



HAL
open science

Synthèse et fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H d'imidazolones : nouvel accès aux fluorophores analogues de la GFP

Mickaël Muselli

► **To cite this version:**

Mickaël Muselli. Synthèse et fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H d'imidazolones : nouvel accès aux fluorophores analogues de la GFP. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMIR10 . tel-02003615

HAL Id: tel-02003615

<https://theses.hal.science/tel-02003615>

Submitted on 1 Feb 2019

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

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



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Chimie Organique

Préparée au sein de « l'INSA de Rouen »

Synthèse et fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H d'imidazolones. Nouvel accès aux fluorophores analogues de la GFP

Présentée et soutenue par

Mickael MUSELLI

Thèse soutenue publiquement le 19 juillet 2017
devant le jury composé de

M. Esteban URRIO LABEITIA	Professeur / Université de Saragosse / Saragosse	Rapporteur
M. Frédéric TARAN	Directeur de Recherche / CEA / Université Paris-Saclay / Gif-Sur-Yvette	Rapporteur
M. Franck FERREIRA	Professeur / Université Pierre et Marie Curie Paris 6 / Paris	Examineur
M. Christophe HOARAU	Professeur / INSA / ROUEN	Directeur de thèse
M. Laurent BISCHOFF	Professeur / Université de Rouen / Rouen	Co-directeur de thèse
Mme Christine BAUDEQUIN	Maître de Conférences / Université de Rouen / Rouen	Co-encadrante de thèse
Mme Cécile PERRIO	Directeur de Recherche / CEA / Université de Caen Basse-Normandie / Caen	Membre invité

Thèse dirigée par Christophe HOARAU et co-dirigée par Laurent BISCHOFF, laboratoire COBRA



Je tiens à remercier le Pr. Esteban URRIOLABEITIA et le Dr. Frédéric TARAN, pour l'attention qu'ils ont portée à ce manuscrit en leur qualité de rapporteurs, ainsi que le Pr. Franck FERREIRA, examinateur de ce travail.

Mes remerciements vont ensuite au Dr. Cécile PERRIO, membre invitée de ce jury, pour sa collaboration dans le cadre de ce projet.

Je remercie vivement Xavier PANNECOUCKE, directeur de l'UMR CNRS 6014 COBRA et Vincent LEVACHER, responsable de l'équipe HÉTÉROCYCLES de m'avoir permis d'effectuer cette thèse dans les locaux de l'IRCOF.

Je voudrais aussi exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse, Christophe HOARAU pour m'avoir confié ce projet et ce qu'il m'a apporté au cours de ces trois dernières années. Je remercie mon directeur de thèse, Laurent BISCHOFF, pour tout le savoir qu'il m'a transmis, sa gentillesse, et son soutien sans faille durant ma thèse. Nos discussions passionnantes me manquent déjà. Cela aura été un honneur et un plaisir de travailler à ses côtés. Je souhaite également remercier, Christine BAUDEQUIN, co-encadrante pour son aide, sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de cette thèse.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe Hétérocycles, pour nous permettre de travailler dans de bonnes conditions.

Je tiens à remercier profondément Pierre Martinetti pour tout ce qu'il a fait pour moi depuis que je suis né. Je n'oublierais jamais tous ces moments passés ensemble, ta bonne humeur permanente, ta gentillesse. Tu as toujours veillé sur moi et notre famille, je sais que tu continues à veiller sur nous. Riposu in pace O Pé !

Je tenais à remercier tous mes amis, Anthony, Marjorie, Pauline et Benoit, et NONO de A Piazzetta !

Ti ringraziu « Santa GIGI » ! Ainsi que toute ta famille (et tes 2 grand-mères au top)

Je tenais aussi à remercier toute la famille Sardin et Cuttoli. Merci notamment à Christine et Didier qui m'ont toujours très bien accueilli chez eux et merci à Jenny, Phillipe, Monique et mon partenaire de belote avec qui je ne perds jamais, Jean Cuttoli.

Je remercie également ma tata France, Michel, mes cousines Sarah et Laëtitia que je ne vois que trop peu.

Je remercie profondément mon oncle Jean-Marie Ceccaldi sur qui j'ai toujours pu compter quand j'en avais le plus besoin ! Merci encore Tonton, le poussin est devenu Coq...

Un grand merci à Pascal d'avoir participé aussi à ma bonne éducation, de m'avoir fait découvrir le gout des bons vins et pour toute les « patrouilles » à vélo ! Et surtout je me rappellerais qu'au moment où j'en avais besoin il était présent. Merci beaucoup !

Je voudrais remercier ma grand-mère « anéné » pour tout ce qu'elle a fait pour moi. Pour nos balades avec O Pé à Porticcio. Merci de tout mon cœur mamon, je t'aime.

Merci à ma petite sœur préférée, Serena, dont j'ai toujours été très proche. Je suis fière de ce que tu fais et sache que je serais toujours présent pour toi. Et tu as intérêt à rouler moins vite, sinon. Sinon quoi ? Exactement ! Ti tengu cara suré.

Enfin, je remercie infiniment ma maman pour tout ce qu'elle m'a apporté dans la vie. Si j'en suis là c'est grâce à toi O Mâ, grâce à ton éducation, toute l'affection et l'amour que tu m'as donné et le soutien à toutes épreuves que tu m'as témoigné même quand j'étais en faute. Tu as toujours fait passer notre bien-être avant le tien quitte à te priver parfois, cela n'arrivera plus. Même si nous sommes souvent éloignés je veillerais toujours sur toi et je ne te laisserais jamais tombée. Je t'aime.

Ah oui, j'ai oublié quelqu'un je crois. Merci de tout mon cœur à Vanessa, toi qui partage ma vie depuis bientôt 8 ans. Sans toi à mes côtés je ne pense pas que j'aurais pu aller jusqu'à faire une thèse. Tu m'as toujours soutenu à fond dans mes choix, quand j'allais un peu moins bien d'un simple regard tu me redonnais la Grinta. Si mon moral n'a jamais flanché en 3 ans de thèse c'est parce que je savais que le soir en rentrant je te retrouverais souriante. J'ai cette sensation que rien n'est impossible quand on est ensemble, remember la GM et ces conditions déplorables, we did it !!!! Merci encore ! Je t'aime pti nez.

Table des matières

Chapitre I : Introduction Générale	11
I. Généralités	12
II. La fluorescence	13
1. La luminescence	13
2. Les paramètres de la fluorescence	15
3. Les paramètres qui influencent la fluorescence	20
III. Les imidazolones	23
1. Imidazolones 4-arylidènes	24
4. Imidazolones 4,4'-dialkylées	38
IV. Protéine Fluorescente Verte : GFP	39
1. Découverte et caractérisation de la GFP	39
5. Protéines fluorescentes mutantes issues de la GFP	44
6. Protéines fluorescentes anthozoaires	47
7. Conclusion	50
V. Projet de thèse	51
CHAPITRE II	53
I. Introduction	53
1. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes analogues de la GFP	53
2. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux imidazolones 2-vinyl-4-arylidènes analogues de la protéine Kaede	64
3. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux imidazolones 2-H-4-arylidènes	66
4. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux spiroimidazolones 2-Aryl-4,4'-dialkylées	66
5. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux spiroimidazolones 2-H-4,4'-dialkylées	68
6. Conclusion	70
II. Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de spiroimidazolones 4,4'-dialkylées et d'imidazolones 2-(phényl, vinyle)-4-arylidènes par déshydratation-cyclisation d'un diamide	71
1. Déshydratation-cyclisation d'un diamide pour l'obtention de spiroimidazolones 2-H et 2-(aryle, alkyle)-4,4'dialkylées : Une nouvelle méthodologie rapide et efficace	71
2. Déshydratation de diamides par le BSA : Extension à la synthèse d'imidazolones 2-(aryl, vinyl)-4-arylidènes	76

3.	Synthèse d'imidazolones 4-arylidènes par une synthèse innovante « one-pot » domino assistée par le BSA.....	80
4.	Extension de la réaction de cyclisation de diamides assistée par le BSA aux cycles à six chaînons	81
5.	Conclusion	82
III.	Développement de deux nouvelles méthodologies de synthèses d'imidazolones 2-H-4-arylidènes en procédures « one-pot »	83
1.	Synthèse d'imidazolone en procédure « one-pot » passant par un diamide cyclisé en présence de BSA.....	83
2.	Synthèse d'imidazolones 2-H-4-arylidènes en procédure « one-pot » à partir de bromures d'aryles sans BSA.....	94
IV.	Développement d'une nouvelle gamme de fluorophores dérivés des cyanines.....	97
1.	Contexte	97
2.	Résultats et discussions.....	99
3.	Conclusion	103
V.	Synthèse de <i>mé</i> ta-amino imidazolones	103
1.	Contexte	103
2.	Résultats et discussions.....	104
3.	Conclusion	107
	CHAPITRE III	108
I.	Etude bibliographique du couplage croisé directe pallado-catalysé d'hétérocycles avec les dérivés halogénés.....	108
1.	Présentation bibliographique du principe de la fonctionnalisation directe catalytique des hétérocycles catalysée par le palladium sans et avec assistance au cuivre.....	108
2.	Etude bibliographique de la fonctionnalisation directe métallo-catalysée du système <i>N</i> -acylamidine d'hétérocycles.....	118
3.	Conclusion	120
II.	Etude bibliographique des réactions de fonctionnalisation directe de la liaison C-H catalysés par le palladium d'hétérocycles non aromatiques.....	120
III.	Développement d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe de la liaison C-H, Pd/Cu-catalysé, de spiroimidazolones et d'imidazolones 2-H-4-arylidènes.....	121
1.	Contexte général	121
2.	Fonctionnalisation directe de la liaison C-H de spiroimidazolones.....	122
3.	Fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'imidazolones 2-H-4-arylidènes.....	129
	CONCLUSION GENERALE	138
I.	Conclusion	139
II.	Perspectives.....	141

EXPERIMENTAL PART	143
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	206

Liste des Abréviations

μ W : irradiations aux micro-ondes

Ac : acétyle

Ar : Aromatique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

Bn : Benzyle

Bu : Butyle

Cy-JohnPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl

Cy : Cyclohexyle

DavePhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)-(2'-diméthyla-mino)-1,1'-biphényle

DFT :Théorie de la Fonctionnelle de Densité électronique (Density Functional Theory)

DMA : N,N-diméthylacétamide

dcpe : 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)éthane

dppe : 1,2-Bis(diphenylphosphino)éthane

DMSO : Diméthylsulfoxyde

Et : éthyle

ESIPT : Transfert de Proton Intramoléculaire à l'Etat Excité (Excited-State Intramolecular Proton-Transfer)

FAS : Acide Gras Synthase (Fatty Acid Synthase)

FRET : Transfert d'énergie par résonance de type Förster (Fluorescence Resonance Energy Transfer)

GFP : Protéine Fluorescente Verte (Green Fluorescent Protein)

Gly : Glycine

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine (Human Immunodeficiency Virus)

HSA : Albumine de Sérum Humain (Human Serum Albumin)

(Het)Ar-X : Dérivé halogéné aromatique ou hétéro-aromatique

Het : Hétérocycle ou hétéroaromatique

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

IR : Infra-Rouge

John-Phos : 2-(tert-butylphosphino)-1,1'-biphényle

L: ligand

LED : Diode électroluminescence (Light-Emitting Diode)

MS : Molecular Sieve (Tamis moléculaire)

Mt : métal de transition

MDC : Métallation-Déprotonation Concertée (Concerted Metallation – Deprotonation)

*n*MDC : Métallation-Déprotonation non Concertée (non-Concerted Metallation – Deprotonation)

NMP : N-méthylpyrrolidone

NBO : Natural Bond Orbital

Nd : Néodyme

OLED : Diode électroluminescence Organique (Organic Light-Emitting Diode)

PE : Pétroleum Ether

Piv : Pivaloyl

pH : potentiel Hydrogène

R : groupement fonctionnel

RMN : Résonance magnétique nucléaire

Ser : Serine

S_EAr : Substitution Electrophile Aromatique

SPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)-(2',6'-diméthoxy)-1,1'-biphényle

Tyr : Tyrosine

UHP : Complexe Urée/péroxyde d'hydrogène 1:1

X : halogène

XantPhos 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

XPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)-(2',4',6'-triisopropyl)-1,1'-biphényle

YFP : Protéine Fluorescente Jaune (Yellow Fluorescent Protein)

Chapitre I : Introduction Générale

I. Généralités

La Nature procure à l'Homme une grande source de produits pharmaceutiques différents. Les infusions de certains végétaux sont utilisées depuis longtemps par l'Homme comme traitement pour diverses maladies, par exemple le colchique (*Colchicum autumnale*) utilisé à partir du Vème siècle contre la goutte ou encore l'armoise de Chine (*Artemisia annua*) qui fut utilisée il y a plus de deux mille ans pour lutter contre le paludisme.

Si ces méthodes ont longtemps permis aux Hommes de lutter contre certaines maladies, nous ne pourrions plus aujourd'hui les employer car elles présentent de nombreux désavantages. Le premier étant que l'infusion de la plante extrait toutes sortes de molécules présentes, or nous savons aujourd'hui qu'en réalité seules certaines molécules contenues dans la plante sont utiles pour soigner la maladie, alors que les autres peuvent provoquer des effets secondaires sur d'autres organes du corps. Le deuxième inconvénient est la destruction des végétaux et l'impossibilité d'avoir assez de principe actif car les rendements de son extraction et purification sont en général très faibles.

Actuellement, un des enjeux majeurs consiste en la synthèse de matériaux intelligents capables d'émettre des signaux différents selon leur environnement. Parmi les différents exemples, nous pouvons citer les sondes fluorescentes dont les propriétés photophysiques dépendent de la polarité du solvant, du pH du milieu. L'utilisation de fluorophores s'est très développée dans les disciplines biologiques afin d'effectuer entre autre de l'imagerie médicale. Il existe d'ores et déjà des fluorophores naturels mais il est nécessaire, afin de moduler notamment leur propriétés photophysiques selon les besoins requis, de synthétiser et/ou de fonctionnaliser de nouveaux fluorophores.

Ce travail de thèse a consisté en la préparation de nouveaux fluorophores analogues de la GFP («Green Fluorescent Protein») à cœur imidazolone, en mettant à profit de nouveaux outils synthétiques de construction et de fonctionnalisations directes métallo-catalysées de la liaison hydrogène.

Dans ce contexte, nous allons expliquer dans un premier temps les fondamentaux de la fluorescence, une brève étude de relation structure-propriétés photophysiques des fluorophores à cœur imidazolone. Ensuite nous aborderons le développement récent des

techniques de fonctionnalisations C-H des hétérocycles catalysés par le palladium. Enfin, nous présenterons de façon plus détaillée le projet de thèse.

II. La fluorescence

1. La luminescence

La lumière qui provient du soleil permet la vie sur terre en donnant aux végétaux, en particulier aux algues, aux plantes terrestres et aux arbres la source d'énergie nécessaire à la photosynthèse. L'origine de cette lumière est thermique, on parle alors de lumière chaude.

Il existe également des phénomènes d'émission de lumière suite à une excitation athermique, on parle alors de phénomène de luminescence, nommé aussi lumière *froide*. La luminescence est l'émission d'une lumière dans le domaine ultraviolet, visible, infrarouge suite au retour à l'état fondamental d'une espèce excitée.

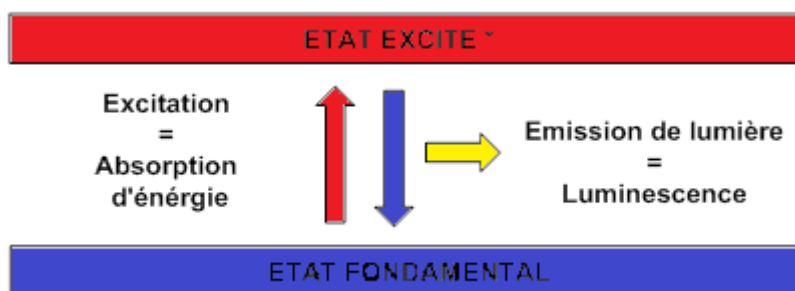


Figure 1 : Principe de la luminescence

On peut classer les espèces luminescentes en 4 groupes selon leur nature :¹

- Composés organiques : composés aromatiques (naphtalène, anthracène, phénanthrène, pyrène, pérylène, ...), fluorescéine, rhodamine, coumarine, oxazines, polyènes, acides aminés (tryptophane, tyrosine, phénylalanine), etc. (*vide infra*)
- Composés inorganiques : ion uranyle (UO_2^+), surfaces dopées avec divers éléments métalliques (Nd, Mn, Ce, Sn, Cu, ...), nanocristaux (ou Quantum Dots (QD's) à base de ZnS, CdS, ZnSe, CdSe, GaS, ...), etc.²

¹ Valeur, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

² Green, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4129. Medintz, I. L.; Uyeda, H. T.; Goldman, E. R.; Mattoussi, H. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 435. Michalet, X.; Pinaud, F. F.; Bentolila, L. A.; Tsay, J. M.; Doose, S.; Li, J. J.; Sundaresan, G.; Wu, A. M.; Gambhir, S. S.; Weiss, S. *Science* **2005**, *307*, 538. Maysinger, D. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2335. Zhou, M.; Ghosh, I.

- Composés organométalliques : complexes de ruthénium ($[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ par exemple), complexes de lanthanides (Eu^{3+} , Tb^{3+} , ...), etc.³
- Biomolécules (protéines, oligonucléotides, ...).

Valeur *et al.* ont répertorié et classé le type de luminescence en fonction du mode d'excitation de l'espèce émettrice (Tableau 1).

Modes d'excitation	Types de luminescence
Lumière	Photoluminescence (Fluorescence-Phosphorescence)
Réaction chimique	Chémiluminescence
Réaction biochimique	Bioluminescence
Rayonnements ionisants	Radioluminescence
Electrons accélérés	Cathodoluminescence
Champ électrique	Electroluminescence
Elévation de température	Thermoluminescence
Ultrasons	Sonoluminescence
Frottement, rupture, déformation	Triboluminescence

Tableau 1 : Les différents types de luminescence¹

Le mode d'excitation concerné par notre étude est la photoluminescence, c'est-à-dire lorsque l'état excité est atteint par l'absorption d'un photon. En fonction de la nature de l'état excité on parlera de fluorescence ou de phosphorescence. La chimiluminescence et la bioluminescence résultent d'un état excité atteint grâce à une réaction chimique ou biochimique.

Durant ces vingt dernières années, la fluorescence s'est considérablement développée notamment grâce à ses applications dans les domaines de la biologie et la biochimie. Citons par exemple la détection de divers analytes (métaux, ADN, sucres, enzymes), la mesure de la distance entre deux biomolécules et la détermination de leurs structures, le séquençage de l'ADN, l'analyse génétique, *etc.*

Tout comme les méthodes d'imagerie par résonance magnétique nucléaire et radiochimiques, la fluorescence est une méthode d'une grande sensibilité. Elle présente en

Biopolymers **2007**, 88, 325. Pour une intéressante comparaison entre QD et fluorophores organiques, Resch-Genger, U.; Grabolle, M.; Cavaliere-Jaricot, S.; Nitschke, R.; Nann, T. *Nat. Methods* **2008**, 5, 763.

³ Bunzli, J. C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 1048. Hemmila, I.; Laitala, V. *J. Fluoresc.* **2005**, 15, 529. de Bettencourt-Dias, A. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 1460. Roda, A.; Guardigli, M.; Ziessel, R.; Mirasoli, M.; Michelini, E.; Musiani, M. *Microchem. J.* **2007**, 85, 5. Charbonniere, L. J.; Hildebrandt, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3241.

outre l'avantage d'être beaucoup moins onéreuse et plus facile à mettre en œuvre que ses concurrentes, en revanche son utilisation *in vivo* implique l'emploi de longueurs d'ondes adaptées à la pénétration des tissus vivants.

La fluorescence et la phosphorescence sont des cas particuliers de luminescence.⁴ Elles possèdent le même mode d'excitation par l'absorption d'un photon qui amène une espèce à un état électronique excité qui revient à l'état fondamental en émettant de la lumière. Mais la différence est que la fluorescence est issue d'un état excité possédant le même état de spin qu'à l'état fondamental alors que la phosphorescence passe par un changement de spin à l'état excité. Bien que coûteux en énergie, le changement de spin permet d'avoir une émission bien plus longue, propre à la phosphorescence.

Nous présenterons dans un premier temps les différentes grandeurs (déplacement de Stokes, τ , Φ_F , ε , B) spécifiques à chaque fluorophore, qui permettent de déterminer la qualité de l'émission de fluorescence. Puis nous discuterons d'éléments présents dans l'environnement qui influencent la qualité de l'émission de fluorescence. Enfin nous détaillerons les multiples familles de fluorophores et donnerons quelques exemples de leurs applications.

2. Les paramètres de la fluorescence

a. Le diagramme de Perrin-Jablonski

Perrin et Jablonski ont réalisé un diagramme représentant les niveaux électroniques et vibrationnels d'une molécule ainsi que les transitions radiatives ou non pouvant se produire lors d'un phénomène de fluorescence (Figure 2).

⁴ Lakowicz, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2nd ed.; Kluwer Academic / Plenum: New-York, 1999.

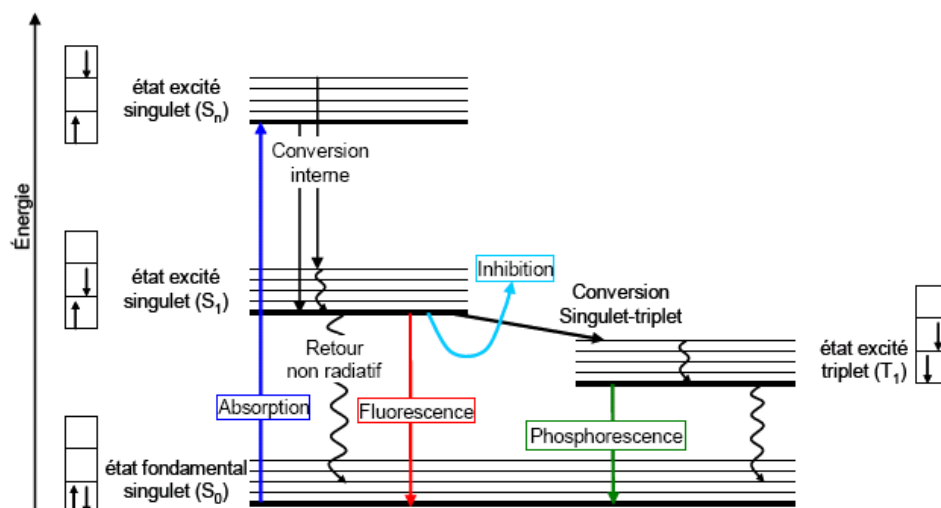


Figure 2 : Diagramme de Perrin-Jablonski⁴

L'état excité singulet (S_n), obtenu par l'absorption d'un photon, est suivi d'une prompt conversion interne qui est une transition non radiative entre deux états électroniques ayant la même multiplicité de spin. S'ensuit en solution, une relaxation vers le niveau vibrationnel de l'état électronique final (S_1) le plus bas. C'est cet état excité qui est commun aux espèces qui subissent un processus de désexcitation car le temps de conversion interne est plus rapide ($\sim 10^{-12}$ s) que le temps de vie à l'état excité ($\sim 10^{-8}$ s, *vide infra*). Plusieurs formes de désexcitation sont possibles :

- **Retour non radiatif** : c'est un processus de conversion interne entre l'état excité (S_1) et l'état fondamental singulet (S_0), peu privilégié car il y a une différence d'énergie plus forte entre S_1 et S_0 par rapport au passage de S_n à S_1 .
- **La fluorescence** : c'est le passage de S_1 à S_0 assorti d'une émission de photons. L'émission s'effectue toujours à des énergies plus basses à cause de la relaxation vibrationnelle à l'état excité qui occasionne une perte d'énergie. C'est pour cela que l'on obtient des longueurs d'ondes de fluorescence plus grandes que celles de l'excitation. En revanche, quelle que soit la longueur d'onde d'excitation on obtient toujours la même longueur d'émission de fluorescence car elle dépend uniquement de l'état excité S_1 .
- **Conversion singulet (S_1) – triplet (T_1)** : c'est un processus non radiatif entre deux systèmes vibrationnels ayant des états électroniques de multiplicités différentes, il est appelé aussi passage ou croisement intersystème. Théoriquement ce passage intersystème est interdit, mais il peut être rendu possible par le couplage spin-orbite entre le moment magnétique orbital et le moment magnétique de spin. Cela est surtout favorisé par la présence d'atomes de la famille des halogènes, ce phénomène est appelé effet d'atome lourd (ou « heavy atom effect »).
- **Désexcitation à partir de T_1** : la désexcitation non radiative entre T_1 et S_0 est en principe interdite. Mais si la molécule est en solution et à température ambiante elle devient possible *via* des chocs entre l'espèce excitée et les molécules de solvant. Réciproquement, dans un

environnement rigide et/ou à basse température, les collisions sont impossibles et l'émission de lumière peut être observée : c'est la phosphorescence. Ce processus étant lent, on peut observer la lumière émise longtemps après l'irradiation.

- **Inhibition de fluorescence (« quenching »)** : cela peut être dû aux collisions de l'espèce excitée avec d'autres molécules ou atomes présents dans l'environnement comme l'oxygène, le solvant, des amines, des halogènes ou encore d'autres fluorophores. Une concentration trop forte du fluorophore peut amener à une auto-inhibition de la fluorescence, liée à l'augmentation du nombre de collisions entre les molécules (« quenching dynamique ») et/ou à la formation d'agrégats et de complexes non fluorescents (« quenching statique »).^{5,3}
- **Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)** : c'est un transfert d'énergie à un accepteur qui va soit dissiper l'énergie de manière non radiative ou émettre à sa propre longueur d'onde. C'est un phénomène de transfert dipôle-dipôle à courte distance. De nombreuses applications en découlent, nous verrons un cas présent dans la nature ultérieurement.

b. Les temps de vie de la fluorescence

Les temps caractéristiques de ces processus sont connus et regroupés dans ce tableau (Tableau 2) :

Temps caractéristiques
Absorption-Emission : 10^{-15} s
Relaxation vibrationnelle : 10^{-12} - 10^{-10} s
Durée de vie de l'état excité S_1 : 10^{-10} - 10^{-7} s
Croisement intersystème : 10^{-10} - 10^{-8} s
Conversion interne : 10^{-11} - 10^{-9} s
Durée de vie de l'état excité T_1 : 10^{-6} - 1 s

Tableau 2 : Temps caractéristiques des processus de fluorescence¹

La phosphorescence est beaucoup plus lente que les processus d'absorption et d'émission du fait de l'interdiction théorique de la transition T_1-S_0 . En remarquant que la durée de vie de l'état excité S_1 est plus grande que le temps de conversion interne on peut expliquer le fait que l'émission se fasse à partir d'un état excité S_1 unique (règle de Kasha). La durée de vie de l'état excité noté τ est une composante importante pour la fluorescence. Cela correspond au temps moyen où l'espèce demeure à l'état excité avant de revenir à l'état fondamental. Mathématiquement c'est l'inverse de la somme des vitesses de désexcitation radiative et non radiative.

⁵ Bunzli, J. C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048. Hemmila, I.; Laitala, V. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 529.

$$\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

τ : Durée de vie à l'état excité

k_r : Constante de vitesse pour la désexcitation radiative

k_{nr} : Constante de vitesse pour la désexcitation non radiative

Figure 3 : Durée de vie de l'état excité

C'est donc le temps nécessaire pour que la concentration en molécules fluorescentes décroisse d'un facteur $1/e$ par rapport à la valeur d'origine. Cette valeur τ permet de définir une fenêtre de temps d'observation de la fluorescence que l'on peut découper en trois périodes : « vie privée » ($t < \tau/100$), et « mort » de l'espèce ($t > 10\tau$) qui ne permettent pas d'obtenir de données précises sur la fluorescence. Seule la « vie publique » de l'espèce permet d'observer l'émission de fluorescence (Figure 4).

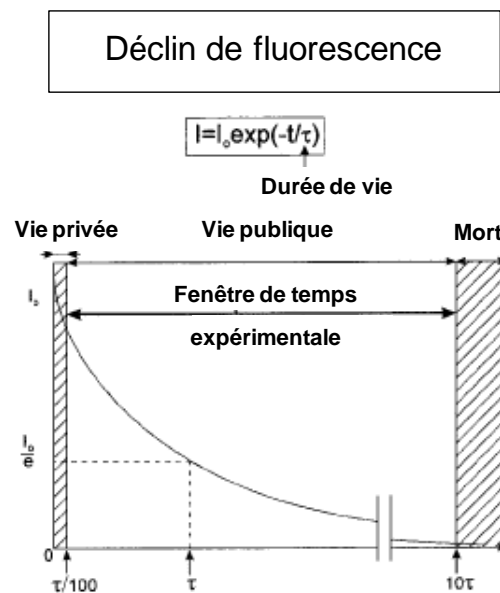


Figure 4 : Déclin de l'intensité de fluorescence¹

c. Le déplacement de Stokes

Pour rappel, la longueur d'onde d'émission est toujours plus grande que celle d'excitation. Cette différence est appelée le déplacement de Stokes (Figure 5).

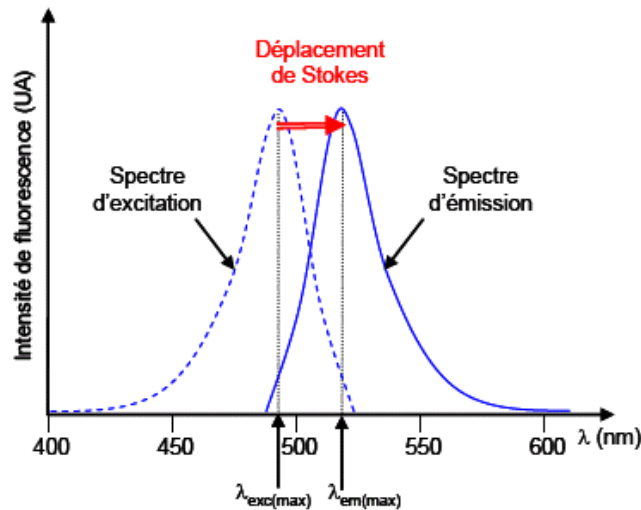


Figure 5 : Le déplacement de Stokes

Pour l'élaboration de sondes fluorescentes, avoir un grand déplacement de Stokes est capital. Effectivement si ce dernier est trop faible, un phénomène d'auto-quenching apparaît, notamment si la sonde comporte d'autres fluorophores où des superpositions de spectres d'émission et d'excitation sont possibles. Il faut donc utiliser des fluorophores qui ont un déplacement de Stokes important (> 50 nm) pour améliorer la détection et minimiser les erreurs de mesure. Fréquemment, le déplacement de Stokes est exprimé, à l'instar des spectres IR, en cm^{-1} .

d. Le rendement quantique

C'est l'une des données les plus importantes puisqu'elle permet d'apprécier l'efficacité d'émission d'un fluorophore. Le rendement quantique noté Φ_F est la part de molécules excitées qui retourne à l'état fondamental S_0 avec une émission de photons. Il se rapporte à la quantité de photons émis par la molécule excitée sur la quantité de photons absorbés ($\Phi_F \leq 1$, Figure 1-6).

$$\Phi_F = \frac{\text{Quantité de photons émis}}{\text{Quantité de photons absorbés}}$$

Figure 6 : Définition du rendement quantique

e. Le coefficient d'absorption atomique

Le coefficient d'absorption atomique (ou molaire) représente l'efficacité avec laquelle l'espèce excitable absorbe la lumière. Il est relié à l'absorption et à la concentration de l'espèce par la loi de Beer-Lambert (Figure 7):

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

A : Absorbance à la longueur d'onde λ
 ϵ : Coefficient d'extinction molaire $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$
 l : longueur du trajet optique (longueur de la cuve utilisée en cm)
 C : Concentration de la solution ($mol \cdot L^{-1}$)

Figure 7 : Loi de Beer-Lambert

De façon globale, plus une molécule est apte à absorber la lumière, plus elle a la possibilité d'en redonner un maximum. Ce paramètre combiné au rendement quantique permet d'obtenir un échantillonnage de la quantité de lumière attendue d'un fluorophore *via* la brillance.

f. La brillance

C'est un paramètre qui a été introduit pour avoir une idée de l'efficacité d'un fluorophore. C'est le produit entre le rendement quantique Φ_F et le coefficient d'extinction molaire ϵ , brillance $B = \Phi_F \times \epsilon$. Il exprime à la fois la faculté d'absorption et de restitution de la lumière par le fluorophore. Il permet de comparer réellement deux fluorophores entre eux.

3. Les paramètres qui influencent la fluorescence

a. Les différents processus de désexcitation

De nombreux processus de relaxation du fluorophore peuvent avoir lieu et sont résumés sur la figure 8 :

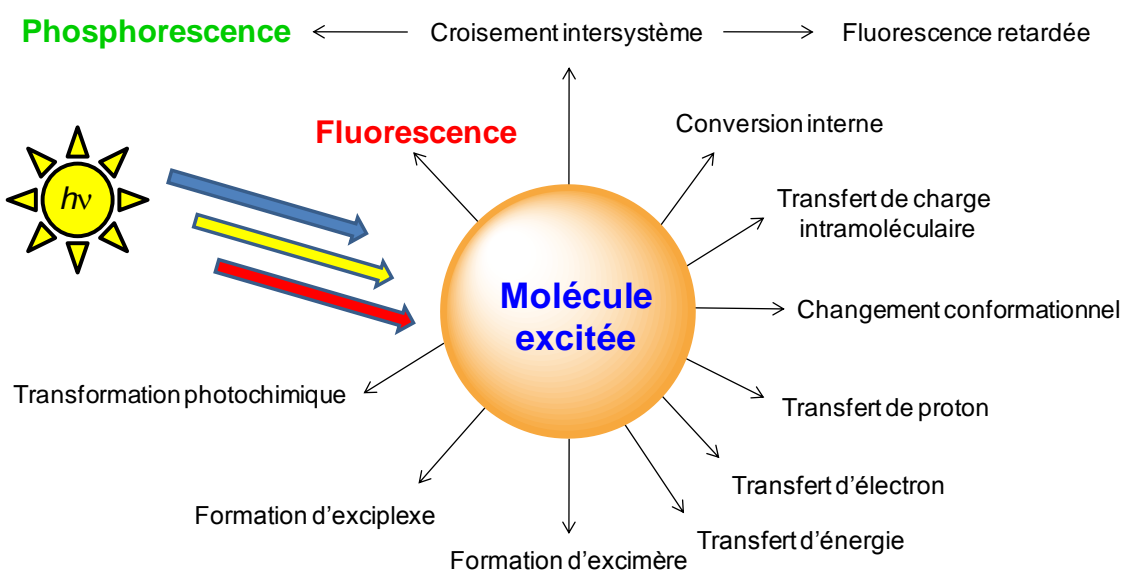


Figure 8 : Les processus de désexcitation du fluorophore¹

Au travers des nombreuses éventualités, les voies qui aboutissent à l'émission de fluorescence rivalisent avec de nombreux autres processus comme le transfert de charge intramoléculaire, transfert d'électron, proton ou d'énergie, la formation d'excimère (pour « excited dimer » qui sont des dimères du fluorophore à l'état excité), d'exciplexe (il s'agit de la même chose que l'excimère mais entre deux molécules différentes), le changement conformationnel, *etc.* Toutes ces voies concurrencent la fluorescence et sont donc à prendre en compte pour expliquer l'efficacité d'émission d'un fluorophore.

b. Les effets environnementaux

Tous les phénomènes de relaxation présentés ci-dessus sont généralement liés à l'environnement direct de la molécule fluorescente à l'état excité, ce qui explique l'utilisation de ces espèces chimiques simples comme senseur de phénomène complexe (Figure 9).

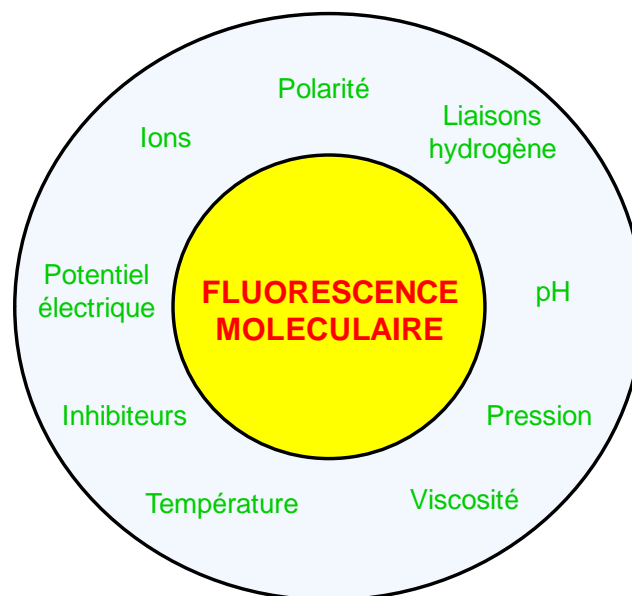


Figure 9 : Effets de l'environnement sur la fluorescence moléculaire ¹

Les interactions de l'espèce à l'état excité avec le solvant, qui avantagent plus ou moins la relaxation non radiative, peuvent être modifiées par différents paramètres environnementaux comme la température, la polarité, la pression. Les changements de l'environnement proche du fluorophore vont être détectés par la spectroscopie de fluorescence. Par conséquent, la moindre modification d'un des paramètres environnementaux comme le changement de pH ou l'apparition d'ions dans le milieu pourra être détecté par fluorescence et donnera de précieuses informations aux biologistes et biochimistes sur le fonctionnement protéique ou cellulaire. L'inconvénient réside dans la possibilité que plusieurs phénomènes différents

puissent modifier la fluorescence, il sera difficile d'attribuer avec certitude une modification du signal à un phénomène unique et précis.

c. Le photoblanchiment

Un élément essentiel à considérer lors d'études de fluorescence est le photoblanchiment (ou « photobleaching »). Il consiste en l'extinction de l'émission d'un fluorophore à la suite d'une illumination constante et prolongée, car à l'état excité, le fluorophore peut réagir avec des molécules de son environnement (ex : l'oxygène, l'eau, etc) de façon irréversible en créant des liaisons covalentes, voire se décomposer spontanément s'il est photosensible. Une autre qualité d'un fluorophore dépend donc de sa capacité à résister le plus longtemps possible au photoblanchiment. Ce paramètre peut avoir une importance moyenne dans le cas de mesures de courtes durées (microscopie confocale par exemple), mais deviendra un paramètre majeur dans le cas où le fluorophore doit être illuminé en permanence (LED et OLEDs par exemple).

d. Les fluorophores

Un intéressant panorama sur l'état de l'art concernant la chimie des fluorophores organiques, tiré d'une revue publiée par L. D. Lavis et R. T. Raines, est reproduit sur la figure 10.⁶ Cette compilation permet d'observer qu'il est possible de classer les fluorophores par famille, chacune d'entre elles couvrant une partie du spectre électromagnétique.

Nous consacrerons la prochaine partie aux protéines fluorescentes comme la GFP (Green Fluorescent Protein),⁷ ainsi qu'à ses analogues qui concernent plus particulièrement notre projet.

⁶ Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3, 142.

⁷ Tsien, R. Y. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67, 509-544. Shaner, N. C.; Steinbach, P. A.; Tsien, R. Y. *Nat. Methods* **2005**, 2, 905. Zacharias, D. A.; Tsien, R. Y. *Methods Biochem. Anal.* **2006**, 47, 83.

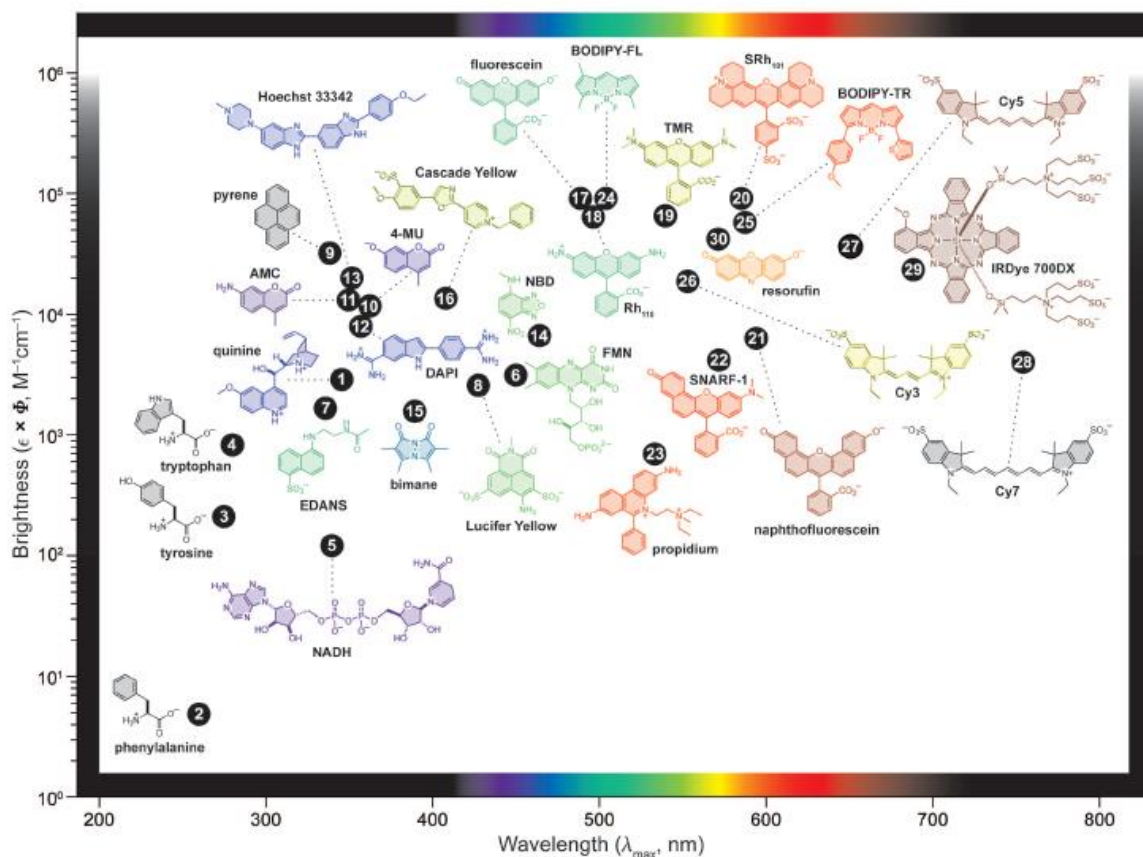


Figure 10 : Les familles de fluorophores organiques : la brillance ($B = \epsilon \times \Phi_F$) est représentée en fonction du λ_{\max} . Les couleurs des fluorophores correspondent à la longueur d'onde à laquelle ils émettent

III. Les imidazolones

L'imidazolone non substituée en C4 est un hétérocycle non aromatique mais pouvant le devenir sous une forme tautomère, on peut alors parler de pro-aromatique. Ce motif apparaît dans de nombreuses molécules naturelles, il est de plus très utilisé dans la synthèse de matériaux fonctionnels et de molécules pharmaceutiques. De par leur petite taille et leurs propriétés fluorescentes, les imidazolones, constituent le cœur principal de nombreuses molécules fluorescentes utilisées dans le cadre d'études biologiques. Comme vu précédemment, les membres naturels les plus représentatifs de cette famille sont des analogues de la GFP, la protéine Kaede et la protéine DsRed.

L'utilité de l'imidazolone ne se résume pas qu'à la fluorescence, mais aussi à ses propriétés pharmacologiques avérées. Récemment des imidazolones ont été sélectionnées pour le traitement de troubles liés à l'obésité et à l'hypertension. Il a été aussi décrit une importante activité biologique comme inhibiteur de Fatty Acid Synthase (FAS) qui joue un rôle dans le traitement de certains cancers.

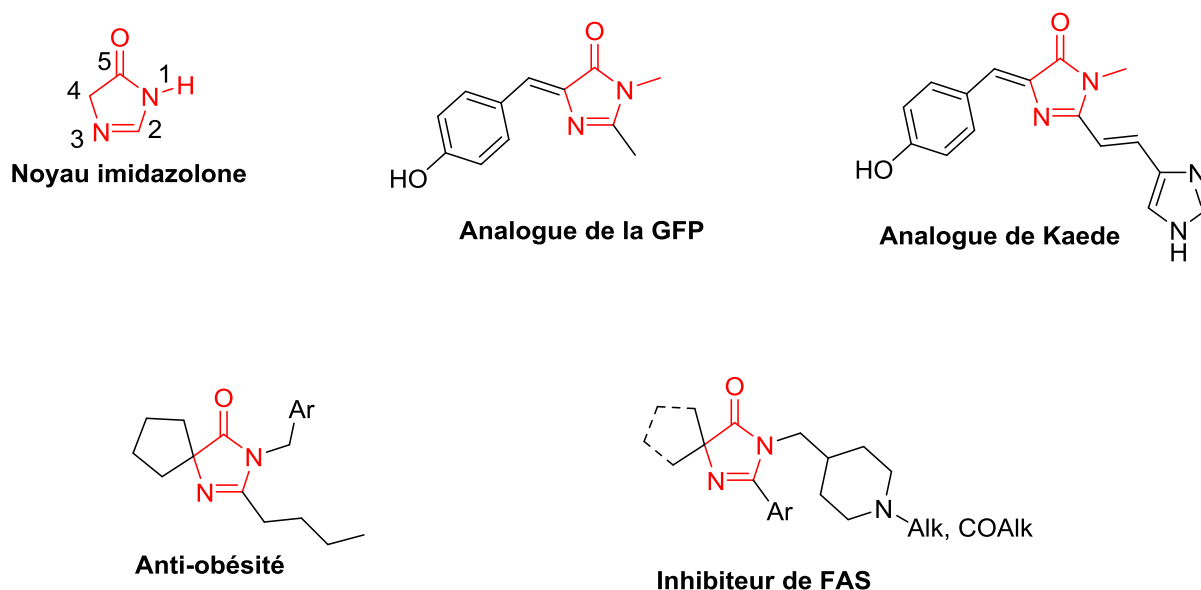


Figure 11 : Imidazolones possédant des propriétés photophysiques et biologiques

Selon le groupe présent en position 4 de l'imidazolone, la molécule aura plutôt des propriétés de fluorescence ou sera regardée en tant que pharmacophore. Pour la fluorescence, la présence d'un groupe arylidène en position 4 est obligatoire, on parlera alors d'imidazolone 4-arylidène. Alors que pour l'activité pharmaceutique, on remarque que très souvent le carbone 4 est dialkylé, par un groupe spiro-cyclopentyle dans le cas de l'imidazolone active contre l'obésité. On parlera alors d'imidazolone 4,4'-dialkylée.

Nous présenterons dans un premier temps la famille des imidazolones 4-arylidènes, avec leurs propriétés de fluorescence et les différentes modifications structurelles permettant d'améliorer la qualité de l'émission de fluorescence. Dans un second temps, nous discuterons de la famille des imidazolones 4,4'-dialkylées et de leur utilité en tant que pharmacophore.

1. Imidazolones 4-arylidènes

a. Variations de l'émission en fonction des groupements en 2 et 4

L'Homme s'inspire depuis la nuit des temps de ce que fait la nature. Le feu, créé par la foudre tombant sur la végétation, a été apprivoisé par l'Homme pour se chauffer et s'éclairer dans la nuit il y a plus de 400 000 ans. Le Velcro a été inventé sur le modèle des graines de bardane. Le papillon morpho, dont la couleur change avec l'indice de réfraction de son environnement,

inspire les recherches dans le domaine des cristaux photoniques. Le robot CRAM (Compressible robot with articulated mechanisms), prototype destiné à la recherche de victimes d'éboulements, est inspiré des pattes de cafards. Récemment, les chimistes se sont inspirés du chromophore de protéines fluorescentes présentes dans différents animaux marins, qui est une imidazolone 4-arylidène, dérivée d'un enchaînement Ser-Tyr-Gly. Pour en améliorer les propriétés de fluorescence et les moduler à leur convenance, les chimistes organiciens ont synthétisé des imidazolones 4-arylidènes en faisant varier les groupements en position 2 et 4 du noyau imidazolone. En effet, la variation du système push-pull de l'imidazolone a un effet important notamment sur la longueur d'onde d'émission de fluorescence.

Lukyanov *et al.*⁸ ont regroupé dans un tableau les caractéristiques photophysiques des imidazolones 4-arylidènes synthétisées en laboratoire dérivant des protéines fluorescentes.

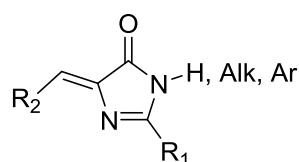
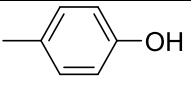
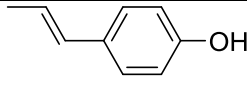
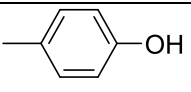
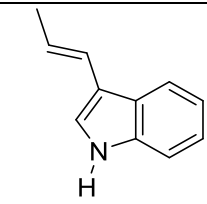
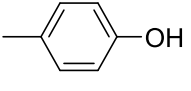
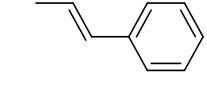
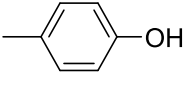
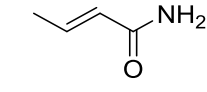
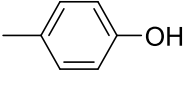
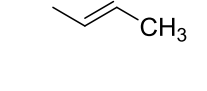
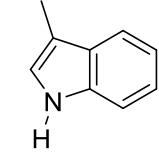
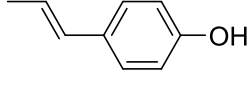
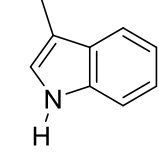
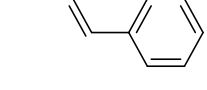
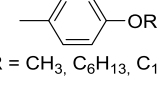
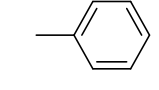
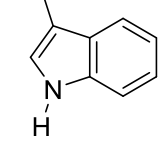
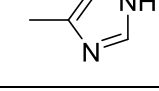
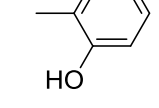


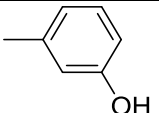
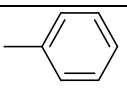
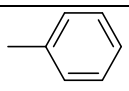
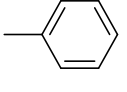
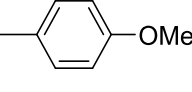
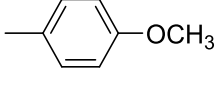
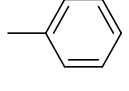
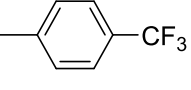
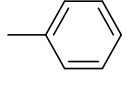
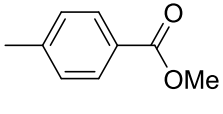
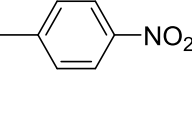
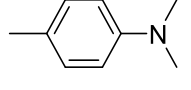
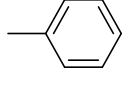
Figure 12 : Structure commune des imidazolones 4-arylidènes

Tableau 3 : Caractéristiques spectrales de chromophores dérivés de la GFP

N°	R ₂	R ₁	Solvant	λ _{max} abs (nm)	ε x 10 ³ l/(mol cm)	λ _{max} émiss (nm)	Φ _F
1		CH ₃	EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	435	55	490	10 ⁻⁴
2			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	542	72	603	2.10 ⁻³
3			H ₂ O/OH ⁻ (pH = 14)	470	n.d	538	10 ⁻³
4			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	502	79	582	5.10 ⁻³

⁸ Ivashkin, P.E.; Yampolsky, I. V.; Lukyanov, K. A. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* **2009**, 35, 652.

5			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	522	61	625	2.10 ⁻²
6			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	509	24	615	2.10 ⁻²
7			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	513	45	635	9.10 ⁻³
8			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	531	36	642	5.10 ⁻³
9			H ₂ O/OH ⁻ (pH = 14)	460	Sans donnée	530	6.10 ⁻⁴
10			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	509	34	610	2.10 ⁻²
11			EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	508	23	625	2.10 ⁻²
12	 R = CH ₃ , C ₆ H ₁₃ , C ₁₂ H ₂₅	CH ₃	Solutions	~370	Sans donnée	~450	10 ⁻⁴
13		CH ₃	EtOH	372	25	420	10 ⁻⁴
14		CH ₃	EtOH	372	25	467	10 ⁻³
15		CH ₃	EtOH	287	19	402	10 ⁻³
16		CH ₃	EtOH/OH ⁻ (pH = 12)	445	Sans donnée	580	10 ⁻³

17		CH ₃	MeOH/H ₂ O	350	Sans donnée	440	2.10 ⁻²
18			Dioxane	384	13	444	10 ⁻³
19			Dioxane	387	26	452	3.10 ⁻²
20			Dioxane	398	15	464	2.10 ⁻⁴
21			Dioxane	383	22	451	0.13 ⁵
22			Dioxane	405	23	510	0.25
23			Dioxane	454	39	520	2.10 ⁻³

Les tissus biologiques ne retiennent que très peu les longueurs d'ondes correspondant au rouge. Il est donc très intéressant dans le domaine des sondes biologiques, d'avoir à disposition des chromophores ayant des longueurs d'ondes d'émission de fluorescence supérieures à 600 nm.

Les caractéristiques spectrales des chromophores dérivés des protéines fluorescentes nous permettent de dégager une tendance sur les groupements à introduire pour moduler les propriétés de fluorescence vers les grandes longueurs d'ondes.

La comparaison entre les entrées 1 et 17 montre la nécessité d'un groupement donneur sur l'aryle en position 4 de l'imidazolone. En effet, à groupement égal en position 2, la molécule qui possède un substituant donneur d'électrons émet à plus grande longueur d'onde.

La mise en parallèle des entrées 1 et 2 nous montre clairement qu'un groupement électro-attracteur est indispensable en position 2 de l'imidazolone. Car à groupement donneur égal, le simple changement d'un méthyle par un acétyle conduit à un déplacement de l'émission de fluorescence dans le rouge.

Si l'on compare les entrées 1 et 9, on remarque que le simple fait d'étendre la conjugaison du système en position 2 de l'imidazolone apporte un déplacement de l'émission de fluorescence vers une longueur d'onde plus grande. Ici le méthyle a été remplacé par un vinyle.

Pour obtenir les meilleures longueurs d'ondes d'émissions possibles, on constate l'intérêt de combiner les deux effets précédents en position 2 de l'imidazolone. En effet lorsque l'on étend la conjugaison du système mais en ajoutant encore un groupement attracteur (entrées 7 Ph pas très attracteur et 8) on obtient alors les longueurs d'ondes les plus grandes de toute la série.

Il est donc possible d'obtenir des imidazolones 4-arylidènes ayant des longueurs d'onde d'émission dans le rouge, ce qui permettrait leur utilisation en tant que sondes biologiques. Mais leur rendement quantique très faible (10^{-2} à 10^{-4}) présente un désavantage conséquent, ce qui est une limitation à leur utilisation comme sonde biologique. Nous allons maintenant voir quelles solutions peuvent être mises en œuvre pour remédier à ce problème.

b. Solutions à la limitation du rendement quantique

Dans la nature, les imidazolones 4-arylidènes sont les chromophores des protéines fluorescentes comme la GFP, Ds-Red ou encore Kaede. Or elles possèdent d'excellents rendements quantiques (~ 0.8) et temps de demi-vie à l'état excité (3.3 ns) comparées aux imidazolones 4-arylidènes synthétisées en laboratoire. Ces dernières ont un rendement quantique 4000 fois inférieur et un temps de demi-vie à l'état excité 3300 fois inférieur.

Cela s'explique par la contrainte structurale apportée à l'imidazolone au sein de la protéine. En effet, nous avons vu précédemment que différents processus non radiatifs pouvaient engendrer une perte d'énergie. Dans le cas de l'imidazolone cela a été largement étudié et plusieurs groupes s'accordent à l'expliquer par une torsion de l'état excité qui provoque une conversion interne rendant la fluorescence faible⁹.

Le mécanisme de la conversion interne a longtemps été sujet à débat au sein de la communauté scientifique. Certains suggéraient une rotation de la liaison simple¹⁰, d'autres la

⁹ (a) Rajbongshi, B. K.; Sen, P.; Ramanathan, G. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, 494, 295 ; (b) Stavrov, S. S.; Solntsev, K. M.; Tolbert, L. M.; Huppert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1540 ; (c) Mandal, D.; Tahara, T.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 358, 495 ; (d) Mandal, D.; Tahara, T.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 1102.

¹⁰ Martin, M. E.; Negri, F.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5452.

rotation de la double liaison¹¹ ou encore la rotation simultanée et concertée des liaisons simple et double connue sous le nom de « hula-twist ».^{12,9c,9d} Actuellement, la rotation de la double liaison et le « hula-twist » sont les 2 théories acceptées.

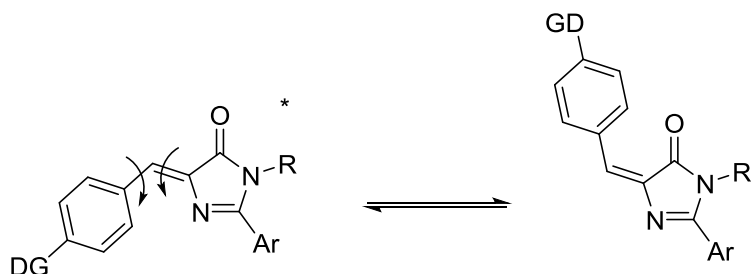


Figure 13 : Représentation du phénomène de « Hula-twist » à l'état excité

L'imidazolone perd donc une partie de l'énergie reçue sous forme de photons en « hula-twist » plutôt qu'en émission de fluorescence, ce qui explique les faibles rendements quantiques hors de la protéine. Pour pallier à cela, de nombreux groupes ont modifié la structure de la molécule pour limiter, voire empêcher totalement la rotation de la double liaison. En effet, tenter de rigidifier la molécule pourrait limiter la perte d'énergie par conversion interne et donc favoriser l'émission compétitive de fluorescence.

ii. *Contrainte par effet ortho-BF₂*

En 2008, Kevin Burgess et Liangxing Wu ont développé la première imidazolone analogue de la GFP rigidifiée par un groupement BF₂.¹³

¹¹ (a) Niwa, H.; Inouye, S.; Hirano, T.; Matsuno, T.; Kojima, S.; Kubota, M.; Ohashi, M.; Tsuji, F. I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, 93, 13617 ; (b) Follenius-Wund, A.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Iyice, F.; Lami, H.; Bourguignon, J.-J.; Haiech, J.; Pigault, C. *Biophys. J.* **2003**, 85, 1839 ; (c) Altoe, P.; Bernardi, F.; Garavelli, M.; Orlandi, G.; Negri, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3952.

¹² (a) Webber, N. M.; Litvinenko, K. L.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 8036 ; (b) Megley, C. M.; Dickson, L. A.; Maddalo, S. L.; Chandler, G. J.; Zimmer, M. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 302 ; (c) Baffour-Awuah, N. Y. A.; Zimmer, M. *Chem. Phys.* **2004**, 303, 7. (d) Litvinenko, K. L.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 2616 ; (e) Maddalo, S. L.; Zimmer, M. *Photochem. Photobiol.* **2006**, 82, 367 ; (f) Litvinenko, K. L.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1065 ; (g) Toniolo, A.; Olsen, S.; Manohar, L.; Martínez, T. J. *Faraday Discuss.* **2004**, 127, 149.

¹³ Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 4089.

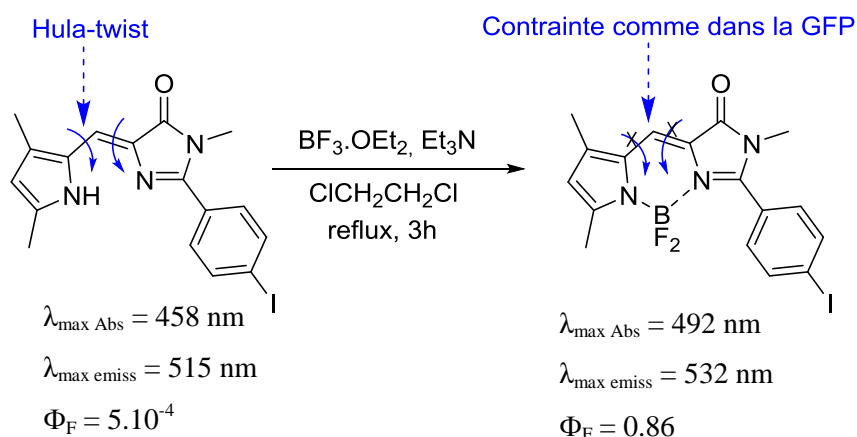


Schéma 1 : Rigidification de la structure par l'introduction d'un groupement N-*ortho*-BF₂

La conformation de la molécule est bloquée par l'atome de bore qui forme un cycle à 6 chaînons. Ils ont pu ainsi obtenir un excellent rendement quantique passant de 5.10^{-4} à 0.86. Il est à noter que cette rigidification nécessite la présence d'un groupe NH pour pouvoir introduire le groupement BF₂. Cela limite la possibilité d'avoir un groupement fortement donneur d'électrons en position 4, ce qui limite les longueurs d'ondes d'émission.

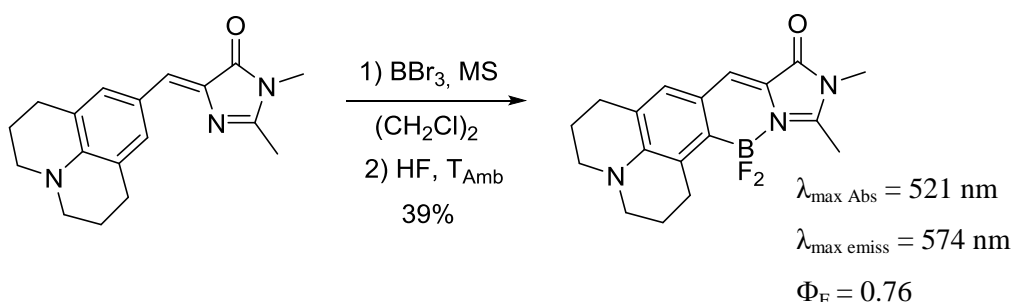


Schéma 2 : Rigidification de la structure par l'introduction d'un groupement C-*ortho*-BF₂

Le groupe de Mikhail Baranov et Iliya Yampolsky,¹⁴ a mis au point récemment une méthode permettant l'introduction directe d'un groupement BF₂ en *ortho* sur l'aromatique de l'arylidène. Contrairement à la méthode de Burgess, il s'agit ici d'une liaison carbone-bore, beaucoup plus stable que la liaison azote-bore. La borylation électrophile est assistée par l'atome d'azote de l'imidazolone, utilisant BBr₃ et nécessitant ainsi l'emploi ultérieur de HF. Cette stratégie permet de synthétiser des fluorophores contraints tout en offrant la possibilité

¹⁴ (a) Baranov, M. S.; Solntsev, K. M.; Baleeva, N.; Mishin, A. S.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13234 ; (b) Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissov, J. S.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6025.

d'introduction de groupements fortement électro-donneurs, comme des alkyl amines, sur le cycle aromatique.

iii. Contrainte par liaison H *ortho*-Hydroxy

Une rigidification avec l'utilisation d'un groupement *ortho* hydroxy a été développée en 2007 par le groupe de Pi-Tai Chou¹⁵. On note une multiplication par dix du rendement quantique, mais il reste pourtant très faible (10^{-3}).

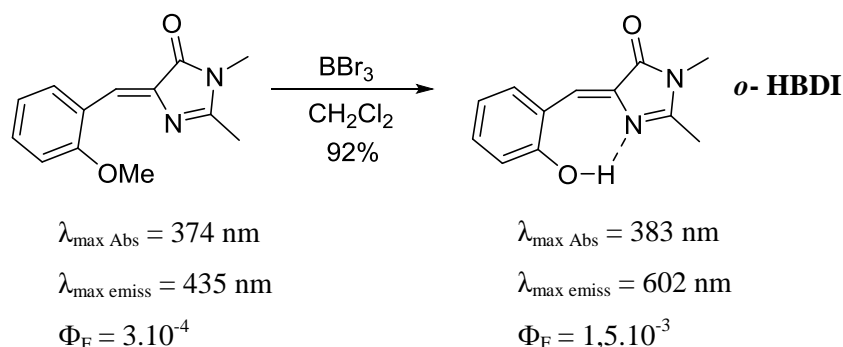


Schéma 3 : Déprotection du groupement méthoxy pour donner l'imidazolone *ortho*-hydroxy

Cependant, la longueur d'onde d'émission de fluorescence a subi un grand déplacement vers le rouge qui ne peut pas être dû à la rigidification. En effet, Chou explique cela par un phénomène de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT) *via* un système de liaison hydrogène d'un cycle à sept chaînons.

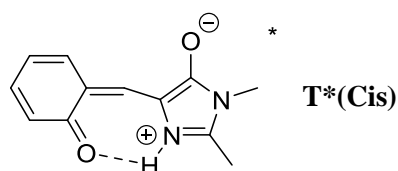


Figure 14 : Structure d'*o*-HBDI à l'état excité nommé T*(*Cis*)

Le groupe de Chou a poursuivi ses études sur l'*o*-HBDI pour mieux comprendre le phénomène d'ESIPT sur ce chromophore¹⁶. Ces résultats sont résumés par la figure 15. On voit qu'après excitation, le phénomène d'ESIPT se produit très rapidement (<25 fs) pour donner la forme excitée T*(*Cis*) (figure 14) qui émet à une longueur d'onde de 602 nm en revenant à l'état fondamental. Il y a 95% de forme excitée T*(*Cis*) qui se forme au cours du

¹⁵ Chen, K.-Y.; Cheng, Y.-M.; Lai, C.-H.; Hsu, C.-C.; Ho, M.-L.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4534.

¹⁶ Hsieh, C.-C.; Chou, P.-T.; Shih, C.-W.; Chuang, W.-T.; Chung, M.-W.; Lee, J.; Joo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2932.

processus d'excitation, les 5% restants comptant pour la forme T*(*trans*) et la forme A (anion) qui présentent des émissions de fluorescence respectivement à 570 et 490 nm.

Cela conforte l'idée selon laquelle les imidazolones (Z) sont de meilleurs fluorophores et montre que la protonation de l'azote en position 3 de l'imidazolone déplace la longueur d'onde d'émission de fluorescence vers le rouge.

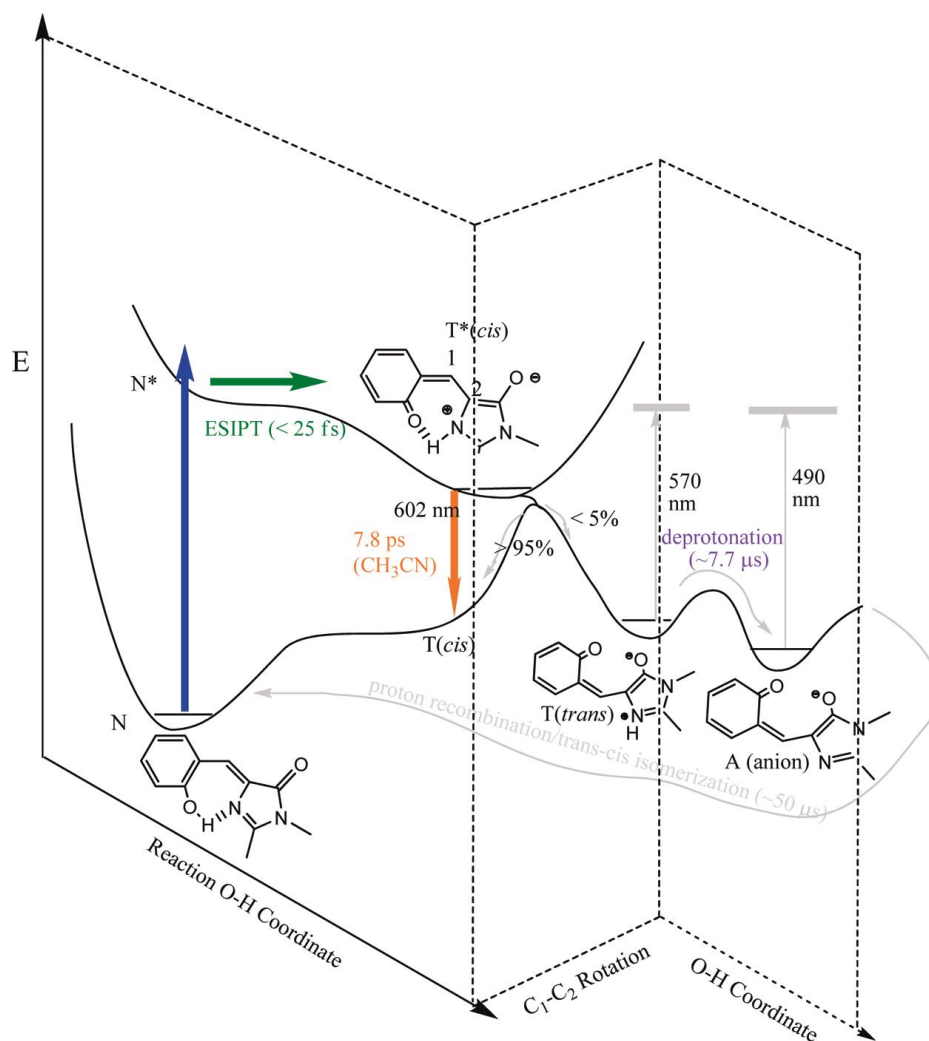


Figure 15 : Mécanisme de l'ESIPT proposé pour l'*o*-HBDI dans l'acétonitrile

La synthèse d'ortho hydroxy 4-arylidèneimidazolone permet d'utiliser le phénomène d'ESIPT et ainsi d'obtenir des longueurs d'ondes d'émission très intéressantes, dans le rouge. Mais cela ne règle pas le problème du rendement quantique.

Pour cette raison, l'équipe de Pi-tai Chou a mis au point une nouvelle série d'imidazolones dites « locked »¹⁷. Elles sont basées sur les *o*-HBDI mais une rigidification supplémentaire est apportée puisque la double liaison exo se trouve alors au sein d'un cycle.

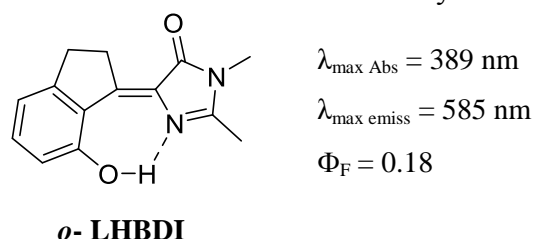


Figure 16 : Imidazolone *o*-LHBDI avec double rigidification

Cette double rigidification a un effet bénéfique sur le rendement quantique, puisque ce dernier est multiplié par mille par rapport à *o*-HBDI. La longueur d'onde d'émission de fluorescence d'*o*-LHBDI a diminué légèrement (17 nm d'écart) mais reste proche du rouge.

iv. Contrainte par effet méta

Le groupe de Jye-Shane Yang a imaginé en 2008 et 2012 une nouvelle classe d'imidazolones¹⁸, dérivant de *p*-HBDI, ayant un groupement amino en méta du cycle aromatique de l'imidazolone.

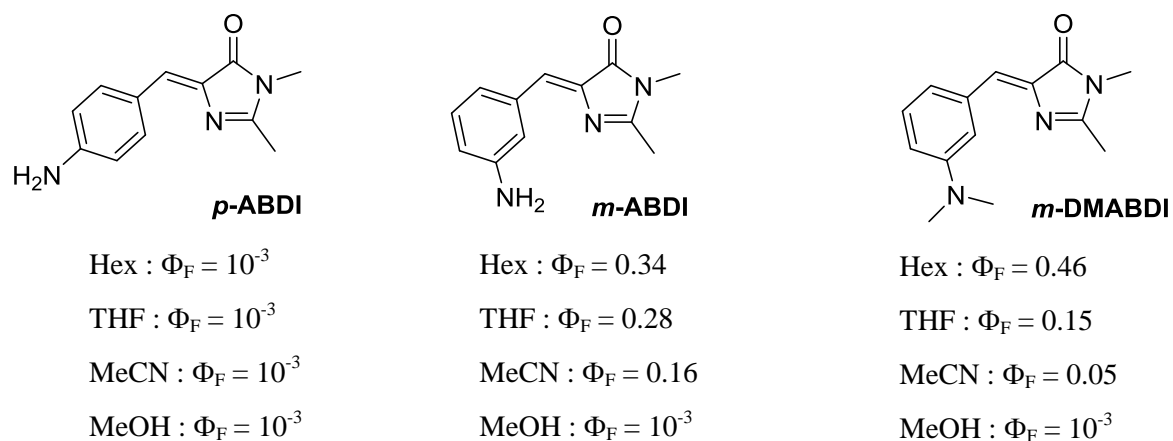


Figure 17 : Structure des fluorophores de Yang avec les propriétés photophysiques dans différents solvants

¹⁷ Hsut, Y.-H.; Chen, Y.-A.; Tseng, H.-W.; Zhang, Z.; Shen, J.-Y.; Chuang, W.-T.; Lin, T.-C.; Lee, C.-S.; Hung, W.-Y.; Hong, B.-C.; Liu, S.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11805.

¹⁸ (a) Yang, J.-S.; Huang, G.-J.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 1344 ; (b) Huang, G.-J.; Ho, J.-H.; Prabhakar, Ch.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Yang, J.-S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5034.

Les rendements quantiques obtenus sont très bons dans les solvants apolaires (hexane, THF), mille fois supérieurs à la molécule *p*-ABDI qui n'a pas d'effet *mé*ta. Mais dans les solvants polaires les rendements quantiques diminuent fortement, et dans un solvant polaire protique comme le méthanol, l'effet *mé*ta est totalement inhibé et la fluorescence est fortement quenchée.

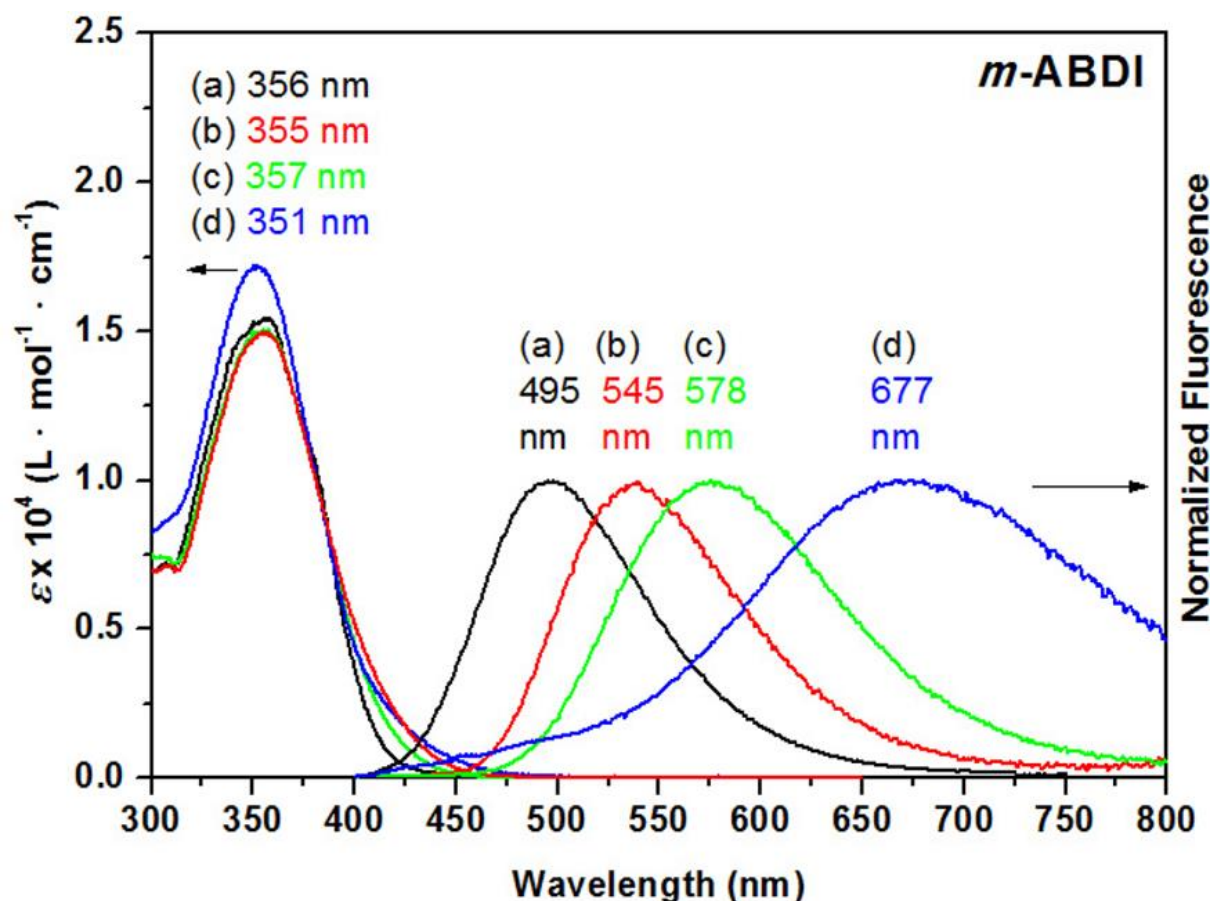


Figure 18 : Spectre d'absorption (gauche) et de fluorescence (droite) de *m*-ABDI dans l'hexane (a), le THF (b), l'acétonitrile (c) et le méthanol (d) à 296K¹⁹

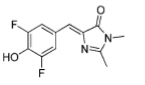
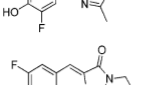
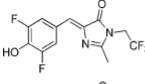
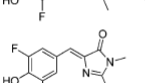
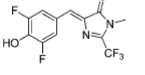
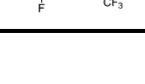
Un déplacement bathochrome est observé, c'est-à-dire un déplacement de l'émission vers de plus grandes longueurs d'ondes. Ce déplacement est dû au changement de polarité du solvant, la molécule possède la propriété de solvatochromisme. Plus le solvant est polaire, plus la longueur d'onde d'émission de fluorescence est décalée vers le rouge.

¹⁹ Cheng, C.-W.; Huang, G.-J.; Hsu, H.-Y.; Prabhakart, Ch.; Lee, Y.-P.; Diao, E. W.-G.; Yang, J.-S. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 2705.

v. Par liaison à l'ARN de l'épinard

Ces dernières années plusieurs groupes ont montré que le rendement quantique des imidazolones pouvait être incroyablement augmenté par liaison du chromophore à l'ARN de l'épinard^{20,21,22}. Les molécules concernées sont fluorées, généralement difluorées en ortho de l'hydroxyle.

Tableau 4 : Propriétés photophysiques des complexes fluorophore-ARN de l'épinard

	Fluorophore	Excitation maximum (nm)	Emission maximum (nm)	Extinction coefficient ($M^{-1}cm^{-1}$) ^a	Fluorescence quantum yield	K_D (nM)	Brightness ^b
	DFHBI	423	489	30,100	0.0007	-	0.13
	Spinach2-DFHBI	447	501	22,000	0.72	530	100
	DFHBI-1T	426	495	35,400	0.00098	-	0.22
	Spinach2-DFHBI-1T	482	505	31,000	0.94	560	184
	DFHBI-2T	460	515	34,800	0.0012	-	0.26
	Spinach2-DFHBI-2T	500	523	29,000	0.12	1300	22

Effectivement, le rendement quantique est multiplié par dix à mille par rapport à la molécule non liée à l'ARN de l'épinard. D'excellents rendements quantiques sont obtenus, notamment pour Spinach-DFHBI-1T avec un rendement quantique de 0.94. En revanche, aucun effet notable n'apparaît sur la longueur d'onde d'émission de fluorescence après liaison du fluorophore.

Comme nous l'avons montré, il existe plusieurs méthodes efficaces pour pallier au problème de rendement quantique faible de l'imidazolone isolée. Nous allons maintenant parler des différentes applications physiques et biologiques des imidazolones 4-arylidènes.

c. Exemples d'applications physiques et biologiques d'imidazolones 4-arylidènes

i. Applications biologiques

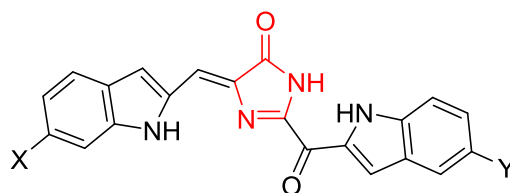
Les rhopaladins A-D ont une activité anti-bactérienne contre *Sarcina lutea* et *Corynebacterium xerosis*, ainsi qu'une activité inhibitrice sur les kinases CDK4 et *c-erbK-2*.

²⁰ Riedl, J.; Ménova, P.; Pohl, R.; Orsag, P.; Fojta, M.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8287.

²¹ Song, W.; Strack, R. L.; Svensen, N.; Jaffrey, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1198.

²² Xia, X.; Piao, X.; Bong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7265.

Ce sont des bis(indole) alcaloïdes possédant un cœur imidazolone, isolés d'un tunicier marin *Rhopalaea* sp.²³



Rhopaladins

A X = OH, Y = Br

B X = OH, Y = H

C X = H, Y = Br

D X = H, Y = H

Figure 19 : Structures des Rhopaladins A-D

Un exemple d'imidazolone 2-amino-4-arylidène connue pour son activité d'inhibition de kinase Cdc7, avec une IC₅₀ de 20 nM.²⁴, figure ci-dessous :

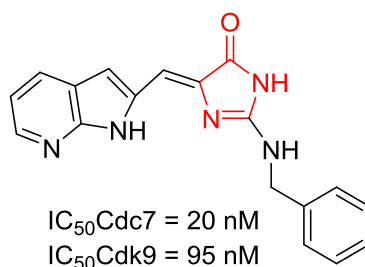


Figure 20 : Structure de l'imidazolone 2-amino-4-arylidène inhibitrice de protéine kinase

D'autres imidazolones 4-arylidènes ont montré des propriétés anti-fongiques, notamment sur *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* et *Curvularia lunata*.²⁵

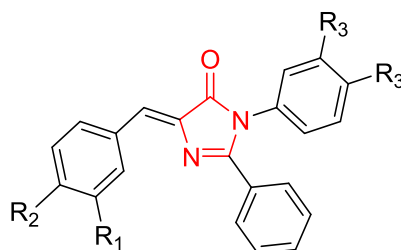


Figure 21 : Structure représentant une famille d'imidazolones ayant des propriétés antifongiques

²³ Janosik, T.; Johnson, A.-L.; Bergman, J. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2813.

²⁴ Mérour, J.-Y.; Buron, F.; Plé, K.; Bonnet, P.; Routier, S. *Molecules* **2014**, 19, 19935.

²⁵ Seo, C. S.; Kim, J. H.; Shin, H. K. *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 2873.

Récemment le groupe de Moustafa El-Araby a développé une série de nouveaux anticonvulsivants possédant une faible neurotoxicité.²⁶

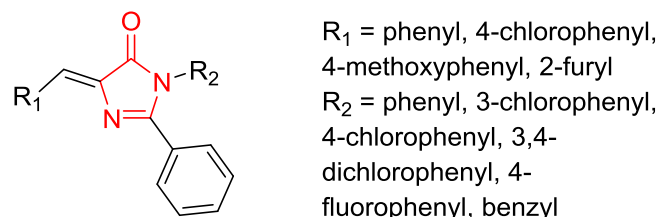


Figure 22 : Structure de la série d'imidazolones 4-arylidènes montrant des propriétés anticonvulsivantes

Enfin, nous citerons comme dernier exemple d'utilisation en chimie médicinale un inhibiteur de transcriptase inverse du HIV-1. En effet, le groupe de Devanand Shinde a synthétisé et testé l'activité biologique sur le HIV-1 d'une nouvelle série d'imidazolones.²⁷

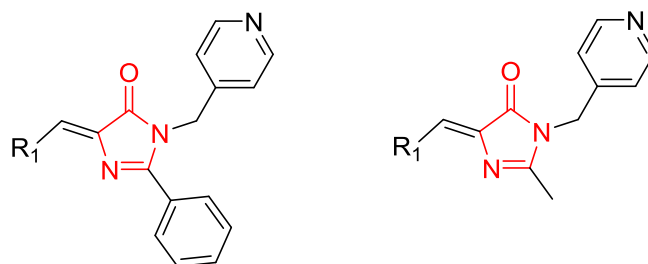


Figure 23 : Structure d'une série d'imidazolones anti HIV-1

Ces utilisations sont relativement récentes, les imidazolones 4-arylidènes étant surtout utilisées pour leurs propriétés fluorescentes.

ii. Application fluorescence et matériaux

L'application majeure des imidazolones 4-arylidènes reste leur utilisation en tant que sondes biologiques. Elles sont utilisées comme biosenseurs pour de petites molécules, ADN²⁸, HSA et sonde pH²⁹. On retrouve aussi une utilisation en tant que chimiosenseurs pour la détection

²⁶ Mohamed, M. S.; Mahmoud, R. K.; Sayed, A. I.; El-Araby, M. E. *Open Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 2, 24.

²⁷ Mokale, S. N.; Lokwani, D.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 3119.

²⁸ Ikejiri, M.; Tsuchino, M.; Chihara, Y.; Yamaguchi, T.; Imanishi, T.; Obika, S.; Miyashita, K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4406.

²⁹ Lee, J.-S.; Baldrige, A.; Feng, S.; SiQiang, Y.; Kim, Y. K.; Tolbert, L. M.; Chang, Y.-T. *ACS Comb. Sci.* **2011**, 13, 32.

et le dosage de métaux comme le zinc.^{30,31} Elles ont été employées également en accrochage peptidique pour piège à thiols.³² Burgess a montré une application dans l'observation intracellulaire via l'utilisation de la fluorescence comme indicateur de l'environnement de la cellule.³³

Il existe aussi des applications dans le domaine des matériaux pour les imidazolones 4-arylidènes, avec par exemple leurs utilisations pour les LED, ou les cellules solaires.³⁴

Nous avons vu la grande diversité fonctionnelle d'imidazolones 4-arylidènes, avec les propriétés et utilisations variées qui en découlent. Nous allons maintenant nous intéresser aux imidazolones 4,4'-dialkylées, qui sont non fluorescentes, mais très étudiées pour leurs propriétés biologiques.

4. Imidazolones 4,4'-dialkylées

Cette famille d'imidazolones n'est pas fluorescente puisque la délocalisation d'électrons n'est pas possible en l'absence du groupement donneur 4-arylidène.

Leurs applications majeures se situent donc dans la pharmacochimie, puisque les imidazolones 4,4'-dialkylées ont des propriétés biologiques intéressantes. Toute une série a notamment été brevetée par l'entreprise Janssen pour les propriétés anti-cancéreuses en agissant comme inhibiteur de « Fatty Acid Synthetase »³⁵. D'autres sont brevetées pour leur effet contre les maladies liées à l'obésité³⁶, ou encore contre l'hypertension.³⁷

³⁰ Li, Y.; Shi, L.; Qin, L.-X.; Qu, L.-L.; Jing, C.; Lan, M.; James, T. D.; Long, Y.-T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4361.

³¹ Fang, X.; Li, H.; Zhao, G.; Fang, X.; Xu, J.; Yang, W. *Biosensors and Bioelectronics* **2013**, 42, 308.

³² Frizler, M.; Yampolsky, I. V.; Baranov, M. S.; Stirnberg, M.; Gütschow, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5913.

³³ Loudet, A.; Ueno, Y.; Wu, L.; Jose, J.; Barhoumi, R.; Burghardt, R.; Burgessa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1849.

³⁴ Chuang, W.-T.; Chen, B.-S.; Chen, K.-W.; Hsieh, C.-C.; Chou, P.-T. *Chem. Commun.* **2009**, 6982.

³⁵ Connolly, P. J.; Lu, T. L.; Parker, M. H.; Ludovici, D.; Meyer, C.; Meerpoel, L.; Smans, K.; Rocaboy, C. *WO PCT 039769*, **2014**.

³⁶ (a) Chen, Y.; O'Connor, S. J.; Guan, D.; Newcom, J.; Chen, J.; Yi, L.; Zhang, H.; Hunyadi, L. M.; Natero, R. *WO PCT 058727* **2004**; (b) Murugesan, N. J.; Tellew, E.; Macor, J. E.; Gu, Z. *WO PCT 01389*

2000

³⁷ Ye, P.; Sargent, K.; Stewart, E.; Liu, J.-F.; Yohannes, D.; Yu, L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3137.

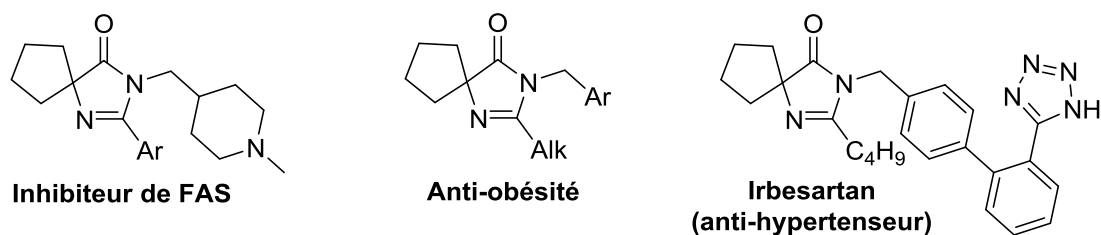


Figure 24 : Exemple d'imidazolones 4,4'-dialkylées utilisées comme pharmacophores

De nombreux grands groupes pharmaceutiques se sont donc penchés sur la synthèse de ces imidazolones, avec des recherches très récentes (2014 pour l'inhibiteur de FAS). Le groupement aromatique en position 2 de l'imidazolone sur l'inhibiteur de FAS joue un grand rôle dans l'activité biologique. La possibilité de moduler cette substitution constitue donc un intérêt majeur dans la recherche de nouvelles molécules anti-cancéreuses.

Il serait donc intéressant que ce soit pour les imidazolones 4,4'-dialkylées ou les 4-arylidènes de mettre au point une méthodologie de synthèse permettant la fonctionnalisation tardive de la position 2 et donc la variation rapide des groupements aromatiques en position 2 pour explorer facilement les propriétés photophysiques ou biologiques.

Nous allons maintenant nous intéresser à la fonctionnalisation directe de la liaison C-H.

IV. Protéine Fluorescente Verte : GFP

1. Découverte et caractérisation de la GFP

C'est au début des années 1960 qu'Osamu Shimomura³⁸, qui analyse la méduse bioluminescente *Aequorea Victoria*, découvre et isole la protéine fluorescente verte (GFP). La lumière verte produite par cet organisme marin vient de l'association de deux protéines et fait appel à deux phénomènes différents : la chimiluminescence et la fluorescence.

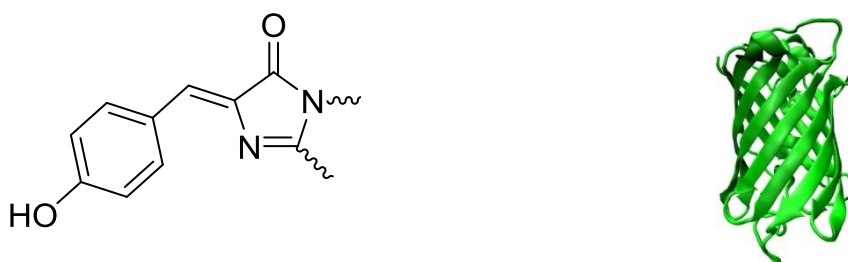


Figure 25 : Structure globale de la GFP (à droite) et le chromophore (à gauche).

³⁸ Shimomura, O.; Johnson, F.H.; Saiga, Y. *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, 59, 223-240.

La première protéine est responsable du phénomène de chimiluminescence. Le complexe qu'elle forme avec le groupement prosthétique coelentérazine est appelé aequorine. La coelentérazine est un type particulier de luciférine, qui est un terme générique pour les composés capables d'émettre de la lumière. C'est en présence d'oxygène et d'ions calcium que la protéine catalyse l'oxydation de la coelentérazine en coelentéramide sous sa forme excitée qui émet de la lumière bleue (λ_{\max} 470nm) en revenant à son état fondamental.³⁹

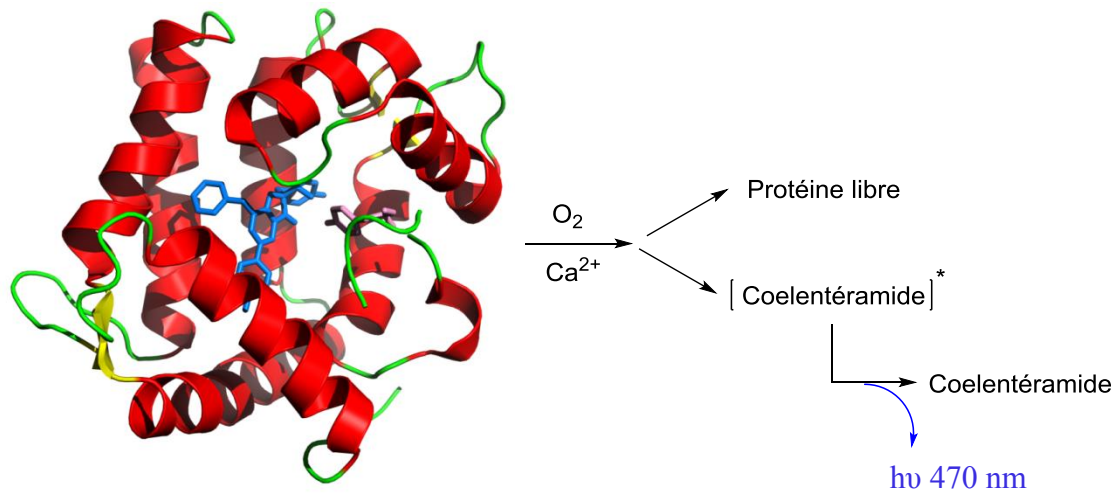


Figure 26 : Représentation du phénomène de luminescence chez *Aequorea Victoria* avec l'aequorine (à gauche) et son groupe prosthétique la coelentérazine en bleu (Source protéin data bank)

L'obtention du coelentéramide se déroule en trois étapes (Schéma 4) :

- 1) Formation d'un hydroperoxyde par attaque d' O_2 en α du carbonyle
- 2) Puis par attaque intramoléculaire de l'oxygène du peroxyde sur le carbonyle pour former un cycle à quatre chaînons, la dioxétanone, avec aromatisation de la pyrazine centrale
- 3) Enfin la perte de dioxyde de carbone conduit à l'obtention du coelentéramide dans un état excité.

³⁹ (a) Shimomura, O.; Johnson, F. H. **1969**, *Biochemistry* 8, 3991 ; (b) Kohama, Y.; Shimomura, O.; Johnson, F. H. *Biochemistry* **1971**, 10, 4149.

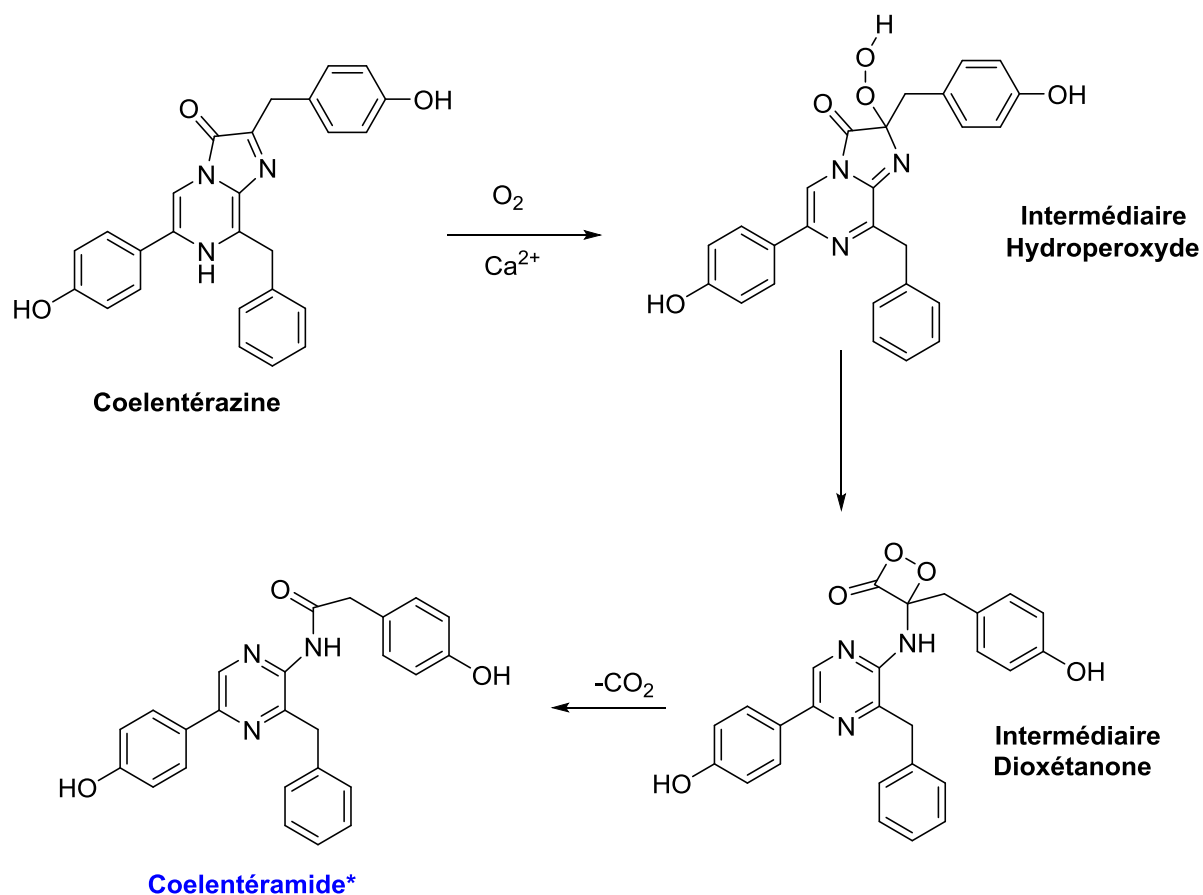


Schéma 4 : Schéma représentant l'oxydation de la coelentérazine en coelentéramide excitée

La deuxième protéine, la AvGFP (Aequorea victoria GFP), est responsable du phénomène de fluorescence. Elle absorbe une partie de la lumière bleue émise par l'aéqurine et émet, par fluorescence, une lumière verte.⁴⁰

L'une des avancées majeures pour les applications d'aujourd'hui a été réalisée en 1992 par Douglas Prasher lorsqu'il détermina le code génétique de la protéine fluorescente verte.⁴¹ Ainsi, la production de la AvGFP dans d'autres organismes a été rendue possible et de nombreux groupes ont commencé à travailler sur l'expression du gène *in vivo*. Un des premiers groupes menés par Martin Chalfie, a utilisé la GFP dans l'observation de la cellule d'*Escherichia Coli*, puis quatre ans plus tard dans le marquage de neurones impliqués dans la perception tactile du ver transparent *C. elegans*.⁴² Ces résultats montrent que la formation

⁴⁰ (a) Morin, J. G.; Hastings J. W. *Journal of Cellular Physiology* **1971**, 77, 313 ; (b) Morise, H.; Shimomura, O.; Johnson F. H.; Winant, J. *Biochemistry* **1974**, 13, 2656 ; (c) Inouye, S.; Tsuji, F. I. *FEBS Letters* **1994**, 341, 277.

⁴¹ Prasher, D. C.; Eckenrode, V. K.; Ward, W. W.; Prendergast, F. G.; Cormier, M. J. *Gene* **1992**, 111, 229.

⁴² Chalfie, M.; Tu, Y.; Euskirchen, G.; Ward, W. W.; Prasher, D. C. *Science* **1994**, 263, 802.

du chromophore ne dépend pas d'une enzyme propre à son hôte d'origine. Néanmoins Roger Tsien a démontré que la formation du chromophore nécessite de l'oxygène.⁴³

Le chromophore de la GFP, caractérisé par Shimomura, est une 4-hydroxybenzylidèneimidazolone (Figure 25) formée par condensation oxydative de trois acides aminés Ser65-Tyr66-Gly67. La réaction, proposée par Cubbit, qui permet la formation du chromophore dans la protéine se déroule en trois étapes (Schéma 5) :

- 1) Attaque nucléophile de l'azote de l'amide de Gly67 sur le carbonyle de Ser65 pour former le cycle imidazolidinone.
- 2) Déshydratation du cycle pour former l'imidazolone
- 3) Enfin oxydation par l'oxygène de la liaison C-C en position 4 pour former l'imidazolone-4-arylidène, donnant ainsi un système conjugué étendu sur deux cycles.

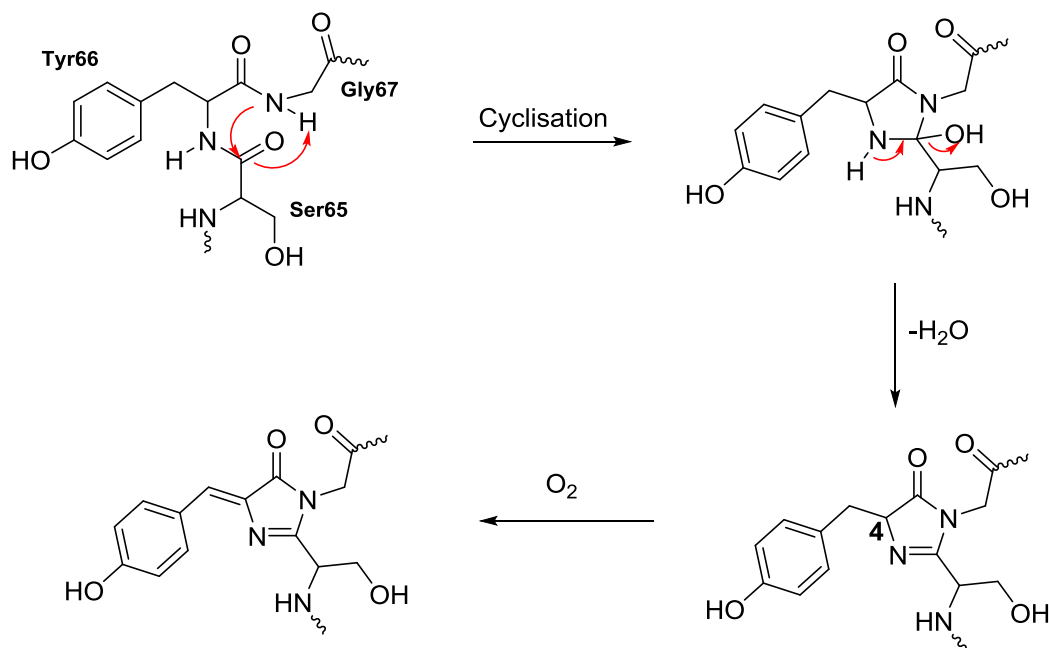


Schéma 5 : Mécanisme de formation de la GFP, proposé par Cubbit *et al.*

Même si la AvGFP a été cristallisée pour la première fois en 1974^{10b}, la question de la structure de la protéine n'a été tranchée qu'en 1996, par deux groupes indépendants.⁴⁴ La protéine possède 238 acides aminés. La structure cristalline a dévoilé que le chromophore est situé au centre de la protéine prenant la forme d'un tonneau composé de 11 feuillettes β (Figure

⁴³ (a) Heim, R.; Prasher, D. C.; Tsien, R. Y. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1994**, 91, 12501 ; (b) Davis, D. F.; Ward, W. W.; Cutler, M. W. *Bioluminescence and Chemiluminescence, Fundamentals and Applied Aspects* **1994**, 596.

⁴⁴ (a) Ormö, M.; Cubitt, A. B.; Kallio, K.; Gross, L. A.; Tsien, R. Y.; Remington, S. J. *Science* **1996**, 273, 1392 ; (b) Yang, F.; Moss, L. G.; Phillips, Jr. G. N. *Nature Biotechnology* **1996**, 14, 1246.

27). Le chromophore fait partie d'une hélice α centrale qui est partiellement déformée à cause de la formation du chromophore. La protéine abrite le chromophore du solvant, mais aussi d'agents dénaturants et des changements de pH. Le chromophore est entouré par un grand nombre d'acides aminés chargés ou polaires et de molécules d'eau. Les résidus qui entourent le chromophore sont susceptibles de jouer un rôle dans la maturation du chromophore⁴⁵ ou d'influencer l'absorption.⁴⁶ Lors d'un marquage fluorescent, l'assemblage de la GFP à une autre protéine est favorisé par le placement, à l'extérieur du tonneau, des deux résidus C- et N-terminaux.

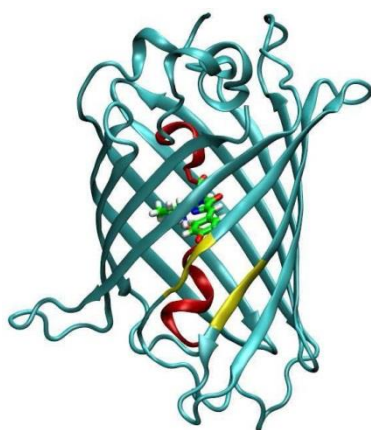


Figure 27 : Schéma de la structure cristalline de la GFP en forme de tonneau composé de 11 feuillets β (en cyan). Le chromophore (en vert) fait partie d'une hélice centrale (en rouge) placée à l'intérieur de la protéine.

Du fait de la présence d'un groupement phénol, le chromophore existe sous deux formes différentes. Une forme neutre, majoritaire, et une forme déprotonée (anionique). La GFP présente ainsi 2 bandes d'absorption, correspondant aux deux formes coexistantes, avec pour λ_{\max} respectives 395 nm et 475 nm pour les formes neutre et anionique.⁴⁷ Lorsque l'anion de la GFP est irradié, il émet à une longueur d'onde de 503 nm. La forme neutre de la GFP excitée émet autour de 508 nm.⁴⁸ Il en a été déduit que le chromophore à l'état excité est

⁴⁵ (a) Sniegowski, J. A.; Lappe, J. W.; Patel, H. N.; Human, H. A.; Watcher, R. M. *The Journal of Biological Chemistry* **2005**, 280, 26248 ; (b) Wood, T. I.; Barondeau, D. P.; Hitomi, C.; Kassmann, C. J.; Tainer, J. A.; Getzo, E. D. *Biochemistry* **2005**, 44, 16211.

⁴⁶ Ward, W. W.; Cody, C. W.; Hart, R. C.; Cormier, M. J. *Photochemistry and Photobiology* **1980**, 31, 611.

⁴⁷ (a) Brejc, K.; Sixma, T. K.; Kitts, P. A.; Kain, S. R.; Tsien, R. Y.; Ormö, M.; Remington, S. J. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1997**, 94, 2306 ; (b) Chattoraj, M.; King, B. A.; Bublitz, G. U.; Boxer, S. G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1996**, 93, 8362.

⁴⁸ (a) Heim R.; Prasher D. C.; Tsien R. Y.; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1994**, 91, 12501 ; (b) Cubitt, A. B.; Heim, R.; Adams, S. R.; Boyd, A. E.; Gross, L. A.; Tsien, R. Y. *Trends in Biochemical Sciences* **1995**, 20, 448.

déprotoné. En effet à l'état excité, le phénol devient plus acide ce qui facilite la déprotonation.^{17a}

Le passage d'une forme à l'autre du chromophore étant réversible et réglé par un réseau de liaisons hydrogène,⁴⁹ une partie très minoritaire des chromophores se trouve sous la forme neutre à l'état excité et produit une lumière bleue à une longueur d'onde de 450 nm.⁵⁰ Ces résultats laissent à penser que plus le cycle aromatique est enrichi en électrons, plus la longueur d'onde d'émission du chromophore augmente.

Au sein de la protéine, le mouvement du chromophore est contraint par différentes liaisons hydrogène, des interactions électrostatiques ou encore des contraintes stériques. Cela favorise la fluorescence du chromophore car une torsion du chromophore peut aboutir à une désexcitation non radiative et ainsi annihiler la fluorescence. En effet, la rotation de 90° autour de la double liaison permet au chromophore de rejoindre l'état fondamental par conversion interne. La comparaison entre le rendement quantique (= nombre de photons émis / nombre de photons absorbés) de la GFP (0,8)⁵¹ et celui de l'imidazolone dans l'eau (<10⁻³) démontre bien ce phénomène.

5. Protéines fluorescentes mutantes issues de la GFP

La découverte de la GFP a permis de mettre en évidence de nombreux processus biologiques qui étaient alors invisibles au microscope. En effet, ses deux résidus terminaux (C- et N-) vont favoriser le couplage à une protéine cellulaire. Ainsi, le suivi du comportement, des mouvements et des interactions avec le milieu qui l'entoure va s'avérer possible grâce à la forte couleur verte émise par la GFP, sous irradiation avec une lumière bleue ou ultra-violette. On peut ainsi visualiser la croissance de tumeurs cancéreuses, suivre le développement de la maladie d'Alzheimer ou encore l'évolution de bactéries pathogènes.⁵²

⁴⁹ Palm, G. J.; Zdanov, A.; Gaitanaris, G. A.; Stauber, R.; Pavlakis, G. N.; Wlodawer, A. *Nature Structural Biology* **1997**, *4*, 361.

⁵⁰ Mérola, F.; Lévy, B.; Demachy, I.; Pasquier, H. *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology I: Fundamentals and Molecular Design*, Springer Series on Fluorescence, 1st ed. **2010**, *8*, 347383.

⁵¹ Patterson, G. H.; Knobel, S. M.; Sharif, W. D.; Kain, S. R.; Piston, D. W. *Biophysical Journal* **1997**, *73*, 2782.

⁵² (a) Zimmer, M. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 759 ; (b) Chudakov, D. M.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Trends Biotechnology* **2005**, *23*, 605 ; (c) Wachter, R. M. *Photochemistry and Photobiology* **2006**, *82*, 339.

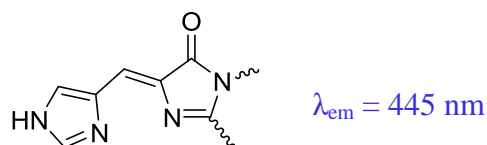
Mais la GFP va montrer ses limites du fait de la couleur verte qu'elle émet et qui est fortement absorbée par les tissus biologiques. Autre inconvénient majeur, la GFP ne permet de suivre le trajet que d'une seule protéine à la fois (du fait que l'on a une seule couleur émise). Ces 20 dernières années, la recherche de nouvelles protéines fluorescentes a connu un grand essor, du fait de leur utilisation très répandue comme senseur et marqueur en imagerie cellulaire.

Ces nouvelles protéines fluorescentes sont créées par mutagenèse dirigée de la AvGFP, formant un grand nombre de mutants différents ayant la même structure globale que la GFP mais des caractéristiques photophysiques différentes. Les protéines fluorescentes de première génération ont vu le jour par mutation du chromophore en position 65 et 66 de la séquence tripeptidique Ser65-Tyr66-Gly67. La sérine65 est remplacée sur toutes les GFP mutantes par une cystéine, leucine, alanine ou une thréonine car elles réduisent le spectre d'absorption du chromophore à une seule bande, en favorisant sa forme anionique.^{14a}

C'est la mutation de Tyr66, entraînant une modification du système conjugué de l'imidazolone, qui a permis d'étendre le spectre d'émission des dérivés de GFP à des longueurs d'ondes allant du bleu au jaune.⁵³

a. Protéines fluorescentes bleues : BFPs

Robert Campbell et son équipe ont développé en 2007⁵⁴ la première BFP (Blue Fluorescent Protein) : eBFP. L'introduction d'une histidine à la place de la tyrosine a permis un déplacement vers le bleu.



Chromophore de eBFP

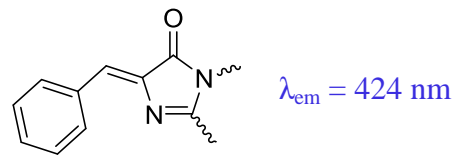
Figure 28 : Chromophore eBFP émettant à 445 nm

En 2009, le groupe de Nagai décrit une nouvelle BFP : Sirius. Ici la tyrosine a été remplacée par l'alanine pour donner la BFP émettant à la plus petite longueur d'onde connue.⁵⁵

⁵³ Tsien, R. Y. *Annual Review of Biochemistry* **1998**, 67, 509.

⁵⁴ Ai, H. W.; Shaner, N. C.; Cheng, Z.; Tsien, R. Y.; Campbell, R. E. *Biochemistry* **2007**, 46, 5904.

⁵⁵ Tomosugi, W.; Matsuda, T.; Tani, T.; Nemoto, T.; Kotera, I.; Saito, K.; Horikawa, K.; Nagai, T. *Nature Methods* **2009**, 6, 351.

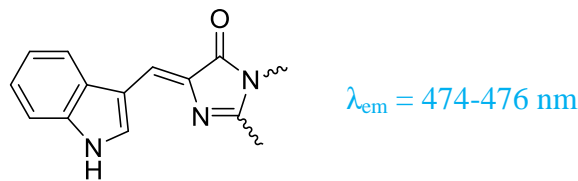


Chromophore de Sirius

Figure 29 : Chromophore de Sirius émettant à 424 nm

b. Protéines fluorescentes cyan : CFPs

L'obtention de protéines fluorescentes cyan est possible en remplaçant Tyr66 par un tryptophane. La première, l'eCFP ($\lambda_{em} = 476$ nm, enhanced Cyan Fluorescent Protein), est décrite par Roger Tsien.^{13a} Deux autres CFPs vont voir le jour, la Cerulean ($\lambda_{em} = 475$ nm)⁵⁶ et la mTurquoise ($\lambda_{em} = 474$ nm).⁵⁷ Ces 3 CFPs possèdent le même chromophore mais ont des différences au niveau d'autres acides aminés de la protéine. Ces mutations qui impliquent des résidus moins proches du chromophore sont utilisées pour améliorer le repliement de la protéine, la sensibilité au pH, la maturation du chromophore, *etc.*



Chromophore des CFPs

Figure 30 : Chromophore des CFPs émettant à 474-476 nm

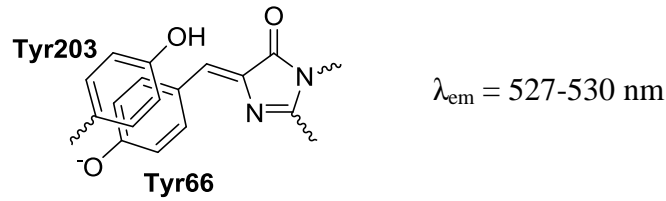
c. Protéines fluorescentes jaunes : YFPs

La première protéine, dérivée de la GFP, à fluorescer dans le jaune a également été développée par Roger Tsien.⁵⁸ L'introduction d'une tyrosine en position 203 permet de créer un π -stacking entre le cycle phénol de tyr66 et le phénol de tyr203. Cette interaction décale donc l'émission de fluorescence vers le jaune et crée donc la protéine eYFP ($\lambda_{em} = 527$ nm).

⁵⁶ Rizzo, M. A.; Springer, G. H.; Granada, B.; Piston, D. W. *Nature Biotechnology* **2004**, 22, 445.

⁵⁷ Goedhart, J.; van Weeren, L.; Hink, M. A.; Vischer, N. O.; Jalink, K.; Gadella, T. W. J. *Nature Methods* **2010**, 7, 137.

⁵⁸ Miyawaki, A.; Llopis, J.; Heim, R.; McCamery, J. M.; Adams, J. A.; Ikura, M.; Tsien, R. Y. *Nature* **1997**, 388, 882.



Chromophore commun aux YFPs

Figure 31 : Chromophore commun aux protéines fluorescentes jaunes émettant à 527-530 nm

Plusieurs autres YFPs ont été mises au point depuis eYFP, notamment les protéines Citrine⁵⁹, Venus⁶⁰, Topaz⁶¹ et yPET⁶², ayant toutes le même chromophore. Seules des modifications de la chaîne peptidique sans interaction avec le chromophore sont faites, ne changeant pas la longueur d'onde d'émission de la protéine.

6. Protéines fluorescentes anthozoaires

Malgré tous les efforts déployés ces 30 dernières années, parmi les protéines fluorescentes issues de la mutagenèse de la AvGFP, la fluorescence la plus décalée vers les grandes longueurs d'ondes obtenues est le jaune des YFPs.

a. DsRed et dérivés

La découverte en 1999, par Sergey Lukyanov dans le corail *Discosoma*, de la première protéine fluorescente rouge, qu'il nomme DsRed, constitue une avancée majeure⁶³. Cet animal marin appartient, comme la méduse *Aequorea victoria*, à l'embranchement *Cnidaria* mais fait partie de la classe *Anthozoa* et est non-bioluminescent, contrairement à la méduse qui fait partie de la classe *Hydrozoa* et qui est bioluminescente.

La structure de la DsRed, qui forme un tétramère, est différente de la structure de la GFP, mais possède pourtant un chromophore de type imidazolone, dérivant aussi des acides aminés en positions 65, 66, 67 de la protéine. La fluorescence rouge vient de l'extension de

⁵⁹ Griesbeck, O.; Baird, G. S.; Campbell, R. E.; Zacharias, D. A.; Tsien, R. Y. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 29188.

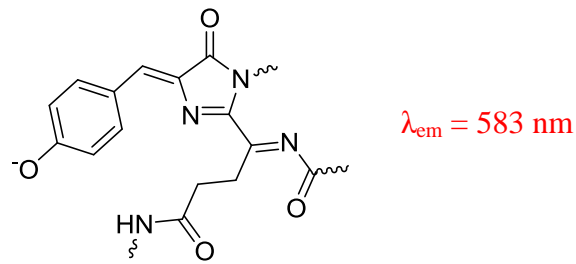
⁶⁰ Nagai, T.; Ibata, K.; Park, E. S.; Kubota, M.; Mikoshiba, K.; Miyawaki, A. *Nat. Biotechnol.* **2002**, 20, 87.

⁶¹ Cubbit, A. B.; Woollenweber, L. A.; Heim, R. *Methods Cell. Biol.* **1999**, 58, 19.

⁶² Nguyen, A. W.; Daugherty, P. S. *Nat. Biotechnol.*, **2005**, 23, 355.

⁶³ Matz, M. Y.; Fradkov, A. F.; Labas, Y. A.; Savitsky, A. P.; Zaraisky, A. G.; Markelov, M. L.; Lukyanov, S. A. *Nat. Biotechnol.* **1999** 17, 969.

conjugaison du chromophore avec la présence d'un groupement acylimine, attracteur, en position 2 de l'imidazolone.



Chromophore de la DsRed

Figure 32 : Chromophore de la protéine fluorescente DsRed émettant à 583 nm

Des mutations dirigées de la DsRed, décrites par le groupe de Roger Tsien⁶⁴, visant les acides aminés 65 et 66 du chromophore ont conduit à la série *mFruit*. Cette série compte aujourd'hui les protéines fluorescentes les plus populaires avec les *mOrange*, *mBanana*, *mHoneydew* et *mCherry* qui fluorescent de l'orange au rouge. Peu de temps après, Wang *et al.*⁶⁵, publia des protéines fluorescentes qui émettent, à l'heure actuelle, le plus loin dans le rouge avec *mPlum* ($\lambda_{em} = 650 \text{ nm}$).

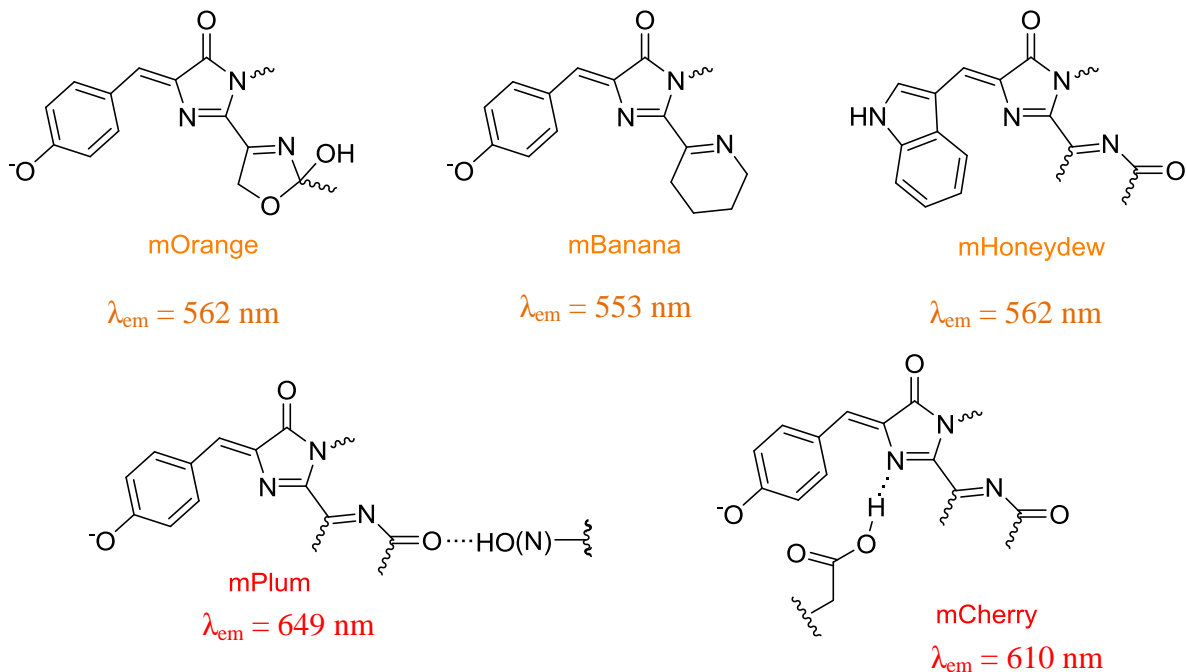


Figure 33 : Représentation des chromophores dérivés de DsRed émettant dans le rouge-orange

⁶⁴ Shaner, N. C.; Campbell, R. E.; Steinbach, P. A.; Giepmans, B. N.; Palmer, A. E.; Tsien, R. Y. *Nat. Biotechnol.* **2004**, 22, 1567–1572

⁶⁵ Wang, L.; Jackson, W. C.; Steinbach, P. A.; Tsien, R. Y. *PNAS* **2004**, 101, 16745

b. Protéine fluorescente photo-convertible : Kaede

Lorsque le chromophore d'une protéine fluorescente peut être transformé, par irradiation lumineuse, en un autre chromophore émettant à une autre longueur d'onde, on parle alors de protéine photo-convertible. La protéine Kaede, issue du corail anthozoaire *Trachyphyllia*, est photo-convertible. Cela a été découvert par sérenpidité en 2002 par Ryoko Ando.⁶⁶ En effet un aliquot de Kaede laissé sur une paille exposée à la lumière, a montré des propriétés de fluorescence différentes de la protéine de départ. Le chromophore absorbe et fluoresce initialement dans le vert, puis émet dans l'orange après irradiation par une lumière violette. La lumière casse la liaison peptidique au début de la séquence tripeptidique du chromophore.

Le système conjugué du chromophore est ainsi étendu sur un hétérocycle aromatique, une histidine. Cette photolyse est irréversible et décale la longueur d'émission de la fluorescence vers le rouge.

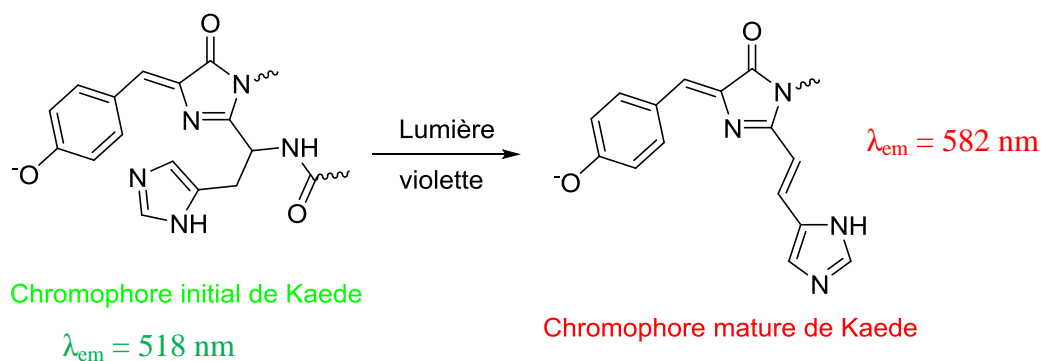


Schéma 6 : Photo-conversion de Kaede pour donner un fluorophore émettant à 582 nm

⁶⁶ Ando, R.; Hama, H.; Yamamoto-Hino, M.; Mizuno, H.; Miyawaki, A. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2002**, 99, 1265

7. Conclusion

Aujourd'hui, la multitude de mutants de la GFP et de la DsRed a permis d'avoir une gamme de longueurs d'ondes de fluorescence qui s'étend du bleu jusqu'au rouge lointain.

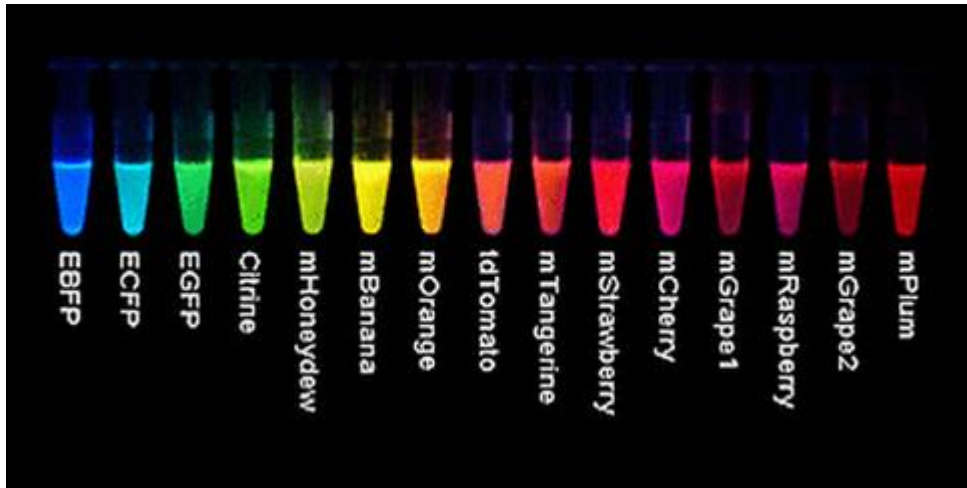


Figure 34 : photographie de protéines fluorescentes sous irradiation lumineuse montrant la gamme de fluorescence allant du bleu au rouge lointain

Parmi toutes les protéines fluorescentes présentées dans cette partie, le point commun est le chromophore de type imidazolone. C'est lui qui est responsable des propriétés de fluorescence de ces protéines. Nous avons vu aussi l'influence sur la fluorescence des groupements présents sur l'imidazolone. Nous allons donc nous intéresser dans la prochaine partie du manuscrit, à cet hétérocycle en tant que tel, hors des protéines fluorescentes.

V. Projet de thèse

La partie introductive de ce manuscrit a mis en évidence l'intérêt des imidazolones. Elles sont présentes dans de nombreux produits naturels, souvent d'origine marine, utilisées comme cœur hétérocyclique de produits pharmaceutiques pour le traitement de plusieurs pathologies ((anti cancéreux, anti-obésité, anti-fongiques, *etc...*) mais également pour leurs propriétés remarquables photophysiques (fluorescence) pour la préparation de sondes fluorescentes.

D'un point de vue synthétique, les méthodes de fonctionnalisation directe des liaisons C-H des hétérocycles sont actuellement très attractives pour accéder rapidement en économisant les étapes fastidieuses de pré-fonctionnalisation tels que la préparation d'hétéroarylmétaux utilisés dans les techniques de couplage croisé standards. Le bilan bibliographique a très clairement mis en évidence que ce domaine de recherche est resté vierge concernant le système *N*-acylamidine des imidazolones. De façon générale seuls quelques exemples de fonctionnalisation directe du système *N*-acyl amidine ont été développés, reportés sporadiquement en série quinazolinone sous catalyse palladiée pour la préparation de trois produits naturels. Plus récemment, une méthodologie générale d'alkylation catalysée par le Ni(0) a été mise au point en utilisant des alcènes comme partenaires de couplage.

Notre laboratoire est activement investi depuis une dizaine d'années dans le développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation C-H d'hétérocycles pallado-catalysée avec pour ambition d'accroître la diversité structurale (nouveaux hétérocycles), fonctionnelle (substitution originale) et spatiale (sélectivité de site). Au vu du contexte bibliographique évoqué précédemment, le laboratoire a entrepris récemment un programme de recherche général sur l'étude de fonctionnalisation directe pallado-catalysée des systèmes *N*-acyl-amidines avec des dérivés halogénés, carboxylés (couplage décarboxylatif) et non pré-fonctionnalisés (couplage deshydrogénant).

Mon projet de thèse s'inscrit dans ce contexte et a été axé sur la mise au point de méthodologies générales de fonctionnalisation directe pallado-catalysée d'imidazolones avec des dérivés halogénés et de les appliquer en particulier à la préparation d'une nouvelle génération de sondes bimodales pour l'imagerie médicale en collaboration avec l'équipe de Dr Cécile Perrio de Cycéron à Caen.

Le manuscrit est articulé autour de deux grands projets d'investigation :

- Le second chapitre est consacré à la mise au point d'une voie générale de préparation de 2-H imidazolones difficiles d'accès et très peu décrites jusqu'alors ;

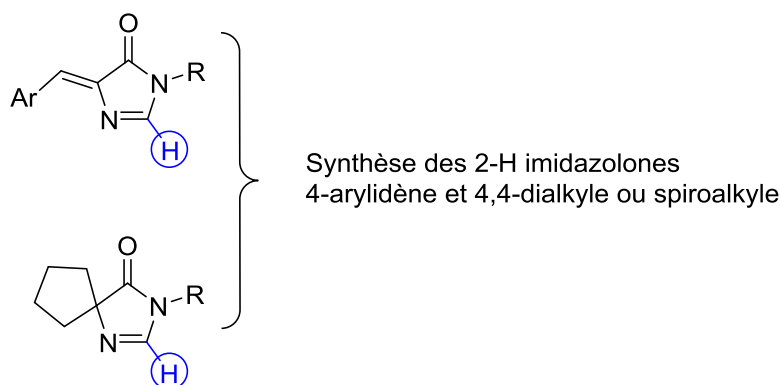


Schéma 7 : Voie générale de préparation d'imidazolones

- Le troisième chapitre porte sur la mise au point d'une nouvelle méthodologie d'arylation et d'alcénylation directe des 2-H 4,4'-dialkylimidazolones et 4-arylidène imidazolones obtenues.

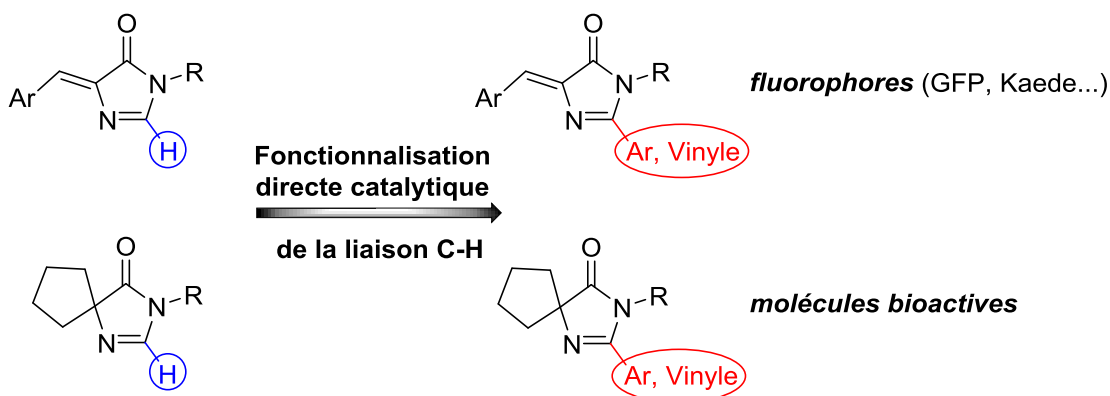


Schéma 8 : Méthodologie d'arylation et d'alcénylation directe des imidazolones

- Une partie portera également sur l'étude des propriétés de fluorescences des molécules analogue aux chromophores de la GFP et de la protéine Kaede, synthétiser par les nouvelles méthodologies de synthèses développées.

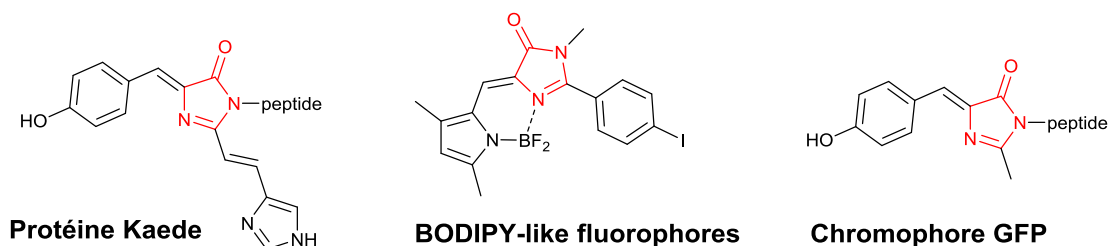


Schéma 9 : Chromophores naturels modèles de notre étude

CHAPITRE II

I. Introduction

1. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes analogues de la GFP

a. Synthèse par cyclisation de α -N-Acyldehydroamino amides

De nombreuses voies de synthèses d'imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes ont été développées durant les 20 dernières années.⁶⁷ La plus ancienne a été développée en 1893 par Erlenmeyer⁶⁸, elle fût la méthode de référence et la plus utilisée pendant de nombreuses années. Elle est basée sur la condensation entre un carbonyle aromatique et un dérivé *N*-acylglycine en présence d'acétate de sodium, dans l'anhydride acétique. On obtient à ce stade l'intermédiaire **3** appelé oxazolone ou azlactone, qui après traitement par un large excès d'amine en présence d'une base, donne le produit désiré **4** après cyclisation du diamide formé par l'aminolyse.

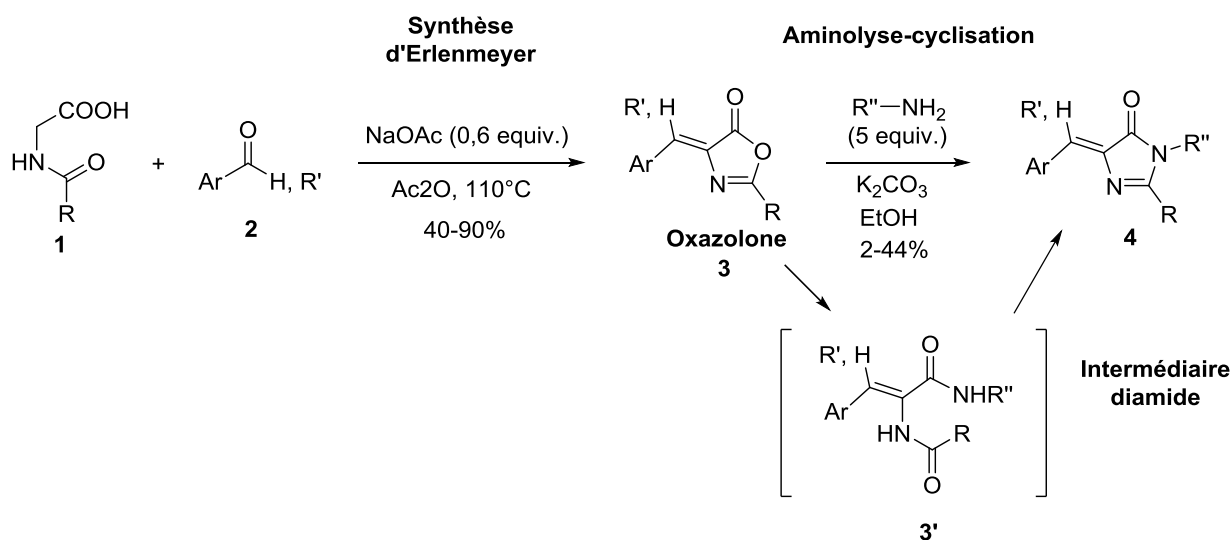


Schéma 10 : Synthèse d'Erlenmeyer suivie d'une aminolyse pour obtenir une imidazolone 2-aryl-4-arylidène

La première étape d'Erlenmeyer donne des rendements allant de moyens à excellents mais seulement pour des aldéhydes aromatiques. En effet, lors de l'utilisation d'aldéhydes

⁶⁷ Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, 39, 223.

⁶⁸ Erlenmeyer, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 1.

hétéroaromatiques ou aliphatiques les rendements deviennent alors très faibles. L'autre limitation de cette méthode est l'obtention de rendements faibles à moyens lors de l'étape d'aminolyse. Les anilines donnent des rendements inférieurs à 10% contre 44% pour la méthylamine. Le rendement est donc directement lié à la nucléophilie et l'encombrement stérique de l'amine que l'on souhaite introduire sur le N1.

Le groupe de Chien⁶⁹ a développé une méthode alternative pour pallier aux faibles rendements de l'étape d'aminolyse-cyclisation. En effet, après l'étape de synthèse d'Erlenmeyer il procède à une ouverture de l'oxazolone par une amine dans l'éthanol pour donner le diamide **5**, qui est ensuite cyclisé en imidazolone **4** dans la pyridine à reflux.

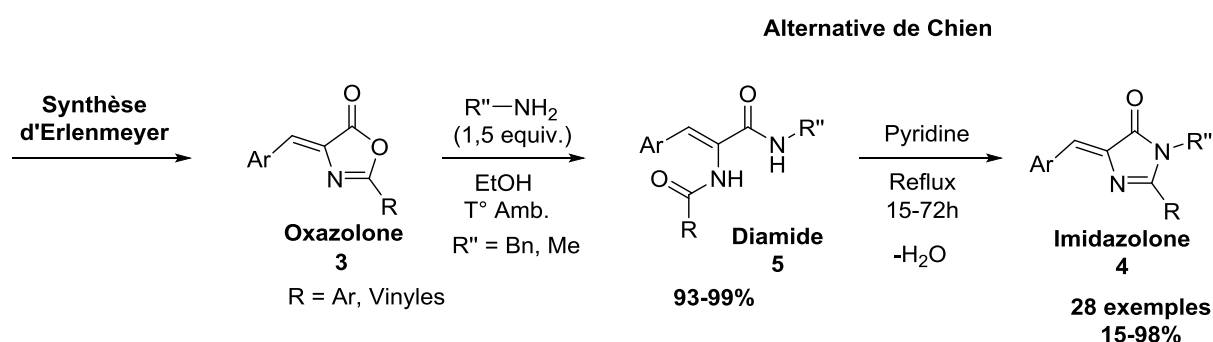


Schéma 11 : Formation d'imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes par synthèse d'Erlenmeyer suivie de l'alternative de Chien⁶⁹

Cette méthode constitue une bonne alternative à l'aminolyse directe de l'oxazolone car elle permet d'augmenter le rendement global de la synthèse d'imidazolones 2-aryl-4-arylidènes tout en diminuant le nombre d'équivalents d'amine. En revanche, l'inconvénient de cette méthode est le temps nécessaire à la cyclisation du diamide **5** qui peut aller jusqu'à trois jours. Les rendements obtenus varient de 15 à 98% et sont directement liés à l'encombrement stérique apporté par les groupements R et R''.

D'autres méthodes basées sur la déshydratation du diamide **5** sont disponibles dans la littérature. Les méthodes les plus simples et les plus anciennes sont les déshydratations par chauffage thermique en solution⁷⁰ ou sans solvant.⁷¹ Il est mentionné que ces méthodes restent

⁶⁹ Lee, C.-Y.; Chen, Y.-C.; Lin, H.-C.; Jhong, Y.; Chang, C.-W.; Tsai, C.-H.; Kao, C.-L.; Chien, T.-C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5898.

⁷⁰ Pelger, R.; Markert, G. *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1494.

⁷¹ Granacher, C.; Gulbas, G. *Helv. Chim. Acta.* **1927**, 10, 819.

applicables sur des substrats sensibles⁷² et l'utilisation de tamis moléculaire permet d'abaisser la température de la réaction⁷³, réduisant ainsi les risques de réactions parasites ou de dégradation de la molécule.

La deuxième approche pour la déshydratation du diamide en imidazolone est l'utilisation d'additifs basiques. Comme nous l'avons vu avec le procédé de Chien, la pyridine peut être employée.^{69,74} D'autres bases comme des carbonates,⁷⁵ des métaux alcalins,⁷⁶ des amines tertiaires⁷⁷ et sous activation par micro-ondes de l'oxyde d'aluminium basique⁷⁸ peuvent être utilisées. Néanmoins, la référence correspondante⁷⁸ est sujette à caution car nous avons synthétisé certaines des molécules correspondantes et constaté que la description donnée par les auteurs était fautive.

La cyclisation en conditions acides est possible dans certains cas⁷⁹ avec notamment l'utilisation d'anhydride acétique comme agent actif.⁸⁰

Nous pouvons aussi mentionner parmi les méthodes de cyclisation originales, l'utilisation de réactifs comme le trichlorure de phosphoryle,⁸¹ les diazodicarboxylates,⁶⁹ ou encore le chlorure de triméthylsilyle.^{81b} Dans le dernier cas, la réaction procède par un mécanisme inhabituel avec une activation du carbonyle de l'amide par un groupement triméthylsilyle (Schéma 12).

⁷² Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6, 899.

⁷³ Petersen, A.; Riber, P.; Andersen, L.-H.; Brondsted, N. *Synthesis* **2007**, 23, 3635.

⁷⁴ Bhatt, P. V.; Wadla, W.; Rain, I. M.; Pravin, M. P. *Het. Comm.* **2006**, 1, 79.

⁷⁵ (a) Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, 44, 5788 ; (b) Pruger, P.; Bach, Y. *Synthesis* **2007**, 7, 1103 ; (c) Xiang, H.; Alasdair, F. B.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, 9, 1523.

⁷⁶ (a) Erlenmeyer, E. *Chem. Ber.* **1900**, 33, 2036 ; (b) Lykkeberg, J.; Klitgaard, N. A. *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 2687 ; (c) McCapra, F.; Razavi, Z.; Neary, A. P. *J. Chem. Soc.* **1988**, 12, 790.

⁷⁷ Yang, J.-S.; Huang, G.-J.; Liu, I.-H.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 11, 1344.

⁷⁸ Mazaahir, K.; Mohan, R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, 50, 1075.

⁷⁹ (a) Shaw, E.; McDowell, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1691 ; (b) Cativiela, C.; Melendez, E. *Heterocycles* **1984**, 2, 2775 ; (c) Prader, K. T. *Synthesis*, **1985**, 3, 285.

⁸⁰ Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A.A. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1601.

⁸¹ (a) Kartar, S. N.; Jnanendra, N. R. *J. Chem. Soc.* **1931**, 976 ; (b) Topuzyan, V. O.; Oganessian, A. A.; Panosyan, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1644.

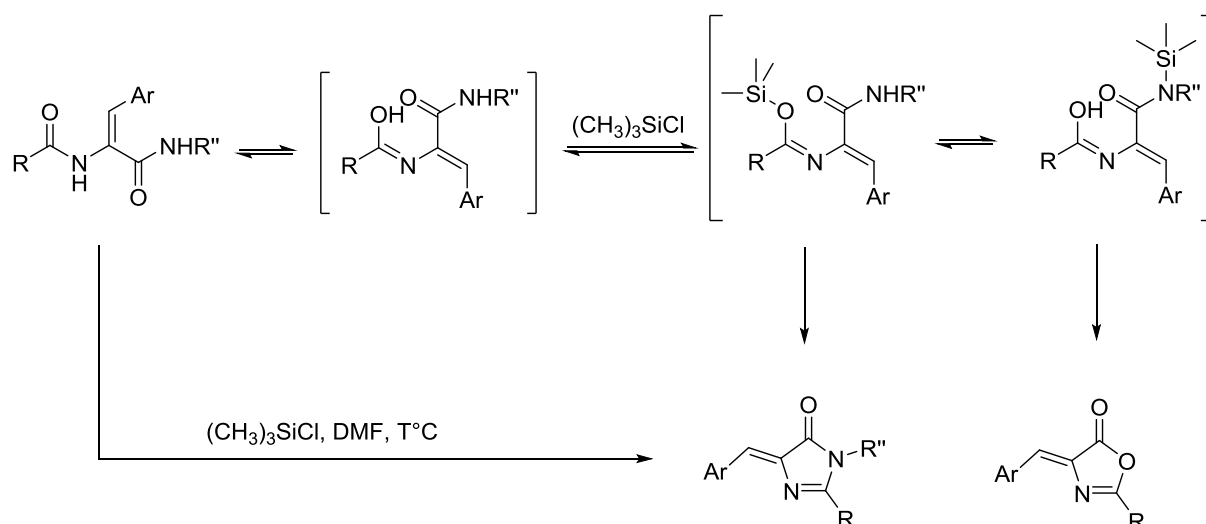


Schéma 12 : Cyclisation de diamides sous l'action de chlorosilanes

b. Synthèse utilisant une réaction de Staudinger comme étape clef

Comme nous l'avons vu précédemment, une des grandes limitations de la synthèse d'Erlenmeyer est l'accès difficile à des imidazolones possédant un hétérocycle aromatique en position 4. C'est pour cette raison que le groupe dirigé par Kevin Burgess⁸² a mis au point une synthèse totalement différente et très innovante permettant de lever ce verrou méthodologique. On ne passe plus ici par un intermédiaire oxazolone mais par des dérivés azidoacétyles.

La synthèse débute par la réaction entre l'amide **1** et le chlorure de chloroacétyle suivie de la substitution nucléophile du chlore par un azoture pour donner l'intermédiaire **2**. C'est une réaction de Staudinger qui permet la formation du cycle imidazolone **3**. Cette imidazolone possède 2 hydrogènes en position 4. Enfin, la dernière étape consiste en la condensation d'un aldéhyde hétéroaromatique sur l'imidazolone **3**, soit en présence de pipéridine en condition de type Knoevenagel, soit en condition acide fort avec un mélange d'acide bromhydrique et d'acide trifluoroacétique.

⁸² Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4089.

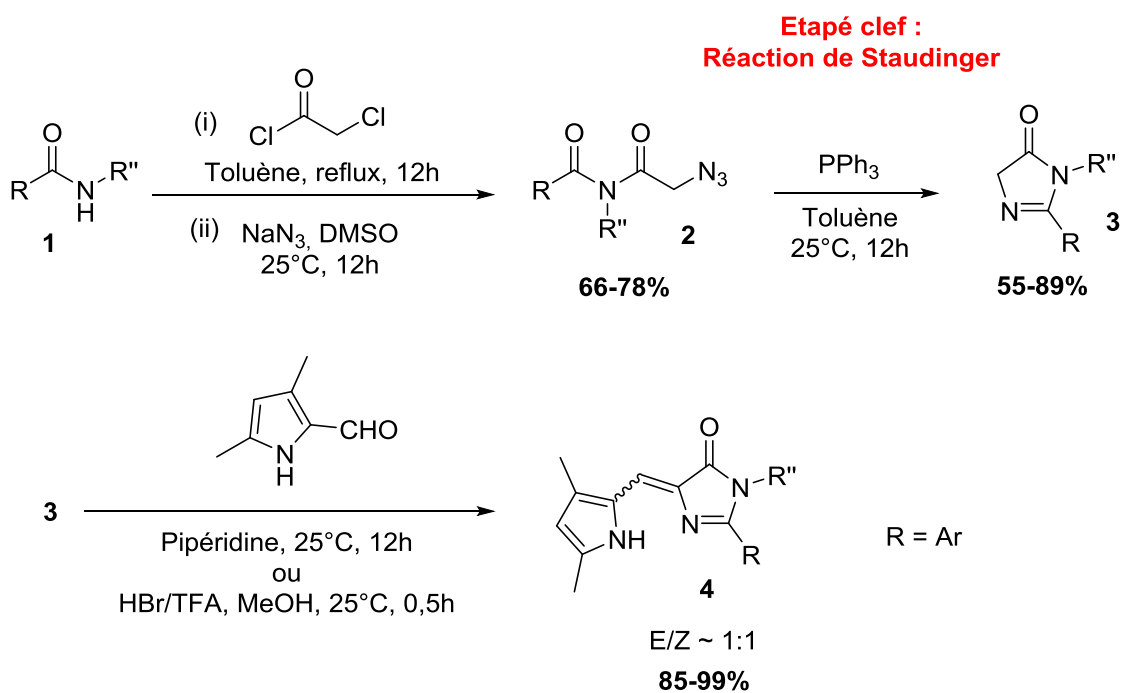


Schéma 13 : Formation d'imidazolones 2-Aryl-4-hétéroarylidènes par la synthèse de Burgess.¹³

De très bons rendements sont obtenus à chaque étape, avec un rendement global allant de 31 à 69%. Il a noté que l'imidazolone **4** est obtenue comme un mélange équimolaire d'isomères, mais un simple chauffage à 110°C dans le DMSO suffit à isomériser totalement la double liaison en isomère (Z).⁸³ Cette réaction permet d'accéder à des imidazolones impossibles à obtenir par la réaction d'Erlenmeyer ouvrant ainsi de nouvelles possibilités pour les propriétés de fluorescence des imidazolones.

Mais l'inconvénient majeur de cette méthode reste l'emploi d'azoture de sodium et la présence d'une fonction azoture sur la molécule qui la rend potentiellement explosive de par l'instabilité de cette fonction. Cela limite donc la quantité sur laquelle la réaction peut être lancée sans risque majeur pour le manipulateur. D'autre part, le chlorure de chloroacétyle est un réactif extrêmement irritant et volatile, bien pire que les chlorures d'acides classiques.

Une variante a été publiée par le groupe de Yampolsky en 2013.⁸³ Dans cette voie de synthèse la première étape est la condensation entre un aldéhyde aromatique **2** et l'azidoacétate de méthyle **1** pour donner l'intermédiaire **3**. La deuxième étape est une simple amidification de l'ester méthylique par la méthylamine. L'amide **4** subit ensuite une réaction de Staudinger suivie d'une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire pour former l'imidazolone **5**.

⁸³ Baranov, M. S.; Solntsev, K.M.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5778.

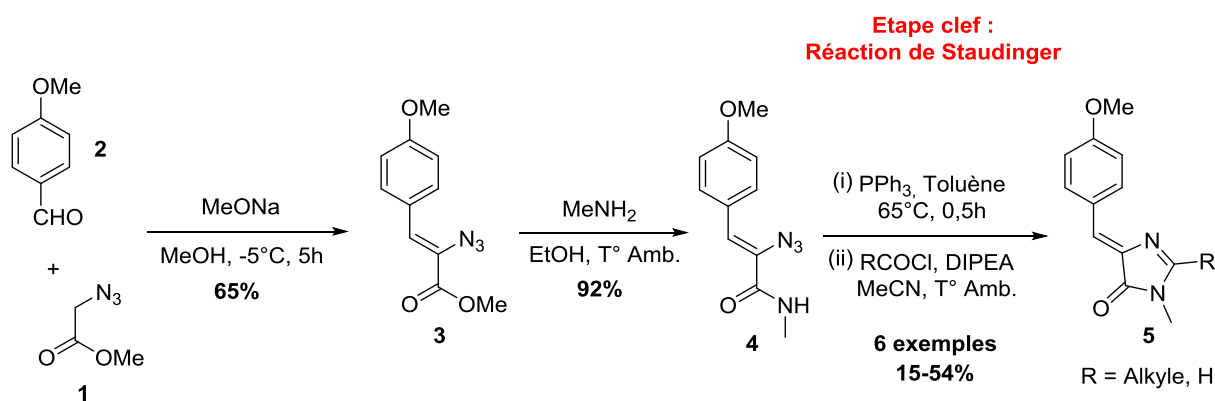


Schéma 14 : Voie de synthèse décrite par Yampolsky *et al.*⁸³ pour la formation d'imidazolone 2-alkylées

Cette variante permet de synthétiser des imidazolones analogues de la GFP avec différents alkyles en position 2. Les rendements des deux premières étapes sont très bons, mais ils diminuent fortement sur la dernière étape de Staudinger enchainé d'une aza-Wittig et ne dépassent pas 54% de rendement isolé dans le meilleur des cas. Ici aussi, la présence de la fonction azoture est limitante d'autant qu'elle reste présente tout au long de la séquence. En outre, les conditions réactionnelles consistent à employer deux équivalents d'azoture **1** lors de la première étape, le deuxième équivalent servant à neutraliser la soude formée lors de l'aldolisation-crotonisation. Ces questions de sécurité nous ont motivés à trouver une nouvelle voie d'accès à ces composés, nous affranchissant de l'utilisation d'azotures.

c. Synthèse à partir d'imidates

La synthèse d'imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes à partir d'imidates est l'une des méthodes les plus utilisées. Elle peut être classée dans le groupe de méthodes passant par un noyau imidazolone comme intermédiaire, suivi d'une condensation avec un composé carbonylé. Cette synthèse est assez similaire à la méthode d'Erlenmeyer qui passe aussi par une condensation d'un groupe carbonyle sur un noyau oxazolone au lieu d'un noyau imidazolone. Cependant, elle s'apparente davantage à une addition dipolaire (3 + 2).⁸⁴

La première synthèse à partir d'imidates a été développée par le groupe de Goldberg,⁸⁵ puis a été améliorée 10 ans plus tard.⁸⁶ Cette approche permet d'éviter d'isoler l'intermédiaire

⁸⁴ Lerestif, J.-M.; Perrocheau, J.; Tonnard, F.; Bazureau, J.-P.; Hamelin, J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6757.

⁸⁵ Lehr, H.; Karlan, S.; Goldberg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3640.

imidazolone **3**, ce qui permet la préparation directe et en une seule étape de dérivés imidazolones 2-R-4-arylidènes.

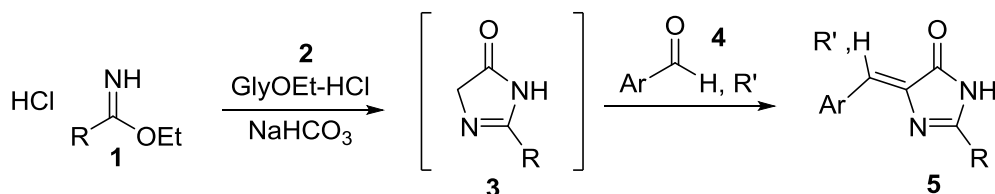


Schéma 15 : Réaction d'imidates avec la glycine ester chlorhydrate, suivie d'une condensation avec un groupe carbonyle formant une imidazolone

Un exemple de synthèse d'un alcaloïde de la famille des rhopaladines à partir de la condensation d'un imidate a été décrit en 2002.⁸⁷

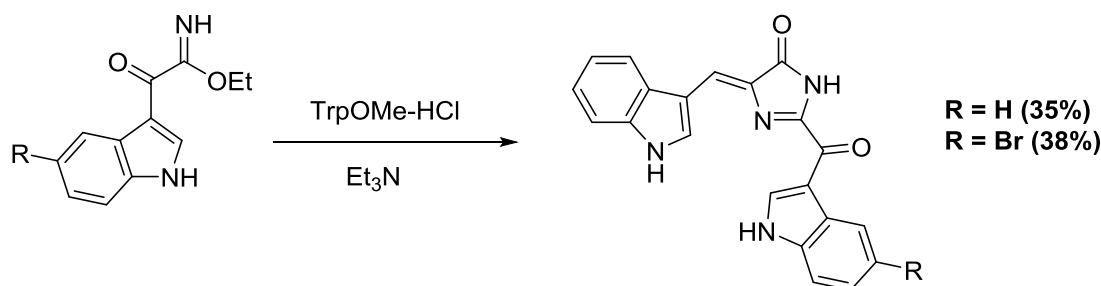


Schéma 16 : Synthèse d'un cycle imidazolone pour la synthèse d'un alcaloïde de la famille des rhopaladines

Il a été montré qu'isoler la forme **3** (Schéma 15) est possible mais les rendements se sont avérés très faibles, l'explication annoncée est que cette forme est instable en présence de n'importe quel oxydant présent dans le milieu, ce qui mène à l'obtention majoritaire d'un dimère.⁸⁸

Dans le but d'isoler cet intermédiaire imidazolone, des variantes basées sur la condensation d'amidines avec différents réactifs carbonylés comme des esters⁸⁹, des chloroanhydrides de l'acide acétique,^{117b} ou encore du glyoxal⁹⁰ ont été rapportées. Malgré ces modifications, les rendements en intermédiaire imidazolone restent très faibles.

⁸⁶ Kidway, A. R.; Devasia, G. M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4527.

⁸⁷ Janosik, T.; Johnson, A.; Dergman, G. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2813.

⁸⁸ (a) Kjaer, A. *Acta Chem. Scand.* **1953**, 7, 1030 ; (b) Griffiths, G. J.; Hauck, M. B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, C. A.; Stucky, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 22, 8084.

⁸⁹ Devasia, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 571.

⁹⁰ Ekeley, J. B.; Ronzio, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1353.

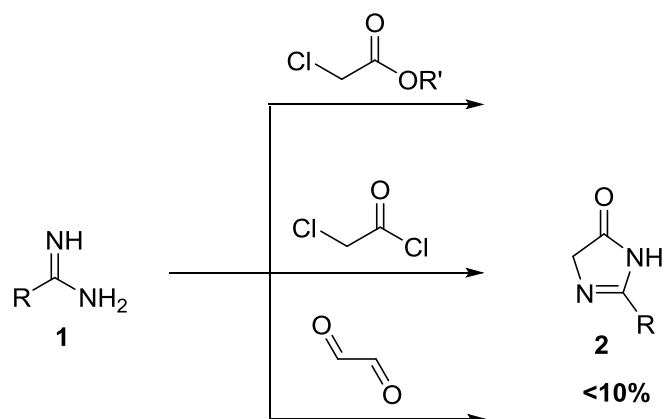


Schéma 17 : Variantes pour la préparation d'imidazolones 4-H2 intermédiaires passant par la condensation d'amidines sur différents réactifs carbonylés

Il a été montré que la condensation d'orthoesters avec des amides de glycine⁹¹ ou d'aminonitriles⁹² sont les seules voies de synthèses efficaces, donnant de très bons rendements isolés en intermédiaire imidazolone **2** (Schéma 18).

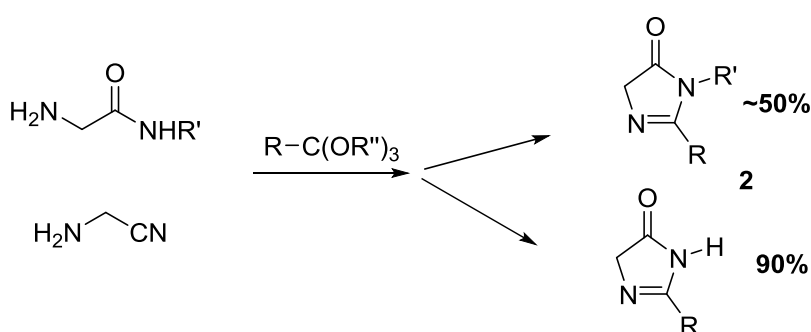


Schéma 18 : Formation d'intermédiaire imidazolone à partir de la condensation d'orthoesters avec des dérivés de la glycine

Plusieurs groupes ont par la suite utilisé l'intermédiaire imidazolone **2**, désormais accessible, en la condensant avec des composés carbonylés en présence de piperidine¹¹¹, pyridine¹¹⁹, bicarbonate de sodium¹¹⁷ ou bien encore sans additifs par simple chauffage thermique.⁹³ Toutes ces méthodes sont fortement dépendante du substrat s et montrent des rendements isolés en imidazolones 2-aryl-4-arylidènes très variables. Ainsi la meilleure méthode de

⁹¹ Brunken, J.; Bach, G. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1363.

⁹² Ramachandra, S ; H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 363.

⁹³ Kidwai, A. R.; Devasia, G. M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4527.

condensation décrite reste celle du groupe de Tolbert⁹⁴, avec l'utilisation de liquides ioniques, du fait de son large éventail de substrats et de ses bons rendements.

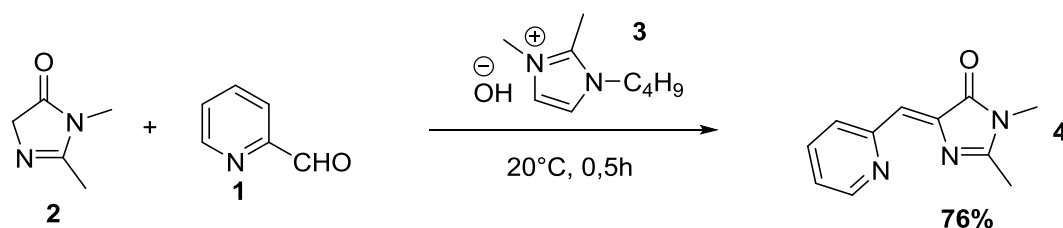


Schéma 19 : Utilisation de liquide ionique pour la condensation de pyridine-2-carbaldehyde

d. Synthèse à partir d'amidines

La méthode utilisant les amidines comme réactifs est parmi les plus anciennes, puisque elle a été décrite en 1899 par Cunnington et Ruhemann,⁹⁵ mais reste néanmoins l'une des plus efficaces. Elle est basée sur la condensation d'une amidine sur un phenylpropiolate en présence d'une quantité catalytique de base (Schéma 20).

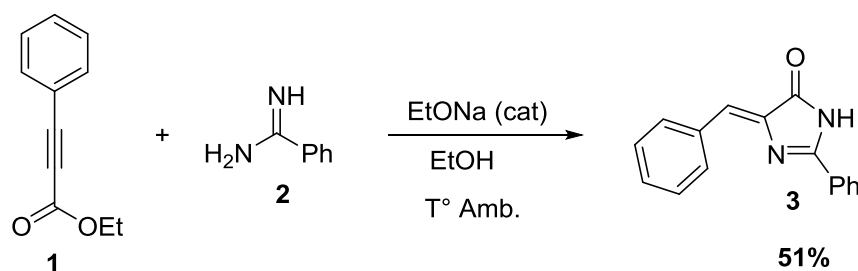


Schéma 20 : Condensation d'une amidine sur un phenylpropiolate

Selon la température à laquelle la réaction est conduite, Cunnington et Ruhemann ont obtenu deux produits différents. En effet, à une température de 70 °C une pyrimidinone est obtenue, alors qu'à température ambiante c'est l'imidazolone qui est formée (Schéma 21).

Etonnamment, cette réaction a été négligée par les chimistes pendant plus de cent ans et utilisée seulement une fois pour la préparation de dérivés de la pyrimidinone.⁹⁶ En 2014 le groupe de Frédéric Taran a amélioré cette réaction grâce à une catalyse par une phosphine.⁹⁷

⁹⁴ Baldrige, A.; Solntsev, K. M.; Song, C.; Tanioka, N.; Kowalik, J.; Hardcastle, K.; Tolbert, L. M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5686.

⁹⁵ Ruhemann, S.; Cunnington, A. V. *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 954.

⁹⁶ Gupta, K. A.; Saxena, A. K.; Jain, P. C. *Synthesis* **1981**, 11, 905.

⁹⁷ Gabillet, S.; Loreau, O.; Specklin, S.; Rasalofonjatovo, E.; Taran, F. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9894.

La présence de la phosphine doit catalyser l'addition umpolung de l'amidine sur la position α de l'arylpropiolate. (Schéma 31).

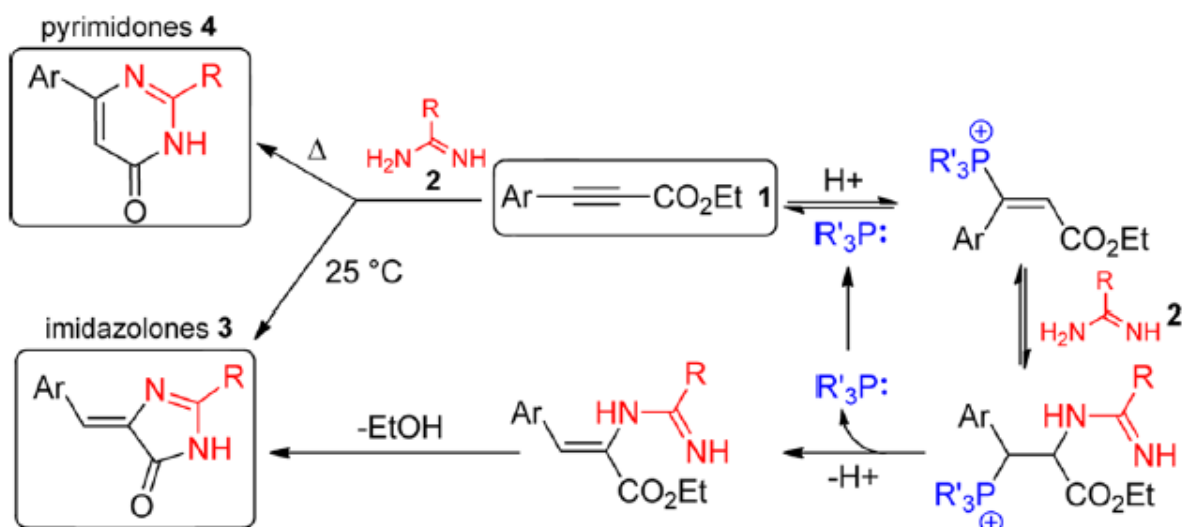


Schéma 21 : Réaction d'arylpropiolates avec des amidines et voie de synthèse proposée pour les imidazolones par catalyse à la phosphine¹²⁵

Les auteurs proposent comme mécanisme que la phosphine réagit avec l'arylpropiolate **1** pour former l'adduit Michael phosphonium, puis l'addition de l'amidine **2** se produit sur la position α du groupement ester dû au groupement phosphonium électro-attracteur. Après régénération de la phosphine, l'adduit résultant doit subir une cyclisation dû à la forte proximité du second azote nucléophile avec le groupement ester, ce qui résulte en la formation de l'imidazolone.

Cette amélioration avec catalyse par une phosphine permet d'obtenir de très bons rendements allant jusqu'à 90% (Schéma 22). Même au reflux du toluène, seul le produit imidazolone est observé par les auteurs, contrairement à la réaction décrite en 1899.

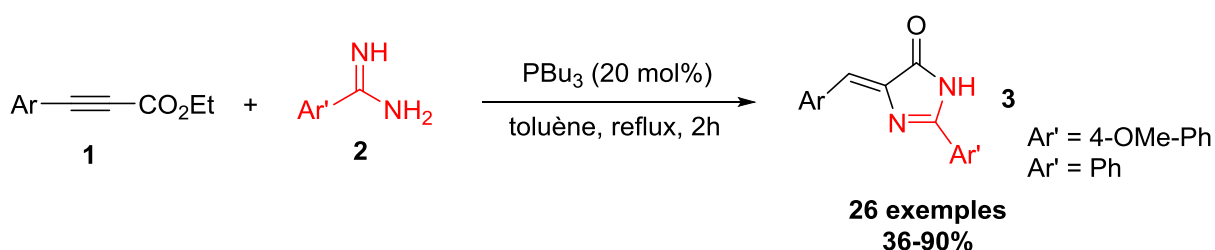


Schéma 22 : Réaction d'arylpropiolates avec des amidines

Les avantages de cette synthèse sont la rapidité, la facilité d'obtention des imidazolones, en une seule étape et les bons rendements isolés. Mais les groupements aryls en position 2 de l'imidazolone sont limités à un groupement donneur méthoxy et à un groupement neutre phényle, qui ne sont pas les meilleurs groupements pour obtenir de bonnes propriétés de fluorescence. Nous ne connaissons donc pas la faisabilité de cette méthode avec des aryls Ar' possédants un groupe électro-attracteur en *para*, qui sont les plus intéressants pour les propriétés photophysiques.

Un autre type de synthèse partant d'amidines a été mis au point récemment,⁹⁸ avec l'utilisation d'acides acryliques bromés sous catalyse au cuivre en présence de base (Schéma 23).

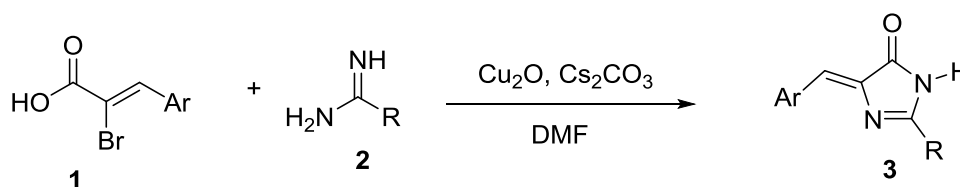


Schéma 23 : Synthèse d'imidazolones basée sur la réaction entre des amidines et des acides acryliques bromés

Nous avons vu qu'il existait donc 4 grandes voies de synthèse permettant d'accéder aux imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes, aucune d'entre elles n'utilise l'arylation directe catalysée de la liaison C-H. Toutes ces synthèses nécessitent de repartir de la première étape pour faire varier l'aryle en position 2, aucune n'est donc vraiment convergente. L'apport d'une nouvelle méthode convergente, rapide et efficace serait un outil très important pour la recherche systématique de nouveaux matériaux toujours plus efficaces. Nous allons maintenant nous intéresser à la bibliographie des imidazolones analogues de la protéine Kaede.

⁹⁸ Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2010**, 14, 3128.

2. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux imidazolones 2-vinyl-4-arylidènes analogues de la protéine Kaede

a. Synthèse d'Erlenmeyer suivie d'une aminolyse-cyclisation

Comme pour les imidazolones 2-Aryl-4-arylidènes, la même séquence Erlenmeyer aminolyse-cyclisation peut être utilisée pour obtenir les imidazolones 2-vinyl-4-arylidènes. En effet, seul le groupement présent sur l'acyle de l'acide aminé doit être changé en vinyle.⁹⁹

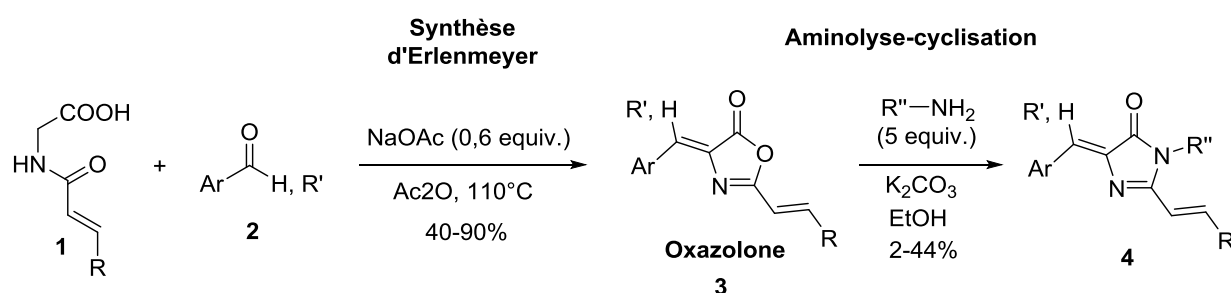


Schéma 24 : Synthèse d'Erlenmeyer suivie d'une aminolyse pour obtenir une imidazolone 2-Vinyl-4-arylidène

Les rendements sont du même ordre que pour la réaction avec un arylamide.

b. Oxydation du méthyle en position 2

La deuxième voie de synthèse pour les analogues de la protéine Kaede fait appel à l'oxydation du méthyle se trouvant en position 2 de l'imidazolone.¹⁰⁰ La première solution est de condenser un aldéhyde sur le méthyle en présence d'une quantité catalytique de chlorure de zinc, « oxydant » ainsi le carbone méthylique en carbone vinylique (Schéma 25).

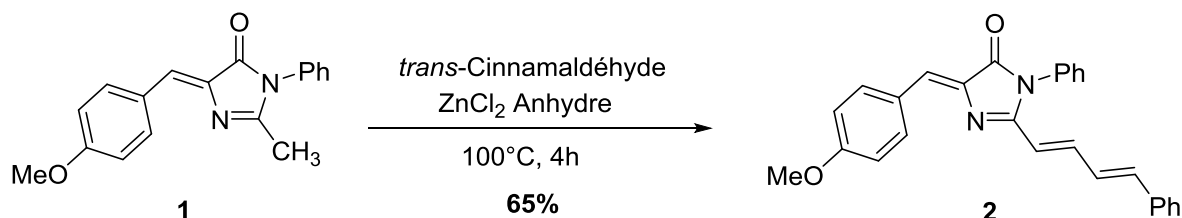


Schéma 25 : Synthèse d'un analogue de la protéine Kaede utilisant la condensation du *trans*-cinnamaldéhyde sur le méthyle de l'imidazolone

⁹⁹ He, X.; Bell, A. F.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1523.

¹⁰⁰ Rajbongshi, B. K.; Nair, N. N.; Nethaji, M.; Ramanathan, G. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 1823.

Cette approche est très efficace, c'est l'une des plus utilisées dans le cadre de la synthèse d'analogues de la protéine Kaede. Elle est rapide, facile à mettre en œuvre et donne de bons rendements.

Une deuxième solution consiste à oxyder le méthyle en aldéhyde, puis engager l'aldéhyde obtenu dans une réaction de Wittig pour obtenir le vinyle correspondant.¹⁰¹

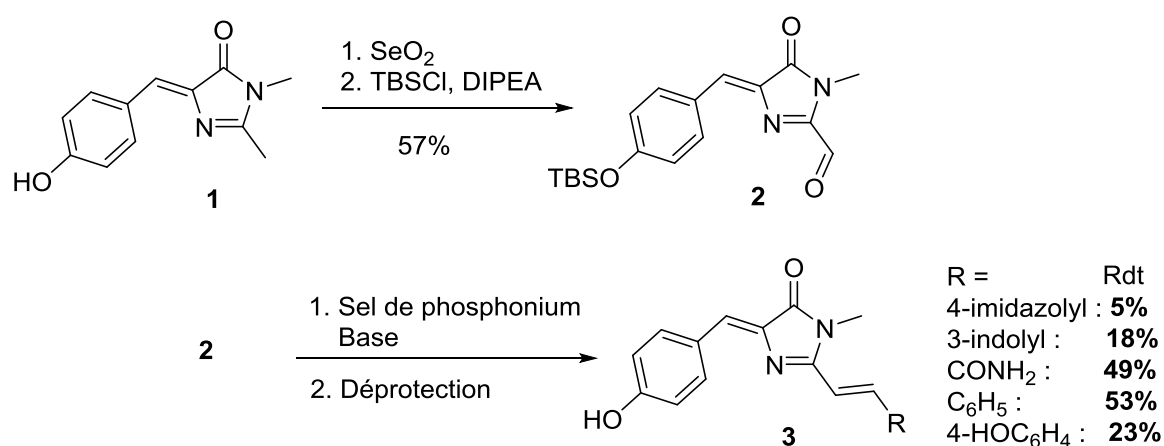


Schéma 26 : Synthèse du chromophore de Kaede et ses analogues par une séquence oxydation-Wittig

Cette voie de synthèse est beaucoup moins utilisée de par les rendements faibles obtenus lors de l'étape de Wittig (Schéma 26), elle met également en jeu des quantités stœchiométriques de SeO_2 , réactif efficace mais toxique. En effet ces rendements deviennent prohibitifs pour l'utilisation dans le cadre d'une synthèse multi-étapes du chromophore de la protéine Kaede ou de ses analogues. Elle demeure tout de même une méthode complémentaire à la condensation d'aldéhydes sur le méthyle.

Les voies de synthèses des imidazolones 2-vinyl-4-arylidènes analogues de la protéine Kaede sont peu nombreuses ou peu efficaces, ou limitées en termes de substrats. Mettre au point une nouvelle méthodologie de synthèse des analogues de la protéine Kaede par l'utilisation de la vinylation directe catalytique de la liaison C-H en position 2 de l'imidazolone représenterait une avancée majeure dans ce contexte. La synthèse de fluorophores « sur mesure » ouvrirait la voie à la mise au point de nouvelles molécules aux propriétés photophysiques intéressantes.

¹⁰¹ Yampolsky, I. V.; Kislukhin, A. A.; Amatov, T. T.; Shcherbo, D.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Bioorg. Chem.* **2008**, 36, 96.

3. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux imidazolones 2-H-4-arylidènes

Les voies de synthèse existantes pour les imidazolones 2-H-4-arylidènes nous intéressent tout particulièrement puisque ce seront nos substrats de départs pour notre future étude de fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H. A notre connaissance et à l'heure actuelle, il n'existe qu'une seule voie de synthèse décrite dans la bibliographie, reporté par le groupe de Yampolsky en 2013.⁸³

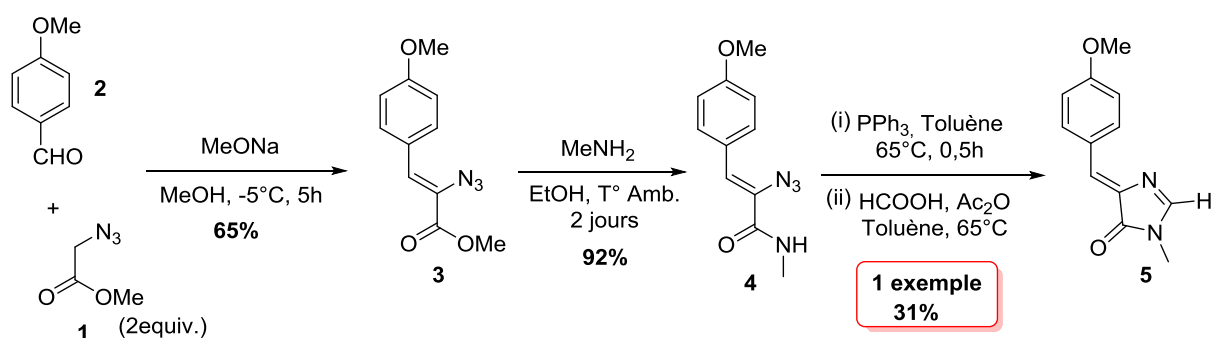


Schéma 27 : Unique exemple de synthèse d'une imidazolone 2-H-4-arylidène

L'obtention d'un rendement faible lors de la dernière étape de la procédure, l'utilisation massive du composé **1** (Schéma 27), potentiellement explosif, et la durée relativement longue de la deuxième étape vont nous pousser à réfléchir à la mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse des imidazolones 2-H-4-arylidènes. En effet, le fait que la synthèse ne soit pas convergente au niveau du groupement arylidène, qui est introduit lors de la première étape de la procédure, représente un désavantage trop important pour les objectifs que nous nous sommes fixés.

4. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux spiroimidazolones 2-Aryl-4,4'-dialkylées

La grande majorité des synthèses actuellement décrites dans la bibliographie sont basées sur la même stratégie de cyclisation par déshydratation d'un intermédiaire diamide **3** (Schéma

28).¹⁰² Il est obtenu à partir d'un acide aminé N-acylé qui a subi une étape d'amidification. On rejoint ici une stratégie similaire à la synthèse d'imidazolones 2-Aryl(vinyl)-4-arylidène.

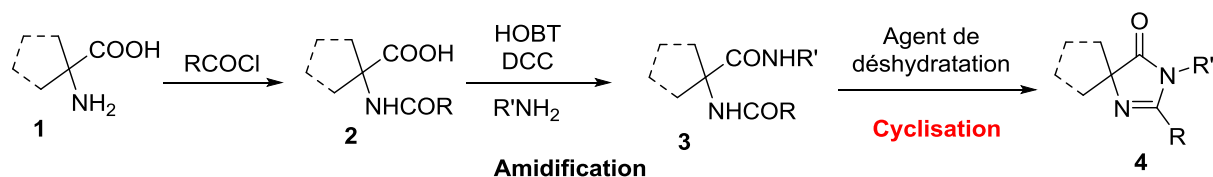


Schéma 28 : Synthèse de spiroimidazolones 2-Aryl-4,4'-dialkylées utilisant la cyclisation d'un diamide par déshydratation

Une méthode de synthèse de spiroimidazolones 2-Alkyl-4,4'-dialkylées très efficace a été décrite par le groupe de Liu.¹⁰³ C'est une réaction domino « one pot » à trois composants. Elle fait intervenir un ester d'acide aminé avec une amine et un acide en présence de triphényl phosphite dans la pyridine sous irradiations micro-ondes. La réaction est très rapide, elle nécessite seulement 10 minutes de chauffage à 250 degrés Celsius. Cette réaction domino passe en fait par les mêmes intermédiaires que la réaction classique (Schéma 28), le gain de temps est par conséquent considérable puisque les auteurs n'ont pas besoin d'isoler les intermédiaires.

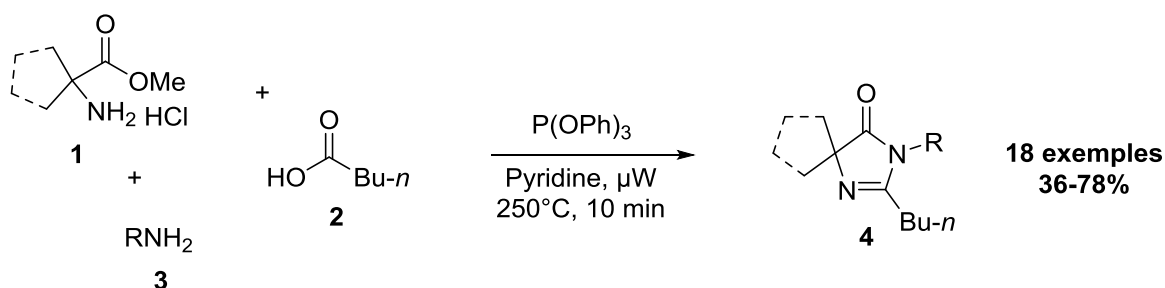


Schéma 29 : Réaction domino en « one pot » à 3 composants pour la synthèse de spiroimidazolones

Les rendements obtenus par les auteurs sont bons. La méthode montre des rendements similaires que les amines employées soient aromatiques, aliphatiques, benzyliques. Les résultats montrent aussi que les rendements restent bons avec différents esters d'acides

¹⁰² (a) Satyanarayana, B.; Sumalatha, Y.; Sridhar, C.; Venkatraman, S.; Reddy, P. P. *Heterocyclic Communications* **2006**, 12, 323 ; (b) Chen, Y.; O'Connor, S. J.; Guan, D.; Newcom, J.; Chen, J.; Yi, L.; Zhang, H.; Hunyadi, L. M.; Natero, R. WO PCT 058727, **2004** ; (c) Murugesan, N.; Tellew, J.E.; Macor, J. E.; Gu, Z. WO PCT 01389, **2000**; (d) Murugesan, N.; Tellew, J. E.; Macor, J. E.; Gu, Z. US PCT 0143024, **2002**.

¹⁰³ Ye, P.; Sargent, K.; Stewart, E.; Liu, J.-F.; Yohannes, D.; Yu, L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3137.

aminés. Cependant les auteurs n'ont pas fait varier l'acide et seul un groupement alkyle a été testé, on ne sait donc pas si la réaction fonctionne avec des acides aromatiques.

Cette méthode a été illustrée par les auteurs en synthétisant rapidement l'irbesartan qui est un anti-hypertenseur reconnu.

5. Etude bibliographique des voies de synthèses menant aux spiroimidazolones 2-H-4,4'-dialkylées

Seulement deux grandes voies de synthèse existent actuellement pour synthétiser des imidazolones 2-H-4,4'-dialkylées. La première a été mise au point par Matsumoto en 1977.¹⁰⁴

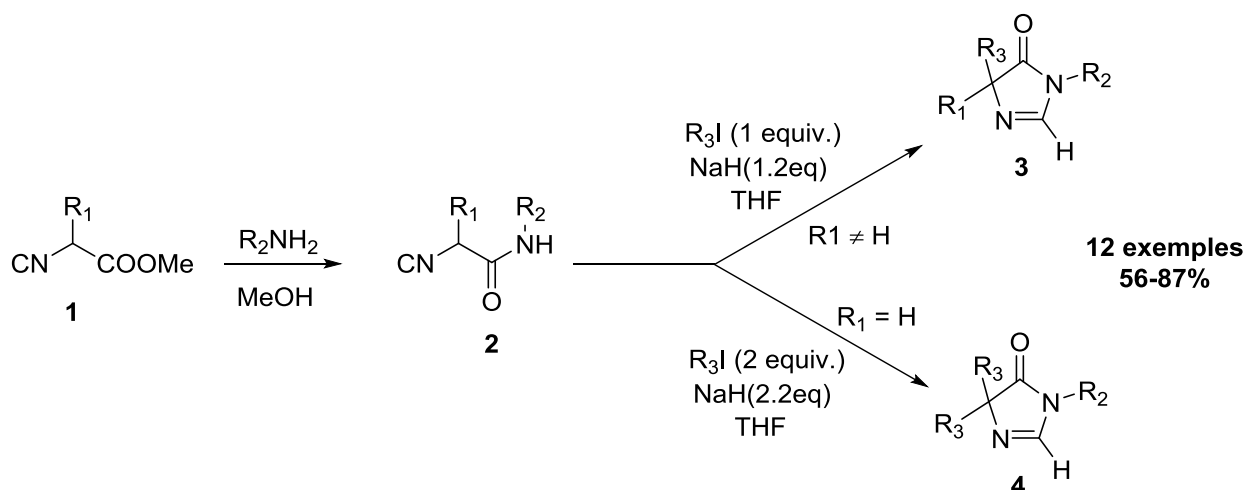


Schéma 30 : Synthèse d'imidazolones 2-H-4,4'-dialkylées décrite par Matsumoto *et al.*¹³²

L'imidazolone est obtenue en deux étapes à partir d'un isocynoacétate de méthyle **1** qui par l'action d'une amine va donner l'isocynoacétamide **2**. La deuxième étape se déroule en plusieurs temps, elle débute par l'alkylation de l'espèce **2** pour donner un mélange entre les espèces **2a** et **2b**. L'espèce **2a** correspond à la part déprotonée, au niveau de l'azote de la fonction amide, par le léger excès d'hydrure de sodium encore présent dans le milieu. S'en suit une attaque de l'amidure sur le carbone de la fonction isonitrile pour donner l'imidazolone déprotonée **2c**. Après protonation de l'espèce **2c** on obtient la molécule attendue **3**. La réaction est donc auto-entretenue et ne nécessite qu'une quantité stœchiométrique en base car la protonation de l'espèce **2c** se fait en arrachant l'hydrogène de la fonction amide de l'espèce **2b** (Schéma 31).

¹⁰⁴ Matsumoto, K.; Suzuki, M.; Yoneda, N.; Miyoshi, M. *Synthesis* **1977**, 249.

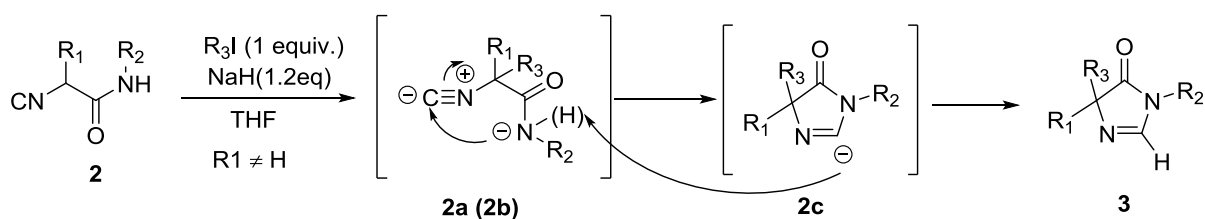


Schéma 31 : Mécanisme de la cyclisation autocatalytique de la réaction de Matsumoto¹³²

Cette voie de synthèse présente de nombreux avantages comme les bons rendements, la grande variabilité, ainsi que sa rapidité. Elle permet aussi de fonctionnaliser la position 4 avec deux groupements différents, mais l'obtention d'imidazolones spirocycliques n'est pas décrite par les auteurs.

La deuxième voie de synthèse, décrite par le groupe de Stephano Marcaccini,¹⁰⁵ a la même étape clé de cyclisation par attaque de l'amidure sur l'isonitrile. La méthode débute par une réaction d'Ugi pour donner le diamide **1**, qui est déshydraté en isonitrile **2**. La troisième et dernière étape est similaire à la dernière étape décrite plus haut (Schéma 30) bien qu'ici une étape de protonation par l'acide acétique est nécessaire pour obtenir l'imidazolone **3**. L'obtention du produit **1** peut se faire soit par réaction de Ugi, soit de manière classique à partir de l'acide aminé correspondant (Schéma 32).

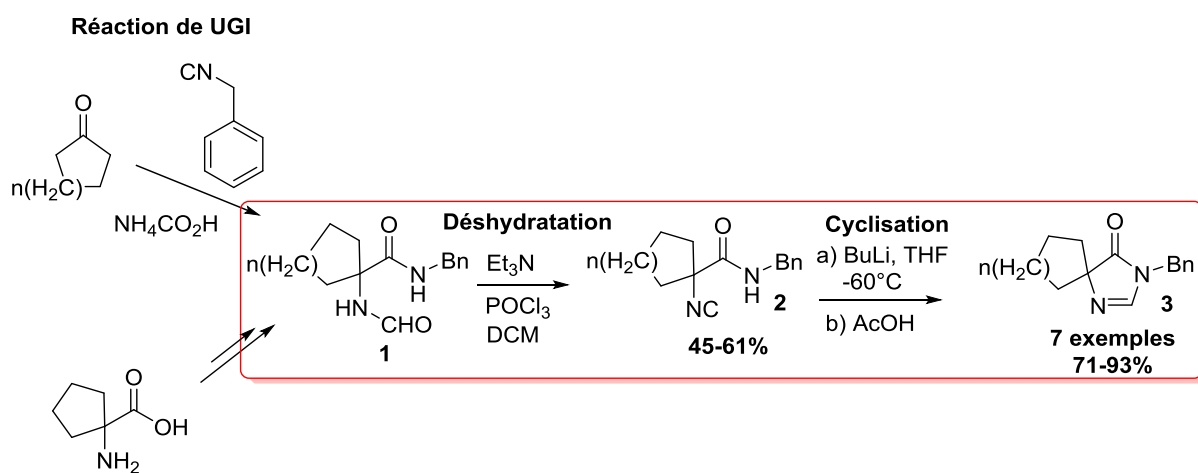


Schéma 32 : Synthèse de spiroimidazolones 2-H-4,4'-dialkylées en 3 étapes décrite par Marcaccini *et al.*¹⁰⁵

Il est intéressant de noter ici que la cyclisation-déshydratation de l'intermédiaire **1** pour obtenir directement l'imidazolone **3** n'est pas réalisable alors que c'est la réaction de choix

¹⁰⁵ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Papaleo, S.; Pepino, R.; Polo, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 843.

dans le cadre de synthèses de spiroimidazolones 2-aryl-4,4'-dialkylées¹³⁰ (Schéma 28). En effet, les agents de déshydratation utilisés ici ne sont pas assez doux pour permettre une cyclisation directe et mène à la déshydratation du groupement formyle en isonitrile **2** (Schéma 32).

6. Conclusion

Relativement peu de méthodologies de synthèses différentes existent pour la formation des imidazolones fluorescentes, ce qui est surprenant quand on connaît leur importance ainsi que leur grande utilisation comme marqueurs de systèmes biologiques. Bien que les 4 voies de synthèse des imidazolones analogues de la GFP soient efficaces, aucune ne permet une variation simple et rapide de la partie électrodonneuse et électroattractrice du chromophore afin de bâtir une bibliothèque de nouveaux fluorophores. Il en est de même pour les trois voies de synthèses des dérivés de la protéine Kaede.

En ce qui concerne les spiroimidazolones, la situation est encore plus délicate puisque les possibilités de synthèses sont réduites au minimum, sans possibilité d'introduire tardivement le groupement aryle ou vinyle en position 2 de l'hétérocycle.

Au niveau des molécules qui nous intéressent tout particulièrement, les imidazolones possédant un hydrogène sur la position 2, seulement trois voies de synthèses existent. Respectivement une et deux pour les imidazolones fluorescentes et spiranniques.

En conclusion, dans un premier temps notre priorité sera de développer de nouvelles méthodes de synthèses plus rapides, convergentes et versatiles pour les imidazolones possédant un hydrogène en position 2, qui seront nos substrats de départ pour notre étude sur la fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H. L'étude de la bibliographie a aussi conforté l'idée que la C-H activation apporterait une solution idéale pour construire rapidement une bibliothèque de nouveaux fluorophores facilement modulables.

Nous allons maintenant présenter les résultats obtenus sur les synthèses des imidazolones.

II. Développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de spiroimidazolones 4,4'-dialkylées et d'imidazolones 2-(phényl, vinyle)-4-arylidènes par déshydratation-cyclisation d'un diamide

1. Déshydratation-cyclisation d'un diamide pour l'obtention de spiroimidazolones 2-H et 2-(aryle, alkyle)-4,4'dialkylées : Une nouvelle méthodologie rapide et efficace

a. Contexte

Dans l'optique de réaliser la première fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H en position 2 des spiroimidazolones, nous avons besoin d'une synthèse rapide et efficace. N'étant pas entièrement satisfaits de ce qui est déjà décrit dans la littérature, nous avons développé notre propre stratégie de synthèse. Notre méthodologie est basée sur la cyclisation par déshydratation d'un diamide, alors que les synthèses précédemment décrites¹⁰⁵ déshydratent ce même intermédiaire diamide en isonitrile puis le cyclisent en spiroimidazolone par l'action d'une base très forte (Schéma 32).

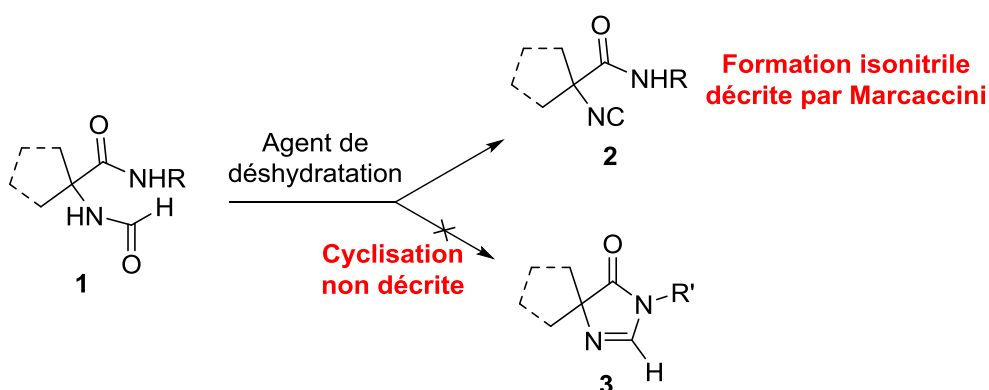
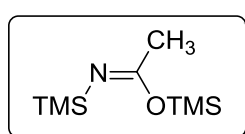


Schéma 33 : Déshydratation provoquant la cyclisation en spiroimidazolone ou la formation d'un isonitrile à partir d'un diamide

L'objectif reste donc ambitieux, puisqu'il s'agit de trouver un agent de déshydratation suffisamment efficace pour cycliser le diamide mais pas assez fort pour déshydrater le groupement formyle en isonitrile (Schéma 33), ceci après plus d'un siècle de synthèses d'imidazolones. L'obtention du diamide **1** est efficace et bien décrite dans la littérature, nous utiliserons donc ces voies de synthèses sans les améliorer.

b. Résultats et discussions

Les cyclisations directes en spiroimidazolones à partir du diamide sont faisables si le diamide possède un groupement acyle au lieu du groupement formyle¹³⁰ (Schéma 32). Nous avons donc utilisé dans un premier temps les agents de déshydratation qui fonctionnent dans le cas décrit au-dessus, à savoir l'anhydride trifluoroacétique (TFAA), le trichlorure de phosphore (POCl₃), l'anhydride acétique, le dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Ces agents de déshydratation sont trop forts et l'on observe toujours l'obtention de l'espèce **2** (Tableau 5).



BSA

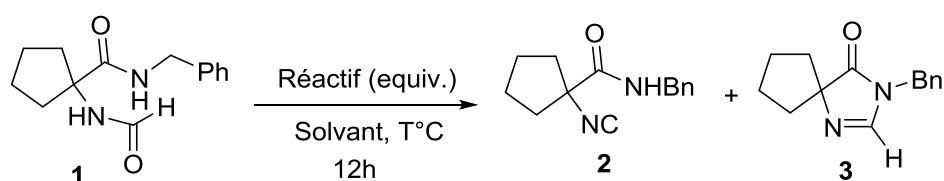
On élimine donc les agents de déshydratation forts qui ne conduisent jamais à la formation de la spiroimidazolone (entrée 1 à 5). Nous avons ensuite pensé à activer le groupement formamide par un groupe partant ayant un caractère nucléofuge modéré. Ainsi notre choix s'est porté sur le groupe O-TMS. Notre attention s'est concentrée sur le *N,O*-Bis(triméthylsilyl)acetamide (BSA) qui est un agent de silylation doux et facile à manipuler.¹⁰⁶ Depuis la publication originelle principalement axée sur la silylation d'amides, énols, phénols,^{6b} plusieurs autres utilisations ont été publiées pour ce réactif, comme une protection transitoire d'acides carboxyliques,^{6c} ou une déprotection acide sélective de peptides *N*-Boc pour se passer du TMSI qui est un réactif utilisé pour la coupure de *N*-Boc.^{6e} Ce réactif possède de nombreux avantages. Premièrement, il ne nécessite pas l'ajout supplémentaire de base comme en ont besoin le chlorotriméthylsilane (TMS-Cl) et le triflate de triméthylsilyle (TMSOTf). Sa réactivité modérée fait qu'il est compatible avec un large éventail de groupes fonctionnels. De plus, le BSA est moins cher et plus stable lors de conservations prolongées que le bis(triméthylsilyl)trifluoroacetamide (BSTFA). L'une des raisons essentielles pour laquelle

¹⁰⁶ (6) (a) chapitre de livre : Heaney, H. 2001. *N,O*-Bis(triméthylsilyl)acetamide. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis ; (b) Klebe, J.F.; Finkbeiner, H.; White, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3390 ; (c) Berry, P.D.; Brown, A.C.; Hanson, J.C.; Kaura, A.C.; Milner, P.H.; Moores, C.J.; Quick, J.K.; Saunders, R.N.; Southgate, R.; Whittall, N.; *Tetrahedron : Lett.* **1991**, *32*, 2683 ; (d) Zhang, K.; Ding, H.-W.; Ju, H.; Huang, Q.; Zhang, L.-J.; Song, H.-R.; Fu, D.-C.; *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 801 ; (e) Liu, Z.; Yasuda, N.; Simeone, M.; Reamer, R.A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11792 ; (f) Zhang, L.; Zhao, X.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 184.

nous avons sélectionné le BSA au lieu du TMS-Cl ou du HMDS résidant dans la formation de sous-produits inertes, évitant ainsi l'ammoniac libérée par HMDS et l'acidité de HCl provenant de TMS-Cl ou de TMSOTf.

La pyridine a été choisie comme solvant, puisque compatible avec l'agent de déshydratation, car elle avait montré de très bons résultats dans la fermeture de diamides en imidazolones décrite par Chien *et al.* (Schéma 21).⁹⁸

Tableau 5 : Déshydratation de diamide menant soit à une spiroimidazolone ou à un isonitrile



Entrée	Agent de déshydratation	Equiv.	Température (°C)	Solvant	2 (%)	3 (%)
1	TFAA	1	25	DCM	78	0
2	Ac ₂ O	1	25	DCM	42	0
3	DCC	1	25	Pyridine	46	0
4	DCC	1	110	Pyridine	62	0
5	POCl ₃	1	25	Pyridine	52	0
6	BSA	1	110	Pyridine	0	41
7	BSA	2	110	Pyridine	0	74
8	BSA	3	110	Pyridine	0	71
9	aucun	x	110	Pyridine	0	22

Nous avons pu obtenir la spiroimidazolone avec un très bon rendement isolé de 74% (entrée 7) grâce à l'emploi de BSA. Si nous comparons les entrées 6, 7, 8, nous remarquons que la réaction donne de meilleurs rendements avec deux équivalents de BSA, mais l'ajout d'un troisième équivalent n'améliore cependant pas le rendement.

Les réflexions mécanistiques nous mènent à considérer les 2 sites de silylation. Comme représentée dans le schéma 31, la mono-silylation du diamide a besoin d'être sélective pour

mener à la cyclisation ou être réversible pour donner l'imidazolone au travers d'un déplacement de l'équilibre réactionnel. Cependant nous avons observé que l'utilisation d'un seul équivalent molaire de BSA ne donne jamais une conversion complète, là où l'utilisation de deux équivalents de BSA permet d'obtenir une cyclisation quantitative. Ces résultats suggèrent qu'un intermédiaire di-silylé est requis, offrant à la fois un caractère électrophile en C₂ et nucléophile sur l'azote N₁. Il apparaît qu'un seul groupe TMS est transféré pour chaque molécule de BSA, l'analyse RMN du brut réactionnel montre les signaux attendus pour l'acétamide mono *N*-TMS.

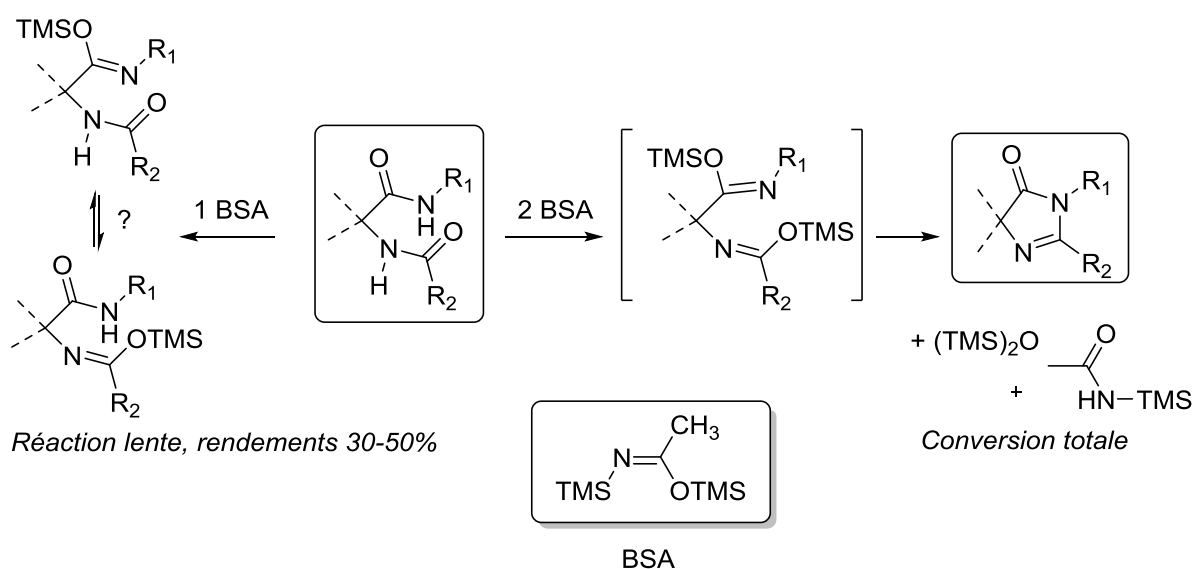
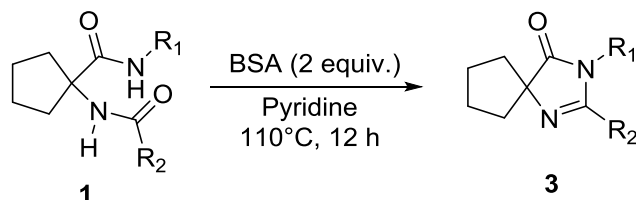


Schéma 34 : Mécanisme proposé pour la silylation

Nous allons maintenant élargir le champ d'application de la réaction en changeant les groupes alkyles en position 4,4', le groupement présent sur l'azote en position 1 et le groupement en position 2.

Tableau 6 : Déshydratation cyclisante de diamides menant aux spiroimidazolones 4,4'-dialkylées



Entrée	1	Imidazolone	3	Rendement isolé (%)
1	a		a	74
2	b		b	77
3	c		c	83
4	d		d	80
5	aA		aA	63
6	f		e	0

La méthode fonctionne très bien également pour la synthèse de spiroimidazolones 2-alkylées ou 2-arylées. Les entrées 4 et 5 montrent que le BSA est applicable à des substrats moins réactifs et plus encombrés.

Malheureusement nous ne pouvons pas synthétiser les imidazolones qui ne possèdent pas de groupes alkyles en positions 4 et 4' (entrée 6). Cela est certainement dû à l'absence d'effet Thorpe-Ingold qui rapproche normalement les deux sites réactionnels sur les autres spiroimidazolones. L'imidazolone 3f aurait été intéressante pour nous car c'est un intermédiaire clé, utilisé par Burgess¹¹¹ (Schéma 23), pour accéder rapidement aux imidazolones fluorescentes dérivées de la GFP.

2. Déshydratation de diamides par le BSA : Extension à la synthèse d'imidazolones 2-(aryl, vinyl)-4-arylidènes

a. Contexte

Fort de notre méthodologie précédente de cyclisation de diamides, nous avons naturellement souhaité examiner la réactivité d'un grand nombre de diamides différents pour l'obtention d'imidazolones dérivées de la GFP et de la protéine Kaede.

Parmi les récentes publications de synthèses d'imidazolones 4-arylidènes, le groupe de Chien⁹⁸ a intensivement étudié la synthèse par cyclisation de diamides isolés au préalable par synthèse d'Erlenmeyer (Schéma 21). Ils ont amélioré la procédure classique (K_2CO_3 , EtOH, reflux) de cyclisation en chauffant dans la pyridine sèche. Ils obtiennent généralement de bons rendements, avec des temps de réaction longs pouvant atteindre cinq jours et malheureusement la réaction fonctionne moins bien et devient plus lente avec des arylamines. Leurs travaux représentent à notre connaissance le rapport le plus complet en ce qui concerne la formation d'imidazolones 4-arylidènes par cyclisation de diamides avec autant de substituants différents. Nous avons donc essayé d'obtenir de meilleurs rendements qu'eux, ainsi que des temps de réactions plus courts en menant la cyclisation en présence de BSA. Certains diamides comme les composés *N*-méthyl permettent facilement, dans les conditions standards, la déshydratation menant aux imidazolones, nous avons essentiellement concentré nos efforts sur des substrats plus difficiles qui donnent de faibles rendements ou qui requièrent un temps de réaction trop long par la méthode décrite par Chien *et al.*

De plus, dans le but de raccourcir la voie de synthèse, nous avons utilisé des oxazolones comme composé de départ à la place de diamides isolés (Schéma 35). Nous les avons synthétisées de manière classique par la méthode d'Erlenmeyer.

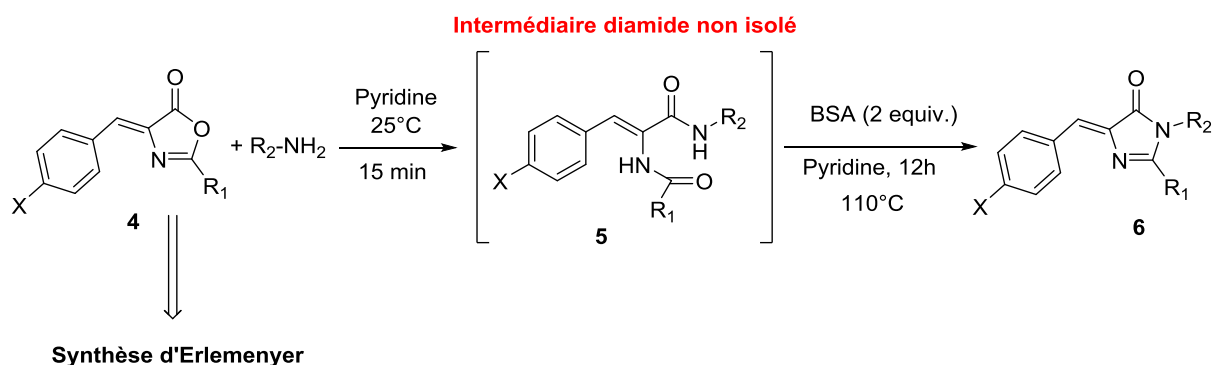
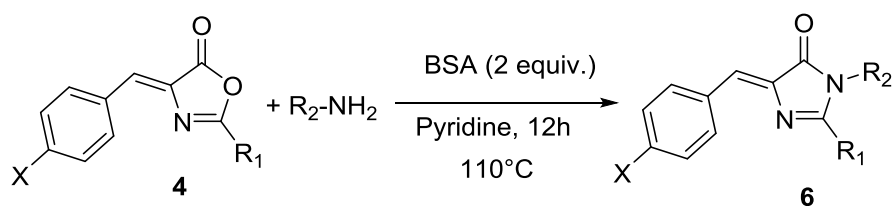


Schéma 35 : Synthèse d'imidazolones 4-arylidènes à partir d'oxazolones en « one pot » de manière séquentielle

b. Résultats et discussions

Quand l'oxazolone réagit en présence d'une amine dans la pyridine, il suffit de quelques minutes à température ambiante pour voir le diamide se former de façon quantitative, excepté pour les amines moins réactives comme les anilines qui requiert de chauffer à 50 °C pour arriver à complétion de cette étape d'amidification. L'oxazolone peut être comparée, de par sa réactivité, aux acides activés par les agents de couplage peptidique. Comme l'ouverture de l'oxazolone est vraisemblablement facilitée par la pyridine, nous n'avons pas besoin d'isoler le diamide et la procédure « one pot » apparait beaucoup plus pratique. Ainsi, dès la complétion de la réaction entre l'oxazolone et l'amine, le BSA est ajouté au milieu réactionnel et la solution est chauffée à 110 °C pendant 12 heures, la réaction étant complète en quelques heures avec des amines peu encombrées. Le tableau 7 liste les rendements isolés obtenus pour de nombreuses oxazolones et amines différentes.

Tableau 7 : Synthèse « one-pot » d'imidazolones 4-arylidènes



Entrée	X	R ₁	R ₂	6	Rendement isolé %
1	OMe	Me	Me	a	98
2	OMe	Me	Bn	b	91
3	OMe	Ph	Me	c	99
4	OMe	4-CN-C ₆ H ₄	Bn	d	82
5	OMe	Ph	Bn	e	90
6	OMe	Ph	Ph	f	58
7	OMe	Ph	(CH ₂) ₃ -NHBoc	g	84
8	OMe	Ph	CH ₂ -CO _{2t} -Bu	h	45
9	OMe	Stiryle	Me	i	85
10	OMe	Stiryle	Bn	j	84
11	OMe	Stiryle	Ph	k	52
12	NMe ₂	Me	Me	l	98
13	NMe ₂	Me	Bn	m	92
14	NMe ₂	Ph	Me	n	89
15	NMe ₂	Ph	Bn	o	96
16	NMe ₂	Ph	Ph	p	82
17	H	Me	CH ₂ -2-furyl	q	94
18	H	Ph	CH ₂ -2-furyl	r	84

Dans un premier temps nous avons testé la transformation du diamide **5** (Ar=4-MeO-C₆H₄; R₁=Ph, R₂=Ph-CH₂) en imidazolone correspondante. En chauffant dans la pyridine en présence de BSA nous avons obtenu une conversion complète (92% de rendement isolé) en imidazolone attendue **6e**, ce qui montre l'efficacité du BSA dans cette procédure. Nous nous sommes ensuite immédiatement concentrés sur la même réaction mais en version « one-pot » partant de l'oxazolone au lieu du diamide.

Comme attendu, les substrats faiblement encombrés possédant un groupe méthyle comme R₂ (dérivé de la méthylamine) ont menés aux rendements isolés les plus élevés (entrées 1, 3, 9, 12, 14). Pour explorer les substrats plus difficiles généralement décrits avec de faibles rendements, nous avons testé la réactivité de la benzylamine comme R₂-NH₂ et nous avons aussi obtenu des rendements allant de bons à très bons (82-96%, entrées 2, 4, 5, 10, 15).

Nous avons ensuite supposé que les composés dérivés de l'acide hippurique (R₁ = Ph) seraient moins réactifs que les substrats dérivés de l'acétylglycine (R₁ = Me), donc nous avons décidé de nous concentrer sur ces substrats. De plus, les imidazolones les plus fluorescentes portent un substituant aromatique en position 2, ce qui donne une plus grande importance à ces composés. Agréablement, ces substrats moins réactifs ont aussi donné de très bons rendements même dans le cas où le groupement R₂ est volumineux (84-96%, entrées 4, 5, 15, 18). Sans surprise, l'aniline qui est faiblement nucléophile a donné des rendements moyens (entrées 6 et 11), bien que l'entrée 16 montre que cette amine peut aussi donner un bon rendement en imidazolone lorsque le groupe arylidène comporte un substituant 4-diméthylamino.

L'étendue de la réaction montre bien l'utilité du BSA comme réactif de cyclocondensation puisque plusieurs composés que nous avons pu synthétiser facilement avaient été décrits dans la littérature avec de très faibles rendements. Par exemple, dans des conditions semblables sans BSA, le composé **6e** avait été obtenu avec un rendement de 15% après deux jours au reflux de la pyridine ou avec un rendement de 74% en réagissant dans des conditions de Mitsunobu (2 equiv. de PPh₃ et DIAD), en présence de DBU (2 equiv.) et de DMAP catalytique, ce qui implique une perte énorme de temps en purification pour enlever les grandes quantités de sous-produits de Mitsunobu. De même après trois jours à reflux dans la pyridine, les auteurs ont obtenu un rendement de 42% pour le composé **6o**. Dans notre cas, non seulement les rendements étaient satisfaisants, mais aussi les purifications ont été faites facilement.

Il était crucial, pour de futures applications, de connaître la compatibilité de cette méthode avec les groupes protecteurs *t*-butyl comme le Boc ou les esters *tert*-butyliques. Nous avons donc utilisé la *N*-Boc-propanediamine et le glycinate de *tert*-butyle en tant qu'amine dans la réaction, donnant respectivement 84% et 45% de rendements isolés (entrées 7 et 8). Le rendement moyen obtenu avec le *tert*-butyl glycinate nous semble dû à la dégradation partielle de l'acide amino lui-même pendant l'extraction en forme amine libre. Ceci ouvre la voie à de

futures applications vers des fluorophores possédant un lien pour le marquage de protéines. Dans le domaine des imidazolones fluorescentes, l'extension de conjugaison en position 2 est connue pour provoquer le décalage vers le rouge des longueurs d'ondes d'émissions de fluorescence et donner aussi de meilleurs rendements quantiques. C'est pourquoi nous avons appliqué notre méthode avec la *N*-cinnamoyl-glycine et nous avons eu le plaisir d'observer des rendements semblables sans aucune dégradation apparente de la double liaison (entrées 9 et 10). Nous avons obtenu de bien meilleurs rendements avec le groupement 4-diméthylamino, qui est un excellent groupe électrodonneur largement utilisé dans les molécules fluorescentes, qu'avec les composés possédant un groupe 4-méthoxy (entrées 12 à 16). Nous n'avons pas étudié ici les propriétés de fluorescences de ces imidazolones car elles étaient pour la plupart déjà décrites.

c. Conclusion

Le champ d'utilisation de cette réaction a montré une excellente variabilité de cette synthèse « one-pot » d'imidazolones par déshydratation de diamides activés par la présence du BSA et une très bonne tolérance à d'importants groupes fonctionnels comme les alcènes électrophiles, les *N*-Boc et les esters *tert*-butyliques.

3. Synthèse d'imidazolones 4-arylidènes par une synthèse innovante « one-pot » domino assistée par le BSA

Toujours en gardant à l'esprit des stratégies « one-pot » dans le domaine des imidazolones, nous avons étudié la réaction d'une imine sur une oxazolone dérivé de l'acide hippurique, facilement accessible par une cyclisation promue par le DCC. Comme décrit dans le schéma 36, nous avons utilisé du chlorure de zinc fraîchement fondu pour activer l'imine et aider la condensation. Cependant, la méthylamine libérée dans le milieu peut soit attaquer l'oxazolone de départ ou l'oxazolone résultant de la condensation avec l'imine. Apparemment, seul le dernier cas peut mener plus tard à la formation de l'imidazolone et un rendement isolé de 55% a été obtenu.

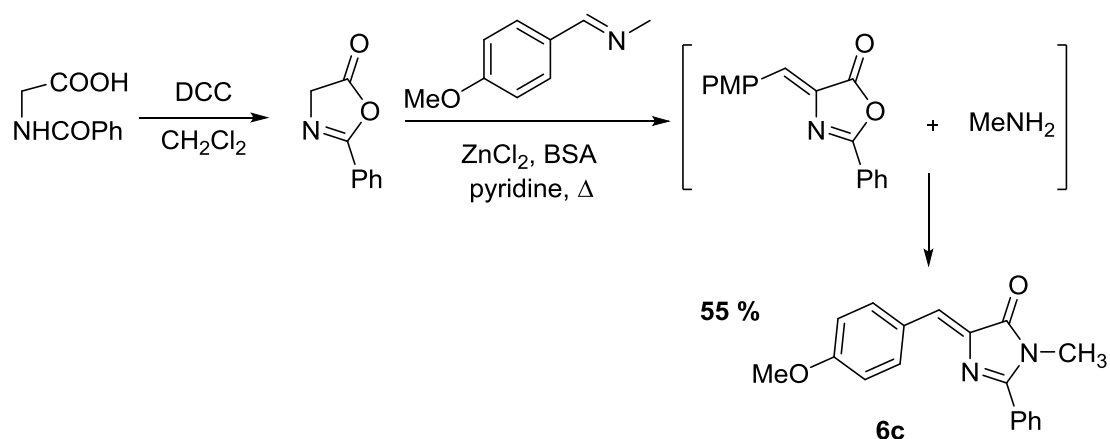


Schéma 36 : Réaction « one-pot » domino d'une imine avec une oxazolone assistée par le BSA

Ce rendement doit être comparé avec celui obtenu par la réaction de l'oxazolone pré-condensée avec la méthylamine en présence de BSA dans la pyridine. Nous avons obtenu un rendement isolé de 99% (tableau 7, entrée 3), rendant ainsi la méthode précédente bien plus efficace. Pour cette raison nous avons décidé d'abandonner cette réaction « one-pot », mais cette synthèse reste tout de même intéressante d'un point de vue conceptuel.

4. Extension de la réaction de cyclisation de diamides assistée par le BSA aux cycles à six chaînons

Finalement nous avons voulu vérifier si l'efficacité du BSA comme agent de déshydratation pour les diamides pouvait être appliquée à la formation d'hétérocycles à six chaînons. Le diamide est obtenu simplement en partant d'acide anthranilique en deux étapes, d'abord une *N*-amidification avec un chlorure d'acide, suivie d'un couplage avec la benzylamine. Après traitement des diamides **12a** et **12b** dans nos conditions standards précédemment développées, les quinazolinones **13a** et **13b** sont obtenues avec un rendement isolé quasiment quantitatif (Schéma 37). Il est intéressant de noter que les quinazolinones ayant un alcène comme substituant de la position C₂ sont très peu décrites et difficilement accessibles d'après la littérature faisant de la cyclisation assistée par le BSA une voie de synthèse alternative très pratique, dans des conditions douces, pour leur préparation.

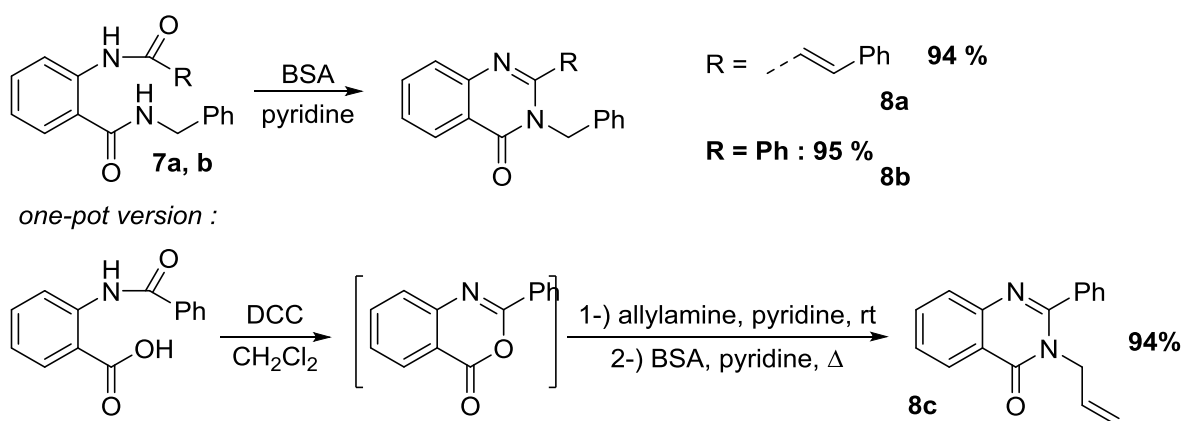


Schéma 37 : Synthèse de quinazolinones par cyclisation de diamides assistée par le BSA

De la même façon que pour la synthèse d'imidazolones nous avons aussi testé une procédure « one-pot » consistant à traiter l'acide anthranilique *N*-acylé avec du DCC, puis faire réagir le composé cyclique formé avec de l'allylamine dans la pyridine à température ambiante, suivi d'un chauffage à reflux en présence de BSA. Un rendement quasiment quantitatif est obtenu en *N*-allyl quinazolinone par cette procédure « one-pot » (Schéma 37).

5. Conclusion

En conclusion, le BSA s'est révélé être un agent de condensation de diamides très efficace et offrant un très large éventail d'applications pour la formation d'imidazolones et de quinazolinones.¹⁰⁷ Sa compatibilité avec des groupements comme le *tert*-butyle, les doubles liaisons conjuguées et les formamides, tout en permettant la cyclisation de substrats très peu réactifs comme les amides *N*-arylés, fait du BSA le réactif de choix pour la préparation de ces composés qui ont un vaste domaine d'application en chimie médicinale et en tant que matériaux fluorescents.

Nous avons donc maintenant dans notre arsenal la possibilité de synthétiser les spiroimidazolones 2-H rapidement et simplement, ce qui nous a ouvert la possibilité d'étudier leur réactivité pour la C-H activation. Mais il nous manque toujours l'accès aux imidazolones 2-H-4-arylidènes qui seront très intéressantes à la fois en C-H activation, ainsi que pour leurs propriétés de fluorescences une fois fonctionnalisées en position 2. Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse de ces dernières. Ce point important reste à étudier : comme nous l'avons démontré lors de la synthèse d'imidazolones spiranniques, le groupe formyle est

¹⁰⁷ Muselli, M.; Colombeau, L.; Hédouin, J.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Synlett* **2016**, 27, 2819

compatible avec le BSA et ne déshydrate pas en isonitrile. Il nous reste donc à synthétiser des imidazolones 2-H 4-arylidène par cette méthode, en trouvant une fois de plus une voie de synthèse adaptée à ces substrats.

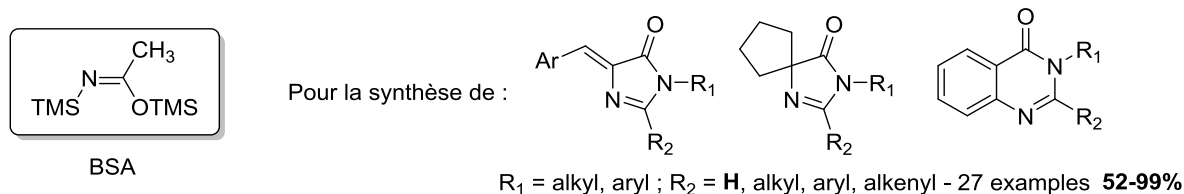


Schéma 38 : Récapitulatif des familles de composés accessible grâce à la méthodologie par cyclisation de diamides par l'action du BSA

III. Développement de deux nouvelles méthodologies de synthèses d'imidazolones 2-H-4-arylidènes en procédures « one-pot »

1. Synthèse d'imidazolone en procédure « one-pot » passant par un diamide cyclisé en présence de BSA

a. Contexte

Toujours dans l'optique de bâtir une bibliothèque d'imidazolones fluorescentes en utilisant la fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H en position 2, nous avons étudié le développement de nouvelles voies de synthèses permettant l'accès aux imidazolones 4-arylidènes possédant un atome d'hydrogène en position 2. Une seule voie de synthèse est décrite dans la bibliographie par le groupe de Yampolsky.⁸³ Elle présente néanmoins plusieurs inconvénients comme l'utilisation massive d'azoture, qui la rend dangereuse sur de grandes quantité, la production de sous-produits difficilement séparables de l'imidazolone comme l'oxyde de triphénylphosphine formé lors de la dernière étape ou encore le faible rendement global obtenu après les trois étapes de synthèse (proche de 20%). Un seul exemple de synthèse d'imidazolone 2-H-4-arylidène a été rapporté avec cette méthode.

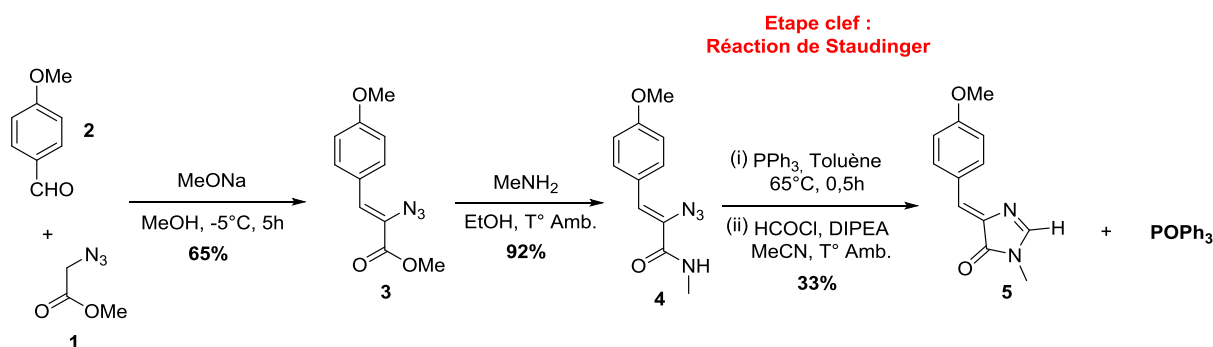


Schéma 39 : Unique exemple de synthèse d'une imidazolone 2-H-4-arylidène décrit dans la bibliographie

Dans ce contexte, le développement de nouvelles méthodes de synthèses d'imidazolones 2-H-4-arylidène revêt une importance capitale. Fort de notre méthode de cyclisation de diamides par le biais du BSA, nous avons dans un premier temps appliqué cette même stratégie à la synthèse des imidazolones 2-H-4-arylidènes dont les diamides correspondants étaient difficilement accessibles. Puis, nous avons aussi mis au point une méthodologie de synthèse totalement différente dont nous discuterons dans la seconde partie de ce chapitre.

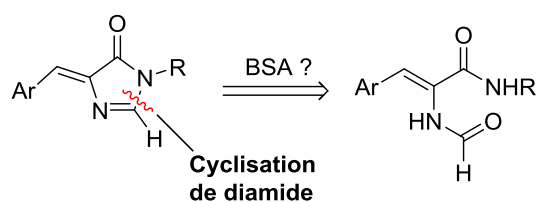


Schéma 40 : Rétrosynthèse d'une imidazolone 2-H-4-arylidène par cyclisation d'un diamide par le biais du BSA

b. Résultats et discussion

Contrairement à ce que nous avons pensé initialement, l'obtention du diamide *N*-formyl s'est relevé être un problème majeur. Nous avons imaginé deux voies de synthèses possibles. La première était basée sur l'ouverture d'une oxazolone 2-H **10**, obtenue par Erlenmeyer, par une amine en diamide comme précédemment décrit. La seconde repose sur la condensation entre un aldéhyde aromatique et un isonitrile ester **11** en présence d'une base forte pour donner un

intermédiaire monoamide ester **12**, qui sera saponifié et couplé à une amine pour obtenir le diamide **15** voulu.

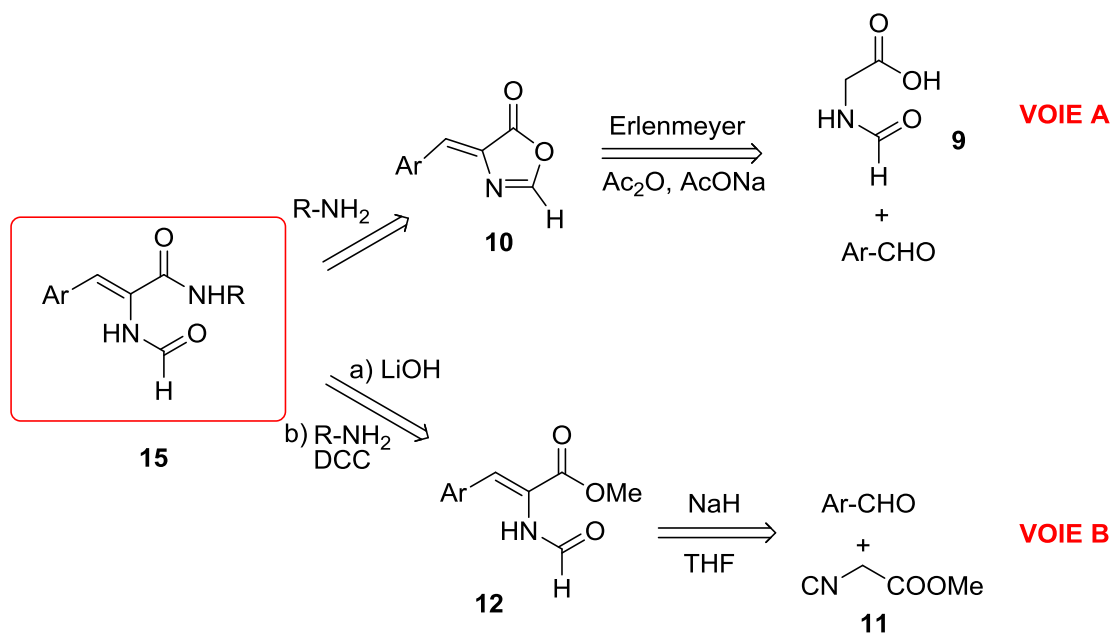


Schéma 41 : Voies de rétrosynthèses imaginées pour obtenir le diamide

Dans un premier temps nous nous sommes concentrés sur la voie **A** qui est la plus courte des deux synthèses. Malheureusement nous n'avons pu obtenir l'oxazolone 2-H **10** (Schéma 42) par la réaction d'Erlenmeyer. En effet, le groupement N-formyle ne résiste pas dans ces conditions et se déshydrate rapidement en isonitrile empêchant donc le bon déroulement de la réaction et donc l'accès à l'oxazolone **10**. Notre but n'étant pas de réinventer la chimie des oxazolones, nous avons ainsi abandonné cette voie de synthèse.

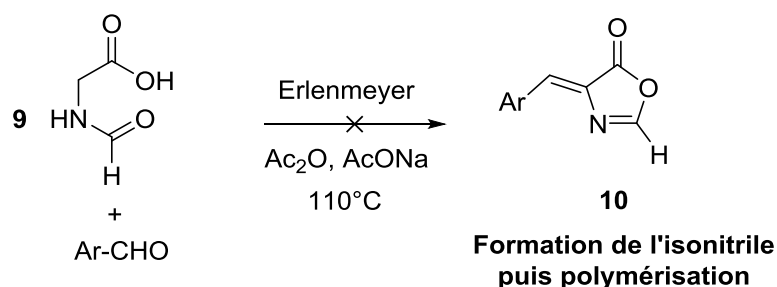


Schéma 42 : Réaction d'Erlenmeyer entre la *N*-formyl glycine et l'araldéhyde ne menant pas à la formation d'une oxazolone 2-H indique la formation de l'isonitrile anhydride mixte acétique

Nous sommes donc passés à la voie **B**, dont la première étape est décrite dans la littérature par le groupe de Yu.¹⁰⁸ Sans surprise, nous avons bien obtenu le monoamide ester **12** avec un très bon rendement de 78%.

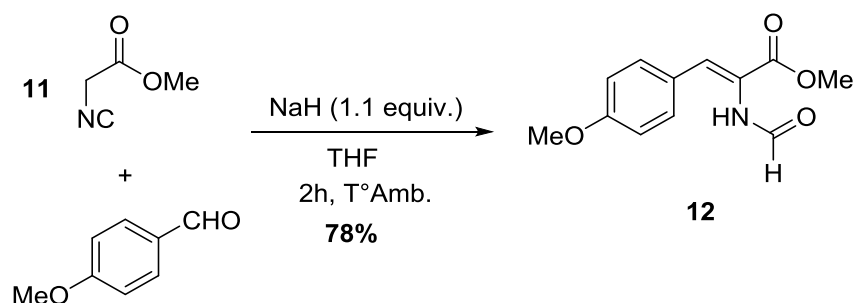


Schéma 43 : Synthèse du monoamide ester par condensation entre l'anisaldéhyde et l'isocynoacetate de méthyle

Nous nous sommes ensuite heurtés à des difficultés d'amidification de l'ester. Dans le cas de la synthèse décrite par Baranov et Yampolski⁸³, l'amidification est aisée car l'amine est la méthylamine, particulièrement réactive. Dans notre cas, ni la benzylamine ni la 2-pyridyl-méthylamine ne réagissent avec l'ester pour former l'amide. Nous avons alors cherché à saponifier l'ester méthylique pour ensuite coupler soit l'acide correspondant soit le carboxylate de lithium¹⁰⁹. Malgré tous nos efforts, nous ne sommes jamais parvenus à saponifier ni à hydrolyser la fonction ester en acide (Schéma 44). Nous supposons que c'est la présence du groupement *N*-formyle qui pose problème car lorsque la molécule **12** est traitée par de l'hydroxyde de lithium nous observons, par analyse RMN du milieu réactionnel, la disparition du signal correspondant à l'hydrogène du groupement *N*-formyle tandis que le signal du méthyle de l'ester persiste. Cela montre que l'hydroxyde de lithium déprotonne préférentiellement le groupement *N*-formyle par rapport à l'attaque du groupement ester méthylique, une fois le formyle déprotoné la réactivité de l'ester devient beaucoup plus faible.

L'emploi d'acide chlorhydrique pour l'hydrolyse de l'ester méthylique ne donne pas de résultats exploitables, avec une dégradation du substrat de départ en une multitude d'espèces difficilement identifiables.

¹⁰⁸ Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6164.

¹⁰⁹ Azzouz, R.; Petit, S.; Rouchet, J.-B.; Bischoff, L. *Synlett* **2014**, 25, 1843.

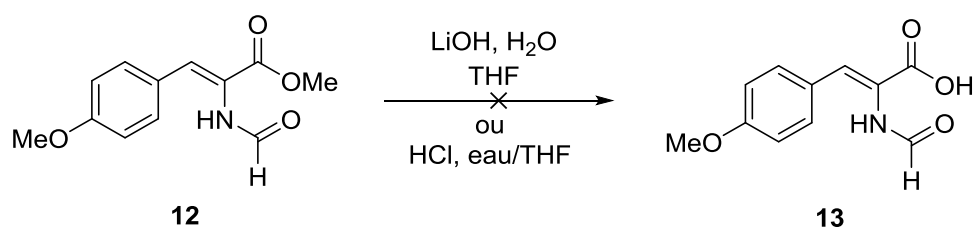


Schéma 44 : Essais non concluants de saponification et d'hydrolyse acide de la fonction ester

L'amidification ne fonctionnant pas entre nos mains, nous avons donc pensé à réaliser la condensation non pas avec l'ester de l'isonitrile mais avec l'amide de l'isonitrile (Schéma 45).

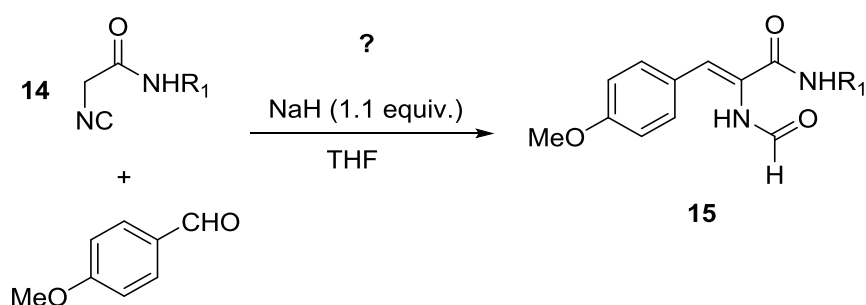
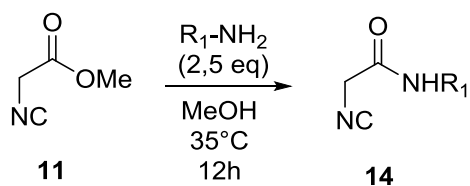


Schéma 45 : Synthèse du diamide par condensation entre un isocyanacetamide et un aldéhyde

L'isocyanacetamide **14** est très facilement accessible par amidification directe de l'isocyanacetate de méthyle, ce qui s'explique facilement par non seulement le faible encombrement stérique mais aussi le caractère électroattracteur de la fonction isonitrile.

Tableau 8 : Synthèse de l'isocyanacetamide par amidification directe

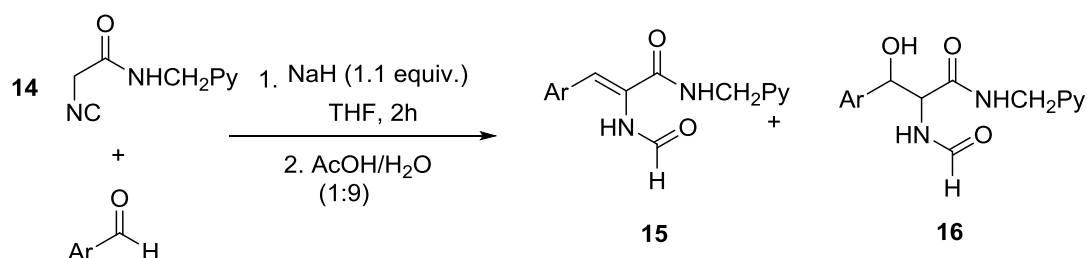


Entrée	R1	14	Rendement isolé
1	H	a	96
2	Bn	b	93
3	CH ₂ -Pyridine	c	68
4	Me	d	95
5	CH ₂ -CH ₂ -NMe ₂	e	63

Les rendements isolés sont excellents sauf pour l'entrée 3 et 5 qui ont un rendement isolé un peu moins bon de 68 et 63%. Cela n'est pas dû à un manque de réactivité de l'amine car on observe une conversion totale par RMN, mais à la purification de la molécule sur gel de silice alors que les entrées 1, 2, 4 sont purifiées par simple précipitation. L'isonitrile est très stable lorsque pur et solide mais se dégrade rapidement s'il est laissé en présence de l'amine en excès dans le solvant ou en passage prolongé sur la silice.

Nous avons donc repris le même mode opératoire décrit par Yu¹³⁶ pour la synthèse du monoamide (Schéma 45) et l'avons appliqué avec l'isocynoacétamide comme produit de départ.

Tableau 9 : Synthèse de diamides



Entrée	Ar	15 (rendement isolé)	16 (rendement isolé)
1		15a (0)	16a (99)
2		15b (73)	16b (0)
3		15c (24)	16c (26)
4		15d (0)	16d (99)
5		15e (0)	16e (0)

Nous avons obtenu deux produits de condensation différents selon la nature du groupement aromatique de l'aldéhyde. Avec un très fort groupe électro-donneur comme le diméthylamino, c'est l'espèce 15 qui est favorisée, forme « crotonisée » de l'espèce 16. Avec des groupements moins fortement électro-donneurs, on obtient exclusivement l'espèce 16 (entrées 1 et 4). Le

seul cas où l'on obtient un mélange 50/50 des deux produits est observé avec un groupement méthyle en ortho de l'aldéhyde sur l'aromatique (entrée 3). Enfin un groupement fortement électro-attracteur en para de l'aldéhyde sur l'aromatique ne permet pas de synthétiser le diamide (entrée 5). En effet, dans ce cas nous obtenons de manière quantitative l'espèce ouverte comportant la fonction isonitrile (Schéma 46).

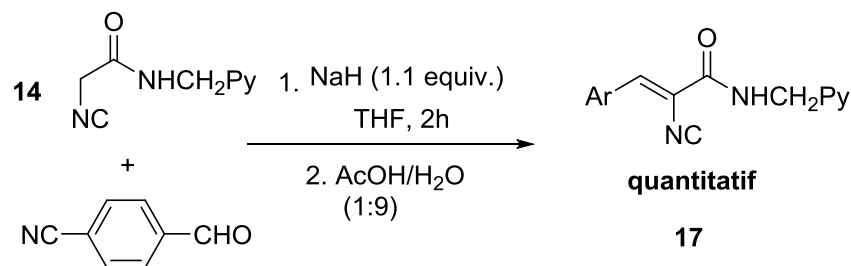


Schéma 46 : Formation de l'espèce isocynoacétamide condensé

Nous pouvons suggérer que l'espèce **17** se forme car l'isonitrile est stabilisé par mésomérie grâce à la forte conjugaison du groupement nitrile en *para* de l'aromatique.

Comme nous obtenons deux produits de condensation différents, soit la forme « aldol » crotonise simplement, soit il existe deux mécanismes différents permettant d'y accéder. Les deux mécanismes ont déjà été postulés dans la littérature, nous les avons réunis dans le schéma 47. La première étape est la déprotonation de l'isocynoacétamide **14c** par l'hydrure de sodium rapidement suivie d'une addition (3+2) pour former l'oxazoline déprotonée **14c'**. A ce stade soit l'oxazoline **14c'** se reprotonne pour donner l'oxazoline **16'** qui lors du traitement par l'acide acétique dilué dans l'eau conduira par hydrolyse acide de l'oxazoline à la formation du diamide **16**. Soit l'oxazoline **14c'** subit un déplacement 1,2 de sa charge négative qui mène à l'oxazoline **14c''** mais qui n'est pas stable et préfère donc se réarranger par élimination de l'oxazoline en diamide déprotoné **15'**. L'action de l'acide acétique dans l'eau va alors protoner l'espèce **15'** en diamide **15**.

La différence résiderait donc dans le fait que dans un cas on hydrolyse une oxazoline et que par conséquent il reste la fonction alcool sur la molécule alors que dans l'autre cas l'oxazoline est ouverte par délocalisation d'une charge négative ce qui conduit à un système conjugué, donc à la double liaison présente à la fin sur cette molécule.

La question est maintenant de savoir si les deux formes de diamides cyclisent facilement par l'action du BSA pour donner l'imidazolone dans nos conditions précédemment décrites. Nous

avons donc rapidement appliqué notre méthode sur les quelques diamides déjà synthétisés pour vérifier la faisabilité de la synthèse avant d'envisager l'exemplification.

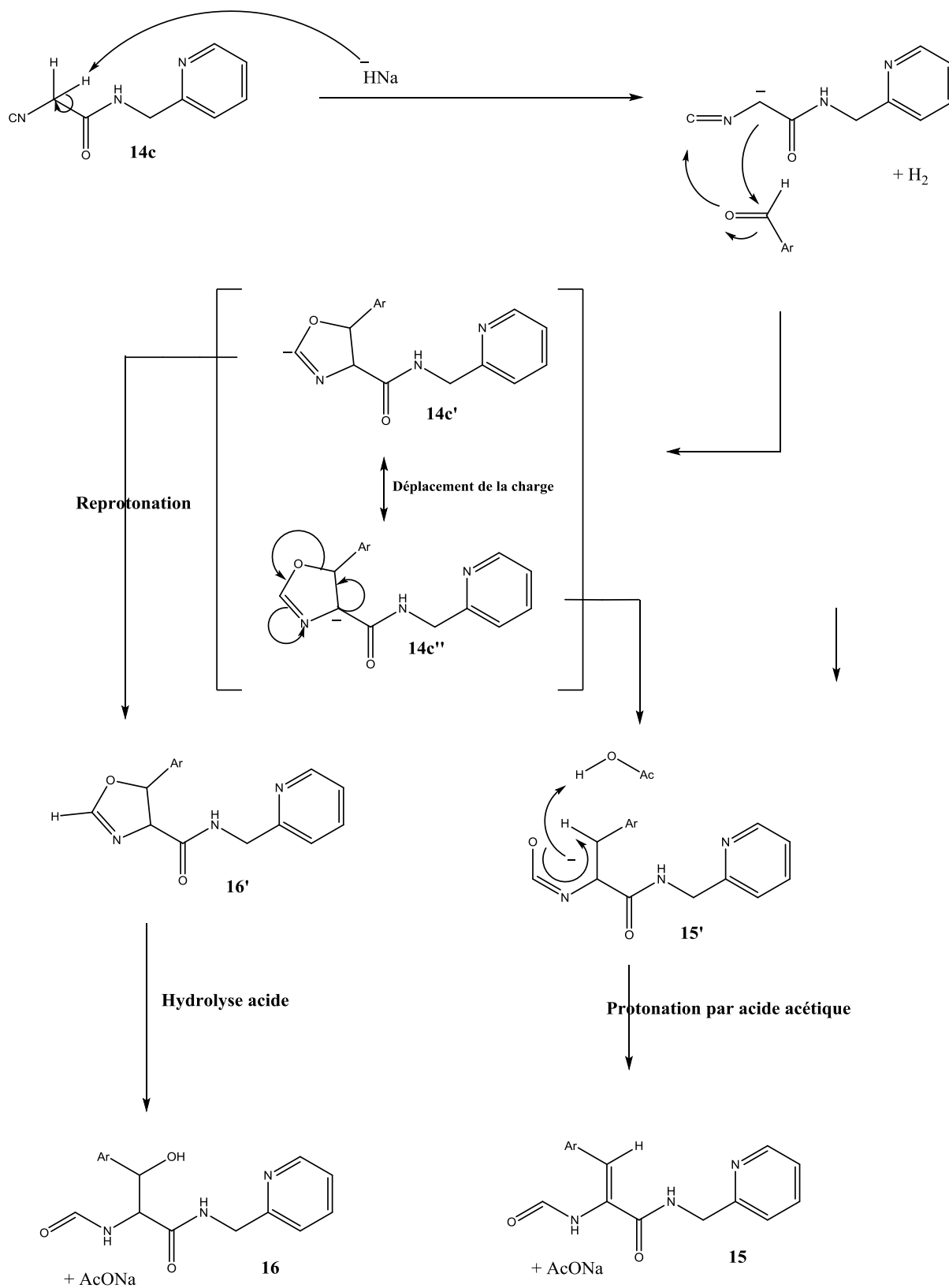
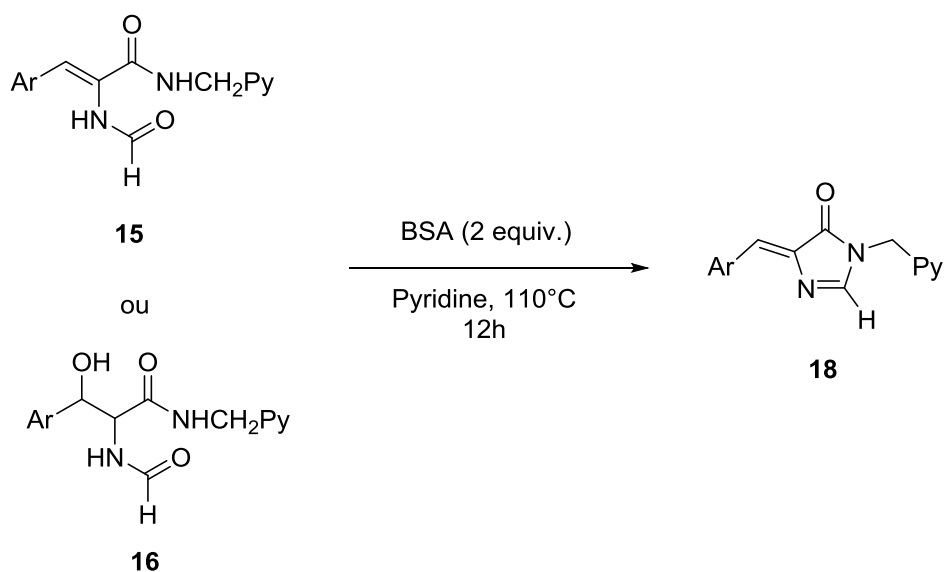


Schéma 47 : Mécanismes de formations des diamides par addition 3+2

Tableau 10 : Synthèse d'imidazolones 2-H-4-arylidènes



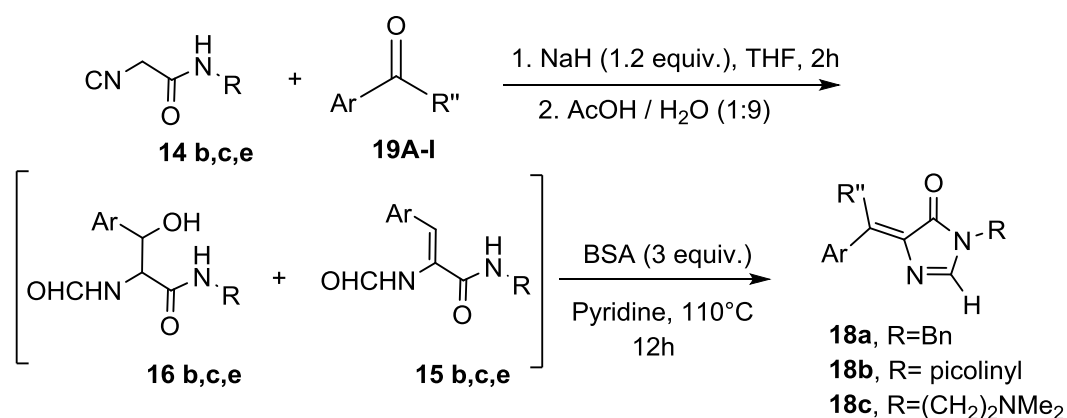
Entrée	Ar	Diamide	18	Rendement isolé (%)
1		16a	bA	54
2		15b	bB	70
3		15c	bC	68
4		16c	bC	47
5		16d	bD	0

Nous avons obtenu de bons rendements de cyclisation de diamides en imidazolones pour les diamides déshydratés (entrées 2 et 3), des rendements moyens, mais suffisants, lorsque le diamide de départ possède la fonction alcool. Cette différence de rendement pourrait être due à la présence d'un fort effet Thorpe-Ingold grâce à la double liaison, effet qui est absent lorsque l'alcool est toujours présent, cette hypothèse n'étant valable que si la crotonisation a lieu avant la fermeture du diamide. Enfin la cyclisation du diamide portant un fluor en 4 du

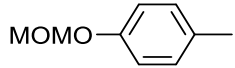
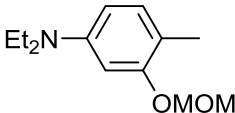
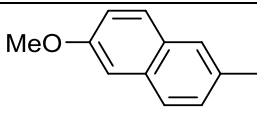
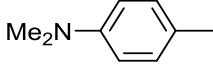
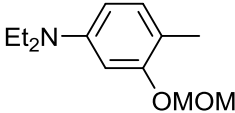
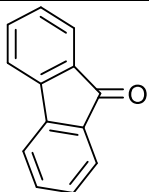
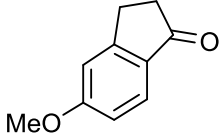
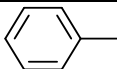
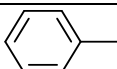
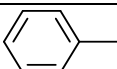
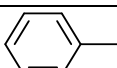
cycle aromatique ne donne pas l'imidazolone. Nous n'avons pourtant pas observé la présence du diamide de départ ce qui laisse à penser à une dégradation de la molécule finale dans le milieu réactionnel. Il est à noter que dans le cas de formation d'isonitrile à partir d'imidazolone 2-H, l'isonitrile n'est pas stable et se dégrade rapidement en un mélange non élucidé.

Après un essai concluant de la synthèse en « one-pot », nous avons décidé d'exemplifier en utilisant cette procédure au lieu de l'enchaînement des deux étapes avec une purification intermédiaire du diamide. Cela nous permet de gagner du temps, puisque aucune purification intermédiaire n'est requise et de gagner en rendement puisqu'il s'avère bien meilleur par cette procédure « one-pot ». Il est à noter que dans ces conditions il faut utiliser trois équivalents de BSA au lieu de deux classiquement.

Tableau 11 : Synthèse d'imidazolones 2-H-4-arylidènes sans purification du mélange



Entrée	Ar	R''	R	18	Rendement isolé (%)
1		H	Bn	18aA	69
2		H	picolinyl	18bA	60
3		H	picolinyl	18bB	80
4		H	picolinyl	18bC	51
5		H	picolinyl	18bD	0

6		H	picolinyl	18bE	53
7		H	picolinyl	18bF	73
8		H	picolinyl	18bG	64
9		H	(CH ₂) ₂ NMe ₂	18cH	82
10		H	(CH ₂) ₂ NMe ₂	18cI	87
11		-	picolinyl	18bJ	91
12		-	picolinyl	18bK	34
13		CH ₃	picolinyl	18bL	13
14			picolinyl	18bM	18
15		CF ₃	picolinyl	18bN	24

Nous avons obtenu de très bons rendements en imidazolones, allant de 51 à 91%, pour les aldéhydes quel que soit l'aromatique. Toujours pour les mêmes raisons précédemment évoquées, l'aromatique possédant un fluor ne permet d'obtenir l'imidazolone. Certaines cétones peuvent aussi être utilisées, avec un excellent rendement obtenu pour la fluorènone (entrée 11). Malheureusement les entrées 13, 14 et 15 montrent la difficulté de synthèse avec d'autres cétones de par les faibles rendements obtenus. De plus, cette synthèse fonctionne très bien sur des quantités plus importantes, avec un test concluant sur une dizaine de grammes.

c. Conclusion

Pour conclure, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie de synthèse d'imidazolones 2-H,4-arylidènes en procédure « one-pot » très efficace et innovante. Cette synthèse ne comporte qu'une seule étape, elle est très simple à mettre en place sur de grosses quantités et ne présente pas de risques majeurs, nous nous sommes en particulier affranchis de la fonction azoture. Les rendements sont aussi très bons quel que soit l'aromatique présent sur l'aldéhyde. L'utilisation de cétones est aussi possible mais très limitée. Cela ouvre néanmoins la possibilité de synthèse de nouvelles imidazolones possédant une double liaison tétrasubstituée très utile pour augmenter le rendement quantique des imidazolones fluorescentes.

2. Synthèse d'imidazolones 2-H-4-arylidènes en procédure « one-pot » à partir de bromures d'aryles sans BSA

a. Contexte

Nous avons développé une seconde méthode pour la synthèse d'imidazolones 2-H-4-arylidènes qui n'est pas basée sur la cyclisation de diamide *via* le BSA. Cette réaction est également en procédure « one-pot » et en une seule étape à partir de bromure d'aryles avec ajouts des réactifs de manière séquentielle (Schéma 48).

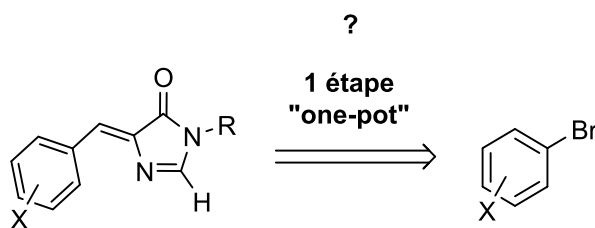


Schéma 48 : Schéma rétrosynthétique de la formation d'une imidazolone à partir d'un bromure d'aryle

b. Résultats et discussions

L'idée de départ consistait à former l'aldéhyde *in situ* à partir du bromure d'aryle, par échange halogène-métal et piégeage par le DMF, méthode déjà bien connue. Plus

précisément, le concept de cette réaction résidait dans la déprotonation de l'isocyanoacétamide non par une base ajoutée (NaH), mais par l'adduit du lithien sur le DMF lui-même. De la sorte, la libération de l'aldéhyde dans le milieu réactionnel ne peut se faire que lorsque l'isonitrile a été déprotoné, les deux espèces réactives sont ainsi générées en même temps. Nous espérons simplement, après traitement par de l'acide acétique, obtenir le diamide alcool ou alcène comme pour la méthodologie présentée dans la partie précédente. Nous espérons ensuite (Schéma 49) le cycliser en imidazolone *via* le BSA dans une étape suivante.

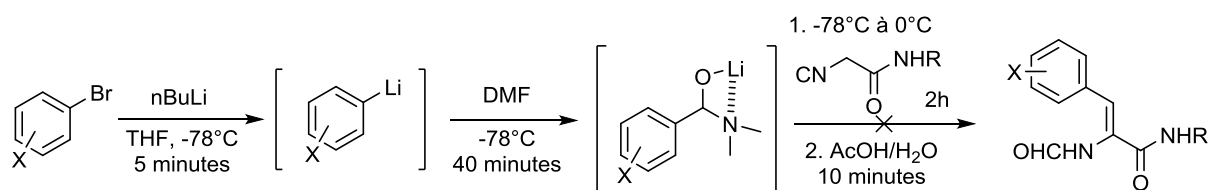
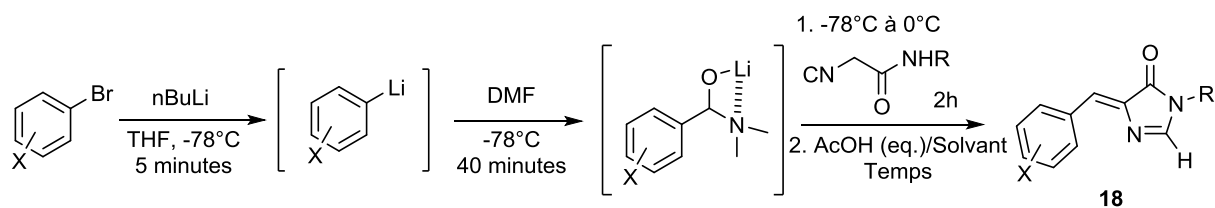


Schéma 49 : Formation du diamide théoriquement attendu

A notre grande surprise, nous n'obtenons pas le diamide mais directement l'imidazolone avec un rendement isolé de 32%, malgré une RMN du brut réactionnel montrant exclusivement la formation de l'imidazolone. Nous avons fait varier les conditions réactionnelles pour augmenter le rendement isolé de cette réaction. Les résultats sont regroupés dans le tableau 12. Pour chaque étape nous avons déterminé le temps optimal en suivant la réaction par spectroscopie RMN. Le temps de réaction de la dernière étape, le solvant et le nombre d'équivalents d'acide acétique jouent un rôle majeur dans le rendement isolé en imidazolone. Il est important également de noter que la purification se fait sur alumine et non sur silice, cette dernière provoquant une chute du rendement.

Tableau 12 : Synthèse d'imidazolones en procédure « one-pot »



Entrée	X	R	AcOH/Solvant	Eq.	18	Temps (minutes)	Rendement isolé (%)
1	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/H ₂ O (1 : 9)	2	18bA	10	32
2	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/H ₂ O (1 : 9)	2	18bA	30	18
3	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/H ₂ O (1 : 9)	2	18bA	5	38
4	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	2	18bA	5	44
5	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	2	18bA	2	50
6	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	3	18bA	5	59
7	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	3	18bA	2	68
8	<i>p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	4	18bA	2	47
9	<i>p</i> -NMe ₂	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	3	18bB	2	66
10	<i>o,p</i> -OMe	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	3	18bO	2	69
11	<i>m</i> -NMe ₂	picolinyl	AcOH/DCM (1 : 5)	3	18bP	2	38

Le meilleur rendement de 68% (entrée 7) est obtenu avec trois équivalents d'acide acétique dilué dans le dichlorométhane pendant deux minutes de réaction. Les entrées 5 et 8 nous montrent bien que le rendement est meilleur avec trois équivalents d'acide acétique plutôt que deux ou quatre (50 et 47% respectivement). Le temps de réaction a une grande influence car un temps trop long a tendance à fortement diminuer le rendement isolé (entrées 1 et 2). Deux minutes semblent être le meilleur temps puisque à conditions égales il y a 9% de différence entre 2 et 5 minutes (entrées 6 et 7). Nous avons ensuite étendu la réaction avec un autre bromure d'aryle, le rendement est similaire qu'avec l'aryle précédent (entrée 9).

c. Conclusion

Nous avons donc développé une méthodologie de synthèse, totalement innovante, rapide et facile d'utilisation, d'imidazolones 2-H-4-arylidènes. Les bases de la méthode sont posées mais il reste donc à élargir l'éventail de la réaction avec d'autres bromures d'aryle, éventuellement étendre la réaction aux alcènes ou alcynes.

Les travaux sur cette méthode sont encore en cours et seront soumis à publication dans un journal scientifique à haut facteur d'impact.

IV. Développement d'une nouvelle gamme de fluorophores dérivés des cyanines

1. Contexte

Les outils de synthèses d'imidazolones que nous avons développés précédemment et dont nous avons longuement discuté dans les parties précédentes du manuscrit, nous ont permis de mettre au point une nouvelle classe de fluorophores ayant d'excellentes propriétés de fluorescence. Cette nouvelle classe de molécules fluorescentes est analogue aux cyanines.

Les cyanines constituent une famille de fluorophores très populaire en imagerie biomédicale grâce à leurs caractéristiques de fluorescence en milieu physiologique exceptionnelles. Leur structure de base consiste en un système donneur-accepteur (« push-pull ») entre un atome

d'azote neutre et un atome d'azote chargé, les deux étant séparés par un enchaînement de doubles liaisons dont le nombre donne le nom de la cyanine (Figure 35).¹¹⁰

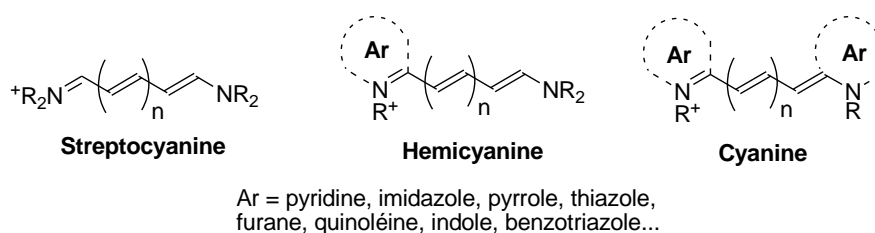


Figure 35 : Structures de base des cyanines.

Les cyanines les plus intéressantes possèdent deux groupements aromatiques, en particulier des indoles, qui permettent d'étendre la délocalisation des électrons et améliorer l'émission de fluorescence. De plus, ces cyanines possèdent un coefficient d'extinction molaire pour l'instant inégalé ($\sim 200\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$), émettent à des longueurs d'onde lointaines (de 570 à plus de 800 nm selon les structures) et leur rendement quantique est honorable en milieu aqueux ($\sim 20\%$ pour les meilleures d'entre elles), ce qui fait d'elles d'excellentes candidates pour des utilisations en imagerie *in vivo*. Le nombre de carbones de la chaîne polyénique donne le nom à la cyanine : Cy 3 pour 3 carbones, Cy 5 pour 5 carbones et Cy 7 pour 7 carbones. L'allongement de la chaîne carbonée s'accompagne d'un décalage d'environ 100 nm dans l'absorption et l'émission entre chacune de ces structures.

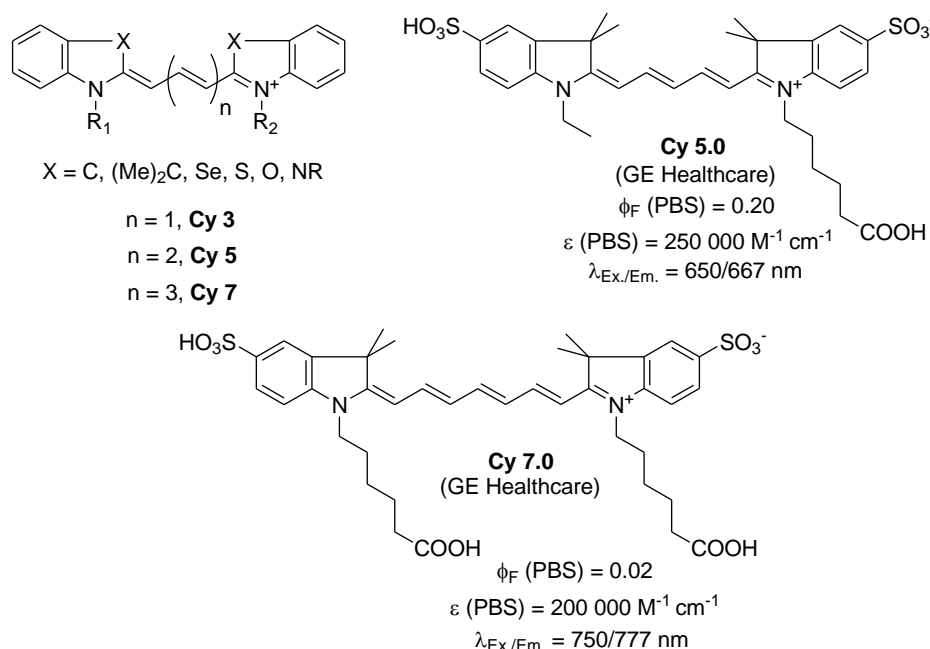


Figure 36 : Structure générale des cyanines et exemples des cyanines Cy 5.0 et Cy 7.0 commercialisées par GE Healthcare.

¹¹⁰ Pour une excellente revue sur la chimie, stabilité et relation entre structure et fluorescence des cyanines, voir Ballou, B.; Ernst, L. A.; Waggoner, A. S. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 795.

Une des cyanines les plus utilisées est Cy 5.0 qui présente un fort coefficient d'extinction molaire et un rendement quantique correct en milieu aqueux, ce qui lui confère une brillance de $50\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ qui est comparable aux rhodamines mais à des longueurs d'onde plus élevées. Une double liaison supplémentaire donne accès à Cy 7.0 qui émet encore plus loin à 777 nm mais de manière moins intense, cependant avec l'inconvénient d'être plus sensible à l'oxydation et au photo-blanchiment.¹¹¹

2. Résultats et discussions

Nous avons eu l'idée d'utiliser un groupement diméthylamino comme fonction azotée qui jouera le rôle du donneur et un pyridinium comme atome d'azote chargé qui jouera le rôle de l'accepteur dans le système « push-pull » sur le motif imidazolone calquant ainsi nos imidazolones pyridinium sur le modèle des cyanines, en espérant diminuer la sensibilité des molécules à la dégradation du fait des différents cycles impliqués dans la structure.

Ces fluorophores sont obtenues par *N*-alkylation d'une imidazolone possédant une pyridine sur la position 2. Les imidazolones ont été synthétisées par notre méthode d'ouverture d'une oxazolone par une amine puis cyclisation du diamide en présence de BSA (Schéma 50).

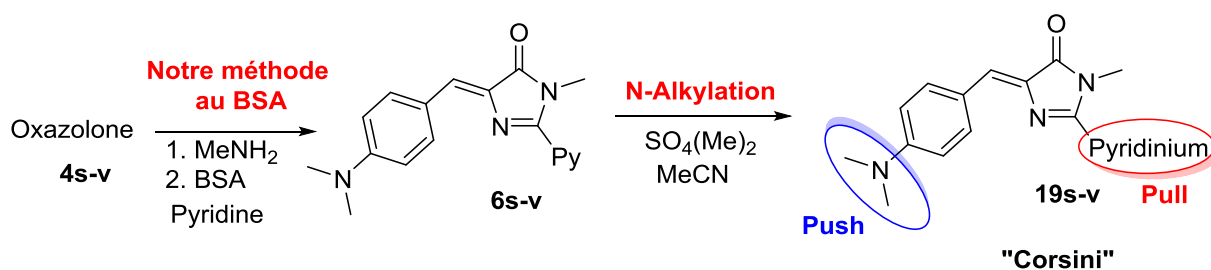
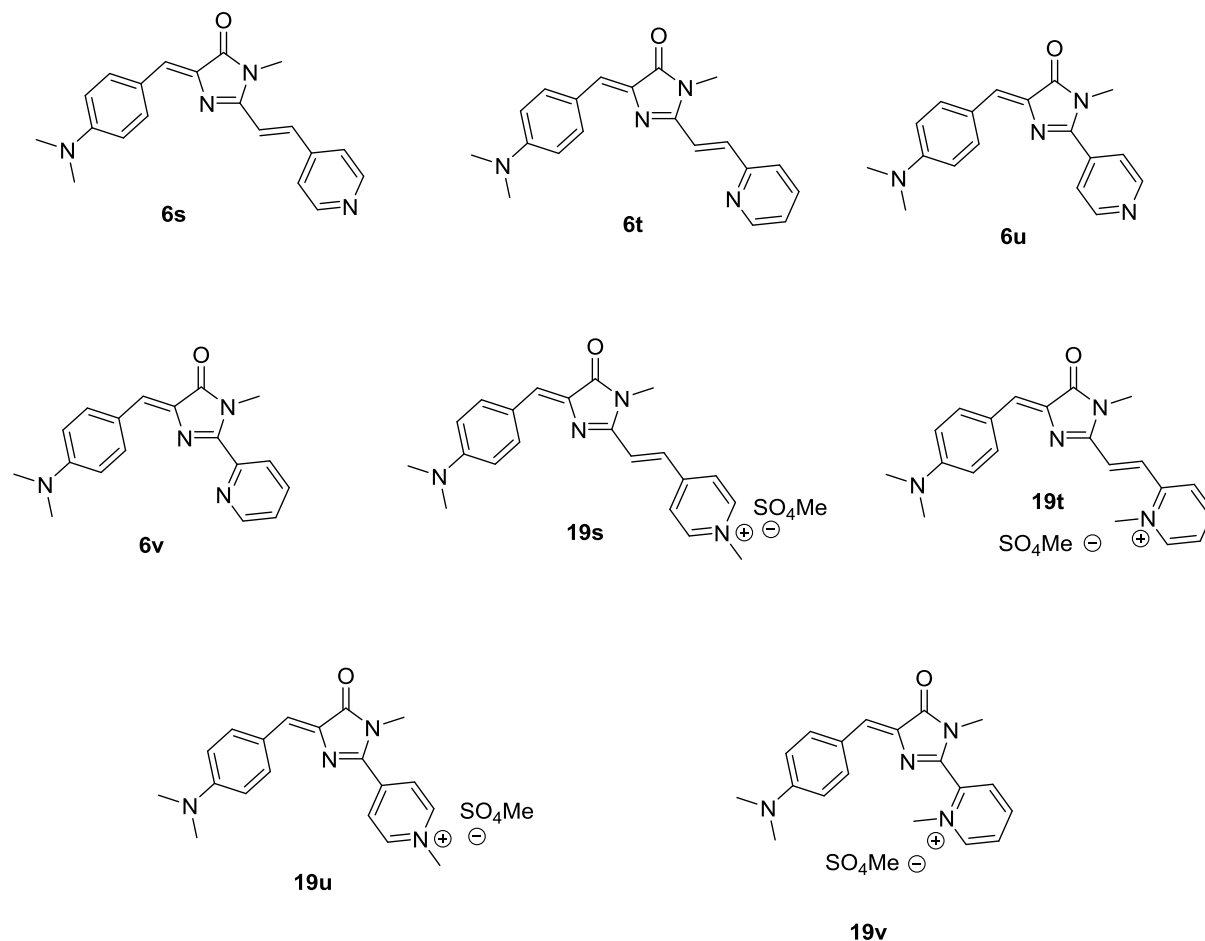


Schéma 50 : Synthèse d'un fluorophore de type « cyanine » en 2 étapes à partir d'une oxazolone

Nous avons synthétisé quatre fluorophores avec 4 groupements attracteurs différents, constitués de 2- et 4-pyridine dont deux étant espacé par une double liaison (Tableau 13). Cela a pour effet de faire varier la longueur de la chaîne polyénique de la molécule donnant des propriétés de fluorescence différentes.

¹¹¹ Mujumdar, R. B.; Ernst, L. A.; Mujumdar, S. R.; Lewis, C. J.; Waggoner, A. S. *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 105.

Tableau 13 : Propriétés de fluorescences et rendement isolé des fluorophores de type « cyanine » et des imidazolones correspondantes déterminés dans le DMSO à 25°C par UV/Vis et spectroscopie de fluorescence



Entrée	Composé	Rendement isolé (%)	$\lambda_{\text{abs,max}}$ [nm]	ϵ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]	$\lambda_{\text{em,max}}$ [nm]	Stokes shift [cm^{-1}]	Φ_{F} (%)
1	6s	67	508	33906	645	4277	1.7
2	19s	99	575	17241	809	-	nd
3	6t	56	-	-	-	-	-
4	19t	99	-	-	-	-	-
5	6u	59	479	30932	597	4126	0.5
6	19u	99	550	21063	782	5394	nd
7	6v	54	-	-	-	-	-
8	19v	99	-	-	-	-	-

Le passage d'une imidazolone à son analogue par alkylation du groupement pyridine en pyridinium permet d'augmenter de façon spectaculaire la longueur d'onde d'émission de fluorescence. En effet, en comparant les entrées 1 et 2 puis 5 et 6 on remarque un déplacement d'émission respectivement de 164 nm et 185 nm pour atteindre des valeurs dépassant les 800 nm donc bien au-delà du rouge. Le fluorophore possédant le système « push-pull » le plus étendu donne la meilleure longueur d'onde d'émission de fluorescence. Les longueurs d'ondes d'absorption subissent aussi un déplacement vers le rouge entre la forme imidazolone et la forme « chargée ». En revanche, on remarque que les coefficients d'extinction molaires sont moins bons pour les fluorophores-pyridinium que pour les imidazolones correspondantes.

Les rendements d'alkylations sont tous excellents, ainsi que ceux de l'obtention de l'imidazolone.

Les courbes d'absorption et d'émission des fluorophores-pyridinium et des imidazolones correspondantes sont présentées dans les figures ci-après.

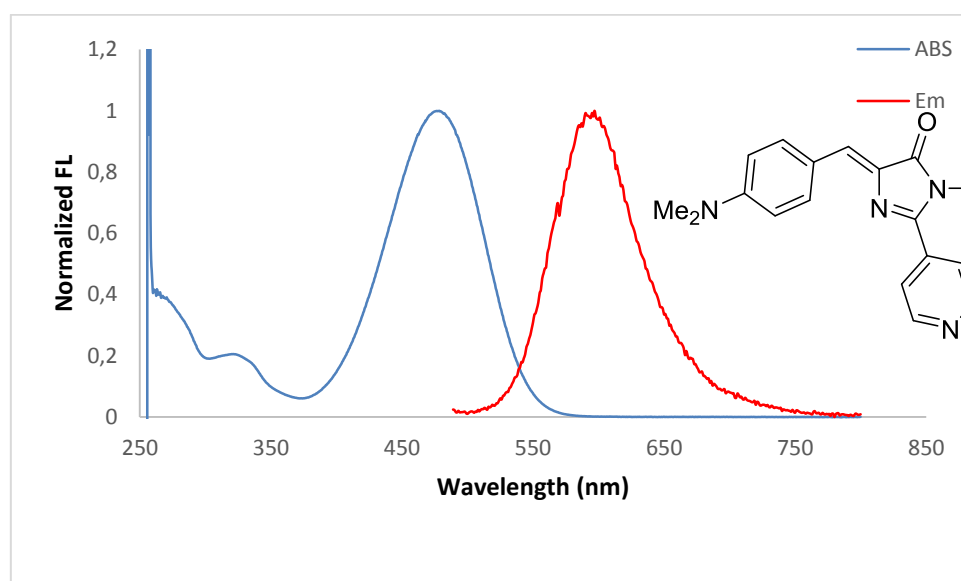


Figure 37 : Spectre d'absorption et d'émission de l'imidazolone **6u**

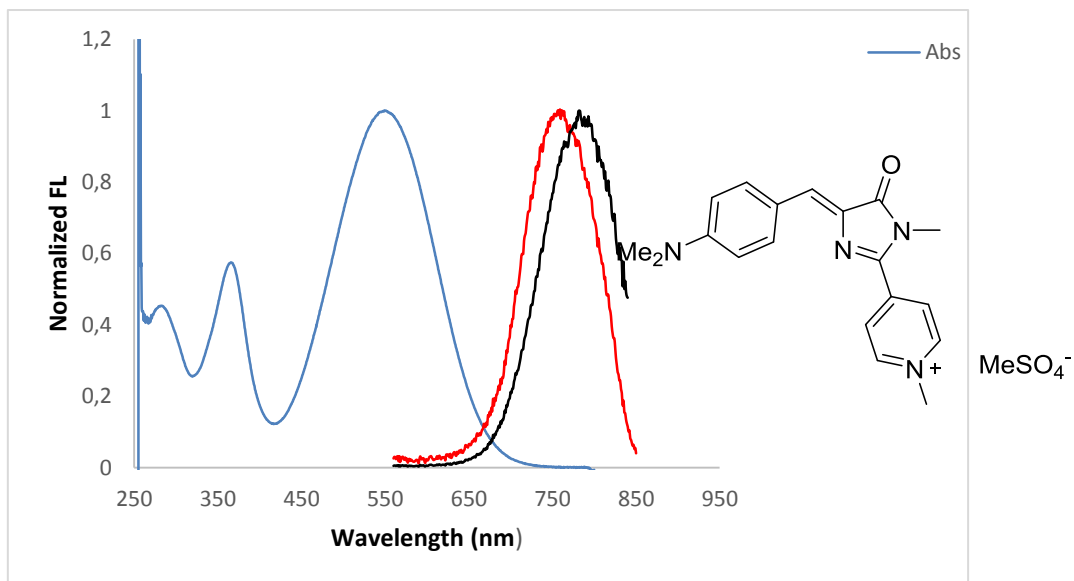


Figure 38 : Spectre d'absorption et d'émission du fluorophore **19u**

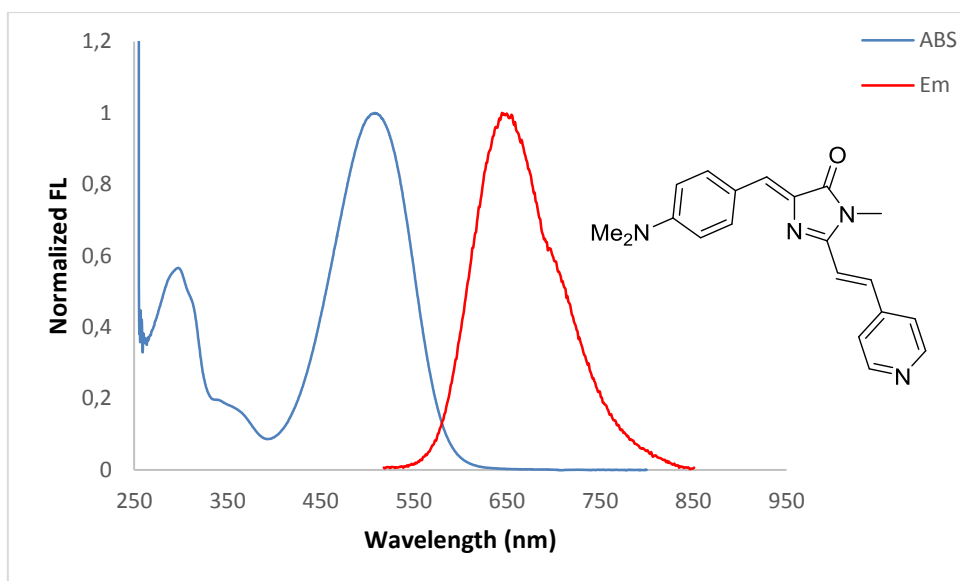


Figure 39 : Spectre d'absorption et d'émission de l'imidazolone **6s**

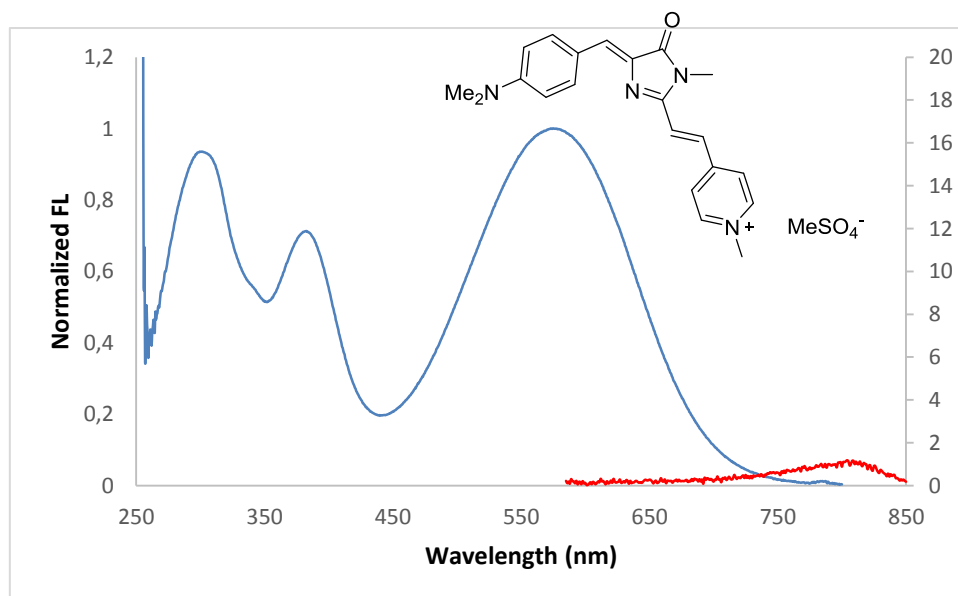


Figure 40 : Spectre d'absorption et d'émission du fluorophore **19s**

3. Conclusion

En conclusion nous avons développé une nouvelle classe de fluorophore analogue des cyanines et des imidazolones et qui sont facilement accessibles par les méthodes de synthèses que nous avons développées au laboratoire. Ces fluorophores présentent de très bonnes propriétés photophysiques avec notamment des longueurs d'ondes d'émission de fluorescence proches de l'infra-rouge. Ces travaux sont en cours de finalisation et seront également soumis à publication dans un journal à haut facteur d'impact prochainement.

V. Synthèse de *mé*ta-amino imidazolones

1. Contexte

Toujours dans un contexte de développement d'imidazolones fluorescentes plus efficaces, nous nous sommes intéressés à la construction d'imidazolones possédant un méta-amino sur l'aromatique. Il est déjà connu qu'un tel substituant dans cette position améliore le rendement quantique du fluorophore. Ici nous avons imaginé de transformer l'amine en différentes fonctions comme des amides, des sulfonamides, des urées ou encore des thiourées. L'intérêt serait donc d'étudier les variations au niveau des propriétés photophysiques des imidazolones

en fonction du groupement présent sur l'azote en position *mé*ta de l'aromatique qui favoriserait par exemple le phénomène d'ESIPT (Excited-State Intramolecular Proton Transfer) si l'hydrogène devient suffisamment acide ou une meilleure rigidification de l'imidazolone par simple liaison hydrogène.

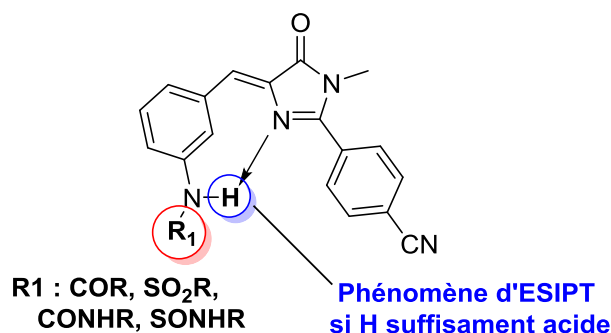


Figure 41 : Imidazolone possédant un azote substitué en *mé*ta de l'aromatique

2. Résultats et discussions

L'intermédiaire clé a été synthétisé rapidement à partir de produits commerciaux par la méthodologie développée au laboratoire (Schéma 51).

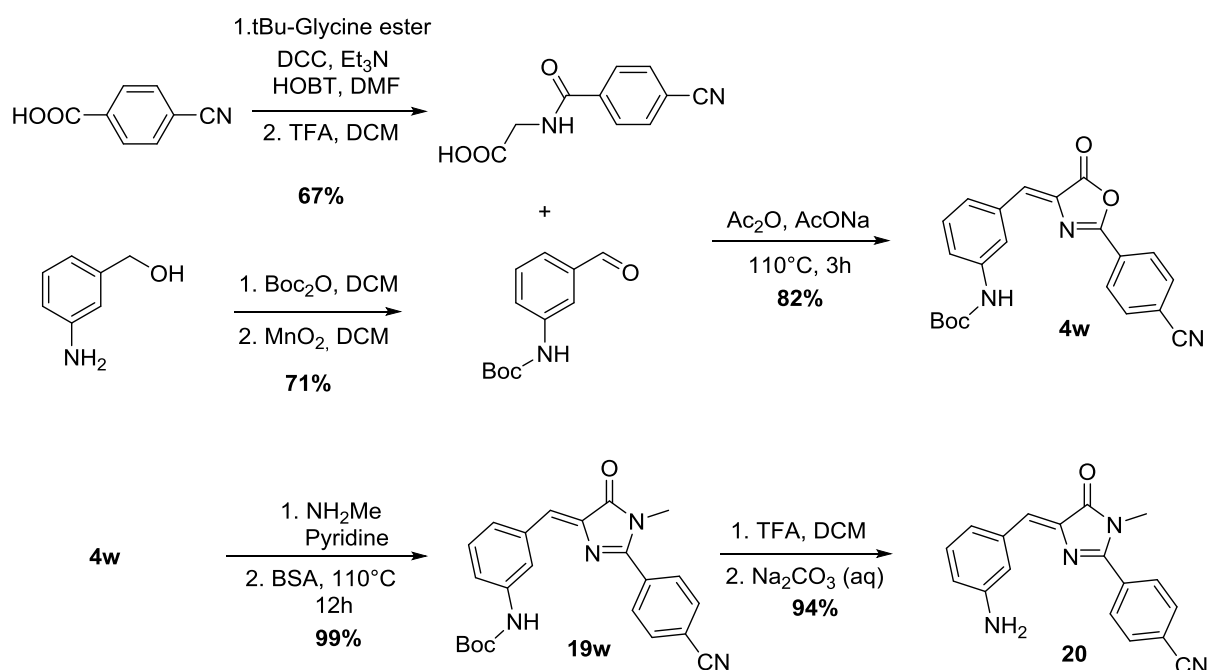


Schéma 51 : Synthèse de l'intermédiaire clé imidazolone *mé*ta-amine

Nous obtenons d'excellents rendements à chaque étape de la synthèse pour un rendement global de 76% en trois étapes. Cela nous a permis de préparer une grande quantité (plusieurs grammes) de molécule **20** nous permettant d'effectuer de nombreux essais.

A l'heure actuelle, nous avons fonctionnalisé l'intermédiaire **20** avec 3 groupements différents donnant ainsi 3 imidazolones à tester en spectroscopie de fluorescence (Schéma 52).

La fonctionnalisation donne de bons résultats pour les amides (63 et 72%) et les sulfonamides (94%). Un rendement modeste est obtenu pour la fonctionnalisation de l'aniline en urée (25%). Il est à noter qu'il est préférable d'utiliser la forme neutre de la molécule **20** après déprotection du Boc par le TFA car des rendements grandement inférieurs sont observés si on utilise la forme protonée de l'amine. En effet, cela est dû à la présence du contre ion du TFA qui est contre toute attente assez nucléophile pour attaquer l'électrophile, conduisant à un anhydride mixte qui réagit à son tour par trifluoroacétylation de l'amine. L'azote de l'aniline attaque alors le carbonyle du TFA préférentiellement, donnant comme produit la molécule **21c** (Schéma 53).

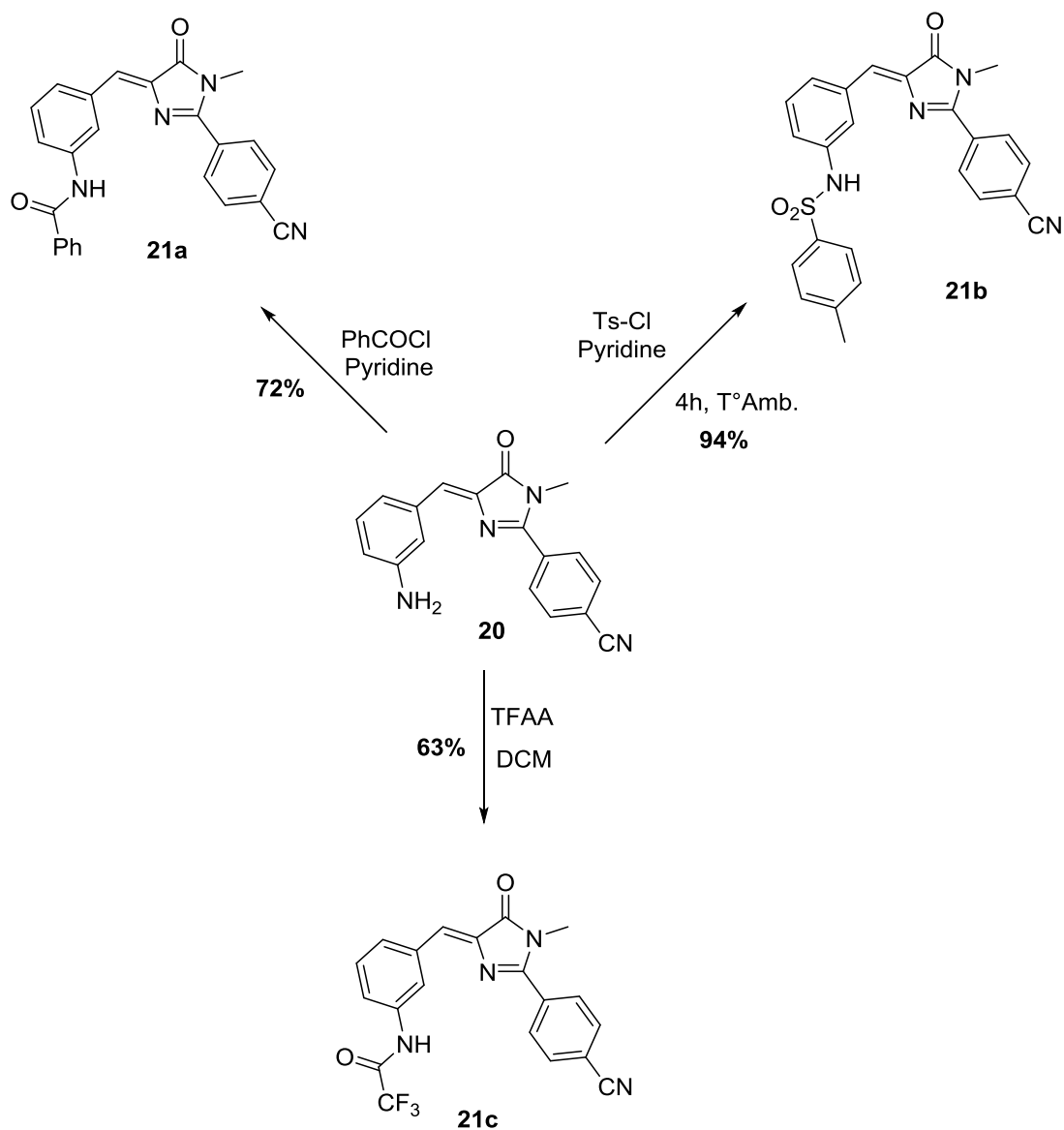


Schéma 52 : Fonctionnalisation de l'intermédiaire **20** par 3 groupes différents

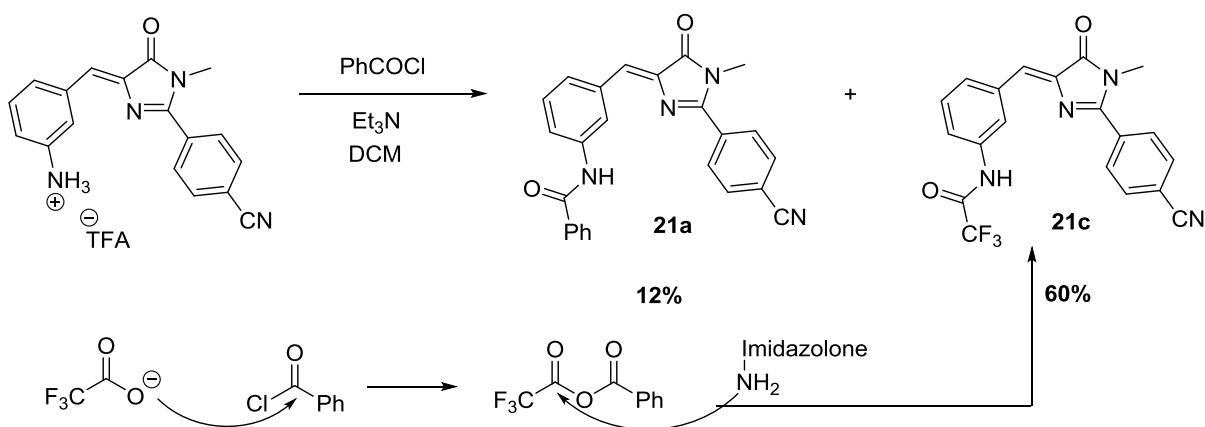


Schéma 53 : Mécanisme expliquant la formation du produit **21c** inattendu

3. Conclusion

Pour conclure, nous n'avons pour l'instant pas encore analysé les propriétés de fluorescence de ces imidazolones mais toute la synthèse de ces molécules a été mise au point. Si les résultats de fluorescence sont intéressants nous communiquerons dans un journal scientifique à comité de lecture nos futurs résultats.

CHAPITRE III

I. Etude bibliographique du couplage croisé direct pallado-catalysé d'hétérocycles avec les dérivés halogénés.

1. Présentation bibliographique du principe de la fonctionnalisation directe catalytique des hétérocycles catalysée par le palladium sans et avec assistance au cuivre
 - a. Présentation de couplage croisé catalytique pallado-catalysé d'hétérocycles avec les dérivés halogénés

Les réactions de couplage croisé catalysées par les métaux de transition, et plus particulièrement le palladium, d'organométalliques avec des dérivés halogénés ont permis une avancée majeure dans la formation de liaison Carbone-Carbone à divers degré d'oxydation. L'attribution du prix Nobel de chimie en 2010 à Negishi, Suzuki et Heck pour leur travaux pionniers dans ce domaine menés au cours de la décennie 70 est venue souligner les retombées majeures de cette méthodologie durant les 20 années suivantes dans de nombreux domaines tels que la synthèse de produits naturels très complexes et de produits pharmaceutiques ainsi que dans la préparation des polymères.¹¹²

Cette méthodologie a été en particulier très largement mise en œuvre pour la fonctionnalisation d'hétérocycles simples fondamentaux via la préparation d'intermédiaires hétéroarylmétaux générés par réactions de déprotonation et /ou de transmétallation d'hétérocycles non fonctionnalisés ou pré-halogénés. Afin de s'affranchir de cette étape contraignante de génération stœchiométrique d'hétéroarylmétaux, réalisée très souvent dans des conditions drastiques (milieu inerte et à basse température), et dont certains sont hautement instables et très sensibles à l'air, de nombreuses recherches ont porté sur l'étude de

¹¹² L. Théveau, C. Schneider, C. Fruit, C. Hoarau. *ChemCatChem* **2016**, 8, 3183.

couplage directe catalytique des liaisons C-H d'hétérocycles avec des dérivés halogénés. (Figure 35).^{113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,112}

De façon très avantageuse, la fonctionnalisation directe de la liaison C-H des hétérocycles pallado-catalysée avec des dérivés halogénés est plus économique en termes d'atome et d'étapes de synthèse et la génération *in situ* d'intermédiaires organométalliques « mou » permet d'opérer dans des conditions opératoires plus douces tout en préservant des fonctions potentiellement sensibles aux attaques nucléophiles et basiques (amide, amine, alcool). Les nombreuses revues régulièrement proposées au cours de ces deux dernières décennies rassemblant les travaux innovants réalisés dans ce domaine témoignent de l'intérêt porté par une très grande part de la communauté mondiale des chimistes organiciens au développement de cette méthodologie.

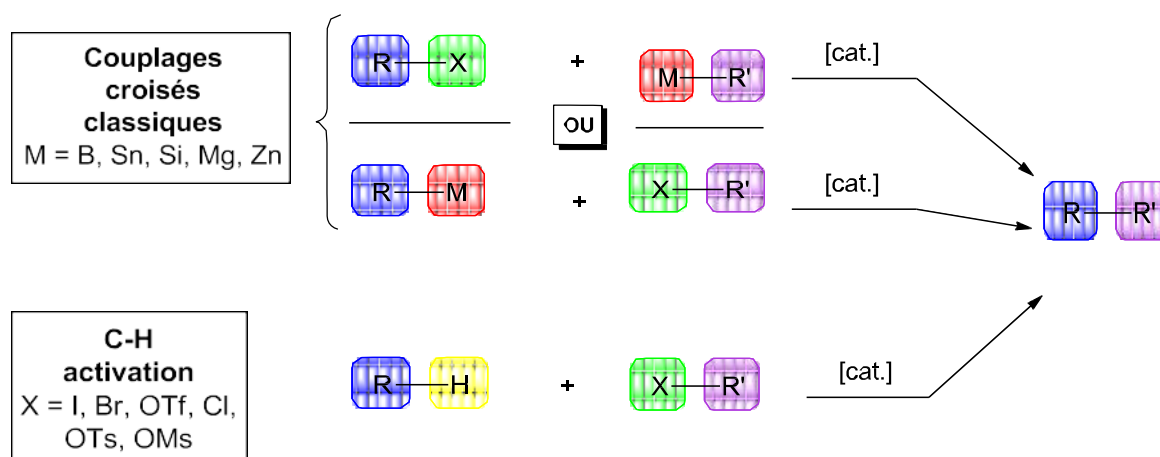


Figure 42 : Représentation schématique du couplage croisé standard et catalytique

Le principe catalytique standard qui est actuellement le plus utilisé pour la fonctionnalisation directe des liaisons C-H des hétérocycles est décrit dans la figure 42. Il comporte trois processus élémentaires réalisés dans la sphère de coordination du palladium initialement au degré d'oxydation (0). Ainsi, la première étape est *l'addition oxydante* du

¹¹³ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.

¹¹⁴ Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173.

¹¹⁵ Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495.

¹¹⁶ Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, 4866.

¹¹⁷ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis*, **2010**, 4131.

¹¹⁸ Roger, J.; Gottumukkala, Doucet, H. *ChemCatChem*, **2010**, 2, 20.

¹¹⁹ Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1584.

¹²⁰ Su, Y.-X.; Sun, L.-P. *Mini-review in Organic Chemistry*, **2012**, 87.

¹²¹ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 17.

¹²² Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Tetrahedron*, **2015**, 46, 8683.

¹²³ Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 2005.

Pd(0) dans la liaison carbone-halogène des partenaires de couplage halogénés. La seconde étape consiste en l'étape clé de *palladation catalytique* suivie en dernier lieu d'une *élimination réductrice* générant le produit de couplage avec le Pd(0) pour fermer le cycle catalytique.

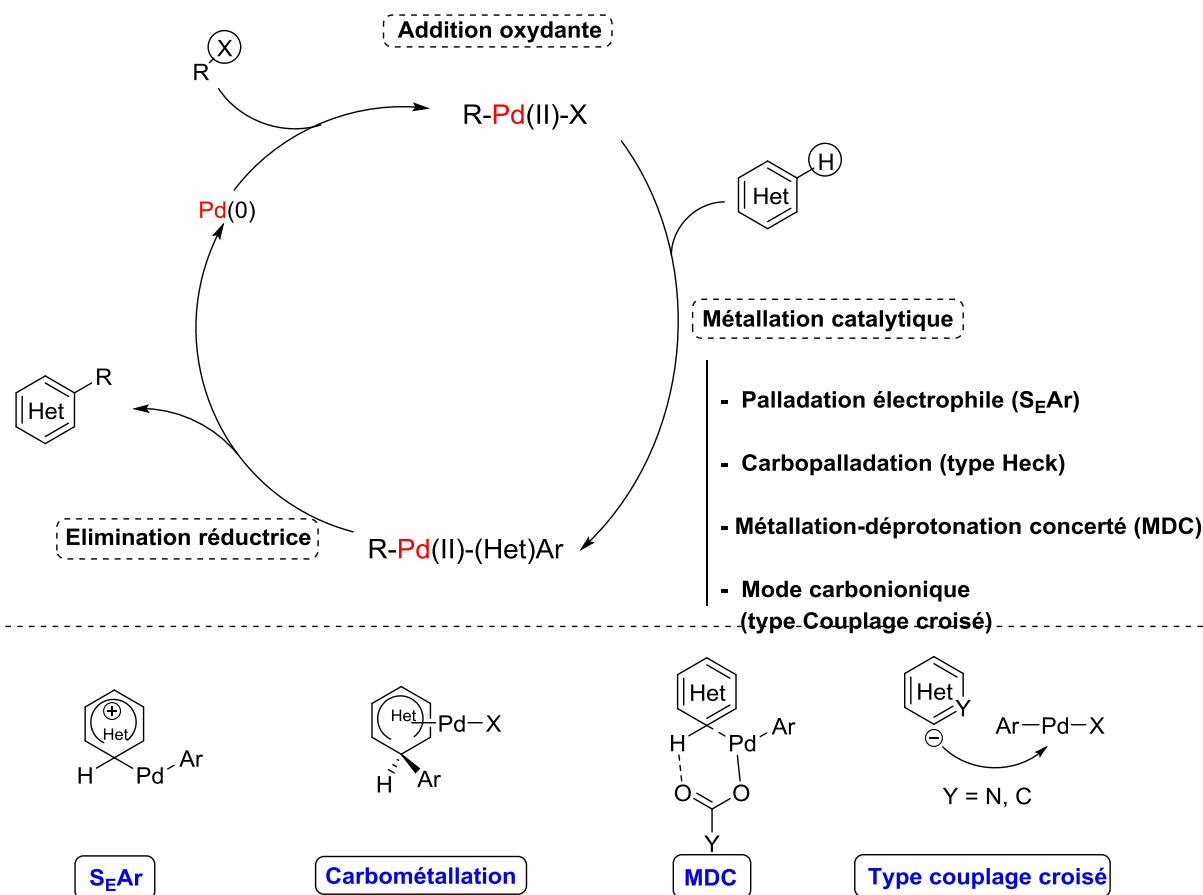


Figure 43 : Catalyse standard de la fonctionnalisation directe de liaison C-H d'hétérocycles pallado-catalysée avec des dérivés halogénés

Depuis les travaux pionniers des groupes d'Ames, Sakai, Ohta et Miura développés dans les années 80 et 90,^{124,125,126,127} cette catalyse a été mise en œuvre avec succès avec toutes les grandes classes d'hétérocycles aux propriétés stéréo-électroniques très variées. Elle a permis également de façon très importante d'élargir l'espace de substitution confiné aux liaisons C-H

¹²⁴ Ames, D. E.; Bull, D. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 383.

¹²⁵ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 467.

¹²⁶ Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *Heterocycles* **1985**, 23, 2327.

¹²⁷ Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1477.

dites métallophiles (liaisons C-H les plus acides) dans les stratégies de couplages croisés traditionnels.^{119,128,129,130,131}

Ces remarquables performances en termes de réactivité et de sélectivité sont principalement dues à la grande diversité des modes de palladation catalytique et en particulier à la grande ‘souplesse’ des modes de palladation-déprotonation assistés par une base comme nous allons l’aborder plus en détail maintenant.

A ce jour, on dénombre quatre grands modes de palladation catalytique dans le cadre de la catalyse présentée dans la figure 43.

Les deux premiers modes, la *palladation électrophile* et l’*insertion-migratoire du complexe palladié suivie d’une bêta-H-élimination*, sont apparentés aux réactions standards de substitution électrophile aromatique (SEAr) et de couplage croisé de Heck (dit type Heck). Le premier mode consiste en la mobilisation complète des électrons par le complexe ‘PdArX’ issu de l’addition oxydante jusqu’à la formation d’un intermédiaire de Wheland chargé positivement. Il est donc susceptible d’être opérant avec les hétérocycles les plus électro-enrichis, typiquement l’indole, le furane, le pyrrole et éventuellement l’imidazole. Il faut noter toutefois que malgré les nombreux indices expérimentaux apportés en faveur de ce mode de métallation électrophile, en particulier en série indolique avec des études cinétiques impliquant des substrats électro-appauvris et électro-enrichis (diagramme de Hammett),¹³² aucune étude théorique par calculs DFT n’a permis d’identifier un intermédiaire de Wheland dans les réactions de fonctionnalisation directe d’hétérocycles.

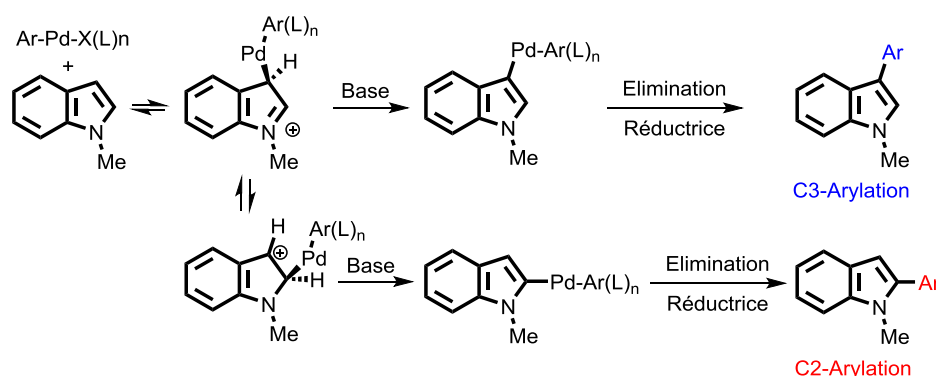


Schéma 54 : Palladation de type Heck proposée par le groupe de Lemaire

¹²⁸ Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.

¹²⁹ Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173.

¹³⁰ Rossi, R.; Bellina, B. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 774.

¹³¹ Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 630.

¹³² Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050.

La palladation de type Heck a été souvent proposée par le groupe de Lemaire dans une étude originale d'arylation directe du benzothiophène.¹³³ Depuis, ce mode de métallation a été très peu évoqué notamment lors de l'étude d'ouverture d'espace chimique en série 3-carboxythiophène par l'équipe de Sharp et plus récemment pour l'arylation non usuelle de la position 3 des furane et thiophène par les groupes d'Itami et Studer.^{134,135,136}

Par ailleurs, Snieckus a également retenu ce mode de métallation en série imidazolopyrazine après avoir éliminé les autres modes de palladation (Schéma 55).¹³⁷

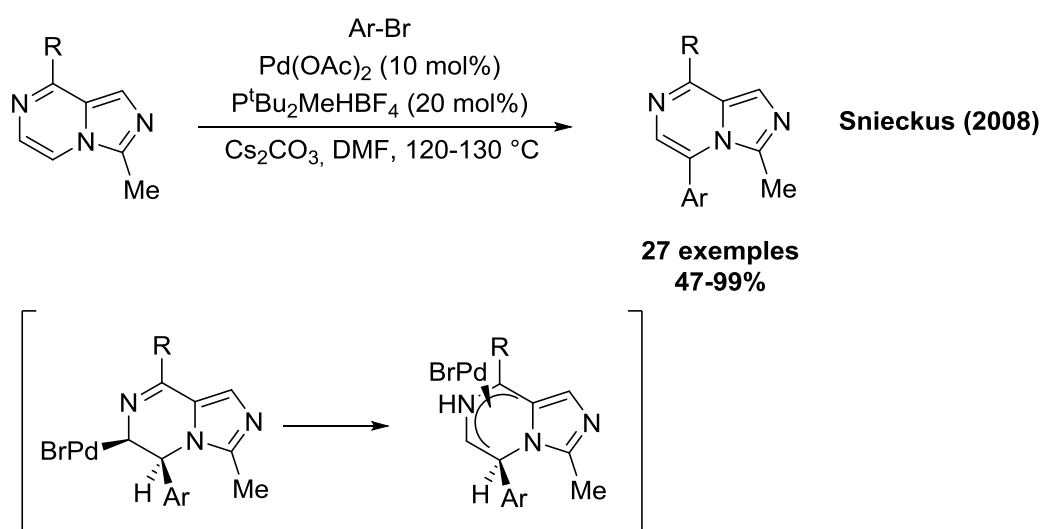


Schéma 55 : Fonctionnalisation C-H par carbopalladation d'imidazolopyrazine évoqué par l'équipe de Snieckus

Ces deux premiers modes ont souvent été historiquement privilégiés faute d'étude mécanistique approfondie jusqu'à la rationalisation au cours de l'année 2005 du mode de métallation-déprotonation concertée (MDC). C'est un mode relatif à la « métathèse de liaison σ » et il consiste en une interaction du palladium concomitante à une attaque intra- ou intermoléculaire d'un ligand ou plus, de façon plus efficace d'une base (typiquement acétate ou carbonate) (Figure 42). Les deux réactions d'étude préliminaire et de mise en évidence du mode MDC proposées par les équipes de K. Fagnou et A. Echavarren sont présentées dans le schéma 56. Ainsi, en vue d'expliquer la sélectivité de l'arylation directe sur des noyaux

¹³³ (a) Fournier Dit Chabert, J.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 1829; (b) Fournier Dit Chabert, J.; Joucla, L.; David, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3221; David, E.; Pellet-Rostaing, S.; Fournier Dit Chabert, J.; Lemaire, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3569.

¹³⁴ Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 301.

¹³⁵ Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.

¹³⁶ Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2387.

¹³⁷ Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923.

aromatiques π -déficitaires, le mode de MDC a été proposé. Il a été démontré que l'utilisation d'une base carbonatée est primordiale car elle permet de diminuer l'énergie d'activation de ce processus de métallation- déprotonation concertée par rapport à un atome de brome.^{138,139,140}

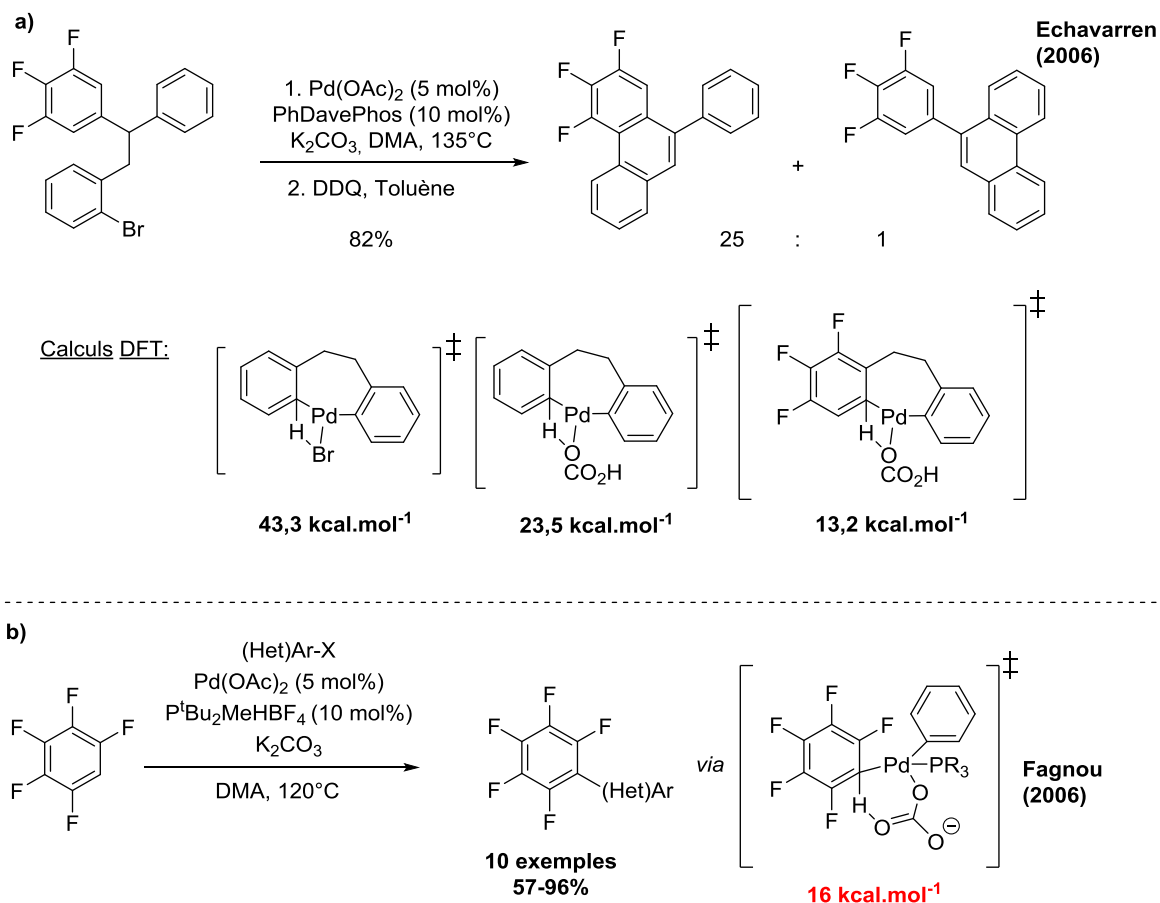


Schéma 56 : Etudes préliminaires des équipes de K. Fagnou et A. Echavarren de mise en évidence expérimentales du mode MDC

Par la suite, associé initialement au Professeur K. Fagnou, disparu en 2009, S. Gorelsky a poursuivi la démonstration en réalisant une étude systématique d'évaluation de l'activation MDC sur plusieurs classes d'hétérocycles (Figure 44). Elles démontrent clairement que le mode MDC sous activation palladié est très polyvalent, les énergies obtenues pour une très grande majorité des hétérocycles autorisent la réaction dans les gammes de température standards (ambiante à 150°C) et la réaction est viable sur plusieurs sites avec une priorité pour les liaisons C-H possédant la meilleure balance nucléophilie/acidité.^{141,142}

¹³⁸ Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820.

¹³⁹ Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.

¹⁴⁰ Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754.

¹⁴¹ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 658.

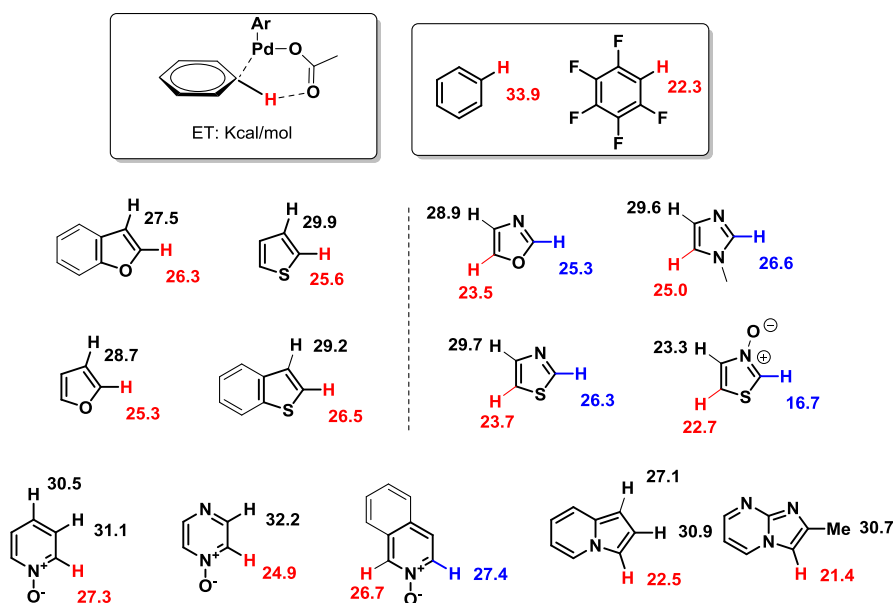


Figure 44 : Evaluation de l'activation MDC sur différents hétérocycles

En outre, de façon fondamentale, cette méthodologie a permis d'élargir l'espace chimique de fonctionnalisation moléculaire aux sites non métallophiles⁹⁸ en mettant à profit la diversité des modes de déprotonation catalytiques aux contraintes stéréo-électroniques variées.

Le dernier mode carbanionique a été très tôt évoqué pour la première fois par l'équipe de Miura en 1998 afin d'expliquer les pertes de sélectivité en position C5-H obtenue sous assistance de l'acétate ou le carbonate de potassium au profit des sites les plus acides en série oxazole et thiazole lors de l'emploi d'une base plus forte, le Cs_2CO_3 .¹²⁵

Depuis ces travaux pionniers, plusieurs méthodologies d'arylation sélective de 1,3-diazoles sélectives de la position 2 ont été produites sachant que le site C5-H est privilégié dans les réactions MDC. En particulier les équipes de Strotman/Chobanian, de Sames et notre équipe ont proposé trois méthodologies d'arylation orthogonales des positions C2-H et C5-H de l'oxazole, des 4-carboxy-oxa(thia)zole et le (N)-SEM imidazole en utilisant les deux modes carbanionique et MDC respectivement.^{143,144,145}

Toutefois, ce mode de métallation n'a à ce jour fait l'objet d'aucune étude théorique approfondie. En effet, la génération d'un carbanion vrai issu de l'addition oxydante a été

¹⁴² Gorelsky, S. I. *Organometallics*, **2012**, 31, 794.

¹⁴³ Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; He, J.; Wilson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3578.

¹⁴⁴ Touré, B. B.; Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1979.

¹⁴⁵ Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450.

proposée. Dans ce contexte, notre laboratoire a mis à profit la méthodologie d'arylation orthogonale en série 4-carboxyoxa(thia)zoles avec iodo-, bromo- et chloroarènes pour mettre à jour l'étape clé préliminaire du mode de métallation carbanionique qui repose sur une interaction de complexe PdArX avec l'atome des noyaux oxazole ou thiazole (Schéma 57).

Une étude théorique récente réalisée en collaboration avec le Professeur Vincent Gandon de l'université VI de l'ICMM a permis d'identifier un chemin réactionnel de C2-palladation à partir d'un pré-complexe (*N*)-oxa(thia)zole-PdAr(CO₃⁻ ou Cl). Il confirme notre hypothèse d'un développement d'une charge négative sur le carbone C2 par attaque interne ou externe de la base stabilisée par le déplacement du palladium en position C2 pour conduire au complexe PdAr(oxa(thia)zol-2-yl).

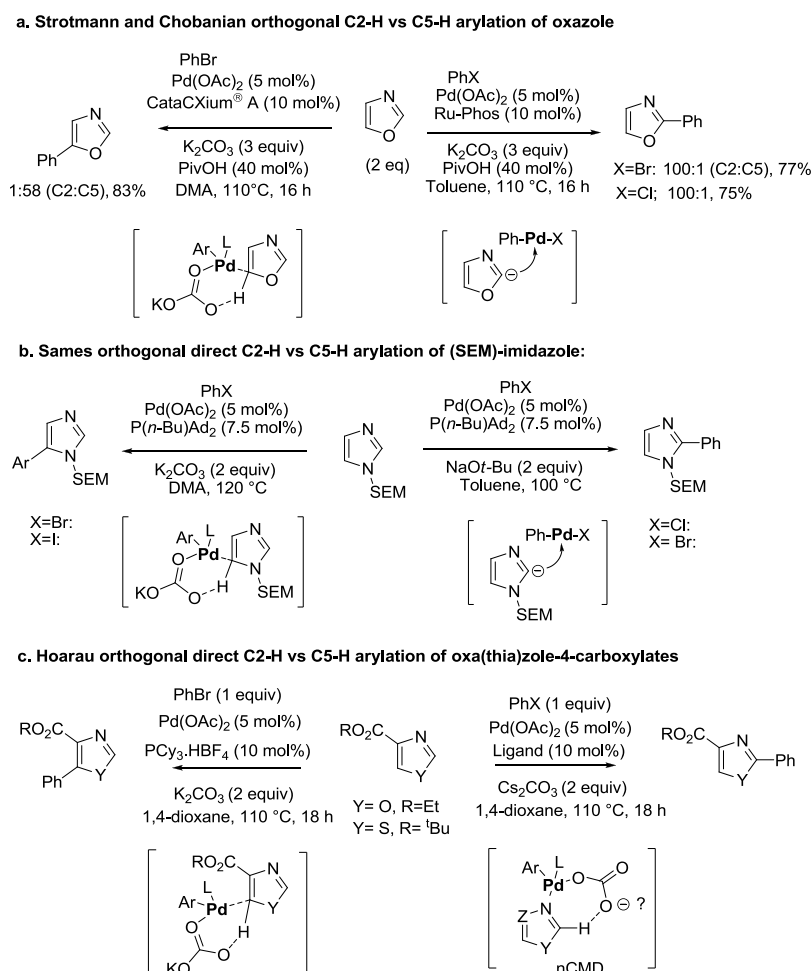


Schéma 57 : Arylation orthogonale de la position 2 versus la position 5 sur différents hétérocycles aromatiques à 5 chaînons

b. Présentation de couplage croisé catalytique pallado-catalysé d'hétérocycles avec les dérivés halogénés assisté par le cuivre (I)

Au cours de la même étude ayant mis en évidence que les conditions basiques plus fortes conduisaient à davantage d'arylation en position C2-H des oxazole, thiazole et imidazole, Miura et ses collaborateurs ont également remarqué que l'emploi du cuivre permettait de renforcer voire spécifier davantage encore la réaction sur le site C2-H le plus acide. Les auteurs soupçonnent que la co-catalyse au cuivre permettrait de favoriser le processus carbanionique en évoquant la génération d'un intermédiaire hétéroarylcuivre.

Par la suite, la catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) sera privilégiée pour cibler l'arylation directe des hétérocycles sur la position la plus acides.^{146,147,148,149,150,151,152}

De façon analogue au couplage croisé standard, un intermédiaire hétéroarylcuivre est généré comme agent de transmétallation dans un cycle catalytique d'activation du dérivé halogéné du palladium.

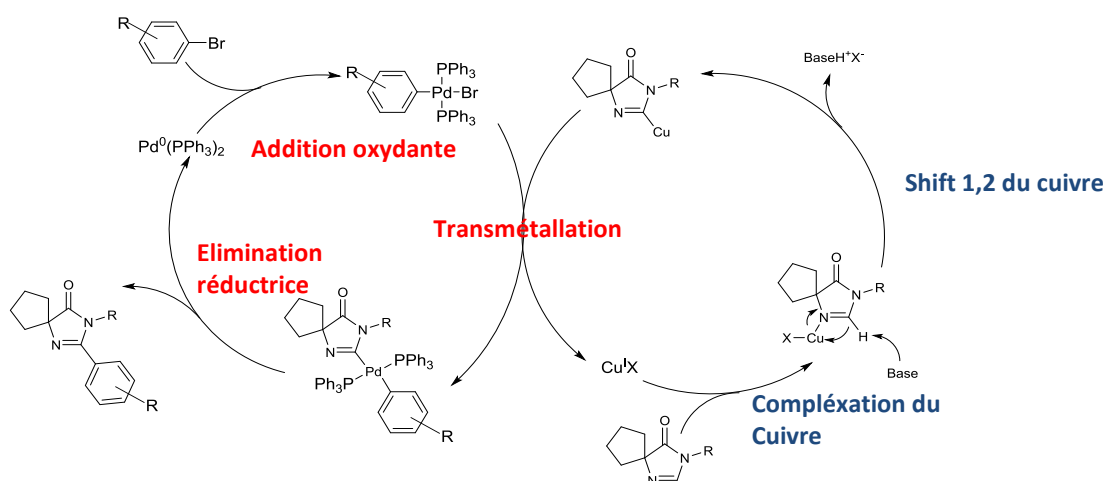


Schéma 58 : Cycle de catalyse bis-métallique

A titre de démonstration, à ce jour, les équipes de Daugulis et de Cazin ont isolé l'intermédiaire 1,3-diazolylcuivre pour le remettre en réaction avec la Pd(0) et le dérivé halogéné.^{153,146}

¹⁴⁶ Lesieur, M.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8927.

¹⁴⁷ Demory, E.; Farran, D.; Baptiste, B.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7901.

¹⁴⁸ Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674.

¹⁴⁹ Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1700.

¹⁵⁰ Wang, Z.; Li, K.; Zhao, D.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5365.

¹⁵¹ Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1970.

¹⁵² Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

Par ailleurs, de façon intéressante, Daugulis a proposé une réaction d'arylation directe de 1,3-diazole à l'aide de tertio-butylate de cuivre sans catalyse au palladium. Dans ce cas le couplage est obtenu par une séquence cupratation/déprotonation, addition oxydante de dérivé halogéné et élimination réductrice.^{153,154}

A ce jour, deux voies principales de cupratation des sites acides des hétérocycles ont été proposées. L'équipe de Bellina/Rossi retient l'hypothèse d'une interaction préalable du cuivre avec l'hétérocycle qui permettrait d'accroître considérablement l'acidité du proton adjacent.¹⁵⁵

A titre de démonstration expérimentale, l'arylation de l'imidazole a été réalisée sous catalyse Pd(0)/Cu(I) sans base dans le DMF à haute température, ce dernier pouvant jouer le rôle de base. Concernant par contre l'emploi de tertio-butylate de cuivre, l'équipe de Lin a proposé une cupratation par métallation-déprotonation concertée (MDC) et les énergies d'activation correspondantes ont été calculées par DFT sur une gamme de 1,3-diazole.¹⁵⁶

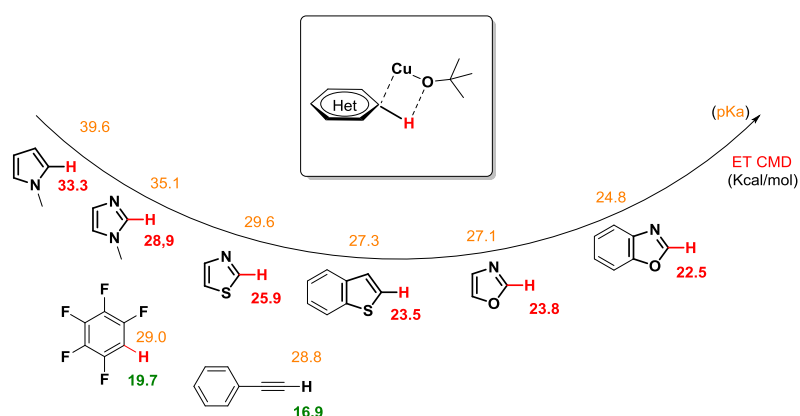


Schéma 59 : Calcul par DFT des énergies d'activation de la cupratation par MDC de différents hétérocycles

¹⁵³ Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185.

¹⁵⁴ Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404.

¹⁵⁵ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774.

¹⁵⁶ Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics*, **2012**, 31, 560.

2. Etude bibliographique de la fonctionnalisation directe métallo-catalysée du système *N*-acylamidine d'hétérocycles.

Les travaux de ma thèse ont été axés sur les premières études de réactions de fonctionnalisation directe du système *N*-acylamidine des imidazolones dans un contexte général où seuls quelques exemples de cette réaction ont été reportés dans les séries quinazolinones et pyrimidinones structurellement apparentées que nous allons exposer dans ce paragraphe.

Les premières réactions d'arylation directe d'un système *N*-acylamidine ont été décrites par l'équipe d'Harayama en 2003. Ils ont porté sur une construction originale du squelette de la Luotonine A, produit naturel aux propriétés cytotoxiques obtenu par couplage bis-arylique intramoléculaire des deux unités hétérocycliques, la bromoisoquinoléine et la quinazolinone à l'aide d'une réaction d'arylation directe pallado-catalysée de type C-H/C-X.¹⁵⁷ Cette même méthodologie a été appliquée pour l'élaboration d'un autre produit naturel aux propriétés anti-inflammatoires, la Rutaecarpine.¹⁵⁸ En 2007, l'équipe d'Herr a développé la synthèse des dérivés de Luotonine à partir des dérivés chlorés correspondants par réaction de C-H arylation intramoléculaire (Schéma 60).¹⁵⁹

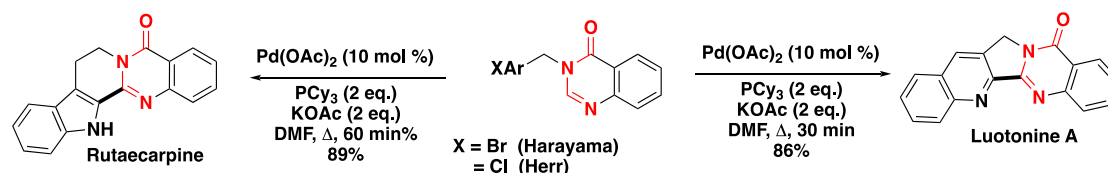


Schéma 60: Synthèse totale de la Rutaecarpine et de la Luotonine A par arylation directe intramoléculaire de type C-H/C-X

Par la suite, la première réaction d'arylation intermoléculaire de la quinazolinone avec le 2-chloro-3-formylaldol a été proposé par l'équipe de Kusurkar en 2013 pour la synthèse d'un alcaloïde cytotoxique, la Bouchardatine.¹⁶⁰ De façon intéressante, la réaction a été effectuée avec succès sans protection du site N-H acide de la quinazolinone (Schéma 61).

¹⁵⁷ Harayama, T.; Morikami, Y.; Shigeta, Y.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Synlett*, **2003**, 6, 847.

¹⁵⁸ Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10645.

¹⁵⁹ Nacro, K.; Zha, C.; Guzzo, P. R.; Herr, R. J.; Peace, D.; Friedrich, T. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 4237.

¹⁶⁰ Naik, N. H.; Urmode, T. D.; Sikder, A.; Kusurkar, R. S. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 1112.

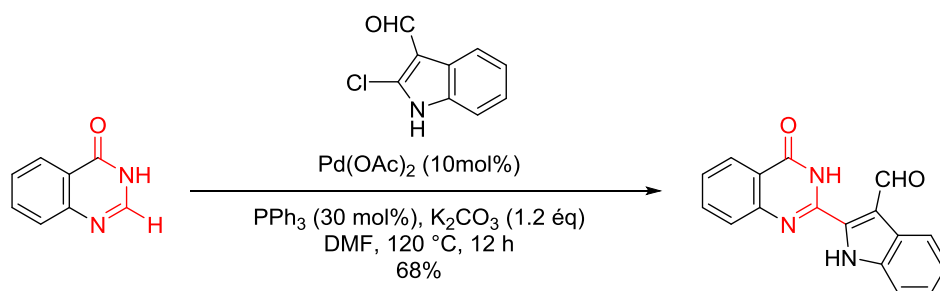


Schéma 61 : Synthèse de la Bouchardatine par arylation directe intramoléculaire sur le noyau quinazolinone

Au cours du développement de nos travaux en série imidazolone sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) que nous allons exposer dans le détail dans la suite du manuscrit, une nouvelle étude générale d'arylation directe des quinazolinones avec des dérivés halogénés a été conduite au sein de l'équipe de recherche avec le Pr Thierry Besson et le Dr Corinne Fruit dans la cadre d'un projet de chimie pharmaceutique.^{161,162}

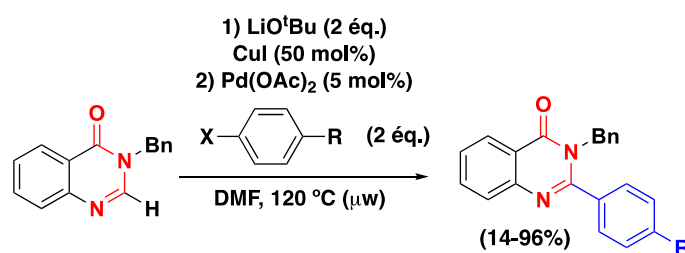


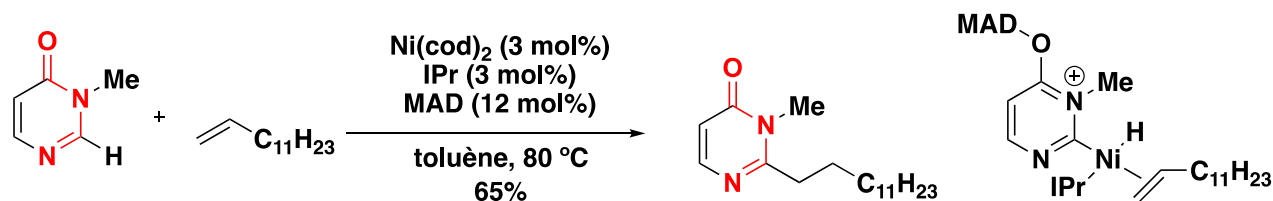
Schéma 62 : Arylation directe de quinazolinones sous irradiation micro-ondes

Concernant le noyau pyrimidinone, l'équipe de Tamura a reporté l'unique réaction d'alkylation directe du système *N*-acylamidine catalysée par le Ni(0). Il s'agit d'une réaction d'hydro-hétéroarylation d'alcène via l'insertion oxydante de Ni(0) dans la liaison C2-H du système *N*-acylamidine de la pyrimidinone temporairement aromatisée à l'aide d'un sel d'aluminium.¹⁶³

¹⁶¹ Laclef, S.; Harari, M.; Godeau, J.; Schmitz-Afonso, I.; Bischoff, L.; Hoarau, C.; Levacher, V.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1700.

¹⁶² Besson, T.; Fruit, C.; Laclef, S.; Godeau, J.; Deau, E.; Harari, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7705.

¹⁶³ Tamura, R.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5679.



MAD = (2,6-^tBu_{2,4}-Me-C₆H₂O)₂AlMe
 IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene

Schéma 63 : Alkylation de la liaison C2-H de la pyrimidinone temporairement aromatisée à l'aide d'un sel d'aluminium

3. Conclusion

La C-H activation permet de générer de la complexité moléculaire de façon plus convergente en évitant la préparation d'espèces organométalliques au préalable.

Si, comme pour de nombreux couplages, une atmosphère inerte est requise, les précautions de manipulations des différents réactifs sont moins draconiennes et les réactions, faciles à mettre en œuvre. En effet, puisque les différents réactifs ne présentent pas d'incompatibilités fonctionnelles, tous peuvent être directement chargés dans le récipient de réaction (ballon, tube scellé...).

Enfin, même si l'économie d'atomes n'est pas maximale, le procédé est bien plus « propre » et génère peu de déchets. Ceci laisse présager d'un important intérêt en termes d'applications, en particulier pour les industriels.

II. Etude bibliographique des réactions de fonctionnalisation directe de la liaison C-H catalysés par le palladium d'hétérocycles non aromatiques

Alors qu'il existe des milliers d'exemples de méthodologies traitant de la fonctionnalisation directe, catalysé par le palladium, de la liaison C-H d'hétérocycles aromatiques dans la bibliographie, il n'existe que quatre exemples en ce qui concerne les hétérocycles non

aromatiques. Cela montre que l'étude et le développement de réaction de fonctionnalisation directe de la liaison C-H de nouveaux hétérocycles non aromatiques sont très intéressants et très importants. Notamment sur les hétérocycles non aromatiques que sont les imidazolones. Nous allons voir les conditions réactionnelles décrites à d'autres hétérocycles non aromatiques déjà existantes, toutes ces études sont très récentes et ont moins de 5 ans.

III. Développement d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe de la liaison C-H, Pd/Cu-catalysé, de spiroimidazolones et d'imidazolones 2-H-4-arylidènes

1. Contexte général

Dans l'introduction générale de ce manuscrit, nous avons montré le contexte général des imidazolones et nous avons vu que le développement de nouvelles méthodes de fonctionnalisation tardive en position 2 est très important et peu reporté dans la bibliographie. En effet, la variation rapide du groupe fonctionnel en position 2 permet l'obtention de nouvelles imidazolones aux propriétés biologiques ou photophysiques différentes et plus ou moins intéressantes selon les groupements.

Contrairement à l'imidazole, hétérocycle aromatique le plus proche structurellement de l'imidazolone, les réactions de couplages-croisés conventionnelles par des métaux de transitions sont très peu appropriées à cause de la difficulté d'accès à l'imidazolone 2-métallé ou 2-halogéné requise pour cette réaction. A notre connaissance, seulement un couplage-croisé de 2-methylthio-imidazolone a été reporté.¹⁶⁴

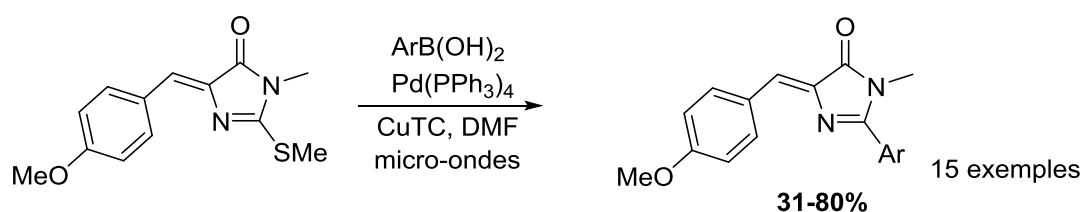


Schéma 64 : Couplage de 2-methylthio-imidazolone

¹⁶⁴ (a) Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, 25 ; (b) Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouet, A. *Synthesis* **2011**, 3649.

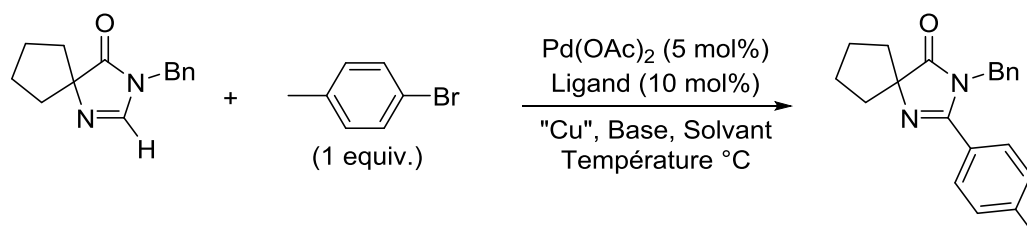
Dans ce contexte, la découverte d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'imidazolones est particulièrement importante et utile. Dans cette partie du manuscrit nous développerons la méthodologie de fonctionnalisation directe de la liaison C-H de spiroimidazolones puis d'imidazolones fluorescentes.

2. Fonctionnalisation directe de la liaison C-H de spiroimidazolones

a. Résultats et discussions de l'arylation directe

Nous avons commencé à explorer le couplage direct des 4,4'-cyclopentylimidazolones avec le 4-bromotoluène. Dans les conditions de Bellina sous bis-catalyse au palladium/cuivre, sans assistance de base ni de ligand, nous n'observons aucune réaction (tableau 14, entrée 1). L'utilisation de carbonate de césium en tant que base conduit au produit désiré avec un rendement isolé de 45% (tableau 1, entrée 2). La réaction devient efficace en utilisant le DBU comme base, et la conversion totale de l'imidazolone est obtenue avec l'utilisation de PPh₃ comme ligand (tableau 1, entrée 9). L'utilisation de ligands plus riche en électrons comme la tri-*tert*-butylphosphine ou la tri-cyclohexylphosphine ne donne pas de bons rendements (tableau 14, entrées 6 et 8).

Tableau 14 : C-H arylation pallado-catalysée de *N*-benzyl-4,4'-cyclopentylimidazolone **1a** le 4-bromotoluène **2A**



Entrée	Base	Ligand	« Cu »	Solvant	Température (°C)	Rendement isolé (%)
1	–	–	CuI (1 eq)	DMF	130	5
2	Cs ₂ CO ₃ (2 eq)	–	CuI (1 eq)	DMF	130	45
3	K ₂ CO ₃ (2 eq)	–	CuI (1 eq)	DMF	130	63
4	DBU (2 eq)	–	CuI (1 eq)	DMF	130	65
5	DBU (2 eq)	CyJohnPhos	CuI (1 eq)	DMF	130	31
6	DBU (2 eq)	PCy ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	44
7	DBU (2 eq)	TTBP	CuI (1 eq)	DMF	130	0
8	DBU (2 eq)	P _t Bu	CuI (1 eq)	DMF	130	27
9	DBU (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	92
10	K ₂ CO ₃ (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	73
11	Cs ₂ CO ₃ (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	81
12	KOAc (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	72
13	K ₃ PO ₄ (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	55
14	CsF (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	130	68
15	DBU (2 eq)	PPh ₃	–	DMF	130	0
16	KOAc (2 eq)	PPh ₃	–	DMF	130	0
17	Cs ₂ CO ₃ (2 eq)	PPh ₃	–	DMF	130	55
18	DBU (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	110	92
19	DBU (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	DMF	90	60
20	DBU (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	Dioxane	110	23
21	DBU (2 eq)	PPh ₃	CuI (1 eq)	MeCN	110	80
22	DBU (1 eq)	PPh₃	CuI (1 eq)	DMF	110	92

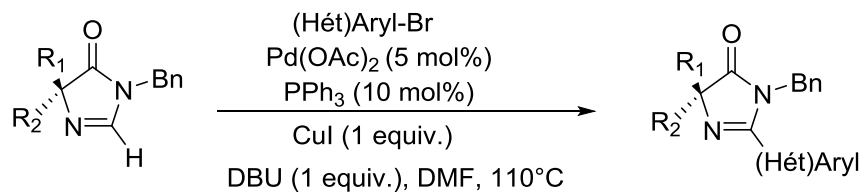
La mono-catalyse au palladium, sans cuivre, ne donne pas de bons résultats avec des bases organiques (tableau 14, entrée 15) ou acétate (tableau 14, entrée 16) mais fonctionne moyennement avec un rendement de 55% avec l'utilisation de base carbonaté comme le carbonate de césium (tableau 14, entrée 17). La réaction donne de meilleurs résultats avec l'augmentation de la polarité du solvant, comme le montre les entrées 18, 20 et 21.

De manière intéressante la réaction demeure hautement efficace en diminuant la température à 110°C et avec un seul équivalent de base (tableau 14, entrée 22).

Nous avons ensuite appliqué les conditions optimisées sur différents halogénures d'(hétéro)aryles (Tableau 15). Le rendement de la réaction est faiblement impacté par les effets électroniques et des positions des substituants sur le cycle aromatique, toutefois un groupe donneur comme le 4-méthoxy donne un rendement plus faible à cause d'un transfert de phényle compétitif à partir de PPh₃. Les imidazolones 2-arylées 3aC-J portant des fonctions trifluorométhyl, cyano, fluoro et acetamido ont été isolées avec de très bons rendements.

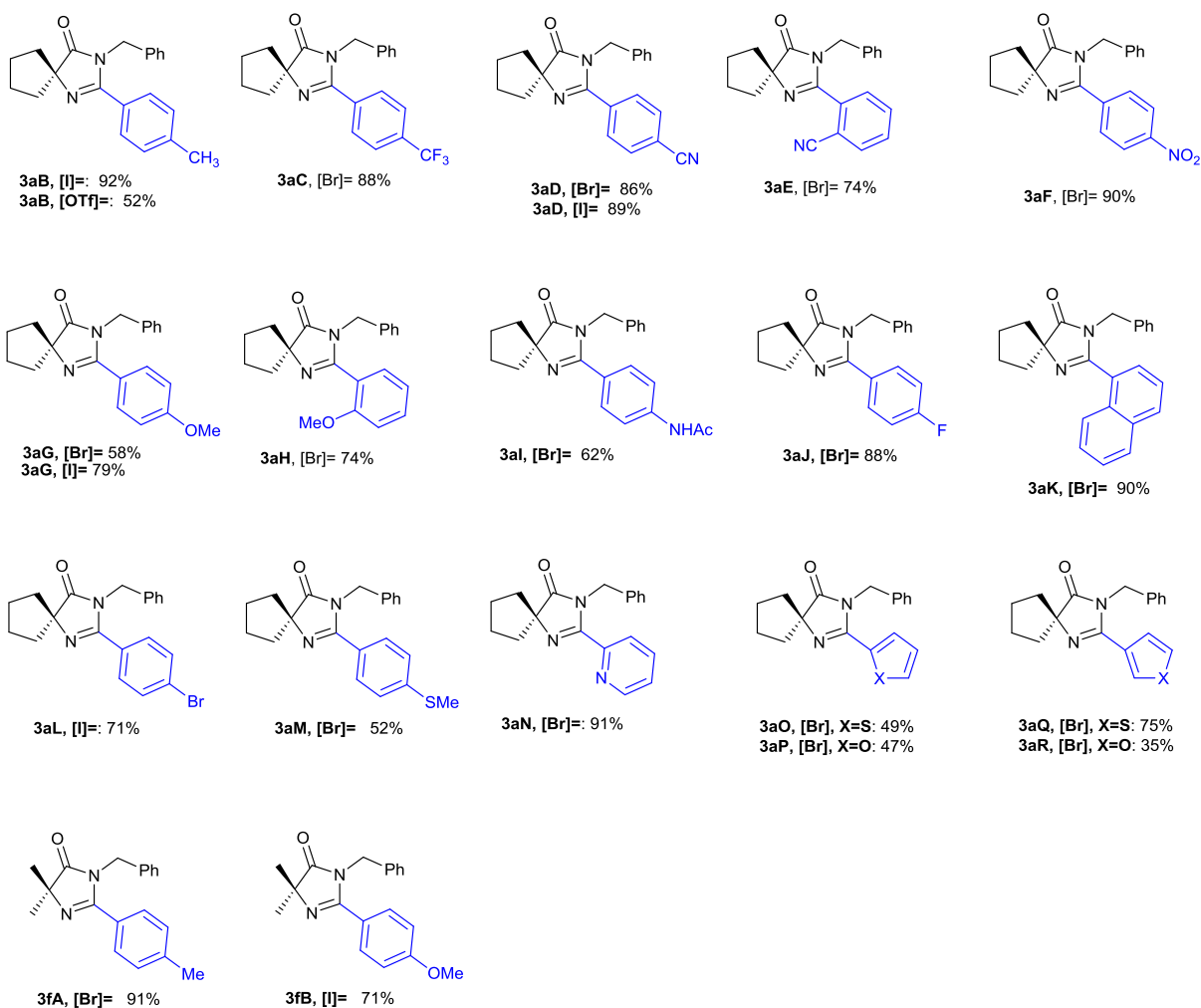
La procédure fonctionne aussi avec des iodures d'aryles pour obtenir les imidazolones 2 arylées 3aB, 3aD et 3aG avec des rendements similaires voire meilleurs que ceux obtenus avec les bromures d'aryles correspondants. En outre, la réaction avec le 4-iodobromobenzène procède avec une grande sélectivité pour donner l'imidazolone 3aL avec un bon rendement.

Tableau 15 : C-H arylation directe d'imidazolones 4,4'-disubstituées **3a,f** avec des halogénures d'(Hétéro)aryles.



R₁, R₂ = Cyclopentyle : 3a
R₁, R₂ = Me : 3f

R₁, R₂ = Cyclopentyle : 3aX
R₁, R₂ = Me : 3fX

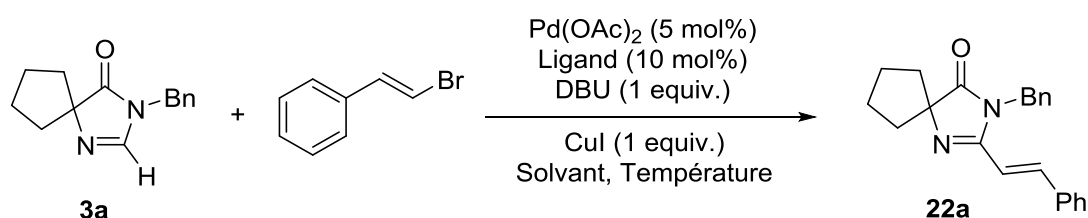


b. Résultats et discussions de l'alcénylation directe

Dans le but d'élargir le champ d'application de cette méthodologie, nous nous sommes concentrés sur l'alcénylation directe de la liaison C-H avec des halogénures vinyliques. De manière intéressante, la C-H alcénylation directe de **3a** avec l'isomère (E) du 2-bromostyrene a été réalisée en appliquant les conditions optimisées du protocole de C-H arylation. Malheureusement la 2-styrenylimidazolone **22a** a été isolée avec un rendement très faible de 12% à cause du faible taux de conversion de la réaction.

Le changement de solvant du DMF vers le toluène accompagné du changement de ligand de PPh_3 vers le $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ a donné l'imidazolone **22a** avec un très bon rendement isolé de 73%. Une réactivité similaire a été observée en utilisant le palladacycle d'Herrmann-Beller fraîchement préparé, ce qui montrerait que l'alcénylation directe de la liaison C-H procède avec ce pré-catalyseur formé par la réaction de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ dans le toluène à 80°C .

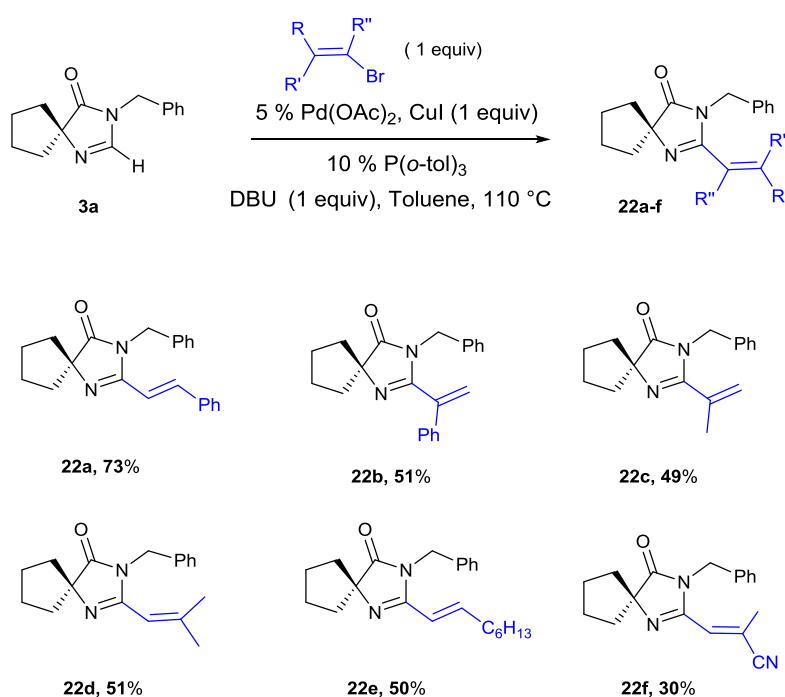
Tableau 16 : Optimisation des conditions d'alcénylation directe d'imidazolones 4,4'-disubstituées avec des bromures vinyliques.



Entrée	Ligand	Solvant	Température (°C)	Rendement isolé (%)
1	PPh_3	DMF	130	12
2	PCy_3	DMF	130	0
3	PPh_3	DMF	110	21
4	PPh_3	DMF	90	16
5	$\text{P}(p\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$	DMF	110	28
6	$\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$	DMF	110	41
7	$\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$	MeCN	110	54
8	$\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$	Toluène	110	73

Les conditions réactionnelles d'alcénylation directe étant au point, nous avons testé différents halogénures de vinyles. Plusieurs bromoalcènes ont été couplés avec succès avec **3a**, pour donner les imidazolones **22a-e** avec des rendements corrects. L'éventail d'applications a été finalement complété par la production innovante de l'imidazolone **22f** car l'introduction d'une fonction acrylamide en position 2 donne de nouvelles opportunités de diversité fonctionnelle. Il est intéressant de noter que la C-H alcénylation directe de **3a** demeure efficace malgré l'effet stérique lorsque le partenaire de couplage utilisé est le 1-bromostyrene et on obtient 51% de rendement isolé pour la molécule **22b**.

Tableau 17 : Alcénylation directe de la liaison C-H de 4,4'-cyclopentylimidazolone



c. Application à la synthèse d'un inhibiteur de FAS

Dans le contexte actuel de recherches de nouveaux médicaments pour le traitement de cancers, nous avons utilisé notre méthodologie pour synthétiser une molécule faisant partie d'une série de molécules brevetées récemment, décrites en tant qu'inhibiteurs de FAS. Dans l'introduction générale de ce manuscrit est décrit l'activité de cet inhibiteur ainsi que sa voie de synthèse.

Nous avons imaginé la synthèse de la cible en 2 étapes à partir de la 2-H-4,4'-cyclopentylimidazolone possédant une 4-pyridine sur l'azote. La première étape est une arylation directe de la position 2 dans nos conditions précédemment développées avec comme partenaire halogéné le iodo-bromo-phényle. L'imidazolone 2-arylé **23** est obtenue avec un très bon rendement de 62% (Schéma 65).

La molécule cible possède un groupement pipéridine, nous avons donc l'intention de réduire directement la pyridine présente sur l'imidazolone **23** en pipéridine. Nous avons imaginé tout d'abord activé la pyridine en méthyl pyridinium par traitement avec de l'iodure de méthyle. Cette étape est sélective de l'azote de la pyridine. Puis par traitement par de l'oxyde de platine en présence d'hydrogène nous pensions réduire le pyridinium en pipéridine. Or dans ces conditions de réaction, nous avons obtenu exclusivement l'imidazolone débenzylé **24**. Cette dernière est aussi importante car elle peut être utilisée comme intermédiaire pour préparer rapidement et par simple *N*-alkylation une large variété d'imidazolones biologiquement actives.

Pour atteindre notre cible initiale, nous avons réduit le sel de pyridinium intermédiaire par une double réduction classique avec du borohydrure de sodium, suivie d'une dihydrogénation de la double liaison restante sous catalyse au PtO₂. L'inhibiteur de FAS **25** a été ainsi obtenu avec un rendement isolé de 53% sur les 3 étapes.

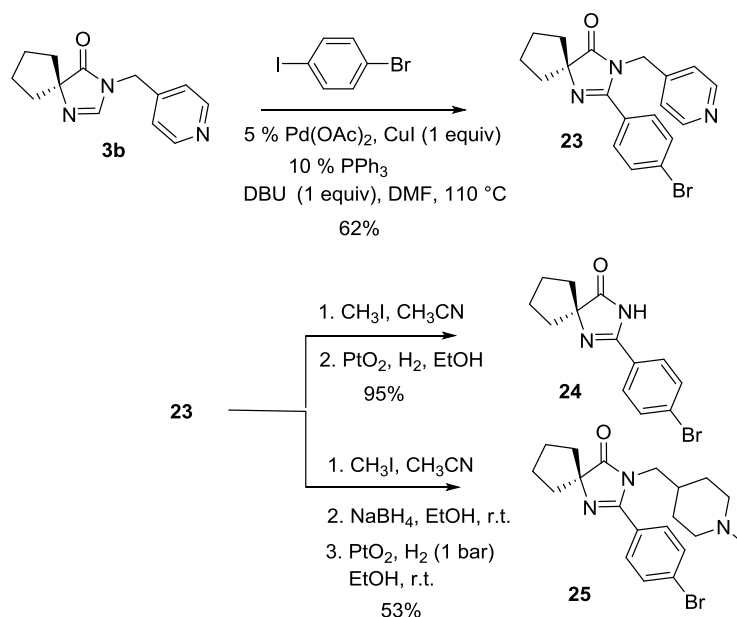


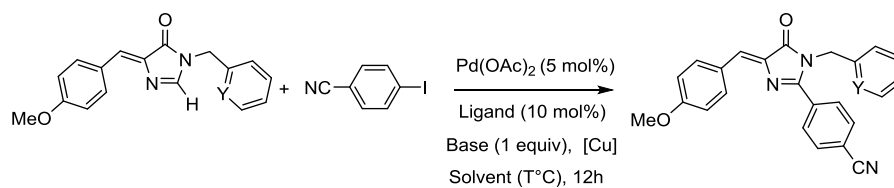
Schéma 65 : Accès innovant à un inhibiteur de FAS.

3. Fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'imidazolones 2-H-4-arylidènes

a. Résultats et discussions de l'arylation directe

Nous basant sur les connaissances acquises lors de nos précédents travaux sur la fonctionnalisation directe de la liaison C-H des spiroimidazolones, nous nous sommes dirigés rapidement vers le même système de bis-catalyse. Le tableau 18 rassemble les réactions ayant conduit à l'optimisation de l'arylation directe.

Tableau 18 : Conditions de réaction optimisées pour l'arylation directe de la liaison C2-H



Entrée	Y	Base	[Cu] (equiv.)	Ligand	Solvant (T°C)	Rendement isolé (%)
1	CH	DBU	CuI (1)	PPh ₃	DMF (130°C)	15
2	CH	DBU	CuI (1)	Phen	DMF (130°C)	13
3	CH	DBU	CuI (1)	PPh ₃	MeCN (110°C)	13
4	CH	DBU	CuI (1)	PPh ₃	Toluène (120°C)	16
5	CH	Cs ₂ CO ₃	CuI (1)	PPh ₃	DMF (130°C)	11
5	CH	KOAc	CuI (1)	PPh ₃	DMF (130°C)	10
6	N	DBU	CuI (1)	PPh ₃	DMF (130°C)	78
7	N	DBU	CuI (1)	PPh ₃	MeCN (110°C)	44
8	N	DBU	CuI (1)	PPh ₃	Toluène (120°C)	56
9	N	DBU	CuI (1)	PCy ₃	DMF (130°C)	56
10	N	DBU	CuI (1)	dppe	DMF (130°C)	32
11	N	DBU	CuBr.DMS (1)	PPh₃	DMF (130°C)	86
12	N	DBU	CuBr.DMS (1)	PPh ₃	DMF (110°C)	71
13	N	DBU	CuBr.DMS (1)	PPh ₃	DMF (150°C)	81
14	N	DBU	CuBr.DMS (0,5)	PPh ₃	DMF (130°C)	27
15	N	DBU	-	PPh ₃	DMF (130°C)	0

Avec le groupement benzyle sur l'azote de l'imidazolone, nous ne sommes pas parvenus à obtenir un rendement isolé supérieur à 16% malgré tous nos efforts (tableau 18, entrées 1-5). La conversion par rapport au produit de départ semblait pourtant complète. L'une des possibilités est qu'il y a une destruction du produit de départ avant qu'il n'est le temps de réagir pour subir l'arylation. Le phénomène probable est une ouverture du cycle en isonitrile suivie d'une polymérisation à cette température (Schéma 66).

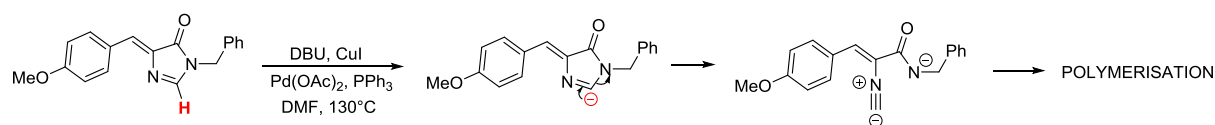


Schéma 66 : Probable ouverture de l'imidazolone en isonitrile suivie d'une polymérisation

Pour pallier à ce problème d'ouverture, nous nous sommes tournés vers l'emploi d'un groupement protecteur picolinyloxy pour stabiliser l'intermédiaire imidazolone-cuivre généré après déprotonation par le DBU (Schéma 67).

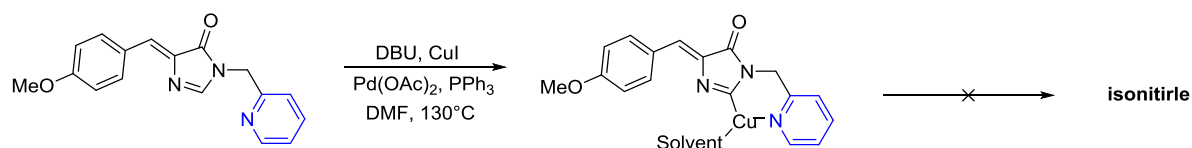


Schéma 67 : Stabilisation de l'intermédiaire après déprotonation par le DBU via une *ortho* pyridine

Les premiers essais ont été concluants, puisqu'un rendement de 78% contre 15% a été obtenu dans des conditions de réactions identiques (tableau 18, entrées 1 et 6). L'utilisation du bromure de cuivre, stabilisé par le diméthylsulfure, permet d'atteindre un rendement isolé de 86% (tableau 18, entrée 11). Une augmentation ou une diminution de température par rapport à 130°C ne permet pas d'obtenir un meilleur rendement et a même l'effet inverse (tableau 18, entrées 12 et 13).

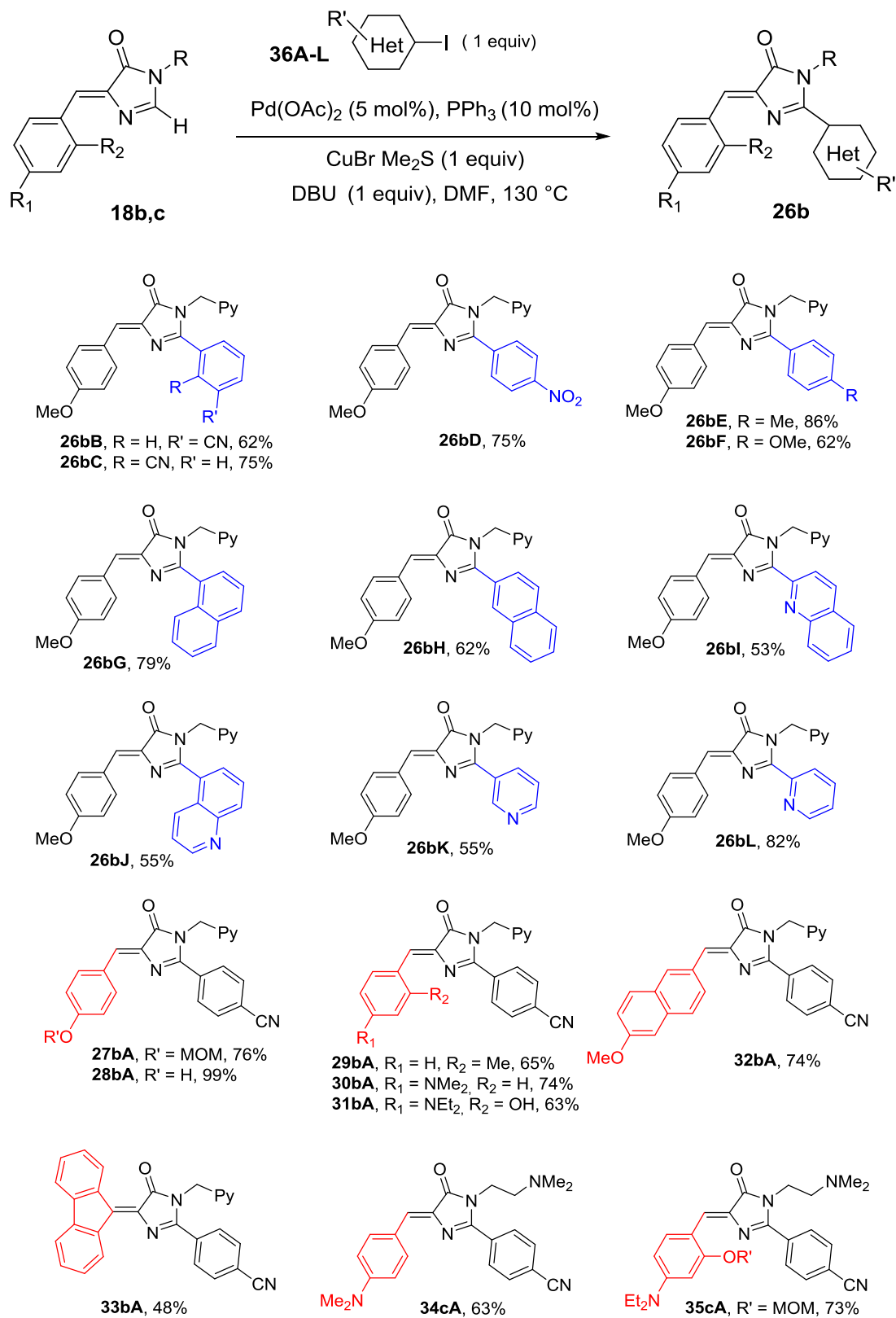
Les conditions d'arylations étant optimisées, le scope de la réaction a été réalisé avec différents halogénures d'(hétéro)aryles **36A-L** (Tableau 19).

La première partie d'arylation directe de la liaison C2-H a été réalisée avec succès en utilisant une grande variété de iodoarènes électroniquement différents **36B-F**, substitués à la fois par des groupes électro-attracteur et électro-donneur, comme les groupes cyano, nitro, méthyl,

méthoxy, situés indifféremment en positions *ortho*, *mé*ta, *para* ainsi qu'avec des halogénures de naphyles **36G-H**.

Les imidazolones 2-arylés-4-benzylidènes **26bB-H** attendues ont été obtenues avec de très bons rendements allant de 62 à 86%. Remarquablement, la procédure demeure hautement efficace lors de couplage de l'imidazolone **18bA** avec différents halogénure d'azines qui sont plus difficiles, comme les 2- et 5-bromoquinolines, ainsi que les 2- et 3-bromopyridines qui donnent les imidazolones 2-azinyl-4-benzylidène **26bI-L** avec de bons rendements entre 53 et 82%. Après ces résultats fructueux, nous avons travaillé sur le développement d'une nouvelle famille d'analogues de la GFP en faisant l'arylation directe de la liaison C2-H d'une série d'imidazolones 4-benzylidène diversement substitué sur sa partie aromatiques (partie en rouge dans le tableau 19). Les différents effets électroniques et stériques introduit sur le système arylidène et la nature des groupes *ortho*-directeur, n'ont pas d'influences sur le bon fonctionnement de l'arylation C2-H des imidazolones 4-benzylidène **18b-c** et les rendements restent très bons.

Tableau 19 : C-H arylation directe de (Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one avec des halogénures d'aryles.



Pour démontrer la versatilité de la méthodologie nous nous sommes concentrés sur la préparation de fluorophores *ortho*-hydroxylé qui sont très recherchés car ils augmentent le rendement quantique du fluorophore. Pour notre plus grand plaisir nous avons pu obtenir l'imidazolone *ortho*-hydroxylé **31bA** avec un bon rendement de 63% grâce à notre méthode. Lors du couplage le groupement protecteur méthoxyméthyl (MOM) initialement présent sur l'imidazolone 2-H se déprotège durant le traitement de la réaction et nous obtenons directement la forme hydroxylée. La procédure fonctionne également très bien avec un groupement *N,N*-diméthylaminoéthyl à la place de la pyridine. En effet, le couplage entre l'iodobenzonitrile et l'imidazolone **18c** donne l'imidazolone arylé **34cA** avec un très bon rendement de 73%.

b. Résultats et discussions de l'alcénylation directe

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la préparation d'analogues du chromophore de la protéine Kaede à travers une alcénylation directe de la liaison C2-H du même substrat utilisé lors de la méthodologie d'arylation directe développé précédemment, avec comme partenaire de couplage un halogénoalcène (Schéma 68).

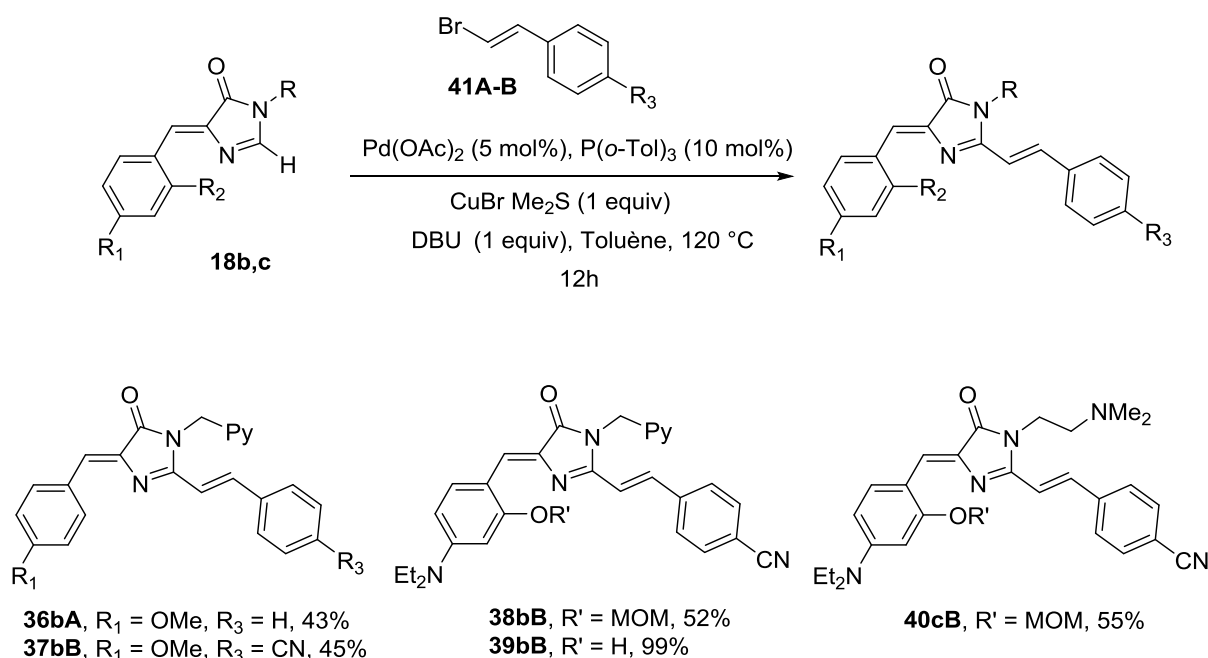


Schéma 68 : Alcénylation directe

En utilisant strictement les mêmes conditions optimisées que pour l'arylation directe, la première réaction entre **18b** et le (*E*)-2-bromostyrène **41A** mène à la production de

l'imidazolone attendue **36bA** avec un rendement de 43%. L'optimisation des conditions nous a menés vers des solvants moins polaires et des températures plus basses pour avoir des conditions plus douces nécessaires pour éviter une trop grande dégradation du produit. Le meilleur solvant est donc le toluène à 120 degrés Celsius pendant 12 heures. Le screening des ligands nous a permis de déterminer que le $P(o\text{-Tol})_3$ était le meilleur ligand pour l'alcénylation directe. Les rendements obtenus sont moyens, allant de 43 à 55%. Nous ne sommes pas parvenus à augmenter les rendements malgré de nombreuses conditions opératoires testées. Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la préparation de deux nouveaux analogues au chromophore de la protéine Kaede, les molécules **38bB** et **40cB**. Elles possèdent un excellent groupement donneur diéthylamino sur la partie arylidène de l'imidazolone ainsi qu'un groupement ortho-hydroxy et possèdent un excellent groupement accepteur avec le nitrile sur la partie acceptrice de la molécule.

c. Alkylation des analogues de Kaede et de la GFP

Selon notre objectif de concevoir une nouvelle classe de fluorophores analogue de la GFP et de Kaede pour des applications en imagerie médicale, nous avons décidé de tester la réactivité des groupements picoline et DMAE avec des agents d'alkylations. Quel que soit la nature du système arylidène, les imidazolones *N*-picolinyl **26bD** et *N*-DMAE **34cA** ont été alkylées avec succès par le diméthyle sulfate pour donner les fluorophores correspondants sous forme de sels **41-43** avec de bons rendements isolés.

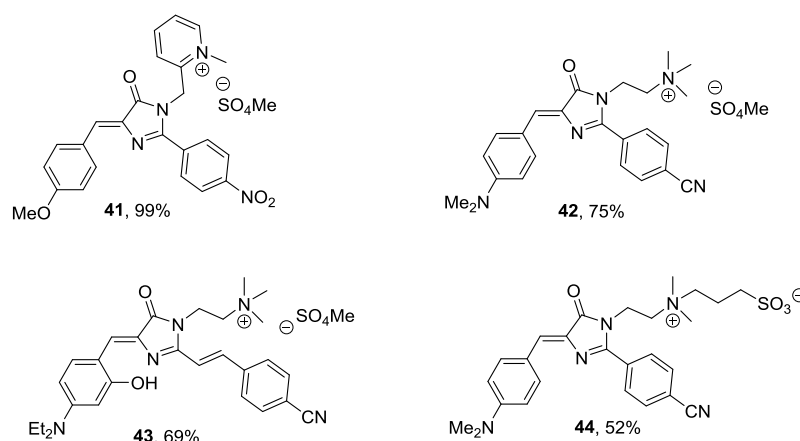


Figure 45 : Préparation de sels en utilisant Me₂SO₄ ou 1,3-propane sultone comme réactifs

Remarquablement, les fonctions phénol libre et *N,N*-diméthylamino ne sont pas touchés lors de la réaction d'alkylation (Figure 45). L'alkylation de l'imidazolone *N*-DMAE **34cA** par la propane sultone donne le sel correspondant **44** avec un bon rendement isolé.

d. Etude des propriétés photophysiques des nouvelles imidazolones analogues des GFP et de Kaede développé par notre méthodologie

Notre méthodologie de fonctionnalisation directe nous a donné accès à une vaste gamme de nouveaux fluorophores que nous avons étudiés. Les propriétés optiques de chaque molécule sont regroupées dans le tableau 20.

Tableau 20 : Propriétés photophysiques des nouveaux fluorophores synthétisés

Composé	$\lambda_{\text{abs,max}}$ [nm]	ϵ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\lambda_{\text{em,max}}$ [nm]	Stokes shift [cm ⁻¹]	Φ_F
26bA	406	22443	543	4984	nd
26bB	397	30923	482	4442	nd
26bC	409	20471	643	8838	nd
26bD	412	21094	642	8695	nd
26bE	398	28566	480	4292	nd
26bG	389	25462	471	4476	nd
26bH	403	31880	487	4364	nd
26bI	423	28549	505	3838	nd
26bJ	391	20729	481	4785	nd
26bK	405	25039	509	5045	nd
26bL	482	26595	549	3905	nd
30bA	482	35179	617	4539	nd
31bA	499	40863	614	3753	0.02
33bA	427	28501	-	-	nd
34cA	477	40648	627	5015	nd
36bA	431	10756	543	4785	nd
37bB	440	21191	565	5028	0.06
38bB	531	41990	681	4148	0.06
39bB	542	23162	666	nd	nd
40cB	534	35264	682	4042	0.06
41	415	21676	641	8496	nd
42	485	33333	622	4541	0.03
44	485	43776	619	4463	0.01

Les fluorophores **26bA-26bL** sont des analogues de la GFP et possèdent tous le même groupement méthoxy comme donneur sur l'arylidène, leur seule différence étant le groupement attracteur en position 2. Nous avons donc pu déterminer les meilleurs groupements attracteurs, ceux qui favorisent le décalage de la longueur d'onde d'émission vers le rouge. Les imidazolones **26bA**, **26bC** et **26bD** montrent les plus grandes longueurs d'ondes d'émission de fluorescence, avec respectivement comme groupes attracteurs des *para*-, *ortho*-cyano et *para*-nitro. Notre choix s'est donc arrêté sur le groupement *para*-cyano.

Une fois le meilleur attracteur choisi, nous nous sommes concentrés sur le meilleur groupement donneur possible. En comparant les imidazolones analogues de la GFP **30bA-34cA** le meilleur donneur s'avère être le groupement 4-diméthylamino. La longueur d'onde d'émission obtenue atteint les 627 nm.

Sans surprise, ce sont les fluorophores analogue de la protéine Kaede **36bA-40cB** qui donnent les meilleures longueurs d'ondes d'émission. En effet, on observe des longueurs d'ondes proches de 700 nm pour les imidazolones **38bB** et **40cB**, ce qui représente les imidazolones émettant le plus loin vers les grandes longueurs d'ondes décrite à ce jour.

Enfin, les données photophysiques des imidazolones alkylées 41-44 montrent que l'alkylation n'affecte en rien la fluorescence par rapport à l'imidazolone non alkylée.

Les longueurs d'ondes obtenues pour les analogues de la protéine Kaede sont excellentes et notamment pour **38bB**. Le rendement quantique atteint 6% ce qui est faible par rapport à d'autres familles de fluorophores, mais dans la famille des imidazolones cela est un excellent résultat, sachant que le rendement quantique moyen d'une imidazolone est de l'ordre de 0.1%.

CONCLUSION GENERALE

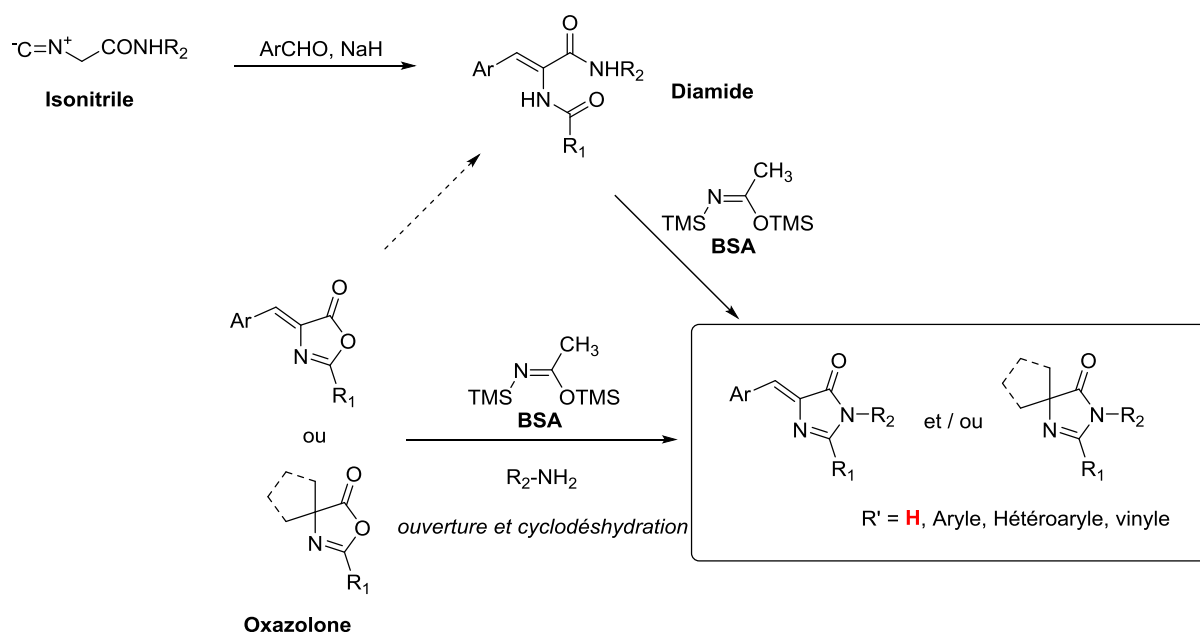
I. Conclusion

Nous avons vu que noyau imidazolone, hétérocycle non aromatique à cinq chaînons, est très présent dans les domaines pharmacologiques et également dans la chimie des matériaux fluorescents. Depuis une dizaine d'années, les imidazolones 4-arylidènes ont fait l'objet de nombreuses publications car ce motif est présent dans des fluorophores tels la « green fluorescent protein » qui a fait l'objet d'un prix Nobel en 2008. Les sondes fluorescentes sont très utilisées afin de suivre des processus biologiques, cependant leur coût reste très onéreux, ils sont disponibles dans de très faibles quantités et la synthèse de sondes « sur-mesure » reste à ce jour un réel défi. En effet, il est important d'avoir de bonnes propriétés photophysiques, un lien d'accroche à la molécule cible et cela implique une fonctionnalisation en amont de la synthèse du fluorophore.

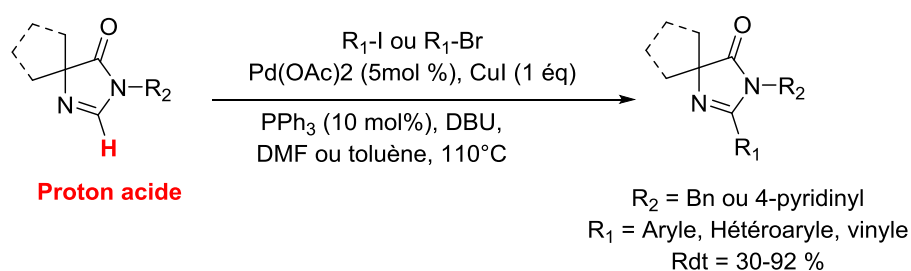
A ce jour, les diverses voies de synthèse pour accéder aux d'imidazolones 4-arylidènes et 4,4'-dialkylées présentent de nombreux inconvénients avec entre autre des limitations à l'introduction de certaines fonctionnalités, l'utilisation de fonction azoture pour des fermetures de type Staudinger, de faibles rendements.... Lors de ce travail, nous avons proposé de nouvelles méthodologies innovantes pour la synthèse d'imidazolones 4-arylidènes et 4,4'-dialkylées.

Pour ce faire, deux importantes méthodologies de synthèse ont été développées, la première consiste en la construction du noyau imidazolone par réaction de condensation et la deuxième méthodologie consiste en la fonctionnalisation du noyau imidazolone qui présente l'avantage premier d'introduire de façon tardive divers groupements.

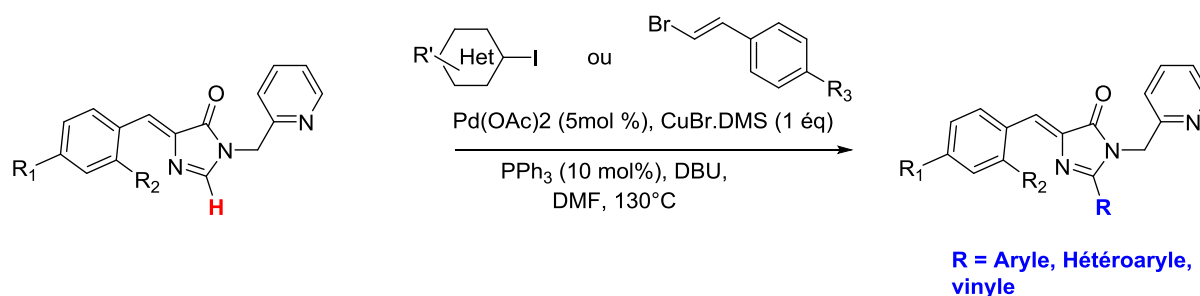
La première méthodologie consiste en l'utilisation d'un agent de déshydratation, le *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acétamide (BSA) préalablement connu en tant qu'agent de silylation doux et facile d'utilisation. L'utilisation de ce composé a permis de préparer les imidazolones 4-arylidènes et 4,4'-dialkylées avec diverses fonctionnalités à partir des diamides ou des oxazolones correspondantes avec d'excellents rendements. Il est important de préciser que cette méthodologie de synthèse a permis de préparer des 2-H-imidazolones, qui n'avaient à ce jour fait l'objet que d'une seule publication à partir d'un azoture, mais aucune réaction de condensation n'avait encore permis de préparer ces molécules.



Dans l'objectif de réaliser des études de relations structure-propriétés photophysiques ou relation structure-activité, il est important de développer de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation tardive de plateformes moléculaires et dans ce contexte la fonctionnalisation directe de liaison C-H représente une méthode de choix. Notre laboratoire possède à ce jour une forte expertise dans la fonctionnalisation directe métallo-catalysée de la liaison C-H d'hétéroarènes (oxazole, thiazole, imidazole) avec notamment des études mettant en évidence de nouveaux paramètres pour contrôler la sélectivité sur les séries oxazole et thiazole-4-carboxylate de méthyle. Nous avons souhaité étendre nos compétences au système *N*-acyl amidine, fonction principale du noyau imidazole, hétérocycle non-aromatique qui présente un hydrogène acide. Il existe à ce jour peu d'exemples de fonctionnalisation d'hétérocycles non-aromatiques et c'est dans ce contexte que s'est inscrite la seconde partie de la thèse. Dans un premier temps, les travaux ont porté sur le développement d'une méthodologie d'arylation et de vinylation directe de la liaison C2-H des imidazolones 4,4'-dialkylées sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I). Une application de cette méthodologie a permis la synthèse d'un inhibiteur de FAS en seulement 3 étapes.



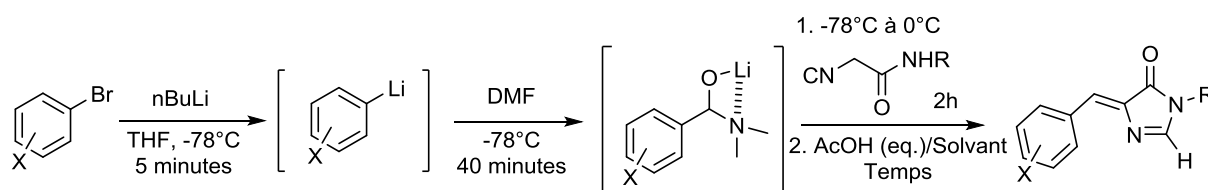
Cette méthodologie a été étendue aux imidazolones 4-arylidènes afin de synthétiser des fluorophores analogues de la GFP et de la protéine Kaede, afin d'introduire divers groupements pour moduler les propriétés photophysiques de ces composés. Il a été mis en évidence, que la présence d'un groupe ortho-directeur comme le groupement 2-picolinyl était essentiel pour l'arylation et l'alcénylation directes des imidazolones 4-arylidènes.



En effet, nous supposons que le groupement 2-picolinyl stabilise l'intermédiaire cuivré généré en tant qu'agent de transmétallation lors des réactions d'arylation directe. Des premières mesures de fluorescence ont été réalisées montrant des longueurs d'émission dans le rouge, de bons déplacement de Stokes et le comportement de ces fluorophores seront prochainement évalués en milieu physiologique en collaboration avec le Dr. Cécile Perrio.

II. Perspectives

Les perspectives envisagées à court terme seraient d'élargir notre méthodologie de synthèse aux imidazolones 2-H-4-arylidènes à partir du bromure d'aryle en trois étapes : échange halogène-métal, formylation et réaction de condensation en présence de l'isonitrile correspondant :



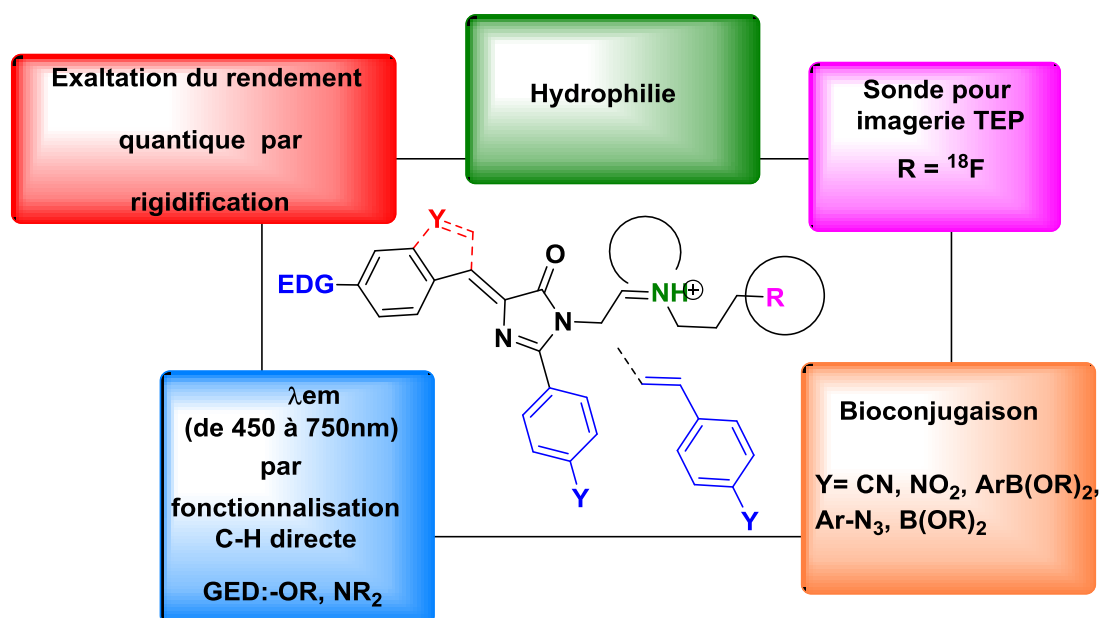
Cette méthodologie de synthèse, totalement innovante, extrêmement rapide et facile en mettre en œuvre doit être élargie à d'autres substrats.

Nous souhaitons étendre notre méthodologie de fonctionnalisation bis-catalytique à d'autres structures incorporant le motif *N*-acyl amidine. En effet, de nombreuses molécules naturelles ou synthétiques, mono- ou bi-cycliques comportent ce motif. Nous pouvons citer la

quinazolinone, la pyrimidinone.... Des premiers essais d'arylation directe C2-H ont d'ores et déjà été effectués sur la pyrimidinone, et font l'objet d'un projet de thèse actuellement en cours.

Les fluorophores imidazolones 4-arylidènes précédemment synthétisés présentent de très bonnes caractéristiques photophysiques. Cependant, les rendements quantiques sont relativement faibles, l'objectif étant de rigidifier ces structures permettant ainsi d'éviter le phénomène « d'Hula-twist ». Cette rigidification va s'inscrire dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. Urriolabeitia.

A plus long terme, nous souhaitons développer des sondes bimodales afin de combiner deux types d'imagerie (fluorescence et TEP : tomographie par émission de positons) pour recueillir le maximum d'informations avec une seule et unique sonde.



EXPERIMENTAL PART

General information

Solvents and reagents

All commercially available reagents were purchased from Sigma/Aldrich, Alfa Aesar, ACROS or TCI Europe and used without further purification. Solvents were dried through solvent purification system “Pure Solv MD 5” and stored under argon. Cuprous iodide was purified following reported procedure¹⁶⁵. Triphenylphosphine was recrystallized from ethanol. Palladium catalysts and phosphine ligands were stored in desiccators as well as inorganic bases after drying over P₂O₅ *in vacuo* at high temperature.

Purification

All reactions were monitored by thin-layer chromatography using Merck silica gel 60 F254 pre-coated aluminum plates (0.25 mm) under UV light (254 nm) and/or by the use of ethanolic vanillin or aqueous potassium permanganate. Flash chromatography was performed with indicated solvents using silica gel (particle size 30–63 μm) purchased from Merck.

Analysis

¹H, ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance at 300 MHz for ¹H, 75 MHz for ¹³C using the solvent signal as an internal standard. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm). Coupling constants (J) are given in Hertz and reported as br (broad), d (doublet), t (triplet), q (quartet) and m- (multiplet).

IR spectra were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers

HR-MS analyses were performed with a Waters LCT U Premier XE (ESI).

Melting points were measured on a Kofler bench.

¹⁶⁵ Dieter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 4679.

General Procedures

General Procedure A – Palladium-Copper-catalyzed direct intermolecular arylation of

C-H bond : 3-benzyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one or 3-benzyl-5,5-dimethyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (0.45 mmol) was placed in an oven-dried screw-caped sealed tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), CuI (1 equiv.) and DBU (1 equiv.). A solution of halide (1 equiv.) in DMF (1.3 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 110°C overnight. After dilution with diethyl ether, filtration on cotton, washing with 10% aqueous ammonia (2*25 mL), brine (2*25 mL), dried over Na₂SO₄ anhydrous and concentrated *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure arylated product.

General Procedure B – Palladium-Copper-catalyzed direct intermolecular vinyllation of

C-H bond : 3-benzyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (0.45 mmol) was placed in an oven-dried screw-caped sealed tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(OAc)₂ (5 mol%), tri-(*o*-tolyl)Phosphine (10 mol%), CuI (1 equiv.) and DBU (1 equiv.). A solution of halide (1 equiv.) in appropriate solvent (1.3 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 110°C overnight. After dilution with dichloromethane, filtration through cotton, washing with 10% aqueous ammonia (2*25 mL), brine (2*25 mL), dried over Na₂SO₄ anhydrous and concentrated *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure vinyllated product.

General Procedure C – Palladium-Copper-catalyzed direct intermolecular arylation of

C-H bond : Imidazol-4-one (0.5 mmol) was placed in an oven-dried screw-caped sealed tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), CuBr.DMS (1 equiv.) and DBU (1 equiv.). A solution of halide (1 equiv.) in DMF (1.6 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 130°C overnight. After dilution with DCM, filtration on cotton, washing with 10% aqueous ammonia (2 × 25 mL), brine (2 × 25 mL), dried over Na₂SO₄ anhydrous and concentrated *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography through silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure arylated product.

General Procedure D – Palladium-Copper-catalyzed direct intermolecular alkenylation

of C-H bond : Imidazol-4-one (0.5 mmol) was placed in an oven-dried screw-caped sealed

tube (10 mL) containing a magnetic stir bar with Pd(OAc)₂ (5 mol%), tri-(*o*-tolyl)Phosphine (10 mol%), CuI (1 equiv.) and DBU (1 equiv.). A solution of halide (1 equiv.) in toluene (1.6 mL) was added. The resulting mixture was purged with nitrogen and stirred at 120°C overnight. After dilution with dichloromethane, filtration through cotton, washing with 10% aqueous ammonia (2 × 25 mL), brine (2 × 25 mL), dried over Na₂SO₄ anhydrous and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of appropriate solvents as eluent to give pure vinylated product.

General Procedure E – “One-pot” Synthesis of 2-aryl-4-benzylidene imidazolones from oxazolones : To a solution of oxazolones **4** (1 mmol) in pyridine (2 mL) was added amine (1 mL of a 1 M solution in THF, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, then BSA (2 mmol, 2 equiv.) was added and the reaction heated to 110 °C overnight. It was cooled, diluted with EtOAc, washed with 1 M citric acid, water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using PE and EtOAc provided pure products **6a-r**.

General Procedure F – Synthesis of 4,4'-dialkylated imidazolones from diamides : To a solution of diamide in pyridine (0.5M) was added BSA (2 equiv.) and the mixture was stirred overnight at 110°C. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1M citric acid, water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using PE and EtOAc gives the pure imidazolones **3a-d**.

General Procedure G – Synthesis of oxazolone derivatives : To a solution of *N*-acylglycine in acetic anhydride (1M) was added freshly fused sodium acetate (0.63 equiv.) and the aromatic aldehyde (1.25 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was heated at 120°C and monitored by TLC. After cooling, ice was added to the reaction mixture and the reaction mixture was left standing overnight. The precipitate was collected by filtration and washed with water and petroleum ether. Alternatively, the aqueous solution can be extracted with CH₂Cl₂ and the product was purified by flash chromatography on silica gel using PE and EtOAc as eluent to give pure oxazolones **4a-h**.

General Procedure H – “One-pot” Synthesis of 2-*H*-4-benzylidene imidazolones from bromo aryls: To a solution of bromo aryl in THF (0.5M) at -78°C was added dropwise *n*BuLi (2M solution in pentane, 1 equiv.). After 5 minutes of stirring, DMF (1 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred for 40 minutes, then isocyanide (1equiv.) was added dropwise and temperature quickly arising to 0°C. After stirring for 2h, acetic acid (20%

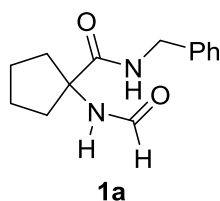
solution in DCM, 3 equiv.) was added and resulting mixture stirred for exactly 2 minutes, then K_2CO_3 (3 equiv.) was added. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on neutral alumin using PE and EtOAc gives the pure imidazolones **18bA-B**.

General Procedure I – “One-pot” Synthesis of 2-H-4-benzylidene imidazolone derivatives from isocyanide amide: A mixture of aldehyde or ketone (10.0 mmol) and amide **14b,c,e** (10.0 mmol, 1 equiv.) in THF (10 ml) was added dropwise to a suspension of NaH (95%) (12.0 mmol, 1,2 equiv.) in THF (10.0 ml) at room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C and 10% aqueous AcOH was added dropwise to the reaction medium until the end of hydrogen release. The solvent was removed in *vacuo* and the crude product was dissolved in pyridine (16 ml for 10 mmol), then BSA (32 mmol, 3,2 equiv.) was added and the mixture was stirred at 110°C overnight under Argon atmosphere. The resulting mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by means of column chromatography through silica gel using the appropriate eluent to give imidazolones **18aA-bN**.

General procedure J –Preparation of 1-acyl/benzoylamino-cyclopentanecarboxylic acid (2'-cyano- biphenyl-4-ylmethyl)-amide : To a solution of amine (3, 50.0 g, 0.240 mol) in dichloromethane (750 mL), 1-acyl/benzoylamino-carboxylic acid (2, 0.234 mol) and 1-hydroxybenzotriazole (5.7 g, 0.042 mol) were added and the reaction mass was stirred at 35°C for 10-15 minutes. To the above mixture, dicyclohexyl carbodiimide (43.8 g, 0.212 mol) in dichloromethane (150 mL) was added slowly for 30-45 minutes and the reaction mass was maintained till reaction completion. The precipitated solid was filtered and washed with dichloromethane (100 mL). The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution (250 mL) followed by water (150 mL) and the organic layer was concentrated to get the residue. To the residue, cyclohexane (250mL) was added and stirred for 45-60 minutes at 25-35 °C. The isolated compound was filtered, washed with cyclohexane (125 mL) and dried to a constant weight at 70-80 °C to yield expected amide **1a-1aA**.

General procedure K –Preparation of isocyanid amid derivatives : To a solution of methyl isocynoacetate (20g, 202 mmol) in methanol (280 ml) was added amine (504 mmol). The resulting mixture was stirred at 35°C overnight, then concentrated under reduced pressure and the crude product purified by flash column chromatography on silica gel using the appropriate eluent to obtain amide **14a-e**.

N-benzyl-1-formamidocyclopentane-1-carboxamide



MW : 246.3100 g.mol⁻¹

MF : C₁₄H₁₈N₂O₂

Aspect : white solid

Isolated Yield : 71%

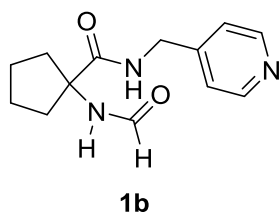
Melting point : 102°C

According to general procedure J using benzylamine with 1-formamidocyclopentane-1-carboxylic acid. Standard work up afforded **1a** (315 mg, 71%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 5H), 4.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 4H), 1.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.47, 161.93, 138.41, 128.75, 127.52, 127.43, 67.62, 43.81, 36.80, 23.95. **HRMS** (CI): calculated for C₁₄H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 247.1441 found 247.1447.

IR (ATR, cm⁻¹) : 3032, 2984, 1718, 1621.

1-formamido-N-(pyridin-2-ylmethyl)cyclopentane-1-carboxamide



MW : 247.2980 g.mol⁻¹

MF : C₁₃H₁₇N₃O₂

Aspect : white solid

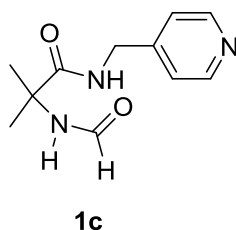
Isolated Yield : 73%

Melting point : 127°C

According to general procedure J using pyridin-4-ylmethanamine with 1-formamidocyclopentane-1-carboxylic acid. Standard work up afforded **1b** (334 mg, 73%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.45 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.84 (m, 4H), 1.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.61, 162.23, 149.30, 148.52, 122.06, 66.76, 42.26, 36.55, 23.89. **HRMS** (CI): calculated for C₁₃H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺: 248.1394 found 248.1399. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3027, 2997, 1734, 1634.

2-formamido-2-methyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)propanamide



MW : 221.2600 g.mol⁻¹

MF : C₁₁H₁₅N₃O₂

Aspect : white solid

Isolated Yield : 78%

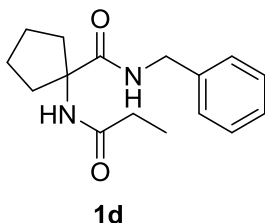
Melting point : 104°C

According to general procedure J using pyridin-4-ylmethanamine with 2-formamido-2-methylpropanoic acid. Standard work up afforded **1c** (292 mg, 78%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.46 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ

174.61, 162.23, 149.30, 148.52, 122.06, 66.76, 42.26, 23.17. **HRMS** (CI): calculated for $C_{13}H_{18}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 221.1164 found 221.1162. **IR** (ATR, cm^{-1}): 1726, 1629.

N-benzyl-1-propionamidocyclopentane-1-carboxamide



MW : 274.3640 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{16}H_{22}N_2O_2$

Aspect : white solid

Isolated Yield : 69%

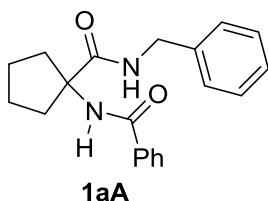
Melting point : 134°C

According to general procedure J using benzylamine with 1-propionamidocyclopentane-1-carboxylic acid. Standard work up afforded **1d** (334 mg, 69%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.01 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 5H), 4.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.12 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.06 – 1.81 (m, 4H), 1.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.82, 173.09, 140.10, 128.02, 126.71, 126.35, 66.09, 42.20, 36.29, 28.51, 24.03, 9.64.

HRMS (CI): calculated for $C_{16}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 275.1754 found 275.1757. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3041, 2994, 1721, 1637.

N-(1-(benzylcarbamoyl)cyclopentyl)benzamide



MW : 322.4080 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{20}H_{22}N_2O_2$

Aspect : white solid

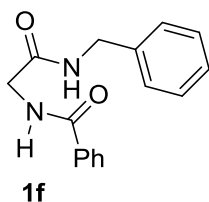
Isolated Yield : 81%

Melting point : 105°C

According to general procedure J using benzylamine with 1-benzamidocyclopentane-1-carboxylic acid. Standard work up afforded **1aA** (379 mg, 81%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.32 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.55 – 7.42 (m, 3H), 7.30 – 7.16 (m, 5H), 4.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.22 – 1.97 (m, 4H), 1.32 – 1.15 (m, 4H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.11, 173.48, 140.17, 129.24, 128.02, 128.21, 127.94, 126.71, 126.35, 125.67, 66.28, 42.49, 36.78, 24.27. **HRMS** (CI): calculated for $C_{20}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 323.1754 found 324.1751. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3061, 3001, 1717, 1649, 1554, 1224.

N-(2-(benzylamino)-2-oxoethyl)benzamide



MW : 268.3160 g.mol⁻¹

MF : C₁₆H₁₆N₂O₂

Aspect : white solid

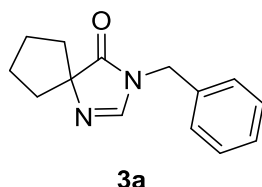
Isolated Yield : 86%

Melting point : 119°C

According to general procedure J using benzylamine with benzoylglycine. Standard work up afforded **1aA** (312 mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.28 (s, 1H), 8.11 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 5H), 4.29 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.46, 168.83, 138.04, 134.74, 132.37, 129.41, 128.53, 127.94, 126.82, 126.71, 45.35, 43.9. **HRMS** (CI): calculated for C₁₆H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 269.1285 found 269.1291. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3142, 2986, 1712, 1654, 1542, 1258.

3-benzyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 228.29 g.mol⁻¹

MF : C₁₄H₁₆N₂O

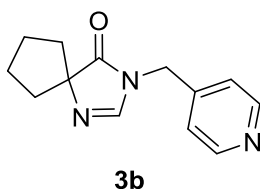
Aspect : yellow pale oily liquid

Isolated Yield : 74%

According to general procedure F using **1a**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/2:8) afforded **3a** (524mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.43 – 7.16 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 1.88 – 1.57 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 184.58, 152.05, 135.44, 129.05, 128.21, 127.55, 77.51, 44.62, 37.18, 25.72. **HRMS** (CI): calculated for C₁₄H₁₇N₂O [M+H]⁺: 229.1341 found 229.1335. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3033, 2956, 2872, 1717, 1604, 1345, 722.

3-(pyridin-4-ylmethyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 229.28 g.mol⁻¹

MF : C₁₃H₁₅N₃O

Aspect : yellow oily liquid

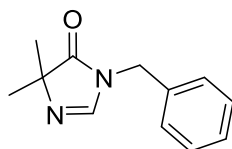
Isolated Yield : 77%

According to general procedure F using **1b**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **3b** (539mg, 77%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 185.20, 173.23, 150.44, 149.75, 122.04, 77.86, 43.47, 37.40,

25.90. **HRMS** (CI): calculated for $C_{13}H_{15}N_3O$ $[M+H]^+$: 230.1293 found 230.1289. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3671, 3200, 2971, 2902, 1720, 1658, 1522, 1382, 1067, 451.

3-benzyl-5,5-dimethyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



3c

MW : 202.26 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{12}H_{14}N_2O$

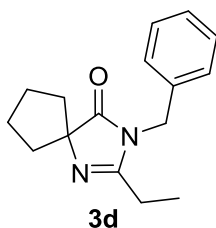
Aspect : yellow pale oily liquid

Isolated Yield : 73%

According to general procedure F using **1c**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **3c** (487mg, 73%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.01 (s, 1H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 184.90, 151.27, 135.53, 128.89, 128.01, 127.32, 77.16, 68.13, 44.22, 23.48. **HRMS** (CI): calculated for $C_{12}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 203.1184 found 203.1175. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3064, 2930, 1717, 1607, 1344, 711.

3-benzyl-2-ethyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3d

MW : 256.3490 $g \cdot mol^{-1}$

MF: $C_{16}H_{20}N_2O$

Aspect : white solid

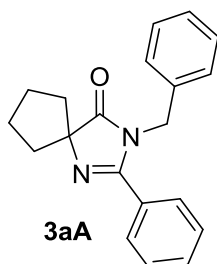
Isolated Yield : 80%

Melting point : 156°C

According to general procedure F using **1d**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/2:1) afforded **3d** (548mg, 80%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.40 – 7.24 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 6H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 186.88, 162.72, 136.65, 129.05, 127.88, 126.83, 77.16, 76.62, 43.58, 37.47, 26.22, 22.48, 9.80. **HRMS** (CI): calculated for $C_{16}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$: 257.1648 found 257.1652. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3027, 2934, 2884, 1722, 1614, 1331, 804.

3-benzyl-2-phenyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3aA

MW : 304.3930 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{20}H_{20}N_2O$

Aspect : white solid

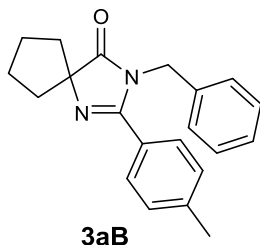
Isolated Yield : 63%

Melting point : 178°C

According to general procedure F using **1aA**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/8:2) afforded **3aA** (499mg, 63%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 1.98 – 1.78 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 185.79, 159.21, 134.65, 130.80, 129.63, 129.26, 128.80, 128.40, 128.01, 127.06, 77.68, 77.16, 38.25, 26.34. **HRMS** (CI): calculated for C₂₀H₂₁N₂O [M+H]⁺: 305.1648 found 305.1649. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3041, 2991, 2754, 1717, 1616, 1334, 1149.

3-benzyl-2-(p-tolyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 318.42 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₂₂N₂O

Aspect : white solid

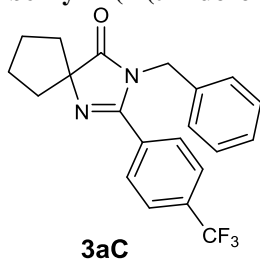
Isolated Yield : 92%

Melting point : 77°C

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-4-methylbenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aB** (132mg, 92%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.16 (m, 5H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98 – 1.79 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 187.29, 161.12, 141.12, 136.88, 129.36, 128.81, 128.21, 127.58, 127.04, 126.85, 77.19, 44.96, 37.81, 26.23, 21.56. **HRMS** (CI): calculated for C₂₁H₂₂N₂O [M+H]⁺: 318.1732 found 318.1729. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2955, 1720, 1620, 1332, 696.

3-benzyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 372.39 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₉F₃N₂O

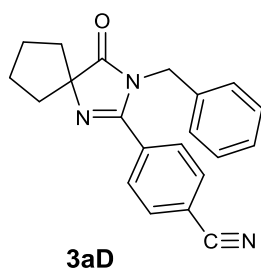
Aspect : Yellow liquid

Isolated yield : 88%

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-4-trifluorobenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aC** (147mg, 88%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 186.35, 160.16, 136.48, 133.28, 130.76, 130.69, 128.50, 128.35, 127.45, 127.36, 127.30, 126.50, 124.83, 124.22, 77.87, 44.69, 37.83, 26.05. **¹⁹F NMR** (282 MHz, DMSO) δ : -61.42 (s). **HRMS** (CI): calculated for C₂₁H₁₉N₃O [M+H]⁺: 330.1606 found 330.1603. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3666, 2960, 2871, 1722, 1630, 1336, 1068.

4-(3-benzyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-2-yl)benzotrile



MW : 329.40 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₉N₃O

Aspect : Yellow pale solid

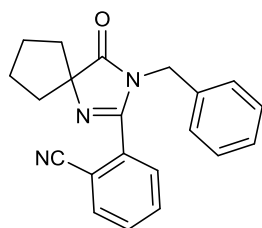
Isolated yield : 86%

Melting point : 157°C

According to general procedure A using **3a** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aD** (127mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 186.60, 159.54, 136.13, 134.26, 132.36, 128.98, 128.94, 127.90, 126.65, 117.91, 114.53, 77.69, 44.90, 37.81, 26.12 HRMS (CI): calculated for C₂₁H₁₉N₃O [M+H]⁺: 330.1606 found 330.1603. IR (ATR, cm⁻¹): 3664, 2971, 2910, 2228, 1729, 1600, 1385, 107.

2-(3-benzyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-2-yl)benzonitrile



MW : 329.40 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₉N₃O

Aspect : White solid

Isolated yield : 74%

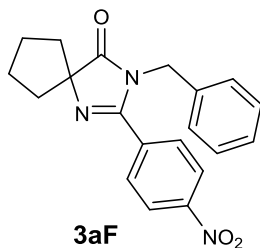
Melting point : 148°C

3aE

According to general procedure A using **3a** with 2-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **3aE** (110mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.62 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.66 (s), 157.68 (s), 135.76 (s), 133.22 (s), 133.19 (s), 132.32 (s), 130.62 (s), 128.91 (s), 128.66 (s), 127.71 (s), 126.85 (s), 116.05 (s), 112.62 (s), 78.13 (s), 44.42 (s), 37.46 (s), 25.93 (s). HRMS (CI): calculated for C₂₁H₁₉N₃O [M+H]⁺: 330.1606 found 330.1609. IR (ATR, cm⁻¹): 3409, 2967, 2230, 1730, 1631, 1379, 1342, 1023, 733.

3-benzyl-2-(4-nitrophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3aF

MW : 349.39 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₁₉N₃O₃

Aspect : Yellow solid

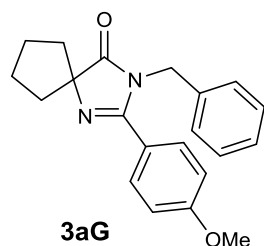
Isolated yield : 90%

Melting point : 128°C

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-4-nitrobenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **3aF** (142mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, *j* = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *j* = 8.8 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 186.58, 159.33, 149.06, 136.10, 135.97, 129.43, 129.01, 127.95, 126.64, 123.75, 77.77, 44.93, 37.83, 26.14. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₁₉N₃O₃ [M+H]⁺: 350.1505 found 350.1506. IR (ATR, cm⁻¹): 2949, 1726, 1588, 1519, 1351, 1071, 855, 702.

3-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 334.42 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₂₂N₂O₂

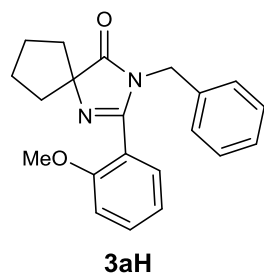
Aspect : Orange liquid

Isolated yield : 79%

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-4-methoxybenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/8:2) afforded **3aG** (119mg, 79%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.01 – 6.91 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.95 – 1.77 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.22, 161.50, 136.79, 129.80, 128.75, 127.51, 126.66, 122.08, 113.98, 76.99, 55.34, 44.90, 37.72, 26.13. HRMS (CI): calculated for C₂₁H₂₂N₂O₂ [M+H]⁺: 335.1760 found 335.1760. IR (ATR, cm⁻¹) : 3064, 2935, 1722, 1608, 1339, 722.

3-benzyl-2-(2-methoxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 334.42 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₂₂N₂O₂

Aspect : Beige solid

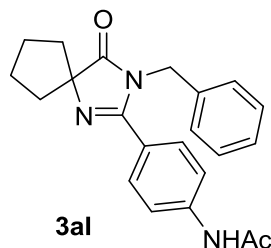
Isolated yield : 74%

Melting point : 74°C

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-2-methoxybenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aH** (111mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.93 – 1.76 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.24, 159.77, 157.07, 136.89, 132.07, 130.65, 128.35, 127.35, 127.28, 120.85, 119.59, 110.78, 77.37, 55.36, 44.51, 37.65, 26.03. HRMS (CI): calculated for C₂₁H₂₂N₂O₂ [M+H]⁺: 335.1760 found 335.1767. IR (ATR, cm⁻¹) : 2961, 1713, 1613, 1596, 1333, 757.

N-(4-(3-benzyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-2-yl)phenyl)acetamide



MW : 361.44 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₂₃N₃O₂

Aspect : Yellow solid

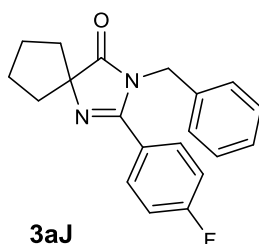
Isolated yield : 62%

Melting point : 172°C

According to general procedure A using **3a** with N-(4-bromophenyl)acetamide. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **3aI** (101mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 – 1.93 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 187.27, 168.71, 160.77, 140.54, 136.71, 132.27, 129.27, 128.94, 127.73, 126.80, 119.29, 77.64, 45.05, 37.88, 26.27, 24.83. **HRMS** (CI): calculated for C₂₂H₂₃N₃O₂ [M+H]⁺: 362.1869 found 362.1859. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3244, 2959, 1722, 1645, 1342. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3272, 3033, 2925, 2854, 1737, 1610, 722.

3-benzyl-2-(4-fluorophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

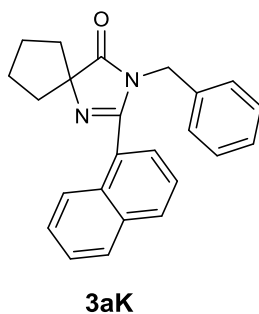


MW : 322.38 g.mol⁻¹
MF : C₂₀H₁₉FN₂O
Aspect : Yellow solid
Isolated yield : 88%
Melting point : 76°C

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-4-fluorobenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aJ** (116mg, 88%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 5H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.98 – 1.79 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 187.06, 165.87, 162.53, 160.22, 130.55, 130.44, 128.93, 127.77, 126.80, 116.08, 115.79, 77.39, 44.97, 37.84, 26.21.. **¹⁹F NMR** (282 MHz, DMSO) δ : -109.43 – -109.58 (m). **HRMS** (CI): calculated for C₂₀H₁₉FN₂O [M+H]⁺: 323.1560 found 323.1568. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2971, 2874, 1729, 1614, 1333, 956, 728, 592.

3-benzyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

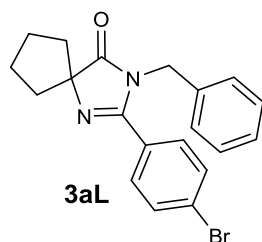


MW : 354.45 g.mol⁻¹
MF : C₂₄H₂₂N₂O
Aspect : Yellow pale solid
Isolated yield : 90%
Melting point : 76°C

According to general procedure A using **3a** with 1-bromonaphthalene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aK** (143mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.09 – 7.03 (m, 3H), 6.70 – 6.63 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 185.85, 159.01, 135.40, 132.55, 131.98, 131.54, 127.99, 127.80, 126.88, 125.77, 124.76, 124.71, 124.66, 124.61, 124.48, 120.87, 76.65, 43.98, 36.87, 25.20. **HRMS** (CI): calculated for C₂₄H₂₂N₂O [M+H]⁺: 355.1810 found 355.1805. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2955, 1723, 1607, 1260, 1068.

3-benzyl-2-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 382.38 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₁₉BrN₂O

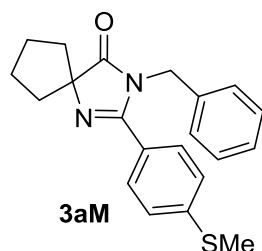
Aspect : yellow liquid

Isolated yield : 71%

According to general procedure A using **3a** with 1-bromo-4-iodobenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aL** (122mg, 71%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 6.98 – 6.83 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.96 – 1.75 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.90, 160.24, 136.45, 131.89, 129.78, 128.88, 128.76, 127.73, 126.69, 125.43, 77.36, 44.89, 37.74, 26.13. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₁₉BrN₂O [M+H]⁺: 383.0759 found 383.0771. IR (ATR, cm⁻¹) : 2959, 1725, 1616, 1328, 1070, 1008, 697.

3-benzyl-2-(4-(methylthio)phenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 350.48 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₂₂N₂OS

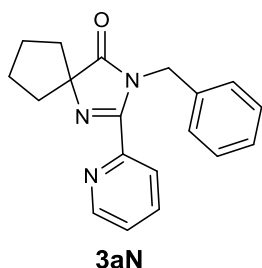
Aspect : colorless liquid

Isolated yield : 52%

According to general procedure A using **3a** with (4-bromophenyl)(methyl)sulfane. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3aM** (82mg, 52%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.01 – 1.74 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.19, 160.65, 142.68, 136.71, 128.84, 128.53, 127.61, 126.69, 125.99, 125.60, 77.36, 44.94, 37.78, 26.18, 15.10. HRMS (CI): calculated for C₂₁H₂₂N₂OS [M+H]⁺: 351.1531 found 351.1540. IR (ATR, cm⁻¹) : 3062, 2951, 1723, 1610, 1336, 722.

3-benzyl-2-(pyridin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



MW : 305.38 g.mol⁻¹

MF : C₁₉H₁₉N₃O

Aspect : White solid

Isolated yield : 91%

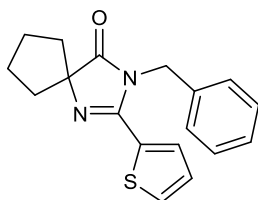
Melting point : 83°C

According to general procedure A using **3a** with 2-bromopyridine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **3aN** (125mg, 91%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.67 – 8.63 (m, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 6.9, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 7.04 – 6.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.01 – 1.78 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ : 187.14, 158.39, 149.63, 148.60, 137.78, 136.99, 128.41, 127.43, 127.20, 125.32, 123.92, 77.41, 44.97, 37.73, 26.25. **HRMS** (CI): calculated for C₂₁H₁₉N₃O [M+H]⁺: 306.1606 found 306.1592. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2926, 1726, 1597, 1440, 1339, 1116, 959, 682.

3-benzyl-2-(thiophen-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3aO

MW : 310.41 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₂OS

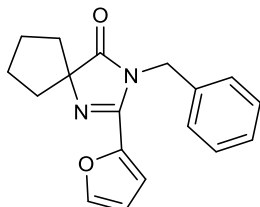
Aspect : Yellow oil

Isolated yield : 49%

According to general procedure A using **3a** with 2-bromothiophene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/65:35) afforded **3aO** (69mg, 49%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.76 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 187.07, 155.03, 136.53, 131.68, 129.53, 129.25, 129.03, 127.80, 127.67, 126.16, 77.13, 44.70, 37.89, 26.27. **HRMS** (CI): calculated for C₁₈H₁₈N₂OS [M+H]⁺: 311.1218 found 311.1217. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3035, 3017, 2974, 2873, 1729, 1609, 1439, 1335, 1257, 702. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 2954, 1721, 1598, 1339, 714.

3-benzyl-2-(furan-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3aP

MW : 294.35 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₂O₂

Aspect : Brown liquid

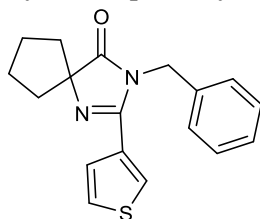
Isolated yield : 47%

According to general procedure A using **3a** with 2-bromofuran. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **3aP** (62mg, 47%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 186.63, 151.36, 144.90, 143.67, 136.70, 128.84, 127.59, 126.40, 114.54, 111.89, 76.94, 44.69, 37.97, 26.21.

HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺: 295.1447 found 295.1457. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3663, 3138, 2959, 2872, 1726, 1336, 720.

3-benzyl-2-(thiophen-3-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3aQ

MW : 310.41 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₂OS

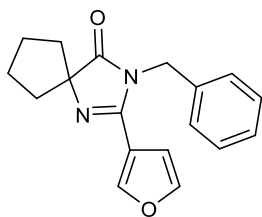
Aspect : Orange liquid

Isolated yield : 75%

According to general procedure A using **3a** with 3-bromothiophene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **3aQ** (105mg, 75%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.91 (dd, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 186.99, 156.45, 136.68, 130.72, 128.99, 127.84, 127.66, 127.38, 126.61, 126.30, 76.98, 44.65, 37.80, 26.18. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₈N₂OS [M+H]⁺: 311.1218 found 311.1217. IR (ATR, cm⁻¹) : 3032, 3014, 2961, 2868, 1727, 1605, 1434, 1338, 1261, 696.

3-benzyl-2-(furan-3-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



3aR

MW : 294.35 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₂O₂

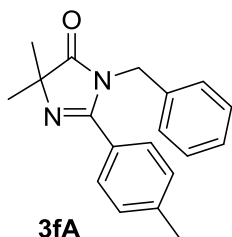
Aspect : Brown liquid

Isolated yield : 35%

According to general procedure A using **3a** with 3-bromofuran. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **3aR** (46mg, 35%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 186.94, 154.44, 143.73, 143.54, 136.48, 129.16, 127.79, 126.04, 116.44, 109.89, 76.93, 44.34, 37.86, 26.25. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺: 295.1447 found 295.1449. IR (ATR, cm⁻¹) : 3130, 2957, 2871, 1724, 1403, 1161, 873, 696.

3-benzyl-5,5-dimethyl-2-(p-tolyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



3fA

MW : 292.38 g.mol⁻¹

MF : C₁₉H₂₀N₂O

Aspect : yellow pale solid

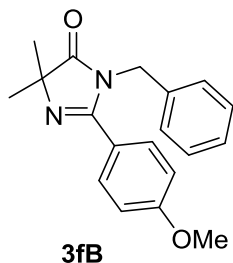
Isolated yield : 91%

Melting point : 79°C

According to general procedure A using **3c** with 1-bromo-4-methylbenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3fA** (120mg, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 186.90, 161.06, 141.09, 136.62, 129.20, 128.67, 127.99, 127.48, 126.81, 126.65, 67.36, 44.76, 24.10, 21.38. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 2973, 2928, 1727, 1622, 699.

3-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (3fB)



MW : 308.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

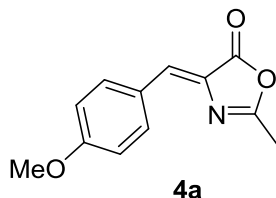
Aspect : yellow oily liquid

Isolated yield : 71%

According to general procedure A using **3c** with 1-bromo-4-methoxybenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **3fB** (99mg, 71%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 187.11, 161.65, 160.84, 136.74, 129.81, 128.83, 127.62, 126.68, 122.05, 114.04, 67.40, 55.40, 44.93, 24.24. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.1603 found 309.1607. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3033, 2972, 2930, 1724, 1608, 1512, 1252, 694.

(Z)-4-(4-methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one



MW : 217.2240 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

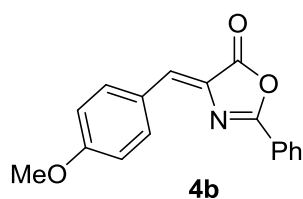
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 72%

According to general procedure G using acetylglycine with 4-methoxybenzaldehyde. Standard workup afforded **4a** (7.21g, 72%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.43, 159.84, 150.14, 131.61, 130.25, 127.66, 114.33, 55.86, 15.78. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.0739 found 218.0735. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 1694, 1645, 1437, 1234, 947.

(Z)-4-(4-methoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one :



MW : 279.2950 g.mol⁻¹

MF : C₁₇H₁₃NO₃

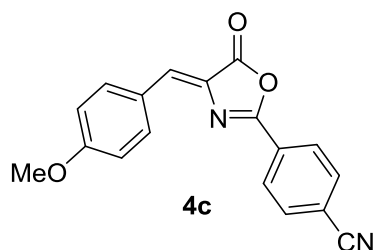
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 64%

According to general procedure G using benzoylglycine with 4-methoxybenzaldehyde. Standard workup afforded **4b** (9.42g, 64%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.75 – 7.57 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.12, 162.55, 162.30, 134.71, 133.10, 132.02, 131.20, 129.00, 128.25, 126.66, 125.93, 114.63, 55.58. HRMS (CI): calculated for C₁₇H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 280.0968 found 280.0972. IR (ATR, cm⁻¹) : 1701, 1657, 1444, 1278.

(Z)-4-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-4,5-dihydrooxazol-2-yl)benzonitrile :



MW : 304.305 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₂N₂O₃

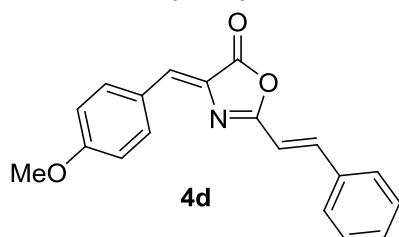
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 55%

According to general procedure G using (4-cyanobenzoyl)glycine with 4-methoxybenzaldehyde. Standard workup afforded **4c** (6.24g, 55%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.97, 161.04, 159.74, 133.41, 132.48, 132.12, 131.47, 130.54, 128.40, 127.61, 125.67, 118.62, 114.91, 55.78. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺: 305.0848 found 305.0849. IR (ATR, cm⁻¹) : 1698, 1630, 1421, 1199.

4-((Z)-4-methoxybenzylidene)-2-((E)-styryl)oxazol-5(4H)-one :



MW : 305.3330 g.mol⁻¹

MF : C₁₉H₁₅NO₃

Aspect : yellow solid

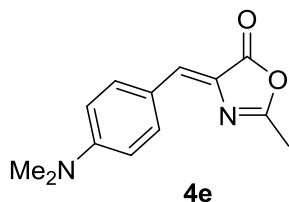
Isolated Yield : 68%

According to general procedure G using cinnamoylglycine with 4-methoxybenzaldehyde. Standard workup afforded **4d** (5.64g, 68%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.80, 162.53, 162.30, 143.19, 134.84, 134.56, 131.61, 131.58, 130.71, 129.23, 128.21, 126.73,

114.68, 113.62, 55.62. **HRMS** (CI): calculated for $C_{19}H_{16}NO_3$ $[M+H]^+$: 306.1125 found 306.1122. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3107, 2894, 1719, 1674, 1642, 1084.

(Z)-4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one



MW : 230.2670 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{13}H_{14}N_2O_2$

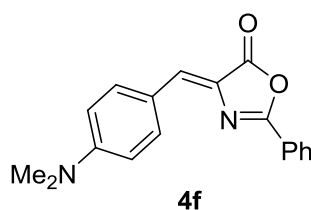
Aspect : red solid

Isolated Yield : 72%

According to general procedure G using acetylglycine with 4-dimethylaminobenzaldehyde. Standard workup afforded **4e** (9.47g, 72%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.34 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.73, 160.04, 150.64, 131.41, 130.57, 127.98, 115.11, 40.56, 15.99. **HRMS** (CI): calculated for $C_{13}H_{14}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 231.1128 found 231.1126. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 2934, 1694, 1641, 1593, 997.

(Z)-4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one



MW : 292.3380 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{18}H_{16}N_2O_2$

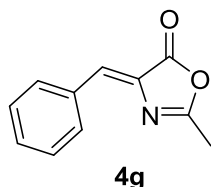
Aspect : red solid

Isolated Yield : 49%

According to general procedure G using benzoylglycine with 4-dimethylaminobenzaldehyde. Standard workup afforded **4f** (4.56g, 49%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.70 – 7.56 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.08 (s, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.71, 160.69, 152.37, 134.99, 133.53, 132.42, 128.92, 128.40, 127.90, 126.47, 121.84, 111.88, 40.19. **HRMS** (CI): calculated for $C_{18}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 293.1285 found 293.1293. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3019, 1701, 1654, 1612, 1164, 1058.

(Z)-4-benzylidene-2-methyloxazol-5(4H)-one



MW : 187.1980 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{11}H_9NO_2$

Aspect : yellow solid

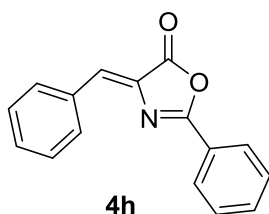
Isolated Yield : 82%

According to general procedure G using acetylglycine with benzaldehyde. Standard workup afforded **4g** (3.44g, 82%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.94, 150.14, 135.29, 131.64, 129.04, 128.63, 127.85, 111.95, 15.64. **HRMS** (CI):

calculated for $C_{11}H_9NO_2$ $[M+H]^+$: 188.0706 found 188.0704. **IR** (ATR, cm^{-1}): 2984, 1704, 1666, 1594, 1204, 1059.

(Z)-4-benzylidene-2-phenyloxazol-5(4H)-one 1h : Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 3183–3186



MW : 249.2690 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{16}H_{11}NO_2$

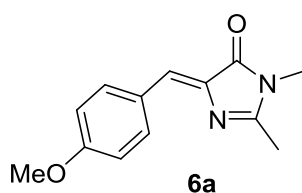
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 79%

According to general procedure G using benzoylglycine with benzaldehyde. Standard workup afforded **4h** (2.99g, 79%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.89 – 7.83 (m, 3H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.52, 160.69, 152.37, 134.99, 133.53, 132.42, 128.92, 128.40, 127.90, 126.47, 121.84, 111.88. **HRMS** (CI): calculated for $C_{16}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$: 250.3267 found 250.3264. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3016, 1705, 1648, 1622.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2,3-dimethyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 230.2670 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{13}H_{14}N_2O_2$

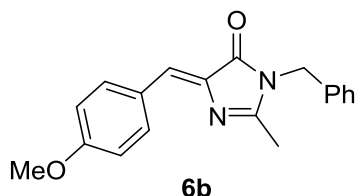
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 98%

According to general procedure E using **4a** with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6a** (225mg, 98%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.84, 161.36, 161.30, 136.98, 134.12, 127.44, 127.19, 114.34, 55.43, 26.65, 15.73. **HRMS** (CI): calculated for $C_{13}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 231.1134 found 231.1129. **IR** (ATR, cm^{-1}): 1701, 1634, 1497, 1454, 1142.

(Z)-3-benzyl-5-(4-methoxybenzylidene)-2-methyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 306.3650 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{19}H_{18}N_2O_2$

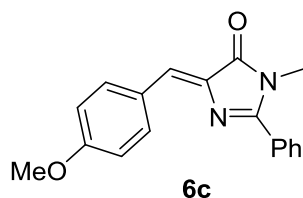
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 91%

According to general procedure E using **4a** with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/6:4) afforded **6b** (234mg, 91%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.20 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 4.83 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.76, 161.41, 161.23, 136.67, 136.28, 134.21, 129.00, 127.92, 127.16, 127.08, 114.38, 77.16, 55.43, 43.88, 16.12. **HRMS** (CI): calculated for C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 307.1447 found 307.1432. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1684, 1641, 1564, 1417, 1107.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-methyl-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 292.3380 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₆N₂O₂

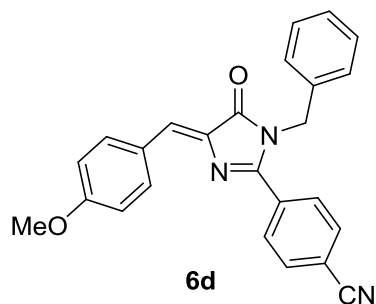
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 99%

According to general procedure E using **4b** with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/6:4) afforded **6c** (249mg, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.80, 161.59, 161.30, 137.26, 134.64, 131.40, 129.55, 129.09, 128.89, 128.70, 127.39, 114.41, 55.46, 29.14. **HRMS** (CI): calculated for C₁₈H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 293.1285 found 293.1290. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3154, 2947, 1734, 1694, 1574, 1421, 1094.

(Z)-4-(1-benzyl-4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile :



MW : 393.4460 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₁₉N₃O₂

Aspect : yellow solid

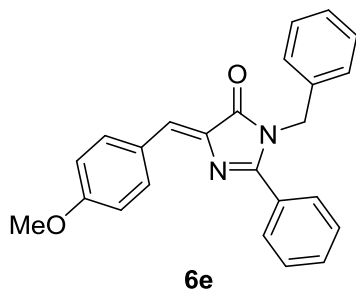
Isolated Yield : 82%

Melting point : 182°C

According to general procedure E using **4c** with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6d** (227mg, 82%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.37, 162.20, 159.41, 136.48, 136.27, 135.05, 133.84, 132.49, 131.43, 129.27, 129.14, 127.99, 127.04, 126.62, 118.11, 114.68, 114.62, 55.55, 45.38. **HRMS** (CI): calculated for C₂₅H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺: 394.1556 found 394.1546. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3041, 2974, 2224, 1708, 1634, 1597, 1541, 1207.

(Z)-3-benzyl-5-(4-methoxybenzylidene)-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



6e

MW : 368.4360 g.mol⁻¹

MF : C₂₄H₂₀N₂O₂

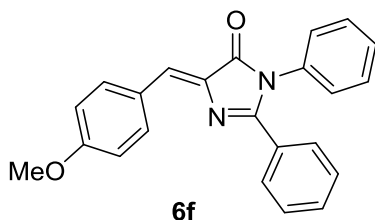
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 90%

According to general procedure E using **4b** with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/7:3) afforded **6e** (234mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.33 – 7.20 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.84, 161.72, 161.57, 136.99, 136.78, 134.74, 131.34, 129.66, 129.58, 128.92, 128.83, 128.73, 127.67, 127.36, 126.84, 114.47, 55.49, 45.37. HRMS (CI): calculated for C₂₄H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 369.1598 found 369.1599. IR (ATR, cm⁻¹) : 3094, 2987, 1701, 1672, 1497, 1455, 1147.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2,3-diphenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



6f

MW : 354.4090 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₁₈N₂O₂

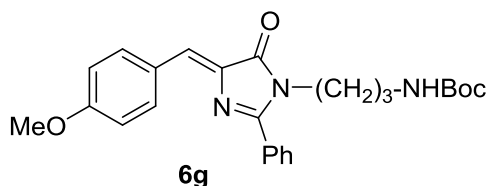
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 58%

According to general procedure E using **4b** with aniline. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **6f** (204mg, 58%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 – 7.34 (m, 7H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.66, 161.78, 159.39, 136.87, 134.96, 134.79, 131.25, 129.65, 129.51, 129.28, 129.16, 128.43, 128.37, 127.50, 127.46, 114.53, 55.55. HRMS (CI): calculated for C₂₃H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺: 355.1441 found 355.1443. IR (ATR, cm⁻¹) : 3052, 1694, 1597, 1434, 1257, 1178.

Tert-butyl(Z)-(3-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-2phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)propyl)carbamate



6g

MW : 435.5240 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₉N₃O₄

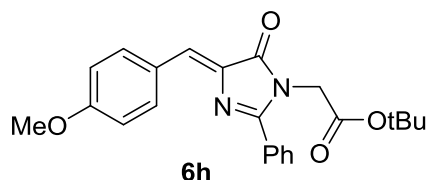
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 84%

According to general procedure E using **4b** with tert-butyl (3-aminopropyl)carbamate. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6g** (304mg, 84%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.70 – 7.44 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.33 (s, 9H). **HRMS** (CI): calculated for C₂₅H₃₀N₃O₄ [M+H]⁺: 436.2231 found 436.2237. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3134, 2984, 1695, 1627, 1599, 1334, 1271.

tert-butyl (Z)-2-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)acetate



MW : 392.4550 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₂₄N₂O₄

Aspect : yellow solid

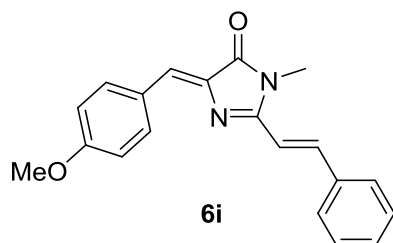
Isolated Yield : 45%

According to general procedure E using **4b** with tert-butyl glycinolate. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6h** (197mg, 45%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.67 – 7.53 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.22, 166.95, 161.73, 160.66, 136.80, 134.78, 131.34, 129.77, 129.03, 128.40, 127.36, 114.46, 82.95, 55.52, 43.98, 27.92.

HRMS (CI): calculated for C₂₃H₂₄N₂O₄ [M+H]⁺: 393.1809 found 393.1814. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3122, 2987, 1698, 1615, 1585, 1444, 1254.

5-((Z)-4-methoxybenzylidene)-3-methyl-2-((E)-styryl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 318.3760 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₁₈N₂O₂

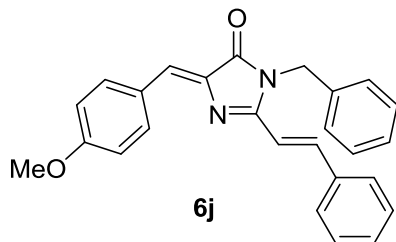
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 85%

According to general procedure E using **4d** with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **6i** (334mg, 85%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.07, 161.46, 158.75, 140.81, 137.83, 135.36, 134.49, 130.27, 129.13, 128.06, 127.78, 127.64, 114.48, 112.98, 55.51, 26.77. **HRMS** (CI): calculated for C₂₀H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 319.1441 found 319.1442. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3147, 2994, 1714, 1647, 1624, 1251, 1215.

3-benzyl-5-((Z)-4-methoxybenzylidene)-2-((E)-styryl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 394.4740 g.mol⁻¹

MF : C₂₆H₂₂N₂O₂

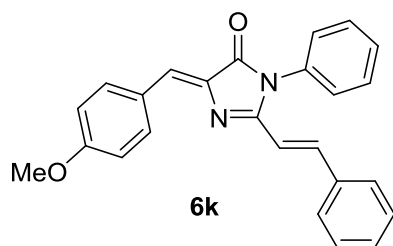
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 84%

According to general procedure E using **4d** with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/8:2) afforded **6j** (334mg, 84%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.37 – 7.22 (m, 8H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.95, 161.57, 158.60, 140.63, 137.54, 136.54, 135.34, 134.57, 130.20, 129.14, 129.07, 128.00, 127.77, 126.96, 114.53, 113.37, 55.54, 43.78. **HRMS** (CI): calculated for C₂₆H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 395.1754 found 395.1751. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3097, 3014, 2754, 1745, 1694, 1647, 1554, 1149, 947.

5-((Z)-4-methoxybenzylidene)-3-phenyl-2-((E)-styryl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 380.4470 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₀N₂O₂

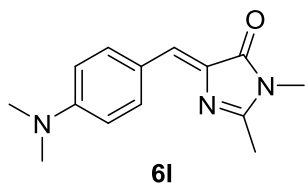
Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 52%

According to general procedure E using **4d** with aniline. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/8:2) afforded **6k** (204mg, 52%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 5H), 7.47 – 7.36 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.48, 157.02, 151.84, 135.19, 134.90, 131.10, 130.61, 129.30, 129.24, 129.03, 128.29, 128.22, 128.03, 127.49, 127.41, 122.52, 111.80, 111.32, 40.09. **HRMS** (CI): calculated for C₂₅H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 381.1598 found 381.1599. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3094, 2947, 1704, 1681, 1589, 1555, 1249, 1146.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2,3-dimethyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 243.3100g.mol⁻¹

MF : C₁₄H₁₇N₃O

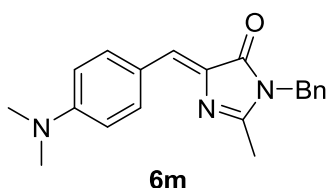
Aspect : red solid

Isolated Yield : 98%

According to general procedure E using **4e** with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6l** (304mg, 98%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.89, 159.16, 151.62, 134.87, 134.28, 129.04, 122.35, 111.87, 40.19, 26.69, 15.73. HRMS (CI): calculated for C₁₄H₁₈N₃O [M+H]⁺: 244.1450 found 244.1450. IR (ATR, cm⁻¹): 1692, 1645, 1624, 1475, 1123.

(Z)-3-benzyl-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2-methyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 319.4080 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₂₁N₃O

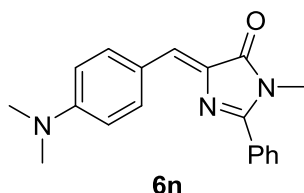
Aspect : red solid

Isolated Yield : 92%

According to general procedure E using **4e** with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6m** (321mg, 92%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.16 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.22 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.79, 159.01, 151.70, 136.63, 134.52, 134.39, 129.53, 128.99, 127.84, 127.16, 122.33, 111.88, 43.89, 40.20, 16.13. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₂₂N₃O [M+H]⁺: 320.1757 found 320.1759. IR (ATR, cm⁻¹): 3054, 2884, 1697, 1651, 1618, 1508, 1147.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3-methyl-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 305.3810 g.mol⁻¹

MF : C₁₉H₁₉N₃O

Aspect : red solid

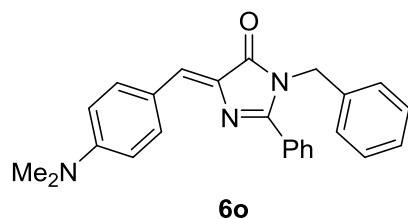
Isolated Yield : 89%

According to general procedure E using **4f** with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6n** (298mg, 89%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.02 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.17, 158.41, 146.76,

134.75, 131.94, 130.17, 129.12, 129.04, 128.74, 127.54, 124.67, 114.67, 41.24, 26.67. **HRMS** (CI): calculated for $C_{19}H_{19}N_3O$ $[M+H]^+$: 306.1601 found 306.1607. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3079, 2984, 1704, 1646, 1222.

(Z)-3-benzyl-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 381.4790 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{25}H_{23}N_3O$

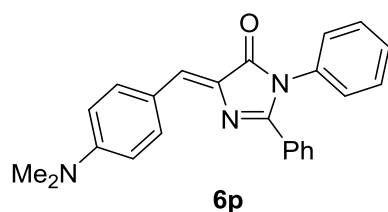
Aspect : red solid

Isolated Yield : 82%

According to general procedure E using **4f** with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/6:4) afforded **6o** (304mg, 82%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.04 (s, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.75, 159.33, 151.92, 137.14, 134.96, 134.82, 131.12, 130.90, 130.09, 128.87, 128.75, 128.71, 127.54, 126.88, 122.52, 111.89, 45.32, 40.19. **HRMS** (CI): calculated for $C_{25}H_{24}N_3O$ $[M+H]^+$: 381.1603 found 381.1603. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3067, 2914, 1701, 1632, 1604, 1495, 1247.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2,3-diphenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 367.4520 $g \cdot mol^{-1}$

MF : $C_{24}H_{21}N_3O$

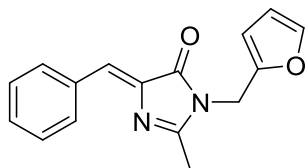
Aspect : red solid

Isolated Yield : 82%

According to general procedure E using **4f** with aniline. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/7:3) afforded **6p** (322mg, 82%).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.11 (s, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.20, 161.62, 157.76, 140.58, 137.22, 135.37, 134.59, 133.59, 130.17, 129.82, 129.02, 128.06, 127.79, 127.66, 114.56, 113.97, 55.55. **HRMS** (CI): calculated for $C_{24}H_{22}N_3O$ $[M+H]^+$: 368.1757 found 368.1754. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3324, 3014, 2924, 1684, 1647, 1614, 1554, 1149.

(Z)-5-benzylidene-3-(furan-2-ylmethyl)-2-methyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



6q

MW : 266.3000 g.mol⁻¹

MF : C₁₆H₁₄N₂O₂

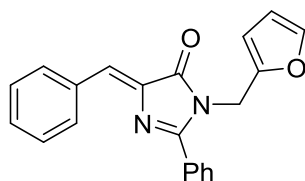
Aspect : beige solid

Isolated Yield : 94%

According to general procedure E using **4g** with furan-2-ylmethanamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6q** (296mg, 94%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.23, 162.20, 149.14, 142.77, 138.35, 134.19, 132.27, 130.29, 128.83, 127.87, 110.76, 108.69, 37.12, 15.98. **HRMS** (CI): calculated for C₁₆H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 267.1134 found 267.1132. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3671, 1697, 1662, 1624, 1382, 1067, 451.

(Z)-5-benzylidene-3-(furan-2-ylmethyl)-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



6r

MW : 328.3710 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₆N₂O₂

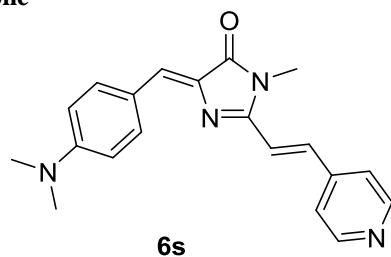
Aspect : beige solid

Isolated Yield : 84%

According to general procedure E using **4h** with furan-2-ylmethanamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6r** (297mg, 84%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.30 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.66 – 7.41 (m, 8H), 7.25 (s, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.43, 162.31, 149.44, 142.53, 138.64, 134.33, 132.73, 131.63, 130.60, 129.47, 129.41, 128.97, 128.88, 110.72, 108.68, 39.03. **HRMS** (CI): calculated for C₂₁H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 329.1290 found 329.1292. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3547, 3054, 1722, 1662, 1624, 1382, 1067, 451.

5-((Z)-4-(dimethylamino)benzylidene)-3-methyl-2-((E)-2-(pyridin-4-yl)vinyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 332.4070 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₂₀N₄O

Aspect : red solid

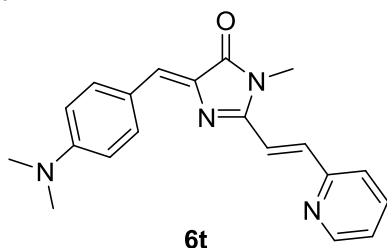
Isolated yield : 67%

Melting point : 164°C

According to general procedure E using the corresponding oxazolone with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6s** (297mg, 67%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.43, 152.65, 150.17, 149.32, 144.61, 137.88, 130.36, 129.71, 124.28, 123.01, 119.93, 114.64, 111.73, 41.46, 28.76. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₂₁N₄O [M+H]⁺: 333.1710 found 333.1698. IR (ATR, cm⁻¹): 3018, 1713, 1676.

5-((Z)-4-(dimethylamino)benzylidene)-3-methyl-2-((E)-2-(pyridin-2-yl)vinyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 332.4070 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₂₀N₄O

Aspect : red solid

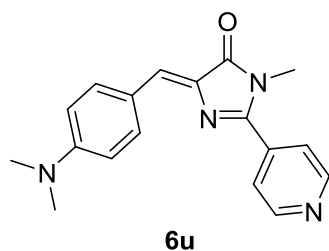
Isolated yield : 56%

Melting point : 158°C

According to general procedure E using the corresponding oxazolone with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6t** (268mg, 56%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.34, 154.76, 152.55, 150.14, 148.82, 137.73, 132.47, 130.31, 129.74, 124.79, 124.36, 122.74, 119.02, 114.33, 111.94, 41.64, 29.23. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₂₁N₄O [M+H]⁺: 333.1710 found 333.1712. IR (ATR, cm⁻¹): 3176, 1745, 1634, 775.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3-methyl-2-(pyridin-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 306.3690 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₄O

Aspect : red solid

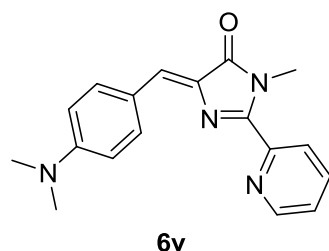
Isolated yield : 59%

Melting point : 137°C

According to general procedure E using the corresponding oxazolone with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6u** (236mg, 59%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.31 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.65, 151.21, 150.11, 146.98, 137.84, 131.65, 129.76, 125.33, 122.42, 114.66, 111.12, 41.76, 32.29. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₉N₄O [M+H]⁺: 307.1553 found 307.1558. IR (ATR, cm⁻¹): 3049, 1719, 1676.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3-methyl-2-(pyridin-2-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 306.3690 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₄O

Aspect : red solid

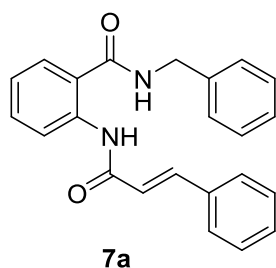
Isolated yield : 54%

Melting point : 141°C

According to general procedure E using the corresponding oxazolone with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **6v** (227mg, 54%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.33 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.04, 156.43, 154.28, 150.53, 149.25, 136.94, 131.25, 129.26, 125.36, 124.29, 124.11, 120.83, 114.62, 112.07, 43.16, 34.72. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₉N₄O [M+H]⁺: 307.1553 found 307.1556. IR (ATR, cm⁻¹): 2954, 1723, 1632.

N-benzyl-2-cinnamamidobenzamide



MW : 356.4250 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₂₀N₂O₂

Aspect : white solid

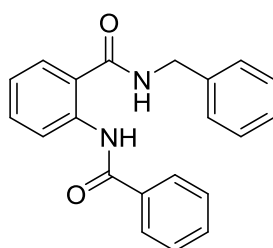
Isolated Yield : 64%

Melting point : 191°C

According to general procedure J using 2-cinnamamidobenzoic acid with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **7a** (1.14g, 64%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 11.54 (s, 1H), 9.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.64, 166.19, 141.47, 139.64, 137.34, 134.74, 132.24, 131.64, 128.63, 128.62, 128.18, 127.91, 127.75, 127.31, 122.63, 121.47, 120.67, 118.76, 44.34. **HRMS** (CI): calculated for C₂₃H₂₀N₂O₂ [M+H]⁺: 357.1598 found 357.1591.

2-benzamido-N-benzylbenzamide



7b

MW : 274.3640 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₈N₂O₂

Aspect : white solid

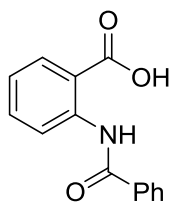
Isolated Yield : 75%

Melting point : 188°C

According to general procedure J using 2-benzamidobenzoic acid with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **7b** (1.24g, 75%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 12.53 (s, 1H), 9.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.24, 165.79, 139.93, 137.66, 134.86, 132.78, 131.97, 128.94, 128.88, 128.68, 127.93, 127.85, 127.48, 122.95, 121.63, 120.48, 44.10. **HRMS** (CI): calculated for C₂₁H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺: 331.1441 found 331.1443.

2-benzamidobenzoic acid



7c

MW : 241.2460 g.mol⁻¹

MF : C₁₄H₁₁NO₃

Aspect : white solid

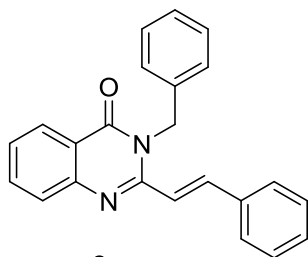
Isolated Yield : 67%

Melting point : 72°C

To a solution of 2-aminobenzoic acid in THF was added benzoyl chloride dropwise, resulting mixture was stirred for 2h at rt.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 12.20 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 3H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.35, 164.71, 140.81, 134.26, 132.13, 130.85, 128.91, 127.53, 124.54, 122.31, 121.34, 119.57. **HRMS** (CI): calculated for C₁₄H₁₁NO₃ [M+H]⁺: 242.0806 found 242.0802.

(E)-3-benzyl-2-styrylquinazolin-4(3H)-one



8a

MW : 338.4100 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₁₈N₂O

Aspect : white solid

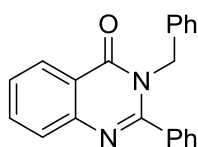
Isolated Yield : 94%

Melting point : 134°C

According to general procedure F using **7a**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/9:1) afforded **8a** (356mg, 94%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 5.65 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.63, 152.66, 147.77, 141.20, 136.47, 135.44, 134.59, 129.87, 129.20, 129.01, 127.90, 127.48, 127.32, 126.70, 120.64, 119.51, 47.06. HRMS (CI): calculated for C₂₃H₁₉N₂O [M+H]⁺: 339.1497 found 339.1485. IR (ATR, cm⁻¹) : 3058, 2926, 1699, 1626, 1596, 1508, 1452, 1400, 1303, 1252.

3-benzyl-2-phenylquinazolin-4(3H)-one



8b

MW : 312.3720 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₆N₂O

Aspect : white solid

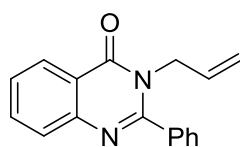
Isolated Yield : 95%

Melting point : 125°C

According to general procedure F using **7b**. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/9:1) afforded **8b** (333mg, 95%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.22 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 6.91 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.54, 156.45, 147.33, 136.63, 134.65, 129.98, 128.81, 128.67, 128.59, 128.06, 127.66, 127.51, 127.24, 127.17, 127.02, 120.92, 48.87. HRMS (CI): calculated for C₂₁H₁₇N₂O [M+H]⁺: 313.1341 found 313.1335. IR (ATR, cm⁻¹) : 3034, 1676, 1603, 1584, 1567, 1494, 1432, 1325.

3-allyl-2-phenylquinazolin-4(3H)-one



8c

MW : 262.3120 g.mol⁻¹

MF : C₁₇H₁₄N₂O

Aspect : white solid

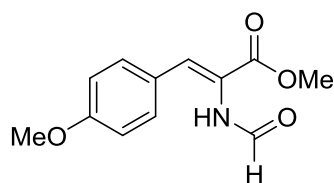
Isolated Yield : 91%

Melting point : 79-81°C

According to general procedure E using 2-phenyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one with prop-2-en-1-amine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/9:1) afforded **8c** (346mg, 91%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 6H), 5.81 (ddd, *J* = 17.9, 10.1, 4.9 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.08, 156.37, 147.34, 135.33, 134.57, 132.28, 130.09, 128.72, 128.03, 127.63, 127.18, 126.96, 120.89, 117.59, 48.30. HRMS (CI): calculated for C₁₇H₁₄N₂O [M+H]⁺: 263.1184 found 263.1186. IR (ATR, cm⁻¹) : 3059, 2927, 1679, 1603, 1583, 1566, 1495, 1472, 1445, 1425.

methyl (Z)-2-formamido-3-(4-methoxyphenyl)acrylate



12

MW : 306.3690 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₄O

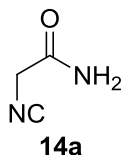
Aspect : red solid

Isolated Yield : 78%

A mixture of 4-methoxybenzaldehyde (1.36g, 10.0 mmol) and methyl 2-isocyanoacetate (991mg, 10.0 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise to a suspension of NaH (95%) (288mg, 12.0 mmol) in THF (10.0 ml) at room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C and 10% aqueous AcOH was added dropwise to the reaction medium until the end of hydrogen release. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by means of column chromatography through silica gel using (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **12** (798mg, 78%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.93, 159.51, 157.93, 130.16, 126.53, 123.77, 122.19, 114.26, 56.73, 52.63. IR (ATR, cm⁻¹) : 1674, 1628, 1244, 892. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₉N₄O [M+H]⁺: 236.0917 found 236.0918.

2-isocyanoacetamide



MW : 84.0780 g.mol⁻¹

FB : C₃H₄N₂O

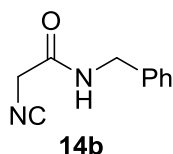
Aspect : white solid

Isolated Yield : 96%

According to general procedure K using 2-isocyanoacetate with ammonia in methanol. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **14a** (12g, 96%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.06 (s, 2H), 4.19 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.53, 163.12, 47.34. HRMS (CI): calculated for C₃H₅N₂O [M+H]⁺: 85.1285 found 85.1283.

N-benzyl-2-isocyanoacetamide



MW : 174.2030 g.mol⁻¹

MF : C₁₀H₁₀N₂O

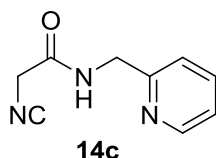
Aspect : beige solid

Isolated Yield : 93%

According to general procedure K using 2-isocyanoacetate with benzylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/40:60) afforded **14b** (13.5g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.72 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 5H), 4.82 (s, 2H), 4.24 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.76, 162.74, 138.41, 128.74, 126.53, 126.28, 47.67, 43.32. HRMS (CI): calculated for C₁₀H₁₁N₂O [M+H]⁺: 175.2275 found 175.2274.

2-isocyano-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide



MW : 175.1910 g.mol⁻¹

MF : C₉H₉N₃O

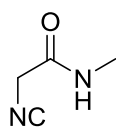
Aspect : beige solid

Isolated Yield : 68%

According to general procedure K using 2-isocyanoacetate with pyridin-2-ylmethanamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/15:85) afforded **14c** (11.51g, 68%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.89 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.32 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.76, 162.74, 138.41, 128.74, 126.53, 126.28, 47.67, 43.32. HRMS (CI): calculated for C₉H₁₀N₃O [M+H]⁺: 176.2267 found 176.2268.

2-isocyano-N-methylacetamide



14d

MW : 98.1050 g.mol⁻¹

MF : C₄H₆N₂O

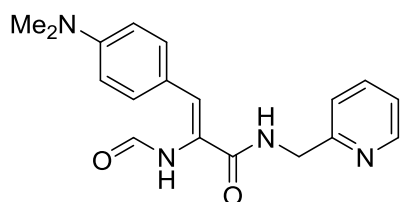
Aspect : beige solid

Isolated Yield : 95%

According to general procedure K using 2-isocyanoacetate with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/40:60) afforded **14d** (10.91g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.76 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.54 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.98, 163.65, 47.86, 26.57. HRMS (CI): calculated for C₄H₇N₂O [M+H]⁺: 98.1185 found 98.1183.

(Z)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-formamido-N-(pyridin-2-ylmethyl)acrylamide



15b

MW : 324.3840 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₂₀N₄O₂

Aspect : yellow solid

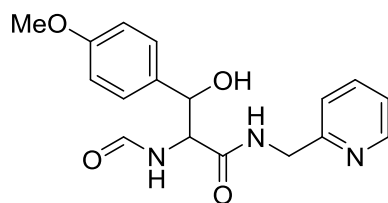
Isolated Yield : 73%

Melting point : 154°C

A mixture of 4-dimethylaminobenzaldehyde (1.49g, 10.0 mmol) and **14c** (1.75g, 10.0 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise to a suspension of NaH (95%) (288mg, 12.0 mmol) in THF (10.0 ml) at room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C and 10% aqueous AcOH was added dropwise to the reaction medium until the end of hydrogen release. The solvent was removed in *vacuo* and the crude product was purified by means of column chromatography through silica gel using (PE: ethyl acetate/1:9) afforded **15b** (2.36g, 73%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 5.7, 2.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 163.68, 158.43, 156.19, 150.47, 148.34, 139.41, 129.85, 127.31, 124.17, 123.53, 120.96, 115.86, 111.66, 48.87, 42.75. IR (ATR, cm⁻¹) : 1688, 1643. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺: 325.4194 found 325.4196.

2-formamido-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)propanamide



16a

MW : 329.3560 g.mol⁻¹

MF : C₁₇H₁₉N₃O₄

Aspect : yellow solid

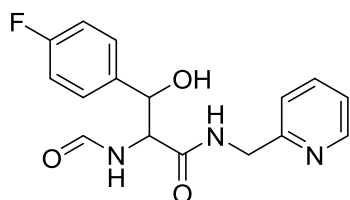
Isolated Yield : 98%

Melting point : 141°C

A mixture of 4-methoxybenzaldehyde (1.36g, 10.0 mmol) and **14c** (1.75g, 10.0 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise to a suspension of NaH (95%) (288mg, 12.0 mmol) in THF (10.0 ml) at room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C and 10% aqueous AcOH was added dropwise to the reaction medium until the end of hydrogen release. The solvent was removed in *vacuo* and the crude product was purified by means of column chromatography through silica gel using (PE: ethyl acetate/15:85) afforded **16a** (3.23g, 98%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.7, 2.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.57, 161.28, 159.52, 156.85, 148.63, 139.60, 132.42, 127.66, 124.12, 120.98, 115.32, 71.74, 63.27, 56.31, 49.74. IR (ATR, cm⁻¹) : 1674, 1628, 1244, 892. HRMS (CI): calculated for C₁₇H₁₉N₃O₄ [M+H]⁺: 330.1448 found 330.1446.

3-(4-fluorophenyl)-2-formamido-3-hydroxy-N-(pyridin-2-ylmethyl)propanamide



16d

MW : 317.3204 g.mol⁻¹

MF : C₁₆H₁₆FN₃O₃

Aspect : yellow solid

Isolated Yield : 99%

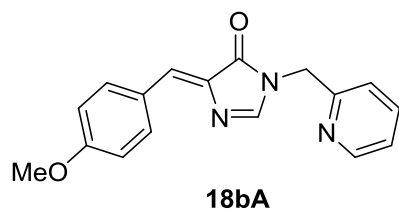
Melting point : 129°C

A mixture of 4-fluorobenzaldehyde (1.24g, 10.0 mmol) and **14c** (1.75g, 10.0 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise to a suspension of NaH (95%) (288mg, 12.0 mmol) in THF (10.0 ml) at room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C and 10% aqueous AcOH was added dropwise to the reaction medium until the end of hydrogen release. The solvent was removed in *vacuo* and the crude product was purified by means of column chromatography through silica gel using (PE: ethyl acetate/15:85) afforded **16d** (3.16g, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.58 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.7, 2.8 Hz, 2H). ¹³C NMR

(75 MHz, CDCl₃) δ : 172.42, 162.64, 161.09, 156.23, 148.49, 139.66, 136.29, 126.97, 124.11, 120.09, 115.73, 72.41, 63.74, 49.02. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 1682, 1638. **HRMS** (CI): calculated for C₁₆H₁₇FN₃O₃ [M+H]⁺: 318.4288 found 318.4285.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 293.326 g.mol⁻¹

MF : C₁₇H₁₅N₃O₂

Aspect : yellow solid

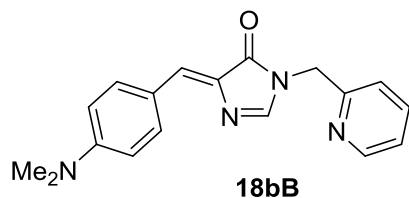
Isolated Yield : 60%

Melting point : 124°C

According to general procedure I using **14c** with 4-methoxybenzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/25:75) afforded **18bA** (1.89g, 60%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.51 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.76, 161.92, 155.32, 152.42, 149.83, 137.26, 136.47, 134.70, 130.96, 126.82, 123.12, 122.27, 114.48, 55.50, 46.47. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3046, 1694, 1638, 1597, 1254, 822. **HRMS** (CI): calculated for C₁₇H₁₅N₃O₂ [M+H]⁺: 294.1243 found 294.1239.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 306.369 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₄O

Aspect : red solid

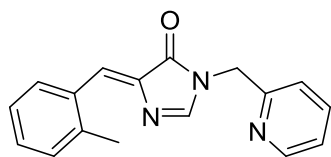
Isolated Yield : 80%

Melting point : 185°C

According to general procedure I using **14c** with 4-dimethylaminobenzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/25:75) afforded **18bB** (2.48g, 80%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.03 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.55, 155.62, 151.95, 150.00, 149.61, 137.13, 134.82, 133.99, 132.30, 122.90, 122.11, 121.74, 111.69, 46.39, 40.01. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3657, 2992, 2901, 1678, 1568, 1081. **HRMS** (CI): calculated for C₁₈H₁₈N₄O [M+H]⁺: 307.1559 found 307.1546.

(Z)-5-(2-methylbenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



18bC

MW : 277.1215 g.mol⁻¹

MF : C₁₇H₁₅N₃O

Aspect : Brown solid

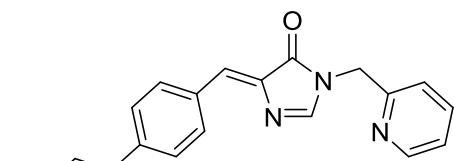
Isolated Yield : 51%

Melting point : 118°C

According to general procedure I using **14c** with 2-methylbenzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/35:65) afforded **18bC** (1.47g, 51%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.68 – 8.63 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.71, 155.06, 153.98, 149.81, 139.85, 138.25, 137.21, 132.40, 132.27, 130.71, 130.59, 127.84, 126.44, 123.11, 122.22, 46.41, 20.12. IR (ATR, cm⁻¹) : 3049, 2927, 1705, 1599, 1471. HRMS (CI): calculated for C₁₇H₁₅N₃O [M+H]⁺: 278.1293 found 278.1283.

(Z)-5-(4-(methoxymethoxy)benzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



18bE

MW : 321.336 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₅N₃O₃

Aspect : Brown solid

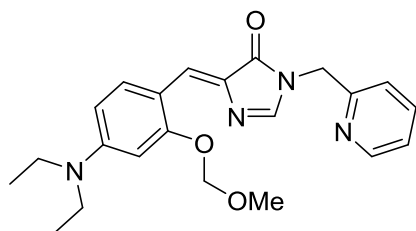
Isolated Yield : 53%

Melting point : 100°C

According to general procedure I using **14c** with 4-(methoxymethoxy)benzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/25:75) afforded **18bE** (2.08g, 53%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.78, 159.45, 155.27, 152.69, 149.83, 137.29, 136.82, 134.58, 130.76, 127.77, 123.15, 122.30, 116.46, 94.17, 56.33, 46.47. IR (ATR, cm⁻¹) : 3039, 2942, 1697, 1593, 1476. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₅N₃O₃ [M+H]⁺: 324.1348 found 324.1349.

(Z)-5-(4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



18bF

MW : 394.475 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₂₆N₄O₃

Aspect : red solid

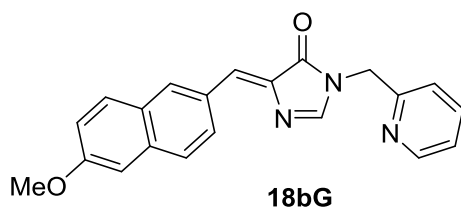
Isolated Yield : 73%

Melting point : 197°C

According to general procedure I using **14c** with 4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/25:75) afforded **18bF** (2.84g, 73%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 7H), 1.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.64, 159.99, 155.93, 151.68, 149.57, 148.96, 137.24, 134.77, 132.95, 126.48, 122.93, 122.25, 111.63, 106.35, 96.35, 94.70, 56.31, 46.49, 44.82, 12.77. IR (ATR, cm⁻¹) : 3672, 2997, 2901, 1688, 1572, 1052. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₂₇N₄O₃ [M+H]⁺: 395.2083 found 395.2064.

(Z)-5-((6-methoxynaphthalen-2-yl)methylene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



18bG

MW : 343.386 g.mol⁻¹

MF : C₂₁H₁₇N₃O₂

Aspect : yellow solid

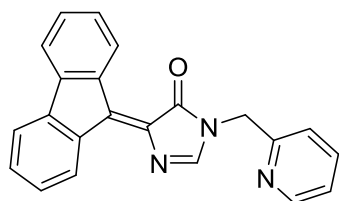
Isolated Yield : 64%

Melting point : 163°C

According to general procedure I using **14c** with 6-methoxy-2-naphthaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/40:60) afforded **18bG** (2.20g, 64%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.58 – 8.47 (m, 3H), 8.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.71, 159.40, 155.20, 152.95, 149.79, 137.60, 137.20, 135.90, 133.95, 131.29, 130.75, 129.48, 128.99, 128.68, 127.35, 123.08, 122.22, 119.41, 105.92, 77.16, 55.43, 46.41. IR (ATR, cm⁻¹) : 3046, 2932, 1712, 1615, 851. HRMS (CI): calculated for C₂₁H₁₇N₃O₂ [M+H]⁺: 344.1399 found 344.1396.

5-(9H-fluoren-9-ylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (5bG)



18bJ

MW : 337.382 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₁₅N₃O

Aspect : Orange solid

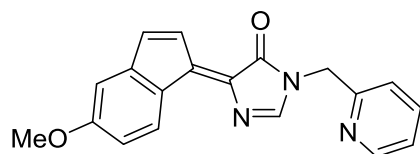
Isolated Yield : 91%

Melting point : 157°C

According to general procedure I using **14c** with 9H-fluoren-9-one. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/60:40) afforded **18bJ** (3.07g, 91%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 6H), 5.02 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.45, 155.11, 152.11, 149.84, 142.49, 142.42, 142.29, 138.58, 137.65, 137.21, 135.98, 131.47, 130.86, 129.55, 128.26, 127.91, 123.12, 122.25, 119.61, 119.51, 46.57. IR (ATR, cm⁻¹) : 3671, 2988, 1689, 1590, 732. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₁₅N₃O [M+H]⁺: 338.1293 found 338.1296.

(Z)-5-(5-methoxy-1H-inden-1-ylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



18bK

MW : 317.3480 g.mol⁻¹

MF : C₁₉H₁₅N₃O₂

Aspect : Yellow solid

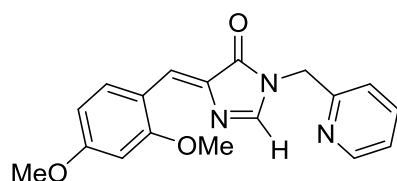
Isolated Yield : 34%

Melting point : 146°C

According to general procedure I using **14c** with 5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/60:40) afforded **18bK** (1.64g, 34%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.93, 156.32, 153.85, 148.62, 145.72, 139.64, 139.03, 133.68, 131.51, 129.14, 127.58, 126.44, 124.11, 120.38, 113.74, 109.28, 55.82, 48.32. IR (ATR, cm⁻¹) : 3592, 2971, 1701, 1612, 756. HRMS (CI): calculated for C₁₉H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺: 318.1237 found 318.1239.

(Z)-5-(2,4-dimethoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



18bO

MW : 323.3520 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₇N₃O₃

Aspect : yellow solid

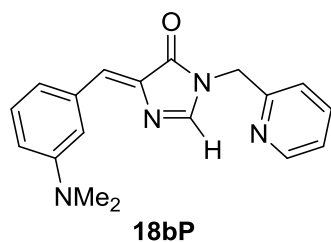
Isolated yield : 69%

Melting point : 174°C

According to general procedure H using **14c** with 1-Bromo-2,4-dimethoxybenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/7:3) afforded **18bO** (447mg, 69%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.76, 161.92, 155.32, 152.42, 149.83, 137.26, 136.47, 134.70, 130.96, 126.82, 123.12, 122.27, 114.48, 55.50, 48.54, 46.47. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3068, 1702, 1644. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324.4256 found 324.4255.

(Z)-5-(3-(dimethylamino)benzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 306.3690 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$

Aspect : yellow solid

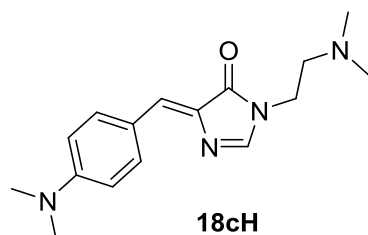
Isolated yield : 38%

Melting point : 164°C

According to general procedure H using **14c** with 3-Bromo-aniline. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/65:35) afforded **18bO** (234mg, 38%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.94, 151.98, 150.73, 138.52, 136.74, 135.31, 134.79, 134.52, 131.82, 129.37, 128.67, 124.82, 122.03, 111.83, 58.26, 45.45. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3221, 2923, 1669, 1603. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.5493 found 307.5498.

(Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3-(2-(dimethylamino)ethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 286.3790 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$

Aspect : red solid

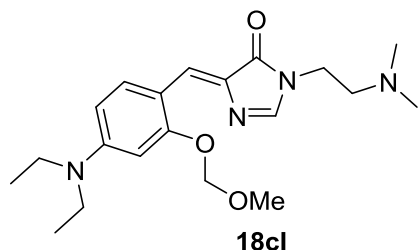
Isolated Yield : 82%

Melting point : 142°C

According to general procedure I using **14e** with 4-dimethylaminobenzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:9) afforded **18cH** (2.35g, 82%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.94, 151.98, 150.73, 134.79, 134.52, 131.82, 122.03, 111.83, 58.26, 45.45, 40.17, 38.99. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3392, 2943, 2777, 1671, 1591, 1022. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.1866 found 287.1867.

(Z)-5-(4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzylidene)-3-(2-(dimethylamino)ethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 374.4850 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₃₀N₄O₃

Aspect : red solid

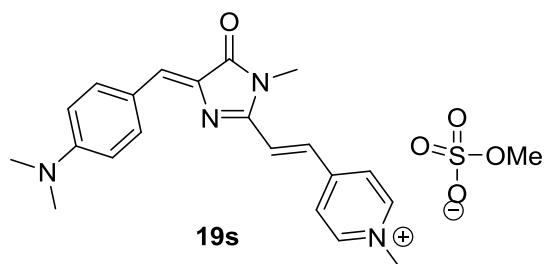
Isolated Yield : 87%

Melting point : 121°C

According to general procedure I using **14e** 4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzaldehyde. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/25:75) afforded **18cI** (3.26g, 87%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.68 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (td, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.89, 159.85, 151.48, 149.70, 134.65, 133.45, 125.73, 111.70, 106.27, 96.40, 94.70, 58.33, 56.30, 45.47, 44.81, 39.00, 12.78. IR (ATR, cm⁻¹) : 3682, 2994, 2907, 1692, 1577, 1072. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₂₇N₄O₃ [M+H]⁺: 375.2391 found 375.2397.

4-((E)-2-(4-((Z)-4-(dimethylamino)benzylidene)-1-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-1-methylpyridin-1-ium methyl sulfate



MW : 458.5330 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₂₆N₄O₅S

Aspect : red solid

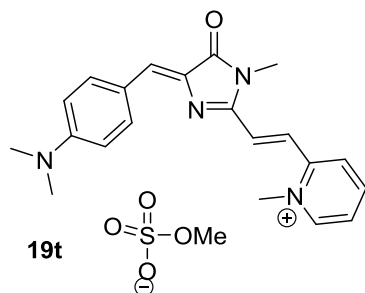
Isolated yield : 99%

Melting point : 216°C

To a solution of **6s** (50 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed and triturated with pentane to give **19s** (68 mg, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.33 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.86, 157.42, 152.65, 150.31, 146.38, 138.94, 130.26, 129.71, 124.83, 124.74, 120.97, 114.84, 112.19, 53.77, 49.26, 41.32, 28.84. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₂₇N₄O₅S [M+H]⁺: 459.1697 found 459.1695. IR (ATR, cm⁻¹): 2965, 1732, 1628.

2-((E)-2-(4-((Z)-4-(dimethylamino)benzylidene)-1-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)vinyl)-1-methylpyridin-1-ium methyl sulfate



MW : 458.5330 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₂₆N₄O₅S

Aspect : red solid

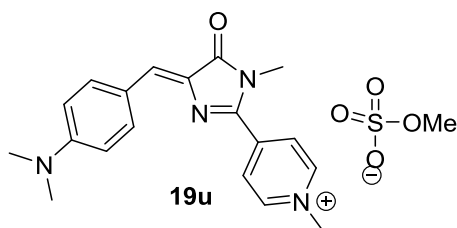
Isolated yield : 99%

Melting point : 222°C

To a solution of **6t** (50 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed and triturated with pentane to give **19t** (68 mg, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.48 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 168.16, 152.64, 150.33, 148.42, 147.12, 145.84, 130.38, 129.75, 127.18, 124.68, 124.11, 121.57, 119.31, 114.64, 111.72, 53.83, 46.77, 41.48, 30.41. **HRMS** (CI): calculated for C₂₂H₂₇N₄O₅S [M+H]⁺: 459.1697 found 459.1698. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2978, 1734, 1613, 1253.

(Z)-4-(4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-1-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-methylpyridin-1-ium methyl sulfate



MW : 432.4950 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₂₄N₄O₅S

Aspect : red solid

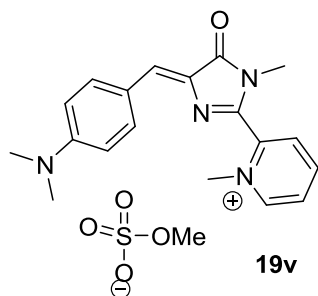
Isolated yield : 99%

Melting point : 217°C

To a solution of **6u** (46 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed and triturated with pentane to give **19u** (64 mg, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.42 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 167.28, 152.86, 150.55, 146.77, 146.18, 130.41, 129.34, 125.12, 124.77, 114.58, 111.84, 52.43, 49.64, 41.98, 35.65. **HRMS** (CI): calculated for C₂₀H₂₅N₄O₅S [M+H]⁺: 433.1540 found 433.1544. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3019, 1722, 1683, 1163.

(Z)-2-(4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-1-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-methylpyridin-1-ium methyl sulfate



MW : 432.4950 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₂₄N₄O₅S

Aspect : red solid

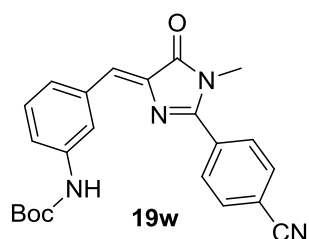
Isolated yield : 99%

Melting point : 226°C

To a solution of **6v** (46 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed and triturated with pentane to give **19v** (64 mg, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.37 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.18, 157.94, 150.37, 146.97, 146.28, 146.12, 130.34, 129.77, 126.94, 124.71, 124.11, 114.63, 111.72, 53.88, 46.12, 41.36, 35.26. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₂₅N₄O₅S [M+H]⁺: 433.1540 found 433.1542. IR (ATR, cm⁻¹): 2984, 1715, 1648, 1243.

tert-butyl(Z)-3-((2-(4-cyanophenyl)-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)phenyl)carbamate



MW : 402.4540 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₂₂N₄O₃

Aspect : yellow solid

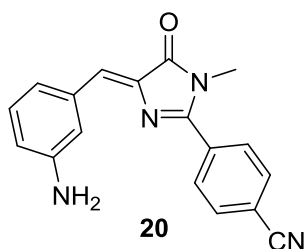
Isolated yield : 99%

Melting point : 169°C

According to general procedure E using **4w** with methylamine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **19w** (6.47g, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.74, 148.17, 146.53, 139.22, 136.47, 132.73, 130.18, 128.55, 126.73, 118.63, 114.32, 114.92, 114.11, 113.48, 79.52 34.19, 28.44. HRMS (CI): calculated for C₂₃H₂₃N₄O₃ [M+H]⁺: 403.1765 found 403.1766. IR (ATR, cm⁻¹): 3006, 1728, 1698, 1634.

(Z)-4-(4-(3-aminobenzylidene)-1-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 302.3370 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₄N₄O

Aspect : yellow solid

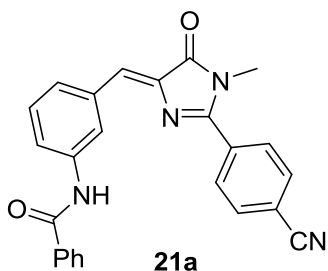
Isolated yield : 94%

Melting point : 138°C

To a solution of **19w** (4g, 10 mmol) in DCM (15 ml), TFA (10ml) was added at 0°C. After stirring for 2h the solvent was removed under *vacuo* and the solid was washed with Et₂O to give pure **20** (2.84g, 94%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.25 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.86, 148.31, 146.63, 139.48, 136.11, 132.39, 130.32, 128.21, 126.89, 118.71, 114.77, 114.26, 114.05, 113.63, 34.32. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₅N₄O [M+H]⁺: 303.1240 found 303.1243. IR (ATR, cm⁻¹): 3123, 1738, 1612.

(Z)-N-(3-((2-(4-cyanophenyl)-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)phenyl)benzamide



MW : 406.4450 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₁₈N₄O₂

Aspect : yellow solid

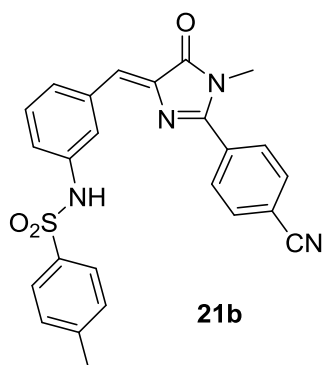
Isolated yield : 72%

Melting point : 164°C

Benzoyl chloride (0,5 mmol, 70 mg) was added dropwise to a stirred solution of **20** (0,5 mmol, 151 mg) in pyridine (0,4 mL) at room temperature. After 4h of stirring, DCM (5 mL) was added and the resulting mixture was washed with citric acid (2 mL), water (2 mL), brine (5 mL) and the collected organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate. After evaporation of DCM, the crude solid was dissolved in a minimum amount of DCM and then precipitated with the addition of petroleum ether to give after filtration the pure **21a** (0,36 mmol, 146 mg) as a yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 – 8.04 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.18, 165.43, 145.82, 139.73, 135.64, 135.43, 134.88, 133.14, 132.32, 132.16, 130.38, 128.74, 127.59, 126.83, 124.14, 120.54, 118.63, 116.31, 114.69, 114.05, 34.57. HRMS (CI): calculated for C₂₅H₁₉N₄O₂ [M+H]⁺: 407.1503 found 407.1509. IR (ATR, cm⁻¹): 2983, 2899, 1713, 1707, 1643.

(Z)-N-(3-((2-(4-cyanophenyl)-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide



MW : 456.5200 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₀N₄O₃S

Aspect : yellow solid

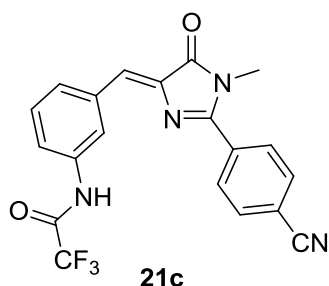
Isolated yield : 94%

Melting point : 217°C

The *p*-toluene sulfonyl chloride (0,5 mmol, 95 mg) was added dropwise to a stirred solution of **20** (0,5 mmol, 151 mg) in pyridine (0,4 mL) at room temperature. After 4h of stirring, DCM (5 mL) was added and the resulting mixture was washed with citric acid (2 mL), water (2 mL), brine (5 mL) and the collected organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate. After evaporation of DCM, the crude solid was dissolved in a minimum amount of DCM and then precipitated with the addition of petroleum ether to give after filtration the pure **21b** (0,47 mmol, 215 mg) as a brown solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz 2H), 8.05(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.48 (s, 3H) 3.22 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.34, 146.12, 139.45, 135.91, 135.56, 134.51, 132.98, 132.28, 132.03, 130.61, 128.66, 127.39, 126.51, 124.07, 120.31, 118.48, 116.12, 114.44, 113.71, 34.42, 21.38. HRMS (CI): calculated for C₂₅H₂₁N₄O₃S [M+H]⁺: 457.1329 found 457.1326. IR (ATR, cm⁻¹): 3026, 2986, 1729, 1663.

(Z)-N-(3-((2-(4-cyanophenyl)-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide



MW : 398.3452 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₁₃F₃N₄O₂

Aspect : yellow solid

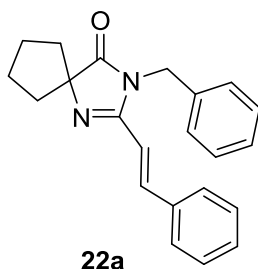
Isolated yield : 63%

Melting point : 195°C

Trifluoroacetic anhydride (0,5 mmol, 105 mg) was added dropwise to a stirred solution of **20** (0,5 mmol, 151 mg) in pyridine (0,4 mL) at room temperature. After stirring overnight, DCM (5 mL) was added and the resulting mixture was washed with citric acid (2 mL), water (2 mL), sodium bicarbonate solution (2 mL), brine (5 mL) and the collected organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate. After evaporation of DCM, the crude solid was dissolved in a minimum amount of DCM and then precipitated with the addition of petroleum ether to give after filtration the pure **21c** (0,315 mmol, 125 mg) as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 5H), 7.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.64, 155.09, 147.28, 141.11, 139.83, 135.29, 133.12, 132.37, 130.87, 126.73, 124.48, 120.85, 118.69, 116.03, 115.92, 114.62, 114.16, 34.68. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.1063 found 399.1062. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3033, 2965, 1742, 1729, 1621.

(E)-3-benzyl-2-styryl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

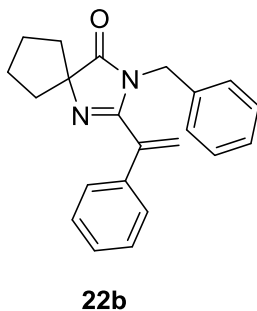


MW : 330.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
MF : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
Aspect : brown solid
Isolated yield : 73%
Melting point : 111°C

According to general procedure B using **3a** with (E)-(2-bromovinyl)benzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **22a** (108 mg, 73%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.43 – 7.31 (m, 5H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.95 – 1.72 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 186.44, 157.86, 139.35, 136.47, 135.01, 129.76, 129.05, 128.86, 127.89, 127.57, 126.74, 113.83, 77.03, 43.73, 37.80, 26.21. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.1810 found 331.1800. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3027, 2923, 2854, 1721, 1591, 1347, 692

3-benzyl-2-(1-phenylvinyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

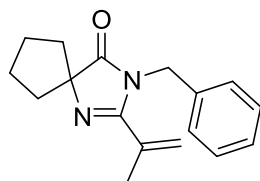


MW : 330.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
MF : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$
Aspect : White solid
Isolated yield : 51%
Melting point : 100°C

According to general procedure B using **3a** with (1-bromovinyl)benzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **22b** (76 mg, 51%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.38 – 7.13 (m, 8H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 186.46, 160.66, 139.29, 136.53, 135.70, 129.03, 128.93, 128.47, 127.49, 127.10, 126.30, 120.74, 77.35, 44.30, 37.72, 26.11. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.1810 found 331.1820. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3061, 2940, 1723, 1609, 1340, 701.

3-benzyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



22c

FW : 268.36 g.mol⁻¹

MF : C₁₇H₂₀N₂O

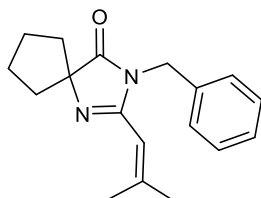
Aspect : Yellow liquid

Isolated yield : 49%

According to general procedure B using **3a** with 2-bromoprop-1-ene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **22c** (59 mg, 49%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.91—1.85 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.77 – 1.72 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.08, 161.39, 136.77, 135.13, 128.84, 127.58, 126.71, 120.80, 77.36, 44.70, 37.69, 26.16, 21.30. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₂₂N₂O [M+H]⁺: 269.1654 found 294.1651. IR (ATR, cm⁻¹) : 3672, 2969, 1723, 1580, 1337, 1076, 722.

3-benzyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



22d

FW : 282.38 g.mol⁻¹

MF : C₁₈H₁₈N₂O

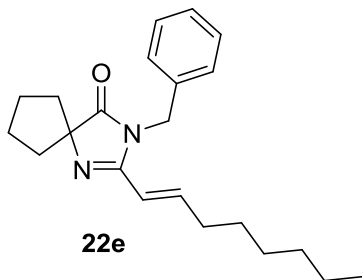
Aspect : Yellow liquid

Isolated yield : 51%

According to general procedure B using **3a** with 1-bromo-2-methylprop-1-ene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **22d** (65 mg, 51%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.87 (m, 6H), 1.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.71 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.19, 157.39, 150.22, 136.74, 128.78, 127.59, 126.85, 112.21, 77.09, 43.70, 37.73, 26.82, 26.03, 20.50. HRMS (CI): calculated for C₁₈H₁₈N₂O [M+H]⁺: 283.1810 found 283.1813. IR (ATR, cm⁻¹) : 3665, 2967, 1719, 1600, 1345, 697.

(E)-3-benzyl-2-(oct-1-en-1-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



22e

FW : 338.49 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₃₀N₂O

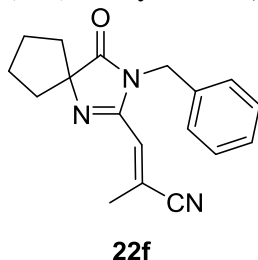
Aspect : Yellow oily liquid

Isolated yield : 50%

According to general procedure B using **3a** with (E)-1-bromodec-1-ene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **22e** (76 mg, 50%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.36 – 7.23 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.77 (dt, J = 15.3, 7.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.11 (dt, J = 13.9, 7.1 Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 8H), 1.36 – 1.11 (m, 8H), 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 186.28, 158.27, 144.17, 136.42, 129.11, 128.07, 126.83, 116.73, 77.36, 65.94, 43.69, 37.70, 31.66, 28.92, 26.21, 25.56, 22.58, 15.36. **HRMS** (CI): calculated for C₂₂H₃₀N₂O [M+H]⁺: 339.2436 found 339.2442. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3065, 2929, 2855, 1713, 1625, 1343, 697.

(E)-3-(3-benzyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-2-yl)-2-methylacrylonitrile



FW : 293.37 g.mol⁻¹

FB : C₁₈H₁₉N₃O

Aspect : Yellow pale solid

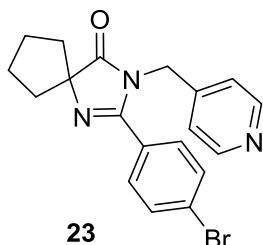
Isolated yield : 30%

Melting point : 107°C

According to general procedure B using **3a** with (E)-3-bromo-2-methylacrylonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/65:35) afforded **22f** (41 mg, 30%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.29 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.90 – 1.79 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 185.45, 154.96, 135.74, 129.34, 128.59, 128.35, 126.82, 122.19, 119.32, 77.36, 43.82, 38.02, 26.17, 18.21. **HRMS** (CI): calculated for C₁₈H₁₉N₃O [M+H]⁺: 294.1606 found 294.1607 **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3067, 2955, 2910, 2242, 1729, 1604, 1337.

2-(4-bromophenyl)-3-(pyridin-4-ylmethyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



FW : 384.27 g.mol⁻¹

MF : C₁₉H₁₈BrN₃O

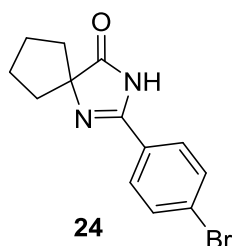
Aspect : Yellow oily liquid

Isolated yield : 62%

According to general procedure A using **3b** with 1-bromo-4-iodobenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/75:25) afforded **23** (173 mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 8H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 186.91, 159.53, 150.48, 145.50, 138.18, 132.26, 129.64, 125.88, 121.55, 77.53, 44.09, 37.92, 26.23. **HRMS** (CI): calculated for C₁₉H₁₉BrN₃O [M+H]⁺: 384.0711 found 384.0713 **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3664, 2969, 1725, 1601, 1336, 1068, 721.

2-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



FW : 292.16 g.mol⁻¹

MF : C₁₃H₁₃BrN₂O

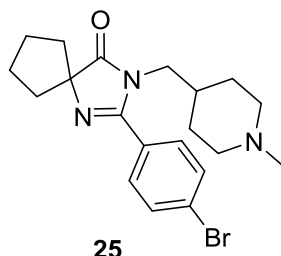
Aspect : White solid

Isolated yield : 95%

To a solution of **23** (0.4 mmol, 154 mg) in acetonitrile (2.2 ml), was added iodomethane (0.4 mmol, 25 μ l) and the mixture was refluxed for 1,5 hours. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was taken up in methanol (2 ml). PtO₂ (20 mg) was added and the resulting mixture was stirred under H₂ at atmospheric pressure at room temperature overnight. The mixture was filtered through a celite pad and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by Flash chromatography using Petroleum Ether/EtOAc 80:20 as eluent resulted in 111 mg (95% yield) of **24** obtained as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.46 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.93 – 1.69 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 187.91, 156.86, 131.87, 128.78, 128.03, 125.24, 77.65, 37.06, 25.56. HRMS (CI): calculated for C₁₃H₁₄BrN₂O [M+H]⁺: 293.0289 found 293.0286. IR (ATR, cm⁻¹) : 3148, 3100, 2964, 2869, 1712, 1620, 1436, 1081, 664.

2-(4-bromophenyl)-3-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



FW : 404.35 g.mol⁻¹

MF : C₂₀H₂₆BrN₃O

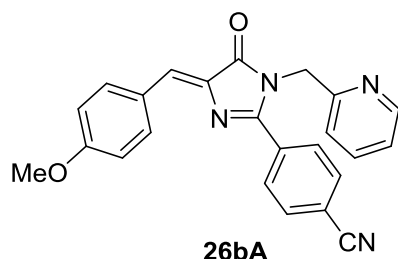
Aspect : yellow oily liquid

Isolated yield : 53%

To a solution of **23** (0.4 mmol, 154 mg) in acetonitrile (2.2 ml), was added iodomethane (0.4 mmol, 25 μ l) and the mixture was refluxed for 1,5 hours. The solvent was removed *in vacuo* and was taken up in methanol (2 ml), NaBH₄ (1 mmol, 38 mg) was added and the reaction mixture was stirred for 4 hours. PtO₂ (20 mg) was added and the resulting mixture was stirred under H₂ at atmospheric pressure at room temperature overnight. The mixture was filtered through a celite pad and concentrated *in vacuo*. to give crude product, which was purified by Flash chromatography using Petroleum Ether/EtOAc 20:80 as eluent resulted in 86 mg (53% yield) of **25** obtained as a yellow oily liquid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (m, 4H), 3.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.00 (dd, $J = 15.6, 11.7$ Hz, 4H), 1.75 (td, $J = 11.7, 1.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.07 (td, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.27, 161.32, 130.78, 130.37, 128.93, 128.17, 77.36, 55.12, 46.69, 46.31, 37.87, 34.36, 29.68, 26.21. HRMS (CI): calculated for C₂₀H₂₇N₃O [M+H]⁺: 404.1337 found 404.1343 IR (ATR, cm⁻¹) : 3426, 2929, 2784, 1723, 1620, 1447, 1337, 1070, 699.

(Z)-4-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 394.434 g.mol⁻¹

MF : C₂₄H₁₈N₄O₂

Aspect : yellow solid

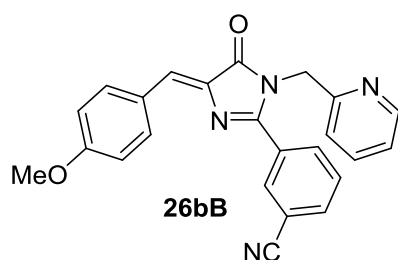
Isolated Yield : 86%

Melting point : 182°C

According to general procedure C using **18bA** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bA** (168 mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 17.3, 8.2 Hz, 4H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.41, 162.17, 159.34, 155.62, 149.76, 137.21, 136.50, 135.07, 133.78, 132.52, 131.27, 129.54, 127.11, 122.98, 121.98, 118.24, 114.65, 114.62, 77.16, 55.57, 47.15. IR (ATR, cm⁻¹) : 2972, 2222, 1705, 1591, 1157. HRMS (CI): calculated for C₂₄H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺: 395.1508 found 395.1513.

(Z)-3-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 394.434 g.mol⁻¹

MF : C₂₄H₁₈N₄O₂

Aspect : Yellow solid

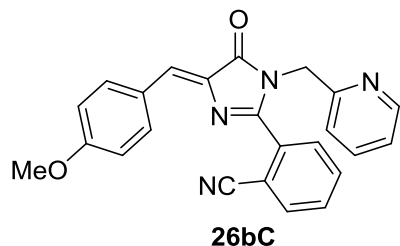
Isolated Yield : 62%

Melting point : 160°C

According to general procedure C using **18bA** with 3-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bB** (122 mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.42 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 3H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.38, 162.12, 159.04, 155.59, 149.76, 137.22, 136.39, 135.00, 134.27, 132.91, 132.82, 131.05, 131.00, 129.70, 127.07, 123.03, 122.15, 118.08, 114.61, 113.31, 55.55, 47.12. IR (ATR, cm⁻¹) : 2959, 2230, 1709, 1594, 1252. HRMS (CI): calculated for C₂₄H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺: 395.1508 found 395.1510.

(Z)-2-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 394.434 g.mol⁻¹

MF : C₂₄H₁₈N₄O₂

Aspect : yellow solid

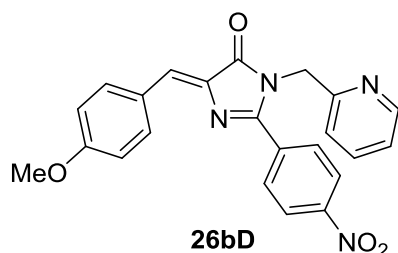
Isolated Yield : 75%

Melting point : 191°C

According to general procedure C using **18bA** with 2-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/40:60) afforded **26bC** (148 mg, 75%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.54 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.29 – 8.25 (m, 4H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.35, 162.24, 159.06, 155.54, 149.76, 149.19, 137.22, 136.48, 135.50, 135.12, 131.51, 130.02, 127.08, 123.95, 123.02, 122.05, 114.63, 55.57, 47.14. IR (ATR, cm⁻¹) : 2924, 2230, 1709, 1594, 1252. HRMS (CI): calculated for C₂₄H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺: 395.1508 found 395.1511.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(4-nitrophenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 414.421 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₁₈N₄O₄

Aspect : Orange solid

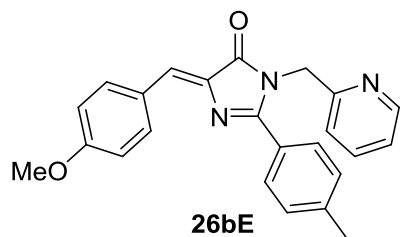
Isolated Yield : 75%

Melting point : 138°C

According to general procedure C using **18bA** with 1-bromo-4-nitrobenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bD** (152 mg, 75%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.36 – 8.25 (m, 4H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.33, 162.23, 159.06, 155.54, 149.75, 149.18, 137.22, 136.48, 135.49, 135.11, 131.49, 130.01, 127.07, 123.94, 123.01, 122.04, 114.62, 55.57, 47.13. IR (ATR, cm⁻¹) : 3684, 3015, 1717, 1632, 1272. HRMS (CI): calculated for C₂₃H₁₉N₄O₄ [M+H]⁺: 415.1406 found 415.1404.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-2-(p-tolyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 383.421 g.mol⁻¹

MF : C₂₄H₂₁N₃O₂

Aspect : Yellow solid

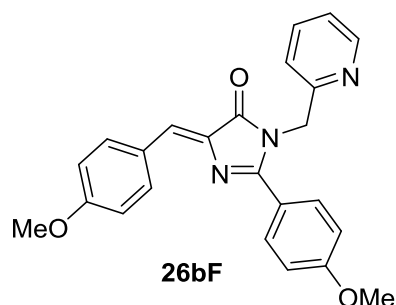
Isolated Yield : 86%

Melting point : 169°C

According to general procedure C using **18bA** with 1-bromo-4-methylbenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bE** (165 mg, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 8.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.32 – 7.21 (m, J = 13.7, 8.0 Hz, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.93, 161.59, 161.33, 156.35, 149.61, 141.88, 137.08, 136.98, 134.67, 129.55, 129.02, 128.70, 127.46, 126.47, 122.57, 121.23, 114.42, 55.46, 47.23, 21.63. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3682, 2977, 1726, 1625, 1268. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1712 found 384.1705.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 399.4500 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$

Aspect : Yellow solid

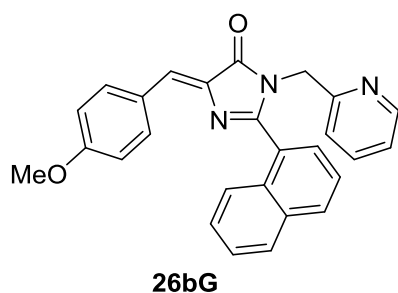
Isolated Yield : 62%

Melting point : 188°C

According to general procedure C using **18bA** with 1-bromo-4-methoxybenzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bF** (124 mg, 62%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.65 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 12.1, 8.9 Hz, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.09, 162.21, 161.56, 160.92, 156.47, 149.70, 137.22, 137.02, 134.63, 130.62, 128.57, 127.60, 122.68, 121.63, 121.39, 114.46, 114.35, 55.56, 55.52, 47.40. **IR** (ATR, cm^{-1}) : 3625, 2927, 1712, 1653, 1177. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1656 found 400.1659.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(naphthalen-1-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 419.484 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$

Aspect : Yellow solid

Isolated Yield : 79%

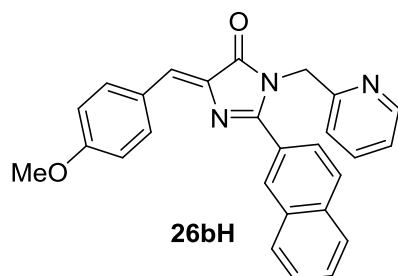
Melting point : 127°C

According to general procedure C using **18bA** with 1-bromonaphthalene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bG** (166 mg, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.32 – 8.23 (m, 3H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 4.80 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.32, 161.77, 161.28, 155.70, 149.40, 137.12, 136.54, 134.80, 133.61, 131.14, 131.09, 130.04, 128.55, 127.80, 127.35, 127.23, 127.09, 126.63, 125.26, 124.91, 122.31, 121.20,

114.47, 55.48, 46.56. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3684, 2972, 1715, 1618, 1205. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1712 found 420.1721.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(naphthalen-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 419.484 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$

Aspect : Yellow solid

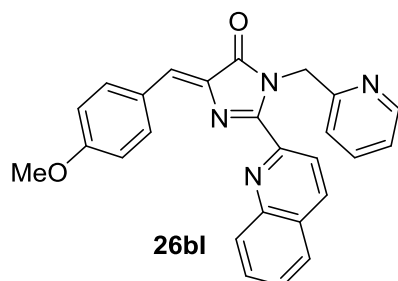
Isolated Yield : 62%

Melting point : 80°C

According to general procedure C using **18bA** with 2-bromonaphthalene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **26bH** (130 mg, 62%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.03 – 7.90 (m, 4H), 7.69 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.04, 161.78, 161.27, 156.47, 149.71, 137.20, 137.05, 134.83, 134.56, 132.77, 129.61, 129.51, 129.08, 128.72, 127.98, 127.90, 127.50, 126.92, 126.63, 125.30, 122.75, 121.58, 114.54, 55.55, 47.50. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3687, 2970, 1711, 1619, 1215. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1712 found 420.1718.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-2-(quinolin-2-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 420.472 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

MF : $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

Aspect : yellow solid

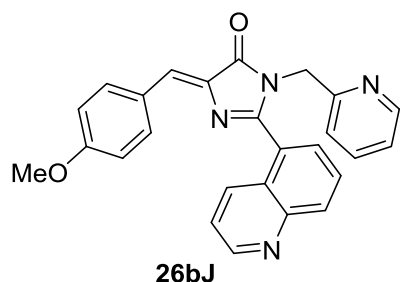
Isolated Yield : 53%

Melting point : 184°C

According to general procedure C using **18bA** with 2-bromoquinoline. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/35:65) afforded **26bI** (109 mg, 53%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.86, 162.03, 158.10, 158.01, 149.32, 148.66, 147.14, 137.29, 136.49, 136.45, 135.08, 130.99, 130.04, 130.01, 128.38, 128.17, 127.62, 127.54, 121.74, 120.88, 120.29, 114.62, 55.58, 48.15. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3677, 2983, 1711, 1624, 1197. **HRMS** (CI): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1665 found 421.1665.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-2-(quinolin-5-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



26bJ

MW : 420.472 g.mol⁻¹

MF : C₂₆H₂₀N₄O₂

Aspect : yellow solid

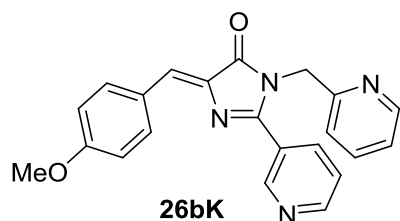
Isolated Yield : 55%

Melting point : 128°C

According to general procedure C using **18bA** with 2-bromoquinoline. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **26bJ** (115 mg, 55%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.96 – 8.90 (m, 1H), 8.53 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 16.6, 9.1, 6.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.81 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.23, 161.93, 159.82, 155.36, 151.00, 149.47, 148.17, 136.85, 136.64, 134.82, 134.23, 132.47, 130.53, 128.48, 128.05, 127.36, 127.12, 126.77, 122.48, 122.03, 121.43, 114.54, 55.50, 46.52. IR (ATR, cm⁻¹) : 3679, 2982, 1712, 1620, 1199. HRMS (CI): calculated for C₂₆H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺: 421.1665 found 421.1665.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-2-(pyridin-3-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



26bK

MW : 370.412 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₁₈N₄O₂

Aspect : yellow solid

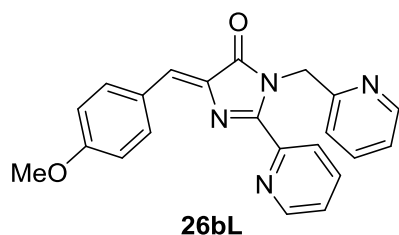
Isolated Yield : 93%

Melting point : 145°C

According to general procedure C using **18bA** with 3-bromopyridine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **26bK** (172 mg, 93%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.02 – 7.92 (m, 5H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.39, 162.16, 159.31, 155.60, 149.72, 137.21, 136.47, 135.05, 133.75, 132.51, 131.26, 129.52, 127.09, 122.97, 121.96, 118.22, 114.63, 114.60, 55.55, 47.11. IR (ATR, cm⁻¹) : 3673, 2974, 1704, 1596, 1265. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺: 371.1508 found 371.1502.

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(pyridin-2-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



26bL

MW : 370.412 g.mol⁻¹

MF : C₂₂H₁₈N₄O₂

Aspect : Orange solid

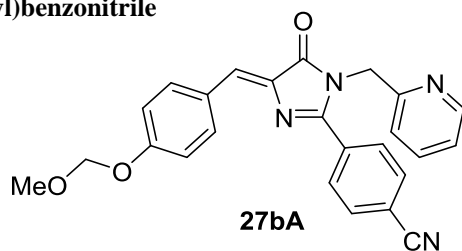
Isolated Yield : 82%

Melting point : 196°C

According to general procedure C using **18bA** with 2-bromopyridine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **26bL** (152 mg, 82%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 4H), 7.98 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.80, 161.83, 158.16, 157.55, 149.28, 149.23, 148.74, 137.12, 136.62, 136.40, 134.88, 130.33, 127.47, 125.21, 124.35, 121.75, 120.53, 114.50, 55.51, 47.52. IR (ATR, cm⁻¹) : 3670, 2972, 1702, 1593, 1259. HRMS (CI): calculated for C₂₂H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺: 371.1508 found 371.1499.

(Z)-4-(4-(4-(methoxymethoxy)benzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



27bA

MW : 424.4600 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₀N₄O₃

Aspect : yellow solid

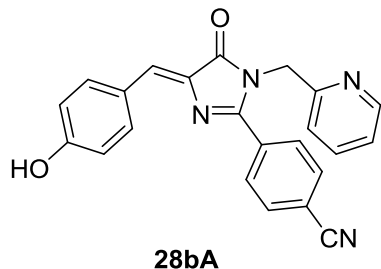
Isolated Yield : 76%

Melting point : 152°C

According to general procedure C using **18bE** with 2-bromopyridine. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **27bA** (152 mg, 76%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.03 – 7.92 (m, 4H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.45, 159.71, 155.60, 149.78, 137.23, 136.86, 134.95, 133.75, 132.55, 131.08, 129.58, 128.05, 123.01, 122.02, 118.23, 116.59, 114.74, 94.23, 56.40, 47.18. IR (ATR, cm⁻¹) : 2255, 1689, 1545, 1298. HRMS (CI): calculated for C₂₅H₂₀N₄O₃ [M+H]⁺: 425.1614 found 425.1596.

(Z)-4-(4-(4-hydroxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 380.4070 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₁₆N₄O₂

Aspect : red solid

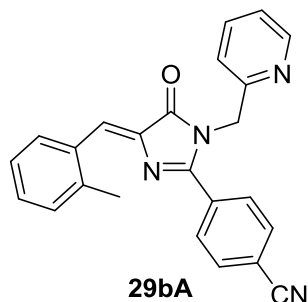
Isolated Yield : quant.

Melting point : 144°C

To a solution of **27bA** in methanol at room temperature was added 3 drops of 37% HCl and the resulting mixture was stirred for 2h at 50°C. After cooling to rt the solvent was evaporated and the solid wash with pentane to give pure product **28bA** (125mg, quantitative).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 10.34 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.02 – 7.92 (m, 4H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 170.34, 160.56, 159.60, 155.28, 149.22, 137.00, 135.69, 135.05, 133.77, 132.63, 129.67, 129.09, 125.25, 122.67, 121.73, 118.28, 116.08, 113.33, 45.81, 39.52. IR (ATR, cm⁻¹) : 2969, 2237, 1712, 1599, 1254. HRMS (CI): calculated for C₂₃H₁₇N₄O₂ [M+H]⁺: 381.1352 found 381.1342.

(Z)-4-(4-(2-methylbenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 378.4350 g.mol⁻¹

MF : C₂₄H₁₈N₄O

Aspect : yellow solid

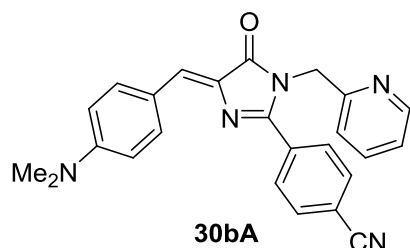
Isolated Yield : 65%

Melting point : 129°C

According to general procedure C using **18bC** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **29bA** (152 mg, 65%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.91 (m, 4H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.24 (dd, *J* = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.51 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.53, 160.97, 155.43, 149.80, 140.35, 138.21, 137.22, 133.63, 132.81, 132.54, 131.08, 130.79, 129.65, 127.94, 126.66, 123.04, 122.06, 118.17, 114.90, 47.17, 20.28. IR (ATR, cm⁻¹) : 2245, 1715, 1625, 1145. HRMS (CI): calculated for C₂₄H₁₉N₄O [M+H]⁺: 379.1559 found 379.1547.

(Z)-4-(4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 407.4770 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₁N₅O

Aspect : red solid

Isolated Yield : 74%

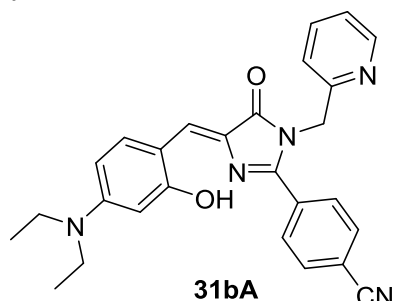
Melting point : 185°C

According to general procedure C using **18bB** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/40:60) afforded **30bA** (151 mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 18.2, 8.3 Hz, 4H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.05 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.15, 156.55, 156.01, 152.18, 149.57, 137.12, 135.28, 134.07, 132.77, 132.35, 129.24, 122.76, 122.13, 121.79, 118.31, 113.97, 111.81, 111.38, 47.13, 40.09.

IR (ATR, cm⁻¹) : 3789, 3002, 1699, 1549, 1222. **HRMS** (CI): calculated for C₂₅H₂₂N₅O [M+H]⁺: 408.1824 found 408.1811.

(Z)-4-(4-(4-(diethylamino)-2-hydroxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 451.5300 g.mol⁻¹

MF : C₂₇H₂₅N₅O₂

Aspect : red solid

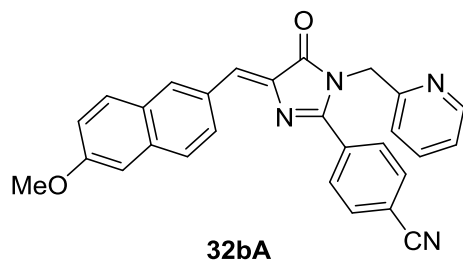
Isolated Yield : 63%

Melting point : 175°C

According to general procedure C using **18bF** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/20:80) afforded **31bA** (142 mg, 63%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 1.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.17, 161.75, 155.67, 154.14, 149.72, 149.69, 139.72, 137.27, 135.01, 132.65, 132.55, 128.87, 127.18, 123.00, 122.16, 118.19, 114.25, 110.53, 105.55, 99.09, 47.34, 44.92, 12.90. **IR** (ATR, cm⁻¹) : 2959, 2234, 1727, 1618, 1257. **HRMS** (CI): calculated for C₂₇H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺: 452.2081 found 452.2086.

(Z)-4-(4-((6-methoxynaphthalen-2-yl)methylene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 444.4940 g.mol⁻¹

MF : C₂₈H₂₀N₄O₂

Aspect : orange solid

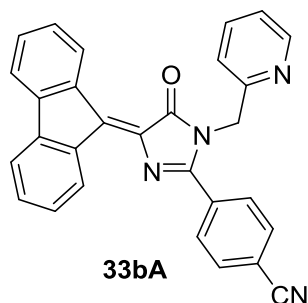
Isolated Yield : 74%

Melting point : 178°C

According to general procedure C using **18bG** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **32bA** (164 mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.66 – 8.56 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). IR (ATR, cm⁻¹) : 3754, 2958, 1715, 1625, 1198. HRMS (CI): calculated for C₂₈H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺: 445.1659 found 445.1663.

2-(4-(9H-fluoren-9-ylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 438.490 g.mol⁻¹

MF : C₂₉H₁₈N₄O

Aspect : red solid

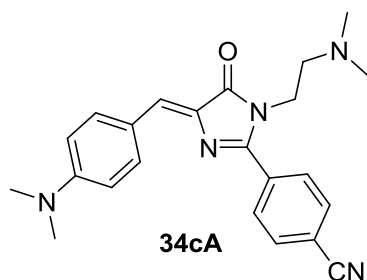
Isolated Yield : 48%

Melting point : 147°C

According to general procedure C using **18bJ** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/70:30) afforded **33bA** (105 mg, 48%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.49 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.68 – 7.53 (m, 5H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 7.17 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.66, 157.96, 155.27, 149.78, 143.64, 142.86, 142.51, 138.67, 137.36, 137.12, 136.27, 134.73, 132.67, 132.61, 131.77, 131.24, 131.12, 129.96, 129.80, 128.36, 128.30, 122.91, 121.84, 119.77, 119.57, 113.16, 47.03 IR (ATR, cm⁻¹) : 2995, 1746, 1629, 1165. HRMS (CI): calculated for C₂₉H₁₉N₄O [M+H]⁺: 439.1559 found 439.1548.

(Z)-4-(4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 387.4870 g.mol⁻¹

MF : C₂₃H₂₅N₅O

Aspect : red solid

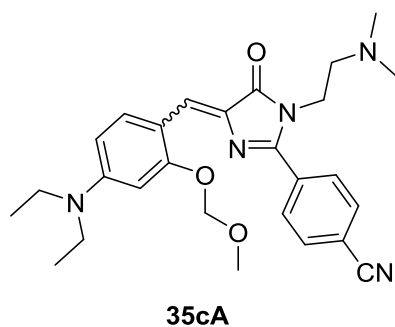
Isolated Yield : 67%

Melting point : 183°C

According to general procedure C using **18cH** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **34cA** (130 mg, 67%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.07 – 7.93 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.26, 157.14, 152.17, 135.20, 134.52, 132.53, 132.28, 129.22, 128.96, 122.22, 118.38, 113.99, 111.89, 57.74, 45.62, 40.17, 31.07. IR (ATR, cm⁻¹) : 2914, 2227, 1698, 1586, 1370, 1191. HRMS (CI): calculated for C₂₃H₂₆N₅O [M+H]⁺: 388.2132 found 388.2136.

(Z)-4-(4-(4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzylidene)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile



MW : 475.5930 g.mol⁻¹

MF : C₂₇H₃₃N₅O₃

Aspect : black solid

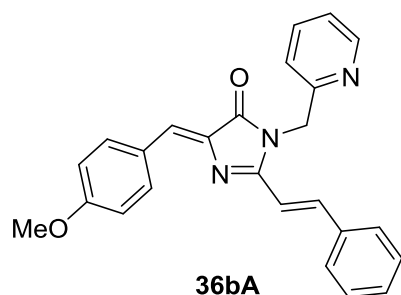
Isolated Yield : 73%

Melting point : 139°C

According to general procedure C using **18cI** with 4-bromobenzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/40:60) afforded **35cA** (174 mg, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 6.45 – 6.37 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.25 – 1.16 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.26, 160.21, 155.83, 151.90, 135.09, 133.35, 132.51, 132.26, 132.13, 129.15, 128.71, 128.55, 126.33, 118.48, 113.71, 112.12, 106.59, 96.30, 94.73, 77.16, 57.73, 56.40, 45.59, 44.94, 40.05, 12.83. IR (ATR, cm⁻¹) : 3021, 2248, 1717, 1612, 1195. HRMS (CI): calculated for C₂₇H₃₄N₅O₃ [M+H]⁺: 476.2656 found 476.2659.

5-((Z)-4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-2-((E)-styryl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one



MW : 395.462 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₁N₃O₂

Aspect : Orange solid

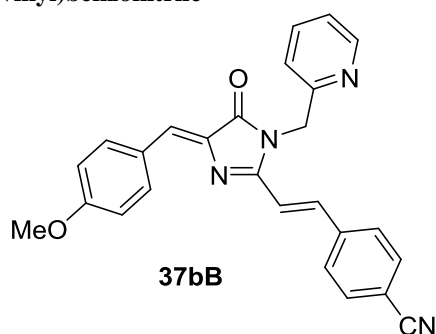
Isolated Yield : 43%

Melting point : 122°C

According to general procedure D using **18bA** with (E)-(2-bromovinyl)benzene. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **36bA** (83 mg, 43%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.78, 161.55, 158.61, 156.23, 149.58, 140.60, 137.53, 137.35, 135.41, 134.56, 130.13, 129.02, 128.11, 127.98, 127.74, 123.01, 121.96, 114.51, 113.65, 55.51, 45.72. IR (ATR, cm⁻¹) : 3015, 1715, 1645, 1147, 889. HRMS (CI): calculated for C₂₅H₂₂N₃O₂ [M+H]⁺: 396.1712 found 396.1709.

4-((E)-2-(4-((Z)-4-methoxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)vinyl)benzonitrile



MW : 420.472 g.mol⁻¹

MF : C₂₆H₂₀N₄O₂

Aspect : Orange solid

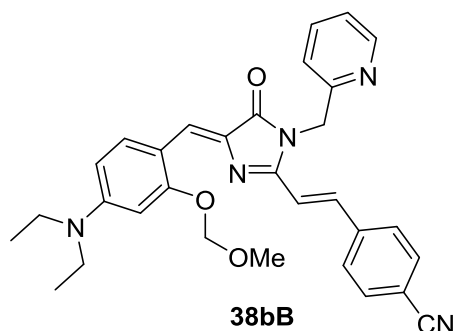
Isolated Yield : 45%

Melting point : 169°C

According to general procedure D using **18bA** with (E)-4-(2-bromovinyl)benzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **37bB** (96 mg, 45%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.46 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.45, 161.84, 157.75, 155.97, 149.53, 139.70, 137.71, 137.48, 137.29, 134.77, 132.72, 129.26, 128.32, 127.51, 123.20, 122.36, 118.64, 117.40, 114.56, 112.84, 55.53, 45.69. IR (ATR, cm⁻¹) : 3015, 2225, 1719, 1664, 1159, 895. HRMS (CI): calculated for C₂₆H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺: 421.1665 found 421.1655.

4-((E)-2-(4-((Z)-4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)vinyl)benzonitrile



MW : 521.6210 g.mol⁻¹

MF : C₃₁H₃₁N₅O₃

Aspect : red solid

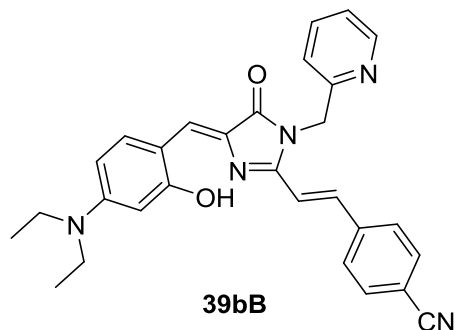
Isolated Yield : 52%

Melting point : 144°C

According to general procedure D using **18bF** with (E)-4-(2-bromovinyl)benzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/1:1) afforded **38bB** (135 mg, 52%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 5H), 7.77 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 3H), 6.53 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 7H), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.26, 160.17, 156.64, 154.22, 151.76, 149.39, 140.26, 137.44, 135.60, 135.01, 134.02, 132.67, 128.04, 125.05, 123.04, 118.83, 117.82, 112.69, 112.23, 106.66, 96.45, 94.76, 56.40, 45.75, 44.97, 29.82, 12.89. IR (ATR, cm⁻¹) : 3015, 2875, 2345, 1738, 1643, 1082, 749. HRMS (CI): calculated for C₃₁H₃₂N₅O₃ [M+H]⁺: 522.2505 found 522.2495.

4-((E)-2-(4-((Z)-4-(diethylamino)-2-hydroxybenzylidene)-5-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)vinyl)benzonitrile



MW : 477.5680 g.mol⁻¹

MF : C₂₉H₂₇N₅O₂

Aspect : black solid

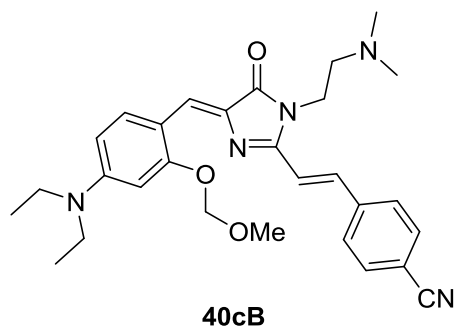
Isolated Yield : quant.

Melting point : 149°C

To a solution of **21bB** (100 mg, 0.192 mmol) in methanol (10 mL) was added HCl 37% (0.0192 mmol), the mixture was stirred at 65°C for 5h. The solvent was removed in *vacuo* to give the title product as a black solid (91 mg, 99% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.58 – 6.22 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 139.73, 132.77, 128.73, 124.47, 123.45, 118.78, 117.12, 111.48, 12.45. IR (ATR, cm⁻¹) : 3017, 2872, 2366, 1724, 1644, 1089, 741. HRMS (CI): calculated for C₂₉H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺: 478.2243 found 478.2247.

4-(-2-(4-((Z)-4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzylidene)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)vinyl)benzonitrile



MW : 501.6310 g.mol⁻¹

MF : C₂₉H₃₅N₅O₃

Aspect : black solid

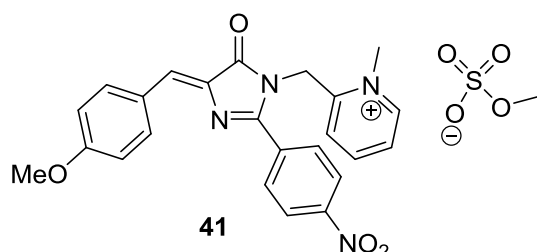
Isolated Yield : 55%

Melting point : 157°C

According to general procedure D using **18cI** with (E)-4-(2-bromovinyl)benzonitrile. Standard workup followed by flash chromatography (PE: ethyl acetate/30:70) afforded **40cB** (138 mg, 55%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 4H), 7.01 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.47 – 3.40 (m, 4H), 2.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.46, 160.07, 154.33, 151.63, 140.34, 135.67, 134.92, 134.28, 132.78, 128.01, 124.60, 117.37, 112.73, 112.31, 106.61, 96.48, 94.76, 77.16, 68.11, 58.63, 56.40, 45.90, 44.96, 25.74, 12.89. IR (ATR, cm⁻¹) : 2991, 2254, 1720, 1621, 1124, 774. HRMS (CI): calculated for C₂₉H₃₆N₅O₃ [M+H]⁺: 502.2813 found 502.2814.

(Z)-2-((4-(4-methoxybenzylidene)-2-(4-nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-methylpyridin-1-ium methyl sulfate



MW : 540.5470 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₂₄N₄O₈S

Aspect : orange solid

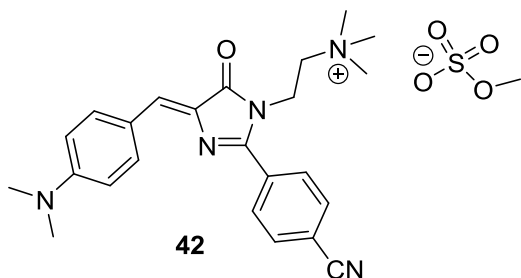
Isolated Yield : quant.

Melting point : 184°C

To a solution of **26bD** (66 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed with diethylether to give the title product as an orange solid (81 mg, 0.149 mmol, 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 11.0, 8.9 Hz, 4H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 170.21, 162.00, 158.22, 152.10, 148.97, 147.88, 146.00, 135.67, 135.09, 134.18, 130.69, 130.04, 126.58, 125.68, 124.29, 123.96, 114.80, 55.59, 52.95, 45.64, 42.84. IR (ATR, cm⁻¹) : 2969, 1712, 1599, 1254. HRMS (CI): calculated for C₂₅H₂₅N₄O₈S [M+H]⁺: 541.1388 found 541.1392.

(Z)-2-(2-(4-cyanophenyl)-4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-N,N,N-trimethylethan-1-aminium methyl sulfate



MW : 513.6130 g.mol⁻¹

MF : C₂₅H₃₁N₅O₅S

Aspect : red solid

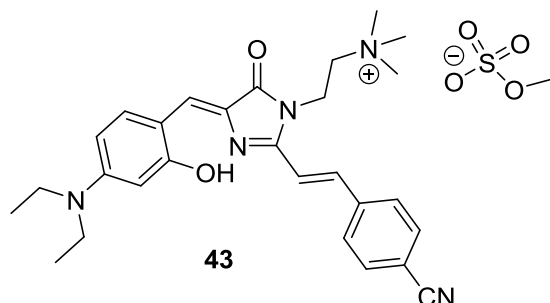
Isolated Yield : 75%

Melting point : 247°C

To a solution of **34cA** (58 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed with diethylether to give the title product as a red solid (58 mg, 0.112 mmol, 75%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.11 (s, 9H), 3.04 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 169.75, 155.85, 152.20, 135.07, 133.25, 133.11, 133.03, 131.49, 129.28, 121.15, 118.44, 113.42, 111.90, 61.72, 52.90, 52.45, 39.65, 35.26. IR (ATR, cm⁻¹) : 3049, 2894, 2227, 1697, 1598, 1369, 1167. HRMS (CI): calculated for C₂₅H₃₂N₅O₅S [M+H]⁺: 514.2119 found 524.2122.

2-(2-((E)-4-cyanostyryl)-4-((Z)-4-(diethylamino)-2-(methoxymethoxy)benzylidene)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-N,N,N-trimethylethan-1-aminium methyl sulfate



MW : 583.7040 g.mol⁻¹

MF : C₂₉H₃₇N₅O₆S

Aspect : black solid

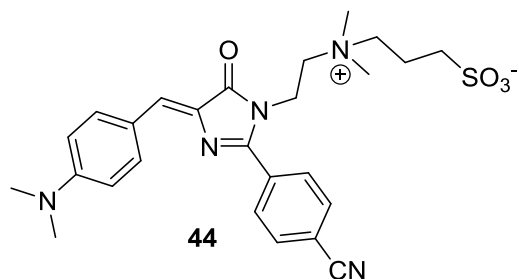
Isolated Yield : 69%

Melting point : 165°C

To a solution of **40cB** (75 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added Me₂SO₄ (21 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 2h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed with diethylether to give the title product as a black solid (60 mg, 0.104 mmol, 69%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 4H), 3.18 (s, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). IR (ATR, cm⁻¹) : 3021, 2221, 1703, 1572, 1274. HRMS (CI): calculated for C₂₉H₃₈N₅O₆S [M+H]⁺: 584.2537 found 584.2539.

(Z)-3-((2-(2-(4-cyanophenyl)-4-(4-(dimethylamino)benzylidene)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)ethyl)dimethylammonio)propane-1-sulfonate



MW : 509.6250 g.mol⁻¹

MF : C₂₆H₃₁N₅O₄S

Aspect : brown solid

Isolated Yield : 52%

Melting point : 273°C

To a solution of **34cA** (58 mg, 0.15 mmol) in acetonitrile (0.2 mL) was added 1,3-propanesultone (20 mg, 0.16 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 5h. The solvent was removed in *vacuo*, the resulting solid was washed with diethylether to give the title product as a brown solid (40 mg, 0.078 mmol, 52%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.12 – 8.01 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.12 – 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.79 (s, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H). **IR** (ATR, cm⁻¹) : 3406, 2968, 2223, 1704, 1599, 1370, 1188. **HRMS** (CI): calculated for C₂₆H₃₂N₅O₄S [M+H]⁺: 510.2170 found 510.2178.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Valeur, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- 2a. Green, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4129-4131. Medintz, I. L.; Uyeda, H. T.; Goldman, E. R.; Mattoussi, H. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 435-446.
- 2b. Michalet, X.; Pinaud, F. F.; Bentolila, L. A.; Tsay, J. M.; Doose, S.; Li, J. J.; Sundaresan, G.; Wu, A. M.; Gambhir, S. S.; Weiss, S. *Science* **2005**, *307*, 538-544.
- 2c. Maysinger, D. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2335-2342. Zhou, M.; Ghosh, I. *Biopolymers* **2007**, *88*, 325-339.
- 2d. Resch-Genger, U.; Grabolle, M.; Cavaliere-Jaricot, S.; Nitschke, R.; Nann, T. *Nat. Methods* **2008**, *5*, 763-775.
- 3a. Bunzli, J. C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048-1077.
- 3b. Hemmila, I.; Laitala, V. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 529-542.
- 3c. de Bettencourt-Dias, A. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1460-1480.
- 3d. Roda, A.; Guardigli, M.; Ziessel, R.; Mirasoli, M.; Michelini, E.; Musiani, M. *Microchem. J.* **2007**, *85*, 5-12.
- 3e. Charbonniere, L. J.; Hildebrandt, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3241-3251.
4. Lakowicz, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2nd ed.; Kluwer Academic / Plenum: New-York, 1999.
- 5a. Bunzli, J. C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048-1077.
- 5b. Hemmila, I.; Laitala, V. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 529-542.
- 5c. de Bettencourt-Dias, A. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1460-1480.
- 5d. Roda, A.; Guardigli, M.; Ziessel, R.; Mirasoli, M.; Michelini, E.; Musiani, M. *Microchem. J.* **2007**, *85*, 5-12.
- 5e. Charbonniere, L. J.; Hildebrandt, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3241-3251.
6. Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142-155.
- 7a. Tsien, R. Y. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 509-544.
- 7b. Shaner, N. C.; Steinbach, P. A.; Tsien, R. Y. *Nat. Methods* **2005**, *2*, 905-909.
- 7c. Zacharias, D. A.; Tsien, R. Y. *Methods Biochem. Anal.* **2006**, *47*, 83-120.
8. Ivashkin, P.E.; Yampolsky, I. V.; Lukyanov, K. A. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* **2009**, *35*, 652-669
- 9a. Rajbongshi, B. K.; Sen, P.; Ramanathan, G. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, 494, 295.
- 9b. Stavrov, S. S.; Solntsev, K. M.; Tolbert, L. M.; Huppert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1540.
- 9c. Mandal, D.; Tahara, T.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 358, 495.

- 9d. Mandal, D.; Tahara, T.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 1102.
10. Martin, M. E.; Negri, F.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5452.
- 11a. Niwa, H.; Inouye, S.; Hirano, T.; Matsuno, T.; Kojima, S.; Kubota, M.; Ohashi, M.; Tsuji, F. I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, 93, 13617.
- 11b. Follenius-Wund, A.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Iyice, F.; Lami, H.; Bourguignon, J.-J.; Haiech, J.; Pigault, C. *Biophys. J.* **2003**, 85, 1839.
- 11c. Altoe, P.; Bernardi, F.; Garavelli, M.; Orlandi, G.; Negri, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3952.
- 12a. Webber, N. M.; Litvinenko, K. L.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 8036.
- 12b. Megley, C. M.; Dickson, L. A.; Maddalo, S. L.; Chandler, G. J.; Zimmer, M. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 302.
- 12c. Baffour-Awuah, N. Y. A.; Zimmer, M. *Chem. Phys.* 2004, 303, 7–11.
- 12d. Mandal, D.; Tahara, T.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 358, 495.
- 12e. Mandal, D.; Tahara, T.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 1102.
- 12f. Litvinenko, K. L.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 2616.
- 12.g Maddalo, S. L.; Zimmer, M. *Photochem. Photobiol.* **2006**, 82, 367.
- 12h. Litvinenko, K. L.; Webber, N. M.; Meech, S. R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1065.
- 12i. Toniolo, A.; Olsen, S.; Manohar, L.; Martínez, T. J. *Faraday Discuss.* **2004**, 127, 149.
13. Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 4089.
- 14a. Baranov, M. S.; Solntsev, K. M.; Baleeva, N.; Mishin, A. S.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13234.
- 14b. Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissovat, J. S.; Shamir, J.; Kosenkovll, D.; Slipchenkoll, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solnstev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6025.
15. Chen, K.-Y.; Cheng, Y.-M.; Lai, C.-H.; Hsu, C.-C.; Ho, M.-L.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4534.
16. Hsieh, C.-C.; Chou, P.-T.; Shih, C.-W.; Chuang, W.-T.; Chung, M.-W.; Lee, J.; Joo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2932
17. Hsut, Y.-H.; Chen, Y.-A.; Tseng, H.-W.; Zhang, Z.; Shen, J.-Y.; Chuang, W.-T.; Lin, T.-C.; Lee, C.-S.; Hung, W.-Y.; Hong, B.-C.; Liu, S.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11805.
- 18a. Yang, J.-S.; Huang, G.-J.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 1344.
- 18b. Huang, G.-J.; Ho, J.-H.; Prabhakar, Ch.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Yang, J.-S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5034.
19. Cheng, C.-W.; Huang, G.-J.; Hsu, H.-Y.; Prabhakar, Ch.; Lee, Y.-P.; Diao, E. W.-G.; Yang, J.-S. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 2705.
20. Riedl, J.; Ménova, P.; Pohl, R.; Orsag, P.; Fojta, M.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8287.
21. Song, W.; Strack, R. L.; Svendsen, N.; Jaffrey, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1198.
22. Xia, X.; Piao, X.; Bong, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7265.
23. Janosik, T.; Johnson, A.-L.; Bergman, J. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2813.

24. Mérour, J.-Y.; Buron, F.; Plé, K.; Bonnet, P.; Routier, S. *Molecules* **2014**, *19*, 19935.
25. Seo, C. S.; Kim, J. H.; Shin, H. K. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 2873.
26. Mohamed, M. S.; Mahmoud, R. K.; Sayed, A. I.; El-Araby, M. E. *Open Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, *2*, 24.
27. Mokale, S. N.; Lokwani, D.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, *20*, 3119.
28. Ikejiri, M.; Tsuchino, M.; Chihara, Y.; Yamaguchi, T.; Imanishi, T.; Obika, S.; Miyashita, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4406.
29. Lee, J.-S.; Baldridge, A.; Feng, S.; SiQiang, Y.; Kim, Y. K.; Tolbert, L. M.; Chang, Y.-T. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 32.
30. Li, Y.; Shi, L.; Qin, L.-X.; Qu, L.-L.; Jing, C.; Lan, M.; James, T. D.; Long, Y.-T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4361.
31. Fang, X.; Li, H.; Zhao, G.; Fang, X.; Xu, J.; Yang, W. *Biosensors and Bioelectronics* **2013**, *42*, 308.
32. Frizler, M.; Yampolsky, I. V.; Baranov, M. S.; Stirnberg, M.; Gütschow, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5913.
33. Loudet, A.; Ueno, Y.; Wu, L.; Jose, J.; Barhoumi, R.; Burghardt, R.; Burgessa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1849.
34. Chuang, W.-T.; Chen, B.-S.; Chen, K.-W.; Hsieh, C.-C.; Chou, P.-T. *Chem. Commun.* **2009**, 6982.
35. Connolly, P. J.; Lu, T. L.; Parker, M. H.; Ludovici, D.; Meyer, C.; Meerpoel, L.; Smans, K.; Rocaboy, C. *WO PCT 039769*, **2014**.
- 36.a Chen, Y.; O'Connor, S. J.; Guan, D.; Newcom, J.; Chen, J.; Yi, L.; Zhang, H.; Hunyadi, L. M.; Natero, R. *WO PCT 058727* **2004**.
- 36.b. Murugesan, N. J.; Tellew, E.; Macor, J. E.; Gu, Z. *WO PCT 01389* **2000**.
37. Ye, P.; Sargent, K.; Stewart, E.; Liu, J.-F.; Yohannes, D.; Yu, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3137.
38. Shimomura, O.; Johnson, F.H.; Saiga, Y. *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, *59*, 223-240.
- 39a. Shimomura, O.; Johnson, F. H. **1969**, *Biochemistry* *8*, 3991.
- 39b. Kohama, Y.; Shimomura, O.; Johnson, F. H. *Biochemistry* **1971**, *10*, 4149.
- 40a. Morin, J. G.; Hastings, J. W. *Journal of Cellular Physiology* **1971**, *77*, 313.
- 40b. Morise, H.; Shimomura, O.; Johnson, F. H.; Winant, J. *Biochemistry* **1974**, *13*, 2656.
- 40c. Inouye, S.; Tsuji, F. I. *FEBS Letters* **1994**, *341*, 277.
41. Prasher, D. C.; Eckenrode, V. K.; Ward, W. W.; Prendergast, F. G.; Cormier, M. J. *Gene* **1992**, *111*, 229.
42. Chalfie, M.; Tu, Y.; Euskirchen, G.; Ward, W. W.; Prasher, D. C. *Science* **1994**, *263*, 802.
- 43a. Heim, R.; Prasher, D. C.; Tsien, R. Y. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1994**, *91*, 12501.
- 43b. Davis, D. F.; Ward, W. W.; Cutler, M. W. *Bioluminescence and Chemiluminescence, Fundamentals and Applied Aspects* **1994**, 596.

- 44a. Ormö, M.; Cubitt, A. B.; Kallio, K.; Gross, L. A.; Tsien, R. Y.; Remington, S. J. *Science* **1996**, 273, 1392.
- 44b. Yang, F.; Moss, L. G.; Phillips, Jr. G. N. *Nature Biotechnology* **1996**, 14, 1246.
- 45a. Sniegowski, J. A.; Lappe, J. W.; Patel, H. N.; Human, H. A.; Watcher, R. M. *The Journal of Biological Chemistry* **2005**, 280, 26248.
- 45b. Wood, T. I.; Barondeau, D. P.; Hitomi, C.; Kassmann, C. J.; Tainer, J. A.; Getzo, E. D. *Biochemistry* **2005**, 44, 16211.
46. Ward, W. W.; Cody, C. W.; Hart, R. C.; Cormier, M. J. *Photochemistry and Photobiology* **1980**, 31, 611.
- 47a. Brejc, K.; Sixma, T. K.; Kitts, P. A.; Kain, S. R.; Tsien, R. Y.; Ormö, M.; Remington, S. J. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1997**, 94, 2306.
- 47b. Chattoraj, M.; King, B. A.; Bublitz, G. U.; Boxer, S. G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1996**, 93, 8362.
- 48a. Heim R.; Prasher D. C.; Tsien R. Y.; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1994**, 91, 12501.
- 48b. Cubitt, A. B.; Heim, R.; Adams, S. R.; Boyd, A. E.; Gross, L. A.; Tsien, R. Y. *Trends in Biochemical Sciences* **1995**, 20, 448.
49. Palm, G. J.; Zdanov, A.; Gaitanaris, G. A.; Stauber, R.; Pavlakis, G. N.; Wlodawer, A. *Nature Structural Biology* **1997**, 4, 361.
50. Mérola, F.; Lévy, B.; Demachy, I.; Pasquier, H. *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology I: Fundamentals and Molecular Design, Springer Series on Fluorescence, 1st ed.* **2010**, 8, 347383.
51. Patterson, G. H.; Knobel, S. M.; Sharif, W. D.; Kain, S. R.; Piston, D. W. *Biophysical Journal* **1997**, 73, 2782.
- 52a. Zimmer, M. *Chemical Reviews* **2002**, 102, 759.
- 52b. Chudakov, D. M.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Trends Biotechnology* **2005**, 23, 605.
- 52c. Wachter, R. M. *Photochemistry and Photobiology* **2006**, 82, 339.
53. Tsien, R. Y. *Annual Review of Biochemistry* **1998**, 67, 509.
54. Ai, H. W.; Shaner, N. C.; Cheng, Z.; Tsien, R. Y.; Campbell, R. E. *Biochemistry* **2007**, 46, 5904.
55. Tomosugi, W.; Matsuda, T.; Tani, T.; Nemoto, T.; Kotera, I.; Saito, K.; Horikawa, K.; Nagai, T. *Nature Methods* **2009**, 6, 351.
56. Rizzo, M. A.; Springer, G. H.; Granada, B.; Piston, D. W. *Nature Biotechnology* **2004**, 22, 445.
57. Goedhart, J.; van Weeren, L.; Hink, M. A.; Vischer, N. O.; Jalink, K.; Gadella, T. W. J. *Nature Methods* **2010**, 7, 137.
58. Miyawaki, A.; Llopis, J.; Heim, R.; McCamery, J. M.; Adams, J. A.; Ikura, M.; Tsien, R. Y. *Nature* **1997**, 388, 882.

59. Griesbeck, O.; Baird, G. S.; Campbell, R. E.; Zacharias, D. A.; Tsien, R. Y. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 29188.
60. Nagai, T.; Ibata, K.; Park, E. S.; Kubota, M.; Mikoshiba, K.; Miyawaki, A. *Nat. Biotechnol.* **2002**, 20, 87.
61. Cubbit, A. B.; Woollenweber, L. A.; Heim, R. *Methods Cell. Biol.* **1999**, 58, 19.
62. Nguyen, A. W.; Daugherty, P. S. *Nat. Biotechnol.*, **2005**, 23, 355.
63. Matz, M. Y.; Fradkov, A. F.; Labas, Y. A.; Savitsky, A. P.; Zraisky, A. G.; Markelov, M. L.; Lukyanov, S. A. *Nat. Biotechnol.* **1999** 17, 969.
64. Shaner, N. C.; Campbell, R. E.; Steinbach, P. A.; Giepmans, B. N.; Palmer, A. E.; Tsien, R. Y. *Nat. Biotechnol.* **2004**, 22, 1567–1572
65. Wang, L.; Jackson, W. C.; Steinbach, P. A.; Tsien, R. Y. *PNAS* **2004**, 101, 16745
66. Ando, R.; Hama, H.; Yamamoto-Hino, M.; Mizuno, H.; Miyawaki, A. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2002**, 99, 1265
67. L. Théveau, C. Schneider, C. Fruit, C. Hoarau. *ChemCatChem* **2016**, 8, 3183.
68. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.
69. Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173.
70. Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 6495.
71. Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, 4866.
72. Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis*, **2010**, 4131.
73. Roger, J.; Gottumukkala, Doucet, H. *ChemCatChem*, **2010**, 2, 20.
74. Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1584.
75. Su, Y.-X.; Sun, L.-P. *Mini-review in Organic Chemistry*, **2012**, 87.
76. Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 17.
77. Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Tetrahedron*, **2015**, 46, 8683.
78. Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 2005.
79. Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *ChemCatChem*, **2016**, 8, 3183.
80. Ames D. E., Bull D. *Tetrahedron* **1982**, 38, 383.
81. Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.
82. Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *Heterocycles* **1985**, 23, 2327.
83. Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1477.
84. Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 0, 1253.
85. Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173.
86. Rossi, R.; Bellina, B. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 774.
87. livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 630.

88. Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050.
- 89a. Fournier Dit Chabert, J.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 1829.
- 89b. Fournier Dit Chabert, J.; Joucla, L.; David, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3221.
90. Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 301.
91. Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.
92. Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2387.
93. Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923.
94. Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820.
95. Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.
96. Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754.
97. Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 658.
98. Gorelsky, S. I. *Organometallics*, **2012**, 31, 794.
99. Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; He, J.; Wilson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3578.
100. Touré, B. B.; Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1979.
101. Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450.
102. Lesieur, M.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8927.
103. Demory, E.; Farran, D.; Baptiste, B.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7901.
104. Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674.
105. Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1700.
106. Wang, Z.; Li, K.; Zhao, D.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5365.
107. Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1970.
108. Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.
109. Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185.
110. Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404.
111. Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774.
112. Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics*, **2012**, 31, 560.
113. Harayama, T.; Morikami, Y.; Shigeta, Y.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Synlett*, **2003**, 6, 847.
114. Harayama, T.; Hori, A.; Serban, G.; Morikami, Y.; Matsumoto, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10645.

115. Nacro, K.; Zha, C.; Guzzo, P. R.; Herr, R. J.; Peace, D.; Friedrich, T. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4237.
116. Naik, N. H.; Urmode, T. D.; Sikder, A.; Kusurkar, R. S. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 1112.
117. Laclef, S.; Harari, M.; Godeau, J.; Schmitz-Afonso, I.; Bischoff, L.; Hoarau, C.; Levacher, V.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1700.
118. Besson, T.; Fruit, C.; Laclef, S.; Godeau, J.; Deau, E.; Harari, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7705.
119. Tamura, R.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5679.
120. Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 223.
121. Erlenmeyer, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 1.
122. Lee, C.-Y.; Chen, Y.-C.; Lin, H.-C.; Jhong, Y.; Chang, C.-W.; Tsai, C.-H.; Kao, C.-L.; Chien, T.-C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5898.
123. Pelger, R.; Markert, G. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1494.
124. Granacher, C.; Gulbas, G. *Helv. Chim. Acta.* **1927**, *10*, 819.
125. Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *6*, 899.
126. Petersen, A.; Riber, P.; Andersen, L.-H.; Brondsted, N. *Synthesis* **2007**, *23*, 3635.
127. Bhatt, P. V.; Wadla, W.; Rain, I. M.; Pravin, M. P. *Het. Comm.* **2006**, *1*, 79.
- 128a. Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, *44*, 5788.
- 128b. Pruger, P.; Bach, Y. *Synthesis* **2007**, *7*, 1103.
- 128c. Xiang, H.; Alasdair, F. B.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *9*, 1523.
- 129a. Erlenmeyer, E. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 2036.
- 129b. Lykkeberg, J.; Klitgaard, N. A. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 2687.
- 129c. McCapra, F.; Razavi, Z.; Neary, A. P. *J. Chem. Soc.* **1988**, *12*, 790.
130. Yang, J.-S.; Huang, G.-J.; Liu, I.-H.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1344.
131. Mazaahir, K.; Mohan, R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 1075.
- 132a. Shaw, E.; Mcdowell, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1691.
- 132b. Catiuela, C.; Melendez, E. *Heterocycles* **1984**, *2*, 2775.
- 132c. Prader, K. T. *Synthesis*, **1985**, *3*, 285.
133. Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A.A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1601.
134. Kartar, S. N.; Jnanendra, N. R. *J. Chem. Soc.* **1931**, 976.
135. Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4089.
136. Baranov, M. S.; Solntsev, K.M.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5778.
137. Lerestif, J.-M.; Perrocheau, J.; Tonnard, F.; Bazureau, J.-P.; Hamelin, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6757.
138. Lehr, H.; Karlan, S.; Goldberg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3640.
139. Kidway, A. R.; Devasia, G. M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4527.

140. Janosik, T.; Johnson, A.; Dergman, G. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2813.
- 141a. Kjaer, A. *Acta Chem. Scand.* **1953**, 7, 1030.
- 141b. Griffiths, G. J.; Hauck, M. B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, C. A.; Stucky, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 22, 8084.
142. Devasia, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 571.
143. Ekeley, J. B.; Ronzio, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1353.
144. Brunken, J.; Bach, G. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1363.
145. Ramachandra, S.; H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 363.
146. Kidwai, A. R.; Devasia, G. M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4527.
147. Baldrige, A.; Solntsev, K. M.; Song, C.; Tanioka, N.; Kowalik, J.; Hardcastle, K.; Tolbert, L. M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5686.
148. Ruhemann, S.; Cunnington, A. V. *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 954.
149. Gupta, K. A.; Saxena, A. K.; Jain, P. C. *Synthesis* **1981**, 11, 905.
150. Gabillet, S.; Loreau, O.; Specklin, S.; Rasalofonjatovo, E.; Taran, F. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9894.
151. Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2010**, 14, 3128.
152. He, X.; Bell, A. F.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1523.
153. Rajbongshi, B. K.; Nair, N. N.; Nethaji, M.; Ramanathan, G. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 1823.
154. Yampolsky, I. V.; Kislukhin, A. A.; Amatov, T. T.; Shcherbo, D.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Bioorg. Chem.* **2008**, 36, 96.
- 155a. Satyanarayana, B.; Sumalatha, Y.; Sridhar, C.; Venkatraman, S.; Reddy, P. P. *Heterocyclic Communications* **2006**, 12, 323.
- 155b. Chen, Y.; O'Connor, S. J.; Guan, D.; Newcom, J.; Chen, J.; Yi, L.; Zhang, H.; Hunyadi, L. M.; Natero, R. WO PCT 058727, **2004**.
- 155c. Murugesan, N.; Tellew, J.E.; Macor, J. E.; Gu, Z. WO PCT 01389, **2000**.
- 155d. Murugesan, N.; Tellew, J. E.; Macor, J. E.; Gu, Z. US PCT 0143024, **2002**.
156. Ye, P.; Sargent, K.; Stewart, E.; Liu, J.-F.; Yohannes, D.; Yu, L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3137.
157. Matsumoto, K.; Suzuki, M.; Yoneda, N.; Miyoshi, M. *Synthesis* **1977**, 249.
158. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Papaleo, S.; Pepino, R.; Polo, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 843.
- 159a. chapitre de livre : Heaney, H. **2001**. *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamide. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.
- 159b. Klebe, J.F.; Finkbeiner, H.; White, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3390.
- 159c. Berry, P.D.; Brown, A.C.; Hanson, J.C.; Kaura, A.C.; Milner, P.H.; Moores, C.J.; Quick, J.K.; Saunders, R.N.; Southgate, R.; Whittall, N.; *Tetrahedron : Lett.* **1991**, 32, 2683.
- 159d. Zhang, K.; Ding, H.-W.; Ju, H.; Huang, Q.; Zhang, L.-J.; Song, H.-R.; Fu, D.-C.; *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 801.

- 159e. Liu, Z.; Yasuda, N.; Simeone, M.; Reamer, R.A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11792.
- 159f. Zhang, L.; Zhao, X.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 184.
160. Muselli, M.; Colombeau, L.; Hédouin, J.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Synlett* **2016**,
161. Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6164.
162. Azzouz, R.; Petit, S.; Rouchet, J.-B.; Bischoff, L. *Synlett* **2014**, *25*, 1843-1846.
163. Pour une excellente revue sur la chimie, stabilité et relation entre structure et fluorescence des cyanines, voir Ballou, B.; Ernst, L. A.; Waggoner, A. S. *Curr. Med. Chem.* 2005, *12*, 795-805.
164. Mujumdar, R. B.; Ernst, L. A.; Mujumdar, S. R.; Lewis, C. J.; Waggoner, A. S. *Bioconjugate Chem.* 1993, *4*, 105-111.
165. Ackermann, L.; Barfüsser, S.; Kornhaass, C.; Kapdi, A. R. *Org. Lett* **2011**, *13*, 3082.
166. Zhao, H.; Wang, R.; Chen, P.; Gregg, B. T.; Hsia, M. M.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1872.
167. Demory, E.; Farran, D.; Baptiste, B.; Chavant, P.-Y.; Blandin, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7901.
168. Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3304.
- 169a. Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, 25.
- 169b. Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouet, A. *Synthesis* **2011**, 3649.