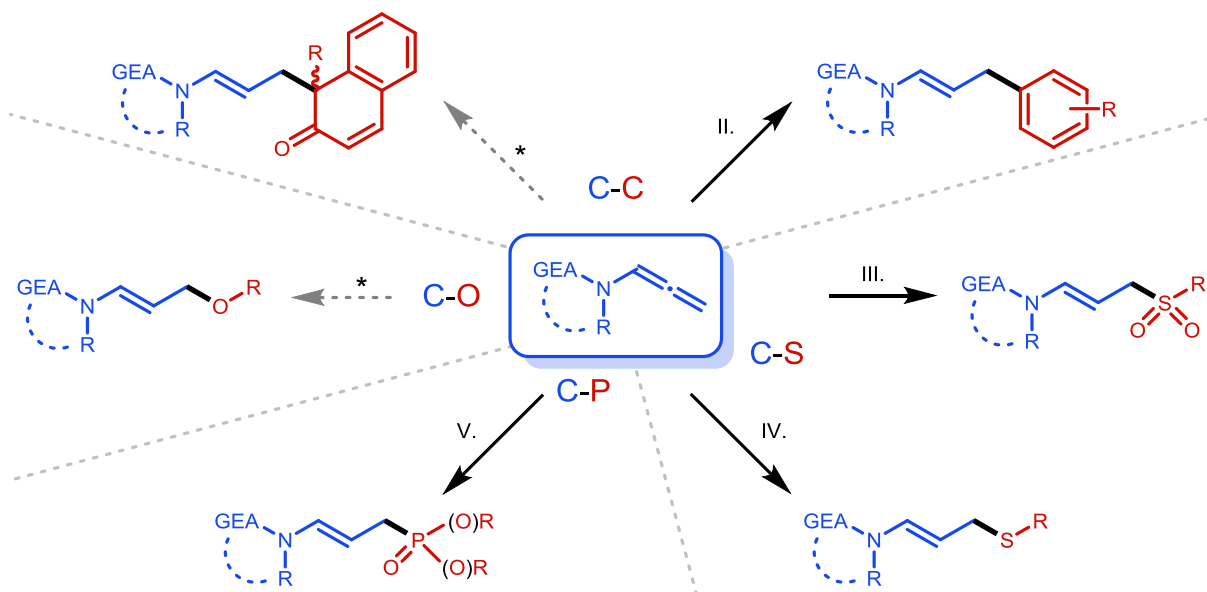


Schéma 192. Vue d'ensemble des travaux réalisés au cours de cette thèse.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la mise au point d'une réaction d'hydroarylation d'allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre (Schéma 192, équation II) basée dans un premier temps sur l'utilisation d'(hétéro)aryles. Différents dérivés du benzène, du thiophène, de l'indole, du pyrrole et de l'aniline ont été engagés dans cette réaction, qui nécessite toutefois des conditions réactionnelles relativement dures et est limitée aux (hétéro)aryles riches en électrons. Dans le cadre de la poursuite de ces travaux, nous avons dans un second temps utilisé des acides boroniques comme source d'aryle et avons obtenu des résultats préliminaires encourageants que nous n'avons pas décrit dans ce manuscrit (Schéma 193).

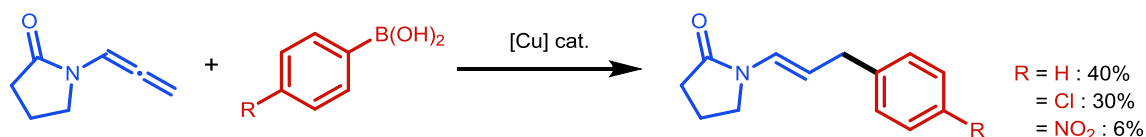


Schéma 193. Résultats préliminaires relatifs à l'hydroarylation à l'aide de dérivés boroniques (rendements RMN).

Nous avons ensuite synthétisé des sulfones allyliques par hydrosulfonylation d'allénamides terminaux avec des sulfinates de sodium, initialement par catalyse au cuivre en présence de 2,2'-bipyridine et d'un acide carboxylique en quantité stœchiométrique, puis en la seule présence de TFA dans des conditions très douces et un temps relativement court (Schéma 192, équation III). Des études mécanistiques ont permis de proposer une première hypothèse impliquant une protonation de l'allénamide conduisant à un iminium α,β -insaturé sur lequel le sulfinate est incorporé par addition conjuguée. La seconde débute par l'hydrocarboxylation de l'allénamide avec le TFA formant un ester allylique au niveau duquel le groupement trifluoroacétate est substitué par le sulfinate.

Nous avons également procédé à l'hydrothiolation d'allénamides pour former des thioéthers allyliques en présence d'un catalyseur au cuivre dans des conditions douces (Schéma 192, équation IV). Des thiols aliphatiques et aromatiques diversement substitués ont été additionnés, démontrant la tolérance de la méthode. Nous avons réalisé une double hydrothiolation des allénamides conduisant à l'obtention de 1,3-disulfones, ce qui nous a amené par la suite à étendre la méthode aux énamides puis aux ynamides pour obtenir des thioaminals et des thioéthers vinyliques, respectivement.

Nous avons par ailleurs étudié la réactivité de différents nucléophiles phosphorés de type H-P=O, oxydes de phosphines secondaires, *H*-phosphinates et *H*-phosphonates, vis-à-vis d'allénamides terminaux en présence d'un catalyseur au cuivre (Schéma 192, équation V) et avons ainsi décrit une réaction d'hydrophosphorylation conduisant aux dérivés allyliques phosphorés correspondants.

L'addition de nucléophiles oxygénés catalysée au cuivre sur les allénamides a également suscité notre intérêt (Schéma 194). Les essais relatifs à l'hydroalkoxylation ont donné des résultats peu satisfaisants. En effet, un excès de nucléophile est nécessaire, les rendements sont moyens avec les alcools aliphatiques et aucune réactivité n'a été observée en présence de phénols. À partir des β -naphthols, nous avons élaboré des conditions réactionnelles conduisant préférentiellement au produit de *O*-allylation ou de *C*-allylation. L'extension à d'autres allènes et d'autres naphthols n'a pas abouti.

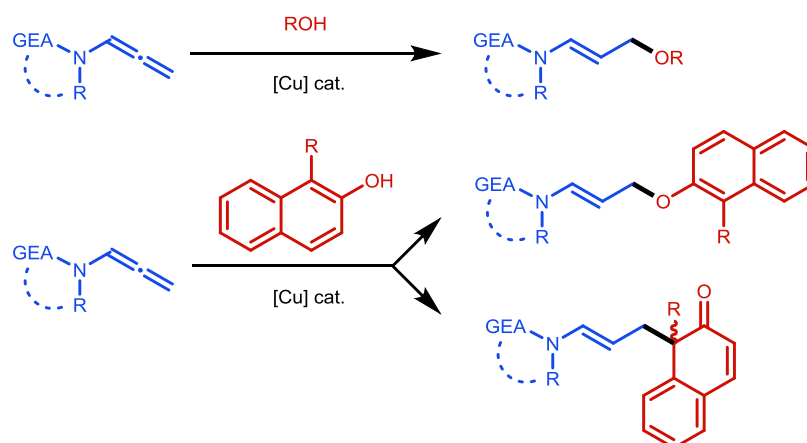


Schéma 194. Réactions impliquant des alcools, phénols et naphthols en cours d'étude au laboratoire.

Nous avons ainsi mis en œuvre différentes réactions d'hydrofonctionnalisation intermoléculaires permettant d'obtenir de façon régio- et stéréosélective des énamides (*E*) diversement fonctionnalisés pouvant être intéressants à la fois en termes de cible mais aussi d'intermédiaires synthétiques pouvant conduire à des motifs plus complexes. À notre connaissance, il s'agit pour chacune d'entre-elles des premières méthodes décrites en présence d'un catalyseur au cuivre. Ces réactions sont basées sur l'emploi de systèmes catalytiques simples relativement peu onéreux, de toxicité modérée et d'emploi aisé, pouvant opérer dans des conditions réactionnelles douces. Elles complètent ainsi les précédents travaux de l'équipe et constituent une alternative aux approches catalytiques basées sur l'utilisation d'autres métaux de transition plus chers et plus toxiques et ainsi, de façon plus générale, enrichissent la boîte à outil des chimistes organiciens désireux d'utiliser la chimie des allènes.

VI. Conclusion générale

Plusieurs pistes sont à explorer pour poursuivre ces travaux (Schéma 195). Tout d'abord, il serait intéressant d'étendre cette approche à d'autres nucléophiles de type Nu-H (carbonés, oxygénés, azotés, soufrés et phosphorés mais également dérivés du bore ou du silicium) et à d'autres partenaires de type Nu-E pour pouvoir réaliser des difonctionnalisations.

Ensuite, l'application de ces réactions à la fois à des allénamides plus substitués mais aussi à d'autres types d'allènes, en particulier aux allènes carbonés, permettrait d'augmenter considérablement leur potentiel synthétique. L'étude d'allénamides chiraux, avec une chiralité centrale portée par la copule amide ou avec une chiralité axiale portée par la chaîne allénique, serait également intéressante.

L'extension à d'autres types de composés azotés insaturés tels que les énamides ou les ynamides, dans la continuité de ce qui a été réalisé sur l'hydrothiolation au cours de cette thèse, pourrait constituer un autre axe de poursuite des travaux. Par ailleurs, la mise au point de stratégies d'hydrofonctionnalisation d'allènes plus complexes, telles que des versions intramoléculaires potentiellement couplées avec d'autres réactions en cascade ou des versions énantiosélectives, permettrait d'accéder à des motifs structuraux plus complexes à haute valeur ajoutée et présenterait donc un intérêt synthétique significatif.

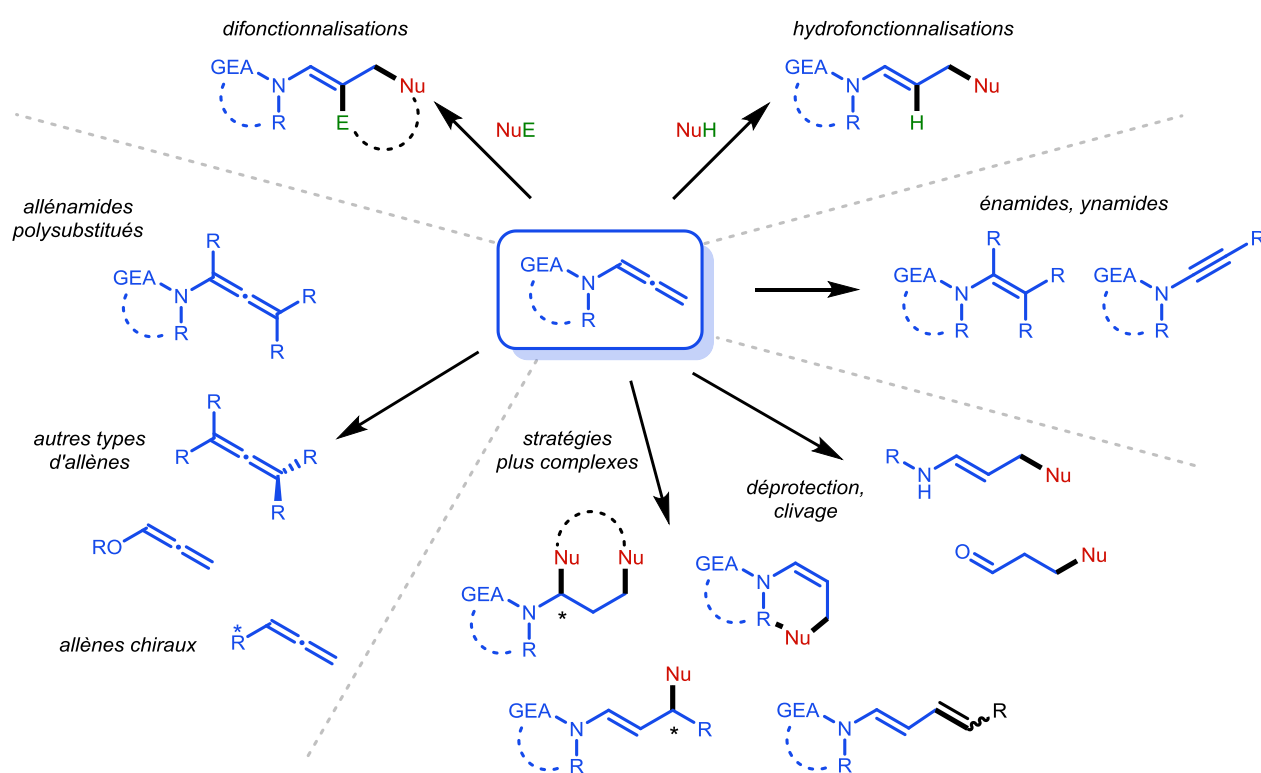


Schéma 195. Perspectives.

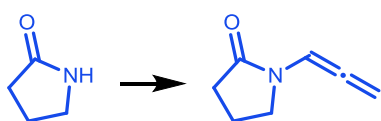
Chapitre VII. Partie expérimentale

The synthesized compounds are named independently in each chapter, following the same principle: the allene **1x** (drawn in blue) reacts with the (pro)nucleophile **2y** (drawn in red) to form the single hydrofunctionalization product **3xy** or the double hydrofunctionalization product **4xy**. In the case of enamides **1'x**, the hydrofunctionalisation product is called **3'xy**.

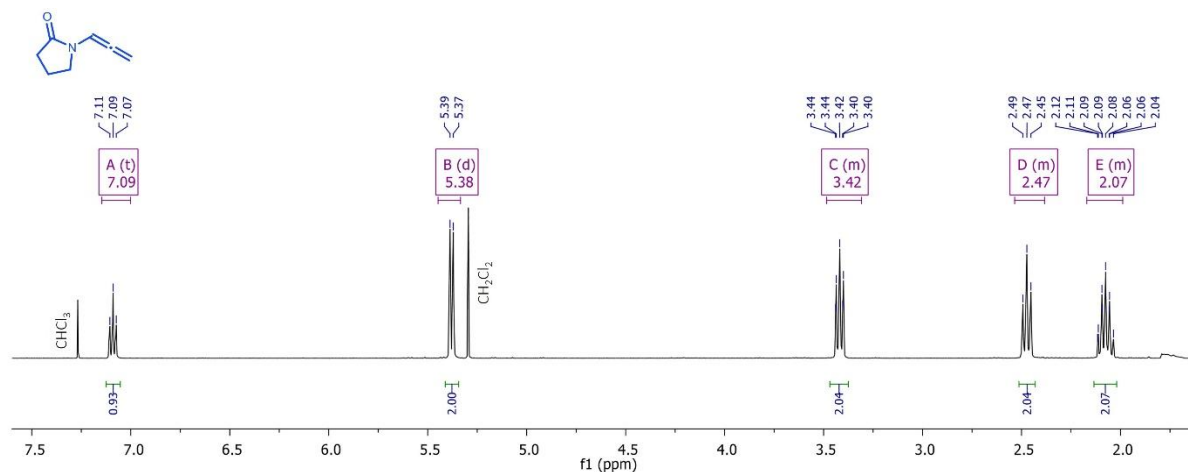
VII.1. Syntheses of terminal allenamides

VII.1.1. Syntheses of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone and *N,N*-diallenyl-2-imidazolidinone

- *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (C₇H₉NO)



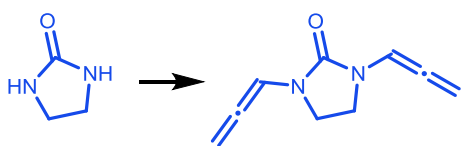
In a two-necked round bottom flask, K₂CO₃ (1 equiv.), KOH (3 equiv.), TBABr (13 mol%), 2-pyrrolidinone (1 equiv.) and THF (0.17 M) were added at room temperature and were stirred. The propargyl bromide (1.2 equiv.) was then added slowly and the reaction was heated to reflux at 80 °C for four hours. The crude mixture was allowed to cool down to room temperature and was then filtered and washed three times with diethyl ether (Et₂O). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was then purified by silica gel column chromatography using *n*-hexane/Et₂O 1:1 as the eluent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (*t*, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.49 – 3.32 (*m*, 2H), 2.47 (*m*, 2H), 2.07 (*m*, 2H). These data are in accordance with the literature.¹⁸⁸



Scheme 196. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone.

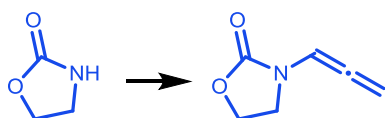
¹⁸⁸ Y. Liu, A. De Nisi, A. Cerveri, M. Monari, M. Bandini, *Org. Lett.* 2017, 19, 5034–5037.

- *N,N*-diallenyl-2-imidazolidinone (C₉H₁₀N₂O)



In a two-necked round bottom flask, K₂CO₃ (2 equiv.), KOH (6 equiv.), TBABr (26 mol%), 2-imidazolidinone (1 equiv.) and THF (0.17 M) were added at room temperature and were stirred. The propargyl bromide (2.4 equiv.) was then added slowly and the reaction was heated to reflux at 80 °C for four hours. The crude mixture was allowed to cool down to room temperature and was then filtered and washed three times with diethyl ether (Et₂O). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was then purified by silica gel column chromatography using *n*-hexane/EtOAc 3:1 as the eluent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.05 (*t*, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.45 (*d*, *J* = 6.3 Hz, 4H), 3.50 (*s*, 4H). These data are in accordance with the literature.¹⁸⁹

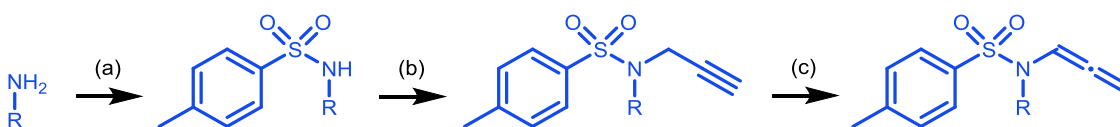
VII.1.2. Synthesis of *N*-allenyl-2-oxazolidinone



- *N*-allenyl-2-oxazolidinone (C₆H₇NO₂)

In a Schlenk tube under a flow of argon or nitrogen, 2-oxazolidinone (1 equiv.) and DMSO (0.5M) were added at room temperature. Potassium *tert*-butoxide (1.5 equiv.) is then added portionwise and the resulting mixture is stirred for thirty minutes. Propargyl bromide (1.2 equiv.) is then added slowly and the reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted with water and extracted with EtOAc and CH₂Cl₂. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was then purified by silica gel column chromatography using a gradient of *n*-hexane/EtOAc from 3:1 to 1:1 as the eluent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (*t*, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.44 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.45 – 4.39 (*m*, 2H), 3.64 – 3.55 (*m*, 2H). These data are in accordance with the literature.¹⁹⁰

VII.1.3. Synthesis of *N*-allenyl sulfonamides



Step (a): TsCl (1.2 equiv.), pyridine (1.9 equiv.), DCM (0.3 M), 25 °C, 18 h.

Step (b): K₂CO₃ (2.5 equiv.), propargyl bromide (2.5 equiv.), DMF (1.1 M), 60 °C, 18 h.

Step (c): *t*BuOK (30 mol%), THF (0.2 M), 25 °C, 18 h.

¹⁸⁹ T. W. Bousfield, M. C. Kimber, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 350–352.

¹⁹⁰ X.-X. Li, L.-L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.* 2012, 14, 2, 436–439.

These *N*-allenyl sulfonamides are systematically purified by triethylamine treated silica gel column chromatography. This approach can be applied to other type of sulfonyl groups and amines, and constitutes a general synthetic route to terminal allenamides.

Characterization of synthesized *N*-allenyl sulfonamides:

R = Me: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (*m*, 2H), 7.32 (*m*, 2H), 6.90 (*t*, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.30 (*d*, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.71 (*s*, 3H), 2.43 (*s*, 3H).

R = Allyl: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 – 7.67 (*m*, 2H), 7.38 – 7.31 (*m*, 2H), 6.86 (*tt*, $J = 6.2, 0.6$ Hz, 1H), 5.71 (*ddt*, $J = 17.2, 10.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.31 (*d*, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.26 – 5.08 (*m*, 2H), 3.83 – 3.79 (*m*, 2H), 2.46 (*s*, 3H).

R = Ph: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 – 7.51 (*m*, 2H), 7.34 – 7.26 (*m*, 5H), 7.11 (*t*, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (*m*, 2H), 5.03 (*d*, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.44 (*s*, 3H).

These data are in accordance with the literature.^{73,191,192}

VII.2. Hydroarylation of terminal allenamides

VII.2.1. General considerations

All reactions were performed in oven-dried Schlenk flasks under an atmosphere of argon closed with Rodaviss® Screw caps. Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ was purchased from Sigma-Aldrich®, used as received, stored in a desiccator cabinet and weighed to air. All allenes were synthesized according to methods previously described. Other reagents were purchased from either Sigma-Aldrich® or Alfa Aesar® or Acros Organics® and used as received with no further purification. ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were recorded with a Bruker® AC-400 MHz spectrometer in CDCl_3 and the residual solvent protons (7.26 for ^1H) or carbons (77.16 for ^{13}C) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and the coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: *s*, singlet; *d*, doublet; *dd*, doublet of doublets; *dt*, doublet of triplets; *t*, triplet; *hept*, heptuplet, *m*, multiplet. Electrospray ionization (ESI) high-resolution mass spectra were recorded on a Waters® SYNAPT G2-S (SN : UEB205) high definition mass spectrometer in positive ion mode, from 100 to 1500 Da. Products were dissolved in MeOH or in a basic aqueous solution, depending on the case, and were introduced directly in the spectrometer. The capillary voltage is 3000 V and the cone voltage is 30 V. The source and desolvation temperatures are 100°C and 150°C respectively. The data are reprocessed by the Masslynx 4.1 software. Melting points (m.p.) were manually determined in degree centigrade (°C) with a Buchi® Melting Point M-560.

VII.2.2. General procedure

An oven-dried Schlenk flask of appropriate size equipped with a magnetic stirring bar is placed under vacuum then back-filled with argon. This procedure is repeated three times. Under a stream of argon, Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) is added, followed by the (hetero)aryl nucleophile (1.2 equiv. or 2 equiv. as mentioned in main text), acetonitrile (0.5 M, 1 mL) and the allene (0.5 mmol, 1 equiv). The Schlenk flask is then sealed under a positive pressure of argon, stirred and heated at 100 °C for 18 h.

¹⁹¹ O. K. Koleoso, M. Turner, F. Plasser, M. C. Kimber, Beilstein J. Org. Chem. 2020, 16, 1983–1990.

¹⁹² F. Yan, H. Liang, J. Song, J. Cui, Q. Liu, S. Liu, P. Wang, Y. Dong, H. Liu, Org. Lett. 2017, 19, 1, 86–89.

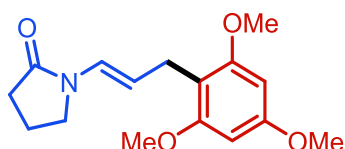
After allowing the reaction to cool down to room temperature, either 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 equiv., 0.165 mmol, 27.8 mg) or 4-iodoanisole (0.33 equiv., 0.165 mmol, 38.6 mg) is added as internal standard. The reaction mixture is then diluted in ca. 3 mL of dichloromethane and extracted with water. The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate MgSO_4 and the solvent is removed under vacuum. The residue is then purified by triethylamine NEt_3 treated silica gel column chromatography.

VII.2.3. Characterization of synthesized compounds

3aa

(*E*)-1-(3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

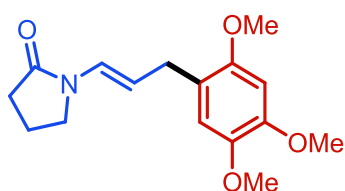


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 1,3,5-trimethoxybenzene (**2a**, 1.2 equiv., 0.6 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent: gradient *n*-pentane / ethyl acetate 90:10) gave the title compound **3aa** in the form of a colorless oil (122 mg, **84%**). When performed with 2 equiv. of nucleophile, the product was obtained in **>99%** NMR yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (*d*, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.12 (*s*, 2H), 5.04 (*dt*, $J = 14.4$, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (*s*, 6H), 3.79 (*s*, 3H), 3.55 – 3.41 (*m*, 2H), 3.32 (*dd*, $J = 7.0$, 1.2 Hz, 2H), 2.43 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.13 – 1.93 (*m*, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 172.7, 171.1, 159.6, 158.7, 123.7, 111.1, 109.4, 90.7, 55.8, 55.3, 45.3, 31.4, 23.2, 17.5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ 292.1549, found 292.1549.

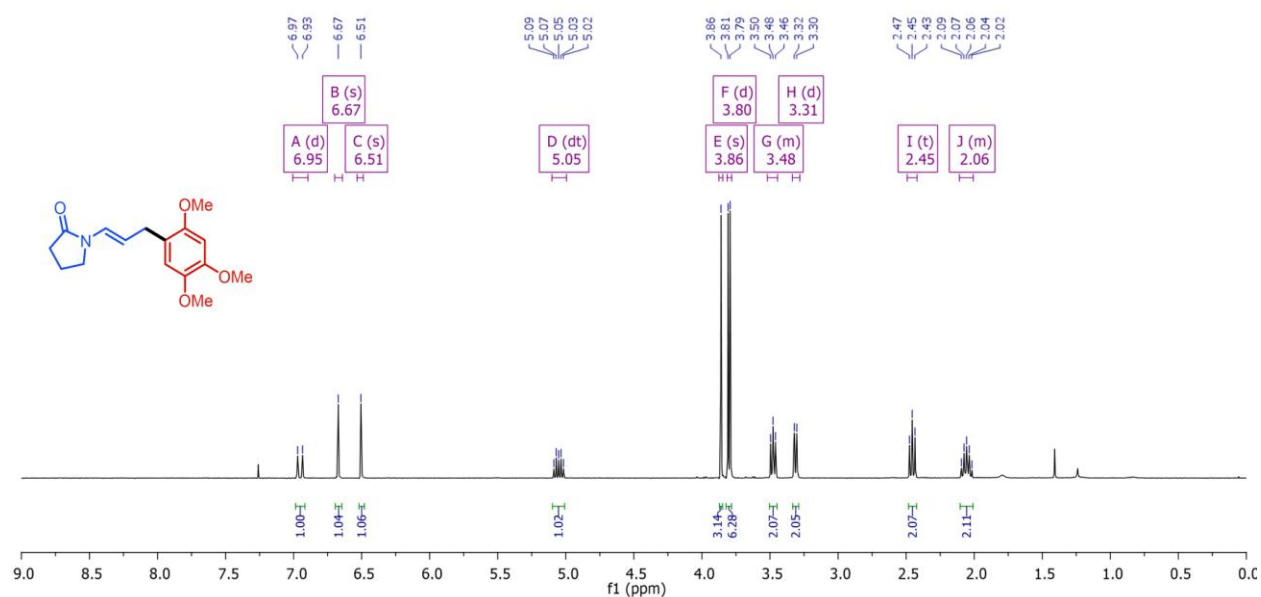
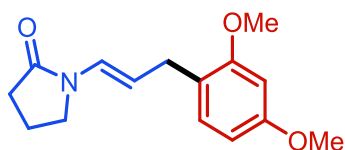
3ab

(*E*)-1-(3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

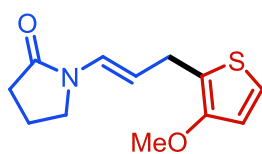
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$



The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 1,2,4-trimethoxybenzene (**2b**, 1.2 equiv., 0.6 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent: gradient cyclohexane / ethyl acetate 70:30) gave the title compound **3ab** in the form of a white liquid (131 mg, **90%**). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.95 (*d*, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.67 (*s*, 1H), 6.51 (*s*, 1H), 5.05 (*dt*, $J = 14.4$, 7.1 Hz, 1H), 3.86 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 3.79 (*s*, 3H), 3.47 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.31 (*d*, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.45 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.13 – 2.00 (*m*, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 172.9, 172.9, 151.2, 148.1, 143.1, 124.2, 120.6, 114.1, 110.9, 97.9, 56.7, 56.5, 56.2, 45.3, 31.3, 30.2, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ 314.1368, found 314.1376.

Scheme 197. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) of the hydroarylation compound **3ab**.**3ac***(E)*-1-(3-(2,4-dimethoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 1,3-dimethoxybenzene (**2c**, 2 equiv., 1 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : gradient *n*-hexane / ethyl acetate 75:25 to 50:50) gave the title compound **3ac** in the form of a yellow oil (88 mg, **67%**). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.01 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (*d*, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.41 (*m*, 2H), 5.06 (*dt*, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (*s*, 3H), 3.77 (*s*, 3H), 3.52 – 3.41 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.29 (*dd*, $J = 7.2$ Hz, 0.6 Hz, 2H), 2.44 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.04 (*m*, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 172.8, 159.3, 157.9, 129.7, 124.0, 121.4, 111.0, 103.9, 98.4, 55.3, 55.3, 45.2, 31.2, 29.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 262.1449, found 262.1438.

3ad*(E)*-1-(3-(3-methoxythiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ 

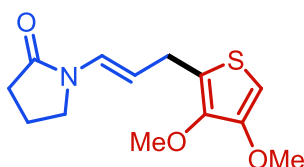
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 3-methoxythiophene (**2d**, 1.2 equiv., 0.6 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : gradient petroleum ether / ethyl acetate 70:30) gave the title compound **3ad** in the form of a yellow oil (84 mg, **71%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 – 7.00 (*d*, J = 14.3 Hz, 1H), 6.97 (*d*, J = 5.5 Hz, 1H), 6.80 (*d*, J = 5.5 Hz, 1H), 5.05 (*dt*, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.49 (*t*, J = 8.2 Hz, 2H), 3.45 (*dd*, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 2.46 (*t*, J = 8.2 Hz, 2H), 2.13 – 2.00 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 173.1, 153.3, 124.7, 120.9, 116.7, 110.2, 58.9, 45.2, 31.2, 26.3, 17.4. **HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$** Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}$ 260.0712, found 260.0721.

3ae

(*E*)-1-(3-(3,4-dimethoxythiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$

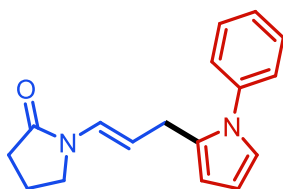


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 3,4-dimethoxythiophene (**2e**, 1.2 equiv., 0.6 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : gradient *n*-pentane / diethyl ether 70:30 to 50:50) gave the title compound **3ae** in the form of a brown oil (117 mg, 88%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.01 (*d*, J = 14.3 Hz, 1H), 5.99 (*s*, 1H), 5.02 (*dt*, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.80 (*s*, 3H), 3.50 (*t*, J = 8.1 Hz, 2H), 3.46 (*dd*, J = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 2.48 (*t*, J = 8.1 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 173.1, 150.7, 143.2, 125.9, 125.1, 109.5, 92.9, 60.9, 57.1, 45.3, 31.3, 27.2, 17.5. **HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$** Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$ 290.0827, found 290.0832.

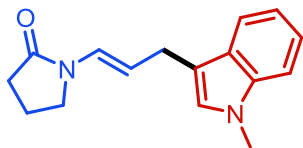
3af

(*E*)-1-(3-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

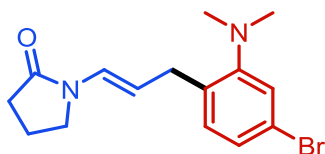
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$



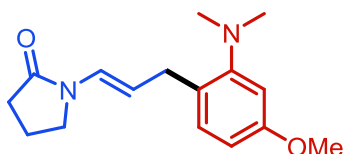
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with *N*-phenylpyrrole (**2f**, 2 equiv., 1 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : gradient *n*-hexane / ethyl acetate 75:25 to 50:50) gave the title compound **3af** in the form of a dark green oil (55 mg, 41%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (*d*, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (*d*, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (*m*, 2H), 6.82 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 6.76 (*dt*, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 6.22 (*t*, J = 7.2 Hz, 1H), 6.08 – 6.04 (*m*, 1H), 4.95 (*dt*, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 3.44 (*t*, J = 8.2 Hz, 2H), 3.33 (*dt*, J = 7 Hz, 0.9 Hz, 2H), 2.45 (*t*, J = 8.1 Hz, 3H), 2.12 – 1.97 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 172.8, 140.2, 140.0, 131.8, 129.1, 127.1, 126.2, 126.1, 124.7, 121.9, 109.2, 108.1, 107.7, 45.2, 31.2, 27.7, 17.4. **HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$** Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 267.1505, found 267.1492.

3ag*(E)*-1-(3-(1-methyl-1H-indol-2-yl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₆H₁₈N₂O

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with *N*-methylindole (**2g**, 1.2 equiv., 0.6 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : gradient petroleum ether / diethyl ether 70:30) gave the title compound **3ag** in the form of a brown oil (92 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 – 7.56 (*m*, 1H), 7.31 – 7.27 (*m*, 1H), 7.22 (*ddd*, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (*ddd*, *J* = 12.8, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 6.84 (*s*, 1H), 5.17 (*dt*, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 3.74 (*s*, 3H), 3.54 (*dd*, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 3.49 (*t*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.48 (*t*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.08 (*dt*, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.9, 137.2, 136.2, 127.6, 126.4, 124.5, 124.1, 122.2, 121.6, 120.5, 119.1, 118.8, 118.8, 113.65, 111.5, 111.37, 109.2, 45.3, 32.6, 31.3, 26.1, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₈N₂ONa 277.1317, found 277.1328.

3ah*(E)*-1-(3-(4-bromo-2-(dimethylamino)phenyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₅H₁₉N₂OBr

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 3-bromo-*N,N*-dimethylaniline (**2h**, 2 equiv., 1 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-hexane / ethyl acetate from 85:15 to 50:50) gave the title compound **3ah** in the form of a yellow oil (48.5 mg, 30%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (*d*, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.89 (*s*, 1H), 6.63 (*d*, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.06 (*dt*, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.49 (*t*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.42 (*app. d*, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (*s*, 6H), 2.47 (*t*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.16 – 1.96 (*m*, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 150.2, 130.6, 127.3, 125.1, 124.7, 116.4, 112.3, 110.5, 45.4, 40.7, 35.8, 31.4, 17.6. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₀N₂OBr 323.0759, found 323.0760.

3ai*(E)*-1-(3-(2-(dimethylamino)-4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₆H₂₂N₂O₂

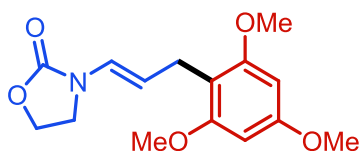
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.5 mmol) with 3-methoxy-*N,N*-dimethylaniline (**2i**, 2 equiv., 1 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-hexane / ethyl acetate from 85:15 to 50:50) gave the title compound **3ai** in the

form of a yellow oil (61.7 mg, 45%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.96 (*m*, 2H), 6.28 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.08 (*dt*, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.82 (*s*, 3H), 3.47 (*t*, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.29 (*dd*, $J = 7.2$ Hz, 0.8 Hz, 2H), 2.93 (*s*, 6H), 2.45 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 173.0, 158.0, 151.0, 130.1, 123.9, 117.5, 111.8, 105.0, 96.6, 55.4, 53.6, 45.5, 41.1, 31.5, 30.0, 17.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 275.1760, found 275.1763.

3ba

(*E*)-3-(3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

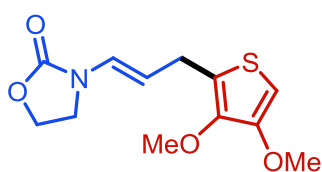


The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.5 mmol) with 1,3,5-trimethoxybenzene (**2a**, 2 equiv., 1 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3ba** in the form of a yellow oil (88 mg, 60%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.70 (*d*, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.15 (*s*, 2H), 4.94 (*dt*, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.38 (*dd*, $J = 8.9, 7.3$ Hz, 2H), 3.83 (*s*, 3H), 3.82 (*s*, 6H), 3.69 – 3.63 (*m*, 2H), 3.34 (*dd*, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 159.7, 158.6, 155.4, 123.9, 109.9, 109.1, 90.6, 62.0, 55.7, 55.3, 42.6, 22.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ 316.1155, found 316.1171. These data are in accordance with the literature.⁴²

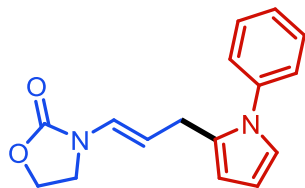
3be

(*E*)-3-(3-(3,4-dimethoxythiophen-2-yl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one

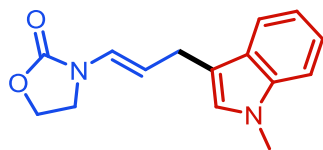
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$



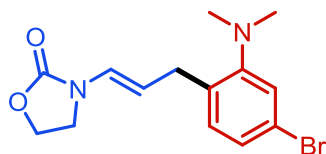
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.5 mmol) with 3,4-dimethoxythiophene (**2e**, 2 equiv., 1 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3be** in the form of a brown oil (78 mg, 58%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.80 (*d*, $J = 14.2$ Hz, 1H), 6.03 (*d*, $J = 0.6$ Hz, 1H), 4.93 (*dt*, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.51 – 4.38 (*m*, 2H), 3.83 (*d*, $J = 0.9$ Hz, 3H), 3.83 (*d*, $J = 0.9$ Hz, 3H), 3.74 – 3.68 (*m*, 2H), 3.47 (*dd*, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 155.4, 150.7, 143.3, 125.4, 125.3, 108.4, 93.0, 62.2, 60.9, 57.1, 42.6, 26.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ 270.0795, found 270.0802.

3bf*(E)*-3-(3-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₁₆H₁₆N₂O₂

The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.5 mmol) with *N*-phenylpyrrole (**2f**, 2 equiv., 1 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3bf** in the form of an orange oil (83 mg, **62%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.43 (*m*, 2H), 7.42 – 7.36 (*m*, 1H), 7.34 – 7.28 (*m*, 2H), 6.80 (*dd*, *J* = 2.8, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.30 – 6.21 (*m*, 1H), 6.14 – 6.06 (*m*, 1H), 4.84 (*dt*, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.37 (*m*, 2H), 3.70 – 3.57 (*m*, 2H), 3.36 (*dt*, *J* = 6.9 Hz, 1.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.3, 140.1, 131.7, 129.2, 127.3, 126.1, 125.1, 122.1, 108.2, 108.2, 107.8, 62.1, 42.5, 27.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₇N₂O₂ 269.1285, found 269.1301.

3bg*(E)*-3-(3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₁₅H₁₆N₂O₂

The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.5 mmol) with *N*-methylindole (**2g**, 2 equiv., 1 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3bg** in the form of an orange oil (78 mg, **61%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.58 (*m*, 1H), 7.35 – 7.32 (*m*, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (*m*, 1H), 7.18 – 7.12 (*m*, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (*s*, 1H), 6.86 (*d*, 1H), 5.08 (*dt*, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (*m*, 2H), 3.78 (*s*, 3H), 3.72 – 3.64 (*m*, 2H), 3.57 (*dd*, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.4, 137.2, 127.5, 126.5, 124.3, 121.7, 119.0, 118.8, 113.3, 110.4, 109.3, 62.1, 42.7, 32.6, 25.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₁₇N₂O₂ 257.1285, found 257.1292. These data are in accordance with the literature.⁴²

3bh*(E)*-3-(3-(4-bromo-2-(dimethylamino)phenyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₁₄H₁₇N₂O₂Br

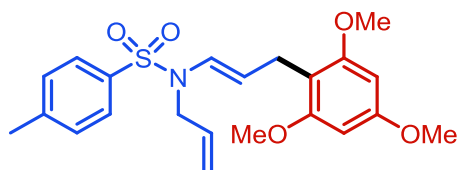
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.5 mmol) with 3-bromo-*N,N*-dimethylaniline (**2h**, 2 equiv., 1 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash

chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3bh** in the form of an orange oil (130 mg, **80%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (*d*, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (*d*, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (*d*, $J = 14.3$ Hz, 1H), 6.64 (*dd*, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.97 (*dt*, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (*m*, 2H), 3.71 (*dd*, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (*dd*, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 2H), 2.94 (*s*, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 155.4, 150.2, 130.5, 126.9, 125.0, 124.8, 112.1, 109.4, 62.1, 42.6, 40.5, 35.4. **HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ 325.0546, found 325.0565.

3ca

(*E*)-*N*-allyl-4-methyl-*N*-(3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$

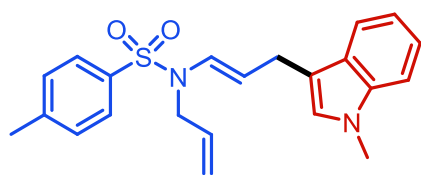


The reaction of *N*-allyl-4-methyl-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl)benzenesulfonamide (**1c**, 0.5 mmol) with 1,3,5-trimethoxybenzene (**2a**, 2 equiv., 1 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3ca** in the form of a green oil (140 mg, **67%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 – 7.58 (*m*, 2H), 7.28 – 7.24 (*m*, 2H), 6.66 (*dt*, $J = 14.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.15 (*s*, 2H), 5.71 – 5.60 (*m*, 1H), 5.14 (*m*, $J = 21.3, 10.3, 1.5$ Hz, 2H), 4.96 (*dt*, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 3.92 (*dt*, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 2H), 3.83 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 6H), 3.28 (*dd*, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 2.42 (*s*, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 158.6, 143.3, 136.5, 132.3, 129.5, 127.0, 126.2, 117.4, 111.8, 109.5, 90.6, 55.7, 55.3, 48.3, 23.3, 21.5. **HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$** Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ 428.1683, found 428.1690.

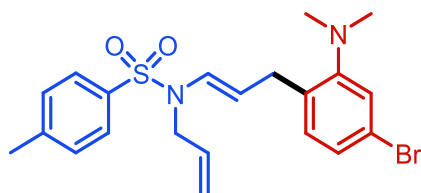
3cg

(*E*)-*N*-allyl-4-methyl-*N*-(3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$



The reaction of *N*-allyl-4-methyl-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl)benzenesulfonamide (**1c**, 0.5 mmol) with *N*-methylindole (**2g**, 2 equiv., 1 mmol) using $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3cg** in the form of a pale orange oil (122 mg, **64%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 – 7.64 (*m*, 2H), 7.55 – 7.49 (*m*, 1H), 7.34 – 7.30 (*m*, 2H), 7.29 – 7.23 (*m*, 2H), 7.09 (*m*, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (*s*, 1H), 6.76 (*d*, $J = 14$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 5.77 – 5.63 (*m*, 1H), 5.26 – 5.14 (*m*, 2H), 5.10 (*dt*, $J = 17.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.02 (*dt*, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 2H), 3.77 (*s*, 3H), 3.52 – 3.47 (*m*, 2H), 2.46 (*s*, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 137.2, 136.3, 132.1, 129.7, 127.6, 127.1, 126.5, 126.5, 121.6, 119.1, 118.6, 117.7, 113.4, 111.7, 109.2, 48.4, 32.6, 26.2, 21.6. **HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$** Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 381.1631, found 381.1632.

3ch*(E)*-*N*-allyl-4-methyl-*N*-(3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamideC₂₁H₂₅N₂O₂SBr

The reaction of *N*-allyl-4-methyl-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl)benzenesulfonamide (**1c**, 0.5 mmol) with 3-bromo-*N,N*-dimethylaniline (**2h**, 2 equiv., 1 mmol) using Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) heated at 100°C according to general procedure (flash chromatography eluent : *n*-pentane / ethyl acetate from 90:10 to 60:40) gave the title compound **3ch** in the form of a orange oil (153 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.63 (*m*, 2H), 7.37 – 7.26 (*m*, 2H), 7.01 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (*d*, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (*dt*, *J* = 14.1, 1.3 Hz, 1H), 6.63 (*dd*, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.68 (*m*, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.27 – 5.11 (*m*, 2H), 4.95 (*dt*, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.99 (*dt*, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 2H), 3.37 (*dd*, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 2H), 2.94 (*s*, 6H), 2.45 (*s*, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 150.2, 143.6, 136.3, 132.0, 130.3, 129.7, 127.2, 127.1, 127.0, 125.1, 117.8, 116.3, 111.9, 110.6, 48.3, 40.5, 35.7, 21.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₆N₂O₂SBr 449.0893, found 449.0902.

VII.3. Hydrosulfonylation of terminal allenamides

VII.3.1. General considerations

All reactions were performed in oven-dried Schlenk flasks under open air. Unless otherwise mentioned, all reagents were purchased from commercial sources, were used without further purification and weighed to air. Allenes were either purchased from commercial sources or synthesized according to methods previously described. HPLC-grade water was systematically used as solvent. ¹H, ¹H{¹⁹F}, ¹³C{¹H} and ¹⁹F{¹H} NMR spectra were recorded with a Bruker® AC-400 MHz spectrometer in CDCl₃ and the residual solvent protons (7.26 for ¹H) or carbons (77.16 for ¹³C) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and the coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: *s*, singlet; *d*, doublet; *dd*, doublet of doublets; *dt*, doublet of triplets; *t*, triplet; *hept*, heptuplet, *m*, multiplet. Electrospray ionization (ESI) high-resolution mass spectra were recorded on a Waters® SYNAPT G2-S (SN : UEB205) high definition mass spectrometer in positive ion mode, from 100 to 1500 Da. Products were dissolved in MeOH or in a basic aqueous solution, depending on the case, and were introduced directly in the spectrometer. The capillary voltage is 3000 V and the cone voltage is 30 V. The source and desolvation temperatures are 100°C and 150°C respectively. The data are reprocessed by the Masslynx 4.1 software. Melting points (m.p.) were manually determined in degree centigrade (°C) with a Buchi® Melting Point M-560.

VII.3.2. General procedure

In a tube of appropriate size was added under open air sodium sulfinate **2** (2 equiv., 0.5 mmol), solvent (0.5 M, 0.5 mL), allene **1** (1 equiv., 0.25 mmol) and trifluoroacetic acid (TFA) (1 equiv., 0.25 mmol). The mixture was stirred at 25°C during 4 hours under open air unless otherwise mentioned. After an aqueous work-up, the organic phase was separated.

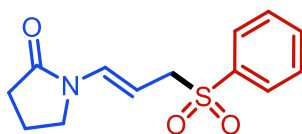
The remaining aqueous layer was further extracted with DCM. The gathered organic layers were then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under vacuum. Then, trichloroethylene (1 equiv., 0.25 mmol) was added as the internal standard to estimate the NMR yield. In most cases analytically pure hydrosulfonylation product can be obtained directly without further purification, however if necessary purification by triethylamine treated silica gel column chromatography was used.

VII.3.3. Characterization of synthesized compounds

3aa

(*E*)-1-(3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₃H₁₅NO₃S

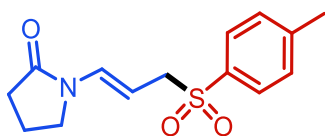


The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3aa** as a white solid (63.0 mg, 95%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.84 (*m*, 2H), 7.68 – 7.63 (*m*, 1H), 7.58 – 7.53 (*m*, 2H), 6.87 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (*dt*, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (*m*, 2H), 2.50 – 2.44 (*m*, 2H), 2.11 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 138.4, 133.9, 131.1, 129.2, 128.4, 96.4, 58.6, 45.0, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆NO₃S 266.0845, found 266.9845. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₅NO₃SNa 288.0665, found 288.0683. **m.p.**: 170-172°C

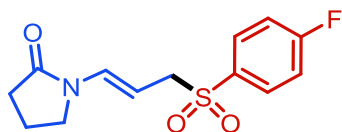
3ab

(*E*)-1-(3-(*p*-tosylprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

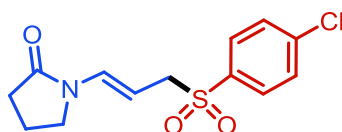
C₁₄H₁₇NO₃S



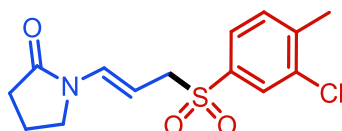
The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with *p*-toluenesulfinic acid sodium salt (**2b**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ab** as a white solid (63.6 mg, 91%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.71 (*m*, 2H), 7.36 – 7.32 (*m*, 2H), 6.87 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.90 (*dt*, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.78 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.51 (*dd*, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 2.47 (*dd*, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 2H), 2.44 (*s*, 3H), 2.17 – 2.08 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 144.9, 135.5, 130.9, 129.8, 128.4, 96.7, 58.6, 45.0, 31.0, 21.7, 17.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₈NO₃S 280.1002, found 280.1009. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₄H₁₇NO₃SNa 302.0821, found 302.0825. **m.p.**: 138-142°C.

3ac*(E)*-1-(3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₃H₁₄FNO₃S

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 4-fluorobenzene sulfinic acid sodium salt (**2c**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ac** as a white solid (63.0 mg, **89%**) according to general procedure. ¹H{¹⁹F} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 – 7.85 (*m*, 2H), 7.25 – 7.21 (*m*, 2H), 6.89 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.88 (*dt*, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.81 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.55 – 3.47 (*m*, 2H), 2.48 (*t*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (*s*), 165.9 (*d*, *J* = 256.6 Hz), 134.5 (*d*, *J* = 3.3 Hz), 131.2 (*d*, *J* = 9.6 Hz), 131.2 (*s*), 116.6 (*d*, *J* = 22.6 Hz), 96.2 (*s*), 58.7 (*s*), 45.0 (*s*), 30.9 (*s*), 17.4 (*s*). ¹⁹F {¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -103.06 (*s*). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₅FNO₃S 284.0751, found 284.0758. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₄FNO₃SNa 306.0571, found 306.0570. **m.p.**: 196-198°C.

3ad*(E)*-1-(3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₃H₁₄ClNO₃S

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 4-chlorobenzene sulfinic acid sodium salt (**2d**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ad** as a white solid (63.7 mg, **85%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 – 7.77 (*m*, 2H), 7.55 – 7.51 (*m*, 2H), 6.91 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (*dt*, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.47 (*m*, 2H), 2.56 – 2.44 (*m*, 2H), 2.19 – 2.06 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 140.7, 136.9, 131.3, 129.9, 129.6, 96.0, 58.6, 45.0, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₅ClNO₃S 300.0456, found 300.0459. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₄ClNO₃SNa 322.0269, found 322.0275. **m.p.**: 205-208°C.

3ae*(E)*-1-(3-((3-chloro-4-methylphenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₄H₁₆ClNO₃S

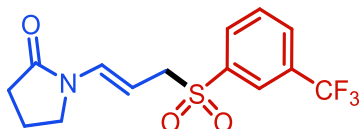
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 3-chloro-4-methylbenzene sulfinic acid sodium salt (**2e**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ae** as a white solid (62.8 mg, **80%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 – 7.80 (*m*, 1H), 7.68 – 7.60 (*m*, 1H), 7.45 – 7.38 (*m*, 1H), 6.87 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (*dt*, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.79 (*dd*, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.52 (*m*, 2H), 2.51 – 2.47 (*m*, 2H), 2.46 (*s*, 3H), 2.18 – 2.09 (*m*, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 143.0, 137.1, 135.4, 131.6, 131.3, 129.1, 126.4, 96.2, 58.7, 45.0, 30.9, 20.5, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{S}$ 314.0612, found 314.0614. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{SNa}$ 336.0432, found 336.0425. **m.p.**: 177-181°C

3af

(*E*)-1-(3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$

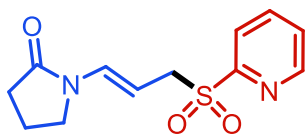


The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 3-trifluoromethylbenzene sulfinic acid sodium salt (**2f**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3af** as a white solid (74.2 mg, 89%) according to general procedure. $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 – 8.05 (*m*, 2H), 7.94 – 7.89 (*m*, 1H), 7.73 (*t*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.81 (*d*, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.87 (*dt*, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 1H), 3.83 (*dd*, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 3.56 – 3.46 (*m*, 2H), 2.46 (*t*, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.4 (*s*), 139.3 (*s*), 131.7 (*s*), 131.6 (*q*, $J = 33.6$ Hz), 131.6 (*q*, $J = 1.1$ Hz), 130.5 (*q*, $J = 3.6$ Hz), 130.1 (*s*), 126.0 (*q*, $J = 3.8$ Hz), 126.0 (*q*, $J = 272$ Hz), 95.7 (*s*), 58.6 (*s*), 44.9 (*s*), 30.8 (*s*), 17.4 (*s*). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -62.87 (*s*). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ 334.0719, found 334.0723. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}$ 356.0539, found 356.0532. **m.p.**: 142-145°C.

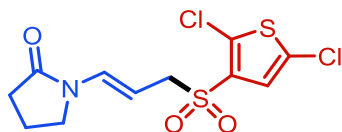
3ag

(*E*)-1-(3-(pyridin-2-ylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

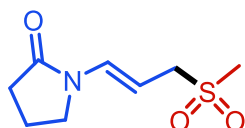
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$



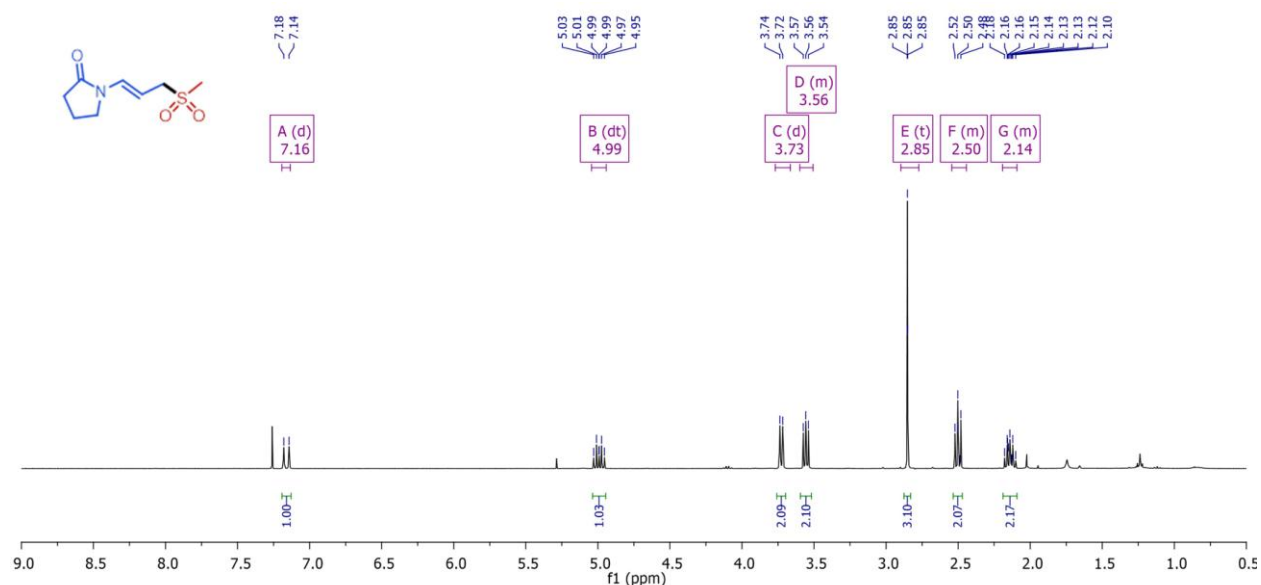
The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with pyridine-2-sulfinic acid sodium salt (**2g**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ag** as a pale brown oil (39.9 mg, 60%) according to a modified procedure, using 2 equiv. of TFA instead of 1 equiv. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (*m*, 1H), 8.11 – 8.02 (*m*, 1H), 7.94 (*m*, 1H), 7.55 (*m*, 1H), 6.95 (*d*, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.89 (*dt*, $J = 14.4, 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (*dd*, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 2H), 3.54 – 3.43 (*m*, 2H), 2.44 (*m*, 2H), 2.16 – 2.01 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 156.8, 150.3, 138.0, 131.4, 127.4, 122.6, 95.7, 54.0, 44.9, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 267.0798, found 267.0805. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ 289.0617, found 289.0619. **m.p.**: 138-140°C.

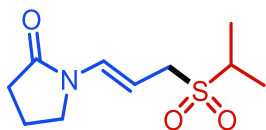
3ah*(E)*-1-(3-((2,5-dichlorothiophen-3-yl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one.C₁₁H₁₁Cl₂NO₃S₂

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with 2,5-dichlorothiophene-3-sulfinic acid sodium salt (**2h**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ah** as a white solid (70.6 mg, **83%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (dt, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 134.8, 132.7, 131.6, 127.9, 126.8, 95.3, 58.0, 45.0, 30.9, 17.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₂Cl₂NO₃S₂ 339.9630, found 339.9634. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₁H₁₁Cl₂NO₃S₂Na 361.9450, found 361.9446. m.p.: 158-161°C.

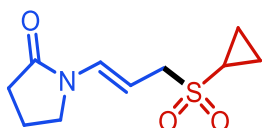
3ai*(E)*-1-(3-(methylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₈H₁₃NO₃S

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with methanesulfinic acid sodium salt (**2i**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ai** as a pale yellow waxy solid (32.0 mg, **63%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.99 (dt, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 2.92 – 2.77 (s, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 130.9, 97.1, 57.0, 45.0, 38.9, 31.0, 17.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₈H₁₄NO₃S 204.0694, found 204.0684.

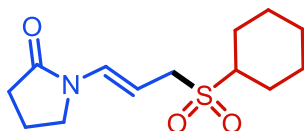
Scheme 198. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) of the hydrosulfonylation compound **3ai**.

3aj*(E)*-1-(3-(isopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₀H₁₇NO₃S

The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with isopropylsulfinic acid sodium salt (**2j**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3aj** as a brown waxy solid (35.3 mg, **61%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.95 (*dt*, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 3.70 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.58 – 3.52 (*m*, 2H), 3.18 (*hept*, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.46 (*m*, 2H), 2.17 – 2.07 (*m*, 2H), 1.36 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 130.5, 96.7, 51.9, 51.1, 45.1, 31.0, 17.4, 15.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₈NO₃S 232.1002, found 232.1011. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₇NO₃SNa 254.0821, found 254.0824.

3ak*(E)*-1-(3-(cyclopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₀H₁₅NO₃S

The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with cyclopropylsulfinic acid sodium salt (**2k**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ak** as a pale yellow solid (49.3 mg, **86%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.01 (*dt*, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 3.76 (*dd*, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.60 – 3.54 (*m*, 2H), 2.55 – 2.48 (*m*, 2H), 2.40 (*tt*, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (*m*, 2H), 1.27 – 1.20 (*m*, 2H), 1.08 – 1.00 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 130.7, 97.0, 56.0, 45.1, 31.0, 28.2, 17.4, 4.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₆NO₃S 230.0845, found 230.0851. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₅NO₃SNa 252.0665, found 252.0663. **m.p.**: 109–113°C.

3al*(E)*-1-(3-(cyclohexylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₃H₂₁NO₃S

The reaction of *N*-allyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with cyclohexylsulfinic acid sodium salt (**2l**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3al** as a white solid (54.3 mg, **80%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.91 (*dt*, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.53 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (*tt*, *J* = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (*t*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.15–2.09 (*m*, 2H), 2.07 (*m*, 2H), 1.88 (*m*, 2H), 1.68 (*m*, 1H), 1.58–1.44 (*m*, 2H), 1.32–1.11 (*m*, 3H).

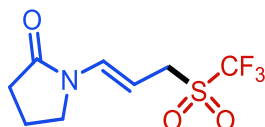
VII. Partie expérimentale

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 130.5, 96.6, 59.2, 51.9, 45.0, 31.0, 25.0, 25.0, 24.9, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ 272.1315, found 272.1321. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ 294.1134, found 294.1134. **m.p.**: 141-144°C.

3am

(*E*)-1-(3-((trifluoromethyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$

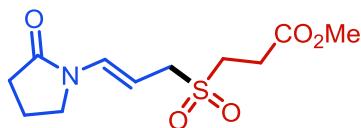


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with sodium triflinate (**2m**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3am** as a white solid (46.9 mg, 73%) according to general procedure. $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (*d*, J = 14.6 Hz, 1H), 4.81 (*dt*, J = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 4.01 (*dd*, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.50 (*m*, 2H), 2.51 (*m*, 2H), 2.21 – 2.10 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (*s*), 133.1 (*s*), 119.8 (*q*, J = 328.7 Hz), 91.2 (*s*), 52.7 (*s*), 44.9 (*s*), 30.8 (*s*), 17.4 (*s*). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -76.09 (*s*). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ 258.0406, found 258.0411. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}$ 280.0226, found 280.0216. **m.p.**: 88-92°C.

3an

Methyl (*E*)-3-((3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)sulfonyl)propanoate

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$

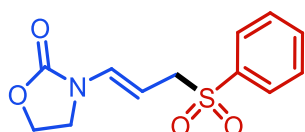


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with sodium 1-methyl 3-sulfonopropanoate (**2n**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3an** as a white solid (48.2 mg, 70%) according to general procedure. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.18 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.95 (*dt*, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 3.76 (*d*, J = 7.7 Hz, 2H), 3.72 (*s*, 3H), 3.55 (*t*, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (*t*, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (*t*, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (*t*, J = 8.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.6, 170.9, 131.1, 96.4, 55.8, 52.5, 46.3, 45.0, 31.0, 26.6, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$ 276.0900, found 276.0905. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{SNa}$ 298.0733, found 298.0720. **m.p.**: 104-107°C.

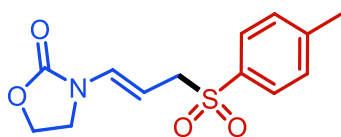
3ba

(*E*)-3-(3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one

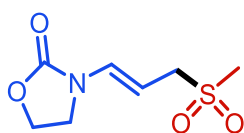
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$



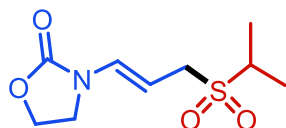
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ba** as a white solid (60.1 mg, 90%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 – 7.85 (*m*, 2H), 7.70 – 7.64 (*m*, 1H), 7.60 – 7.54 (*m*, 2H), 6.68 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.81 (*dt*, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.43 (*m*, 2H), 3.80 (*dd*, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.75 – 3.68 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 154.9, 138.3, 134.0, 131.5, 129.3, 128.3, 95.6, 62.3, 58.1, 42.3. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₄NO₄S 268.0638, found 268.0643. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₂H₁₃NO₄SNa 290.0457, found 290.0452. **m.p.**: 135-138°C.

3bb*(E)*-3-(3-tosylprop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₁₃H₁₅NO₄S

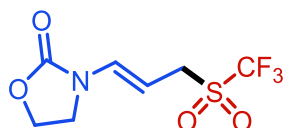
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with *p*-toluenesulfinic acid sodium salt (**2b**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bb** as a white solid (56.3 mg, 80%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.71 (*m*, 2H), 7.37 – 7.31 (*m*, 2H), 6.66 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.80 (*dt*, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (*m*, 2H), 3.77 (*dd*, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 3.71 (*dd*, *J* = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 2.45 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.0, 145.1, 135.4, 131.4, 130.0, 128.4, 96.1, 62.4, 58.3, 42.4, 21.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆NO₄S 282.0800, found 282.0802. [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₅NO₄SNa 304.0619, found 304.0632. **m.p.**: 173-177°C.

3bi*(E)*-3-(3-(isopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₇H₁₁NO₄S

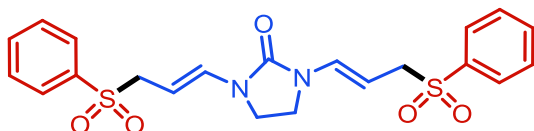
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with methanesulfinic acid sodium salt (**2i**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bi** as a white solid (26.2 mg, 51%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.91 (*dt*, *J* = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.48 (*m*, 2H), 3.78 (*dd*, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 2H), 3.74 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.88 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.2, 131.5, 96.3, 62.5, 56.6, 42.4, 39.1. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₇H₁₁NO₄SNa 228.0306, found 228.0313. **m.p.**: 156-158°C

3bj*(E)*-3-(3-(isopropylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₉H₁₅NO₄S

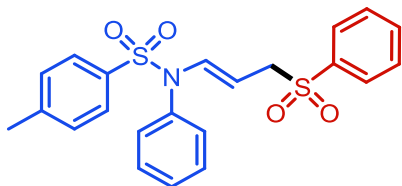
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with isopropylsulfinic acid sodium salt (**2j**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bj** as a pale yellow solid (33.2 mg, 57%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.88 (*dt*, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 4.52 – 4.46 (*m*, 2H), 3.78 (*dd*, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 2H), 3.71 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.20 (*hept*, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.40 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.0, 131.0, 95.7, 62.4, 51.4, 51.4, 42.3, 15.3. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₉H₁₅NO₄SNa 256.0619, found 256.0630. **m.p.**: 190-192°C.

3bm*(E)*-3-(3-((trifluoromethyl)sulfonyl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-oneC₇H₈F₃NO₄S

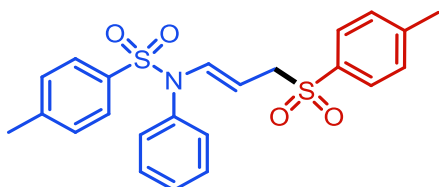
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.25 mmol) with sodium triflate (**2m**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3bm** as a white solid (40.8 mg, 63%) according to general procedure. ¹H{¹⁹F} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (*d*, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.74 (*dt*, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (*m*, 2H), 4.01 (*dd*, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 3.82 – 3.75 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (*s*), 133.7 (*s*), 119.7 (*q*, *J* = 328.4 Hz), 90.6 (*s*), 62.4 (*s*), 52.3 (*s*), 42.2 (*s*). ¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -76.02 (*s*). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₇H₉F₃NO₄S 260.0199, found 260.0210. [M+Na]⁺ Calcd for C₇H₈F₃NO₄SNa 282.0018, found 282.0027. **m.p.**: 118-120°C.

3ca*1,3*-bis((*E*)-3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)imidazolidin-2-oneC₂₁H₂₂N₂O₅S₂

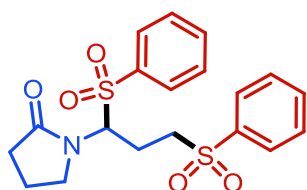
The reaction of *N,N*-diallenyl-2-imidazolidinone (**1c**, 0.25 mmol) with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3ca** as a white solid (70 mg, 60%) according to a modified procedure, using 2 equiv. of TFA and 4 equiv. of PhSO₂Na in a mixture H₂O/THF 1:1 (0.5M) as the solvent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.83 (*m*, 4H), 7.69 – 7.62 (*m*, 2H), 7.59 – 7.52 (*m*, 4H), 6.76 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.70 (*dt*, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 2H), 3.79 (*dd*, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 4H), 3.62 (*s*, 4H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 152.3, 138.5, 134.0, 131.7, 129.3, 128.4, 93.4, 58.5, 39.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₅S₂ 447.1043, found 447.1048. **m.p.**: 182-183°C.

3da*(E)*-4-methyl-*N*-phenyl-*N*-(3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamideC₂₂H₂₁NO₄S₂

The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1d**, 0.25 mmol) with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3da** as a pale brown oil (64.1 mg, 60%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 – 7.74 (*m*, 2H), 7.69 – 7.64 (*m*, 1H), 7.57 – 7.50 (*m*, 2H), 7.48 – 7.43 (*m*, 2H), 7.42 – 7.33 (*m*, 3H), 7.31 – 7.26 (*m*, 2H), 7.05 (*d*, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (*m*, 2H), 4.22 (*dt*, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 3.72 (*dd*, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H), 2.47 (*s*, *J* = 15.8 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144.4, 138.1, 136.7, 135.5, 135.3, 133.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 129.1, 128.5, 127.5, 96.1, 58.1, 21.7. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₂NO₄S₂ 428.0985, found 428.0982. [M+Na]⁺ Calcd for C₂₂H₂₁NO₄S₂Na 450.0804, found 450.0791.

3db*(E)*-4-methyl-*N*-phenyl-*N*-(3-tosylprop-1-en-1-yl)benzenesulfonamideC₂₃H₂₃NO₄S₂

The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1d**, 0.25 mmol) with *p*-toluenesulfinic acid sodium salt (**2b**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3db** as a pale brown oil (38.6 mg, 35%) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 – 7.59 (*m*, 2H), 7.49 – 7.42 (*m*, 2H), 7.40 – 7.32 (*m*, 3H), 7.32 – 7.28 (*m*, 2H), 7.28 – 7.24 (*m*, 2H), 7.02 (*d*, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (*m*, 2H), 4.21 (*dt*, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 3.66 (*dd*, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H), 2.46 (*s*, 3H), 2.45 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144.8, 144.4, 136.7, 135.7, 135.4, 135.4, 130.1, 129.8, 129.8, 129.6, 128.6, 127.7, 121.8, 96.4, 58.3, 21.8, 21.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₄NO₄S₂ 442.1141, found 442.1135.

4aa*(RS)*-1-(1,3-bis(phenylsulfonyl)propyl)pyrrolidin-2-oneC₁₉H₂₁NO₅S₂

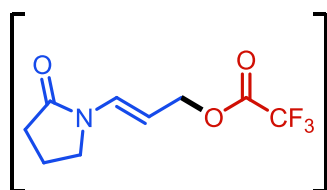
VII. Partie expérimentale

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.25 mmol) with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**, 4 equiv., 1 mmol) afforded the corresponding double hydrosulfonylation product **4aa** as an off-white solid (83.54 mg, **82%**) according to a modified procedure. The reaction was performed at 40°C over two days under open air with 4 equiv. of TFA, 4 equiv. of PhSO₂Na and H₂O/THF 1:1 (0.25M) as the solvent. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 – 7.89 (*m*, 2H), 7.85 – 7.81 (*m*, 2H), 7.73 – 7.64 (*m*, 2H), 7.63 – 7.52 (*m*, 4H), 5.24 (*dd*, *J* = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (*m*, 1H), 3.39 – 3.32 (*m*, 1H), 3.22 (*ddd*, *J* = 14.1, 10.9, 6.2 Hz, 1H), 2.94 (*ddd*, *J* = 14.2, 10.7, 4.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.41 (*app. m*, expected 2x *dddd*, 2H), 2.27 – 2.16 (*m*, 1H), 2.05 – 1.90 (*m*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.5, 138.3, 136.2, 134.8, 134.4, 129.8, 129.4, 128.8, 128.2, 69.4, 52.4, 42.9, 31.1, 30.1, 18.5, 18.3. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₂NO₅S₂ 408.0939, found 408.0945. **m.p.**: 197-199°C.

Intermediate A

(*E*)-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl 2,2,2-trifluoroacetate

C₉H₁₀F₃NO₃

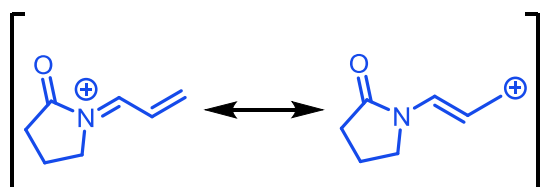


¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₆): δ 7.32 (*d*, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.13 (*dt*, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 4.95 (*dd*, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.57 – 3.50 (*m*, 2H), 2.41 (*m*, 2H), 2.11 (*m*, 2H). ¹⁹F {¹H} NMR (377 MHz, THF-*d*₆): δ -76.31 (*s*).

Intermediate B

(*E*)-1-allylidene-2-oxopyrrolidin-1-ium

C₇H₁₀NO⁺

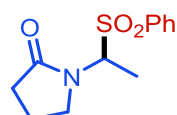


HRMS (ESI) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₇H₁₀NO⁺ 124.0757, found 124.0758.

3'aa

(*RS*)-1-(1-(phenylsulfonyl)ethyl)pyrrolidin-2-one

C₁₂H₁₅NO₃S



The reaction of *N*-vinyl-2-pyrrolidinone (**1'a**, 0.25 mmol) with benzenesulfinic acid sodium salt (**2a**, 2 equiv., 0.5 mmol) afforded the corresponding hydrosulfonylation product **3'aa** as a white solid (38 mg, **60%**) according to general procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.85 (*m*, 2H), 7.67 – 7.61 (*m*, 1H), 7.57 – 7.50 (*m*, 2H), 5.39 (*q*, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (*ddd*, *J* = 9.7, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 3.43 (*ddd*, *J* = 9.7, 7.8, 6.6 Hz, 1H), 2.19 (*ddd*, *J* = 8.1, 5.1, 3.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.90 (*m*, 1+2H), 1.63 (*d*, *J* = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 136.6, 134.3, 129.2, 128.9, 67.1, 42.9, 30.3, 18.4, 10.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ 254.0845, found 254.0850. These data are in accordance with the literature.¹⁹³

VII.4. Hydrothiolation of terminal allenamides

VII.4.1. General considerations

All reactions were performed in oven-dried Schlenk flasks under nitrogen. Unless otherwise mentioned, all reagents were purchased from commercial sources, were used without further purification and weighed to air. Allenes were either purchased from commercial sources or synthesized according to methods previously described. HPLC-grade water was systematically used as solvent. ^1H , $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H},^{19}\text{F}\}$ and $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were recorded with a Bruker® AC-400 MHz spectrometer in CDCl_3 and the residual solvent protons (7.26 for ^1H) or carbons (77.16 for ^{13}C) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and the coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: *s*, singlet; *d*, doublet; *dd*, doublet of doublets; *dt*, doublet of triplets; *t*, triplet; *hept*, heptuplet, *m*, multiplet. Electrospray ionization (ESI) high-resolution mass spectra were recorded on a Waters® SYNAPT G2-S (SN : UEB205) high definition mass spectrometer in positive ion mode, from 100 to 1500 Da. Products were dissolved in MeOH or in a basic aqueous solution, depending on the case, and were introduced directly in the spectrometer. The capillary voltage is 3000 V and the cone voltage is 30 V. The source and desolvation temperatures are 100°C and 150°C respectively. The data are reprocessed by the Masslynx 4.1 software. Melting points (m.p.) were manually determined in degree centigrade (°C) with a Buchi® Melting Point M-560.

VII.4.2. General procedure

General procedure A. (0.2 mmol scale reaction). In a flame-dried Schlenk tube of appropriate size was added the copper catalyst (5 mol%) under a stream of nitrogen. After a vacuum and backfill cycle, the solvent (1 M) was then added, followed by the allenamide/enamide (1.0 equiv, 0.2 mmol) and then the thiol (1.0 equiv, 0.2 mmol for mono hydrothiolation or 2.0 equiv, 0.4 mmol for double hydrothiolation), when liquids. If the thiol and allenamide/enamide are solids, they are introduced at the beginning, simultaneously with the catalyst. The addition of the thiol immediately changed the color of the reaction mixture. The mixture was stirred at 25 °C for 2 hours. After basic aqueous work-up using either NaOH 2 N or sat. Na_2CO_3 depending on the pKa of the thiol involved in the reaction, the organic phase was separated. The remaining aqueous phase was further extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. Then, trichloroethylene (1.0 equiv, 0.2 mmol) was added as the internal standard to estimate the ^1H NMR yield. In most cases, the analytically pure hydrothiolation product could be obtained directly without further purification; however, purification by triethylamine-treated silica gel column chromatography was used if necessary.

¹⁹³ J. Yang, Z. Sun, K. Yan, H. Dong, H. Dong, J. Cui, X. Gong, S. Han, L. Huang, J. Wen, *Green Chem.*, 2021, 23, 2756-2762.

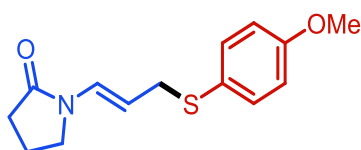
General procedure B. (0.2 mmol scale reaction). In a flame-dried Schlenk tube of appropriate size was added the copper catalyst (5 mol%) under a stream of nitrogen. After a vacuum and backfill cycle, the solvent (1 M) was then added, followed by the allenamide/enamide (1.0 equiv, 0.2 mmol) and then the thiol (1.0 equiv, 0.2 mmol), when liquids. If the thiol and allenamide/enamide are solids, they are introduced at the beginning, simultaneously with the catalyst. The addition of the thiol immediately changed the color of the reaction mixture. The mixture was stirred at 25 °C for 2 hours. Then, allenamide/enamide (1.0 equiv, 0.2 mmol) is added to the reaction mixture and stirring continued for another 2 hours. After basic aqueous work-up using either NaOH 2 N or sat. Na₂CO₃ depending on the pK_a of the thiol involved in the reaction, the organic phase was separated. The remaining aqueous phase was further extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. Then, trichloroethylene (1.0 equiv, 0.2 mmol) was added as the internal standard to estimate the ¹H NMR yield. In most cases, the analytically pure hydrothiolation product could be obtained directly without further purification; however, purification by triethylamine-treated silica gel column chromatography was used if necessary.

VII.4.3. Characterization of synthesized compounds

3aa

(*E*)-1-(3-((4-methoxyphenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₄H₁₇NO₂S

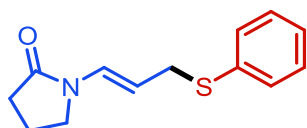


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-methoxythiophenol (**2a**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3aa** as an off-white oil (39.5 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.29 (*m*, 2H), 6.90 – 6.80 (*d*, 1H + *m*, 2H), 4.95 (*dt*, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (*s*, 3H), 3.50 (*dd*, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 2H), 3.48 – 3.44 (*m*, 2H), 2.45 (*m*, 2H), 2.12 – 2.02 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 159.3, 134.1, 126.0, 125.8, 114.7, 107.5, 55.5, 45.3, 37.2, 31.3, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₈NO₂S 264.1058, found 264.1053.

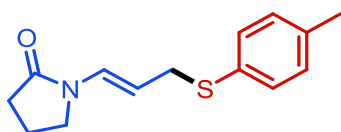
3ab

(*E*)-1-(3-(phenylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

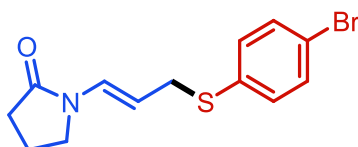
C₁₃H₁₅NOS



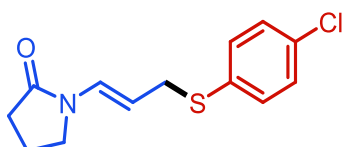
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with thiophenol (**2b**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ab** as an off-white oil (32.7 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 – 7.20 (*m*, 4H), 7.15 – 7.09 (*m*, 1H), 6.91 (*d*, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.92 (*dt*, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 3.55 (*dd*, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 3.44 – 3.35 (*m*, 2H), 2.39 (*m*, 2H), 2.07 – 1.97 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 135.9, 130.1, 129.1, 126.5, 126.4, 106.9, 45.3, 35.1, 31.3, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆NOS 234.0940, found 234.0947.

3ac*(E)*-1-(3-(*p*-tolylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one,C₁₄H₁₇NOS

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-methylthiophenol (**2c**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ac** as an off-white oil (39.2 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.21 (*m*, 2H), 7.12 – 7.06 (*m*, 2H), 6.93 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.97 (*dt*, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.56 (*dd*, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 3.49 – 3.42 (*m*, 2H), 2.45 (*m*, 2H), 2.31 (*s*, 3H), 2.12 – 2.03 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 136.7, 132.0, 130.9, 129.8, 126.2, 107.2, 45.2, 35.5, 31.2, 21.2, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₈NOS 248.1109, found 248.1108.

3ad*(E)*-1-(3-((4-bromophenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₃H₁₄BrNOS

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-bromothiophenol (**2d**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ad** as an off-white oil (38.7 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.36 (*m*, 2H), 7.21 – 7.16 (*m*, 2H), 6.98 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.94 (*dt*, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.59 (*dd*, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (*m*, 2H), 2.46 (*m*, 2H), 2.09 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 135.1, 132.1, 131.5, 126.6, 120.4, 106.4, 45.2, 35.1, 31.2, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₅BrNOS 312.0052, found 312.0058.

3ae*(E)*-1-(3-((4-chlorophenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-oneC₁₃H₁₄ClNOS

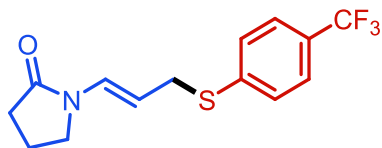
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-chlorothiophenol (**2e**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ae** as an off-white oil (40.2 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (*s*, 4H), 6.96 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.93 (*dt*, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 3.58 (*dd*, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 3.49 – 3.42 (*m*, 2H), 2.45 (*m*, 2H), 2.12 – 2.00 (*m*, 2H).

VII. Partie expérimentale

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 134.3, 132.4, 131.4, 129.1, 126.5, 106.4, 45.2, 35.2, 31.2, 17.4.
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNOS}$ 268.0557, found 268.0555.

3af

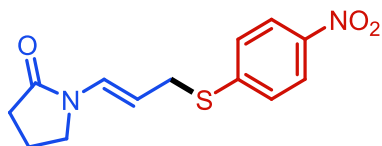
(*E*)-1-(3-((4-trifluoromethylphenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one
 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NOS}$



The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-trifluoromethylthiophenol (**2f**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3af** as an off-white oil (44 mg, 73%). $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 – 7.47 (*m*, 2H), 7.39 – 7.32 (*m*, 2H), 7.07 (*d*, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.98 (*dt*, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.68 (*dd*, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H), 3.52 – 3.43 (*m*, 2H), 2.49 (*m*, 2H), 2.14 – 2.04 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 141.70 (*d*, $J = 1.4$ Hz), 128.1, 127.0, 124.2 (*q*, $J = 272$ Hz), 125.8 (*q*, $J = 3.8$ Hz), 127.8 (*q*, $J = 32$ Hz), 105.7, 45.2, 33.7, 31.2, 17.5. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -62.41. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NOS}$ 302.0821, found 302.0825.

3ag

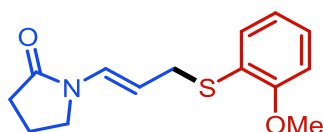
(*E*)-1-(3-((4-nitrophenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one
 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$



The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-nitrothiophenol (**2g**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ag** as an off-white oil (45.1 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 – 8.06 (*m*, 2H), 7.36 – 7.29 (*m*, 2H), 7.12 (*d*, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.95 (*dt*, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.73 (*dd*, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 2H), 3.46 (*m*, 2H), 2.46 (*m*, 2H), 2.20 – 1.99 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 146.9, 145.2, 127.4, 126.8, 124.0, 104.7, 45.1, 33.1, 31.1, 17.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 279.0798, found 279.0805.

3ah

(*E*)-1-(3-((2-methoxyphenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one
 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$



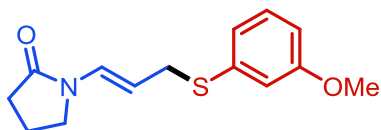
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 2-methoxythiophenol (**2h**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ah** as an off-white oil (32.1 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (*dd*, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (*ddd*, *J* = 8.2, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.90 (*td*, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (*dd*, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.97 (*dt*, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 3.60 (*dd*, *J* = 7.6, 0.5 Hz, 2H), 3.51 – 3.28 (*m*, 2H), 2.44 (*m*, 2H), 2.11 – 2.00 (*m*, 2H). **¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 173.1, 157.9, 131.1, 128.0, 126.3, 123.7, 121.0, 110.7, 107.0, 55.9, 45.2, 33.4, 31.2, 17.5. **HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺** Calcd for C₁₄H₁₈NO₂S 264.1053, found 264.1052.

3ai

(*E*)-1-(3-((3-methoxyphenyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₄H₁₇NO₂S

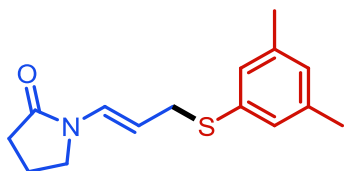


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 3-methoxythiophenol (**2i**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ai** as an off-white oil (27.9 mg, 53%). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.20 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.91 (*ddd*, *J* = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (*m*, 1H), 6.73 (*ddd*, *J* = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.99 (*dt*, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 3.79 (*s*, 3H), 3.63 (*dd*, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 3.51 – 3.45 (*m*, 2H), 2.46 (*m*, 2H), 2.09 (*m*, 2H). **¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 173.2, 159.9, 137.4, 129.9, 126.5, 121.9, 115.1, 112.2, 106.8, 55.4, 45.3, 34.8, 31.2, 17.5. **HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺** Calcd for C₁₄H₁₈NO₂S 264.1053, found 264.1055.

3aj

(*E*)-1-(3-(*p*-tolylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one,

C₁₅H₁₉NOS

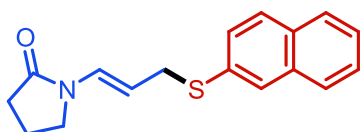


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 3,5-dimethylthiophenol (**2j**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3aj** as an off-white oil (39.2 mg, 75%). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 6.98 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.94 (*m*, 2H), 6.81 (*m*, 1H), 4.98 (*dt*, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 3.60 (*dd*, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 3.49 – 3.42 (*m*, 2H), 2.45 (*m*, 2H), 2.27 (*s*, 6H), 2.13 – 2.00 (*m*, 2H). **¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ 173.1, 138.5, 135.4, 128.3, 127.5, 126.3, 106.9, 45.2, 34.9, 31.2, 21.3, 17.5. **HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺** Calcd for C₁₅H₂₀NOS 262.1266, found 262.1257.

3ak

(*E*)-1-(3-(naphthalen-2-ylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₇H₁₇NOS



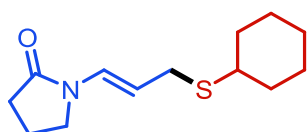
VII. Partie expérimentale

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 2-naphthalenethiol (**2k**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ak** as an off-white oil (35.1 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 – 7.71 (*m*, 4H), 7.50 – 7.38 (*m*, 3H), 7.04 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.02 (*dt*, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 3.73 (*dd*, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.44 (*m*, 2H), 2.44 (*m*, 2H), 2.04 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 133.8, 133.4, 132.0, 128.5, 127.8, 127.8, 127.8, 127.2, 126.6, 126.5, 125.9, 106.90, 45.2, 34.8, 31.2, 17.4 (s). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₈NOS 284.1104, found 284.1110.

3al

(*E*)-1-(3-(cyclohexylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₃H₂₁NOS

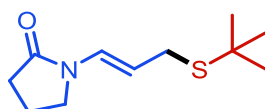


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with cyclohexylthiol (**2l**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3al** as an off-white oil (39.3mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.97 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.97 (*dt*, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (*m*, 2H), 3.24 (expected *dd*, observed *d*, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.67 – 2.58 (*m*, 1H), 2.54 – 2.46 (*m*, 2H), 2.20 – 2.07 (*m*, 2H), 1.98 – 1.91 (*m*, 2H), 1.77 (*m*, 2H), 1.61 (*m*, 2H), 1.40 – 1.27 (*m*, 5H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 125.2, 108.7, 45.3, 42.5, 33.5, 31.3, 30.5, 26.0, 25.9, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₂₂NOS 240.1422, found 240.1422.

3am

(*E*)-1-(3-(*tert*-butylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₁H₁₉NOS

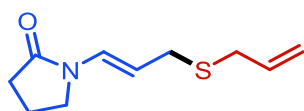


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 2-methyl-2-propanethiol (**2m**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3am** as an off-white oil (25.6 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.99 (*dt*, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 3.52 (*m*, 2H), 3.29 (expected *dd*, observed *d*, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (*m*, 2H), 2.17 – 2.07 (*m*, 2H), 1.35 (*s*, 9H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 125.5, 108.3, 45.3, 42.9, 31.3, 31.1, 29.2, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₂₀NOS 214.1266, found 214.1264.

3an

(*E*)-1-(3-(allylthio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₀H₁₅NOS

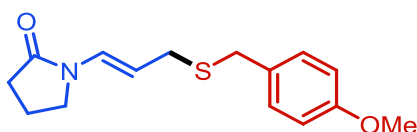


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with allyl mercaptan (**2n**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3an** as an off-white oil (25.6 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.81 – 5.69 (*m*, 1H), 5.14 – 5.03 (*m*, 2H), 4.88 (*dt*, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.47 (*m*, 2H), 3.14 (*dd*, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 3.09 – 3.06 (*m*, 2H), 2.46 (*m*, 2H), 2.14 – 2.04 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 155.8, 125.9, 107.6, 45.2, 32.0, 31.2, 31.1, 28.5, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₆NOS 198.0947, found 198.0950.

3ao

(*E*)-1-(3-((4-methoxybenzyl)thio)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one

C₁₅H₁₉NO₂S

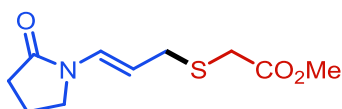


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-methoxybenzylthiol (**2o**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ao** as an off-white oil (42.7 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 – 7.19 (*m*, 2H), 6.92 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (*m*, 2H), 4.88 (*dt*, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (*s*, 3H), 3.62 (*s*, 2H), 3.53 – 3.43 (*m*, 2H), 3.10 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (*m*, 2H), 2.16 – 2.05 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 158.7, 130.3, 130.1, 125.8, 114.0, 107.9, 55.4, 45.3, 34.8, 31.7, 31.3, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₀NO₂S 278.1215, found 278.1214.

3ap

Methyl (*E*)-2-((3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)thio)acetate

C₁₀H₁₅NO₃S

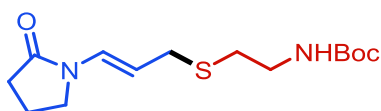


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with methyl 2-mercaptoacetate (**2p**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ap** as an off-white oil (28.9 mg, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.89 (*dt*, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 3.72 (*s*, 3H), 3.55 – 3.47 (*m*, 2H), 3.31 (expected *dd*, observed *d*, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.17 (*s*, 2H), 2.48 (*m*, 2H), 2.16 – 2.06 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 171.1, 126.7, 106.5, 52.5, 45.2, 32.9, 32.0, 31.2, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₆NO₃S 230.0851, found 230.0846.

3aq

Tert-butyl (*E*)-2-((3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)thio)ethylcarbamate

C₁₄H₂₄N₂O₃S

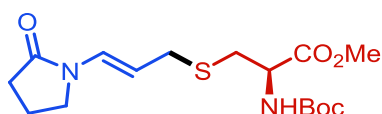


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 2-(*boc*-amino)ethanethiol (**2q**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3aq** as an off-white oil (40.9 mg, **68%**). 2-(*boc*-amino)ethanethiol was synthesized following a reported procedure. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (*dt*, *J* = 14.65, 7.68 Hz, 1H + *s*, 1H), 3.53 – 3.45 (*m*, 2H), 3.26 (*dd*, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 3.18 (expected *dd*, observed *d*, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (*t*, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (*m*, 2H), 2.15 – 2.04 (*m*, 2H), 1.41 (*s*, 9H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 155.8, 125.9, 107.6, 79.4, 60.4, 45.2, 39.7, 32.0, 31.2, 28.4, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₅N₂O₃S 301.1580, found 301.1590.

3ar

Methyl (*E*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)-*L*-cysteinate

C₁₆H₂₆N₂O₅S

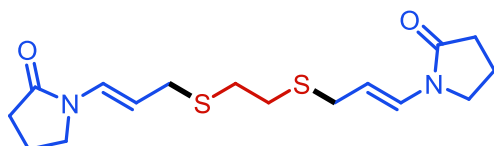


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-cysteinate (**2r**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ar** as an off-white oil (41.6 mg, **58%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.30 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.89 (*dt*, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 4.51 (*dd*, *J* = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 3.76 (*s*, 3H), 3.51 (*m*, 2H), 3.20 (*m*, 2H), 2.90 (*m*, 2H), 2.48 (*m*, 2H), 2.16 – 2.05 (*m*, 2H), 1.44 (*s*, 9H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 171.7, 155.2, 126.3, 107.1, 80.3, 52.8, 45.3, 33.4, 33.1, 31.2, 29.8, 28.4, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₇N₂O₅S 359.1641, found 359.1642.

3as

1,1'-((1*E*,1'*E*)-(ethane-1,2-diylbis(sulfanediyl))bis(prop-1-ene-3,1-diyl))bis(pyrrolidin-2-one)

C₁₆H₂₄N₂O₂S₂



The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.4 mmol) with ethane-1,2-dithiol (**2s**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to general procedure B afforded the corresponding hydrothiolation compound **3as** as an off-white oil (60.6 mg, **89%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.93 (*dt*, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 2H), 3.57 – 3.47 (*m*, 4H), 3.22 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.66 (*s*, 4H), 2.49 (*m*, 4H), 2.11 (*m*, 4H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 125.9, 107.8, 45.3, 32.5, 31.2, 30.8, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₅N₂O₂S₂ 341.1352, found 341.1348.

3at

1,1'-((1*E*,1'*E*)-(butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(prop-1-ene-3,1-diyl))bis(pyrrolidin-2-one)

C₁₈H₂₈N₂O₂S₂

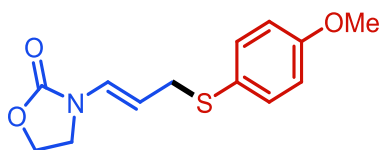


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.4 mmol) with butane-1,4-dithiol (**2t**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure B afforded the corresponding hydrothiolation compound **3at** as an off-white oil (51.6 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.91 (*dt*, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 2H), 3.54 – 3.46 (*m*, 4H), 3.17 (*dd*, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 4H), 2.52 – 2.41 (*m*, 8H), 2.17 – 2.04 (*m*, 4H), 1.67 – 1.59 (*m*, 4H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 125.5, 108.1, 45.3, 32.2, 31.3, 30.5, 28.4, 17.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₉N₂O₂S₂ 369.1665, found 369.1662.

3ba

(*E*)-3-(3-((4-methoxyphenyl)thio)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one

C₁₃H₁₅NO₃S

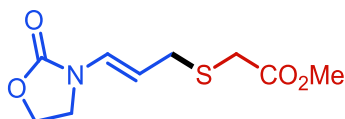


The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with 4-methoxythiophenol (**2a**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ba** as an off-white oil (28.7 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.30 (*m*, 2H), 6.88 – 6.79 (*m*, 2H), 6.62 (*d*, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.84 (*dt*, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (*m*, 2H), 3.79 (*s*, 3H), 3.65 (*m*, 2H), 3.53 – 3.45 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 159.4, 155.2, 134.2, 126.3, 125.1, 114.7, 106.3, 62.2, 55.4, 42.6, 36.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆NO₃S 266.0845, found 266.0850.

3bp

Methyl (*E*)-2-((3-(2-oxooxazolidin-3-yl)allyl)thio)acetate

C₉H₁₃NO₄S

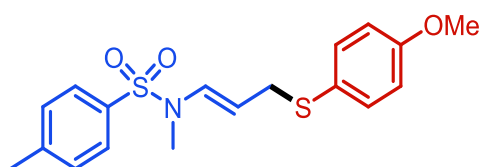


The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with methyl 2-mercaptoacetate (**2p**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3bp** as an off-white oil (26.8 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 6.75 (*d*, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.88 (*dt*, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.44 (*m*, 2H), 3.79 (*m*, 2H), 3.67 (*s*, 3H), 3.35 (*dd*, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 3.24 (*s*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 171.4, 155.8, 128.0, 105.8, 63.2, 52.3, 43.2, 32.6, 32.0. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₉H₁₃NNaO₄S 254.0463, found 254.0464.

3ca

(*E*)-*N*-(3-((4-methoxyphenyl)thio)prop-1-en-1-yl)-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide

C₁₈H₂₁NO₃S₂

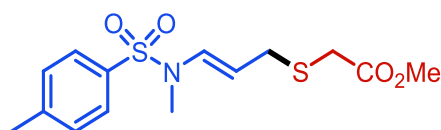


The reaction of *N*,4-dimethyl-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl)benzenesulfonamide (**1c**, 0.2 mmol) with 4-methoxythiophenol (**2a**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3ca** as an orange oil (52.3 mg, 72%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone-*d*6): δ 7.55 – 7.50 (*m*, 2H), 7.39 – 7.34 (*m*, 2H), 7.34 – 7.29 (*m*, 2H), 6.92 – 6.86 (*m*, 2H), 6.79 (*d*, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.83 (*dt*, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 3.80 (*s*, 3H), 3.54 (*dd*, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 2.81 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone-*d*6): δ 160.0, 144.7, 135.6, 134.3, 131.0, 130.6, 127.7, 126.5, 115.3, 107.3, 55.6, 36.4, 32.6, 21.4. HRMS (ESI) *m/z*: [**M+H**]⁺ Calcd for C₁₈H₂₂NO₃S₂ 364.1036, found 364.1035.

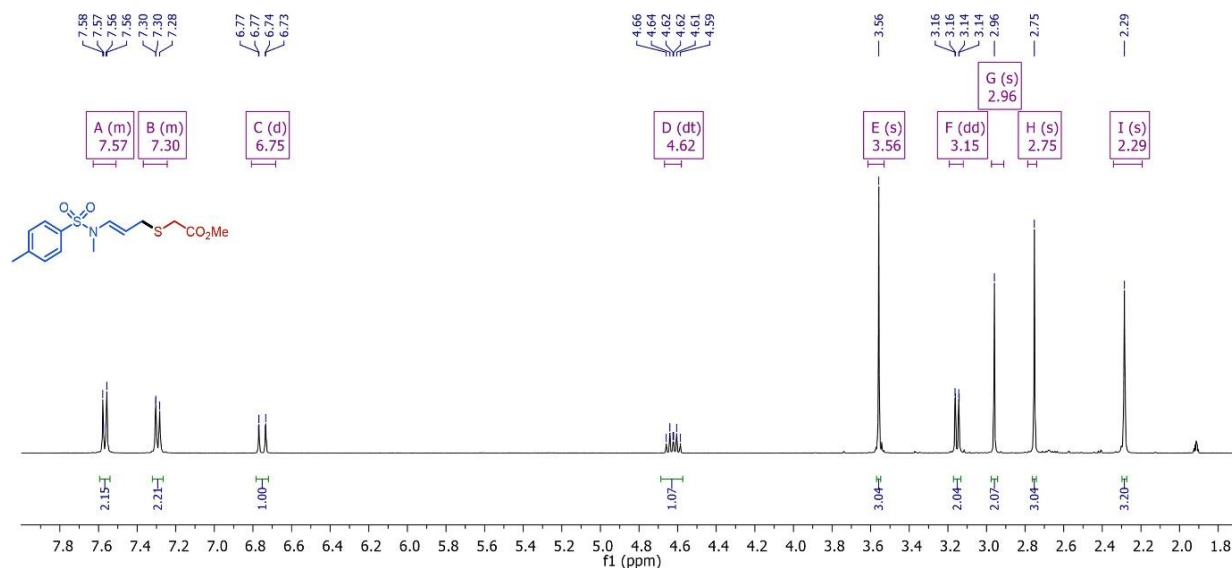
3cp

Methyl (*E*)-2-((3-((*N*,4-dimethylphenyl)sulfonamido)allyl)thio)acetate

C₁₄H₁₉NO₄S₂



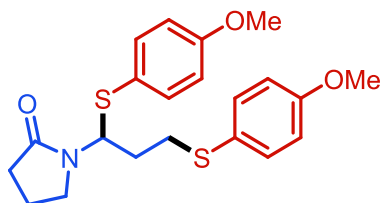
The reaction of *N*,4-dimethyl-*N*-(propa-1,2-dien-1-yl)benzenesulfonamide (**1c**, 0.2 mmol) with methyl 2-mercaptoacetate (**2p**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3cp** as a yellow oil (51.4 mg, 78%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone-*d*6): 7.74 – 7.67 (*m*, 2H), 7.53 – 7.30 (*m*, 2H), 6.89 (*d*, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.76 (*dt*, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 3.69 (*s*, 3H), 3.29 (*dd*, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 3.10 (*s*, 2H), 2.89 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone-*d*6): δ 171.3, 145.0, 135.4, 131.8, 130.7, 127.9, 106.6, 52.4, 32.7, 32.6, 31.5, 21.4. HRMS (ESI) *m/z*: [**M+H**]⁺ Calcd for C₁₄H₂₀NO₄S₂ 330.0828, found 330.0825 ; [**M+NH₄**]⁺ Calcd for C₁₄H₂₃N₂O₄S₂ 347.1094, found 347.1092 ; [**M+Na**]⁺ Calcd for C₁₄H₁₉NNaO₄S₂ 352.0648, found 352.0647.



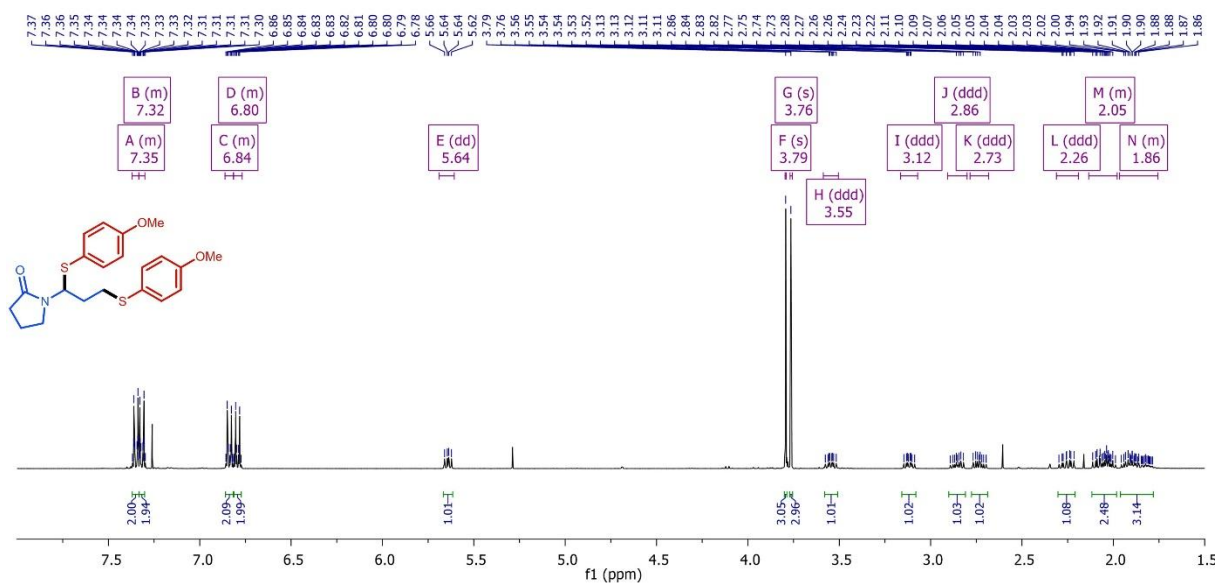
Scheme 199. NMR ^1H (400 MHz, CDCl₃) of the monohydrothiolation compound **3cp**.

4aa

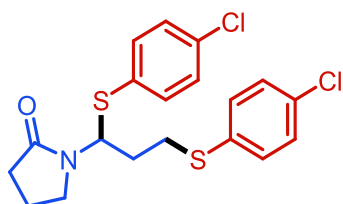
1-(1,3-bis((4-methoxyphenyl)thio)propyl)pyrrolidin-2-one

C₂₁H₂₅NO₃S₂

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-methoxythiophenol (**2a**, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **4aa** as a pale yellow oil (58.1 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.33 (*m*, 2H), 7.33 – 7.29 (*m*, 2H), 6.86 – 6.82 (*m*, 2H), 6.81 – 6.77 (*m*, 2H), 5.64 (*dd*, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (*s*, 3H), 3.76 (*s*, 3H), 3.55 (*ddd*, *J* = 9.7, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 3.12 (*ddd*, *J* = 9.7, 8.2, 5.7 Hz, 1H), 2.86 (*ddd*, *J* = 13.4, 9.6, 5.9 Hz, 1H), 2.73 (*ddd*, *J* = 13.4, 9.6, 5.6 Hz, 1H), 2.26 (*ddd*, *J* = 16.8, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.98 (*m*, 2H), 1.97 – 1.85 (*m*, 2H), 1.85 – 1.76 (*m*, 1H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 160.0, 159.4, 135.6, 134.1, 125.6, 122.7, 114.8, 114.6, 59.5, 55.4, 55.3, 41.6, 33.0, 32.6, 31.2, 18.0. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₆NO₃S₂ 404.1349, found 404.1351.

Scheme 200. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) of the double hydrothiolation product **4aa**.**4ae**

1-(1,3-bis((4-chlorophenyl)thio)propyl)pyrrolidin-2-one

C₁₉H₁₉Cl₂NOS₂

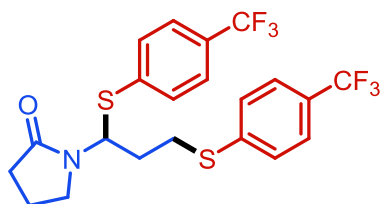
VII. Partie expérimentale

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-chlorothiophenol (**2e**, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **4ae** as a pale yellow oil (52.6 mg, **64%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 – 7.21 (*m*, 8H), 5.82 (*dd*, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.51 (*ddd*, $J = 9.6, 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.19 (*ddd*, $J = 9.7, 8.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.97 (*ddd*, $J = 13.4, 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.86 (*ddd*, $J = 13.4, 9.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.31 (*ddd*, $J = 17.0, 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.14 (*ddd*, $J = 17.0, 9.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.11 – 1.99 (*m*, 2H), 1.98 – 1.90 (*m*, 1H), 1.87 – 1.78 (*m*, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 175.3, 133.5, 131.6, 129.3, 129.3, 58.5, 41.8, 32.6, 31.3, 31.2, 18.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NOS}_2$ 412.0358, found 412.0362.

4af

1-(1,3-bis((4-trifluoromethyl)phenyl)thio)propylpyrrolidin-2-one

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NOS}_2$

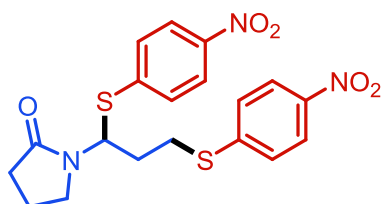


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-trifluoromethylthiophenol (**2f**, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **4af** as a pale yellow oil (52.7 mg, **55%**). $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 – 7.49 (*m*, 4H), 7.45 (*m*, 2H), 7.38 (*m*, 2H), 5.99 (*dd*, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.50 (*ddd*, $J = 9.6, 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.25 (*ddd*, $J = 9.7, 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.09 (*ddd*, $J = 13.5, 8.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.98 (*ddd*, $J = 13.5, 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.36 (*ddd*, $J = 17.0, 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.24 – 2.14 (*m*, 2H), 2.13 – 2.04 (*m*, 1H), 1.97 (*m*, 1H), 1.90 – 1.78 (*m*, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 175.4 (*s*), 141.0 (*d*, $J = 1.4$ Hz), 138.1 (*d*, $J = 1.4$ Hz), 130.4 (*s*), 128.3 (*s*), 126.0 (*qd*, $J = 3.8, 1.2$ Hz), 57.4 (*s*), 42.0 (*s*), 32.5 (*s*), 31.2 (*s*), 29.8 (*s*), 18.0 (*s*). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -62.5, -62.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NOS}_2$ 480.0885, found 480.0881.

4ag

1-(1,3-bis((4-nitrophenyl)thio)propyl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}_2$



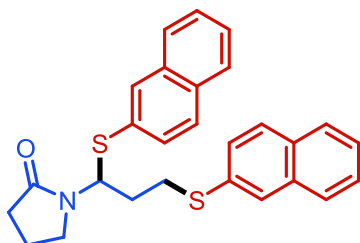
The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 4-nitrothiophenol (**2g**, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **4ag** as a pale yellow oil (59.0 mg, **68%**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 – 8.05 (*m*, 4H), 7.51 – 7.43 (*m*, 2H), 7.39 – 7.31 (*m*, 2H), 6.07 (*dd*, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.50 (*ddd*, $J = 9.6, 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.30 (*ddd*, $J = 9.7, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.16 (*ddd*, $J = 13.6, 8.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.06 (*ddd*, $J = 13.4, 8.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.40 (*ddd*, $J = 17.1, 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.31 – 2.21 (*m*, 2H), 2.15 (*ddd*, $J = 14.3, 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.08 – 1.95 (*m*, 1H), 1.95 – 1.83 (*m*, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 146.3, 146.0, 145.6, 142.8, 129.3, 127.0, 124.2, 124.2, 56.9, 42.0, 32.1, 31.1, 29.0, 17.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 434.0839, found 434.0825 ; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}_2$ 456.0658, found 456.0653.

4ak

1-(1,3-bis(naphtalen-2-ylthio)propyl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NOS}_2$

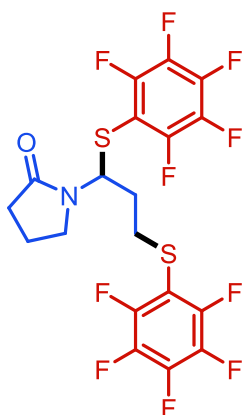


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 2-naphtalenethiol (**2k**, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **4ak** as a pale yellow oil (54.1 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 – 7.69 (*m*, 8H), 7.52 – 7.40 (*m*, 6H), 6.01 (*dd*, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 3.55 (*ddd*, $J = 9.7, 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.21 (*ddd*, $J = 9.4, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.16 (*ddd*, $J = 13.4, 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.02 (*ddd*, $J = 13.4, 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.32 – 2.18 (*m*, 2H), 2.17 – 2.07 (*m*, 1H), 2.03 (*ddd*, $J = 16.9, 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.94 – 1.82 (*m*, 1H), 1.80 – 1.68 (*m*, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 175.3, 133.8, 133.6, 133.0, 132.5, 132.1, 130.9, 130.0, 129.2, 128.7, 128.7, 128.1, 127.8, 127.8, 127.8, 127.6, 127.3, 126.7, 126.7, 126.4, 126.0, 58.3, 41.9, 32.8, 31.2, 30.9, 17.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NOS}_2$ 444.1450, found 444.1440 ; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NNaOS}_2$ 466.1270, found 466.1261.

4au

1-(1,3-bis((perfluorophenyl)thio)propyl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_{10}\text{NOS}_2$



The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with 2,3,4,5,6-pentafluorothiophenol (**2u**, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **4au** as a pale yellow oil (65.9 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.65 (*dd*, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (*dt*, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.24 (*dt*, $J = 9.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (*m*, 2H), 2.36 – 2.26 (*m*, 1H), 2.22 – 2.08 (*m*, 2H), 2.08 – 1.93 (*m*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H},^{19}\text{F}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): 175.4, 148.4, 147.8, 142.7, 141.9, 137.9, 137.7, 60.0, 41.5, 33.2, 31.7, 30.9, 17.8.

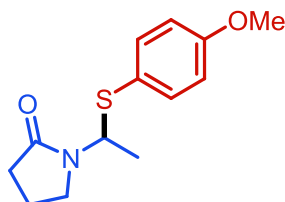
VII. Partie expérimentale

^{19}F { ^1H } NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -132.18 (*dd*, $J = 52.4, 18.9$ Hz), -149.41 (*t*, $J = 20.8$ Hz), -151.55 (*t*, $J = 20.7$ Hz), -160.33 (*t*, $J = 22.2$ Hz). HRMS (ESI) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_{10}\text{NOS}_2$ 524.0195, found 524.0192.

3'aa

1-(1-((4-methoxyphenyl)thio)ethyl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$

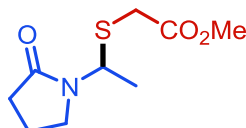


The reaction of *N*-vinyl-2-pyrrolidinone (**1'a**, 0.2 mmol) with 4-methoxythiophenol (**2a**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3'aa** as a pale yellow oil (44.7 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 7.41 – 7.36 (*m*, 2H), 6.91 – 6.85 (*m*, 2H), 5.67 (*q*, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (*d*, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.66 – 3.57 (*m*, 1H), 3.42 – 3.34 (*m*, 1H), 2.21 – 2.12 (*m*, 1H), 2.05 – 1.98 (*m*, 1H), 1.98 – 1.92 (*m*, 1H), 1.92 – 1.81 (*m*, 1H), 1.45 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR (101 MHz, Acetone- d_6): 174.0, 160.8, 136.4, 124.4, 115.1, 56.3, 55.6, 41.5, 31.4, 19.1, 18.4. HRMS (ESI) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ 252.1053, found 252.1054. These data are in accordance with the literature.¹⁶⁰

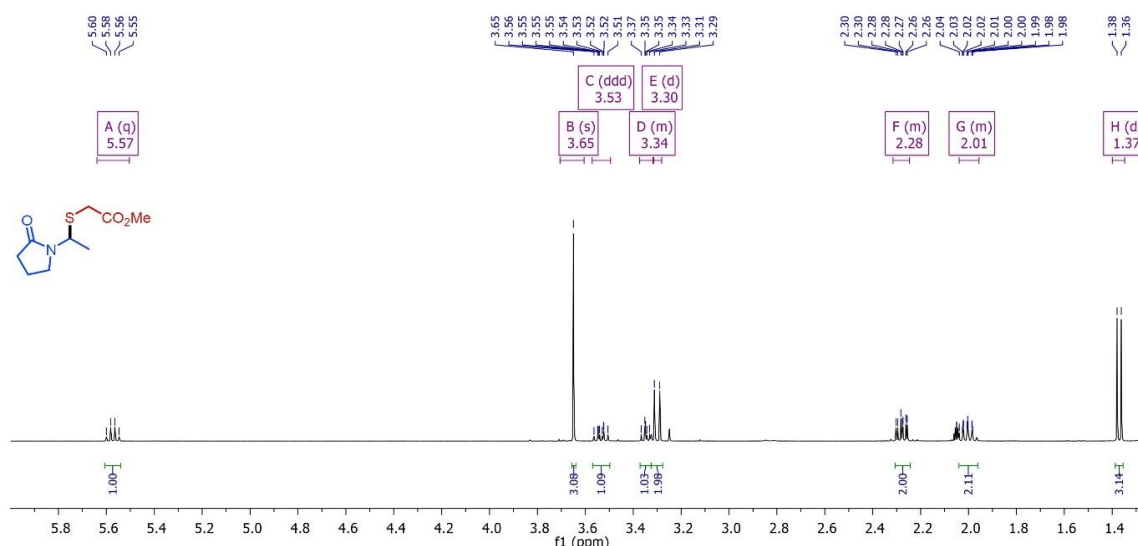
3'ap

Methyl 2-((1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)thio)acetate

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

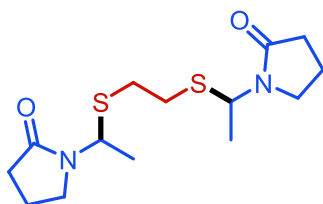


The reaction of *N*-vinyl-2-pyrrolidinone (**1'a**, 0.2 mmol) with methyl 2-mercaptoacetate (**2p**, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound **3'ap** as a pale yellow oil (43.5 mg, quantitative yield). ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 5.60 (*q*, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.67 (*s*, 3H), 3.56 (*ddd*, $J = 9.3, 7.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.36 (*ddd*, $J = 9.2, 7.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.33 (*d*, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.34 – 2.26 (*m*, 2H), 2.07 – 1.98 (*m*, 2H), 1.40 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR (101 MHz, Acetone- d_6): δ 175.1, 171.0, 53.6, 52.5, 41.3, 33.4, 31.5, 19.0, 18.3. HRMS (ESI) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ 218.0845, found 218.0844.

Scheme 201. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) of hydrothiolation compound $3'ap$.**3'as**

1,1'-((ethane-1,2-diylbis(sulfanediy))bis(ethane-1,1-diyl))bis(pyrrolidin-2-one)

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$

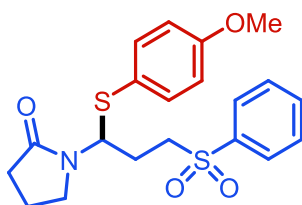


The reaction of *N*-vinyl-2-pyrrolidinone ($1'a$, 0.4 mmol) with ethane-1,2-dithiol ($2s$, 1 equiv., 0.2 mmol) according to the general procedure B afforded the corresponding hydrothiolation compound $3'as$ as a pale white oil (49.4 mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.46 (*dq*, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 2H), 3.56 – 3.47 (*m*, 2H), 3.22 (*ddd*, $J = 9.7, 7.8, 6.6$ Hz, 2H), 2.68 – 2.48 (*m*, 4H), 2.47 – 2.26 (*m*, 4H), 2.04 – 1.91 (*m*, 4H), 1.31 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 174.8, 51.1, 51.0, 40.9, 40.92, 31.4, 31.4, 30.6, 30.4, 19.1, 19.1, 17.8 (2C). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 317.1352, found 317.1360.

3'ba

1-(1-((4-methoxyphenyl)thio)-3-(phenylsulfonyl)propyl)pyrrolidin-2-one

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$



The reaction of (*E*)-1-(3-(phenylsulfonyl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one ($1'b$, 0.2 mmol) with 4-methoxythiophenol ($2a$, 2 equiv., 0.4 mmol) according to the general procedure A afforded the corresponding hydrothiolation compound $3'ba$ as a pale yellow oil (65.7 mg, 81%).

The starting enamide **4a** was synthesized according to a method previously reported by our group. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 – 7.88 (*m*, 2H), 7.75 – 7.67 (*m*, 1H), 7.65 – 7.58 (*m*, 2H), 7.34 – 7.27 (*m*, 2H), 6.85 – 6.76 (*m*, 2H), 5.49 (*dd*, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.78 (*s*, 3H), 3.65 – 3.56 (*m*, 1H), 3.24 (*m*, 2H), 3.10 – 2.99 (*m*, 1H), 2.33 – 2.19 (*m*, 3H), 2.15 – 2.04 (*m*, 1H), 1.99 – 1.82 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): 175.4, 160.2, 138.7, 135.6, 134.1, 132.7, 129.5, 129.2, 128.4, 128.1, 121.8, 114.7, 114.7, 58.9, 55.3, 53.4, 41.6, 31.0, 25.7, 17.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₄NO₄S₂ 406.1147, found 406.1149.

VII.5. Hydrophosphorylation of terminal allenamides

VII.5.1. General considerations

All reactions were performed in oven-dried Schlenk flasks closed with a Rodaviss[®] screw cap and PTFE liner (approx. 25 mL). All reagents were purchased from commercial sources (Sigma-Aldrich[®], Alfa Aesar[®], or Acros Organics[®]) and were used without further purification and weighed to air. All allenenes were synthesized according to previously described methods, and analyses were in accordance with the literature. ¹H{³¹P}, ¹³C{¹H} and ³¹P{¹H} NMR spectra were recorded with a Bruker[®] AC-400 MHz spectrometer in CDCl₃, and the residual solvent protons (7.26 for ¹H) or carbons (77.16 for ¹³C) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in ppm and the coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). The following abbreviations are used: *s*, singlet; *d*, doublet; *dd*, doublet of doublets; *dt*, doublet of triplets; *t*, triplet; *hept*, heptuplet, *m*, multiplet. Electrospray ionization (ESI) high-resolution mass spectra were recorded on a Waters[®] SYNAPT G2-S (SN : UEB205) high definition mass spectrometer in positive ion mode, from 100 to 1500 Da. Products were dissolved in MeOH or in a basic aqueous solution, depending on the case, and were introduced directly in the spectrometer. The capillary voltage is 3000 V and the cone voltage is 30 V. The source and desolvation temperatures are 100°C and 150°C respectively. The data are reprocessed by the Masslynx 4.1 software.

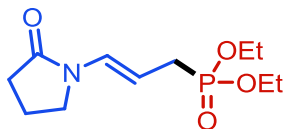
VII.5.2. General procedure

An oven-dried Schlenk flask of appropriate size equipped with a magnetic stirring bar is placed under vacuum then back-filled with argon. This procedure is repeated three times. Under a stream of argon, the Schlenk flask is charged with allene (if solid, 1.0 equiv., 0.2 mmol), tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 mol%) and KOH (0.2 equiv., 0.04 mmol) and then closed with a rubber septum. After evacuation and backfilling with nitrogen gas three times, dry 1,4-dioxane (0.5 M, 0.4 mL), phosphite (1.2 equiv., 0.24 mmol) and allene (if liquid, 1.0 equiv., 0.2 mmol) were sequentially added under a stream of nitrogen. The reaction mixture is then stirred and heated at 100 °C for 1 h. After allowing the reaction to cool down to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 equiv.) dissolved in dichloromethane is added as internal standard. After an aqueous workup, the organic phase was separated. The remaining aqueous layer was further extracted with dichloromethane and the combined organic phases were then dried over anhydrous magnesium sulfate MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue is then purified by triethylamine NEt₃ treated silica gel column chromatography.

VII.5.3. Characterization of synthesized compounds

3aa'

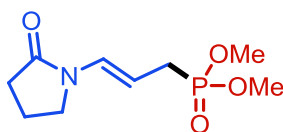
Diethyl (E)-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)phosphonate

C₁₁H₂₀NO₄P

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with diethylphosphite (**2a'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3aa** as a yellow oil (46.98 mg, 90%) according to the general procedure (flash chromatography: DCM/*i*PrOH, 95:5). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (*dt*, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 4.09 (*qd*, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 4H), 3.51 (*t*, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 2.58 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 2.47 (*t*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.14 – 2.06 (*m*, 2H), 1.30 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 127.4 (*d*, *J* = 15.7 Hz), 100.5 (*d*, *J* = 11.1 Hz), 62.1 (*d*, *J* = 6.8 Hz), 45.2, 31.2, 28.0 (*d*, *J* = 142.4 Hz), 17.5, 16.5 (*d*, *J* = 5.9 Hz). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 27.31. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₂₁NO₄P 262.1203, found 262.1208.

3ab'

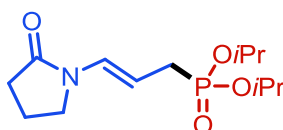
Dimethyl (E)-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)phosphonate

C₉H₁₆NO₄P

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with dimethylphosphite (**2b'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ab** as a light brown solid (32.62 mg, 70%) according to the general procedure (flash chromatography: DCM/*i*PrOH, 95:5). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (*d*, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.87 (*dt*, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 3.73 (*s*, 6H), 3.51 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 2.47 (*t*, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (*m*, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 127.6 (*d*, *J* = 15.6 Hz), 100.0 (*d*, *J* = 11.2 Hz), 52.9 (*d*, *J* = 6.8 Hz), 45.2, 31.2, 27.1 (*d*, *J* = 142.7 Hz), 17.5. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 29.77. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₇NO₄P 234.0890, found 234.0894.

3ac'

Diisopropyl (E)-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)phosphonate

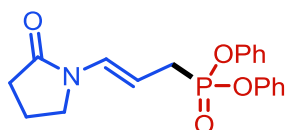
C₁₃H₂₄NO₄P

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with diisopropylphosphite (**2c'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ac** as a light brown solid (31.79 mg, 55%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 90:10). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.92 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 4.85 (*dt*, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 4.63 (*hept*, J = 6.2 Hz, 2H), 3.47 (*t*, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (*dd*, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 2.43 (*t*, J = 8.6 Hz, 2H), 2.11 – 2.02 (*m*, 2H), 1.25 (*t*, J = 6.4 Hz, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.0, 127.1 (*d*, J = 15.7 Hz), 101.0 (*d*, J = 11.1 Hz), 70.4 (*d*, J = 6.9 Hz), 45.2, 31.1, 29.2 (*d*, J = 143.6 Hz), 24.1 (*d*, J = 4.3 Hz), 17.5. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 25.30. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}$ 290.1516, found 290.1523.

3ad'

Diphenyl (*E*)-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)phosphonate

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$

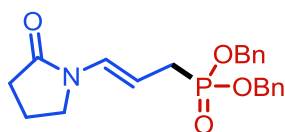


The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with diphenylphosphite (**2d'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ad** as a yellow oil (53.55 mg, 75%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 – 7.27 (*m*, 4H), 7.19 – 7.13 (*m*, 6H), 7.05 (*d*, J = 14.4, 1H), 4.94 (*dt*, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 3.47 (*t*, J = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (*dd*, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 2.47 (*t*, J = 8.7 Hz, 2H), 2.13 – 2.04 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 150.5 (*d*, J = 9.1 Hz), 129.9, 128.4 (*d*, J = 16.5 Hz), 125.3, 120.6 (*d*, J = 4.4 Hz), 98.9 (*d*, J = 11.7 Hz), 45.1, 31.1, 28.4 (*d*, J = 142.6 Hz), 17.5. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 20.14. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}$ 358.1203, found 358.1206.

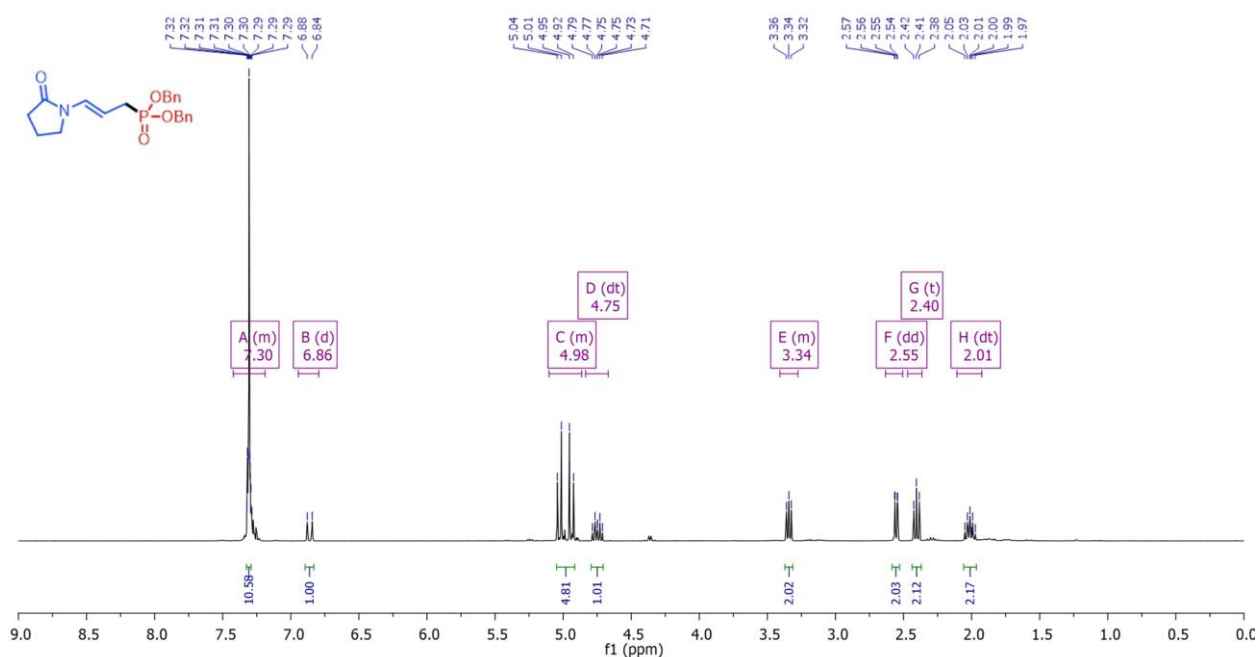
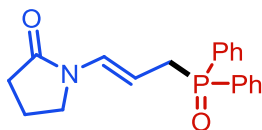
3ae'

Dibenzyl (*E*)-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)phosphonate

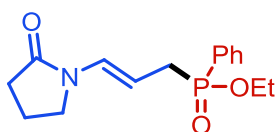
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$



The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with dibenzylphosphite (**2e'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ae** as a light yellow solid (46.97 mg, 61%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 95:5). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 – 7.27 (*m*, 10H), 6.86 (*d*, J = 14.4 Hz, 1H), 5.07 – 4.90 (*m*, 4H), 4.75 (*dt*, J = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 3.35 (*t*, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (*dd*, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 2.41 (*t*, J = 8.4 Hz, 2H), 2.02 (*p*, J = 7.7 Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 172.80, 136.27 (*d*, J = 5.6 Hz), 128.53, 128.37, 127.93, 127.51 (*d*, J = 15.9 Hz), 99.71 (*d*, J = 11.2 Hz), 67.47 (*d*, J = 6.7 Hz), 44.94, 31.02, 28.36 (*d*, J = 142.0 Hz), 17.32. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 28.50. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}$ 386.1520, found 386.1516.

Scheme 202. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) of hydrophosphorylation compound **3ae'**.**3aa***(E)*-1-(3-(diphenylphosphoryl)prop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$ 

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with diphenylphosphine oxide (**2a**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3af** as an off-white solid (45.5 mg, 70%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 85:15). $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 – 7.68 (*m*, 4H), 7.54 – 7.42 (*m*, 6H), 6.89 (*d*, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.96 (*dt*, $J = 14.8$, 7.6 Hz, 1H), 3.41 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.13 (*dd*, $J = 7.6$, 1.3 Hz, 2H), 2.41 (*t*, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.06 – 1.96 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 173.0, 133.0, 132.0 (*d*, $J = 2.9$ Hz), 131.0 (*d*, $J = 9.1$ Hz), 128.8 (*d*, $J = 11.7$ Hz), 127.9 (*d*, $J = 12.7$ Hz), 100.0 (*d*, $J = 8.9$ Hz), 45.2, 32.6 (*d*, $J = 70.7$ Hz), 31.2, 17.4. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 30.14. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{P}$ 326.1304, found 326.1318.

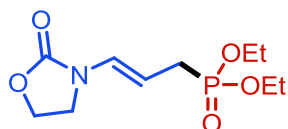
3aa''*Ethyl (E)*-(3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)allyl)(phenyl)phosphinate $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ 

The reaction of *N*-allenyl-2-pyrrolidinone (**1a**, 0.2 mmol) with ethylphenylphosphinate (**2a''**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3aa''** as an off-white solid (35.2 mg, 60%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 85:15). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, Acetone-*d*6): δ 7.84 – 7.79 (*m*, 2H), 7.65 – 7.58 (*m*, 1H), 7.58 – 7.51 (*m*, 2H), 6.83 (*d*, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.82 (*dt*, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 4.04 (*dq*, *J* = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 3.89 (*dq*, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (*m*, 2H), 2.82 (*dd*, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 2.38 – 2.31 (*m*, 2H), 2.09 – 2.06 (*m*, 2H), 1.27 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Acetone-*d*6): δ 172.9, 132.9 (*d*, *J* = 2.8 Hz), 132.6 (*d*, *J* = 9.4 Hz), 132.5 (*d*, *J* = 123.3 Hz), 129.3 (*d*, *J* = 12.2 Hz), 128.3 (*d*, *J* = 13.5 Hz), 100.3 (*d*, *J* = 9.1 Hz), 61.0 (*d*, *J* = 6.4 Hz), 45.5, 32.3 (*d*, *J* = 99.0 Hz), 31.3, 18.0, 16.8 (*d*, *J* = 5.9 Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, Acetone-*d*6): δ 38.63 (*s*). HRMS (ESI) *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{P}$ 294.1259, found 294.1258.

3ba'

Diethyl (*E*)-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)allyl)phosphonate

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$

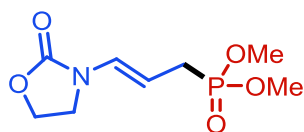


The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with diethylphosphite (**2a'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ba** as a yellow oil (42.08 mg, 80%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 90:10). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.67 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.69 (*dt*, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (*m*, 2H), 4.01 (*qd*, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 4H), 3.67 – 3.61 (*m*, 2H), 2.49 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.22 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 155.1, 127.4 (*d*, *J* = 15.4 Hz), 99.3 (*d*, *J* = 11.0 Hz), 62.2, 61.9 (*d*, *J* = 6.8 Hz), 42.4, 27.5 (*d*, *J* = 142.8 Hz), 16.4 (*d*, *J* = 5.9 Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 27.02. HRMS (ESI) *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{P}$ 264.0995, found 264.1004.

3bb'

Dimethyl (*E*)-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)allyl)phosphonate

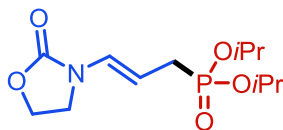
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{P}$



The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with dimethylphosphite (**2b'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3bb** as a pale yellow oil (33.37 mg, 71%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 95:5). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.74 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.73 (*dt*, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.38 (*m*, 2H), 3.71 (*s*, 6H), 3.71 – 3.66 (*m*, 2H), 2.57 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 127.7 (*d*, *J* = 15.6 Hz), 99.0 (*d*, *J* = 11.1 Hz), 62.3, 52.8 (*d*, *J* = 6.8 Hz), 42.5, 26.7 (*d*, *J* = 143.2 Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 29.48. HRMS (ESI) *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{P}$ 236.0682, found 236.0683.

3bc'

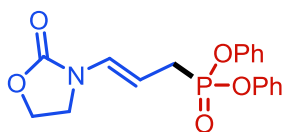
Diisopropyl (E)-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)allyl)phosphonate

C₁₂H₂₂NO₅P

The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with diisopropylphosphite (**2c'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3bc** as a pale yellow oil (32.59 mg, **56%**) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 95:5). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (*d*, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.77 (*dt*, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 4.67 (*hept*, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.45 – 4.40 (*m*, 2H), 3.72 – 3.66 (*m*, 2H), 2.52 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.29 (*t*, *J* = 6.1 Hz, 12H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.3, 127.4 (*d*, *J* = 15.6 Hz), 100.1 (*d*, *J* = 11.0 Hz), 70.6 (*d*, *J* = 6.9 Hz), 62.3, 42.6, 29.0 (*d*, *J* = 144.1 Hz), 24.1 (*d*, *J* = 4.4 Hz). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 25.04. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₅P 292.1308, found 292.1317.

3bd'

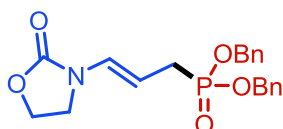
Diphenyl (E)-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)allyl)phosphonate

C₁₈H₁₈NO₅P

The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with diphenylphosphite (**2d'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3bd** as a pale yellow oil (45.23 mg, **63%**) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*n*-hexane, 75:25). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.28 (*m*, 4H), 7.20 – 7.13 (*m*, 6H), 6.84 (*d*, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.83 (*dt*, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.38 (*m*, 2H), 3.68 – 3.62 (*m*, 2H), 2.93 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.2, 150.4 (*d*, *J* = 9.1 Hz), 129.9, 128.7 (*d*, *J* = 16.3 Hz), 125.4, 120.6, 98.0 (*d*, *J* = 11.6 Hz), 62.3, 42.4, 28.1 (*d*, *J* = 143.2 Hz). ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 19.81. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₉NO₅P 360.0995, found 360.0999.

3be'

Dibenzyl (E)-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)allyl)phosphonate

C₂₀H₂₂NO₅P

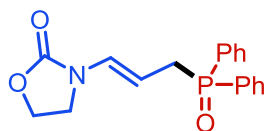
The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with dibenzylphosphite (**2e'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3be** as an off-white solid (38.7 mg, **50%**) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 98:2).

$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 – 7.27 (*m*, 10H), 6.62 (*d*, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.06 – 4.93 (*m*, 4H), 4.62 (*dt*, $J = 14.3, 7.6$ Hz, 1H), 4.37 – 4.33 (*m*, 2H), 3.54 – 3.49 (*m*, 2H), 2.55 (*dd*, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 155.1, 136.2 (*d*, $J = 5.5$ Hz), 128.6, 128.5, 128.0, 127.8 (*d*, $J = 15.7$ Hz), 98.8 (*d*, $J = 11.1$ Hz), 67.6 (*d*, $J = 6.7$ Hz), 62.2, 42.3, 28.1 (*d*, $J = 142.5$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 28.59. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$ 388.1308, found 388.1311.

3ba

(*E*)-1-(3-(diphenylphosphoryl)prop-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$

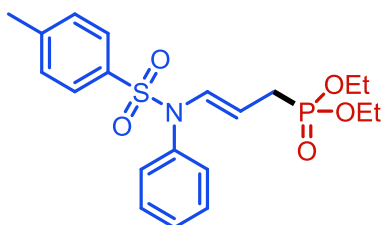


The reaction of *N*-allenyl-2-oxazolidinone (**1b**, 0.2 mmol) with diphenylphosphine oxide (**2a**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3bf** as an off-white solid (44.47 mg, 68%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*i*PrOH, 85:15). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 – 7.69 (*m*, 4H), 7.56 – 7.45 (*m*, 6H), 6.66 (*d*, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.87 (*dt*, $J = 14.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (*m*, 2H), 3.65 – 3.59 (*m*, 2H), 3.13 (*dd*, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 155.21, 132.33 (*d*, $J = 95.5$ Hz), 132.13 (*d*, $J = 2.8$ Hz), 131.02 (*d*, $J = 9.2$ Hz), 128.87 (*d*, $J = 11.7$ Hz), 128.11 (*d*, $J = 12.4$ Hz), 99.04 (*d*, $J = 8.9$ Hz), 62.31, 42.54, 32.30 (*d*, $J = 70.6$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 30.15. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{P}$ 328.1097, found 328.1103.

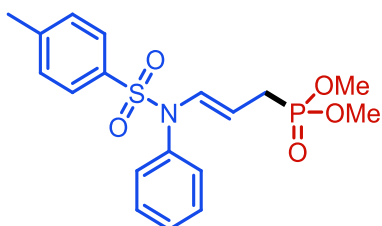
3ca'

Diethyl (*E*)-3-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)allylphosphonate

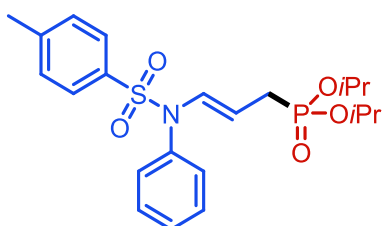
$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{PS}$



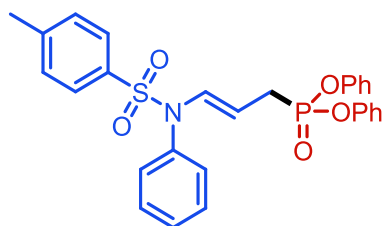
The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1c**, 0.2 mmol) with diethylphosphite (**2a'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ca'** as a pale yellow oil (48.22 mg, 57%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc). $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 – 7.53 (*m*, 2H), 7.36 – 7.30 (*m*, 3H), 7.27 – 7.24 (*m*, 2H), 7.09 (*dt*, $J = 14.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (*m*, 2H), 4.32 (*dt*, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H), 4.01 (*q*, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.47 (*dd*, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 2H), 2.42 (*s*, 3H), 1.24 (*t*, $J = 7.1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 144.1, 136.4, 135.9, 132.7, 132.5, 130.2, 129.7 (*d*, $J = 7.3$ Hz), 129.2, 127.6, 100.6 (*d*, $J = 11.0$ Hz), 62.0 (*d*, $J = 6.7$ Hz), 27.8 (*d*, $J = 142.6$ Hz), 21.7, 16.6 (*d*, $J = 5.9$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 27.03. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{PS}$ 424.1342, found 424.1343.

3cb'Dimethyl (*E*)-(3-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)allyl)phosphonateC₁₈H₂₂NO₅PS

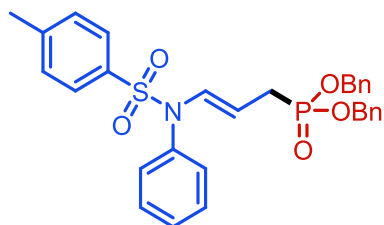
The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1c**, 0.2 mmol) with dimethylphosphite (**2b'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3cb'** as a pale yellow solid (39.5 mg, 50%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.51 (*m*, 2H), 7.35 – 7.30 (*m*, 3H), 7.27 – 7.24 (*m*, 2H), 7.10 (*dt*, *J* = 14.0, 1.2 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (*m*, 2H), 4.30 (*dt*, *J* = 13.9, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (*s*, 6H), 2.48 (*dd*, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 2.41 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144.1, 136.3, 135.7, 132.8 (*d*, *J* = 15.5 Hz), 130.1, 129.7, 129.6, 129.2, 127.6, 100.0 (*d*, *J* = 11.0 Hz), 52.8 (*d*, *J* = 6.9 Hz), 26.8 (*d*, *J* = 142.7 Hz), 21.7. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 29.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₃NO₅PS 396.1029, found 396.1033.

3cc'Diisopropyl (*E*)-(3-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)allyl)phosphonateC₂₂H₃₀NO₅PS

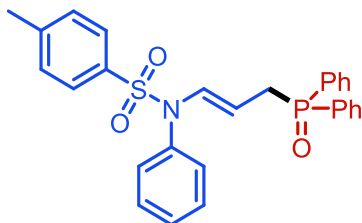
The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1c**, 0.2 mmol) with diisopropylphosphite (**2c'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3cc'** as a pale yellow oil (38.78 mg, 43%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 – 7.53 (*m*, 2H), 7.35 – 7.30 (*m*, 3H), 7.27 – 7.24 (*m*, 2H), 7.07 (*dt*, *J* = 13.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.94 (*m*, 2H), 4.58 (*hept*, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.31 (*dt*, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.41 (*m*, 5H), 1.22 (*dd*, *J* = 20.1, 6.2 Hz, 12H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144.0, 136.5, 136.0, 132.4 (*d*, *J* = 15.6 Hz), 130.3, 129.7 (*d*, *J* = 10.1 Hz), 129.2, 127.7, 101.2 (*d*, *J* = 11.0 Hz), 70.4 (*d*, *J* = 6.9 Hz), 28.8 (*d*, *J* = 143.8 Hz), 24.1, 24.1, 21.73. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 25.15. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₃₁NO₅PS 452.1655, found 452.1657.

3cd'Diphenyl (*E*)-(3-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)allyl)phosphonateC₂₈H₂₆NO₅PS

The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1c**, 0.2 mmol) with diphenylphosphite (**2d'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3cd'** as a yellow solid (83.04 mg, 80%) according to the general procedure (flash chromatography: *n*-hexane/EtOAc, 75:25). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 – 7.51 (*m*, 2H), 7.38 – 7.26 (*m*, 7H), 7.23 – 7.13 (*m*, 5H), 7.10 – 7.06 (*m*, 4H), 6.93 – 6.89 (*m*, 2H), 4.38 (*dt*, *J* = 13.9, 7.7 Hz, 1H), 2.83 (*dd*, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 2.40 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 150.4 (*d*, *J* = 9.1 Hz), 144.1, 136.1, 135.7, 133.7 (*d*, *J* = 16.2 Hz), 130.2, 129.8, 129.8, 129.7 (*d*, *J* = 5.5 Hz), 129.3, 127.6, 125.2 (*d*, *J* = 1.2 Hz), 120.6 (*d*, *J* = 4.4 Hz), 98.7 (*d*, *J* = 11.6 Hz), 27.9 (*d*, *J* = 142.6 Hz), 21.7. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 20.04. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₇NO₅PS 520.1342, found 520.1334.

3ce'Dibenzyl (*E*)-(3-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)allyl)phosphonateC₃₀H₃₀NO₅PS

The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1c**, 0.2 mmol) with dibenzylphosphite (**2e'**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ce'** as a pale yellow oil (80.95 mg, 74%) according to the general procedure (flash chromatography: *n*-hexane/EtOAc, 60:40). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 – 7.48 (*m*, 2H), 7.38 – 7.23 (*m*, 13H), 7.21 – 7.17 (*m*, 2H), 7.08 (*dt*, *J* = 13.9, 1.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.88 (*m*, 2H), 5.00 – 4.87 (*m*, 4H), 4.29 (*dt*, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.49 (*dd*, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 2H), 2.40 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144.0, 136.4, 136.3, 136.3, 135.8, 133.0, 132.8, 130.2, 129.7 (*d*, *J* = 7.9 Hz), 128.7, 128.5, 127.9, 127.6, 100.1 (*d*, *J* = 11.3 Hz), 67.5 (*d*, *J* = 6.7 Hz), 28.1 (*d*, *J* = 141.9 Hz), 21.7. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 28.05. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₃₀H₃₁NO₅PS 548.1655, found 548.1655.

3ca*(E)*-*N*-(3-(diphenylphosphoryl)prop-1-en-1-yl)-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamideC₂₈H₂₆NO₃PS

The reaction of *N*-allenyl, *N*-tosylaniline (**1c**, 0.2 mmol) with diphenylphosphine oxide (**2a**, 1.2 equiv., 0.24 mmol) afforded the corresponding hydrophosphorylation product **3ca** as an off-white solid (42.9 mg, 44%) according to the general procedure (flash chromatography: EtOAc/*n*-hexane, 75:25). ¹H{³¹P} NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.63 (*m*, 4H), 7.56 – 7.51 (*m*, 2H), 7.49 – 7.42 (*m*, 4H), 7.41 – 7.36 (*m*, 2H), 7.32 – 7.20 (*m*, 5H), 7.00 (*d*, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.75 (*m*, 2H), 4.35 (*dt*, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 3.02 (*dd*, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 2.45 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 143.8, 136.7 (*d*, *J* = 46.8 Hz), 132.3 (*d*, *J* = 100.1 Hz), 132.2 (*d*, *J* = 2.8 Hz), 131.8, 130.9 (*d*, *J* = 9.5 Hz), 129.7, 129.4, 129.0 (*d*, *J* = 11.8 Hz), 128.7 (*d*, *J* = 11.1 Hz), 127.4, 125.3, 121.7, 36.0, 21.9 (*d*, *J* = 73.6 Hz), 21.7. ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 30.19. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₇NO₃PS 488.1449, found 488.1447.

Rappel des références

- ¹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1196-1216.
- ² C. Walsh, *Tetrahedron* 1982, 38, 871-909.
- ³ N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- ⁴ W. B. Dickinson, P. C. Lang, *Tetrahedron Lett.* 1967, 8, 3035-3040.
- ⁵ L. Wei, H. Xiong, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 10, 773-782.
- ⁶ T. Lu, Z. J. Lu, Z. X. Ma, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* 2013, 113, 7, 4862-4904.
- ⁷ C. Bogentoft, Ö. Ericsson, P. Stenberg, B. Danielsson, *Tetrahedron Lett.* 1969, 10, 4745-4748.
- ⁸ B. Corbel, J.-P. Paugam, M. Dreux, P. Savignac, *Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 835-838.
- ⁹ A. Padwa, T. Caruso, S. Nahm, A. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 10, 2865-2871.
- ¹⁰ H. Galons, I. Bergerat, C. Combet-Farnoux, M. Miocque, G. Decodts, G. Bram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1730-1731.
- ¹¹ S. Rádl, L. Kovarova, J. Holubek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1991, 56, 439-448.
- ¹² S. Phadtare, J. Zemlicka, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5925-5931.
- ¹³ L.-L. Wei, J. A. Mulder, H. Xiong, C. A. Zifcsak, C. J. Douglas, R. P. Hsung, *Tetrahedron* 2001, 57, 459-466.
- ¹⁴ H. Xiong, M. R. Tracey, T. P. Grebe, J. A. Mulder, R. P. Hsung, P. Wipf, J. Smotryski, *J. Org. Synth.* 2004, 81, 147-156.
- ¹⁵ I. Fernández, M. I. Monterde, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6029-6031.
- ¹⁶ D. R. Garud, H. Ando, Y. Kawai, H. Ishihara, M. Koketsu, *Org. Lett.* 2007, 9, 22, 4455-4458.
- ¹⁷ L. E. Overman, K. M. Charles, L. A. Clizbe, *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 7, 599-600.
- ¹⁸ L. E. Overman, L. A. Clizbe, R. L. Freerks, C. K. Marlowe, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 10, 2807-2815.
- ¹⁹ A. Padwa, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3, 399-406.
- ²⁰ N. A. Romero, B. M. Klepser, C. E. Anderson, *Org. Lett.* 2012, 14, 3, 874-877.
- ²¹ S. J. Heffernan, J. M. Beddoes, M. F. Mahon, A. J. Hennessy, D. R. Carbery, *Chem. Commun.* 2013, 49, 2314-2316.
- ²² G. Yin, Y. Zhu, L. Zhang, P. Lu, Y. Wang, *Org. Lett.* 2011, 13, 5, 940-943.
- ²³ S. Swaminathan, K. V. Narayan, *Chem. Rev.* 1971, 71, 5, 429-438.
- ²⁴ A. M. Danowitz, C. E. Taylor, T. M. Shrikian, A. K. Mapp, *Org. Lett.* 2010, 12, 11, 2574-2577.
- ²⁵ Y. Tamura, H. Ikeda, C. Mukai, I. Morita, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 8, 1732-1734.
- ²⁶ J. P. Bacci, K. L. Greenman, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 12, 4955-4958.
- ²⁷ A. Armstrong, R. S. Cooke, S. E. Shanahan, *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 3142-3143.
- ²⁸ A. Armstrong, D. P. G. Emmerson, *Org. Lett.* 2009, 11, 7, 1547-1550.
- ²⁹ H. Tanaka, Y. Kameyama, S. Sumida, T. Yamada, Y. Tokumaru, T. Shiroi, M. Sasaoka, M. Taniguchi, S. Torii, *Synlett* 1991, 888-890.
- ³⁰ V. Farina, J. Kant, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3559-3562.
- ³¹ A. R. Katritzky, S. V. Verin, *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32, 323-328.
- ³² M. Kimura, Y. Wakamiya, Y. Horino, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3963-3966.
- ³³ Y. Kozawa, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1499-1502.
- ³⁴ Y. Kozawa, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4869-4873.
- ³⁵ B. M. Trost, D. T. Stiles, *Org. Lett.* 2005, 7, 11, 2117-2120.
- ³⁶ L. Shen, R. P. Hsung, Y. Zhang, J. E. Antoline, X. Zhang, *Org. Lett.* 2005, 7, 14, 3081-3084.
- ³⁷ A. K. Å. Persson, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *Org. Lett.* 2009, 11, 17, 3814-3817.
- ³⁸ A. R. Katritzky, O. A. Schwarz, O. Rubio, D. G. Markees, *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 939-946.
- ³⁹ H. Xiong, R. P. Hsung, L.-L. Wei, C. R. Berry, J. A. Mulder, B. Stockwell, *Org. Lett.* 2000, 2, 18, 2869-2871.
- ⁴⁰ Y. Horino, Y. Takata, K. Hashimoto, S. Kuroda, M. Kimurab, Y. Tamaru, *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 4105-4107.
- ⁴¹ A. W. Hill, M. R. J. Elsegood, M. C. Kimber, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 15, 5406-5409.
- ⁴² M. C. Kimber, *Org. Lett.* 2010, 12, 5, 1128-1131.
- ⁴³ Y. Hirata, T. Inui, Y. Nakao, T. J. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 18, 6624-6631.
- ⁴⁴ R. Kumareswaran, S. Shin, I. Gallou, T. V. Rajanbabu, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 21, 7157-7170.
- ⁴⁵ X. Y. Yang, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, 2016, 7, 2653-2656.
- ⁴⁶ K. Yang, X. Z. Bao, S. Y. Liu, J. N. Xu, J. P. Qu, B. M. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 2018, 6469-6473.

- ⁴⁷ C. Romano, M. Jia, M. Monari, E. Manoni, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 13854-13857.
- ⁴⁸ S. Biswas, H. Kim, K. L. Cao, S. Shin, *Adv. Synth. Catal.*, 2020, 362, 1841-1845.
- ⁴⁹ B. M. Yang, X. J. Zhai, S. B. Feng, D. Y. Hu, Y. H. Deng, Z. H. Shao, *Org. Lett.*, 2019, 21, 1, 330-334.
- ⁵⁰ L. Garcia, J. Sendra, N. Miralles, E. Reyes, J. J. Carbo, J. L. Vicario, E. Fernandez, *Chem. Eur. J.*, 2018, 24, 14059-14063.
- ⁵¹ M. Noguchi, H. Okada, M. Watanabe, K. Okuda, O. Nakamura, *Tetrahedron*, 1996, 52, 6581-6590.
- ⁵² H. H. Li, X. X. Li, Z. G. Zhao, T. Ma, C. Y. Sun, B. W. Yang, *Chem. Commun.*, 2016, 52, 10167-10170.
- ⁵³ Y. Li, G. L. Luo, X. X. Li and Z. G. Zhao, *New J. Chem.*, 2018, 42, 16940-16947.
- ⁵⁴ R. H. Huang, P. Y. Xu, W. X. Wang, G. Peng, H. Yu, *Tetrahedron Lett.*, 2020, 61, 151753.
- ⁵⁵ B. M. Nilsson, U. Hacksell, *J. Heterocycl. Chem.* 1989, 26, 269-275.
- ⁵⁶ A. Navarro-Vázquez, D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, A. García, C. Saá, D. Domínguez, *Tet. Lett.* 2007, 48, 2741-2743.
- ⁵⁷ S. Husinec, R. Markovic, M. Petkovic, V. Nasufovic, V. Savic, *Org. Lett.* 2011, 13, 9, 2286-2289.
- ⁵⁸ R. Grigg, V. Sridharan, L.-H. Xu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1903-1904.
- ⁵⁹ R. Grigg, I. Köppen, M. Rasparini, V. Sridharan, *Chem. Commun.* 2001, 964-965.
- ⁶⁰ H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 2214-2218.
- ⁶¹ K. M. Brummond, B. Yan, *Synlett* 2008, 2303-2308.
- ⁶² C. J. T. Hyland, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 22, 8658-8660.
- ⁶³ A. González-Gómez, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 29, 5057-5062.
- ⁶⁴ Z.-X. Ma, S. He, W. Song, R. P. Hsung, 2012, 14, 22, 5736-5739.
- ⁶⁵ L. Shen, R. P. Hsung, *Org. Lett.* 2005, 7, 5, 775-778.
- ⁶⁶ R. Mukherjee, A. Basak, *Synlett* 2012, 23, 877-880.
- ⁶⁷ H. Zhou, Y. Xing, J. Yao, Y. Lu, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 11, 4582-4590.
- ⁶⁸ C. Rameshkumar, H. Xiong, M. R. Tracey, C. R. Berry, L. J. Yao, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4, 1339-1345.
- ⁶⁹ T. Lu, R. Hayashi, R. P. Hsung, K. A. DeKorver, A. G. Lohse, Z. Song, Y. Tang, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3331-3337.
- ⁷⁰ M. Kimura, Y. Horino, Y. Wakamiya, T. Okajima, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 44, 10869-10870.
- ⁷¹ V. Nair, D. Sethumadhavan, S. M. Nair, P. Shanmugam, P. M. Treesa, G. K. Eigendorf, *Synthesis* 2002, 12, 1655-1657.
- ⁷² M. Kimura, Y. Horino, M. Mori, Y. Tamaru, *Chem.-Eur. J.* 2007, 13, 9686-9702.
- ⁷³ S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 1651-1657.
- ⁷⁴ L. Añorbe, A. Poblador, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 23, 4441-4444.
- ⁷⁵ A. K. Gupta, D. I. Park, C. H. Oh, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 24, 4171-4174.
- ⁷⁶ G. Broggini, L. Bruché, G. Zecchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 533-539.
- ⁷⁷ U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, M. G. Saita, A. Rescifina, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 4758-4764.
- ⁷⁸ H. Faustino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Sci.* 2011, 2, 633-637.
- ⁷⁹ J. Cao, X. Huang, *Org. Lett.* 2010, 12, 21, 5048-5051.
- ⁸⁰ H. Xiong, R. P. Hsung, C. R. Berry, C. Rameshkumar, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 29, 7174-7175.
- ⁸¹ J. Huang, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1, 50-51.
- ⁸² E. H. Krenske, K. N. Houk, A. G. Lohse, J. E. Antoline, R. P. Hsung, *Chem. Sci.* 2010, 1, 387-392.
- ⁸³ H. Xiong, J. Huang, S. K. Ghosh, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 42, 12694-12695.
- ⁸⁴ C. Rameshkumar, R. P. Hsung, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 615-618.
- ⁸⁵ Z. Song, R. P. Hsung, T. Lu, A. G. Lohse, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 25, 9722-9731.
- ⁸⁶ J. E. Antoline, R. P. Hsung, J. Huang, Z. Song, G. Li, *Org. Lett.* 2007, 9, 7, 1275-1278.
- ⁸⁷ L. Pagès, R. Abed Ali Abdine, F. Monnier, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* 2022. Accepted.
- ⁸⁸ D. Renzi, A. Panunzi, A. Saporito, A. Vitagliano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1983, 993-996.
- ⁸⁹ S. Ma, S. Yu, *Org. Lett.* 2005, 7, 22, 5063-5065.
- ⁹⁰ G. Song, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 8394-8398.
- ⁹¹ A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 6990-6993.
- ⁹² R. Skouta, C. J. Li, *Can. J. Chem.* 2008, 86, 616-620.
- ⁹³ K. L. Toups, G. T. Liu, R. A. Widenhofer, *J. Organomet Chem.* 2009, 694, 571-575.
- ⁹⁴ M. Jia, G. Cera, D. Perrotta, M. Monari, M. Bandini, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 9875-9878.
- ⁹⁵ L. Rocchigiani, M. Jia, M. Bandini, A. Macchioni, *ACS Catal.* 2015, 5, 3911-3915.

Rappel des références

- ⁹⁶ C. N. Kona, M. H. Shinde, C. V. Ramana, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 5358-5362.
- ⁹⁷ M. Z. Wang, C. Y. Zhou, Z. Guo, E. L. M. Wong, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Asian J.* 2011, 6, 812-824.
- ⁹⁸ D. R. Sutherland, L. Kinsman, S. M. Angiolini, G. M. Rosair, A. L. Lee, *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 7002-7009.
- ⁹⁹ M. A. Tarselli, A. Liu, M. R. Gagné, *Tetrahedron* 2009, 65, 1785-1789.
- ¹⁰⁰ Z. Fang, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 3910-3913.
- ¹⁰¹ Y. J. Zhang, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* 2009, 11, 18, 4248-4250.
- ¹⁰² R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 23, 9597-9600.
- ¹⁰³ B. Ye, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 2, 636-639.
- ¹⁰⁴ Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 2429-2434.
- ¹⁰⁵ C. Ghosh, P. J. Nagtilak, M. Kapur, *Org. Lett.* 2019, 21, 9, 3237-3241.
- ¹⁰⁶ S. Nakanowatari, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 16246-16251.
- ¹⁰⁷ S. Nakanowatari, R. Mei, M. Feldt, L. Ackermann, *ACS Catal.* 2017, 7, 4, 2511-2515.
- ¹⁰⁸ C. Wang, A. Wang, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 9935-9938.
- ¹⁰⁹ S. Y. Chen, Q. Li, H. Wang, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 20, 11173-11181.
- ¹¹⁰ S. Nakanowatari, T. Müller, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15891-15895.
- ¹¹¹ A. M. Messinis, L. H. Finger, L. Hu, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 13102-13111.
- ¹¹² A. M. Messinis, J. C. A. Oliveira, A. C. Stückl, L. Ackermann, *ACS Catal.* 2022, 12, 9, 4947-4960.
- ¹¹³ Y. Dong, B. Breit, *Org. Lett.* 2021, 23, 17, 6765-6769.
- ¹¹⁴ L. A. Perego, R. Blicke, A. Groué, F. Monnier, M. Taillefer, I. Ciofini, L. Grimaud, *ACS Catal.* 2017, 7, 7, 4253-4264.
- ¹¹⁵ R. Abed Ali Abdine, L. Pagès, M. Taillefer, F. Monnier, *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 7466-7469.
- ¹¹⁶ W. Liu, H.-Q. Zhang, W.-W. Liao, *ACS Catal.* 2018, 8, 6, 5460-5465.
- ¹¹⁷ J.-W. Chu, B. L. Trout, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3, 900-908.
- ¹¹⁸ A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron*, 2004, 60, 11415-11420.
- ¹¹⁹ M. Hirano, J.-I. Tomaru, T. Morimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, 64, 12, 3752-3754.
- ¹²⁰ Z. Cheng, P. Sun, A. Tang, W. Jin, C. Liu, *Org. Lett.* 2019, 21, 22, 8925-8929.
- ¹²¹ G. Qiu, L. Lai, J. Cheng, J. Wu, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 10405-10414.
- ¹²² R. Bao, Y. Feng, D. Deng, D. Huang, X. Sun, *Asian J. Org. Chem.*, 2021, 10, 1884-1896.
- ¹²³ R. J. Reddy, A. H. Kumari, *RSC Adv.*, 2021, 11, 9130-9221.
- ¹²⁴ S. M. Hell, C. F. Meyer, A. Misale, J. B. I. Sap, K. E. Christensen, M. C. Willis, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 11620-11626.
- ¹²⁵ M.-M. Li, L. Cheng, L.-J. Xiao, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 2948-2951.
- ¹²⁶ L. R. Reddy, B. Hu, M. Prasad, K. Prasad, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 172-174.
- ¹²⁷ M. Feng, B. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* 2016, 16, 1200-1216.
- ¹²⁸ P. Devendar, G. F. Yang, *Top. Curr. Chem.* 2017, 375, 1-44.
- ¹²⁹ N. Wang, P. Saidharedy, X. Jiang, *Nat. Prod. Rep.*, 2020, 37, 246-275.
- ¹³⁰ Q.-Y. Shou, Q. Tan, Z.-W. Shen, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 28, 4185-4187.
- ¹³¹ D. J. Mack, J. T. Njardarson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 1543-1547.
- ¹³² M. Chen, C.-L. Shao, X.-M. Fu, C.-J. Kong, Z.-G. She, C.-Y. Wang, *J. Nat. Prod.* 2014, 77, 7, 1601-1606.
- ¹³³ H. Nakamura, H. Wu, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Higashijima, T. Miyazawa, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4105-4108.
- ¹³⁴ M. A. Medeiros, A. Lourenço, M. R. Tavares, M. J. Curto, S. S. Feio, J. C. Roseiro, *Z Naturforsch C J Biosci.* 2006, 61, 472-476.
- ¹³⁵ V.M. Dzhemilev, R.V. Kunakova, *J. Organomet. Chem.*, 1993, 455, 1-27.
- ¹³⁶ Y. Inoue, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59, 3705-3707.
- ¹³⁷ J.-H. Zeng, D.-C. Li, S. Zhang, Z.-P. Zhan, *Org. Lett.* 2022, 24, 5, 1195-1200.
- ¹³⁸ S. Kamijo, M. Al-Masum, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7, 691-694.
- ¹³⁹ V. Khakyzadeh, Y. H. Wang, B. Breit, *Chem. Commun.*, 2017, 53, 4966-4968.
- ¹⁴⁰ A. B. Pritzius, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3121-3125.
- ¹⁴¹ A. B. Pritzius, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15818-15822.
- ¹⁴² R. Blicke, M. Taillefer, F. Monnier, *J. Org. Chem.* 2019, 84, 17, 11247-11252.
- ¹⁴³ T. R. Pradhan, H. E. Lee, G. A. Gonzalez-Montiel, P. H.-Y. Cheong, J. K. Park, *Chem. Eur. J.* 2020, 26, 13826-13831.

- ¹⁴⁴ M. Miao, Y. Luo, H. Xu, Z. Chen, J. Xu, H. Ren, *Org. Lett.* 2016, 18, 17, 4292-4295.
- ¹⁴⁵ J. Goh, M. Maraswami, T.-P. Loh, *Org. Lett.* 2021, 23, 3, 1060-1065.
- ¹⁴⁶ L. Pagès, S. Lemouzy, M. Taillefer, F. Monnier, *J. Org. Chem.* 2021, 86, 21, 15695-15701.
- ¹⁴⁷ K. Ikegai, W. Pluempunapat, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 2005, 34, 638-639.
- ¹⁴⁸ A. J. M. Farley, C. Sandford, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 15992-15995.
- ¹⁴⁹ X.-H. Yang, R. T. Davison, S.-Z. Nie, F. A. Cruz, T. M. McGinnis, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 7, 3006-3013.
- ¹⁵⁰ X. Wang, T. Yang, X. Cheng, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 12860-12864.
- ¹⁵¹ M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 8652-8655.
- ¹⁵² M. A. Fernandez-Rodriguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7, 2180-2181
- ¹⁵³ Y. Li, J. Pu, X. Jiang, *Org. Lett.* 2014, 16, 10, 2692-2695.
- ¹⁵⁴ H. Chen, W. Jiang, Q. Zeng, *Chem. Rec.* 2020, 20, 1269-1296.
- ¹⁵⁵ M. A. Gomez Fernandez, M. Nascimento de Oliveira, A. Zanetti, G. Schwertz, J. Cossy, Z. Amara, *Org. Lett.* 2021, 23, 15, 5593-5598.
- ¹⁵⁶ A. Ogawa, J.-I. Kawakami, N. Sonoda, T. Hirao, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 12, 4161-4163.
- ¹⁵⁷ S. Kodama, A. Nomoto, M. Kajitani, A. Ogawa, *J. Sulfur Chem.* 2009, 30, 309-318.
- ¹⁵⁸ Menggenbateer, M. Narsireddy, G. Ferrara, N. Nishina, T. Jin, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4627-4629.
- ¹⁵⁹ N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1897-1899.
- ¹⁶⁰ T. Tamai, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 11, 5028-5035.
- ¹⁶¹ E. Barman, J. Hourizadeh, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 150951.
- ¹⁶² E. Barman, J. Hourizadeh, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* 2020, 61, 152201.
- ¹⁶³ A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, 31, 3, 570-576.
- ¹⁶⁴ A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Synlett* 2009, 2009, 28-31.
- ¹⁶⁵ B. Banerjee, D. N. Litvinov, J. Kang, J. D. Bettale, S. L. Castle, *Org. Lett.* 2010, 12, 11, 2650-2652.
- ¹⁶⁶ L. Pagès, M. Bouquin, F. Jaroschik, F. Monnier, M. Taillefer. *In preparation*
- ¹⁶⁷ A. Michaelis, R. Kaehne, *Chem. Ber.* 1898, 31, 1048-1055.
- ¹⁶⁸ W. Peng, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.*, 2005, 126, 1054-1056.
- ¹⁶⁹ S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5194-5197.
- ¹⁷⁰ A. Michaelis, T. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1897, 30, 1003-1009.
- ¹⁷¹ T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Synthesis*, 1981, 1, 56-57.
- ¹⁷² D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. J. Wolf, T. W. Miller, L. Chaiet, F. M. Kahan, E. L. Foltz, H. B. Woodruff, J. M. Mata, S. Hernandez, S. Mochales, *Science* 1969, 166, 122-123.
- ¹⁷³ M. T. Drake, B. L. Clarke, S. Khosla, *Mayo. Clin. Proc.* 2008, 83, 9, 1032-1045.
- ¹⁷⁴ F. John, U.S. Patent 3799758, 1974.
- ¹⁷⁵ G. Hoerlein, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1994, 138, 73-145.
- ¹⁷⁶ S. Costanzi, J.-H. Machado, M. Mitchell, *ACS Chem. Neurosci.* 2018, 9, 5, 873-885.
- ¹⁷⁷ W. Su, J. Chen, Y. Jing, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2016, 55, 30, 8424-8431.
- ¹⁷⁸ J. Yang, Y. Zhao, M. Li, M. Du, X. Li, Y. Li, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2874.
- ¹⁷⁹ D. Roman, M. Sauer, C. Beemelmans, *Synthesis* 2021, 53, 16, 2713-2739.
- ¹⁸⁰ E. Podyacheva, E. Kuchuka, D. Chusov, *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 575-582.
- ¹⁸¹ C.-Q. Zhao, L.-B. Han, M. Tanaka, *Organometallics* 2000, 19, 4196-4198.
- ¹⁸² P. Ribière, K. Bravo-Altamirano, M. I. Antczak, J. D. Hawkins, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10, 4064-4072.
- ¹⁸³ K. Bravo-Altamirano, I. Abrunhosa-Thomas, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6, 2292-2301.
- ¹⁸⁴ Z. Yang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 27288-27292.
- ¹⁸⁵ A. Walczak, A. R. Stefankiewicz, *Inorg. Chem.* 2018, 57, 1, 471-477.
- ¹⁸⁶ R. Abed Ali Abdine, G. Kurpik, A. Walczak, S. A. A. Aeasha, A. R. Stefankiewicz, F. Monnier, M. Taillefer, *Journal of Catalysis* 2019, 376, 119-122.
- ¹⁸⁷ A. Walczak, G. Kurpik, A. R. Stefankiewicz, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 17, 6171.
- ¹⁸⁸ Y. Liu, A. De Nisi, A. Cerveri, M. Monari, M. Bandini, *Org. Lett.* 2017, 19, 5034-5037.
- ¹⁸⁹ T. W. Bousfield, M. C. Kimber, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 350-352.
- ¹⁹⁰ X.-X. Li, L.-L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.* 2012, 14, 2, 436-439.

Rappel des références

¹⁹¹ O. K. Koleoso, M. Turner, F. Plasser, M. C. Kimber, *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, 16, 1983-1990.

¹⁹² F. Yan, H. Liang, J. Song, J. Cui, Q. Liu, S. Liu, P. Wang, Y. Dong, H. Liu, *Org. Lett.* 2017, 19, 1, 86-89.

¹⁹³ J. Yang, Z. Sun, K. Yan, H. Dong, H. Dong, J. Cui, X. Gong, S. Han, L. Huang, J. Wen, *Green Chem.*, 2021, 23, 2756-2762.

Résumé

Les allènes sont des composés insaturés dont l'hydrofonctionnalisation conduit à des motifs vinyliques ou allyliques à haute valeur ajoutée en tant que cibles ou intermédiaires synthétiques. Depuis plusieurs années, dans le but de mettre au point des méthodologies de synthèse innovantes basées sur l'utilisation de systèmes catalytiques simples à base de métaux de transition peu onéreux, de toxicité modérée et d'emploi aisé, notre équipe a décrit différentes réactions d'hydrofonctionnalisation intermoléculaires d'allénamides terminaux permettant la formation de liaisons C-N, C-C et C-O. Ces réactions, caractérisées par leur régio- et stéréosélectivité, sont basées sur l'emploi d'un catalyseur au cuivre et se déroulent avec une économie d'atomes totale.

Dans ce contexte, ces travaux de thèse sont consacrés à l'étude de réactions d'addition régio- et stéréosélectives de différents nucléophiles sur des allénamides terminaux permettant d'accéder à des (*E*)-énamides fonctionnalisés en présence d'un catalyseur au cuivre. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la formation de liaisons C-C par réaction d'hydroarylation en présence d'(hétéro)aryles (Chapitre II). Ensuite, nous avons étudié la formation de liaisons C-S par réactions d'hydrosulfonylation à l'aide de sulfinates (Chapitre III) et d'hydrothiolation en utilisant des thiols (Chapitre IV). Finalement, nous avons procédé à la formation de liaisons C-P par réaction d'hydrophosphorylation avec différents partenaires phosphorés (Chapitre V).

Mots clefs : Allènes, Hydrofonctionnalisation, Catalyse, Cuivre, Allénamides, Énamides.

*Copper-catalyzed hydrofunctionalization of terminal allenamides:
formation of C-C, C-S, C-P and C-O bonds.*

Abstract

Allenes are unsaturated compounds whose hydrofunctionalization leads to vinyl or allylic motifs with high added value as synthetic targets or key building blocks. For several years, with the aim of developing innovative synthesis methodologies based on the use of simple transition metal catalyst systems that are inexpensive, moderately toxic and easy to use, our team has described various intermolecular hydrofunctionalization reactions of terminal allenamides allowing the formation of C-N, C-C and C-O bonds. These reactions, characterized by their regio- and stereoselectivity, are based on the use of a copper catalyst and proceed with total atom economy.

In this context, this thesis work is devoted to the study of regio- and stereoselective addition reactions of different nucleophiles on terminal allenamides leading to functionalized (*E*)-enamides in the presence of a copper catalyst. Firstly, we were interested in the formation of C-C bonds by hydroarylation reaction in the presence of (hetero)aryls (Chapter II). Then, we studied the formation of C-S bonds by hydrosulfonylation reactions using sulfinates (Chapter III) and hydrothiolation using thiols (Chapter IV). Finally, we proceeded to the formation of C-P bonds by hydrophosphorylation reactions with different phosphorus partners (Chapter V).

Key words: Allenes, Hydrofunctionalization, Catalysis, Copper, Allenamides, Enamides.