



HAL
open science

Synthèse de thiochromanes chiraux à partir d'allényl sulfones

Lilia Anani

► **To cite this version:**

Lilia Anani. Synthèse de thiochromanes chiraux à partir d'allényl sulfones. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC289 . tel-04617204

HAL Id: tel-04617204

<https://theses.hal.science/tel-04617204>

Submitted on 19 Jun 2024

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

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

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

Synthèse de thiochromanes chiraux à partir d'allényl sulfones

Présentée et soutenue par
LILIA ANANI

Thèse soutenue le 15/12/2023
devant le jury composé de :

M. YANNICK LANDAIS	Professeur des universités - UNIVERSITE BORDEAUX 1 SCIENCES ET TECHNOLOGIE	Rapporteur du jury
MME MURIEL PIPELIER	Professeur des universités - UNIVERSITE NANTES	Rapporteur du jury
M. JEAN-FRANÇOIS BRIERE	Directeur de recherche au CNRS - Université de Rouen Normandie	Membre du jury
MME ANNE-SOPHIE CASTANET	Professeur des universités - UNIVERSITE LE MANS	Président du jury
M. STEPHANE PERRIO	Maître de conférences - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
M. SYLVAIN OUDEYER	Maître de conférences HDR - Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par **STEPHANE PERRIO** (Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen)) et **SYLVAIN OUDEYER** (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)

Remerciements

Pour commencer, je tiens à exprimer ma plus grande gratitude envers mes directeurs de thèse.

Tout d'abord, un grand merci à Stéphane Perrio pour la confiance qu'il m'a accordée en me confiant ce projet, pour son soutien inestimable et son expertise. Ses conseils éclairés ont été essentiels pour mener cette thèse à bien, tout comme sa patience, sa volonté de partager ses connaissances et son souci du détail. J'ai bénéficié de ses connaissances dans le domaine de la chimie mais aussi dans le domaine analytique, et notamment la RMN. J'ai beaucoup appris de sa façon exceptionnelle de travailler et de sa pédagogie, ainsi que de son perfectionnisme, ce qui m'a permis de progresser. Sur le plan humain, je le remercie pour sa bonne humeur, sa gentillesse et sa bienveillance envers moi. Il a toujours été compréhensible et n'a jamais hésité à m'accorder son aide et son temps.

J'aimerais également remercier Sylvain Oudeyer, mon codirecteur de thèse, pour ses conseils très pertinents, son expertise, et son intérêt pour ce projet. Sa disponibilité malgré la distance est également très appréciée. Je le remercie également pour sa gentillesse, sa patience, et la confiance qu'il a en moi. Ses mots d'encouragement ont été inestimables pour continuer à avancer. Nos réunions et nos échanges sur le sujet ont été très enrichissants pour moi.

Je remercie également Jean-François Brière pour son encadrement tout au long de cette thèse. J'exprime une profonde gratitude pour sa précieuse direction, son expertise, et ses interventions toujours très pertinentes et enrichissantes. Mais également pour sa gentillesse, ses conseils et directives extrêmement importants. Sa disponibilité et le temps qu'il a consacré pour m'aider dans ce projet sont également très appréciés.

Encore une fois, je remercie du fond du cœur mes directeurs pour tout ce qu'ils ont fait pour moi. Je ne saurais les remercier suffisamment.

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude envers Jean-Luc Vasse pour avoir accepté d'être mon référent de thèse et pour son soutien inestimable tout au long de ces 3 années et bien avant ma thèse. Je le remercie pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa bienveillance envers moi. Ses encouragements et sa confiance en mes capacités ont été une source d'inspiration pour moi et m'ont donné la motivation nécessaire pour persévérer.

Remerciement

Il est important pour moi de remercier la Région Normandie et le LabEX SynOrg de m'avoir accordé ce financement de thèse. Je remercie Annie-Claude Gaumont de m'avoir accueilli au sein de l'équipe, pour sa bonne humeur et sa gentillesse. Je remercie également Isabelle Dez, notre directrice de l'École Doctorale, pour sa disponibilité et sa bienveillance. Enfin, je remercie Thierry Lequeux de m'avoir accueilli au sein du LCMT.

Ma gratitude est exprimée envers l'ensemble du personnel du LCMT qui a été impliqué de près ou de loin dans la réalisation de cette thèse, pour leur gentillesse et leur disponibilité. En particulier, la remarquable disponibilité de Marie-Cécile Hélaine et de Jeanine Amice (secrétariat), ainsi que l'incroyable travail d'équipe qu'elles ont réalisé. Guillaume Morcel, grâce à ses poèmes incroyables et à son travail bien exécuté, tout comme Karine Jarsale, pour son travail exceptionnel et l'organisation impeccable et pour les nombreuses analyses de masse. Un grand merci à Fabien Le Cavalier pour sa disponibilité et les analyses HPLC. Rémi Legay (notre soleil), dont la bonne humeur et l'aide précieuse pour l'analyse de mes spectre RMN. Hussein Elsiblani pour sa disponibilité et sa bienveillance.

Jean-François (Jeff) mérite des remerciements sincères pour son aide dans les analyses DRX, ainsi que pour sa bienveillance, sa bonne humeur et sa joie de vivre, en particulier le vendredi (un peu moins le lundi). Je suis extrêmement reconnaissante de l'avoir eu dans mon équipe.

La gratitude est également exprimée envers Malak, dont l'amitié et les moments partagés sont d'une grande valeur, surtout le jour où un baba au rhum lui a donné une gueule de bois. Houda, pour ces moments mémorables avec une grande dose de plaisir et de rires. Aziz, surnommé notre "nounours," pour ses adorables tentatives de parler français. La présence de Yougourthen, enfin un Kabyle dans ce bâtiment, est grandement appréciée pour son amitié et les échanges agréables. La bonne humeur quotidienne de Mohammad (Momo) est un rayon de soleil. La présence de Camille, comme une petite sœur française, a été une véritable source de joie tout au long de ces deux années.

Hashim, "papa de substitution," mérite des remerciements pour ses précieux conseils, sa bienveillance, son aide essentielle et tous nos échanges enrichissants. Les "bébés stagiaires," Louis et Jérémy, pour ces moments agréables et leurs bêtises. Charles, ami exceptionnel, pour toutes ces discussions quotidiennes et ces fous rires, ainsi que pour toutes ses visites pour s'assurer que je suis encore vivante. Vincent Reboul est remercié pour sa bonne humeur, son aide précieuse et son expertise pour le projet. Émeline en tant que formidable amie et guide exceptionnelle. Quentin, ravi d'avoir partagé ces deux années avec lui et je le remercie pour sa gentillesse, je suis heureuse de l'avoir eu dans mon équipe. Je tiens également à remercier Lydia,

Remerciement

ma maman, pour tous ces moments passés ensemble, sa gentillesse et d'être aussi adorable avec moi. Jihen, Cyprien, Fatima, Jawad, Aïmar, Pierre, David, Julien, Aurore, Ava, Nela, Igor, Illia, Yevhenii, Nicolas, Déborah, Ginevra, Tony, Mallaury, Alya, Jean-Nicolas, Manu, Xiao, Jean-Luc, Cyril, Élodie, Christophe, Viktor, Alexandre, Sifeddine et tous ceux qui ont partagé mon quotidien méritent tous des remerciements pour leur contribution et leur amitié.

Je remercie exceptionnellement Betty, pour son travail de dur labeur et d'avoir acceptée d'être exploitée par mes soins. (Flash chromatographie)

Un remerciement spécial est adressé à mon petit frère de thèse, Wawa (Warren). Je suis extrêmement heureuse de l'avoir rencontré et d'avoir partagé cette dernière année de thèse avec lui. Nos nombreux fous rires, nos virées à Action, et nos bêtises resteront des souvenirs précieux pour moi. Je suis reconnaissante pour notre amitié et notre complicité. Merci également pour mon petit Salem.

Thomas et Rachel, mes deux amis de toujours, méritent une reconnaissance particulière pour leur soutien tout au long de cette thèse.

Je remercie du fond du cœur Sheridan (mon fiancé et meilleur ami). Un grand merci au deuxième homme le plus important dans ma vie. 'J'aimerais t'adresser ma reconnaissance de m'avoir soutenue et encouragée dans toutes les situations. D'être toujours là lorsque j'ai besoin de toi et de tout faire pour apporter ton aide. Je suis extrêmement chanceuse de t'avoir à mes côtés. « Je t'aime très fort » (Merci pour ces 10 balles que j'attends toujours).'

Ma famille mérite également ma gratitude, en commençant par mon papa, l'homme le plus important dans ma vie. 'Merci d'avoir tout fait pour que je réussisse malgré les difficultés. Tu as toujours été là pour moi et tu as toujours cru en moi, quelles que soient les situations. Merci pour tes encouragements, tes prières, et de toujours t'inquiéter pour moi.' Je remercie ma maman d'avoir toujours été là pour moi, mon psy, pour nos longues discussions et tous ses encouragements et conseils, ainsi que pour ses 50 appels quand elle s'inquiète pour moi. Je vous dois tout et je ne peux exprimer ma gratitude pour vous deux par de simples mots. Merci à mes petits frères Salim (Mimo), Walid (Wiwi) et Mahrez, et ma petite sœur Salma (Mima) et mon beau-frère Nabil, pour vos encouragements et votre foi en moi. Je vous aime de tout mon cœur.

Et pour finir, je tiens particulièrement à remercier Coccinelle pour toutes ces années.

Liste des abréviations¹

A:	Ac	Acétyle
	Ar	Aryle
B:	BHT	<i>Butylated Hydroxy Toluene</i>
	Bn	Benzyle
	Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
	Bu	Butyle
C:	cat.	Catalytique
	CCM	Chromatographie sur couche mince
	CTP	Catalyse par transfert de phase
	CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
D:	DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCE	1,2-Dichloroéthane
	DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
	DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
E:	<i>ee</i>	Excès énantiomérique
	éq.	Equivalent
	Et	Ethyle
G:	GEA	Groupement électro-attracteur
	GP	Groupement protecteur
H:	<i>HPLC</i>	<i>High performance liquid chromatography</i>
	<i>HRMS</i>	<i>High resolution mass spectrometry</i>
I:	IR	Infrarouge ou <i>Infrared</i>
M:	<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
	Me	Méthyle
	<i>mp</i>	<i>Melting point</i>
	<i>MS</i>	<i>Mass spectrometry</i>
	Ms	Mésyle

¹ Les abréviations en anglais sont en italique.

Liste des abréviations

N:	<i>NHC</i>	<i>N-Heterocyclic Carbene</i>
P:	<i>PCP</i>	[2.2]Paracyclophane
	<i>Ph</i>	Phényle
	<i>PIDA</i>	<i>(Diacetoxyiodo)benzene</i>
	<i>ppm</i>	Partie par million
	<i>Pr</i>	Propyle
R:	<i>rd</i>	Rapport diastéréoisomérique
	<i>Rdt</i>	Rendement
	<i>RMN</i>	Résonance magnétique nucléaire
	<i>RN</i>	<i>Registry number</i>
	<i>DRX</i>	Diffraction des rayons X
S:	<i>S_N</i>	Substitution nucléophile
	<i>SE_{Ar}</i>	Substitution électrophile aromatique
T:	<i>t.a.</i>	Température ambiante
	<i>THF</i>	Tétrahydrofurane
	<i>TLC</i>	<i>Thin layer chromatography</i>
	<i>TME</i>	Transfert mono-électronique
	<i>TEMPO</i>	<i>(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl</i>
	<i>Tol</i>	4-Tolyle
	<i>Ts</i>	4-Tosyle
U:	<i>USY</i>	<i>Ultrastable Y zeolites</i>

Principales fonctions chimiques sulfurées

Composés avec un atome de soufre divalent



X	Nom
H	Thiol (anion : thiolate)
Aryl, Alkyl	Sulfure ou thioéther
OH	Acide sulfénique (anion : sulfénate)
OR ²	Ester sulfénique ou sulfénate
SR ²	Disulfure

Composés avec un atome de soufre tricoordiné

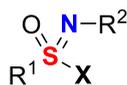


X	Nom
Aryl, Alkyl	Sulfoxyde
OH	Acide sulfinique (anion : sulfinat)
OR ²	Ester sulfinique ou sulfinat
SR ²	Thiosulfinat

Composés avec un atome de soufre tétracoordiné



X	Nom
Aryl, Alkyl	Sulfone
OH	Acide sulfonique (anion : sulfonate)
OR ²	Ester sulfonique ou sulfonate
SR ²	Thiosulfonate



X	Nom
Aryl, Alkyl	Sulfoximine
OR ³	Sulfonimide

Sommaire

Remerciements	2
Liste des abréviations	5
Principales fonctions chimiques sulfurées	7
Sommaire	8
Préambule.....	13
<i>Chapitre 1 - Bibliographie : les allényl sulfones.....</i>	<i>17</i>
I. Généralités	17
II. Préparation des allényl sulfones	21
II-1) Préparation à partir d'un allène	21
II-1.1) Double oxydation d'un sulfure allénique.....	21
II-1.2) Sulfonylation d'un allène lithié	22
II-2) Préparation à partir d'un alcool propargylique.....	23
II-2.1) Chlorure de sulfényle comme source sulfurée	23
II-2.2) Chlorure de sulfinyle comme source sulfurée.....	24
II-2.3) Autres sources sulfurées.....	27
II-3) Génération à partir d'un précurseur masqué	29
II-3.1) Sulfone propargylique.....	30
II-3.2) Sulfone allylique β -bromée	30
III. Réactivité des allényl sulfones.....	32
III-1) Réactivité du motif alcène (C=C)	32
III-1.1) Additions électrophiles	32
III-1.2) Réactions de Diels-Alder	33
III-2) Réactivité du motif vinyl sulfone (C=C-SO₂Ph).....	34
III-2.1) Additions nucléophiles	34
III-2.2) Réactions de Diels-Alder	36

III-3) Réactivité spécifique du motif allényle sulfone (C=C=C-SO₂Ph).....	37
III-3.1) Réactions avec des nucléophiles carbonés.....	37
III-3.2) Réactions avec des nucléophiles oxygénés.....	38
III-3.3) Réactions avec des nucléophiles soufrés	39
III-3.3.a) Réactions avec les thiolates.....	39
III-3.3.b) Réactions avec les sulfinates.....	40
IV. Conclusion	48

*Chapitre 2 - Allényle sulfones pour la synthèse de thiochromanes :
résultats et discussion..... 50*

I. Présentation générale du sujet.....	50
II. Etudes préliminaires	54
II-1) Allényle sulfones de départ	54
II-1.1) Introduction : choix des précurseurs à préparer	54
II-1.2) Synthèses.....	54
II-1.3) Quelques données de RMN.....	56
II-2) Activation avec une paire d'ions sulfinate ammonium utilisée en quantité catalytique (Voie A)	58
II-2.1) Etude préliminaire en série chromanes	58
II-2.1.a) Synthèse des phénols possédant une fonction céto-ester.....	58
II-2.1.b) Reproduction d'exemples dans les conditions de Shi avec des sulfinates de sodium	59
II-2.1.c) Etude de l'influence de paires d'ions sulfinate ammonium	60
II-2.2) Etude préliminaire en série thiochromanes : synthèse du thiophénol.....	63
II-3) Activation par un thiolate aromatique utilisé en quantité stœchiométrique (Voie B) 66	
II-3.1) Formation in situ de thiolates par réduction de disulfures (bibliographie)	67
II-3.1.a) Généralités	67
II-3.1.b) Utilisation des systèmes dithionite/rongalite et base	69
II-3.2) Preuve du concept en présence des allényle sulfones	75

III. Etude approfondie de la réaction à partir de disulfures diaromatiques en présence d'un réducteur (Voie B).....	79
III-1) Optimisation des conditions opératoires	79
III-1.1) Influence de la quantité de réducteur et de base	79
III-1.2) Influence du temps de réaction	81
III-1.3) Influence de la base	82
III-1.4) Influence de la concentration et du solvant	83
III-1.5) Montée en échelle de la réaction	84
III-2) Evaluation d'autres groupements carbonylés sur le disulfure diaromatique	85
III-2.1) Préparation des disulfures diaromatiques de départ.....	86
<i>III-2.1.a) Disulfure diaromatique avec une fonction aldéhyde.....</i>	<i>86</i>
<i>III-2.1.b) Disulfure diaromatique avec une fonction céto-amide</i>	<i>86</i>
III-2.2) Réactions avec l'allényl sulfone 3b	87
III-3) Préparation des précurseurs pour l'exemplification	88
III-3.1) Préparation des allényl sulfones <i>alpha</i> -substituées	88
III-3.2) Synthèse des disulfures diaromatiques	90
<i>III-3.2.a) Préparation des thioisatines</i>	<i>91</i>
<i>III-3.2.b) Conversion en disulfures diaromatiques</i>	<i>93</i>
III-4) Exemplification	98
III-4.1) Variation de l'allényl sulfone α -substituée	98
<i>III-4.1.a) Conversion en thiochromanes.....</i>	<i>98</i>
<i>III-4.1.b) Attribution de la stéréochimie.....</i>	<i>101</i>
III-4.2) Variation du disulfure diaromatique.....	102
<i>III-4.2.a) Conversion en thiochromanes.....</i>	<i>102</i>
<i>III-4.2.b) Attribution de la stéréochimie.....</i>	<i>105</i>
III-5) Etude mécanistique	107
III-5.1) Proposition de mécanisme	107
<i>III-5.1.a) Formation des thiophénolates à partir des disulfures diaromatiques, en présence du système rongalite/base.....</i>	<i>107</i>
<i>III-5.1.b) Réaction avec les allényl sulfones et formation des thiochromanes</i>	<i>109</i>
III-5.2) Etude de la stéréosélectivité (<i>E</i> et <i>Z</i>) de la réaction	110
<i>III-5.2.a) Stabilité configurationnelle des thiochromanes.....</i>	<i>110</i>

<i>III-5.2.b) Rationalisation des configurations E/Z</i>	111
III-6) Vers une version énantiosélective : étude préliminaire	112
III-6.1) Utilisation d'un sel d'ammonium achiral	112
III-6.2) Utilisation d'un sel d'ammonium énantio pur	114
III-7) Extension à d'autres allènes appauvris en électrons	115
III-7.1) Préparation des allènes de départ	115
<i>III-7.1.a) En série allénoates</i>	115
<i>III-7.1.a) En série allénones</i>	116
<i>III-7.1.a) En série allényl oxydes de phosphine</i>	117
III-7.2) Conversion en thiochromanes	117
III-7.3) Attribution de la stéréochimie	118
III-8) Post-fonctionalisation	120
III-8.1) Oxydation en sulfone.....	120
III-8.2) Conversion en sulfoximine	121
 <i>Conclusion générale et perspectives</i>	 123
 <i>Experimental Section</i>	 129
 I. Material and general procedures	 129
II. Synthesis of precursors	130
II-1) Synthesis of allenyl sulfones	130
II-1.1) Preparation of sulfinyl chlorides	130
II-1.2) Conversion into sulfinic esters	132
II-1.3) Rearrangement into allenyl sulfones	137
II-2) Synthesis of other electron deficient allenes	143
II-3) Synthesis of phenol	146
II-4) Synthesis of thioisatins	147
II-5) Synthesis of disulfides	151
II-5.1) Synthesis of keto ester disulfides	151
II-5.2) Synthesis of benzaldehyde-derived disulfide.....	158
II-5.3) Synthesis of benzamide-derived disulfide	159

II-6) Synthesis of thiochromans by (4+2) annulation reaction with allenes.....	160
II-6.1) Thiochromans from allenyl sulfones	160
II-6.2) Thiochromans from other electron deficient allenes	181
II-7) Post-functionalizations of thiochromans	184
II-7.1) Conversion into sulfone	184
II-7.2) Conversion into sulfoximine	185
II-8) Preliminary result for perspectives.....	187
II-9) Crystallographic Data	188

Préambule

Les travaux entrepris au cours de cette thèse ont été effectués au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique¹ (LCMT, Caen), dans le groupe animé par Annie-Claude Gaumont (Professeure). Ils ont été conduits sous la direction conjointe de Stéphane Perrio (Maître de Conférences, LCMT, Caen) et de Sylvain Oudeyer (Maître de Conférences, COBRA, Rouen). Ce projet collaboratif associe également Jean-François Brière (Directeur de Recherche au CNRS, COBRA, Rouen). Ces recherches ont été co-financées par la région Normandie (RIN 50) et le LabEx SynOrg.²

L'objectif de ce travail en méthodologie de synthèse vise à accéder à de nouveaux hétérocycles sulfurés à partir d'allényl sulfones. Les allényl sulfones, composés qui comportent une fonction sulfone directement liée à un allène (Schéma 1), font partie de la famille des allènes déficients en électrons. Les allényl sulfones ont suscité un intérêt croissant au cours des dernières années, comme l'atteste une revue récente rédigée par le groupe de Menon.³ Cependant, l'exploitation de ces précurseurs reste encore limitée. Il est toutefois bien établi que la réaction de nucléophiles sur l'atome de carbone central (position β) d'une allényl sulfone conduit à des anions allyl sulfone. En accord avec la délocalisation électronique, ces intermédiaires sont ensuite susceptibles de réagir avec des électrophiles, par le biais des atomes de carbone situés en positions α ou γ . Toutefois, la réactivité du site en α est généralement privilégiée.

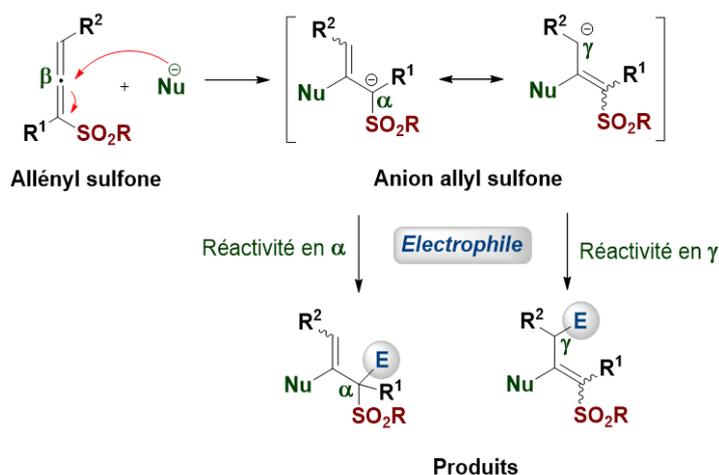


Schéma 1

¹ Normandie Univ, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS. Site web : <http://www.lcmt.ensicaen.fr/>

² Laboratoire d'excellence en synthèse organique. Site Web : {lien hypertexte "<https://www.labex-synorg.fr/>" }.

³ Yadav, D.; Menon, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 365–378.

Au cours de travaux antérieurs, notre groupe s'est intéressé à l'activation des allényl sulfones par des ions sulfinate ($\text{Nu}^- = \text{RSO}_2^-$). Ces nucléophiles soufrés ont notamment l'avantage de pouvoir être introduits en quantité catalytique. Ce type d'approche a été développé au cours des thèses de Thomas Martzel et de Victorien Martin,^{4,5} dans le cadre d'une collaboration avec Jean-François Brière. Il a notamment été démontré que l'ajout d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire ($\text{R}_4\text{N}^+ \text{X}^-$) permettait de générer une paire d'ions sulfinate-ammonium ($\text{RSO}_2^- \text{R}_4\text{N}^+$). Le bénéfice de ces paires d'ions a été mis en exergue dans des réactions d'annélation engageant des électrophiles variés (Schéma 2). Par exemple, nous avons décrit la synthèse de pyrrolines en présence de *N*-sulfonyl imines (Voie 1). Dans ce cadre, la preuve de concept d'une version énantiosélective en présence d'un sel d'ammonium quaternaire dérivé de la cinchonidine (*ee* pouvant atteindre les 41%) a été développée. Notre groupe a également accédé à des sulfonyl cyclopentènes à partir de précurseurs aryldène malononitriles (Voie 2), ainsi qu'à des structures spiraniques à partir de dérivés oxindoles (Voie 3).

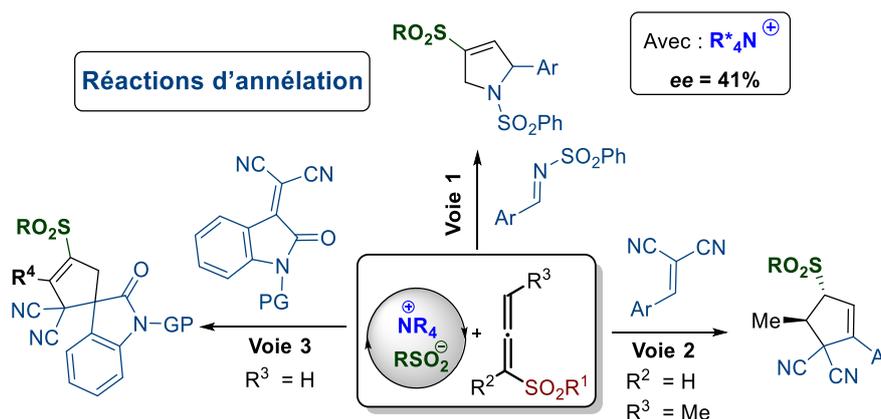


Schéma 2

Au cours de ma thèse, nous avons abordé la synthèse de thiochromanes (3,4-dihydro-2*H*-1-benzothiopyranes) (Schéma 3). Ces hétérocycles sulfurés sont présents dans un nombre croissant de molécules qui présentent une activité biologique significative.⁶ Contrairement aux

⁴ (a) Martzel, T.; *Les ions sulfinate en organocatalyse : utilisation pour de nouvelles applications d'allènes en synthèse*, Université de Caen Normandie, 24 novembre 2016. (b) Martin, V. ; *Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium*, Université de Caen Normandie, 29 octobre 2020.

⁵ (a) Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106. (b) Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2696–2706. (c) Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

⁶ (a) Szamosvári, D.; Schuhmahcer, T.; Hauck, C. R.; Böttcher, T. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 6624–6628. (b) Zhong, Y.; Han, X.; Li, S.; Qi, H.; Song, Y.; Qiao, X. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, 65, 904–910. (c) Lejeune, F.; Rivet, J.-M.; Gobert, A.; Canton, H.; Millan, M. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 240, 307–310. (d) Bolognesi, M. L.;

analogues oxygénés (chromanes), l'accès à ces hétérocycles sulfurés a été peu traité en termes de méthodologies de synthèse.^{7,8} Les thiochromanes hautement fonctionnalisés que nous avons ciblés seront originaux par la présence d'un centre stéréogène hydroxylé et d'une double liaison carbone-carbone exocyclique, représentée sous la forme d'un motif vinyl sulfone. Nous pensons accéder à ces structures à partir d'une allényl sulfone et d'un thiophénol substitué en *ortho* par un motif céto-ester. La synthèse de ces composés comporte un double enjeu stéréochimique : i) le contrôle de la stéréosélectivité *E/Z* de la double liaison et donc de la diastéréosélectivité du processus eu égard à la présence d'un centre stéréogène, et ii) la possibilité d'étendre la méthodologie vers une version énantiosélective. Par ailleurs, des aménagements fonctionnels pourront être effectués ultérieurement au travers de la modification des différentes fonctions chimiques présentes (oxydation du sulfure notamment).

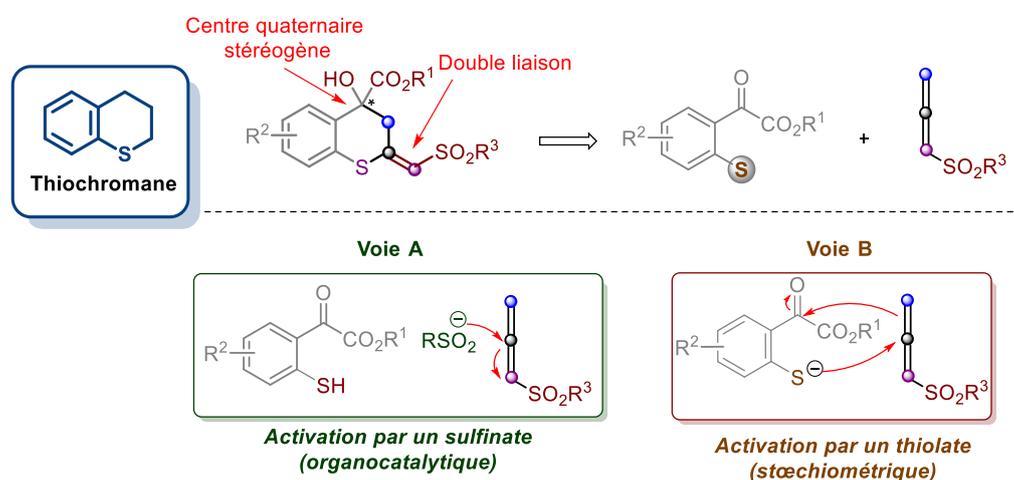


Schéma 3

Nous avons étudié l'accès à ces briques moléculaires par deux voies de synthèse différentes à partir des mêmes allényl sulfones de départ (Schéma 3) : i) une approche organocatalysée, dans laquelle le processus est initié par l'addition d'un ion sulfinate en position β conduisant à un anion allyl sulfone intermédiaire qui pourra réagir ensuite avec le thiol aromatique (Voie A). ii) une approche stœchiométrique basée sur l'activation directe de l'allène par le thiolate aromatique (Voie B). Au regard d'antécédents bibliographiques (travaux

Bartolini, M.; Cavalli, A.; Andrisano, V.; Rosini, M.; Minarini, A.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5945–5952. (e) Van Vliet, L. A.; Rodenhuis, N.; Dijkstra, D.; Wikstrom, H.; Pugsley, T. A.; Serpa, K. A.; Meltzer, L. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D.; Lajiness, M. E.; Huff, R. M.; Svensson, K.; Sundell, S.; Lundmark, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2871–2882.

⁷ (a) Meng, L.; Wang, J. *Chinese J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 873–891. (b) Sosnovskikh, V. Y.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 427–440. (c) Dodda, R.; Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1899–1902. (c) Dong, X.-Q.; Fang, X.; Tao, H.-Y.; Zhou, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7238–7240.

⁸ Une méthodologie permettant d'accéder à des thiochromanes a récemment été décrite par un de nos collaborateurs. Milbeo, P.; Lebrêne, A.; Savchuk, M.; Vo-Thanh, G.; Oudeyer, S.; Beucher, H.; Brière, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301311.

indépendants de Shi et de Swamy),⁹ l'anion allyl sulfone réagirait pour chacune de ces options par l'atome de carbone en γ .

Ce mémoire sera structuré de la façon suivante.

Le **premier chapitre** sera consacré à une étude bibliographique sur les allényl sulfones. Après quelques généralités, nous décrirons les principales méthodes de préparation de ces substrats. Nous nous intéresserons ensuite à leur réactivité, en mettant un accent particulier sur celle impliquant l'activation par un nucléophile soufré. En effet, cette stratégie joue un rôle clé dans notre projet de recherche.

Le **deuxième chapitre** sera consacré à la présentation des résultats que nous avons obtenus avec l'utilisation des allényl sulfones pour la synthèse des thiochromanes.

Nous commencerons par une introduction, en mettant en avant les deux publications⁹ (travaux de Shi et de Swamy) sur lesquelles notre projet est basé. Nous décrirons ensuite la synthèse de quatre allényl sulfones que nous utiliserons ensuite dans la phase de validation des méthodologies. Outre des allényl sulfones « nue » (sans substituant), nous nous intéresserons aux allényl sulfones monosubstituées par un méthyle sur les positions *alpha* ou *gamma*.

Dans un deuxième temps, nous présentons notre étude exploratoire avec les deux approches envisagées (Schéma 3). Pour rappel, il s'agit de l'activation par un sulfinat dans des conditions d'organocatalyse selon la **Voie A** ou de l'activation par un thiolate en quantité stœchiométrique selon la **Voie B**. Les résultats obtenus sont discutés, afin de mettre en évidence les avantages et les limites de chacune des deux approches. Cela nous a conduit à écarter l'approche médiée par les sulfinates (**Voie A**) et à poursuivre avec le développement de l'approche stœchiométrique (**Voie B**).

Nous approfondirons ensuite l'approche stœchiométrique avec une optimisation des conditions opératoires. Nous explorerons également l'étendue et les limites de la réaction en variant l'allényl sulfone, mais aussi la source sulfurée. Nous proposerons un mécanisme réactionnel et aborderons l'extension de la méthodologie à d'autres types d'allènes déficients en électrons (allénoate, allénone, allène phosphoré). Enfin, nous montrerons que ces molécules possèdent un intérêt comme briques moléculaires au travers de deux réactions de post-fonctionnalisation. Nous terminerons par une conclusion générale et discuterons des perspectives liées à ces travaux.

Une dernière section sera consacrée à la partie expérimentale, rédigée en anglais.

⁹ (a) Hu, F.; Guan, X.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4782–4790. (b) Pavan, M. P.; Reddy, M. N.; Kumar, B. N. N.; Swamy, K. C. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8113–8118.

Chapitre 1

Bibliographie : les allényl sulfones

Dans ce chapitre bibliographique, nous nous intéresserons aux allényl sulfones, substrats clés de notre étude. A notre connaissance, trois revues ont été dédiées spécifiquement à cette famille de composés : deux par le groupe de T. G. Back¹ (2001 et 2010), et une autre plus récente par le groupe de R. S. Menon² (2020). Au regard de ces antécédents, nous avons décidé de ne pas présenter un état de l'art exhaustif sur ces composés. Nous focaliserons notre attention, en priorité, sur les points jugés pertinents pour comprendre les méthodologies que nous avons abordées au cours de la thèse. Ainsi, nous présenterons, dans un premier temps quelques généralités, avec un accent sur la structure des allényl sulfones. Nous décrirons ensuite les différentes méthodes décrites pour les préparer. Enfin, nous aborderons leur réactivité. Une attention particulière sera alors portée sur celles basées sur une activation par des nucléophiles soufrés, à savoir les thiolates (RS^-) et les sulfinates (RSO_2^-).

I. Généralités

Les allényl sulfones sont des allènes, substitués par un groupement sulfonyle ($GEA = SO_2R$) (Figure 1).^{1,2} Elles appartiennent à la famille des allènes déficients en électrons,³ au même titre que les allénoates⁴ ($GEA = CO_2R$), les allénones⁵ [$GEA = C(O)R$] ou les allényl oxydes de phosphine [$GEA = P(O)R_2$] ou phosphonates [$GEA = P(O)OR_2$].⁶ Les allényl sulfones sont des composés stables et faciles à manipuler. Par ailleurs, ils se présentent souvent sous forme solide.

¹ (a) Back, T. G.; Clary, K. N.; Gao, D. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4498–4553. (b) Back, T. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5263–5301.

² Yadav, D.; Menon, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 365–378.

³ Lozovskiy, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 848–853.

⁴ Hajinasiri, R. *Tetrahedron* **2022**, *126*, 133053.

⁵ (a) Alonso, J. M.; Almendros, P. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1332–1384. (b) Teske, J.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2257–2260. (c) Chen, L. Lin, C.; Zhang, S.; Zhang, X.; Zhang, J.; Xing, L.; Guo, Y.; Feng, J.; Gao, J.; Du, D. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13363–13373.

⁶ (a) Swamy, K. C. K.; Anitha, M.; Gangadhararao, G.; Rama Suresh, R. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 367–377. (b) Yang, C. H.; Fan, H.; Li, H.; Hou, S.; Sun, X.; Luo, D.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9438–9441. (c) Kalek, M.; Stawinski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1741–1755. (d) Zapata, A. J.; Gu, Y.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 227–234.

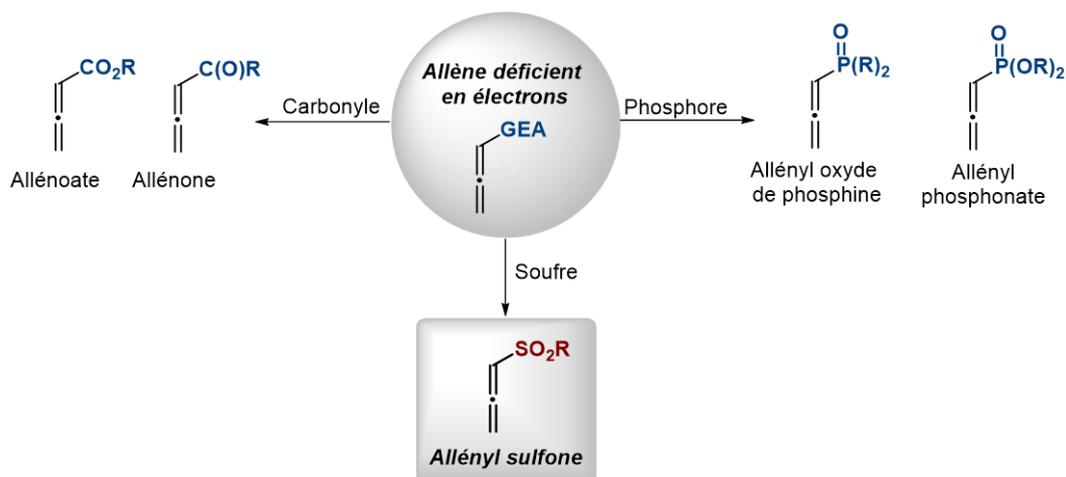


Figure 1

Comme tous les allènes, les allényl sulfones comportent trois atomes de carbone engagés dans deux doubles liaisons carbone-carbone consécutives ($C=C=C$). Les trois atomes de carbone de ces diènes cumulés se distinguent par une géométrie linéaire (Figure 2). En effet, l'atome de carbone central est hybridé sp , tandis que les deux autres ont une hybridation sp^2 . En accord avec la nécessité d'un recouvrement latéral des orbitales atomiques non hybridées p , les deux liaisons π sont perpendiculaires. Cette caractéristique apparait clairement sur des images de diffraction des rayons X (DRX). Un exemple, obtenu précédemment au laboratoire avec l'allényl sulfone substituée par le groupement SO_2Ph , est illustré sur la Figure 2.⁷ Sur cette image, l'atome d'hydrogène et le groupement sulfonylé sont dans un plan perpendiculaire à celui des deux atomes d'hydrogènes du CH_2 . Néanmoins, la représentation en 3D n'est pas couramment utilisée (sauf pour le cas de molécules chirales). L'écriture avec tous les substituants dans un plan unique est généralement privilégiée.

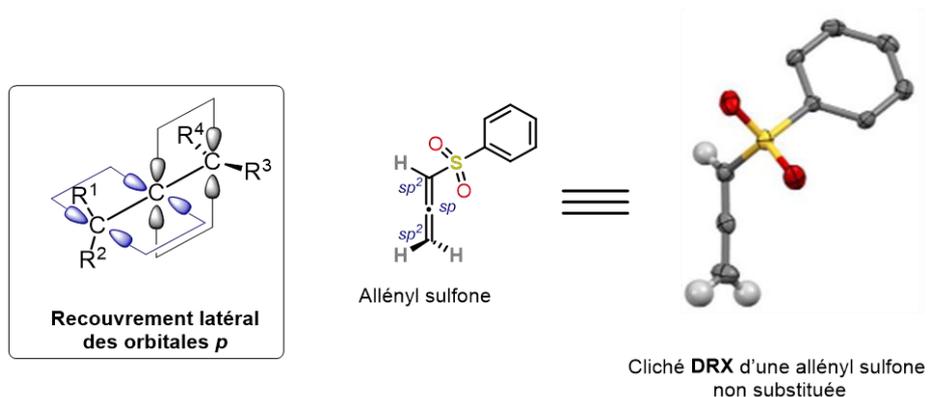


Figure 2

⁷ Martzel, T. ; *Les ions sulfinates en organocatalyse : utilisation pour de nouvelles applications d'allènes en synthèse*, Université de Caen Normandie, 24 novembre 2016.

Les atomes de carbone des allényl sulfones sont identifiés par les lettres grecques α , β et γ (Figure 3). L'atome de carbone α est celui qui porte le motif sulfonyle. Il en résulte que l'atome central est noté β , tandis que le suivant est l'atome γ . Cette nomenclature est classiquement utilisée pour préciser la substitution des allényl sulfones. Outre les allényl sulfones parentes (sans substituant), on distingue ainsi les allényl sulfones α -substituées et les dérivés γ -substitués.

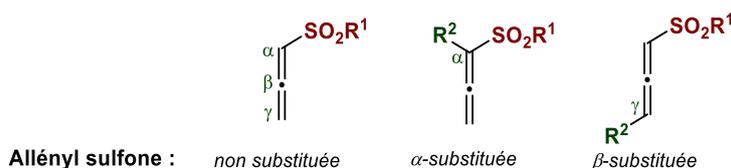
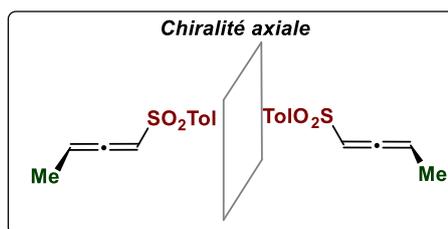


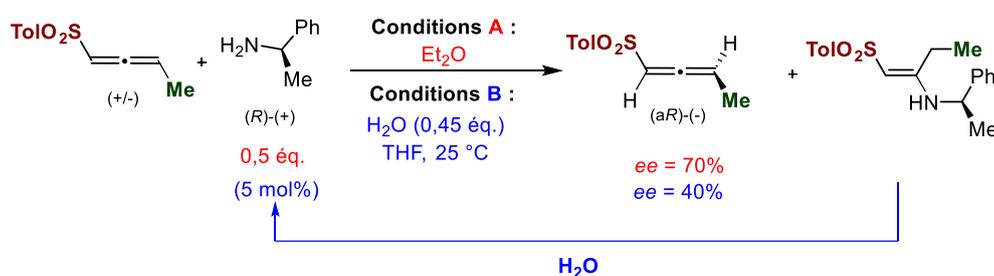
Figure 3

Si l'on considère maintenant l'aspect stéréochimique des allényl sulfones, une substitution en *gamma* est requise pour que ces structures soient chirales. La chiralité mise en jeu est alors une chiralité axiale. Sur le Schéma 4, nous avons décrit le dédoublement cinétique d'une allényl sulfone γ -méthylée en présence de l'énantiomère (*R*) de l' α -méthylbenzylamine.⁸ La méthodologie repose sur l'addition nucléophile préférentielle de l'amine chirale sur l'un des énantiomères de l'allényl sulfone. Avec 0,5 équivalent du nucléophile azoté dans l'éther diéthylique, ce protocole a permis d'isoler l'énantiomère (*R*) de l'allényl sulfone avec un excès énantiomérique de 70% (Conditions A). L'amine peut aussi être introduite en quantité catalytique (5 mol%), en présence de 0,45 équivalent d'eau, dans le THF comme solvant (Conditions B). L'amine chirale est alors régénérée, dans le milieu réactionnel, par hydrolyse du produit d'addition. Néanmoins, l'excès énantiomérique est plus faible (40%) avec ce protocole opératoire.

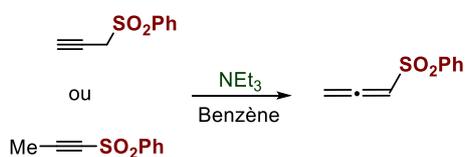
⁸ Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5856–5862.



Dédoubllement cinétique



La première allényl sulfone a été identifiée en 1964 avec les travaux pionniers de Stirling.⁸ Le dérivé parent avec le motif phénylsulfonyl (SO_2Ph) a été obtenu par isomérisation des 1- et 3-(phénylsulfonyl)propynes. Cette expérience a été réalisée, dans le benzène, en présence de triéthylamine (Schéma 5).



Depuis, des structures variées ont été décrites dans la bibliographie.^{1,2} Elles sont résumées sur la Figure 4. Le groupement sulfonyl (SO_2R^1) a été modulé en changeant la nature du substituant carboné R^1 . Il peut s'agir de groupes aromatiques ($\text{R}^1 = \text{Ph}$ ou phényl substitué), hétéroaromatiques ($\text{R}^1 = \text{pyridinyl}$), alkyles (y compris $\text{R}^1 = \text{CF}_3$). Un élément de chiralité plane a également été incorporé par le biais d'un substituant dérivé du [2.2]paracyclophane.⁷ Par ailleurs, les groupements R^2 , R^3 et R^4 sur les atomes de carbone α et γ sont également disparates. Il peut s'agir de groupes alkyles, avec des chaînes plus ou moins longues, ou qui incorporent des hétéroatomes, des systèmes aromatiques (éventuellement substitués). Ces substituants carbonés peuvent également porter des fonctionnalités (ester, alcène, alcyne...).

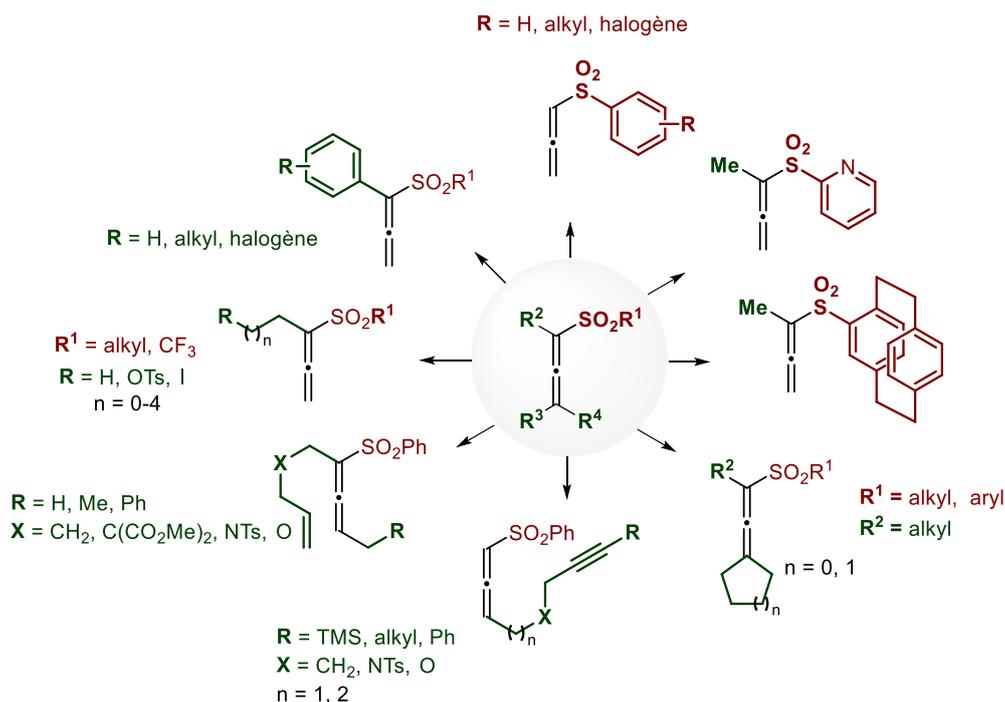


Figure 4

Dans la section suivante, nous allons aborder les différentes voies de synthèse qui ont été mises en œuvre pour accéder aux allényl sulfones.

II. Préparation des allényl sulfones

Nous avons choisi de structurer la présentation des méthodes employées pour la synthèse des allényl sulfones, selon trois grands types d'approches. Dans un premier temps, nous aborderons celles qui mettent en jeu des précurseurs comportant déjà la structure allénique. Ensuite, nous décrirons celles basées sur l'utilisation combinée d'alcools propargyliques et d'électrophiles sulfurés. Enfin, nous présenterons le cas de sulfones singulières qui permettent de générer *in situ* des allényl sulfones.

II-1) Préparation à partir d'un allène

Dans cette première partie, nous allons dévoiler les méthodes de synthèse qui permettent de convertir des allènes en allényl sulfones. Cette transformation peut être réalisée par double oxydation d'un sulfure allénique, ou par sulfonylation électrophile d'un allène lithié.

II-1.1) Double oxydation d'un sulfure allénique

La méthode qui semble la plus directe pour accéder à des allényl sulfones est d'oxyder le sulfure correspondant. Cependant, cette approche a été peu exploitée. Un exemple est décrit

ci-dessous sur le Schéma 6.⁹ L'allène de départ, comportant un sulfure pyrimidinyle, a été transformé en allényl sulfone correspondante avec un excellent rendement de 92% par oxydation du centre sulfuré avec un excès de *m*-CPBA (2,4 éq.) dans le chloroforme.

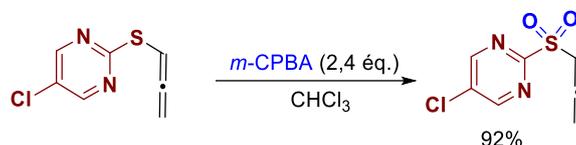


Schéma 6

II-1.2) Sulfonylation d'un allène lithié

Une seconde approche développée met en jeu des allènes qui ne comportent pas de motif sulfuré (Schéma 7).¹⁰ L'hydrocarbure allénique est converti en dérivé lithié correspondant par déprotonation dans le THF avec le *n*-butyllithium (*n*-BuLi). Le piégeage *in situ* par un chlorure de sulfonyle conduit à l'introduction du groupement sulfonylé. Il est à noter que la séquence réactionnelle peut être poursuivie avec une seconde étape de lithiation en *alpha* de l'allényl sulfone.^{10,11} Le traitement avec des électrophiles carbonylés (chloroformiates, cétones) permet alors d'accéder à de nouvelles allényl sulfones fonctionnalisées.

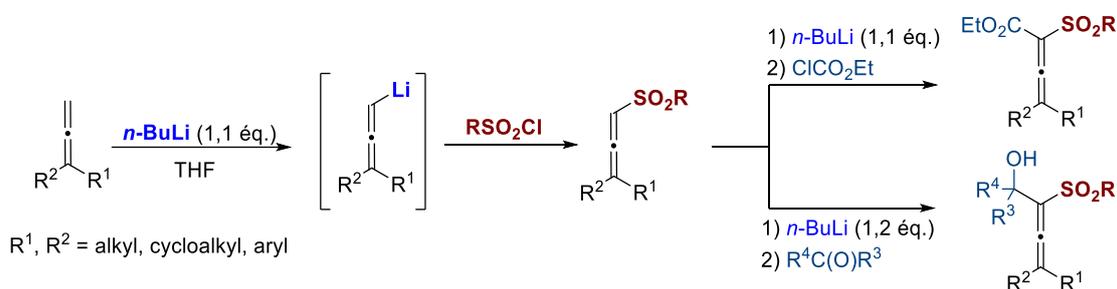


Schéma 7

Ces méthodes, qui exploitent une structure allène déjà existante sont intéressantes. Cependant, leur utilisation reste limitée, car elles ne permettent pas d'accéder à tous les types d'allènes. En conséquence, d'autres stratégies ont été élaborées, s'avérant bien plus performantes et mieux adaptées à ce type de réaction.

Dans la deuxième partie, nous examinerons une approche de synthèse différente, qui repose sur l'utilisation d'un alcool propargylique. Les sources sulfurées utilisées sont les chlorures de sulfényle RSCl et les chlorures de sulfinyle RS(O)Cl . Cette méthodologie est la plus couramment employée pour la synthèse des allényl sulfones.

⁹ Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1983**, 37b, 115–119.

¹⁰ Ivanov, I. K. Christov, V. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, 188, 913–919.

¹¹ Tata, R. R.; Hampton, C. S.; Altenhofer, E. F.; Topinka, M.; Ying, W.; Gao, X.; Harmata, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13547–13550.

II-2) Préparation à partir d'un alcool propargylique

II-2.1) Chlorure de sulfényle comme source sulfurée

La première méthode repose sur l'utilisation d'un chlorure de sulfényle RSCl avec un alcool propargylique (Schéma 8). Le chlorure de sulfényle est préparé à partir du thiol approprié en présence de chlorure de sulfuryle et d'une base (triéthylamine).¹² Le chlorure de sulfényle est ensuite mis en réaction avec l'alcool propargylique en présence de triéthylamine pour conduire à l'ester sulfénique de propargyle correspondant. Ce dernier, instable, évolue spontanément en allényl sulfoxyde, selon un réarrangement sigmatropique [2,3]. La dernière étape consiste en l'oxydation du groupement sulfinylé. Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ est un oxydant approprié pour cette transformation.

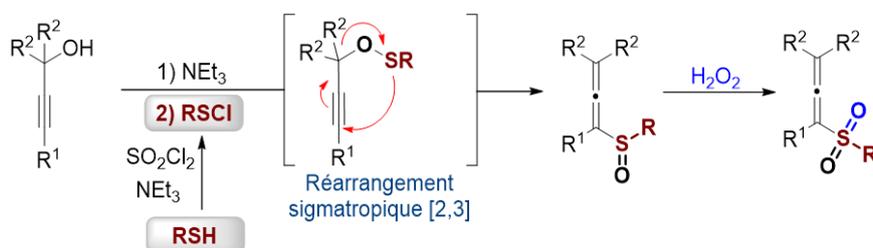


Schéma 8

Des conditions opératoires légèrement différentes ont été utilisées pour la synthèse d'une allényl sulfone substituée par un groupement (chlorométhyl)sulfonyle (Schéma 9).¹³ La séquence réactionnelle commence par la déprotonation de l'alcool propargylique par le *n*-BuLi dans l'éther diéthylique à basse température (-78 °C). Après réaction avec le chlorure de sulfényle ClCH₂SCl et isomérisation de l'ester sulfénique de propargyle intermédiaire, l'allényl sulfoxyde a été oxydé par le *m*-CPBA. L'allényl sulfone a ainsi été isolé avec un rendement satisfaisant de 77%.

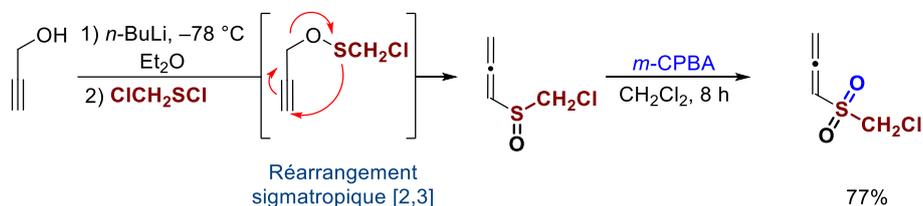


Schéma 9

¹² Barrett, A. G. M.; Dhanak, D.; Graboski, G. G.; Sven J. T. *Org. Synth.* **1990**, 68, 8.

¹³ (a) Block, E.; Putman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4072–4074. (b) Braverman, S.; Cherkinsky, M. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 275, 67–101.

II-2.2) Chlorure de sulfinyle comme source sulfurée

Une seconde méthode, plus répandue, repose sur l'utilisation d'un chlorure de sulfinyle $RS(O)Cl$ (Schéma 10). Cette source sulfurée peut être préparée à partir du thiol RSH ou du disulfure $RSSR$ adéquat. Le chlorure de sulfinyle est ensuite introduit en réaction avec l'alcool propargylique, en présence d'une base, pour former l'ester sulfinique de propargyle correspondant. Ce dernier est ensuite transformé en allényle sulfone par le biais d'un réarrangement sigmatropique [2,3].²

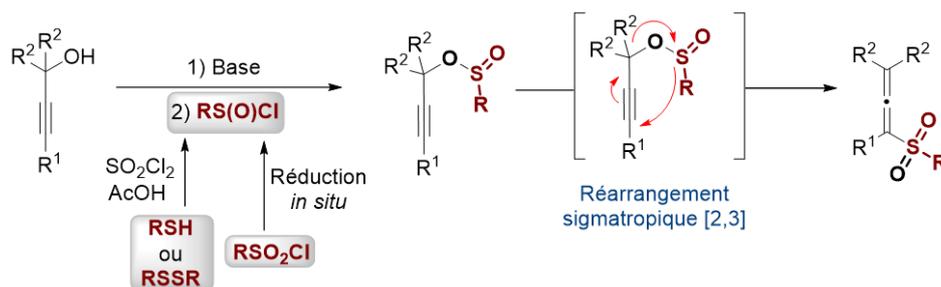


Schéma 10

Par ailleurs, le groupe de Braverman¹⁴ a montré qu'il était possible de préparer le chlorure de trifluorométhanesulfinyle $CF_3S(O)Cl$ par réduction *in situ* du chlorure de sulfonyle $CF_3S(O)_2Cl$ par le triéthylphosphite, en présence de l'alcool propargylique et de triéthylamine (Schéma 11a). Dans une démarche similaire, le groupe d'Harmata a décrit une version utilisant le chlorure de *p*-toluènesulfonyl $TolS(O)_2Cl$ et la triphénylphosphine comme agent réducteur (Schéma 11b).¹⁵

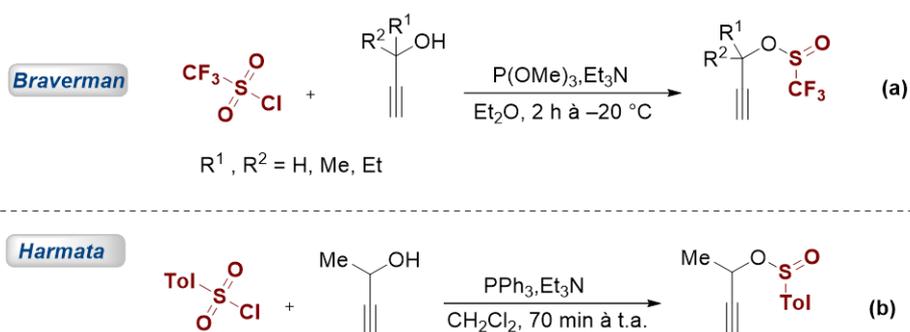


Schéma 11

Le réarrangement sigmatropique de l'ester sulfinique de propargyle pour accéder à l'allényle sulfone n'est pas spontané (contrairement au processus analogue avec les esters sulféniques de propargyle, Schéma 8). Dans le cadre des travaux pionniers, mais indépendants,

¹⁴ Braverman, S.; Pechenick, T.; Zafrani, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1391–1393.

¹⁵ Harmata, M.; Cai, Z.; Huang, C. *Org. Synth.* **2011**, 88, 309–316.

de Stirling et de Braverman, une activation thermique a été utilisée.^{16,17} Ensuite, des catalyseurs métalliques ont été exploités avec succès, permettant ainsi de réaliser la réaction d'isomérisation à température ambiante. Le processus est alors initié par une complexation de la triple liaison avec le métal.

Dans ce contexte, le groupe de Hiroi et de Kato a utilisé un système catalytique constitué d'acétate de palladium Pd(OAc)₂ (5 mol%) et de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe) (7,5 mol%).¹⁸ Le réarrangement est effectué dans le THF à température ambiante, avec un temps de réaction de 18 h. Ces conditions ont permis la formation de l'allényl sulfone γ -substituée de configuration (S), avec un bon rendement de 65% et un excès énantiomérique de 88%. Le processus s'est effectué avec un transfert de la chiralité centrale de l'atome de carbone de l'ester sulfonique de configuration (Ss,S) vers la chiralité axiale de l'allényl sulfone obtenue.

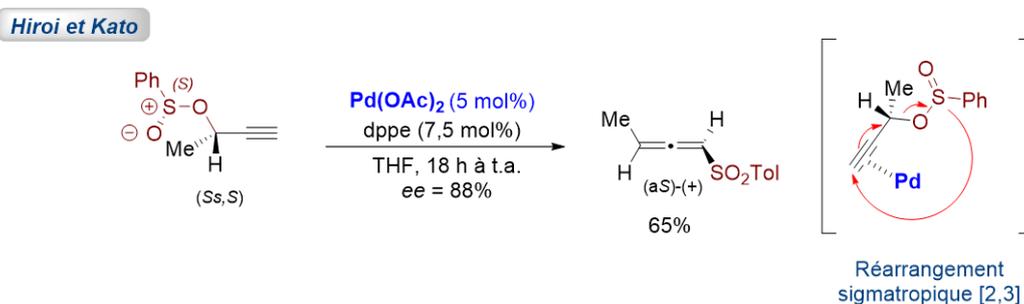


Schéma 12

Le groupe de Mukai a tiré profit d'une catalyse avec le chlorure de rhodium carbonylé (5 mol%), dans le toluène à température ambiante (Schéma 13).¹⁹ L'isomérisation est alors particulièrement rapide. Après seulement 30 minutes de réaction, l'allényl sulfone disubstituée représentée ci-dessous a été obtenue avec un très bon rendement de 82%.

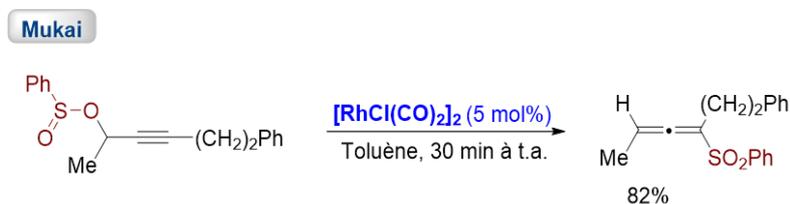


Schéma 13

¹⁶ Stirling, C. J. M. *Chem. Commun.* **1967**, 131.

¹⁷ Braverman, S.; Mechoulam, H. *Israel J. Chem.* **1967**, 5, 71–74.

¹⁸ Hiroi, D.; Kato, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1543–1550.

¹⁹ Mukai, C.; Hirose, T.; Teramoto, S.; Kitagaki, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10983–10994.

Par ailleurs, le groupe d'Harmata a introduit un catalyseur à base d'argent, qui s'est avéré être très performant (Schéma 14).²⁰ En employant seulement 2 mol% du sel AgSbF_6 à température ambiante dans le dichlorométhane et avec un temps de réaction très court de 10 minutes, des allényl sulfones diversement substituées ont été isolées avec d'excellents rendements, atteignant les 97%.

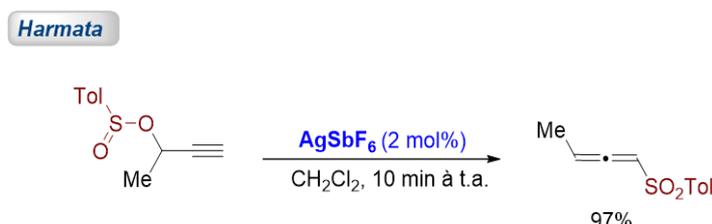


Schéma 14

Plus récemment, le même groupe a développé un protocole d'isomérisation en présence d'une zéolite d'argent $\text{Ag}^1\text{-USY}$ (USY: Ultrastable Y zeolites) employé à hauteur de 3,5 mol%, à température ambiante, dans le dichlorométhane (Schéma 15).²¹ Ce catalyseur est recyclable au moins trois fois, sans érosion significative du rendement. Des allényl sulfones γ -substitués ont été obtenues avec de très bons rendements, similaires à ceux obtenus avec le sel AgSbF_6 . Néanmoins, les temps de réaction sont plus longs, variant de 4 heures à 3 jours. Une autre étude a été menée ultérieurement avec des zéolites à base de cuivre.²² Les conditions opératoires sont identiques aux précédentes, mais avec des temps de réaction plus longs.

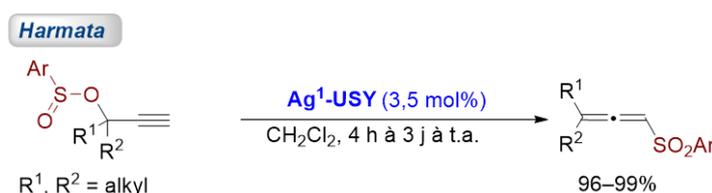


Schéma 15

Au cours des dernières années, d'autres méthodes de synthèse des allényl sulfones à partir de sources sulfurées alternatives ont émergé. Il s'agit des sulfonyl hydrazines, des sulfonamides et de sulfinates de sodium.

²⁰ (a) Harmata, M.; Huang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 972–974. (b) Harmata, M.; Cai, Z.; Huang, C. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 309–31.

²¹ Hampton, C. S.; Harmata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 549–552.

²² Hampton, C. S.; Harmata, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3243–3245.

II-2.3) Autres sources sulfurées

Le groupe dirigé par Tu a développé une méthode de synthèse d'allényl sulfones trisubstitués par des groupements aromatiques (Schéma 16).²³ Ces conditions mettent en jeu une sulfonyl hydrazine (2 éq.) et un alcyne disubstitué, comportant une fonction alcool tertiaire, en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP, 2 éq.) dans un mélange 1:2 d'acide acétique et d'acétonitrile. La réaction est catalysée par une quantité de 20 mol% d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI). Elle a lieu à une température de 60 °C, avec un temps de réaction court, de seulement 30 minutes. Ces conditions ont permis d'obtenir un ensemble de 26 allényl sulfones avec des rendements pouvant atteindre les 84%.



Sch\u00e9ma 16

Le m\u00e9canisme propos\u00e9 par les auteurs met en jeu une \u00e9tape initiale de d\u00e9shydratation de l'alcool propargylique pour former le cation propargylique correspondant (Sch\u00e9ma 17). En accord avec la d\u00e9localisation \u00e9lectronique par m\u00e9somerie, ce carbocation peut s'\u00e9crire sous la forme limite impliquant un motif all\u00e9nique. La sulfonyl hydrazine s'additionne ensuite sur cet interm\u00e9diaire pour former des all\u00e9nyl sulfonylhydrazines, qui \u00e9voluent, par tautom\u00e9rie, en sulfonylhydrazones. Une abstraction subs\u00e9quente d'atome d'hydrog\u00e8ne par les radicaux *t*-BuOO\u00b0 ou *t*-BuO\u00b0 conduit \u00e0 la formation d'all\u00e9nyl sulfonyldiaz\u00e8nes. Une homolyse entraine ensuite la lib\u00e9ration concomitante de diazote N₂, d'un radical all\u00e9nique et du radical sulfonyl\u00e9 RSO₂\u00b0. Enfin, un couplage de ces deux entit\u00e9s radicalaires permet d'aboutir \u00e0 l'all\u00e9nyl sulfone isol\u00e9e.

²³ Yang, Z.; Hao, W.-J.; Wang, S.-L.; Zhang, J.-P.; Jiang, B.; Li, G.; Tu, S.-J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9224–9230.

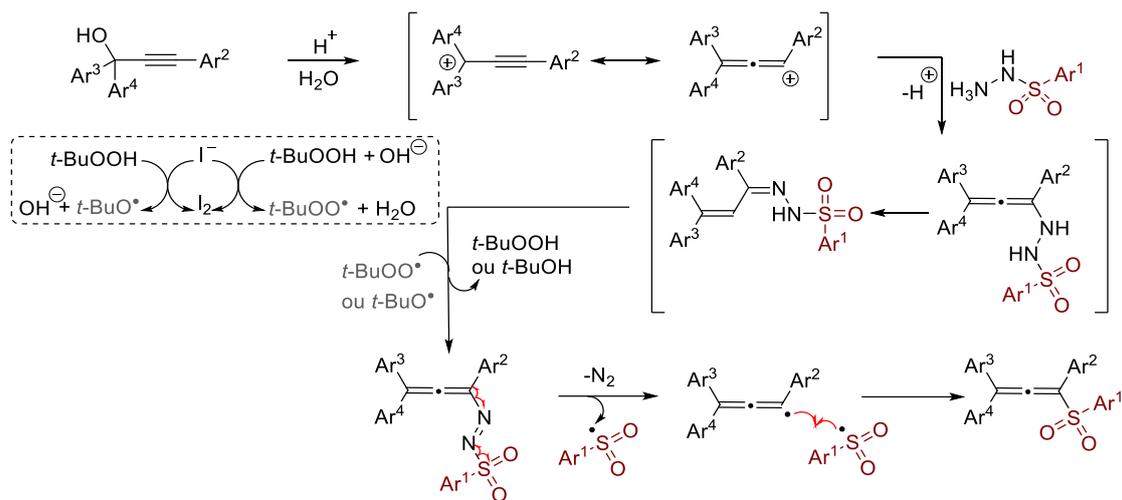


Schéma 17

En 2022, le groupe de Li a mis en place des conditions de synthèse pour la synthèse d'allényl sulfones trisubstitués, à partir d'arènesulfonamides (1,25 éq.) (Schéma 18).²⁴ La réaction a lieu à l'air ambiant, en présence de l'alcool propargylique adéquat, dans l'hexafluoropropan-2-ol (HFIP). Les temps de réaction varient de 12 à 48 heures. Ces conditions ont permis la synthèse de 30 exemples d'allényl sulfones avec une variété de substituants alkyles ou aryles. Le mécanisme proposé implique une activation de la fonction alcool par le solvant fluoré (HFIP) pour générer le carbocation propargylique, comme mentionné dans l'exemple précédent (Schéma 17). Le sulfonamide s'additionne ensuite sur la forme allénique correspondante avec création d'une liaison soufre-carbone. L'étape finale consiste en l'hydrolyse de l'allényl sulfoximine résultante en allényl sulfone.

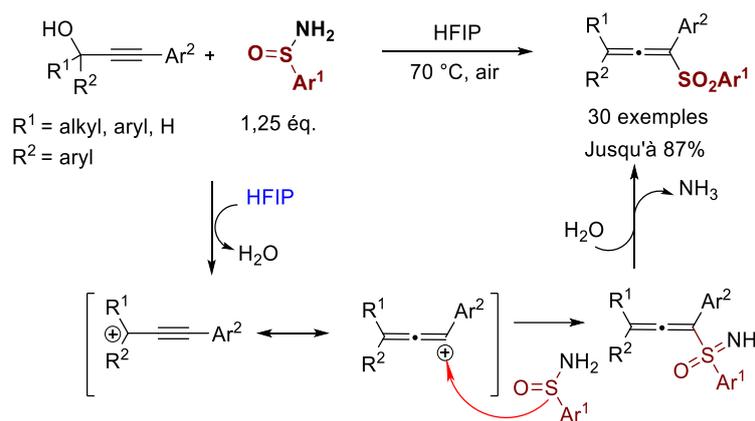


Schéma 18

²⁴ Zou, F.-F.; Luo, Z.; Yang, Y.-T.; Zhuang, X.; Hong, C.-M.; Liu, Z.-Q.; Li, W.-F.; Li, Q.-H.; Liu, T.-L. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 15061–15070.

La dernière méthode de synthèse que nous allons présenter met en jeu des sulfinates de sodium RSO_2Na comme réactifs de sulfonylation nucléophile (Schéma 19). Ces travaux, menés par le groupe de Xiao, utilisent un alcool propargylique en présence de sulfinat (2 éq.) et d'acide méthanesulfonique (MsOH , 1,5 éq.) dans le 1,2-dioxane, à une température de $80\text{ }^\circ\text{C}$.²⁵ Cette méthode a permis la synthèse de nombreuses allényl sulfones comportant une variété de structures aromatiques sur les positions α et γ . De plus, le groupement porté par la fonction sulfone est compatible avec divers substituants autres qu'aromatiques. Les allényl sulfones finales sont obtenues avec de bons rendements allant jusqu'à 96%. Le mécanisme proposé implique également la formation d'un carbocation allénique intermédiaire. Il est à noter que dans certains cas, une contamination par un alcyne isomère a été observée.

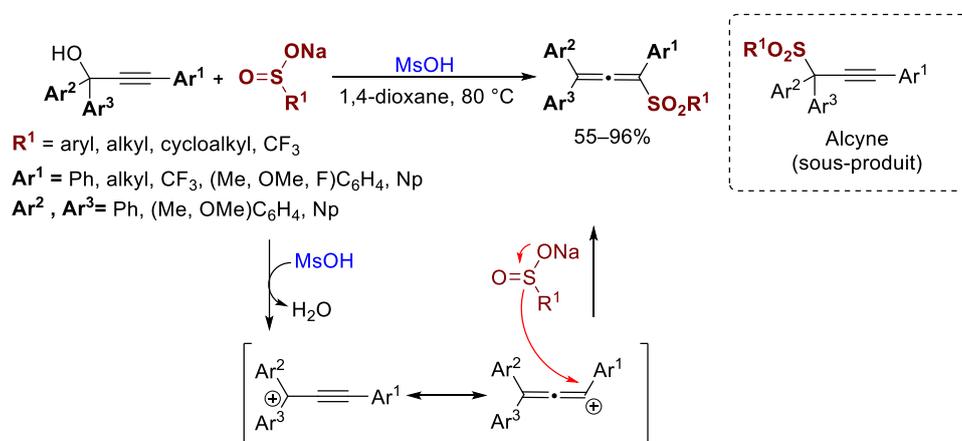


Schéma 19

Dans la dernière section de cette étude bibliographique dédiée à l'accès aux allényl sulfones, nous allons décrire leur génération *in situ* à partir de précurseurs masqués.

II-3) Génération à partir d'un précurseur masqué

Deux types de précurseurs sulfonylés ont été décrits pour permettre la génération *in situ* d'allényl sulfones, en présence d'une base. Plus précisément, il s'agit de sulfones propargyliques et de sulfones allyliques β -bromées. Ces composés de départ ont été exploités pour des processus, où il est crucial de générer les allényl sulfones progressivement dans le milieu réactionnel.

²⁵ Jiang, S.; Du, S.; Yang, R.; Jin, F.; Zhou, Z.-Z.; Tian, W.-F.; Song, X.-R.; Xiao, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202201377.

II-3.1) Sulfone propargylique

Les sulfones propargyliques sont des composés qui, en présence d'une base, subissent une réaction d'isomérisation. Nous avons déjà mentionné cet aspect dans les travaux pionniers de Stirling.⁸ Cette réaction entraîne un réarrangement des dérivés propargyliques, conduisant à la formation des allényl sulfones correspondantes (Figure 5).^{26,27}

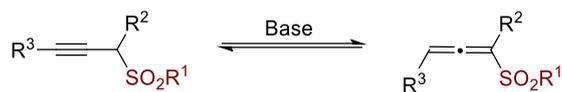


Figure 5

Le groupe de Yamata a décrit la synthèse d'hétérocycles azotés et oxygénés avec des rendements atteignant jusqu'à 91%, à partir de sulfones propargyliques γ -substitués comme source d'allényl sulfones (Schéma 20).²⁸ Dans les conditions réactionnelles, une quantité catalytique de base et de carbène *N*-hétérocycliques (NHC) est utilisée dans le toluène à reflux pendant des durées variables allant de 4 à 15 heures. Le mécanisme de formation du produit final passe par une première étape de formation *in situ* de l'allényl sulfone en présence de carbonate de césium.

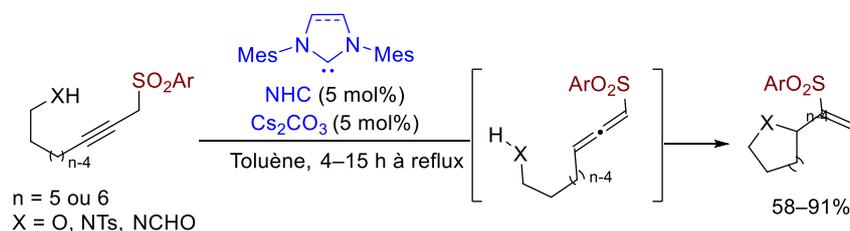


Schéma 20

II-3.2) Sulfone allylique β -bromée

Les sulfones allyliques, bromées en β , ont également été utilisées comme précurseurs d'allényl sulfones, en présence d'une base. La transformation est initiée par la déprotonation en α de la sulfone, suivie de l'élimination de l'ion bromure (Schéma 21).

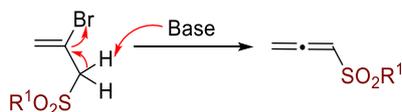


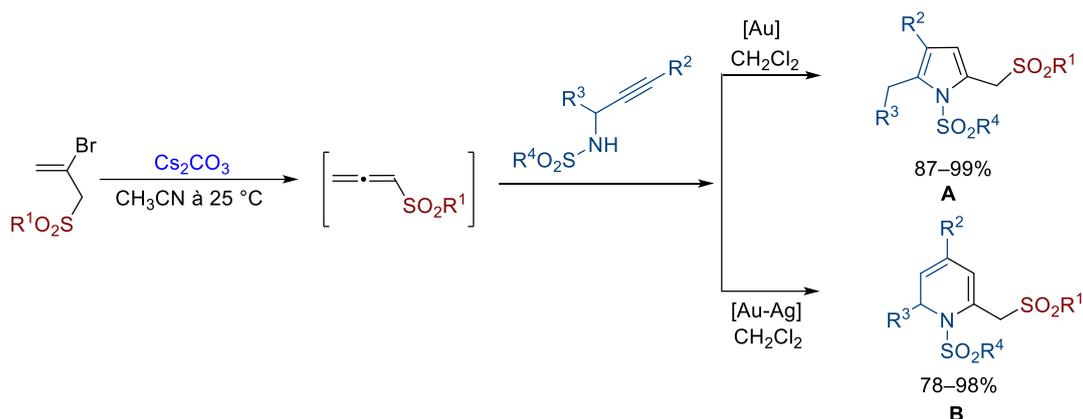
Schéma 21

²⁶ Sheldrake, H. M.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4407–4411.

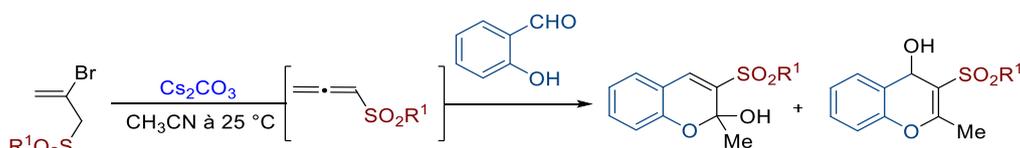
²⁷ García-Rubia, A.; Romiro-Revilla, J. A.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6857.

²⁸ Wang, Y.; Oriez, R.; Kuwano, S.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K.-i. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6, 2652–2664.

Le groupe de Menon a mis au point des conditions réactionnelles utilisant du carbonate de césium (Cs_2CO_3) dans l'acétonitrile à 25 °C pour la génération d'allényl sulfones intermédiaires (Schéma 22).^{2,29} Cette stratégie a été exploitée pour accéder à une grande variété d'hétérocycles azotés et oxygénés. Nous pouvons citer, par exemple, la synthèse des pyrroles **A** et des dihydropyridines **B**.^{29a} Les sulfonamides propargyliques s'additionnent sur l'atome central des allényl sulfones générées *in situ*. Les hétérocycles **A** et **B** sont ensuite obtenus grâce à une cascade de réarrangements sigmatropiques et de cyclisations, par le biais d'une catalyse organométallique impliquant l'or et l'argent.



Des hétérocycles de type chromènes ont également été obtenus grâce à cette approche (Schéma 23).³⁰



Après avoir présenté les différentes stratégies pour accéder aux allényl sulfones, je vais aborder maintenant leur réactivité.

²⁹ (a) Undeela, S.; Thadkapally, S.; Nanubolu, J. B.; Singarapuand, K. K.; Menon, R. S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13748–13751. (b) Undeela, S.; Ravikumar, G.; Nanubolu, J. B.; Singarapu, K. K.; Menon, R. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4824–4827. (c) Undeela, S.; Chandra, R.; Nanubolu, J. B.; Menon, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 369–373.

³⁰ Hadkapally, S.; Kunjachan, A. C.; Menon, R. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 16–21.

III. Réactivité des allényl sulfones

Comme nous l'avons mentionné en introduction, les allényl sulfones correspondent à un diène cumulé, fonctionnalisé par un groupement sulfonyle. La réactivité des allényl sulfones peut être décomposée, de manière schématique, en trois catégories (Figure 6).

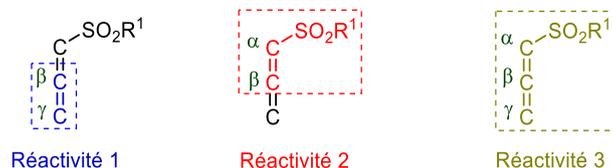


Figure 6

- Une réactivité se rapprochant de celle classique d'un alcène ($C=C$), avec l'implication des atomes de carbone β et γ (**Réactivité 1**).
- Une réactivité proche de celle d'un motif vinyl sulfone ($C=C-SO_2Ph$), qui fait intervenir les atomes de carbone α et β (**Réactivité 2**).
- Une réactivité spécifique de la structure allénique ($C=C=C-SO_2Ph$) avec l'intervention des trois atomes de carbone α , β et γ (**Réactivité 3**). L'atome central en position β joue un rôle primordial dans ces processus.

Nous allons maintenant présenter successivement chacune de ces réactivités, au travers d'exemples sélectionnés d'une façon subjective. Toutefois, une attention plus particulière sera portée sur le cas de la réactivité singulière de l'ensemble de la structure allénique (**Réactivité 3**). C'est en effet celle qui sera exploitée dans le projet que nous avons souhaité développer.

III-1) Réactivité du motif alcène ($C=C$)

III-1.1) Additions électrophiles

Le groupe de Padwa a décrit une réaction d'addition de dibrome Br_2 (1 éq.) sur la double liaison carbone-carbone terminale d'une allényl sulfone non substituée (Schéma 24).³¹ Cette réaction a été réalisée, à température ambiante, dans l'acide acétique pendant une durée de 8 heures. Le composé obtenu est une vinyl sulfone dibromée, isolée avec un excellent rendement de 87%.

³¹ Murphee, S. S.; Muller, C. L.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6145–6148.

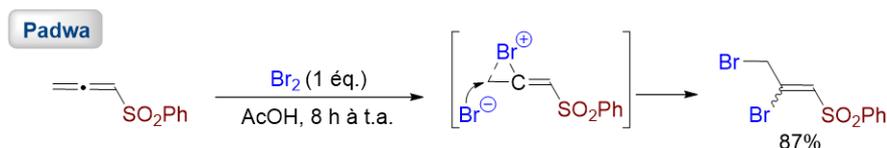


Schéma 24

La méthodologie a été étendue à des réactions de bromohydroxylation par le groupe de Ma.^{32a} Des exemples sont décrits sur le Schéma 25a avec des allénysulfones γ -substituées. Les rendements obtenus varient de 53 à 85%. La réaction est totalement stéréosélective, produisant exclusivement des produits de configuration *E*. Dans une autre étude, le même groupe a utilisé des conditions apparentées pour la synthèse d'alkylidène thiiranes chiraux avec des rendements allant de 61 à 84% (Schéma 25b).^{32b}

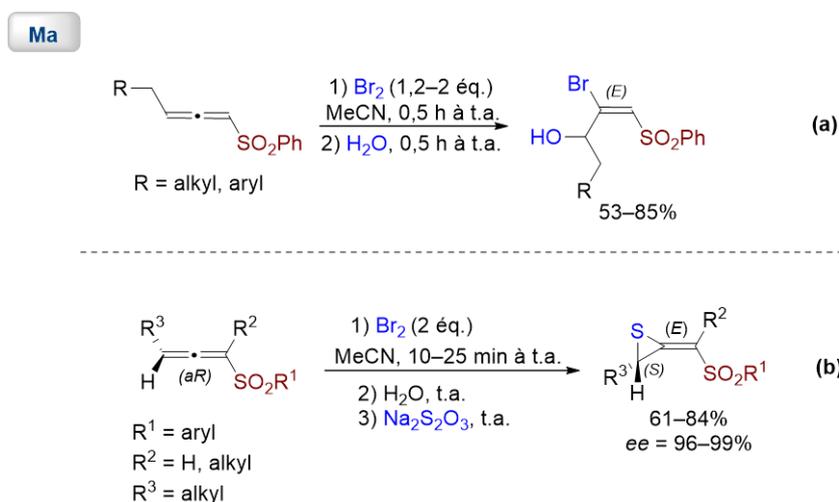


Schéma 25

Dans la section suivante, nous allons examiner des exemples de réactions de Diels-Alder.

III-1.2) Réactions de Diels-Alder

Le premier exemple que nous avons choisi de présenter concerne l'utilisation d'une allényl sulfone fonctionnalisée en position γ par un groupement vinyle dans une réaction de Diels-Alder intermoléculaire (Schéma 26).³³ Ce composé joue le rôle de diène dans la transformation. Il est chauffé dans le benzène à reflux pendant 4 heures en présence d'acétylènedicarboxylate de diméthyle comme partenaire diénophile. Le produit obtenu (rendement de 79%) est un phthalate substitué par un groupement (méthylsulfonyl)méthyle. Ce

³² (a) Zhou, C.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7612–7616. (b) Zhou, C.; Fu, C.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4379–4381.

³³ Christov, V. C.; Ivanov, I. K. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3963–3973.

résultat est interprété par une prototropique [1,5] de l'adduit intermédiaire de la réaction de Diels-Alder.

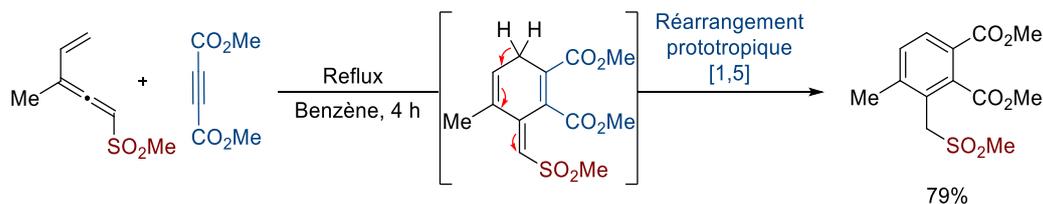


Schéma 26

Une version intramolécule de la réaction de Diels-Alder, décrite par Kanematsu, a retenu notre attention (Schéma 27).³⁴ Le composé de départ est un alcyne avec un substituant (furfuryl)methylsulfonyl en position propargylique. L'allényl sulfone est générée *in situ* en présence de base dans le milieu, comme cela a été décrit précédemment (Sulfones propargyliques, Figure 5) Le furane joue le rôle de diène, tandis que le C=CH₂ de l'allényl sulfone est le diénophile. Cette méthodologie a permis d'accéder à un sulfolane tricyclique avec un rendement de 87%.

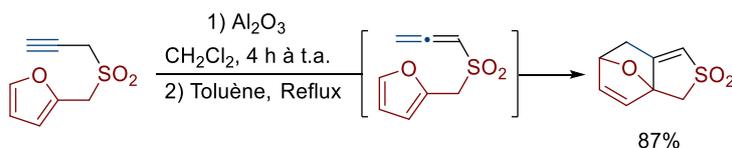


Schéma 27

La seconde réactivité que nous allons aborder concerne le motif vinyl sulfone. Dans cette section, nous avons choisi d'aborder deux types de réactivité : des réactions d'addition nucléophiles et des réactions de Diels-Alder.

III-2) Réactivité du motif vinyl sulfone (C=C-SO₂Ph)

III-2.1) Additions nucléophiles

Plusieurs types de nucléophiles peuvent s'additionner sur le motif vinyl sulfone d'une allényl sulfone. Les produits obtenus sont alors des sulfones allyliques fonctionnalisés.

Outre l'addition de HX (X = Br, Cl, I),³⁵ nous pouvons mentionner l'addition d'acide azohydrique HN₃ dans des conditions douces (5 à 20 °C) sur des allényl sulfones substituées en *gamma* (Schéma 28).³⁶ L'azoture de tétraméthylguanidinium (TMGA) a été utilisé comme

³⁴ Kanematsu, K.; Kinoyama, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 735–736.

³⁵ Ma, S.; Wei, Q. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1026–1028.

³⁶ Fotsing, J. R.; Banert, K.; *Synthesis* **2006**, 261–272.

source du nucléophile azoté dans le dichlorométhane. Les produits ont été isolés avec d'excellents rendements (92–99%), sous la forme d'un mélange des isomères *E* et *Z*.

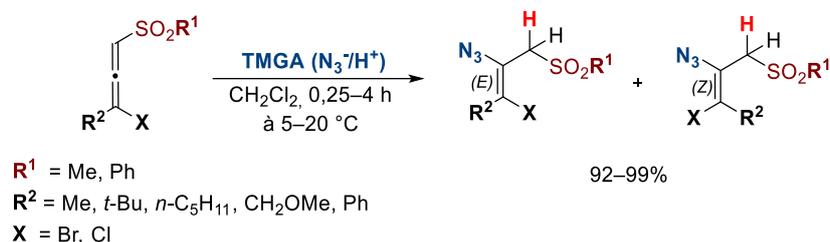


Schéma 28

L'implication de nucléophiles carbonés, sous la forme d'organocuprates, a également été étudiée. En général, l'approche se produit du côté du substituant γ le moins encombrant (Schéma 29a).³⁷ Cette méthodologie a permis notamment de modifier d'une manière efficace des chaînes latérales de stéroïdes, comme mentionné sur le Schéma 29b.

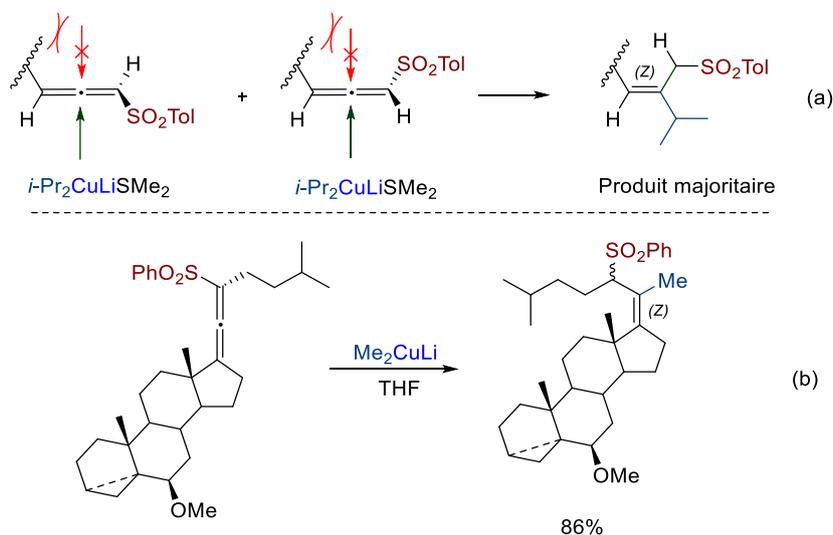


Schéma 29

Dans un exemple rapporté par Harmata³⁸, un alcoolate a été utilisé comme nucléophile avec une allényl sulfone substituée en position γ par un éthyle et une structure furanique (Schéma 30). Une succession de réactions a permis la synthèse d'un produit polycyclique complexe. Lors de la première étape, en raison de l'encombrement stérique, le nucléophile oxygéné attaque du côté du groupement γ le moins encombrant, comme décrit précédemment

³⁷ (a) Back, T. G.; Brunner, K.; Vijaya Krishna, M.; Lai, E. K. Y. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1032–1037. (b) Back, T. G.; Khrishna, M.V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 454–457. (c) Ohmori, M.; Takano, Y.; Yamada, S.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 71–74.

³⁸ (a) Harmata, M.; Gamlath, C. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6154–6156. (b) Harmata, M.; Gamlath, C. B.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5981–5984. (c) Harmata, M.; Gamlath, C. B.; Barnes, C. L.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5077–5092.

(cf Schéma 29). Cette méthodologie conduit au produit final sous forme d'un seul diastéréoisomère, indépendamment de la configuration *E* ou *Z* du produit formé lors de la première étape.

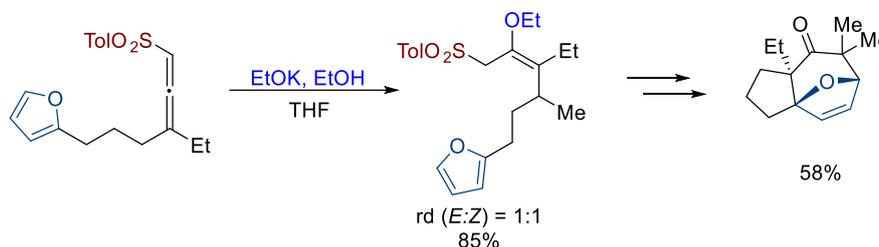


Schéma 30

III-2.2) Réactions de Diels-Alder

Un exemple d'utilisation du motif vinyl sulfone de l'allényl sulfone comme diénoophile dans une réaction de Diels-Alder intermoléculaire a été décrit par Braverman (Schéma 31).³⁹ Dans cette étude, le cyclopentadiène a été mis en réaction avec l'allényl sulfone parente substituée par le groupe (trichlorométhyl)sulfonyle. Les conditions opératoires sont remarquablement douces (25 °C). L'adduit de Diels-Alder a été obtenu après 25 minutes dans le dichlorométhane sous la forme d'un mélange de composés *endo* et *exo*, avec un ratio respectif de 9:1. Le rendement global est quantitatif.

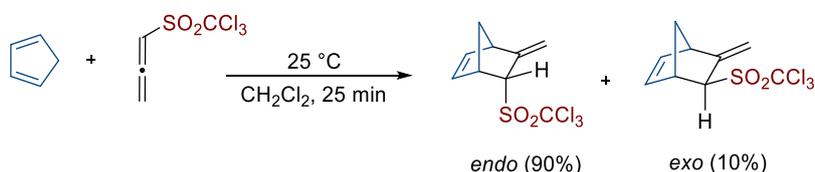


Schéma 31

Dans un deuxième exemple, nous allons mettre en évidence une réaction de Diels-Alder intramoléculaire décrite par le groupe de Padwa et impliquant un furane comme espèce diénique (Schéma 32).⁴⁰ Ici, contrairement à l'exemple précédent, le chauffage à reflux est essentiel. Ces conditions ont permis d'obtenir des systèmes sulfonylés polycycliques avec une double liaison carbone-carbone exocyclique.

³⁹ Braverman, S.; Lior, Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6725–6728.

⁴⁰ (a) Padwa, A.; Filipkowski, M. A.; Meske, M.; Murphree, S. S.; Watterson, S. H.; Ni, Z. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 588–596. (b) Padwa, A.; Filipkowski, M. A.; Meske, M.; Watterson, S. H.; Ni, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3776–3777.

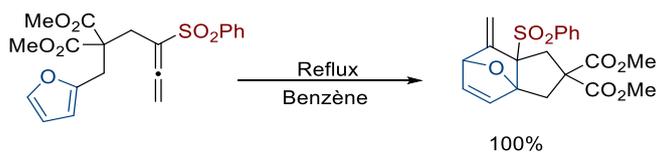


Schéma 32

La dernière partie de cette étude bibliographique sera consacrée à la réactivité spécifique du motif allényl sulfone. Elle implique la réactivité de l'atome central (atome β). Nous avons choisi de décrire l'intervention de nucléophiles carbonés, oxygénés et soufrés.

III-3) Réactivité spécifique du motif allényl sulfone ($C=C=C-SO_2Ph$)

Les allényl sulfones présentent une distribution spécifique de la densité électronique le long de leur structure (Schéma 33). L'atome de carbone central (position β) est appauvri en électrons, ce qui le rend particulièrement électrophile. Comme décrit précédemment (Schéma 1), des nucléophiles peuvent activer une allényl sulfone, pour générer un anion allyl sulfone. Si un électrophile est présent dans le milieu, cet intermédiaire anionique peut ensuite réagir avec, en impliquant les atomes de carbone nucléophiles situés en position α et γ . Cette réactivité fait ainsi des allényl sulfones des composés précieux pour la création de motifs moléculaires complexes.

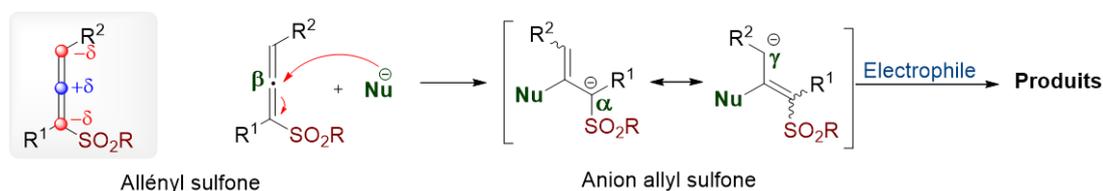


Schéma 33

III-3.1) Réactions avec des nucléophiles carbonés

Concernant la réaction du motif allényl sulfones avec les nucléophiles carbonés, nous pouvons citer l'exemple de la synthèse de thiophènes décrite par Braverman et Zwanenburg (Schéma 34).⁴¹ Le composé de départ est une allényl sulfone substituée par un groupement triméthylsilyle en *alpha*. La séquence réactionnelle commence par l'addition de l'organolithien R^3Li . L'étape suivante met en jeu le piégeage de l'anion allyl sulfone intermédiaire par un excès de dioxyde de soufre. La libération concomitante de l'anion Me_3Si^- conduit ensuite à la formation de la sulfine α,β -insaturée **C**. La cyclisation en thiophène est ensuite initiée par

⁴¹ van der Linden, J. B.; van Asten, P. F. T. M.; Braverman, S.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 51-60.

l'anion silylé libéré précédemment. Les hétérocycles sulfurés ont été obtenus avec des rendements jusqu'à 75%.

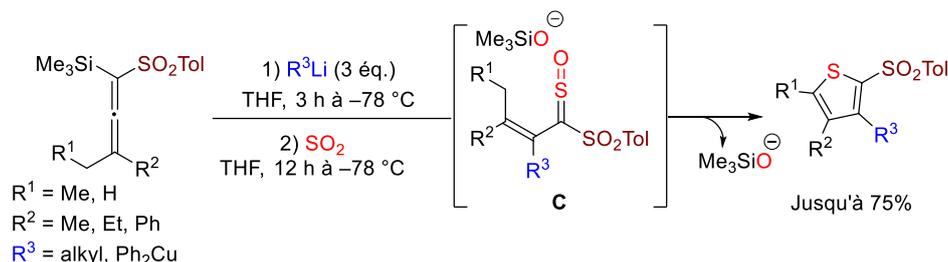


Schéma 34

III-3.2) Réactions avec des nucléophiles oxygénés

L'un des premiers précédents de l'implication de nucléophiles oxygénés a été mentionné par le groupe de Stirling (Schéma 35).⁴² Il a été décrit que la réaction du méthanolate de sodium (MeONa) avec une allényl sulfone non substituée conduisait à la formation de la sulfone allylique **D**. Ce composé évolue ensuite, par isomérisation, vers la sulfone vinylique **E** de configuration *E*. En présence d'un excès d'alcoolate, une addition nucléophile supplémentaire a été observée et a permis d'accéder aux cétyls sulfonyles correspondants.

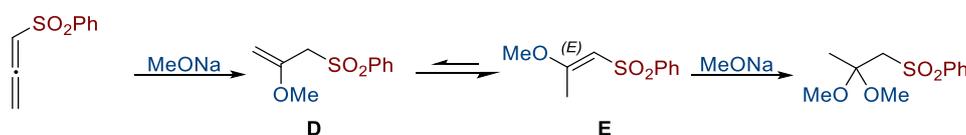


Schéma 35

Le groupe de Denmark a mis en évidence une utilisation originale de cette réactivité (Schéma 36).⁴³ L'addition d'un alcool allylique sur une allényl sulfone diméthylée en *gamma* en présence d'hydrure de potassium KH dans le tétrahydrofurane (THF) à 0°C permet de générer l'éther **F**. Le chauffage de cet intermédiaire à une température de 50°C initie un réarrangement de Claisen pour conduire à une cétone α -sulfonyle, avec un très bon rendement de 87%.

⁴² (a) Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5875–5877. (b) Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5863–5869. (c) Pink, R. C.; Spratt, R.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5714–5718. (d) McMullen, C. H.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. (B)* **1966**, 1217–1220.

⁴³ (a) Denmark, S. E.; Harmata, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4972–4974. (b) Denmark, S. E.; Harmata, M. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3369–3370. (c) Denmark, S. E.; Harmata, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1543–1546. (d) Denmark, S. E.; Harmata, M. A.; White, K. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4031–4042.

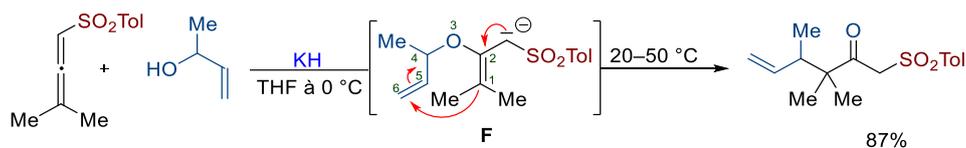


Schéma 36

Dans une dernière partie, nous allons aborder la réactivité des allényl sulfones avec les nucléophiles soufrés qui est au cœur du projet que nous avons développé. Nous traiterons dans un premier temps le cas des thiolates (RS^-) et ensuite celui des sulfinates (RSO_2^-).

III-3.3) Réactions avec des nucléophiles soufrés

III-3.3.a) Réactions avec les thiolates

À notre connaissance, l'étude menée par le groupe de Swamy est la seule à décrire l'activation d'allényl sulfones par des thiolates (Schéma 37).⁴⁴ Le composé sulfuré de départ est un thiophénol fonctionnalisé en *ortho* par un groupement formyle. Cette approche a été développée avec deux allényl sulfones α -substituées ($R^2 = Me, Ph$), dans le DMSO à une température de 90 °C, en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium K_2CO_3 . Elle a permis d'accéder à des thiochromènes avec des rendements compris entre 70 et 77% (4 exemples). Il est à noter que cette étude a été étendue sur un plus grand nombre de structures, en série allényl phosphonates.

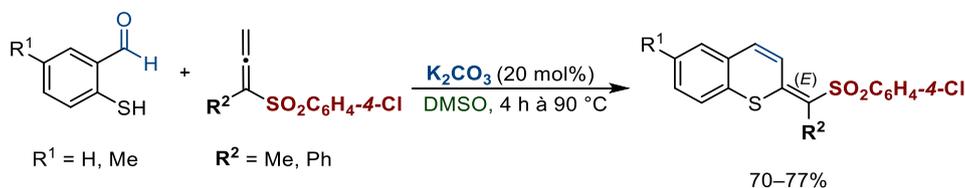


Schéma 37

Le mécanisme proposé par les auteurs est représenté sous la forme d'un cycle catalytique (Schéma 38). La première étape consiste en la formation du thiolate **G**, par le biais d'une réaction acido-basique du 2-formyl thiophénol avec la base minérale K_2CO_3 . Cet anion soufré s'additionne ensuite sur l'atome de carbone central de l'allényl sulfone pour générer l'anion allyl sulfone correspondant **H**. Ce dernier réagit ensuite d'une manière intramoléculaire avec le carbonyle de l'aldéhyde, via l'atome de carbone γ . Cette réaction de cyclisation conduit à la formation d'un thiochromane **I** fonctionnalisé par un alcoolate. Cet alcoolate est ensuite protoné par une molécule de thiol qui n'a pas encore réagi. Cependant, il est à noter que le

⁴⁴ Pavan, M. P.; Reddy, M. N.; Kumar, B. N. N.; Swamy, K. C. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8113–8118.

thiochroman-4-ol n'est pas le produit final, car une réaction de déshydratation subséquente se produit. Il est probable que cette élimination soit liée aux conditions de chauffage prolongé (4 heures à 90 °C).

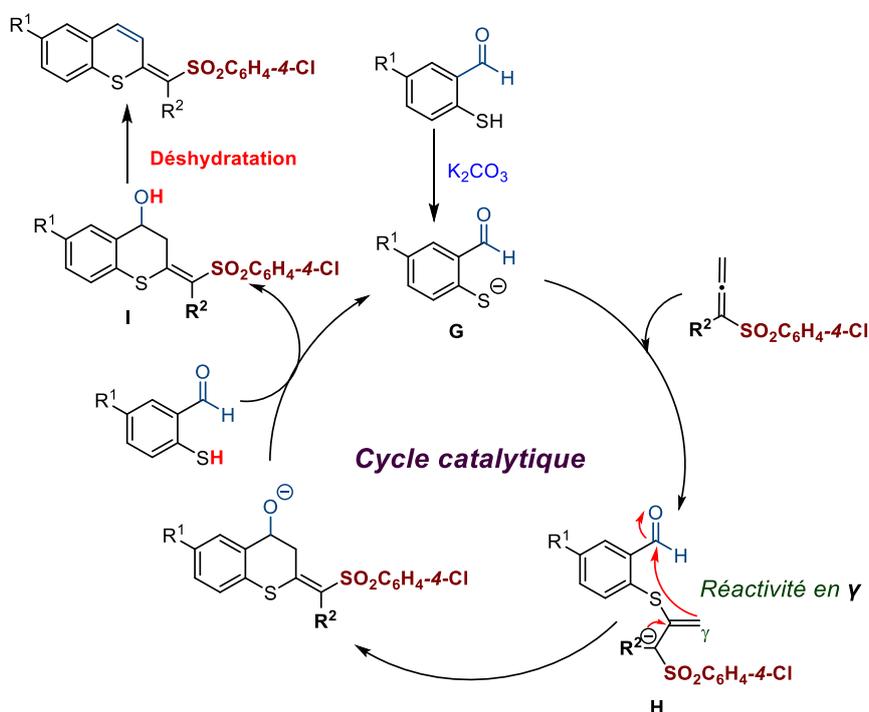


Schéma 38

III-3.3.b) Réactions avec les sulfinates

Les ions sulfinates RSO_2^- , bases conjuguées des acides sulfiniques (RSO_2H), ont également été utilisés avec succès comme agent d'activation pour les allényl sulfones. Contrairement aux exemples précédents, ils sont introduits en quantité catalytique et jouent ainsi le rôle d'organocatalyseurs. Les ions sulfinates sont en effet de bons nucléophiles (bases de Lewis) et de bons groupements partants (bases faibles de Brønsted, $\text{p}K_a \sim 2$).

Sulfinates de sodium

Les études menées par le groupe de Padwa en 1988 constituent le socle de la réactivité des allényl sulfones avec des sulfinates de sodium (Schéma 39).⁴⁵ Ces travaux pionniers ont permis de développer une réaction d'annélation (3+2) entre une allényl sulfone non substituée et un accepteur de Michael pour conduire à des sulfonyl cyclopentènes. Cette réaction, appelée « réaction de Padwa », est déclenchée par des « traces » (selon les auteurs) de sulfinates (PhSO_2Na dans l'exemple initial) dans le THF à température ambiante. Deux accepteurs de

⁴⁵ (a) Padwa, A.; Yeske, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1617–1618. (b) Padwa, A.; Yeske, P. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6386–6390.

Michael ont été utilisés, l'acrylonitrile (GEA = CN) et la méthyl vinyl cétone [GEA = C(O)Me]. Ces composés ont conduit aux cyclopentènes correspondants avec des rendements respectifs de 75 et de 73%.

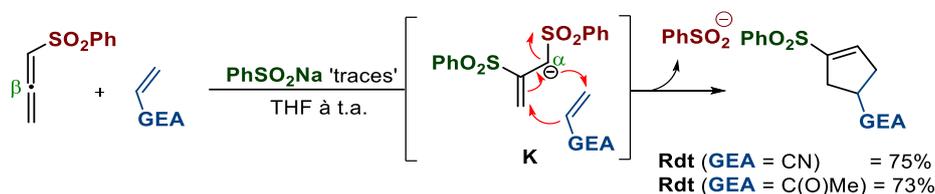


Schéma 39

Le mécanisme de cette réaction emprunte un cycle catalytique basé sur les étapes clés suivantes : i) le sulfinate de sodium initie la réaction avec une attaque nucléophile, par son centre sulfuré, sur l'atome de carbone central β de l'allène ; ii) l'anion allyl sulfone **K** s'additionne sur l'accepteur de Michael par le carbone en α entraînant ensuite la cyclisation de la molécule. La dernière étape est la libération de l'ion sulfinate. Il est important de souligner que, dans ce processus, le sulfinate libéré à la fin de la séquence ne correspond pas à celui qui a été introduit initialement. Ce dernier provient en effet de l'allényl sulfone de départ. Ce fait mécanistique, particulièrement singulier, impose l'utilisation d'un sulfinate identique au substituant sulfonylé de l'allène.

Le groupe de Padwa a par la suite étendu cette méthodologie à des versions intermoléculaires qui se sont avérées très performantes, aussi bien à partir d'allényl sulfones α -substitués⁴⁶ que γ -substitués.⁴⁷ Des exemples représentatifs de la complexité structurale qui a été atteinte sont décrits sur le Schéma 40. La réaction est conduite avec une quantité catalytique de PhSO_2Na dans le THF à température ambiante. Trois groupements électroattracteurs ont été utilisés (GEA = CO_2Et , SO_2Ph , CN) et ont permis l'obtention de trois sulfonyl cyclopentènes bicycliques avec d'excellents rendements, compris entre 74 et 94%.

⁴⁶ (a) Padwa, A.; Watterson, S.; Ni, Z. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3256–3258. (b) Padwa, A.; Murphree, S. S.; Ni, Z.; Watterson, S. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829–3838.

⁴⁷ Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238–6250.

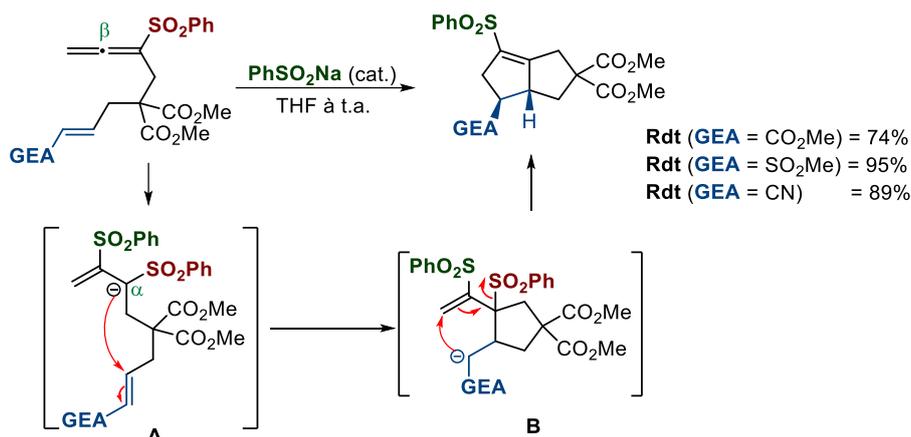


Schéma 40

Outre ces travaux émanant de Padwa, la réactivité des allényl sulfones en présence de sulfonates a été exploitée ultérieurement par les groupes de García Ruano⁴⁸ et de Hale⁴⁹ pour accéder à des briques moléculaires variées comportant le motif sulfonyl cyclopentène. Ces versions intermoléculaires impliquent invariablement des énones cycliques comme précurseurs (Figure 7). Par ailleurs, une extension a été apportée par le groupe de Robina⁵⁰ avec des *N*-sulfonyl imines pour conduire à des pyrrolines. Dans chaque cas, les résultats sont en accord avec une réactivité de l'anion allyl sulfone intermédiaire par l'atome de carbone α .

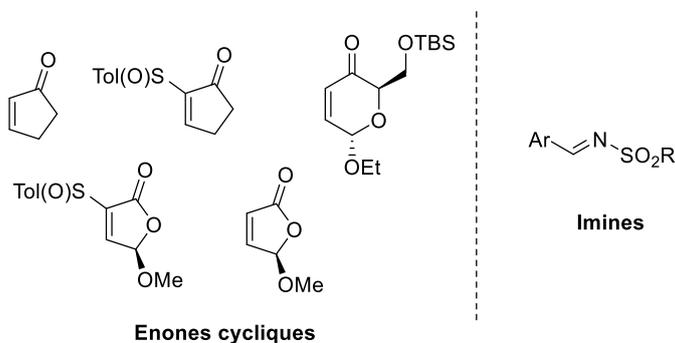


Figure 7

Dans le contexte de cette thèse, l'étude qui a retenu notre attention concerne les travaux menés par le groupe de Shi en 2012 (Schéma 41).⁵¹ Les électrophiles utilisés sont des phénols substitués en *ortho* par une fonction céto-ester. La réaction de ces substrats avec des allényl sulfones non substitués dans le THF, catalysée par les sulfonates (*p*-TolSO₂Na, 50 mol%), a

⁴⁸ (a) Núñez, A.; Rosario Martín, M.; Fraile, A.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443–5453. (b) García Ruano, J. L.; Soriano, J. F.; Fraile, A.; Rosario Martín, M.; Núñez, A. *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 17–32.

⁴⁹ (a) Flasz, J. T.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3024–3027. (b) Manaviazae, S.; Nockemann, S.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2902–2905.

⁵⁰ Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Reissig, H.-U.; Moreno-Vargas, A. J.; Alvarez, E.; Robina, I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4778–4781.

⁵¹ Hu, F.; Guan, X.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4782–4790.

permis d'accéder à des chroman-4-ols, hautement fonctionnalisés. Ces hétérocycles ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration Z, avec des rendements allant de 30 à 48%.

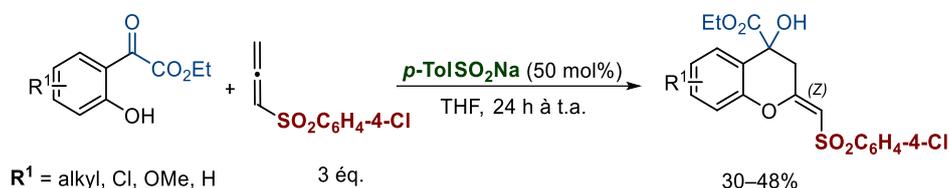


Schéma 41

Les auteurs ont proposé un mécanisme pour interpréter cette réaction d'annélation (4+2) (Schéma 42). Les principales étapes du cycle catalytique sont les suivantes : i) activation de l'allène par le sulfinate, ii) attaque de l'ion allényl sulfone **A** ainsi formé par l'atome de carbone γ (réactivité inédite dans cette chimie avec la combinaison allényl sulfones/sulfonates) sur la cétone, activée par le groupement ester adjacent, ii) réaction acido-basique entre l'alcoolate tertiaire formé **B** et le phénol, iv) addition nucléophile intramoléculaire du phénolate sur le motif vinyl sulfone, et enfin v) élimination avec l'expulsion du sulfinate. Il est important de noter que pour cette dernière étape, le sulfinate libéré correspond à celui qui a été introduit initialement. C'est un second point d'originalité de la méthodologie.

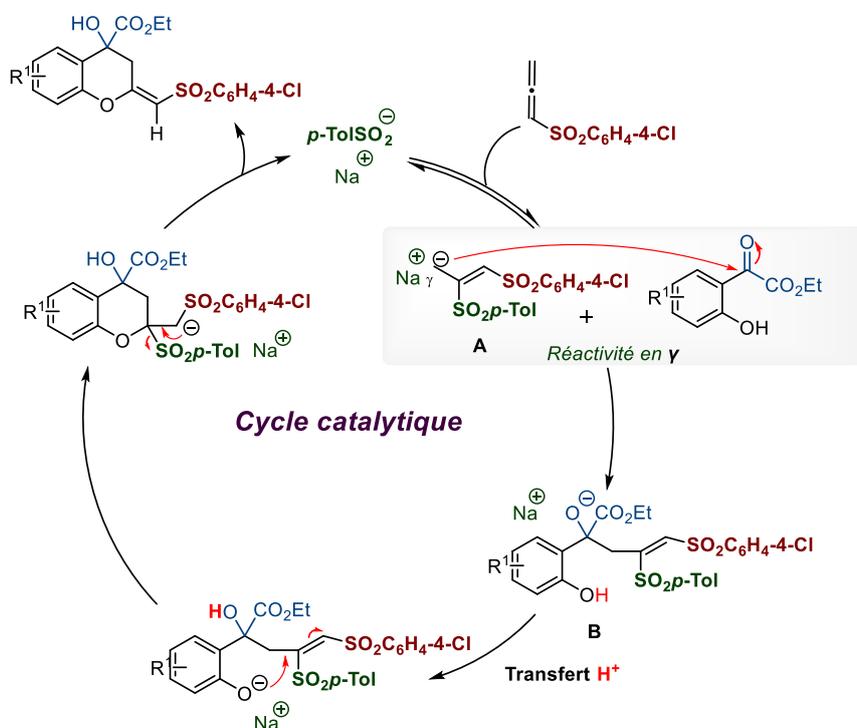


Schéma 42

Paires d'ions sulfinate ammonium

Dans le cadre d'une collaboration précédente avec Jean-François Brière, qui a fait l'objet des thèses de Thomas Martzel et de Victorien Martin,^{52,7} notre groupe a montré que l'introduction d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire (XNR_4 , $X = Cl, Br$) permettait de générer *in situ* une paire d'ions sulfinate-ammonium ($R^1SO_2^- + NR_4^+$), par le biais d'une métathèse ionique (Schéma 43).



Schéma 43

Ces outils catalytiques ont permis i) d'étendre le champ d'application de la chimie des allényl sulfones à une plus large gamme de substrats, aussi bien au niveau de l'allène que de l'électrophile, mais aussi ii) de développer des chemins réactionnels originaux. Quatre études ont ainsi été menées. Elles sont décrites ci-après.

Synthèse de pyrrolines énantiométriques

Par le biais de paires d'ions chirales $PhSO_2^- / NR_4^+$, formées *in situ* à partir du sulfinate de sodium $PhSO_2Na$ et d'un sel d'ammonium quaternaire énantiopur $R_4N^+Cl^-$, la preuve de concept, inédite, d'une version énantiosélective a été validée lors de la transformation de *N*-sulfonyl imines en pyrrolines (Schéma 44).⁵³ Cette étude s'appuie sur des travaux antérieurs réalisés par Robina⁵⁰ sur une version racémique de cette transformation.

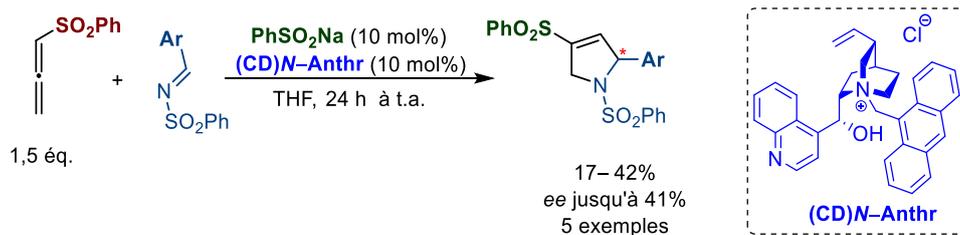


Schéma 44

Ainsi, la mise en réaction d'une allényl sulfone non substituée avec des imines activées par un groupement phénylesulfonyle, en présence de benzènesulfinate de sodium $PhSO_2Na$ (10 mol%) et du sel de cinchonidinium commercial $(CD)N-Anthr$ (10 mol%) a conduit, à la formation des pyrrolines énantiométriques, avec des rendements faibles à modérés (17–42%, 5

⁵² Martin, V. ; *Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium*, Université de Caen Normandie, 29 octobre 2020.

⁵³ Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

exemples). Même si les excès énantiomériques mesurés sont moyens (*ee* jusqu'à 41%), cette étude a permis de valider, sur un premier exemple, que l'utilisation d'une paire d'ions sulfinate ammonium pouvait être un atout pour le développement d'une version énantiosélective. Cette réalisation souligne le potentiel des paires d'ions coopératifs ($R^1SO_2^- \cdot NR_4^+$) en tant que nouveaux outils organocatalytiques chiraux. La partie sulfinate $R^1SO_2^-$ participe à l'activation de l'allényl sulfone grâce à ses propriétés de base de Lewis, tandis que la partie ammonium NR_4^+ facilite la solubilisation du sulfinate $R^1SO_2^-$ et permet d'apporter la chiralité au système.

Synthèse d'alcynes

Une réactivité originale des allényl sulfones alpha substitués a été mise en évidence en présence d'accepteurs de Michael classiques (acrylonitrile, acrylate de méthyle par exemple) et dans des conditions optimisées bien particulières (Schéma 45).⁵⁴

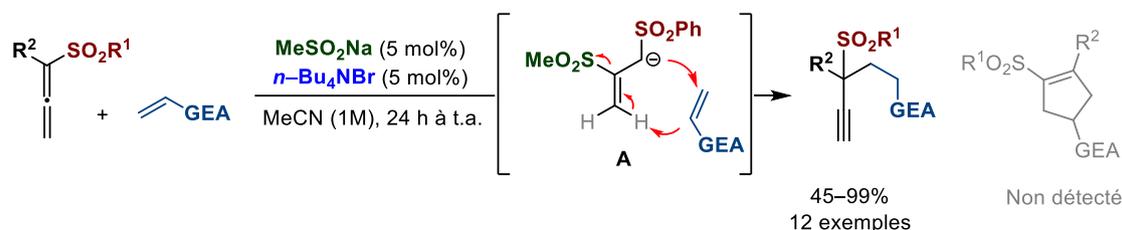


Schéma 45

En présence de méthanesulfinate de sodium (MeSO₂Na, 5 mol%) et de bromure de tétrabutylammonium (*n*-Bu₄NBr, 5 mol%) dans l'acétonitrile, la réaction ne conduit pas au sulfonyle cyclopentène envisagé, mais à une sulfone propargylique isomère. La possibilité de moduler la paire d'ions sulfinate ammonium a été cruciale pour atteindre cette sélectivité totale en faveur de l'alcyne. La méthodologie a été exemplifiée permettant l'accès à 12 structures. Des bons rendements allant jusqu'à des rendements quantitatifs, ont été atteints. Le chemin réactionnel est apparenté à celui emprunté pour les versions d'annélation précédentes, mais la différence intervient à la fin du cycle catalytique. Au lieu d'une cyclisation, une réaction d'élimination, impliquant la déprotonation du =CH₂ terminal, a lieu. On notera que le sulfinate qui amorce la réaction est celui, restitué à la fin du cycle catalytique.

⁵⁴ Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106.

Synthèse de cyclopentènes

Notre groupe a également abordé la mise en réaction d'alcènes trisubstitués (Schéma 46).⁵⁵ Les substrats qui ont été choisis sont des (arylidène)malononitriles et le système catalytique met en jeu 10 mol% du système $\text{PhSO}_2\text{Na}/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$.

Avec des allényl sulfones γ -méthylées dans le THF, les cyclopentènes comportant le motif vinyl sulfone ne sont pas observés. Les composés isolés sont les structures isomères où la sulfone est en position allylique. La réaction a été effectuée sur 9 exemples et les rendements varient entre 23 et 77%. Le processus est complètement diastéréosélectif, en faveur du composé de stéréochimie relative *trans*. La formation de la paire d'ions sulfinate-ammonium est essentielle. En effet, la réaction ne démarre pas en l'absence du sel d'ammonium.

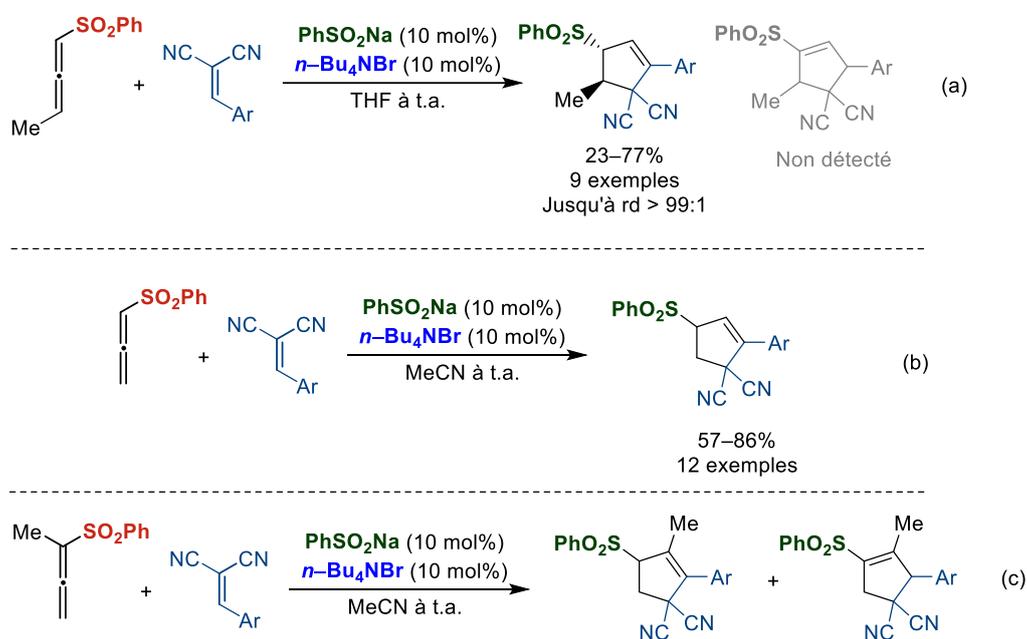


Schéma 46

La méthodologie a également été étendue avec succès aux allényl sulfones non substitués (Schéma 46b). Le solvant approprié est alors l'acétonitrile. A nouveau, le cyclopentène obtenu est celui pour lequel la double liaison $\text{C}=\text{C}$ est conjuguée avec le groupe aromatique Ar, et non avec le groupement sulfonyle. Douze exemples ont été abordés et les rendements sont compris entre 57 et 86%. Les résultats obtenus avec les allényl sulfones α -méthylées sont plus nuancés (Schéma 46c). Des mélanges des deux isomères de positions, sont généralement observés.

⁵⁵ Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

Sur la base de ces résultats avec des alcènes trisubstitués, nous avons ensuite élargi le champ d'application de cette réaction d'annélation (3+2) catalysée par les paires d'ions sulfinate-ammonium, en employant des oléfines tétrasubstituées.⁵² Nous avons ainsi accédé à des structures plus complexes d'intérêt biologique, plus précisément des spirooxindoles (Schéma 47). Les accepteurs de Michael utilisés sont des (dicyanométhylidènes)oxindoles. Des allényl sulfones non substitués ($R^1 = R^2 = R^3 = H$), α -substitués ($R^1 \neq H, R^2 = R^3 = H$), γ -monométhylés ($R^1 = R^2 = H, R^3 = Me$), mais aussi γ -diméthylés ($R^1 = H, R^2 = R^3 = Me$) ont été engagés avec succès en présence du système catalytique impliquant la paire d'ions sulfinate-ammonium $ArSO_2^- NMe_3^+ Bn$ ($Ar = Ph, 4-ClC_6H_4$). Les réactions se sont déroulées dans de l'acétonitrile, à température ambiante, avec des durées très courtes variant d'une minute à une heure et demie. Cette réduction significative du temps de réaction est attribuable à l'introduction du chlorure de triméthylbenzylammonium $NMe_3 Bn Cl$. Avec le bromure de tétrabutylammonium $n-Bu_4 N Br$, sel d'ammonium classiquement utilisé dans nos études précédentes, 16 h de réaction sont nécessaires pour que la réaction soit totale. Ces différences spectaculaires soulignent l'importance de la composition de la paire d'ions sulfinate-ammonium.

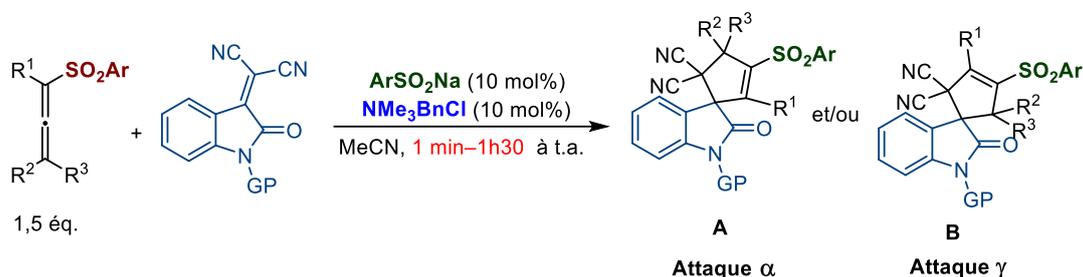


Schéma 47

Deux types de cyclopentène spirooxindoles (structures **A** et **B**) ont été formés et la sélectivité dépend de la nature de l'allène de départ. Ces produits diffèrent par la localisation de la double liaison C=C dans le cycle à 5 chaînons. Elle est adjacente à l'atome de carbone spiranique pour **A**, tandis qu'elle est voisine de l'atome de carbone quaternaire liant les deux fonctions nitriles pour **B**. Les cyclopentène spirooxindoles de type **A** sont les composés majoritaires avec les allényl sulfones non substitués (Schéma 48a). Les rapports **A**:**B** sont compris entre 73:27 et 84:16 et les rendements globaux (**A**+**B**) sont compris entre 71 et 100%. Les structures **A** sont les seuls produits formés avec les allényl sulfones γ -substitués (rendements entre 28 et 86%). Leur formation est cohérente avec la réactivité classique de l'atome de carbone en position α de l'anion intermédiaire allyl sulfone (Schéma 48b).

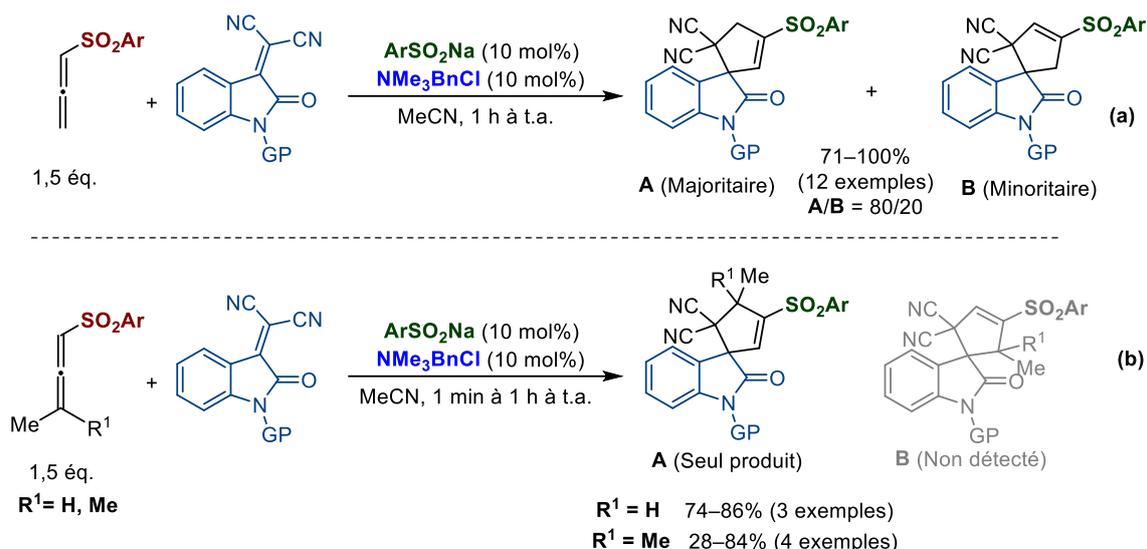


Schéma 48

À l'inverse, les cyclopentènes spirooxindoles de type **B** sont obtenus majoritairement ($\text{R}^1 = \text{Me, Et, Pr}$) ou exclusivement [$\text{R}^1 = \text{Bn, } i\text{-Pr, } (\text{CH}_2)_2\text{OTs, } (\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$] avec les allényl sulfones α -substitués (Schéma 49). Les rendements sont compris entre 65 et 80%. La formation de ces composés a été interprétée par une réactivité (peu commune) de l'atome de carbone en position γ de l'anion allyl sulfone.

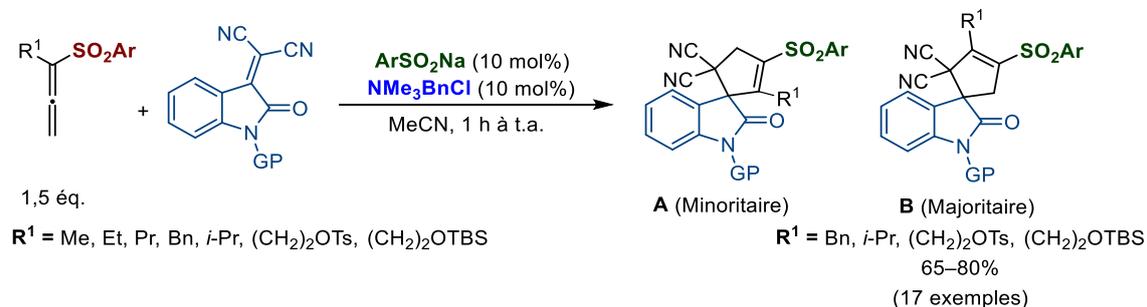


Schéma 49

IV. Conclusion

Pour rappel, notre projet vise à développer de nouvelles méthodologies pour accéder à des thiochromanes chiraux, à partir d'allényl sulfones. La source sulfurée envisagée est un thiophénol substitué en *ortho* par un groupement céto-ester (Figure 8).

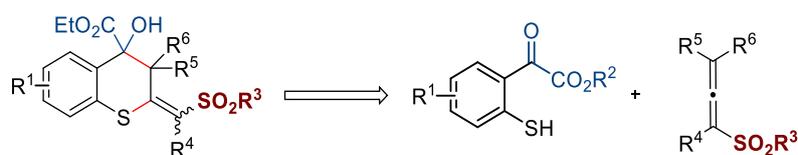


Figure 8

Dans cette partie bibliographique dédiée aux précurseurs allényl sulfones, nous avons montré que ces allènes appauvris en électrons étaient des composés stables et faciles d'accès. Toutefois, aucun composé n'est commercial. La méthodologie la plus rencontrée pour accéder à ces composés met en jeu la formation d'un ester sulfinique de propargyle, suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3]. C'est cette approche que nous utiliserons dans notre étude pour la synthèse des allényl sulfones de départ. Nous exploiterons les conditions catalytiques avec le sel d'argent AgSbF_6 , développées par le groupe d'Harmata.⁷

Concernant la réactivité des allényl sulfones, deux études ont émergé et constituent le socle bibliographique essentiel de notre projet. Elles mettent en jeu la formation d'un anion allyl sulfone intermédiaire par le biais de l'activation de l'allène par addition d'un nucléophile soufré sur son atome central. Il s'agit tout d'abord des travaux de Swamy⁴⁴ conduisant à la formation de thiochromènes (Schéma 50a) et les travaux de Shi⁵¹ permettant d'accéder à des chroman-4-ols (Schéma 50b). Dans le premier cas, l'activation de l'allène est effectuée directement par un thiolate introduit en quantité stœchiométrique. Dans le second, il s'agit d'un ion sulfinate introduit en quantité catalytique.

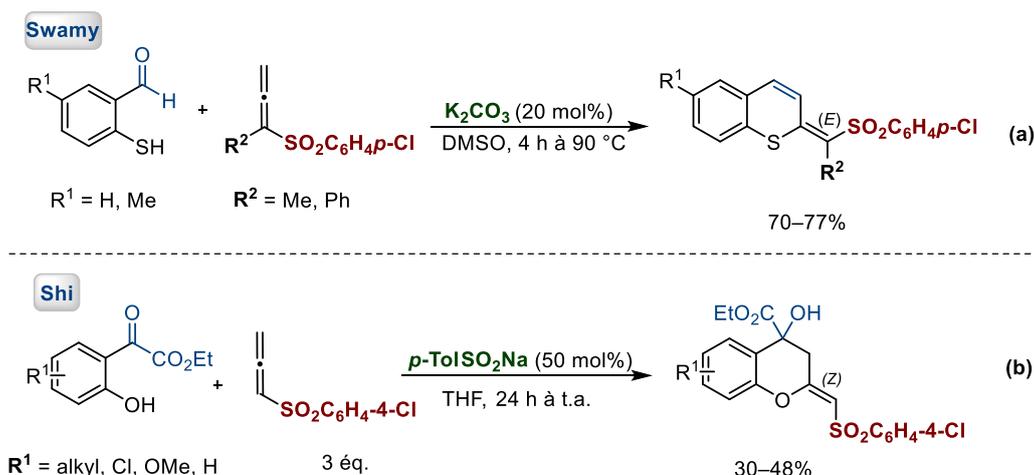


Schéma 50

La suite de ce manuscrit (Chapitre 2) sera dédiée aux résultats et discussions concernant les études réalisées au cours de cette thèse.

Chapitre 2

Allényl sulfones pour la synthèse de thiochromanes : résultats et discussion

I. Présentation générale du sujet

Mon projet de thèse se concentre sur l'utilisation des allényl sulfones pour synthétiser des hétérocycles dérivés du thiochromane ($X = S$, Figure 9). Ces structures, analogues sulfurés des chromanes ($X = O$), sont présentes dans de nombreuses molécules bioactives, comme le tertatolol,^{1a} un bêtabloquant non sélectif utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. On peut citer également la benzothiopyranoxazine,^{1b} dotée d'une activité significative contre plusieurs types de cellules cancéreuses.

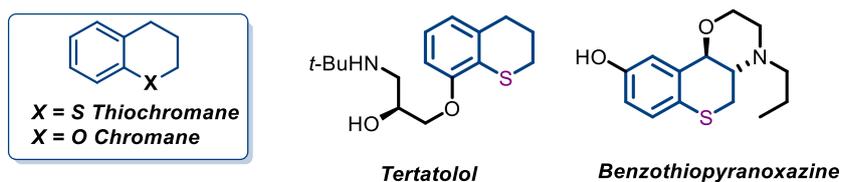


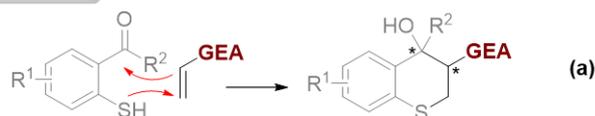
Figure 9

Malgré cet intérêt dans le domaine pharmaceutique, un nombre limité de méthodes de synthèse pour accéder à ces structures a été exploré jusqu'à présent.¹ Une stratégie décrite met en jeu des réactions de cyclisation en présence d'un thiophénol substitué en *ortho* par un groupement carbonyle et d'un électrophile carboné, par exemple un accepteur de Michael (Schéma 51a).² Dans notre cas, nous avons souhaité exploiter des allényl sulfones comme partenaires électrophiles (Schéma 51b).

¹ (a) Lejeune, F.; Rivet, J.-M.; Gobert, A.; Canton, H.; Millan, M. *J. Pharmacol.* **1993**, *240*, 307–310. (b) Van Vliet, L. A.; Rodenhuis, N.; Dijkstra, D.; Wikstrom, H.; Pugsley, T. A.; Serpa, K. A.; Meltzer, L. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D.; Lajiness, M. E.; Huff, R. M.; Svensson, K.; Sundell, S.; Lundmark, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2871–2882. (c) Szamosvári, D.; Schuhmahcer, T.; Hauck, C. R.; Böttcher, T. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6624–6628. (d) Zhong, Y.; Han, X.; Li, S.; Qi, H.; Song, Y.; Qiao, X. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 904–910. (e) Castro, M. E.; Harrison, P. J.; Pazos, A.; Sharp, T. *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 755–762. (f) Bolognesi, M. L.; Bartolini, M.; Cavalli, A.; Andrisano, V.; Rosini, M.; Minarini, A.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5945–5952.

² (a) Dodda, R.; Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1899–1902. (b) Dong, X.-Q.; Fang, X.; Tao, H.-Y.; Zhou, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7238–7240.

Bibliographie



Notre projet

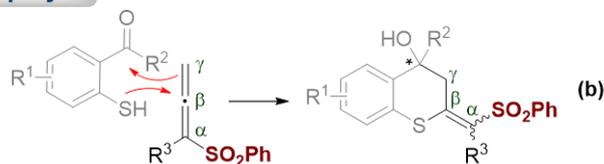


Schéma 51

À notre connaissance, il n'existe qu'un seul antécédent de formation de thiochromanes à partir d'allényl sulfones (Schéma 52). Ces travaux, décrits par le groupe de Swamy, ont été mentionnés dans le chapitre bibliographique précédent (III-3.3.a) Réactions avec les thiolates, Schéma 37).³ Ils constituent un socle essentiel pour notre étude. Pour rappel, les précurseurs utilisés sont des allényl sulfones α -substitués ($R^2 = \text{Me}, \text{Ph}$) et des 2-formyl thiophénols. La réaction a lieu dans le DMSO à une température élevée de 90 °C. Les allényl sulfones sont activées par le thiolate généré *in situ* par déprotonation du thiophénol à l'aide d'une base inorganique (K_2CO_3) introduite en quantité catalytique (20 mol%). Il est important de souligner que les produits finaux obtenus ne sont pas les thiochroman-4-ols attendus. En effet, une réaction subséquente de déshydratation a lieu, conduisant à la formation des thiochromènes analogues. Cette dernière étape est probablement liée aux conditions réactionnelles adoptées, notamment avec le chauffage prolongé pendant 4 heures à 90 °C. Seuls quatre exemples ont été décrits. Il convient notamment de mentionner que l'étude a été réalisée uniquement sur deux allényl sulfones α -substitués ($R^1 = \text{Ph}, \text{Me}$). La réactivité des autres types d'allényl sulfones, non substitués ou *gamma*-substitués, n'a donc pas été examinée dans ces conditions.

Travaux de Swamy

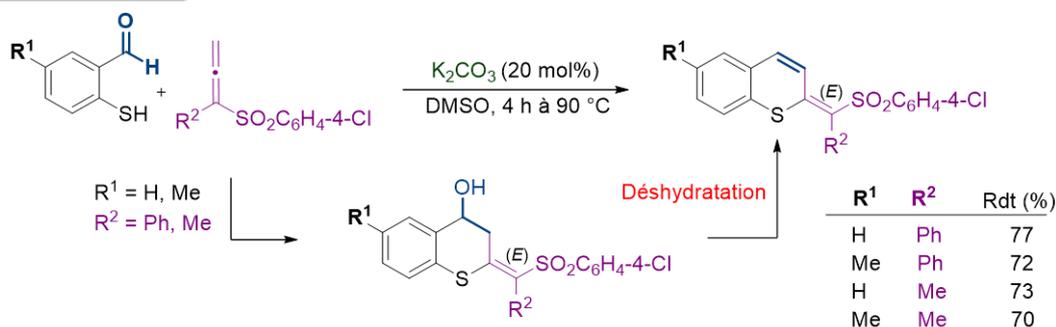


Schéma 52

³ Pavan, M. P.; Reddy, M. N.; Kumar, B. N. N.; Swamy, K. C. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8113–8118.

Les travaux, menés par le groupe de Shi, ont également retenu notre attention (Schéma 53).⁴ Ces auteurs ont démontré la possibilité de synthétiser des chromanes en utilisant des allényl sulfones non substitués et des phénols dotés d'une fonction céto-ester en position *ortho*. La réaction s'effectue en présence d'une quantité catalytique, même si relativement élevée (50 mol%), d'ions sulfinates (*p*-TolSO₂Na) dans le THF. Dans ces conditions, ces auteurs ont décrit huit exemples de thiochroman-4-ols hautement fonctionnalisés. Ces molécules présentent un centre quaternaire hydroxylé ainsi qu'un motif vinylsulfone exocyclique. Ces hétérocycles oxygénés ont été obtenus avec des rendements faibles, compris entre 30 et 48%, selon la nature du substituant R¹ sur le noyau aromatique. La géométrie de la double liaison carbone-carbone a été attribuée comme étant exclusivement *Z*, sur la base d'une analyse par diffraction des rayons X (DRX). Une limitation de ces travaux est la gamme restreinte d'allényl sulfones qui a été testée. En effet, seule une allényl sulfone non substituée a été utilisée, laissant la réactivité des autres types d'allényl sulfones (*alpha* ou *gamma* substitués) inexplorée.

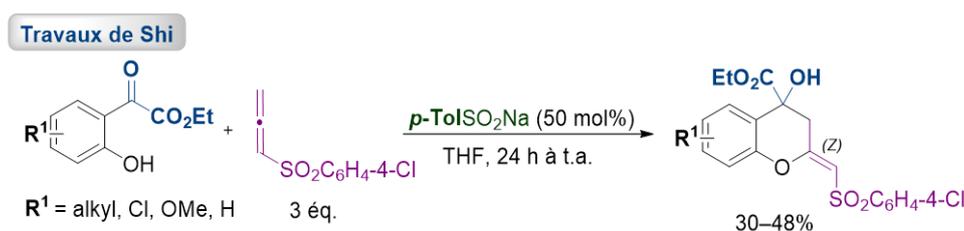


Schéma 53

Cette approche, basée sur l'activation d'une allényl sulfone, d'une manière catalytique, par un sulfinat, pourrait être adaptée à la série sulfurée afin accéder à des thiochromanes (Schéma 54, Voie A). Par ailleurs, une amélioration du processus est envisageable par le biais de l'ajout d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire. Avec ce protocole modifié, une métathèse ionique (échange sodium/ammonium) permettrait de générer *in situ* une paire d'ions sulfinat-ammonium (RSO₂⁻ ⁺NR₄). Il pourrait en résulter une amélioration de la solubilité de l'ion sulfinat et un renforcement de l'efficacité du processus catalytique pour (i) réaliser une réaction à température ambiante et (ii) réduire la charge catalytique de l'ion sulfinat. Par ailleurs, l'utilisation d'un sel d'ammonium (⁺*NR₄) et/ou d'un sulfinat énantiopur (R*SO₂⁻) ouvrirait la voie au développement d'une version énantiosélective de la réaction. Il convient de souligner que la paire d'ions sulfinat-ammonium peut être utilisée aussi bien en série oxygénée (amélioration de la méthodologie décrite par le groupe de Shi⁴) qu'en série sulfurée.

⁴ Hu, F.; Guan, X.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4782-4790.

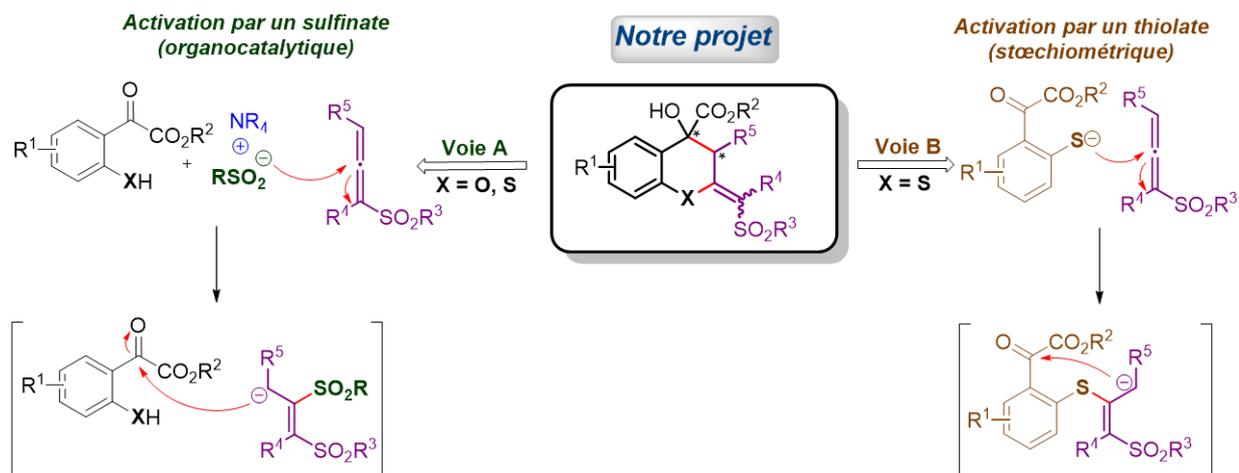


Schéma 54

Au regard des travaux de Swamy³ (Schéma 53), nous pouvons également envisager d'accéder aux thiochromanes cibles avec les mêmes substrats, mais sans l'intervention d'une catalyse par les ions sulfinate (Schéma 54, Voie B). L'activation de l'allényl sulfone serait alors initiée, dans des conditions stœchiométriques, directement par le thiophénolate. L'utilisation du substituant dicarboxylé [$C(O)CO_2R^2$] devrait faciliter la déprotonation du thiol (effet électroattracteur plus prononcé que celui du groupement formyle $C(O)H$ utilisé par Swamy) et permettre d'une réactivité accrue du carbonyle lors de l'étape de cyclisation. Ces réactivités exacerbées devraient permettre d'adopter des conditions douces, permettant ainsi d'éviter la déshydratation du thiochromane hydroxylé et de préserver ainsi le centre stéréogène quaternaire.

En résumé, sur la base des études menées indépendamment par les groupes de Shi et de Swamy, nous proposons deux stratégies pour accéder à des thiochromanes hautement fonctionnalisés (Schéma 54). La première, organocatalysée (Voie A), repose sur l'activation de l'allényl sulfone par une paire d'ions sulfinate-ammonium et une réaction subséquente avec un thiophénol substitué par un groupement céto-ester [$C(O)CO_2R^2$]. La seconde (Voie B), fait appel à une activation directe par l'anion dérivé de ce thiophénol fonctionnalisé. L'objectif principal de cette thèse est donc d'explorer ces deux méthodes de synthèse et de comparer leur efficacité pour l'accès aux thiochromanes cibles. Cependant, il est important de souligner qu'aucun exemple de thiophénol fonctionnalisé avec une fonction céto-ester en position *ortho*, substrats clés de notre projet, n'a été décrit dans la bibliographie. Par conséquent, la préparation de ce type de précurseurs représentera un défi précoce à relever.

Dans la section suivante, nous allons présenter les résultats préliminaires obtenus pour la validation des deux méthodologies envisagées (Voie A et Voie B). Nous avons souhaité tester

les trois grands types d'allényl sulfone (allényl sulfones non-substituées, α -substituées et γ -substituées). La synthèse de ces composés de départ est décrite ci-après.

II. Etudes préliminaires

II-1) Allényl sulfones de départ

II-1.1) Introduction : choix des précurseurs à préparer

Les quatre allényl sulfones de cette phase exploratoire, que nous avons retenues, ne sont pas commerciales (Schéma 55).^{5,6} Trois d'entre elles portent le motif phénylesulfonyle **PhSO₂**. Il s'agit de l'allène non substitué **3a** et des allènes **3b** et **3c**, monosubstitués par un groupement méthyle, respectivement sur les positions α et γ . Nous avons également sélectionné l'allène parent **3d** portant le motif 4-chlorophénylesulfonyle **4-ClC₆H₄SO₂**. Ce composé était en effet le précurseur de référence utilisé dans les travaux du groupe de Shi.⁴ L'allényl sulfone non substituée **3a**, portant le motif SO₂Ph, était disponible en grande quantité au Laboratoire. Nous n'avons donc pas eu à en préparer à nouveau. Ce n'est pas le cas des allényl sulfones **3b-d**. Leurs synthèses sont décrites ci-après.

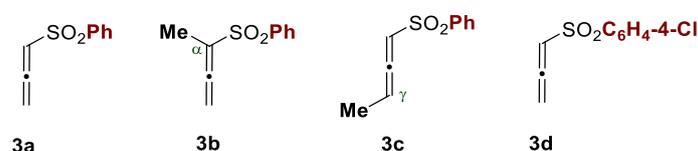


Schéma 55

II-1.2) Synthèses

La synthèse des allényl sulfones **3b-d** a été réalisée en trois étapes à partir du thiophénol approprié **ArSH**. Nous avons ainsi utilisé le thiophénol non substitué (Ar = Ph, **3b-c**) et le 4-chlorothiophénol (Ar = 4-ClC₆H₄, **3d**).

La séquence réactionnelle commence par la formation des chlorures d'arènesulfinyle **1 ArS(O)Cl** (Schéma 56).⁷ La réaction est conduite en présence de chlorure de sulfuryle SO₂Cl₂

⁵ (a) Martzel, T.; *Les ions sulfonates en organocatalyse : utilisation pour de nouvelles applications d'allènes en synthèse*, Université de Caen Normandie, 24 novembre 2016. (b) Martin, V.; *Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium*, Université de Caen Normandie, 29 octobre 2020.

⁶ (a) Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106. (b) Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2696–2706. (c) Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5069–5073.

⁷ (a) Herrmann, R.; Youn, J.-H. *Synthesis* **1987**, 72–73. (b) Youn, J.-H.; Herrmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1493–1494. (c) Schwan, A. L.; Strickler, R. R.; Dunn-Dufault, R.; Brillon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1643–1654.

(2,1 éq.) et d'acide acétique (1 éq.). Les chlorures de sulfinyle **1** sont des composés délicats à manipuler. Ils ont tendance à se dégrader rapidement à l'air et sont explosifs (des accidents ont été mentionnés dans la bibliographie lors de purifications par distillation).⁷ Ces réactifs ont donc été immédiatement engagés sous leur forme brute, dans la suite de la synthèse (pas de chauffage lors de la concentration du mélange réactionnel sous pression réduite, ni de purification). Après vérification par une pesée, nous avons considéré que les chlorures de sulfinyle bruts **1** étaient formés quantitativement.

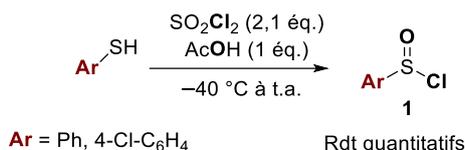


Schéma 56

Les chlorures de sulfinyle **1** (1,2 éq.) ont été ensuite engagés dans une réaction de fonctionnalisation de l'alcool propargylique approprié, en présence de diisopropyléthylamine (1,2 éq.).⁸ Cette réaction a conduit aux esters sulfiniques de propargyle **2** correspondants, avec des rendements compris entre 65 et 96%. L'ester sulfinique **2c**, issu d'un alcool propargylique chiral, a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 1:1. Nous n'avons pas cherché à les séparer, car les deux centres stéréogènes (S et C) seront perdus lors de l'étape suivante de la synthèse.

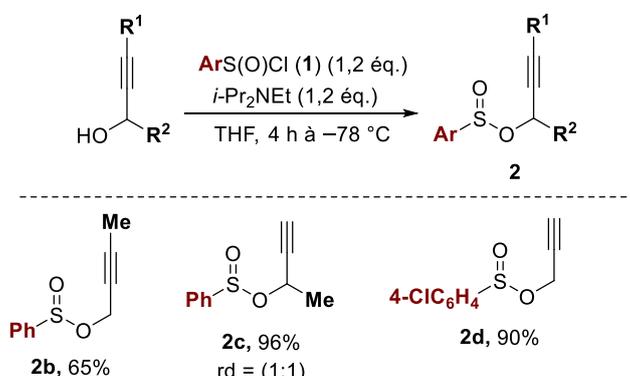


Schéma 57

Les esters sulfiniques **2** ont été ensuite convertis en allényl sulfones **3** par le biais d'un réarrangement sigmatropique [2,3] initié par une quantité catalytique (4 mol%) du sel d'argent AgSbF₆.⁹ Cette réaction d'isomérisation est conduite à température ambiante, dans le dichlorométhane. Les trois allényl sulfones **3** envisagées ont été isolées avec d'excellents

⁸ Hiroi, K.; Kato, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1543–1550.

⁹ Harmata, M.; Huang, C. *Synlett*. **2008**, 1399–1401.

rendements qui varient entre 88 et 97% (Schéma 58). Ces précurseurs ont été synthétisés, sans difficultés particulières, à l'échelle du gramme (1–4 g).

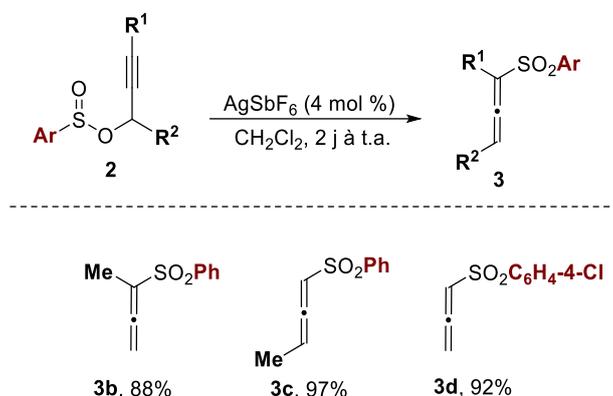


Schéma 58

II-1.3) Quelques données de RMN

Les allényl sulfones **3** ont été caractérisées par des techniques d'analyse classiques de la chimie organique, comme décrit en Partie Expérimentale. Nous avons jugé pertinent de nous attarder sur des données observées en RMN. En effet, des signaux distinctifs de la structure allénique ont été clairement identifiés sur les spectres de RMN ^1H et ^{13}C .

À titre d'exemple, l'analyse des spectres de RMN ^1H des trois allényl sulfones **3a-c** portant le motif SO_2Ph , a mis en évidence des couplages à longue distance 4J (**3a**) ou 5J (**3b-c**) (Figure 10). Pour l'allényl sulfone non substituée **3a**, la constante de couplage 4J entre l'atome d'hydrogène en *alpha* de la sulfone (**H**) et les deux atomes d'hydrogène en *gamma* (**H**) a une valeur de 6,3 Hz. Ce couplage se manifeste par la présence de signaux sous la forme d'un triplet au déplacement chimique de 6,24 ppm (**CH**) et d'un doublet à 5,45 ppm pour le CH_2 . Il est important de noter que dans cette structure allénique, les deux protons terminaux (CH_2) sont équivalents. Ce ne serait pas le cas avec un alcène apparenté.

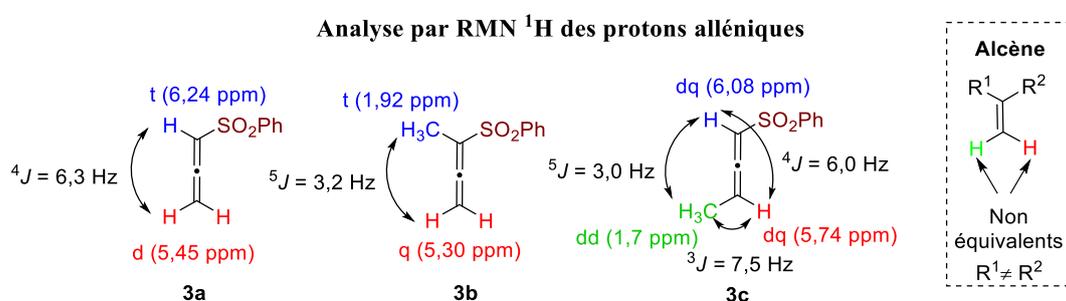


Figure 10

Pour l'allényl sulfone α -méthylée **3b**, un couplage 5J de 3,2 Hz a été identifié entre le CH_3 et le CH_2 (Figure 10). Il se traduit par la présence d'un quadruplet déblindé à 5,30 ppm

pour le CH_2 , tandis que le CH_3 est représenté par un triplet à champ plus fort ($\delta = 1,92$ ppm). Pour l'allényl sulfone γ -méthylée **3c**, on observe une constante de couplage 3J de 7,5 Hz et deux couplages à longue distance ($^4J = 6,0$ Hz et $^5J = 3,0$ Hz). Le proton sur la position α de l'allényl sulfone se présente sous forme de doublet de quadruplet à 6,08 ppm, tandis que le proton en position γ apparaît avec la même multiplicité à 5,74 ppm. Enfin, un signal attribué au méthyle, est détecté à 1,7 ppm sous forme d'un doublet de doublet.

Les spectres de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ des allényl sulfones font apparaître systématiquement un singulet très déblindé, aux alentours de 200 ppm (Figure 11). Ce signal est caractéristique de l'atome de carbone central de l'allényl sulfone (position β). Ce déplacement chimique est spécifique de la structure allénique. En effet, le déplacement chimique de cet atome de carbone est en dehors de la zone des signaux des carbones hybridés *sp*, comme observé d'une manière classique avec les alcynes (60–100 ppm) et les nitriles (120–130 ppm). Par ailleurs, deux signaux caractéristiques ($\delta = 80$ –120 ppm) sont observés pour les atomes de carbone des positions α et γ . Les déplacements chimiques sont influencés par la nature des substituants R^1 et R^2 .

Analyse par RMN ^{13}C des carbones alléniques

		δ (ppm)		
R^1	R^2	C_α	C_β	C_γ
H	H	101,0	209,5	84,2
CH_3	H	108,2	208,7	83,1
H	CH_3	100,5	206	96,1

Figure 11

Nous allons maintenant tester les différentes allényl sulfones **3a-d** dont nous disposons, dans les deux voies que nous avons identifiées pour la synthèse de thiochromanes (cf Schéma 58). Nous débuterons par l'approche catalytique, basée sur l'activation des allényl sulfones par les ions sulfinates (Voie A). Dans un premier temps, nous avons jugé opportun de reproduire les conditions établies par le groupe de Shi, permettant la synthèse de chromanes. Cette étude préliminaire impliquant une réaction décrite permettra rapidement d'évaluer l'impact, bénéfique ou non, de la paire d'ions sulfinate-ammonium en série oxygénée. Ces résultats obtenus sont détaillés ci-après.

II-2) Activation avec une paire d'ions sulfinate ammonium utilisée en quantité catalytique (Voie A)

II-2.1) Etude préliminaire en série chromanes

II-2.1.a) Synthèse des phénols possédant une fonction céto-ester

Dans le cadre de cette étude, nous avons synthétisé deux phénols qui ont été utilisés dans les travaux de Shi.⁴ Ces deux composés ont été choisis car ils correspondent aux meilleurs résultats obtenus.

Le phénol **4a** (R = H), substitué en position *ortho* par le groupement C(O)CO₂Et, a été préparé à partir du phénol non substitué par une réaction de substitution électrophile aromatique (Schéma 59).¹⁰ Cette transformation a été réalisée à -15 °C pendant 5 heures, en présence de chlorure d'éthoxyoxalyle (1,1 éq.) et de tétrachlorure de titane (1,1 éq.) agissant comme acide de Lewis. Même si le produit **4a** a été formé comme souhaité, un sous-produit, désigné **4a'**, a aussi été détecté. Ce dernier résulte d'une réaction d'acylation compétitive du groupement hydroxyle par le chlorure d'éthoxyoxalyle. Toutefois, une chromatographie sur colonne de gel de silice a permis de séparer ces deux composés. Le phénol **4a** a alors été isolé avec un rendement de 40%.

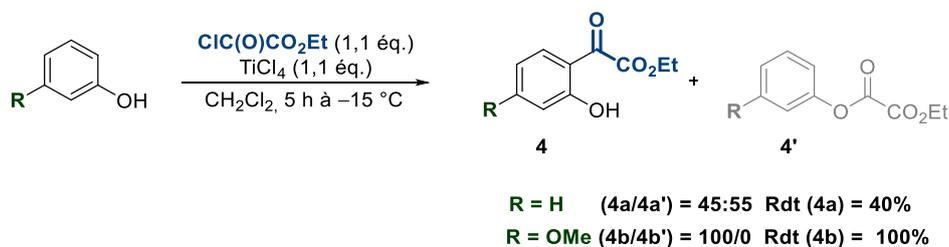


Schéma 59

Le phénol **4b** (R = OMe) a été préparé avec un rendement quantitatif, en utilisant les mêmes conditions opératoires (Schéma 59). La réactivité concurrente du groupement OH, mise en évidence précédemment avec le phénol **4a**, n'est pas observée. Cette sélectivité totale est probablement liée à l'enrichissement du cycle aromatique avec le substituant méthoxy, au profit de la réaction de substitution électrophile aromatique.

¹⁰ Liu, R.; Han, L.; Liu, J.; Fan, B.; Li, R.; Qiao, Y.; Zhou, R. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 3079–3088.

II-2.1.b) Reproduction d'exemples dans les conditions de Shi avec des sulfonates de sodium

Après avoir préparé les précurseurs **4a-b**, notre premier objectif a été de reproduire deux exemples de synthèse de chromanes dans les conditions publiées par le groupe de Shi.⁴ Cette synthèse a été réalisée, dans un premier temps, en utilisant le phénol **4a**, un excès d'allényl sulfone (3 équ.) et 50 mol% de *p*-toluènesulfinate de sodium dans le THF (Schéma 60). Après 24 heures de réaction, un rendement de 29% en chromane **5ad** a été estimé par analyse du spectre de RMN ¹H du produit brut, en présence de l'éther de dibenzyle Bn₂O comme étalon interne. Ce dernier affiche un signal distinctif (singulet) au déplacement chimique de 4,46 ppm, avec une intégration pour 4 protons.

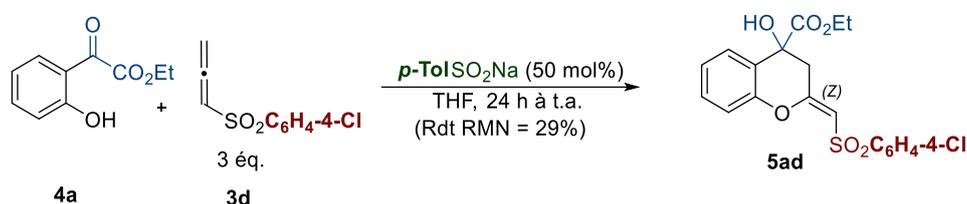


Schéma 60

La purification sur colonne de gel de silice a été compliquée. En effet, le chromane **5ad** souhaité et les sous-produits ont présenté des valeurs de R_f proches. Face à cette difficulté et malgré nos efforts soutenus, nous n'avons pas pu obtenir l'hétérocycle **4** cible avec une pureté que nous jugions satisfaisante. Il est à souligner que les spectres de RMN ¹H des produits ne sont pas à disposition dans le Supporting Information de la publication de référence de Shi. Ces documents auraient été utiles pour confirmer leur pureté.

Le produit **5ad** a été obtenu sous forme d'un seul isomère. En nous appuyant sur la description du spectre RMN ¹H de la publication de Shi, il s'agirait du diastéréoisomère de configuration Z (Schéma 60). Néanmoins le rendement brut que nous avons obtenu (29%) est légèrement inférieur à celui de 33%, rapporté dans l'article après purification.

Le phénol **4b** a également été testé (Schéma 61). Dans ce cas, nous avons obtenu un rendement en chromane **5bd** estimé à 45% par RMN ¹H, en présence de Bn₂O. Comme pour l'exemple précédent, la purification s'est avérée complexe, et nous n'avons pas réussi à isoler un échantillon pur de l'hétérocycle **5bd**. A nouveau, le rendement estimé par RMN ¹H (45%) est inférieur à celui en produit isolé, de 48%, rapporté par Shi.

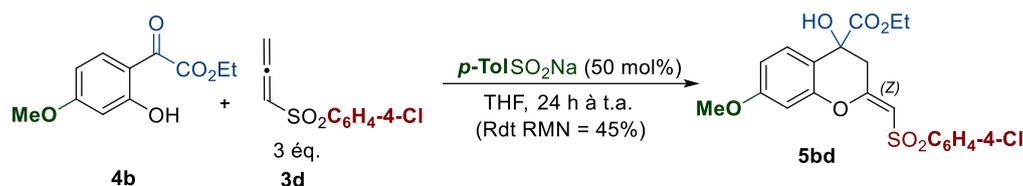


Schéma 61

La reproduction des conditions de la publication de Shi, sur deux exemples décrits, a permis de mettre en évidence la difficulté à isoler les chromanes cibles sous une forme pure. Les spectres RMN ^1H révèlent la présence de nombreux sous-produits. Nous pouvons notamment envisager une réaction concurrente de déprotonation du phénol **5** par l'anion allyl sulfone, généré en début de réaction par l'activation de l'allényl sulfone **3d** par le sulfinate (Schéma 62, **A**). La formation concomitante du phénolate et de la disulfone pourrait initier ensuite des réactions parasites (Schéma 62, **B**).

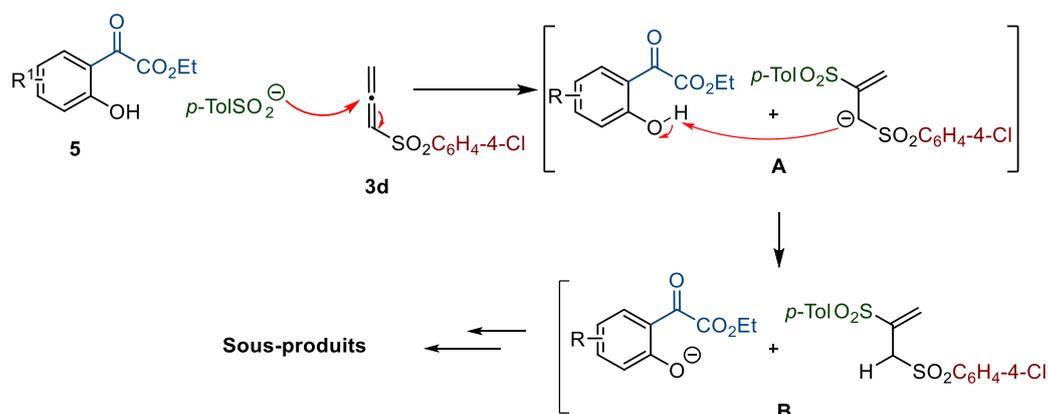


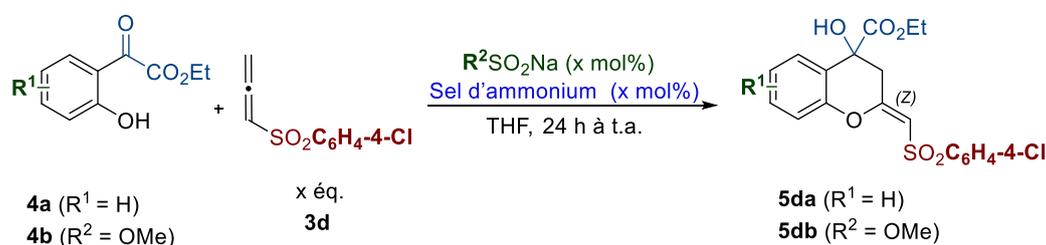
Schéma 62

II-2.1.c) Etude de l'influence de paires d'ions sulfinate ammonium

Nous avons ensuite étudié l'impact de l'introduction d'un sel d'ammonium quaternaire sur la réaction. L'objectif était la génération *in situ* d'une paire d'ions sulfinate-ammonium. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 1. Les entrées 1 et 2 reprennent les résultats que nous avons obtenus précédemment, seulement en présence du sulfinate. Dans un premier temps, nous avons introduit le chlorure de benzyl triméthyl ammonium BnNMe_3Cl , à hauteur de 50 mol%, conjointement avec 50 mol% de *p*-toluènesulfinate de sodium (entrées 3 et 4). Ce sel d'ammonium a été sélectionné car il a démontré une efficacité remarquable dans une étude antérieure réalisée dans notre groupe,¹¹ contrairement à d'autres sels d'ammonium plus

¹¹ Martin, V. ; *Nouvelles voies d'accès aux cyclopentènes spirooxindoles : activation d'allényl sulfones par des paires d'ions sulfinate ammonium*, Université de Caen Normandie, 29 octobre 2020.

classiques. Les résultats révèlent une baisse de rendement à 12% pour le chromane non substitué **5da** (entrée 3, à comparer avec 29% dans l'entrée 1). Pour le chromane **5db** portant le substituant méthoxy sur le noyau aromatique, le rendement a baissé à 29% (entrée 4, à comparer avec 45% dans l'entrée 2).



Entrée	Allène 4 (x éq)	R^2SO_2Na (x mol%)	Sel d'ammonium (x mol%)	Produit 5	Rdt ^a (%)
1	4a (3)	TolSO ₂ Na (50)	–	5da	29
2	4b (3)	TolSO ₂ Na (50)	–	5db	45
3	4a (3)	TolSO ₂ Na (50)	BnNMe ₃ Cl (50)	5da	12
4	4b (3)	TolSO ₂ Na (50)	BnNMe ₃ Cl (50)	5db	29
5	4a (3)	TolSO ₂ Na (10)	BnNMe ₃ Cl (10)	5da	11
6	4a (3)	4-ClC ₆ H ₄ SO ₂ Na (10)	BnNMe ₃ Cl (10)	5da	14
7	4a (3)	PhSO ₂ Na (10)	BnNMe ₃ Cl (10)	5da	19
8	4a (1,5)	PhSO ₂ Na (10)	BnNMe ₃ Cl (10)	5da	9
9	4a (1,5)	PhSO ₂ Na (10)	NMe ₄ Br (10)	5da	6

(a) Déterminé par RMN ¹H avec Bn₂O comme étalon interne.

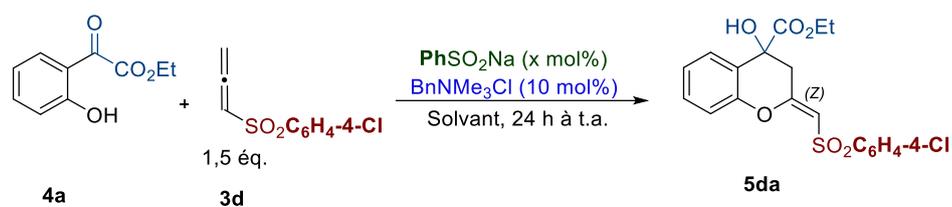
Tableau 1

Suite à ces observations, nous avons choisi de poursuivre nos investigations avec le phénol non substitué **4a** comme réactif de départ. Dans l'entrée 5, la charge catalytique a été réduite à 10 mol% pour la combinaison sulfinate/sel d'ammonium. Cette modification a conduit à un rendement de 11%, estimé par RMN ¹H, pour le produit **5da**. Ce résultat est quasi identique à celui obtenu précédemment avec la charge catalytique plus élevée de 50 mol% (12%, entrée 3). Au regard de la faible influence de la charge catalytique, nous avons décidé de conserver la valeur la plus faible, de 10 mol%, pour les étapes ultérieures de notre étude.

Nous avons ensuite modulé la paire d'ions sulfinate-ammonium en variant la nature du sulfinate, tout en conservant le sel d'ammonium BnNMe₃Cl. Nous avons ainsi testé le sulfinate 4-ClC₆H₄SO₂Na (10 mol%), modifiant ainsi la paire d'ions, mais aussi les intermédiaires réactionnels (entrée 6). Un rendement de 14% en chromane **5da** a été obtenu. Un troisième ion sulfinate, PhSO₂Na, a été exploré et nous avons obtenu un rendement en composé **5da** de 19% (entrée 7). Il s'agit du rendement le plus élevé que nous avons atteint jusqu'alors, avec une paire d'ions sulfinate-ammonium. Face à ces résultats, nous avons choisi de continuer nos

expérimentations avec ce sulfinate spécifique. Dans l'essai suivant, nous avons réduit la quantité d'allényl sulfone à 1,5 équivalents (entrée 8). Malheureusement, cela a entraîné une baisse du rendement à 9%. Cependant, nous avons décidé de maintenir cette quantité de 1,5 équivalents pour les expérimentations ultérieures, dans un souci d'économie de matière. Enfin, nous avons utilisé un autre sel d'ammonium quaternaire, le bromure de tétraméthyl ammonium Me₄NBr (entrée 9). En effet, des études antérieures ont montré que la nature de l'ammonium peut être cruciale.¹¹ Malheureusement, le rendement RMN en produit **5da** n'a pas été amélioré dans ces conditions (6%).

La variation de la nature du solvant a ensuite été réalisée, en présence de 10 mol% du système catalytique PhSO₂Na/BnNMe₃Cl (Tableau 2). Le résultat obtenu dans le THF (Rdt = 9%) est rappelé dans l'entrée 1. L'acétonitrile n'a pas conduit à une amélioration significative du processus (Rdt = 8%, entrée 2). Dans l'éther diéthylique et le dichlorométhane, de très faibles conversions en chromane **5da** ont été observées (entrées 3 et 4, Rdt = 3 et 2%).



Entrée	Solvant	Rdt ^a (%)
1	THF	9
2	MeCN	8
3	Et ₂ O	3
4	CH ₂ Cl ₂	2

(a) Déterminé par RMN ¹H avec Bn₂O comme étalon interne.

Tableau 2

Nous avons, dans un dernier temps, testé les allényl sulfones **3b** et **3c** substituées par un groupement méthyle, respectivement en *alpha* et *gamma*. 1 équivalent de phénol **4a** et 1,5 équivalents d'allényl sulfone **3b** ou **3c** ont été mis en réaction, à température ambiante dans le THF pendant 24 h, en présence de 10 mol% de PhSO₂Na et de BnNMe₃Cl (Schéma 63). Malheureusement, la formation des chromanes souhaités **5ba** et **5ca** n'a pas été mise en évidence dans ces conditions.

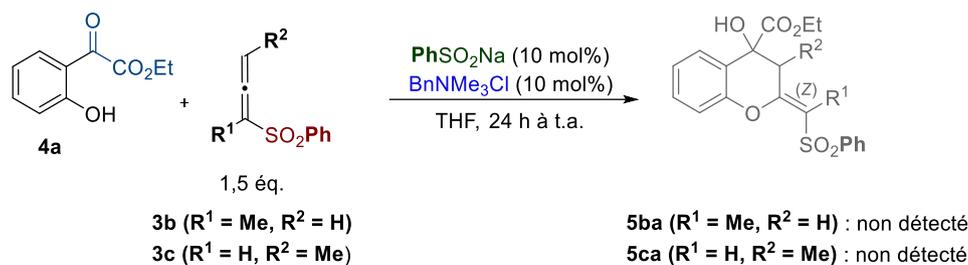


Schéma 63

En résumé de cette étude, aucune des conditions expérimentales testées n'a permis d'atteindre ou de dépasser les rendements obtenus avec les conditions initiales proposées par Shi. De plus, les réactions ne sont pas propres et la présence de nombreux sous-produits a rendu complexes les purifications sur colonne de gel de silice des mélanges réactionnels.

Malgré les résultats décevants obtenus pour la synthèse de chromanes, nous avons néanmoins souhaité aborder la série sulfurée. Notre objectif était, dans un premier temps, la synthèse du thiophénol possédant une fonction céto-ester. Pour rappel, la synthèse de ce type de produit avec un groupement céto-ester en *ortho* n'a jamais été décrite dans la bibliographie. La section suivante sera donc consacrée à nos tentatives pour préparer ce précurseur.

II-2.2) Etude préliminaire en série thiochromanes : synthèse du thiophénol

Pour la synthèse du précurseur sulfuré, nous avons tenté de reproduire les conditions utilisées précédemment pour la synthèse du phénol analogue **4** substitué par un groupement céto-ester (cf Schéma 59). Nous avons délibérément choisi de partir du thiophénol comportant un groupement méthoxy en position *mé*ta (Schéma 64). En effet, nous avons mis en évidence lors de notre étude précédente que la présence de ce substituant électrodonneur permettait une sélectivité totale pour la réaction de substitution électrophile aromatique à effectuer.¹⁰

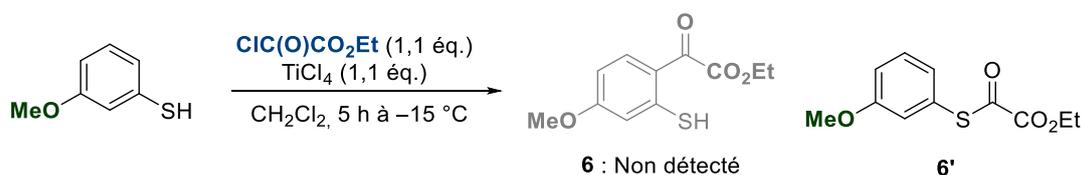


Schéma 64

Ainsi, nous avons mis à réagir le (3-méthoxy)thiophénol avec le chlorure d'éthoxyoxalyle (1,1 éq.) et le tétrachlorure de titane (1,1 éq.) dans le dichlorométhane à -15°C pendant 5 heures. Dans ces conditions, le thiol fonctionnalisé **6** souhaité n'a malheureusement pas été détecté. La réaction a conduit principalement au thioester **6'** résultant de l'acylation du mercaptan. Ce résultat, différent de celui observé auparavant avec le phénol analogue, peut être interprété par la plus forte nucléophilie de l'atome de soufre par rapport à celle de l'oxygène. Il

y a alors addition du centre sulfuré sur le groupement carbonyle du chlorure d'éthoxyoxalyle (création d'une liaison soufre-carbone), malgré la présence d'un groupement méthoxy sensé enrichir le cycle aromatique pour favoriser la substitution électrophile aromatique (création d'une liaison carbone-carbone).

Face à cet échec, nous avons envisagé une stratégie de synthèse alternative dans laquelle la fonction céto-ester est déjà incorporée au précurseur initial. Notre choix s'est porté sur le disulfure symétrique **8a** arborant une fonction céto-ester en position *ortho* du motif soufré. La synthèse de ce composé est décrite dans la bibliographie, à partir de la thioisatine **7a**.¹² Notre intention était ensuite de réduire le disulfure afin d'obtenir le thiophénolate **C**. Après acidification, nous espérons que le thiolate serait converti en thiophénol **9** désiré, comme illustré dans le Schéma 65.

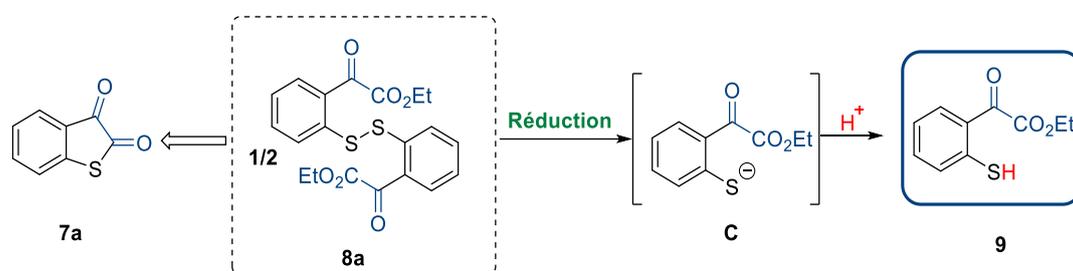


Schéma 65

Nous avons réalisé la synthèse de la thioisatine **7a** en deux étapes à partir du thiophénol (Schéma 66).¹³ Dans un premier temps, le thiophénol a été mis à réagir dans l'éther avec le chlorure d'oxalyle pour former le thioester chloré **D** (réaction de *S*-acylation). Après évaporation du solvant, le thioester **D** a été engagé dans la foulée dans une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire réalisée dans le dichlorométhane, en présence d'un excès de trichlorure d'aluminium (3,5 éq.). La thioisatine **7a** souhaitée a été isolée avec un rendement de 82% sur les deux étapes, après recristallisation dans le toluène.

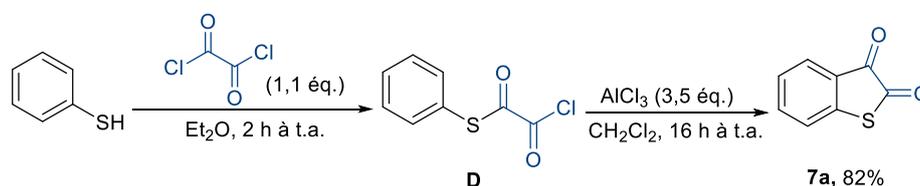


Schéma 66

¹² Dalglish, C. E.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1945**, 913–917.

¹³ Inami, T. Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5660–5662.

La thioisatine **7a** a été ensuite transformée en disulfure **8a** par réaction avec l'éthanol à reflux en présence de chloramine-T comme oxydant (Schéma 67).¹² Cette étape implique une ouverture du cycle par addition nucléophile chimiosélective sur le carbonyle du thiolester, suivie d'une élimination entraînant la rupture de la liaison C–S et l'oxydation simultanée du thiolate **C** en disulfure. Le composé soufré final **8a** a été récupéré avec un rendement de 59%, après recristallisation dans l'éthanol.

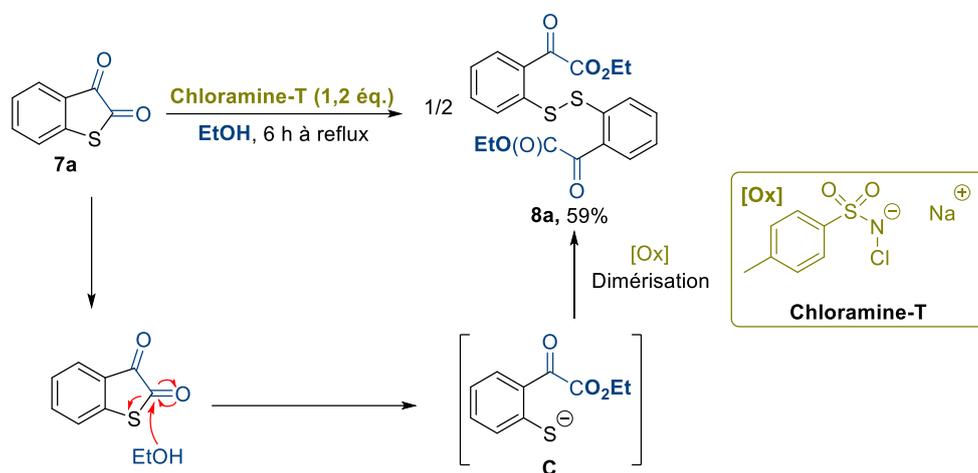


Schéma 67

Disposant du disulfure **8a**, nous avons abordé sa conversion en thiol correspondant (Schéma 68). Dans un premier temps, nous avons testé des conditions de réduction par le zinc (50 mol%), en présence d'acide acétique (1,2 équ.).¹⁴ Après un chauffage à reflux pendant 4 heures, le mélange réactionnel a été acidifié par une solution aqueuse d'HCl (1M). Nous pensons que ce traitement acide permettrait la protonation du thiolate, issu de la réduction du pont disulfure, et accéder ainsi au thiol **9** (voie 1). Cependant, l'étape de réduction s'est avérée plus complexe que prévue. Le thiol désiré **9** n'a pas été formé. Lors de la formation du thiolate **C** intermédiaire, une réaction de cyclisation a été observée pour former la thioisatine **7a** (voie 2). A noter que cet hétérocycle sulfuré était le précurseur utilisé dans la synthèse du disulfure **8a** de départ.

¹⁴ Javaheri, M.; Shirvani, G.; Amini, M.; Saemian, N.; Saadatjoo, N. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2016.** 322–324.

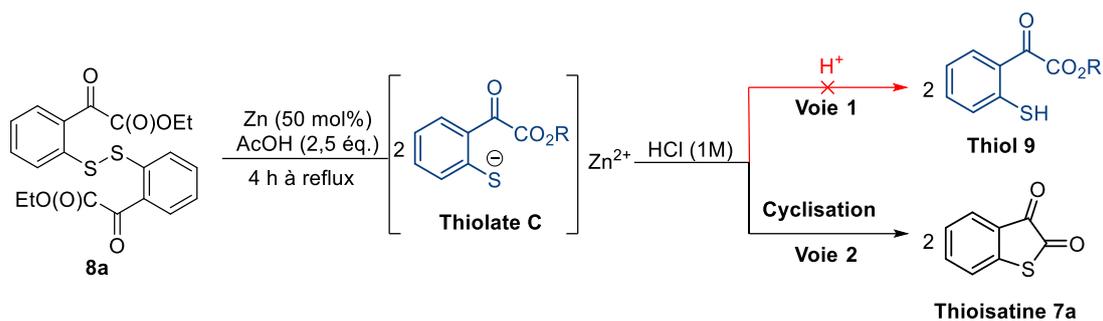


Schéma 68

Face à ces problèmes pour isoler le thiophénol fonctionnalisé **9**, requis pour aborder la synthèse de thiochromanes par activation des allényl sulfones avec les ions sulfinates (Voie A, cf Schéma 69), nous avons choisi de nous tourner vers la seconde approche que nous avons envisagée (Voie B). En effet, l'allényl sulfone est alors activée directement par le thiolate aromatique, introduit en quantité stœchiométrique. Une difficulté pour le développement de cette méthodologie est d'identifier des conditions qui permettent de générer le thiol *in situ* à partir du disulfure, et en présence de l'allényl sulfone. Un défi supplémentaire, mais essentiel à surmonter, est que la réaction du thiolate avec l'allényl sulfone soit plus rapide que la cyclisation concurrente en thioisatine. Les résultats que nous avons obtenus sont décrits ci-après.

II-3) Activation par un thiolate aromatique utilisé en quantité stœchiométrique

(Voie B)

La stratégie de notre deuxième approche de synthèse (Voie B) est illustrée sur le Schéma 59. Nous souhaitons générer le thiolate **C** directement dans le milieu réactionnel, à partir du disulfure **8a**, en utilisant des conditions de réduction. Celui-ci devrait ensuite réagir avec l'atome de carbone central (carbone β) de l'allényl sulfone **3**. La création de la liaison soufre-carbone qui en résulte conduirait à la formation de l'anion allyl sulfone **E**, hautement réactif. Nous pensons que cet intermédiaire pourrait attaquer ensuite la fonction carbonyle de la cétone par le biais de l'atome de carbone en position γ . Cette création intramoléculaire de la liaison carbone-carbone mène à la cyclisation de la molécule, et après protonation au thiochromane cible **10**.

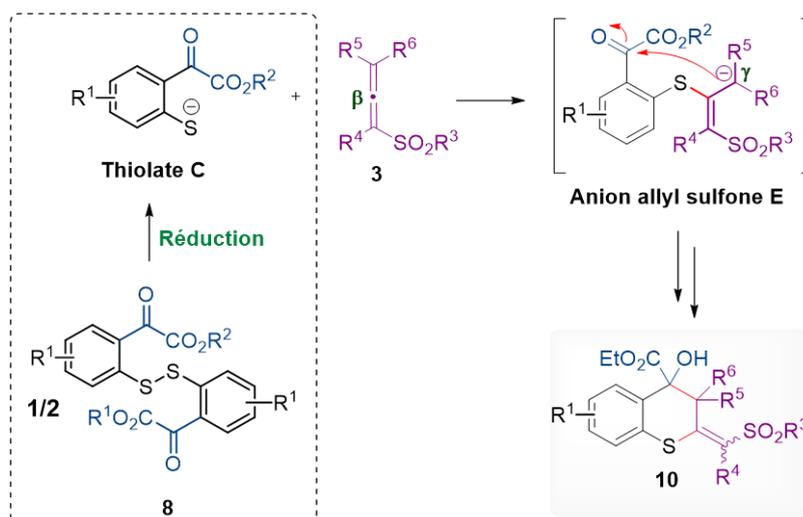


Schéma 69

Notre premier objectif a été de trouver un système de réduction compatible avec cette stratégie de synthèse. Un examen de la bibliographie nous a permis d'identifier des systèmes réducteurs/bases susceptibles de mener à bien une réaction de réduction du disulfure, suivie d'une addition en tandem du thiolate résultant sur un électrophile. Dans la section suivante, nous présenterons ces systèmes de réduction.

II-3.1) Formation *in situ* de thiolates par réduction de disulfures (bibliographie)

II-3.1.a) Généralités

La réactivité des disulfures en thiolates correspondants a été largement étudiée dans la bibliographie.¹⁵ Différents protocoles de réduction chimiques ou photochimiques ont été développés.

La réduction photochimique de disulfures est un domaine récent, mais est en pleine expansion.¹⁶ Dans ce contexte, nous pouvons citer les travaux du groupe de Glorius concernant l'hydrothiolation d'une liaison multiple carbone-carbone.¹⁶ Comme illustré sur le Schéma 70, la réaction met en jeu un alcène et un disulfure en solution dans le 1,2-dichloroéthane (DCE), en présence d'une quantité de 1 mol% du photocatalyseur à base d'iridium [Ir-F]. Le milieu réactionnel est irradié, à température ambiante, pendant 16 heures par une source de lumière bleue avec une longueur d'onde λ_{max} de 455 nm. Ces conditions ont été appliquées à une large gamme de substrats fortement substitués, aussi bien au niveau des accepteurs que des disulfures.

¹⁵ (a) Patehebieke, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1418–1435. (b) Mthembu, S. N.; Sharma, A.; Albericio, F.; de la Torre, B. G. *ChemBioChem* **2020**, *21*, 1947–1954.

¹⁶ Teders, M.; Henkel, C.; Anhäuser, L.; Strieth-Kalthoff, F.; Gómez-Suárez, A.; Kleinmans, R.; Kahnt, A.; Rentmeister, A.; Guldi, D.; Glorius, F. *Nature* **2018**, *10*, 981–988.

Le processus a également été appliqué avec succès à des alcynes. Globalement, 41 échantillons de thioéthers ont été isolés avec des rendements atteignant jusqu'à 93%. Des études mécanistiques ont montré l'implication de radicaux thiyles RS^{\bullet} dans le processus. Cette méthode de réduction ne conduit pas à la génération d'ions thiolates RS^{-} . Nous l'avons donc écartée pour notre étude.

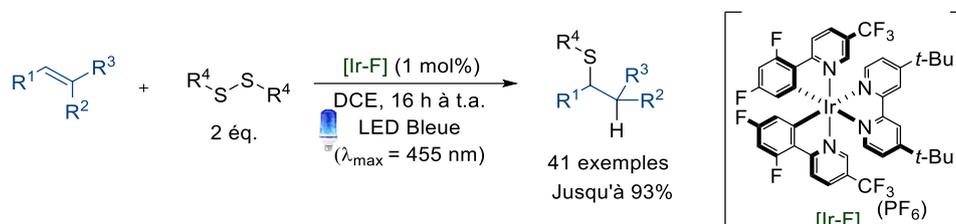


Schéma 70

Les systèmes de réduction chimique ont été largement abordés. Parmi les plus couramment utilisés, nous pouvons citer ceux basés sur l'implication de phosphines en milieu protique. Ces conditions conduisent à la génération lente d'ions thiolates, limitant ainsi la possibilité de réactions parasites. Nous pouvons mentionner par exemple la séquence tandem décrite sur le Schéma 71, mettant en jeu la réduction d'un *ortho*-acrylamido disulfure en thiolate correspondant, suivie d'une réaction de sulfa-Michael intramoléculaire pour conduire aux hétérocycles **F**.¹⁷

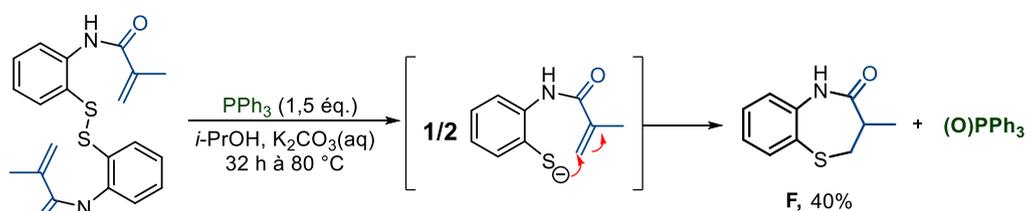


Schéma 71

Malgré son efficacité, cette méthode de réduction ne remplit pas le cahier des charges fixé pour une application dans notre méthodologie (des conditions douces et un temps de réaction court). En effet, la température de 80 °C pourrait entraîner une réaction de déshydratation, comme constaté dans les travaux de Swamy (cf. Schéma 52). Des conditions de réduction, plus douces, à température ambiante, ont toutefois déjà été décrites.¹⁸ Cependant, les temps de réaction restent longs, de l'ordre de 12 h. Ces protocoles, médiés par les phosphines, ne semblent donc pas adaptés pour notre méthodologie de synthèse. De plus, la

¹⁷ Bartolozzi, A.; Foudoulakis, H. M.; Cole, B. M. *Synthesis* **2008**, 2023–2032.

¹⁸ Wu, Q. Wu, S.; Zou, J.; Wang, Q.; Mou, C.; Zheng, P.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2023**, 25, 3967–3971.

présence d'oxyde de triphénylphosphine comme sous-produit de réaction, souvent difficile à éliminer, nous a encouragé à chercher une autre voie. Dans cette optique, nous nous sommes orientés vers l'exploitation de réducteurs soufrés, notamment les systèmes dithionite/rongalite en présence d'une base. La section suivante sera consacrée à ces combinaisons.

II-3.1.b) Utilisation des systèmes dithionite/rongalite et base

Travaux pionniers pour des réactions d'alkylation

Une méthode de synthèse de sulfures de trifluorométhyle a été développée en 1991 par le groupe de Wakselman à partir de disulfures et de bromotrifluorométhane (Schéma 72).¹⁹ Cette réaction d'alkylation a été effectuée à température ambiante, dans un mélange DMF/H₂O. Elle a nécessité l'utilisation de dithionite de sodium (Na₂S₂O₄) ou d'hydroxyméthanesulfinate de sodium (plus connu sous le terme de commercial de rongalite),²⁰ en présence d'hydrogénophosphate de sodium (Na₂HPO₄). Comme le réactif CF₃Br est gazeux, la réaction a été réalisée sous une pression de 4 bars. Cette méthodologie a été par la suite étendue à des disulfures diaromatiques substitués [Ph, (Me, Cl, Br)-4-C₆H₄, et NO₂-4-C₆H₄].²¹

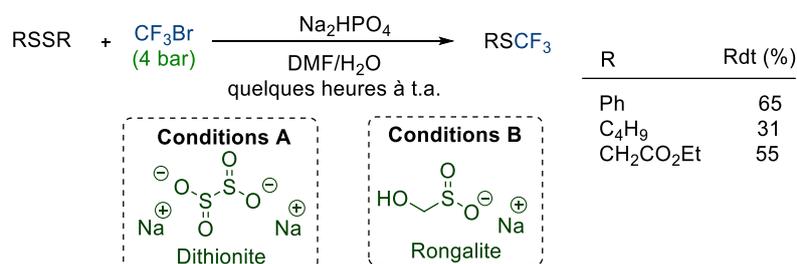


Schéma 72

Un autre exemple d'alkylation, abordé par le groupe de Wakselman, a impliqué la réduction de disulfures dérivés de pyrazoles (Schéma 73).²² Les thiolates hétéroaromatiques générés *in situ* dans le DMF avec le système dithionite/Na₂HPO₄ ont été engagés dans des réactions de substitution avec des électrophiles fluorés. Outre le groupement trifluorométhyle (CF₃), les substituants polyhalogénés CF₂Br, CFCIBr et CFCI₂ ont été introduits avec succès. L'utilisation de conditions sous hautes pressions n'a été nécessaire que dans le cas de réactifs gazeux tels que le bromotrifluorométhane, avec une pression de 12-13 bar. Les rendements en

¹⁹ Wakselman, C.; Tordeux, M.; Clavel, J. L.; Langlois, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 993–994.

²⁰ Revues sur la rongalite : (a) Ali, R. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10795–10815. (b) Kotha, S.; Priti, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1650–1680.

²¹ Saikia, A. K.; Tsuboi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 643–647.

²² (a) Anselmi, E.; Blazejewski, J. C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *105*, 41–44. (b) Clavel, J. L.; Langlois, B.; Nantermet, R.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 3371–3375.

sulfures fluorés varient de 25 à 90%. Il convient de noter que la quantité de dithionite et de base ainsi que les temps de réaction (30 minutes à 17 h) ont été ajustés selon les électrophiles utilisés. Par la suite, l'équipe de Zhong a complété l'étude précédente avec l'introduction inédite de groupements non fluorés.²³ Les électrophiles utilisés sont des halogénalcanes classiques (MeI, EtBr, *n*-PrBr, *i*-PrBr, *n*-BuI), des dérivés benzyliques (BnBr) ou allyliques (AllylBr) et des α -bromocétones [PhC(O)CH₂Br].



Schéma 73

Le groupe de Zhong a également montré que les réactions d'alkylation pouvaient être conduites en présence de rongalite (à la place du dithionite utilisé auparavant d'une manière systématique) (Schéma 74).^{23b} Par exemple, la réaction de l'iodométhane et du disulfure de 4-nitrophényle dans le DMF à température ambiante, en présence de rongalite (3 équ.) et de carbonate de potassium K₂CO₃ (2 équ.), a permis d'obtenir un rendement de 97% en sulfure d'aryle et de méthyle correspondant, avec un temps de réaction de seulement 10 minutes.

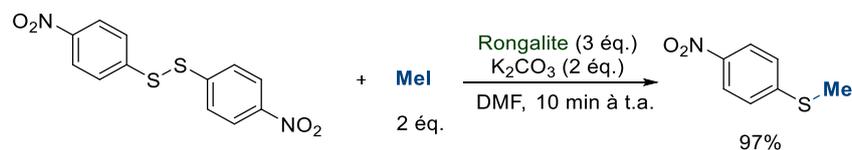


Schéma 74

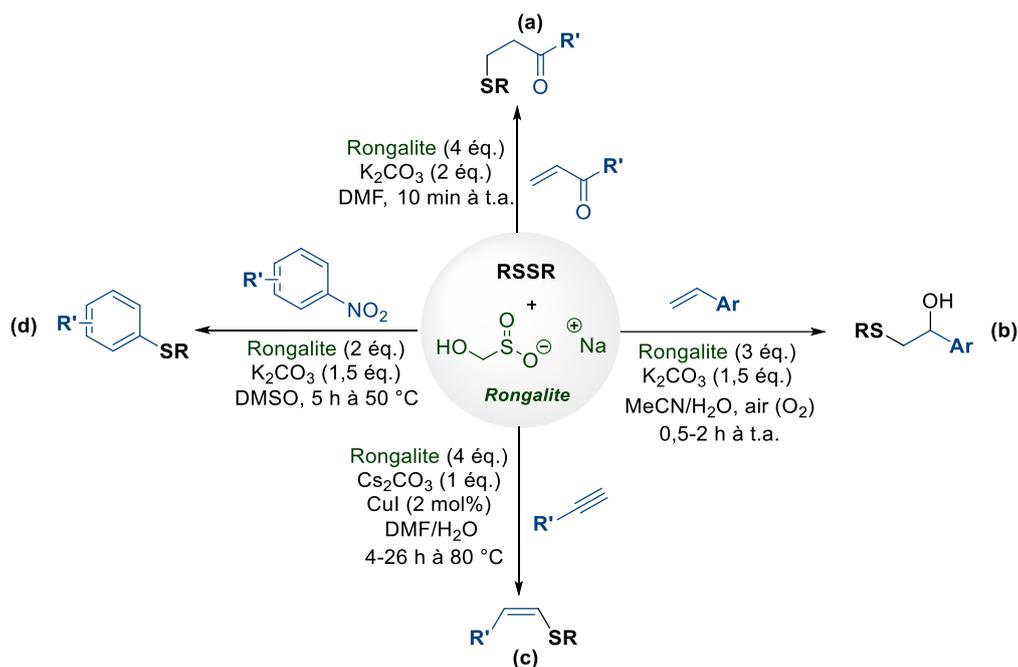
D'autres types de réactions, menant à la création d'une liaison soufre-carbone par le biais de la réduction de disulfures avec les systèmes rongalite/dithionite en présence d'une base, ont été ensuite développées avec succès. Ces applications sont décrites ci-après.

Extensions à d'autres types de réactions

Le Schéma 75 résume les méthodologies qui mettent en jeu des liaisons carbone-carbone multiples. Le réducteur qui a été utilisé est systématiquement la rongalite, tandis que la base est un carbonate (K₂CO₃, CsCO₃). On rencontre ainsi des réactions d'addition sur des

²³ (a) Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Lin, Q.-L. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 948–953. (b) Tang, R. Y.; Zhong, P.; Lin, Q. L. *Synthesis* **2007**, 85–91. (c) Tang, R.; Y., Zhong, P.; Lin, Q. L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 167–174.

alcènes appauvris en électrons (réaction de sulfa-Michael) (équation a)²⁴ et des réactions d'addition sur des styrènes, suivies d'une oxydation par l'oxygène de l'air pour former des β -hydroxy sulfures (équation b).²⁵ Il y a aussi des réactions d'addition sur des alcynes en présence d'un catalyseur à base de cuivre (2 mol%) pour former des thioéthers vinyliques de configuration Z (équation c).²⁶ On peut également mentionner des réactions de substitution nucléophile aromatique S_NAr qui permettent la conversion de nitro arènes en sulfanyl benzènes correspondants (équation d).²⁷



Les conditions de réduction avec la rongalite ont aussi permis d'effectuer des réactions d'ouverture d'hétérocycles à 3 chaînons (Schéma 76).²⁸ Des époxydes ont alors été convertis en hydroxy sulfures correspondants (équation a). Cette transformation a été décrite en présence de carbonate de potassium K_2CO_3 comme base.^{28a} On peut toutefois s'affranchir de la présence d'une base, par le biais d'une activation par les ultrasons.^{28b} L'ouverture d'aziridines, conduisant à la formation d'amino sulfures, a également été étudiée (équation b).^{28c}

²⁴ Guo, W.; Lv, G.; Chen, J.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2297–2300.

²⁵ Yadav, V. K.; Srivastava, V. P.; Yadav, L.-D. S. *Tetrahedron* **2015**, *56*, 2892–2895.

²⁶ Wang, Z. L.; Tang, R. Y.; Luo, P. S.; Deng, C. L.; Zhong, P.; Li, J. H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670–10675.

²⁷ Li, S.; Sun, L.; Shen, S.; Cheng, T.; Cheng, S.; Chen, J. *Huagong Xuebao/CIESC J.* **2017**, *68*, 2394–2398.

²⁸ (a) Lv, G.-S.; Duan, F.-J.; Ding, J.-C.; Cheng, T.-X.; Gao, W.-X.; Chen, J.-X.; Wu, H.-Y. *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 1057–1062. (b) Guo, W.; Chen, J.; Wu, D.; Ding, J.; Chen, F.; Wu, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5240–5243. (c) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2009**, 3267–3278.

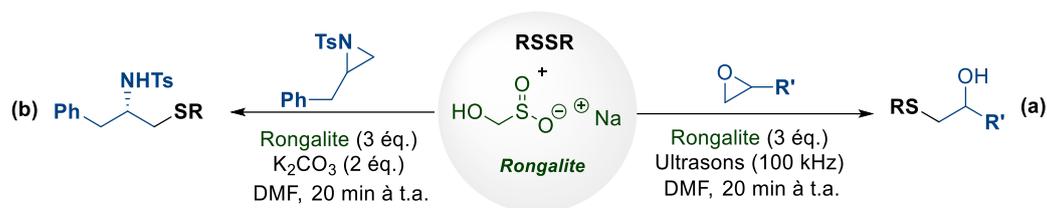


Schéma 76

Par ailleurs, des réactions d'ouverture de cycles de plus grande taille (5 et 6 chaînons) ont été développées, comme résumé sur le Schéma 77. Ce critère comprend le cas des anhydrides d'acide cycliques. En présence de rongalite et de fluorure de césium CsF, ces précurseurs dicarboxylés sont convertis en ω -carboxy thioesters (équation a).^{29a} Par ailleurs, le système rongalite/K₂CO₃ a permis de transformer des sulfamidates cycliques en β -amino sulfures (équation b).³⁰ Enfin, la combinaison dithionite/K₂CO₃ a conduit à la formation de thioesters aromatiques comportant un groupement amino en *ortho* à partir d'anhydrides isatoïques (équation c).^{29c}

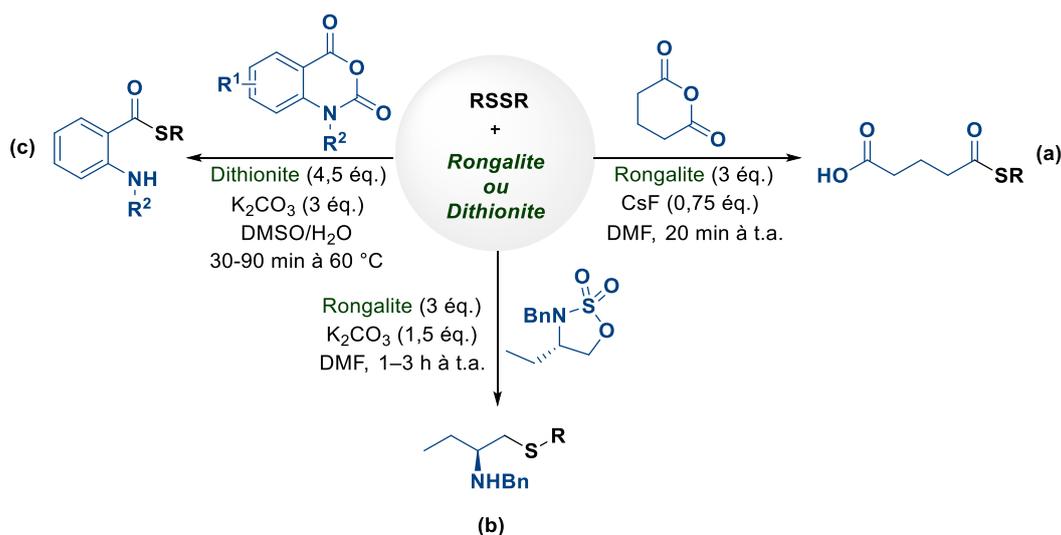


Schéma 77

Le dernier exemple que nous présenterons est une réaction de réduction par le dithionite d'un disulfure diaromatique fonctionnalisé en position *ortho* par groupement amino, en présence d'un aldéhyde (Schéma 78).³¹ La réaction est conduite dans le DMSO à la température de 80 °C. Ces conditions ont permis la formation d'une variété de benzothiazoles, avec des rendements pouvant atteindre les 97%. Le processus commence par la formation d'une imine

²⁹ (a) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7384–7388. (b) Lin, S. M.; Zhang, J. L.; Chen, J. X.; Gao, W. X.; Ding, J. C.; Su, W. K.; Wu, H. Y. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1616–1620. (c) Liu, M. Lin, S.; Ding, J.; Gao, W.; Wu, H.; Chen, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2283–2288.

³⁰ Venkateswarlu, C.; Datta, B.; Chandrasekaran, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 42952–42956.

³¹ Wang, Z.; Tang, R.; Li, J. *Chin. Chem.* **2011**, *29*, 314–320.

G par la réaction du motif azoté avec le carbonyle de l'aldéhyde. Il continue avec l'addition du thiolate, formé par réduction du disulfure, sur l'imine suivie d'une aromatisation.

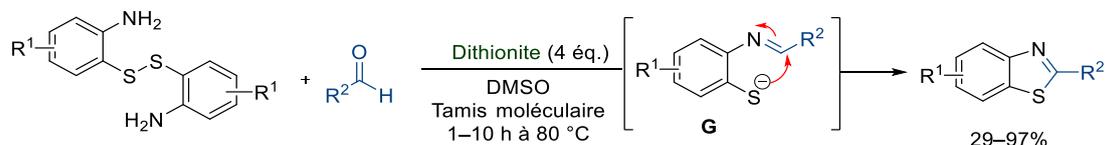


Schéma 78

Il est à noter que des réactions de réduction de disélénaures (RSe–SeR)^{28c,30} et de ditellures (RTe–TeR)³² ont également été développées.

Aspect mécanistique

Le groupe de Wakselman a proposé une voie radicalaire, impliquant la réactivité de radicaux thiyles RS^\bullet , dans ses travaux pionniers impliquant des réactions d'alkylation en présence d'électrophiles fluorés.^{19,22} Avec les autres réactifs électrophiles, tous les auteurs ont suggéré dans leurs publications la génération d'anions thiolates RS^- (Schéma 79). Comme suggéré par Wu,²⁴ la rongalite se décompose en formaldéhyde et anion HSO_2^- (équation a). L'ion HSO_2^- interagit ensuite avec le disulfure, donnant lieu à la formation du radical thiyle RS^\bullet , d'un premier équivalent de thiolate RS^- et du radical HSO_2^\bullet (équation b). L'étape suivante est une réaction d'oxydoréduction entre les deux radicaux soufrés HSO_2^\bullet et RS^\bullet , produisant un deuxième équivalent de thiolate RS^- (équation c). Enfin, le thiolate réagit avec l'électrophile dans le milieu (équation d). Cette approche avec la rongalite est donc en accord avec la génération de thiolates dont nous avons besoin pour notre étude.

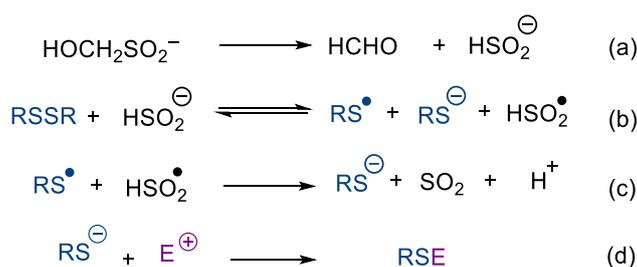


Schéma 79

Bilan de la bibliographie

Cette étude bibliographique a montré que les systèmes rongalite/dithionite et bases étaient performants pour la réduction *in situ* de disulfures. Ils permettent la génération efficace

³² Sui, D.; Wu, F.; Xu, Q.; Yu, X. *J. Chem. Res.* **2011**, 35, 288–290.

d'ions thiolates RS^- et des applications pour des réactions variées menant à la création d'une liaison soufre-carbone. Les conditions opératoires utilisées sont globalement peu variées :

– La rongalite est le réactif de réduction plus souvent utilisé, combiné à des carbonates (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) ou le fluor du césium (CsF) comme base. Néanmoins, le dithionite de sodium a montré dans de rares cas de meilleures performances, associé à K_2CO_3 et Na_2HPO_4 . Ce réducteur n'est donc pas à écarter dans le cadre du développement d'une méthodologie inédite basée sur ces systèmes.

– Pour ce qui est du solvant, le DMF (seul ou en mélange avec H_2O) et le DMSO ont été les plus couramment utilisés, bien que l'on ait rencontré la combinaison acétonitrile/ H_2O .

– Le plus souvent, les réactions ont lieu à température ambiante, avec des temps de réaction courts.

Ce bilan nous a donc conforté à exploiter ces systèmes de réduction composés de rongalite/dithionite et d'une base dans le cas du disulfure diaromatique que nous voulons utiliser dans notre étude (Schéma 80). Toutefois, nous étions conscients qu'il y a plusieurs points de difficulté. Ce type de disulfure n'a jamais été testé dans ces réactions de réductions. La formation du thiolate aromatique n'est pas une condition suffisante. Celui-ci doit réagir très rapidement avec l'allényl sulfone, afin de contrecarrer la cyclisation en thioisatine. Par ailleurs, deux liaisons sont créées successivement au cours du processus : une liaison S–C, puis une liaison C–C par une addition intramoléculaire. Ceci est plus complexe que la plupart des exemples décrits, où juste la liaison C–S est formée. Par ailleurs, il y a un enjeu stéréochimique avec la présence d'une double liaison exocyclique (*Z* ou *E*) et d'un centre stéréogène quaternaire.

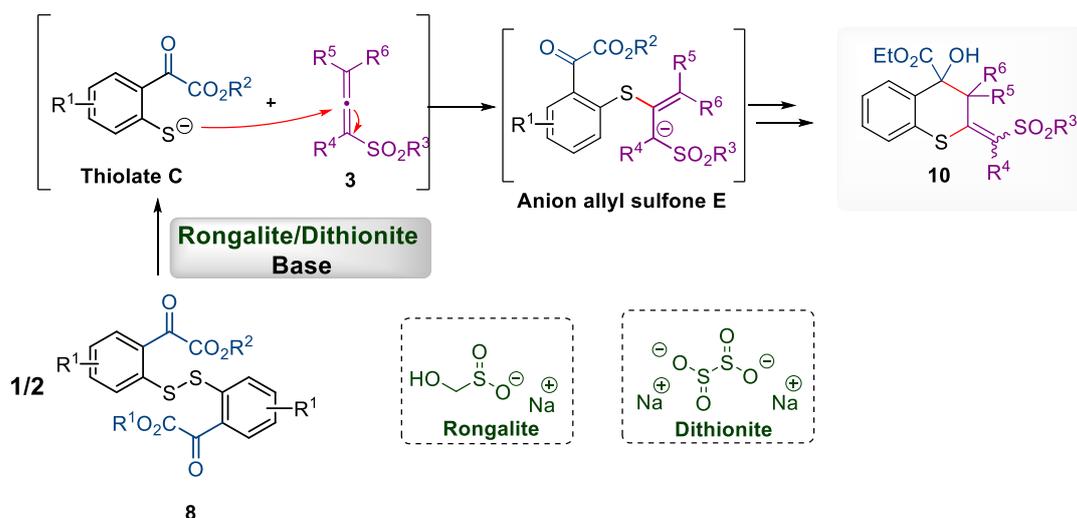


Schéma 80

Néanmoins, deux réactions ont retenu notre attention dans l'étude bibliographique précédente. Elles fournissent des indices supplémentaires d'encouragement pour notre étude. Il s'agit des réactions d'addition sur des accepteurs de Michael²⁴ (équation a) et l'ouverture d'époxydes^{28b} (équation b). Un exemple pour chaque est représenté sur le Schéma 81. Pour rappel, le mécanisme réactionnel que nous envisageons pour accéder aux thiochroman-4-ols met en jeu une étape d'activation de l'allényl sulfone par le thiolate selon une addition apparentée de thia-Michael. Par ailleurs, les thiochromanes ciblés comportent une fonction alcool, tout comme les hydroxy sulfures obtenus à partir des oxiranes. La fonction alcool pourrait donc être préservée dans les conditions opératoires.

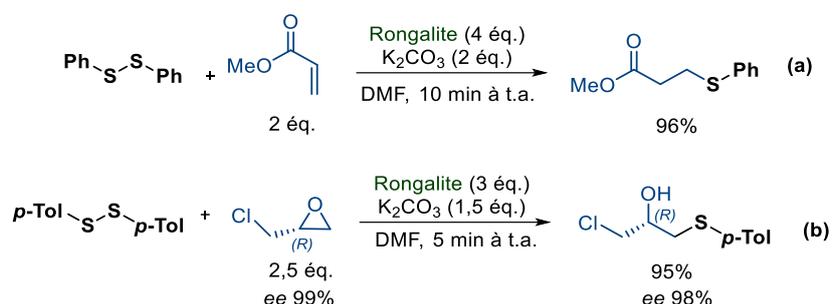


Schéma 81

Dans cette section, nous nous sommes penchés sur les approches envisageables pour la réduction du disulfure utilisé dans le cadre de notre méthodologie pour accéder à des thiochroman-4-ols en présence d'allényl sulfones. L'analyse de la bibliographie nous a conduit vers un système de réduction impliquant la combinaison rongalite/dithionite et base. Ces systèmes de réduction ont été introduits depuis plus d'une trentaine d'années. Toutefois, ils restent encore peu exploités, malgré de nombreux atouts (réactions rapides, conditions douces, peu de sous-produits). Nous allons présenter dans la partie suivante les résultats obtenus lors de la phase de test.

II-3.2) Preuve du concept en présence des allényl sulfones

Nous avons abordé l'approche envisagée pour la synthèse des thiochroman-4-ols à partir de disulfures sur un exemple modèle (Cf Schéma 54, Voie B). Le premier test de cette phase exploratoire a été conduit en présence d'un équivalent de disulfure **8a** et de 2 équivalents d'allényl sulfone non substituée **3a** (Schéma 82). Ces conditions sont stœchiométriques, en considérant qu'une molécule de disulfure conduit à 2 molécules de thiolate. La réaction a été effectuée dans le DMF, en présence de 2 équivalents de rongalite et de 4 équivalents de K₂CO₃. Le suivi par CCM et l'analyse par RMN ¹H du produit brut isolé, après 30 min de réaction à

température ambiante, a montré la formation d'un mélange complexe. Une même conclusion a été tirée en partant de l'allényl sulfone γ -méthylée **3c**.



Schéma 82

En revanche, des résultats particulièrement encourageants ont été observés avec l'allényl sulfone α -méthylée **3b** (Schéma 83). Le mélange brut réactionnel est beaucoup plus propre qu'avec les précurseurs précédents **3a** et **3c**. L'analyse du spectre de RMN ¹H laisse présager que le thiochromane ciblé **10ba** a été formé. Par ailleurs, les deux diastéréoisomères *E* et *Z* ont été détectés. Le rapport a été estimé à 91:9 sur la base de l'intégration des signaux, pour chaque isomère, du CH₂ du cycle sulfuré à 6 chaînons. Une chromatographie sur colonne de silice a permis de séparer les deux hétérocycles isomères et de les isoler chacun, de manière pure. Le rendement est de 82% pour l'isomère majoritaire de configuration *E* et de 8% pour l'isomère minoritaire *Z*. Les structures de ces composés ont été déterminées de manière non ambiguë à l'aide d'une combinaison de techniques analytiques (RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN 2D, IR et HRMS).

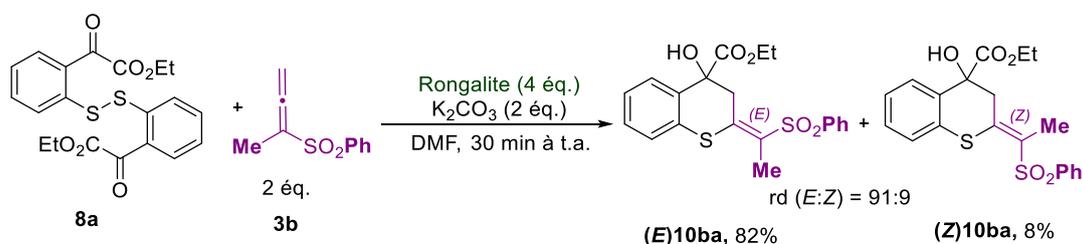


Schéma 83

L'analyse détaillée du spectre de RMN ¹H de ces deux isomères a révélé une différence de multiplicité pour les protons du groupement méthyle (CH₃) porté par la double liaison carbone-carbone exocyclique et les protons diastéréotopes du groupe méthylène (CH₂) du cycle sulfuré (Figure 12 et Figure 13).

Pour l'isomère *E* majoritaire de **10ba** (Figure 12), un couplage à longue distance ⁵J = 1,1 Hz entre ces protons (CH₃ et CH₂) a été observé. En accord avec le système de spins ABX₃ qui en résulte, on observe un triplet au déplacement chimique de 2,15 ppm (CH₃) et un signal

plus complexe (CH₂) correspondant à système AB ($\delta = 3,94$ et $3,75$ ppm) dont chaque raie est sous la forme d'un quadruplet mal résolu.

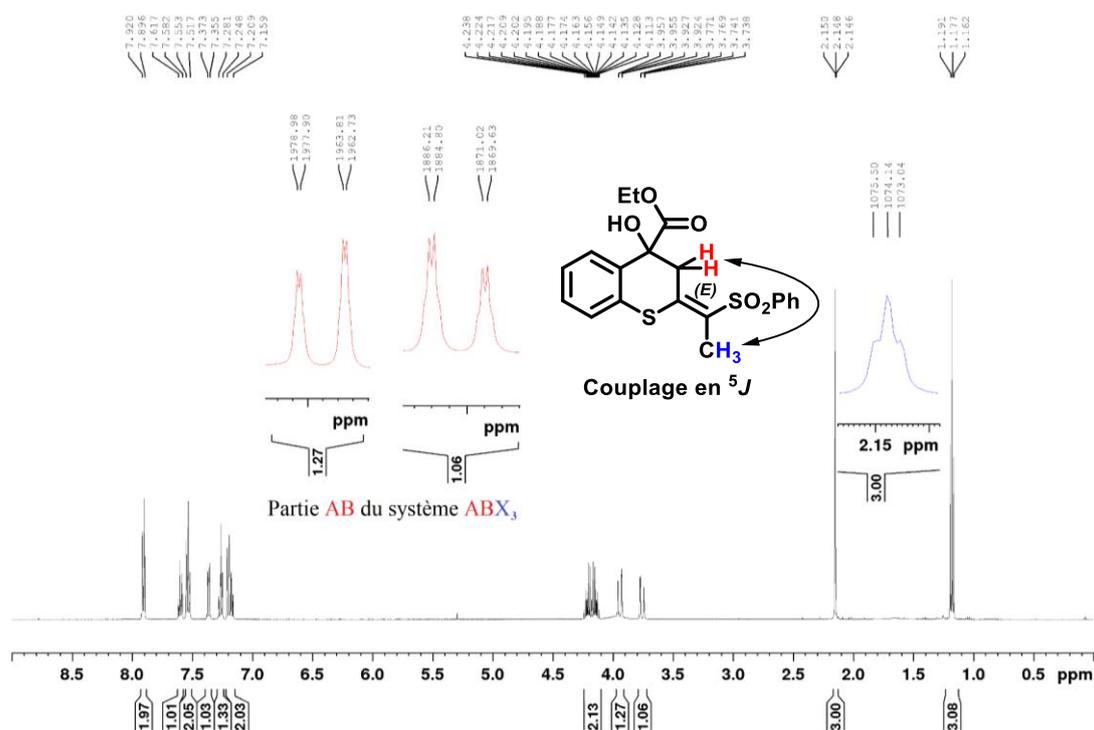


Figure 12

Pour l'isomère minoritaire *Z* de **10ba**, on observe un singulet au déplacement chimique de 2,12 ppm (CH₃), tandis que le CH₂ apparaît simplement sous la forme d'un système AB ($\delta = 3,10$ et $2,99$ ppm). Le couplage à longue distance 5J est donc quasiment nul dans ce cas. On parvient seulement à observer un épaulement des pics de ces signaux avec un zoom important. Ces caractéristiques analytiques seront observées d'une manière récurrente sur les spectres de RMN ¹H des thiochroman-4-ols apparentés que nous avons obtenus dans la suite de notre étude. Ce sera un outil important pour attribuer leurs configurations *E* et *Z*.

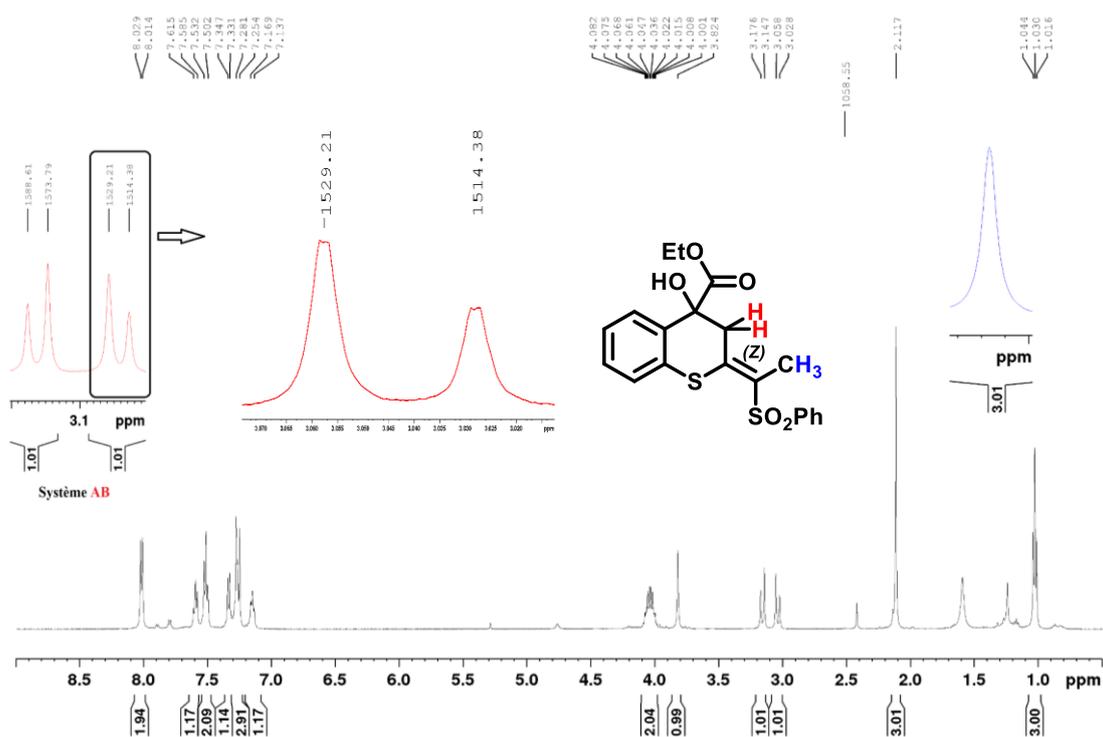


Figure 13

La cristallisation lente de l'isomère minoritaire de **10ba** dans un mélange cyclohexane/dichlorométhane (8:2) a donné des monocristaux, compatibles avec une analyse par diffraction des rayons X (DRX). Le cliché obtenu montre que le groupement phénylesulfonyle PhSO_2 et le groupement sulfuré de l'hétérocycle sont du même côté de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ exocyclique (Figure 14). Il en résulte une configuration *Z* pour ce composé. Par déduction, l'isomère majoritaire est de stéréochimie *E* (les deux groupements prioritaires sulfurés sont alors de part et d'autre de la double liaison).

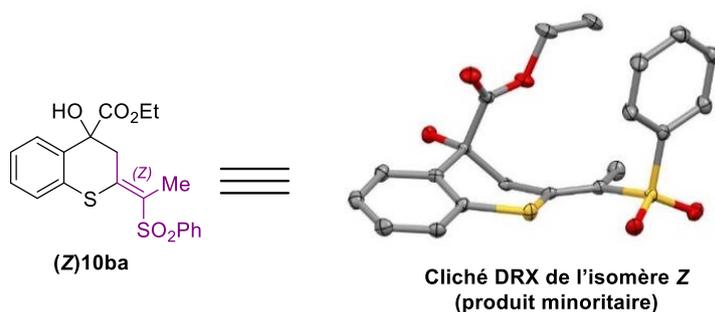


Figure 14

Ce résultat préliminaire a confirmé la pertinence de notre approche méthodologique basée sur l'utilisation d'un disulfure pour la synthèse de thiochroman-4-ols à partir d'allényl sulfones. Toutefois, il a été essentiel de réaliser une étude plus approfondie de cette réaction. Pour cela, nous avons fait une optimisation des différents paramètres de la réaction, puis abordé

une phase d'exemplification au travers de la variation du disulfure et de l'allène. Nous nous sommes également penchés sur le mécanisme. Cette étude complète sera présentée dans les sections suivantes.

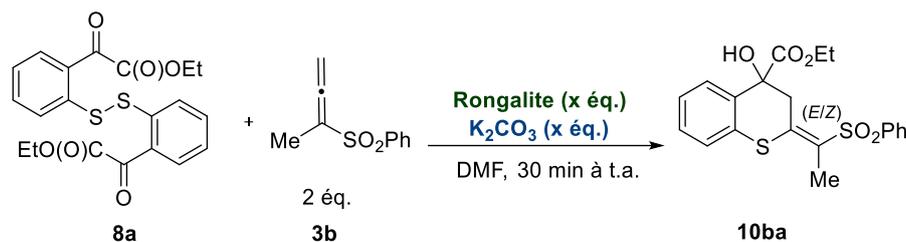
III. Etude approfondie de la réaction à partir de disulfures diaromatiques en présence d'un réducteur (Voie B)

III-1) Optimisation des conditions opératoires

Pour l'optimisation des conditions opératoires, nous avons examiné l'influence des paramètres de la réaction. Nous avons fait varier successivement la quantité et la nature du système réducteur/base, le temps de réaction, la concentration et le solvant. Cette étude a été menée sur la réaction modèle précédente, avec l'allényl sulfone α -méthylée **3b** et le disulfure **8a** comme substrats.

III-1.1) Influence de la quantité de réducteur et de base

Pour étudier l'impact du système réducteur/base, nous avons conservé la stœchiométrie des composés de départ (2 équivalents d'allényl sulfone **3b** par rapport au disulfure **8a**) et le DMF comme solvant. Les réactions ont été conduites à température ambiante pendant 30 minutes. Le Tableau 3 regroupe les résultats obtenus. Dans l'entrée 1, nous avons rappelé les résultats obtenus dans l'étape de validation de la méthodologie avec 4 équivalents de rongalite et 2 équivalents de K_2CO_3 . Le thiochromane **10ba** a été obtenu sous la forme d'un mélange des diastéréoisomère *E* et *Z* dans les proportions 91:9. Un rendement de 87% a été mesuré par l'analyse du spectre de RMN 1H du produit brut, en présence d'éther de dibenzyle (Bn_2O) comme étalon interne. Après purification sur colonne de gel de silice, les deux isomères ont été isolés avec un rendement global de 90%. Le rendement en produits isolés est donc en accord avec le rendement déterminé préalablement par RMN 1H .



Entrée	Réducteur (x éq.)	K ₂ CO ₃ (x éq.)	rd ^a (<i>E:Z</i>)	Conv ^b (%)	Rdt ^c (%)	Rdt ^d (%)
1	Rongalite (4)	2	91:9	100	87	90
2	Dithionite (4)	2	92:8	93	49	46
3	Rongalite (2)	2	91:9	84	70	71
4	Rongalite (2)	1	91:9	81	66	–
5	Rongalite (4)	0	91:9	95	77	78
6	–	2	–	0	0	0

(a) Ratio déterminés sur le brut par RMN ¹H. (b) Conversions déterminées par RMN ¹H avec un étalon interne Bn₂O par rapport à l'allényl sulfone. (c) Rendements du mélange des deux isomères calculés par RMN ¹H avec un étalon interne Bn₂O. (d) Rendements du mélange des deux isomères isolés après purification par chromatographie sur silice: les deux diastéréoisomères peuvent être séparés sur colonne de gel de silice.

Tableau 3

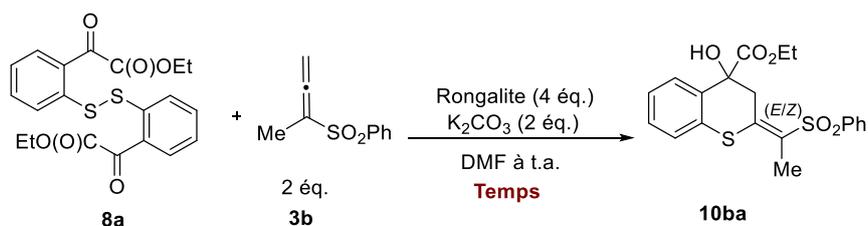
La première modification des conditions que nous avons effectuée a été de changer de réducteur. Nous avons utilisé le dithionite de sodium (Na₂S₂O₄), en ayant les autres paramètres de la réaction de référence inchangés (entrée 2). Le thiochromane **10ba** est détecté sur le spectre de RMN ¹H du produit brut et les deux diastéréoisomères *E* et *Z* sont formés dans un rapport 92:8. Ce ratio est sensiblement identique à celui mesuré auparavant en présence de rongalite (entrée 1). Toutefois, la conversion n'est pas totale dans ces conditions. Il reste en effet de l'allényl sulfone de départ à hauteur de 7% (calculé à partir du spectre de RMN ¹H du produit brut). Un rendement de 49% a été déterminé à partir de ce spectre. Après chromatographie, un rendement de 46% en produits isolés a été obtenu. Ce résultat montre clairement que la réaction est moins performante en présence de dithionite. Par conséquent, nous avons poursuivi la phase d'optimisation avec la rongalite.

En réduisant la quantité de rongalite à 2 équivalents tout en conservant les deux équivalents de K₂CO₃ des conditions initiales, nous avons noté une légère baisse du rendement (entrée 3). Celui-ci a été estimé à 70% par RMN ¹H. La purification sur colonne de gel de silice a conduit à un rendement en produits isolés cohérent, de 71%. Avec un seul équivalent de base, le rendement a légèrement diminué, s'établissant à 66% selon le spectre de RMN ¹H (entrée 4). Nous avons ensuite testé si la présence de la base était essentielle dans ce processus (entrée 5).

En reproduisant les conditions de l'entrée 1 mais sans K_2CO_3 , un rendement très satisfaisant de 78% a été observé. Ce résultat est surprenant car il va à l'encontre des antécédents de la bibliographie avec les systèmes rongalite/base pour la réduction de disulfures. La présence de base est cruciale afin de former les produits d'une manière efficace. La seule exception que nous connaissons se réfère à l'ouverture d'époxydes avec une activation par les ultrasons.^{28a} Dans notre cas, nous pensons que la décomposition de la rongalite est auto-catalysée par le biais d'une réaction avec l'alcoolate tertiaire, généré dans le milieu, après addition de l'anion allyl sulfone sur le groupement céto-ester. Nous avons ensuite tenté de déterminer l'importance de la rongalite. En reproduisant les conditions de l'entrée 1, mais en excluant ce réducteur, aucune conversion en thiochromane **10ba** n'a été constatée (entrée 6). L'allényl sulfone **3a** a alors été récupérée intégralement. Concernant l'aspect stéréochimique de ces réactions, on observe un rapport diastéréoisomérique constant, de l'ordre de 91:9, avec l'isomère *E* toujours majoritaire (entrées 1–5).

III-1.2) Influence du temps de réaction

Par la suite, nous avons évalué l'influence du temps de réaction à partir des meilleures conditions jusqu'à présent avec 4 équivalents de rongalite et 2 équivalents de base (Tableau 4). Pour rappel, un rendement de 90% a été obtenu pour un temps de réaction de 30 minutes (entrée 1). Une réduction du rendement à 82% a été constatée lorsque le temps de réaction a été prolongé à 4 heures (entrée 2). Cette baisse est probablement due à une dégradation du thiochromane **10ba** dans le milieu réactionnel (Cf I-1.1.a) Etude de la stabilité configurationnelle des thiochromanes, Schéma 107). En réduisant le temps de réaction à seulement 15 minutes, un rendement de 90%, identique aux conditions standards de l'entrée 1, a été atteint (entrée 3). Néanmoins, pour des raisons de commodité, nous avons choisi de maintenir un temps de réaction de 30 minutes pour la suite. Il est important de noter que le rapport diastéréoisomérique *E:Z* demeure constant à la valeur 91:9, indépendamment de la durée de la réaction.



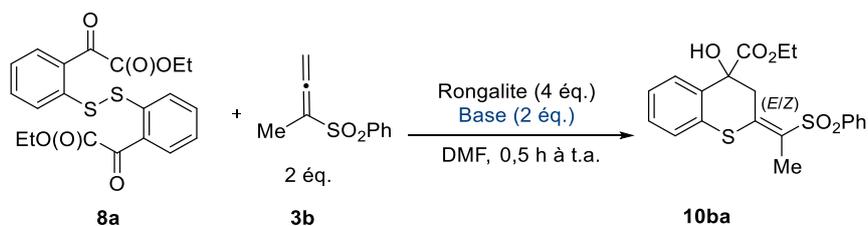
Entrée	Temps (h)	Rd ^a (<i>E:Z</i>)	Conv ^b (%)	Rdt ^c (%)	Rdt ^d (%)
1	0,5	91:9	100	87	90
2	4	91:9	100	81	82
3	0,25	91:9	95	92	90

(a) Ratio déterminés sur le brut réactionnel par RMN ¹H. (b) Conversions, par rapport à l'allényl sulfone, déterminées par RMN ¹H avec Bn₂O comme étalon interne. (c) Rendements du mélange des deux isomères calculés par RMN ¹H avec l'étalon interne Bn₂O. (d) Rendements du mélange des deux isomères isolés après purification par chromatographie sur silice.

Tableau 4

III-1.3) Influence de la base

La troisième partie de l'optimisation a porté sur l'étude de l'influence de la nature de la base (Tableau 5). Nous avons évalué, dans un premier temps, d'autres bases inorganiques. Le carbonate de césium Cs₂CO₃ a donné un rendement similaire (88% estimé par RMN ¹H) au sel de potassium analogue utilisé auparavant (comparer les entrées 1 et 2). En revanche, une baisse de rendement à 68% (estimation par RMN ¹H) a été observée avec le phosphate de potassium K₃PO₄ (entrée 3). Nous nous sommes ensuite tournés vers des bases organiques. La triéthylamine Et₃N et l'acétate de sodium AcONa sont compatibles avec le processus, mais les rendements en thiochromane **10ba** ne dépassent pas les 79% (entrées 4 et 5). En revanche, la présence de **10ba** n'a pas été observée avec l'alcoolate de potassium *t*-BuOK (entrée 6). Comme déjà mentionné depuis le début de cette étude, aucune modification de la diastéréosélectivité n'a été observée. Le rapport des diastéréoisomères *E* et *Z* de **10ba** est invariablement de 91:9 (entrées 1–5).



Entr\u00e9e	Base	rd ^a (E:Z)	Conv ^b (%)	Rdt ^c (%)	Rdt ^d (%)
1	K ₂ CO ₃	91:9	100	87	90
2	Cs ₂ CO ₃	91:9	100	88	90
3	K ₃ PO ₄	91:9	75	68	–
4	Et ₃ N	91:9	100	79	–
5	AcONa	91:9	94	72	–
6	<i>t</i> -BuOK	–	100	0	–

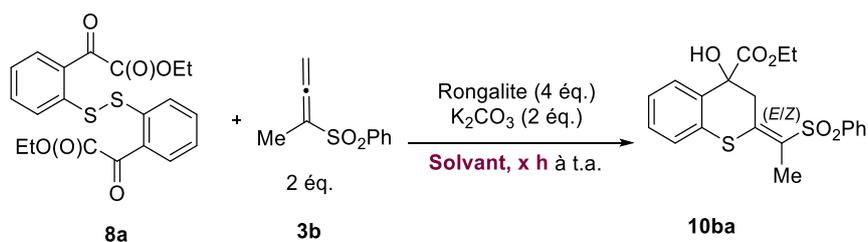
(a) Ratio d\u00e9termin\u00e9s sur le brut r\u00e9actionnel par RMN ¹H. (b) Conversions, par rapport \u00e0 l'all\u00e9nyl sulfone, d\u00e9termin\u00e9es par RMN ¹H avec l'\u00e9talon interne Bn₂O. (c) Rendements du m\u00e9lange des deux isom\u00e8res calcul\u00e9s par RMN ¹H avec l'\u00e9talon interne Bn₂O. (d) Rendements du m\u00e9lange des deux isom\u00e8res isol\u00e9s apr\u00e8s purification par chromatographie sur silice.

Tableau 5

III-1.4) Influence de la concentration et du solvant

L'ultime \u00e9tape de notre \u00e9tude s'est int\u00e9ress\u00e9e \u00e0 l'effet du solvant (Tableau 5). Initialement, nous avons ajust\u00e9 la concentration du milieu r\u00e9actionnel dans le DMF. En utilisant une concentration plus faible (0,13M au lieu de 0,25M), nous avons remarqu\u00e9 une baisse du rendement, l'amenant \u00e0 72% (entr\u00e9e 2). Nous n'avons pas explor\u00e9 des concentrations plus \u00e9lev\u00e9es. Cette modification aurait impliqu\u00e9 l'utilisation d'un volume de DMF trop faible pour assurer une agitation efficace, car certains des r\u00e9actifs ne sont pas solubles et notamment la rongalite.

Nous avons ensuite modifi\u00e9 la nature du solvant utilis\u00e9. L'utilisation du THF et du dichlorom\u00e9thane a conduit \u00e0 une baisse significative du rendement. Il est seulement de 15% environ (mesure par RMN ¹H) avec un temps de r\u00e9action \u00e9tendu \u00e0 16 h (entr\u00e9es 3 et 4). En effet, lorsque le temps de r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 test\u00e9 initialement \u00e0 6 heures, seules des traces du produit final ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9es sur le spectre RMN ¹H. Le DMSO et l'ac\u00e9tonitrile ont \u00e9galement donn\u00e9 des rendements plus faibles compar\u00e9s \u00e0 celui obtenu dans DMF (entr\u00e9es 5 et 6). Nous avons aussi tent\u00e9 d'utiliser des m\u00e9langes binaires monophasiques de solvants (DMF/H₂O et DMF/MeCN) (entr\u00e9es 7 et 8). Cependant, ils n'ont pas conduit \u00e0 une am\u00e9lioration des rendements estim\u00e9s par RMN ¹H, aux alentours de 63%. En conclusion, le DMF s'est av\u00e9r\u00e9 \u00eatre le solvant le mieux adapt\u00e9 pour cette transformation.



Entr\u00e9e	Solvant (M)	Temps (h)	rd ^a (E:Z)	Conv ^b (%)	Rdt ^c (%)	Rdt ^d (%)
1	DMF (0,25M)	0,5	91:9	100	87	90
2	DMF (0,13M)	0,5	91:9	100	80	72
3	THF (0,25M)	16	82:18	33	15 (traces) ^e	16
4	CH ₂ Cl ₂ (0,25M)	16	88:12	32	14 (traces) ^e	–
5	DMSO (0,25M)	0,5	91:9	100	79	78
6	MeCN (0,25M)	16	91:9	94	54	–
7	DMF : H ₂ O (20:1) (0,25M)	0,5	91:9	80	63	–
8	DMF : MeCN (1:1) (0,25M)	0,5	91:9	76	64	–

(a) Ratio d\u00e9termin\u00e9s sur le brut r\u00e9actionnel. (b) Conversions, par rapport \u00e0 l'all\u00e9nyl sulfone, d\u00e9termin\u00e9es par RMN ¹H avec l'\u00e9talon interne Bn₂O. (c) Rendements du m\u00e9lange des deux isom\u00e8res calcul\u00e9s par RMN ¹H avec l'\u00e9talon interne Bn₂O. (d) Rendements du m\u00e9lange des deux isom\u00e8res isol\u00e9s apr\u00e8s purification par chromatographie sur silice. (e) R\u00e9action effectu\u00e9e en 6 h.

Tableau 6

En conclusion de cette \u00e9tude, aucune des modifications apport\u00e9es n'a permis d'am\u00e9liorations. Les meilleures conditions restent les conditions initiales utilisant 1 \u00e9quivalent de disulfure **8a** et 2 \u00e9quivalents d'all\u00e9nyl sulfone α -substitu\u00e9e **3b** (m\u00e9lange \u00e9quimolaire de thiolate et d'all\u00e8ne), 4 \u00e9quivalents de rongalite et 2 \u00e9quivalents de K₂CO₃ dans le DMF \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, avec un temps de r\u00e9action allant de 15 \u00e0 30 minutes.

III-1.5) Mont\u00e9e en \u00e9chelle de la r\u00e9action

Dans le but de reproduire la r\u00e9action sur une \u00e9chelle plus \u00e9lev\u00e9e, nous sommes partis de 1,08 g de disulfure **8a** et de 1 g d'all\u00e9nyl sulfone α -m\u00e9thyl\u00e9e **3b** (Sch\u00e9ma 84). Ces compos\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 solubilis\u00e9s dans 29 mL de DMF et ont \u00e9t\u00e9 mis en pr\u00e9sence de 1,2 g de rongalite (4 \u00e9q.) et de 0,71 g de K₂CO₃ (2 \u00e9q.). Apr\u00e8s agitation du m\u00e9lange r\u00e9actionnel \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 30 min, la r\u00e9action a conduit aux deux isom\u00e8res du thiochromane **10ba** dans un rapport E/Z de 91:9 et un rendement global satisfaisant de 88%. Ce r\u00e9sultat est tr\u00e8s proche des 90% obtenus pr\u00e9c\u00e9demment sur une \u00e9chelle de 179 mg.

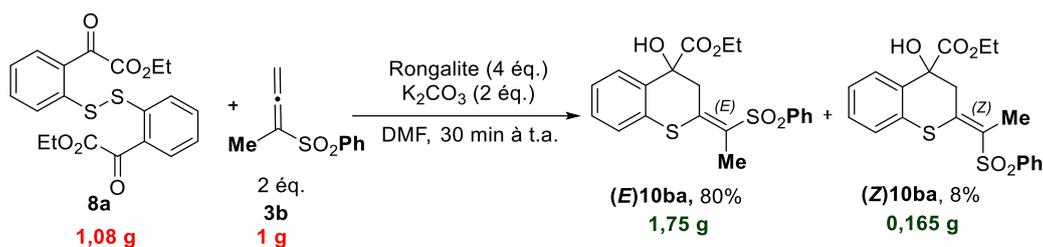


Schéma 84

Dans la continuité de notre étude, nous avons voulu ensuite tester d'autres groupements carbonylés afin d'évaluer l'importance du groupement céto-ester dans le processus. Les résultats obtenus sont décrits ci-après.

III-2) Evaluation d'autres groupements carbonylés sur le disulfure diaromatique

Dans le cadre de cette approche, nous avons souhaité évaluer l'impact de deux groupements carbonylés distincts en position *ortho* sur le disulfure diaromatique.

Le premier est une fonction aldéhyde. Pour rappel, le thiophénol apparenté *ortho*-substitué par un groupement formyle a été utilisé avec les allényl sulfones dans les travaux de Swamy.³ En présence de 20 mol% de K_2CO_3 , à 90 °C pendant 4 heures dans le DMSO, la réaction a conduit à des thiochromènes, résultant d'une déshydratation des thiochroman-4-ols intermédiaires (Schéma 85).

Le deuxième motif carbonylé que nous avons souhaité tester est le groupement céto-amide $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Et})_2$. Bien que considéré moins réactif qu'un céto-ester, ce type de groupement n'a pas encore été évalué en présence d'allényl sulfones, rendant ses résultats imprévisibles.

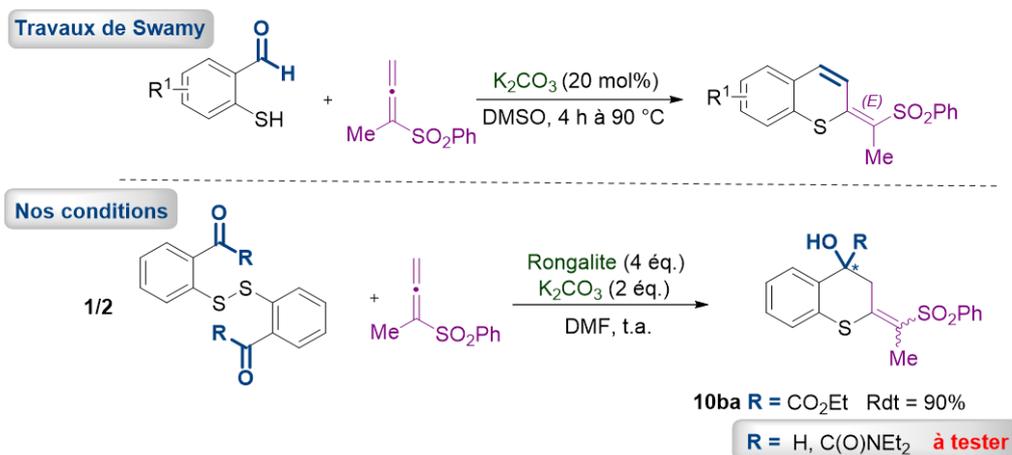


Schéma 85

Nous allons dans un premier temps décrire la synthèse de ces disulfures de départ, en nous appuyant sur des protocoles déjà publiés. Nous présenterons ensuite les résultats obtenus après les avoir engagés dans notre méthodologie.

III-2.1) Préparation des disulfures diaromatiques de départ

III-2.1.a) Disulfure diaromatique avec une fonction aldéhyde

La synthèse du disulfure diaromatique fonctionnalisé par une fonction aldéhyde en *ortho* s'effectue en deux étapes.

Dans un premier temps, nous avons préparé le 2-hydroxyméthyl thiophénol **11** par réduction de l'acide thiosalicylique en présence d'hydruure de lithium et d'aluminium LiAlH_4 (2 éq.) dans le THF (Schéma 86).³³ L'agitation est maintenue pendant 16 heures à température ambiante. Après des lavages et extractions classiques et concentration sous pression réduite, l'alcool primaire **11** a été obtenu avec un rendement de 85%. Au regard du spectre de RMN ^1H de l'échantillon isolé, nous avons poursuivi la synthèse, sans purification supplémentaire.

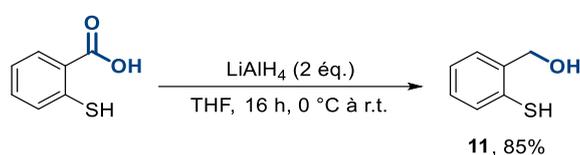


Schéma 86

L'hydroxy thiol **11** a été ensuite engagé, sous sa forme brute, dans une réaction de double oxydation avec du chlorochromate de pyridinium PCC (2,5 éq.) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures (Schéma 87).³³ On réalise alors à la fois la dimérisation du thiol en disulfure et l'oxydation contrôlée de l'alcool primaire en aldéhyde. Le disulfure **12** a été obtenu, après purification sur colonne de gel de silice, avec un rendement de 62%.

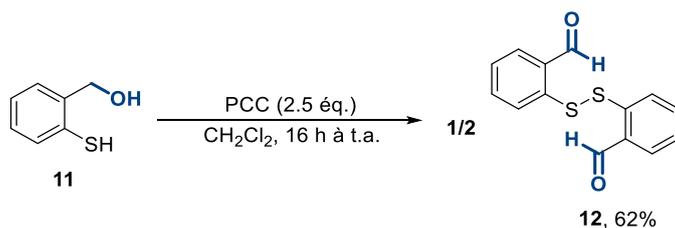


Schéma 87

III-2.1.b) Disulfure diaromatique avec une fonction céto-amide

Le disulfure **13** comportant le motif céto-amide $\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$ a été synthétisé en une seule étape à partir de la thioisatine **7a** (Schéma 88).³⁴ Le protocole opératoire utilisé implique le

³³ Li, M.-H.; Petersen, J. L.; Hoover, J. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 638–641.

³⁴ Pardasani, R. T.; Singh, S.; George, J.; Joshi, R.; Sundar, T. V. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 358–363.

simple chauffage de l'hétérocycle au reflux du toluène pendant 4 heures en présence de diéthylamine. La réaction met en jeu l'addition nucléophile de l'amine sur le groupement carbonyle de la fonction thiolester, suivie d'une élimination avec ouverture du cycle et rupture de la liaison C–S. Le thiolate **H** résultant est oxydé spontanément par l'oxygène de l'air en disulfure symétrique **13**. Après purification par de simples lavages à l'éther de pétrole, le composé **13** a été obtenu avec un rendement de 81%.

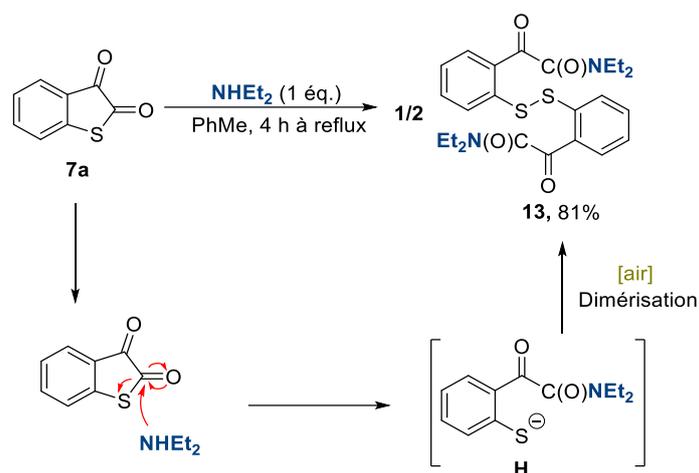


Schéma 88

III-2.2) Réactions avec l'allényl sulfone **3b**

Nous avons ensuite engagé les précurseurs **12** et **13** avec l'allényl sulfone **3b** (Schéma 89). Nous avons conservé les conditions expérimentales retenues lors de la phase d'optimisation, à savoir l'utilisation de 4 équivalents de rongalite et de 2 équivalents de K₂CO₃ dans le DMF à température ambiante. La réaction avec le formyl disulfure **12** a été suivie par CCM et arrêtée après 2 h d'agitation. L'analyse du produit brut par RMN ¹H a révélé la formation d'un mélange complexe, avec de surcroît la conversion totale des composés de départ. Malheureusement, nous n'avons pas été capables d'identifier le thiochroman-4-ol cible, ni le produit de déshydratation (thiochromène) décrit auparavant par le groupe de Swamy. Avec le précurseur céto-amide **13**, le suivi par CCM a montré la disparition des réactifs initiaux après 90 minutes d'agitation. La réaction a alors été stoppée. A nouveau, un mélange complexe, composé de plusieurs produits non identifiés, a été isolé.

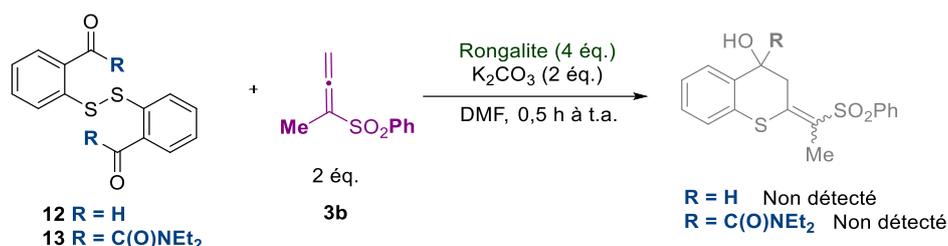


Schéma 89

En résumé, les tests de deux groupements carbonyles supplémentaires (aldéhyde et céto-amide) n'ont pas conduit aux hétérocycles sulfurés souhaités, mais à des mélanges de plusieurs produits. Ce résultat met en avant que le groupement céto-ester est crucial pour accéder selon notre approche aux thiochroman-4-ols cibles.

Dans une suite logique, nous avons poursuivi nos travaux avec l'étude de l'étendue et des limites de la méthodologie. Nous avons fait varier successivement les allényl sulfones α -substitués **3** et les disulfures diaromatiques **8**. Dans la section suivante, nous présenterons la synthèse de l'ensemble des précurseurs retenus pour cette exemplification.

III-3) Préparation des précurseurs pour l'exemplification

III-3.1) Préparation des allényl sulfones α -substitués

La préparation de l'allényl sulfone α -méthylée **3a** a été décrite dans le manuscrit au cours de l'étude préliminaire (Cf II-1.2) *Synthèses*). Nous avons conservé un schéma de synthèse identique, en trois étapes consécutives, pour accéder aux autres allènes **3** nécessaires dans la phase d'exemplification de notre méthodologie (Schéma 90). Pour rappel, la séquence débute par la préparation du chlorure de sulfinyle $\text{R}^1\text{S(O)Cl}$ approprié. Elle fait intervenir ensuite la réaction avec un alcool propargylique pour conduire à l'ester sulfinique correspondant, suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3]. Au travers de la variation du chlorure de sulfinyle et de l'alcool propargylique, nous avons modulé la nature du groupement sulfonylé R^1SO_2 ($\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{Me}$) et le substituant carboné R^2 en *alpha* ($\text{R}^2 = \text{alkyl}, \text{benzyl}$ et phényl). Pour les chaînes aliphatiques, nous avons choisi des groupements alkyles de longueur (jusqu'à 4 atomes de carbone) et d'encombrement stérique variés (chaînes linéaires et ramifiées).

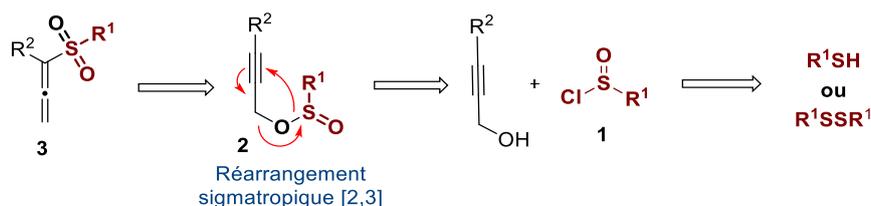


Schéma 90

Les chlorure de sulfinyle aromatiques ArS(O)Cl **1a-c** ont été préparés à partir du thiophénol correspondant ArSH (Schéma 91a). La réaction est conduite en présence de chlorure de sulfuryle SO_2Cl_2 (2,1 éq.) et d'acide acétique AcOH (1 éq.). Dans le cas spécifique du chlorure de méthanesulfinyle MeS(O)Cl **1d**, il était compliqué de partir du méthanthiol, composé gazeux dans les conditions opératoires (Schéma 91b). Ce dérivé a été préparé à partir du disulfure de diméthyle Me_2S_2 , selon un protocole apparenté, mais à partir de quantités supérieures des réactifs SO_2Cl_2 (3,1 éq.) et AcOH (2 éq.).⁷

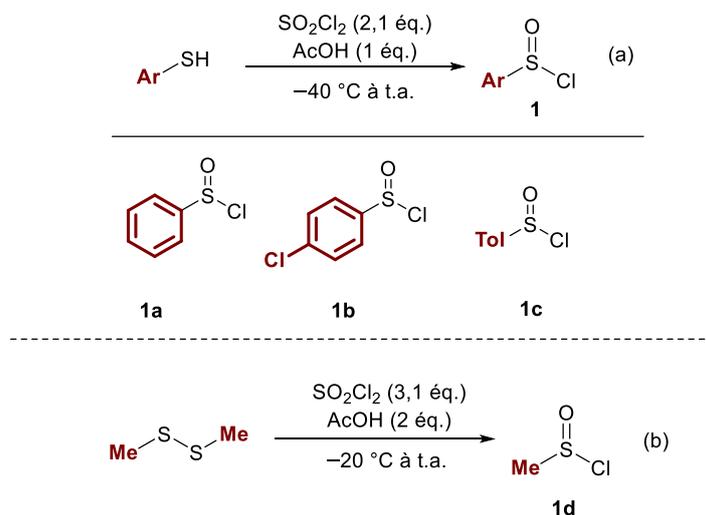
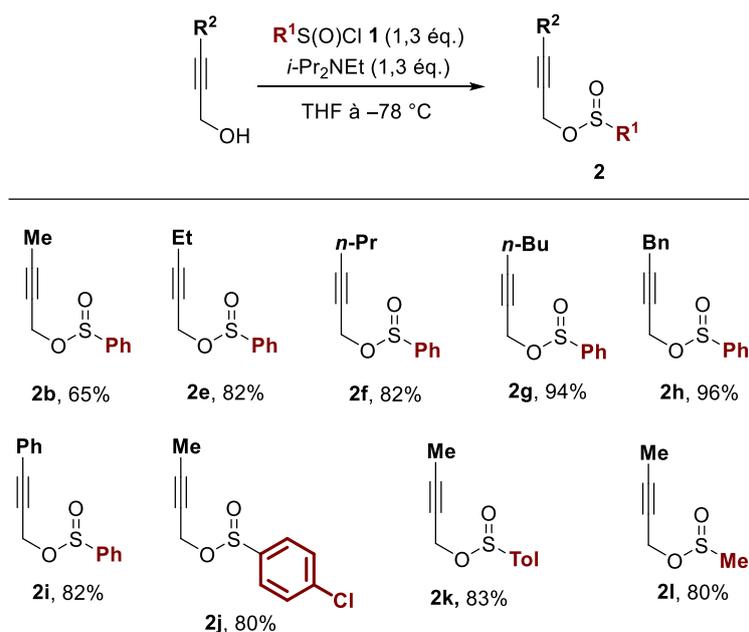
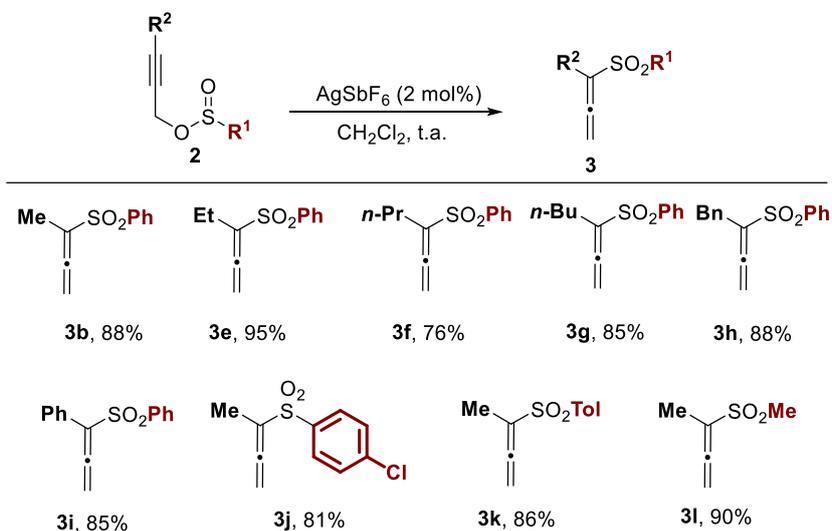


Schéma 91

Les chlorures de sulfinyle **1**, fraîchement formés, ont été ensuite utilisés en léger excès (1,3 éq.) dans une réaction de fonctionnalisation de l'alcool propargylique approprié, en présence de la base de Hünig ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}_2$, 1,3 éq.) (Schéma 92). Neuf esters sulfiniques de propargyle **2** ont ainsi été obtenus avec des bons rendements, compris entre 65 et 96%.



Ces dérivés propargyliques **2** ont ensuite été engagés dans une réaction d'isomérisation initiée par le sel d'argent AgSbF_6 , introduit en quantité catalytique (4 mol%). Après une simple filtration sur colonne de gel de silice, neuf allényl sulfones α -substitués **3** ont été isolées avec d'excellents rendements, allant de 76 à 95% (Schéma 93).



III-3.2) Synthèse des disulfures diaromatiques

Dans cette partie, nous allons décrire la synthèse des disulfures diaromatiques **8** sélectionnés pour la phase d'exemplification. Nous avons envisagé des substrats avec des substituants R^1 variés et des positions différentes sur le noyau aromatique. A l'instar de la préparation du composé modèle **8a** ($\text{R}^1 = \text{H}$) utilisé dans l'étude préliminaire (Cf II-2.2.a)

Préparation du disulfure, Schéma 66), la synthèse des autres disulfures **8** s'est déroulée en deux étapes à partir du thiophénol approprié : conversion en thioisatines **7**, suivie d'une ouverture de cycle réalisée en présence d'un alcool et d'un oxydant (Schéma 94). Il est à noter que très peu de ce type de disulfures ont été décrits jusqu'à présent dans la bibliographie. En revanche, ce n'est pas le cas des thioisatines. Par conséquent, nous avons privilégié des structures pour lesquelles les thioisatines intermédiaires étaient déjà décrites et dont l'accès devrait être *a priori* aisé.

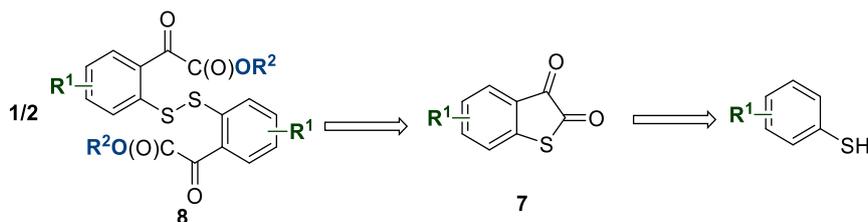


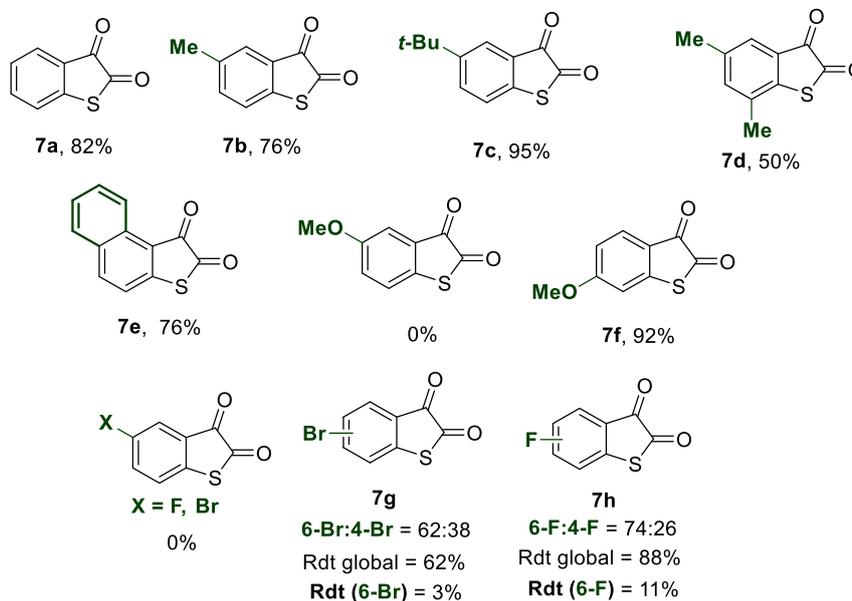
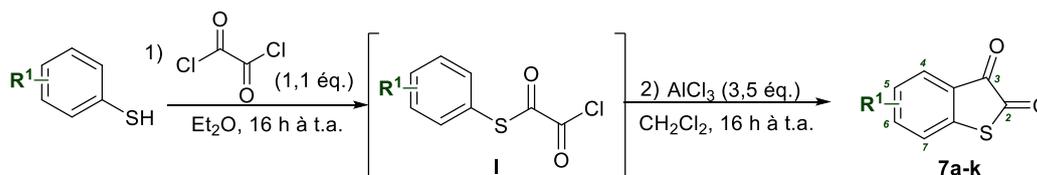
Schéma 94

III-3.2.a) Préparation des thioisatines

Pour la préparation des thioisatines **7**, nous avons repris les conditions utilisées pour la synthèse du dérivé parent **7a** (Schéma 95). Le thiophénol substitué est tout d'abord solubilisé dans l'éther diéthylique, puis mis en réaction pendant 16 heures à température ambiante avec le chlorure d'oxalyle (1,1 éq.). Après concentration du milieu réactionnel, le thiolester **I** formé est mis en solution dans le dichlorométhane. Un excès de trichlorure d'aluminium AlCl_3 (3,5 éq.) est ensuite ajouté, afin d'induire la réaction d'acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire.

Ces conditions se sont avérées efficaces pour la synthèse des thioisatines comportant des groupements alkyles en position *para* par rapport à l'atome de soufre (position 5). Ainsi, le composé **7b** avec un méthyle a été obtenu avec un rendement de 76%. Un excellent rendement de 95% a été obtenu pour l'hétérocycle **7c** avec un groupement *tert*-butyle. Nous avons également accédé, avec un rendement de 50%, à la thioisatine diméthylée **7d** (les deux substituants méthyles sont portés par les atomes de carbone C5 et C7). Par ailleurs, la thioisatine **7e** incorporant un motif naphthalène a été obtenue avec un rendement de 76%.

Cette méthodologie présente néanmoins des limitations vis-à-vis de certains groupes fonctionnels. Par exemple, la présence d'un groupement méthoxy en *para* du thiophénol de départ empêche la formation de l'hétérocycle. En revanche, lorsqu'il est placé en *méta*, la thioisatine **7f** (méthoxy en position 6) est formée d'une manière efficace, avec un excellent rendement de 92%. Ces observations soulignent que la réactivité est fortement influencée par la position du substituant sur le noyau aromatique.



Rendements isolés après recristallisation dans le toluène

Schéma 95

Une restriction similaire a été observée avec les substituants halogénés (fluoro, bromo) en *para* du thiophénol qui inhibent la formation des thioisatines correspondantes. Cependant, lorsque la substitution est en *métra*, deux thioisatines sont formés, avec respectivement l'atome d'halogène placé sur les sites C6 et C4. Le rendement global est de 62% en série bromée (**7g**) et de 88% en série fluorée (**7h**). La sélectivité est en faveur des isomères de position en C6 dans les deux cas. Le ratio est de 62:38 avec l'atome de brome (6-Br/4-Br, **7g**), et de 74:26 avec le fluor (6-F/4-F, **7h**).

Ces régioisomères résultent d'une réactivité compétitive des deux positions inéquivalentes en *ortho* de l'atome de soufre, lors de la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (Schéma 96). Il est important de mentionner que nous avons observé une sélectivité totale, lors de la formation de la thioisatine **7f** à partir du thiophénol substitué en *métra* par un groupement méthoxy. Cette comparaison met à nouveau en avant la forte influence de la nature du substituant dans la synthèse des thioisatines. La séparation des thioisatines halogénées, en mélange, s'est avérée compliquée en raison de leur proximité en termes de valeurs de R_f . Pour surmonter ce défi de purification, nous avons combiné deux méthodes de séparation : une chromatographie sur colonne de gel de silice, puis une recristallisation dans le

toluène. Ainsi, la thioisatine bromée **7g** a été obtenue, seule, avec un rendement de 3%. Il est de 11% pour la thioisatine fluorée **7h**. Les rendements sont certes faibles, mais cette stratégie de purification nous a permis d'isoler des quantités suffisantes des thioisatines majoritaires **7g** et **7h** pour être utilisées dans l'exemplification de la méthodologie avec les allényl sulfones. Malheureusement, les deux autres isomères (4-Br et 4-F) n'ont pu être isolés individuellement. Il convient de noter que ces complications de synthèse ne sont pas explicitement mentionnées dans la bibliographie. Cependant, après avoir contacté certains auteurs, ces difficultés nous ont été confirmées.

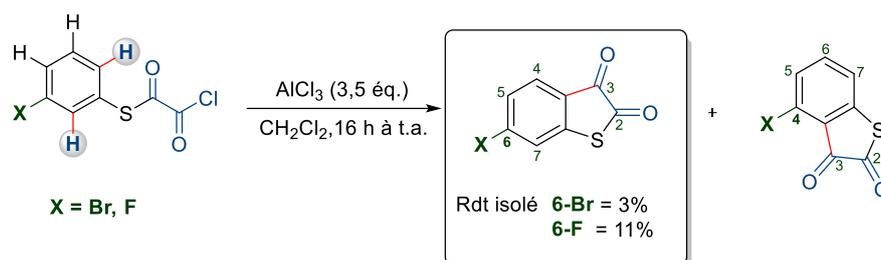


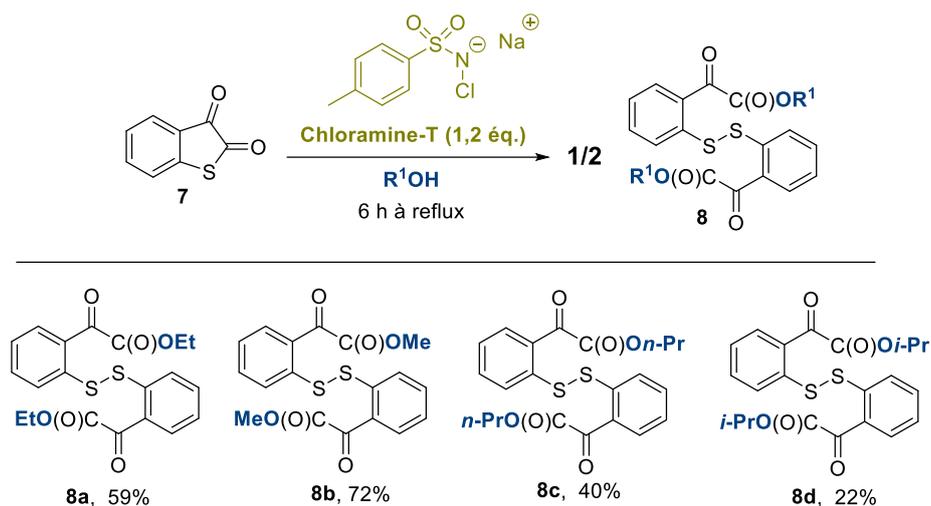
Schéma 96

Avec ces conditions opératoires, nous avons donc à disposition sept thioisatines substituées, en plus de celle, nue, utilisée dans l'étude préliminaire. Nous avons jugé que ces huit exemples étaient suffisants pour aborder ensuite la phase d'exemplification. Nous avons donc abordé dans un second temps leur conversion en disulfures diaromatiques. Les résultats sont décrits ci-après.

III-3.2.b) Conversion en disulfures diaromatiques

Disulfures diaromatiques avec variation de l'alcool utilisé

Dans nos expérimentations, nous avons d'abord exploré l'ouverture de la thioisatine avec différents alcools, (chauffage au reflux de l'alcool pendant 6 h), en présence de la Chloramine-T (1,2 équ.) comme agent oxydant (Schéma 97). Ces conditions ont été utilisées précédemment avec l'éthanol pour la synthèse du disulfure **8a** (R¹ = Et) portant le motif éthoxycarbonyle sur le pendant céto-ester (Rdt = 59%). Lorsque deux autres alcools primaires ont été engagés (méthanol et propan-1-ol), les disulfures correspondants **8b** (R¹ = Me) et **8c** (R¹ = *n*-Pr) ont été obtenus avec des rendements respectifs de 72 et de 40%. Cependant, nous avons observé une chute significative du rendement à 22% pour la formation du disulfure **8d** (R¹ = *i*-Pr) dérivé de l'isopropanol. Ce dernier résultat décevant met en évidence l'importance de valider et d'optimiser cette étape spécifique de la réaction.



Rendements isol\u00e9s apr\u00e8s recristallisation dans l'alcool

Sch\u00e9ma 97

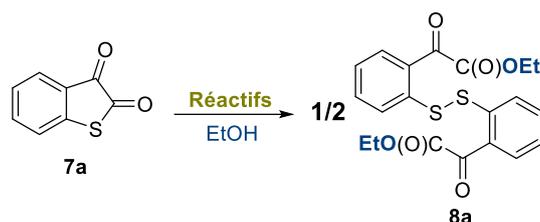
Optimisation des conditions d'oxydation

\u00c0 partir d'une \u00e9tude bibliographique portant sur la conversion des thiols en disulfures sym\u00e9triques correspondants, nous avons explor\u00e9 diff\u00e9rentes conditions d'oxydation r\u00e9pondant \u00e0 un cahier des charges bien pr\u00e9cis. Ces crit\u00e8res comprenaient notamment i) la compatibilit\u00e9 avec la pr\u00e9sence d'un alcool (environnement protique), ii) la capacit\u00e9 \u00e0 r\u00e9sister \u00e0 un chauffage \u00e0 haute temp\u00e9rature, et iii) la rapidit\u00e9 et l'efficacit\u00e9 de la r\u00e9action. L'ouverture de la thioisatine par l'alcool est *a priori* une \u00e9tape lente de la transformation de la thioisatine en disulfure. La capacit\u00e9 de convertir rapidement et quantitativement le thioph\u00e9nolate interm\u00e9diaire en disulfure \u00e9tait une piste pour l'optimisation de la r\u00e9action.

Nous avons donc test\u00e9 des conditions d'oxydation avec la thioisatine **7a** qui nous semblaient compatibles avec la pr\u00e9sence d'\u00e9thanol comme solvant.³⁵ Les r\u00e9sultats sont repr\u00e9sent\u00e9s dans le Tableau 7. Nous avons rappel\u00e9 dans l'entr\u00e9e 1 celui obtenu en pr\u00e9sence de Chloramine-T (rendement de 59%). La premi\u00e8re exp\u00e9rience a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence de charbon actif (100 wt%) au reflux de l'\u00e9thanol pendant 8 heures (entr\u00e9e 2).^{35a} Malheureusement, nous avons obtenu une faible conversion de 15% par rapport \u00e0 la thioisatine. Le rendement isol\u00e9 en disulfure **8a** n'est que de 7%. Nous avons ensuite abord\u00e9 des conditions avec une quantit\u00e9 catalytique de nitrate d'argent AgNO₃ (13 mol%) en pr\u00e9sence de trim\u00e9thylamine (1 \u00e9quivalent) \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 24 heures (entr\u00e9e 3).^{35b} Toutefois, bien qu'une disparition

³⁵ (a) Hayashi, M.; Okunaga, K. -I.; Nishida, S.; Kawamura, K.; Eda, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6734–6736. (b) Singh, S.; Chaturvedi, J.; Bhattacharya, S.; Noth, H. *Polyhedron* **2011**, *30*, 93–97. (c) Lo, W. -S.; Hu, W. -P.; Lo, H. P.; Chen, C. -L.; Kao, C. L.; Vandavasi, J. K.; Wang, J. J.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5570–5572. (d) Rattanangkool, E.; Krailat, W.; Vilaiwan, T.; Phuwapraisirisan, P.; Sukwattanasinitt, M.; Wacharasindhu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4795.

totale de la thioisatine ait été mise en évidence, le disulfure attendu **8a** n'a pas été formé. Un échec identique a été observé en présence de DDQ (1,2 éq., entrée 4).^{35c} Enfin, nous avons tenté une réaction en présence de PIDA (1,2 éq.), dans des conditions de reflux pendant 3 heures (entrée 5).^{35d} Nous avons été ravis d'observer la conversion totale de la thioisatine et la formation du disulfure diaromatique **8a**. Après purification par chromatographie sur silice, nous avons calculé un rendement isolé de 90%. Ce résultat avec le PIDA comme oxydant pour la synthèse du disulfure **8a** est largement meilleur que celui de référence, obtenu initialement avec la Chloramine-T (22%).



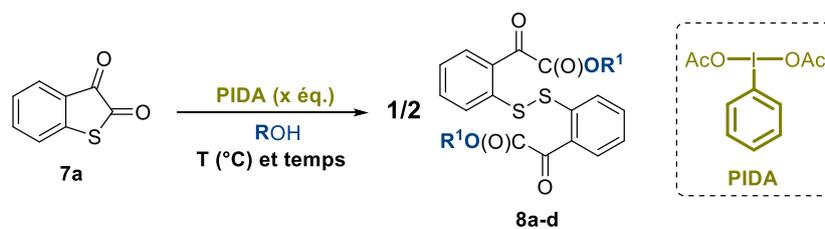
Entrée	Réactifs	T (°C)	Temps (h)	Conv ^a (%)	Rdt ^b (%)
1	Chloramine-T (1,2 éq.)	79	6	100	59
2	Charbon actif (100 wt%)	79	24	15	7
3	AgNO ₃ (13 mol%), NEt ₃ (1 éq.)	18	24	100	0
4	DDQ (1,2 éq.)	18	1	100	0
5	PIDA (1,2 éq.)	79	3	100	90

(a) Conversions déterminées d'après le spectre RMN par rapport à la thioisatine de départ. (b) Rendements isolés après purification par chromatographie sur silice.

DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone), PIDA ((Diacétoxyiodo)benzène)

Tableau 7

Nous avons ensuite expérimenté ces nouvelles conditions réactionnelles en présence de différents alcools, comme présenté dans le Tableau 8. En premier lieu, nous avons utilisé le méthanol (R¹ = Me, entrée 2). Comme nous pouvions le soupçonner, le disulfure **8b** n'a pas été isolé. Cela est lié à la forte affinité du méthanol pour le PIDA, désactivant ainsi cet oxydant et empêchant la formation du disulfure. Cependant, en présence de *n*-propanol (R¹ = *n*-Pr), nous avons atteint une conversion de 100% et obtenu un rendement isolé de 80% en disulfure **8c** (entrée 3). À titre de comparaison, en utilisant la Chloramine-T comme oxydant, le rendement était seulement de 40%.



Entrée	R ¹	PIDA (x éq.)	T (°C)	Temps (h)	Conv ^a (%)	Produit	Rdt ^b (%)
1	Et	1,2	79 ^c	3	100	8a	90
2	Me	1,2	64 ^c	3	95	8b	0
3	<i>n</i> -Pr	1,2	97 ^c	3	100	8c	80
4	<i>i</i> -Pr	1,2	82 ^c	8	25	8d	12
5	<i>i</i> -Pr	2	82 ^c	8	26	8d	12
6	<i>i</i> -Pr	1,2	110 ^d	8	45	8d	39
7	<i>i</i> -Pr	0,6 × 2	110 ^d	8	60	8d	50

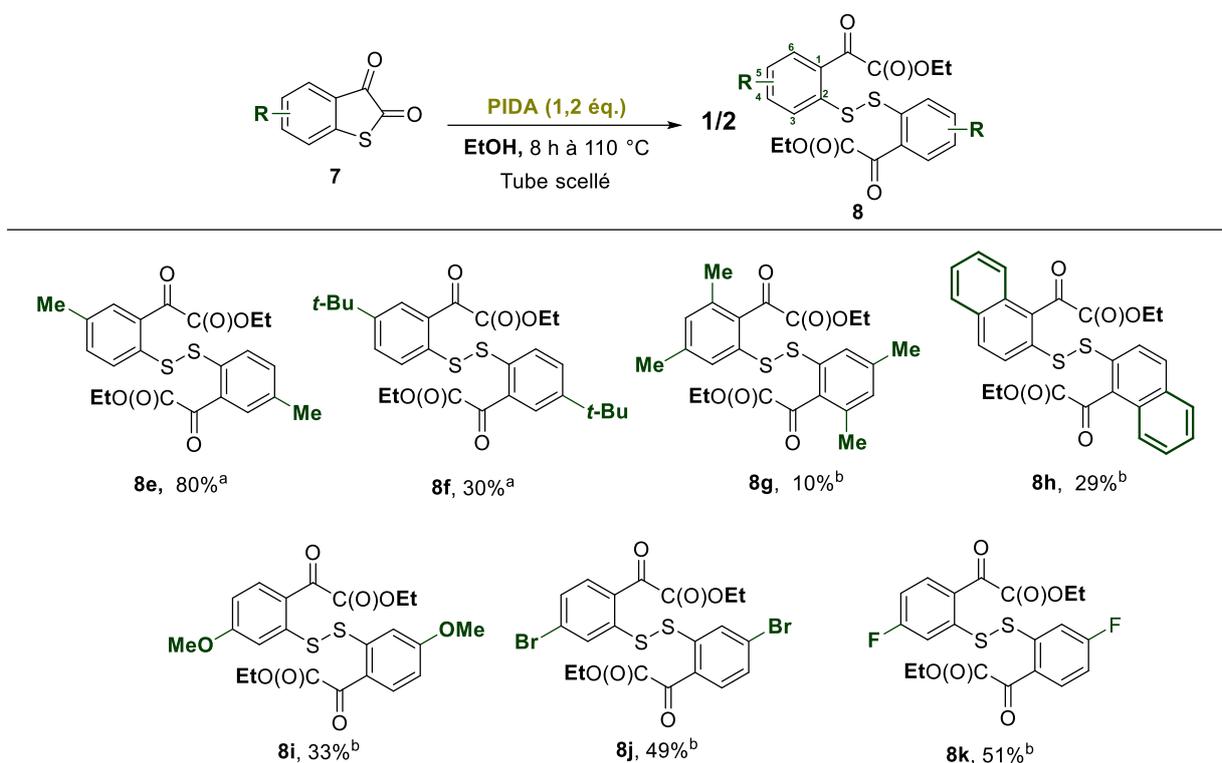
(a) Conversions déterminées d'après le spectre RMN par rapport à la thioisatine de départ. (b) Rendements isolés après purification par chromatographie sur silice. (c) Reflux de l'alcool. (d) Réaction dans un tube scellé.

Tableau 8

Nous avons ensuite évalué l'isopropanol (R¹ = *i*-Pr), mais en prolongeant le temps de réaction à 8 heures. Cette décision a été prise car le suivi par CCM a révélé un faible taux de conversion après 3 heures. Cependant, malgré cet allongement du temps de chauffage, les résultats n'ont pas été à la hauteur de nos attentes. La conversion n'a atteint que 25% et le rendement en composé **8d** s'est limité à 12% (entrée 4). Dans l'entrée 5, nous avons augmenté à 2 équivalents la quantité de PIDA. Cependant, cette modification n'a pas permis d'améliorer le rendement. Nous avons ensuite réalisé la réaction dans un tube scellé, en chauffant avec un bain d'huile à la température 110 °C (entrée 6). Ce changement de verrerie (au lieu d'un montage avec ballon et réfrigérant) nous a permis de travailler au-delà de la température de reflux de l'isopropanol qui est de 82 °C. Nous avons alors observé une amélioration de la conversion à 45% et du rendement en produit **8d** à 39%. Pour la dernière expérience, nous avons décidé d'introduire le PIDA (1,2 éq.) en deux portions (2 × 0,6 éq.), avec un délai de 4 heures. Cette initiative a été prise parce que nous avons pensé que le PIDA réagit rapidement avec l'alcool, se dégrade, et n'a donc pas le temps d'oxyder le thiolate en disulfure. Ce protocole séquencé nous a permis d'obtenir une conversion de 60% et un rendement isolé en disulfure **8d** de 50%. Au regard de ce résultat, nous avons décidé de conserver ces nouvelles conditions pour la synthèse des autres disulfures diaromatiques substitués.

Disulfures diaromatiques avec variation de la thioisatine

Les thioisatines substituées **7** préparées auparavant ont été chauffées dans un tube scellé à la température de 110 °C en présence d'éthanol et de 1,2 équivalents de PIDA (ajout en deux portions sur une durée de 8 heures) (Schéma 98). Un rendement très satisfaisant de 80% a été obtenu pour le disulfure **8e** possédant un groupement méthyle en position 5. Cependant, les deux autres exemples avec des groupes alkyles ont présenté des rendements moins probants. Il est seulement de 30% pour le disulfure **8f** portant un substituant *tert*-butyle sur la même position 5. Il est encore plus faible (10%) pour le disulfure **8g** diméthylé sur les positions 4 et 6.



(a) Rendements isolés après purification par chromatographie sur silice.

(b) Rendements isolés après purification par chromatographie sur silice suivie d'une recrystallisation.

Schéma 98

Pour le disulfure **8h** possédant un groupement naphthyle, un rendement modéré de 29% a été atteint. De la même manière, un rendement de 33% a été observé pour le disulfure **8i** arborant groupement méthoxy en position 4. Ces rendements décevants peuvent être attribués en partie à une conversion insuffisante et à l'emploi de deux étapes de purification consécutives : une chromatographie sur colonne de gel de silice et une cristallisation. Néanmoins, pour les disulfures **8j-k**, contenant des substituants halogénés en position 4 et malgré une conversion totale, les rendements sont modérés (49% pour **8j** et 51% pour **8k**) et peuvent s'expliquer uniquement par l'étape de purification.

En bilan, nous avons décomposé la préparation des disulfures en deux étapes. La première repose sur la synthèse des thioisatines **7** à partir des thiophénols appropriés. La suivante a consisté à les convertir en disulfures symétriques par ouverture de cycle par un alcool et oxydation subséquente. Hormis le disulfure **8b** qui a été synthétisé avec la Chloramine-T comme oxydant, tous les autres disulfures ont pu être synthétisés avec des conditions utilisant le PIDA.

Disposant d'un éventail d'allényl sulfones α -substituées et de disulfures diaromatiques, nous allons aborder maintenant la phase d'exemplification pour la synthèse de thiochroman-4-ols variés. Les résultats obtenus sont décrits ci-après.

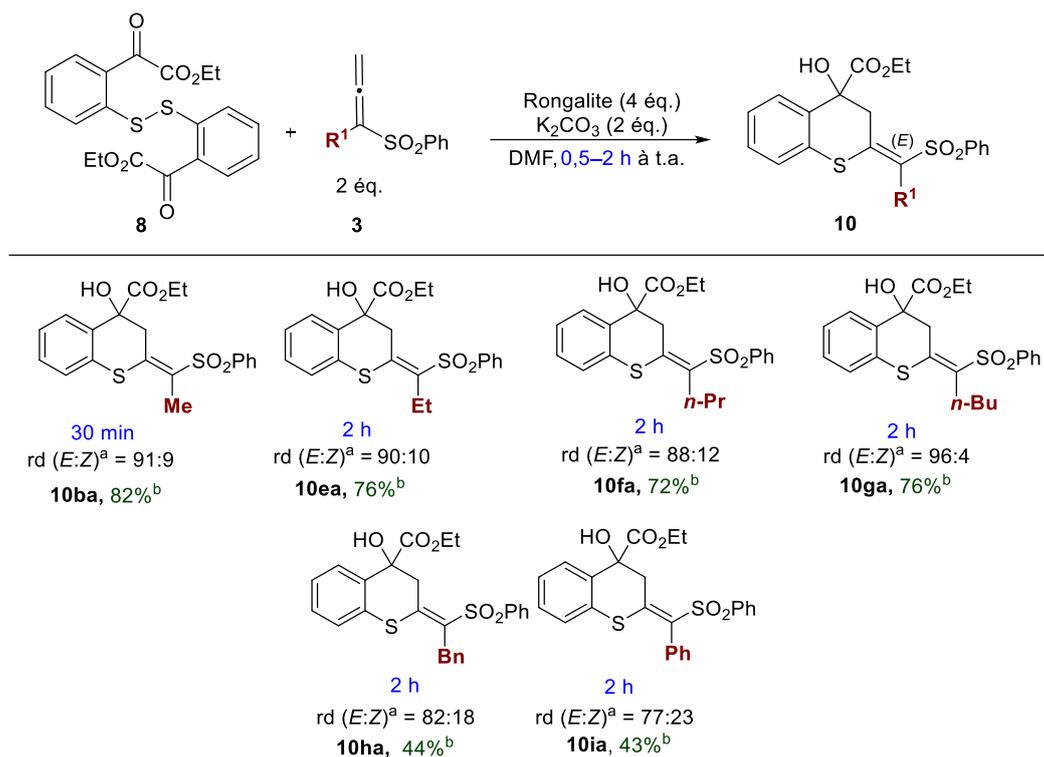
III-4) Exemplification

III-4.1) Variation de l'allényl sulfone α -substituée

III-4.1.a) Conversion en thiochromanes

Après la phase d'optimisation de notre méthodologie et la synthèse d'une panoplie de précurseurs, nous avons fait varier dans un premier temps l'allényl sulfone α -substituée **3** (Schéma 99). Nous avons utilisé les conditions opératoires avec le système rongalite/K₂CO₃ optimisées précédemment. Le disulfure **8** a été maintenu constant dans cette étude. Les rendements décrits correspondent à ceux des thiochromanes (*E*)**10** majoritaires, de configuration *E*. En effet, nous avons rencontré des difficultés à isoler les isomères minoritaires *Z* avec une pureté satisfaisante (coélution avec des produits parasites). En outre, en raison des faibles quantités isolées, de l'ordre de quelques milligrammes, nous n'avons pas tenté de purifications supplémentaires de ces isomères.

Nous avons débuté le screening avec différents groupements alkyles sur l'allényl sulfone. Les conditions sont compatibles avec un substituant éthyle (R¹ = Et), offrant un rapport diastéréoisomérique de 90:10 et un rendement isolé de 76% pour le thiochromane **10ea** de géométrie *E* après 2 heures de réaction. Ce temps a été conservé pour les exemples suivants. Avec les chaînes carbonées plus longues, *n*-propyle (R¹ = *n*-Pr) et *n*-butyle (R¹ = *n*-Bu), les rendements en thiochromanes **10fa** et **10ga** sont également satisfaisants (72 et 76%). Cependant, le rapport entre les isomères *E* et *Z* varie légèrement sur ces deux exemples. Il est de 88:12 pour le composé **10fa** (R¹ = *n*-Pr) et meilleur (96:04) pour **10ga** (R¹ = *n*-Bu).



(a) Ratios déterminés par RMN ¹H sur le brut. (b) Rendements isolés de l'isomère *E* après purification par chromatographie sur silice

Schéma 99

Nous avons également testé les substituants aromatiques benzyle (R¹ = Bn) et phényle (R¹ = Ph). Les rendements sont globalement plus faibles (44% pour **10ha** et 43% pour **10ia**). Par ailleurs, la diastérosélectivité est moins élevée (88:12 et 77:23 respectivement), mais toujours en faveur de l'isomère *E*. Néanmoins, le résultat obtenu avec l'allényl sulfone **3i** α-substituée par un groupe phényle **3i** (R¹ = Ph) est à mettre en avant. En effet, la charge négative de l'anion allyl sulfone **J**, généré après addition du thiolate sur l'allényl sulfone, est délocalisée sur le noyau aromatique. Cet intermédiaire est donc moins réactif que ceux substitués par un groupement alkyle (R¹ = alkyl). Il convient de noter que l'allényl sulfone **3i** n'avait pas été compatible avec les méthodologies, que nous avons développées auparavant à partir des allényl sulfones (Schéma 100).¹¹

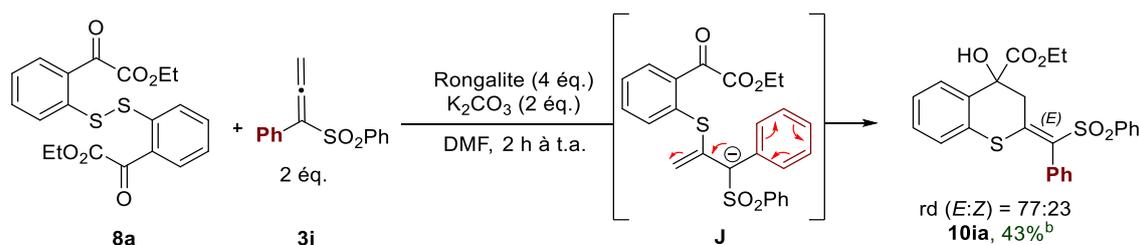


Schéma 100

Des clichés DRX ont permis de confirmer, de manière complémentaire, les structures et la stéréochimie sur deux exemples de thiochromanes (Figure 15). Nous avons déjà mentionné celui de l'isomère minoritaire *Z* de l'hétérocycle **10ba** ($R^1 = \text{Me}$). Des monocristaux ont également été obtenus pour l'isomère majoritaire *E* du composé **10fa** ($R^1 = n\text{-Pr}$).

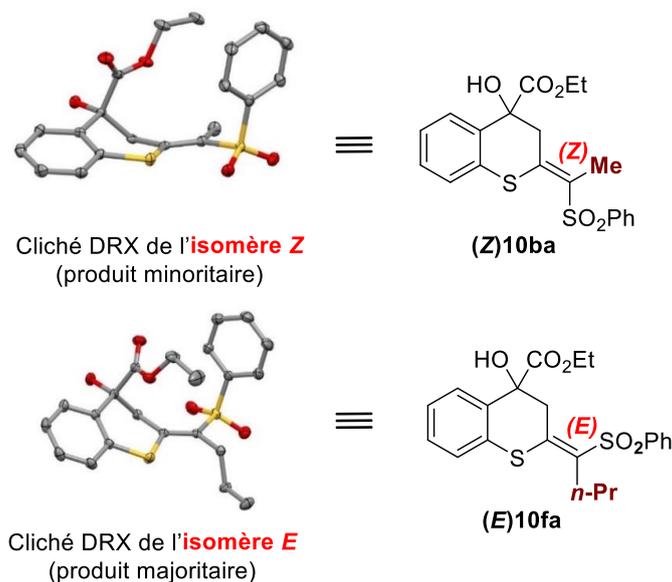


Figure 15

Nous avons également impliqué des allényl sulfones α -méthylées avec des motifs sulfonylés différents, comme le montre le Schéma 101. Au lieu du groupement phénylsulfonyle ($R^1 = \text{Ph}$), nous avons utilisé les groupements *p*-chlorophénylsulfonyle ($R^1 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) et *p*-tolylsulfonyle ($R^1 = \text{ToISO}_2$). Nous avons obtenu, après 30 minutes de réaction, un rendement de 74% pour le thiochromane *para*-chloré **10ja**. Il est quasi similaire (75%) pour le dérivé *para*-méthylé **10ka**. Nous avons également testé la compatibilité d'un groupement méthanesulfonyle ($R^1 = \text{Me}$). Le thiochromane cible **10la** a alors été isolé avec un excellent rendement de 81%, après 1 heure de réaction. Pour ces trois exemples, le rapport diastéréoisomérique *E:Z* est quasi constant ($\sim 88:12$).

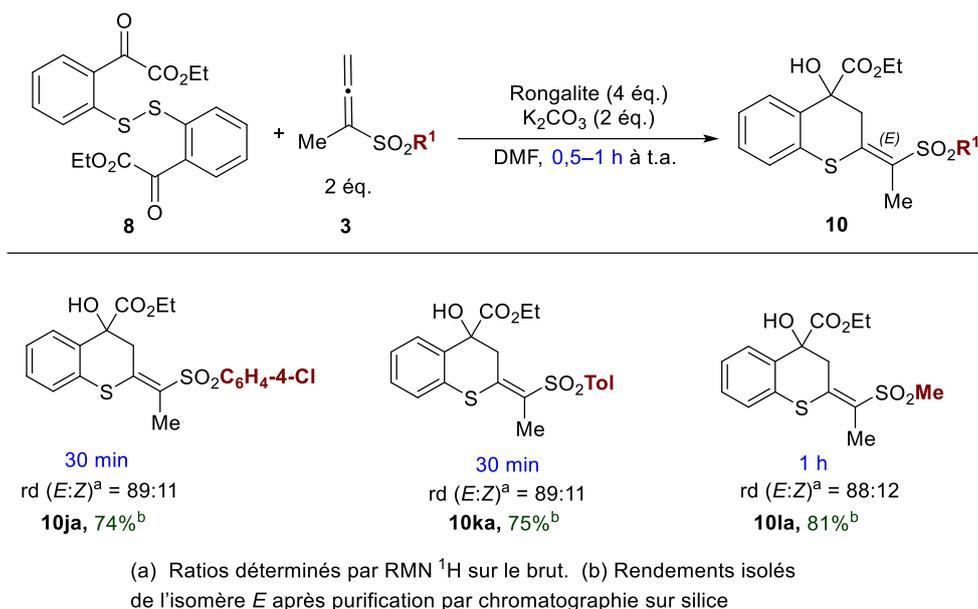


Schéma 101

Nous avons été ravis de constater que les conditions que nous avons mises en place fonctionnent efficacement pour toutes les allényl sulfones α -substituées **3** que nous avons expérimentées. Dans chaque cas, nous avons obtenu des thiochromanes **10** sous la forme de deux diastéréoisomères *E* et *Z*. Bien que nous ayons clairement identifié la configuration de chaque isomère grâce à deux clichés de diffractions des rayons X (DRX) (Figure 15), les isomères des autres thiochromanes ont été identifiés grâce à leurs propriétés spectroscopiques comme nous le détaillerons ultérieurement.

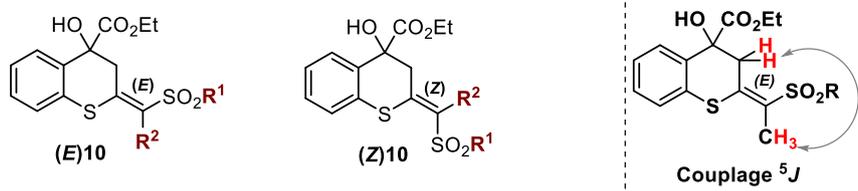
III-4.1.b) Attribution de la stéréochimie

Afin d'identifier les isomères *E* et *Z*, nous avons relevé, dans le Tableau 9, certaines caractéristiques distinctives, présentes dans tous les exemples reportés. Tout d'abord, il est à noter que l'isomère *E* est systématiquement majoritaire par rapport à l'isomère *Z*. De plus, en ce qui concerne la polarité des produits, l'isomère *E* est systématiquement moins polaire que l'isomère *Z*, comme en témoigne son facteur de rétention (R_f) plus élevé dans tous les exemples.

Nous avons également utilisé les analyses de RMN ¹H, pour différencier ces isomères. Dans ces spectres, l'isomère *E* montre généralement un déblindage de la plupart de ses pics, par rapport à l'isomère *Z*. Ce phénomène est particulièrement notable pour le pic du CH₂ allylique.

Enfin, pour les thiochromanes qui dérivent des allényl sulfones α -méthylées ($R^2 = \text{Me}$), nous avons mis en évidence un couplage à longue distance, noté ⁵*J*, entre le CH₂ du cycle et le CH₃ ($R^2 = \text{Me}$) porté par la double liaison exocyclique (entrées 1, 7–9). De manière systématique, la valeur de la constante de couplage pour les isomères *E* est plus élevée que celle

de l'isomère *Z*. Elle est supérieure à 1 Hz pour le composé *E* (1,1–1,5 Hz) et inférieure pour l'analogue *Z* (0,3–0,8 Hz). Ce type de couplage 5J n'est pas détecté pour les thiochromanes qui portaient les autres groupements carbonés ($R^2 = \text{Et}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}, \text{Bn}, \text{Ph}$), bien qu'un léger épaulement des pics soit noté (entrées 2–6).



Entrée	Produits	R^1, R^2	rd ^a (<i>E</i> : <i>Z</i>)	R_f ^b	Pics RMN ¹ H CH ₂ (x ppm)	Couplage 5J (Hz)
1	(<i>E</i>)10ba	Ph, Me	91:9	0,2	3,94 et 3,75	1,1
	(<i>Z</i>)10ba			0,1	3,10 et 2,99	0,8
2	(<i>E</i>)10ea	Ph, Et	90:10	0,22	3,91 et 3,66	–
	(<i>Z</i>)10ea			0,08	3,17 et 3,06	–
3	(<i>E</i>)10fa	Ph, <i>n</i> -Pr	88:12	0,28	3,81 et 3,56	–
	(<i>Z</i>)10fa			0,11	3,09 et 2,97	–
4	(<i>E</i>)10ga	Ph, <i>n</i> -Bu	96:4	0,28	3,88 et 3,64	–
	(<i>Z</i>)10ga			0,13	3,15 et 3,04	–
5	(<i>E</i>)10ha	Ph, Bn	82:18	0,22	3,93 et 3,69	–
	(<i>Z</i>)10ha			0,18	3,13 et 3,01	–
6	(<i>E</i>)10ia	Ph, Ph	77:23	0,19	4,26 et 3,92	–
	(<i>Z</i>)10ia			0,13	2,82 et 2,80	–
7	(<i>E</i>)10ja	4-Cl-C ₆ H ₄ , Me	89:11	0,28	3,89 et 3,81	1,1
	(<i>Z</i>)10ja			0,05	3,16 et 3,06	0,7
8	(<i>E</i>)10ka	Tol, Me	83:11	0,16	4,02 et 3,66	1,5
	(<i>Z</i>)10ka			0,03	3,16 et 3,03	0,8
9	(<i>E</i>)10la	Me, Me	88:12	0,09	3,94 et 3,75	1,2
	(<i>Z</i>)10la			0,06	3,20 et 3,15	0,3

(a) Ratio déterminés par RMN ¹H sur le brut. (b) R_f déterminés par CCM (pentane/AcOEt) avec le même mélange d'éluant pour les deux isomères.

Tableau 9

Dans la suite de l'exemplification, nous avons fait varier les disulfures, au travers de la modification du groupement alkoxy-carbonyle, et de la présence de substituants différents sur le noyau aromatique. Les résultats sont décrits ci-après.

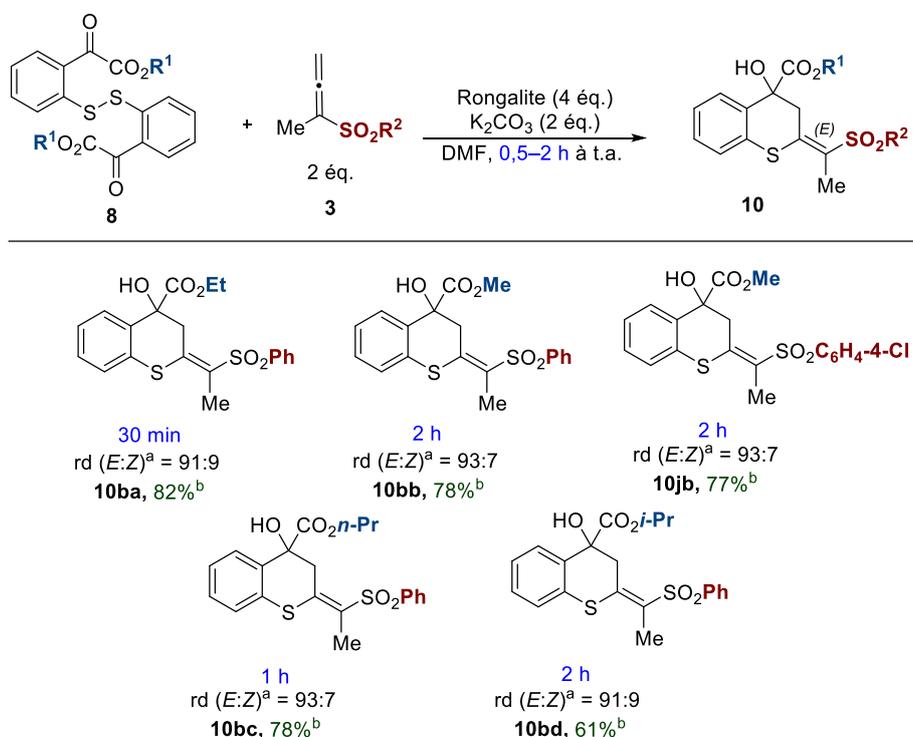
III-4.2) Variation du disulfure diaromatique

III-4.2.a) Conversion en thiochromanes

Dans un premier temps, nous avons examiné une série de disulfures **8** qui présentent des fonctions ester diversifiées, comme illustré dans le Schéma 102. Nous avons utilisé

systématiquement une allényl sulfone α -méthylée **3** comme partenaire de réaction ($R^2 = \text{Ph}$ ou $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$). L'exemple avec l'ester d'éthyle ($R^1 = \text{Et}$) a été repris pour cette exemplification. Le thiochromane obtenu **10ba** ($R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{Ph}$) affichait un rendement de 82% pour l'isomère *E* majoritaire.

L'essai réalisé avec le disulfure **8b** possédant un ester méthylique ($R^1 = \text{Me}$) et le phénylsulfonyl allène ($R^2 = \text{Ph}$) **3b** a conduit, en 2 heures de réaction, à la formation du thiochromane **10bb** avec un rendement de 78%, avec un rapport diastéréoisomérique de 93:7. Le résultat est comparable en partant de l'allène substitué par le groupement *p*-chlorophénylsulfonyl ($R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$). Il convient de noter que la diastéréosélectivité est supérieure à celle de 89:11 obtenue précédemment pour le composé **10ja** comportant un ester d'éthyle (cf Schéma 101).



(a) Ratios déterminés par RMN ¹H sur le brut. (b) Rendements isolés de l'isomère *E* après purification par chromatographie sur silice

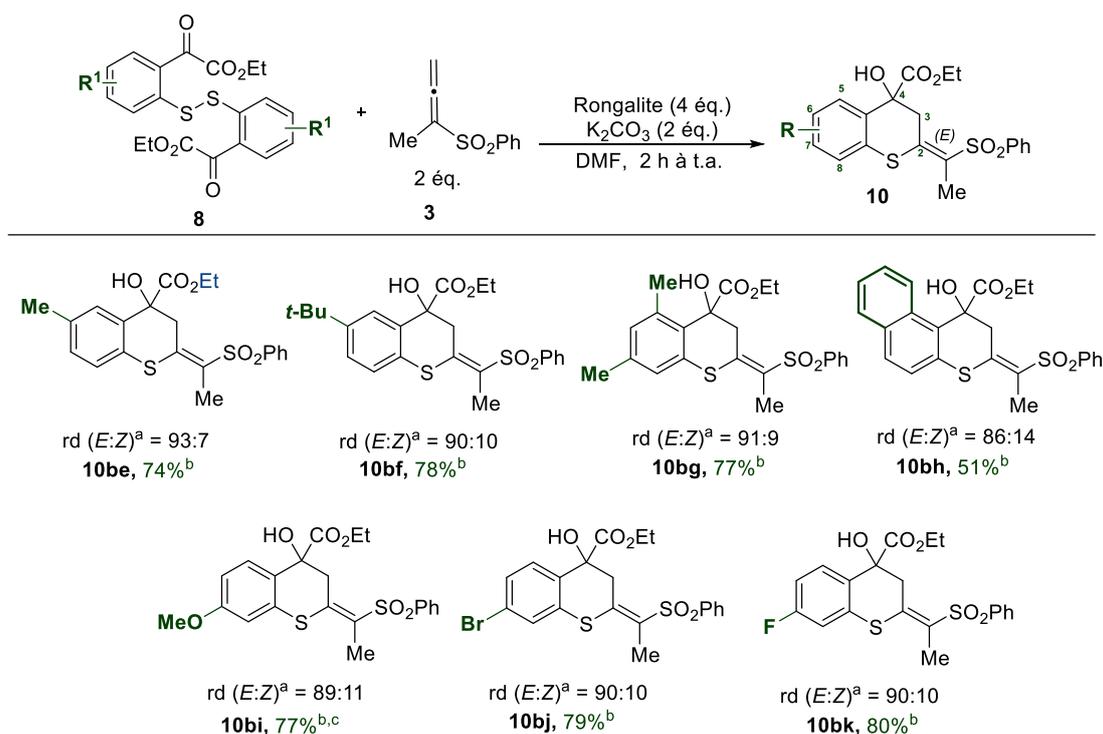
Schéma 102

Nous avons également examiné la réactivité des disulfures portant un ester de *n*-propyle ($R^1 = n\text{-Pr}$) ou d'*iso*-propyle ($R^1 = i\text{-Pr}$). Avec le substituant *n*-propyle ($R^1 = n\text{-Pr}$), un rendement satisfaisant de 78% en thiochromane **10bc** a été atteint, après seulement 1 heure de réaction. Le rapport diastéréoisomérique est de 93:7, similaire à celui obtenu avec le composé **10bb** possédant un ester méthylique ($R^1 = \text{Me}$). En revanche, l'utilisation de l'*iso*-propyle ($R^1 =$

i-Pr), groupement plus encombrant, a conduit, après une durée de réaction de 2 heures, à un rendement réduit de 61% (produit **10bd**) et un rapport diastéréoisomérique de 91:9.

Ces résultats démontrent la flexibilité de nos conditions réactionnelles face à divers substituants alkyles sur la partie ester du disulfure **8**. Nous allons maintenant étudier la réactivité des disulfures portant différents substituants sur leur noyau aromatique (Schéma 103).

Le disulfure **8e** a permis d'obtenir, en deux heures de réaction, le thiochromane **10be** substitué par un groupement méthyle en position 6 avec un rendement de 74%. Ce produit a été isolé sous forme de l'isomère *E*, avec un rapport diastéréoisomérique de 93:7. L'analogue **10bf** avec un *t*-butyle a été obtenu avec un rendement de 78% et un rapport de 90:10. Par ailleurs, le disulfure **8f** a conduit à un rendement légèrement plus élevé de 77% en thiochromane **10bg**, doté de deux groupements méthyles en positions 5 et 7. Le rapport diastéréoisomérique est de 91:9. Ces données illustrent la capacité de la méthode à s'accommoder de divers groupements alkyles à différentes positions.



(a) Ratios déterminés par RMN ¹H sur le brut. (b) Rendements isolés de l'isomère *E* après purification par chromatographie sur silice (c) temps de réaction de 1 h.

Schéma 103

Le thiochromane **10bh** possédant une structure naphthalène a affiché un rendement modeste de 51%. Le rapport diastéréoisomérique de 86:14 est en faveur de l'isomère *E*, mais moins marqué que pour les exemples précédents. Le groupement méthoxy, qui est électrodonneur, a généré un rendement satisfaisant de 77% en composé **10bi** avec un temps de

réaction réduit à 1 h. Les disulfures diaromatiques halogénés ont montré d'excellentes performances, conduisant au dérivé bromé **10bj** avec un rendement de 79% et au produit fluoré **10bk** avec un rendement de 80%. Pour ces deux composés, le rapport diastéréoisomérique est identique, de 90:10.

Nous avons réussi à isoler des monocristaux de l'isomère majoritaire de l'échantillon présentant la structure naphthalénique **10bh**. Grâce à cela, nous avons pu effectuer une diffraction des rayons X (DRX), ce qui a confirmé la configuration *E* de la double liaison (Figure 16).

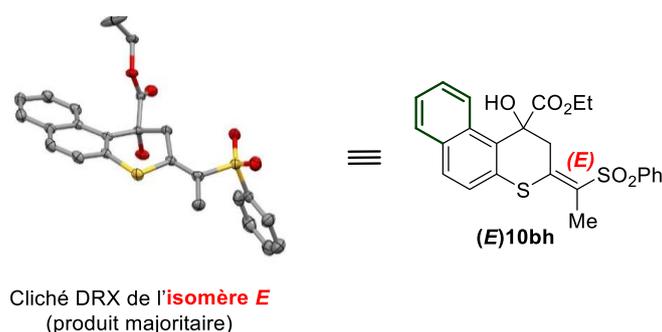


Figure 16

En résumé, différents disulfures aromatiques ont servi de précurseurs dans la formation des thiochromanes. Cette étape a systématiquement conduit à la formation de l'hétérocycle désiré avec des rendements globalement bons. Nous avons également pu intégrer une diversité de groupements esters et de divers substituants, qu'ils soient alkyles ou autres, sur le cycle aromatique.

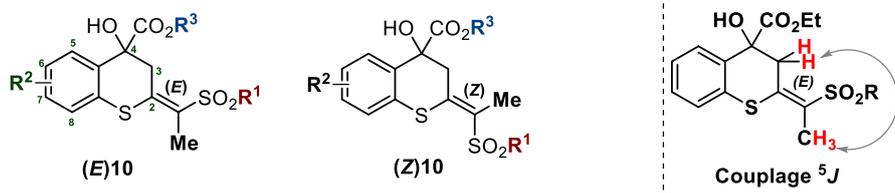
Pour attribuer les configurations *E* et *Z*, nous nous sommes basés sur plusieurs propriétés déjà exploitées dans les exemples précédents de thiochromanes, où la variation de l'allényl sulfone était en jeu (Schéma 103). Cette analyse est approfondie dans la section suivante.

III-4.2.b) Attribution de la stéréochimie

Pour les nouveaux thiochromanes préparés, les caractéristiques observées sont similaires à celles des premiers échantillons obtenus, comme le montre le Tableau 10. En particulier, l'isomère *E* est toujours majoritaire et présente un R_f plus élevé que l'isomère *Z*, qui est minoritaire.

Sur le plan RMN ^1H , l'isomère *E* montre un déblindage des pics, tandis que l'isomère *Z* présente un blindage. Dans cette série d'hétérocycles, le substituant méthyle sur la double liaison est constant pour tous les échantillons. Ainsi, la constante de couplage à longue distance, 5J , est systématiquement observée pour l'isomère *E*. Pour l'isomère *Z*, cette constante est moins

fréquemment observée. Lorsqu'elle est présente, sa valeur est toujours inférieure à celle de l'isomère *E*. Dans certains cas, cette constante est difficile à distinguer, se manifestant seulement par un léger épaulement des pics.



Entrée	Produits	R ¹ , R ² , R ³	rd ^a (<i>E</i> : <i>Z</i>)	R _f ^b	Pics RMN ¹ H CH ₂ (x ppm)	Couplage ⁵ J (Hz)
1	<i>(E)</i> 10ba	Ph, H, Et	91:9	0,2	3,94 et 3,75	1,1
	<i>(Z)</i> 10ba			0,1	3,10 et 2,99	0,8
2	<i>(E)</i> 10bb	Ph, H, Me	93:7	0,11	3,90 et 3,85	1,3
	<i>(Z)</i> 10bb			0,07	3,17 et 3,06	0,9
3	<i>(E)</i> 10jb	4-Cl-C ₆ H ₄ , H, Me	93:7	0,22	3,86 et 3,74	1,2
	<i>(Z)</i> 10jb			0,06	3,17 et 3,08	0,8
4	<i>(E)</i> 10bc	Ph, H, <i>n</i> -Pr	93:7	0,22	4,02 et 3,67	1,5
	<i>(Z)</i> 10bc			0,11	3,17 et 3,05	0,9
5	<i>(E)</i> 10bd	Ph, H, <i>i</i> -Pr	91:9	0,28	3,99 et 3,66	1,5
	<i>(Z)</i> 10bd			0,13	3,15 et 3,02	0,7
6	<i>(E)</i> 10be	Ph, 6-Me, Et	93:7	0,6	4,03 et 3,62	1,5
	<i>(Z)</i> 10be			0,07	3,15 et 3,02	0,9
7	<i>(E)</i> 10bf	Ph, 6- <i>t</i> -Bu, Et	90:10	0,32	3,89 et 3,80	1,1
	<i>(Z)</i> 10bf			0,11	3,11 et 3,03	0,6
8	<i>(E)</i> 10bg	Ph, (5-Me,7-Me), Et	91:9	0,66	4,06 et 3,51	1,0
	<i>(Z)</i> 10bg			0,1	3,11 et 3,06	–
9	<i>(E)</i> 10bh	Ph, 1 <i>H</i> -benzo, Et	86:14	0,25	4,63 et 4,32	0,7
	<i>(Z)</i> 10bh			0,1	3,30 et 3,20	–
10	<i>(E)</i> 10bi	Ph, 7-OMe, Et	89:11	0,13	3,90 et 3,74	0,9
	<i>(Z)</i> 10bi			0,05	3,15 et 3,05	–
11	<i>(E)</i> 10bj	Ph, 7-Br, Et	90:10	0,24	4,06 et 3,55	1,1
	<i>(Z)</i> 10bj			0,07	3,15 et 3,00	–
12	<i>(E)</i> 10bk	Ph, 7-F, Et	90:10	0,18	4,02 et 3,63	1,0
	<i>(Z)</i> 10bk			0,04	3,16 et 3,02	–

(a) Ratio déterminés sur le brut par RMN ¹H. (b) R_f déterminés par CCM (pentane/AcOEt) avec le même mélange d'éluant pour les deux isomères.

Tableau 10

En conclusion, ce protocole expérimental nous a permis de générer 20 thiochroman-4-ols inédits, au travers de la variation de l'allényl sulfone ou du disulfure diaromatique. Il est également à noter la prédominance marquée de l'isomère *E* par rapport à l'isomère *Z*. Ces

observations soulèvent des questions concernant le mécanisme de la réaction et le contrôle de la stéréochimie *E/Z*. Ce volet mécanistique est abordé ci-après.

III-5) Etude mécanistique

Cette section sera consacrée à l'étude mécanistique de la réaction. Nous l'avons structurée en deux parties. La première sera dédiée à la réactivité de la rongalite avec les disulfures aromatiques pour la formation des thiophénolates correspondants porteurs en *ortho* d'un groupement céto-ester. Nous nous appuierons sur des travaux antérieurs, décrits dans la bibliographie. La seconde abordera la synthèse des thiochromanes **10** à partir des thiolates aromatiques générés *in situ* et des allényl sulfones α -substituées.

III-5.1) Proposition de mécanisme

III-5.1.a) Formation des thiophénolates à partir des disulfures diaromatiques, en présence du système rongalite/base

Dans cette première partie, nous allons proposer un mécanisme dans lequel nous décrirons la formation du thiophénolate intermédiaire à partir du disulfure correspondant, en présence de la rongalite et de K_2CO_3 .

Pour rappel, le mécanisme de la réduction de disulfures par les systèmes rongalite/base n'a jamais été étudié en profondeur. Cependant, la majorité des propositions décrites dans la bibliographie s'accordent à dire que le processus passe par la décomposition de la rongalite en ion sulfoxylate HSO_2^- et formaldéhyde (Schéma 104a).²⁴ L'ion soufré HSO_2^- réagirait ensuite avec le pont disulfure par le biais d'un processus de transfert mono-électronique (TME). Dans notre cas, le disulfure utilisé est aromatique (abrégé ArS-SAr dans le texte) et fonctionnalisé par une fonction céto-ester en *ortho*. Dans un souci de simplification, nous utiliserons dans le schéma le disulfure non substitué **8a**. Cette réaction conduirait à la formation d'un premier équivalent de thiophénolate ArS^- , mais aussi à deux espèces radicalaires. Il s'agit du radical thiyle ArS^\bullet et du radical sulfoxylique HSO_2^\bullet . Ces deux entités radicalaires seraient ensuite engagées dans un nouveau processus TME pour conduire au second équivalent de thiophénolate ArS^- , avec libération concomitante de dioxyde de soufre SO_2 et d'un proton. Nous avons toutefois des doutes sur la pertinence de ce mécanisme impliquant une étape avec la réaction de deux radicaux non persistants. Nous proposons une voie alternative (Schéma 104b), qu'il faudrait néanmoins confirmer par des expériences complémentaires. Elle met notamment en jeu une phase de propagation basée sur une réaction d'abstraction d'hydrogène (HAT) et de transfert mono-électronique (TME).

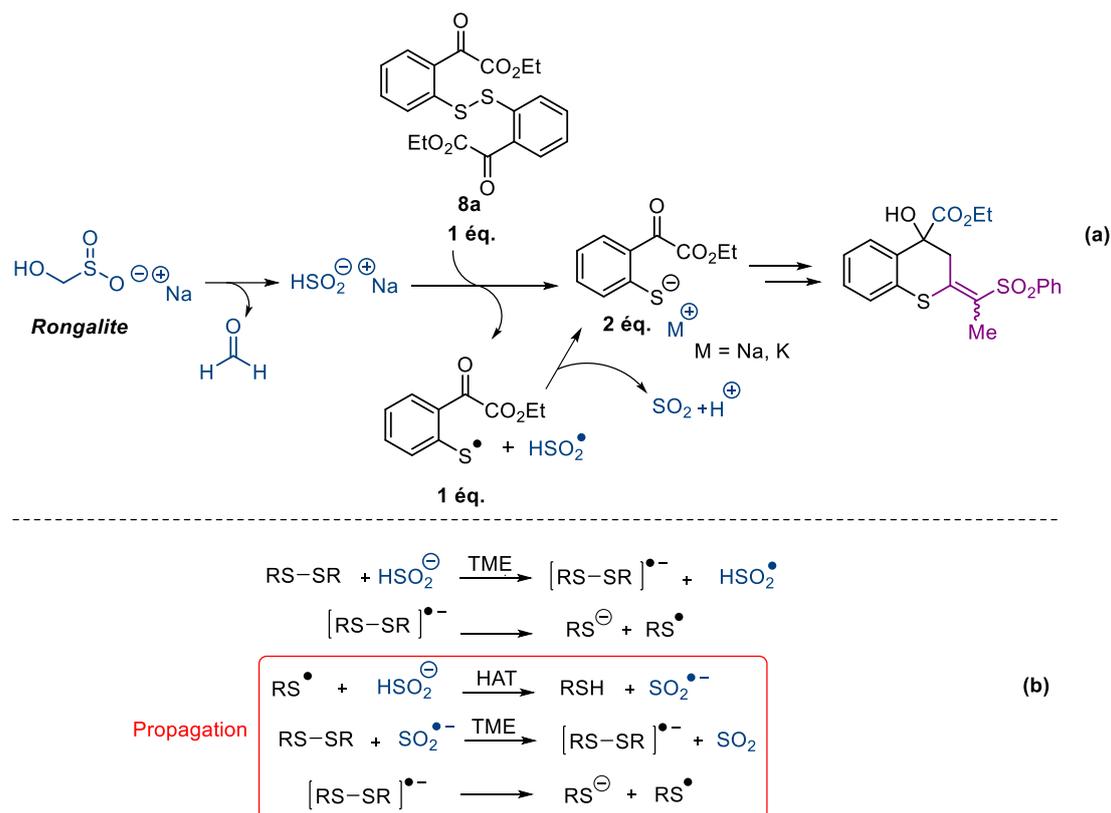


Schéma 104

Comme les mécanismes proposés mettent en jeu des espèces radicalaires, nous avons souhaité examiner l'impact de l'introduction d'un piège à radicaux libres dans notre méthodologie de formation de thiochromanes. Nous avons donc mis en réaction, à température ambiante dans le DMF, le disulfure **8a** (1 éq.), l'allényl sulfone **3b** (2 éq.), la rongalite (4 éq.) et K_3CO_3 (2 éq.), en présence de TEMPO (2 éq.) comme piège à radicaux (Schéma 104). Après un temps de réaction de 30 minutes, nous avons observé la formation du thiochromane **10ba** avec un rendement de 92%, quasi identique à celui obtenu précédemment en l'absence de TEMPO (90%). Ce résultat est, à première vue surprenant, mais ne permet pas d'infirmer la voie radicalaire proposée. En effet, les deux processus de TME peuvent avoir lieu, de manière très rapide, au sein de la cage de solvant, ne donnant pas l'opportunité de piéger les espèces radicalaires furtives. Des études plus approfondies s'avèrent donc nécessaires, avec notamment l'utilisation d'autres pièges à radicaux comme le BHT (Butylated Hydroxy Toluène) ou le β -pinène.³⁶

³⁶ Yu, F.; Mao, R.; Yu, M.; Gu, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9946–9956.

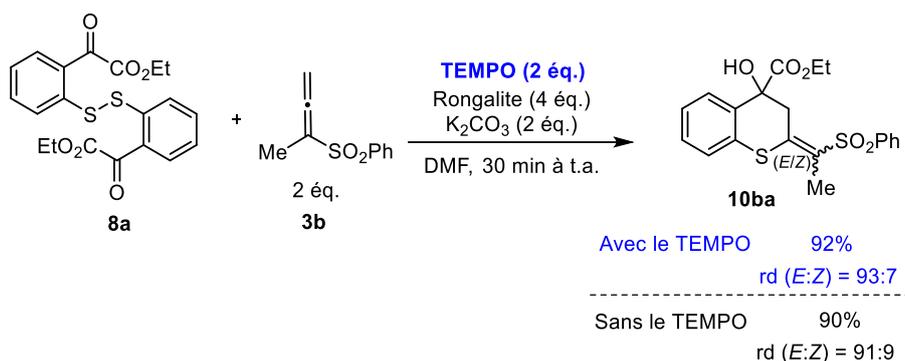


Schéma 105

Après avoir présenté la génération des deux anions thiolates ArS^- à partir du disulfure **8a** en présence de la rongalite, nous allons présenter ci-après la réaction avec les allényl sulfones α -substituées pour la formation des thiochroman-4-ols.

III-5.1.b) Réaction avec les allényl sulfones et formation des thiochromanes

Nous suggérons que le thiolate ArS^- réagit avec l'atome de carbone central β de l'allényl sulfone **3** substituée en *alpha* par un groupement carboné R^1 (création d'une liaison C–S), pour former l'anion allyl sulfone **E**. Comme discuté dans le chapitre précédent, cet intermédiaire anionique a un caractère ambident (formes limites de résonance). Il possède deux sites nucléophiles, à savoir les atomes de carbone situés sur les sites α et γ . Toutefois, la position α est plus encombrée, à cause de la présence du substituant R^1 et du motif sulfonylé. La réactivité du centre carboné en γ est donc privilégiée. Cette réactivité en γ est peu évoquée dans la bibliographie et constitue donc un point d'originalité de notre réaction.³⁷ Il est à noter que cet anion allyl sulfone joue un rôle déterminant dans la diastéréosélectivité du processus et la formation privilégiée des thiochroman-4-ols de stéréochimie *E*. Cet aspect sera détaillé ultérieurement.

L'addition, intramoléculaire et chimiosélective, de l'atome de carbone en γ de l'anion allyl sulfone **E** sur la cétone du motif céto-ester conduit à une réaction de cyclisation (création d'une liaison C–C), induisant la formation de l'alcoolate **K**. En présence d'un proton dans le milieu, cet intermédiaire est converti en thiochroman-4-ol cible **10**. Ce dernier se présente sous la forme de deux isomères, *E* et *Z*, et l'isomère *E* est majoritaire. L'interprétation de cette diastéréosélectivité fait l'objet de la partie suivante.

³⁷ Yadav, D.; Menon, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 365–378.

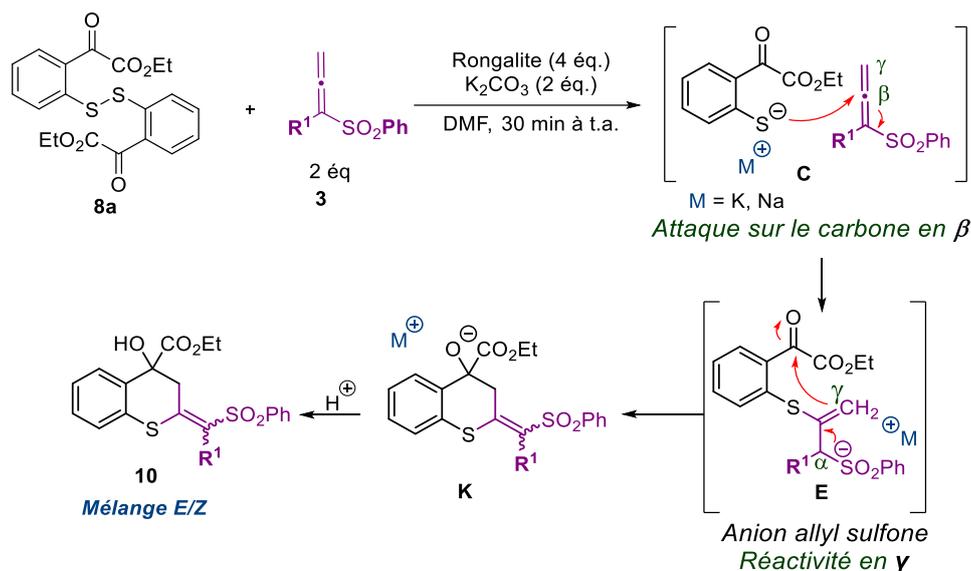


Schéma 106

III-5.2) Etude de la stéréosélectivité (E et Z) de la réaction

Dans un premier temps, nous avons souhaité étudier la stabilité configurationnelle des thiochromanes synthétisés. À cette fin, une expérience qui a été menée est décrite ci-après.

III-5.2.a) Stabilité configurationnelle des thiochromanes

L'objectif de cette étude était de déterminer si une isomérisation des thiochroman-4-ols pouvait avoir lieu, dans le milieu réactionnel, au cours de leur formation. Nous avons introduit dans le DMF 20 milligrammes de chacun des deux isomères du composé **10ba**, séparément, en présence de rongalite (4 éq.) et de K_2CO_3 (2 éq.) (Schéma 107). Après 6 heures d'agitation à température ambiante, la réaction a été stoppée et nous avons procédé à un traitement classique. Les données obtenues par RMN ^1H indiquent que les deux hétérocycles ont été récupérés sous leur forme isomérique d'origine. Il n'y donc pas eu de conversion, même partielle, du composé Z, minoritaire dans la réaction que nous avons développée, en composé E. Ce résultat laisse penser que la réaction est sous contrôle cinétique. Toutefois, nous avons constaté une perte de matière. Elle peut être due à une légère dégradation du produit (82 et 90% de récupération des thiochromanes initiaux) dans les conditions opératoires ou plus tard, lors du traitement.

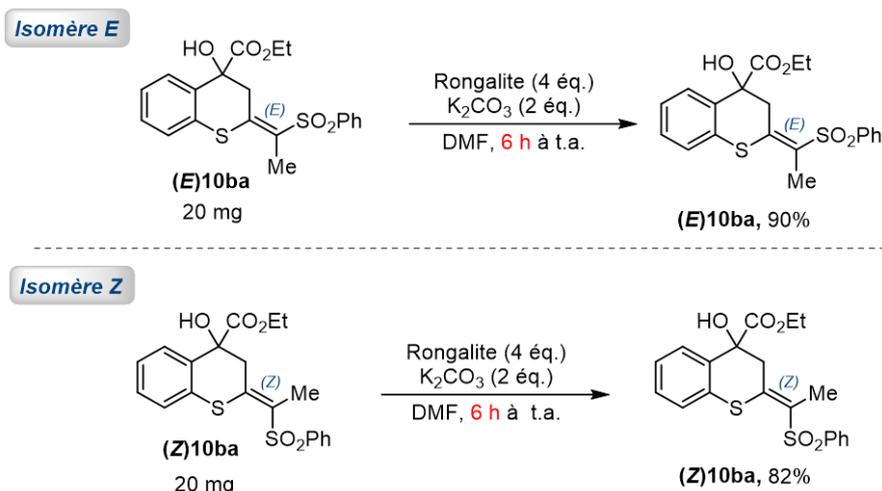


Schéma 107

III-5.2.b) Rationalisation des configurations E/Z

Nous allons maintenant proposer des modèles afin d'interpréter les résultats stéréochimiques observés. Ils tiennent compte i) du mécanisme réactionnel envisagé ultérieurement pour la synthèse des thiochromanes (l'étape clé est la réaction intramoléculaire de l'anion allyl sulfone avec la cétone du motif céto-ester), ii) l'implication probable d'un processus sous contrôle cinétique et iii) la préférence pour la formation du stéréoisomère de configuration *E*. Sur le Schéma 108, nous avons représenté deux états de transition en projection de Newman.

Dans le modèle 1, le CH₂ de la double liaison est placé en face du motif sulfonyle, tandis que le groupement carboné R¹ éclipse le sulfure. On observe que les deux groupements sulfurés sont en *anti*. Si l'on se réfère aux valeurs de la contrainte stérique A-strain (en kcal/mol),³⁸ le groupement phénylesulfonyle SO₂Ph a une valeur de 2,5, relativement élevée (elle n'est que de 0,8 pour le groupement phénylesulfanyle PhS). La répulsion entre une fonction sulfone et une fonction sulfure a déjà évoquée dans la bibliographie pour interpréter des résultats stéréochimiques.³⁹ Cette conformation conduit à la formation de l'isomère *E*, composé majoritaire de la réaction.

Dans le modèle 2, qui conduit à l'isomère minoritaire de configuration *Z*, le groupement R¹ et le CH₂ de la double liaison sont en vis-à-vis. Les deux groupements sulfurés sont alors en position éclipsée, non favorable. Concernant l'impact limité de la nature du substituant R¹ sur la diastéréosélectivité (avec des rapports allons de 77:23 à 96:4), nous pouvons à nouveau

³⁸ Lien hypertexte "https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/fundamentals/?page=a_values/"

³⁹ Pour un exemple récent : Luo, J.; Lin, M.; Xia, D.; Du, G.; Cai, Z.; Dai, B.; He, L. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1224–1229.

regarder les valeurs de A-strain. Pour les groupements méthyle et éthyle, ils ont respectivement les valeurs 1,7 et 1,75, plus faibles que celle du motif SO₂Ph. Cette conformation est donc défavorisée.

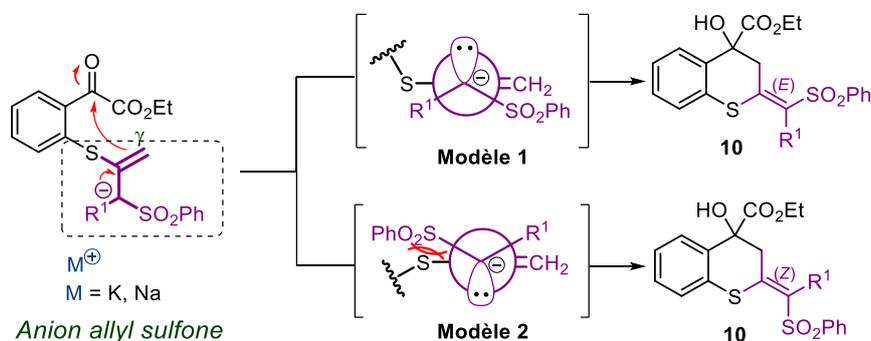


Schéma 108

Dans la section suivante, nous présenterons les travaux réalisés dans l'objectif de développer une version énantiosélective de cette réaction (présence d'un centre stéréogène dans les thiochromanes formés). Pour ce faire, nous avons envisagé d'utiliser des sels d'ammonium quaternaire chiraux comme inducteurs de chiralité. L'intervention d'intermédiaires anioniques est sur le papier compatible avec ce type d'approche de synthèse asymétrique. Les résultats de cette étude préliminaire sont décrits ci-après.

III-6) Vers une version énantiosélective : étude préliminaire

Cette section sera divisée en deux parties. Dans un premier temps, nous avons recherché des conditions opératoires compatibles avec l'utilisation d'un sel d'ammonium quaternaire achiral. Dans un second temps, une transposition à l'utilisation de sels d'ammonium quaternaires chiraux a été abordée, dans le but de développer une version énantiosélective de la réaction par le biais de la formation de paires d'ions.

III-6.1) Utilisation d'un sel d'ammonium achiral

Nous avons examiné dans un premier temps si l'ajout d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire pouvait avoir un impact significatif sur l'efficacité de la réaction que nous avons développée. Nous avons opté pour l'acétonitrile (MeCN) comme solvant. En effet, le DMF, utilisé jusqu'à présent, est réputé pour dissocier les paires d'ions. Ce rôle n'est pas souhaitable à terme pour le développement de la version énantiosélective.

Cette étude a été conduite à partir de l'allényl sulfone α -méthylée **3b** et le disulfure **8a**. Les résultats sont illustrés sur le Schéma 109. Nous y avons mentionné les résultats déjà obtenus dans l'acétonitrile dans la section relative à l'optimisation (Tableau 6) afin de réaliser une

III-6.2) Utilisation d'un sel d'ammonium énantiopur

Pour aborder la version énantiosélective, nous avons testé les sels d'ammonium énantiopurs commerciaux CD(*O*-Allyl)*N*-Anthr et CD(OH)*N*-Anthr, mentionnés sur la Figure 18.⁴⁰ Plus précisément, ce sont des dérivés de la cinchonidine (CD). L'un porte une fonction alcool protégée sous la forme d'un éther d'allyle (*O*-Allyl) et un motif 9-anthracénylméthyle (Anthr). Pour l'autre, l'alcool est libre (OH).

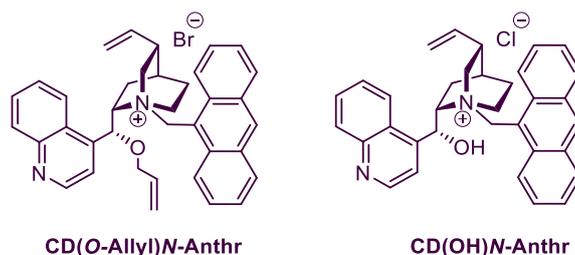
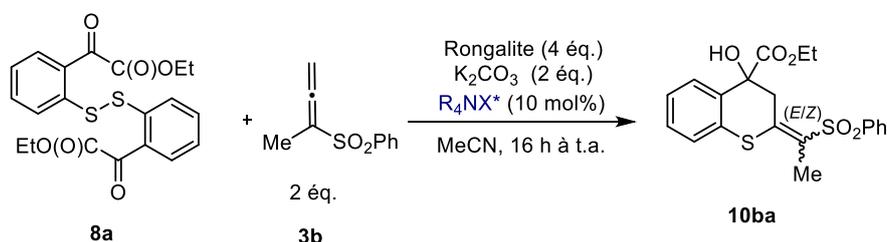


Figure 18

Ces sels ont été utilisés avec une quantité catalytique de 10 mol%, dans les mêmes conditions que celles décrites pour la version racémique (Tableau 11) : 1 équivalent de disulfure **8a**, 2 équivalents d'allényl sulfone **3b**, 4 équivalents de rongalite et 2 équivalents de K₂CO₃ dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 16 h.



Entrée	R ₄ NX* (10 mol%)	rd ^a (<i>E</i> : <i>Z</i>)	Conv ^b (%)	Rdt ^c (%)	ee ^d (%)
1	CD(<i>O</i> -Allyl) <i>N</i> -Anthr	90:10	100	71	0
2	(CD(OH) <i>N</i> -Anthr	86:14	34	20	2

(a) Ratio déterminés sur le brut par RMN ¹H. (b) Conversions déterminées par RMN ¹H avec un étalon interne Bn₂O par rapport à l'allényl sulfone. (c) Rendements isolés de l'isomère *E* après purification par chromatographie sur silice. (d) Déterminé par HPLC : Phenomenex Lux 5u Cellulose-2 250 × 4.6 mm, mélange *n*-heptane/isopropanol dans un ratio 60:40 comme phase mobile.

Tableau 11

Dans l'entrée 1 avec le sel CD(*O*-Allyl)*N*-Anthr, nous avons obtenu un rapport diastéréoisomérique *E*/*Z* de 90:10 et un rendement isolé de l'isomère *E* de 71%. Ces résultats sont très similaires à ceux de la version racémique (ratio *E*/*Z* de 91:9 et rendement de 70%).

⁴⁰ (a) Lee, H.-J.; Maruoka, K. *Chem. Rec.* **2023**, 23, e202200286. (b) Bencivenni, G. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 11352–11366. (c) Zong, L.; Kee, C. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11849–11853.

Malheureusement, la mesure de l'excès énantiomérique de cet échantillon par HPLC a montré que le produit était racémique ($ee = 0\%$).

Avec le sel CD(OH)*N*-Anthr (entrée 2), un mélange *E/Z* avec un rapport de 86:14 a été obtenu. Cependant, nous avons constaté une conversion très faible de 34%, avec un rendement isolé de l'isomère *E* de seulement 20%. A nouveau, l'excès énantiomérique est quasi nul ($ee = 2\%$) A l'heure actuelle, nous n'avons pas exploré d'autres conditions, compte tenu des premiers résultats décevants obtenus.

Par la suite, nous avons cherché à étendre la réaction de formation des thiochromanes à d'autres types d'allènes appauvris en électrons. Nous avons sélectionné trois allènes *alpha*-méthylés : un allénoate, une allénone et un allène phosphoré (Figure 19). Leur synthèse est déjà décrite dans la bibliographie. Cette étude se divisera donc en deux parties. Nous commencerons par la synthèse de ces précurseurs, puis détaillerons leur utilisation dans la synthèse des thiochromanes.

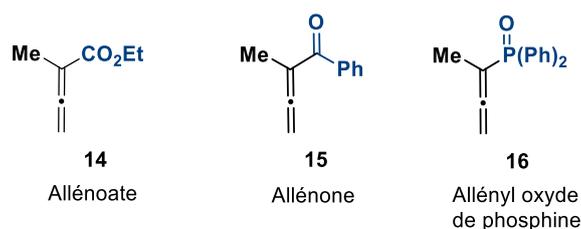


Figure 19

III-7) Extension à d'autres allènes appauvris en électrons

III-7.1) Préparation des allènes de départ

III-7.1.a) En série allénoates

Nous avons préparé l'allénoate α -méthylé **14** par le biais d'une réaction de type Wittig, impliquant le 2-(triphénylphosphoranylidène)propanoate d'éthyle commercial (Schéma 110).⁴¹ Cet ylure de phosphore stabilisé a été mis en réaction, dans un milieu composé d'un mélange de dichlorométhane et de pentane, avec le chlorure d'acétyle (1 éq.), en présence de triéthylamine (1 éq.). Après 6 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel a été filtré pour éliminer l'oxyde de triéthylphosphine, sous-produit de la réaction. La concentration sous pression réduite a été ensuite effectuée à 0 °C, à cause de la volatilité de

⁴¹ Lu, K.; Kwon, O. *Org. Synth.* **2009**, 86, 212–224.

l'allénoate **14**. Une distillation utilisant un Kugelrohr a permis d'obtenir l'ester allénique **14** désiré avec un rendement de 60%.

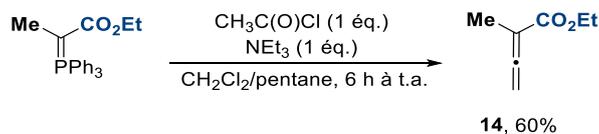


Schéma 110

III-7.1.a) En série allénones

La synthèse de l'allénone α -méthylée **15** s'effectue également par une réaction de Wittig.⁴² Cependant, l'ylure de phosphore nécessaire n'est pas commercial. Nous l'avons préparé à partir de la 2-bromopropiophénone. La réaction de ce dérivé halogéné avec la triphénylphosphine dans le THF à reflux pendant 2 jours conduit au sel de phosphonium, par le biais d'une réaction de substitution nucléophile. La déprotonation en *alpha* de l'atome de phosphore, en présence de soude, conduit ensuite à l'ylure correspondant. Le protocole opératoire que nous avons suivi suggérait d'utiliser l'ylure, sans purification. Cependant, nous avons constaté que cette étape était indispensable. Nous avons donc effectué une purification qui a permis d'isoler une fraction pure correspondant à un rendement de 12%. Cet échantillon offrait une quantité suffisante du sel de phosphonium pour aborder la seconde étape de la synthèse.

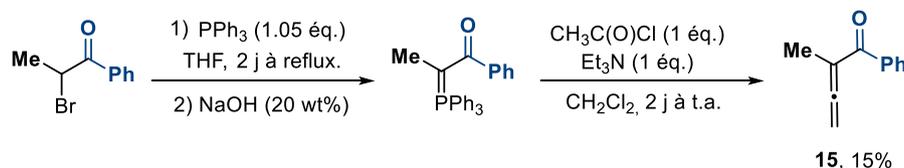


Schéma 111

L'ylure a ensuite été mis en réaction avec le chlorure d'acétyle (1 éq.) et la triéthylamine (1 éq.) dans le dichlorométhane. Après agitation à température ambiante pendant deux jours et purification du mélange brut réactionnel sur colonne de gel de silice, l'allénone **15** a été isolée. Toutefois, un faible rendement de 15% a été obtenu. La raison principale est la difficulté que nous avons rencontrée pour éliminer l'oxyde de triphénylphosphine, libéré au cours de la réaction de Wittig.

⁴² Teske, J.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2257–2260.

III-7.1.a) En série allényl oxydes de phosphine

Nous avons synthétisé l'allène phosphoré α -méthylé **16** à partir du 3-bromopropyne et de l'oxyde de diphénylphosphine (1,5 éq.) (Schéma 112).⁴³ Ces substrats ont été solubilisés dans le dichlorométhane, sous atmosphère d'argon, puis mis en réaction avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique (1,5 éq.) et la 2,6-lutidine (1,5 éq.) pendant 2 heures à température ambiante. Après isolement du produit brut, nous avons été contraints d'effectuer deux chromatographies sur colonne de gel de silice successives afin d'isoler l'allène phosphoré **16** avec une pureté satisfaisante. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 16%.



Schéma 112

III-7.2) Conversion en thiochromanes

Nous avons ensuite mis en réaction à température ambiante, dans le DMF, les trois allènes appauvris en électrons **14-16** (2 éq.), dont la synthèse vient d'être décrite, avec le disulfure **8a** (1 éq.) dans le but d'accéder aux thiochromanes correspondants (Schéma 113). Les conditions optimales mises au point auparavant en série allényl sulfone ont été utilisées (4 équivalents de rongalite, 2 équivalents de carbonate de potassium et un temps de réaction de 2 heures). Le rendement mentionné correspond au rendement global des deux isomères *E* et *Z*. Pour rappel, il était de 90% pour le thiochromane sulfonyle **10ba**, avec un rapport diastéréoisomérique de 91:9.

La thiochromane **17** dérivé de l'allénoate **14** a été obtenu sous la forme de deux isomères, *E* et *Z*, dont la structure a été confirmée par analogie avec les thiochromanes issus des allényl sulfones. Le ratio diastéréoisomérique est de 80:20, en faveur de l'isomère *E*. La diastéréosélectivité est moins favorable qu'en série allényl sulfone, mais ce n'est pas un problème en soit. En effet, ces composés sont aisément séparés par purification sur colonne de gel de silice. Après séparation, le rendement est de 70% pour l'isomère *E* et de 18% pour l'isomère *Z*, conduisant à un rendement global satisfaisant de 88%.

⁴³ Yang, C.-H.; Fan, H.; Li, H.; Hou, S.; Sun, X.; Luo, D.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9438–9441.

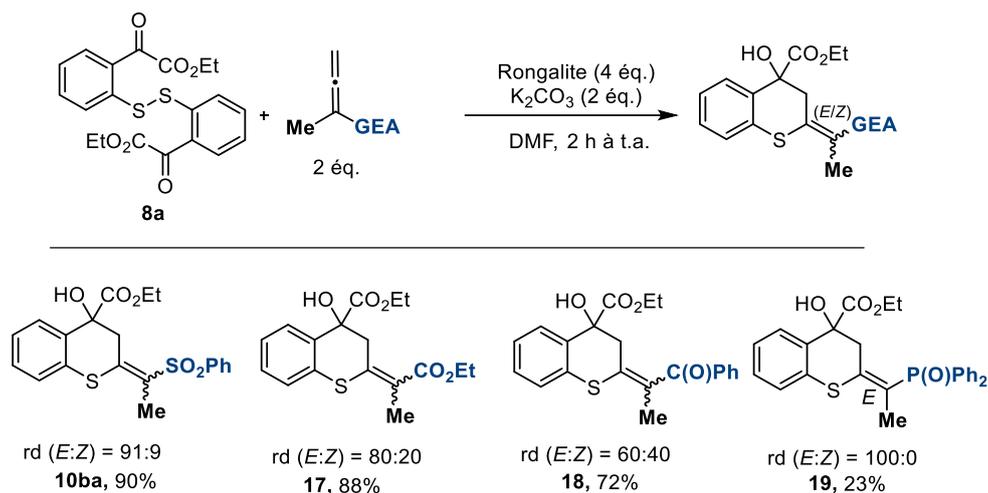


Schéma 113

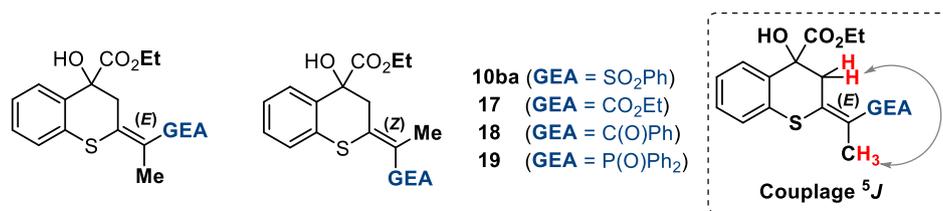
Le thiochromane **15** dérivé de l'allénone **18** a également été obtenu sous la forme de deux isomères, *E* et *Z*, avec un rapport de 60:40. Après purification sur silice, des rendements respectifs de 45% pour l'isomère *E* et de 27% pour l'isomère *Z* ont été obtenus. Le rendement global est donc de 72%, légèrement inférieur à celui de l'allénoate, mais tout de même correct.

L'allène phosphoré **16** a conduit au thiochromane souhaité **19**, avec une conversion très faible, et un rendement en produit isolé de 23%. Il est à noter que ce rendement concerne uniquement l'isomère *E*. De manière surprenante, l'isomère *Z* n'a pas été détecté dans le brut réactionnel.

Pour l'attribution des configurations *E* et *Z*, nous avons procédé comme pour les exemples précédents en nous basant sur plusieurs propriétés reportées, décrites ci-après.

III-7.3) Attribution de la stéréochimie

Les différentes données utilisées pour l'attribution de la stéréochimie à ces nouveaux thiochromanes fonctionnalisés sont reportées dans le Tableau 12. A titre de comparaison, nous avons rappelé dans l'entrée 1 les valeurs concernant le thiochromane **10ba** portant le groupement phénylsulfonyle (entrée 1). Le thiochromane **17** dérivé de l'allénoate **14** a montré les mêmes similitudes que les exemples précédents à partir des allényl sulfones (entrée 2). L'isomère *E* est majoritaire et plus apolaire que l'isomère *Z* (rapports frontaux respectifs de 0,35 et 0,27). Nous avons également observé la tendance déjà observée en RMN ¹H, où le signal du CH₂ de l'isomère *E* est plus déblindé que celui de l'isomère *Z*. Pour ces signaux, nous avons noté l'implication d'une constante de couplage à longue distance (⁵*J*) pour les deux isomères géométriques. Cependant, cette valeur est plus grande pour l'isomère majoritaire (1,5 versus 0,6 Hz) comme dans le cas de la sulfone **10ba** (entrée 1).



Entrée	Produits	rd ^a (E:Z)	R _f ^b	Pics RMN ¹ H	Couplage ⁵ J (Hz)
				CH ₂ (x ppm)	
1	(E) 10ba	91:9	0,2	3,94 et 3,75	1,1
	(Z) 10ba			0,1	3,10 et 2,99
2	(E) 17	80:20	0,35	3,76 et 3,50	1,5
	(Z) 17			0,27	3,25 et 3,14
3	(E) 18	60:40	0,46	3,02 et 2,96	0,8
	(Z) 18			0,27	3,23 et 3,19
4	(E) 19	100:0	0,11	3,90 et 3,64	0,9
	–		–	–	–

(a) Ratio déterminés sur le brut par RMN ¹H. (b) R_f déterminés par CCM (pentane/AcOEt) avec le même mélange d'éluant pour les deux isomères.

Tableau 12

L'attribution de la stéréochimie aux isomères du thiochromane **18** dérivé de l'allénone **15** a été moins évidente que pour l'exemple précédent (entrée 3). En effet, la diastéréosélectivité de la réaction est faible (rapport 60:40). Par ailleurs, le produit ne présentait pas toutes les caractéristiques observées dans les exemples précédemment étudiés. L'isomère majoritaire est bien plus apolaire que le minoritaire, avec des valeurs respectives de R_f de 0,46 et 0,27. Une constante de couplage à longue distance est observée, essentiellement pour l'isomère majoritaire (⁵J = 0,8 Hz). Cependant, le signal du CH₂ du produit majoritaire est plus blindé que celui du minoritaire. Hormis cette anomalie de déplacement chimique, nous avons attribué la configuration *E* à l'isomère majoritaire de **18**.

Le thiochromane phosphoré **19** a été obtenu sous la forme d'un isomère unique. La configuration *E* lui a été attribuée sur la base des exemples précédents (entrée 3). Par ailleurs, les signaux du CH₂ à 3,90 et 3,64 sont en accord avec ceux observés pour l'isomère *E* qui dérive de l'allényl sulfone (entrée 1). Notons également la présence d'une constante de couplage ⁵J, avec une valeur de 0,9 Hz.

Cette exemplification nous a offert l'opportunité d'étendre nos conditions de synthèse de thiochroman-4-ols à d'autres allènes appauvris en électrons. Les résultats sont globalement positifs, avec toutefois un bémol pour le faible rendement (23%) obtenu pour le dérivé phosphoré **19**.

Dans une dernière étape de notre étude méthodologique, nous avons abordé deux modifications structurales des thiochromanes, par le biais de dérivatisations. Les résultats sont décrits ci-après.

III–8) Post-fonctionnalisation

Dans le cadre de cette approche de dérivatisation, nous avons sélectionné le thiochromane (**E**)**10ba**, comme composé de départ. En effet, nous avons à disposition une quantité importante de ce composé (1,75 g), obtenue précédemment sur une expérience visant à valider la compatibilité de la méthodologie avec une montée en échelle. Ce stock nous a offert la flexibilité d'expérimenter différentes conditions. Nous avons choisi de convertir le sulfure du thiochromane en sulfone et sulfoximine. De manière générale, ces deux fonctions chimiques soufrées jouent un rôle significatif en chimie médicinale en raison de leur polyvalence et de leur impact sur les propriétés pharmacologiques des composés dans lesquels ils sont présents. Les principales raisons sont une meilleure stabilité métabolique et des propriétés de donneur et accepteur de liaisons hydrogène.⁴⁴

III-8.1) Oxydation en sulfone

Pour la conversion du sulfure en sulfone, nous avons employé des conditions classiques d'oxydation avec le *m*-CPBA.⁴⁵ Le thiochromane (**E**)**10ba**, en solution dans le dichlorométhane, a été mis en réaction à 0 °C avec deux équivalents du peracide. Le mélange réactionnel a été ensuite agité pendant 16 heures à température ambiante. Le spectre RMN ¹H a révélé un seul jeu de signaux correspondant au produit attendu. De plus, la stéréochimie *E* a été préservée, et un couplage à longue distance ⁵*J* entre le CH₂ et le méthyle d'une valeur de 1,5 Hz a également été observé. Le dioxyde de thiochromane (**E**)**20** a été aisément isolé après une purification par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 62%.

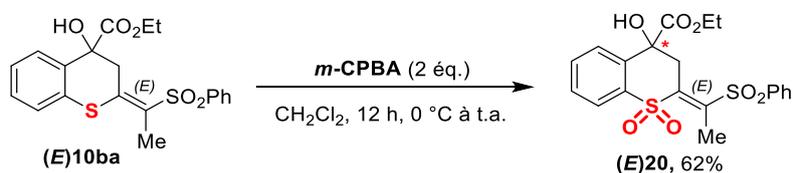


Schéma 114

⁴⁴ (a) Lücking, U. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201993. (b) Sinha, A. K.; Equbal, D.; Rastogi, S. K.; Kumar, S.; Kumar, R. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100744. (c) Alam, A.; Shimada, K.; Jahan, A.; Khan, W.; Bhuiyan, M. H.; Alam, M. S.; Matin, M. M. *Nat. Prod. Chem. Res.* **2018**, *6*, 350. (d) Frings, M.; Bolm, C.; Blum, A.; Gnamm, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 225–245.

⁴⁵ Huang, M.; Man Tang, M.; Hu, J.; Stephen A. Westcott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 395–398.

III-8.2) Conversion en sulfoximine

Pour la deuxième post-fonctionnalisation envisagée, nous nous sommes appuyés sur des travaux de sulfoximation issus de notre groupe, publiés par V. Reboul.^{46a} Ce dernier a développé un protocole performant qui permet la synthèse directe de sulfoximines à partir des sulfures analogues. Il est important de noter que la réaction de sulfoximation génère un centre sulfuré stéréogène. Comme le thiochromane précurseur (**E**)**10ba** possède déjà un carbone asymétrique, il y a la possibilité de générer des diastéréoisomères. Nous avons appliqué les conditions standards de sulfoximation sur le thiochromane (**E**)**10ba**. Ainsi, le précurseur a été mis en réaction avec 4 équivalents de PIDA et 3 équivalents de carbamate d'ammonium dans le méthanol à température ambiante (Schéma 115). Après quatre heures de réaction, le spectre de RMN ¹H du produit brut a montré la formation de la sulfoximine désirée (**E**)**21**.

Deux diastéréoisomères de (**E**)**21** ont été détectés dans un rapport 59:41. Nous pensons que la configuration *E* de la double liaison a été préservée au cours de la sulfoximation et que ces composés sont des épimères au niveau de l'atome de soufre. De manière générale, les réactions de sulfoximation de sulfures ne sont pas hautement diastéréosélectives.⁴⁷ Même si la diastéréosélectivité est décevante, les deux isomères de la sulfoximine (**E**)**21** ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le rendement global est donc de 85%, attestant de l'efficacité de la transformation. A ce stade, nous n'avons pas attribué la stéréochimie aux deux sulfoximines formées. En effet, nos tentatives pour former des monocristaux, compatibles avec une analyse par diffraction des rayons X se sont soldées par des échecs.

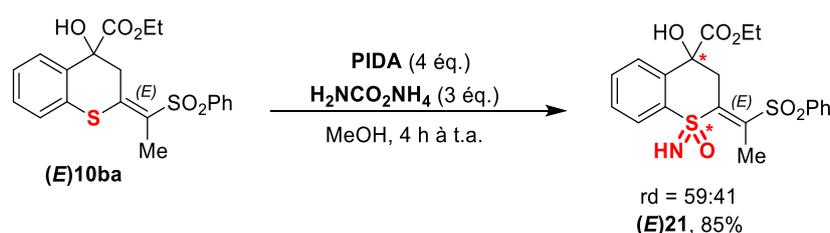


Schéma 115

Le mécanisme de formation d'une sulfoximine à partir du sulfure correspondant est complexe. Il met en jeu la création consécutive des liaisons S=N (sulfimination) et S=O (oxydation). En accord avec la publication de V. Reboul^{46b} (Schéma 116), on peut dégager les étapes suivantes : i) la génération d'ammoniac NH₃ par le biais de la libération d'acide acétique

⁴⁶ (a) Glachet, T.; Franck, X.; Reboul, V. *Synthesis* **2019**, 51, 971–975. (b) Lohier, J. F.; Glachet, T.; Marzag, H.; Gaumont, A. C.; Reboul, V. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2064–2067.

⁴⁷ Luisi, R.; Bull, J. A. *Molecules* **2023**, 28, 1120.

suite à un échange de ligand du PIDA avec le méthanol et réaction subséquente avec le carbamate d'ammonium, ii) la formation de l'iodonitrène **L-M** à partir de l'ammoniac et du PIDA, iii) réaction avec le sulfure pour former l'iodonium sulfimine **21L-M**, iv) réaction avec les anions méthanolate MeO^- ou acétate AcO^- pour générer le λ^6 -sulfanenitrile **21L**, ou **21M** respectivement et enfin v) la formation de la sulfoximine **21** (ou de la sulfoximine acétylée **21'**) après réaction entre le λ^6 -sulfanenitrile et le méthanol.

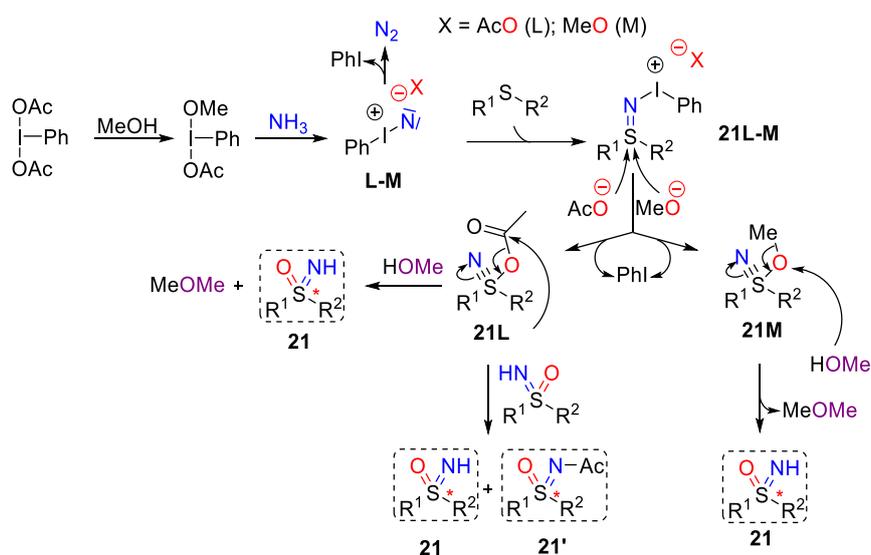


Schéma 116

Conclusion générale et perspectives

Les travaux présentés dans cette thèse visent à développer une réaction d'annélation (4+2) à partir d'allényl sulfones et de thiols aromatiques substitués en *ortho* par un groupement céto-ester pour accéder à des thiochroman-4-ols hautement fonctionnalisés et chiraux (Schéma 117). Les intermédiaires réactionnels impliqués sont des anions allyl sulfones, générés *in situ* par réaction d'un anion sulfuré sur l'atome de carbone central de l'allène. Dans une première approche (Voie A), nous avons envisagé une activation par les ions sulfinate RSO_2^- dans des conditions d'organocatalyse. Une autre stratégie (Voie B) consistait à utiliser directement le thiolate aromatique, introduit en quantité stœchiométrique, comme activateur nucléophile.

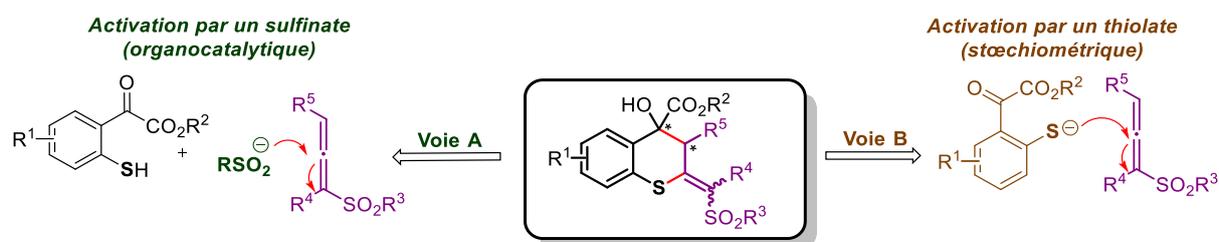


Schéma 117

Dans une étude préliminaire, nous avons abordé en parallèle les deux approches. Cependant, nous avons rapidement abandonné la Voie A, au regard des résultats décevants obtenus. Même les paires d'ions sulfinate ammonium ($\text{RSO}_2^- \text{NR}_4^+$), outils que nous jugeons prometteurs pour cette méthodologie, se sont avérées inadaptées.

En revanche, une preuve de concept a été validée sur un exemple modèle, pour la Voie B, en partant de l'allényl sulfone α -méthylée **3b** (Schéma 118). La réaction a lieu dans le DMF à température ambiante et le thiolate aromatique est généré *in situ* par réduction du disulfure **8a** en présence de rongalite (4 équivalents) et de K_2CO_3 (2 équivalents). Avec un temps de réaction court de 30 minutes, le thiochroman-4-ol **10ba** attendu a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 91:9, dans lequel l'isomère *E* est prépondérant. Après purification sur colonne de gel de silice et séparation des deux isomères géométriques, le rendement global pour la formation de **10ba** est de 90%. Une allényl sulfone non substituée et un analogue γ -méthylé ont également été testés dans les mêmes conditions. Cependant, ces réactions ont conduit à la formation de mélanges complexes. Le résultat très encourageant

acquis dans cette phase exploratoire avec l'allényl sulfone α -méthylée **3b** nous a incité à étudier cette méthodologie d'une manière plus approfondie avec les allènes substitués en *alpha*. Cette étude complète a fait l'objet d'une deuxième partie.

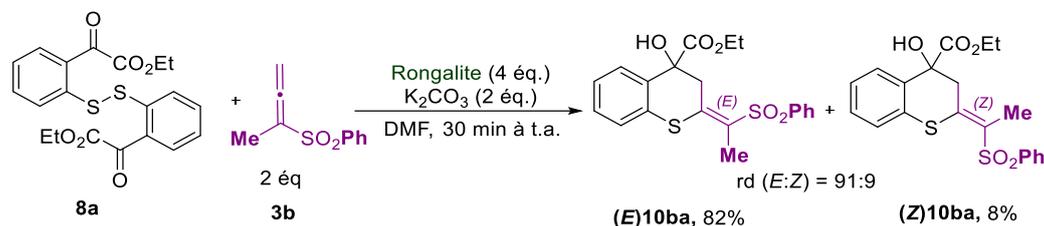


Schéma 118

Dans un premier temps, nous avons entrepris une optimisation du protocole sur la réaction modèle précédente, utilisant l'allényl sulfone **3b** et le disulfure **8a** comme substrats. Nous avons examiné l'influence de la nature du réducteur (le dithionite de sodium a notamment été testé), de la base et de la stœchiométrie de ces réactifs. L'impact du temps de réaction, du solvant et de la concentration du milieu réactionnel a également été abordé. Cependant, aucune de ces modifications n'a permis une amélioration significative des résultats initiaux. Des disulfures diaromatiques symétriques contenant des fonctions aldéhydes et céto-amides en *ortho* ont été testés, mais les réactions ont conduit à la formation de mélanges complexes. Ces résultats démontrent l'importance du motif céto-ester dans l'efficacité du processus.

Nous avons ensuite abordé l'étude de l'étendue et des limites de la méthodologie, au travers de la variation des partenaires de la réaction (Schéma 119). Nous avons ainsi préparé différentes allényl sulfones α -substituées, à partir des alcools propargyliques et des chlorures de sulfinyle appropriés, selon des protocoles décrits, bien maîtrisés au laboratoire. Les disulfures diaromatiques ont été synthétisés par une séquence impliquant l'ouverture de thioisatines par un alcool, suivie d'une oxydation *in situ* du thiolate intermédiaire. Une optimisation des conditions opératoires a été nécessaire et nous avons montré que le PIDA était un oxydant approprié (au lieu de la Chloramine-T utilisée initialement). Il faut toutefois souligner que la préparation de ces disulfures a été ralentie par des problèmes de synthèse des thioisatines précurseurs. Ces difficultés ne pouvaient être anticipées au regard des antécédents de la bibliographie.

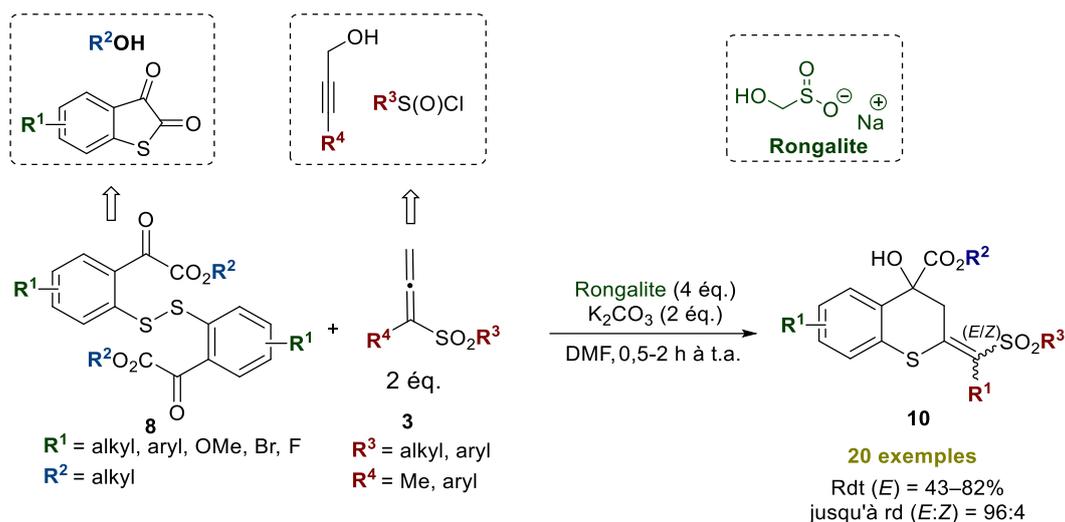


Schéma 119

L'exemplification, avec la panoplie d'allényl sulfones et de disulfures en notre possession, a permis l'obtention de 20 thiochromanes **10** différents (Schéma 119). Ces hétérocycles ont été systématiquement obtenus sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, *E* (majoritaire) et *Z* (minoritaire). Les rapports diastéréoisomériques peuvent atteindre la valeur 96:4. Ces deux isomères sont facilement séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. Néanmoins, nous avons rencontré des difficultés à isoler les isomères minoritaires *Z* avec une pureté que nous jugions satisfaisante (coélution avec des produits parasites). En outre, en raison des faibles quantités isolées, de l'ordre de quelques milligrammes, nous n'avons pas tenté de purifications supplémentaires de ces isomères. Les rendements obtenus ont donc été donnés uniquement pour l'isomère *E* et ils varient de 43 à 82%. La stéréochimie a été attribuée, sur trois exemples, par le biais de clichés de diffraction des rayons X (DRX). Nous avons réussi à obtenir des monocristaux pour les isomères *E* (majoritaires) des hétérocycles **10fa** et **10bh** et pour l'isomère *Z* (minoritaire) de **10ba**. Pour les autres hétérocycles, nous nous sommes appuyés sur des observations homogènes de facteurs de rétention en CCM et de données de RMN ^1H pour les deux isomères. En effet, l'isomère *E* montre un déblindage des pics, tandis que l'isomère *Z* présente un blindage dans la majorité des cas. De plus, la constante de couplage à longue distance, 5J , pour le CH_2 aromatique du thiochromane est systématiquement observée pour l'isomère *E*. Pour l'isomère *Z*, cette constante est moins fréquemment observée.

Nous avons ensuite abordé la version énantiosélective de la méthodologie, tout en sachant que son développement ne serait pas trivial. Nous avons ainsi testé les sels d'ammonium énantio-purs commerciaux CD(*O*-Allyl)*N*-Anthr et CD(OH)*N*-Anthr, en remplaçant le solvant

de la réaction par l'acétonitrile. Malheureusement, les excès énantiomériques ont été inexistantes pour les conditions testées.

Le processus a ensuite été étendu avec succès à d'autres allènes appauvris en électrons substitués en *alpha* par un méthyle (Schéma 120). A partir de l'allénoate **14** (GEA = CO₂Me), de l'allénone **15** [GEA = C(O)Ph] et de l'allényl oxyde de phosphine **16** [GEA = P(O)Ph₂], les thiochromanes attendus **17–18** ont été obtenus avec des rendements variant de 23 à 88%. Pour les composés **17** (GEA = CO₂Me) et **18** [GEA = C(O)Ph], les rapports diastéréoisomériques sont respectivement de 80:20 et de 60:40. Pour le dérivé phosphoré **19** [GEA = P(O)Ph₂], seul l'isomère *E* a été détecté.

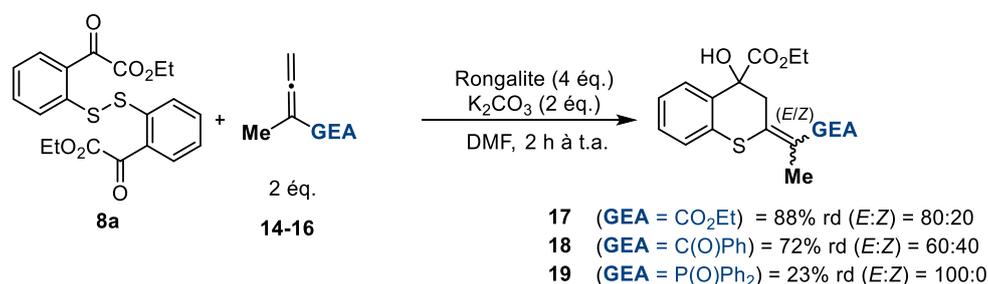


Schéma 120

Une étape de post-fonctionnalisation a également été réalisée avec succès sur le thiochroman-4-ol **10ba** (Schéma 121). Nous avons ainsi converti d'une manière efficace la fonction sulfure de l'hétérocycle en sulfone **20** et sulfoximine **21** correspondantes, ce qui élargit la diversité structurale des molécules cibles.

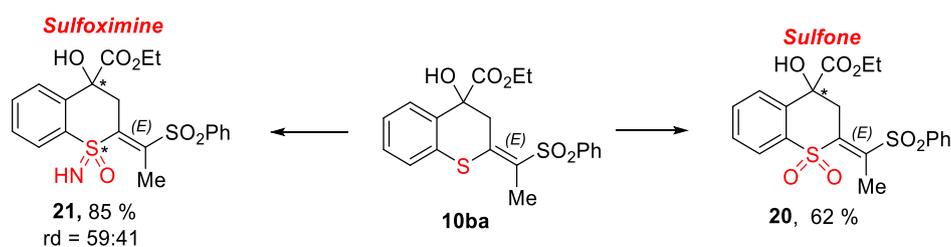


Schéma 121

Enfin, nous avons proposé un mécanisme afin d'interpréter la formation des thiochroman-4-ols et la stéréosélectivité observée en faveur de la configuration *E* du motif vinyl sulfone exocyclique. La réactivité proposée de l'anion allyl sulfone par l'atome de carbone en *gamma* constitue une originalité du processus (la plupart des exemples décrits mettent en jeu une réactivité par l'atome en *alpha*) (Schéma 122). Pour la conversion initiale du disulfure diaromatique en thiolate correspondant en présence de rongalite et de K₂CO₃, nous nous sommes appuyés sur les étapes proposées d'une manière récurrente dans la bibliographie,

mettant en jeu à la fois des espèces radicalaires et ioniques. Des études complémentaires devront être effectuées pour confirmer ces hypothèses.

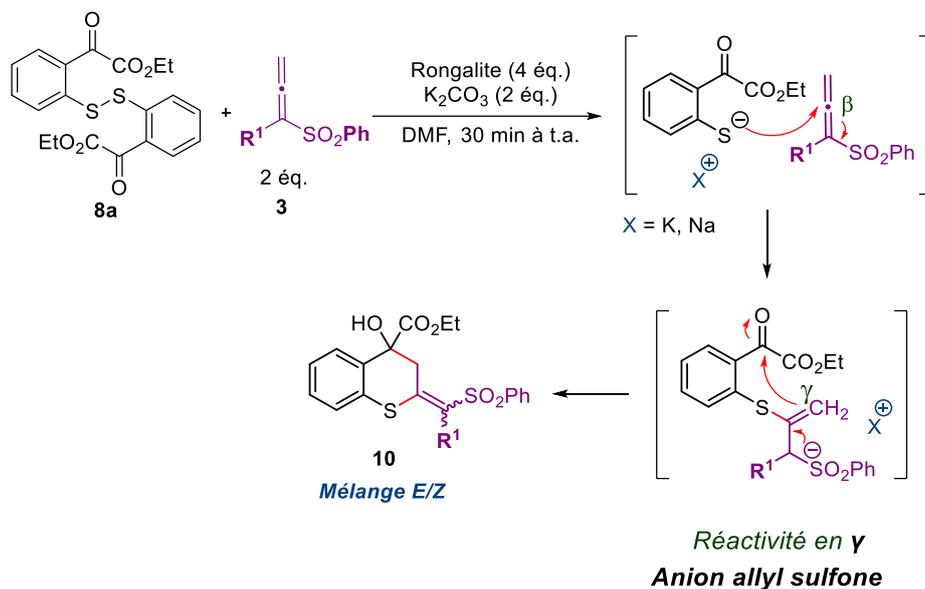


Schéma 122

Globalement, l'approche que nous avons développée possède de nombreux atouts : facilité de mise en œuvre (tous les réactifs sont introduits dès le début de la réaction), conditions douces, temps de réaction courts, rendements bons à excellents et pas d'érosion de l'efficacité du processus lors d'une montée en échelle sur un exemple qui a permis d'accéder à presque 2 g de thiochroman-4-ol. Par ailleurs, nous pouvons souligner que notre méthodologie est plus complexe que la plupart des exemples décrits précédemment avec les systèmes rongalite/base en présence de disulfures. En effet, elle ne se limite pas à la création d'une liaison unique carbone-soufre. Le processus met en jeu la création subséquente d'une liaison carbone-carbone au travers d'une addition nucléophile intramoléculaire (Schéma 122). Par ailleurs, il y a un aspect stéréochimique, notamment avec le contrôle de la stéréochimie de la double liaison exocyclique et le composé final est hautement fonctionnalisé.

L'ensemble de ces résultats ouvre la voie à des perspectives avec l'exploitation des disulfures diaromatiques que nous avons utilisés dans d'autres réactions. Nous pensons notamment à l'utilisation d'un alcène appauvri en électrons à la place d'une allényl sulfone (Schéma 123). Un résultat préliminaire a été obtenu avec l'acrylate de méthyle (2 équivalents) et le disulfure dicarboxylé **8a** (1 équivalent), en présence de la combinaison rongalite/ K_2CO_3 . Après réaction dans le DMF à température ambiante pendant 30 minutes, le thiochroman-4-ol **22** a été isolé avec un rendement de 60%. Un seul de jeu signaux étant observé sur le spectre de RMN 1H , ce résultat laisse penser que le processus est totalement diastéréosélectif.

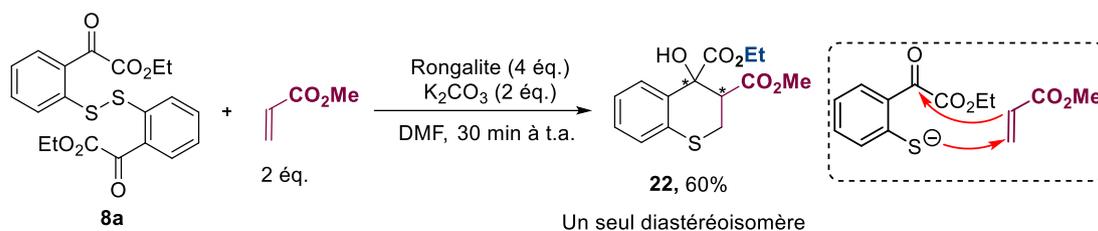


Schéma 123

Un deuxième développement consiste en la formation *in situ* des thiolates, non plus par réduction des disulfures correspondants, mais par ouverture directe des thioisatines en présence d'un alcoolate. Un exemple a été validé avec la thioisatine **7a** et l'allényl sulfone α -méthylée **3b**. En présence d'une quantité catalytique (21 mol%) d'éthanolate de sodium prélevée dans une solution commerciale de concentration 3M dans l'éthanol, le thiochroman-4-ol **10ba** a été obtenu après 30 minutes de réaction à température ambiante avec un rendement de 78% et un rapport diastéréoisomérique *E:Z* de 92:8. Ces résultats ouvrent la voie à une autre approche qui évite l'étape de formation du disulfure, aussi à partir de la thioisatine.

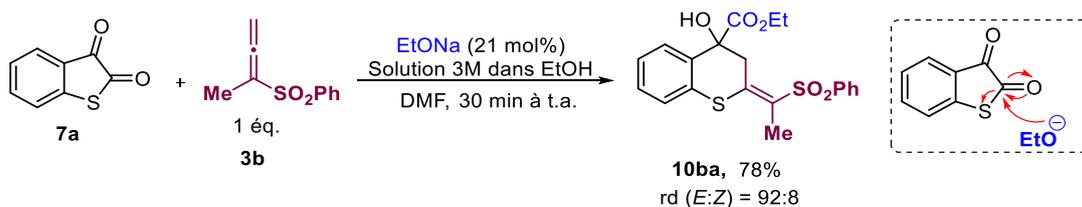


Schéma 124

Experimental Section

I. Material and general procedures

Dry THF, Et₂O, CH₂Cl₂, acetonitrile and toluene were displayed by a PURESOLV™ apparatus developed by Innovative Technology Inc. All other reagents and solvents were used as received from commercial sources. Column chromatography was carried out on Merck silica gel Geduran Si 60 (0.040–0.063 nm) or with an Interchim puriFlash® XS 520 Plus instrument. The purification involved standard silica column particles with a size of 50 micrometers, specifically identified as IR-50SI-F0080-R (gradient elution systems used in this case).

Thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 (1.1 mm, Merck) with spot detection under UV light and/or through KMnO₄ oxidation. Melting points (mp) were obtained on an Electrothermal IA9000 capillary apparatus and are uncorrected.

NMR spectra were obtained on Bruker Avance 500 or Bruker Avance Neo 600 spectrometers. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm). The chemical shifts are calibrated to TMS (δ H 0.00) or residual proton and carbon resonance of the solvent CDCl₃ (δ H 7.26 and δ C 77.16). ¹⁹F and ³¹P chemical shifts are referred to external references. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used to designate the multiplicity of the signals: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; quint = quintuplet; sext = sextuplet; sept = septuplet; m = multiplet; br = broad; app = apparent and combinations thereof.

Nucleus	Gyromagnetic ratio γ ($10^7 \cdot \text{rad} \cdot \text{T}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	Natural abundance (%)	Spin	Reference
¹ H	26.75	99.9	$1/2$	TMS
¹³ C	6.73	1.1	$1/2$	TMS
¹⁹ F	25.2	100	$1/2$	CFCl ₃
³¹ P	10.84	100	$1/2$	H ₃ PO ₄

Table 1: NMR properties of selected nuclei.

IR spectra were recorded on an ATR Spectrum One Perkin Elmer. Wavenumbers are quoted in cm⁻¹. HRMS spectra were recorded on a Waters QTOF Micro instrument or a Xevo

G2-XS QToF Waters instrument. X-ray diffraction experiments were performed with graphite-monochromatized Mo $K\alpha$ radiation on a Bruker–Nonius Kappa CCD area detector diffractometer. Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC equipped with a photodiode array detector (200–400 nm) and a Phenomenex Lux 5u Cellulose-2 column (5 mm; size 250 × 4.6 mm).

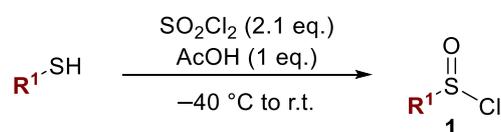
The allenyl sulfone **3a** is not described in this experimental section. We had enough quantities in our stock to run the reaction with this compound. Furthermore, the description of chroman-4-ols **5da** and **5db** was not conducted as they were not isolated with a satisfactory purity.

II. Synthesis of precursors

II–1) Synthesis of allenyl sulfones

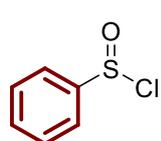
II-1.1) Preparation of sulfinyl chlorides¹

General procedure from thiols



A solution of thiol (1 eq.) and acetic acid (1 eq.) was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Sulfuryl chloride (2.1 eq.) was added dropwise to the frozen mixture, during which time gas evolution began. When the addition was completed, the reaction mixture was stirred for 30 minutes at $-40\text{ }^\circ\text{C}$, slowly warmed to room temperature and then stirred for 3 additional hours. The solution was concentrated under reduced pressure (without warming because of explosion risks)² to give the desired sulfinyl chloride **1** in quantitative yield. The product was immediately used in the next step, without further purification.

Benzenesulfinyl chloride (**1a**)¹



According to the *general procedure*, sulfinyl chloride **1a** was obtained from thiophenol ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, 2.5 mL, 25 mmol), acetic acid (1.4 mL, 25 mmol) and sulfuryl chloride (4.2 mL, 52.5 mmol). Quantitative yield. Yellow oil.

¹ Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2696–2706.

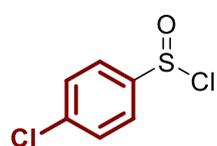
² (a) Herrmann, R.; Youn, J.-H. *Synthesis* **1987**, 72–73. (b) Youn, J.-H.; Herrmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1493–1494.

CAS RN: 4972-29-6.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89–7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.66–7.58 (m, 3H, H_{Ar}).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 148.7 (C_{qAr}), 133.8 (C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 123.8 (2C_{Ar}).

4-Chloro-benzenesulfinyl chloride (1b)³



According to the *general procedure*, sulfinyl chloride **1b** was obtained from 4-chlorothiophenol (R¹ = **4-ClC₆H₄**, 2.5 g, 12.9 mmol), acetic acid (0.7 mL, 12.9 mmol) and sulfuryl chloride (2.2 mL, 27.1 mmol). Quantitative yield.

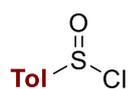
Yellow oil.

CAS RN: 2901-92-0.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84–7.81 (m, 2H, H_{Ar}), δ 7.61–7.57 (m, 2H, H_{Ar}).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 140.2 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 125.3 (2C_{Ar}).

4-Methyl-benzenesulfinyl chloride (1c)⁴



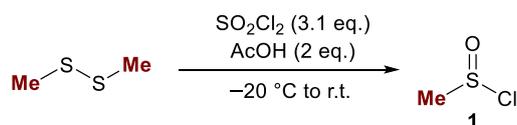
According to the *general procedure*, sulfinyl chloride **1c** was obtained from 4-methylthiophenol (R¹ = **Tol**, 2.7 g, 22 mmol), acetic acid (1.2 mL, 22 mmol) and sulfuryl chloride (3.7 mL, 45.6 mmol). Quantitative yield. Yellow oil.

CAS RN: 10439-23-3.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63–7.61 (m, 2H_{Ar}), 7.26–7.24 (m, 2H_{Ar}), 2.32 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 145.8 (C_{Ar}), 145.0 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 123.9 (2C_{Ar}), 21.8 (CH₃).

Methanesulfinyl chloride (1d)^{2b}



A solution of dimethyl disulfide (3 mL, 33.8 mmol, 1 eq.) and acetic acid (3.9 mL, 67.5 mmol, 2 eq.) was cooled to –20 °C. Sulfuryl chloride (8.5 mL, 104 mmol, 3.1 eq.) was added dropwise to the frozen mixture. When the addition was completed, the reaction mixture was stirred for 30 minutes at –20 °C, slowly warmed to room temperature and then stirred for 2 additional hours. The solution was concentrated under reduced pressure (without warming;

³ Schwan, A. L.; Strickler, R. R.; Dunn-Dufault, R.; Brillon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1643–1654.

⁴ Fritz, S. P.; Mumtaz, A.; Yar, M.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3156–3164.

reported risks of explosion)² to give the desired sulfinyl chloride **1d** in quantitative yield. The product was immediately used, without further purification. Pale yellow oil.

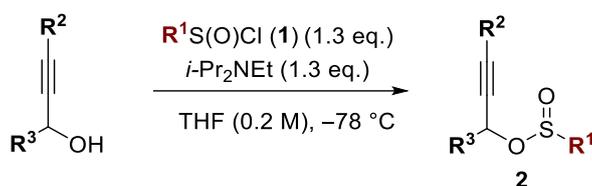
CAS RN: 676-85-7.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.38 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 52.3 (CH₃).

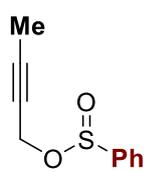
II-1.2) Conversion into sulfinic esters

*General procedure*⁵



Freshly prepared sulfinyl chloride (1.3 eq.) was diluted in THF and the solution was cooled to -78°C . A solution of the appropriate propargylic alcohol (1 eq.) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.3 eq.) in THF (0.2 M) was then added dropwise. After stirring at -78°C for 4 hours, the reaction mixture was quenched with water and extracted 3 times with AcOEt, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel using a gradient from pentane/AcOEt (95:5) to pentane/AcOEt (80:20) to afford the pure sulfinic ester **2**.

Benzenesulfinic acid but-2-yn-1-yl ester (2b)³



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2b** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, 5.4 g, 34 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (5.9 mL, 34 mmol) and 2-butyn-1-ol ($\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 2 mL, 27.2 mmol) in dry THF (135 mL). Yield 65% (3.5 g, 17.8 mmol).

Yellow pale oil.

CAS RN: 32140-57-1.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.4$.

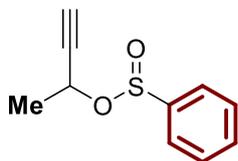
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74–7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54–7.53 (m, 3H, H_{Ar}), 4.59 (dq, ²*J* = 15.6 and ⁵*J* = 2.4 Hz, 1H, OCH), 4.29 (dq, ²*J* = 15.6 and ⁵*J* = 2.4 Hz, 1H, OCH), 1.81 (t, ⁵*J* = 2.4 Hz, 3H, CH₃).

⁵ Hiroi, K.; Kato, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1543–1550.

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 144.3 (C_{qAr}), 132.4 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 125.4 (2C_{Ar}), 85.1 (CH_2), 73.1 (C_{q}), 53.0 (C_{q}), 3.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3053, 2980, 2238 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738, 1572, 1475, 1444, 1131, 911, 699.

Benzenesulfinic acid but-3-yn-2-yl ester (2c)⁶



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2c** was obtained, as a mixture of two diastereoisomers in a 1:1 ratio, from benzenesulfinyl chloride **1a** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, 5.4 g, 34 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (5.9 mL, 34 mmol) and 2-butyn-1-ol ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 2.2 mL, 27.2 mmol), in 120 mL (0.2 M) of dry THF. Yield 96% (5.1 g, 26.1 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 55136-82-8.

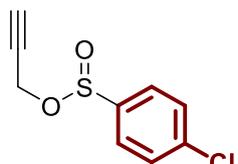
TLC (AcOEt/pentane, 90:10) $R_f = 0.38$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74–7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 5.02 (m, 1H, OCH), 2.65 (d, $^4J = 2.2$, 0.5H, CH), 2.38 (d, $^4J = 2.2$, 0.5H_b, CH), 1.59 (d, $^3J = 6.7$, 1.5H_a, CH_3), 1.53 (d, $^3J = 6.7$, 1.5H_b, CH_3).

^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 145.3 (0.5 C_{aAr}), 144.6 (0.5 C_{bAr}), 136.7 (0.5 C_{aAr}), 132.4 (0.5 C_{bAr}), 129.1 (C_{bAr}), 129.0 (C_{aAr}), 125.5 (C_{aAr}), 125.1 (C_{bAr}), 82.2 (0.5 C_{aQ}), 81.9 (0.5 C_{bQ}), 75.3 (0.5 C_{aH}), 74.7 (0.5 C_{bH}), 64.3 (0.5 C_{aH}), 62.2 (0.5 C_{bH}), 23.8 (1.5 C_{bH_3}), 23.0 (1.5 C_{aH_3}).

IR (cm^{-1}) ν : 3290, 2989, 2117 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738, 1445, 1328, 1135, 1019, 895, 687.

4-Chloro-benzenesulfinic acid 2-propyn-1-yl ester (2d)⁷



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2d** was obtained from 4-chloro-benzenesulfinyl chloride **1b** ($\text{R}^1 = \text{4-ClC}_6\text{H}_4$, 4.8 g, 25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (4.4 mL, 25 mmol) and 2-propyn-1-ol ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 1.2 mL, 20 mmol) in dry THF (112 mL). Yield 90% (3.9 g, 18 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 2935933-71-2.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.48$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70–7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 4.60 (dq, $^2J = 15.6$ and $^5J = 2.4$ Hz and, 1H, OCH), 4.34 (dq, $^2J = 15.6$ and $^5J = 2.4$ Hz and, 1H, OCH), 2.50 (t, $^5J = 2.4$ Hz, 1H, CH).

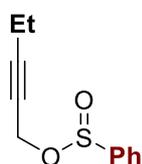
⁶ Braverman, S.; Mechoulam, H. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 3883–3890.

⁷ Martzel, T.; *Les ions sulfates en organocatalyse : utilisation pour de nouvelles applications d'allènes en synthèse*, Université de Caen Normandie, 24 Novembre **2016**.

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.7 (C_{qAr}), 139.2 (C_{qAr}), 129.5 (2C_{Ar}), 127.0 (2C_{Ar}), 77.4 (C_{q}), 76.6 (CH), 52.0 (OCH_2).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3234, 2126 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1571, 1471, 1383, 1125, 1086, 737, 922, 585.

Benzenesulfinic acid pent-2-yn-1-yl ester (**2e**)⁸



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2e** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** ($R^1 = \text{Ph}$, 4 g, 25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (4.3 mL, 25 mmol) and 2-pentyn-1-ol ($R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 1.9 mL, 20 mmol) in dry THF (100 mL). Yield 82% (3.6 g, 17.5 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 2058075-04-8.

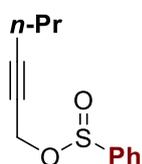
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.68$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74–7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55–7.53 (m, 3H, H_{Ar}), 4.60 (dt, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.1$ Hz, 1H, OCH), 4.31 (dt, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.1$ Hz, 1H, OCH), 2.17 (tq, $^5J = 2.2$ and $^2J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.08 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 144.4 (C_{qAr}), 132.4 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 125.4 (2C_{Ar}), 90.7 (C_{q}), 73.3 (C_{q}), 53.0 (OCH_2), 13.5 (CH_2), 12.6 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3060, 2937, 2237 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738, 1477, 1445, 1360, 1130, 907, 688.

Benzenesulfinic acid hex-2-yn-1-yl ester (**2f**)⁸



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2f** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** ($R^1 = \text{Ph}$, 4 g, 25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (4.3 mL, 25 mmol) and 2-hexyn-1-ol ($R^2 = n\text{-Pr}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 2.2 mL, 20 mmol) in dry THF (110 mL). Yield 82% (3.6 g, 16.4 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 2058075-05-9.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.68$.

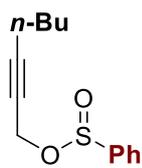
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74–7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55–7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 4.61 (dt, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.2$ Hz, 1H, OCH), 4.32 (dt, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.2$ Hz, 1H, OCH), 4.31 (tt, $^3J = 7.0$ and $^5J = 2.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.48 (sext, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 0.94 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 144.4 (C_{qAr}), 132.4 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 125.4 (2C_{Ar}), 89.4 (C_{q}), 74.1 (C_{q}), 53.1 (OCH_2), 21.8 (CH_2), 20.8 (CH_2), 13.5 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2963, 2233 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738, 1445, 1361, 1131, 909, 689, 580.

⁸ Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Gaumont, A.-C.; Brière, J.-F.; Perrio, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 96–106.

Benzenesulfinic acid hept-2-yn-1-yl ester (2g).(New)



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2g** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** ($R^1 = \text{Ph}$, 502 mg, 3.1 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.6 mL, 3.1 mmol) and 2-heptyn-1-ol ($R^2 = n\text{-Bu}$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, 0.5 mL, 4 mmol) in dry THF (20 mL). Yield 94% (700 mg, 3 mmol).

Pale oil.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.87$.

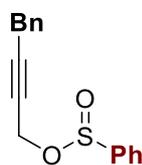
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75–7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56–7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 4.62 (dt, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.2$ Hz, 1H, OCH), 4.32 (dt, $^2J = 15.1$ and $^5J = 2.2$ Hz, 1H, OCH), 2.18 (tt, $^3J = 7.0$ and $^5J = 2.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.48–1.42 (m, 2H, CH_2), 1.40–1.32 (m, 2H, CH_2), 0.90 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 144.5 (C_{qAr}), 132.4 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 125.5 (2C_{Ar}), 89.6 (C_{q}), 73.9 (C_{q}), 53.1 (OCH₂), 30.5 (CH_2), 22.0 (CH_2), 18.8 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2931, 2232 (C \equiv C), 1735, 1445, 1360, 1138, 915, 752, 700, 457.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$ [(M+H)⁺]: 237.0949, found: 237.0942.

Benzenesulfinic acid 4-phenyl-but-2-yn-1-yl ester (2h)⁸



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2h** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** ($R^1 = \text{Ph}$, 571 mg, 6.8 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (878 g, 6.8 mmol) and 4-phenylbut-2-yn-1-ol ($R^2 = \text{Bn}$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, 1 mL, 6.8 mmol) in dry THF (50 mL). Yield 96% (1.8 g, 6.5

mmol). Pale yellow oil.

CAS RN: 2058075-06-0.

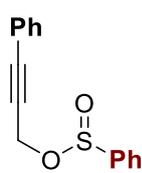
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.33$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73–7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53–7.44 (m, 3H, H_{Ar}), 7.32–7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 4.65 (dt, $^2J = 15.2$ and $^5J = 2.2$, 1H, OCH), 4.37 (dt, $^2J = 15.2$ and $^5J = 2.2$, 1H, OCH), 3.57 (br s, 2H, CH_2Ph).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.27 (C_{qAr}), 135.90 (C_{qAr}), 132.40 (C_{Ar}), 132.40 (C_{Ar}), 129.10 (2C_{Ar}), 128.58 (2C_{Ar}), 127.91 (2C_{Ar}), 126.79 (1C_{Ar}), 126.79 (1C_{Ar}), 125.36 (2C_{Ar}), 86.67 (C_{q}), 76.08 (C_{q}), 52.78 (OCH₂), 25.17 (CH_2Ph).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3058, 2226 (C \equiv C), 1490, 1443, 1358, 1130, 982, 909, 752, 686.

Benzenesulfinic acid 3-phenyl-prop-2-yn-1-yl ester (2i)⁸



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2i** was obtained from benzenesulfinyl chloride **1a** ($R^1 = \text{Ph}$, 3.1 g, 19.6 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (3.4 mL, 19.6 mmol) and 3-phenyl-2-propyn-1-ol ($R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, 1.9 mL, 15.6 mmol) in dry THF (80 mL). Yield 82% (3.3 g, 12.8

mmol). Light yellow oil.

CAS RN: 870776-80-0.

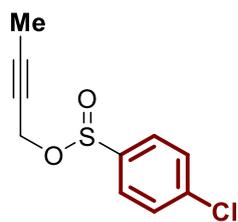
TLC (AcOEt/pentane, 05:95) $R_f = 0.38$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57–7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40–7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 4.62 (d, ² $J = 15.5$ Hz, 1H, OCH), 4.32 (d, ² $J = 15.5$ Hz, 1H, OCH).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 144.3 (C_{qAr}), 132.6 (C_{Ar}), 132.0 (2C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.4 (2C_{Ar}), 125.5 (2C_{Ar}), 122.0 (C_{qAr}), 88.0 (C_q), 82.9 (C_q), 52.7 (OCH₂).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3057, 2219 (C≡C), 1738, 1490, 1443, 1358, 1132, 915, 756, 464.

4-Chloro-benzenesulfinic acid but-2-yn-1-yl ester (2j). (New)



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2j** was obtained from 4-chloro-benzenesulfinyl chloride **1b** ($R^1 = \text{4-ClC}_6\text{H}_4$, 2.5 g, 12.9 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (2.2 mL, 12.9 mmol) and 2-butyn-1-ol ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, 0.8 mL, 10.3 mmol) in dry THF (52 mL). Yield 80% (2.3 g, 10.3 mmol). White solid, mp: 30–31 °C

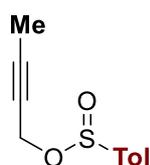
TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.8$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 4.58 (dq, ² $J = 15.1$ and ⁵ $J = 2.3$ Hz and, 1H, OCH), 4.34 (dq, ² $J = 15.1$ and ⁵ $J = 2.3$ Hz and, 1H, OCH), 1.81 (t, ⁵ $J = 2.5$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 143.0 (C_{qAr}), 138.9 (C_{qAr}), 129.5 (2C_{Ar}), 127.0 (2C_{Ar}), 85.4 (C_q), 73.0 (C_q), 53.3 (OCH₂), 3.8 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2918, 2243 (C≡C), 1572, 1470, 1359, 1126, 1075, 1007, 901, 575.

4-Methyl-benzenesulfinic acid but-2-yn-1-yl ester (2k)⁹



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2k** was obtained from 4-methyl-benzenesulfinyl chloride **1c** ($R^1 = \text{Tol}$, 3.78 g, 22 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (3.8 mL, 22 mmol) and 2-butyn-1-ol ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = H$,

⁹ Harmata, M.; Huang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 972–974.

$R^4 = H$, 1.3 mL, 17 mmol) in dry THF (85 mL). Yield 83% (3.3 g, 15.9 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 1114903-76-2.

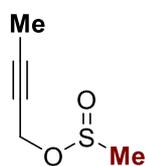
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.87$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62–7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34–7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 4.57 (dq, $^2J = 15.0$ and $^5J = 2.3$ Hz and, 1H, OCH), 4.26 (dq, $^2J = 15.0$ and $^5J = 2.3$ Hz and, 1H, OCH), 2.41 (s, 3H, CH_3), 1.81 (t, $^5J = 2.3$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C } \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.1 (C_{qAr}), 141.4 (C_{qAr}), 129.8 (2C_{Ar}), 125.4 (2C_{Ar}), 84.9 (C_{q}), 73.2 (C_{q}), 52.7 (OCH_2), 21.6 (CH_3), 3.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2921, 2239 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1738, 1596, 1444, 1364, 1132, 1080, 915, 711.

Methanesulfinic acid but-2-yn-1-yl ester (**2l**)⁸



According to the *general procedure*, sulfinic ester **2l** was obtained from sulfinyl chloride **1d** ($R^1 = \text{Me}$, 2.5 g, 25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (4.3 mL, 25 mmol) and 2-butyn-1-ol ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, 1.5 mL, 20 mmol) in dry THF (100 mL). Yield 80% (2.1 g, 16 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 2058075-07-1.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.11$.

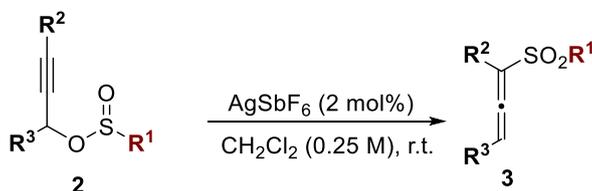
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.61 and 4.54 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 15.4$ Hz and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 2.4$ Hz, 1H each, OCH_2), 2.67 (s, 3H, CH_3), 2.15 (t, $^5J = 2.4$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C } \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 85.2 (CH_2), 73.3 (C_{q}), 55.7 (OCH_2), 44.4 (CH_3), 3.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2922, 2233 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1653, 1407, 1302, 1083, 979, 918, 811, 463.

II-1.3) Rearrangement into allenyl sulfones

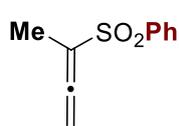
General procedure⁹



Sulfinic acid ester **2** was diluted in dry dichloromethane (0.25 M) and silver hexafluoroantimonate AgSbF_6 (2 mol%) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature, until disappearance of the starting material monitored by TLC. After concentration under reduced pressure, The crude product was then purified by column chromatography on

silica gel using a gradient from pentane/AcOEt (95:5) to pentane/AcOEt (75:25) to afford the pure allenyl sulfone **3**.

3-Phenylsulfonyl-buta-1,2-diene (3b)⁵



According to the *general procedure*, allene **3b** was obtained from sulfinic ester **2b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 3.5 g, 17.8 mmol) and AgSbF_6 (122 mg, 0.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 (60 mL). Yield 88% (3.1 g, 15.9 mmol).

Colorless oil.

CAS RN: 13603-90-2.

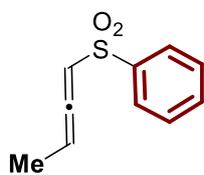
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.16$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.89–7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63–7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 5.30 (q, $^5J = 3.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.92 (t, $^5J = 3.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 208.7 (C_q), 139.7 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 133.6 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 128.1 (2C_{Ar}), 108.2 (C_q), 83.1 (CH_2), 13.6 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3068, 2993, 1965 (C=C=C), 1934, 1737, 1581, 1447, 1311, 1147, 862.

1-(Phenylsulfonyl)-buta-1,2-diene (3c)¹⁰



According to the *general procedure*, allene **3c** was obtained from sulfinic ester **2c** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$, 4.9 g, 25 mmol) and AgSbF_6 (171 mg, 0.5 mmol) in 100 mL (0.25 M) of dry dichloromethane. Yield 97%, (4.8 g, 24.3 mmol). White solid, **mp**: 88–90 °C. (Litt¹¹ **mp**: 88–89 °C).

CAS RN: 55136-85-1.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.15$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.81–7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53–7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45–7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 6.08 (dq, $^5J = 3.0$ and $^4J = 6.0$, 1H, CH), 5.74 (dq, $^4J = 6.0$ and $^3J = 7.5$, 1H, CHCCH_3), 1.70 (dd, $^5J = 3.0$ and $^3J = 7.5$, 3H, CH_3).

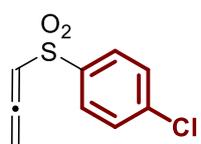
^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 206 (C_q), 141.3 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 133.5 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 127.54 (2C_{Ar}), 100.5 (CH), 96.1 (CH), 13.0 (CH_3).

IR (cm^{-1}): ν 3018, 1953 (C=C=C), 1738, 1584, 1446, 1306 (SO_2), 1144, 1083, 848, 594.

¹⁰ Cadiot, P.; Poucelot, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3016–3024.

¹¹ Zhou, C.; Fang, Z.; Fu, C.; Ma, S. *Synthesis* **2009**, 2887–2890

1-(4-Chloro-phenylsulfonyl)-propa-1,2-diene (**3d**)¹²



According to the *general procedure*, allene **3d** was obtained from sulfinic ester **2d** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 3.7 g, 17.2 mmol) and AgSbF_6 (118.3 mg, 0.34 mmol) in dry CH_2Cl_2 (65 mL). Yield 92% (3.4 g, 15.8 mmol). White solid, **mp**: 49–50 °C. (Litt⁷ **mp**: 49 °C).

CAS RN: 42104-10-9.

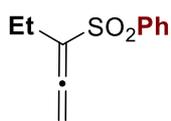
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.16$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.24 (t, $^4J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.90 (d, $^4J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 209.6 (C_q), 140.4 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 139.7 (C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 129.8 (2C_{Ar}), 100.9 (CH), 84.4 (CH_2).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3019, 2992, 1961 (C=C=C), 1476, 1311 (SO_2), 1146, 1084, 750, 577, 464.

3-Phenylsulfonyl-penta-1,2-diene (**3e**)⁸



According to the *general procedure*, allene **3e** was obtained from sulfinic ester **2e** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 2.1 g, 9.5 mmol) and AgSbF_6 (130 mg, 0.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 (40 mL). Yield 95% (1.9 g, 9.0 mmol). Colorless oil.

CAS RN: 2058075-10-6.

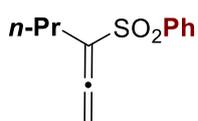
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.42$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88–7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 5.37 (t, $^5J = 3.8$ Hz, 3H, CH_2), 2.24 (tq, $^5J = 3.8$ and $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CCH_2), 1.00 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 207.5 (C_q), 140.1 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 133.5 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 128.1 (2C_{Ar}), 114.9 (C_q), 84.7 (CCH_2), 20.2 (CH_2), 12.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3066, 2971, 1967 (C=C=C), 1738, 1446, 1305, 1149, 1072, 865, 727.

3-Phenylsulfonyl-hexa-1,2-diene (**3f**)⁸



According to the *general procedure*, allene **3f** was obtained from sulfinic ester **2f** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = n\text{-Pr}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 1.4 g, 6.5 mmol) and AgSbF_6 (89 mg, 0.3 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL). Yield 76% (1.1 g, 5.0 mmol).

Colorless oil.

CAS RN: 2058075-12-8.

¹² Hu, F.; Guan, X.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4782–4790.

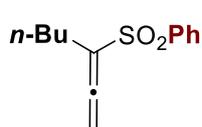
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.39$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88–7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.61 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 5.37 (t, $^5J = 3.5$ Hz, 2H, CCH₂). 2.21–2.17 (m, 2H, CH₂), 1.44 (sext, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 0.85 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 207.8 (C_q), 140.2 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 128.1 (2C_{Ar}), 113.2 (C_q), 84.3 (CCH₂), 28.7 (CH₂), 20.8 (CH₂), 13.4 (CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3066, 2969, 1940 (C=C=C), 1738, 1447, 1306, 1150, 1084, 864, 727.

3-Phenylsulfonyl-hepta-1,2-diene (**3g**)¹³



According to the *general procedure*, allene **3g** was obtained from sulfinic ester **2g** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 590 mg, 2.5 mmol) and AgSbF_6 (28 mg, 0.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL). Yield 85% (503 g, 2.1 mmol). White solid, **mp**: 48–50 °C. (Litt¹³ **mp**: 41–42 °C).

CAS RN: 956468-67-0.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.39$.

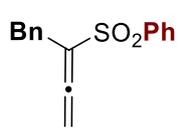
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88–7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63–7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54–7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 5.34 (t, $^5J = 3.6$ Hz, 2H, CCH₂). 2.24–2.20 (m, 2H, CH₂), 1.43–1.37 (m, 2H, CH₂) 1.31–1.24 (m, 2H, CH₂), 0.84 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 207.9 (C_q), 140.3 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 128.2 (2C_{Ar}), 113.5 (C_q), 84.4 (CCH₂), 29.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 22.0 (CH₂), 13.8 (CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3064, 2930, 1948 (C=C=C), 1738, 1445, 1306, 1144, 1083, 879, 682.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NaO}_2\text{S}$ [(M+Na)⁺]: 259.0769, found: 259.0767.

4-Phenyl-3-phenylsulfonyl-buta-1,2-diene (**3h**)⁸



According to the *general procedure*, allene **3h** was obtained from sulfinic ester **2h** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 900 mg, 3.3 mmol) and AgSbF_6 (15.8 mg, 0.05 mmol) in dry CH_2Cl_2 (14 mL). Yield 54% (486 mg, 1.8 mmol).

White solid, **mp**: 46–48 °C.

CAS RN: 154387-68-5.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.3$.

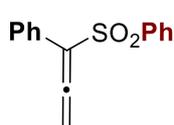
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.84–7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49–7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.05–7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 5.26 (t, $^5J = 3.1$ Hz, 2H, CH₂), 3.60 (t, $^5J = 3.1$ Hz, 2H, CH₂).

¹³ Guo, H.; Ma, S. *Synthesis* **2007**, 2731–2745.

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 208.9 (C_q), 140.4 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 136.4 (C_{Ar}), 133.52 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 128.2 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 113.4 (C_q), 84.7 (CCH_2), 33.7 (PhCH_2).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3072, 2990, 1967 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1739, 1447, 1305, 1144, 1083, 725, 608.

1-Phenyl-1-phenylsulfonyl-propa-1,2-diene (**3i**)⁸



According to the *general procedure*, allene **3i** was obtained from sulfinic ester **2i** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 696 mg, 2.9 mmol) and AgSbF_6 (39.6 mg, 0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (12 mL). Yield 85% (595 mg, 2.3 mmol).

White solid, **mp**: 54–55 °C. (Litt⁸ **mp**: 56 °C).

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.27$.

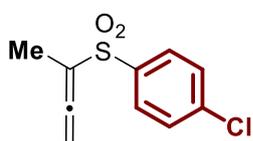
CAS RN: 147644-39-1.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.81–7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57–7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.46–7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31–7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 5.55 (s, 2H, CH_2).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 209.1 (C_q), 140.2 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 133.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 128.3 (2C_{Ar}), 115.2 (C_q), 84.1 (CH_2).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3069, 2987, 1934 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1738, 1446, 1307, 1149, 1082, 727, 585.

3-(4-Chloro-phenylsulfonyl)-buta-1,2-diene (**3j**)⁹



According to the *general procedure*, allene **3j** was obtained from sulfinic ester **2j** ($\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 700 mg, 3.1 mmol) and AgSbF_6 (42 mg, 0.12 mmol) in dry CH_2Cl_2 (13 mL). Yield

81% (567 mg, 2.5 mmol). White solid, **mp**: 84–86 °C. (Litt¹⁴ **mp**: 38–42 °C).

CAS RN: 1322668-99-4.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.39$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.29 (q, $^5J = 3.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.90 (t, $^5J = 3.1$ Hz, 3H, CH_3).

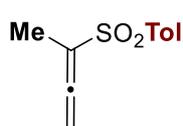
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 208.1 (C_q), 140.2 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 138.2 (C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 108.1 (C_q), 83.3 (CH_2), 13.5 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3071, 2970, 1943 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1739, 1475, 1311, 1153, 1072, 754, 552.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNaO}_2\text{S}$ [(M+Na)⁺] with ^{35}Cl isotope: 250.9909, found: 250.9911.

¹⁴ Pavan, M. P; Swamy, K, C, K. *Synlett* **2011**, 1288–1292.

3-(4-Methyl-phenylsulfonyl)-buta-1,2-diene (3k)⁹



According to the *general procedure*, allene **3k** was obtained from sulfinic ester **2k** ($R^1 = \text{Tol}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 2.3 g, 11.2 mmol) and AgSbF_6 (153 mg, 0.4 mmol) in dry CH_2Cl_2 (45 mL). Yield 86% (2 g, 9.6 mmol).

White solid, **mp**: 66–68 °C. (Litt⁹ **mp**: 61–63 °C).

CAS RN: 61783-61-7.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.33$.

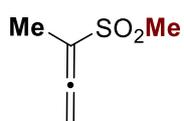
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.34 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.29 (q, $^5J = 3.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 1.93 (t, $^5J = 3.1$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 207.9 (C_q), 144.6 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 138.9 (C_{Ar}), 129.8 (2C_{Ar}), 128.3 (2C_{Ar}), 108.5 (C_q), 83.0 (CH_2), 21.8 (CH_3), 13.7 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3069, 2991, 1947 (C=C=C), 1738, 1593, 1311, 1151, 1070, 825, 571.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_2\text{S}$ [(M+Na)⁺]: 231.0456, found: 231.0455.

3-Methylsulfonyl-but-1,2-diene (3l)⁸



According to the *general procedure*, allene **3l** was obtained from sulfinic ester **2l** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$, 4.9 g, 37 mmol) and AgSbF_6 (510 mg, 1.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (150 mL). Yield 90% (4.4 g, 33.3 mmol).

Colorless oil.

CAS RN: 2058075-13-9.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.15$.

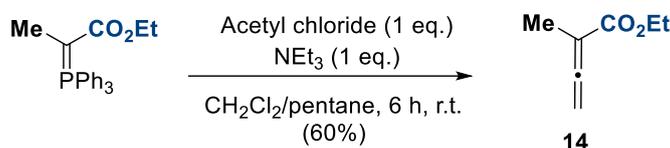
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.34 (q, $^5J = 3.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.96 (s, 2H, SO_2CH_3), 2.04 (t, $^5J = 3.2$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 207.1 (C_q), 107.3 (C_q), 83.4 (CH_2), 40.9 (SO_2CH_3), 13.1 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3069, 2993, 1947 (C=C=C), 1738, 1415, 1374, 1298, 1141, 765, 546.

II-2) Synthesis of other electron deficient allenes

2-Methyl-buta-2,3-dienoic acid ethyl ester (**14**)¹⁵



Under an atmosphere of argon, 2-(triphenylphosphoranylidene)propionic acid ethyl ester (5.4 g, 15 mmol) was diluted in a dry CH₂Cl₂/pentane mixture (50 mL, 1:1 ratio), and triethylamine (2.1 mL, 15.1 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Acetyl chloride (1.1 mL, 15 mmol) was added dropwise via a syringe pump over a period of 1 hour. The mixture was stirred for 6 hours and then filtered to remove the liberated triphenylphosphine oxide. The filter cake of Ph₃P(O) was washed with pentane, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at 0 °C. Pentane (20 mL ×2) was added to the residue, and the mixture was vigorously stirred. The resulting precipitate was filtered off, washed with pentane, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at 0 °C (**control rigorously the temperature of the bath because of the volatility of the product!**). Once no more precipitate was removed after repeating the previous steps, the crude product was purified by distillation using a Kugelrohr glassware to isolate the pure allenolate **14** as a colorless oil (60%, 1.14 g, 9.04 mmol).

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) *R_f* = 0.73.

CAS RN: 5717-41-9.

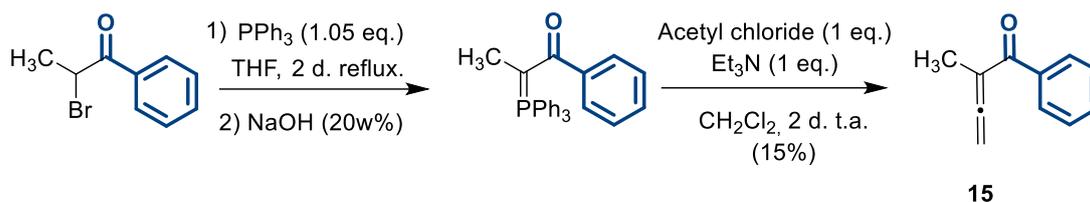
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.02 (q, ⁵*J* = 3.2 Hz, 2H, CH₂), 4.15 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.83 (t, ⁵*J* = 3.2 Hz, 2H, CH₃), 1.23 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 213.4 (C_q), 166.9 (C=O), 94.8 (C_q), 77.2 (CH₂), 60.4 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.6 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2970, 1943 (C=C=C), 1710 (C=O), 1446, 1366, 1276, 1120, 851, 778, 614.

¹⁵ Lu, K.; Kwon, O. *Org. Synth.* **2009**, 86, 212–224.

2-Methyl-1-phenylbuta-2,3-dien-1-one (15)¹⁶



To a solution of PPh₃ (9.2 g, 34.9 mmol) in THF (60 mL), 2-bromopropiophenone (5 mL, 33.4 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 2 days. An aqueous solution of NaOH (20% w/w, 70 mL) was added to the resulting phosphonium bromide. The mixture was stirred for 1 hour. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 50 mL), and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure.

The isolated phosphorus ylide (1.5 g, 4.1 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (16 mL), and NEt₃ (0.6 mL, 4.1 mmol) and acetyl chloride (0.3 mL, 4.1 mmol) were successively added. The mixture was stirred for 2 days at room temperature. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using pentane/AcOEt mixtures (from 90:10 to 50:50) to provide the anticipated allenone **15** as a pale-yellow liquid (15%, 98 mg, 0.6 mmol).

CAS RN: 30515-35-6.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) *R_f* = 0.71.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76–7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51–7.48 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40–7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 5.02 (q, ⁵*J* = 2.8 Hz, 2H, CH₂), 2.01 (t, ³*J* = 2.7 Hz, 3H, CH₃).

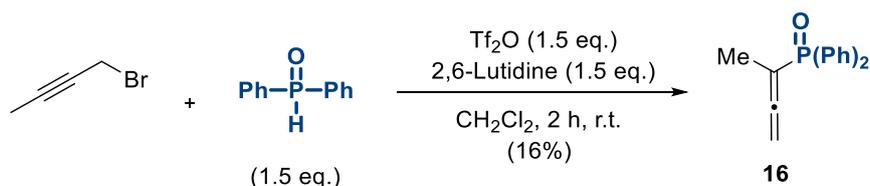
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 217.8 (C_q), 195.3 (C=O), 138.4 (C_{qAr}), 132.1 (C_{Ar}), 129.3 (2C_{Ar}), 128.1 (2C_{Ar}), 102.3 (C_q), 78.6 (CH₂), 15.0 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2970, 1933 (C=C=C), 1733 (C=O), 1647, 1366, 1279, 1002, 882, 726, 697.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₁H₁₀O [(M+H)⁺]: 159.0807, found: 159.0810.

¹⁶ Teske, J.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2257–2260.

Buta-2,3-dien-2-yl-diphenyl-phosphine oxide (16)¹⁷



In a Schlenk tube under an argon atmosphere, 3-bromopropyne (1 mL, 11.4 mmol) and diphenylphosphine oxide (3.4 mg, 17.1 mmol) and CH₂Cl₂ (76 mL) were introduced. 2,6-Lutidine (2.8 mL, 17.1 mmol) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred until a homogeneous solution was obtained. Tf₂O (2 mL, 17.1 mmol) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was then poured into an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using a gradient of pentane/AcOEt (90:10 to 50:50) to furnish the allenyl phosphine oxide **16** as a yellow oil (16%, 463 mg, 1.8 mmol).

CAS RN: 15729-19-8.

TLC (AcOEt/pentane, 50:50) $R_f = 0.16$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70–7.67 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47–7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41–7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 4.59 (dq, ⁴ $J = 11.2$ and ⁵ $J = 3.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.88 (dt, ³ $J = 11.9$ and ⁵ $J = 1.9$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 211.9 (d, $J = 7.3$ Hz, C_q), 132.0 (d, $J = 2.8$ Hz, 2C_{qAr}), 131.9 (d, $J = 9.6$ Hz, 4C_{Ar}), 131.7 (d, $J = 105.1$ Hz, 2C_{qAr}), 128.5 (d, $J = 12.4$ Hz, 4C_{Ar}), 92.5 (d, $J = 101.9$ Hz, C_q), 76.0 (d, $J = 12.7$ Hz, CH₂), 14.4 (d, $J = 6.1$ Hz, CH₃).

³¹P {¹H} NMR (200 MHz, CDCl₃): -29.8 (s).

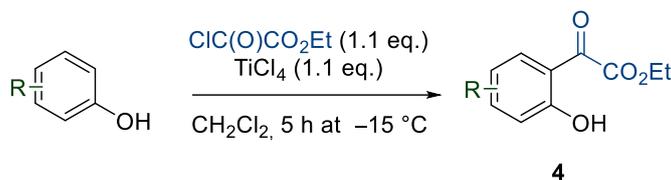
IR (ATR, cm⁻¹): ν 3454, 2970, 1940 (C=C=C), 1738, 1437, 1366, 1229, 1196, 705, 531.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₆H₁₆OP [(M+Na)⁺]: 255.0939, found: 255.0936.

¹⁷ Yang, C.-H.; Fan, H.; Li, H.; Hou, S.; Sun, X.; Luo, D.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9438–9441.

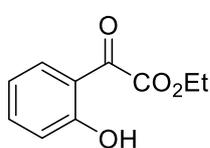
II-3) Synthesis of phenol

General procedure¹⁸



A solution of phenol (1 eq.) in dry dichloromethane (17 mL) was cooled to $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ and TiCl_4 (1.1 eq.) was added. Ethyl chloroacetate (1.1 eq.) was then added slowly. The reaction mixture was stirred at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 hours. The reaction mixture was then diluted in CH_2Cl_2 and poured in cooled aqueous solution of HCl (1 M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined and washed successively with aqueous HCl (1.0 M) and NaCl (20%) solutions, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel using a pentane/ AcOEt (90:10) to obtain the desired phenol **7**.

Synthesis of 2-hydroxybenzoylformic acid ethyl ester (**4a**)¹⁸



According to the *general procedure*, phenol ortho oxyether arylformates **4a** was obtained from phenol (1.2 g, 12.9 mmol), TiCl_4 (1.5 mL, 14.2 mmol) and ethyl chloroacetate (1.6 mL, 14.8 mmol) in dichloromethane (17 mL). Yield 40% (996 mg, 5.13 mmol). yellow oil.

CAS RN: 40785-55-5.

TLC (AcOEt /pentane, 10:90) $R_f = 0.45$.

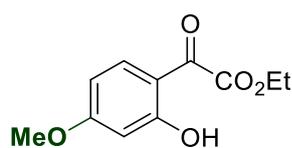
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 11.18 (s, 1H, OH), 7.70–7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58–7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.04–7.02 (m, 1H, H_{Ar}), 6.96–6.93 (m, 1H, H_{Ar}), 4.47 (q, $^3J = 7.1$, 2H, CH_2), 1.43 (t, $^3J = 7.1$, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.0 (C=O), 163.9 (C=O), 162.65 (C_{qAr}), 138.4 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 119.9 (C_{Ar}), 118.8 (C_{Ar}), 116.2 (C_{Ar}), 62.9 (CH_2), 14.23 (CH_3).

IR (cm^{-1}): ν 2985, 1736 (C=O), 1636 (C=O), 1454, 1314, 1259, 1152, 1014, 754, 674.

¹⁸ Liu, R.; Han, L.; Liu, J.; Fan, B.; Li, R.; Qiao, Y.; Zhou, R. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 3079–3088.

Synthesis of 4-methoxy-2-hydroxybenzoylformic acid ethyl ester (4b)¹⁸



According to the *general procedure*, phenol ortho oxyether arylformates **4b** was obtained from phenol (3.2 g, 26 mmol), TiCl₄ (5.4 mL, 28.6 mmol) and ethyl chloroacetate (3.9 mL, 28.6 mmol) in dichloromethane (32 mL). Yield 100% (5.2 mg, 26 mmol), yellow oil

CAS RN: 663619-16-7.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.37$.

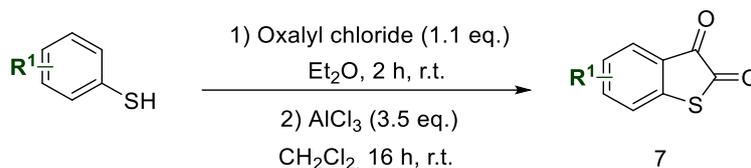
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11.74 (s, 1H, OH), 7.65–7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 6.50–6.45 (m, 2H, H_{Ar}), 4.44 (q, ³J = 7.1, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃), 1.42 (t, ³J = 7.1, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 188.5 (C=O), 167.9 (C=O), 167.2 (C_{qAr}), 134.0 (C_{Ar}), 110.5 (C_{Ar}), 109.1 (C_{Ar}), 101.1 (C_{qAr}), 62.6 (CH₂), 55.9 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (cm⁻¹): ν 2971, 1729 (C=O), 1617 (C=O), 1436, 1372, 1217, 1123, 1007, 840, 630.

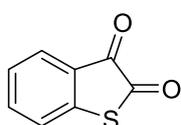
II-4) Synthesis of thioisatins

General procedure¹⁹



The appropriate thiophenol (1 eq.) was dissolved under an argon atmosphere in diethyl ether (0.5 M), and oxalyl chloride (1.1 eq.) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The volatiles were removed, and the residue was dissolved in dichloromethane (0.5 M). AlCl₃ (3.5 eq.) was added portion wise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. An ice-cold aqueous solution of HCl (1 M) was added, and the mixture was stirred for 1 hour. The aqueous phase was extracted 3 times with dichloromethane, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization in toluene to obtain the desired thioisatin product **7**.

Benzo[b]thiophene-2,3-dione (7a)¹⁹



According to the *general procedure*, thioisatin **7a** was obtained from thiophenol (R¹ = **H**, 75 mmol, 7.7 mL), oxalyl chloride (82.5 mmol, 7 mL)

¹⁹ Inami, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5660–5662.

in Et₂O (150 mL), and then with AlCl₃ (262.5 mmol, 35 g) in CH₂Cl₂ (150 mL). Yield 83% (10.2 g, 61.9 mmol). Orange solid, **mp**: 118–120 °C (Litt²⁰ **mp**: 119–121 °C).

CAS RN: 493-57-2.

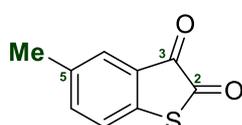
TLC (AcOEt/pentane, 05:95) *R_f* = 0.38.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, ⁴*J* = 0.8 and ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 (dt, ⁴*J* = 0.8 and ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 185.9 (C=O), 182.0 (C=O), 142.2 (C_{qAr}), 138.5 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 124.7 (C_{qAr}).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2970, 1713 (C=O), 1587, 1450, 1366, 1282, 1216, 887, 744, 445.

5-Methyl-benzo[*b*]thiophene-2,3-dione (**7b**)²¹



According to the *general procedure*, thioisatin **7b** was obtained from 4-methylthiophenol (R¹ = **5-Me**, 2 g, 16.1 mmol), oxalyl chloride (1.5 mL, 17.7 mmol) in Et₂O (25 mL), and then with AlCl₃ (7.5 g, 56.3 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL). Yield 91% (2.61 g, 14.7 mmol). Orange solid, **mp**: 141–142 °C (Litt²² **mp**: 142–143 °C).

CAS RN: 50891-89-9.

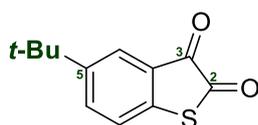
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) *R_f* = 0.68.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, ⁴*J* = 1.2 and ⁴*J* = 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (ddd, ³*J* = 7.9, ⁴*J* = 1.2 and ⁴*J* = 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.29 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.38 (t, 3H, ⁴*J* = 0.6 Hz, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 186.5 (C=O), 182.2 (C=O), 139.4 (C_{Ar}), 138.9 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 128.8 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 124.7 (C_{qAr}), 21.0 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 1704 (C=O), 1596, 1564, 1469, 1282, 1156, 1074, 825, 772, 493.

5-*tert*-Butyl-benzo[*b*]thiophene-2,3-dione (**7c**)²⁴



According to the *general procedure*, thioisatin **7c** was obtained from 4-*tert*-butylthiophenol (R¹ = **5-*t*-Bu**, 1 mL, 6 mmol), oxalyl chloride (0.6 mL, 6.6 mmol) in Et₂O (12 mL), and then with AlCl₃ (21.8 mmol, 2.9 g) in CH₂Cl₂ (12 mL). Yield 95% (1.3 g, 5.7 mmol). Orange solid, **mp**: 103–104 °C (Litt²⁰ **mp**: 103–105 °C).

²⁰ Taraymovich, E. S.; Enakieva, Y. Y.; Mitsova, Y. V.; Stuzhin, P. A. *Macroheterocycles* **2010**, *3*, 48–50.

²¹ Deng, Q.; Yu, A.; Li, M.; Meng, X.; *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 382–385.

²² Walker, D.; Leib, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3077–3082.

CAS RN: 1284213-64-4.

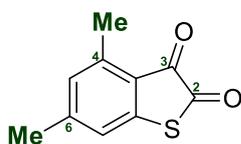
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.88$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (dd, $^3J = 8.2$ and $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 1.34 (s, 9H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 186.6 (C=O), 182.3 (C=O), 151.6 (C_{qAr}), 138.9 (C_{qAr}), 136.1 (C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 124.4 (C_{qAr}), 34.9 (C_{q}), 31.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2961, 1704 (C=O), 1595, 1466, 1257, 1200, 1109, 850, 755, 587.

4,6-Dimethyl-benzo[*b*]thiophene-2,3-dione (**7d**)²³



According to the *general procedure*, thioisatin **7d** was obtained from 3,5-dimethylthiophenol ($\text{R}^1 = \mathbf{4\text{-Me}}$ and $\mathbf{6\text{-Me}}$, 2 mL, 14.7 mmol), oxalyl chloride (1.4 mL, 16 mmol) in Et_2O (30 mL), and then with AlCl_3 (9.8 g, 73 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). Yield 50% (1.4 g, 7.4 mmol). Orange

solid, **mp**: 130–132 °C.

CAS RN: 873223-64-4.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.45$.

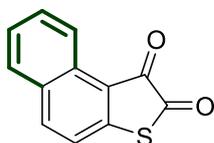
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (s, 1H, H_{Ar}), 6.92 (s, 1H, H_{Ar}), 2.59 (s, 1H, H_{Ar}), 2.40 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 186.5 (C=O), 182.0 (C=O), 149.7 (C_{Ar}), 144.0 (C_{qAr}), 142.8 (C_{qAr}), 131.2 (C_{Ar}), 124.1 (C_{Ar}), 120.8 (C_{qAr}), 22.5 (CH_3), 18.9 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 1698 (C=O), 1591, 1562, 1431, 1375, 1252, 1146, 857, 690, 472.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{S}$ [(M+H)⁺]: 193.0322, found: 193.0323.

Naphtho[2,1-*b*]thiophene-1,2-dione (**7e**)²⁴



According to the *general procedure*, thioisatin **7e** was obtained from 2-naphthalenethiol (1 g, 6.3 mmol), oxalyl chloride (0.6 mL, 6.9 mmol) in Et_2O (15 mL), and then with AlCl_3 (2.9 g, 22 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL).

Yield 76% (1 g, 4.8 mmol). Purple solid, **mp**: 157–159 °C (Litt²⁵ **mp**: 157–158 °C).

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.6$.

CAS RN: 35051-46-8.

²³ Tatsugi, J.; Shimazaki, N. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 1433–1434.

²⁴ Deng, Y.; Li, Y.; Wang, Y.; Sun, S.; Ma, S.; Jia, P.; Li, W.; Wang, K.; Yan, W. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 210–215.

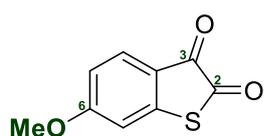
²⁵ Mayer, F.; Mombour, A.; Lassmann, W.; Werner, W.; Landmann, P.; Schneider, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *488*, 259–296.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.16 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (dt, ⁴J = 1.2 and ³J = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (dt, ⁴J = 1.0 and ³J = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 185.4 (C=O), 181.7 (C=O), 147.4 (C_{qAr}), 132.7 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 130.8 (C_{qAr}), 129.4 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 118.8 (C_{qAr}).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2970, 1722 (C=O), 1694, 1557, 1360, 1217, 1090, 823, 757, 519.

6-Methoxy-benzo[*b*]thiophene-2,3-dione (**7f**)²⁴



According to the *general procedure*, thioisatin **7f** was obtained from 3-methoxythiophenol (R¹ = **6-OMe**, 1 mL, 6.3 mmol), oxalyl chloride (0.6 mL, 6.9 mmol) in Et₂O (12 mL), and then with AlCl₃ (22 mmol, 2.9 g) in CH₂Cl₂ (12 mL). Yield 78% (951 mg, 4.9 mmol). Orange solid, **mp**: 164–166 °C.

CAS RN: 63675-77-4.

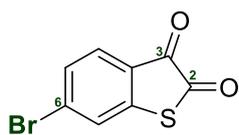
TLC (AcOEt/pentane, 10:90) *R_f* = 0.28.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, ³J = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.81 (dd, ³J = 8.6 and ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.95 (s, 3H, OCH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 186.8 (C=O), 179.9 (C=O), 167.7 (C_{qAr}), 145.4 (C_{qAr}), 130.9 (C_{Ar}), 118.9 (C_{qAr}), 118.9 (C_{Ar}), 111.1 (C_{Ar}), 56.4 (OCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2972, 1696 (C=O), 1583, 1420, 1259, 1015, 909, 849, 770, 647.

6-Bromo-benzo[*b*]thiophene-2,3-dione (**7g**)²⁴



According to the *general procedure*, the regioisomeric mixture of thioisatin (**6-Br:4-Br** = 62:38) was obtained from 3-bromothiophenol (R¹ = **3-Br**, 1 mL, 8.6 mmol), oxalyl chloride (0.8 mL, 9.6 mmol) in Et₂O (20 mL), and then with AlCl₃ (4.1 g, 30.4 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). Global yield 62% (1.3 g, 5.3 mmol) but only 3% (62 mg, 0.3 mmol) yield was isolated of major isomer **7g**. Orange solid, **mp**: 169–171 °C. (Litt²⁶ **mp**: 169–171 °C)

CAS RN: 73655-14-8.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) *R_f* = 0.57.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.61 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (d, ³J = 8.1 and ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}).

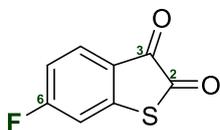
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 184.8 (C=O), 181.0 (C=O), 143.9 (C_{qAr}), 131.4 (C_{qAr}), 129.3 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}).

²⁶ Alberti, A.; Ciminale, F.; Pedulli, G. F.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 751–754.

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3076, 1699 (C=O), 1577, 1391, 1262, 1052, 989, 829, 760, 454.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_4^{79}\text{BrO}_2\text{S}$ [(M+H)⁺]: 242.9115, found: 242.9115.

6-Fluoro-benzo[*b*]thiophene-2,3-dione (**7h**)²⁴



According to the *general procedure*, the regioisomeric mixture of thioisatin (**6-F:4-F** = 74:26) was obtained from 3-fluorothiophenol (**R**¹ = **3-F**, 1 mL, 9.4 mmol), oxalyl chloride (0.9 mL, 1.3 mmol) in Et_2O (20 mL), and then with AlCl_3 (6.2 g, 4.2 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) Global yield 88% (1.5 mg, 8.3 mmol) But only 11% (166 mg, 0.9 mmol) yield was isolated of major isomer **7h**. Orange solid, **mp**: 111–113 °C. (Litt²⁶ **mp**: 108–111 °C)

CAS RN: 73655-11-5.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) R_f = 0.49.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (dd, ³ J = 8.4 and ⁴ J = 5.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (dd, ³ J = 7.9 and ⁴ J = 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.05 (dt, ⁴ J = 2.1 and ³ J = 7.83 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 184.9 (C=O), 180.0 (C=O), 168.5 (d, J = 265.0 Hz, C_{qAr}), 145.5 (d, J = 11.2 Hz, C_{qAr}), 131.3 (d, J = 10.9 Hz, C_{qAr}), 121.5 (d, J = 2.8 Hz, C_{Ar}), 115.6 (d, J = 23.0 Hz, C_{Ar}), 113.8 (d, J = 25.9 Hz, C_{Ar}).

¹⁹F {¹H} NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -72.85 (s).

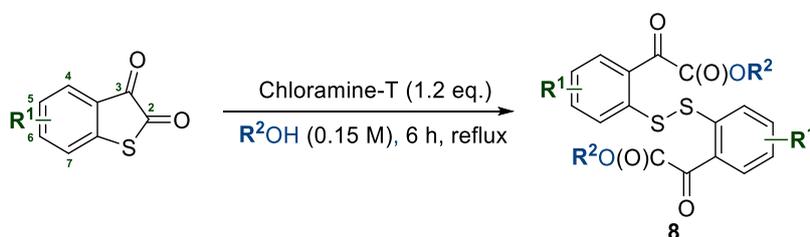
IR (ATR, cm^{-1}): ν 3088, 1696 (C=O), 1574, 1413, 1241, 1048, 994, 839, 771, 640, 483.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_4\text{FO}_2\text{S}$ [(M+H)⁺]: 182.9916, found: 182.9921.

II-5) Synthesis of disulfides

II-5.1) Synthesis of keto ester disulfides

General procedure A²⁷

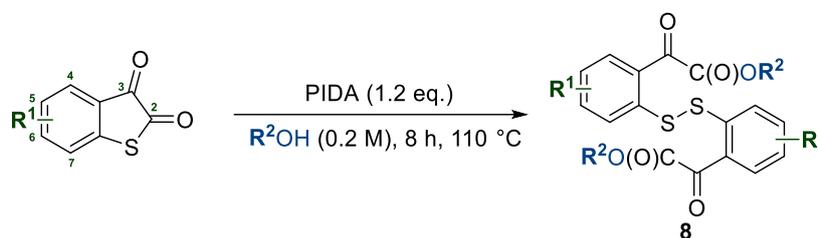


Thioisatin **7** (1 eq.) and chloramine-T (1.2 eq.) were heated to reflux for 6 hours in the appropriate alcohol **R**²**OH** (0.15 M). The warm mixture was filtered and the solid was washed

²⁷ Dalglish, C. E.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1945**, 913–917.

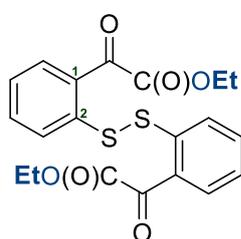
with boiling alcohol R^2OH . The residue was then recrystallized in the same alcohol R^2OH to afford the pure disulfide product **9**.

General procedure B²⁸



Thioisatin **7** (1 eq.) was dissolved in the appropriate alcohol R^2OH (0.2 M) in a sealed tube (Ace-pressure tube). A first portion of diacetoxyiodobenzene (PIDA) (0.6 eq.) was added and the mixture was heated at 110 °C for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and a second portion of PIDA (0.6 eq.) was added. The mixture was heated to 110 °C for additional 4 hours. After concentration under reduced pressure, The crude product was then purified by column chromatography on silica gel using a gradient from pentane/AcOEt (95:5) to pentane/AcOEt (75:25) to furnish the expected disulfide product **9**.

2,2'-Disulfanediy-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid ethyl ester) (8a)²⁷



According to the *general procedure A*, disulfide **8a** was obtained from thioisatin **8a** ($R^1 = H$, 1.7 g, 10.1 mmol) and chloramine-T (2.7 g, 12 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = Et$, 60 mL) for 6 hours. Yield 59% (1.2 g, 3 mmol). According to the *general procedure B*, disulfide was obtained from thioisatin ($R^1 = H$, 112 mg, 0.7 mmol) and PIDA (263 mg, 0.8 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = Et$, 4 mL) for 8 hours. Yield 90% (132 mg, 0.34 mmol). Yellow solid, **mp**: 110–111 °C. (Litt²⁷ **mp**: 108–109 °C).

CAS RN: 1194812-15-1.

TLC (AcOEt/pentane, 05:95) $R_f = 0.12$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (dd, $^3J = 7.8$ and $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.84 (dd, $^3J = 8.1$ and $^4J = 0.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 (dt, $^4J = 1.4$ and $^3J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (dt, $^4J = 0.8$ and $^3J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.49 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂), 1.36 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃).

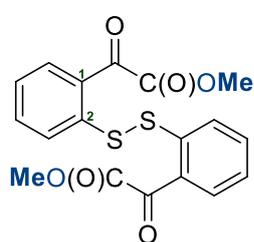
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 187.0 (2C=O), 163.6 (2C=O), 142.4 (2C_{qAr}), 134.8 (2C_{Ar}), 134.0 (2C_{qAr}), 126.9 (2C_{Ar}), 127.0 (2C_{Ar}), 125.9 (2C_{Ar}), 62.8 (2CH₂), 14.3 (2CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2982, 1734 (C=O), 1662, 1555, 1435, 1202, 1136, 1010, 735, 679.

²⁸ Rattanangkool, E.; Krailat, W.; Vilaivan, T.; Phuwapraisirisan, P.; Sukwattanasinitt, M.; Wacharasindhu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4795–4804.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₁₈NaO₆S₂ [(M+Na)⁺]: 441.0442, found: 441.0447.

2,2'-Disulfanediyl-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid methyl ester) (8b)²⁹



According to the *general procedure A*, disulfide **8b** was obtained from thioisatin **7a** (R¹ = **H**, 1.5 g, 9.1 mmol) and chloramine-T (2.5 g, 11 mmol) in refluxing methanol (R² = **Me**, 60 mL) for 6 hours. Yield 72% (1.3 g, 3.3 mmol), Yellow solid. **mp**: 157–160 °C.

CAS RN: 389622-96-2.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) R_f = 0.13.

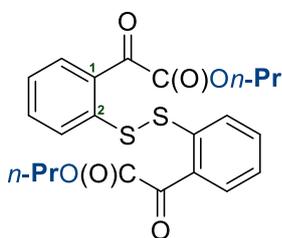
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (dd, ³ J = 7.8 and ⁴ J = 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.90 (dd, ³ J = 8.2 and ⁴ J = 0.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.52 (dt, ⁴ J = 1.3 and ³ J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (dt, ⁴ J = 0.8 and ³ J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.02 (s, 6H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 186.5 (2C=O), 162.2 (2C=O), 139.4 (2C_{Ar}), 138.9 (2C_{qAr}), 138.1 (2C_{qAr}), 128.8 (2C_{Ar}), 125.6 (2C_{Ar}), 124.7 (2C_{qAr}), 21.0 (2CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 1734, 1706 (C=O), 1597, 1565, 1469, 1283, 1157, 1074, 923, 826.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₈H₁₄NaO₆S₂ [(M+Na)⁺]: 413.0132, found: 413.0132.

2,2'-Disulfanediyl-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid *n*-propyl ester) (8c)²⁷



According to the *general procedure A*, disulfide **8c** was obtained from thioisatin **7a** (R¹ = **H**, 1.5 g, 9.1 mmol) and chloramine-T (2.5 g, 11 mmol) in refluxing propanol (R² = ***n*-Pr**, 60 mL) for 6 hours. Yield 40% (850 mg, 1.8 mmol). Yellow solid, **mp**: 90–91 °C.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) R_f = 0.32.

CAS RN: not reported.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (dd, ³ J = 7.8 and ⁴ J = 1.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.90 (dd, ³ J = 8.2 and ⁴ J = 0.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 (dt, ⁴ J = 1.4 and ³ J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (dt, ⁴ J = 1.3 and ³ J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.39 (t, ³ J = 6.7 Hz, 4H, CH₂), 1.83 (sext, ³ J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.03 (t, ³ J = 7.4 Hz, 6H, CH₃).

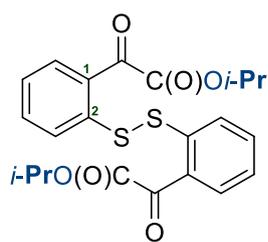
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 187.1 (2C=O), 163.8 (2C=O), 142.5 (2C_{Ar}), 134.8 (2C_{Ar}), 134.0 (2C_{qAr}), 127.0 (2C_{qAr}), 127.0 (2C_{Ar}), 125.9 (2C_{qAr}), 68.2 (2CH₂), 22.0 (2CH₂) 10.5 (4CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2971, 1731 (C=O), 1663, 1558, 1435, 1322, 1201, 1135, 989, 734.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₆NO₆S₂ [(M+NH₄)⁺]: 464.1202, found: 464.1202.

²⁹ Bressler, D. C.; Fedorak, P. F. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, *67*, 5084–5093.

2,2'-Disulfanediyl-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid *i*-propyl ester) (8d). (New)



According to the *general procedure B*, disulfide **8d** was obtained from thioisatin **7a** ($R^1 = \mathbf{H}$, 1 g, 6.1 mmol) and PIDA (2.4 g, 7.3 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \mathbf{i-Pr}$, 35 mL) for 8 hours. Yield 40% (544 mg, 1.2 mmol). Yellow solid, **mp**: 158–160 °C.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.21$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (dd, $^3J = 7.8$ and $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82 (dd, $^3J = 7.8$ and $^4J = 1.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 (dt, $^4J = 1.3$ and $^3J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (dt, $^4J = 1.0$ and $^3J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 1.83 (sept, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, CH), 1.03 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 187.3 (2C=O), 163.3 (2C=O), 142.4 (2C_{qAr}), 134.7 (2C_{Ar}), 133.8 (2C_{Ar}), 129.9 (2C_{qAr}), 126.9 (2C_{Ar}), 125.9 (2C_{Ar}), 71.2 (2CH), 21.8 (4CH₂).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2982, 1728 (C=O), 1661, 1583, 1434, 1320, 1206, 1094, 739, 601.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 464.1202, found: 464.1192.

2,2'-Disulfanediyl-5,5'-dimethyl-bis-(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid ethyl ester) (8e)



According to the *general procedure B*, disulfide **8e** was obtained from thioisatin **7b** ($R^1 = \mathbf{5-Me}$, 817 mg, 4.58 mmol) and PIDA (1.76 g, 4.5 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \mathbf{Et}$, 30 mL) for 8 hours. Yield 80% (817 mg, 1.83 mmol). Yellow solid, **mp**: 148–150 °C.

CAS RN: 306992-34-7 (but no reference).

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.35$.

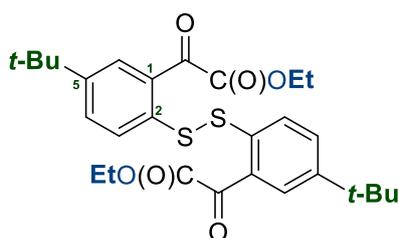
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66 (d, $^5J = 1.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (dd, $^3J = 8.3$, and $^5J = 1.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.49 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 2.36 (s, 6H, CH_3), 1.45 (t, $^3J = 7.42$ Hz, 6H, CH_3), 1.30 (s, 18H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 187.2 (2C=O), 163.8 (2C=O), 139.2 (2C_{qAr}), 136.1 (2C_{qAr}), 135.8 (2C_{Ar}), 134.2 (2C_{Ar}), 130.1 (2C_{qAr}), 127.2 (2C_{Ar}), 62.8 (2CH₂), 20.7 (2CH₃), 14.2 (2CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2970, 1736 (C=O), 1662, 1549, 1369, 1176, 1013, 828, 731, 514.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 464.1202, found: 464.1193.

2,2'-Disulfanediyl-5,5'-di-*tert*-butyl-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid ethyl ester) (8f).
(New)



According to the *general procedure B*, disulfide **8f** was obtained from thioisatin **7c** ($R^1 = 5\text{-}t\text{-Bu}$, 800 mg, 3.6 mmol) and PIDA (1.4 g, mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \text{Et}$, 20 mL) for 8 hours. Yield 30% (320 mg, 0.54 mmol). Yellow solid, **mp**: 104–106 °C

TLC (AcOEt/pentane, 05:95) $R_f = 0.36$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.77 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.55 (dd, $^3J = 8.6$ and $^4J = 2.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.49 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 1.45 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3), 1.30 (s, 18H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 187.2 (2C=O), 163.9 (2C=O), 149.3 (2C $_{\text{qAr}}$), 139.3 (2C $_{\text{qAr}}$), 132.3 (2C $_{\text{Ar}}$), 130.6 (2C $_{\text{Ar}}$), 129.9 (2C $_{\text{qAr}}$), 127.1 (2C $_{\text{Ar}}$), 62.7 (2CH $_2$), 34.6 (C $_q$), 31.1 (6CH $_3$) 14.3 (2CH $_3$).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2953, 1748 (C=O), 1663, 1538, 1462, 1321, 1259, 1189, 1008, 723.

HRMS (ESI $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{S}_2$ [(M+NH $_4$) $^+$]: 548.2141, found: 548.2141.

2,2'-Disulfanediyl-4,4',6,6'-tetramethyl-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid ethyl ester) (8g).
(New)



According to the *general procedure B*, disulfide **8g** was obtained from thioisatin **7d** ($R^1 = 4\text{-Me}$, 6-Me , 192 mg, 5.2 mmol) and PIDA (2 g, 6.3 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \text{Et}$, 30 mL) for 8 hours. Yield 10% (130 mg, 0.3 mmol). Yellow solid, **mp**: 95–97 °C.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.5$.

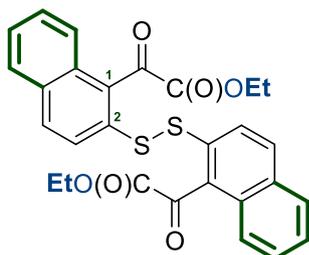
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (s, 2H, H_{Ar}), 7.05 (s, 2H, H_{Ar}), 4.33 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2), 2.31 (s, 6H, H_{Ar}), 2.29 (s, 6H, H_{Ar}), 1.36 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 188.8 (2C=O), 163.6 (2C=O), 142.2 (2C $_{\text{qAr}}$), 138.8 (2C $_{\text{qAr}}$), 135.6 (2C $_{\text{qAr}}$), 135.5 (2C $_{\text{qAr}}$), 132.9 (2C $_{\text{Ar}}$), 131.8 (2C $_{\text{Ar}}$), 63.0 (2CH $_2$), 21.5 (2CH $_3$), 19.9 (2CH $_3$), 14.1 (2CH $_3$).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2983, 1726 (C=O), 1596, 1265, 1193, 1133, 1011, 977, 854, 620

HRMS (ESI $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}_2$ [(M+NH $_4$) $^+$]: 492.1515, found: 492.1520.

2,2'-Disulfanediy-bis-[2-oxo-2-(1-naphthyl)-ethanoic acid ethyl ester] (8h)²⁷



According to the *general procedure B*, disulfide **8h** was obtained from thioisatin **7e** (900 mg, 4.2 mmol) and PIDA (1.6 g, 5 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \text{Et}$, 30 mL) for 8 hours. Yield 29% (320 mg, 0.6 mmol). Yellow solid, **mp**: 100–102 °C (Litt²⁷ **mp**: 103–105 °C).

CAS RN: 858435-23-1.

TLC (AcOEt/pentane, 10:90) $R_f = 0.44$.

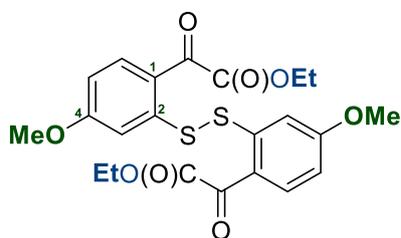
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, $^3J = 8.7$, 1H, H_{Ar}), 7.89–7.87 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77–7.74 (m, 1H, H_{Ar}), 7.64 (d, $^3J = 8.7$, 1H, H_{Ar}), 4.27 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 188.3 (2C=O), 161.9 (2C=O), 136.2 (2C_{qAr}), 133.7 (2C_{qAr}), 133.3 (2C_{qAr}), 132.4 (2C_{Ar}), 130.8 (2C_{qAr}), 128.5 (4C_{Ar}), 127.8 (2C_{Ar}), 127.7 (2C_{Ar}), 124.6 (2C_{Ar}), 63.2 (2CH₂), 14.0 (2CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2970, 1741 (C=O), 1504, 1366, 1232, 1083, 1009, 803, 735, 501.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₈H₂₆NO₆S₂ [(M+NH₄)⁺]: 536.1202, found: 536.1201.

2,2'-Disulfanediy-4,4'-dimethoxy-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid ethyl ester) (8i). (New)



According to the *general procedure B*, disulfide **8i** was obtained from thioisatin **7f** ($R^1 = 4\text{-OMe}$, 1 g, 5.3 mmol) and PIDA (6.4 g, 2.1 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \text{Et}$, 30 mL) for 8 hours. Yield 33% (422 mg, 0.87 mmol). Yellow solid, **mp**: 133–134 °C.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.13$.

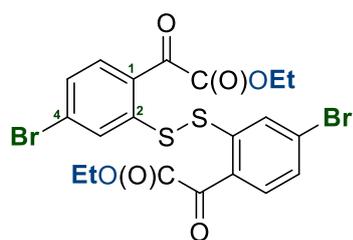
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.45 (dd, $^3J = 8.7$ and $^4J = 2.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.45 (q, $^3J = 7.14$ Hz, 4H, CH₂), 3.74 (s, 6H, CH₃), 1.42 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 6H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 185.4 (2C=O), 164.8 (2C=O), 164.0 (2C_{qAr}), 145.5 (2C_{qAr}), 136.4 (2C_{Ar}), 123.1 (2C_{qAr}), 112.3 (2C_{Ar}), 111.7 (2C_{Ar}), 62.5 (2CH₂), 55.8 (2CH₃), 14.2 (2CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2989, 1742 (C=O), 1655, 1588, 1545, 1309, 1209, 1037, 857, 637.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₆NO₈S₂ [(M+NH₄)⁺]: 496.1100, found: 496.1107.

2,2'-Disulfanediyl-4,4'-dibromo-bis(2-oxo-2-phenylethanoic acid ethyl ester) (8j).
(New)



According to the *general procedure B*, disulfide **8j** was obtained from thioisatin **7g** ($R^1 = 4\text{-Br}$, 90 g, 0.4 mmol) and PIDA (144 g, 0.5 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \text{Et}$, 3 mL) for 8 hours. Yield 49% (52 mg, 0.09 mmol). Yellow solid, **mp**: 183–184°C.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.5$.

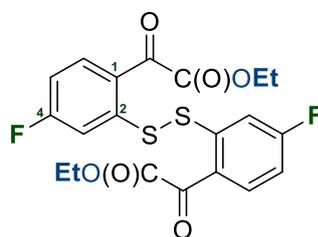
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (dd, $^3J = 8.3$ and $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.48 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 1.42 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 186.0 (2C=O), 163.0 (2C=O), 144.2 (2C_{qAr}), 134.9 (2C_{Ar}), 131.2 (2C_{qAr}), 129.7 (2C_{Ar}), 129.7 (2C_{Ar}), 129.2 (2C_{qAr}), 63.0 (2CH₂), 14.2 (2CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2979, 1725 (C=O), 1675, 1571, 1323, 1202, 1144, 968, 780, 461.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{NaO}_8\text{S}_2$ [(M+Na)⁺]: 596.8653, found: 596.8660.

2,2'-Disulfanediyl-4,4'-difluoro-bis(2-oxo-2-phenyl-ethanoic acid ethyl ester) (8k).
(New)



According to the *general procedure B*, disulfide **8k** was obtained from thioisatin **7h** ($R^1 = 4\text{-F}$, 199 mg, 1.1 mmol) and PIDA (418 mg, 1.3 mmol) in refluxing ethanol ($R^2 = \text{Et}$, 8 mL) for 8 hours. Yield 51% (124 mg, 0.27 mmol). Yellow solid, **mp**: 115–117 °C.

TLC (AcOEt/pentane, 20:80) $R_f = 0.43$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (dd, $^3J = 8.1$ and $^4J = 5.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.54 (dd, $^3J = 9.5$ and $^4J = 2.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.02 (dt, $^4J = 2.3$ and $^3J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.48 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 4H, CH_2), 1.44 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 185.5 (2C=O), 166.6 (d, $J = 261.0$ Hz, 2C=O), 163.1 (2C_{Ar}), 146.4 (d, $J = 8.7$ Hz, 2C_{qAr}), 136.9 (d, $J = 10.2$ Hz, 2C_{qAr}), 126.5 (2C_{qAr}), 114.1 (2C_{Ar}), 113.7 (2C_{Ar}), 63.0 (3CH₂), 14.2 (2CH₃).

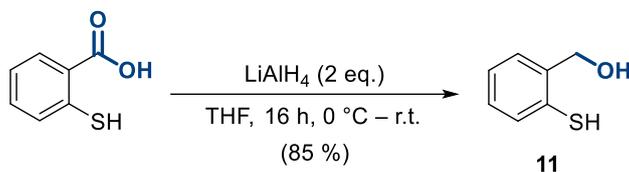
^{19}F { ^1H } NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -99.41 (s).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 2970, 1733 (C=O), 1672, 1565, 1366, 1206, 1015, 826, 774, 630.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_6\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 472.0700, found: 472.0698.

II-5.2) Synthesis of benzaldehyde-derived disulfide³⁰

(2-Sulfanylphenyl)-methanol (**11**)



LiAlH₄ (2.3 g, 52 mmol) was added carefully in portions to a solution of *ortho*-thiosalicylic acid (4.6 g, 30 mmol) in THF at 0 °C. The temperature of the reaction mixture was raised to room temperature and stirred for 16 hours. H₂SO₄ (45 mL) was added dropwise, followed by EtOAc (50 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under vacuum to yield the anticipated alcohol **11** (85%, 3.58 g, 25.6 mmol) as a Brown oil.

CAS RN: 4521-31-7.

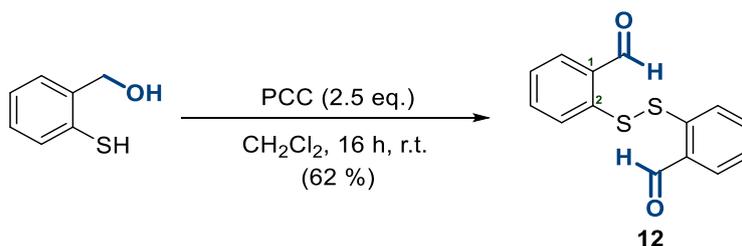
TLC (AcOEt/pentane, 25:75) *R_f* = 0.39.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18–7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 4.65 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 1H, SH).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 138.8 (C_{qAr}), 131.3 (C_{Ar}), 130.2 (C_{qAr}), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 64.1 (CH₂).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3295 (OH), 2854, 1570, 1464, 1440, 1193, 1067, 1044, 747, 462.

2,2'-Disulfanediyl-bis(benzaldehyde) (**12**)



PCC (13.7 g, 64 mmol) was added slowly in portions to a solution of 2-Hydroxymethylthiophenol (3.4 g, 25.6 mmol) in CH₂Cl₂. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours, and then the suspension was filtered through a bed of celite. The filtrate was collected, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂ afforded the pure desired disulfide **10** (62%,

³⁰ Li, M.-H.; Petersen, J. L.; Hoover, J. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 638–641.

2.2 g, 7.9 mmol). White solid, **mp**: 147–150 °C. (Litt³¹ **mp**: 144–146 °C). The product was immediately used in the next step, without further purification.

CAS RN: 55164-16-4.

TLC (AcOEt/pentane, 25:75) $R_f = 0.47$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.18 (s, 1H, CHO) 7.85 (dd, ³ $J = 7.5$ and ⁴ $J = 1.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.74 (d, ³ $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 (dt, ⁴ $J = 1.5$ and ³ $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (dt, ⁴ $J = 1.0$ and ³ $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}).

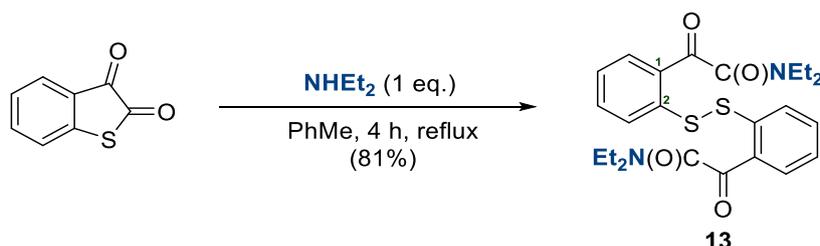
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 192.0 (2CHO), 140.2 (2C_{qAr}), 134.9 (2C_{Ar}), 134.4 (2C_{Ar}), 134.0 (2C_{qAr}), 126.8 (2C_{Ar}), 126.5 (2C_{Ar}).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2738, 1665 (C=O), 1557, 1439, 1298, 1196, 1123, 840, 150, 671.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₄H₁₀NaO₂S₂ [(M+Na)⁺]: 297.0020, found: 297.0017.

II-5.3) Synthesis of benzamide-derived disulfide

2,2'-Disulfanediy-bis(*N,N*-diethyl-2-oxophenylacetamide) (**13**)³²



Thioisatin **8a** (1 g, 6.1 mmol) and diethylamine (446 mg, 6.1 mmol) were heated to reflux (105 °C) in toluene (40 mL) for 4 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature. After evaporating the solvent, a solid crystalline compound was obtained. It was washed with petroleum ether (50 mL) and dried under vacuum to furnish the disulfide product **12** (81%, 1.2 g, 2.5 mmol). as a White solid, **mp**: 165–166 °C.

CAS RN: 1447969-71-2.

TLC (AcOEt/pentane, 50:50) $R_f = 0.6$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.83 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.80 (dd, ³ $J = 7.8$ and ⁴ $J = 1.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.48 (dd, ³ $J = 7.5$ and ⁴ $J = 1.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (dd, ³ $J = 7.7$ and ⁴ $J = 0.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.58 (q, ³ $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₂), 3.28 (q, ³ $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₂), 1.30 (t, ³ $J = 7.2$ Hz, 6H, CH₃), 1.20 (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃).

³¹ Ortiz, C.; Echeverri, F.; Robledo, S.; Lanari, D.; Curini, M. Quinones, W.; Vargas, E. *Molecules* **2020**, *25*, 800.

³² Pardasani, R. T.; Singh, S.; George, J.; Joshi, R.; Sundar, T. V. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 358–363.

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 192.0 (2C=O), 165.8 (2C=O), 141.5 (2C_{qAr}), 134.2 (2C_{Ar}), 133.6 (2C_{Ar}), 130.5 (2C_{qAr}), 126.4 (2C_{Ar}), 125.7 (2C_{Ar}), 42.2 (2CH₂), 38.8 (2CH₂), 14.0 (2CH₃), 12.6 (2CH₃).

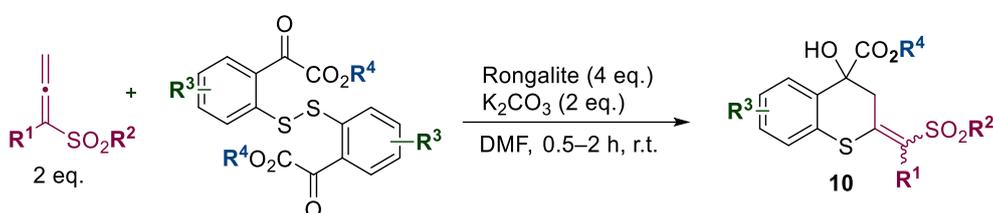
IR (ATR, cm^{-1}): ν 2978, 1640 (C=O), 1583, 1435, 1230, 1130, 1021, 854, 750, 632.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ [(M+H)⁺]: 473.1569, found: 473.1571.

II-6) Synthesis of thiochromans by (4+2) annulation reaction with allenes

II-6.1) Thiochromans from allenyl sulfones

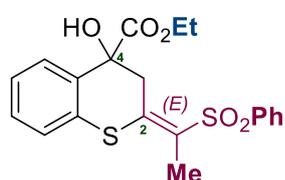
General procedure



To a solution of allenyl sulfone (2 eq.) in DMF (0.25 M), disulfide (1 eq.), Rongalite (4 eq.), and K_2CO (2 eq.) were added successively in a single portion. The reaction mixture was stirred at room temperature and the progress of the reaction was monitored by TLC. After completion, the mixture was quenched with water, and the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by chromatography with puriFlash instrument using a gradient from pentane to pentane/AcOEt (50:50) to afford the desired sulfur-based heterocycles **10**.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (**10ba**). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ba** (dr = 91:9) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 95 mg, 0.5 mmol), disulfide **8a** ($\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$, 101.4 mg, 0.25 mmol), Rongalite (116 mg, 1 mmol) and K_2CO_3 (67.7 mg, 0.5 mmol) in DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2) and obtained in pure forms. Overall yield 90% (179 mg, 0.44 mmol).



(E)-Isomer: Yield 82% (160.4 mg, 0.40 mmol). Green solid, mp: 111–114 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 75:25) $R_f = 0.2$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.91–7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37–7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 4.21 and 4.14 (AB part of ABX₃ system, ²J_{AB} = 10.7 and ³J_{AX} = ³J_{BX} = 7.1 Hz, 1H each, CH₂), 3.96 (br s, 1H, OH), 3.94 and 3.75 (AB part of ABX₃ system, ²J_{AB} = 15.2 and ⁵J_{AX} = ⁵J_{BX} = 1.1 Hz, 1H each, CH₂), 2.15 (t_{app}, ⁵J = 1.1 Hz, 3H), 1.17 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.7 (C=O), 144.9 (C_{qAr}), 141.4 (C_{qAr}), 133.8 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 130.7 (C_{qAr}), 129.4 (2C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{qAr}), 127.3 (2C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 74.0 (C_q), 63.1 (CH₂), 37.0 (CH₂), 16.8 (CH₃), 13.9 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3420, 1726 (C=O), 1583, 1446, 1281, 1197, 1133, 1056, 751, 581.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₀H₂₀NaO₅S₂ [(M+Na)⁺]: 427.0650, found: 427.0652.



(Z)-Isomer: Yield 8% (15.8 mg, 3.9 mmol), Yellow solid, **mp**: 189–191 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 75:25) *R_f* = 0.1.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.03–8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34–7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17–7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 4.10 and 3.96 (AB part of ABX₃ system, ²J_{AB} = 10.7 and ³J_{AX} = ³J_{BX} = 7.1 Hz, 1H each), 3.82 (br s, 1H, OH), 3.10 and 2.99 (AB part of ABX₃ system, ²J_{AB} = 14.8 and ⁵J_{AX} = ⁵J_{BX} = 0.8 Hz, 1H each, CH₂), 2.12 (t_{app}, ⁵J = 0.8 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

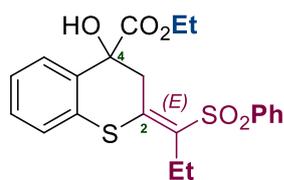
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 142.1 (C_{qAr}), 141.4 (C_{qAr}), 133.6 (C_{Ar}), 133.3 (C_{qAr}), 132.2 (C_{qAr}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 127.9 (C_{qAr}), 127.6 (2C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 74.1 (C_q), 63.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 16.2 (CH₃), 14.0 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹) ν: 3456, 1735 (C=O), 1560, 1439, 1304, 1211, 1135, 1024, 761, 581.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₀H₂₀NaO₅S₂ [(M+Na)⁺]: 427.0650, found: 427.0652.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)propylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (**10ea**). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ea** (dr = 90:10) was obtained from allenyl sulfone **3e** (R¹ = **Et**, R² = **Ph**, 200 mg, 0.9 mmol), disulfide **8a** (R³ = **H**, R⁴ = **Et**, 200 mg, 0.5 mmol), Rongalite (226 mg, 1.9 mmol) and K₂CO₃ (132 mg, 0.9 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 76% (298 mg, 0.71 mmol). Yellow solid, **mp:** 100–102 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.22$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92–7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59–7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36–7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 4.17 and 4.16 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{AB} = 10.5$ and $^3J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.4$ Hz, 1H each, CH₂), 4.00 (br s, 1H, OH), 3.91 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 3.66 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 2.69–2.55 (m, 2H, CH₂), 1.20 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.17 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 144.9 (C_{qAr}), 142.0 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 130.6 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 127.3 (2C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 74.0 (C_q), 63.2 (CH₂), 37.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.5 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3439, 2964, 1737 (C=O), 1567, 1441, 1366, 1133, 1083, 751, 581.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₂NaO₅S₂ [(M+Na)⁺]: 441.0806, found: 441.0808.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.08$.

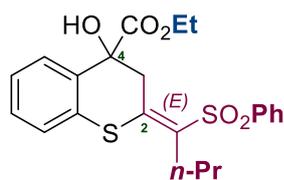
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.04–8.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60–7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.52–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37–7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27–7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17–7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 4.04 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 3.17 and 3.06 (AB system, $^2J_{AB} = 14.8$ Hz, 1H each, CH₂), 2.45–2.55 (m, 2H, CH₂), 1.10 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.03 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 142.9 (C_{qAr}), 141.2 (C_{qAr}), 133.8 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 133.4 (C_{qAr}), 132.2 (C_{qAr}), 129.2 (2C_{Ar}), 127.6 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 74.0 (C_q), 63.2 (CH₂), 39.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 14.8 (CH₃), 14.0 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₆NO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 436.1252, found: 436.1256.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)butylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (**10fa**). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10fa** (dr = 85:15) was obtained from allenyl sulfone **3f** (R¹ = *n*-Pr, R² = Ph, 239 mg, 1.2 mmol), disulfide **8a** (R³ = H, R⁴ = Et, 272.1 mg, 0.6 mmol), Rongalite (290 mg, 2.5 mmol) and K₂CO₃ (169.7 mg, 1.2 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 72% (373 mg, 0.86 mmol). Green solid, **mp:** 156–158 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.28$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85–7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54–7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.47–7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37–7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27–7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20–7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 4.09 and 4.08 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 11.0$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.88 (br s, 1H, OH), 3.81 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 3.56 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 2.53–2.41 (m, 2H, CH_2), 1.65–1.53 (m, 2H, CH_2), 1.11 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.8 (C=O), 144.9 (C_{qAr}), 142.1 (C_{qAr}), 134.0 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 130.7 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 127.3 (2C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 74.0 (C_{q}), 63.2 (CH_2), 37.4 (CH_2), 31.4 (CH_2), 30.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3472, 2955, 1732 (C=O), 1561, 1446, 1263, 1139, 1080 (SO_2), 1017, 744, 570.

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}_2$ [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 464.1565, found: 464.1568.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.11$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.99–7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51–7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31–7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21–7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.11–7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 3.96 and 3.95 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.8$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.2$ Hz, 1H each, CH_2), 3.09 and 2.97 (AB system, $^2J_{\text{AB}} = 14.7$ Hz, 1H each, CH_2), 2.46–2.26 (m, 2H, CH_2), 1.54–1.42 (m, 2H, CH_2), 0.96 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

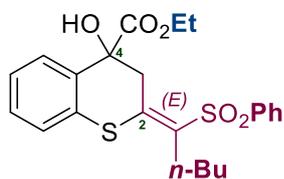
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.8 (C=O), 143.0 (C_{qAr}), 141.3 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 133.4 (C_{qAr}), 133.0 (C_{Ar}), 130.4 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 127.6 (2C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 73.9 (C_{q}), 63.3 (CH_2), 39.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 23.8 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}_2$ [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 450.1409, found: 450.1408.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)pentylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (**10ga**). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ga** (dr = 96:4) was obtained from allenyl sulfone **3g** ($\text{R}^1 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 142 mg, 0.6 mmol), disulfide **8a** ($\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$, 125 mg, 0.3 mmol), Rongalite (141.6 mg, 1.2 mmol) and K_2CO_3

(82.8 mg, 0.6 mmol) in DMF (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 76% (203.4 mg, 0.46 mmol). White solid, **mp**: 124–126 °C.

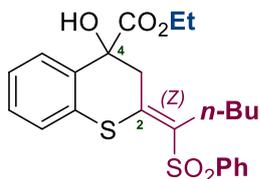
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.28$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92–7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60–7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54–7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36–7.34 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27–7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.24–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 3.96 and 3.95 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{AB} = 10.9^*$ and $^3J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.2$ Hz, 1H each, CH₂), 3.94 (br s, 1H, OH), 3.88 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 3.64 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 2.60–2.53 (m, 2H, CH₂), 1.65–1.54 (m, 2H, CH₂), 1.40 (sext, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.94 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃). *The coupling constant was determined after irradiation of the triplet at $\delta = 1.18$ ppm.

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 144.9 (C_{qAr}), 142.1 (C_{qAr}), 134.0 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 130.7 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 127.3 (2C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 74.0 (C_q), 63.2 (CH₂), 37.4 (CH₂), 31.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.8 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3472, 2955, 1732 (C=O), 1561, 1446, 1263, 1139, 1080, 1017, 744, 570.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₃H₃₀NO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 464.1565, found: 464.1568.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.13$.

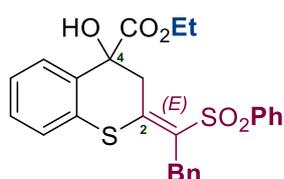
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05–8.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38–7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27–7.13 (m, 1H, H_{Ar}), 4.03 and 4.02 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{AB} = 10.9$ and $^3J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.2$ Hz, 1H each, CH₂), 3.89 (br s, 1H, OH), 3.15 and 3.04 (AB system, $^2J_{AB} = 14.7$ Hz, 1H each, CH₂), 1.51–1.42 (m, 2H, CH₂), 1.40–1.39 (m, 2H, CH₂), 1.35 (sext, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.03 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 0.89 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 142.8 (C_{qAr}), 141.2 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 133.4 (C_{qAr}), 133.0 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.1 (2C_{Ar}), 127.6 (2C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 74.0 (C_q), 63.2 (CH₂), 39.7 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.8 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₃H₃₀NO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 464.1565, found: 464.1569.

4-Hydroxy-2-[2-phenyl-1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10ha). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ha** (dr = 82:18) was obtained from allenyl sulfone **3h** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Ph}$, 104 mg, 0.4 mmol), disulfide **8a** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Et}$, 79 mg, 0.2 mmol), Rongalite (91 mg, 0.8 mmol) and K_2CO_3 (54 mg, 0.4 mmol) in DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 44% (82.4 mg, 0.17 mmol). Yellow oil.

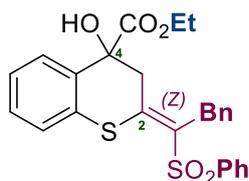
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.22$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.84–7.51 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39–7.36 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30–7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26–7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.23–7.13 (m, 6H, H_{Ar}), 4.18 and 4.17 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.6$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 0.9$ Hz, 1H each, CH_2), 4.13 and 4.09 (AB system, $^2J_{\text{AB}} = 16.4$ Hz, 1H each, CH_2), 3.99 (br s, 1H, OH), 3.93 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 3.69 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 1.19 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C=O), 147.5 (C_{qAr}), 141.9 (C_{qAr}), 136.6 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.2 (C_{qAr}), 133.1 (C_{Ar}), 130.5 (C_{qAr}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (2 C_{Ar}), 128.8 (2 C_{Ar}), 128.5 (2 C_{Ar}), 127.4 (2 C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.4 (2 C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 74.0 (C_{q}), 63.3 (CH_2), 37.8 (CH_2), 36.6 (CH_3), 14.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3471, 3061, 1726 (C=O), 1577, 1446, 1300, 1144, 1084, 729, 574.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 498.1409, found: 498.1409.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.18$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02–7.99 (m, 1H, H_{Ar}), 7.92–7.89 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77–7.76 (m, 3H, H_{Ar}), 7.56–7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 7.31–7.14 (m, 6H, H_{Ar}), 4.92–4.10 (m, 2H, CH_2), 4.09–3.97 (m, 2H, CH_2), 3.98 and 3.95 (AB system, $^2J_{\text{AB}} = 16.4$ Hz, 1H each, CH_2), 3.13 and 3.01 (AB system, $^2J_{\text{AB}} = 15.1$ Hz, 1H each, CH_2), 1.07 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C=O), 145.6 (C_{qAr}), 143.5 (C_{qAr}), 142.1 (C_{qAr}), 137.5 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 131.1 (C_{Ar}), 130.5 (C_{qAr}), 129.2 (2 C_{Ar}), 128.8 (2 C_{Ar}), 128.6 (2 C_{Ar}), 128.2 (C_{qAr}), 127.2 (2 C_{Ar}), 126.9 (2 C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 74.1 (C_{q}), 63.2 (CH_2), 37.3 (CH_2), 35.5 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 498.1409, found: 498.1408.

4-Hydroxy-2-[1-phenyl-1-(phenylsulfonyl)methylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10ja). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ja** (dr = 77:23) was obtained from allenyl sulfone **3j** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Ph}$, 234.5 mg, 0.9 mmol), disulfide **8a** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Et}$, 191 mg, 0.45 mmol), Rongalite (216 mg, 1.8 mmol) and K_2CO_3 (126 mg, 0.9 mmol) in DMF (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 43% (182.4 mg, 0.39 mmol). Yellow solid, **mp:** 86–88 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.19$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70–7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56–7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45–7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 7.30–7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19–7.12 (m, 3H, H_{Ar}), 6.98–6.94 (m, 2H, H_{Ar}), 4.32–4.25 (m, 2H, CH_2), 4.26 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 3.92 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, CH), 3.80 (br s, 1H, OH), 1.29 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (C=O), 148.6 (C_{qAr}), 140.7 (C_{qAr}), 133.9 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 133.1 (C_{qAr}), 131.5 (C_{Ar}), 131.4 (C_{qAr}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (2 C_{Ar}), 128.9 (2 C_{Ar}), 128.7 (2 C_{Ar}), 128.1 (2 C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 74.1 (C_{q}), 63.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 14.2 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3464, 3060, 1727 (C=O), 1577, 1445, 1299, 1148, 1083, 727, 579.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 484.1252, found: 484.1256.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.13$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57–7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44–7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 7.32–7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23–7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 6.07–6.02 (m, 2H, H_{Ar}), 4.28–4.13 (m, 2H, H_{Ar}), 2.82 and 2.80

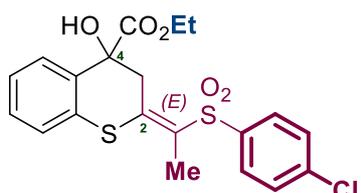
(AB system, $^2J_{\text{AB}} = 14.9$ Hz, 1H each, CH_2), 1.10 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.4 (C=O), 144.7 (C_{qAr}), 140.5 (C_{qAr}), 133.8 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 133.0 (C_{qAr}), 130.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{qAr}), 128.8 (2 C_{Ar}), 128.4 (2 C_{Ar}), 128.2 (2 C_{Ar}), 126.8 (2 C_{Ar}), 126.5 (2 C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 73.8 (C_{q}), 63.3 (CH_2), 41.1 (CH_2), 13.9 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 484.1252, found: 484.1250.

4-Hydroxy-2-[1-(4-chlorophenyl)sulfonyl]ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10ja). (New)

According to the *general procedure*, a diastereomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ja** (dr = 89:11) was obtained from allenyl sulfone **3j** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, 219 mg, 1 mmol), disulfide **8a** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Et}$, 200 mg, 0.5 mmol), Rongalite (226 mg, 1.9 mmol) and K_2CO_3 (132 mg, 1 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



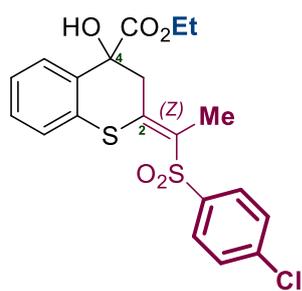
(E)-Isomer: Yield 74% (318 mg, 72 mmol). Green solid, **mp:** 91–94 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.28$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $^2J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49 (d, $^2J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34–7.36 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 4.23 and 4.17 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.2$ Hz, 1H each, CH_2), 4.13 (br s, 1H, OH) 3.89 and 3.81 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 15.2$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 1.1$ Hz, 1H each, CH_2), 2.11 (t_{app} , $^5J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.18 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3). **^{13}C { ^1H } NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C=O), 145.6 (C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 139.7 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 130.4 (C_{qAr}), 129.6 (2C_{Ar}), 129.25 (C_{Ar}), 128.3 (2C_{Ar}), 127.4 (C_{qAr}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 74.0 (C_{q}), 63.1 (CH_2), 37.0 (CH_2), 16.7 (CH_3), 13.9 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3463, 2917, 1714 (C=O), 1567, 1393, 1198, 1138, 1088, 753, 611.

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}^{35}\text{ClNaO}_5\text{S}_2$ [(M+Na) $^+$]: 461.0261, found: 461.0260.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.05$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96–7.94 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32–7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.18–7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 4.12 and 4.10 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.2$ Hz, 1H each, CH_2), 3.16 and 3.06 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.9$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.7$ Hz, 1H each, CH_2), 2.12 (t_{app} , 3H, $^5J = 0.7$ Hz, CH_3), 1.1 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (C=O), 142.8 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 139.1 (C_{qAr}), 133.3 (C_{qAr}), 131.9 (C_{qAr}), 129.5 (2C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 127.6 (C_{qAr}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.93 (C_{Ar}), 74.1 (C_{q}), 63.2 (CH_2), 40.0 (CH_2), 16.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{35}\text{ClNO}_5\text{S}_2$ [(M+ NH_4) $^+$]: 456.0708, found: 456.0706.

4-Hydroxy-2-[1-(4-tosyl)methylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10ka). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10ka** (dr = 89:11) was obtained from allenyl sulfone **3k** ($R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, 200 mg, 1 mmol), disulfide **8a** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Et}$, 200 mg, 0.5 mmol), Rongalite (226 mg, 1.9 mmol) and K_2CO_3 (132 mg, 1 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 75% (303 mg, 0.72 mmol). Yellow solid, mp: 116–117 °C.

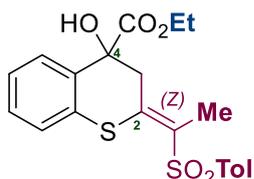
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.16$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.77–7.76 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40–7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29 (d, $^2J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.22–7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17–7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 4.17 and 4.10 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.0$ Hz, 1H each, CH_2), 4.02 (dq, $^2J = 15.2$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 3.66 (dq, $^2J = 15.2$ and $^3J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.11 (t_{app} , $^5J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.13 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.5 (C=O), 144.2 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 138.3 (C_{qAr}), 133.8 (C_{qAr}), 130.6 (C_{qAr}), 129.8 (2C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.2 (C_{qAr}), 127.2 (2C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 73.9 (C_{q}), 62.9 (CH_2), 37.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 16.6 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3483, 2970, 1736 (C=O), 1587, 1366, 1217, 1140, 1085, 765, 659.

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NaO}_5\text{S}_2$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$]: 441.0806, found: 441.0823.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.03$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35–7.27 (m, 6H, H_{Ar}), 4.07 and 4.05 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.6$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.0$ Hz, 1H each), 3.16 and 3.03 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.8$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.8$ Hz, 1H each, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.10 (t_{app} , $^5J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.8 (C=O), 144.5 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 137.7 (C_{qAr}), 133.3 (C_{qAr}), 132.4 (C_{qAr}), 129.8 (2C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{qAr}), 127.7 (2C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 74.1 (C_{q}), 63.1 (CH_2), 40.1 (CH_2), 21.7 (CH_3), 16.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NaO}_5\text{S}_2$ [$(\text{M}+\text{Na})^+$]: 441.0806, found: 441.0823.

4-Hydroxy-2-[1-(methylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10la). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10la** (dr = 88:12) was obtained from allenyl sulfone **3l** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, 222 mg, 1.7 mmol), disulfide **7a** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Et}$, 351 mg, 0.8 mmol), Rongalite (396.5 mg, 3.4 mmol) and K_2CO_3 (231.8 mg, 1.7 mmol) in DMF (6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 81% (1.36 mg, 465.5 μmol). Green solid, **mp:** 134–136 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.09$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27–7.18 (m, 1H, H_{Ar}), 7.15–7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 4.26 and 4.19 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 4.01 (br s, 1H, OH), 3.94 and 3.75 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 15.1$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 1.2$ Hz, 1H each, CH_2), 2.96 (s, 3H, CH_3), 2.19 (t_{app} , $^5J = 1.0$ Hz, 3H), 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C=O), 144.5 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 130.5 (C_{qAr}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{qAr}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 74.1 (C_{q}), 63.1 (CH_2), 43.9 (CH_2), 37.2 (CH_3), 16.6 (CH_3), 14.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3437, 2970, 1717 (C=O), 1443, 1279, 1123, 1088, 958, 772.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 360.0939, found: 360.0938.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.06$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20–7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 4.37–4.22 (m, 2H, CH_2), 3.20 and 3.15 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.2$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.3$ Hz, 1H each, CH_2), 3.52 (s, 3H, CH_3), 2.22 (t_{app} , $^5J_{\text{BX}} = 0.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.27 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.8 (C=O), 141.3 (C_{qAr}), 133.0 (C_{qAr}), 130.3 (C_{qAr}), 129.5 (C_{Ar}), 129.4 (C_{qAr}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 74.4 (C_{q}), 63.3 (CH_2), 40.5 (CH_2), 39.6 (CH_3), 15.8 (CH_3), 14.2 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 360.0939, found: 360.0942.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid methyl ester (10bb). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bb** (dr = 93:7) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, 224 mg, 1.2 mmol), disulfide **8b** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$, 222 mg, 0.6 mmol), Rongalite (272.6 mg, 2.3 mmol) and K_2CO_3 (159 mg, 2.3 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 78% (349.9 mg, 0.89 mmol). Green solid, **mp:** 137–140 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0,11$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92–7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33–7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.21–7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 3.90 and 3.85 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 15.2$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 1.3$ Hz, 1H each, CH_2), 3.73 (s, 3H, CH_3), 3.14 (t_{app} , $^5J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.2 (C=O), 144.4 (C_{qAr}), 141.3 (C_{qAr}), 133.6 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 130.6 (C_{qAr}), 129.4 (2C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{qAr}), 127.3 (2C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 74.4 (C_{q}), 53.6 (CH_2), 36.9 (CH_3), 16.9 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3410, 1729 (C=O), 1581, 1443, 1366, 1201, 1131, 1057, 752, 564.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 408.0939, found: 408.0940.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.07$.

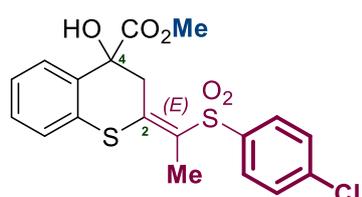
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.04–8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61–7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32–7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 3.43 (s, 3H, CH_3), 3.17 and 3.06 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.7$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.9$ Hz, 1H each, CH_2), 3.13 (t_{app} , $^5J_{\text{BX}} = 0.9$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.3 (C=O), 141.9 (C_{qAr}), 140.6 (C_{qAr}), 133.6 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 132.3 (C_{qAr}), 129.4 (2C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.6 (C_{qAr}), 127.6 (2C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 74.2 (C_{q}), 53.4 (CH_2), 40.3 (CH_3), 16.1 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 408.0939, found: 408.0943.

4-Hydroxy-2-{1-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]ethylidene}-thiochromane-4-carboxylic acid methyl ester (10jb). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10jb** (dr = 93:7) were obtained from allenyl sulfone **3j** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, 229 mg, 1 mmol), disulfide **8b** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$, 203 mg, 0.5 mmol), Rongalite (246.6 mg, 2 mmol) and K_2CO_3 (143 mg, 1 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 77% (339.6 mg, 0.8 mmol). Yellow solid, **mp:** 130–132 °C.

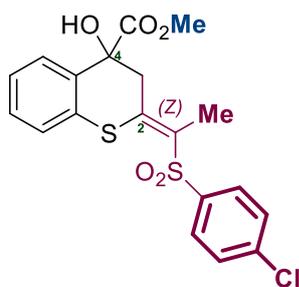
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.22$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79–7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42–7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25–7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19–7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.13–7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 3.94 (br s, 1H, OH), 3.86 and 3.74 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 15.3$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 1.2$ Hz, 1H each, CH_2), 3.67 (s, 3H, CH_3), 2.03 (t_{app} , $^5J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C=O), 145.2 (C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 139.6 (C_{qAr}), 133.6 (C_{qAr}), 130.3 (C_{qAr}), 129.6 (2C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.9 (2C_{Ar}), 127.6 (C_{qAr}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 74.4 (C_q), 53.6 (CH_3), 36.7 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3474, 2921, 1723 (C=O), 1577, 1430, 1268, 1139, 1085, 756, 461.

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClNO}_5\text{S}_2$ [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 442.0550, found: 442.0551.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.6$.

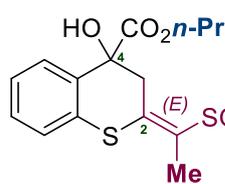
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.97–7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50–7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18–7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 3.55 (s, 3H, CH_3), 3.17 and 3.08 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.9$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.8$ Hz, 1H each, CH_2), 2.13 (t_{app} , $^5J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.2 (C=O), 142.5 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 140.1 (C_{qAr}), 133.2 (C_{qAr}), 129.7 (C_{qAr}), 129.5 (2C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{qAr}), 126.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 74.3 (C_q), 53.5 (CH_3), 40.2 (CH_3).

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClNO}_5\text{S}_2$ [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 442.0550, found: 442.0550.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid *n*-propyl ester (10bc). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bc** (dr = 93:7) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, 243 mg, 1.3 mmol), disulfide **8c** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = n\text{-Pr}$, 276.5 mg, 0.6 mmol), Rongalite (293 mg, 2.5 mmol) and K_2CO_3 (173 mg, 1.3 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 78% (408 mg, 0.98 mmol). Green solid, **mp:** 100–102 °C.

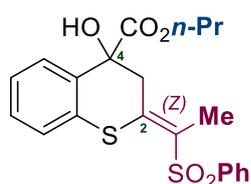
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.22$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40–7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23–7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 4.02 (dq, $^2J = 13.4$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 3.67 (dq, $^2J = 13.4$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 4.05 (br s, 1H, OH), 4.02 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 2.14 (t_{app} , $^5J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.56–1.45 (m, 2H, CH_2), 0.78 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (C=O), 144.9 (C_{qAr}), 141.2 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 130.4 (C_{qAr}), 129.3 (2 C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{qAr}), 127.2 (2 C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 73.9 (C_{q}), 68.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 21.6 (CH_2), 16.6 (CH_3), 10.2 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3465, 2969, 1734 (C=O), 1578, 1444, 1278, 1132, 1069, 756, 567.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 436.1252, found: 436.1253.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.11$.

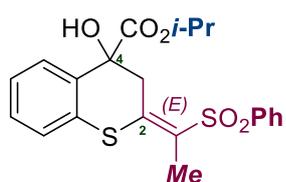
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03–8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54–7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35–7.34 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 4.02–3.88 (m, 2H, CH_2), 3.17 and 3.05 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.8$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.9$ Hz, 1H each, CH_2), 2.12 (t_{app} , $^5J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.49–1.36 (m, 2H, CH_2), 0.74 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C=O), 142.1 (C_{qAr}), 140.7 (C_{qAr}), 133.6 (C_{qAr}), 133.4 (C_{Ar}), 129.9 (C_{qAr}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (2 C_{Ar}), 127.9 (C_{qAr}), 127.6 (2 C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 72.1 (C_{q}), 68.6 (CH_2), 40.1 (CH_2), 21.8 (CH_2), 16.2 (CH_3), 10.1 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 436.1252, found: 436.1257.

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid *i*-propyl ester (10bd). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bd** (dr = 91:9) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, 180 mg, 0.9 mmol), disulfide **8d** ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = i\text{-Pr}$, 209 mg, 0.5 mmol), Rongalite (224 mg, 2 mmol) and K_2CO_3 (128 mg, 0.9 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 61% (237.2 mg, 0.57 mmol). Yellow oil.

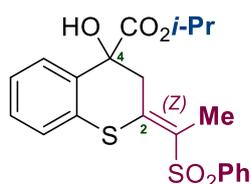
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.28$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90–8.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39–7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.26–7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19–7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 5.00 (hept, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 4.08 (br s, 1H, OH), 3.99 (dq, $^2J = 15.2$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH) and 3.66 (dq, $^2J = 15.2$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 2.13 (t_{app}, $^5J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.15 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.12 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.3 (C=O), 145.2 (C_{qAr}), 141.5 (C_{qAr}), 134.0 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 130.7 (C_{qAr}), 129.4 (2 C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{qAr}), 127.4 (2 C_{Ar}), 126.4 (2 C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 73.9 (C_{q}), 71.5 (CH), 37.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 16.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3465, 2981, 1722 (C=O), 1582, 1446, 1256, 1137, 1098, 743, 581.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 436.1252, found: 436.1251.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.13$.

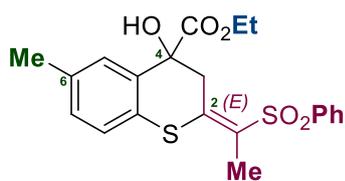
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.61–7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58–7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34–7.32 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45–7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25–7.13 (m, 1H, H_{Ar}), 5.02 (hept, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 3.15 and 3.02 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{\text{AB}} = 14.9$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.7$ Hz, 1H each, CH_2), 2.12 (t_{app}, $^5J = 0.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.12 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.08 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.3 (C=O), 142.3 (C_{qAr}), 140.5 (C_{qAr}), 133.6 (C_{Ar}), 133.4 (C_{qAr}), 132.2 (C_{qAr}), 129.3 (2 C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 127.6 (2 C_{Ar}), 127.5 (C_{qAr}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 74.0 (C_{q}), 71.6 (CH), 40.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3), 16.3 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 436.1252, found: 436.1257.

4-Hydroxy-6-methyl-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10be). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10be** (dr = 93:7) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, 225 mg, 1.2 mmol), disulfide **8e** ($R^3 = \text{6-Me}$, $R^4 = \text{Et}$, 262 mg, 0.6 mmol), Rongalite (274 mg, 2.3 mmol) and K_2CO_3 (160 mg, 1.2 mmol) in DMF (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 74% (360 mg, 0.85 mmol). Green solid, **mp:** 117–119 °C.

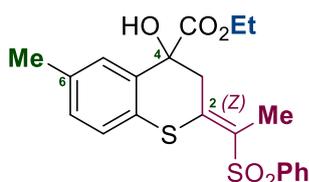
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.6$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.89–8.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58–7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.52–7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 (s, 1H, H_{Ar}), 7.08–7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 4.15 and 4.10 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 4.03 (dq, $^2J = 14.9$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 3.62 (dq, $^2J = 14.9$ and $^5J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 3.79 (br s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.12 (t_{app} , $^5J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.13 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.9 (C=O), 145.5 (C_{qAr}), 141.6 (C_{qAr}), 136.4 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.4 (2C_{Ar}), 127.7 (C_{qAr}), 127.3 (2C_{Ar}), 127.2 (C_{qAr}), 127.0 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 74.1 (C_{q}), 63.1 (CH_2), 37.4 (CH_2), 21.2 (CH_3), 16.8 (CH_3), 14.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3415, 2970, 1726 (C=O), 1585, 1366, 1216, 1132, 1055, 686, 578.

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+ NH_4) $^+$]: 436.1252, found: 436.1251.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.07$.

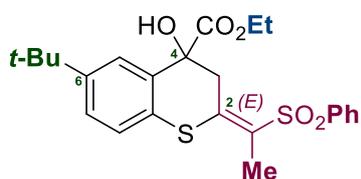
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03–8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61–7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53–7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20–7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12–7.08 (m, 1H, H_{Ar}), 4.08 and 4.10 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.15 and 3.02 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.8$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.9$ Hz, 1H each, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.12 (t_{app} , $^5J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.03 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.8 (C=O), 140.7 (C_{qAr}), 136.0 (C_{qAr}), 133.1 (C_{qAr}), 132.7 (C_{qAr}), 129.2 (2C_{Ar}), 128.9 (C_{qAr}), 127.6 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{qAr}), 126.6 (2C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 65.7 (C_{q}), 62.0 (CH_2), 40.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 16.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+ NH_4) $^+$]: 436.1252, found: 436.1249.

6-(*tert*-Butyl)-4-hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10be). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10be** (dr = 90:10) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, 182.4 mg, 0.9 mmol), disulfide **8e** ($R^3 = 6\text{-}t\text{-Bu}$, $R^4 = \text{Et}$, 250 mg, 0.5 mmol), Rongalite (221 mg, 1.9 mmol) and K_2CO_3 (130 mg, 0.9 mmol) in DMF (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 78% (337.4 mg, 0.73 mmol). Green solid, mp: 143–144 °C.

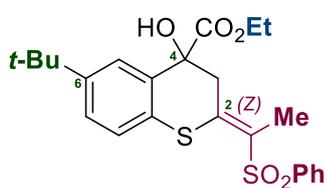
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.32$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57–7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49–7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.13–7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 4.18 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 and 3.80 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 15.2$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 1.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.80 (br s, 1H, OH), 2.13 (t_{app}, $^5J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.26 (s, 9H, CH_3), 1.17 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.9 (C=O), 149.6 (C_{qAr}), 145.3 (C_{qAr}), 141.4 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 130.2 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.3 (C_{qAr}), 127.2 (2C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 74.2 (C_{q}), 63.0 (CH_2), 37.2 (CH_2), 34.7 (CH), 31.22 (3CH_3), 16.7 (CH_3), 14.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3478, 2957, 1707 (C=O), 1577, 1423, 1246, 1140, 1070, 688, 575.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 478.1722, found: 478.1725.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.11$.

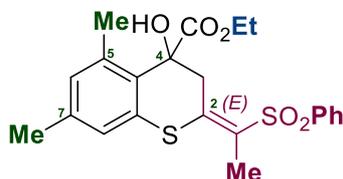
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01–7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58–7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49–7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30–7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 4.06 and 4.04 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.0$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.11 and 3.03 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 14.9$ and $^5J_{\text{AX}} = ^5J_{\text{BX}} = 0.6$ Hz, 1H each, CH_2), 2.09 (t_{app}, $^5J = 0.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (s, 9H, CH_3), 1.03 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C=O), 149.3 (C_{qAr}), 142.5 (C_{qAr}), 140.7 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 132.7 (C_{qAr}), 129.2 (2C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.6 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{qAr}), 126.7 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 74.3 (C_{q}), 63.1 (CH_2), 40.2 (CH_2), 34.8 (CH), 31.3 (3CH_3), 16.2 (CH_3), 14.1 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₄H₃₂NO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 478.1722, found: 478.1723.

4-Hydroxy-5,7-dimethyl-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10bg). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bg** (dr = 91:9) was obtained from allenyl sulfone **3b** (R¹ = **Me**, R² = **Ph**, 85.4 mg, 0.44 mmol), disulfide **8g** (R³ = **5-Me**; **7-Me**, R⁴ = **Et**, 105 mg, 0.22 mmol), Rongalite (103 mg, 0.88 mmol) and K₂CO₃ (61 mg, 0.44 mmol) in DMF (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 77% (162.2 mg, 0.38 mmol). Yellow solid, mp: 109–111 °C.

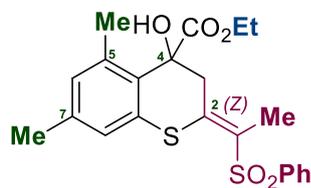
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.66$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92–9.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.56–7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 6.84 (s, 1H, H_{Ar}), 6.67 (s, 1H, H_{Ar}), 4.32 and 4.18 (AB part of ABX₃ system, ² $J_{AB} = 10.7$ and ³ $J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.2$ Hz, 1H each, CH₂), 4.06 (dq, ² $J = 14.4$ and ⁵ $J = 1.0$ Hz, 1H, CH), 3.51 (dq, ² $J = 14.4$ and ⁵ $J = 1.0$ Hz, 1H, CH), 3.64 (s, 1H, OH), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.14 (t_{app}, ⁵ $J_{BX} = 1.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.23 (t, ³ $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 175.5 (C=O), 143.8 (C_{qAr}), 141.6 (C_{qAr}), 138.8 (C_{qAr}), 138.7 (C_{qAr}), 133.3 (C_{Ar}), 131.5 (C_{qAr}), 130.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{qAr}), 129.4 (2C_{Ar}), 128.3 (C_{qAr}), 127.3 (2C_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 74.6 (C_q), 63.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 17.0 (CH₃), 14.0 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3503, 2918, 1726 (C=O), 1591, 1445, 1302, 1142, 736, 558.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₈NO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 450.1409, found: 450.1410.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.1$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.01–8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60–7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51–7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94 (s, 1H, H_{Ar}), 6.75 (s, 1H, H_{Ar}), 4.12 and 4.04 (AB part of ABX₃ system, ² $J_{AB} = 10.9$ and ³ $J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.1$ Hz, 1H each, CH₂), 4.12 (br s, 1H, OH), 3.11 and 3.06 (AB system, ² $J_{AB} = 14.3$ Hz, 1H each, CH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 1.05 (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 175.8 (C=O), 141.3 (C_{qAr}), 140.7 (C_{qAr}), 138.9 (C_{qAr}), 138.1 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 133.2 (C_{qAr}), 130.4 (C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 128.6 (C_{qAr}), 128.1 (C_{qAr}), 127.6 (2C_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 74.6 (C_{q}), 63.3 (CH_2), 43.3 (CH_2), 27.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3), 15.9 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 450.1409, found: 450.1405.

1-Hydroxy-3-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-2,3-dihydro-1H-naphtho[2,1 b]thiopyrane-1-carboxylic acid ethyl ester (10bh). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bh** (dr = 86:14) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 234 mg, 1.2 mmol), disulfide **8h** ($\text{R}^3 = \text{1H-benzo}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$, 312 mg, 0.6 mmol), Rongalite (283 mg, 2.4 mmol) and K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol) in DMF (5.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 51% (278.7 mg, 0.61 mmol). Yellow solid, mp: 174–176 °C.

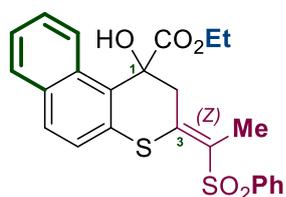
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.25$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.99–7.96 (m, 3H, H_{Ar}), 7.74–7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61–7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45–7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40–7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17–7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 4.63 (dq, $^2J = 14.3$ and $^5J = 0.7$ Hz, 1H, CH), 4.32 (dq, $^2J = 14.3$ and $^5J = 0.7$ Hz, 1H, CH), 3.98 (br s, 1H, OH), 4.20 and 4.13 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 2.19 (t_{app}, $^5J = 0.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.02 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 176.1 (C=O), 142.3 (C_{qAr}), 141.2 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 132.4 (C_{qAr}), 132.2 (C_{qAr}), 131.4 (C_{qAr}), 130.5 (C_{qAr}), 130.1 (C_{Ar}), 129.5 (2C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 127.5 (2C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.7 (C_{qAr}), 125.5 (C_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 75.1 (C_{q}), 63.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 17.4 (CH_3), 13.9 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3486, 2970, 1738 (C=O), 1579, 1446, 1366, 1217, 1090, 743, 512.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NaO}_5\text{S}_2$ [(M+Na)⁺]: 477.0806, found: 477.0805.



(Z)-Isomer: TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.1$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03–7.99 (m, 3H, H_{Ar}), 7.78–7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59–7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50–7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43–7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40–7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30–7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 4.03 (q,

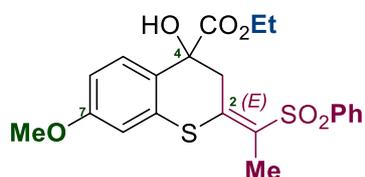
$^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂), 3.30 and 3.20 (AB system, $^2J_{AB} = 14.2$ Hz, 1H each, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 0.88 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.4 (C=O), 140.4 (C_{qAr}), 139.7 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 132.4 (C_{qAr}), 132.2 (C_{qAr}), 131.9 (C_{qAr}), 130.3 (C_{qAr}), 130.1 (C_{Ar}), 129.4 (2C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 127.6 (2C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.9 (C_{qAr}), 125.3 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 75.0 (C_q), 63.3 (CH₂), 43.4 (CH₂), 15.9 (CH₃), 13.8 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₄H₂₂NaO₅S₂ [(M+Na)⁺]: 477.0806, found: 477.0805.

4-Hydroxy-7-methoxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10bi). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bi** (dr = 89:11) was obtained from allenyl sulfone **3b** (R¹ = **Me**, R² = **Ph**, 247 mg, 1.3 mmol), disulfide **8i** (R³ = **7-OMe**, R⁴ = **Et**, 303 mg, 0.6 mmol), Rongalite (300 mg, 2.5 mmol) and K₂CO₃ (175 mg, 1.3 mmol) in DMF (6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 77 % (424 mg, 0.98 mmol). Yellow solid, mp: 174–176 °C.

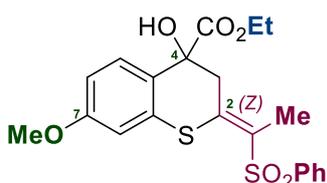
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.13$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89–8.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59–7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53–7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27–7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 6.71–6.68 (m, 2H, H_{Ar}), 4.16 and 4.12 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{AB} = 10.6$ and $^3J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.1$ Hz, 1H each, CH₂), 3.99 (br s, 1H, OH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.90 and 3.74 (AB part of ABX₃ system, $^2J_{AB} = 15.1$ and $^5J_{AX} = ^5J_{BX} = 0.9$ Hz, 1H each, CH₂), 2.13, (t_{app}, $^5J = 0.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.15 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (C=O), 159.9 (C_{qAr}), 145.0 (C_{qAr}), 141.4 (C_{qAr}), 133.2 (C_{Ar}), 131.8 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 128.2 (C_{qAr}), 127.6 (C_{Ar}), 127.3 (2C_{Ar}), 126.1 (C_{qAr}), 112.3 (C_{Ar}), 110.9 (C_{Ar}), 73.7 (C_q), 62.9 (CH₂), 55.5 (OCH₃), 37.4 (CH₃), 16.7 (CH₃), 13.9 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹) ν : 3462, 2970, 1737 (C=O), 1582, 1445, 1388, 1231, 1066, 738, 554.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₂NaO₆S₂ [(M+Na)⁺]: 457.0755, found: 457.0754.



(Z)-Isomer: TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.05$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03–8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54–7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.23 (m, 1H, H_{Ar}), 6.82–6.81 (m, 1H, H_{Ar}), 6.70–6.68 (m, 1H, H_{Ar}), 4.07 and

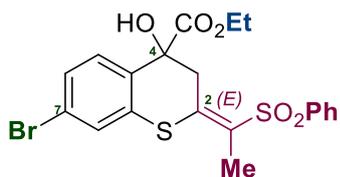
4.03 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (br s, 1H, OH), 3.15 and 3.05 (AB system, $^2J_{\text{AB}} = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.04 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C=O), 160.1 (C_{qAr}), 142.2 (C_{qAr}), 140.7 (C_{qAr}), 133.5 (C_{Ar}), 133.5 (C_{qAr}), 129.2 (2C_{Ar}), 128.1 (C_{qAr}), 127.6 (2C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.1 (C_{qAr}), 125.6 (C_{qAr}), 112.6 (C_{Ar}), 110.6 (C_{Ar}), 73.8 (C_{q}), 63.0 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 40.4 (CH_3), 16.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NaO}_6\text{S}_2$ [(M+Na)⁺]: 457.0755, found: 457.0756.

7-Bromo-4-hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (10bj). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bj** (dr = 91:9) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 33.8 mg, 0.17 mmol), disulfide **8j** ($\text{R}^3 = \text{Br}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$, 50 mg, 0.09 mmol), Rongalite (41 mg, 0.35 mmol) and K_2CO_3 (24 mg, 0.17 mmol) in DMF (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 79% (67 mg, 0.14 mmol). Orange viscous liquid.

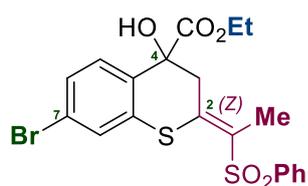
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.24$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 4.18 and 4.11 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.6$ Hz, 1H each, CH_2), 4.06 (dq, $^2J = 14.9$ and $^5J = 1.1$ Hz, 1H, CH), 3.55 (dq, $^2J = 14.9$ and $^5J = 1.1$ Hz, 1H, CH), 3.54 (br s, 1H, OH), 2.14 (t_{app}, $^5J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.16 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.3 (C=O), 143.8 (C_{qAr}), 141.3 (C_{qAr}), 133.4 (C_{qAr}), 133.1 (C_{qAr}), 132.9 (C_{qAr}), 129.5 (2C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{qAr}), 128.5 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.4 (2C_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 73.7 (C_{q}), 63.4 (CH_2), 37.2 (CH_2), 16.8 (CH_3), 14.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3457, 2970, 1736 (C=O), 1574, 1445, 1366, 1138, 1070, 732, 557.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 500.0201, found: 500.0201.



(Z)-Isomer: TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.07$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02–8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64–7.61 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44–7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28–7.23 (m, 8H, H_{Ar}), 4.02 (m, 2H, CH_2), 3.84 (br s, 1H, OH), 3.15 and 3.00 (AB system, $^2J_{\text{AB}} = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2), 2.14 (s, 3H, CH_3), 1.02 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C } \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.4 (C=O), 140.9 (C_{qAr}), 140.5 (C_{qAr}), 134.8 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 132.4 (C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 129.1 (C_{qAr}), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.7 (2C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 73.8 (C_{q}), 63.4 (CH_2), 40.2 (CH_2), 16.3 (CH_3), 14.0 (CH_3).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_5\text{S}_2$ [(M+NH₄)⁺]: 500.0201, found: 500.0203.

7-Fluoro-4-hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (**10bk**). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **10bk** (dr =90:10) was obtained from allenyl sulfone **3b** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 60 mg, 0.31 mmol), disulfide **8k** ($\text{R}^3 = \text{7-F}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$, 70 mg, 0.15 mmol), Rongalite (73.2 mg, 0.62 mmol) and K_2CO_3 (42.8 mg, 0.31 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2), but the minor one (more polar) was contaminated with impurities (no overall yield given).



(E)-Isomer: Yield 80% (119 mg, 0.28 mmol). Yellow oil.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.18$.

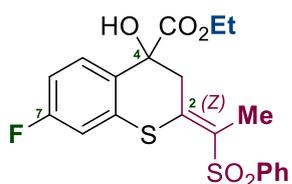
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.62–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39–7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 6.93–6.91 (m, 1H, H_{Ar}), 6.88–6.85 (m, 1H, H_{Ar}), 4.19 and 4.13 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{\text{AB}} = 10.7$ and $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{BX}} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.61 (br s, 1H, OH), 4.02 (dq, $^2J = 14.7$ and $^5J = 1.0$ Hz, 1H, CH), 3.63 (dq, $^2J = 14.7$ and $^5J = 1.0$ Hz, 1H, CH), 2.14 (t_{app}, $^5J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.17 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C } \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C=O), 162.6 (d, $J = 249.9$ Hz, C_{qAr}), 143.9 (C_{qAr}), 141.3 (C_{qAr}), 133.4 (C_{Ar}), 132.9 (d, $J = 8.6$ Hz, C_{qAr}), 129.8 (d, $J = 3.2$ Hz, C_{qAr}), 129.5 (2C_{Ar}), 129.2 (C_{qAr}), 128.4 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{qAr}), 127.4 (2C_{Ar}), 113.5 (d, $J = 21.7$ Hz, C_{Ar}), 112.9 (d, $J = 24.9$ Hz, C_{Ar}), 73.6 (C_{q}), 63.3 (CH_2), 37.4 (CH_2), 16.8 (CH_3), 14.0 (CH_3).

$^{19}\text{F } \{^1\text{H}\}$ NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -111.81 (s).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3463, 2970, 1737 (C=O), 1576, 1366, 1225, 1085, 902, 738, 581.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₃FNO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 440.1002, found: 440.1005.



(Z)-Isomer: TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.04$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02–8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63–7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.55–7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36–7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.02–6.99 (m, 1H, H_{Ar}), 6.86–6.83 (m, 1H, H_{Ar}), 4.03 (m, 2H, CH₂), 3.79

(br s, 1H, OH), 3.16 and 3.02 (AB system, ² $J_{AB} = 14.8$ Hz, 1H each, CH₂), 2.11 (s, 3H, CH₃), 1.02 (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

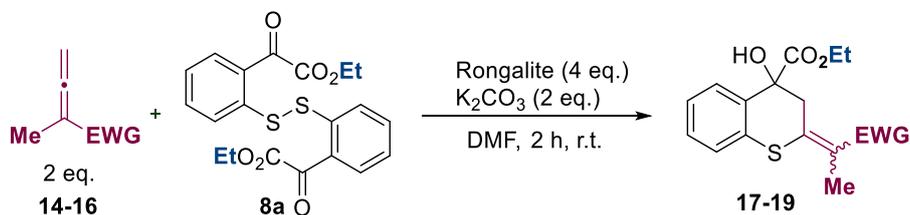
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.6(C=O), 162.7 (d, $J = 249.8$ Hz, C_{qAr}), 141.1 (C_{qAr}), 140.5 (C_{qAr}), 134.6 (d, $J = 8.1$ Hz, C_{qAr}), 133.7 (C_{Ar}), 130.9 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{qAr}), 129.3 (2C_{Ar}), 129.1 (C_{qAr}), 127.8 (d, $J = 8.7$ Hz, C_{qAr}), 127.7 (2C_{Ar}), 113.1 (d, $J = 19.1$ Hz, C_{Ar}), 112.9 (d, $J = 22.0$ Hz, C_{Ar}), 73.7 (C_q), 63.3 (CH₂), 40.4 (CH₂), 16.3 (CH₃), 14.0 (CH₃).

¹⁹F {¹H} NMR (470 MHz, CDCl₃): δ -111.85 (s).

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₃FNO₅S₂ [(M+NH₄)⁺]: 440.1002, found: 440.1002.

II-6.2) Thiochromans from other electron deficient allenes

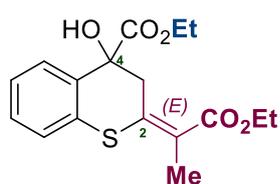
General procedure



To a solution of allene **4–6** (2 eq.) in DMF (0.25 M), disulfide (1 eq.), Rongalite (4 eq.), and K₂CO₃ (2 eq.) were added successively in a single portion. The reaction mixture was stirred at room temperature and the progress of the reaction was monitored by TLC. The mixture was quenched with water, and the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by chromatography with puriFlash instrument using a gradient elution system from pentane to pentane/AcOEt (50:50) to afford the desired thiochroman-4-ol derivative **17-19**.

4-Hydroxy-2-[1-(ethoxycarbonyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (17). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **17** (dr = 80:20) was obtained from, allenolate **14** (EWG = **CO₂Et**, 270 mg, 2.1 mmol), disulfide **8a** (**R³** = **H**, **R⁴** = **Et**, 447 mg, 1.1 mmol), Rongalite (507 mg, 4.3 mmol) and K₂CO₃ (295 mg, 2.1 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Overall yield 88% (632 mg, 1.9 mmol). The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂).



(E)-Isomer: Yield 70% (503 mg, 1.49 mmol). Yellow solid, **mp:** 86–88 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) *R_f* = 0.35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23–7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17–7.13 (m, 1H, H_{Ar}), 4.31 and 4.14 (AB part of ABX₃ system, ²*J*_{AB} = 10.7 and ³*J*_{AX} = ³*J*_{BX} = 7.2 Hz, 1H each, CH₂), 4.21 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂), 3.90 (br s, 1H, OH), 3.76 (dq, ²*J* = 15.0 and ⁵*J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 3.50 (dq, ²*J* = 15.0 and ⁵*J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 2.07 (t_{app}, ⁵*J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C=O), 166.8 (C=O), 141.9 (C_{qAr}), 134.0 (C_{qAr}), 131.9 (C_{qAr}), 129.0 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 121.8 (C_{qAr}), 74.3 (C_q), 62.8 (CH₂), 60.8 (CH₂), 60.8 (CH₂), 38.7 (CH₂), 16.6 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3495, 2977, 1714 (C=O), 1586, 1365, 1253, 1075, 1039, 756, 538.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₇H₂₀NaO₅S [(M+Na)⁺]: 359.0929, found: 359.0925.



(Z)-Isomer: **TLC** (pentane/AcOEt, 80:20) *R_f* = 0.27.

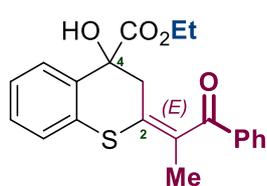
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35–7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29–7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15–7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 4.33 and 4.17 (AB part of ABX₃ system, ²*J*_{AB} = 8.9 and ³*J*_{AX} = ³*J*_{BX} = 7.2 Hz, 1H each, CH₂), 4.27 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.80 (br s, 1H, OH), 3.25 and 3.14 (AB part of ABX₃ system, ²*J*_{AB} = 14.9 and ⁵*J*_{AX} = ⁵*J*_{BX} = 0.6 Hz, 1H each, CH₂), 2.05 (t_{app}, ⁵*J* = 0.6 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.2 (C=O), 167.4 (C=O), 143.3 (C_{qAr}), 134.0 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 129.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 119.8 (C_{qAr}), 74.2 (C_q), 63.0 (CH₂), 39.8 (CH₂), 15.3 (CH₃), 14.5 (CH₃), 14.1 (CH₃).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₇H₂₀NaO₅S [(M+Na)⁺]: 359.0929, found: 359.0927.

4-Hydroxy-2-[1-(benzoyl)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (18). (New)

According to the *general procedure*, a diastereoisomeric *E/Z* mixture of thiochroman **15** (dr = 60:40) was obtained from allenone **15** (EWG = **C(O)Ph**, 87 mg, 0.55 mmol) disulfide **8a** (113 mg, 0.27 mmol), Rongalite (130 mg, 1.1 mmol) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol) in DMF (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Overall yield **72%** (145 mg, 0.40 mmol). The two diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO_2) and obtained in pure forms. Overall yield 72% (146 mg, 0.40 mmol).



(E)-Isomer: Yield 45% (91 mg, 0.25 mmol). Orange solid, **mp:** 99–100 °C.

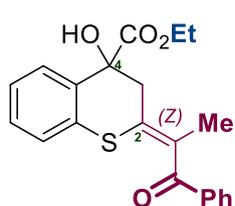
TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.46$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85–7.83 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56–7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45–7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11–7.08 (m, 1H, H_{Ar}), 4.25 and 4.15 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{AB} = 10.7$ and $^3J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.1$ Hz, 1H each, CH_2), 3.75 (br s, 1H, OH), 3.02 and 2.96 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{AB} = 14.4$ and $^5J_{AX} = ^5J_{BX} = 0.8$ Hz, 1H each, CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { 1H } NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 197.7 (C=O), 174.2 (C=O), 137.1 (C_{qAr}), 133.7 (C_{qAr}), 133.4 (C_{Ar}), 132.4 (C_{qAr}), 132.0 (C_{qAr}), 131.3 (C_{qAr}), 129.6 ($2C_{Ar}$), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 ($2C_{Ar}$), 126.8 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 74.4 (C_q), 62.9 (CH_2), 37.4 (CH_2), 18.0 (CH_3), 14.0 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3457, 2970, 1737 (C=O), 1671 (C=O), 1565, 1366, 1206, 1014, 728, 630.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $C_{21}H_{20}NaO_4S$ [(M+Na)⁺]: 391.0980, found: 391.0978.



(Z)-Isomer: Yield 27% (55 mg, 0.15 mmol). Yellow solid, **mp:** 123–124 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.27$.

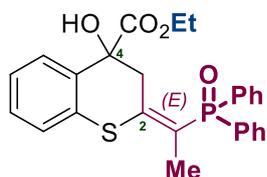
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87–7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54–7.51 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44–7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17–7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 7.09–7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 4.37–4.27 (m, 2H, CH_2), 3.89 (br s, 1H, OH), 3.23 and 3.19 (AB system, $^2J_{AB} = 14.2$ Hz, 1H each, CH_2), 2.08 (t_{app}, $^5J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.27 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { 1H } NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 197.9 (C=O), 174.7 (C=O), 136.4 (C_{qAr}), 133.3 (C_{qAr}), 133.2 (C_{qAr}), 133.1 (C_{Ar}), 131.3 (C_{qAr}), 131.3 (C_{qAr}), 129.4 ($2C_{Ar}$), 129.0 (C_{Ar}), 129.8 ($2C_{Ar}$), 126.7 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 74.7 (C_q), 63.1 (CH_2), 38.0 (CH_2), 17.4 (CH_3), 14.2 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3389, 2970, 1736 (C=O), 1649 (C=O), 1366, 1231, 1094, 1030, 713, 607.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $C_{21}H_{20}NaO_4S$ [(M+Na)⁺]: 391.0980, found: 391.0980.

4-Hydroxy-2-[1-(diphenylphosphiny)ethylidene]-thiochromane-4-carboxylic acid ethyl ester (19). (New)



According to the *general procedure*, (*E*)-thiochroman **19** was exclusively obtained from the phosphorus allene **16** (EWG = **P(O)Ph₂**, 236 mg, 0.92 mmol), disulfide **8a** (192 mg, 0.46 mmol), Rongalite (217 mg, 1.84 mmol) and K₂CO₃ (127 mg, 0.92 mmol) in DMF (19 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Yield 23% (99 mg, 0.21 mmol). Colorless oil.

TLC (pentane/AcOEt, 50:50) *R_f* = 0.11.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70–7.62 (m, 4H, H_{Ar}), 7.55–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.29–7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23–7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12–7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 4.62 (br s, 1H, OH), 4.22–4.12 (m, 2H, CH₂), 3.90 (dq, ²*J* = 14.7 and ⁵*J* = 0.9 Hz, 1H, CH), 3.64 (dq, ²*J* = 14.7 and ⁵*J* = 0.9 Hz, 1H, CH), 2.08 (dt_{app}, ³*J* = 13.5 and ⁵*J* = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 147.2 (d, *J* = 11.3 Hz, C_{qAr}), 134.1 (C_{qAr}), 133.1 (d, *J* = 13.5 Hz, C_{qAr}), 132.2 (d, *J* = 13.0 Hz, C_{qAr}), 132.0 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{Ar}), 131.9 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{Ar}), 131.8 (d, *J* = 9.3 Hz, 2C_{Ar}), 131.7 (d, *J* = 9.5 Hz, 2C_{Ar}), 131.6 (C_{qAr}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (d, *J* = 6.4 Hz, 2C_{Ar}), 128.6 (d, *J* = 6.4 Hz, 2C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 121.5 (d, *J* = 98.1 Hz, C_q), 74.7 (C_q), 62.3 (CH₂), 39.1 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 19.2 (d, *J* = 12.3 Hz, CH₃), 14.0 (CH₃).

³¹P {¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃): 32.3 (s).

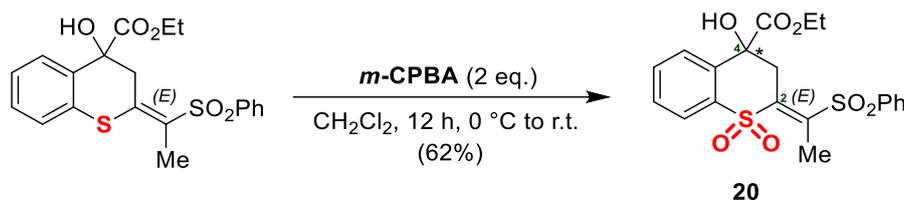
IR (ATR, cm⁻¹): ν 3196, 3056, 1728 (C=O), 1576, 1436, 1199, 1116, 1029, 722, 524.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₆H₂₅NaO₄PS [(M+Na)⁺]: 487.1109, found: 487.1108.

II–7) Post-functionalizations of thiochromans

*II-7.1) Conversion into sulfone*³³

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-1,1-dioxide-4-carboxylic acid ethyl ester (20). (New)



³³ Huang, M.; Man Tang, M.; Hu, J.; Stephen A. Westcott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 395–398.

A solution of (*E*)-thiochromane **10ba** (100 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was cooled in an ice bath, and *m*-CPBA (112 mg, 0.5 mmol, 2 eq.) was added portionwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 hours. An aqueous saturated Na₂CO₃ was added, and the resulting solution was extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtered. The crude product was purified by chromatography with puriFlash instrument using a gradient elution system from cyclohexane to cyclohexane/AcOEt (70:30) to afford the sulfone compound **20** as a pale-yellow oil. (62%, 66.6 mg, 0.15 mmol).

TLC (pentane/AcOEt, 50:50) *R_f* = 0.54.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.91 (m, 3H, H_{Ar}), 7.72–7.69 (m, 1H, H_{Ar}), 7.62–7.57 (m, 4H, H_{Ar}), 7.50–7.48 (m, 1H, H_{Ar}), 4.52 (s, 3H, CH₃), 4.46 (dq, ²*J* = 15.0 and ⁵*J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 3.82 (dq, ²*J* = 15.0 and ⁵*J* = 1.5 Hz, 1H, CH), 4.30 and 4.20 (AB part of ABX₃ system, ²*J*_{AB} = 10.6 and ³*J*_{AX} = ³*J*_{BX} = 7.2 Hz, 1H each, CH₂), 2.52 (t_{app}, ⁵*J* = 1.5 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

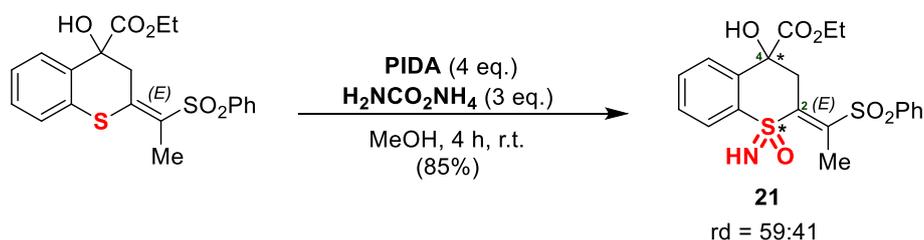
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.3 (C=O), 145.6 (C_{qAr}), 142.7 (C_{qAr}), 140.0 (C_{qAr}), 138.8 (C_{qAr}), 136.8 (C_{qAr}), 134.6 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 128.1 (2C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 74.1 (C_q), 64.0 (CH₂), 38.3 (CH₂), 16.5 (CH₃), 13.9 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3463, 2970, 1737 (C=O), 1446, 1366, 1301, 1149, 1082, 726, 521.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₂₀H₂₄NO₇S₂ [(M+NH₄)⁺]: 454.0994, found: 454.1000.

II-7.2) Conversion into sulfoximine³⁴

4-Hydroxy-2-[1-(phenylsulfonyl)ethylidene]-thiochromane-1-imino-1-oxide-4-carboxylic acid ethyl ester (21**). (New)**



The (*E*)-thiochromane **10ba** (360 mg, 0.9 mmol) and ammonium carbamate (208 mg, 2.7 mmol, 3 eq.) were dissolved in MeOH (7 mL). PIDA (1.14 g, 3.6 mmol, 4 eq.) was added successively, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours (open flask to atmosphere). The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was then

³⁴ Glachet, T.; Franck, X.; Reboul, V. *Synthesis* **2019**, *51*, 971–975.

purified by chromatography with puriFlash instrument using a gradient elution system from cyclohexane to cyclohexane/AcOEt/MeOH (65:30:05) to afford the sulfoximine compound **21** as a diastereomeric mixture (dr = 59:41). The two sulfoximine diastereoisomers were separated by column chromatography (SiO₂) and obtained in pure forms. Overall yield 85% (329 mg, 0.75 mmol).

Major isomer 21a: Yield 54% (209 mg, 0.48 mmol). Colorless oil.

TLC (pentane/AcOEt, 50:50) $R_f = 0.49$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02–7.96 (m, 3H, H_{Ar}), 7.69–7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.59–7.53 (m, 4H, H_{Ar}), 7.31–7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 4.48 (d, ² $J = 15.0$ Hz, 1H, CH), 4.27 (d, ² $J = 15.0$ Hz, 1H, CH), 4.35–4.27 (m, 2H, CH₂), 4.21 (br s, 1H, OH), 2.48 (s, 3H, CH₃), 3.27 (br s, 1H, NH), 1.26 (t, ³ $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C=O), 144.6 (C_{qAr}), 144.2 (C_{qAr}), 141.9 (C_{qAr}), 138.9 (C_{qAr}), 135.4 (C_{qAr}), 134.4 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 129.7 (2C_{Ar}), 128.3 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 74.7 (C_q), 63.6 (CH₂), 37.1 (CH₂), 16.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3450 (=N-H), 3270, 1732 (C=O), 1446, 1304, 1228, 1137, 972, 724, 516.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₂NO₆S₂ [(M+H)⁺]: 436.0889, found: 436.0888.

Minor isomer 21b: Yield 31% (120 mg, 0.28 mmol). White solid, **mp**: 151–152 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 50:50) $R_f = 0.14$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.94 (m, 1H, H_{Ar}), 7.89–7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69–7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.59–7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52–7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 4.76 (br s, 1H, OH), 4.25 and 4.13 (AB part of ABX₃ system, ² $J_{AB} = 10.6$ and ³ $J_{AX} =$ ³ $J_{BX} = 7.2$ Hz, 1H each, CH₂), 4.58 (dq, ² $J = 14.9$ and ⁵ $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), 3.64 (dq, ² $J = 14.9$ and ⁵ $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), 3.36 (br s, 1H, NH), 2.52 (t_{app}, ⁵ $J = 1.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.16 (t, ³ $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

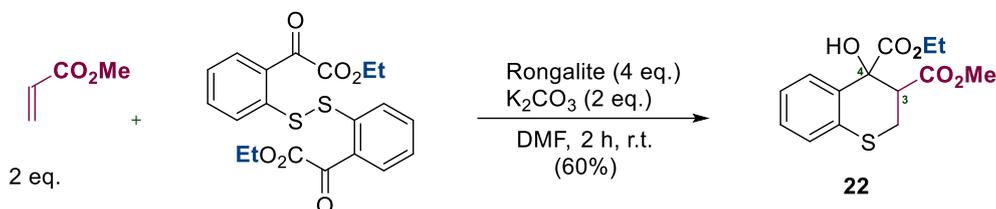
¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172.2 (C=O), 146.0 (C_{qAr}), 143.0 (C_{qAr}), 142.3 (C_{qAr}), 139.1 (C_{qAr}), 135.9 (C_{qAr}), 134.4 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.8 (2C_{Ar}), 128.0 (2C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 74.1 (C_q), 63.8 (CH₂), 38.8 (CH₂), 16.4 (CH₃), 13.8 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3240 (=N-H), 1720 (C=O), 1447, 1323, 1236, 1145, 1065, 991, 726, 558.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₂NO₆S₂ [(M+H)⁺]: 436.0889, found: 436.0895.

II-8) Preliminary result for perspectives

4-Hydroxythiochromane-3,4-dicarboxylic acid 3-methyl 4-ethyl ester (**22**) (New)



To a solution of methyl acrylate (140 mg, 1.6 mmol) in DMF (10 mL), disulfide **8a** (340 mg, 0.8 mmol), Rongalite (383 mg, 3.3 mmol), and K_2CO_3 (224 mg, 1.6 mmol) were added successively in a single portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was quenched with water (20 mL), and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×20 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by chromatography with puriFlash instrument using a gradient elution system from pentane to pentane/AcOEt (50:50) to afford the desired thiochroman-4-ol derivative **22**. A single set of signals was observed in the NMR spectra. Accordingly, a single diastereoisomer was probably produced (stereochemistry not determined). Yield 60% (289 mg, 0.97 mmol). White solid, **mp**: 73–74 °C.

TLC (pentane/AcOEt, 80:20) $R_f = 0.5$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18–7.12 (m, 3H, H_{Ar}), 7.05–7.01 (m, 1H, H_{Ar}), 4.32 and 4.21 (AB part of ABX_3 system, $^2J_{AB} = 10.6$ and $^3J_{AX} = ^3J_{BX} = 7.2$ Hz, 1H each, CH_2), 4.31 (br s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.61 (dd, $^2J = 12.4$ and $^3J = 2.2$ Hz, 1H, CH), 3.35 (t_{app}, $^3J = 12.9$ Hz, 1H, CH), 3.13 (dd, $^2J = 13.2$ and $^3J = 2.3$ Hz, 1H, CH), 1.20 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

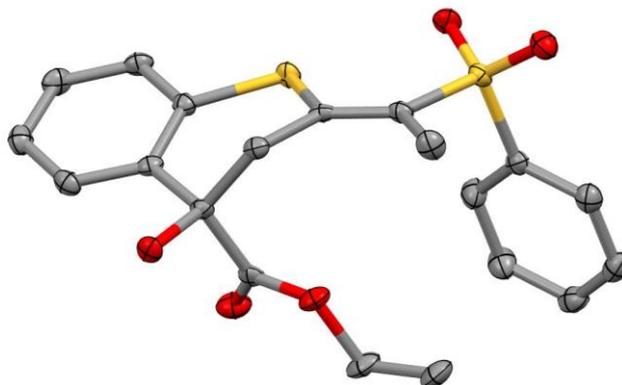
^{13}C { 1H } NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.68 (C=O), 170.8 (C=O), 133.1 (C_{qAr}), 132.5 (C_{qAr}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 125.0 (C_{Ar}), 74.0 (C_q), 62.7 (CH_2), 52.3 (CH_2), 49.6 (CH_3), 23.2 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): ν 3460, 2981, 1723 (C=O), 1591, 1334, 1255, 1162, 1062, 755, 479.

HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $C_{14}H_{16}NaO_5S$ [(M+Na)⁺]: 319.0616, found: 319.0616.

II-9) Crystallographic Data

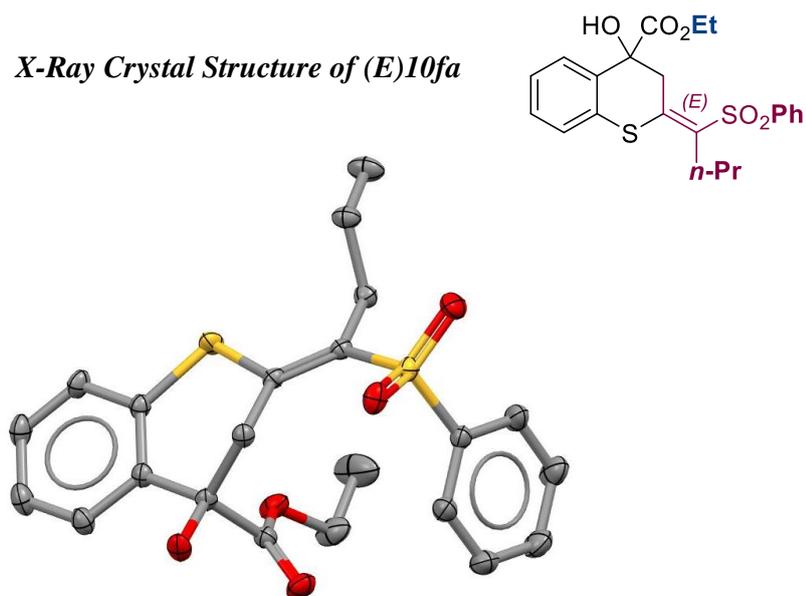
X-Ray Crystal Structure of (Z)10ba



Displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level

Single crystals suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of CH₂Cl₂:Cyclohexane (4:6) solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal of (Z)10ba were performed at 150 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker D8 QUEST diffractometer. Formula C₂₂H₂₄O₅S₂, formula weight 432.53. Crystal system monoclinic, space group *P* 2₁/*n*, *a* = 7.701(4) Å, *b* = 26.770(10) Å, *c* = 9.210(4) Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 100.449(16)^\circ$, *V* = 1867.4(16) Å³, *Z* = 4, calculated density = 1.439 g/cm³, $\mu = 0.315 \text{ mm}^{-1}$, $R_{\text{int}} = 0.0559$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0552$, $wR(F^2) = 0.1214$. Independent reflections = 3380. GOF=1.170, 250 parameters, final difference map within 0.493 and -0.318 eÅ⁻³. The structure was solved using direct methods and refined by full-matrix least-squares analysis on *F*². Selected bond lengths (Å) and angles (deg) : S2-O4 1.436(2), S2-O5 1.450(2), S2-C15 1.776(3), S2-C13 1.779(3), S1-C9 1.772(3), S1-C1 1.782(3), O1-C7 1.437(3), O3-C10 1.337(4), O3-C11 1.462(4), O2-C10 1.201(4), C9-C13 1.351(4), C9-S1-C1 104.14(14), C13-C9-S1 123.7(2), O5-S2-O4 117.85(13). Program(s) used to solve structure: SHELXT 2018/2 (Sheldrick 2018). Program(s) used to refine structure: SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018).

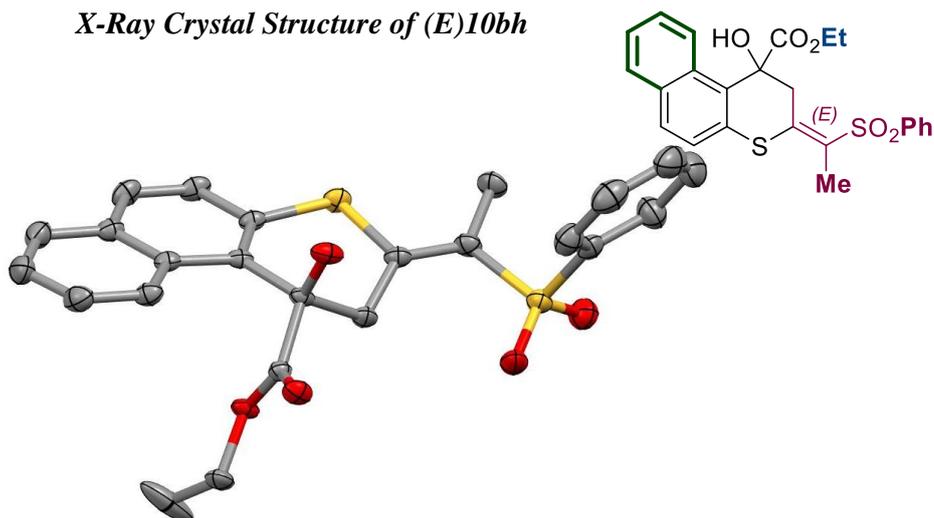
X-Ray Crystal Structure of (E)10fa



Displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level

Single crystals suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of CH₂Cl₂:Cyclohexane (4:6) solution. X-ray diffraction experiments for monocystal of (E)10fa were performed at 150 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker D8 QUEST diffractometer. Formula C₂₂H₂₄O₅S₂, formula weight 432.53. Crystal system monoclinic, space group *C* 2/c, $a = 15.5062(19) \text{ \AA}$, $b = 12.3409(16) \text{ \AA}$, $c = 21.863(4) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 101.635(6)^\circ$, $V = 4097.8(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, calculated density = 1.402 g/cm³, $\mu = 0.292 \text{ mm}^{-1}$, $R_{\text{int}} = 0.0704$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0536$, $wR(F^2) = 0.1446$. Independent reflections = 7752. GOF=1.026, 265 parameters, final difference map within 0.449 and -0.363 eÅ⁻³. The structure was solved using direct methods and refined by full-matrix least-squares analysis on F^2 . Selected bond lengths (Å) and angles (deg) : S2-O5 1.4396(12), S2-O4 1.4484(11), S2-C17 1.7650(15), S2-C13 1.7778(13), S1-C9 1.7570(13), S1-C1 1.7655(14), O1-C7 1.4127(16), O3-C10 1.3223(17), O3-C11 1.459(2), C13-C9 1.3561(18), C9-S1-C1 105.01(6), C9-C13-S2 122.95(10), O5-S2-O4 118.42(7). Program(s) used to solve structure: SHELXT 2018/2 (Sheldrick 2018). Program(s) used to refine structure: SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018).

X-Ray Crystal Structure of (E)10bh



Displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level

Single crystals suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of CH₂Cl₂:Cyclohexane (4:6) solution. X-ray diffraction experiments for monocystal of **(E)10bh** were performed at 150 K with graphite-monochromatized Mo K_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker D8 QUEST diffractometer. Formula C₂₄H₂₂O₅S₂, formula weight 454.53. Crystal system monoclinic, space group *P 2₁/n*, $a = 16.2471(13) \text{ \AA}$, $b = 7.5355(5) \text{ \AA}$, $c = 18.0876(14) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 104.585(3)^\circ$, $V = 2143.1(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, calculated density = 1.409 g/cm³, $\mu = 0.283 \text{ mm}^{-1}$, $R_{\text{int}} = 0.0939$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0602$, $wR(F^2) = 0.1282$. Independent reflections = 6812. GOF=1.071, 286 parameters, final difference map within 0.414 and -0.485 eÅ⁻³. The structure was solved using direct methods and refined by full-matrix least-squares analysis on F^2 . Selected bond lengths (Å) and angles (deg) : S1-C13 1.745(2), S1-C1 1.756(2), S2-O5 1.4375(17), S2-O4 1.4384(16), S2-C17 1.759(2), S2-C19 1.766(2), O3-C14 1.319(2), O3-C15 1.457(2), O2-C14 1.209(2), O1-C11 1.415(2), C13-C17 1.345(3), C13-S1-C1 104.93(9), O5-S2-O4 118.15(10), C17-C13-S1 114.92(15). Program(s) used to solve structure: SHELXT 2018/2 (Sheldrick 2018). Program(s) used to refine structure: SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018).

Résumé

Les travaux présentés dans cette thèse ont pour fil conducteur la synthèse de thiochroman-4-ols hautement fonctionnalisés. La méthodologie que nous avons développée est basée sur une réaction d'annélation (4+2) impliquant des allényl sulfones α -substitués et des thiolates aromatiques substitués en *ortho* par un groupement céto-ester. Ces réactifs sulfurés, dérivés de thioisatines, sont générés *in situ* par réduction des disulfures correspondants dans le DMF avec le système rongalite/ K_2CO_3 . Le processus est efficace (les rendements sont souvent supérieurs à 70 %) et pratique de mise en œuvre avec des conditions douces et des temps de réaction courts. Une librairie constituée d'une vingtaine d'hétérocycles sulfurés a ainsi été préparée. Un mécanisme réactionnel a été proposé pour interpréter les résultats obtenus. Le protocole a été étendu avec succès à d'autres allènes appauvris en électrons (allénoate, allénone et allényl oxyde de phosphine). Enfin, des aménagements fonctionnels ont été effectués au travers de la transformation du centre sulfuré des thiochroman-4-ols en sulfone et sulfoximine.

Abstract

This PhD work focuses on the synthesis of highly functionalized thiochroman-4-ols. The methodology developed is based on a (4+2) annulation reaction, involving α -substituted allenyl sulfones and aromatic thiolates substituted in *ortho* position by a keto-ester group. These sulfur reagents, derived from thioisatins, are generated *in situ* by reduction of the corresponding disulfides in DMF with the rongalite/ K_2CO_3 system. The process is efficient (yields are often above 70%) and operationally simple with mild conditions and short reaction times. A reaction mechanism was proposed to rationalize the results obtained. The protocol was successfully extended to other electron-deficient allenes (allenoate, allenone and allenyl phosphine oxide). Finally, derivatizations were performed by chemical transformations of the sulfur center of the thiochroman-4-ols into sulfone and sulfoximine functions.

Mots clés : thiochromanes, allényl sulfones, disulfures, rongalite, annélation (4+2)

Spécialité : chimie organique

LCMT, ENSICAEN, UMR 6507, 6 bv Maréchal Juin, 14050, Caen