



HAL
open science

Fonctionnalisation directe orthogonale métallo-catalysée des sites carbone-hydrogène des plateformes pharmacologiques à cœur imidazoindole

Florian Panza

► **To cite this version:**

Florian Panza. Fonctionnalisation directe orthogonale métallo-catalysée des sites carbone-hydrogène des plateformes pharmacologiques à cœur imidazoindole. Chimie organique. Normandie Université, 2024. Français. NNT : 2024NORMIR11 . tel-04685661

HAL Id: tel-04685661

<https://theses.hal.science/tel-04685661v1>

Submitted on 3 Sep 2024

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**INSA Rouen Normandie**

Fonctionnalisation directe orthogonale métallo-catalysée des sites carbone-hydrogène des plateformes pharmacologiques à coeur imidazoisoindole

Présentée et soutenue par

FLORIAN PANZA

Thèse soutenue le 21/06/2024

devant le jury composé de :

M. CHRISTOPHE HOARAU	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - INSA Rouen Normandie	Directeur de thèse
M. FRANÇOIS ESTOUR	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - Université de Rouen Normandie	Président du jury
MME CHRISTINE BAUDEQUIN FERRON	MAÎTRE DE CONFÉRENCES - Université de Rouen Normandie	Co-encadrant de thèse
MME AGNÈS LABANDE	CHARGE DE RECHERCHE - Université de Toulouse	Membre
MME SABINE BERTEINA-RABOIN	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - Université d'Orléans	Rapporteur
M. SAMIR MESSAOUDI	DIRECTEUR DE RECHERCHE - Université Paris-Saclay	Rapporteur

Thèse dirigée par **CHRISTOPHE HOARAU** (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)

Remerciements

Dans un premier temps, je souhaite remercier P^r Christophe Hoarau et D^r Christine Baudequin pour m'avoir permis d'effectuer ces travaux de thèse sous leur direction. Je les remercie tout d'abord pour leur confiance qu'ils m'ont accordée dès la période de recrutement, qui a eu lieu dans un contexte très particulier que furent les confinements dus à la pandémie de Covid. Je les remercie aussi de m'avoir transmis leurs connaissances, leur expertise et leur encadrement tout au long de cette thèse. Mais surtout, je les remercie pour les innombrables conseils qu'ils m'ont prodigués pendant toute cette période. Enfin, je les remercie une dernière fois pour m'avoir permis de réaliser mon rêve d'obtenir mon doctorat. Un merci supplémentaire à Christine pour m'avoir permis d'acquérir une première expérience dans le monde de l'enseignement et qui m'a conforté dans l'idée de vouloir continuer à enseigner.

Ensuite, je souhaite remercier tous les collègues du laboratoire, et plus particulièrement les collègues de l'équipe Hétérocycles que j'ai pu rencontrer tout au long de cette aventure qu'est la thèse et avec qui j'ai eu beaucoup de discussions très intéressantes concernant mon sujet de recherche ou d'autres sujets divers et variés. Eux aussi porteurs de bons conseils mais aussi avec un œil extérieur qui a été important pour résoudre certains nœuds qui étaient apparus au cours des travaux.

Je souhaite aussi remercier tous les stagiaires dont j'ai eu la chance d'encadrer tout au long de ma thèse : Alexandre Hauwelle, Alexis Amory, Antoine Briquet, Alpha Oumar. À Ali et Aya, les deux personnes qui poursuivent les travaux sur ce sujet, je leur souhaite bon courage pour la suite.

Dans un registre plus personnel, je souhaite remercier tous mes amis ainsi que toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au cours de ces trois ans de travaux dans des contextes très éloignés de celui qu'est la thèse.

Enfin, bien sûr, je souhaite remercier toute ma famille qui m'a soutenu pendant l'intégralité de cette thèse, du début à la fin, toujours à l'écoute et curieux de l'avancement de mes travaux.

Liste des abbréviations

Ac	acétyl
acac	acétoacétonate
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
Ar	dérivé aromatique
AsPh ₃	triphénylarsine
B ₂ cat ₂	bis(catécholato)diborane
B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diborane
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn ₂ O	dibenzyléther
bnbozo	(4 <i>R</i> ,4' <i>R</i>)-4,4'-dibenzyl-4,4',5,5'-tétrahydro-2,2'-bioxazole
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
bozo	4,4',5,5'-tétrahydro-2,2'-bioxazole
CatacXium A	di(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylphosphine
CCM (=TLC)	(<i>Thin Layer Chromatography</i>) Chromatographie sur Couche Mince
COD	cycloocta-1,5-diène
COE	cyclooctène
Cp*	η^5 -1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle
CPME	méthoxycyclopentane
CYP3A4	cytochrome P450 famille 3, sous-famille A, polypeptide 4
dba	dibenzylidèneacétone
DBAD	azodicarboxylate de di- <i>tert</i> -butyle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCCP	(<i>Deprotonative Cross-Coupling Process</i>) processus de déprotonation par couplage croisé
DCM	dichlorométhane
dCTPase	déoxyCytidine Triphosphate Pyrophosphatase 1
DFT	(<i>Density Functional Theory</i>) théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMAc	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DME	1,2-diméthoxyéthane
dpm	di(pyridin-2-yl)méthane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
EC ₅₀	(<i>half maximal Effective Concentration</i>) concentration efficace médiane
EP (=PE)	(<i>Petroleum Ether</i>) éther de pétrole
GC-MS	(<i>Gas Chromatography - Mass Spectrometry</i>) chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse
(Het)Ar	dérivé aromatique ou hétéroaromatique
hv	activation photochimique
HOMO	(<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>) plus haute orbitale moléculaire occupée
HRMS	(<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>) spectrométrie de masse à haute résolution
IC ₅₀	(<i>half maximal Inhibitory Concentration</i>) concentration inhibitrice médiane
IDO1	indoleamine-2,3-dioxygénase
Ind	η^5 -indényle
KHMDS	HexaMéthylDiSilazane de potassium ou bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	(<i>Lithium DiisopropylAmide</i>) diisopropylamidure de lithium
MDC (=CMD)	(<i>Concerted Metalation Deprotonation</i>) métallation-déprotonation concertée
MDnC (=nCMD)	(<i>non Concerted Metalation Deprotonation</i>) métallation-déprotonation non concertée

Me ₂ phen	2,9-diméthyl-1,10-phénantroline
Me ₄ phen	3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline
Me ₄ ^t BuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butylphosphino-3,4,5,6-tétraméthyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle
MonoPhos	<i>N,N</i> -diméthylamino-dinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphépin-4-amine
Mt	métal de transition
μW	(<i>micro-waves</i>) activation par micro-ondes
NaHMDS	HexaMéthylDiSilazane de sodium ou bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NHC	(<i>N-Heterocyclic Carbene</i>) carbène d'hétérocycle azoté
NiXantPhos	4,6-bis(diphénylphosphino)-10 <i>H</i> -phénoxazine
OLED	(<i>Organic Light-Emitting Diode</i>) diode électroluminescente organique
OTf	trifluorométhanesulfonate
P(3,5-(CF ₃) ₂ -Ph) ₃	tris(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)phosphine
PCy ₃	tricyclohexylphosphine
phen	1,10-phénantroline
pK _A	logarithmique de la constante d'acidité
PMe ₃	triméthylphosphine
P(<i>o</i> -tol) ₃	tris(<i>ortho</i> -tolyl)phosphine
PPh ₃	triphénylphosphine
RMN (=NMR)	(<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>) Résonance Magnétique Nucléaire
RuPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphényle
S _E Ar	Substitution Électrophile Aromatique
SET	(<i>Single Electron Transfert</i>) transfert mono-électronique
S _N 2	substitution nucléophile d'ordre 2
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
tmphen	3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline
TDO2	tryptophane-2,3-dioxygénase
THF	tétrahydrofurane
TON	(<i>TurnOver Number</i>) constante catalytique
XantPhos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthyl-9 <i>H</i> -xanthène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle

Table des matières

Introduction générale.....	7
A) État de l'art d'introduction du sujet de thèse.....	7
A.1) Contexte général : du couplage croisé standard à la fonctionnalisation contemporaine de liaisons C-H métallo-catalysée et perspectives particulières de diversification expéditive des plateformes hétérocycliques.....	7
A.2) Bilan bibliographique de l'(hétéro)arylation orthogonale C2—H vs C5—H pallado-catalysée des 1,3-diazoles avec des halogénoarènes.....	11
A.3) Bilan bibliographique de l'(hétéro)arylation orthogonale C(sp ²)—H aromatique vs C(sp ³)—H benzylique pallado-catalysée en série hétérocyclique avec des halogénoarènes.....	16
B) État de l'art sur la famille des hétérocycles tricycliques, les imidazoisoindoles.....	18
C) Présentation du projet de thèse.....	20
Chapitre 1 : Étude de la construction d'imidazoisoindoles à unité imidazole carboxylée par couplage de type [C—H/C—X] intramoléculaire métallo-catalysé.....	25
1/ A) Étude bibliographique des stratégies d'accès aux imidazoisoindoles par activation C—H métallo-catalysée.....	25
1/ A.1) État de l'art de l'accès aux imidazoisoindoles par couplage direct substitutif de type [C—H/C—X] et oxydatif de type [C—H/C—H] intramoléculaire de <i>N</i> -benzylimidazoles halogénés ou non halogénés.....	25
1/ A.2) État de l'art de l'accès aux imidazoisoindoles par couplage de type [C—H/C—X] par activation radicalaire.....	29
1/ A.3) Conclusion de l'étude bibliographique et présentation du travail mené.....	30
1/ B) Étude de la préparation d'imidazoisoindoles carboxylés par couplage substitutif intramoléculaire de type [C _{im} —H/C _{ar} —X] à partir de <i>N</i> -(<i>ortho</i> -halogénobenzyl)imidazoles sous catalyse palladiée.....	31
1/ B.1) Étude de la <i>N</i> -benzylation de l'imidazole-4-carboxylate de méthyle par réaction de S _N 2 ou de Mitsunobu.....	31
1/ B.2) Étude de l'obtention d'imidazoisoindoles diversement substitués par couplage substitutif intramoléculaire de type [C _{im} —H/C _{ar} —X] pallado-catalysé.....	33
1/ B.3) Étude de l'aménagement fonctionnel des imidazoisoindoles préparés.....	34
1/ C) Conclusion de cette étude.....	37
Chapitre 2 : Étude de l'arylation C(sp ²)—H orthogonale des imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindoles par catalyse coopérative palladium(0)-cuivre(I).....	39
2/ A) État de l'art de l'arylation directe C(sp ²)—H orthogonale en série 1,3-diazolique sous catalyse coopérative.....	39
2/ B) Étude de la fonctionnalisation directe sélective des sites C2—H de l'unité imidazole des imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindoles sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) à l'aide d'arènes iodés.....	42
2/ B.1) Étude préliminaire d'arylation directe du site C2—H de l'unité imidazole de l'imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindole-1-carboxylate de méthyle.....	42
2/ B.2) Exemplification avec l'imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindole-1-carboxylate de méthyle.....	42
2/ B.3) Poursuite de l'évaluation de la méthode avec l'imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindole non substitué et les dérivés cétone et cétoxime.....	44
2/ B.4) Hypothèse mécanistique du processus d'arylation sélective sur le site C2 _{im} —H de l'unité imidazole des imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindoles diversement substitués et non substitué en position 1 sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I).....	45
2/ C) Conclusion et perspectives.....	46
Chapitre 3 : Étude de l'arylation pallado-catalysée des liaisons C(sp ³)—H pseudo-benzylique des imidazoisoindoles.....	49

3/ A) Introduction.....	49
3/ A.1) État de l'art de l'arylation directe pallado-catalysée des sites C(sp ³)-H benzyliques d'aromatiques et pseudo-benzyliques d'hétérocycles.....	49
3/ A.2) État de l'art de l'arylation directe pallado-catalysée de sites C(sp ³)-H des fluorènes.....	56
3/ B) Étude de l'arylation régiosélective des sites pseudo-benzyliques C(sp ³)-H des imidazoisoindoles.....	60
3/ B.1) Étude préliminaire de l'arylation pallado-catalysée du site C(sp ³)-H assistée par une base de l'imidazo[2,1- <i>a</i>]isoindole-3-carboxylate de méthyle avec le 4-bromobenzonitrile.....	60
3/ B.2) Étude de l'arylation du site C(sp ³)-H pallado-catalysée et assistée par le carbonate de potassium des imidazo[2,1- <i>a</i>]isoindole-3-carboxylates de méthyle et autres séries d'imidazo[2,1- <i>a</i>]isoindoles avec des halogénures d'aryles.....	61
3/ B.3) Application de la méthodologie de mono-arylation sélective du site C(sp ³)-H des imidazo[2,1- <i>a</i>]isoindoles à la synthèse formelle d'un analogue structural d'un inhibiteur de neuropeptide S.....	64
3/ B.4) Étude de l'extension de la méthodologie à l'arylation du site C(sp ³)-H des imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindoles carboxylés.....	65
3/ B.5) Arylation sélective du site C(sp ³)-H en série imidazoisoindole : proposition de mécanisme.....	67
3/ C) Conclusion et perspectives.....	70
Chapitre 4 : Étude de la réaction de borylation directe C(sp ²)-H irido-catalysée des imidazoisoindoles.....	73
4/ A) Introduction.....	73
4/ A.1) Introduction générale.....	73
4/ A.2) État de l'art sur les réactions de borylation intermoléculaires non dirigées sous catalyse iridiée....	76
4/ A.3) État de l'art sur les réactions de borylation intermoléculaire dirigée sous catalyse iridiée.....	79
4/ A.4) État de l'art sur la réaction de C-H borylation irido-catalysée des hétérocycles aromatiques.....	82
4/ A.5) Étude préliminaire de borylation irido-catalysée des liaisons C(sp ²)-H pseudo-benzéniques d'imidazo[2,1- <i>a</i>]isoindoles.....	84
4/ B) Étude de la borylation directe C(sp ²)-H irido-catalysée des imidazoisoindoles.....	86
4/ B.1) Étude préliminaire de la borylation directe irido-catalysée des liaisons C(sp ²)-H benzéniques.....	86
4/ B.2) Étude de la réaction de Suzuki-Miyaura appliquée aux imidazoisoindoles borylés.....	89
4/ C) Conclusion et perspectives.....	91
Conclusion générale.....	95
Bibliographie.....	101
Partie expérimentale (en anglais).....	107
A) General Informations.....	109
B) General Procedures.....	109
C) Synthesis of imidazoisoindoles.....	113
D) C(sp ²)-H arylation of imidazo[5,1- <i>a</i>]isoindoles by palladium-copper cooperative catalysis	126
E) Palladium-catalyzed C(sp ³)-H arylation of imidazoisoindoles.....	133
F) Iridium-catalyzed direct borylation of imidazoisoindoles.....	146

Introduction générale

A) État de l'art d'introduction du sujet de thèse

A.1) Contexte général : du couplage croisé standard à la fonctionnalisation contemporaine de liaisons C-H métallo-catalysée et perspectives particulières de diversification expéditive des plateformes hétérocycliques

Un des enjeux constant du chimiste organicien repose sur le développement de stratégies de synthèse moléculaire originales visant un triple objectif : l'efficacité en termes de rendement et d'isolement ; la simplicité en termes de nombre d'étapes ; et, de façon plus contemporaine, la durabilité en termes d'économie d'atomes et d'adjuvants pour la réduction des déchets et des coûts énergétiques avec l'emploi de catalyses moins énergivores et l'emploi de réactifs et de solvants plus éco-compatibles.

D'un point de vue historique, le développement général à partir des années 60 de la catalyse par les métaux de transition, et en particulier dans les années 70 des réactions de couplages croisés métallo-catalysées, représente une grande révolution qui a impacté de façon majeure la méthodologie de synthèse organique du demi-siècle suivant tout en permettant des avancées décisives dans les sciences pharmaceutiques¹, des matériaux², et des produits naturels complexes³. La réaction de couplage croisé métallo-catalysée mettant en jeu deux partenaires, une espèce organométallique et un dérivé halogéné ou pseudo-halogéné, a ouvert en effet une perspective inédite de création de liaisons carbone-carbone qui s'affranchit de l'état d'hybridation (sp , sp^2 , sp^3) du carbone et acceptant une grande variété de substitution des réactifs (hormis les contraintes stériques). Ainsi, la réaction de couplage croisé représente une méthodologie de synthèse plus universelle que les méthodologies standards de substitution nucléophile (Csp^3) et de substitution nucléophile aromatique (Csp^2) respectivement des alcanes halogénés ou pseudo-halogénés, d'aromatiques halogénés ou pseudo-halogénés et alcoxylés respectivement. Cette contribution majeure à la recherche, autant académique qu'industrielle, a été saluée en 2010 par le décernement du Prix Nobel de Chimie à trois pionniers du domaine du couplage croisé métallo-catalysé : Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki.

Bien qu'étant explorée dès les années 60 par quelques groupes de recherche académiques⁴ et en chimie industrielle pétrochimique face au besoin de valoriser des hydrocarbures en produits secondaires à plus haute valeur ajoutée (ex : la synthèse de méthanol par hydroxylation du méthane catalysée au platine⁵), l'activation des liaisons C—H par les métaux de transition

1 *Revue* : Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489.

2 *Revue* : Carsten B., He F., Jung Son H., Xu T., Yu L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 3, 1493-1528.

3 *Revue* : Chemler S. R., Trauner D., Danishefsky S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544-4568.

4 Gol'dshleger N. F., Tyabin M. B., Shilov A. E., Shteinman A. A. *Zhurnal Fizicheskoi Khimii* **1969**, 43, 2174-2175.

5 Periana R. A., Taube D. J., Gamble S., Taube H., Satoh T., Fujii H. *Science* **1998**, 280, 5363, 560-564.

permettant la génération d'espèces organométalliques catalytiques n'a connu un réel essor qu'une vingtaine d'années plus tard dans les années 90 pour répondre aux besoins de développement de méthodologies alternatives aux couplages croisés. Le challenge consiste à éviter leur principal inconvénient qui est la génération (très souvent à très basse température) et l'isolement d'espèces organométalliques en quantité stœchiométrique (qui sont parfois difficiles à manipuler en raison de leur faible stabilité) (Figure 1).

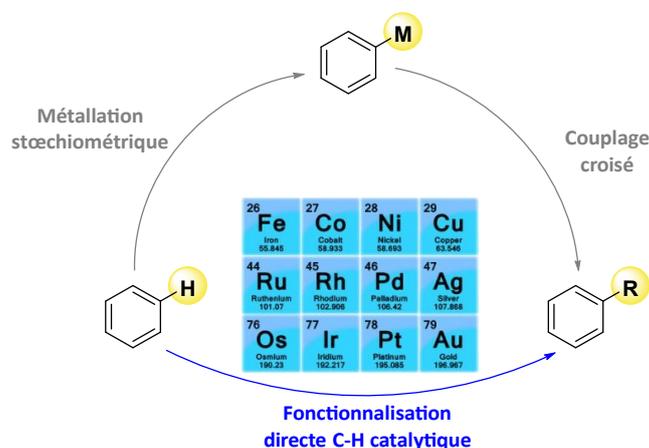


Figure 1 : De la métallation stœchiométrique par les bases fortes à la métallation directe de liaisons C—H catalytique de génération d'espèces organométalliques (C—M / C—Mt) pour le couplage croisé, catalysé par des métaux de transition

Depuis les trois dernières décennies, la fonctionnalisation directe C—H de molécules catalysée par les métaux a ainsi connu un essor considérable avec des avancées répertoriées régulièrement dans de nombreuses revues^{6,7,8,9,10,11,12}. Elle permet en effet de répondre aux besoins contemporains, d'une part de développement de procédés synthétiques plus économes en étape et en atome, d'autre part d'accroissement de la diversité moléculaire (via notamment des séquences de construction/fonctionnalisation moléculaire impliquant directement des liaisons C—H dans les étapes préliminaires d'ancrage métallique mais également terminales de fonctionnalisation), et finalement d'ouverture de l'espace de fonctionnalisation moléculaire en ciblant notamment tardivement des liaisons C—H peu ou pas activées difficilement atteignables sans revisiter en profondeur le plan de synthèse général.

Actuellement, la construction de liaisons carbone-carbone qui implique des liaisons C—H aux trois états d'hybridation (C(sp)—H, C(sp²)—H et C(sp³)—H) est envisagée par couplages croisés métallo-catalysés avec une grande diversité de partenaires de couplage tels que des oxydants du type C—X par couplage dit substitutif, très largement employés (X étant un groupement partant

6 *Revue* : Chen X., Engle K. M., Wang D.-H., Yu J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 28, 5094-5115.

7 *Revue* : Gutekunst W. R., Baran P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4, 1976-1991.

8 *Revue* : Chen D. Y.-K., Youn S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 31, 9452-9474.

9 *Revue* : Davies H. M. L., Morton D. J. *Org. Chem.* **2016**, 81, 2, 343-350.

10 *Revue* : Dalton T., Faber T., Glorius F. *ACS Central Science* **2021**, 7, 2, 245-261.

11 *Revue* : Rogge T., Kaplaneris N., Chatani N., Kim J., Chang S., Punji B., Schafer L. L., Musaev D. G., Wencel-Delord J., Roberts C. A., Sarpong R., Wilson Z. E., Brimble M. A., Johansson M. J., Ackermann L. *Nature Reviews Methods Primers* **2021**, 1, 1, 43-73.

12 *Revue* : de Jesus R., Hiesinger K., van Gemmeren M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, 45, 1-21.

Les deux modes de métallation-déprotonation suivant dépendent des environnements électroniques et structuraux spécifiques : d'une part, le mode S_EAr , susceptible d'intervenir avec les aromatiques et hétérocycles simples ou polycycliques fortement nucléophiles pour lesquels un intermédiaire de type Wheland (Figure 3B) peut être envisagé par transfert d'électrons sur le métal, bien qu'actuellement à notre connaissance aucune étude théorique n'a pu encore soutenir davantage cette hypothèse ; d'autre part, le mode de métallation-déprotonation par déprotonation de type carbanionique, induit par l'action d'une base avec deux options : la génération d'un carbanion vrai ou un mode concerté impliquant une interaction spécifique du métal avec un hétéroatome adjacent (Figure 3C). La viabilité de ce dernier mode appelé métallation-déprotonation non concertée (abrégée MDnC ou nCMD en anglais), par opposition au mode concerté MDC, a pu être confirmé par au moins trois études théoriques de fonctionnalisation C—H d'azoles ainsi que la position benzylique d'un hétérocycle polycyclique³¹, de la pyridine *N*-oxydée³² et de 1,3-diazoles³³.

Le quatrième mode de métallation-déprotonation est la carbopalladation (de type Heck) qui est susceptible d'intervenir naturellement avec les systèmes π incluant les (poly)aromatiques et (poly)hétérocycles à fort caractère alcénique (Figure 3D). Ce mode a pu être évalué avec succès par deux études théoriques de fonctionnalisation C—H en série thiophénique³⁴.

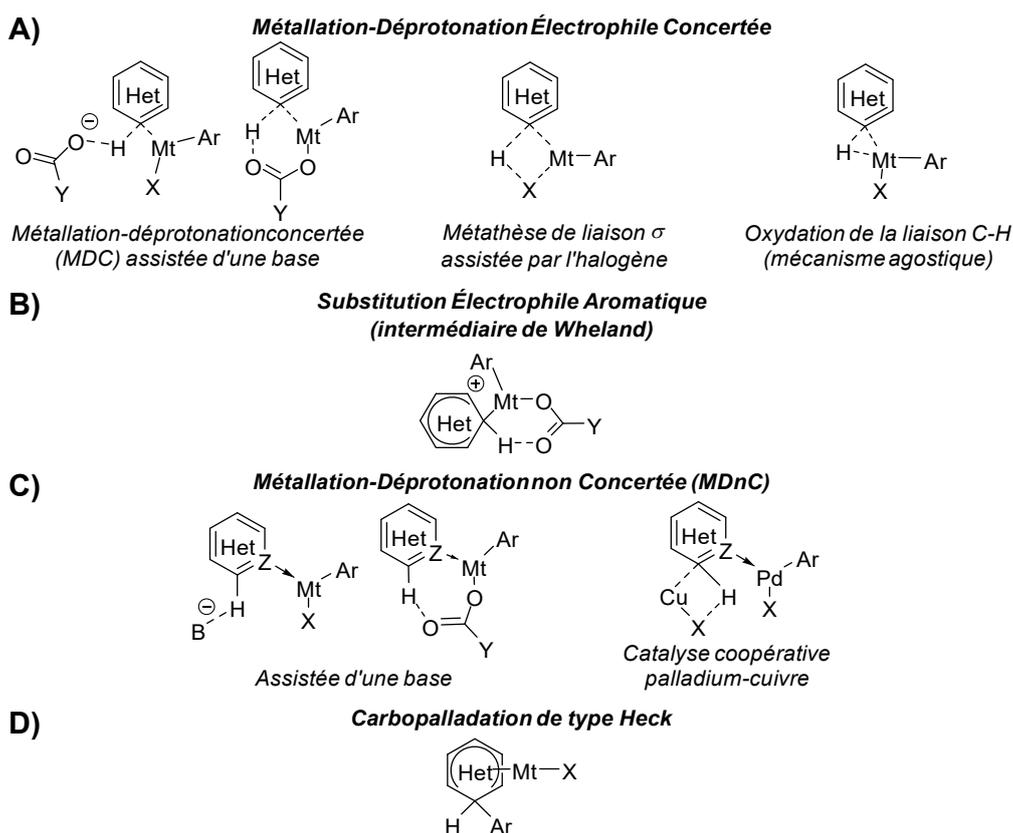


Figure 3 : Principaux modes de métallation-déprotonation catalytique de liaisons C—H assistée par un ligand ou une base

31 Song G., Su Y., Gong X., Han K., Li X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 8, 1968-1971.

32 Roudesly F., Veiros L. F., Oble J., Poli G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 8, 2346-2350.

33 Gandon V., Hoarau C. *Org. Chem.* **2021**, 86, 1769-1778.

34 Meyer C., Schepmann D., Yanagisawa S., Yamaguchi J., Itami K., Wünsch B. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 30, 5972-5979.

De nombreuses familles d'hétérocycles simples ou polycycliques sont présents dans plusieurs biomolécules impliquées dans les mécanismes biologiques du vivant ainsi que dans de très nombreux produits naturels d'origine animale ou végétale du milieu terrestre ou marin. De ce fait, les hétérocycles sont considérés de facto dans les sciences pharmaceutiques comme des plateformes moléculaires de choix pour l'élaboration de principes actifs si bien qu'ils sont présents actuellement dans l'architecture de nombreux médicaments^{35,36,37}. Un des enjeux de la recherche de nouveaux leads (drug-design) repose ainsi sur la capacité du chimiste organicien à diversifier rapidement et de façon sélective les plateformes hétérocycliques pharmaceutiques standards ou originales. Dans ce contexte, le domaine de recherche de la fonctionnalisation directe des liaisons C—H métallo-catalysée a focalisé beaucoup d'intérêt, proposant de façon originale la diversification orthogonale de façon très tardive de plusieurs liaisons C—H distinguées par un environnement stéréo-électronique propre et ce en mettant à profit la diversité des modes de métallation-déprotonation catalytiques présentés précédemment par variation des conditions catalytiques. En conséquence, la fonctionnalisation C—H orthogonale métallo-catalysée s'est ainsi imposée depuis ces trois dernières décennies comme un domaine de recherche prioritaire du chimiste organicien.

De façon très générale, les grandes familles d'hétérocycles standards à cinq et six chaînons ont été très largement évaluées depuis ces trente dernières années, et en particulier au sein de notre laboratoire, en fonctionnalisation C—H orthogonale. La catalyse palladiée a été très largement privilégiée et les travaux ont été régulièrement présentés dans des revues^{38,39,40,41}. Dans le cadre des travaux de thèse, la suite de l'introduction est centrée sur les grandes avancées réalisées, d'une part, dans l'(hétéro)arylation orthogonale C(sp²)—H des 1,3-diazoles et, d'autre part, les méthodologies actuelles d'(hétéro)arylation orthogonale C(sp²)—H aromatique vs C(sp³)—H benzylique en série hétérocyclique.

A.2) Bilan bibliographique de l'(hétéro)arylation orthogonale C2—H vs C5—H pallado-catalysée des 1,3-diazoles avec des halogénoarènes

Bien que les premiers exemples aient été reportés par plusieurs groupes de recherche académique et industrielle dès l'avènement du couplage croisé standard pallado-catalysé, la première étude méthodologique avancée de fonctionnalisation C—H pallado-catalysée de plusieurs 1,3-diazoles a été reportée par l'équipe de Miura en 1998⁴². La réaction ciblée est l'arylation directe avec pour partenaire de couplage des arènes halogénés assistée par des bases carbonates. L'étude pionnière de fonctionnalisation C—H orthogonale en série *N*-méthylimidazole

35 *Revue* : Kerru N., Gummidu L., Maddila S., Kumar Gangu K., Jonnalagadda S. B. *Molecules* **2020**, 25, 8, 1909-1950.

36 *Revue* : Kabir E., Uzzaman M. *Results in Chem.* **2022**, 4, 100606, 1-11.

37 *Revue* : Karthikeyan S., Grishina M., Kandasamy S., Mangaiyarkarasi R., Ramamoorthi A., Chinnathambi S., Pandian G. N., John Kennedy L. J. *Biomol Struc. Dyn.* **2023**, 41, 23, 14599-14619.

38 *Revue* : Théveau L., Schneider C., Fruit C., Hoarau C. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, 8, 20, 3183-3194.

39 *Revue* : Bheeter C. B., Chen L., Soulé J.-F., Doucet H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 7, 2005-2049.

40 *Revue* : Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. *Tetrahedron* **2016**, 72, 15, 1795-1837.

41 *Revue* : Murakami K., Yamada S., Kaneda T., Itami K. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13, 9302-9332.

42 Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2, 467-473.

en utilisant le bromo- et l'iodobenzène comme partenaires de couplage est ainsi présentée en Schéma 1.

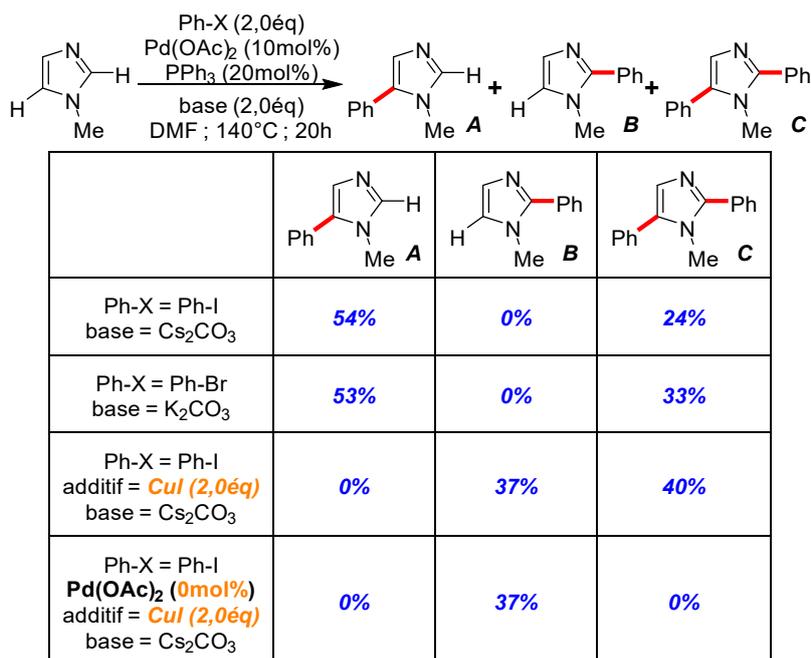


Schéma 1 : Étude pionnière de l'arylation directe orthogonale C2—H vs C5—H du N-méthylimidazole de Miura

Les résultats obtenus posent les bases de la réactivité en fonctionnalisation C—H pallado-catalysée des 1,3-diazoles :

- premièrement, les positions 2 et 5 sont hautement compétitives, conduisant à la présence systématique des imidazoles mono-phénylés en position 5 (**A**) et diarylés sur les positions 2 et 5 (**C**) en utilisant un ligand neutre, la triphénylphosphine ;
- deuxièmement, la position 5 est privilégiée en mono-catalyse puisque l'imidazole phénylé en position 5 (**A**) est le seul obtenu avec l'imidazole-2,5-diphénylé (**C**) ;
- troisièmement, l'utilisation d'une co-catalyse au cuivre (ajout d'iodure de cuivre CuI) permet de renverser la réactivité principale de la position 5 vers la position 2 (**B**).

Les mêmes observations expérimentales sont faites en série thiazole et oxazole, y compris le contrôle de la sélectivité sur la position 5, plus nucléophile, sous mono-catalyse palladiée et sur la position 2, plus acide, sous catalyse coopérative palladium/cuivre. Pour le dernier cas, l'équipe de Miura fait pour la première fois l'hypothèse de la génération d'un intermédiaire azol-2-ylcuivre, sans toutefois l'identifier.

Sur la base de ces travaux, plusieurs groupes de recherche ont reporté au cours des deux décennies suivantes plusieurs méthodologies d'arylation C—H de 1,3-diazoles sélectives en

position 5 ou en position 2 en utilisant spécifiquement une mono-catalyse au palladium ou une catalyse coopérative Pd/Cu respectivement^{43,44,45,46,47} (Schéma 2).

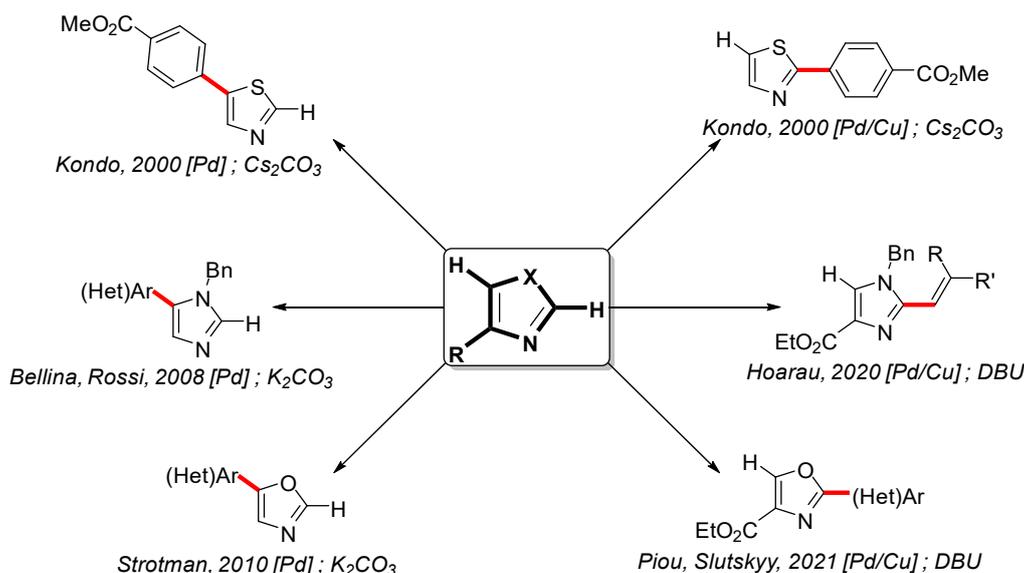


Schéma 2 : Exemples de fonctionnalisations orthogonales C2—H vs C5—H en série 1,3-diazole sous catalyse palladiée et catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) respectivement

Dans ce contexte, l'orthogonalité C2—H vs C5—H des 1,3-diazoles sous mono-catalyse palladiée seule a été moins étudiée. De façon originale, notre laboratoire a reporté, sur la période 2005-2009^{48,49,50}, les premiers exemples d'arylation spécifique en C2—H en série oxazolique sous mono-catalyse palladiée en série 4-carboxy-oxazoles et -thiazoles, qui sont les précurseurs biochimiques des oxazoles et des thiazoles présents dans de très nombreux produits naturels^{51,52} (Figure 4).

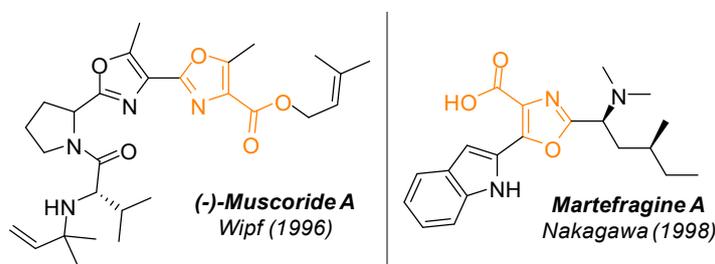


Figure 4: Exemples de molécules naturelles avec le motif azole-4-carboxylate

- 43 Kondo Y., Komine T., Sakamoto T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 20, 3111-3113.
 44 Bellina F., Cauteruccio S., di Fiore A., Marchetti C., Rossi R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 26, 6060-6072.
 45 Strotman N. A., Chobanian H. R., Guo Y., Wilson J. E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 16, 3578-3581.
 46 Frippiat S., Peresson A., Perse T., Ramondenc Y., Schneider C., Querolle O., Angibaud P., Poncelet V., Meerpoel L., Levacher V., Bischoff L., Baudequin C., Hoarau C. *Synlett* **2020**, 31, 10, 1015-1021.
 47 Piou T., Slutskyy Y., Kevin N. J., Sun Z., Xiao D., Kong J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1996-2001.
 48 Hoarau C., du Fou de Kerdaniel A., Bracq N., Grandclaude P., Couture A., Marsais F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 49, 8573-8577.
 49 Martin T., Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 13, 2909-2912.
 50 Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4, 647-650.
 51 Wipf P., Venkatraman S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 19, 6517-6522.
 52 Nishida A., Fuwa M., Fujikawa Y., Nakahata E., Furuno A., Nakagawa M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 33, 5983-5986.

Une première méthodologie d'arylation orthogonale C2—H vs C5—H de l'oxazole sous mono-catalyse palladiée a été ensuite conduite par une équipe de recherche de la société Merck, pilotée par Strotman, et publiée en 2010⁴⁵. La régiosélectivité est obtenue en variant la nature du ligand dialkylbiarylphosphine de Buchwald⁵³, Me₄^tBuXPhos et RuPhos respectivement, dans deux solvants à la polarité très différente : le DMAc ($\mu_{\text{DMAc}} = 3,72\text{D}$) d'une part et le toluène ($\mu_{\text{toluène}} = 0,36\text{D}$) d'autre part (Schéma 3).

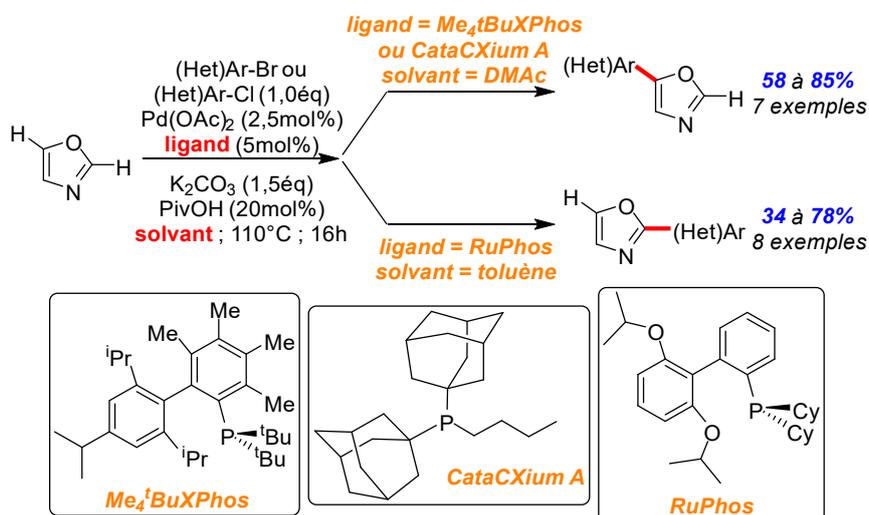


Schéma 3 : Méthodologie de fonctionnalisation orthogonale d'oxazoles de Strotman

L'hypothèse mécanistique reportée retient, d'une part, pour l'arylation spécifique de la position 5, un mode de métallation-déprotonation concertée (MDC) assistée par la base acétate classiquement employée. L'hypothèse est confortée par l'utilisation spécifique du couple DMAc/acide pivalique favorisant classiquement le mode MDC au regard des observations pionnières de l'équipe de Fagnou⁵⁴. D'autre part, concernant l'arylation spécifique en position 2, des études complémentaires concluantes d'augmentation de la force basique du milieu réactionnel en utilisant une base alcoolate ont conduit les auteurs à retenir spécifiquement une séquence de métallation-déprotonation séquencée avec la génération d'un carbanion en position 2 de l'oxazole. Ce dernier, stabilisé classiquement par ouverture de cycle, est engagé dans une étape de transmétallation conduisant de façon concomitante à la fermeture de l'oxazole au sein d'un cycle standard de couplage croisé pallado-catalysé (Schéma 4).

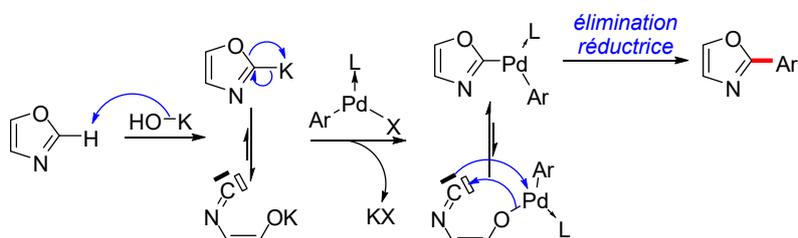


Schéma 4 : Hypothèse mécanistique pour l'arylation C2—H de l'oxazole via la génération d'un carbanion vrai

53 *Revue* : Surry D. S., Buchwald S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27-50.

54 Lafrance M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 51, 16496-16497.

La seconde étude exhaustive de fonctionnalisation de 1,3-diazoles sous catalyse mono-palladiée, qui a été conduite au laboratoire, porte sur l'arylation orthogonale C2—H vs C5—H en série oxazole- et thiazole-4-carboxylate publiées en 2011⁵⁵. Suite aux travaux antérieurs d'arylation C2—H sélective en présence de carbonate de césium⁴⁸⁻⁵⁰, deux méthodologies de contrôle de la sélectivité C5—H vs C2—H ont ainsi pu être développées. D'une part, l'arylation sélective C2—H précédemment mise au point dans des conditions basiques renforcées en présence de carbonate de césium a pu être conduite spécifiquement en position 5 en présence de carbonate de potassium. D'autre part, et de façon originale, la sélectivité en mode MDC a pu être également conduite de la position 5 à la position 2 en variant les effets stériques internes, en aménageant la fonction ester, et externes en employant des ligands plus encombrés (Schéma 5).

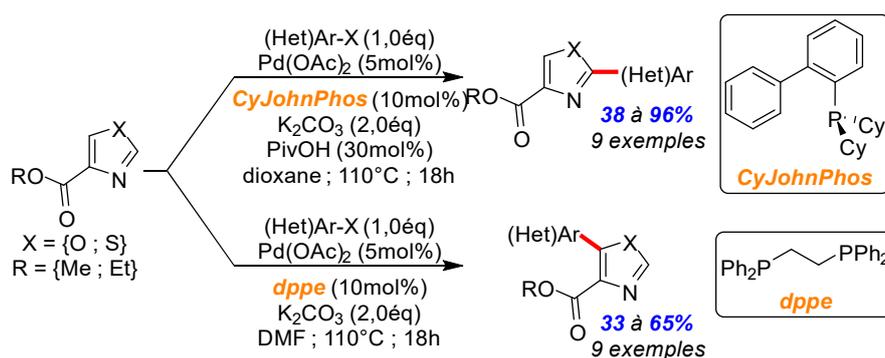


Schéma 5 : Méthodologie d'(hétéro)arylation C2—H vs C5—H des oxazole- et thiazole-4-carboxylates en mode MDC assistée par la base K_2CO_3

Une étude théorique d'évaluation des états de transitions MDC²⁸ et de détermination des charges partielles sur chacun des atomes de carbone a permis en premier lieu de confirmer l'intervention de deux modes de métallation-déprotonation, la MDC sélective en position 5 offrant le meilleur compromis entre HOMO et acidité, et un mode de métallation-déprotonation de type carbanionique sélectif en position 2, plus acide (Figure 5).

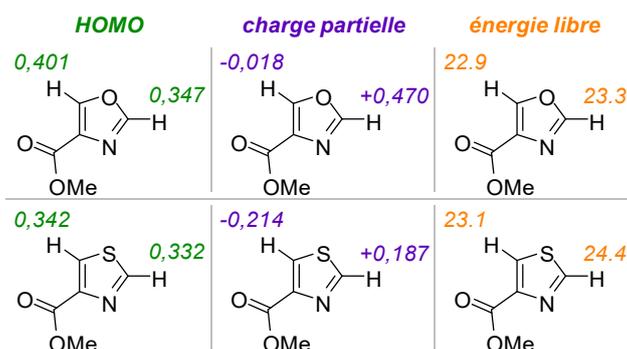


Figure 5 : Calculs théoriques de détermination des coefficients de la HOMO, de charge partielle et d'énergie libre de Gibbs MDC pour l'oxazole- et le thiazole-4-carboxylate

Une étude complémentaire de l'influence des ligands et leur pouvoir donneur d'électrons ont permis de mettre en évidence que le mode de métallation-déprotonation carbanionique implique la formation d'un complexe *N*-azolylpalladium, induisant une augmentation de l'acidité du proton C2—H. L'hypothèse est ainsi faite que la métallation-déprotonation est ensuite obtenue

55 Théveau L., Verrier C., Lassalas P., Martin T., Dupas G., Querolle O., van Hijfte L., Marsais F., Hoarau C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450-14463.

de façon concomitante par attaque interne de la base carbonate, dénommée MDnC par distinction avec le mode MDC standard⁵⁶. Plus récemment, une étude théorique récente conduite par notre laboratoire en collaboration avec le Pr Gandon a permis de confirmer la viabilité des états de transition MDnC. La corrélation avec l'acidité des positions C2—H des 1,3-diazoles a été également vérifiée³³ (Figure 6).

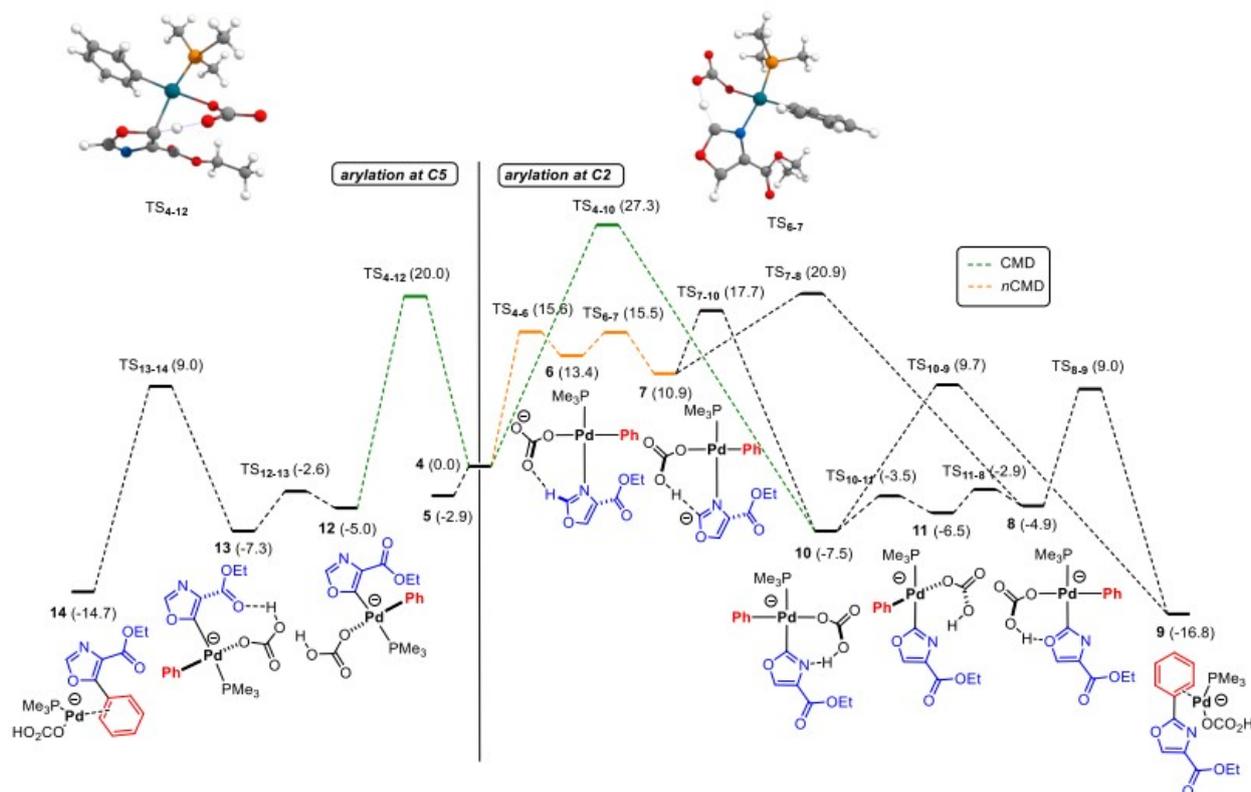


Figure 6 : Étude théorique du mode de métallation-déprotonation MDnC : calculs d'énergie libre de Gibbs pour l'arylation C2—H et C5—H dans le dioxane (Figure tirée de l'article de Gandon et Hoarau³³)

A.3) Bilan bibliographique de l'(hétéro)arylation orthogonale C(sp²)—H aromatique vs C(sp³)—H benzylique pallado-catalysée en série hétérocyclique avec des halogénoarènes

Le développement de la fonctionnalisation C(sp²)—H orthogonale pallado-catalysée d'hétérocycles introduite de façon générale et particulière en série 1,3-diazole dans les deux parties précédentes a fait clairement apparaître la possibilité de cibler les sites acides C(sp²)—H dans des conditions basiques renforcées en exploitant le mode de métallation-déprotonation de type carbanionique. Aussi, les sites benzyliques C(sp³)—H des hétérocycles possédant des propriétés acides représentent également des sites potentiels de substitution. Dans ce contexte, l'équipe de Fagnou reporte dès 2008 la première méthodologie d'arylation orthogonale C6(sp²)—H

56 Théveau L., Querolle O., Dupas G., Hoarau C. *Tetrahedron* **2013**, 69, 22, 4375-4380.

vs C2'(sp³)—H de la 2-méthylpyridine-*N*-oxydée en utilisant des bromoarènes comme partenaires de couplage⁵⁷ (Schéma 6).

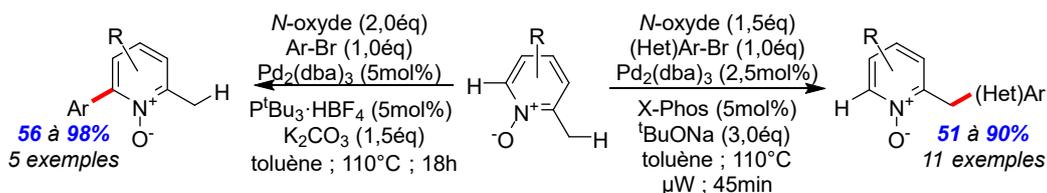


Schéma 6 : Arylation orthogonale C(sp²)—H vs C(sp³)—H de la 2-picoline *N*-oxydée de Fagnou

Tandis que l'arylation C(sp²)—H sélective pallado-catalysée assistée par le carbonate de potassium est obtenue par métallation-déprotonation MDC, l'arylation C(sp³)—H a pu être réalisée de façon remarquable en renforçant drastiquement la basicité du milieu réactionnel. En effet, la présence de *tert*-butanolate de sodium a permis de favoriser le mode de métallation-déprotonation de type carbanionique sans que soit précisé s'il s'agit d'un mode séquencé de génération d'un carbanion / transmétallation ou un processus concerté initié par la formation d'un complexe issu de l'interaction de la pyridine-*N*-oxydée avec le complexe σ -arylpalladium bromé.

La seconde et unique étude a été proposée en 2012 par l'équipe de Berteina-Raboin en série pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine⁵⁸. De façon analogue à l'étude pionnière de Fagnou, l'arylation C(sp²)—H du noyau pyrazolique a été obtenue en utilisant des conditions standards favorisant le mode MDC assisté par la base de choix, le carbonate de potassium. De façon remarquable, le seul renforcement de la basicité avec l'emploi du carbonate de césium, plus soluble, a permis de conduire spécifiquement l'arylation sur le site C(sp³)—H benzylique (Schéma 7).

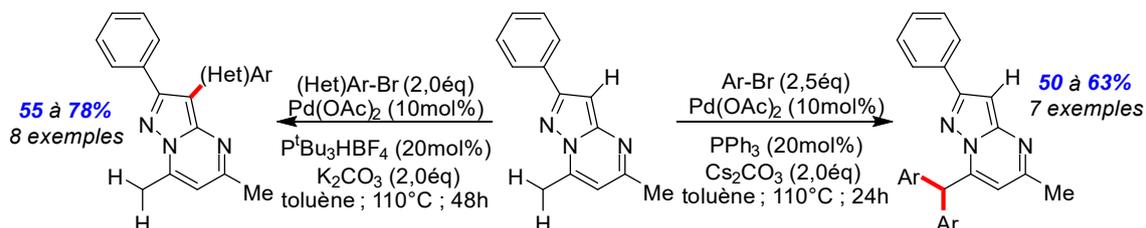


Schéma 7 : Arylation orthogonale C(sp²)—H vs C(sp³)—H de pyrazolopyrimidine méthylée de Berteina-Raboin

57 Campeau L.-C., Schipper D. J., Fagnou K. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3266-3267.

58 Bassoude I., Berteina-Raboin S., Massip S., Leger J.-M., Jarry C., el Mokhtar E., Guillaumet G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 13, 2572-2578.

B) État de l'art sur la famille des hétérocycles tricycliques, les imidazoisoindoles

L'imidazoisoindole est un hétérocycle tricyclique composé de deux noyaux distincts : d'une part un noyau imidazole, qui est une brique élémentaire de nombreuses biomolécules du vivant ; et d'autre part le noyau isoindole. Les deux noyaux sont très largement utilisés séparément comme plateformes hétérocycliques en sciences pharmaceutiques^{59,60}. D'un point de vue structural, les imidazoisoindoles possèdent un système méthylène de type [N—CH₂—Ar] à caractère acide.

Deux familles d'isomères de position peuvent être distinguées : les imidazo[2,1-a]isoindoles pour lesquels la position C2 du noyau imidazole est intégrée à la partie isoindole, laissant libres les positions hétérocycliques C4—H et C5—H de l'imidazole ; les imidazo[5,1-a]isoindoles pour lesquels la position C5 du noyau imidazole est intégrée au noyau isoindole, laissant libres les positions hétérocycliques C2—H et C4—H de l'imidazole (Figure 7).

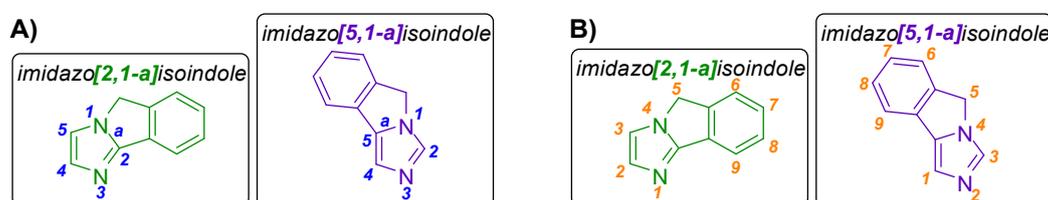


Figure 7 : Deux familles de régioisomères des imidazoisoindoles avec numérotation du noyau imidazole (en bleu) et la numérotation officielle du tricycle (en orange)

L'imidazo[2,1-a]isoindole est le cœur hétérocyclique d'une hormone (Schéma 8, molécule α) qui joue un rôle très important dans le cerveau de la plupart des mammifères, régulant plusieurs paramètres vitaux tels que l'anxiété, l'éveil ou l'attention par exemple^{61,62,63}. Il s'agit d'un puissant inhibiteur du neuropeptide S⁶⁴ (IC₅₀ = 43nM).

59 *Revue* : Tolomeu H. V., Manssour Fraga C. A. *Molecules* **2023**, 28, 2, 838-864.

60 *Revue* : Speck K., Magauer T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2048-2078.

61 Xu Y.-L., Reinscheid R. K., Huitron-Resendiz S., Clark S. D., Wang Z., Lin S. H., Brucher F. A., Zeng J., Ly N. K., Henriksen S. J., de Lecea L., Civelli O. *J. Neuron* **2004**, 43, 4, 487-497.

62 Leonard S. K., Dwyer J. M., Sukoff Rizzo S. J., Platt B., Logue S. F., Neal S. J., Malberg J. E., Beyer C. E., Schechter L. E., Rosenzweig-Lipson S., Ring R. H. *Psychopharmacology* **2008**, 197, 601-611.

63 Vitale G., Filaferrero M., Ruggieri V., Pennella S., Frigeri C., Rizzi A., Guerrini R., Calò G. *Peptides* **2008**, 29, 12, 2286-2291.

64 Trotter B. W., Nanda K. K., Manley P. J., Uebele V. N., Condra C. L., Gotter A. L., Menzel K., Henault M., Stocco R., Renger J. J., Hartman G. D., Bilodeau M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 15, 4704-4708.

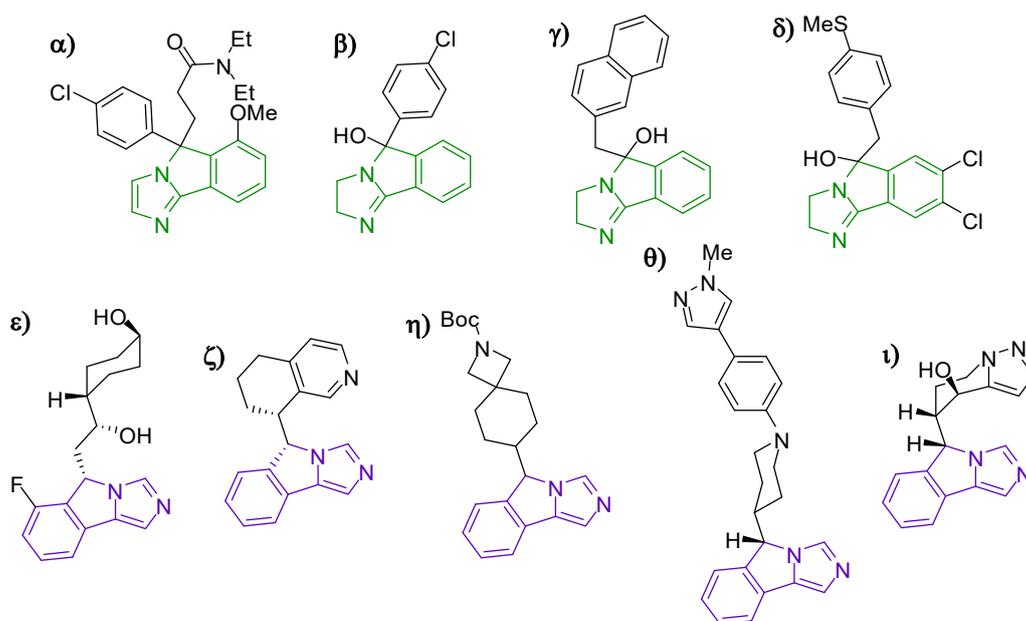


Schéma 8 : Molécules d'intérêt biologiquement actives à motif imidazoisoindole

Plusieurs dérivés à motif 2,3-dihydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol ont été préparés dont en premier lieu un médicament, le mazindol (Schéma 8, molécule **β**), qui est commercialisé en tant que coupe-faim en 1969⁶⁵. Par la suite, un principe actif de traitement antiparasitaire (Schéma 8, molécule **γ**) a été proposé par l'équipe de del Olmo en 2011⁶⁶, qui est notamment efficace pour lutter contre le *Plasmodium falciparum* ($IC_{50} = 0,06\mu M$) responsable de maladies telle que le paludisme. Plus récemment, en 2019, l'équipe de Gamarro⁶⁷ a reporté un nouvel analogue comme étant un puissant antiparasitaire (Schéma 8, molécule **δ**), notamment efficace pour lutter contre les parasites de l'espèce *Leishmania donovani* ($EC_{50} = 1,00\mu M$ sur les amastigotes et un $EC_{50} = 2,10\mu M$ sur les promastigotes qui sont deux formes de ces parasites principalement responsables de la leishmaniose).

L'imidazo[5,1-a]isoindole est également le cœur hétérocyclique de plusieurs molécules à activité biologique remarquable. L'équipe de Mautino^{68,69} et celle d'Angelaud⁷⁰ ont reporté un puissant inhibiteur ($IC_{50} = 0,028\mu M$; $EC_{50} = 0,075\mu M$) de l'enzyme indoleamine-2,3-dioxygénase (Schéma 8, molécule **ε**). Cette enzyme (abrégé IDO1) possède une fonction très importante dans la vie d'une cellule puisqu'elle entre en action lors de la dégradation du tryptophane (un acide aminé naturel) en *N*-formylkynurénine (Schéma 9). Elle joue également un rôle important dans la réponse immunitaire en régulant l'inflammation locale.

65 Houlihan W. J. *Patent DE 1901497 A1 1969* ; *Patent US 3657269 1972*.

66 del Olmo E., Barboza B., Chiaradia L. D., Moreno A., Carrero-Lérida J., González-Pacanowska D., Muñoz V., López-Pérez J. L., Giménez A., Benito A., Martínez A. R., Ruiz-Pérez L. M., San Feliciano A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 11, 5379-5386.

67 Sobinson A., Gómez-Pérez V., Escarcena R., Abengózar M. Á., García-Hernández R., Náchter-Vázquez M., San Feliciano A., Gamarro F., Rivas L., del Olmo E. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, 111568-111582.

68 Mautino M., Kumar S., Waldo J., Jaipuri F., Kesharwani T. *Patent WO 2012/142237 2012*.

69 Kumar S., Waldo J. P., Jaipuri F. A., Marcinowicz A., Van Allen C., Adams J., Kesharwani T., Zhang X., Metz R., Oh A. J., Harris S. F., Mautino M. R. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 14, 6705-6733.

70 Angelaud R., Bachmann S., Beyeler A., Carrera D., Fischer R., Guillemonat-Plass M., Hou H., Iding H., Kraft A. K., Manns A., Meier R., Niedermann K. M., Olbrich M., Piechowicz K., Remarchuk T. P., Sirois L., St-Jean F., Xu J. *Patent WO 2018/175954 2018*.

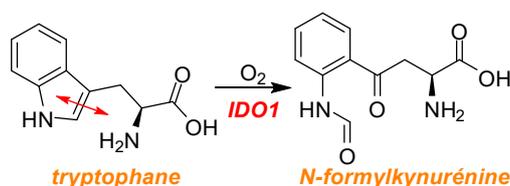


Schéma 9 : Rôle biochimique de l'IDO1 dans l'oxydation du tryptophane

Plus récemment en 2019, l'équipe de Pei⁷¹ a breveté deux autres molécules à motif imidazo[5,1-*a*]isoindole en tant que puissants inhibiteurs d'enzymes (Schéma 8, molécule ζ) définie comme un inhibiteur de la tryptophane-2,3-dioxygénase (abrégié TDO2) qui joue un rôle identique à l'IDO1 ($EC_{50} = 0,027\mu M$) ainsi qu'un autre inhibiteur de l'enzyme IDO1 ($EC_{50} = 0,14\mu M$) (Schéma 8, molécule η). De plus, l'équipe de Yu⁷² a proposé une autre structure biologiquement active à cœur imidazo[5,1-*a*]isoindole (Schéma 8, molécule θ) dont l'activité inhibitrice de l'IDO1 est proche de celle de la molécule ϵ (IC_{50} IDO1 = 9,7nM ; IC_{50} TDO2 = 47nM). Cette molécule a également montré des effets antitumoraux très intéressants pour de futurs tests cliniques.

Enfin en 2020, l'équipe de Parr⁷³ a amélioré l'efficacité de l'action biologique de l'inhibiteur IDO1 ϵ en proposant le dérivé ι (Schéma 8) ($EC_{50} = 0,13\mu M$) tout en augmentant d'un facteur supérieur à 100 l' IC_{50} d'inhibition de l'enzyme CYP3A4 par rapport à la molécule ϵ . Cette enzyme, faisant partie de la grande famille des enzymes cytochromes P450, est extrêmement importante dans le bon fonctionnement du corps, jouant un rôle important dans la métabolisation des médicaments.

C) Présentation du projet de thèse

L'analyse bibliographique précédente montre que les imidazoisoindoles représentent une famille d'hétérocycles tricycliques d'intérêt pharmacologique qui, paradoxalement, restent encore modestement exploités puisqu'aucune méthodologie de post-fonctionnalisation des liaisons C—H des imidazoisoindoles n'a été développée à ce jour. Cet édifice présente diverses liaisons C—H avec des propriétés différentes que ce soit en termes d'acidité, d'hybridation ou bien des coefficients distincts sur la HOMO qui font que cet hétérocycle représente pour les chimistes organiciens un vrai défi pour activer spécifiquement une liaison C—H parmi toutes les liaisons possibles. L'objectif de cette thèse a porté sur la préparation d'une librairie d'imidazoisoindoles et de mettre à profit ces outils méthodologiques de fonctionnalisation directe des liaisons C—H pour l'élaboration d'analogues de molécules biologiquement actives par fonctionnalisation C—H tardive, en mettant à profit plusieurs catalyses métalliques et plusieurs modes de métallation catalytique.

Depuis une quinzaine d'années, notre laboratoire s'intéresse à la fonctionnalisation orthogonale de motifs (oxa)thiazole-4-carboxylates et plus récemment aux imidazole-4- et

71 Pei Z., Parr B., Liu W., Pastor R., Gazzard L., Jaipuri F., Kumar S., Potturi H., Wu G., Lin X., Chu Y., Yuen P. *Patent WO 2019/006047* **2019**.

72 Tu W., Yang F., Xu G., Chi J., Liu Z., Peng W., Hu B., Zhang L., Wan H., Yu N., Jin F., Hu Q., Zhang L., He F., Tao W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, 10, 949-953.

73 Parr B. T., Pastor R., Sellers B. D., Pei Z., Jaipuri F. A., Castanedo G. M., Gazzard L., Kumar S., Li X., Liu W., Mendonca R., Pavana R. K., Potturi H., Shao C., Velvadapu V., Waldo J. P., Wu G., Yuen P., Zhang Z., Zhang Y., Harris S. F., Oh A. J., di Pasquale A., Dement K., La H., Goon L., Gustafson A., van der Porten E., Mautino M. R., Liu Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 541-549.

-5-carboxylates. Différents mécanismes ont été proposés et ont été appuyés par des études théoriques^{33,38,48-50,55}. La présence de la fonction ester sur les 1,3-diazoles présente de nombreux avantages puisque cette fonction permet d'ouvrir de façon considérable l'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation. En effet, la fonction ester est parfois nécessaire et est naturellement présente dans des molécules d'intérêt biologiques^{51,52}, mais elle peut également permettre l'introduction de plusieurs autres fonctions chimiques classiquement obtenues à partir des esters, à savoir l'addition d'un nucléophile, la réduction par des hydrures pour ne citer que quelques exemples parmi une multitude de possibilités. Au-delà de cet aspect réactivité, cette fonction peut permettre de bloquer un site de fonctionnalisation qui, par réaction d'hydrolyse suivie d'une réaction de décarboxylation, pourra libérer un nouveau site de fonctionnalisation. Cette fonction ester permet également de modifier la réactivité des liaisons C—H, de par des effets électroniques mais aussi par des aspects stériques. Cette fonction peut également jouer le rôle de groupement directeur ou d'ancrage en tant qu'accepteur de liaisons hydrogènes pour des ligands bifonctionnels dans le cadre de déportation métallique et de fonctionnalisation à distance. Pour toutes les raisons évoquées précédemment, les motifs imidazoisoindoles étudiés porteront une fonction ester (ou des fonctions avec des propriétés similaires selon les besoins associés d'un point de vue encombrement ou groupement directeur) et la synthèse de ces structures se fera à partir de l'imidazole-4-carboxylate de méthyle.

Ainsi, trois régioisomères ont été synthétisés. Ils diffèrent par la position impliquée dans la cyclisation et par le positionnement résultant de la fonction ester sur le noyau imidazole de l'imidazoisoindole. Ils présentent différents sites de fonctionnalisation C—H : des liaisons C(sp²)—H du cycle benzénique (Schéma 10, en rouge), une liaison C(sp²)—H au niveau du noyau imidazole (Schéma 10, en jaune) et enfin les liaisons C(sp³)—H de la position benzylique (Schéma 10, en bleu). Selon le régioisomère étudié, la liaison C(sp²)—H du noyau imidazole présentera une réactivité différente et des prédictions de réactivité peuvent être faites sur la base des travaux publiés sur l'arylation directe du noyau imidazole catalysée par du palladium. Il est par contre très difficile d'anticiper le devenir de la sélectivité concernant les deux sites de fonctionnalisation compétitifs que sont le site C(sp³)—H benzylique (en bleu) et le site C_{im}(sp²)—H du noyau imidazole (en jaune).

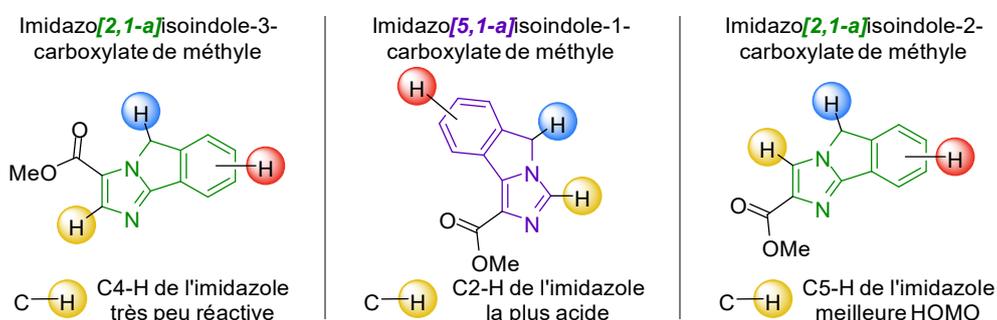


Schéma 10 : Schéma des trois familles d'imidazoisoindoles carboxylés sur l'unité imidazole et mise en valeur des trois sites C—H arylique (en rouge), benzylique (en bleu) et hétérocyclique (en jaune ; C2—H, C4—H et C5—H au regard de l'unité imidazole)

Ces séries d'imidazoisoindoles carboxylés ont été récemment ciblées dans le cadre d'un projet de chimie pharmacologique en collaboration avec la société Janssen Pharmaceuticals (D'

Olivier Querolle). Dans ce premier chapitre, une méthodologie de préparation expéditive des imidazoisoindoles carboxylés à partir de simples imidazoles non protégés et carboxylés en position 4 a été développée basée sur une séquence de *N*-benzylation avec des halogénures de benzyles *ortho*-bromés suivie d'une arylation C—H intramoléculaire sous catalyse palladiée⁴⁶ (Schéma 11). Elle permet un accès efficace à l'imidazo[2,1-*a*]isoindole-3-carboxylate de méthyle et à l'imidazo[5,1-*a*]isoindole-1-carboxylate de méthyle, tandis que l'imidazo[2,1-*a*]isoindole-2-carboxylate de méthyle est un produit secondaire de cyclisation qui ne peut être isolé qu'en faible quantité.

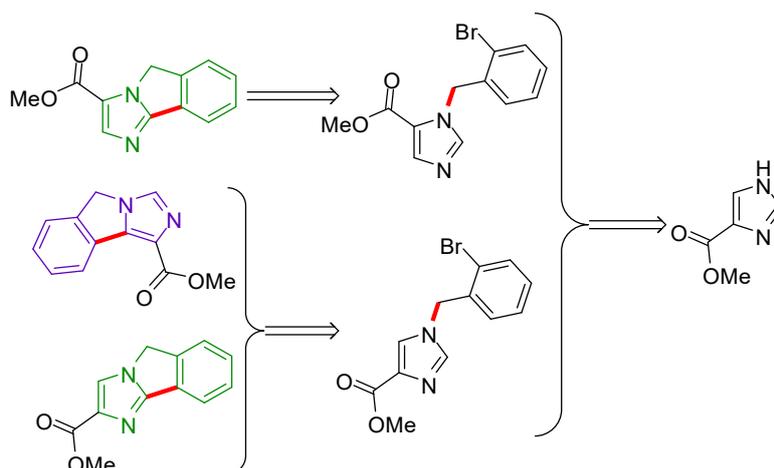


Schéma 11 : Schéma rétrosynthétique général d'accès aux imidazoisoindoles carboxylés développés par le laboratoire à partir de l'ester imidazole-4-carboxylate de méthyle

Dans la continuité des travaux d'arylation directe sélective C2—H vs C5—H des imidazole-4-carboxylates récemment conduit au laboratoire, le deuxième chapitre a été axé sur l'extension de la méthodologie d'arylation sélective de la liaison C(sp²)—H du noyau imidazole sous catalyse coopérative palladium/cuivre. Il faut souligner que parmi les trois séries imidazoisoindoles carboxylés présentés précédemment (Schéma 10), seule la série des imidazo[5,1-*a*]isoindoles offre un site C2—H au regard de l'unité imidazole (Schéma 12).

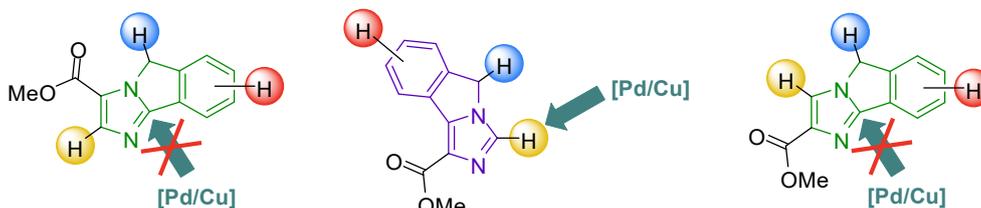


Schéma 12 : Premier projet de post-fonctionnalisation sélective des sites C2_{im}(sp²)—H d'imidazo[5,1-*a*]isoindoles par catalyse coopérative palladium-cuivre

Le troisième chapitre a été axé sur l'étude de l'arylation orthogonale pallado-catalysée des sites C(sp³)—H pseudo-benzyliques vs les sites C_{im}(sp²)—H. Le contrôle de la sélectivité sera par ailleurs très différent selon la sous-famille envisagée en fonction de l'occupation des sites C_{im}(sp²)—H de l'unité imidazole, sachant que l'échelle de réactivité sous catalyse palladiée est la

suivante : $C5_{im}-H > C2_{im}-H \gg C4_{im}-H$. Par ailleurs, le challenge porte également sur le contrôle du processus de mono- et de diarylation sachant que le caractère acide des sites pseudo-benzyliques des dérivés mono- et diarylés est très différencié. Une de ces méthodologies de synthèse sera évaluée pour proposer une synthèse alternative aux analogues d'un inhibiteur du neuropeptide S (Schéma 13).

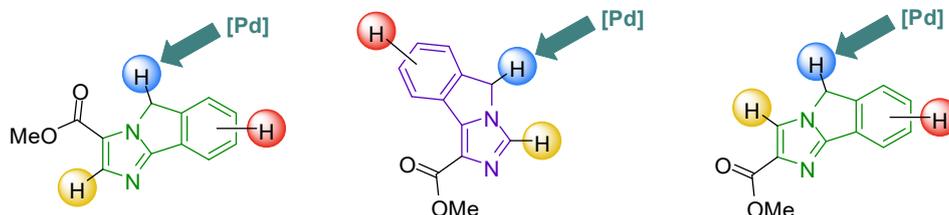


Schéma 13 : Second projet de fonctionnalisation sélective des sites $C(sp^3)-H$ d'imidazoindoles pallado-catalysée

Le quatrième chapitre a été axé sur l'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation vers l'unité aryle des imidazoindoles. Pour cela, la borylation directe des liaisons $C(sp^2)-H$ catalysée à l'iridium a été retenue, sans processus spécifique de direction de la métallation catalytique (Schéma 14). Ces travaux entrent ainsi dans le cadre d'une phase préliminaire d'un projet plus général de ciblage spécifique de l'ensemble des sites $C(sp^2)-H$ aryliques en utilisant des techniques spécifiques modernes de métallation déportée à l'aide de ligands spécifiques bifonctionnels reposant sur un système d'ancrage non-covalent où la fonction ester (ou une autre fonction) sera utilisée comme accepteur de liaison hydrogène.

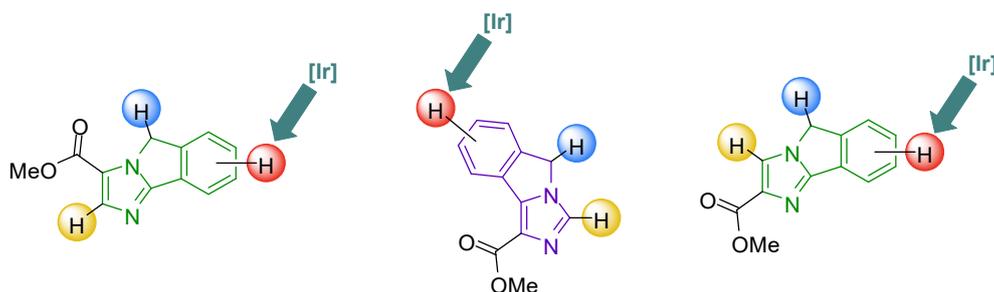


Schéma 14 : Troisième projet de post-fonctionnalisation des liaisons $C_{ar}(sp^2)-H$ d'imidazoindoles, par borylation directe irido-catalysée

Chapitre 1 : Étude de la construction d'imidazoisoindoles à unité imidazole carboxylée par couplage de type [C—H/C—X] intramoléculaire métallo-catalysé

1/ A) Étude bibliographique des stratégies d'accès aux imidazoisoindoles par activation C—H métallo-catalysée

1/ A.1) État de l'art de l'accès aux imidazoisoindoles par couplage direct substitutif de type [C—H/C—X] et oxydatif de type [C—H/C—H] intramoléculaire de *N*-benzylimidazoles halogénés ou non halogénés

Une analyse approfondie de la littérature montre que d'une façon générale la synthèse des imidazoisoindoles a été initialement envisagée dès les années 70 par des réactions de condensation standards de construction d'imidazoles⁷⁴. Le développement des couplages directs substitutifs de type [C—H/C—X] pallado-catalysés en série hétérocyclique et plus particulièrement en série imidazole a permis de franchir en 2006 une étape décisive pour un accès plus expéditif aux imidazoisoindoles. L'équipe de Mori⁷⁵ impliquée dans cette thématique reporte la première méthode de synthèse d'imidazoisoindoles par création du pont méthylène à partir du *N*-(2-iodobenzyl)imidazole via la mise en œuvre d'une réaction d'arylation directe de la liaison C_{5_{im}}—H, conduisant à l'imidazo[5,1-*a*]isoindole avec un rendement isolé de 78% (Schéma 15). Bien que les deux positions C_{2_{im}}—H et C_{5_{im}}—H soient compétitives, comme le montrent les travaux de Miura en 1998⁴², les conditions de réaction basées sur l'emploi de carbonate de potassium conduisent à la fermeture exclusive en position 5 de l'imidazole. Il faut noter que l'état actuel des connaissances mécanistiques des couplages directs substitutifs permettent de suggérer l'intervention spécifique d'une métallation-déprotonation concertée (MDC) classiquement assistée par le carbonate de potassium.

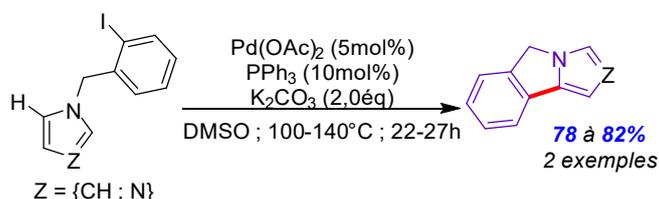


Schéma 15 : Synthèse pionnière de Mori d'accès à l'imidazo[5,1-*a*]isoindole par couplage direct substitutif de type [C_{im}—H/C_{ar}—X] pallado-catalysé

74 Houlihan W. J. *Patent AU 462383 B2*, 1972.

75 Arai N., Takahashi M., Mitani M., Mori A. *Synlett* **2006**, 18, 3170-3172.

Parallèlement à ces travaux, l'équipe de Dubois a exploré une voie alternative de préparation de l'imidazo[2,1-*a*]isoindole⁷⁶. Pour cela, l'imidazole est préalablement iodé en position 2 par réaction de métallation puis d'iodation tandis que le noyau aromatique est laissé nu. Ainsi, sous activation micro-ondes, la fermeture par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-I/C_{ar}-H]$ est obtenue en présence d'acétate de potassium dans le DMF en un temps très court de 15 minutes. Cette méthodologie a permis la préparation d'une large librairie d'imidazo[2,1-*a*]isoindoles (16 structures) avec des rendements isolés très variables compris entre 17 et 72% (Schéma 16).

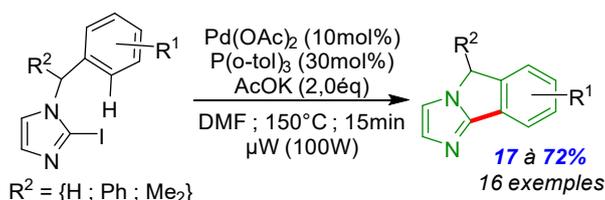


Schéma 16 : Synthèse pionnière de Dubois d'accès aux imidazo[2,1-*a*]isoindoles par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-I/C_{ar}-H]$ pallado-catalysé

Par la suite, l'équipe de Domínguez a reporté en 2010 la préparation d'imidazoisoindoles à partir des *N*-(2-iodobenzyl)imidazoles par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-H/C_{ar}-I]$ sous catalyse au cuivre seul, en présence de *tert*-butylate de lithium et sans l'assistance d'un ligand⁷⁷. L'état de l'art actuel des mécanismes de métallation-déprotonation, appuyé par des études théoriques, permet de faire l'hypothèse de l'intervention d'une réaction-clé de cupration-déprotonation concertée de la position $C2_{im}-H$ acide à l'aide du complexe *tert*-butylate de cuivre^{33,78}. Cette stratégie originale a permis la synthèse de 7 imidazoisoindoles avec des rendements isolés compris entre 58 à 99% (Schéma 17).

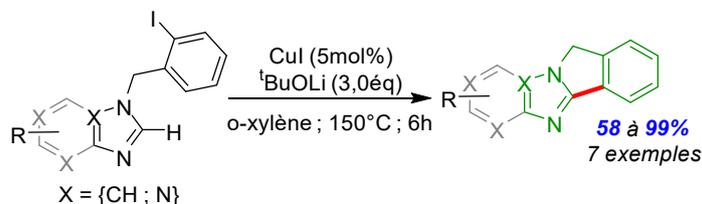


Schéma 17 : Synthèse de Domínguez d'accès aux imidazo[2,1-*a*]isoindoles par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-H/C_{ar}-I]$ sous catalyse cuivrée en présence de *tert*-butylate de lithium

Un an plus tard en 2011, l'équipe de Cuny a reporté les premières extensions méthodologiques de préparation d'imidazoisoindoles carboxylés à partir de l'unité imidazole énantiomériquement enrichis⁷⁹. La stratégie est basée sur l'arylation directe intramoléculaire pallado-catalysée des sites $C2_{im}-H$ ou $C5_{im}-H$ des esters *N*-(2-iodobenzyl)imidazole-2- et 4-carboxylates. Dans les deux cas, la réaction de couplage est assistée par le carbonate de potassium, laissant suggérer, au regard de l'état de l'art des mécanismes de couplage substitutif de

76 De Figueiredo R. M., Thoret S., Huet C., Dubois J. *Synthesis* **2007**, 4, 529-540.

77 Barbero N., San Martín R., Domínguez E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 841-845.

78 Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 41, 12404-12405.

79 Laha J. K., Cuny G. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 20, 8477-8482.

type $[C-H/C-X]$ assistée par une base, l'intervention unique d'une métallation-déprotonation concertée. Cette méthodologie a permis la synthèse de 2 imidazoisoindoles énantiomériquement purs avec des rendements isolés de 45 et 93% (Schéma 18).

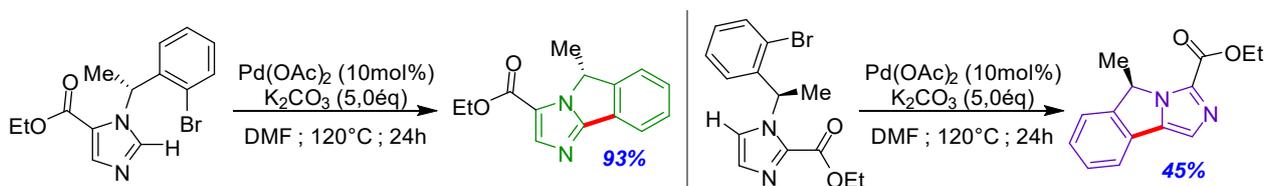


Schéma 18 : Synthèse de Cuny d'accès aux imidazoisoindoles carboxylés sur l'unité imidazole par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-H/C_{ar}-Br]$ pallado-catalysé

En 2013, l'équipe de Han propose une méthodologie similaire à celle proposée par l'équipe de Domínguez d'accès aux imidazo[2,1-*a*]isoindoles sous catalyse cuivrée seule en substituant la base *tert*-butylate de lithium par le phosphate de potassium⁸⁰. Cette méthodologie alternative a permis la synthèse d'une librairie de 9 imidazo[2,1-*a*]isoindoles avec des rendements allant de 58 à 95% (Schéma 19).

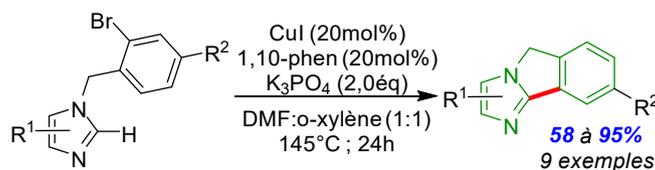


Schéma 19 : Synthèse de Han d'accès aux imidazo[2,1-*a*]isoindoles par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-H/C_{ar}-Br]$ sous catalyse cuivrée en présence de phosphate de potassium

Plus récemment, en 2020, l'équipe de Bellina a développé une première méthodologie d'accès aux imidazoisoindoles à partir de *N*-benzylimidazoles simples par couplage direct oxydant de type $[C_{im}-H/C_{ar}-H]$ (également appelé couplage déshydrogénant) par catalyse palladiée où le sel d'argent joue le rôle d'oxydant⁸¹. Bien que les deux positions $C2_{im}-H$ et $C5_{im}-H$ soient compétitives, la fermeture a lieu régiosélectivement en position 2 de l'imidazole pour un accès exclusif aux imidazo[2,1-*a*]isoindoles. La robustesse de cette méthodologie a été évaluée positivement avec la préparation de 12 modèles avec des rendements compris entre 31 et 76% (Schéma 20). Il faut cependant noter que cette méthodologie n'est pas applicable pour l'obtention de l'imidazo[2,1-*a*]isoindole nu ($R^1 = R^2 = R^3 = H$).

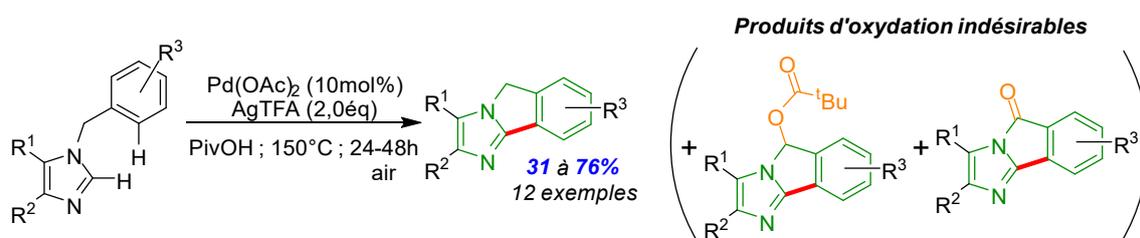


Schéma 20 : Synthèse originale de Bellina des imidazo[2,1-*a*]isoindoles par couplage direct déshydrogénant de type $[C_{im}-H/C_{ar}-H]$

80 Huang Y., Chen W., Zhao D., Chen C., Yin H., Zheng L., Jin M., Han S. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 1007-1010.

81 Lessi M., Lucci A., Cuzzola A., Bellina F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7, 796-802.

Au cours de la même année, notre laboratoire, en collaboration avec la société Janssen Pharmaceuticals, a reporté des travaux d'accès à une librairie originale d'hétérocycles tricycliques possédant un cycle central de taille variable de cinq (dont les imidazoisoindoles) à huit chaînons en exploitant la méthodologie d'arylation directe intramoléculaire pallado-catalysée d'esters *N*-(*ortho*-halogéno-alkylphényl)imidazoles-4-carboxylates⁴⁶. Bien qu'expérimentée pour la préparation des imidazoisoindoles en utilisant plusieurs systèmes catalytiques, les deux enjeux de ces travaux sont l'agrandissement de cycle et le contrôle de la sélectivité C₂_{im}—H vs C₅_{im}—H encore peu éprouvée (Schémas 21 et 22). L'étude s'est révélée concluante, permettant la préparation d'une librairie d'imidazoisoindoles d'une part, mais également d'hétérocycles tricycliques avec un cycle central à six, à sept voire à huit chaînons dans les mêmes conditions opératoires, ou très légèrement modifiées (Schéma 23).

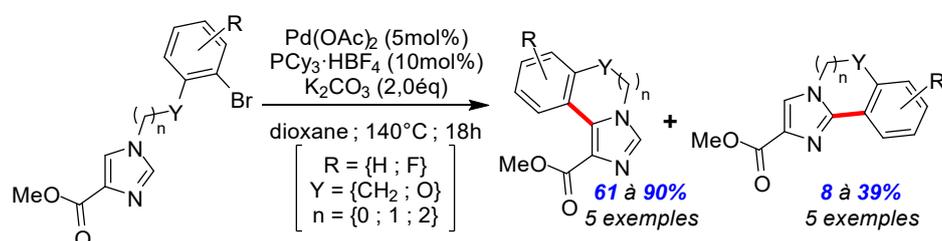


Schéma 21 : Synthèse d'hétérocycles tricycliques à cœur imidazole par arylation C—H intramoléculaire pallado-catalysée

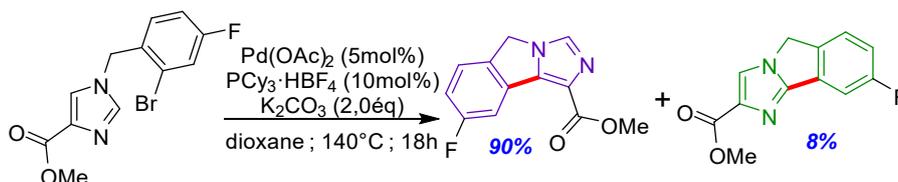


Schéma 22 : Synthèse d'imidazoisoindoles par arylation C—H intramoléculaire pallado-catalysée à partir d'imidazoles *N*-benzylés *ortho*-bromés

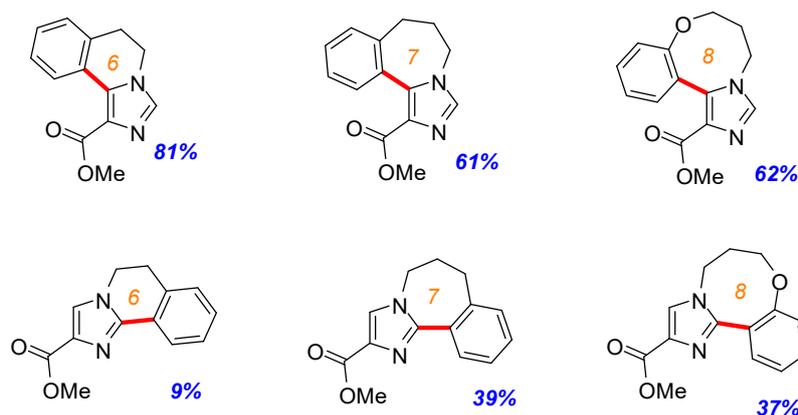


Schéma 23 : Hétérocycles tricycliques à cœur imidazole comportant un cycle central de six à huit chaînons préparés par arylation C—H intramoléculaire pallado-catalysée à partir d'imidazoles *N*-alkylphénylés *ortho*-bromés

Le contrôle de la sélectivité a été effectué fort des connaissances mécanistiques du couplage substitutif de type [C_{im}—H/C_{ar}—X] obtenues depuis les trente dernières années en série imidazole (qui sont rassemblées dans la partie introductive du manuscrit). Ainsi, deux principaux

modes d'activation C—H ont été exploités : d'une part la métallation-déprotonation concertée assistée par le carbonate de potassium est employée pour cibler la position 5 de l'unité imidazole mais aussi la position 2 lorsque le site C5_{im}—H est soit substitué ou encombré ; d'autre part la catalyse coopérative palladium-cuivre en milieu basique renforcé pour cibler spécifiquement la position 2.

1/ A.2) État de l'art de l'accès aux imidazoïndoles par couplage de type [C—H/C—X] par activation radicalaire

Bien que l'accès aux imidazoïndoles se soit essentiellement focalisé sur la fermeture par activation métallique des *N*-benzylimidazoles *ortho*-halogénés présentée précédemment, la technique standard d'obtention de systèmes bis-(hétéro)aryliques par activation radicalaire basée sur une séquence de génération d'un arylradical, suivie d'une addition radicalaire sur le noyau aromatique (via un transfert mono-électronique SET (*Single Electron Transfert*)), et finalisée par la perte d'un proton, n'a pas été reportée. En effet, au cours d'une étude pionnière conduite par l'équipe de Bowman en 2005 de fermeture radicalaire de *N*-(2-bromoalkylphényl)imidazoles⁸², il a été révélé une limitation pour l'obtention de la série à cinq chaînons, à savoir les imidazoïndoles. Par contre, cette stratégie reste envisageable pour l'obtention d'hétérocycles tricycliques avec un cycle central à six chaînons, la génération de l'arylradical étant obtenue par traitement à l'hydrure de tributylétain (Bu₃SnH) ou l'hydrure de tributylgermane (Bu₃GeH) (Schéma 24).

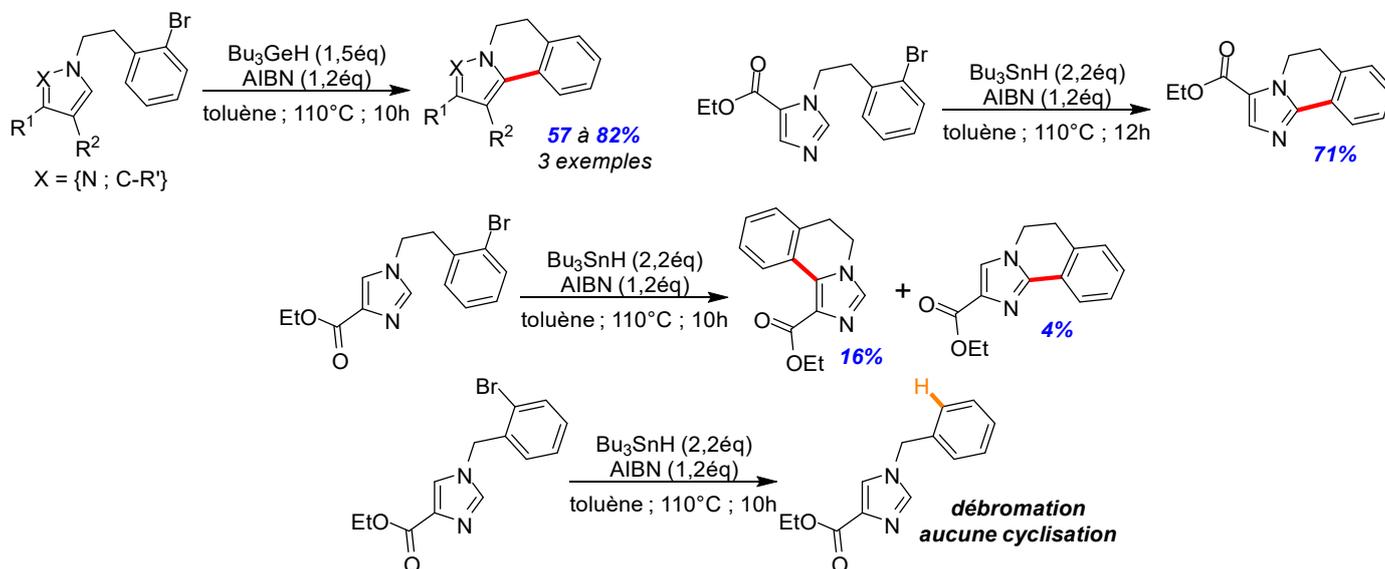


Schéma 24 : Méthode d'accès aux hétérocycles tricycliques à cœur imidazole de Bowman par cyclisation radicalaire d'imidazoles *N*-alkylphénylés *ortho*-bromés et non applicable à la série imidazoïndole

82 Allin S. M., Bowman W. R., Elsegood M. R. J., McKee V., Rahman S. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2689-2696.

1/ A.3) Conclusion de l'étude bibliographique et présentation du travail mené

Le bilan de cet état de l'art montre très clairement que la préparation des imidazoisoindoles à partir des dérivés *N*-(2-bromobenzyl)imidazoles par couplage substitutif intramoléculaire de type $[C_{im}-H/C_{ar}-X]$ est une méthodologie de choix permettant un accès rapide et efficace aux imidazoisoindoles. Par ailleurs, quelques exemples de réactions montrent la possibilité de gérer la compétition $C2_{im}-H$ vs $C5_{im}-H$ pour obtenir sélectivement une seule des sous-familles d'imidazoisoindoles, notamment en exploitant le mode d'activation MDC opérationnel sur les deux sites.

Toutefois, ce domaine de recherche reste encore relativement peu développé et, dans le contexte d'étude de la fonctionnalisation directe de liaisons C—H des imidazoisoindoles carboxylés, les travaux de thèse ont été axés dans un premier temps sur le développement d'une méthodologie solide de préparation d'une large librairie des trois sous-familles d'imidazoisoindoles (voir Schéma 10). Pour cela, nous avons décidé de poursuivre plus en avant notre étude générale de préparation des hétérocycles tricycliques à cœur imidazole possédant un cycle central de taille variable basée sur la fermeture par couplage direct substitutif de type $[C_{im}-H/C_{ar}-X]$ de *N*-(*ortho*-halogénoalkylphényl)imidazole (voir Schémas 21 et 22)^{46,83} vers l'obtention spécifique d'imidazoisoindoles carboxylés diversement substitués sur l'unité aromatique.

83 Thireau J., Schneider C., Baudequin C., Gaurrand S., Angibaud P., Meerpoel L., Levacher V., Querolle O., Hoarau C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 17, 2491-2494.

1/ B) Étude de la préparation d'imidazoisoindoles carboxylés par couplage substitutif intramoléculaire de type $[C_{im}-H/C_{ar}-X]$ à partir de *N*-(*ortho*-halogénobenzyl)imidazoles sous catalyse palladiée

La stratégie générale de préparation des imidazoisoindoles carboxylés est présentée dans le schéma rétrosynthétique suivant. Il repose sur une séquence de *N*-benzylation de l'ester imidazole-4-carboxylate de méthyle commercialement disponible, suivie d'une réaction d'arylation directe intramoléculaire de type $[C_{im}-H/C_{ar}-Br]$ pallado-catalysée dont le schéma rétrosynthétique a été présenté dans le schéma 11. De façon intéressante, l'accès aux trois sous-familles d'imidazoisoindoles carboxylés repose sur la sélectivité de l'étape de *N*-benzylation qui peut conduire aux esters *N*-benzylimidazole-5-carboxylates (**1**) ou 4-carboxylates (**2**) selon le processus de *N*-alkylation qui peut être opéré par réaction de Mitsunobu ou par substitution nucléophile. Les deux modèles (**1**) et (**2**) laissent ainsi disponibles au couplage direct substitutif intramoléculaire soit le site $C_{2im}-H$ seul, soit les deux sites $C_{2im}-H$ et $C_{5im}-H$ respectivement.

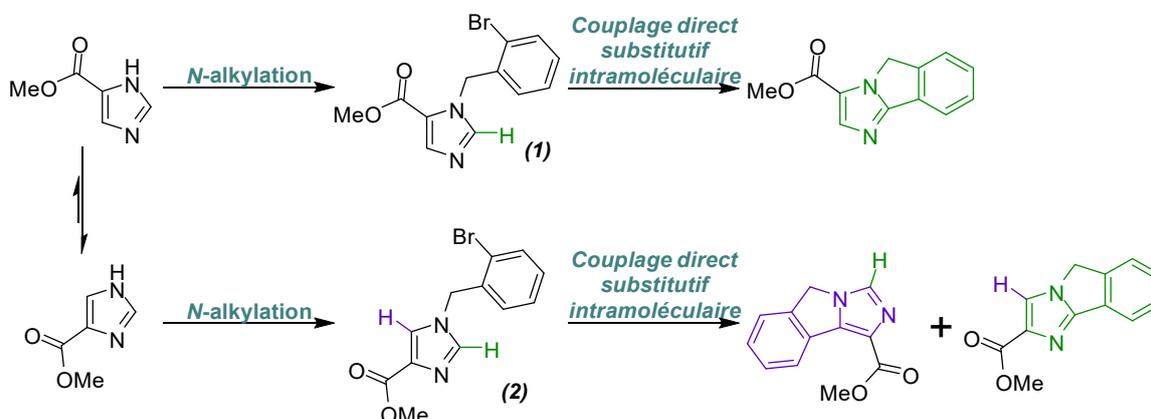


Schéma 25 : Schéma synthétique de préparation de plusieurs sous-familles d'imidazoisoindoles carboxylés

1/ B.1) Étude de la *N*-benzylation de l'imidazole-4-carboxylate de méthyle par réaction de S_N2 ou de Mitsunobu

L'obtention sélective des deux séries d'esters imidazole-4- et 5-carboxylate de méthyle *N*-benzylés est inspirée des travaux développés par les équipes de Bowman⁸² (Schéma 26) et de Cuny⁷⁹ (Schéma 27) respectivement, qui reposent sur deux réactions : la substitution nucléophile et la réaction de Mitsunobu. Il apparaît en effet que ces deux processus conduisent à une sélectivité différenciée des deux atomes d'azote qui peuvent tous deux être impliqués selon la substitution de l'imidazole engagé.

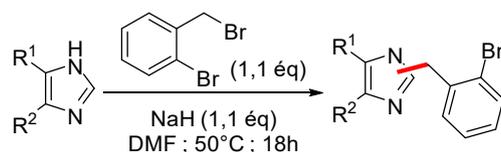


Schéma 26 : N-alkylation d'imidazoles de Bowman par substitution nucléophile

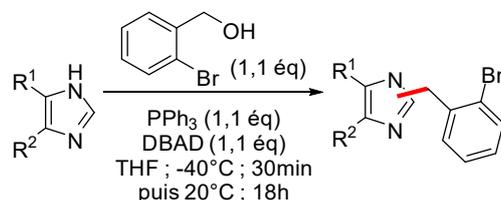


Schéma 27 : N-alkylation d'imidazole de Cuny par réaction de Mitsunobu

En particulier, l'alkylation de l'imidazole-4-carboxylate de méthyle par réaction de Mitsunobu, à l'aide d'alcool 2-bromobenzyle, en utilisant l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle (DBAD) comme activateur oxydant et en présence de triphénylphosphine, permet l'obtention majoritaire de l'imidazole-5-carboxylate *N*-benzylé (**1**). Par contre, la séquence d'alkylation de Bowman de l'imidazole, via une séquence de déprotonation par traitement à l'hydrure de sodium puis mise en présence de bromure de 2-bromobenzyle, permet l'obtention majoritaire de l'imidazole-4-carboxylate *N*-benzylé (**2**) (Schéma 28). Il est intéressant de noter également qu'une voie alternative a été proposée par l'équipe de O'Neil⁸⁴ et consiste à substituer la triphénylphosphine par la DPPE (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane) qui, doublement oxydée après la réaction facilite le processus de purification.

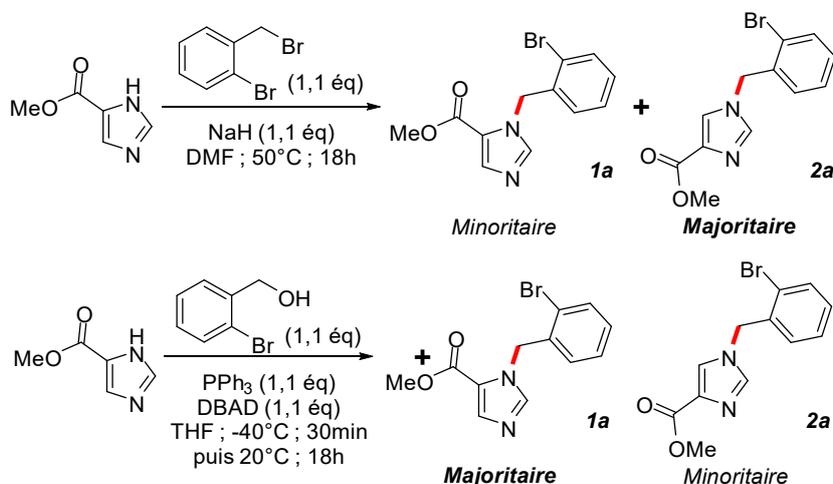


Schéma 28 : N-alkylation différenciée des deux atomes d'azote en série imidazole-4-carboxylate par réaction de S_N ou de Mitsunobu permettant un accès sélectif aux imidazoles 4- et 5-carboxylés *N*-benzylés

À partir d'une gamme d'alcool 2-bromobenzyles diversement substitués, la réaction de Mitsunobu a conduit à un panel d'esters imidazole-5-carboxylates de méthyle *N*-benzylés (**1a-1f**) avec des rendements compris entre 37 et 65%. De même, une librairie d'imidazoles diversement substitués sur l'unité imidazole (**2a-2g**) a été préparée à l'aide de la séquence de Bowman avec des rendements allant de 66 à 92% (Schéma 29).

84 O'Neil I. A., Thompson S., Murray C. L., Kalindjian S. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7787-7790.

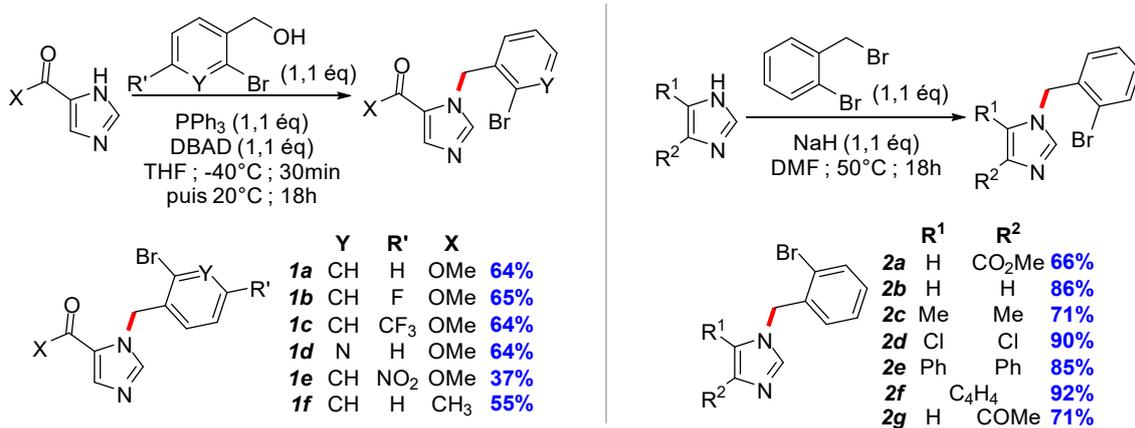


Schéma 29 : Librairie d'imidazoles N-benzylés préparés par N-benzylation par réaction de Mitsunobu (**1**) ou d'alkylation de Bowman (**2**)

1/ B.2) Étude de l'obtention d'imidazoisindoles diversement substitués par couplage substitutif intramoléculaire de type [C_{im}-H/C_{ar}-X] pallado-catalysé

Disposant d'une librairie d'imidazoles N-benzylés 5-carboxylés (**1a-1f**) et diversement substitué sur l'unité imidazole (**2a-2g**), l'étude de la fermeture par couplage direct substitutif de type [C_{im}-H/C_{ar}-Br] pallado-catalysé a été engagée. Nous nous sommes tournés vers des conditions catalytiques standards d'activation de type MDC en présence de carbonate de potassium.

La fermeture des imidazoles N-benzylés substitués en position 5 conduisent à l'obtention exclusive d'imidazo[2,1-a]isindoles (**3a-3i**) et, de façon intéressante, les conditions catalytiques se sont révélées efficaces dans la majorité des cas puisque les rendements sont compris entre 52 et 99% (Schéma 30). Toutefois, il faut signaler que la réaction est inopérante à partir de l'imidazole N-benzylé nitré **1e**, sans que le rôle dans cet échec de la présence de ce groupement fortement électro-attracteur ne puisse être élucidé.

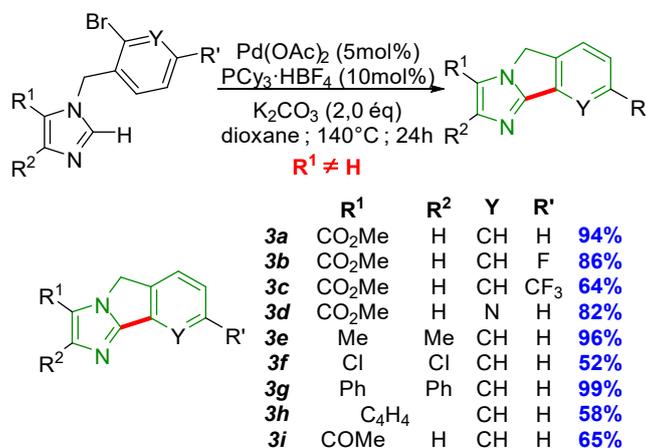


Schéma 30 : Préparation d'imidazo[2,1-a]isindoles par couplage direct substitutif intramoléculaire de type [C_{2im}-H/C_{ar}-Br] pallado-catalysé

Comme attendu, les imidazoles *N*-benzylés non substitués en position 5 ont conduit majoritairement aux imidazo[5,1-*a*]isoindoles (**3j-3l**), le site C5_{im}—H étant plus réactif que le site C2_{im}—H sous activation MDC. Par ailleurs, il faut signaler qu'au cours de ces réactions, la fermeture en position 2 de l'imidazole a également été observée et les imidazo[2,1-*a*]isoindoles **3m** et **3n** ont ainsi pu être préparés avec toutefois des rendements inférieurs à 10%. Par contre, bien qu'observé par spectroscopie RMN ¹H, l'imidazo[2,1-*a*]isoindole **3o** n'a cependant pas pu être isolé en raison de sa trop faible quantité (Schéma 31).

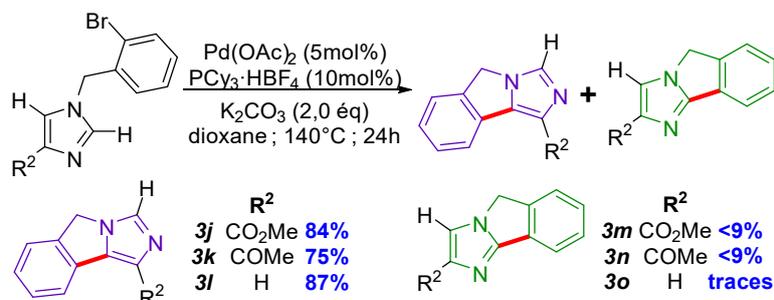


Schéma 31 : Préparation d'imidazo[5,1-*a*]isoindoles par couplage direct substitutif intramoléculaire de type [C5_{im}—H/C_{ar}—Br] pallado-catalysé

1/ B.3) Étude de l'aménagement fonctionnel des imidazoisoindoles préparés

À ce stade, en vue de pouvoir envisager plusieurs procédés de métallation catalytique, *ortho*-dirigés par des groupements fortement chélatant tels que les amides et les imines, mais également déportés qui nécessitent la présence d'une fonction sensible à l'interaction hydrogène telles que les cétones, les travaux de ce premier chapitre ont été immédiatement poursuivis par une étude d'aménagement fonctionnel des imidazoisoindoles carboxylés **3a** et **3j** pour l'obtention des dérivés amides notamment.

En s'inspirant d'une réaction de transamidification d'un imidazo[1,2-*a*]imidazole carboxylé par traitement au triméthylaluminium décrit en 2010 dans la littérature⁸⁵ (Schéma 32), les imidazo[2,1-*a*]isoindoles **3p** et **3q** ont pu être préparés avec de bons rendements de 75 et 78% (Schéma 33).

85 Zuev D., Vruthula V. M., Michne J. A., Dasgupta B., Pin S. S., Huang X. S., Wu D., Gao Q., Zhang J., Taber M. T., Macor J. E., Dubowchik G. M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 12, 3669-3674.

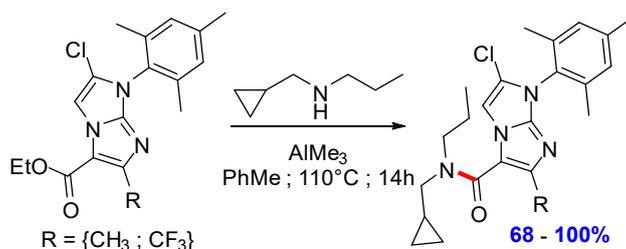


Schéma 32 : Exemple de transamidification d'un imidazoimidazole carboxylé activé par le triméthylaluminium



Schéma 33 : Imidazo[2,1-a]isoindole-carboxamides synthétisés

Nous nous sommes ensuite tournés vers la préparation des dérivés oximes, à partir des modèles cétoniques. Les cétoximes, plus stables que leurs équivalents hydrazones, sont employées en chimie pharmacologique en tant que pro-principes actifs libérés *in vivo* par hydrolyse au sein de l'enzyme oxime-hydrolase⁸⁶. Par ailleurs, en synthèse moléculaire, ils sont tout d'abord employés pour la génération d'aza-radicaux⁸⁷. De plus, les oximes sont des fonctions privilégiées pour diriger des processus d'activation de liaisons C—H métallo-catalysés^{88,89,90,91} (Schéma 34).

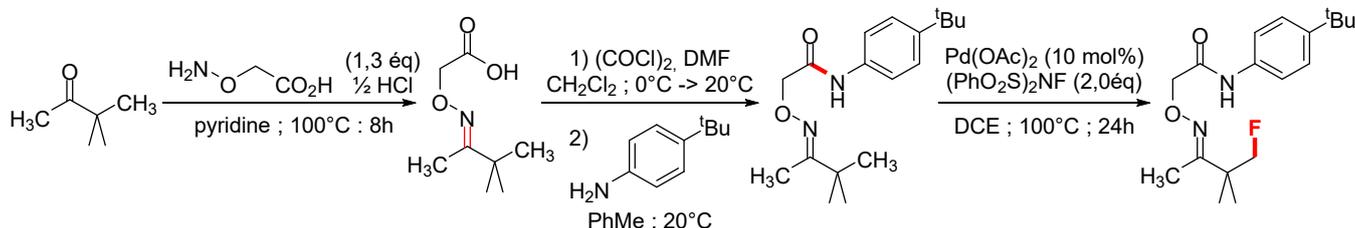


Schéma 34 : Exemple d'une séquence d'installation d'un appendice cétoxime puis fonctionnalisation directe C(sp³)-H ortho-dirigée développée par l'équipe de Lou⁹⁰

Sur la base de cette littérature reportant plusieurs voies de synthèse de cétoximes à partir des cétones, les imidazoisoindoles **3i** et **3k** ont été soumis à une réaction de condensation avec l'hydroxylamine méthylée, permettant de produire les imidazoisoindoles **3r**, **3s** et **3t** avec de bons rendements entre 76 et 84% en mélange d'isomères *E* et *Z* qui n'ont pas pu être isolés séparément (Schéma 35).

86 Kiderlen D., Worek F., Klimmek R., Eyer P. *Arch. Toxicol.* **2000**, 74, 1, 27-32.

87 *Revue* : Walton J. C. *Molecules* **2016**, 21, 1, 63-85.

88 Reddy D. M., Wang S.-C., Du K., Lee C.-F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10070-10076.

89 *Revue* : Li J., Hu Y., Zhang D., Liu Q., Dong Y., Liu H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 710-771.

90 Wu Q. Z., Mao Y.-J., Zhou K., Hao H.-Y., Chen L., Wang S., Xu Z.-Y., Lou S.-J., Xu D.-Q. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 765-768.

91 Malik G., Guincharde X., Crich D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2, 596-599.

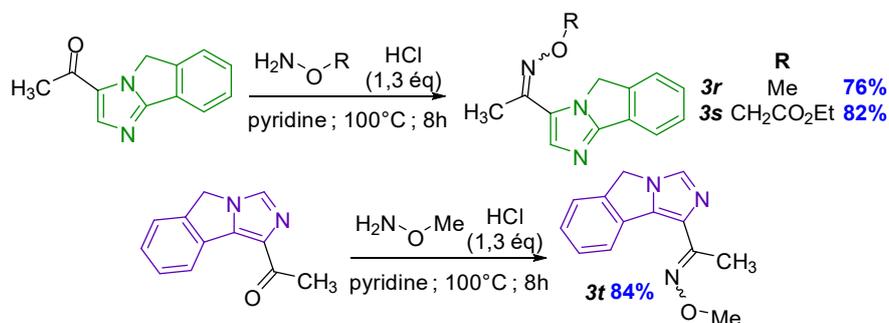


Schéma 35 : Synthèse d'imidazoindole-cétoïmes à partir des imidazoindoles carbonylés

Fort de ces résultats, la réaction de condensation a été envisagée avec l'acide (aminoxy)acétique. Toutefois, la cétoïme carboxylée correspondante (Schéma 36, haut) n'a pas pu être extraite par un solvant organique, en raison de la très probable obtention d'un zwitterion stable en milieu aqueux. Par ailleurs, il faut souligner que l'emploi d'hydroxylamine non salifiée n'a pas permis non plus de produire la cétoïme attendue (Schéma 36, bas).

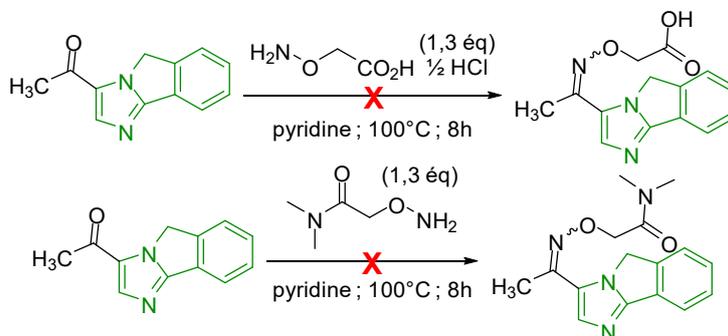


Schéma 36 : Essais de préparation d'imidazoindole-cétoïmes par traitement à l'acide (aminoxy)acétique et par une hydroxylamine non salifiée

1/ C) Conclusion de cette étude

Pour conclure, cette étude a permis la production d'une large librairie de 19 imidazoisoindoles appartenant aux deux sous-familles : les imidazo[2,1-a]isoindoles (15 modèles) et les imidazo[5,1-a]isoindoles (4 modèles). Seuls les imidazoisoindoles **3m** et **3n**, produits secondaires de la synthèse de **3j** et de **3k** respectivement, n'ont pu être obtenus qu'en plus modestes quantités (Schéma 37).

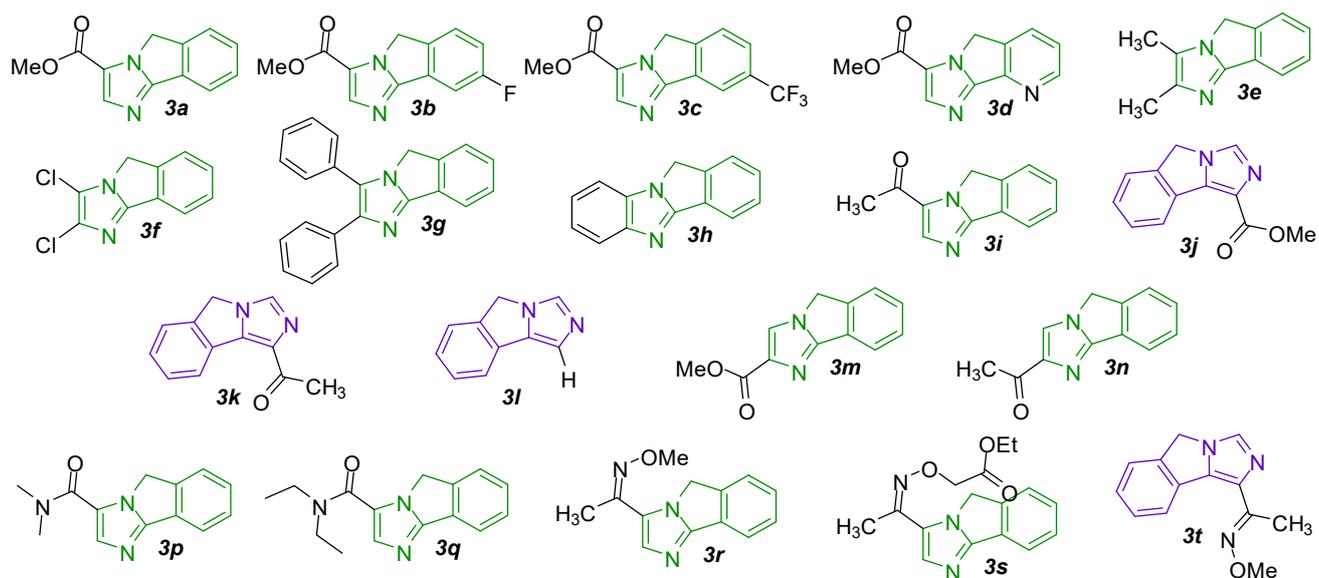


Schéma 37 : Nouvelle librairie d'imidazoisoindoles diversément fonctionnalisés sur les unités imidazole et aromatique dans les deux sous-familles imidazo[2,1-a]isoindoles et imidazo[5,1-a]isoindoles

Chapitre 2 : Étude de l'arylation C(sp²)—H orthogonale des imidazo[5,1-*a*]isoindoles par catalyse coopérative palladium(0)-cuivre(I)

2/ A) État de l'art de l'arylation directe C(sp²)—H orthogonale en série 1,3-diazolique sous catalyse coopérative

Tel qu'exposé dans la partie introductive du manuscrit (voir Schéma 1), l'équipe de Miura⁴² a posé en 1998 les bases de la réactivité des 1,3-diazoles en fonctionnalisation orthogonale C(sp²)—H pallado-catalysée assistée par une base acétate ou carbonate. Cette étude a montré que les positions C2—H et C5—H des 1,3-diazoles sont, d'une part, hautement compétitives et le site C5—H est privilégié dans le cas de l'emploi du carbonate de potassium. D'autre part et de façon intéressante, la sélectivité peut être privilégiée sur le site C2—H plus acide en procédant soit dans des conditions basiques renforcées, soit en présence d'une quantité stœchiométrique de Cu(I). Cette dernière tendance a conduit les auteurs à suggérer un rôle privilégié du cuivre en tant que co-catalyseur impliqué spécifiquement dans le processus d'activation C2—H ciblé, en raison de son caractère acide plus important.

Sur la base des travaux pionniers de Miura, l'équipe de Kondo a reporté en 2000, la première méthodologie d'arylation directe orthogonale C2—H vs C5—H à partir du *N*-méthylimidazole⁴³. Le contrôle de la sélectivité sur le site C2—H est obtenu sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) et la réaction secondaire d'arylation du site C5—H, et notamment l'obtention de l'imidazole-2,5-diarylé, a pu être totalement évitée en fixant le partenaire de couplage, l'arène iodé, sur une bille de polystyrène. Une réaction de transestérification au méthanolate de sodium permet ensuite de relarguer le produit du polymère (Schéma 38).

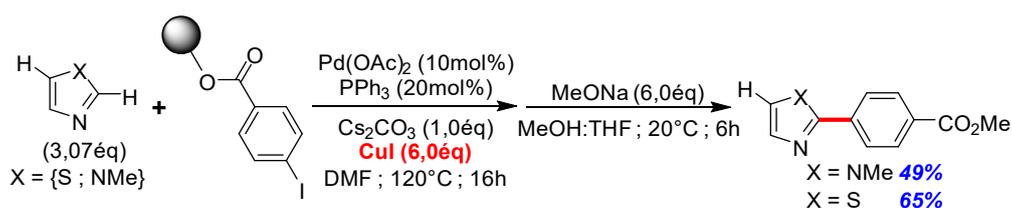


Schéma 38 : Arylation C2—H spécifique du *N*-méthylimidazole de Kondo, utilisant un partenaire de couplage supporté sur du polystyrène

Une séquence d'arylations directes régiocontrôlées des sites C2—H puis C5—H a ainsi été développée, permettant l'accès aux *N*-méthylimidazole et thiazole 2,5-diarylés de façon dissymétrique (Schéma 39).

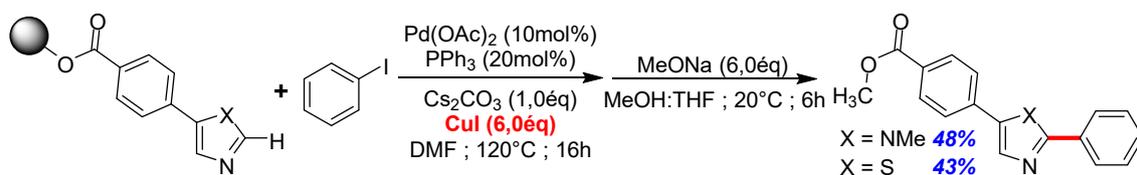


Schéma 39 : Séquence de double arylation régiocontrôlée en position C2 puis C5 d'accès aux N-méthylimidazole et thiazole 2,5-diarylés de façon dissymétrique

En 2010, l'équipe de Huang a également proposé des travaux analogues d'arylation directe des sites C2—H des trois séries benzimidazole, benzothiazole et benzoxazole en utilisant une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) en présence de carbonate de césium⁹² (Schéma 40). De façon originale, une quantité catalytique d'halogénure de cuivre(I) est cette fois employée et les auteurs ont montré que la catalyse est plus efficace en privilégiant le ligand bidentate XantPhos. Le mécanisme proposé repose sur la formation d'un intermédiaire hétéroarylcuivre qui intervient comme agent de transmétallation dans le cycle standard de couplage croisé pallado-catalysé. À partir d'une gamme de partenaires de couplage bromés très variée, une librairie de 2-(hétéro)aryl-benzozoles ont ainsi pu être préparés avec des rendements allant de 48 à 99%.

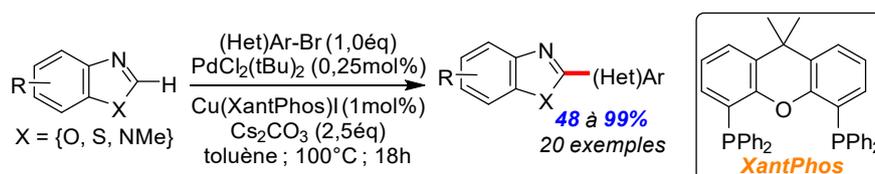


Schéma 40 : Arylation directe C2—H en série benzimidazole, benzothiazole et benzoxazole sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)

Au sein du laboratoire, la catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) a été utilisée récemment pour le développement d'une méthodologie d'arylation directe orthogonale du site C2—H le plus acide des esters N-benzylimidazole-4-carboxylates⁴⁶. De façon remarquable, les conditions catalytiques proposées permettent une réaction totalement chimio-sélective permettant de préserver la fonction ester en l'état (Schéma 41).

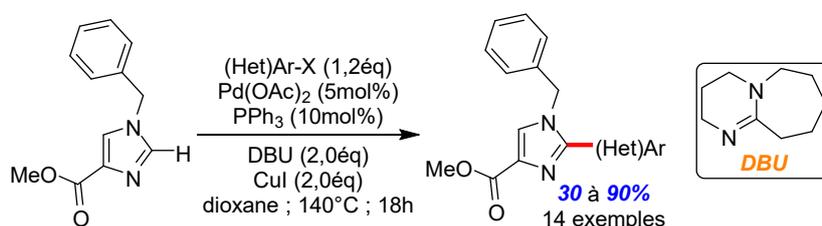


Schéma 41 : Arylation directe C2—H sélective en série N-benzylimidazole-4-carboxylate sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) développée au laboratoire

Par ailleurs, la variété des partenaires de couplage halogénés a pu être étendue à l'utilisation d'alcènes bromés et la réaction s'est montrée efficace en substituant le ligand PPh₃ par

92 Huang J., Chan J., Chen Y., Borths C. J., Baucom K. D., Larsen R. D., Faul M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674-3675.

le ligand P(*o*-tol)₃ (Schéma 42). Il faut souligner que cette tendance a pu être également observée précédemment en série imidazole-4-arylidènes⁹³.

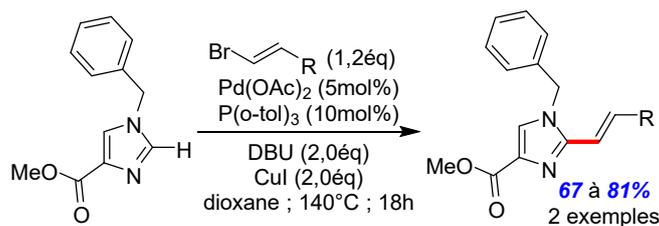


Schéma 42 : Fonctionnalisation directe du site C2—H d'imidazole-4-carboxylate sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) à partir d'alcènes bromés

Enfin en 2021, l'équipe de Piou et Slutskyy a reporté une méthodologie d'arylation C2—H orthogonale d'oxazoles, incluant la série oxazole-4-carboxylate⁴⁷ (Schéma 43). De façon originale, une quantité catalytique de cuivre est employée. D'autre part, l'arylation consécutive en C5—H, qui est observée en présence de carbonate via un mode compétitif d'activation MDC, a pu être évitée en utilisant la base DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène). Les conditions catalytiques observées ont permis l'obtention d'une large librairie de 2-(hétéro)aryloxazoles diversement substitués aux positions 4 et 5 avec des rendements allant de 28 à 95%.

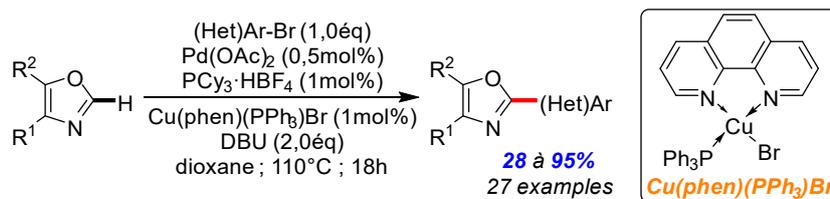


Schéma 43 : Arylation directe du site C2—H d'oxazoles sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) de Piou et Slutskyy

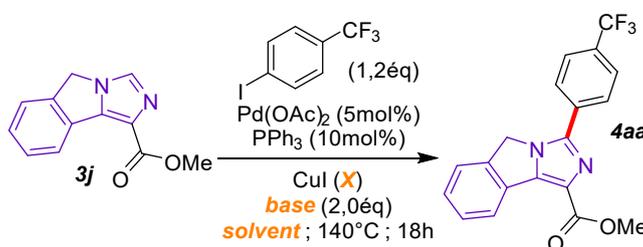
En conclusion de cet état de l'art, il apparaît très clairement que la catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) est indubitablement la bis-catalyse de choix pour opérer la fonctionnalisation sélective des sites C2—H plus acides en série 1,3-diazoles. Nous avons ainsi décidé de retenir ce mode catalytique pour l'étude de fonctionnalisation directe des sites C2_{im}—H de l'unité imidazole des imidazo[5,1-*a*]isoindoles que nous allons désormais aborder.

93 Muselli M., Baudequin C., Perrio C., Hoarau C., Bischoff L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16, 5520-5524.

2/ B) Étude de la fonctionnalisation directe sélective des sites C2—H de l'unité imidazole des imidazo[5,1-a]isoindoles sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) à l'aide d'arènes iodés

2/ B.1) Étude préliminaire d'arylation directe du site C2—H de l'unité imidazole de l'imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate de méthyle

L'emploi spécifique des conditions optimisées, précédemment utilisées au laboratoire pour l'arylation spécifique C2—H en série imidazole-4-carboxylate⁴⁶, basée sur l'emploi spécifique d'une catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) en présence de DBU, se sont révélées immédiatement efficaces pour opérer l'arylation sélective du site C2_{im}—H de l'imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate de méthyle **3j** avec la 4-trifluorométhyl iodobenzène. Elles ont ainsi permis la préparation de l'imidazoisoindole arylé **4aa** avec un rendement correct de 66% (Tableau 1, Entrée 1).



Entrée	X	Base	Solvant	Rendement isolé
1	2,0 éq	DBU	dioxane	66%
2	1,0 éq	DBU	dioxane	59%
3	3,0 éq	DBU	dioxane	46%
4	2,0 éq	Cs ₂ CO ₃	dioxane	36%
5	2,0 éq	DBU	DMF	46%

Tableau 1: Étude d'optimisation des conditions catalytiques d'arylation C2_{im}—H sélective de l'imidazoisoindole **3j**

D'emblée, nous avons noté que l'utilisation de deux équivalents de source de cuivre est optimale (Tableau 1, Entrées 2 et 3). De plus, l'emploi de carbonate de césium (Tableau 1, Entrée 4) a également conduit à une baisse d'efficacité de la réaction (36%), tout comme le renforcement de la basicité du milieu réactionnel en utilisant un solvant plus polaire que le dioxane tel que le DMF (46%) ($\mu_{\text{DMF}} = 3,82\text{D}$; $\mu_{\text{dioxane}} = 0,45\text{D}$) (Tableau 1, Entrée 5). Ensuite, et de manière surprenante, l'emploi d'un partenaire de couplage bromé tel que le 4-trifluorométhylbromobenzène n'a pas permis d'obtenir l'imidazoisoindole correspondant sans qu'une raison apparente ne puisse être émise à ce stade.

2/ B.2) Exemplification avec l'imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate de méthyle

En retenant les conditions optimisées d'arylation de l'imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate de méthyle avec la 4-trifluorométhyl iodobenzène (1,2 équivalent), basée sur l'emploi d'acétate de palladium (5 mol%), de PPh₃ (10 mol%) et d'iodure de cuivre(I) (2,0 équivalents), en présence de

DBU (2,0 équivalents) dans le dioxane, une évaluation exhaustive de plusieurs (hétéro)aromatiques iodés a été envisagée (Schémas 44 et 45).

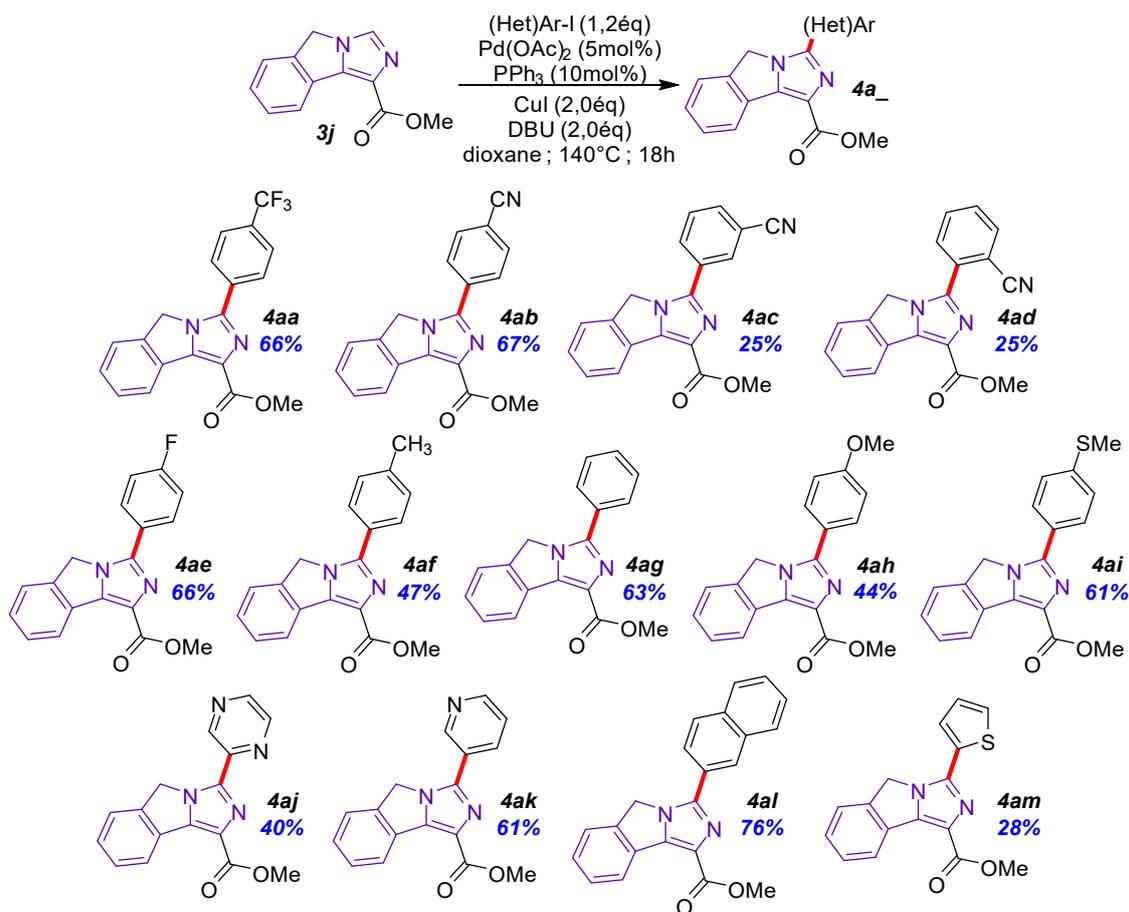


Schéma 44 : Méthodologie d'arylation sélective du site C_{2im}-H de l'imidazoindole **3j** sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) assistée par le DBU

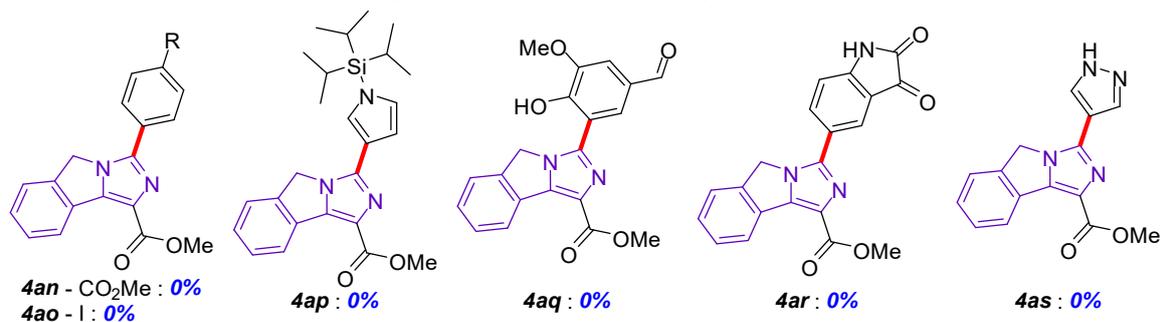


Schéma 45 : Exemples d'échec de la réaction d'arylation sélective du site C_{2im}-H de l'imidazoindole **3j** sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) assistée par le DBU

De façon intéressante, la méthodologie s'est révélée robuste, permettant l'introduction de plusieurs unités aromatiques et hétéroaromatiques équipées indifféremment de groupes fonctionnels électro-attracteurs et électro-donneurs sur le site C_{2im}-H de l'imidazoindole **3j**. Ainsi, une librairie d'imidazoindoles arylés **4aa-4am** (13 modèles) a pu être obtenue avec des rendements compris entre 25 et 76%. Il faut souligner plusieurs échecs de couplage répertoriés dans le Schéma 45. À ce stade, une seule explication peut être apportée concernant l'utilisation de la 5-iodovanilline (afin de synthétiser la molécule **4aq**), la 5-iodoisatine (la **4ar**) et le 4-iodopyrazole

(la **4as**), basée sur la présence d'un proton labile très probablement incompatible avec la génération présumée d'un intermédiaire hétéroarylcuivre classiquement évoqué en catalyse Pd(0)/Cu(I). Toutefois, cette hypothèse n'a pas pu être confirmée dans le cas de l'emploi du 3-iodopyrrole puisque la réaction conduite avec la 3-iodo-*N*-triisopropylsilylpyrrole pour synthétiser la molécule **4ap** a également été un échec.

L'efficacité de la méthodologie a ensuite été évaluée sur la montée en échelle en engageant en un seul pot 7,5 fois plus de matière première (soit 2,81 mmol de l'imidazoisoindole **3j**) (Schéma 46). De façon intéressante, l'imidazoisoindole arylé **4aa** a ainsi pu également être isolé avec un rendement identique de 65% (contre 66% en partant de 0,37 mmol d'imidazoisoindole **3j**).

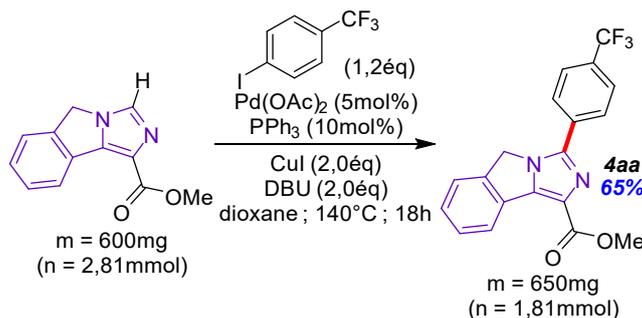


Schéma 46 : Évaluation de l'arylation directe du site C_{2im}-H de l'imidazoisoindole **3j** au cours d'une montée en échelle

2/ B.3) Poursuite de l'évaluation de la méthode avec l'imidazo[5,1-*a*]isoindole non substitué et les dérivés cétone et cétoxime

Avec les conditions optimales d'arylation sélective du site C_{2im}-H de l'unité imidazole de l'imidazo[5,1-*a*]isoindole-1-carboxylate de méthyle **3j**, conduisant à l'imidazo[5,1-*a*]isoindole arylé **4aa**, nous nous sommes tournés vers l'évaluation de la réactivité des analogues structuraux aménagés en dérivés cétone (**3k**) et cétoxime (**3t**) mais également celle de l'imidazo[5,1-*a*]isoindole non fonctionnalisé (**3l**). Dans ces trois cas, les produits d'arylation sélective du site C_{2im}-H de l'unité imidazole ont pu être isolés (**4b-4d**) avec des rendements compris entre 43 et 66% (Schéma 47).

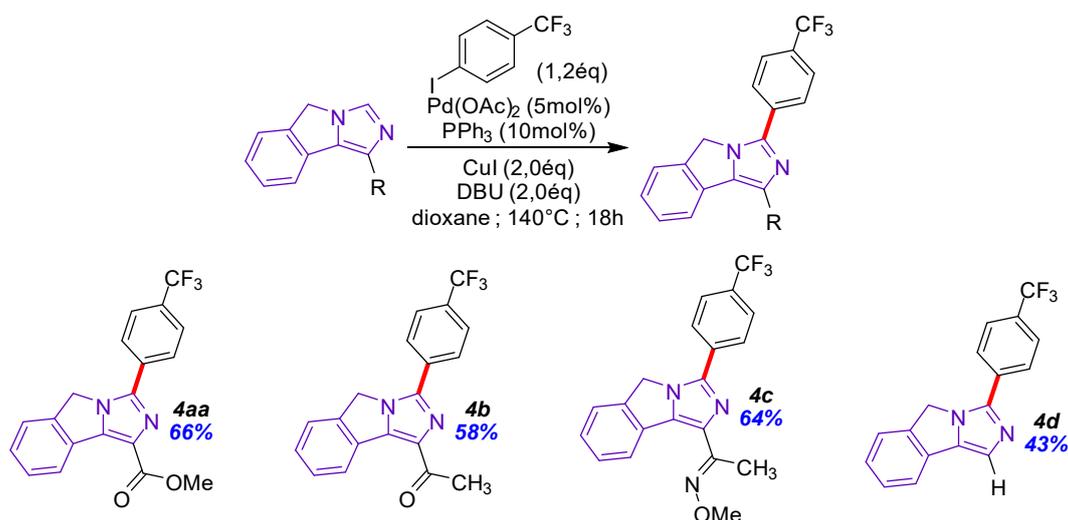


Schéma 47 : Étude de l'arylation sélective sur le site C2_{im}-H de l'unité imidazole d'imidazo[5,1-a]isoindoles aménagés en dérivés cétonique et cétoxime ainsi qu'à partir de l'imidazo[5,1-a]isoindole non fonctionnalisé

2/ B.4) Hypothèse mécanistique du processus d'arylation sélective sur le site C2_{im}-H de l'unité imidazole des imidazo[5,1-a]isoindoles diversement substitués et non substitué en position 1 sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)

L'hypothèse mécanistique pour l'arylation sélective des sites C2_{im}-H de l'unité imidazole des imidazo[5,1-a]isoindoles diversement substitués en position 1 proposée dans la Figure 8 s'appuie très largement sur celle retenue sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) en série 1,3-diazolique^{94,95}.

94 *Revue* : De Ornellas S., Storr T. E., Williams T. J., Baumann C. G., Fairlamb I. J. S. *Current Org. Synth.* **2011**, 8, 1, 79-101.

95 Xiang K., Zhang S., Liu L., Huang T., Tang Z., Li C., Xu K., Chen T. *Org. Chem. Frontiers* **2021**, 8, 11, 2543-2550.

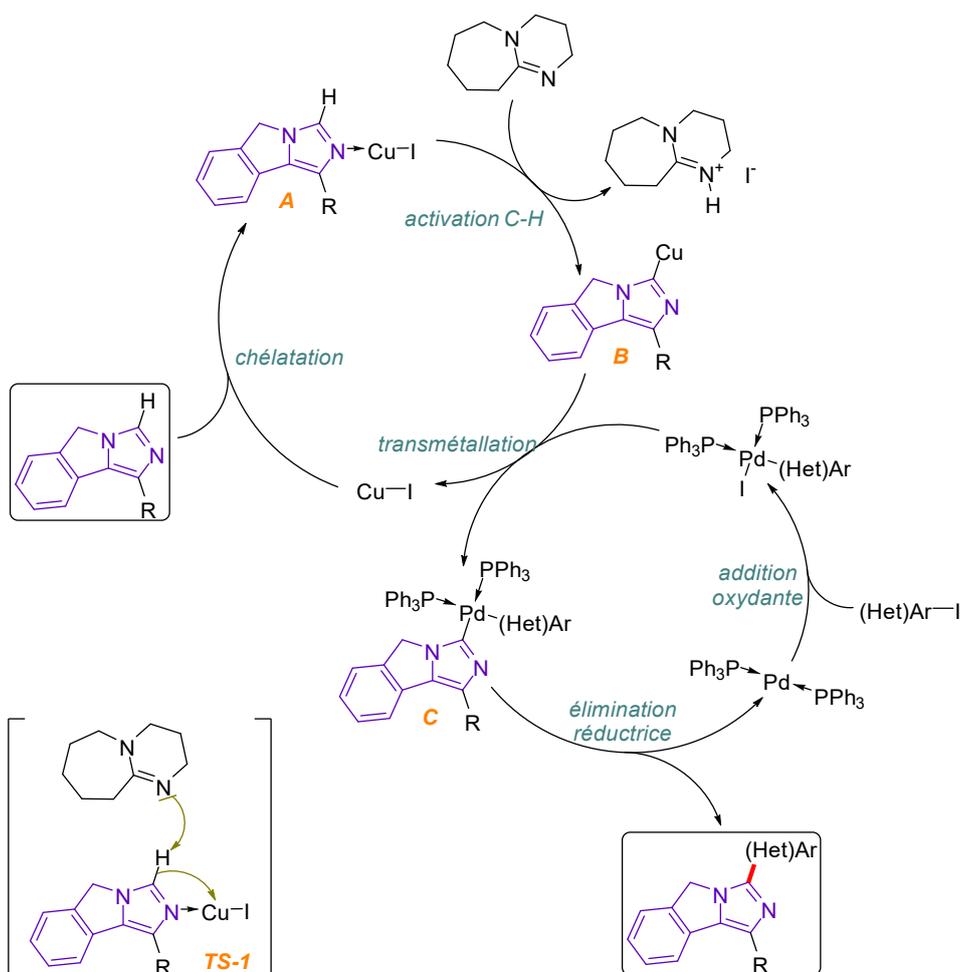


Figure 8 : Mécanisme standard de couplage croisé substitué de type $[C_{im}-H/C_{ar}-I]$ sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) appliquée à la fonctionnalisation des sites $C2_{im}-H$ en série imidazo[5,1-a]isoindole

Elle est basée sur la coopération de deux cycles de catalyse. Le premier cycle catalytique consiste en la génération d'un intermédiaire hétéroarylcuivre **B**, obtenu par cupration-déprotonation non concertée (cupration par mode d'activation MDnC) du site $C2_{im}-H$ de l'unité imidazole assistée par la base DBU (pK_A (DMSO) = 13,9⁹⁶) à partir du complexe *N*-imidazoindolylcuivre **A** (cette complexation renforce l'acidité du site $C2_{im}-H$) et via l'état de transition **TS-1**. Le second cycle est assuré par le complexe Pd(0) impliqué dans une séquence standard de type couplage croisé d'addition oxydante dans la liaison C—I, suivie d'une étape de transmétallation par l'hétéroarylcuivre **B**, afin de générer l'intermédiaire **C**, et terminée par une élimination réductrice de fermeture du cycle, libérant l'imidazoindole arylé.

2/ C) Conclusion et perspectives

En conclusion, l'ensemble des travaux de ce second chapitre ont conduit au développement d'une première méthodologie d'arylation sélective des sites $C2_{im}-H$ de l'unité imidazole d'imidazo[5,1-a]isoindoles diversement substitués en position 1. Cette méthodologie permet la préparation d'une librairie d'imidazoindoles diversement arylés et hétéroarylés, même si des

96 Kütt A, Selberg S., Kaljurand I., Tshpelevitsh S., Heering A., Darnell A., Kaupmees K., Piirsalu M., Leito I. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3738-3748.

limitations ont été observées dans l'emploi de certains partenaires de couplage halogénés. De façon intéressante, la catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I) ciblée, déjà éprouvée en série 1,3-diazole, a permis dans l'ensemble des cas envisagés une grande sélectivité pour le site C2_{im}—H puisqu'aucun autre produit de fonctionnalisation, que ce soit du site C4_{im}—H de l'unité imidazole de l'imidazo[5,1-*a*]isoindole non fonctionnalisé **3I** ou bien du site méthylène activé des imidazo[5,1-*a*]isoindoles, n'a été nullement observé. Ainsi, le travail a conduit à la préparation de 16 imidazo[5,1-*a*]isoindoles arylés avec des rendements très variables compris entre 25 et 76%.

En perspective, il est envisageable désormais d'élargir la gamme des partenaires de couplage aux iodo- et bromo-alcènes tels que réalisés avec succès au sein du laboratoire en série *N*-benzylimidazoles⁴⁶. Par ailleurs, en s'inspirant des travaux de Sakai⁹⁷ avec les fluorures d'acyles, ou encore de Szostak⁹⁸ et de Chen⁹⁹ avec les acides carboxyliques, il serait intéressant d'investiguer des réactions d'acylation directes ou encore des couplages décarboxylants.

97 Ogiwara Y., Iino Y., Sakai N. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6513-6516.

98 Liu C., Ji C.-L., Zhou T., Hong X., Szostak M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 10690-10699.

99 Xiang K., Zhang S., Liu L., Huang T., Tang Z., Li C., Xu K., Chen T. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 2543-2550.

Chapitre 3 : Étude de l'arylation pallado-catalysée des liaisons C(sp³)—H pseudo-benzylique des imidazoisoindoles

3/ A) Introduction

Après le succès obtenu en arylation directe orthogonale des sites C_{2im}(sp²)—H des imidazo[5,1-*a*]isoindoles sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I), nous nous sommes tournés naturellement vers un nouvel objectif d'arylation directe sélective des sites pseudo-benzyliques C(sp³)—H (ou aryl et hétéroaryl méthylénique de type fluorène) communs aux deux sous-familles d'imidazoisoindoles : les imidazo[2,1-*a*]isoindoles d'une part et les imidazo[5,1-*a*]isoindoles d'autre part qui ont été considérés successivement pour le développement d'une méthodologie d'arylation sélective C(sp³)—H vs C_{im}(sp²)—H sous catalyse palladiée assistée par une base.

3/ A.1) État de l'art de l'arylation directe pallado-catalysée des sites C(sp³)-H benzyliques d'aromatiques et pseudo-benzyliques d'hétérocycles

Une analyse bibliographique attentive a révélé qu'à ce jour les exemples, et *a fortiori* les études d'arylation directe de sites C(sp³)—H benzyliques d'aromatiques et pseudo-benzyliques d'hétérocycles (encore dénommés sites alpha), restent encore rares.

Menée par l'équipe de Miura en 1998, l'étude pionnière d'arylation C(sp³)—H pallado-catalysée de positions benzyliques a été effectuée en série 4-nitrotoluène en utilisant des bromures d'aryles comme agents de couplage¹⁰⁰. De façon remarquable, l'arylation directe des sites benzyliques a été opérée en présence de carbonate de césium à faible caractère basique au regard de la faible acidité des liaisons C(sp³)—H (Schéma 48). Une explication apportée par les auteurs repose sur une concordance de deux critères : l'acidité des protons benzyliques augmentée par la présence d'un groupement nitro fortement attracteur ainsi qu'une solubilité accrue de la base dans le DMF, solvant très polaire. Cette hypothèse est appuyée par le fait que cette méthodologie n'a pas pu être étendue en série benzonitrile ni en série trifluorométhylbenzène. Ces échecs ont ainsi été corrélés aux valeurs des coefficients de Hammett^{101,102} ($\sigma_p = +0,778$ pour la fonction nitro ; $\sigma_p = +0,66$ pour la fonction nitrile ; $\sigma_p = +0,54$ pour la fonction trifluorométhyle). Par contre, seuls les produits de double arylation ont pu être isolés (11 modèles) avec des rendements allant de 35 à 79%. Ce fait expérimental révèle également que le caractère acide des positions benzyliques, et notamment du produit de mono-arylation, est un paramètre clé qui suppose, du moins pour la seconde arylation, un mécanisme basé sur la génération de carbanions comme agent de transméallation dans un cycle de couplage croisé standard pallado-catalysé.

100 Inoh J.-I., Satoh T., Pivsa-Art S., Miura M., Nomura M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4673-4676.

101 Hammett L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1, 96-103.

102 Hansch C., Leo A., Taft R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 2, 165-195.

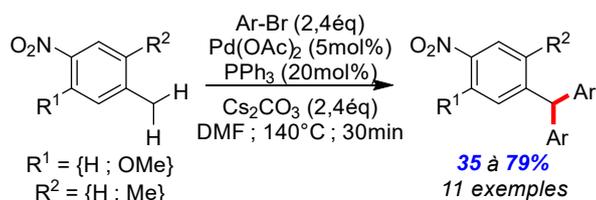


Schéma 48 : Méthodologie de Miura de double arylation directe pallado-catalysée des positions benzyliques de 4-nitrotoluènes à l'aide de bromures d'aryles

De façon intéressante, la méthodologie a également été appliquée avec succès à la bis-arylation directe des liaisons $\text{C(sp}^3\text{)}\text{—H}$ de la 4-méthylpyrimidine obtenue avec de bons rendements (Schéma 49).

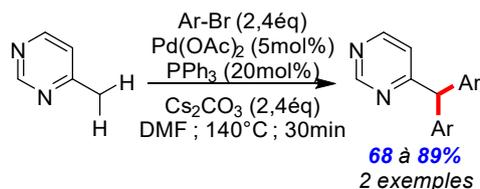


Schéma 49 : Exemples de bis-arylation directe pallado-catalysée du 4-méthylpyrimidine

En 2007, l'équipe de Yorimitsu et d'Oshima a proposé une méthodologie d'arylation directe pallado-catalysée en série bis-hétéroarylméthylène¹⁰³ (également appelés aza-arènes). Avec l'utilisation spécifique d'hydroxyde de césium hydraté, le mécanisme évoqué reposerait sur la déprotonation d'une liaison $\text{C(sp}^3\text{)}\text{—H}$ pseudo-benzylique conduisant à la génération d'un carbanion jouant le rôle d'agent de transmétallation dans un cycle standard de couplage croisé pallado-catalysé. Cette méthode a également été étendue à l'arylation des séries 2-méthylbenzoxazoles et 2-méthylbenzothiazoles mais aussi à l'utilisation de partenaires de couplages de type polychlorobenzènes (Schéma 50).

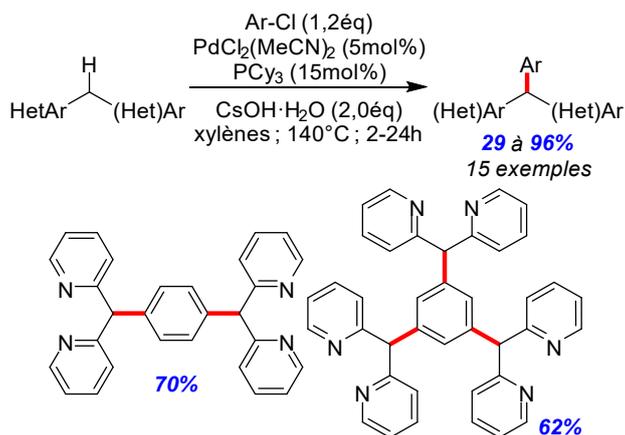


Schéma 50 : Méthodologie d'arylation d'aza-arènes d'Oshima étendue à plusieurs séries polyhétéroaromatiques

En 2010, l'équipe de Morris s'est tournée vers l'étude de la mono-arylation directe des liaisons $\text{C(sp}^3\text{)}\text{—H}$ pseudo-benzyliques en série 2-méthyl-1,8-naphthyridine¹⁰⁴. De façon

103 Niwa T., Yorimitsu H., Oshima K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 12, 2373-2375.

104 Burton P. M., Morris J. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 23, 5359-5361.

remarquable, l'utilisation spécifique du ligand XantPhos a permis d'obtenir quasi-exclusivement le produit de mono-arylation. La robustesse de la méthodologie a été largement démontrée avec la préparation de 25 arylméthyl-naphthyridines avec des rendements allant de 35 à 92% (Schéma 51).

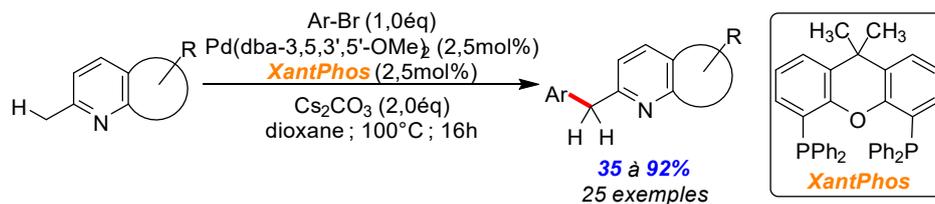


Schéma 51 : Mono-arylation directe des liaisons $C(sp^3)$ -H en série 2-méthyl-1,8-naphthyridine pallado-catalysée de Morris

Un an plus tard, l'équipe de Li a publié leurs travaux sur l'arylation $C(sp^3)$ -H pallado-catalysée des liaisons $C(sp^3)$ -H en série (2-azaaryl)méthanés³¹. De façon étonnante, l'utilisation du ligand XantPhos proposée par Morris¹⁰⁴ en série 2-méthyl-1,8-naphthyridine n'a pas permis d'opérer la mono-arylation. Aussi, seuls les diaryl(2-azaaryl)méthanés issus d'un processus de double arylation ont pu être isolés avec de bons rendements compris entre 63 et 97% (Schéma 52).

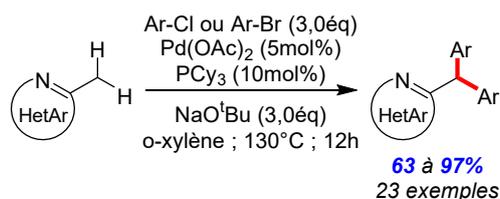


Schéma 52 : Bis-arylation directe pallado-catalysée en série (2-azaaryl)méthanés de Li

En fait, un seul exemple de mono-arylation de la liaison $C(sp^3)$ -H pseudo-benzylique a pu être obtenu dans le cas particulier de l'utilisation du 2-bromomésitylène avec un très bon rendement de 81% (Schéma 53). La possible proximité spatiale de l'atome d'azote N3 de l'imidazole avec les liaisons $C(sp^3)$ -H des groupes méthyles pourrait être à l'origine de l'arylation consécutive d'un second groupement méthyle via un processus d'arylation directe dirigé.

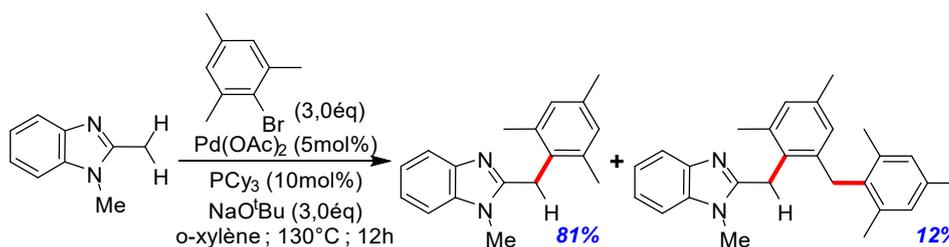


Schéma 53 : Monoarylation directe pallado-catalysée du 1,2-diméthylbenzimidazole de Li

Il faut de plus noter que l'application de la méthodologie à la série 1,2-diméthylimidazole n'a pas été fructueuse en raison de la réaction compétitive d'arylation du site $C5_{im}(sp^2)$ -H obtenue préférentiellement (Schéma 54).

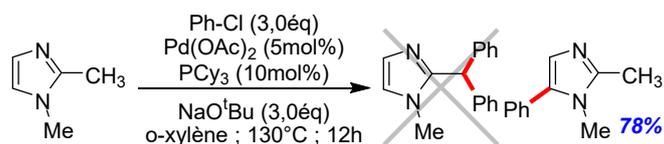


Schéma 54 : Arylation directe pallado-catalysée préférentielle $C5_m(sp^2)-H$ vs $C(sp^3)-H$ en série 1,2-diméthylimidazole

De façon intéressante, l'équipe de Li a proposé un premier chemin réactionnel pour l'arylation des liaisons $C(sp^3)-H$ en série 1,2-diméthylbenzimidazole en réalisant une étude théorique basée sur des calculs DFT (Figure 9). Ainsi, la métallation-déprotonation de la liaison $C(sp^3)-H$ pseudo-benzylique serait obtenue selon une séquence de génération préalable d'un complexe N -imidazolylarylpalladium (Étape 8), suivie d'un processus de déprotonation interne à l'aide du ligand *tert*-butyloxy (Étape TS1) conduisant à un nouveau complexe π -(azaallyl)arylpalladium (Étape 10). Toutefois, l'étape d'élimination réductrice finale (Étape 11) serait en définitive l'étape limitante de cette réaction (TS2 : 21,1 kcal/mol vs TS1 : 19,6 kcal/mol pour l'étape de métallation-déprotonation).

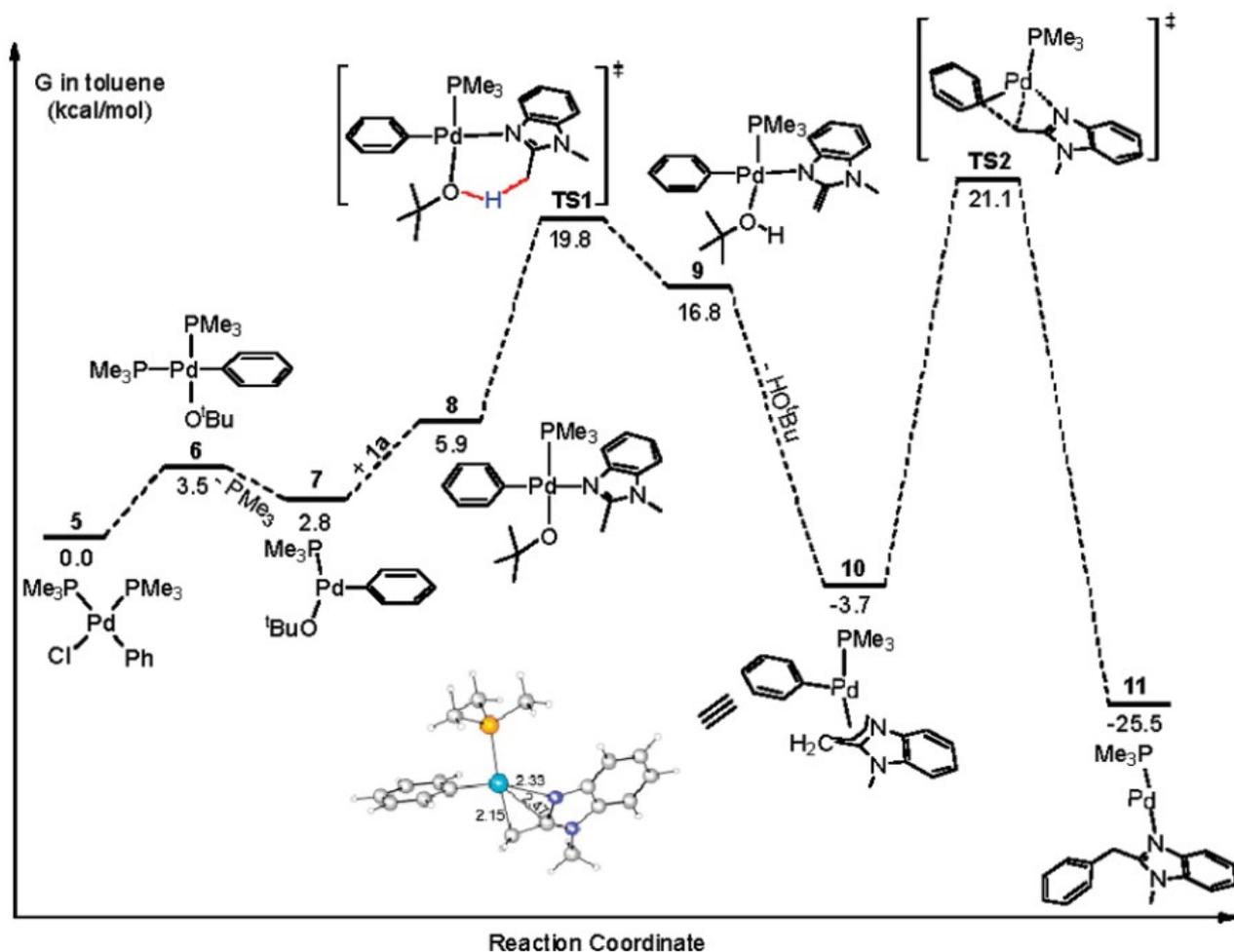


Figure 9 : Profil énergétique de l'arylation directe $C(sp^3)-H$ pallado-catalysée en série 2-méthylbenzimidazole (Figure tirée de l'article de Li³¹)

Walsh et différents collègues ont contribué en 2012 à ce domaine d'étude en se tournant spécifiquement vers un renforcement des conditions basiques avec l'utilisation d'une base amidure

qu'est le KHMDS¹⁰⁵. Dans ce cas, le ligand NiXantPhos s'est révélé de choix. En particulier, la forme déprotonée amidure constitue un ligand riche en électrons permettant de faciliter le processus d'addition oxydante si bien que les chlorures d'arènes peuvent également être employés¹⁰⁶. La méthodologie a été évaluée très largement, conduisant à la préparation de bis-(hétéro)arylarènes dont le xanthène et le fluorène avec des rendements compris entre 66 et 99% (Schéma 55).

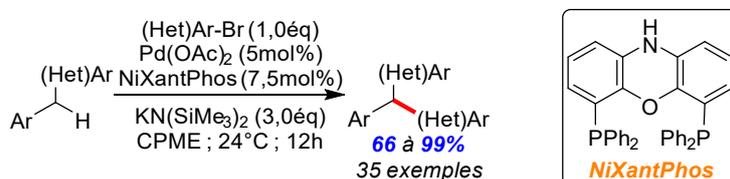


Schéma 55 : Méthodologie de bis-arylation directe pallado-catalysée en série méthylarène de Walsh assistée par le KHMDS et utilisant spécifiquement le ligand NiXantPhos

En 2017, cette méthodologie a été étendue en série 4-((aryl)(methoxy)méthyl)pyridine¹⁰⁷ malgré l'augmentation de l'encombrement stérique du site benzylique. Ainsi, une librairie de 18 exemples d'arylation a été proposée avec des rendements compris entre 77 et 91%. Par contre, concernant les séries 4-(méthoxyméthyl)- et 4-(éthoxyméthyl)-pyridines, la bis-arylation a été observée, conduisant à la préparation de tris-(hétéro)arylméthylalkyléthers (9 modèles) avec des rendements compris entre 78 et 93% (Schéma 56). Au total, ce sont 27 tris(hétéro)arylméthylalkyléthers qui ont été synthétisés.

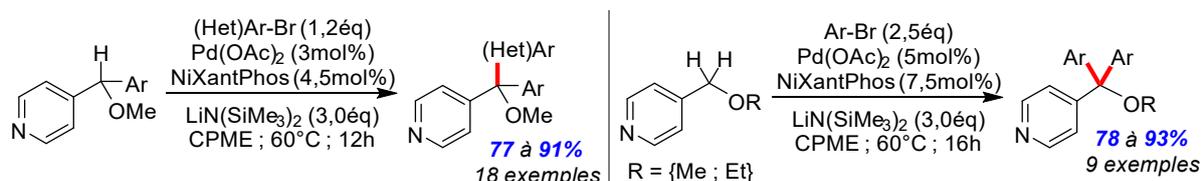


Schéma 56 : Méthodologie de mono- et bis-arylation directe pallado-catalysée en série alcoxyméthylpyridine de Walsh

Une extension de la méthodologie a également été développée en 2017 par la même équipe en série azaarylméthylamine en se tournant cette fois vers une catalyse au nickel¹⁰⁸ (Schéma 57).

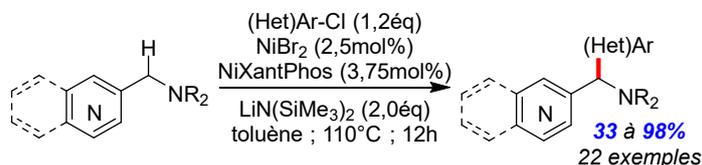


Schéma 57 : Méthodologie d'arylation directe de Walsh catalysée au nickel(II) en série azaarylméthylamine

105 Zhang J., Bellomo A., Creamer A. D., Dreher S. D., Walsh P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13765-13772.

106 Zhang J., Bellomo A., Trongsirivat N., Jia T., Carroll P. J., Dreher S. D., Tudge M. T., Yin H., Robinson J. R., Schelter E. J., Walsh P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17, 6276-6287.

107 Ablajan K., Panetti G. B., Yang X., Byeong-Seon K., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1927-1932.

108 Gao G., Fu Y., Li M., Wang B., Zheng B., Hou S., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2890-2894.

La même année, sur la base des travaux de Walsh, l'équipe de Jie Li a reporté une méthodologie d'arylation directe C(sp³)—H du 4-benzylpyridine¹⁰⁹ en utilisant également une base forte de type amidure, le NaHMDS. Cette méthodologie se démarque par l'utilisation d'un ligand NHC. Le mécanisme de couplage croisé (mode d'activation de type DCCP) retenu de façon privilégiée serait basé sur la génération d'une espèce organométallique par déprotonation des liaisons C(sp³)—H pseudo-benzyliques activées. La méthodologie a permis la préparation de 14 di(hétéro)arylméthylpyridines avec des rendements compris entre 73 et 96% (Schéma 58).

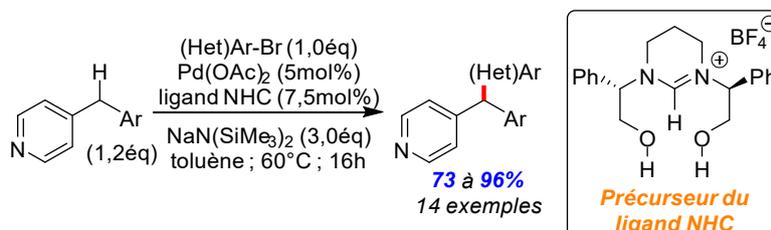


Schéma 58 : Méthodologie d'arylation directe pallado-catalysée en série 4-benzylpyridine utilisant des ligands NHC et assistée par le NaHMDS développée par Li

Un an plus tard, l'équipe de Walsh a soulevé le challenge d'obtention des tétra(hétéro)arylméthanés en opérant une triple arylation des liaisons C(sp³)—H d'hétéroarylméthanés¹¹⁰. Les conditions optimales de catalyse obtenues sont analogues à celles décrites antérieurement par l'équipe de Li³¹ en utilisant toutefois un autre ligand spécifique, le CataCXium A, une phosphine saturée très encombrée de par ses deux groupements adamantyle. De façon remarquable, là où les conditions de Li conduisent uniquement aux produits de bis-arylation, celles de Walsh permettent la triple arylation du 2-méthylbenzothiazole. Ainsi, une librairie très étendue de tétra(hétéro)arylméthanés ont pu être obtenues (26 modèles) avec des rendements allant de 42 à 96% (Schéma 59). Par ailleurs, il faut noter qu'aucune arylation directe C(sp²)—H compétitive n'est observée.

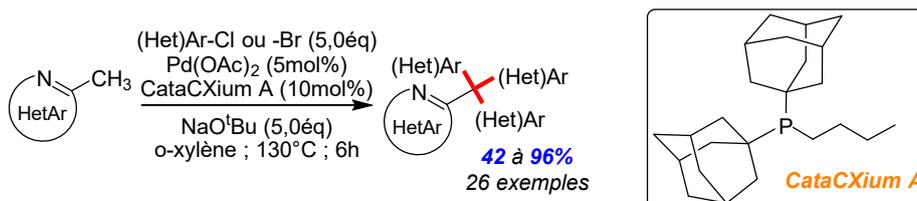


Schéma 59 : Méthodologie de triple arylation directe pallado-catalysée développée par Walsh

Plus récemment en 2021, l'équipe de Walsh a proposé une méthodologie d'arylation directe C(sp³)—H de deux familles de ligands : les 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridines ou encore des (S)-pyridine-oxazolines¹¹¹. De façon intéressante, les conditions de catalyse optimisées permettent d'opérer une quadruple arylation, conduisant à la préparation expéditive de ligands bipyridines très encombrés, actuellement étudiés en électrocatalyse pour la réduction du dioxyde de carbone

109 Zhou B.-H., Wu C., Chen X.-X., Huang H.-X., Li L.-L., Fan L.-M., Li J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4157-4161.

110 Zhang S., Hu B., Zheng Z., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1493-1498.

111 Zheng Z., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 800-807.

grâce à un complexe au manganèse^{112,113}. Cette méthodologie a permis la préparation d'une librairie de 14 ligands avec des rendements compris entre 50 et 95% (Schéma 60).

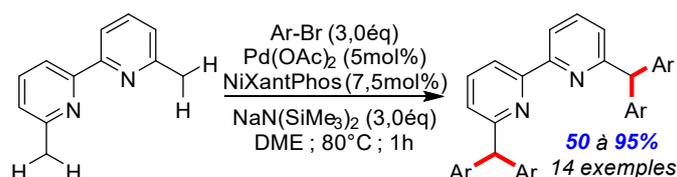


Schéma 60 : Méthodologie de tétra-arylation en série bipyridine ortho-alkylée de Walsh

Pour l'arylation directe pallado-catalysée des oxazolylypyridines, la température de réaction a été abaissée tout en augmentant le temps de réaction pour le contrôle énantiosélectif. Cette famille de ligands ainsi obtenue, énantiomériquement enrichis, ont été décrits comme particulièrement efficaces pour la synthèse énantiomérique de diverses molécules cycliques chirales^{114,115,116,117}. Ainsi, la méthode développée a permis la préparation de 8 nouveaux ligands énantiomériquement enrichis obtenus avec des bons rendements compris entre 60 et 81% (Schéma 61).

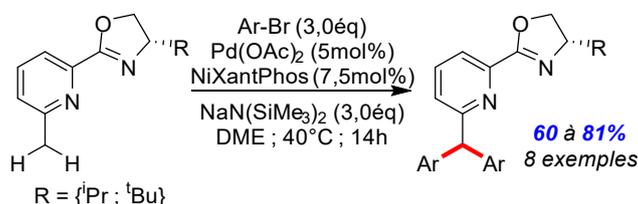


Schéma 61 : Méthodologie de double arylation directe en série oxazolylypyridine énantiosélective de Walsh

Par ailleurs de façon intéressante, le processus de multi-arylation a pu être contrôlé en limitant tout simplement le nombre d'équivalents en partenaire de couplage halogéné. Ainsi, la préparation de bipyridines et d'oxazolylypyridines polyarylées dissymétriques a pu être possible (Schéma 62).

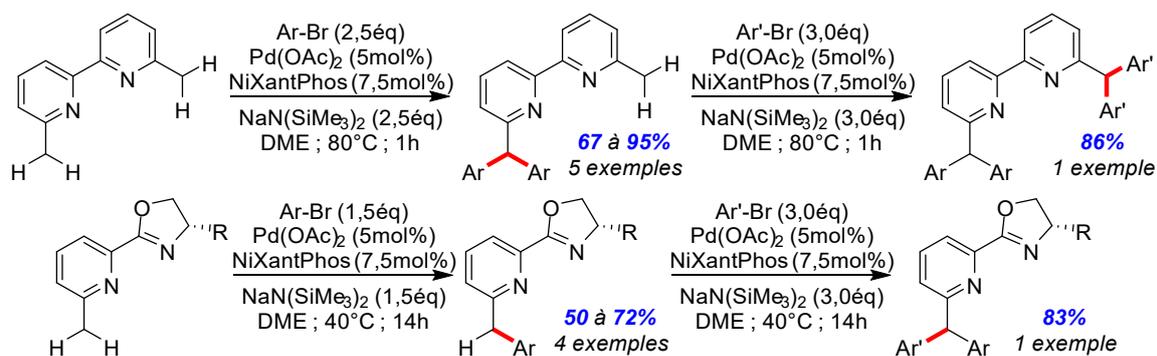


Schéma 62 : Préparation de ligands bipyridines tétra-arylés d'oxazolylypyridines diarylées dissymétriques par polyarylations directes pallado-catalysées de Walsh

112 Sampson M. D., Nguyen A. D., Grice K. A., Moore C. E., Rheingold A. L., Kubiak C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14, 5460-5471.

113 Sampson M. D., Kubiak C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4, 1386-1393.

114 Qi X., Chen C., Hou C., Fu L., Chen P., Liu G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 24, 7415-7419.

115 Chen J., Han X., Lu X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 23, 7470-7473.

116 Chen C., Pflüger P. M., Chen P., Liu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8, 2392-2396.

117 Li X., Qi X., Hou C., Chen P., Liu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 39, 17239-17244.

En 2021, l'équipe de Walsh a proposé une extension de l'ensemble des méthodologies d'arylation directe des liaisons C(sp³)—H de sites benzyliques en série aminométhylpyridine à un processus d'acylation en procédant cette fois en présence de monoxyde de carbone¹¹⁸ (Schéma 63).

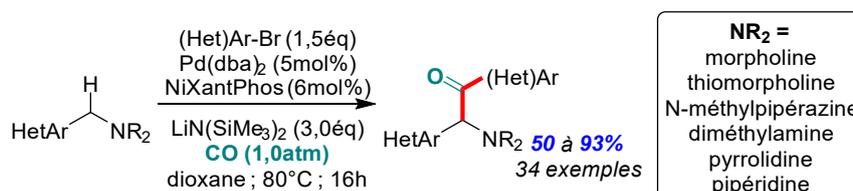


Schéma 63 : Acylation directe pallado-catalysée en position benzylique de Walsh

3/ A.2) État de l'art de l'arylation directe pallado-catalysée de sites C(sp³)—H des fluorènes

Le fluorène est un hydrocarbure de formule brute C₁₃H₁₀ composé de deux cycles benzéniques accolés à un cycle à 5 chaînons avec un atome de carbone hybridé sp³ de type bis-benzylique. Cette structure tricyclique est, malgré la présence d'un atome hybridé sp³, pratiquement plate. Cette géométrie induit une tension sur les liaisons C(sp³)—H et les rend donc plus acides (pK_A = 22,6 dans le DMSO^{119,120}).

Au cours d'une étude générale d'arylation directe des liaisons C(sp³)—H benzylique et pseudo-benzylique d'aromatiques ou d'hétérocycles alkylés catalysée au palladium développée par l'équipe de Walsh¹⁰⁵ en 2012 (présenté dans le paragraphe précédent), le fluorène a été également évalué positivement.

La même année, l'équipe de Wu a reporté une méthodologie d'arylation directe des liaisons C(sp³)—H de fluorènes¹²¹. Les conditions réactionnelles optimisées, basées sur l'utilisation de carbonate de césium dans le DMAc, ont conduit les auteurs à supposer un mécanisme reposant sur un processus de déprotonation du fluorène. Le carbanion ainsi généré interviendrait comme agent de transmétallation au sein d'un cycle standard de couplage croisé pallado-catalysé. De façon remarquable, seuls les produits de mono-arylation ont été isolés et ainsi une librairie de 9-aryl-9H-fluorènes (13 modèles) a été obtenue avec des rendements compris entre 70 et 95% (Schéma 64).

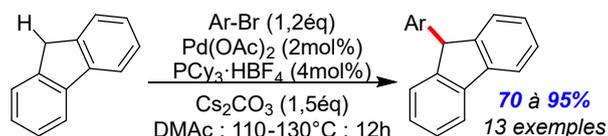


Schéma 64 : Mono-arylation directe pallado-catalysée du fluorène assistée par le carbonate de césium développée par Wu

118 Zhao H., Hu B., Xu L. Walsh P. J. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 10862-10870.

119 Bordwell F. G., Bares J. E., Bartmess J. E., McCollum G. J., van der Puy M., Vanier N. R., Matthews W. S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2, 321-325.

120 Bordwell F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 12, 456-463.

121 Chen J.-J., Onogi S., Hsieh Y.-C., Hsiao C.-C., Higashibayashi S., Sakurai H., Wu Y.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1551-1558.

Cette méthodologie a par la suite été adaptée pour opérer la double arylation du fluorène. La tétra-arylation du 6,12-dihydroindéno[1,2-*b*]fluorène a également pu être réalisée (Schéma 65). Ces méthodologies sont une alternative synthétique à la réaction standard de Scholl d'obtention des spirobifluorènes^{122,123}.

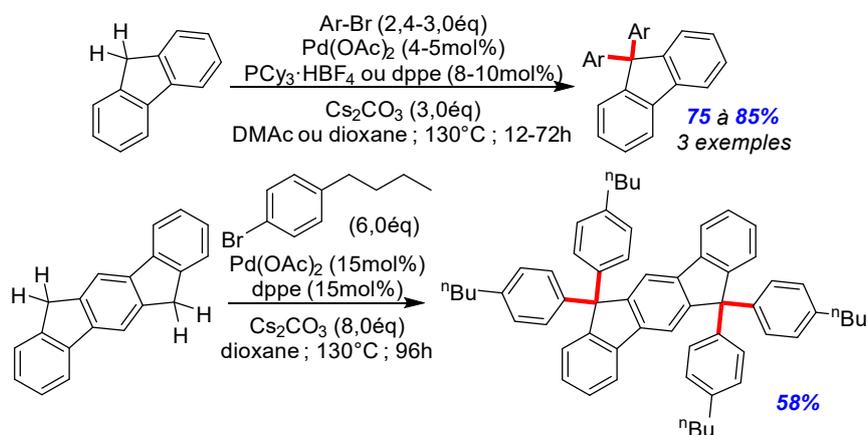


Schéma 65 : Multi-arylation directe des liaisons $C(sp^3)$ -H benzyliques du fluorène et dérivés fluoréniques

Un an plus tard, en 2013, l'équipe de Huang¹²⁴ a reporté un processus de quaternarisation de 9-aryl-fluorènes basée sur la double arylation directe pallado-catalysée de fluorènes, en présence de *tert*-butanolate de potassium ($pK_A = 32,2$ dans le DMSO¹²⁵). Ainsi, une librairie de di(hétéro)aryl-fluorènes (20 modèles) a été obtenue avec des rendements compris entre 39 et 91% (Schéma 66).

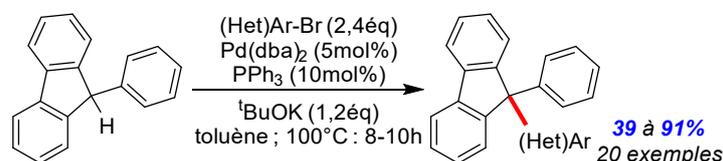


Schéma 66 : Méthodologie de quaternarisation d'arylfluorènes par arylation directe $C(sp^3)$ -H de Huang

De façon intéressante, la méthodologie a été appliquée à la préparation de diverses molécules utilisées dans le domaine des matériaux et des OLED¹²⁶, en utilisant des partenaires de couplage polyhalogénés comme le 1,4-dibromobenzène ou le 4,4'-dibromobiphényle par exemple (Figure 10).

122 Scholl R., Mansfeld J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2, 1734-1746.

123 Zhai L., Shukla R., Rathore R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 15, 3474-3477.

124 Cao X., Yang W., Liu C., Wei F., Wu K., Sun W., Song J., Xie L., Huang W. *Org. Lett.* **2013**, 15, 12, 3102-3105.

125 Olmstead W. N., Margolin Z., Bordwell F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, 3295-3299.

126 Ye S., Liu Yunqi, Di C., Xi H., Wu W., Wen Y., Lu K., Du C., Liu Ying, Yu G. *Chem. Mater.* **2009**, 21, 7, 1333-1342.

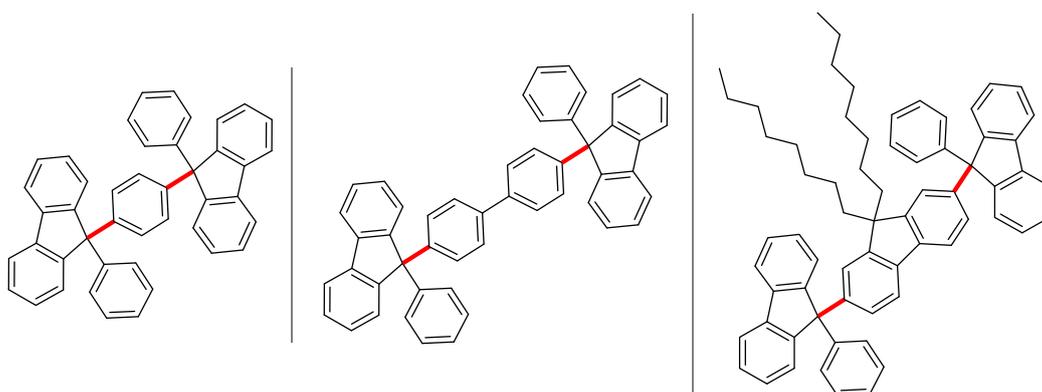


Figure 10 : Exemples de polyarènes à cœur fluorénique obtenues par arylation directe sélective des liaisons C(sp³)—H de Huang

Par ailleurs, la double arylation du fluorène a également pu être opérée avec cette méthodologie, conduisant avec diarylfluorènes (9 modèles) avec des rendements compris entre 73 et 95% (Schéma 67).

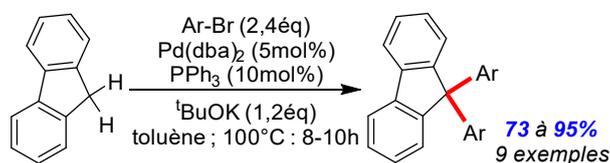


Schéma 67 : Extension de la méthodologie à la diarylation directe pallado-catalysée du fluorène

Enfin en 2016, l'équipe de Shen et de Zhang a reporté l'arylation directe C(sp³)—H de dérivés de xanthène¹²⁷ par couplage de type [C—H/C—H] dit déshydrogénant en utilisant des arènes nus comme partenaires de couplage. Une catalyse coopérative Pd(II)/Cu(II) a été retenue en présence de l'oxygène de l'air. De façon originale, aucune base n'a été employée comme adjuvant. Ainsi, les processus de métallation des liaisons C(sp²)—H des partenaires de couplage d'une part et des liaisons C(sp³)—H du site pseudo-benzylique des xanthènes d'autre part sont supposés être obtenus par interaction directe de l'acétate de palladium et du triflate de cuivre respectivement via un mode de métallation-déprotonation concerté, les fragments acétate et triflate jouant le rôle de base interne. Les conditions optimisées ont permis de synthétiser des xanthènes mono-arylés mais également diarylés avec des rendements compris entre 25 et 85%. L'arylation dissymétrique a également été effectuée avec des rendements compris entre 40 et 55% (Schéma 68).

127 Shen G., Zhao L., Wang Y., Xia W., Yang M., Zhang T. *Royal Soc. of Chem. Adv.* **2016**, 6, 84748-84751.

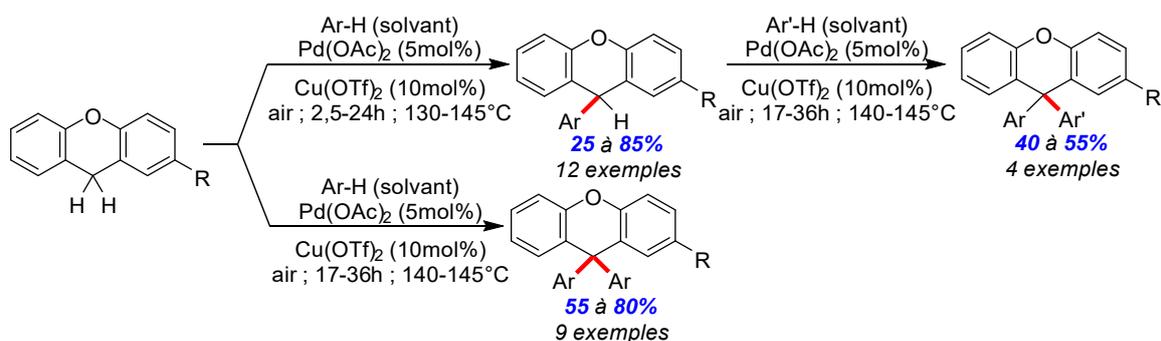


Schéma 68 : Méthodologie de mono- et di-arylation de xanthènes par couplage direct déshydrogénant de type [C—H/C—H] sous catalyse coopérative Pd(II)/Cu(II) de Shen et Zhang

De façon générale, cette étude bibliographique révèle que les réactions d'arylation des liaisons C(sp³)—H de sites benzyliques et pseudo-benzyliques d'aromatiques ou d'hétérocycles alkylés sous catalyse palladiée ou coopérative avec des halogénoarènes comme partenaires de couplage est basée sur l'utilisation d'une base de force très variable selon les méthodologies développées. En particulier, les bases carbonates^{100,104,121} ou hydroxydes¹⁰³, relativement faibles au regard des propriétés faiblement acides des liaisons C(sp³)—H ciblées, sont étonnamment employées avec succès dès lors qu'elles sont associées spécifiquement au contre-ion césium, le métal stable le plus électropositif selon l'échelle de Pauling¹²⁸. Découvert dans les années 70 par Gisin^{129,130}, l'« effet césium » ainsi appelé expliquerait cette particularité. Cet effet est basé sur une plus grande dissociation anion/cation en solution, ce qui renforcerait la force basique au-delà de la valeur stricte du pK_A, une constante thermodynamique.

128 Pauling L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 9, 3570-3582.

129 Gisin B. F. *Helvetica* **1973**, 56, 5, 1476-1482.

130 Wang S.-S., Gisin B. F., Winter D. P., Makofske R., Kulesha I. D., Tzougraki C., Meienhofer J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 8, 1286-1290.

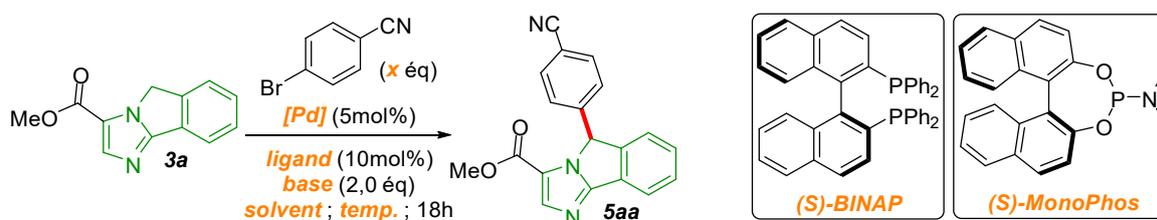
3/ B) Étude de l'arylation régiosélective des sites pseudo-benzyliques C(sp³)—H des imidazoisoindoles

3/ B.1) Étude préliminaire de l'arylation pallado-catalysée du site C(sp³)—H assistée par une base de l'imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate de méthyle avec le 4-bromobenzonitrile

Une première série d'essais d'arylation directe du site C(sp³)—H de l'imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate de méthyle **3a** a été conduite dans des conditions de catalyse s'inspirant des travaux de l'équipe de Miura¹⁰⁰ d'arylation directe des liaisons C(sp³)—H d'un analogue structurel, le fluorène. Elles sont basées sur l'utilisation d'acétate de palladium comme catalyseur, du ligand triphénylphosphine en présence de carbonate de césium dans le DMF (*Tableau 2 ; Entrée 1*) et le 4-bromobenzonitrile est employé en tant que partenaire de couplage. Bien que d'emblée une dégradation totale de la fonction ester dans ces conditions basiques fortes ait été observée, un premier produit d'arylation **5aa** a pu être isolé avec un rendement correct de 67% (*Tableau 2 ; Entrée 2*) par remplacement du solvant DMF pour le 1,4-dioxane, moins polaire. Par ailleurs de façon remarquable, les analyses RMN ¹H (et ¹³C) ont révélé que seule une unité aromatique a été introduite en position pseudo-benzylique.

Par la suite et de façon inattendue, l'abaissement de la basicité du milieu réactionnel avec l'utilisation du carbonate de potassium (*Tableau 2 ; Entrée 3*) a permis de conserver une très bonne réactivité et sélectivité puisque l'imidazoisoindole arylé **5aa** a de nouveau été obtenu avec un rendement légèrement meilleur de 72%. À ce stade, un rendement optimal de 95% a été ensuite atteint en opérant avec deux équivalents d'électrophile (*Tableau 2 ; Entrée 5*) sans que, de façon remarquable, le produit de diarylation ne soit observé. Il faut aussi souligner qu'aucune arylation concomitante du site C_{4im}(sp²)—H n'a été par ailleurs observé dans ces conditions optimales.

L'étude exhaustive de l'influence de la nature du ligand sur la réactivité a été finalement évaluée (*Tableau 2 ; Entrées 6 à 11*). Le ± BINAP s'est révélé également un ligand de choix permettant d'obtenir le produit de mono-arylation **5aa** avec un rendement de 91%. Par contre, lorsque le (S)-BINAP a été employé, aucun excès énantiomérique n'a pu être observé, en raison très probablement de la haute température du milieu réactionnel (140°C) qui peut induire une racémisation rapide par déprotonation-reprotonation en milieu basique du site C(sp³)—H resté vacant ou bien qu'il n'est tout simplement pas favorable pour contrôler de façon cinétique les états de transition diastéréoisomériques. Afin de confirmer ces deux hypothèses, une étude de ligands chiraux ainsi qu'une utilisation d'analogues deutérés sera intéressante.



Entrée	[Pd]	Ligand	Base	Solvant	Équivalent Ar-Br	Température	Rendement isolé
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CS ₂ CO ₃	DMF	1,0 équiv	140°C	dégradation*
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CS ₂ CO ₃	dioxane	1,0 équiv	140°C	67%
3	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	K ₂ CO ₃	dioxane	1,0 équiv	140°C	72%
4	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	K ₂ CO ₃	dioxane	1,5 équiv	140°C	74%
5	Pd(OAc)₂	PPh₃	K₂CO₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	95%
6	Pd(OAc) ₂	P(3,5-CF ₃) ₂ Ph) ₃	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	67%
7	Pd(OAc) ₂	± BINAP	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	91%
8	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	89%
9	Pd(OAc) ₂	P(OEt) ₃	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	16%
10	Pd(OAc) ₂	(S)-BINAP	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	84% (0%ee)
11	Pd(OAc) ₂	(S)-MonoPhos	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	traces*
12	—	PPh ₃	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	traces*
13	Pd(OAc) ₂	—	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	140°C	17%
14	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	—	dioxane	2,0 équiv	140°C	0%*
15	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	K ₂ CO ₃	dioxane	2,0 équiv	120°C	76%

Tableau 2: Étude d'optimisation des conditions catalytiques de mono-arylation C(sp³)—H sélective de l'imidazoindole **3a** (* : déterminé par spectrométrie RMN ¹H du brut réactionnel)

Enfin, plusieurs réactions de contrôle ont été menées. En premier lieu, l'absence de catalyseur (Tableau 2 ; Entrée 12) n'a permis que l'obtention de traces du produit mono-arylé **5aa**, détecté par RMN ¹H du brut réactionnel sans toutefois que le produit n'ait pu être isolé. L'absence de phosphine (Tableau 2 ; Entrée 13) a conduit à un abaissement drastique du rendement (17%), démontrant ainsi la faible efficacité de l'imidazoindole en tant que ligand du palladium. Par contre, en l'absence de base (Tableau 2 ; Entrée 14), aucune réaction n'est observée.

3/ B.2) Étude de l'arylation du site C(sp³)—H pallado-catalysée et assistée par le carbonate de potassium des imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylates de méthyle et autres séries d'imidazo[2,1-a]isoindoles avec des halogénures d'aryles

Fort des conditions de catalyse optimales permettant la mono-arylation du site C(sp³)—H de l'imidazo[2,1-a]isoindole **3a** avec le 4-bromobenzonitrile (à savoir 2,0 équivalents de partenaire de couplage bromé, 5 mol% d'acétate de palladium, 10 mol% de triphénylphosphine et 2,0 équivalents de carbonate de potassium dans le dioxane porté à 140°C en tube scellé), nous nous sommes tournés dans un premier temps vers l'évaluation d'un panel de partenaires de couplage.

Les résultats concluants rassemblés dans le Schéma 69 ont révélé que la réaction est restée efficace avec l'emploi de plusieurs électrophiles porteurs de groupements électro-attracteurs (ester (**5ah**), nitrile (**5aa**), halogène (**5ad** et **5ae**)) mais également électro-donneurs (méthoxy (**5ai**), thiométhoxy (**5af**), méthyle (**5ag**)) avec des rendements toutefois très variables compris entre 47 et 95%. Un certain nombre d'échecs ont été constatés, rassemblés dans le Schéma 70, d'une part lorsque la fonction est porteuse d'un proton labile (molécules **5am** et **5aq**), d'autre part avec les fonctions diméthylamino (**5ao**) et nitro (**5ap**) qui exercent des effets électroniques contraires très importants et finalement avec une fonction nitrile en position *ortho* (**5ar**) qui induit davantage d'encombrement stérique.

Par ailleurs, parmi les trois hétérocycles bromés employés, seule la 4-bromoisoquinoléine a conduit à l'imidazoisoindole hétéroarylé **5al** avec un rendement de 64%.

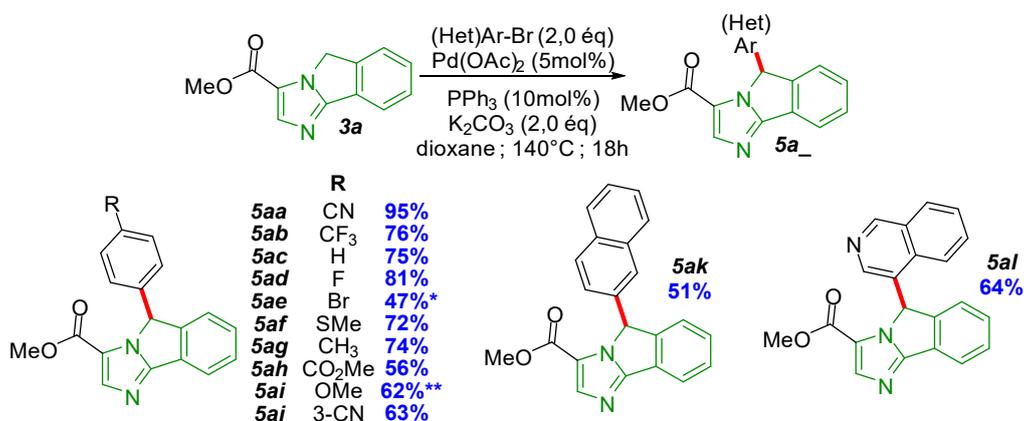


Schéma 69 : Étude de la mono-(hétéro)arylation de l'imidazoisoindole **3a** sous catalyse palladiée (* : ligand \pm BINAP utilisé au lieu de PPh₃; ** : Cs₂CO₃ utilisé au lieu de K₂CO₃)

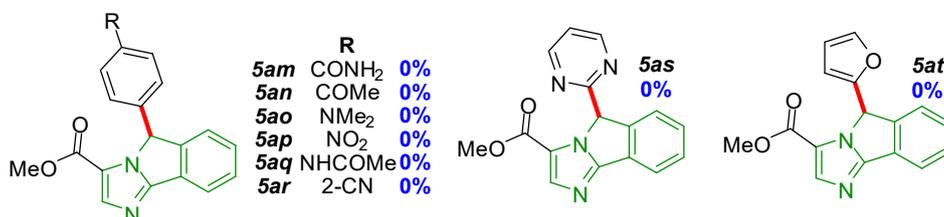


Schéma 70 : Exemples d'arylation C(sp³)-H pallado-catalysée de l'imidazoisoindole **3a** non concluants

À ce stade, la méthodologie a été évaluée avec d'autres familles d'imidazo[2,1-*a*]isoindoles diversement substitués sur les unités imidazole et aromatique (Schéma 71).

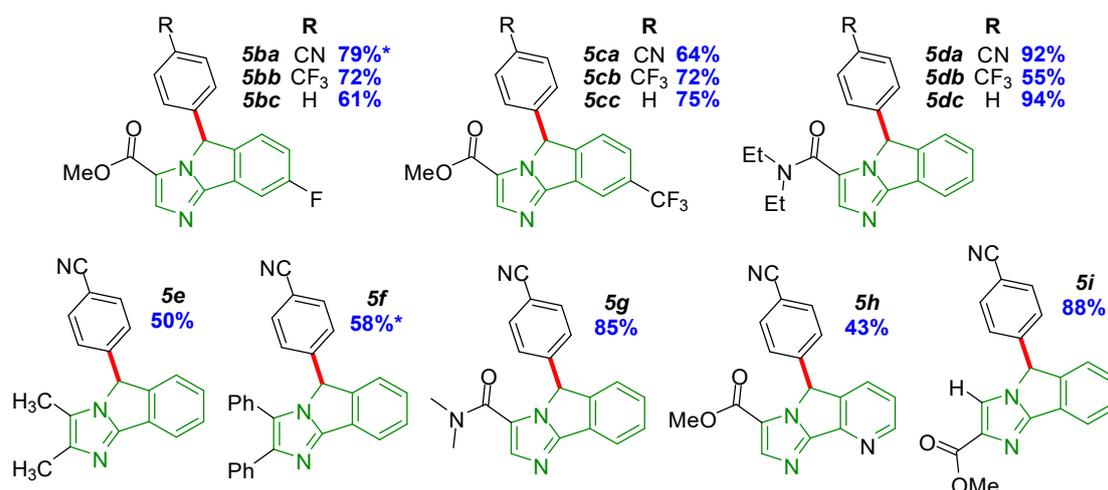


Schéma 71 : Étude de l'extension de la méthodologie d'arylation du site C(sp³)-H à d'autres imidazo[2,1-a]isoindoles (* : ligand ± BINAP utilisé au lieu de PPh₃)

Les résultats obtenus montrent d'une part que la présence d'un groupe électro-attracteur en position 8 de l'imidazoisoindole influe peu sur la réactivité de la liaison C(sp³)-H puisqu'une série d'imidazo[2,1-a]isoindoles fluorés et trifluorométhylés mono-arylés **5b**₋ et **5c**₋ a été produite avec des rendements compris entre 61 et 79%.

La méthodologie est également restée efficace en opérant à partir des dérivés amides N,N-dialkylés et les imidazo[2,1-a]isoindole-carboxamides mono-arylés correspondants (**5d**₋ et **5g**) ont été isolés avec des rendements compris entre 55 et 94%.

De façon intéressante, la présence de la fonction électroattractrice, ester ou amide, en position 5 de l'unité imidazole s'est également révélée non indispensable puisque la mono-arylation des imidazo[2,1-a]isoindoles diméthylés et diphénylés sur l'unité imidazole a également été fructueuse, conduisant aux imidazo[2,1-a]isoindoles mono-arylés correspondants (**5e** et **5f**) avec des rendements corrects de 50 et de 58%.

En dernier lieu, la réaction est restée opérante à partir d'un analogue de l'imidazoisoindole **3a** pour conduire à l'imidazo[2,1-a]-9-aza-isoindole-3-carboxylate de méthyle mono-arylé **5h** avec un rendement de 43%. De plus, de façon très intéressante, l'ester imidazo[2,1-a]isoindole-2-carboxylate de méthyle a également pu être mono-arylé en position pseudo-benzylique malgré la présence de la position C5_{im}(sp²)-H hautement compétitive, conduisant à l'analogue **6i** avec un rendement de 88%.

Par ailleurs, il faut noter que lors de l'obtention des imidazoisoindoles mono-arylés **5ae** et **5ba**, le produit de mono-phénylation a été également détecté en quantité non négligeable en raison d'un phénomène de transposition d'un groupement phényle sur le palladium, observé parfois avec l'emploi spécifique de PPh₃, décrit par l'équipe de Novak¹³¹ (Schéma 72).

131 Goodson F. E., Wallow T. I., Novak B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 51, 12441-12453.

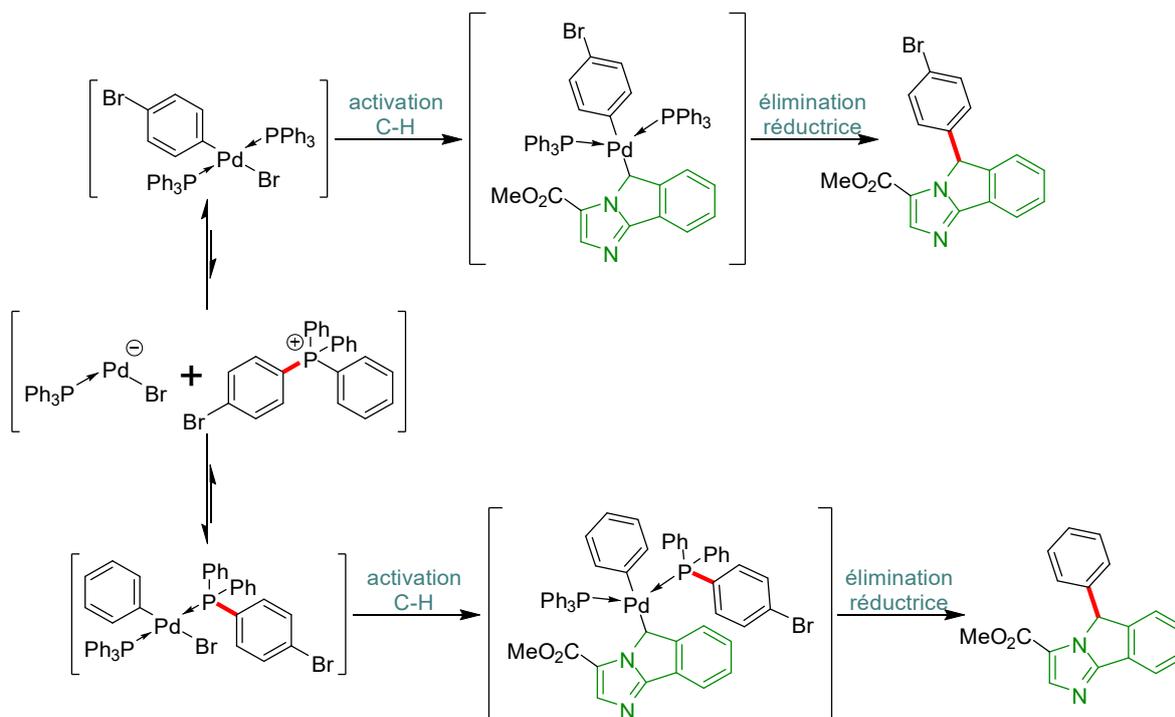


Schéma 72 : Mécanisme proposé de transposition d'aryle entre le ligand et l'arylpalladium avant les étapes d'activation $C(sp^3)$ -H et d'élimination réductrice

Ainsi, dans ces deux cas, la transposition a pu être confirmée avec l'emploi de la triarylphosphine **L1** qui conduit au même phénomène de transposition (Schéma 73).

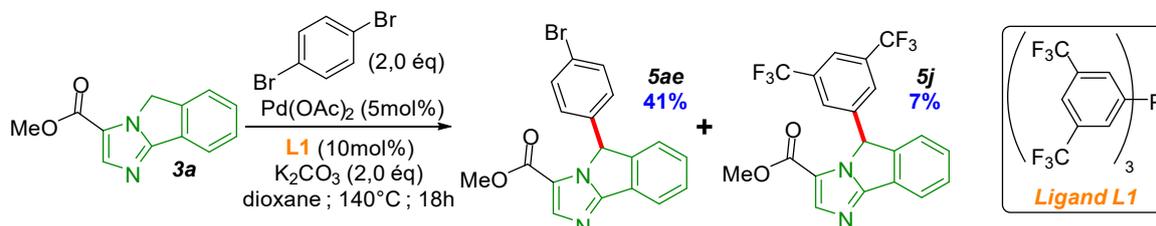


Schéma 73 : Autre réaction secondaire observée de transposition d'un groupement aryle en présence du ligand triarylphosphine **L1**

Dans ces cas particuliers, la réaction secondaire a pu être simplement évitée en employant spécifiquement le ligand \pm BINAP qui procure la même efficacité.

3/ B.3) Application de la méthodologie de mono-arylation sélective du site $C(sp^3)$ -H des imidazo[2,1-a]isoindoles à la synthèse formelle d'un analogue structurel d'un inhibiteur de neuropeptide S

La méthodologie de mono-arylation sélective du site $C(sp^3)$ -H des imidazo[2,1-a]isoindoles a ensuite été appliquée à la synthèse d'un analogue d'un composé biologiquement actif reporté par l'équipe de Trotter⁶⁴ (Schéma 74). La synthèse proposée repose sur une formation préalable de l'imidazo[2,1-a]isoindole mono-arylé en position 5 à partir d'une *N*-méthylimidazole diarylée sur le site pseudo-benzylique par formation d'un système bis-

hétéroaryle. Ce dernier est ensuite déprotoné et engagé dans une réaction de substitution S_N2 avec le bromure de benzyle.

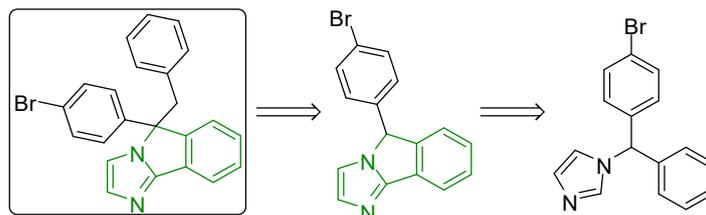


Schéma 74 : Imidazoisoindole arylée et benzylée sur le site $C(sp^3)$ -H bioactive de Trotter et schéma rétrosynthétique de synthèse proposé dans leurs travaux

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes tournés vers l'évaluation de notre méthodologie pour la préparation d'un analogue avec l'unité imidazole carboxylée en position 5 **5k** (Schéma 75), et ce, à partir de l'imidazoisoindole **3a**. De façon intéressante, la méthodologie d'arylation du site $C(sp^3)$ -H pseudo-benzylique précédemment développée s'est révélée opérante pour l'installation spécifique d'un groupement 4-bromoaryle pour conduire à l'imidazo[2,1-*a*]isoindole clé **5ae** avec un rendement de 47%. L'étape finale de benzylation a été obtenue en reproduisant la séquence de Trotter de déprotonation au LDA suivie de la mise en réaction avec le bromure de benzyle. L'analogue **5k** a été ainsi obtenu à partir de **3a** avec un rendement global de 22% sur deux étapes.

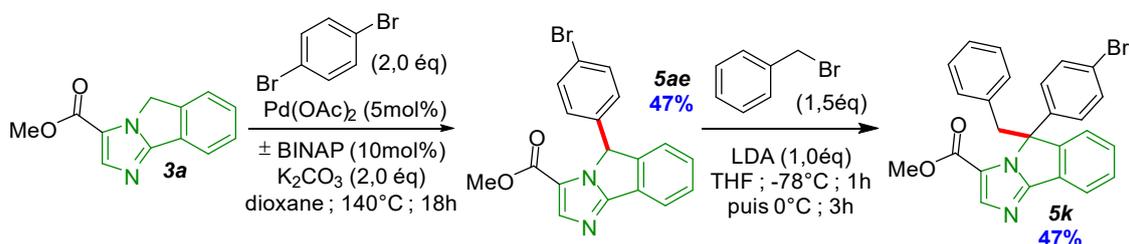


Schéma 75 : Nouvelle séquence synthétique d'accès à un analogue estérifié de l'inhibiteur du neuropeptide S par aménagement fonctionnel de la position benzylique de l'imidazo[2,1-*a*]isoindole-3-carboxylate de méthyle **3a**

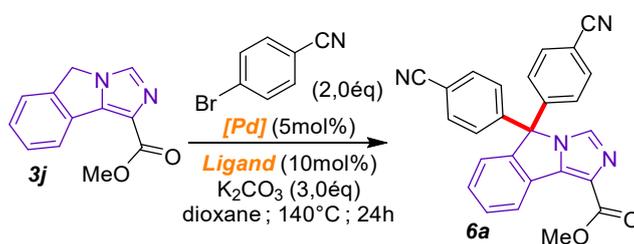
Pour conclure, la méthodologie ouvre des perspectives nouvelles de préparation rapide de librairie d'analogues structuraux d'inhibiteurs du neuropeptide S en quatre étapes de synthèse à partir de l'imidazole-4-carboxylate de méthyle dont les deux étapes clés sont des réactions d'arylation directes $C-H$ (intramoléculaire puis intermoléculaire) pallado-catalysées.

3/ B.4) Étude de l'extension de la méthodologie à l'arylation du site $C(sp^3)$ -H des imidazo[5,1-*a*]isoindoles carboxylés

Les premiers essais d'arylation directe du site $C(sp^3)$ -H de l'imidazo[5,1-*a*]isoindole **3j** ont été conduits dans des conditions de catalyse développées précédemment en série imidazo[2,1-*a*]isoindole. Elles sont basées sur l'utilisation d'acétate de palladium en présence de carbonate de potassium en faisant varier la nature du ligand. L'utilisation de PPh_3 a été substituée

toutefois par la tricyclohexylphosphine afin de s'affranchir des problèmes potentiels de transposition de phényle parfois observé avec la triphénylphosphine.

De façon surprenante, l'application stricte des conditions opératoires optimisées d'arylation C(sp³)—H en série imidazo[2,1-a]isoindole n'ont pas permis d'observer par analyse RMN ¹H le produit d'arylation en opérant à une concentration de 0,2M (Tableau 3 ; Entrée 1). Par contre, un accroissement de la concentration a d'emblée conduit à la formation exclusive de l'imidazoisoindole diarylée **6a** avec un rendement 58%. La variation de la nature du ligand n'a pas permis ensuite une meilleure efficacité du couplage puisque les rendements sont abaissés de 20 à 30% (Tableau 3 ; Entrées 4 à 7). Par ailleurs, une conversion de 49% est obtenue en employant un équivalent de 4-bromobenzonitrile et seul le produit de diarylation est isolé. Cette expérience révèle que l'arylation de l'imidazoisoindole mono-arylé est cinétiquement beaucoup plus rapide que la réaction de mono-arylation de **3j**.



Entrée	[Pd]	Ligand	Concentration [3j]	Rendement isolé
1	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	0,2M	0%
2	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	1M	58%
3	Pd(dba) ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	1M	28%
4	Pd(OAc) ₂	± BINAP	1M	39%
5	Pd(OAc) ₂	dppf	1M	23%
6	Pd(OAc) ₂	XantPhos	1M	28%
7	Pd(OAc) ₂	NiXantPhos	1M	32%

Tableau 3: Étude d'optimisation des conditions catalytiques de diarylation C(sp³)—H sélective de l'imidazoisoindole **3j**

À ce stade, plusieurs électrophiles ont été évalués. Les résultats rassemblés dans le Schéma 76 montrent clairement que la réaction est essentiellement limitée, et de façon surprenante, à l'emploi du 4-bromobenzonitrile.

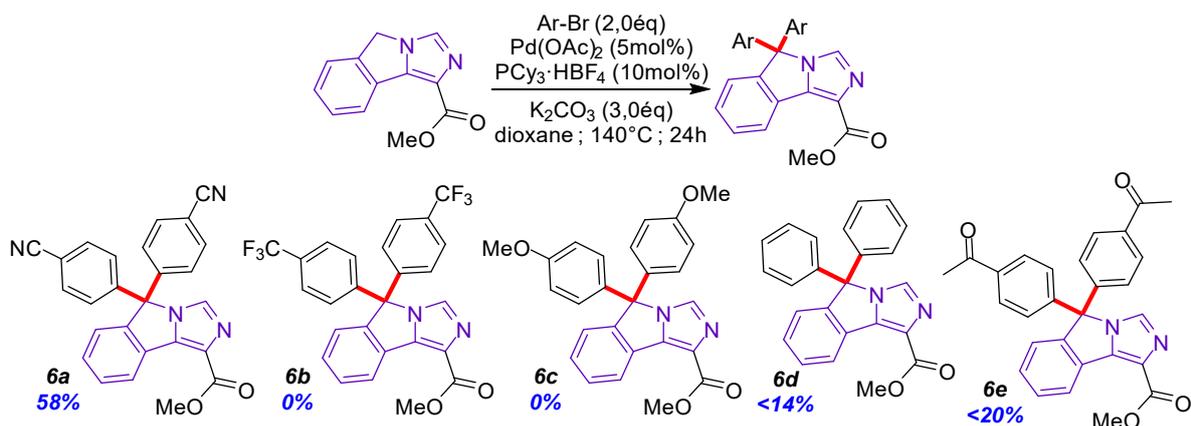


Schéma 76 : Essais d'arylation directe sélective des sites C(sp³)-H de l'imidazoindole carboxylé **3j**

Afin de limiter le processus à la mono-arylation, la réaction d'arylation a été réalisée à partir de l'imidazoindole **4aa**, arylé en position 2 de l'imidazole. La présence du groupement aryle génère en effet un encombrement stérique accru à proximité du site pseudo-benzylique. Toutefois, cette stratégie s'est révélée finalement infructueuse puisque dans ce cas aucune réactivité n'a été observée (Schéma 77).

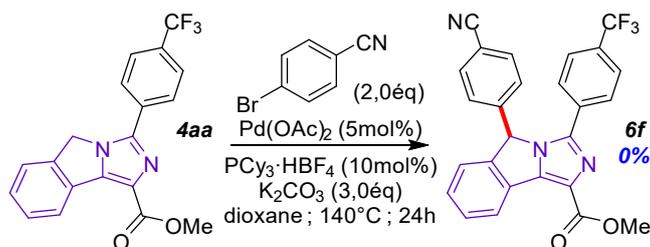


Schéma 77 : Essai complémentaire infructueux d'arylation du site pseudo-benzylique de l'imidazoindole arylé en position 2 de l'unité imidazole **4aa**

3/ B.5) Arylation sélective du site C(sp³)-H en série imidazoindole : proposition de mécanisme

Les propriétés acides renforcées des sites C(sp³)-H des systèmes fluoréniques et de leurs homologues structuraux hétérocycliques par rapport aux positions benzyliques et pseudo-benzyliques d'aromatiques et d'hétérocycles procurent potentiellement un accroissement de réactivité vis-à-vis des deux modes de métallation-déprotonation concertée (MDC) et non concertée (de type carbanionique) sous catalyse palladiée. Ce fait a pu être vérifié expérimentalement en constatant que l'arylation directe pallado-catalysée de l'analogue *N*-benzylimidazole-4-carboxylé **1a** dans les conditions optimales d'arylation du site C(sp³)-H des imidazoindoles s'est révélé être un échec (Schéma 78).

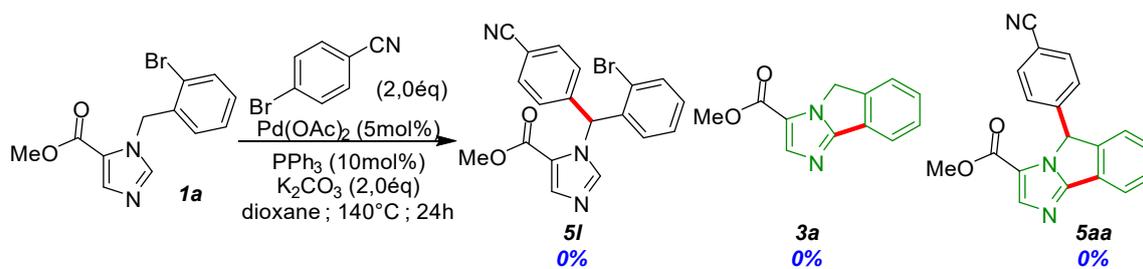


Schéma 78 : Évaluation infructueuse de l'imidazole N-benzylé ortho-bromé **1a** dans la méthodologie d'arylation C(sp³)—H des imidazoisoindoles pallado-catalysée développée

L'état de l'art de l'arylation directe des liaisons C(sp³)—H des sites benzyliques et pseudo-benzyliques, d'une manière générale et plus particulièrement dans le cas des fluorènes exposés dans la partie introductive, a révélé l'utilisation systématique de conditions basiques renforcées en opérant *a minima* en présence de carbonate de césium jusqu'à des bases fortes et très fortes telles que les alcoolates et les amidures. Ces conditions opératoires laissent très largement supposer l'intervention d'un mode de métallation-déprotonation de type carbanionique impliquant la génération d'un carbanion.

La nouvelle méthodologie employée a la particularité d'opérer pour la première fois en milieu basique faible avec l'emploi du couple K₂CO₃/1,4-dioxane. Par ailleurs, la monoarylation et la bis-arylation a été observée en série imidazo[2,1-*a*]isoindole-3-carboxylée et imidazo[5,1-*a*]isoindole-1-carboxylée respectivement, sachant que le critère déterminant est l'environnement stérique, la fonction ester n'exerçant pas dans les deux séries les mêmes effets électro-attracteurs. L'ensemble de ces constatations permettent d'émettre l'hypothèse de l'intervention de deux mécanismes différents dans le mécanisme de mono- et bis-arylation. De plus, il paraît très probable que le mécanisme de mono-arylation des imidazo[2,1-*a*]isoindoles procède selon le mode de métallation-déprotonation concerté (voir Figure 3A dans la partie introductive) en s'appuyant sur les deux paramètres suivants : l'emploi de carbonate de potassium, connu pour être une base de choix pour ce mode de métallation-déprotonation concerté ; les effets stériques qui sont plus pénalisants pour le mode MDC (Figure 11).

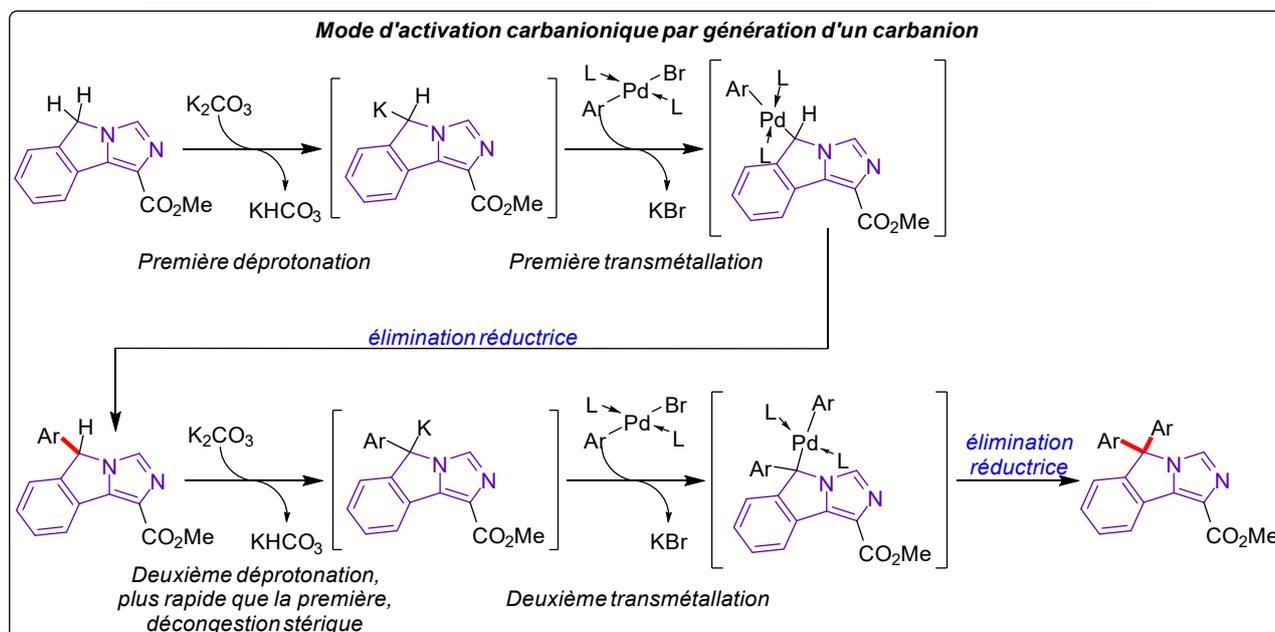
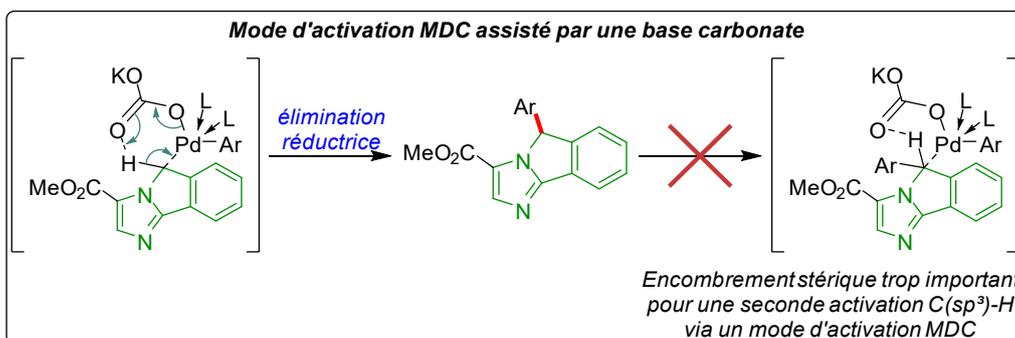


Figure 11 : Modes de métallation-déprotonation proposés pour la mono-arylation des imidazo[2,1-a]isoindoles et la bis-arylation des imidazo[5,1-a]isoindoles

Par contre, la surréactivité de l'imidazo[5,1-a]isoindole conduisant au produit bis-arylé s'opérerait probablement selon le mode de métallation-déprotonation de type carbanionique pour deux raisons principales : l'accroissement drastique de l'acidité du proton doublement benzylique qui permet cette fois d'envisager une déprotonation dans des conditions basiques faibles ; la génération d'un carbanion vrai permet *in fine* une décongestion stérique.

3/ C) Conclusion et perspectives

En conclusion de cette partie, ces travaux auront permis de mettre au point une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe $C(sp^3)$ -H sur les imidazo[2,1-*a*]isoindoles. Cette méthodologie est très intéressante sur plusieurs aspects puisqu'il s'agit de la première méthodologie de fonctionnalisation directe $C(sp^3)$ -H pallado-catalysée utilisant le carbonate de potassium en tant que base ; elle est également très intéressante quand on observe les résultats avec l'imidazo[2,1-*a*]isoindole-2-carboxylate de méthyle (**3m**), où la régiosélectivité $C5_{im}(sp^2)$ -H vs $C(sp^3)$ -H était attendue comme la plus compétitive, puisque seule la position $C(sp^3)$ a été arylée, sans observer d'arylation secondaire parasite sur le noyau imidazole. Cette méthodologie a permis de synthétiser 26 nouvelles molécules de type 5-(hétéro)aryl-imidazo[2,1-*a*]isoindoles avec des rendements allant de 43 à 95% ; ainsi qu'une vingt-septième (**5k**) étant l'application directe de cette méthodologie à la synthèse d'une molécule analogue à une molécule biologiquement active et à fort potentiel pharmaceutique (Figure 12).

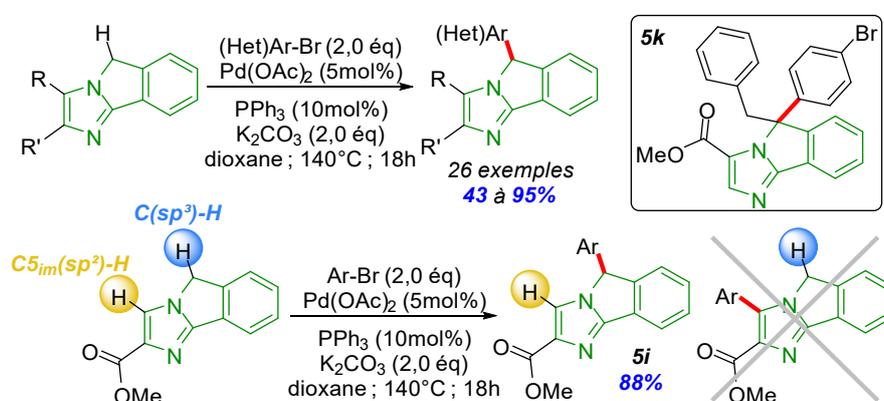


Figure 12 : Méthodologie d'arylation directe $C(sp^3)$ -H pallado-catalysée des imidazo[2,1-*a*]isoindoles mise au point par ces travaux

Toutefois, cette méthodologie n'a pas pu être *stricto sensu* étendue à la sous-famille des imidazo[5,1-*a*]isoindoles. En effet, les produits de mono-arylation n'ont pas été observés au profit des produits de diarylation. À l'heure actuelle, seule la molécule **6a** a été isolée avec un rendement de 58%. De plus, la présence d'un groupement aryl en position 2 de l'unité imidazole, après application de la méthodologie du chapitre 1, n'a pas permis de limiter la réaction à la mono-arylation mais elle a complètement inhibé la réactivité de la position benzylique (Figure 13).

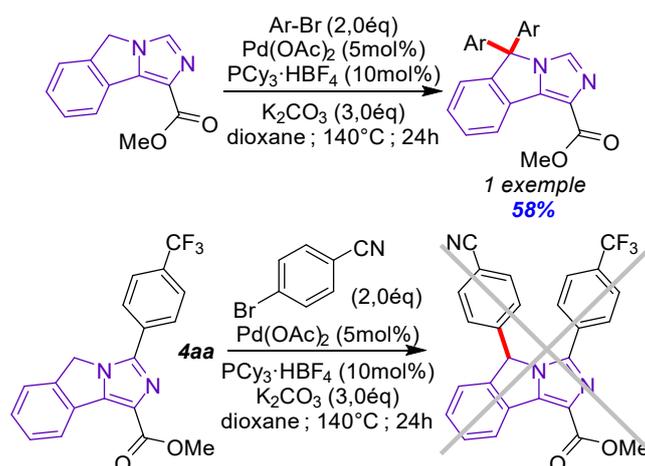


Figure 13 : Application de la méthodologie à l'imidazo[5,1-a]isoindole arylé en position 2 de l'unité imidazole **4aa**

Les perspectives sont nombreuses pour une telle méthodologie. Une première piste est d'adapter les conditions d'arylation afin de fonctionnaliser et surtout de contrôler la fonctionnalisation des imidazo[5,1-a]isoindoles, qu'ils soient fonctionnalisés en amont en position 3 ou non. Si un tel contrôle est possible, alors il sera possible, en appliquant dans un second temps les conditions de diarylation obtenues lors de ces travaux, de faire une quaternarisation d'imidazo[5,1-a]isoindoles en faisant des arylation successives avec des partenaires de couplage différents (Figure 14A). Une méthodologie similaire peut être appliquée aux imidazo[2,1-a]isoindoles : trouver des conditions réactionnelles permettant de faire une double arylation directe C(sp³)—H sur ces molécules permettra de faire une quaternarisation dessus, en utilisant deux partenaires de couplage différents (Figure 14B). Aussi, les conditions réactionnelles peuvent être retravaillées afin qu'elles puissent être fonctionnelles à plus basse température, afin d'essayer d'induire un excès énantiomérique à partir de ligand chiraux (Figure 14C). Enfin, cette méthodologie peut aussi être adaptée pour une vinylation des imidazoisoindoles (Figure 14D).

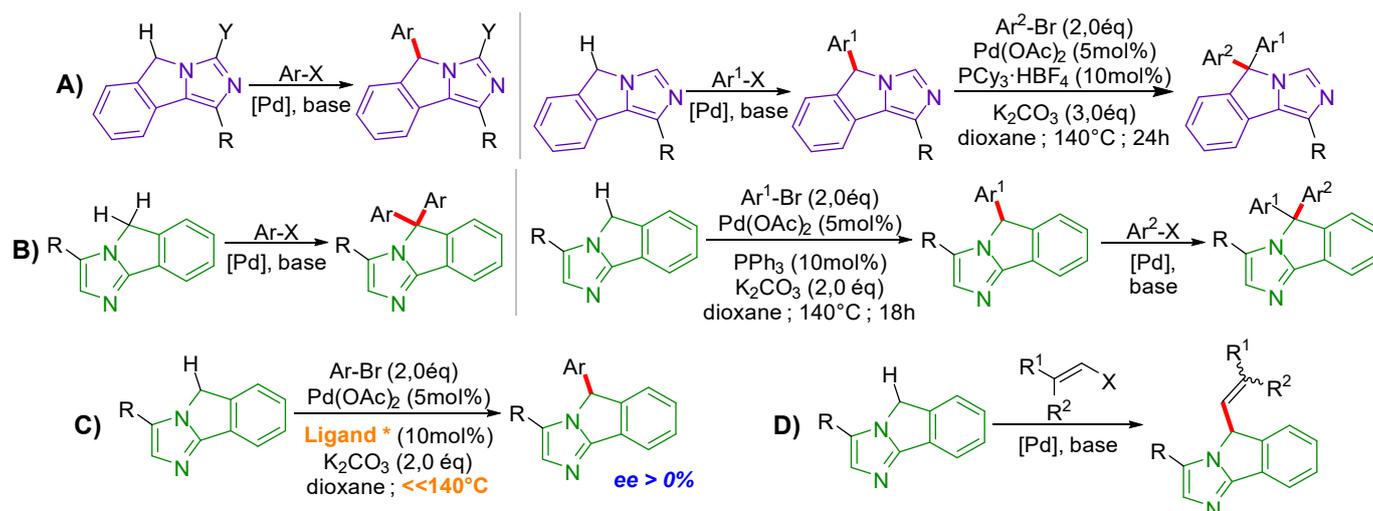


Figure 14 : Perspectives de travaux d'arylation directe C(sp³)—H pallado-catalysée des imidazoisoindoles

Chapitre 4 : Étude de la réaction de borylation directe C(sp²)—H irido-catalysée des imidazoisoindoles

4/ A) Introduction

4/ A.1) Introduction générale

Un des plus grands challenges du chimiste en ce XXI^{ème} siècle est de pouvoir fonctionnaliser “sur-mesure” un squelette carboné portant de multiples liaisons C—H avec des propriétés similaires ou différentes d’un point de vue électronique ou stérique. L’objectif étant de proposer de grandes bibliothèques de molécules en une seule étape tout en respectant les défis économiques et écologiques actuels. La fonctionnalisation C—H est un outil puissant pour permettre de fonctionnaliser les liaisons C—H de façon tardive et permettre d’introduire diverses fonctions chimiques comme cela a été évoqué dans les chapitres précédents. Depuis une décennie, la communauté scientifique s’intéresse à l’ouverture de l’espace chimique de fonctionnalisation. Dans ce contexte, de nouvelles méthodologies de synthèse apparaissent pour permettre de contrôler la sélectivité, que ce soit en termes de régiosélectivité et d’énantiosélectivité.

Parmi ces méthodologies, la réaction de borylation directe de liaisons C(sp² ou sp³)—H irido-catalysée est actuellement très étudiée et fait de cette réaction des méthodes synthétiques puissantes pour la formation de liaisons C—B. Les composés organoborés présentent un réel intérêt d’un point de vue synthétique et sont utilisés dans divers domaines tels qu’en chimie médicinale, en science des matériaux, en synthèse totale de produits naturels et peuvent aussi être présents dans des composés pharmaceutiques. La création d’une liaison C—B permet d’accéder à une très large diversité fonctionnelle. En effet, les organoboranes tels que les esters ou les acides boroniques, en raison de leur grande modularité chimique, peuvent ainsi conduire à une grande variété de nouvelles liaisons C—C, C—N, C—O, C—X comme illustré dans le Schéma 79, ce qui permet d’accéder à une large diversité moléculaire à partir d’un seul et unique synthon^{132,133}. Ainsi, diverses fonctions telles que des halogènes^{134,135}, nitrile¹³⁶, perfluoroalkyle¹³⁷, alcool¹³⁸, amines¹³⁹ et même trifluoroborate de potassium¹⁴⁰ peuvent être introduites à partir des esters boroniques. Une des réactions la plus connue et la plus utilisée est la réaction de Suzuki-Miyaura, qui est une réaction de couplage croisé où les composés organoborés sont utilisés comme partenaire, pouvant ainsi atteindre des édifices à haute valeur ajoutée¹⁴¹.

132 *Revue* : Hartwig J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 6, 864-873.

133 *Revue* : Guria S., Mahamudul Hassan M. M., Chattopadhyay B. *Org. Chem. Front.* **2024**, 11, 929-953.

134 Murphy J. M., Liao X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 50, 15434-15435.

135 Partridge B. M., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1, 140-143.

136 Liskey C. W., Liao X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 22, 11389-11391.

137 Litvinas N. D., Fier P. S., Hartwig J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2, 536-539.

138 Maleczka R. E., Shi F., Holmes D., Smith M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 26, 7792-7793.

139 Tzschucke C. C., Murphy J. M., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5, 761-764.

140 Murphy J. M., Tzschucke C. C., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5, 757-760.

141 *Revue* : Miyaura N., Suzuki A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

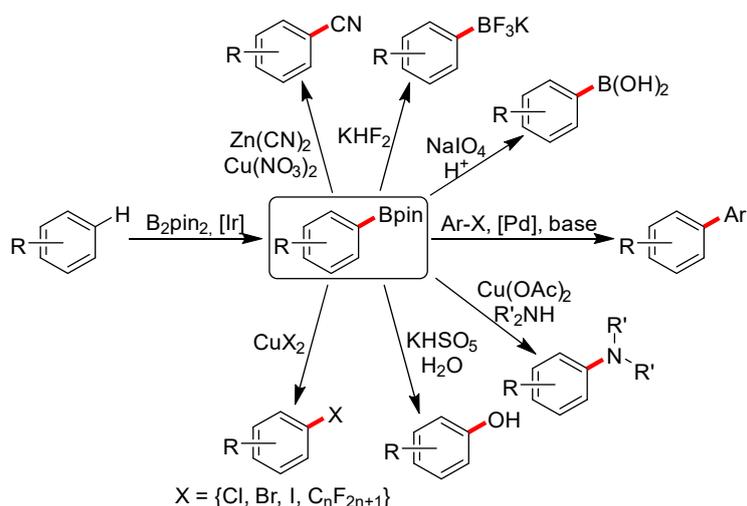


Schéma 79 : Diversification fonctionnelle des esters boroniques

Afin d'illustrer l'intérêt de la création de la liaison C—B autre qu'en méthodologie de synthèse, nous pouvons également citer quelques exemples de composés organoborés utilisés en tant que fluorophores en imagerie médicale pour la détection d'ions¹⁴², en tant que médicaments et autres composés biologiquement actifs^{143,144,145}, mais aussi en tant que colorant fluorescent¹⁴⁶ (Figure 15).

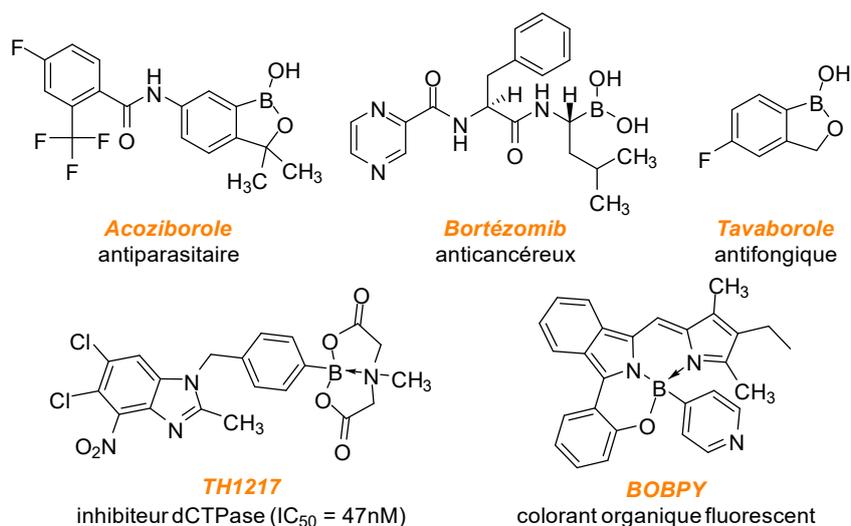


Figure 15 : Exemples de composés organoborés et leur application d'intérêt

C'est dans ce contexte que s'est inscrit ce dernier chapitre. En effet, nous avons démontré qu'il était possible d'aryler la liaison C(sp³)—H des imidazoisoindoles sous catalyse au palladium et

142 Wade C. R., Broomsgrove A. E. J., Aldridge S., Gabbaï F. P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 7, 3958-3984.

143 Jacobs R. T., Nare B., Wring S. A., Orr M. D., Chen D., Sligar J. M., Jenks M. X., Noe R. A., Bowling T. S., Mercer L. T., Rewerts C., Gaukel E., Owens J., Parham R., Randolph R., Beaudet B., Bacchi C. J., Yarlett N., Plattner J. J., Freund Y., Ding C., Akama T., Zhang Y.-K., Brun R., Kaiser M., Scandale I., Don R. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, 5, 6, 1-11.

144 Richardson P. G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S., Jagannath S., Irwin D., Rajkumar V. S., Srkalovic G., Alsina M., Alexinian R., Siegel D., Orłowski R. Z., Kuter D., Limentani S. A., Lee S., Hideshima T., Esseltine D.-L., Kauffman M., Adams J., Schenkein D. P., Anderson K. C. *New Engl. J. Med.* **2003**, 348, 26, 2609-2617.

145 Markinson B., Ghannoum M., Winter T., Rycerz A., Rock F., Gupta A. K. *J. Am. Podiatric Med. Assoc.* **2018**, 108, 1, 12-19.

146 Chen N., Zhang W., Chen S., Wu Q., Yu C., Wei Y., Xu Y., Hao E., Jiao L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 8, 2026-2029.

que la position $C_{2_{im}}(sp^2)-H$ des imidazo[5,1-*a*]isoindoles peut également être arylée sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I). Ainsi, l'objectif de ce dernier projet consiste à présenter les résultats préliminaires sur la réaction de borylation directe $C(sp^2)-H$ du cycle benzénique sous catalyse à l'iridium. Un état de l'art sur la création de liaison $C(sp^2)-B$ sera présenté sur des systèmes aromatiques (sites *B*, *C*, *C'* et *D*, Figure 16) et hétéroaromatiques (sites *A* et *B*, Figure 16). En effet, nos imidazo[2,1-*a*]isoindoles possèdent plusieurs unités : un noyau imidazole doté d'une fonction ester ou analogue fonctionnel, un cycle benzénique et les deux reliés par un pont méthylène. Il est donc possible d'envisager divers sites de fonctionnalisation et une étude bibliographique sera donc présentée en fonction des diverses liaisons $C(sp^2)-H$.

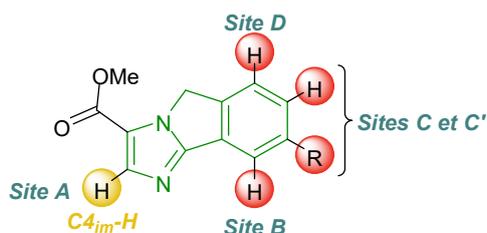


Figure 16 : Trois classes de liaisons $C_{ar}(sp^2)-H$ potentiellement sensibles à la borylation directe irido-catalysée

Il existe différentes méthodologies de synthèse pour créer une liaison $C-B$. Parmi les premières méthodologies développées pour accéder aux composés organoborés, deux principales voies de synthèse ont été développées.

La première implique l'utilisation de réactifs organométalliques tels que des organolithiens ou organomagnésiens de type réactifs de Grignard qui, par lithiation *ortho*-dirigée¹⁴⁷ ou par échange halogène-métal¹⁴⁸, permettent de générer l'espèce organométallique correspondante. Dans un second temps, cet intermédiaire organométallique est piégé par des précurseurs de bore électrophiles, pouvant donner accès aux acides ou aux esters boroniques souhaités (Schéma 80A). La seconde stratégie fait intervenir des halogénures ou des pseudo-halogénures d'aryles qui, en présence d'un métal de transition tel que le palladium, permet d'accéder par réaction de couplage croisé au dérivé organoboré correspondant. Cette réaction, développée par Miyaura¹⁴⁹, est couramment nommé « borylation de Miyaura » (Schéma 80B). Il existe aussi des méthodologies développées autour d'autres métaux de transition tel que le rhodium par exemple. Cependant, pour accéder au composé organoboré souhaité, il est nécessaire de synthétiser au préalable les espèces intermédiaires, à savoir l'organométallique ou bien l'arène halogéné correspondant. Pour les raisons évoquées précédemment, la réaction de borylation directe $C-H$ (Schéma 80C) est donc une stratégie de choix.

147 Lauer M., Wulff G. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 256, 1, 1-9.

148 Morgan J., Pinhey J. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1, 3, 715-720.

149 Ishiyama T., Murata M., Miyaura N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 23, 7508-7510.

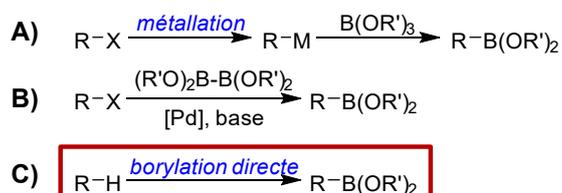


Schéma 80 : Accès aux organoborés par réaction de transmétallation ou de couplage croisé impliquant des liaisons C—X et C—H

Ainsi, depuis ces trois dernières décennies, de nombreux travaux ont été réalisés et de nombreuses méthodologies ont été développées dans l'activation de liaison C—H d'alcane, d'alcènes et d'arènes pour former une nouvelle liaison C—B. Les différents exemples reportés pourraient être classés de la façon suivante :

- les réactions intermoléculaires non-dirigées ;
- les réactions intermoléculaires dirigées (les types d'interaction possibles seront abordés dans le cadre de cette partie introductive) ;
- les réactions intramoléculaires.

Dans le cadre de ces travaux et dans les perspectives à courts termes des projets développés au sein de l'équipe, cette dernière partie ne sera pas abordée.

Ainsi, des réactions orthogonales de borylation directe C—H ont été réalisées grâce à la présence de fonctions chimiques ou en modulant la nature des ligands. Pour rappel, nos motifs imidazoisoindoles possèdent une fonction ester et des analogues possédant une fonction cétone ou oxime ont été synthétisés, ce qui permet d'envisager des réactions de borylation C—H orthogonales.

4/ A.2) État de l'art sur les réactions de borylation intermoléculaires non dirigées sous catalyse iridiée

Le premier exemple de borylation directe C—H a été décrit par Hartwig en 1995 par voie photochimique en présence de complexes organométalliques borés de manganèse, de rhénium ou de fer¹⁵⁰. Parmi ces trois complexes, les auteurs ont décrit que seul le complexe de fer nécessitait une photoactivation (Schéma 81). Par la suite, des travaux similaires ont été développés en présence de complexe de ruthénium¹⁵¹ ou de tungstène¹⁵².

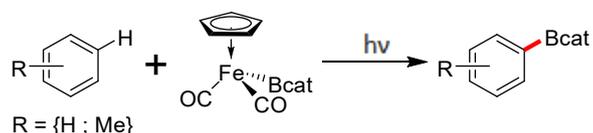


Schéma 81 : Réaction de borylation directe pionnière des liaisons C—H du benzène et du toluène de Hartwig par activation photochimique

150 Waltz K. M., He X., Muhoro C., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 45, 11357-11358.

151 Waltz K. M., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 46, 11358-11369.

152 Waltz K. M., Hartwig J. F. *Science* **1997**, 277, 5323, 211-213.

Sur la base des travaux de Hartwig, l'équipe de Smith a reporté en 1999 la borylation directe de liaisons C—H du benzène sans activation photochimique en présence d'un complexe d'iridium, le $[\text{Ir}(\text{Bpin})(\text{Cp}^*)\text{H}(\text{PMe}_3)]^{153}$. En fait, la réaction est cinétiquement lente et nécessite une très haute température associée à un temps de réaction long (Schéma 82A). Cependant, en 2002, cette limitation est partiellement dépassée en proposant une amélioration méthodologique en présence d'une diphosphine permettant la borylation de différents arènes avec de bons rendements ainsi qu'une bonne tolérance à la présence de groupements fonctionnels¹⁵⁴. De plus, la plupart des réactions décrites dans ces travaux sont régiosélectives, la régiosélectivité étant régie par les effets stériques sans que des effets d'*ortho*-direction ne soient observés, du fait que seuls les arènes 1,3-disubstitués fonctionnalisés en position 5 ont été observés (Schéma 82B). Le principal inconvénient reste toutefois l'emploi de températures élevées. Au cours de la même année, l'équipe de Hartwig présente une méthode de borylation directe C—H de divers hydrocarbures aromatiques¹⁵⁵ via l'utilisation d'iridium(I) en très faible quantité en raison d'un TON très élevé. De plus, les ligands de type 2,2'-bipyridine se sont révélés particulièrement efficaces pour cette méthodologie, permettant d'abaisser drastiquement la température et de façon remarquable jusqu'à opérer à température ambiante (Schéma 82C).

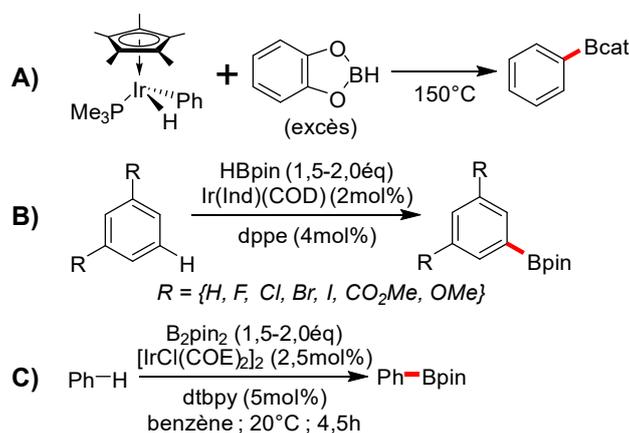


Schéma 82 : Méthodologies de borylation directe C(sp²)—H d'arènes développées par les équipes de Smith et Hartwig

À la suite de ces travaux préliminaires, de nombreux travaux de borylation C—H irido-catalysée ont été développés en série arénique et hétérocyclique qui ont été reportés dans de nombreux articles et revues^{156,157}. La proposition mécanistique retenue est présentée dans le Schéma 83 avec le bis(pinacolato)diborane (B_2pin_2) et le bis(catécholato)diborane (B_2cat_2) identifiés depuis les deux dernières décennies comme les deux agents de borylation de choix.

153 Iverson C. N., Smith M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7696-7697.

154 Cho J.-Y., Tse M. K., Holmes D., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *Science* **2002**, 295, 5553, 305-308.

155 Ishiyama T., Takagi J., Ishida K., Miyaura N., Anastasi N. R., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3, 390-391.

156 *Revue* : Mkhaldid I. A. I., Barnard J. H., Marder T. B., Murphy J. M., Hartwig J. F. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2, 890-931.

157 *Revue* : Wright J. S., Scott P. J. H., Steel P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 60, 6, 2796-2821.

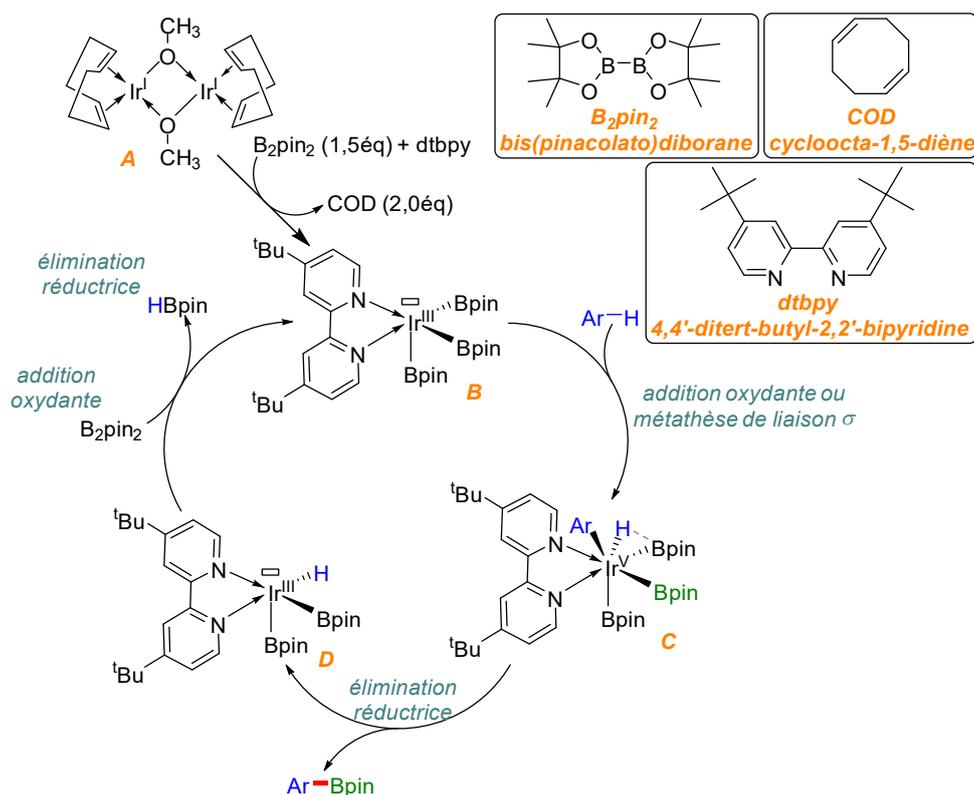


Schéma 83 : Mécanisme retenu de borylation directe irido-catalysée de liaisons C—H d'arènes à l'aide de B_2pin_2

Le complexe iridium(I) **A** est un précurseur du complexe **B** obtenu après dissociation des ligands COD (cycloocta-1,5-diène), association du ligand bidentate dtbpy (4,4'-ditert-butyl-2,2'-bipyridine) et addition oxydante de B_2pin_2 . Ce complexe **A** conduit ensuite à l'addition oxydante du substrat par rupture des liaisons C—H selon un mécanisme d'activation métallique des liaisons C—H soit par transfert électronique de type S_EAr , soit de métathèse de liaison σ conduisant au complexe iridium(V) **C**. Ce dernier complexe à 18 électrons de valence, temporairement stabilisé par le ligand bipyridine riche en électrons, est finalement siège d'une réaction élémentaire d'élimination réductrice impliquant les deux fragments aryle et Bpin situés en position adjacente (en vert dans le Schéma) et ainsi conduire au complexe d'iridium(III) **D**. Pour finir, une séquence d'addition oxydante de B_2pin_2 suivie d'une élimination réductrice de HBpin permet de fermer le cycle catalytique avec une nouvelle génération du complexe **B**.

L'équipe de Miyaura et Hartwig¹⁵⁵ a également étudié l'influence de la nature du couple catalyseur/ligand en évaluant diverses sources d'iridium et de bipyridines diversement fonctionnalisées dans la réaction de borylation directe de liaisons C—H d'arènes à température ambiante. Ainsi, parmi les sources d'iridium(I) évaluées, il en ressort que le complexe $[Ir(COD)(OMe)]_2$ est le précatalyseur de choix et est actuellement la source d'iridium la plus employée. Concernant l'étude des ligands de type L_2 , les 2,2'-bipyridine et 1,10-phénantroline sont les plus utilisés.

Par ailleurs, les arènes appauvris en électrons ont conduit globalement à une meilleure réactivité que leurs homologues électro-enrichis. À titre d'exception, la comparaison entre la réactivité du toluène et de l'anisole a montré une meilleure réactivité de l'anisole, montrant

également l'intervention d'autres paramètres électroniques tels que des effets inductifs et mésomères. Pour les ligands bipyridines, la présence de groupes *tert*-butyles en position 4 et 4' permet d'enrichir le ligand en électrons mais également de protéger le ligand d'une borylation parasite en position 3 des noyaux pyridine¹⁵⁸ (Schéma 84). De façon générale, la géométrie coplanaire est nécessaire au bon fonctionnement de la borylation et la grande majorité des méthodes de borylation directe de liaisons C—H d'arènes sont effectuées dans des solvants apolaires ou très peu polaires tels que des hydrocarbures.

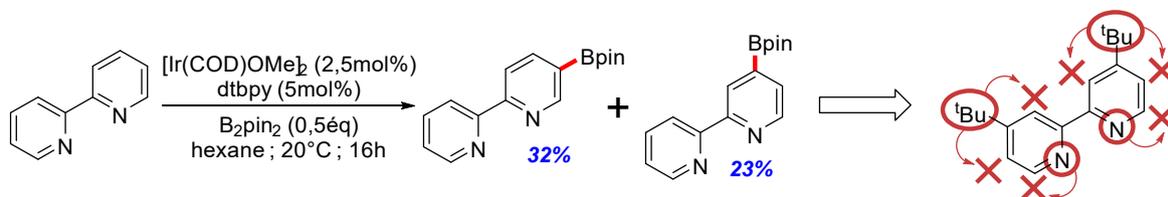


Schéma 84 : Borylation parasite du noyau bipyridine décrite par Marder et Steel¹⁵⁸ bloquée en utilisant le ligand dtbpy

Concernant la régiosélectivité de la réaction de borylation directe C—H, l'ensemble des arènes monosubstitués testés par l'équipe de Hartwig avec différents groupes électro-donneurs ou électro-attracteurs a montré que la réaction de borylation est régiosélective sur les positions *mé*ta et *para* dans des proportions proches de 2:1 respectivement. De façon remarquable, le régioisomère borylé en position *ortho* n'est pas observé, démontrant que la réaction est essentiellement régie par des effets stériques tels que présents dans le complexe intermédiaire **C** et sans quelconque intervention d'un processus d'*ortho*-direction (et donc d'interaction préalable du substrat au groupement fonctionnel). Toutefois, il est à noter que cette règle s'applique sur des composés relativement simples¹⁵⁹ (Schéma 85). L'effet stérique ne suffit plus pour expliquer la régiosélectivité pour les arènes plus complexes et les hétérocycles.

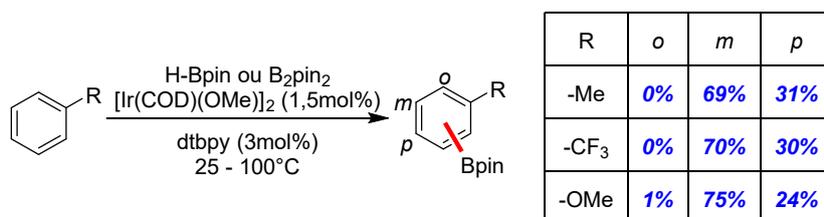


Schéma 85 : Régiosélectivité de la réaction de borylation directe de liaisons C—H du toluène, du trifluorométhylbenzène et de l'anisole

4/ A.3) État de l'art sur les réactions de borylation intermoléculaire dirigée sous catalyse iridiée

Dans un contexte où la régiosélectivité des méthodologies standards de borylation de liaisons C—H d'arènes et d'hétéroarènes proposées par les équipes pionnières est essentiellement régie par des facteurs stériques, plusieurs groupes se sont intéressés au développement de processus *ortho*-dirigés à l'aide d'une fonction tiers appelée groupement directeur (Schéma 90).

158 Sadler S. A., Tajuddin H., Mkhali I. A. I., Batsanov A. S., Albesa-Jove D., Cheung M. S., Maxwell A. C., Shukla L., Roberts B., Blakemore D. C., Lin Z., Marder T. B., Steel P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 37, 7318-7327.

159 *Revue* : Hartwig J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4, 1992-2002.

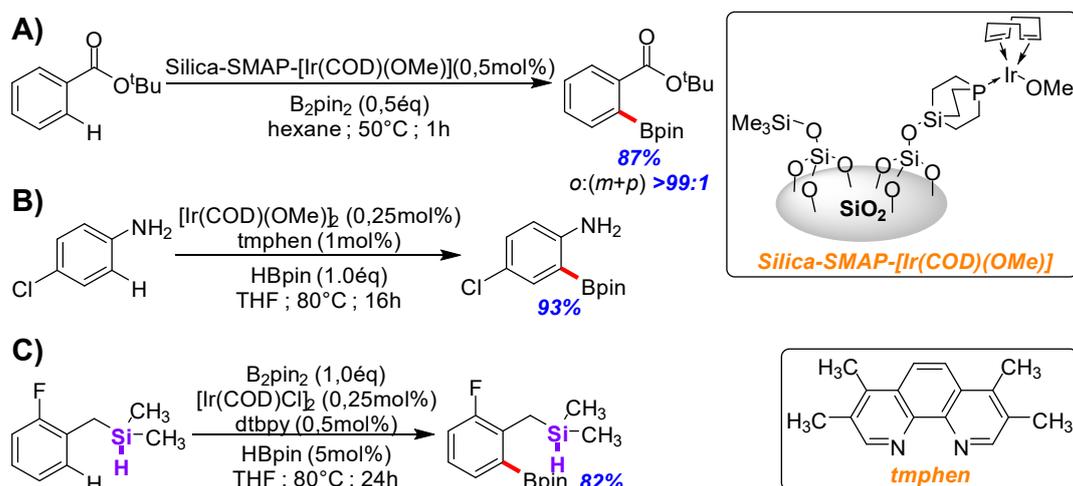


Schéma 86 : Méthodologies de borylation de liaisons C—H d'arènes ortho-dirigées impliquant plusieurs interactions catalyseur/substrat explicités dans le Schéma 87

Ils sont divisés en plusieurs catégories distinguées par le type de coordination complexe/substrat à savoir :

- la coordination de l'iridium par liaison hydrogène entre le groupe fonctionnel directeur doté d'un doublet non liant (chélation *inner-sphere* ; exemples **A**, Schémas 90 et 87)^{160,161} ;
- la création d'une liaison hydrogène entre le groupe fonctionnel doté d'un proton labile et un atome d'oxygène du groupe pinacolborane (chélation *outer-sphere* ; exemples **B**, Schémas 90 et 87)^{162,163} ;
- l'insertion du groupe directeur au complexe iridium (chélation en relais *inner-sphere* ; exemples **C**, Schémas 90 et 87)^{164,165} ;
- l'interaction acide/base de Lewis.

160 Kawamorita S., Ohmiya H., Hara K., Fukuoka A., Sawamura M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14, 5058-5059.

161 Yamazaki K., Kawamorita S., Ohmiya H., Sawamura M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 18, 3978-3981.

162 Roosen P. C., Kallepalli V. A., Chattopadhyay B., Singleton D. A., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 28, 11350-11353.

163 Preshlock S. M., Plattner D. L., Maligres P. E., Krska S. W., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 49, 12915-12919.

164 Boebel T. A., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 24, 7534-7535.

165 Robbins D. W., Boebel T. A., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12, 4068-4069.

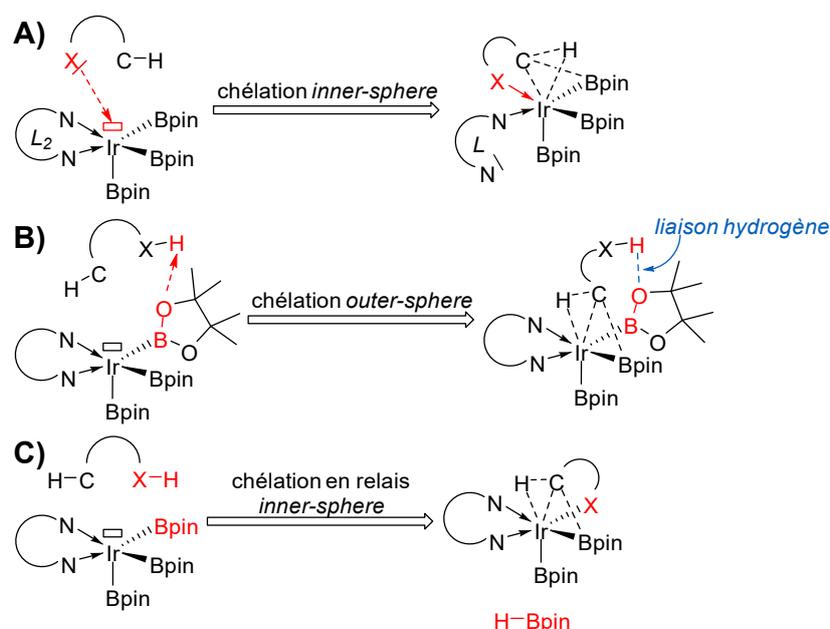


Schéma 87 : Schéma générique des interactions impliquées dans les méthodologies d'activation C—H ortho-dirigées

Dans la logique de ces travaux de thèse portant sur l'évaluation des imidazoisoindoles carboxylés, modèle source pour accéder ensuite aux analogues amide, cétone et oxime (voir Chapitre 1), l'étude bibliographique a été poursuivie sur le développement des méthodologies de borylation C—H d'arènes fonctionnalisés par un groupement ester ou analogue.

Ainsi, l'équipe de Miyaura reporte en 2010 l'étude de la borylation C—H du benzoate de méthyle irido-catalysée¹⁶⁶ (Schéma 88). De façon intéressante, il a été observé qu'en présence du ligand dtbpy, la réaction avait lieu sur les positions *méta* et *para* tandis que l'utilisation d'une phosphine appauvrie en électrons telle que le ligand **L1** a permis d'*ortho*-diriger le processus. L'hypothèse émise repose sur une forte coordination du ligand dtbpy qui ne permettrait pas l'interaction du métal à l'atome d'oxygène de la fonction ester.

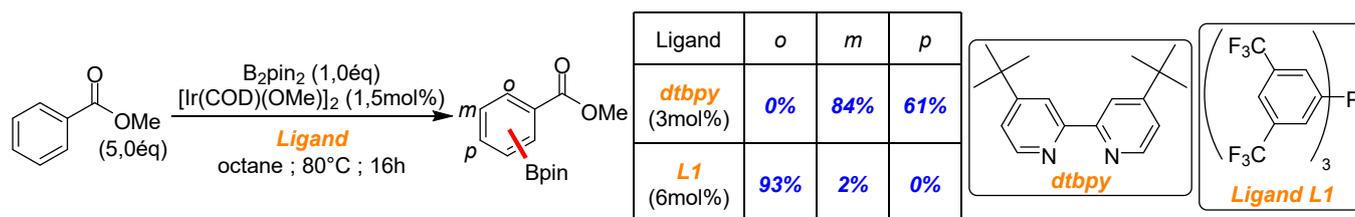


Schéma 88 : Borylation du benzoate de méthyle décrite par Miyaura régio-dirigée par la nature du ligand

Par analogie et par mimétisme avec la fonction ester, nous pouvons citer les travaux de l'équipe de Clark et Watson qui ont décrit la borylation *ortho*-dirigée irido-catalysée des phénylphosphonates de diéthyle¹⁶⁷. La régiosélectivité décrite lors de ces travaux est similaire à celle décrite par Miyaura en présence d'ester. L'utilisation de dtbpy a conduit également aux dérivés fonctionnalisés en position *méta* tandis que les phosphines électro-appauvries telle que le

166 Ishiyama T., Isou H., Kikuchi T., Miyaura N. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1, 159-161.

167 Xu F., Duke O. M., Rojas D., Eichelberger H. M., Kim R. S., Clark T. B., Watson D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 28, 11988-11992.

ligand **L1** ont permis l'accès aux dérivés *ortho*-borylés. L'emploi de ligands électro-appauvris favoriserait une stabilisation du complexe par interaction du groupe phosphonate et l'iridium. Des travaux complémentaires d'évaluation d'autres sources d'iridium telles que le complexe [Ir(COD)(acac)] (acétoacétonato(1,5-cyclooctadiène)iridium(I)) ont été proposées, révélant la meilleure efficacité du complexe [Ir(COD)(acac)]. Ainsi, une librairie de 24 arylphosphonates *ortho*-borylés (incluant un noyau pyridine ou benzodifurane) ont pu être préparés avec des rendements compris entre 33 et 90% (Schéma 89). Ces exemples démontrent donc qu'il est possible de moduler la régiosélectivité en variant les propriétés électroniques du ligand et permettre des phénomènes de chélation des fonctions chimiques présentes sur le motif à fonctionnaliser.

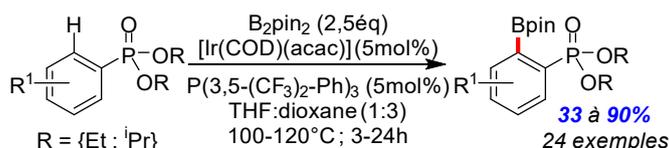


Schéma 89 : Borylation directe *ortho*-dirigée de liaisons C—H d'arylphosphonates de Clark et Watson

Il existe à ce jour d'autres travaux sur l'*ortho*-borylation directe dirigées par divers groupements fonctionnels¹⁶⁸. Il existe également d'autres types d'interaction pour permettre l'*ortho*-borylation (par exemple les travaux de Reek se basant uniquement sur un ligand bifonctionnel pour effectuer la borylation *ortho*-dirigée de benzamides¹⁶⁹). Ces différentes voies n'étant pas abordées lors de ce projet, ils ne seront pas évoqués dans cet état de l'art.

4/ A.4) État de l'art sur la réaction de C—H borylation irido-catalysée des hétérocycles aromatiques

Les motifs imidazoisoindoles possédant un cœur hétérocyclique et une unité aromatique, l'état de l'art a été axé sur les réactions de borylation de liaisons C(sp²)—H irido-catalysée de structures hétérocycliques aromatiques mono- ou bicyclique.

Nous pouvons d'abord citer les travaux développés par l'équipe de Maleczka et Smith portant sur la borylation de divers hétérocycles dont l'imidazole^{170,171}. Il a été montré que la réaction de borylation était régiosélective sur le noyau imidazole (mais aussi sur le noyau oxazole) et que seule la position C5_{im}—H était fonctionnalisée. Toutefois, en présence d'un groupe fonctionnel encombrant sur l'atome d'azote N1 comme un groupement Boc ou *N,N*-diméthylsulfonamide, la borylation se fera régiosélectivement en position C4_{im}—H (il faut néanmoins noter qu'avec une fonction Boc, le produit de borylation n'est pas stable et se dégrade lors de la purification). De façon très intéressante, lorsque le noyau imidazole porte un groupe aryle en position 2, avec une équivalence plus élevée en agent de borylation, un phénomène

168 *Revue* : Ros A., Fernández R., Lassaletta J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 10, 3229-3243.

169 Bai S.-T., Bheeter C. B., Reek J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 37, 13039-13043.

170 Kallepalli V. A., Shi F., Paul S., Onyeozili E. N., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 23, 9199-9201.

171 Smith M. R. III, Maleczka R. E. Jr., Kallepalli V. A., Onyeozili E. N. *Patent US 7709654 B2* **2010**.

d'*ortho*-borylation est observé (Schéma 90). Ce phénomène d'*ortho*-direction pour la réaction de borylation irido-catalysée a également été décrit sur des systèmes portant des hétérocycles tels que la pyridine ou l'isoquinoline¹⁷².

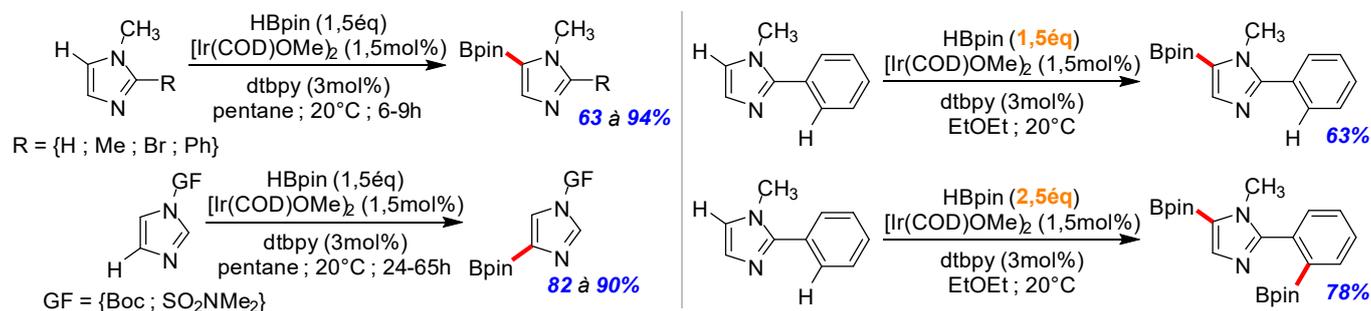


Schéma 90 : Étude de la borylation directe C—H irido-catalysée du N-méthylimidazole, de l'imidazole N-fonctionnalisé et du 1-méthyl-2-phényl-1H-imidazole

Pour la borylation directe C—H du thiophène^{173,174}, il a été montré que la régiosélectivité peut être orientée par la présence de différents groupes fonctionnels mais également la nature du ligand (Schémas 91 et 92).

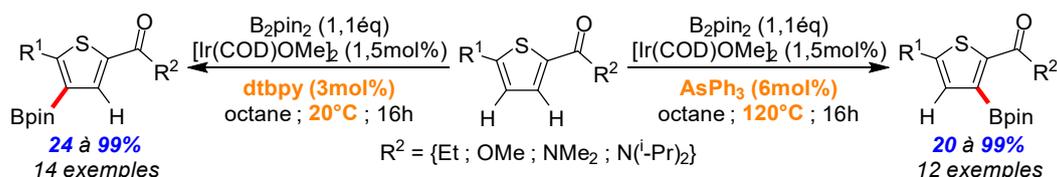
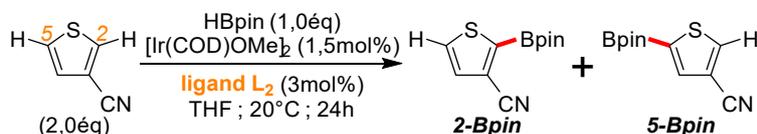


Schéma 91 : Étude de la borylation directe C—H orthogonale de thiophènes carbonylés d'Ito et d'Ishiyama¹⁷³



Ligand L ₂				
Ratio 2-Bpin : 5-Bpin	1,1 : 1	1 : 5,5	1,4 : 1	8 : 1

Schéma 92 : Étude de la borylation directe C—H orthogonale du 3-cyanothiophène de Maleczka et Smith¹⁷⁴

L'équipe de Larsen et Hartwig a reporté en 2014 une étude sur la réaction de borylation directe de liaisons C(sp²)—H irido-catalysée sur plusieurs séries d'hétérocycles bicycliques dont les benzoxazoles, les benzothiazoles et les benzimidazoles¹⁷⁵. Concernant les séries benzoxazole et benzothiazole, la borylation a lieu sélectivement en position *péri* des hétéroatomes oxygène et

172 Ros A., Estepa B., López-Rodríguez R., Álvarez E., Fernández R., Lassaletta J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 49, 11724-11728.

173 Sasaki I., Taguchi J., Hiraki S., Ito H., Ishiyama T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 25, 9236-9241.

174 Miller S. L., Chotana G. A., Fritz J. A., Chattopadhyay B., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *Org. Lett.* **2019**, 21, 16, 6388-6392.

175 Larsen M. A., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11, 4287-4299.

soufre, c'est-à-dire sur les sites C(sp²)—H les plus acides. Lorsqu'il y a un atome d'azote comme dans le cas des benzimidazoles, la régiosélectivité est différente et la réaction de borylation s'effectue sur les positions bêta ou gamma (Schéma 93).

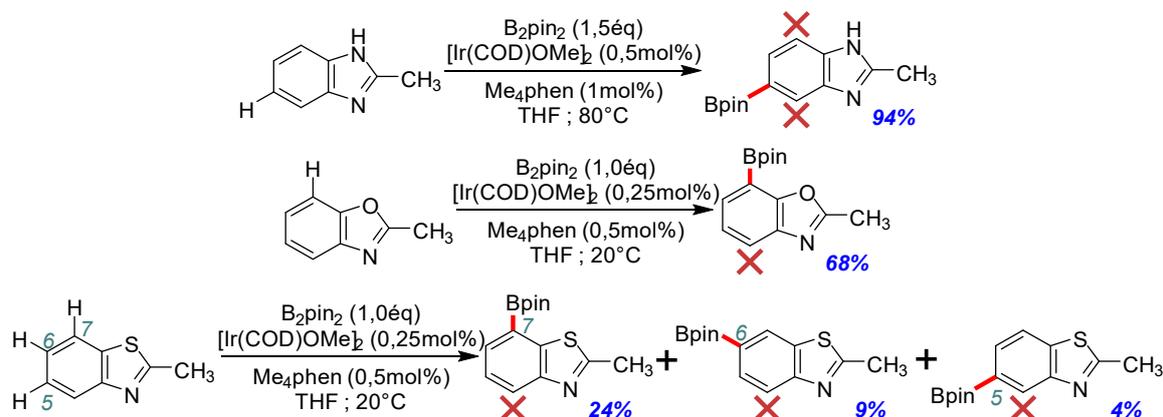


Schéma 93 : Étude de la régiosélectivité de la borylation directe C(sp²)—H irido-catalysée des benzo-1,3-diazoles

4/ A.5) Étude préliminaire de borylation irido-catalysée des liaisons C(sp²)—H pseudo-benzéniques d'imidazo[2,1-a]isoindoles

L'état de l'art des réactions de borylation C(sp²)—H en série hétérocyclique aromatique a démontré que cette méthodologie est très efficace et tolérante à la présence d'hétéroatomes et de groupements fonctionnels notamment sensibles aux attaques nucléophiles. Elle est donc particulièrement adaptée aux stratégies de fonctionnalisation tardive de liaisons C—H.

Par ailleurs, les tendances en termes de régiosélectivité établies à partir des hétérocycles mono- et bicycliques standards permettent d'établir que la réaction est de choix pour envisager l'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation en série imidazoisoindole carboxylé sur le noyau aromatique, en particulier dans les conditions standards de Hartwig. Toutefois, il apparaît d'emblée que les quatre sites C(sp²)—H aromatiques sont potentiellement réactifs et à partir des imidazoisoindoles non fonctionnalisés sur la partie benzénique, la probabilité d'obtenir un mélange complexe de régioisomères est très forte. Il est possible d'envisager une cartographie des liaisons C—H et des différentes possibilités d'activation de ces liaisons en considérant l'encombrement, les propriétés d'acidité et la présence d'hétéroatomes chélatants tels que l'atome d'oxygène présent sur la fonction ester ou bien l'atome d'azote N3 du noyau imidazole (Figure 17).

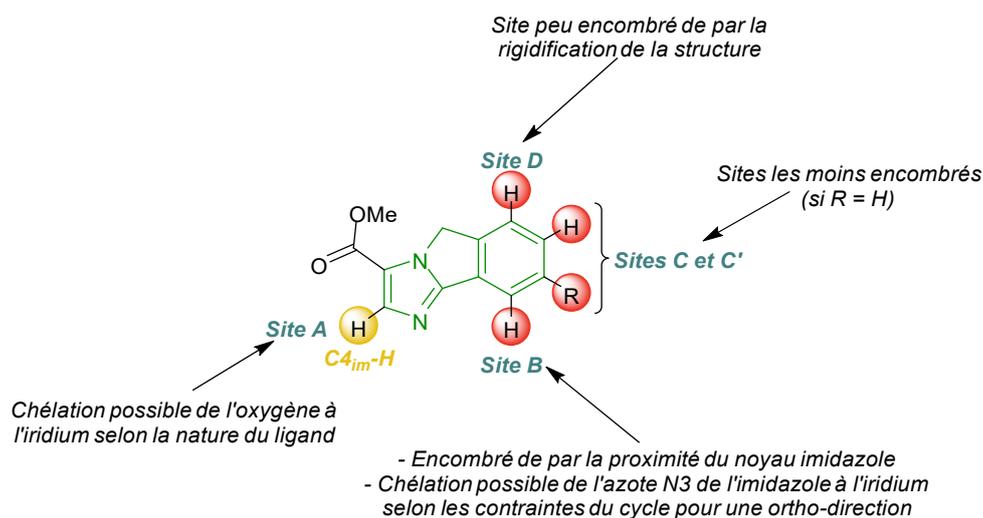


Figure 17 : Les trois classes de liaisons $C_{ar}(sp^2)-H$ de l'imidazo[2,1-a]isoindole potentiellement réactives en borylation C—H irido-catalysée

Aussi, afin de réduire le nombre de sites de fonctionnalisation potentiels sur l'unité aromatique, les imidazoisoindoles trifluorométhylé **3c** puis fluoré **3b** seront spécifiquement étudiés. En effet, la présence du groupe fonctionnel trifluorométhyle encombrant devrait favoriser la borylation sélective sur la position 6 (Site **D** Figure 17), en discriminant les positions 7 (Site **C** Figure 17) et 9 (Site **B** Figure 17). De plus, de par la présence de la fonction ester sur le noyau imidazole, il est également possible d'envisager une fonctionnalisation régiosélective orthogonale entre les sites benzéniques et le site **A** $C_{4_{im}}-H$ (Figure 18).



Figure 18: Régiosélectivité prévisionnelle de borylation directe $C(sp^2)-H$ pour les imidazoisoindoles **3b** et **3c**

4/ B) Étude de la borylation directe C(sp²)—H irido-catalysée des imidazoisoindoles

4/ B.1) Étude préliminaire de la borylation directe irido-catalysée des liaisons C(sp²)—H benzéniques

Les premiers tests de borylation ont été menés sur l'imidazoisoindole-3-carboxylate de méthyle **3a** avec les conditions de borylation décrites par Hartwig sur le méta-xylène¹³⁵ et qui sont classiquement utilisées dans la réaction de borylation irido-catalysée des arènes fonctionnalisés (Schéma 94).

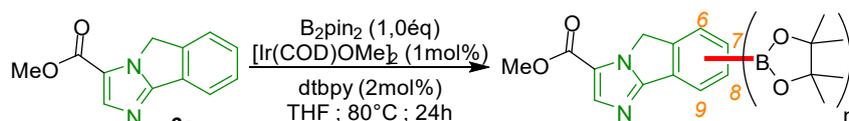


Schéma 94 : Étude préliminaire de borylation directe C—H irido-catalysée de l'imidazo[2,1-a]isoindole carboxylé **3a**

L'analyse GC-MS du mélange complexe obtenu a révélé la présence de trois produits de réaction : deux produits avec un rapport m/z égal à 341.2, correspondant au pic moléculaire du produit attendu avec un groupement Bpin et un troisième produit de rapport m/z égal à 467.3, correspondant au pic moléculaire du produit attendu avec deux groupements Bpin introduits. Seul le produit doublement borylé a pu être isolé, obtenu avec un très faible rendement de 5%. De plus, comme attendu, il a été possible de déduire grâce à l'analyse RMN ¹H que les groupements Bpin ont été introduits sur l'unité aromatique de l'imidazoisoindole **3a** sur les positions 6 et 8. Les deux autres produits n'ont pas pu être séparés l'un de l'autre (Schéma 95).

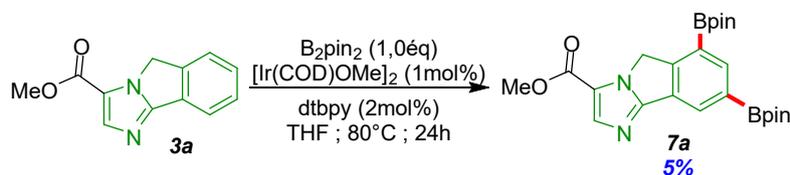


Schéma 95 : Seul imidazoisoindole **7a** isolé du premier essai de borylation

Lorsque la réaction a été répétée avec deux équivalents de B₂pin₂, le composé **7a** a été obtenu avec un rendement isolé de 18%, et un second produit, la molécule **7b**, a été isolée avec un rendement tout aussi modeste de 12% (Schéma 96).

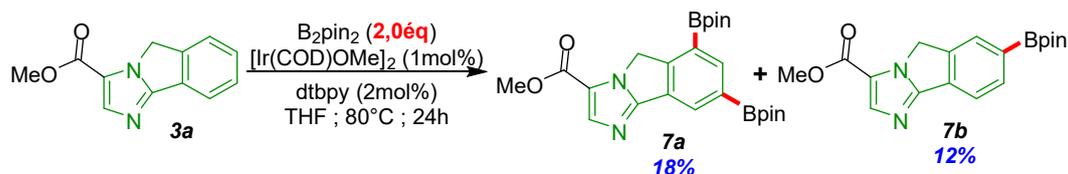
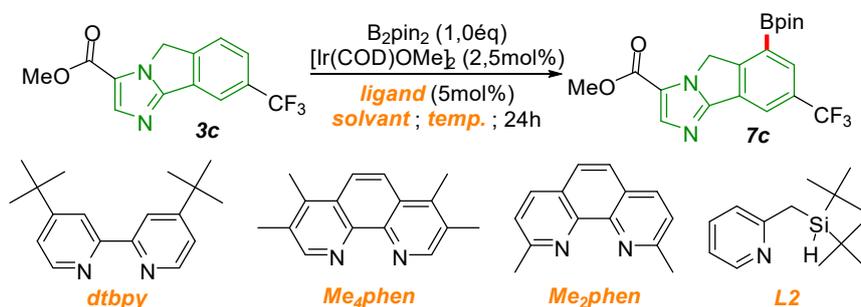


Schéma 96 : Effet du nombre d'équivalents en B₂pin₂ sur la réaction de borylation directe C—H irido-catalysée de l'imidazo[2,1-a]isoindole **3a**

Compte tenu de la complexité des mélanges des produits obtenus à partir de l'imidazoisoindole non fonctionnalisé sur l'unité aromatique, l'étude a été ensuite orientée sur l'imidazoisoindole **3c** trifluorométhylé en position 8, en vue d'orienter la borylation sélectivement en position 6 (voir Figure 18).



Entrée	Ligand	Solvant	Température	Rendement RMN*
1	dtbpy	THF	80°C	88%
2	Me ₄ phen	THF	80°C	39%
3	Me ₂ phen	THF	80°C	53%
4	L2	THF	80°C	18%
5	AsPh ₃	THF	80°C	4%
6	dtbpy	THF	80°C	92% (65% isolé) ^a
7	dtbpy	<i>n</i> -hexane	60°C	96% (73% isolé) ^{a,b}

Tableau 4 : Étude de l'optimisation de la borylation directe C(sp²)—H irido-catalysée de l'imidazoisoindole **3c**

* : rendement calculé par RMN ¹H avec le dibenzyléther comme étalon interne

^a : 1,1 équivalent de B₂pin₂ a été utilisé ; ^b : 12h de réaction au lieu de 24h

Le premier essai a donc été effectué dans les conditions standards de borylation de liaisons C(sp²)—H d'arènes et d'hétéroarènes, à savoir l'utilisation de [Ir(COD)OMe]₂ comme source d'iridium, le B₂pin₂ comme agent de borylation et dtbpy comme ligand (Tableau 4 ; Entrée 1). La réaction a été opérée dans le THF à 80°C pendant 24 heures. Dans ces conditions expérimentales, l'imidazoisoindole **7c** mono-borylée en position 6 a pu être obtenue avec un très bon rendement de 88%, calculé par RMN ¹H en utilisant le dibenzyléther (Bn₂O) comme référence interne.

Une première étude du ligand a ensuite été menée. Le Me₄phen a été testé (Tableau 4 ; Entrée 2) et le produit borylé a ainsi été obtenu avec un rendement de 39%. Ce résultat est surprenant puisque ce ligand, utilisé pour la première fois par l'équipe de Hartwig en 2012 pour la borylation d'éthers cycliques¹⁷⁶, a depuis montré une vraie efficacité pour la borylation d'arènes et d'hétéroarènes¹⁷⁷. En effet, les auteurs ont rapporté de meilleurs rendements qui peuvent s'expliquer par une rigidité plus importante de Me₄phen par rapport à dtbpy ainsi qu'une richesse électronique plus importante. Le ligand Me₂phen a permis l'obtention du produit borylé attendu avec un rendement de 53% (Tableau 4 ; Entrée 3).

176 Liskey C. W., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 30, 12422-12425.

177 Preshlock S. M., Ghaffari B., Maligres P. E., Krska S. W., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 20, 7572-7582.

Récemment, de nombreux ligands ont été développés, et notamment des ligands anioniques de type LX avec une partie pyridine (ou des analogues) et une partie silylée pour permettre la fonctionnalisation de liaisons C(sp²)—H et C(sp³)—H. Les travaux de Smith et de Maleczka ont montré de bons rendements lors de leurs travaux sur la borylation d'amide en présence du ligand **L2**¹⁷⁸. L'utilisation de ce ligand pour la borylation directe C(sp²)—H de l'imidazoisoindole **3c** (Tableau 4 ; Entrée 4) a permis d'obtenir la molécule **7c** avec un rendement faible de 18%. Cet essai sera réitéré sur l'analogue imidazoisoindole **3p** portant une fonction N,N-diméthylamide à la place de la fonction ester afin d'étudier la possibilité d'une borylation C(sp³)—H de l'un de ces méthyles en présence de ce ligand, qui est une de ces principales caractéristiques (Schéma 97).

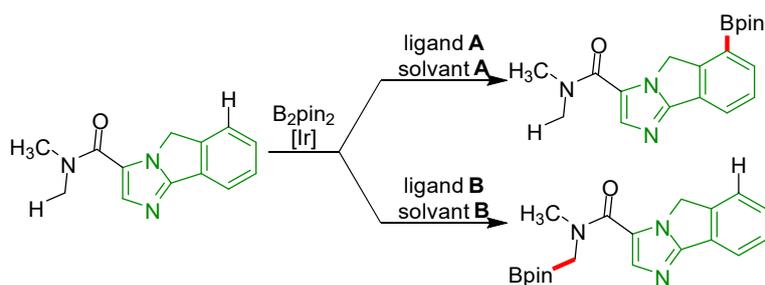


Schéma 97 : Idée de borylation directe orthogonale C(sp²)—H vs C(sp³)—H sur l'imidazoisoindole-carboxamide **3p**

Par la suite, le ligand AsPh₃ a également été testé (Tableau 4 ; Entrée 5). Les travaux d'Ito et d'Ishiyama ont montré qu'il était possible grâce à ce ligand d'effectuer une *ortho*-borylation d'hétérocycles dirigée par une fonction carbonyle, ester ou amide¹⁷³ (voir Schéma 91). Dans le cadre de l'imidazo[2,1-*a*]isoindole-3-carboxylate, le site ciblé pour une borylation avec un tel ligand est le site **A**, correspondant à la liaison C_{4im}(sp²)—H. Toutefois, ce ligand s'est montré peu efficace pour la borylation de l'imidazoisoindole **3c** et aucun phénomène d'*ortho*-borylation n'a été observé, la réaction de borylation avec ce ligand conduisant à l'imidazoisoindole borylé **7c** à l'instar des autres ligands.

L'augmentation de l'équivalence en B₂pin₂ de 1,0 équivalent à 1,1 équivalent a permis l'augmentation du rendement à 92%. La molécule **7c** a pu être purifiée sur gel de silice avec un rendement isolé de 65% (Tableau 4 ; Entrée 6).

Suite à cette première étude de ligand, les travaux se sont tournés vers le rôle du solvant. De nombreuses études ont été réalisées dans le THF mais également dans le *n*-hexane. De ce fait, la réaction de borylation directe de l'imidazoisoindole a été effectuée dans le *n*-hexane à une température de 60°C (Tableau 4 ; Entrée 7). Il a été observé qu'un temps de réaction réduit de 24 à 12 heures était suffisant pour obtenir l'imidazoisoindole borylé avec un très bon rendement RMN de 96%. La purification sur gel de silice a ensuite permis d'obtenir le produit borylé avec un rendement isolé de 73%.

En parallèle de ces travaux d'optimisation, un premier test de borylation irido-catalysée a été effectué sur l'imidazoisoindole **3b**, avec un atome de fluor sur l'atome de carbone en position

178 Dannatt J. E., Yadav A., Smith M. R. III, Maleczka R. E. Jr. *Tetrahedron* **2022**, 109, 132578, 1-11.

8. Deux régioisomères **7d** et **7e** ont été isolés et purifiés avec des rendements respectifs de 50 et 23%, montrant que l'atome de fluor seul n'est pas assez volumineux pour discriminer entièrement un site de fonctionnalisation. La borylation se fait tout de même majoritairement sur le carbone en position 6 avec un ratio de sélectivité proche de 2:1 (Schéma 98).

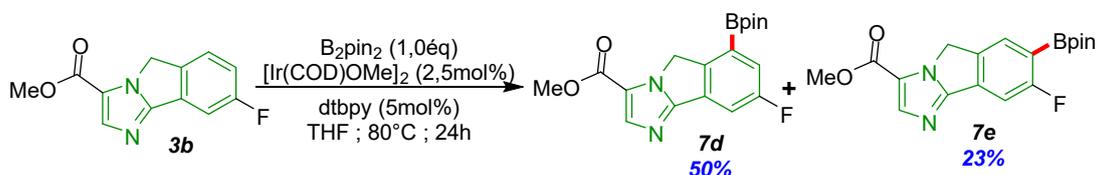


Schéma 98 : Premier essai de la réaction de borylation C—H de l'imidazo[2,1-a]isoindole **3b** sous catalyse iridiée

Pour conclure sur ces résultats préliminaires, une méthodologie de borylation C—H irido-catalysée a été réalisée sur trois imidazo[2,1-a]isoindoles avec de très bons rendements et une régiosélectivité totale lorsque ce motif possède des substituants en position 8, notamment en présence d'un groupement encombrant tel que le substituant trifluorométhyle. Ces premiers essais permettront de développer de nouveaux projets sur de nouvelles méthodologies pour fonctionnaliser de façon tardive ces hétérocycles tricycliques qui sont des plateformes moléculaires très intéressantes aussi bien en termes de réactivité de liaisons C—H qu'en termes d'applications avec la synthèse de substrats potentiellement biologiquement actifs.

4/ B.2) Étude de la réaction de Suzuki-Miyaura appliquée aux imidazoisoindoles borylés

Afin d'illustrer la versatilité de la fonction Bpin, des premiers essais de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura ont été menés^{179,180,181,182}. Le composé organoboré **7c** a été testé en présence du 4-bromoanisole dans les conditions décrites dans le Schéma 99, permettant l'obtention du composé **8a** avec un rendement de 65% après purification. Lors de cette réaction, un second produit est apparu sous forme de traces qui, après analyse, correspond à l'activation de la liaison C(sp³)—H en position benzylique. Ce résultat n'est pas surprenant au vu des résultats obtenus et décrits dans le chapitre 3, correspondant à une activation C(sp³)—H.

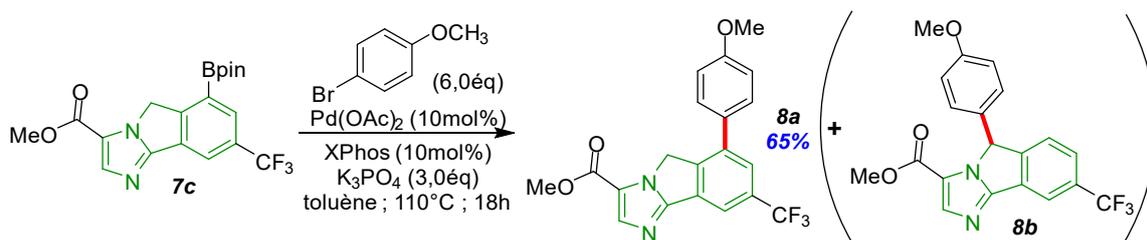


Schéma 99 : Premier essai de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura de l'imidazo[2,1-a]isoindole trifluorométhylé en position 8 et borylé en position 6 **7c** sous catalyse palladiée

179 Imao D., Glasspole B. W., Laberge V. S., Crudden C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14, 5024-5025.

180 Ohmura T., Awano T., Sugimoto M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 38, 13191-13193.

181 Sandrock D. L., Jean-Gérard L., Chen C., Dreher S. D., Molander G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 48, 17108-17110.

182 Awano T., Ohmura T., Sugimoto M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 51, 20738-20741.

Dans un contexte éco-compatible et de chimie verte, un essai de réaction de borylation directe C(sp²)—H suivie de la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura a été réalisée. En effet, cela permettra d'éviter de purifier et d'isoler le composé organoboré, permettant une économie en termes de temps et de solvant. Ce premier test séquentiel a été réalisé sur l'imidazoisoindole **3c** et a permis l'obtention du composé **8a** avec un rendement sur les deux étapes de 57%. Si l'on compare ce dernier rendement obtenu au rendement global des deux réactions successives, celui-ci est similaire (≈ 57%). Le produit issu de l'arylation directe de la liaison C(sp³)—H **8b** est également observé à l'état de traces (Schéma 100).

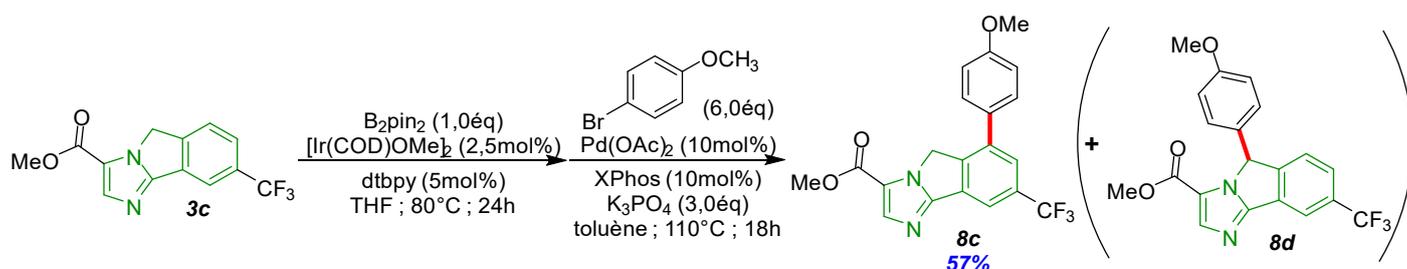


Schéma 100 : Borylation et couplage de Suzuki en réactions séquentielles à partir de l'imidazoisoindole **3c**

Suite à ce premier résultat très encourageant, la réaction de Suzuki-Miyaura a également été testée sur l'imidazoisoindole borylé **7d**, ce qui a conduit à l'obtention de la molécule **8c** avec un bon rendement de 62% après purification sur gel de silice (Schéma 101).

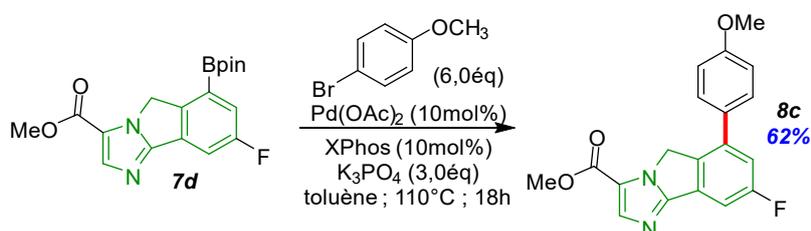


Schéma 101 : Premier essai de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura de l'imidazo[2,1-a]isoindole fluoré en position 8 et borylé en position 6 **7d** sous catalyse palladiée

Un essai de réaction de borylation directe C(sp²)—H suivie du couplage de Suzuki-Miyaura a également été réalisé, permettant l'obtention des deux composés **8c** et **8d** avec des rendements respectifs de 48 et 15%. Pour ce qui concerne le composé **8a**, le rendement obtenu sur les deux réactions séquentielles est supérieur au rendement global obtenu sur les deux étapes successives qui est de 31% (Schéma 102).

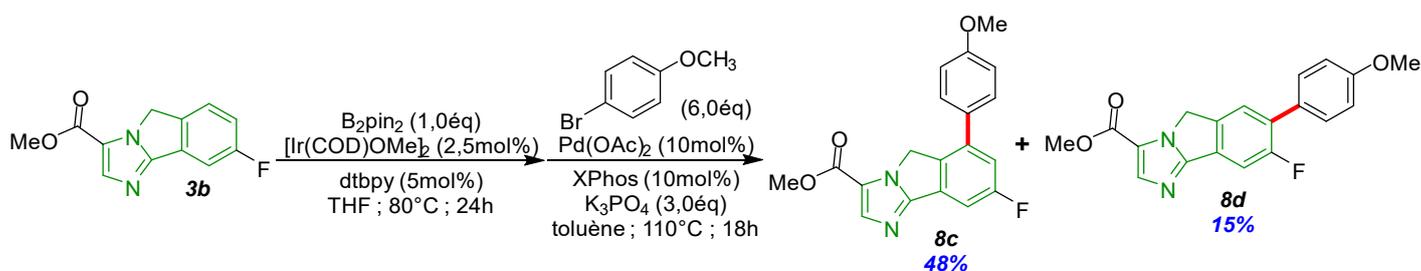


Schéma 102 : Test de réactions de borylation et couplage de Suzuki sans purification intermédiaire

4/ C) Conclusion et perspectives

La borylation directe irido-catalysée est un outil très puissant pour la synthèse organique. La réaction de borylation C—H ainsi que la versatilité de la liaison C—B offre un large panel de substrats en termes de diversité fonctionnelle et de façon tardive.

Dans le cas des motifs imidazo[2,1-a]isoindoles, qui sont des plateformes moléculaires d'intérêt en chimie médicinale, les premiers résultats obtenus sont très encourageants, en termes de rendements et de régiosélectivité pour le composé **3c**. De plus, cette méthodologie permet d'accéder à des sites de fonctionnalisation complémentaires de ceux obtenus sous catalyse palladiée (Figure 19). Ces résultats innovants permettent de mettre en lumière la faisabilité de fonctionnaliser un hétérocycle complexe "sur-mesure" selon le métal de transition utilisé, ce qui reste actuellement un domaine très étudié afin d'accéder à de grandes diversités moléculaires de façon tardive et spécifique.

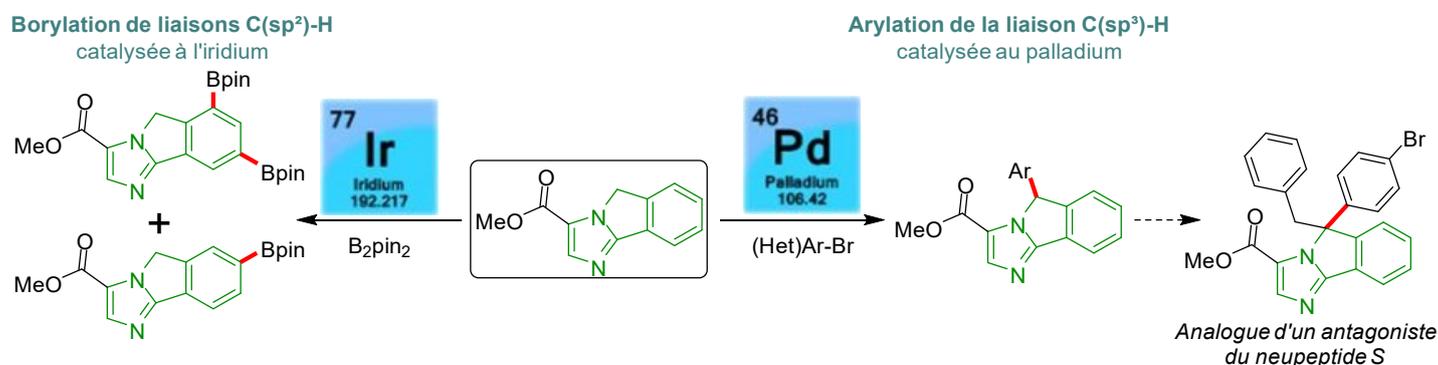


Figure 19 : Méthodologies orthogonales de fonctionnalisation tardive d'imidazo[2,1-a]isoindoles développées autour de deux différents métaux de transition

Ces résultats préliminaires permettent une bonne régiosélectivité lorsqu'un substituant volumineux tel que le groupement trifluorométhyle se trouve en position 8 de l'imidazoisoindole et la borylation directe de la liaison C(sp²)-H se fait en position C6-H uniquement. Cependant, lorsque le substituant est plus petit, tel que l'atome de fluor, deux régioisomères sont obtenus et le régioisomère où la position est la moins encombrée reste le régioisomère majoritaire (Figure 20).

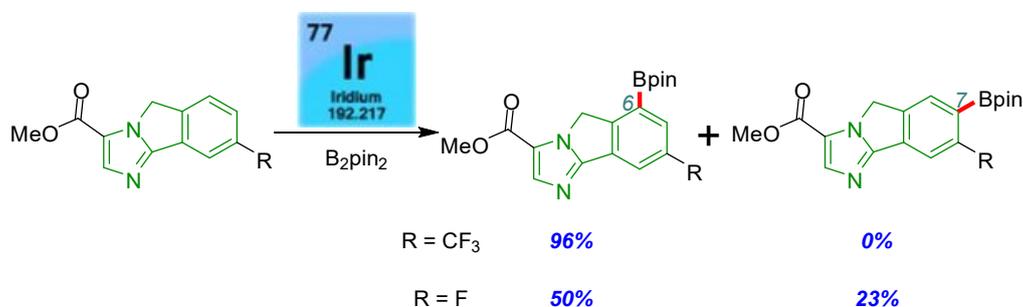


Figure 20 : Résultats préliminaires de borylation directe d'imidazo[2,1-a]isoindoles régiosélective grâce à la présence d'un groupement fonctionnel encombrant en position 8

Dans ce chapitre, après quelques essais préliminaires, il a été démontré qu'il était possible de développer une stratégie de borylation directe irido-catalysée de façon efficace avec de très bons rendements et mettre à profit la réactivité de ces composés organoborés dans la réaction de Suzuki-Miyaura pallado-catalysée avec de très bons rendements allant jusqu'à 65%. Néanmoins, il est important de préciser que par manque de temps, il n'a pas été possible de moduler les conditions expérimentales sur cette deuxième réaction ainsi que sur le développement de la réaction séquentielle borylation directe C—H irido-catalysée / couplage de Suzuki-Miyaura pallado-catalysée. Aussi, il sera nécessaire d'envisager, dans le cadre de ce projet, une nouvelle phase d'optimisation pour améliorer la régiosélectivité et la réactivité, en modulant la nature des ligands ainsi que la stœchiométrie de ces derniers, les différentes sources de métaux de transition, les solvants et la température.

Les perspectives pour ce projet sont nombreuses. Dans un premier temps, concernant plus spécifiquement la famille des imidazo[2,1-*a*]isoindoles, il sera nécessaire de compléter cette première étude, même si ces premiers résultats offrent de très bons résultats en terme de rendements. Nous pouvons citer par exemple une modulation des ligands, à savoir l'utilisation de ligands phosphines électro-appauvries pouvant influencer la régiosélectivité et une potentielle *ortho*-borylation sur le noyau imidazole possible par coordination de l'oxygène de la fonction ester au complexe iridium. L'imidazoisoindole analogue amide sera également testé afin d'établir une étude relation structure/régiosélectivité de borylation C—H. Une modulation du groupement R' permettra également de comprendre quels sont les facteurs qui régissent la régiosélectivité de la réaction tout en variant la nature des ligands utilisés (Figure 21).

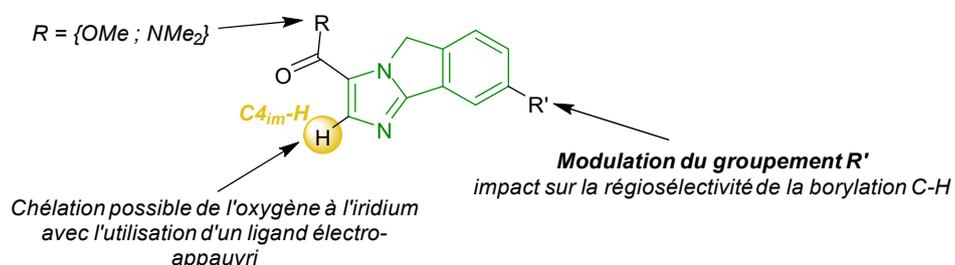


Figure 21 : Perspectives pour la borylation directe C(sp²)—H de l'imidazo[2,1-*a*]isoindole

Il sera également important de montrer la versatilité des liaisons C—B sur les imidazoisoindoles, même si une première étude de réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura laisse prédire la faisabilité d'envisager l'introduction de multiples fonctions. À l'heure actuelle, des premiers essais ont été effectués pour montrer la faisabilité d'introduire un motif phényle radiomarqué au deutérium, ce qui pourrait être une avancée majeure dans la fonctionnalisation tardive de plateformes hétérocycliques présentes dans des molécules biologiquement actives. D'autres réactions seront également testées afin d'introduire une diversité fonctionnelle étendue, comme le montre le Schéma 103.

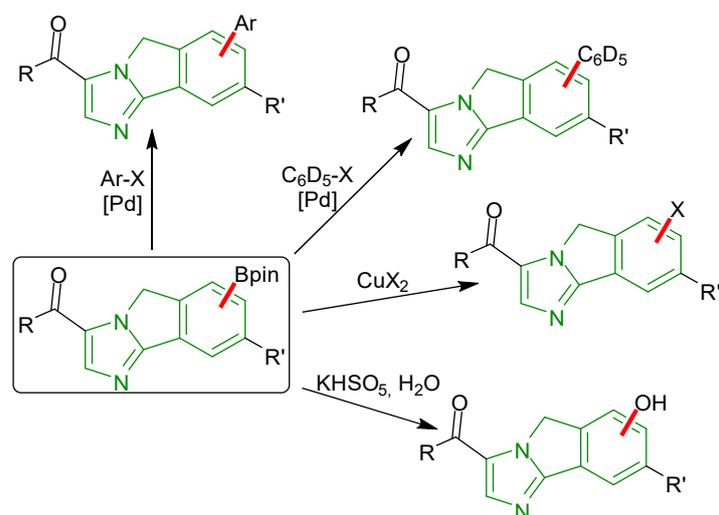


Schéma 103 : Exemples illustrant la diversité fonctionnelle possible à partir d'un imidazoindole borylé

Par la suite, il sera question d'étendre la méthodologie sur d'autres motifs imidazoindoles, aussi bien de la famille des **[2,1-a]** que des **[5,1-a]**, diversement substitués et de développer des réactions orthogonales sur ces substrats en variant les conditions opératoires et plus principalement la nature du ligand et celle du solvant comme cela a pu être décrit dans le cas du toluène¹⁸³, par exemple (Schéma 104). Ces travaux suggèrent l'emploi d'un ligand de type L₂ tels que les bipyridines ou les phénantroliés, pour la voie A ; et l'emploi d'un ligand de type LX avec notamment la présence d'une fonction hydrosilane, tel que le ligand **L2** testé lors de l'étude de l'optimisation des conditions de borylation directe C(sp²)—H irido-catalysée de l'imidazoindole **3c** (voir *Tableau 4 ; Entrée 4*), pour la voie B.

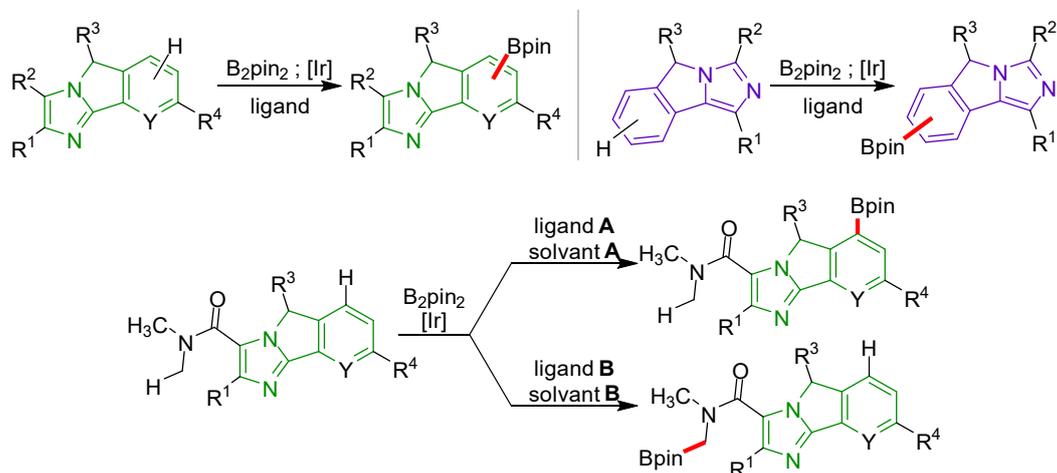


Schéma 104 : Autres perspectives de poursuite d'études sur la borylation des imidazoindoles

183 Larsen M. A., Wilson C. V., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 26, 8633-8643.

Conclusion générale

En ce XXI^{ème} siècle, l'objectif du chimiste est de constamment repousser les limites des stratégies de synthèse en développant de nouvelles méthodologies toujours plus efficaces, plus simples et plus économes, en corrélation avec les principes et les challenges apportés par le concept de chimie verte. Dans ce contexte, la fonctionnalisation directe métallo-catalysée de liaisons C—H constitue l'un des outils les plus puissants pour construire et/ou fonctionnaliser des molécules simples mais aussi des édifices moléculaires de plus en plus complexes présentant une grande diversité de liaisons C—H d'une part. D'autre part, cette stratégie synthétique s'inscrit dans les besoins actuels d'ouverture de l'espace chimique de façon orthogonale. Pour ce faire, il est possible d'utiliser une large palette d'outils disponibles, à savoir les métaux de transition qui offrent des mécanismes d'activation différents, et de trouver l'adéquation entre les propriétés intrinsèques du métal de transition et des ligands associés ainsi que la liaison C—H à fonctionnaliser en prenant compte de ses propriétés électroniques (acidité et HOMO) et stériques. L'orthogonalité de la fonctionnalisation peut également tirer parti des fonctions chimiques ou les hétéroéléments présents sur l'édifice.

Notre laboratoire s'intéresse depuis de nombreuses années à contrôler la régiosélectivité des réactions de fonctionnalisation directe afin de développer des méthodologies de synthèse orthogonales de différents sites moléculaires. Des travaux ont été développés sur des 1,3-diazole-4-carboxylates et l'enjeu de cette thèse a donc été de bénéficier et d'élargir nos compétences et nos connaissances à des plateformes plus complexes et qui sont présentes dans des molécules d'intérêt biologique : le motif imidazoisoindole.

L'imidazoisoindole, hétérocycle composé d'un noyau imidazole (présent dans de nombreuses molécules du vivant) et d'un noyau isoindole, regroupe deux plateformes hétérocycliques utilisées en chimie pharmaceutique. Plusieurs équipes ont reporté différents imidazoisoindoles avec des propriétés biologiquement actives très intéressantes mais malgré cela, ce motif reste très peu étudié, et aucune méthodologie de post-fonctionnalisation de ces structures n'a été développée à l'heure actuelle. La diversité de ses liaisons C—H et surtout la diversité des propriétés de celles-ci représentent un vrai défi pour les chimistes afin d'activer spécifiquement une liaison C—H parmi toutes celles possibles, où les différents outils méthodologiques disponibles permettent le développement de méthodologies orthogonales métallo-catalysées par fonctionnalisation tardive. Fort de l'expérience du laboratoire sur la fonctionnalisation orthogonale des 1,3-diazole-4-carboxylates, les imidazoisoindoles ont pu être synthétisés par réaction d'arylation C—H intramoléculaire pallado-catalysée, dont la méthodologie avait fait l'objet de deux publications^{46,83}. Au cours de ce premier projet, cette méthodologie a permis d'élaborer de nouveaux substrats portant divers substituants et cela a mis en évidence la robustesse de la méthodologie développée au sein de notre groupe ainsi que la montée en échelle (Figure 22).

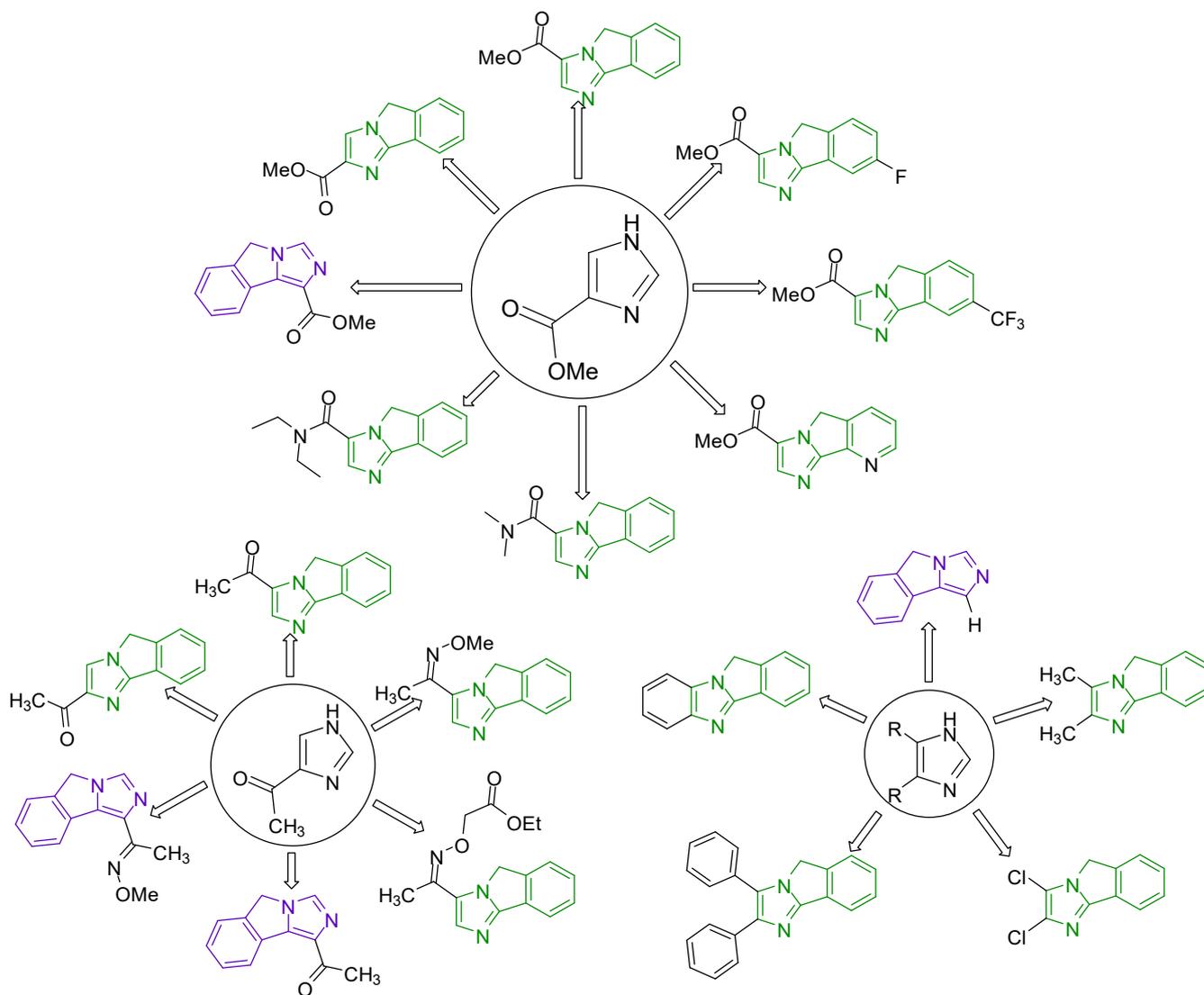


Figure 22 : Librairie d'imidazoisoindoles obtenus à partir de l'imidazole-4-carboxylate de méthyle, du 4-acétylimidazole et d'imidazoles 4,5-disubstitués

Une première méthodologie de fonctionnalisation tardive a été développée au cours du deuxième projet, tirant profit de la liaison $C2_{im}(sp^2)-H$, libre uniquement chez les imidazo[5,1-*a*]isoindoles. À l'instar de ce qui a déjà été décrit dans la littérature concernant les 1,3-diazoles, une catalyse coopérative palladium/cuivre a permis, via un mode d'activation de type MDnC, de fonctionnaliser spécifiquement en position 3 de ces imidazo[5,1-*a*]isoindoles, proposant ainsi une nouvelle famille de molécules de type 3-(hétéro)aryl-5*H*-imidazo[5,1-*a*]isoindoles. L'exemplification menée a permis la synthèse de 16 molécules de cette famille avec des rendements allant de 25 à 76% (Schéma 105).

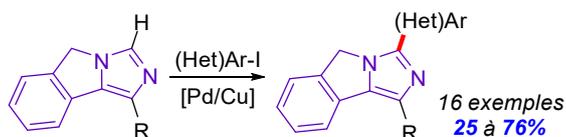
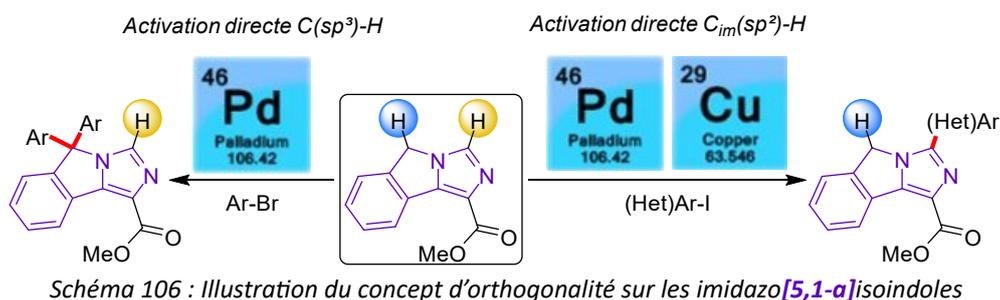
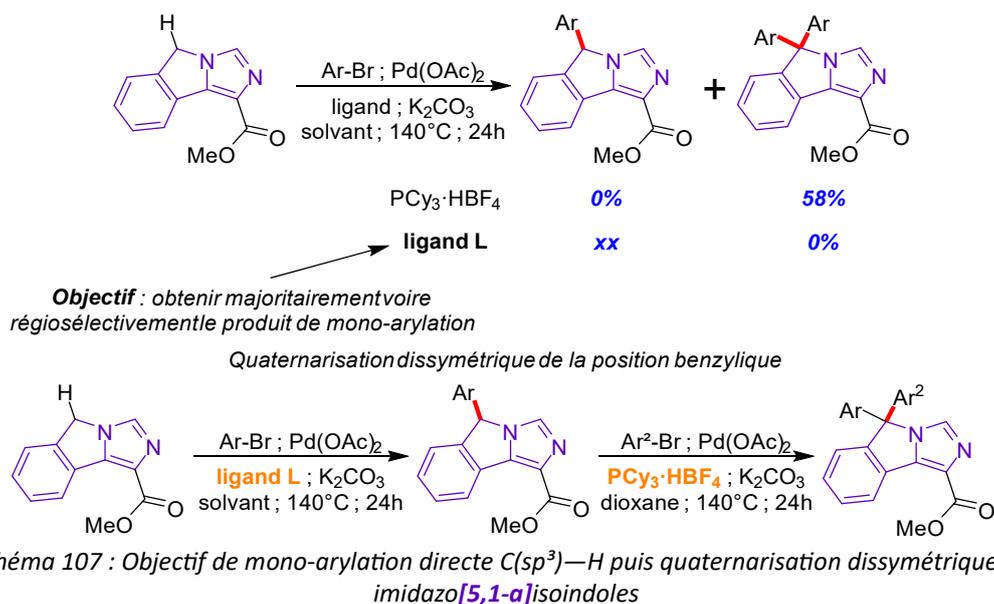


Schéma 105 : Réaction d'arylation directe $C(sp^2)-H$ d'imidazo[5,1-*a*]isoindoles sous catalyse coopérative Pd(0)/Cu(I)

La troisième partie de ce projet s'est intéressée à la liaison C(sp³)—H faisant la jonction entre la partie imidazole et la partie benzénique de l'imidazoisoindole. Comparable à une position benzylique, cette position possède des propriétés acides intéressantes pour une fonctionnalisation directe par activation C—H pallado-catalysée. L'étude de la bibliographie a montré qu'une base forte, souvent une base amidure ou alcoolate, permet une activation C(sp³)—H via le mode d'activation DCCP (*Deprotonative Cross-Coupling Process*). La méthodologie mise au point à l'issue de ces travaux met en avant une base inédite pour ce type d'activation C(sp³)—H qu'est le carbonate de potassium et permet la fonctionnalisation directe de la liaison C(sp³)—H des imidazo[5,1-a]isoindoles. Le produit de diarylation a été obtenu, ce qui montre qu'il est possible sur ce substrat de contrôler la régiosélectivité de fonctionnalisation en fonction du système catalytique utilisé, et donc un mode d'activation différent (Schéma 106).



Les perspectives pour ce projet seront de tester des bases plus fortes telles que des amidures, principalement utilisées par Walsh^{105,107,111,118}, ou des alcoolates, comme décrit par Huang¹²⁴ pour l'arylation du fluorène, afin de pouvoir améliorer les rendements ainsi que de pouvoir élargir les groupements aryles et permettre une exemplification plus importante. Ainsi, une étude de la base sera donc envisagée mais également d'autres paramètres seront évalués comme la nature du solvant et des ligands. L'objectif à terme sera de maîtriser la réactivité du site de fonctionnalisation C(sp³)—H afin d'obtenir au choix le produit de mono- ou de diarylation selon les conditions réactionnelles utilisées, dans l'objectif final d'obtenir des carbones quaternaires portant des groupements aryles différents (Schéma 107).



Bien que les conditions réactionnelles trouvées pour la diarylation $C(sp^3)-H$ des imidazo[5,1-*a*]isoindoles n'ont pas permis une large exemplification, celles-ci ont permis l'arylation directe $C(sp^3)-H$ des imidazo[2,1-*a*]isoindoles. Cette méthodologie de fonctionnalisation directe pallado-catalysée a permis l'obtention de façon sélective du composé issu de la mono-arylation de la liaison $C(sp^3)-H$ des imidazo[2,1-*a*]isoindoles et cette méthodologie a conduit à la synthèse de 26 molécules de la famille des 5-(hétéro)aryl-5*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindoles avec des rendements allant de 43 à 95%. Cette méthodologie redouble d'intérêt car elle est totalement régiosélective et cela a été démontré sur le composé **3m** qui présentait deux sites compétitifs, à savoir la liaison $C5_{im}-H$, hautement réactive sous catalyse palladiée, et la liaison $C(sp^3)-H$ (Schéma 108).

De plus, cette méthodologie a été valorisée par la synthèse de la molécule **5k**, analogue d'un inhibiteur du neuropeptide S décrit par Trotter⁶⁴ et offre ainsi une nouvelle voie d'accès à ces composés. Ainsi, une fonctionnalisation tardive pallado-catalysée à partir d'une seule et unique plateforme imidazoisoindole peut permettre de réaliser des études de relation structure/activité plus rapidement en comparaison aux méthodes de synthèse par condensation (Schéma 108).

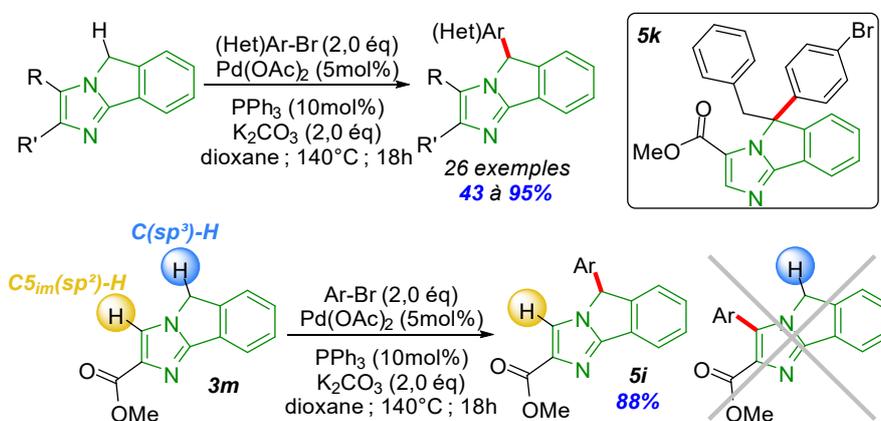


Schéma 108 : Application de la méthodologie d'arylation directe $C(sp^3)-H$ aux imidazo[2,1-*a*]isoindoles amenant une voie de synthèse simplifiée pour la synthèse d'analogues de molécules biologiquement actives (**5k**) et illustration de la compétitivité $C5_{im}(sp^2)-H$ vs $C(sp^3)-H$ avec l'arylation directe de l'imidazoisoindole **3m**

Les perspectives de travail résident dans l'étude mécanistique de cette réaction pour les différents régioisomères. L'emploi de la base carbonatée K_2CO_3 dans le dioxane laisse présager un mécanisme de type MDC (Métallation-Déprotonation Concerté). Pour écarter la possibilité d'un mécanisme de métallation-déprotonation de type carbanionique, il serait intéressant de connaître l'ordre de grandeur du pK_A de cette liaison $C(sp^3)-H$ benzylique. Une alkylation de cette position en présence du chlorure de benzyle et différentes bases permettrait de savoir si dans ces conditions un mécanisme de type carbanionique ou MDC a lieu. De plus, la synthèse d'analogues deutérés permettrait de comprendre et de déterminer l'étape cinétiquement déterminante de cette méthodologie.

La quatrième partie de ce projet a introduit le concept de borylation irido-catalysée. Cet outil méthodologique, particulièrement puissant pour la fonctionnalisation $C-H$ et la formation de liaisons $C-B$ pouvant par la suite conduire à une très grande variété d'autres liaisons ($C-C$, $C-N$, $C-O$, $C-X$, etc) ou même faire partie intégrante de molécules intéressantes d'un point de vue

pharmaceutique. L'état de l'art sur ce sujet montre que la régiosélectivité de la borylation est grandement régie par les effets stériques surtout dans les séries benzéniques, alors qu'en série hétérocyclique, les effets électroniques peuvent influencer la régiosélectivité. Comme ce qui aurait pu être attendu au regard de leurs structures, la borylation s'effectue sélectivement sur la partie benzénique des imidazoisoindoles. Suite à ces résultats préliminaires, il en ressort des informations importantes et une cartographie des sites sensibles à la borylation sur les imidazo[2,1-a]isoindoles peut être proposée (Schéma 109).

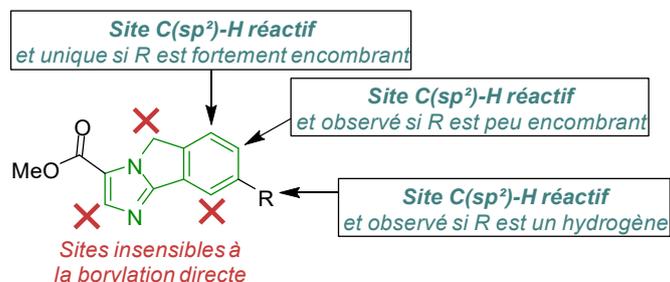


Schéma 109 : Cartographie proposée pour la borylation directe $C(sp^2)$ -H des imidazo[2,1-a]isoindoles

Ce projet préliminaire a ainsi permis de synthétiser et de caractériser cinq imidazo[2,1-a]isoindoles mono- ou di-borylés, avec des rendements allant de 12 à 96%. Un premier essai de réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura à partir des organoborés a permis la synthèse de 2 nouveaux produits de couplage avec de bons rendements de 62 et 65%. Ensuite l'étude de ces deux réactions séquentielles de borylation C-H irido-catalysée suivie de la réaction de couplage croisé pallado-catalysée sans purification du composé organoboré intermédiaire a permis l'obtention de rendements similaires ou améliorés en comparaison au rendement global allant de 48 à 57% sur les deux étapes de borylation et de couplage (Schéma 110).

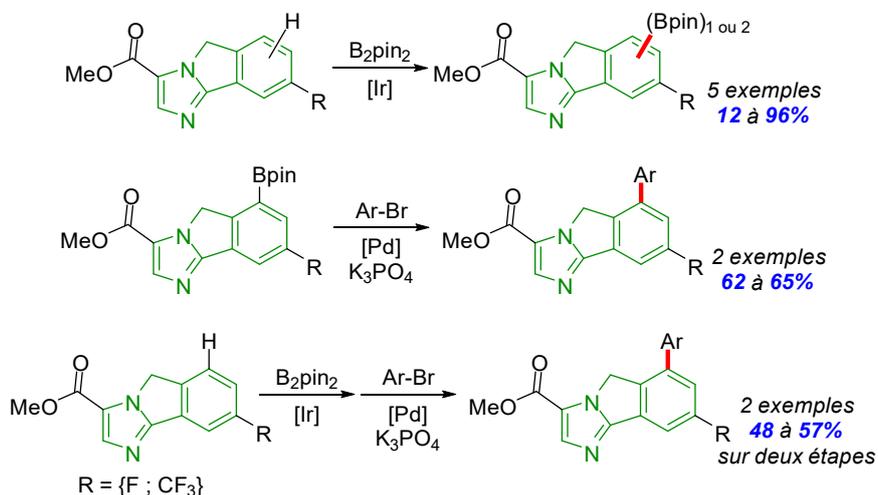
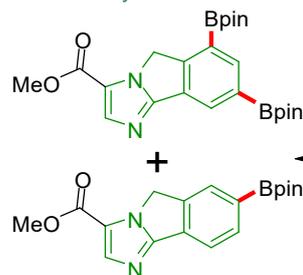


Schéma 110 : Résultats préliminaires obtenus de la réaction de borylation directe $C(sp^2)$ -H irido-catalysée d'imidazo[2,1-a]isoindoles, de couplage de Suzuki-Miyaura pallado-catalysé à partir des dérivés borylés et résultats préliminaires de réaction séquentielle de borylation puis couplage de Suzuki-Miyaura sans purification intermédiaire

Ici, un nouvel exemple d'orthogonalité a pu être mis en évidence sur le motif imidazo[2,1-a]isoindole. En effet, la position $C(sp^3)$ -H peut être arylée sous catalyse au palladium alors que les liaisons $C(sp^2)$ -H peuvent être fonctionnalisées sous catalyse à l'iridium.

Borylation de liaisons C(sp²)-H
catalysée à l'iridium



Arylation de la liaison C(sp³)-H
catalysée au palladium

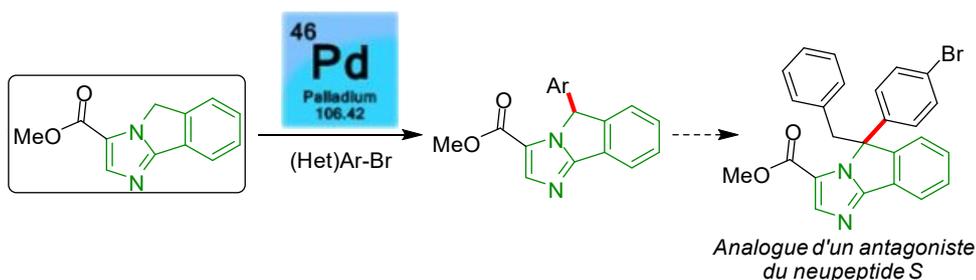


Figure 23 : Illustration du concept d'orthogonalité sur les imidazo[2,1-a]isoindoles

Les perspectives sur ce projet sont nombreuses et ambitieuses. L'objectif va être de pouvoir fonctionnaliser chacun des sites sensibles à la borylation avec de très hautes sélectivités et termes de régiosélectivité et d'énantiosélectivité. Pour ce faire, nous souhaitons mettre à profit les fonctions chimiques et/ou les hétéroatomes présents en développant des modes de métallation *ortho*-dirigés, en déportant la métallation via la synthèse de ligands bifonctionnels qui peuvent être ancrés au substrat par liaison covalente (temporaire) ou par liaison non covalente telles que des liaisons hydrogène ou par coordination métallique¹⁶⁹. Ainsi, nous souhaitons repousser les frontières de l'espace chimique de fonctionnalisation pour permettre une grande diversité fonctionnelle et permettre l'élaboration de bibliothèques de molécules à partir d'un seul et unique squelette carboné à haut potentiel en termes de réactivité, de diversité des liaisons C—H présentes et d'activité biologique potentielle.

Bibliographie

- [1] Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489.
- [2] Carsten B., He F., Jung Son H., Xu T., Yu L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 3, 1493-1528.
- [3] Chemler S. R., Trauner D., Danishefsky S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544-4568.
- [4] Gol'dshleger N. F., Tyabin M. B., Shilov A. E., Shteinman A. A. *Zhurnal Fizicheskoi Khimii* **1969**, 43, 2174-2175.
- [5] Periana R. A., Taube D. J., Gamble S., Taube H., Satoh T., Fujii H. *Science* **1998**, 280, 5363, 560-564.
- [6] Chen X., Engle K. M., Wang D.-H., Yu J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 28, 5094-5115.
- [7] Gutekunst W. R., Baran P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4, 1976-1991.
- [8] Chen D. Y.-K., Youn S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 31, 9452-9474.
- [9] Davies H. M. L., Morton D. J. *Org. Chem.* **2016**, 81, 2, 343-350.
- [10] Dalton T., Faber T., Glorius F. *ACS Central Science* **2021**, 7, 2, 245-261.
- [11] Rogge T., Kaplaneris N., Chatani N., Kim J., Chang S., Punji B., Schafer L. L., Musaev D. G., Wencel-Delord J., Roberts C. A., Sarpong R., Wilson Z. E., Brimble M. A., Johansson M. J., Ackermann L. *Nature Reviews Methods Primers* **2021**, 1, 1, 43-73.
- [12] de Jesus R., Hiesinger K., van Gemmeren M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, 45, 1-21.
- [13] Zhao B., Prabagar B., Shi Z. *Chem* **2021**, 7, 10, 2585-2634.
- [14] Rodríguez N., Goossen L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 10, 5030-5048.
- [15] Arshadi S., Ebrahimiasl S., Hosseinian A., Monfared A., Vessally E. *RSC Adv.* **2019**, 9, 16, 8964-8976.
- [16] Laudadio G., Palkowitz M. D., el-Hayek Ewing T., Baran P. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, 13, 9, 1413-1420.
- [17] Funes-Ardoiz I., Maseras F. *ACS Catal.* **2018**, 8, 2, 1161-1172.
- [18] Li Z., Ma L., Xu J., Kong L., Wu X., Yao H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3763-3765.
- [19] Gulzar N., Schweitzer-Chaput B., Klussmann M. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 9, 2778-2796.
- [20] Yang Y., Lan J., You J. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13, 8787-8863.
- [21] Roudesly F., Oble J., Poli G. *J. Mol. Cat. A : Chem.* **2017**, 426, 275-296.
- [22] Ackermann L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315-1345.
- [23] Campeau L.-C., Fagnou K. *Chem. Commun.* **2006**, 12, 1253-1264.
- [24] Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581-590.
- [25] Pascual S., de Mendoza P., Braga A. A. C., Masreas F., Echavarren A. M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6021-6029.
- [26] Lafrance M., Rowley C. N., Woo T. K., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754-8756.
- [27] Garcia-Cuadrado D., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880-6886.
- [28] Gorelsky S. I., Lapointe D., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848-10849.
- [29] Priego J., Gutiérrez S., Ferritto R., Broughton H. B. *Synlett* **2007**, 19, 2957-2960.
- [30] Gorelsky S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 1, 153-164.
- [31] Song G., Su Y., Gong X., Han K., Li X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 8, 1968-1971.
- [32] Roudesly F., Veiros L. F., Oble J., Poli G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 8, 2346-2350.
- [33] Gandon V., Hoarau C. *Org. Chem.* **2021**, 86, 1769-1778.
- [34] Meyer C., Schepmann D., Yanagisawa S., Yamaguchi J., Itami K., Wünsch B. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 30, 5972-5979.
- [35] Kerru N., Gummidil L., Maddila S., Kumar Gangu K., Jonnalagadda S. B. *Molecules* **2020**, 25, 8, 1909-1950.
- [36] Kabir E., Uzzaman M. *Results in Chem.* **2022**, 4, 100606, 1-11.
- [37] Karthikeyan S., Grishina M., Kandasamy S., Mangaiyarkarasi R., Ramamoorthi A., Chinnathambi S., Pandian G. N., John Kennedy L. *J. Biomol Struct. Dyn.* **2023**, 41, 23, 14599-14619.
- [38] Théveau L., Schneider C., Fruit C., Hoarau C. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, 8, 20, 3183-3194.
- [39] Bheeter C. B., Chen L., Soulé J.-F., Doucet H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 7, 2005-2049.
- [40] Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. *Tetrahedron* **2016**, 72, 15, 1795-1837.
- [41] Murakami K., Yamada S., Kaneda T., Itami K. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13, 9302-9332.
- [42] Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2, 467-473.
- [43] Kondo Y., Komine T., Sakamoto T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 20, 3111-3113.
- [44] Bellina F., Cauteruccio S., di Fiore A., Marchetti C., Rossi R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 26, 6060-6072.
- [45] Strotman N. A., Chobanian H. R., Guo Y., Wilson J. E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 16, 3578-3581.
- [46] Fripiat S., Peresson A., Perse T., Ramondenc Y., Schneider C., Querolle O., Angibaud P., Poncelet V., Meerpoel L., Levacher V., Bischoff L., Baudequin C., Hoarau C. *Synlett* **2020**, 31, 10, 1015-1021.
- [47] Piou T., Slutskyy Y., Kevin N. J., Sun Z., Xiao D., Kong J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1996-2001.

- [48] Hoarau C., du Fou de Kerdaniel A., Bracq N., Grandclaudon P., Couture A., Marsais F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 49, 8573-8577.
- [49] Martin T., Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 13, 2909-2912.
- [50] Verrier C., Hoarau C., Marsais F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4, 647-650.
- [51] Wipf P., Venkatraman S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 19, 6517-6522.
- [52] Nishida A., Fuwa M., Fujikawa Y., Nakahata E., Furuno A., Nakagawa M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 33, 5983-5986.
- [53] Surry D. S., Buchwald S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27-50.
- [54] Lafrance M., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 51, 16496-16497.
- [55] Théveau L., Verrier C., Lassalas P., Martin T., Dupas G., Querolle O., van Hijfte L., Marsais F., Hoarau C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450-14463.
- [56] Théveau L., Querolle O., Dupas G., Hoarau C. *Tetrahedron* **2013**, 69, 22, 4375-4380.
- [57] Campeau L.-C., Schipper D. J., Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3266-3267.
- [58] Bassoude I., Berteina-Raboin S., Massip S., Leger J.-M., Jarry C., el Mokhtar E., Guillaumet G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 13, 2572-2578.
- [59] Tolomeu H. V., Manssour Fraga C. A. *Molecules* **2023**, 28, 2, 838-864.
- [60] Speck K., Magauer T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2048-2078.
- [61] Xu Y.-L., Reinscheid R. K., Huitron-Resendiz S., Clark S. D., Wang Z., Lin S. H., Brucher F. A., Zeng J., Ly N. K., Henriksen S. J., de Lecea L., Civelli O. *J. Neurosci.* **2004**, 24, 4, 487-497.
- [62] Leonard S. K., Dwyer J. M., Sukoff Rizzo S. J., Platt B., Logue S. F., Neal S. J., Malberg J. E., Beyer C. E., Schechter L. E., Rosenzweig-Lipson S., Ring R. H. *Psychopharmacology* **2008**, 197, 601-611.
- [63] Vitale G., Filaferrero M., Ruggieri V., Pennella S., Frigeri C., Rizzi A., Guerrini R., Calò G. *Peptides* **2008**, 29, 12, 2286-2291.
- [64] Trotter B. W., Nanda K. K., Manley P. J., Uebele V. N., Condra C. L., Gotter A. L., Menzel K., Henault M., Stocco R., Renger J. J., Hartman G. D., Bilodeau M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 15, 4704-4708.
- [65] Houlihan W. J. *Patent DE 1901497 A1* **1969** ; *Patent US 3657269* **1972**.
- [66] del Olmo E., Barboza B., Chiaradia L. D., Moreno A., Carrero-Lérida J., González-Pacanowska D., Muñoz V., López-Pérez J. L., Giménez A., Benito A., Martínez A. R., Ruiz-Pérez L. M., San Feliciano A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 11, 5379-5386.
- [67] Sobinson A., Gómez-Pérez V., Escarcena R., Abengózar M. Á., García-Hernández R., Nacher-Vázquez M., San Feliciano A., Gamarro F., Rivas L., del Olmo E. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, 111568-111582.
- [68] Mautino M., Kumar S., Waldo J., Jaipuri F., Kesharwani T. *Patent WO 2012/142237* **2012**.
- [69] Kumar S., Waldo J. P., Jaipuri F. A., Marcinowicz A., Van Allen C., Adams J., Kesharwani T., Zhang X., Metz R., Oh A. J., Harris S. F., Mautino M. R. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 14, 6705-6733.
- [70] Angelaud R., Bachmann S., Beyeler A., Carrera D., Fischer R., Guillemont-Plass M., Hou H., Iding H., Kraft A. K., Manns A., Meier R., Niedermann K. M., Olbrich M., Piechowicz K., Remarchuk T. P., Sirois L., St-Jean F., Xu J. *Patent WO 2018/175954* **2018**.
- [71] Pei Z., Parr B., Liu W., Pastor R., Gazzard L., Jaipuri F., Kumar S., Potturi H., Wu G., Lin X., Chu Y., Yuen P. *Patent WO 2019/006047* **2019**.
- [72] Tu W., Yang F., Xu G., Chi J., Liu Z., Peng W., Hu B., Zhang L., Wan H., Yu N., Jin F., Hu Q., Zhang L., He F., Tao W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, 10, 949-953.
- [73] Parr B. T., Pastor R., Sellers B. D., Pei Z., Jaipuri F. A., Castaneda G. M., Gazzard L., Kumar S., Li X., Liu W., Mendonca R., Pavana R. K., Potturi H., Shao C., Velvadapu V., Waldo J. P., Wu G., Yuen P., Zhang Z., Zhang Y., Harris S. F., Oh A. J., di Pasquale A., Dement K., La H., Goon L., Gustafson A., van der Porten E., Mautino M. R., Liu Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 541-549.
- [74] Houlihan W. J. *Patent AU 462383 B2*, **1972**.
- [75] Arai N., Takahashi M., Mitani M., Mori A. *Synlett* **2006**, 18, 3170-3172.
- [76] De Figueiredo R. M., Thoret S., Huet C., Dubois J. *Synthesis* **2007**, 4, 529-540.
- [77] Barbero N., San Martin R., Domínguez E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 841-845.
- [78] Do H.-Q., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 41, 12404-12405.
- [79] Laha J. K., Cuny G. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 20, 8477-8482.
- [80] Huang Y., Chen W., Zhao D., Chen C., Yin H., Zheng L., Jin M., Han S. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 1007-1010.
- [81] Lessi M., Lucci A., Cuzzola A., Bellina F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7, 796-802.
- [82] Allin S. M., Bowman W. R., Elsegood M. R. J., McKee V., Rahman S. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2689-2696.
- [83] Thireau J., Schneider C., Baudequin C., Gaurrand S., Angibaud P., Meerpoel L., Levacher V., Querolle O., Hoarau C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 17, 2491-2494.

- [84] O'Neil I. A., Thompson S., Murray C. L., Kalindjian S. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7787-7790.
- [85] Zuev D., Vrudhula V. M., Michne J. A., Dasgupta B., Pin S. S., Huang X. S., Wu D., Gao Q., Zhang J., Taber M. T., Macor J. E., Dubowchik G. M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 12, 3669-3674.
- [86] Kiderlen D., Worek F., Klimmek R., Eyer P. *Arch. Toxicol.* **2000**, 74, 1, 27-32.
- [87] Walton J. C. *Molecules* **2016**, 21, 1, 63-85.
- [88] Reddy D. M., Wang S.-C., Du K., Lee C.-F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10070-10076.
- [89] Li J., Hu Y., Zhang D., Liu Q., Dong Y., Liu H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 710-771.
- [90] Wu Q. Z., Mao Y.-J., Zhou K., Hao H.-Y., Chen L., Wang S., Xu Z.-Y., Lou S.-J., Xu D.-Q. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 765-768.
- [91] Malik G., Guinchard X., Crich D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2, 596-599.
- [92] Huang J., Chan J., Chen Y., Borths C. J., Baucom K. D., Larsen R. D., Faul M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674-3675.
- [93] Muselli M., Baudequin C., Perrio C., Hoarau C., Bischoff L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16, 5520-5524.
- [94] De Ornellas S., Storr T. E., Williams T. J., Baumann C. G., Fairlamb I. J. S. *Current Org. Synth.* **2011**, 8, 1, 79-101.
- [95] Xiang K., Zhang S., Liu L., Huang T., Tang Z., Li C., Xu K., Chen T. *Org. Chem. Frontiers* **2021**, 8, 11, 2543-2550.
- [96] Kütt A., Selberg S., Kaljurand I., Tshepelevitsh S., Heering A., Darnell A., Kaupmees K., Piirsalu M., Leito I. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3738-3748.
- [97] Liu C., Ji C.-L., Zhou T., Hong X., Szostak M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 10690-10699.
- [98] Ogiwara Y., Iino Y., Sakai N. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6513-6516.
- [99] Xiang K., Zhang S., Liu L., Huang T., Tang Z., Li C., Xu K., Chen T. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 2543-2550.
- [100] Inoh J.-I., Satoh T., Pivsa-Art S., Miura M., Nomura M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4673-4676.
- [101] Hammett L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1, 96-103.
- [102] Hansch C., Leo A., Taft R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 2, 165-195.
- [103] Niwa T., Yorimitsu H., Oshima K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 12, 2373-2375.
- [104] Burton P. M., Morris J. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 23, 5359-5361.
- [105] Zhang J., Bellomo A., Creamer A. D., Dreher S. D., Walsh P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13765-13772.
- [106] Zhang J., Bellomo A., Trongsirivat N., Jia T., Carroll P. J., Dreher S. D., Tudge M. T., Yin H., Robinson J. R., Schelter E. J., Walsh P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17, 6276-6287.
- [107] Ablajan K., Panetti G. B., Yang X., Byeong-Seon K., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1927-1932.
- [108] Gao G., Fu Y., Li M., Wang B., Zheng B., Hou S., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2890-2894.
- [109] Zhou B.-H., Wu C., Chen X.-X., Huang H.-X., Li L.-L., Fan L.-M., Li J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4157-4161.
- [110] Zhang S., Hu B., Zheng Z., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1493-1498.
- [111] Zheng Z., Walsh P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 800-807.
- [112] Sampson M. D., Nguyen A. D., Grice K. A., Moore C. E., Rheingold A. L., Kubiak C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14, 5460-5471.
- [113] Sampson M. D., Kubiak C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4, 1386-1393.
- [114] Qi X., Chen C., Hou C., Fu L., Chen P., Liu G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 24, 7415-7419.
- [115] Chen J., Han X., Lu X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 23, 7470-7473.
- [116] Chen C., Pflüger P. M., Chen P., Liu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8, 2392-2396.
- [117] Li X., Qi X., Hou C., Chen P., Liu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 39, 17239-17244.
- [118] Zhao H., Hu B., Xu L. Walsh P. J. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 10862-10870.
- [119] Bordwell F. G., Bares J. E., Bartmess J. E., McCollum G. J., van der Puy M., Vanier N. R., Matthews W. S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2, 321-325.
- [120] Bordwell F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 12, 456-463.
- [121] Chen J.-J., Onogi S., Hsieh Y.-C., Hsiao C.-C., Higashibayashi S., Sakurai H., Wu Y.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1551-1558.
- [122] Scholl R., Mansfeld J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2, 1734-1746.
- [123] Zhai L., Shukla R., Rathore R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 15, 3474-3477.
- [124] Cao X., Yang W., Liu C., Wei F., Wu K., Sun W., Song J., Xie L., Huang W. *Org. Lett.* **2013**, 15, 12, 3102-3105.
- [125] Olmstead W. N., Margolin Z., Bordwell F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, 3295-3299.
- [126] Ye S., Liu Yunqi, Di C., Xi H., Wu W., Wen Y., Lu K., Du C., Liu Ying, Yu G. *Chem. Mater.* **2009**, 21, 7, 1333-1342.
- [127] Shen G., Zhao L., Wang Y., Xia W., Yang M., Zhang T. *Royal Soc. of Chem. Adv.* **2016**, 6, 84748-84751.
- [128] Pauling L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 9, 3570-3582.
- [129] Gisin B. F. *Helvetica* **1973**, 56, 5, 1476-1482.

- [130] Wang S.-S., Gisin B. F., Winter D. P., Makofske R., Kulesha I. D., Tzougraki C., Meienhofer J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 8, 1286-1290.
- [131] Goodson F. E., Wallow T. I., Novak B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 51, 12441-12453.
- [132] Hartwig J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 6, 864-873.
- [133] Guria S., Mahamudul Hassan M. M., Chattopadhyay B. *Org. Chem. Front.* **2024**, 11, 929-953.
- [134] Murphy J. M., Liao X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 50, 15434-15435.
- [135] Partridge B. M., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1, 140-143.
- [136] Liskey C. W., Liao X., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 22, 11389-11391.
- [137] Litvinas N. D., Fier P. S., Hartwig J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2, 536-539.
- [138] Maleczka R. E., Shi F., Holmes D., Smith M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 26, 7792-7793.
- [139] Tzschucke C. C., Murphy J. M., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5, 761-764.
- [140] Murphy J. M., Tzschucke C. C. Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5, 757-760.
- [141] Miyaura N., Suzuki A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- [142] Wade C. R., Broomsgrove A. E. J., Aldridge S., Gabbai F. P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 7, 3958-3984.
- [143] Jacobs R. T., Nare B., Wring S. A., Orr M. D., Chen D., Sligar J. M., Jenks M. X., Noe R. A., Bowling T. S., Mercer L. T., Rewerts C., Gaukel E., Owens J., Parham R., Randolph R., Beaudet B., Bacchi C. J., Yarlett N., Plattner J. J., Freund Y., Ding C., Akama T., Zhang Y.-K., Brun R., Kaiser M., Scandale I., Don R. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, 5, 6, 1-11.
- [144] Richardson P. G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S., Jagannath S., Irwin D., Rajkumar V. S., Srkalovic G., Alsina M., Alexinian R., Siegel D., Orłowski R. Z., Kuter D., Limentani S. A., Lee S., Hideshima T., Esseltine D.-L., Kauffman M., Adams J., Schenkein D. P., Anderson K. C. *New Engl. J. Med.* **2003**, 348, 26, 2609-2617.
- [145] Markinson B., Ghannoum M., Winter T., Rycerz A., Rock F., Gupta A. K. *J. Am. Podiatric Med. Assoc.* **2018**, 108, 1, 12-19.
- [146] Chen N., Zhang W., Chen S., Wu Q., Yu C., Wei Y., Xu Y., Hao E., Jiao L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 8, 2026-2029.
- [147] Lauer M., Wulff G. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 256, 1, 1-9.
- [148] Morgan J., Pinhey J. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1, 3, 715-720.
- [149] Ishiyama T., Murata M., Miyaura N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 23, 7508-7510.
- [150] Waltz K. M., He X., Muhoro C., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 45, 11357-11358.
- [151] Waltz K. M., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 46, 11358-11369.
- [152] Waltz K. M., Hartwig J. F. *Science* **1997**, 277, 5323, 211-213.
- [153] Iverson C. N., Smith M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7696-7697.
- [154] Cho J.-Y., Tse M. K., Holmes D., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *Science* **2002**, 295, 5553, 305-308.
- [155] Ishiyama T., Takagi J., Ishida K., Miyaura N., Anastasi N. R., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3, 390-391.
- [156] Mkhaldid I. A. I., Barnard J. H., Marder T. B., Murphy J. M., Hartwig J. F. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2, 890-931.
- [157] Wright J. S., Scott P. J. H., Steel P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 60, 6, 2796-2821.
- [158] Sadler S. A., Tajuddin H., Mkhaldid I. A. I., Batsanov A. S., Albesa-Jove D., Cheung M. S., Maxwell A. C., Shukla L., Roberts B., Blakemore D. C., Lin Z., Marder T. B., Steel P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 37, 7318-7327.
- [159] Hartwig J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4, 1992-2002.
- [160] Kawamorita S., Ohmiya H., Hara K., Fukuoka A., Sawamura M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14, 5058-5059.
- [161] Yamazaki K., Kawamorita S., Ohmiya H., Sawamura M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 18, 3978-3981.
- [162] Roosen P. C., Kallepalli V. A., Chattopadhyay B., Singleton D. A., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 28, 11350-11353.
- [163] Preshlock S. M., Plattner D. L., Malignes P. E., Krska S. W., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 49, 12915-12919.
- [164] Boebel T. A., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 24, 7534-7535.
- [165] Robbins D. W., Boebel T. A., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12, 4068-4069.
- [166] Ishiyama T., Isou H., Kikuchi T., Miyaura N. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1, 159-161.
- [167] Xu F., Duke O. M., Rojas D., Eichelberger H. M., Kim R. S., Clark T. B., Watson D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 28, 11988-11992.
- [168] Ros A., Fernández R., Lassaletta J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 10, 3229-3243.
- [169] Bai S.-T., Bheeter C. B., Reek J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 37, 13039-13043.
- [170] Kallepalli V. A., Shi F., Paul S., Onyeozili E. N. Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 23, 9199-9201.
- [171] Smith M. R. III, Maleczka R. E. Jr., Kallepalli V. A., Onyeozili E. N. *Patent US 7709654 B2* **2010**.
- [172] Ros A., Estepa B., López-Rodríguez R., Álvarez E., Fernández R., Lassaletta J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 49, 11724-11728.

- [173] Sasaki I., Taguchi J., Hiraki S., Ito H., Ishiyama T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 25, 9236-9241.
- [174] Miller S. L., Chotana G. A., Fritz J. A., Chattopadhyay B., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *Org. Lett.* **2019**, 21, 16, 6388-6392.
- [175] Larsen M. A., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11, 4287-4299.
- [176] Liskey C. W., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 30, 12422-12425.
- [177] Preshlock S. M., Ghaffari B., Maligres P. E., Krska S. W., Maleczka R. E. Jr., Smith M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 20, 7572-7582.
- [178] Dannatt J. E., Yadav A., Smith M. R. III, Maleczka R. E. Jr. *Tetrahedron* **2022**, 109, 132578, 1-11.
- [179] Imao D., Glasspole B. W., Laberge V. S., Crudden C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14, 5024-5025.
- [180] Ohmura T., Awano T., Sugimoto M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 38, 13191-13193.
- [181] Sandrock D. L., Jean-Gérard L., Chen C., Dreher S. D., Molander G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 48, 17108-17110.
- [182] Awano T., Ohmura T., Sugimoto M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 51, 20738-20741.
- [183] Larsen M. A., Wilson C. V., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 26, 8633-8643.
- [184] Akitt J. W. *Journal of Magnetic Resonance* **1970**, 3, 411-414.
- [185] Nöth H., Wrackmeyer B. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds* **1978**, 5-14.

Partie expérimentale (en anglais)

Table of contents

Partie expérimentale (en anglais).....	107
A) General Informations.....	109
B) General Procedures.....	109
General procedure A : N-alkylation via a Mitsunobu reaction.....	109
General procedure B : N-alkylation via sodium hydride deprotonation.....	110
General procedure C : Cyclisation by palladium-catalyzed intramolecular direct C—H arylation.....	110
General procedure D : Transamidification of imidazoisoindole-ester.....	110
General procedure E : Preparation of oxime ethers from imidazoisoindole-ketones.....	110
General procedure F : Palladium/copper direct C(sp ²)—H arylation of imidazo[5,1-a]isoindoles.....	111
General procedure G : Palladium-catalyzed intermolecular direct C(sp ³)—H arylation.....	111
General procedure H : Anionic benzylation.....	111
General procedure I : Iridium-catalyzed direct C(sp ²)—H borylation.....	112
General procedure J : Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of isolated borylated imidazoisoindoles.....	112
General procedure K : Subsequent borylation and Suzuki coupling.....	112
C) Synthesis of imidazoisoindoles.....	113
1a - Methyl 1-(2-bromobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate.....	113
1b - Methyl 1-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate.....	113
1c - Methyl 1-(2-bromo-4-trifluoromethylbenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate.....	114
1d - Methyl 1-[(2-bromopyridin-3-yl)methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate.....	114
1e - Methyl 1-(2-bromo-4-nitrobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate.....	114
1f - 1-(2-bromobenzyl)-5-acetyl-1H-imidazole.....	115
2a - Methyl 1-(2-bromobenzyl)-1H-imidazole-4-carboxylate.....	115
2b - 1-(2-bromobenzyl)-1H-imidazole.....	116
2c - 1-(2-bromobenzyl)-3,4-dimethyl-1H-imidazole.....	116
2d - 1-(2-bromobenzyl)-3,4-dichloro-1H-imidazole.....	116
2e - 1-(2-bromobenzyl)-3,4-diphenyl-1H-imidazole.....	117
2f - 1-(2-bromobenzyl)-1H-benzo[d]imidazole.....	117
2g - 1-(2-bromobenzyl)-4-acetyl-1H-imidazole.....	118
3a - Methyl 5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	118
3b - Methyl 8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	118
3c - Methyl 8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	119
3d - Methyl 5H-imidazo[1',2':1,2]pyrrolo[3,4-b]pyridine-3-carboxylate.....	119
3e - 2,3-dimethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	120
3f - 2,3-dichloro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	120
3g - 2,3-diphenyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	120
3h - 11H-benzo[4,5]imidazo[2,1-a]isoindole.....	121
3i - 3-acetyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	121
3j - Methyl 5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	121
3k - 1-acetyl-5H-imidazo[5,1-a]isoindole.....	122
3l - 5H-imidazo[5,1-a]isoindole.....	122
3m - Methyl 5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carboxylate.....	123
3n - 2-acetyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	123
3p - N,N-dimethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide.....	123
3q - N,N-diethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide.....	124
3r - 1-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-3-yl)ethan-1-one O-methyl oxime.....	124
3s - Ethyl (((1-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-3-yl)ethylidene)amino)oxy) acetate.....	125
3t - 1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-yl)ethan-1-one O-methyl oxime.....	125
D) C(sp ²)—H arylation of imidazo[5,1-a]isoindoles by palladium-copper cooperative catalysis	126
4aa - Methyl 3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	126
4ab - Methyl 3-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	126
4ac - Methyl 3-(3'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	126
4ad - Methyl 3-(2'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	127
4ae - Methyl 3-(4'-fluorophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	127

4ag - Methyl 3-phenyl-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	128
4ah - Methyl 3-(4'-methoxyphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	128
4ai - Methyl 3-(4'-thiomethoxyphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	129
4aj - Methyl 3-(pyridin-2-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	129
4ak - Methyl 3-(pyridin-3-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	130
4al - Methyl 3-(naphthalen-2-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	130
4am - Methyl 3-(thiophen-2-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	130
4b - 1-(3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-yl)ethan-1-one.....	131
4c - 1-(3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-yl)ethan-1-one O-methyl oxime.....	131
4d - 3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole.....	132
E) Palladium-catalyzed C(sp³)—H arylation of imidazoisindoles.....	133
5aa - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	133
5ab - Methyl 5-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	133
5ac - Methyl 5-phenyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	133
5ad - Methyl 5-(4'-fluorophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	134
5ae - Methyl 5-(4'-bromophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	134
5af - Methyl 5-(4'-thiomethoxyphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	135
5ag - Methyl 5-(4'-methylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	135
5ah - Methyl 5-(4'-methoxycarbonylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	136
5ai - Methyl 5-(4'-methoxyphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	136
5aj - Methyl 5-(3'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	137
5ak - Methyl 5-(naphthalen-2-yl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	137
5al - Methyl 5-(isoquinolin-4-yl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	137
5ba - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	138
5bb - Methyl 5-(4'-trifluoromethylphenyl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	138
5bc - Methyl 5-phenyl-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	139
5ca - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	139
5cb - Methyl 5-(4'-trifluoromethylphenyl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	140
5cc - Methyl 5-phenyl-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	140
5da - N,N-diethyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide.....	141
5db - N,N-diethyl-5-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide.....	141
5dc - N,N-diethyl-5-phenyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide.....	142
5e - 2,3-dimethyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	142
5f - 2,3-diphenyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.....	142
5g - N,N-dimethyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide.....	143
5h - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[1',2':1,2]pyrrolo[3,4-b]pyridine-3-carboxylate.....	143
5i - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carboxylate.....	144
5k - Methyl 5-(4'-bromophenyl)-5-benzyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	144
6a - Methyl 5,5-bis-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate.....	145
F) Iridium-catalyzed direct borylation of imidazoisindoles.....	146
7a - Methyl 6,8-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	146
7c - Methyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	146
7d - Methyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	147
7e - Methyl 7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	147
8a - Methyl 6-(4'-methoxyphenyl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	148
8c - Methyl 6-(4'-methoxyphenyl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate.....	148

A) General Informations

All reagents were purchased from commercial suppliers and were used without further purification. Extra dry 1,4-dioxane and DMF were purchased from Sigma-Aldrich® in sealed bottles over 3 Å or 4 Å molecular sieves and stored under N₂.

The reactions were performed without any protection from the light and monitored by thin layer chromatography (TLC) analysis using silica gel (60 F254) plates. Compounds were visualized by UV irradiation ($\lambda = 254$ or 365 nm) and/or by spraying TLC stain such as a KMnO₄ solution followed by heating at 200 °C.

¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz, 75 MHz and 282 MHz respectively. Chemical shifts are given in parts per million (ppm). The following abbreviations are used for all the spectra multiplicities: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublets), td (triplet of doublets), dt (doublet of triplets), tt (triplet of triplets), br (broad), m (multiplet). Coupling constants (J) are reported in hertz (Hz). Signals were assigned as far as possible by means of two-dimensional NMR spectroscopy: ¹H-¹³C HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) and ¹H-¹³C HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation).

HRMS were recorded on a LC Waters Acquity coupled to a Waters LCT Premier XE instrument. The infrared spectra of compounds were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers. Melting points (mp [°C]) were taken on open capillary tubes and are uncorrected, performed on a Stuart SMP3 and Stuart SMP50.

B) General Procedures

General procedure A : N-alkylation via a Mitsunobu reaction

In a two-necked round-bottom flask equipped with an addition funnel and flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of imidazole compound (C = 0,7 M) and 1.1 equiv of triphenylphosphine were dissolved in anhydrous THF. While this mixture was cooled down to -40 °C, two solutions were prepared each in a round-bottom flask flushed with an inert atmosphere. In the first one, 1.1 equiv of the alkylating alcohol (C = 0,6 M) was dissolved in anhydrous THF. In the second one, 1.1 equiv of di-tert-butylazodicarboxylate (C = 0,7 M) was dissolved in anhydrous THF. With the addition funnel, these two solutions were added drop-wise to the reaction mixture ; the alcohol solution first, then the oxidizing agent solution. Once all solutions were added, the mixture was stirred for 30 minutes at -40 °C, then was allowed to warm up to room temperature for 18 hours.

The solvent was removed in vacuo and the remaining paste was dissolved in a minimum of diethyl ether and stirred at room temperature for at least 1 hour. A white solid appeared, was filtered and was washed with ether. This powder was separated from the ether solution and

dissolved with DCM. Both solutions were concentrated in vacuo separately. The desired products were isolated and purified from either or both of these crudes by column chromatography.

General procedure B : N-alkylation via sodium hydride deprotonation

In a round-bottom flask flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of imidazole compound was dissolved in anhydrous DMF (C = 0.32 M). 1.1 equiv of sodium hydride was added in small portions, the generated hydrogen gas was evacuated with a bubbler. After the end of the bubbling, the mixture was stirred for 1 hour at 50 °C. Then, 1.1 equiv of 2-bromobenzyl bromide was added dropwise. The mixture was stirred at 50 °C for 21 hours.

After being cooled down, the reaction mixture was filtered over a Celite® pad, washed with DCM and concentrated in vacuo. This crude was then dissolved with ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium carbonate. The organic phase was extracted, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified from this crude by column chromatography.

General procedure C : Cyclisation by palladium-catalyzed intramolecular direct C—H arylation

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of the benzylated imidazole (C = 0,17 M), 5 mol% of palladium acetate, 10 mol% of tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate and 2.0 equiv of potassium carbonate were added. The tube was refilled with a new inert atmosphere then 1,4-dioxane was added. The reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at 140 °C for 24 hours.

After being cooled down, the reaction mixture was filtered over a Celite® pad, washed with DCM and EtOAc and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified from this crude by column chromatography or by recrystallization.

General procedure D : Transamidification of imidazoisoindole-ester

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of imidazoisoindole was suspended in toluene (C = 0.2 M) with 3.0 equiv of amine. 3.0 equiv of trimethylaluminium solution in hexanes were added drop-wise at room temperature then the tube was sealed with a screwing cap and heated at 110 °C for 14 h.

After being cooled down, the reaction mixture was quenched with an aqueous solution of potassium sodium tartrate and potassium carbonate. Then, the organic phase was extracted with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified from this crude by column chromatography.

General procedure E : Preparation of oxime ethers from imidazoisoindole-ketones

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of ketone and 1.3 equiv of O-alkyl hydroxylamine hydrochloride salt were added and dissolved in pyridine (C = 0.6 M). The reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at 100 °C for 4 h.

After being cooled down, most of the pyridine was removed in vacuo. This crude was then dissolved with ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium carbonate. The organic phase was extracted, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The desired product was purified by trituration with pentane or PE (petroleum ether).

General procedure F : Palladium/copper direct $C(sp^2)$ –H arylation of imidazo[5,1-a]isoindoles

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of imidazoisoindole ($C = 0,2 \text{ M}$), 1.2 equiv of the aryl iodide, 5 mol% of palladium acetate, 10 mol% of phosphine ligand and 2.0 equiv of copper iodide were added. 2.0 equiv of DBU (1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undec-7-ene) and 1,4-dioxane were injected. The reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at $140 \text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h.

After being cooled down, the reaction mixture was filtered over a Celite[®] pad and washed with DCM. This organic phase was washed twice with an ammonia solution to remove most of the copper, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified from this crude by column chromatography.

General procedure G : Palladium-catalyzed intermolecular direct $C(sp^3)$ –H arylation

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of imidazoisoindole ($C = 0,2\text{M}$), 2.0 equiv of the aryl bromide, 5 mol% of palladium acetate, 10 mol% of ligand and 2.0 equiv of base were added. The tube was refilled with a new inert atmosphere then 1,4-dioxane was added. The reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at $140 \text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h.

After being cooled down, the reaction mixture was filtered over a Celite[®] pad, washed with DCM and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified from this crude by column chromatography.

General procedure H : Anionic benzylation

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of diisopropylamine was diluted in anhydrous THF ($C = 1 \text{ M}$) and cooled down to $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Then, 1.0 equiv of an *n*-butyllithium solution in hexane (concentration determined by titration with *N*-benzylbenzamide) was added drop-wise and the mixture was stirred 30 minutes at $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Meanwhile, 1.0 equiv of the starting material was dissolved in anhydrous THF ($C = 0.6 \text{ M}$). The reaction tube is cooled down to $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ and the solution containing the starting material was added drop-wise. The mixture was stirred 1 h at $-78 \text{ }^\circ\text{C}$. Then, the reaction tube was warmed up to $0 \text{ }^\circ\text{C}$ and 1.5 equiv of benzyl bromide were added drop-wise. The mixture was stirred 4 h at $0 \text{ }^\circ\text{C}$.

The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The organic phase was diluted in ethyl acetate and was extracted, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified by column chromatography.

General procedure I : Iridium-catalyzed direct C(sp²)-H borylation

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of the imidazoisoindole starting material (C = 0,2 M), 1.0 equiv of bis(pinacolato)diboron and 5 mol% of dtbpy (4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine) were added. The tube was degassed thoroughly and 2,5 mol% of the iridium complex dimer ([Ir(COD)OMe]₂) were added in a glovebox. Anhydrous THF was added and the reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at 80 °C for 24 h.

After being cooled down, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered over a short Celite® pad, washed with ethyl acetate and concentrated in vacuo. The borylated products were isolated by column chromatography.

General procedure J : Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of isolated borylated imidazoisoindoles

In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of the borylated imidazoisoindole starting material (C = 0.1 M), 10 mol% of palladium acetate, 10 mol% of XPhos ligand and 3,0 equiv of tribasic potassium phosphate (K₃PO₄) were added. 6,0 equiv of the aryl bromide and anhydrous toluene were then injected. The reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at 110 °C for 18 h.

After being cooled down, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered over a short Celite® pad, washed with ethyl acetate and concentrated in vacuo. The desired product was isolated and purified from this crude by column chromatography.

General procedure K : Subsequent borylation and Suzuki coupling

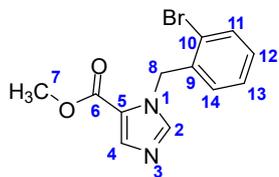
In a sealable reaction tube flushed with an inert atmosphere, 1.0 equiv of the imidazoisoindole starting material (C = 0,2 M), 1.0 equiv of bis(pinacolato)diboron and 5 mol% of dtbpy (4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine) were added. The tube was degassed thoroughly and 2,5 mol% of the iridium complex dimer ([Ir(COD)OMe]₂) were added in a glovebox. Anhydrous THF was added and the reaction tube was sealed with a screwing cap and heated at 80 °C for 24 h.

After being cooled down, the reaction mixture was concentrated in high vacuo for at least 1 hour. Then, under a new inert atmosphere, 10 mol% of palladium acetate, 10 mol% of XPhos ligand and 3,0 equiv of tribasic potassium phosphate (K₃PO₄) were added. 6,0 equiv of the aryl bromide and anhydrous toluene were then injected. The reaction tube was sealed again with a screwing cap and heated at 110 °C for 18 h.

After being cooled down, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered over a short Celite® pad, washed with ethyl acetate and concentrated in vacuo. The desired products were isolated and purified from this crude by column chromatography.

C) Synthesis of imidazoisoindoles

1a - Methyl 1-(2-bromobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



Synthesized using **General procedure A** with methyl 1H-imidazole-4-carboxylate and 2-bromobenzyl alcohol. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:7 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 64%. The spectral data were compared to those reported previously in the bibliography⁸².

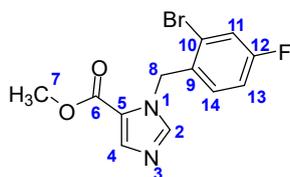
Aspect: white powder

mp: 127.2 – 128.1°C (DCM/PE).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H4), 7.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H2), 7.60 (dd, J = 1.7 and 7.5 Hz, 1H, H11), 7.25 (td, J = 1.5 and 7.4 Hz, 1H, H13), 7.18 (td, J = 1.9 and 7.6 Hz, 1H, H12), 6.77 (dd, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H, H14), 5.61 (s, 2H, H8), 3.82 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 160.6 (C6, Cq), 142.5 (C2, CH_{arom}), 138.1 (C4, CH_{arom}), 135.8 (C9, Cq), 133.1 (C11, CH_{arom}), 129.7 (C12, CH_{arom}), 128.3 (C14, CH_{arom}), 128.1 (C13, CH_{arom}), 122.8 (C10, Cq), 122.6 (C5, Cq), 51.7 (C7, Cp), 50.3 (C8, Cs).

1b - Methyl 1-(2-bromo-4-fluorobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



Synthesized using **General procedure A** with methyl 1H-imidazole-4-carboxylate and 2-bromo-4-fluorobenzyl alcohol. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 65%.

Aspect: white powder

mp: 101.1 – 102.0°C (DCM/PE).

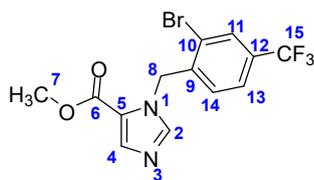
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H, H4), 7.63 (s, 1H, H2), 7.35 (dd, J = 2.6 and 8.0 Hz, 1H, H11), 6.97 (td, J = 2.6 and 8.1 Hz, 1H, H13), 6.79 (dd, J = 5.8 and 8.6 Hz, 1H, H14), 5.56 (s, 2H, H8), 3.81 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 162.1 (d, J = 250.2 Hz, C12, Cq), 160.7 (C6, Cq), 142.5 (C2, ¹J_{C-H} = 208.6 Hz, CH_{arom}), 138.3 (C4, ¹J_{C-H} = 194.5 Hz, CH_{arom}), 131.9 (d, J = 3.5 Hz, C9, Cq), 129.6 (d, J = 8.6 Hz, C14, CH_{arom}), 123.0 (d, J = 9.5 Hz, C10, Cq), 122.5 (C5, Cq), 120.5 (d, J = 24.4 Hz, C11, CH_{arom}), 115.3 (d, J = 21.1 Hz, C13, CH_{arom}), 51.8 (C7, Cp), 49.6 (C8, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -111.99 (m, 1F, F12).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₁⁷⁹BrFN₂O₂ [M + H]⁺ 312.9988 ; found 312.9991.

1c - Methyl 1-(2-bromo-4-trifluoromethylbenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



Synthesized using **General procedure A** with methyl 1H-imidazole-4-carboxylate and 2-bromo-4-trifluoromethylbenzyl alcohol. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 64%.

Aspect: white powder

mp: 86.8°C (CH₂Cl₂/PE).

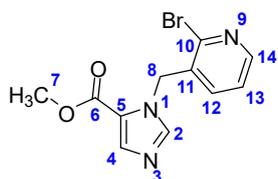
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H4), 7.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H11), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H2), 7.49 (dd, J = 1.1 and 8.1 Hz, 1H, H13), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H14), 5.64 (s, 2H, H8), 3.81 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C6, Cq), 142.6 (C2, ¹J_{C-H} = 208.3 Hz, CH_{arom}), 140.2 (C9, Cq), 138.1 (C4, ¹J_{C-H} = 194.3 Hz, CH_{arom}), 131.6 (q, J = 33.1 Hz, C12, Cq), 129.8 (q, J = 3.8 Hz, C11, CH_{arom}), 127.7 (C14, CH_{arom}), 124.8 (q, J = 3.6 Hz, C13, CH_{arom}), 122.9 (q, J = 271.0 Hz, C15, Cq), 122.4 (C5, Cq), 122.3 (C10, Cq), 51.9 (C7, Cp), 49.9 (C8, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.33 (s, 3F, F15).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₃H₁₁⁷⁹BrF₃N₂O₂ [M + H]⁺ 362.9951 ; found 362.9958.

1d - Methyl 1-[(2-bromopyridin-3-yl)methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate



Synthesized using **General procedure A** with methyl 1H-imidazole-4-carboxylate and 2-bromo-3-hydroxymethylpyridine. Purified using a gradient diethyl ether:ethanol from 98:2 to 95:5 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 64%.

Aspect: white powder

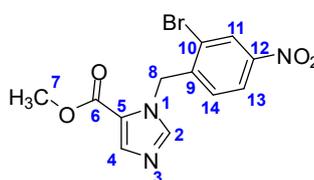
mp: 146.6°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, J = 1.9 and 4.7 Hz, 1H, H14), 7.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H4), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H2), 7.21 (dd, J = 4.7 and 7.7 Hz, 1H, H13), 6.99 (dd, J = 1.9 and 7.7 Hz, 1H, H12), 5.60 (s, 2H, H8), 3.81 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (C6, Cq), 149.5 (C14, CH_{arom}), 142.7 (C2, CH_{arom}), 142.0 (C11, Cq), 138.5 (C4, CH_{arom}), 136.1 (C12, CH_{arom}), 133.8 (C10, Cq), 123.4 (C13, CH_{arom}), 122.5 (C5, Cq), 51.9 (C7, Cp), 49.2 (C8, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₁H₁₂⁷⁹BrN₃O₂ [M + H]⁺ 296.0029 ; found 296.0036.

1e - Methyl 1-(2-bromo-4-nitrobenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate



Synthesized using **General Procedure A** with methyl 1H-imidazole-4-carboxylate and 2-bromo-4-nitrobenzyl alcohol. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 37%.

Aspect: slightly yellow powder

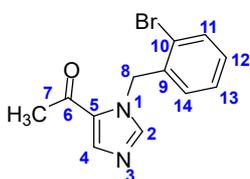
mp: 102.2°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H11), 8.07 (dd, J = 2.3 and 8.6 Hz, 1H, H13), 7.86 (s, 1H, H4), 7.73 (s, 1H, H2), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H14), 5.65 (s, 2H, H8), 3.79 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (C6, Cq), 147.8 (C12, Cq), 143.4 (C9, Cq), 142.7 (C2, CH_{arom}), 138.5 (C4, CH_{arom}), 128.1 (C11, CH_{arom}), 127.7 (C14, CH_{arom}), 123.0 (C13, CH_{arom}), 122.5 (C5, Cq), 122.3 (C10, Cq), 51.9 (C7, Cp), 50.2 (C8, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₁⁷⁹BrN₃O₄ [M + H]⁺ 339.9927 ; found 339.9928.

1f - 1-(2-bromobenzyl)-5-acetyl-1H-imidazole



Synthesized using **General Procedure A** with 4-acetylimidazole and 2-bromobenzyl alcohol, with 0.55 equiv of dppe (= 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) instead of triphenylphosphine. Purified using diethyl ether as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 43%.

Aspect: white powder

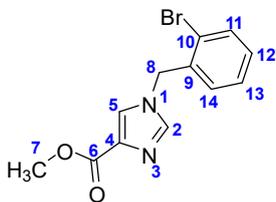
mp: 162.6°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H4), 7.61-7.58 (m, 2H, H2 + H11), 7.23 (td, J = 1.5 and 7.5 Hz, 1H, H13), 7.17 (td, J = 1.9 and 7.6 Hz, 1H, H12), 6.81 (dd, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H, H14), 5.62 (s, 2H, H8), 2.47 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.3 (C6, Cq), 143.4 (C2, CH_{arom}), 139.5 (C4, CH_{arom}), 135.7 (C9, Cq), 133.1 (C11, CH_{arom}), 130.3 (C5, Cq), 129.6 (C12, CH_{arom}), 128.5 (C14, CH_{arom}), 128.0 (C13, CH_{arom}), 123.0 (C10, Cq), 50.6 (C8, Cs), 27.5 (C7, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₂⁷⁹BrN₂O [M + H]⁺ 279.0128 ; found 279.0138.

2a - Methyl 1-(2-bromobenzyl)-1H-imidazole-4-carboxylate



Synthesized using **General Procedure B** with methyl 1H-imidazole-4-carboxylate and 2-bromobenzyl bromide. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 66%. The spectral data were compared to those reported previously in the bibliography⁴⁶.

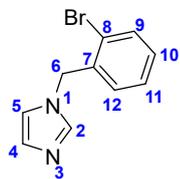
Aspect: white powder

mp: 123.8-124.7 °C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.56 (m, 3H, H2 + H5 + H11), 7.31 (td, J = 1.4 and 7.5 Hz, 1H, H13), 7.23 (td, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H, H12), 7.04 (dd, J = 1.6 and 7.5 Hz, 1H, H14), 5.23 (s, 2H, H8), 3.86 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (C6, Cq), 138.4 (C2, ¹J_{C-H} = 210.5 Hz, CH_{arom}), 134.5 (C4, Cq), 134.3 (C9, Cq), 133.6 (C11, CH_{arom}), 130.6 (C12, CH_{arom}), 129.8 (C14, CH_{arom}), 128.4 (C13, CH_{arom}), 125.5 (C5, ¹J_{C-H} = 193.8 Hz, CH_{arom}), 123.6 (C10, Cq), 51.9 (C7, Cp), 51.5 (C8, Cs).

2b - 1-(2-bromobenzyl)-1H-imidazole



Synthesized using **General Procedure B** with 1H-imidazole and 2-bromobenzyl bromide. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 86%.

Aspect: supercooling yellow-orange oil, yellow powder once cooled with dry ice

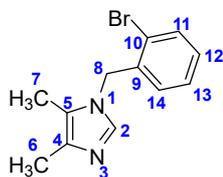
mp: 45.9°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1H, H9), 7.56 (br, 1H, H2), 7.27 (td, J = 1.4 and 7.5 Hz, 1H, H11), 7.18 (td, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H, H10), 7.10 (t, J = 1.0 Hz, 1H, H4), 6.93 (t, J = 1.3 Hz, 1H, H5), 6.89 (dd, J = 1.7 and 7.5 Hz, 1H, H12), 5.20 (s, 2H, H6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.6 (C2, ¹J_{C-H} = 206.4 Hz, CH_{arom}), 135.6 (C7, Cq), 133.0 (C9, CH_{arom}), 129.7 (2C, C4 + C10, CH_{arom}), 128.9 (C12, CH_{arom}), 128.0 (C11, CH_{arom}), 122.8 (C8, Cq), 119.3 (C5, ¹J_{C-H} = 189.3 Hz, CH_{arom}), 50.6 (C6, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₀H₉⁷⁹BrN₂ [M + H]⁺ 237.0022 ; found 237.0020.

2c - 1-(2-bromobenzyl)-3,4-dimethyl-1H-imidazole



Synthesized using **General procedure B** with methyl 3,4-dimethyl-1H-imidazole and 2-bromobenzyl bromide. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 71%.

Aspect: white powder

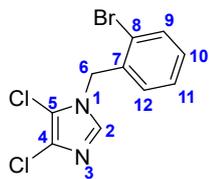
mp: 65.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, J = 1.4 and 7.8 Hz, 1H, H11), 7.37 (s, 1H, H2), 7.21 (td, J = 1.4 and 7.5 Hz, 1H, H13), 7.13 (td, J = 1.8 and 7.5 Hz, 1H, H12), 6.55-6.52 (m, 1H, H14), 5.03 (s, 2H, H8), 2.17 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H6), 1.98 (d, J = 0.6 Hz, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.0 (C9, Cq), 135.6 (C2, CH_{arom}), 134.5 (C4, Cq), 132.9 (C11, CH_{arom}), 129.4 (C12, CH_{arom}), 128.1 (C13, CH_{arom}), 127.7 (C14, CH_{arom}), 122.5 (C5, Cq), 122.1 (C10, Cq), 48.7 (C8, Cs), 12.9 (C6, Cp), 8.3 (C7, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₄⁷⁹BrN₂ [M + H]⁺ 265.0335 ; found 265.0346.

2d - 1-(2-bromobenzyl)-3,4-dichloro-1H-imidazole



Synthesized using **General procedure B** with methyl 3,4-dichloro-1H-imidazole and 2-bromobenzyl bromide. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 9:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 90%.

Aspect: white powder

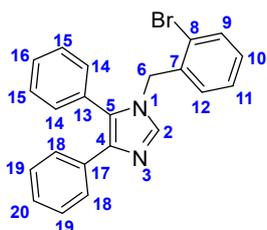
mp: 63.4°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1H, H9), 7.40 (s, 1H, H2), 7.31 (td, J = 1.4 and 7.5 Hz, 1H, H11), 7.23 (td, J = 1.8 and 7.7 Hz, 1H, H10), 6.90 (m, 1H, H12), 5.17 (s, 2H, H6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134.9 (C2, CH_{arom}), 133.8 (C7, Cq), 133.4 (C9, CH_{arom}), 130.3 (C10, CH_{arom}), 129.0 (C12, CH_{arom}), 128.3 (C11, CH_{arom}), 126.6 (C4, Cq), 123.0 (C8, Cq), 113.9 (C5, Cq), 49.8 (C6, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₀H₈⁷⁹Br³⁵Cl₂N₂ [M + H]⁺ 304.9242 ; found 304.9255.

2e - 1-(2-bromobenzyl)-3,4-diphenyl-1H-imidazole



Synthesized using **General procedure B** with methyl 3,4-diphenyl-1H-imidazole and 2-bromobenzyl bromide. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 2:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 85%.

Aspect: light yellow powder

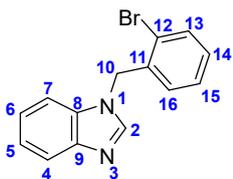
mp: 118.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H, H2), 7.58-7.53 (m, 3H, H9 + H18), 7.45-7.37 (m, 3H, H10 + H14), 7.31-7.15 (m, 7H, H11 + H15 + H16 + H19 + H20), 6.80 (dd, J = 1.6 and 7.6 Hz, 1H, H12), 5.08 (s, 2H, H6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (Cq), 137.3 (2C, Cq + C2, CH_{arom}), 136.0 (Cq), 134.5 (Cq), 132.9 (CH_{arom}), 130.7 (2xCH_{arom}), 130.2 (Cq), 129.5 (CH_{arom}), 129.1 (2xCH_{arom}), 128.8 (CH_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 128.2 (2xCH_{arom}), 127.9 (CH_{arom}), 126.6 (2xCH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 122.4 (C8, Cq), 48.9 (C6, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₂H₁₈⁷⁹BrN₂ [M + H]⁺ 389.0648 ; found 389.0663.

2f - 1-(2-bromobenzyl)-1H-benzo[d]imidazole



Synthesized using **General procedure B** with methyl 1H-benzo[d]imidazole and 2-bromobenzyl bromide. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 2:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 92%.

Aspect: white powder

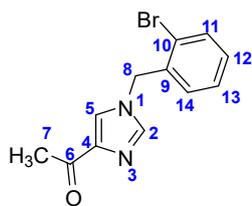
mp: 116.1°C (CH₂Cl₂/PE)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H, H2), 7.87-7.83 (m, 1H, H4), 7.65-7.61 (m, 1H, H13), 7.33-7.25 (m, 3H, H6 + H7 + H14), 7.23-7.15 (m, 2H, H5 + H15), 6.81-6.78 (m, 1H, H16), 5.43 (s, 2H, H10).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C9, Cq), 143.5 (C2, CH_{arom}), 134.8 (C11, Cq), 134.0 (C8, Cq), 133.3 (C13, CH_{arom}), 129.9 (C14, CH_{arom}), 128.7 (C16, CH_{arom}), 128.1 (C15, CH_{arom}), 123.4 (C6, CH_{arom}), 122.9 (C12, Cq), 122.5 (C5, CH_{arom}), 120.7 (C4, CH_{arom}), 110.1 (C7, CH_{arom}), 48.9 (C10, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₄H₁₂⁷⁹BrN₂ [M + H]⁺ 287.0178 ; found 287.0188.

2g - 1-(2-bromobenzyl)-4-acetyl-1H-imidazole



Synthesized using **General Procedure B** with 4-acetylimidazole and 2-bromobenzyl bromide. Purified using a mixture DCM:diethyl ether 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 71%.

Aspect: white powder

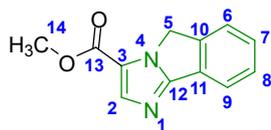
mp: 93.4°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1H, H11), 7.57 (s, 2H, H2 + H5), 7.32 (td, J = 1.4 and 7.5 Hz, 1H, H13), 7.23 (td, J = 1.8 and 7.6 Hz, 1H, H12), 7.06 (dd, J = 1.6 and 7.5 Hz, 1H, H14), 5.23 (s, 2H, H8), 2.54 (s, 3H, H7).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.6 (C6, Cq), 142.9 (C4, Cq), 137.9 (C2, ¹J_{C-H} = 209.4 Hz, CH_{arom}), 134.4 (C9, Cq), 133.6 (C11, CH_{arom}), 130.6 (C12, CH_{arom}), 129.9 (C14, CH_{arom}), 128.4 (C13, CH_{arom}), 123.7 (C10, Cq), 123.4 (C5, ¹J_{C-H} = 190.9 Hz, CH_{arom}), 51.5 (C8, Cs), 26.7 (C7, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₂⁷⁹BrN₂O [M + H]⁺ 279.0128 ; found 279.0135.

3a - Methyl 5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure C** with **1a**. Purified by column chromatography using a mixture PE:ethyl acetate 1:9 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 94%. The spectral data were compared to those reported previously in the bibliography⁸².

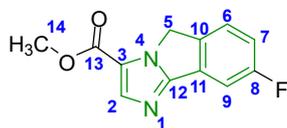
Aspect: white fluffy solid

mp: 184.5 – 185.4°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, J = 1.2 and 6.6 Hz, 1H, H9), 7.87 (s, 1H, H2), 7.56-7.53 (m, 1H, H6), 7.52-7.47 (m, 1H, H8), 7.43 (td, J = 1.4 and 7.3 Hz, 1H, H7), 5.12 (s, 2H, H5), 3.92 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (C13, Cq), 156.9 (C12, Cq), 143.2 (C10, Cq), 140.2 (C2, ¹J_{C-H} = 193.2 Hz, CH_{arom}), 129.3 (C11, Cq), 128.8 (C7, CH_{arom}), 128.7 (C8, CH_{arom}), 123.8 (C6, CH_{arom}), 121.9 (C3, Cq), 121.0 (C9, CH_{arom}), 51.8 (C14, Cp), 50.4 (C5, Cs).

3b - Methyl 8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure C** with **1b**. Purified by recrystallization using chloroform in diethyl ether. Synthesized with an isolated yield of 86%.

Aspect: white fluffy solid

mp: 209.9 – 210.8°C (CHCl₃/EtOEt).

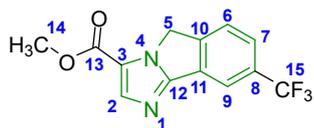
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H, H2), 7.59 (dd, J = 2.4 and 8.1 Hz, 1H, H9), 7.49 (dd, J = 4.6 and 8.4 Hz, 1H, H6), 7.13 (td, J = 2.4 and 8.7 Hz, 1H, H7), 5.09 (s, 2H, H5), 3.92 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (d, J = 245.3 Hz, C8, Cq), 160.6 (C13, Cq), 155.8 (C12, Cq), 140.2 (C2, ¹J_{C-H} = 193.3 Hz, CH_{arom}), 138.4 (d, J = 2.8 Hz, C10, Cq), 131.1 (d, J = 10.1 Hz, C11, Cq), 125.1 (d, J = 8.9 Hz, C6, CH_{arom}), 122.2 (C3, Cq), 115.9 (d, J = 23.4 Hz, C7, CH_{arom}), 108.4 (d, J = 25.1 Hz, C9, CH_{arom}), 51.9 (C14, Cp), 50.1 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -112.99 (m, 1F, F8).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₀FN₂O₂ [M + H]⁺ 233.0721 ; found 233.0717.

3c - Methyl 8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General Procedure C** with **1c**. Purified by recrystallization using chloroform in diethyl ether. Synthesized with an isolated yield of 64%.

Aspect: white powder

mp: 215.6 – 216.5°C (CHCl₃/EtOEt).

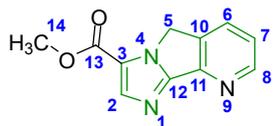
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H, H9), 7.88 (s, 1H, H2), 7.72-7.64 (m, 2H, H6 + H7), 5.19 (s, 2H, H5), 3.93 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.6 (C13, Cq), 155.3 (C12, Cq), 146.4 (C10, Cq), 140.4 (C2, ¹J_{C-H} = 193.5 Hz, CH_{arom}), 131.6 (q, J = 32.5 Hz, C8, Cq), 130.1 (C11, Cq), 125.6 (q, J = 3.7 Hz, C7, CH_{arom}), 124.3 (C6, CH_{arom}), 123.9 (q, J = 270.9 Hz, C15, Cq), 122.3 (C3, Cq), 118.0 (q, J = 4.0 Hz, C9, CH_{arom}), 52.0 (C14, Cp), 50.4 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.04 (s, 3F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₃H₁₀F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 283.0689 ; found 283.0702.

3d - Methyl 5H-imidazo[1',2':1,2]pyrrolo[3,4-b]pyridine-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure C** with **1d**. Purified using a mixture ethyl acetate:ethanol 19:1 + 1% of triethylamine as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 82%.

Aspect: yellow powder

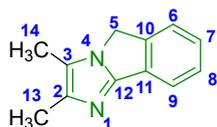
mp: 200.5°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (dd, J = 1.4 and 5.0 Hz, 1H, H8), 7.97 (s, 1H, H2), 7.87 (dd, J = 1.4 and 7.8 Hz, 1H, H6), 7.33 (dd, J = 5.0 and 7.8 Hz, 1H, H7), 5.18 (s, 2H, H5), 3.94 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.6 (C13, Cq), 155.0 (C12, Cq), 150.6 (C8, CH_{arom}), 148.8 (C11, Cq), 141.0 (C2, CH_{arom}), 137.1 (C10, Cq), 131.4 (C6, CH_{arom}), 122.5 (C3, Cq), 122.4 (C7, CH_{arom}), 52.0 (C14, Cp), 48.7 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₁H₁₀N₃O₂ [M + H]⁺ 216.0768 ; found 216.0770.

3e - 2,3-dimethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure C** with **2c**. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 96%.

Aspect: yellow powder

mp: 150.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.44-7.37 (m, 2H, H₆ + H₈), 7.27 (td, J = 1.1 and 7.5 Hz, 1H, H₇), 4.68 (s, 2H, H₅), 2.27 (s, 3H, H₁₃), 2.23 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.4 (C₁₂, C_q), 141.7 (C₁₀, C_q), 137.8 (C₂, C_q), 130.7 (C₁₁, C_q), 128.5 (C₈, CH_{arom}), 126.7 (C₇, CH_{arom}), 123.5 (C₆, CH_{arom}), 120.9 (C₃, C_q), 119.5 (C₉, CH_{arom}), 47.2 (C₅, C_s), 13.2 (C₁₃, C_p), 9.0 (C₁₄, C_p).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₃N₂ [M + H]⁺ 185.1073 ; found 185.1077.

3f - 2,3-dichloro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure C** with **2d**. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 9:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 52%. The experimental data were compared to those reported in the bibliography^{77,81}.

Aspect: slightly yellow fluffy solid.

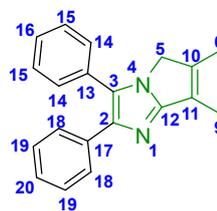
mp: 181.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H₉), 7.50-7.43 (m, 2H, H₆ + H₈), 7.39 (td, J = 1.3 and 7.4 Hz, 1H, H₇), 4.84 (s, 2H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (C₁₂, C_q), 140.4 (C₁₀, C_q), 129.4 (C₁₁, C_q), 129.1 (C₈, CH_{arom}), 128.5 (C₂, C_q), 128.4 (C₇, CH_{arom}), 123.7 (C₆, CH_{arom}), 120.3 (C₉, CH_{arom}), 111.4 (C₃, C_q), 49.0 (C₅, C_s).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₀H₇³⁵Cl₂N₂ [M + H]⁺ 224.9981 ; found 224.9995.

3g - 2,3-diphenyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure C** with **2e**. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 99%. The experimental data were compared to those reported in the bibliography⁸¹.

Aspect: light orange powder

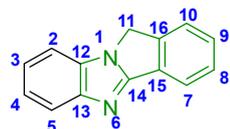
mp: 119.5°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.65-7.61 (m, 2H, H₁₄), 7.49-7.19 (m, 11H, H₆ + H₇ + H₈ + H₁₅ + H₁₆ + H₁₈ + H₁₉ + H₂₀), 4.90 (s, 2H, H₅).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.8 (Cq), 142.4 (Cq), 141.4 (Cq), 135.3 (Cq), 130.9 (Cq), 130.2 (Cq), 129.2 (2x CH_{arom}), 128.7 (CH_{arom}), 128.5 (2x CH_{arom}), 128.4 (2x CH_{arom}), 128.2 (CH_{arom}), 127.8 (2x CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 126.7 (Cq), 123.5 (CH_{arom}), 120.3 (CH_{arom}), 48.8 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 309.1386 ; found 309.1397.

3h - 11H-benzo[4,5]imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure C** with **2f**. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 2:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 58%. The experimental data were compared to those reported in the bibliography⁷⁷.

Aspect: white powder

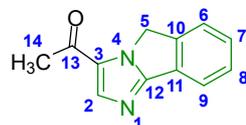
mp: 213.9°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 1.3$ and 6.3 Hz, 1H, H7), 7.87-7.81 (m, 1H, H5), 7.54-7.42 (m, 3H, H8 + H9 + H10), 7.41-7.35 (m, 1H, H2), 7.30-7.22 (m, 2H, H3 + H4), 4.94 (s, 2H, H11).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.5 (C14, Cq), 148.4 (C13, Cq), 143.6 (C16, Cq), 132.7 (C12, Cq), 129.5 (C8, CH_{arom}), 129.4 (C15, Cq), 128.8 (C9, CH_{arom}), 123.9 (C10, CH_{arom}), 122.7 (C3, CH_{arom}), 122.2 (C4, CH_{arom}), 122.0 (C7, CH_{arom}), 120.5 (C5, CH_{arom}), 109.4 (C2, CH_{arom}), 47.2 (C11, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 207.0917 ; found 207.0916.

3i - 3-acetyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General Procedure C** with **1f**. Purified by recrystallization using PE as the bad solvent and ethanol as the good solvent. Synthesized with an isolated yield of 65%.

Aspect: white powder

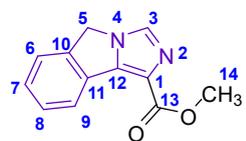
mp: 137.1°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 1H, H9), 7.90 (s, 1H, H2), 7.58-7.54 (m, 1H, H6), 7.53-7.48 (m, 1H, H8), 7.46 (td, $J = 1.4$ and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.15 (s, 2H, H5), 2.52 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 187.6 (C13, Cq), 157.7 (C12, Cq), 143.6 (C10, Cq), 141.3 (C2, CH_{arom}), 130.5 (C3, Cq), 129.2 (C7, CH_{arom}), 128.8 (C11, Cq), 128.7 (C8, CH_{arom}), 123.9 (C6, CH_{arom}), 121.3 (C9, CH_{arom}), 50.9 (C5, Cs), 26.4 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 199.0866 ; found 199.0866.

3j - Methyl 5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General Procedure C** with **2a**. Purified using a mixture ethyl acetate:ethanol 9:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 84%. The experimental data were compared to those reported in the bibliography⁴⁶.

Aspect: yellow powder

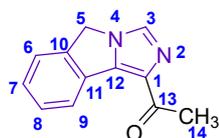
mp: 157.1 – 157.9 °C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H9), 7.72 (s, 1H, H3), 7.52-7.45 (m, 2H, H6 + H8), 7.40 (td, J = 1.2 and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.07 (s, 2H, H5), 4.00 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (C13, Cq), 144.3 (C12, Cq), 141.5 (C10, Cq), 132.5 (C3, ¹J_{C-H} = 210.9 Hz, CH_{arom}), 129.4 (C11, Cq), 128.9 (C8, CH_{arom}), 128.5 (C7, CH_{arom}), 124.1 (C9, CH_{arom}), 123.4 (C6, CH_{arom}), 123.2 (C1, Cq), 51.7 (C14, Cp), 49.1 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₁N₂O₂ [M + H]⁺ 215.0821 ; found 215.0817.

3k - 1-acetyl-5H-imidazo[5,1-a]isoindole



Synthesized using **General Procedure C** with **2g**. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 75%.

Aspect: yellow powder

mp: 174.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.59 (s, 1H, H3), 7.42-7.28 (m, 3H, H6 + H7 + H8), 4.94 (s, 2H, H5), 2.60 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.6 (C13, Cq), 143.0 (C12, Cq), 141.7 (C10, Cq), 132.8 (C1, Cq), 131.6 (C3, CH_{arom}), 129.5 (C11, Cq), 128.7 (C8, CH_{arom}), 128.6 (C7, CH_{arom}), 124.2 (C9, CH_{arom}), 123.1 (C6, CH_{arom}), 49.1 (C5, Cs), 26.8 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₁N₂O [M + H]⁺ 199.0866 ; found 199.0873.

3l - 5H-imidazo[5,1-a]isoindole



Synthesized using **General Procedure C** with **2b**. Purified using a mixture ethyl acetate:ethanol 9:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 87%. The spectral data were compared to those reported in the bibliography⁷⁵.

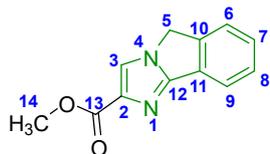
Aspect: brown-black powder

mp: 123.4 – 124.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H, H3), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H9), 7.40-7.33 (m, 2H, H6 + H8), 7.23 (td, J = 1.1 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.18 (s, 1H, H1), 4.99 (s, 2H, H5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (C10, Cq), 138.7 (C12, Cq), 132.4 (C3, ¹J_{C-H} = 208.1 Hz, CH_{arom}), 130.6 (C11, Cq), 128.4 (C8, CH_{arom}), 126.4 (C7, CH_{arom}), 123.7 (C6, CH_{arom}), 120.2 (C9, CH_{arom}), 118.4 (C1, CH_{arom}), 48.6 (C5, Cs).

3m - Methyl 5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carboxylate



Secondary product isolated during the synthesis of **3j**, using **General Procedure C** with **2a**, with an isolated yield of 9%. The experimental data were compared to those reported in the bibliography⁴⁶.

Aspect: yellow powder

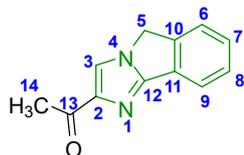
mp: 216.9 – 217.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 1.6 and 7.1 Hz, 1H, H9), 7.91 (s, 1H, H3), 7.51-7.45 (m, 2H, H6 + H8), 7.44-7.38 (m, 1H, H7), 4.98 (s, 2H, H5), 3.94 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C13, Cq), 154.5 (C12, Cq), 141.9 (C10, Cq), 137.7 (C2, Cq), 129.2 (C11, Cq), 129.0 (C8, CH_{arom}), 128.8 (C7, CH_{arom}), 123.7 (C6, CH_{arom}), 122.3 (C3, ¹J_{C-H} = 194.5 Hz, CH_{arom}), 121.2 (C9, CH_{arom}), 51.9 (C14, Cp), 49.2 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₁N₂O₂ [M + H]⁺ 215.0821 ; found 215.0823.

3n - 2-acetyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Secondary product isolated during the synthesis of **3k**, using **General Procedure C** with **2g**, with an isolated yield of 9%.

Aspect: yellow powder

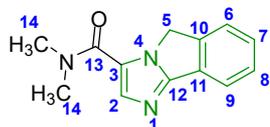
mp: 165.4°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.89 (m, 1H, H9), 7.84 (s, 1H, H3), 7.48-7.44 (m, 2H, H6 + H8), 7.42-7.36 (m, 1H, H7), 4.95 (s, 2H, H5), 2.58 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.4 (C13, Cq), 154.2 (C12, Cq), 146.7 (C2, Cq), 141.9 (C10, Cq), 129.01 (C11, Cq), 128.96 (C8, CH_{arom}), 128.8 (C7, CH_{arom}), 123.7 (C6, CH_{arom}), 121.0 (C9, CH_{arom}), 120.6 (C3, CH_{arom}), 49.1 (C5, Cs), 26.8 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₂H₁₁N₂O [M + H]⁺ 199.0866 ; found 199.0865.

3p - N,N-dimethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide



Synthesized using **General Procedure D** with **3a** and 4.0equiv of dimethylamine hydrochloride. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 78%.

Aspect: light yellow fluffy powder

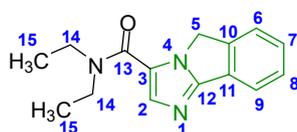
mp: 185.5°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.55 (s, 1H, H2), 7.54-7.51 (m, 1H, H6), 7.49-7.44 (m, 1H, H8), 7.41 (td, J = 1.3 and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.19 (s, 2H, H5), 3.27 (br s, 6H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.4 (C13, Cq), 155.3 (C12, Cq), 143.5 (C10, Cq), 136.3 (C2, CH_{arom}), 129.3 (C11, Cq), 128.51 (C8, CH_{arom}), 128.48 (C7, CH_{arom}), 124.3 (C3, Cq), 123.7 (C6, CH_{arom}), 120.6 (C9, CH_{arom}), 51.2 (C5, Cs), 38.7 (br, C14a, Cp), 36.7 (br, C14b, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₃H₁₄N₃O [M + H]⁺ 228.1131 ; found 228.1132.

3q - N,N-diethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide



Synthesized using **General Procedure D** with **3a** and diethylamine. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:9 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 75%.

Aspect: deep yellow powder

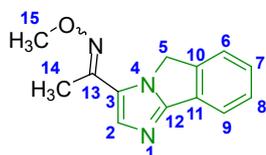
mp: 152.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H9), 7.53-7.50 (m, 1H, H6), 7.51 (s, 1H, H2), 7.49-7.43 (m, 1H, H8), 7.40 (td, J = 1.3 and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.19 (s, 2H, H5), 3.62 (d, J = 6.3 Hz, 4H, H14), 1.31 (t, J = 6.3 Hz, 6H, H15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (C13, Cq), 155.1 (C12, Cq), 143.5 (C10, Cq), 134.9 (C2, CH_{arom}), 129.2 (C11, Cq), 128.4 (2C, C7 + C8, CH_{arom}), 124.5 (C3, Cq), 123.7 (C6, CH_{arom}), 120.6 (C9, CH_{arom}), 51.4 (C5, Cs), 41.8 (br, 2C, C14, Cs), 13.7 (br, 2C, C15, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₅H₁₈N₃O [M + H]⁺ 256.1444 ; found 256.1449.

3r - 1-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-3-yl)ethan-1-one O-methyl oxime



Synthesized using **General Procedure E** with **3i** and methoxyamine hydrochloride. Purified by trituration with PE. Mixture of (Z) and (E) isomers synthesized with an isolated yield of 76%.

Aspect: beige powder

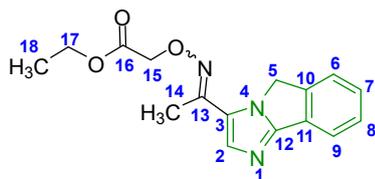
mp: 136.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H9), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H6), 7.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H8), 7.42 (s, 1H, H2), 7.37 (td, J = 1.2 and 7.4 Hz, 1H, H7), 4.99 (s, 2H, H5), 4.00 (s, 3H, H15), 2.20 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (C12, Cq), 147.1 (C13, Cq), 143.2 (C10, Cq), 134.1 (C2, CH_{arom}), 129.5 (C11, Cq), 128.4 (C8, CH_{arom}), 128.0 (C7, CH_{arom}), 127.0 (C3, Cq), 123.6 (C6, CH_{arom}), 120.5 (C9, CH_{arom}), 62.3 (C15, Cp), 51.7 (C5, Cs), 11.9 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₃H₁₄N₃O [M + H]⁺ 228.1131 ; found 228.1137.

3s - Ethyl (((1-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-3-yl)ethylidene)amino)oxy) acetate



Synthesized using **General Procedure E** with **3i** and ethyl 2-(aminooxy)acetate hydrochloride⁹¹. Purified by trituration with PE. Mixture of (Z) and (E) isomers synthesized with an isolated yield of 82%.

Aspect: beige powder

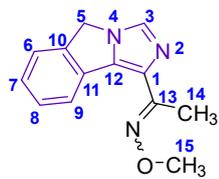
mp: 92.2°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H9), 7.72 & 7.48 (s + s, 1H, H2), 7.51-7.36 (m, 3H, H6 + H7 + H8), 5.17 & 4.94 (s + s, 2H, H15), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H17), 2.30 & 2.29 (s + s, 3H, H14), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H18).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C16, Cq), 155.6 (C12, Cq), 149.1 & 144.3 (C13, Cq), 143.1 & 143.0 (C10, Cq), 139.2 & 135.0 (C2, CH_{arom}), 129.4 (C11, Cq), 128.51 & 128.46 (C8, CH_{arom}), 128.3 & 128.1 (C7, CH_{arom}), 126.4 & 124.4 (C3, Cq), 123.6 & 123.3 (C6, CH_{arom}), 120.7 & 120.6 (C9, CH_{arom}), 71.3 & 71.0 (C15, Cs), 61.17 & 61.10 (C17, Cs), 53.1 & 51.6 (C5, Cs), 19.9 & 12.4 (C14, Cp), 14.41 & 14.35 (C18, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₆H₁₈N₃O₃ [M + H]⁺ 300.1343 ; found 300.1344.

3t - 1-(5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-yl)ethan-1-one O-methyl oxime



Synthesized using **General Procedure E** with **3k** and methoxyamine hydrochloride. Purified by trituration with PE. Mixture of (Z) and (E) isomers synthesized with an isolated yield of 84%.

Aspect: yellow powder

mp: 137.3°C (CH₂Cl₂/PE).

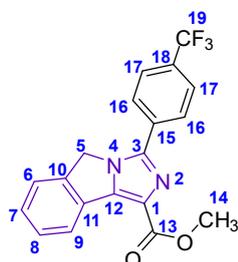
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.68 (s, 1H, H3), 7.43-7.36 (m, 2H, H6 + H8), 7.29 (dt, J = 1.0 and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.00 (s, 2H, H5), 4.09 (s, 3H, H15), 2.37 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (C13, Cq), 140.8 (C10, Cq), 136.5 (C12, Cq), 131.6 (C3, CH_{arom}), 130.9 (C11, Cq), 129.4 (C1, Cq), 128.5 (C6, CH_{arom}), 127.2 (C7, CH_{arom}), 123.1 (C8, CH_{arom}), 123.0 (C9, CH_{arom}), 62.0 (C15, Cp), 48.8 (C5, Cs), 12.1 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₃H₁₄N₃O [M + H]⁺ 228.1131 ; found 228.1136.

D) C(sp²)—H arylation of imidazo[5,1-*a*]isoindoles by palladium-copper cooperative catalysis

4aa - Methyl 3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-*a*]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 1-iodo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 2:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 66%.

Aspect: light yellow powder

mp: 267.2°C (CH₂Cl₂/PE).

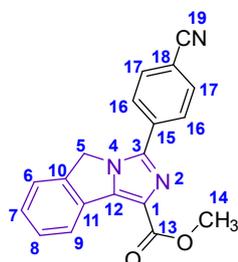
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.45 (m, 1H, H9), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H16), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H17), 7.57-7.52 (m, 2H, H6 + H8), 7.48-7.43 (m, 1H, H7), 5.32 (s, 2H, H5), 4.05 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (C13, Cq), 146.3 (C12, Cq), 141.8 (C3, Cq), 141.4 (C10, Cq), 132.7 (C15, Cq), 131.0 (q, J = 32.5 Hz, C18, Cq), 129.2 (C8, CH_{arom}), 129.0 (C11, Cq), 128.9 (C7, CH_{arom}), 126.5 (2C, C16, CH_{arom}), 126.0 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C17, CH_{arom}), 125.8 (C1, Cq), 124.4 (C9, CH_{arom}), 124.0 (q, J = 270.6 Hz, C19, Cq), 123.3 (C6, CH_{arom}), 52.1 (C14, Cp), 51.7 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.24 (s, 3F, F19).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 359.1002 ; found 359.1007.

4ab - Methyl 3-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-*a*]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 4-iodobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 67%.

Aspect: ocre powder

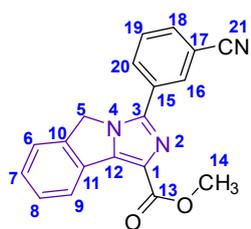
mp: 255.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.38 (m, 1H, H9), 8.09 (dt, J = 1.8 and 8.6 Hz, 2H, H16), 7.73 (dt, J = 1.9 and 8.7 Hz, 2H, H17), 7.54-7.49 (m, 2H, H6 + H8), 7.46-7.44 (m, 1H, H7), 5.27 (s, 2H, H5), 4.02 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5 (C13, Cq), 146.5 (C12, Cq), 141.4 (C10, Cq), 141.1 (C3, Cq), 133.3 (C15, Cq), 132.7 (2C, C17, CH_{arom}), 129.2 (C8, CH_{arom}), 129.0 (C7, CH_{arom}), 128.8 (C11, Cq), 126.5 (2C, C16, CH_{arom}), 124.4 (C9, CH_{arom}), 124.3 (C1, Cq), 123.3 (C6, CH_{arom}), 118.5 (C19, Cq), 112.5 (C18, Cq), 52.1 (C14, Cp), 51.8 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 316.1081 ; found 316.1082.

4ac - Methyl 3-(3'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-*a*]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 3-iodobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 25%.

Aspect: brown powder

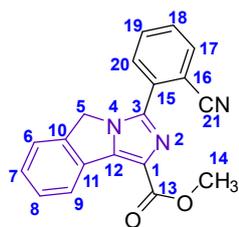
mp: 258.6°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.39 (m, 1H, H₉), 8.31-8.27 (m, 2H, H₁₆ + H₂₀), 7.71 (dt, J = 1.4 and 7.7 Hz, 1H, H₁₈), 7.62 (td, J = 1.1 and 7.6 Hz, 1H, H₁₉), 7.56-7.52 (m, 2H, H₆ + H₈), 7.46 (td, J = 1.4 and 7.4 Hz, 1H, H₇), 5.31 (s, 2H, H₅), 4.04 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.6 (C₁₃, Cq), 146.4 (C₁₂, Cq), 141.3 (C₁₀, Cq), 140.9 (C₃, Cq), 132.5 (C₁₈, CH_{arom}), 130.8 (C₁₅, Cq), 130.4 (C₂₀, CH_{arom}), 130.0 (C₁₉, CH_{arom}), 129.4 (C₁₆, CH_{arom}), 129.3 (C₈, CH_{arom}), 129.02 (C₇, CH_{arom}), 128.96 (C₁₁, Cq), 124.4 (C₉, CH_{arom}), 124.2 (C₁, Cq), 123.4 (C₆, CH_{arom}), 118.3 (C₂₁, Cq), 113.3 (C₁₇, Cq), 52.1 (C₁₄, Cp), 51.7 (C₅, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 316.1081 ; found 316.1082.

4ad - Methyl 3-(2'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 2-iodobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 2:3 → 0:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 25%.

Aspect: white powder

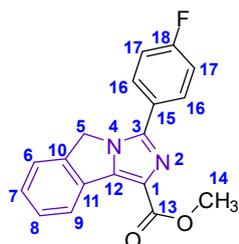
mp: 222.9°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₂₀), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₁₇), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₁₉), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₁₈), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₈), 7.46-7.38 (m, 2H, H₆ + H₇), 5.23 (s, 2H, H₅), 4.02 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (C₁₃, Cq), 146.4 (C₁₂, Cq), 141.7 (C₁₀, Cq), 140.5 (C₃, Cq), 134.0 (C₁₇, CH_{arom}), 133.22 (C₁₅, Cq), 133.16 (C₁₉, CH_{arom}), 130.6 (C₂₀, CH_{arom}), 130.0 (C₁₈, CH_{arom}), 129.3 (C₁₁, Cq), 129.0 (C₈, CH_{arom}), 128.9 (C₇, CH_{arom}), 124.4 (2C, C₉, CH_{arom} + C₁, Cq), 123.3 (C₆, CH_{arom}), 118.2 (C₂₁, Cq), 111.4 (C₁₆, Cq), 52.0 (C₁₄, Cp), 50.8 (C₅, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 316.1081 ; found 316.1094.

4ae - Methyl 3-(4'-fluorophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 1-fluoro-4-iodobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 66%.

Aspect: brown powder

mp: 203.9°C (CH₂Cl₂/PE).

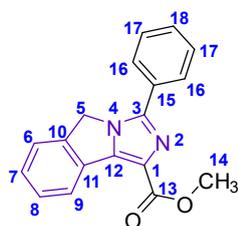
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H9), 8.05-7.98 (m, 2H, H16), 7.55-7.49 (m, 2H, H6 + H8), 7.43 (td, J = 1.2 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.23-7.15 (m, 2H, H17), 5.26 (s, 2H, H5), 4.04 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C13, Cq), 163.2 (d, J = 248.7 Hz, C18, Cq), 145.6 (C12, Cq), 142.4 (C3, Cq), 141.4 (C10, Cq), 129.1 (C11, Cq), 128.9 (C8, CH_{arom}), 128.5 (C7, CH_{arom}), 128.3 (d, J = 8.3 Hz, 2C, C16, CH_{arom}), 125.7 (d, J = 3.3 Hz, C15, Cq), 124.1 (C9, CH_{arom}), 123.4 (C1, Cq), 123.2 (C6, CH_{arom}), 116.0 (d, J = 21.8 Hz, 2C, C17, CH_{arom}), 51.9 (C14, Cp), 51.4 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -111.3 (m, 1F, F18).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₄FN₂O₂ [M + H]⁺ 309.1034 ; found 309.1039.

4ag - Methyl 3-phenyl-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and iodobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 63%.

Aspect: brown powder

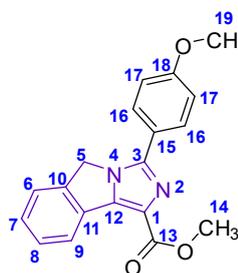
mp: 212.6°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H9), 8.03-8.00 (m, 2H, H16), 7.53-7.47 (m, 4H, H6 + H8 + H17), 7.45-7.38 (m, 2H, H7 + H18), 5.27 (s, 2H, H5), 4.03 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0 (C13, Cq), 145.8 (C12, Cq), 143.4 (C3, Cq), 141.6 (C10, Cq), 129.52 (C15, Cq), 129.44 (C18, CH_{arom}), 129.35 (C11, Cq), 129.03 (C8, CH_{arom}), 128.95 (2C, C17, CH_{arom}), 128.6 (C7, CH_{arom}), 126.4 (2C, C16, CH_{arom}), 124.2 (C9, CH_{arom}), 123.7 (C1, Cq), 123.2 (C6, CH_{arom}), 52.0 (C14, Cp), 51.6 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₅N₂O₂ [M + H]⁺ 291.1128 ; found 291.1129.

4ah - Methyl 3-(4'-methoxyphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 4-iodoanisole. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 7:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 44%.

Aspect: brown powder

mp: 189.5°C (CH₂Cl₂/PE).

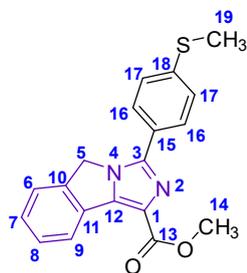
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H16), 7.52-7.46 (m, 2H, H6 + H8), 7.39 (td, J = 1.0 and 7.4 Hz, 1H, H7), 6.98 (dt, J = 2.2 and 9.0 Hz, 2H, H17), 5.19 (s, 2H, H5), 4.02 (s, 3H, H14), 3.85 (s, 3H, H19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0 (C13, Cq), 160.5 (C18, Cq), 145.4 (C12, Cq), 143.4 (C3, Cq), 141.5 (C10, Cq), 129.4 (C11, Cq), 128.9 (C8, CH_{arom}), 128.4 (C7, CH_{arom}), 127.9 (2C, C16, CH_{arom}), 124.1 (C9,

CH_{arom}), 123.3 (C1, Cq), 123.2 (C6, CH_{arom}), 122.2 (C15, Cq), 114.3 (2C, C17, CH_{arom}), 55.5 (C19, Cp), 51.9 (C14, Cp), 51.4 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₇N₂O₃ [M + H]⁺ 321.1234 ; found 321.1238.

4ai - Methyl 3-(4'-thiomethoxyphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 4-iodothioanisole. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 7:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 61%.

Aspect: dark brown powder

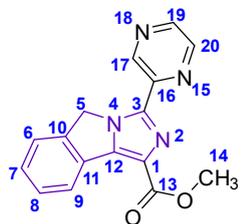
mp: 164.7°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (dd, J = 1.6 and 7.2 Hz, 1H, H9), 7.89 (dt, J = 2.1 and 8.9 Hz, 2H, H16), 7.52-7.46 (m, 2H, H6 + H8), 7.39 (td, J = 1.2 and 7.4 Hz, 1H, H7), 7.30 (dt, J = 2.1 and 8.8 Hz, 2H, H17), 5.20 (s, 2H, H5), 4.01 (s, 3H, H14), 2.52 (s, 3H, H19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (C13, Cq), 145.6 (C12, Cq), 143.0 (C3, Cq), 141.6 (C10, Cq), 140.6 (C18, Cq), 129.2 (C11, Cq), 129.0 (C8, CH_{arom}), 128.5 (C7, CH_{arom}), 126.6 (2C, C16, CH_{arom}), 126.1 (2C, C17, CH_{arom}), 125.9 (C15, Cq), 124.2 (C9, CH_{arom}), 123.5 (C1, Cq), 123.2 (C6, CH_{arom}), 51.9 (C14, Cp), 51.5 (C5, Cs), 15.4 (C19, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₇N₂O₂S [M + H]⁺ 337.1005 ; found 337.0999.

4aj - Methyl 3-(pyrazin-2-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and iodopyrazine. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:2 → 0:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 40%.

Aspect: beige powder

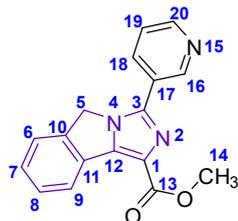
mp: 279.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H17), 8.58-8.53 (m, 2H, H19 + H20), 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H9), 7.53-7.46 (m, 2H, H6 + H8), 7.42 (td, J = 1.3 and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.41 (s, 2H, H5), 4.03 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.6 (C13, Cq), 146.5 (C12, Cq), 144.4 (C16, Cq), 143.6 (C19, CH_{arom}), 143.5 (C17, CH_{arom}), 143.2 (C20, CH_{arom}), 142.9 (C10, Cq), 139.7 (C3, Cq), 129.0 (C7, CH_{arom}), 128.76 (C11, Cq), 128.73 (C8, CH_{arom}), 124.3 (C9, CH_{arom}), 124.2 (C1, Cq), 123.3 (C6, CH_{arom}), 53.4 (C5, Cs), 52.1 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₆H₁₃N₄O₂ [M + H]⁺ 293.1033 ; found 293.1035.

4ak - Methyl 3-(pyridin-3-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 3-iodopyridine. Purified using ethyl acetate + 1% triethylamine as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 61%.

Aspect: light brown powder

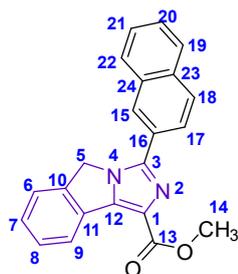
mp: 250.1°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H, H16), 8.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H20), 8.43-8.38 (m, 2H, H9 + H18), 7.54-7.41 (m, 4H, H6 + H7 + H8 + H19), 5.29 (s, 2H, H5), 4.03 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (C13, Cq), 150.3 (C20, CH_{arom}), 146.7 (C16, CH_{arom}), 146.2 (C12, Cq), 141.4 (C10, Cq), 140.6 (C3, Cq), 134.2 (C18, CH_{arom}), 129.2 (C8, CH_{arom}), 129.0 (C11, Cq), 128.9 (C7, CH_{arom}), 125.9 (C17, Cq), 124.3 (C9, CH_{arom}), 124.2 (C1, Cq), 123.9 (C19, CH_{arom}), 123.3 (C6, CH_{arom}), 52.1 (C14, Cp), 51.6 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₇H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 292.1081 ; found 292.1084.

4al - Methyl 3-(naphthalen-2-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 2-iodonaphthalene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 76%.

Aspect: brown powder

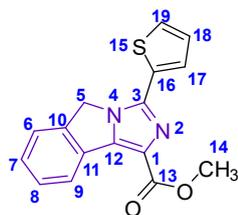
mp: 205.1°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.39 (m, 1H, H9), 8.32 (s, 1H, H15), 8.17 (dd, J = 2.2 and 8.2 Hz, 1H, H17), 7.90 (s, 1H, H19), 7.87 (s, 1H, H22), 7.83-7.79 (m, 1H, H18), 7.53-7.47 (m, 4H, H6 + H8 + H20 + H21), 7.41 (td, J = 1.3 and 7.4 Hz, 1H, H7), 5.28 (s, 2H, H5), 4.04 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (C13, Cq), 145.9 (C12, Cq), 143.3 (C3, Cq), 141.6 (C10, Cq), 133.5 (C23, Cq), 133.1 (C24, Cq), 129.2 (C11, Cq), 129.0 (C8, CH_{arom}), 128.7 (C7, CH_{arom}), 128.6 (C19, CH_{arom}), 128.5 (C22, CH_{arom}), 127.9 (C18, CH_{arom}), 127.1 (C20, CH_{arom}), 126.9 (C21, CH_{arom}), 126.8 (C16, Cq), 125.3 (C15, CH_{arom}), 124.2 (C9, CH_{arom}), 124.0 (C17, CH_{arom}), 123.7 (C1, Cq), 123.2 (C6, CH_{arom}), 52.0 (C14, Cp), 51.7 (C5, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₂H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 341.1285 ; found 341.1302.

4am - Methyl 3-(thiophen-2-yl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure F** with **3j** and 2-iodothiophene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 2:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 28%.

Aspect: orange powder

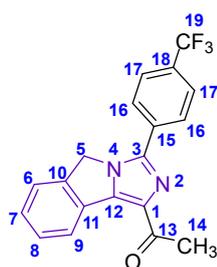
mp: 186.1°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43-8.40 (m, 1H, H₉), 7.60 (dd, J = 1.1 and 3.7 Hz, 1H, H₁₇), 7.53-7.48 (m, 2H, H₆ + H₈), 7.44-7.39 (m, 2H, H₇ + H₁₈), 7.16 (dd, J = 3.7 and 5.0 Hz, 1H, H₁₉), 5.17 (s, 2H, H₅), 4.01 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C₁₃, Cq), 144.9 (C₁₂, Cq), 141.5 (C₁₀, Cq), 139.2 (C₁₆, Cq), 129.3 (C₁₁, Cq), 129.1 (C₈, CH_{arom}), 128.6 (C₇, CH_{arom}), 128.0 (C₁₉, CH_{arom}), 127.0 (C₁₈, CH_{arom}), 125.7 (C₁₇, CH_{arom}), 124.3 (C₉, CH_{arom}), 123.6 (C₁, Cq), 123.4 (C₆, CH_{arom}), 52.0 (C₁₄, Cp), 50.8 (C₅, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₆H₁₃N₂O₂S [M + H]⁺ 297.0692 ; found 297.0706.

4b - 1-(3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-yl)ethan-1-one



Synthesized using **General procedure F** with **3k** and 1-iodo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 9:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 58%.

Aspect: light brown powder

mp: 211.8°C (CH₂Cl₂/PE).

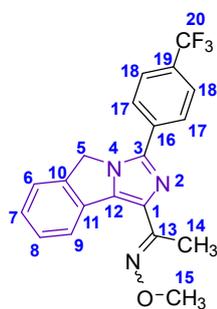
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H₉), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₆), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₇), 7.54-7.49 (m, 2H, H₆ + H₈), 7.43 (td, J = 1.2 and 7.4 Hz, 1H, H₇), 5.28 (s, 2H, H₅), 2.71 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.2 (C₁₃, Cq), 145.1 (C₁₂, Cq), 141.6 (C₁₀, Cq), 140.8 (C₃, Cq), 133.6 (C₁₅, Cq), 133.1 (C₁, Cq), 130.9 (q, J = 32.5 Hz, C₁₈, Cq), 129.4 (C₁₁, Cq), 129.2 (C₈, CH_{arom}), 129.0 (C₇, CH_{arom}), 126.3 (2C, C₁₆, CH_{arom}), 126.1 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C₁₇, CH_{arom}), 124.7 (C₉, CH_{arom}), 124.0 (q, J = 270.5 Hz, C₁₉, Cq), 123.1 (C₆, CH_{arom}), 51.7 (C₅, Cs), 26.9 (C₁₄, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.26 (s, 3F, F₁₉).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄F₃N₂O [M + H]⁺ 343.1053 ; found 343.1058.

4c - 1-(3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-1-yl)ethan-1-one O-methyl oxime



Synthesized using **General procedure F** with **3t** and 1-iodo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 9:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 64%.

Aspect: deep yellow powder

mp: 185.5°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H₉), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₁₇), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₈), 7.46-7.41 (m, 2H, H₆ + H₈), 7.32 (td, J = 1.4 and 7.5 Hz, 1H, H₇), 5.19 (s, 2H, H₅), 4.11 (s, 3H, H₁₅), 2.42 (s, 3H, H₁₄).

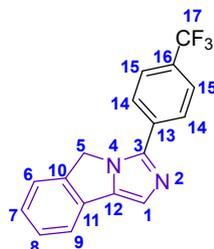
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (C₁₃, Cq), 140.7 (C₁₀, Cq), 140.4 (C₃, Cq), 138.7 (C₁₂, Cq), 133.4 (C₁, Cq), 130.6 (C₁₁, Cq), 130.4 (C₁, Cq), 130.0 (q, J = 32.4 Hz, C₁₉, Cq), 128.6 (C₆, CH_{arom}), 127.4

(C7, CH_{arom}), 125.9 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C18, CH_{arom}), 125.8 (2C, C17, CH_{arom}), 124.2 (q, J = 270.4 Hz, C20, Cq), 123.3 (C8, CH_{arom}), 123.0 (C9, CH_{arom}), 62.1 (C15, Cp), 51.2 (C5, Cs), 12.1 (C14, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.23 (s, 3F, F20).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₀H₁₇F₃N₃O [M + H]⁺ 372.1318 ; found 372.1334.

4d - 3-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure F** with **3I** and 1-iodo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 4:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 43%.

Aspect: ocre powder

mp: 220.7°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H14), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H15), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.48-7.45 (m, 1H, H6), 7.44-7.39 (m, 1H, H8), 7.36 (s, 1H, H1), 7.30 (td, J = 1.1 and 7.5 Hz, 1H, H7), 5.23 (s, 2H, H5).

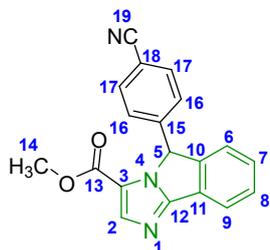
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (C3, Cq), 141.1 (C12, Cq), 140.3 (C10, Cq), 133.6 (C13, Cq), 130.01 (C11, Cq), 129.97 (q, J = 32.6 Hz, C16, Cq), 128.8 (C8, CH_{arom}), 126.9 (C7, CH_{arom}), 126.0 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C15, CH_{arom}), 125.6 (2C, C14, CH_{arom}), 124.0 (q, J = 243.5 Hz, C17, Cq), 123.7 (C6, CH_{arom}), 120.3 (C9, CH_{arom}), 119.9 (C1, CH_{arom}), 51.3 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.12 (s, 3F, F17).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₇H₁₂F₃N₂ [M + H]⁺ 301.0947 ; found 301.0963.

E) Palladium-catalyzed C(sp³)—H arylation of imidazoisoindoles

5aa - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 95%.

Aspect: white powder

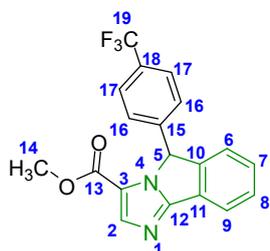
mp: 168.4°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.91 (s, 1H, H2), 7.62 (dt, J = 1.8 and 8.4 Hz, 2H, H17), 7.48 (td, J = 0.5 and 7.5 Hz, 1H, H8), 7.37 (td, J = 1.2 and 7.6 Hz, 1H, H7), 7.24-7.17 (m, 3H, H6 + H16), 6.29 (s, 1H, H5), 3.70 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C13, Cq), 156.8 (C12, Cq), 147.4 (C10, Cq), 143.0 (C15, Cq), 141.2 (C2, CH_{arom}) 133.0 (2C, C17, CH_{arom}), 129.6 (C7, CH_{arom}), 129.5 (C8, CH_{arom}), 127.8 (C11, Cq), 127.4 (2C, C16, CH_{arom}), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.7 (C3, Cq), 121.3 (C9, CH_{arom}), 118.4 (C19, Cq), 112.6 (C18, Cq), 64.9 (C5, Ct), 51.7 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 316.1081 ; found 316.1080.

5ab - Methyl 5-(4'-trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 1-bromo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 76%.

Aspect: white powder

mp: 168.5°C (CH₂Cl₂/PE).

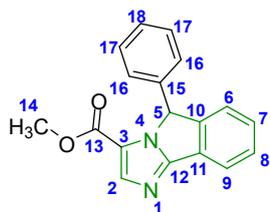
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.91 (s, 1H, H2), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H17), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H8), 7.35 (td, J = 1.1 and 7.6 Hz, 1H, H7), 7.23 (dd, J = 0.6 and 7.6 Hz, 1H, H6), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H16), 6.30 (s, 1H, H5), 3.68 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C13, Cq), 156.8 (C12, Cq), 147.8 (C10, Cq), 141.7 (C15, Cq), 141.2 (C2, CH_{arom}), 130.7 (q, J = 32.5 Hz, C18, Cq), 129.5 (C7, CH_{arom}), 129.3 (C8, CH_{arom}), 127.7 (C11, Cq), 127.0 (2C, C16, CH_{arom}), 126.2 (q, J = 3.8 Hz, 2C, C17, CH_{arom}), 123.9 (q, J = 259.7 Hz, C19, Cq), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.8 (C3, Cq), 121.2 (C9, CH_{arom}), 65.0 (C5, Ct), 51.7 (C14, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.20 (s, 3F, F19).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 359.1002 ; found 359.0996.

5ac - Methyl 5-phenyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and bromobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 75%.

Aspect: white powder

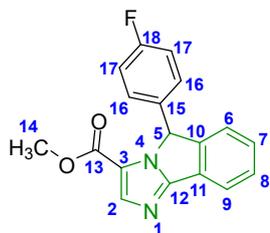
mp: 173.9°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.91 (m, 2H, H₂ + H₉), 7.45 (td, J = 0.6 and 7.5 Hz, 1H, H₈), 7.37-7.23 (m, 5H, H₆ + H₇ + H₁₇ + H₁₈), 7.07-7.03 (m, 2H, H₁₆), 6.25 (s, 1H, H₅), 3.67 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C₁₃, C_q), 156.8 (C₁₂, C_q), 148.7 (C₁₀, C_q), 141.2 (C₂, CH_{arom}), 137.6 (C₁₅, C_q), 129.3 (C₇, CH_{arom}), 129.1 (2C, C₁₇, CH_{arom}), 128.9 (C₈, CH_{arom}), 128.5 (C₁₈, CH_{arom}), 127.8 (C₁₁, C_q), 126.6 (2C, C₁₆, CH_{arom}), 124.2 (C₆, CH_{arom}), 121.9 (C₃, C_q), 120.9 (C₉, CH_{arom}), 65.8 (C₅, C_t), 51.5 (C₁₄, C_p).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₅N₂O₂ [M + H]⁺ 291.1128 ; found 291.1142.

5ad - Methyl 5-(4'-fluorophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromofluorobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 7:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 81%.

Aspect: white powder

mp: 198.6°C (CH₂Cl₂/PE).

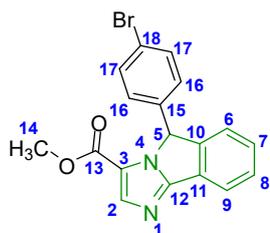
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.90 (s, 1H, H₂), 7.46 (td, J = 0.5 and 7.5 Hz, 1H, H₈), 7.36 (td, J = 1.2 and 7.6 Hz, 1H, H₇), 7.23 (dd, J = 0.9 and 7.6 Hz, 1H, H₆), 7.07-6.96 (m, 4H, H₁₆ + H₁₇), 6.24 (s, 1H, H₅), 3.70 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (d, J = 245.8 Hz, C₁₈, C_q), 159.9 (C₁₃, C_q), 156.7 (C₁₂, C_q), 148.5 (C₁₀, C_q), 141.2 (C₂, CH_{arom}), 133.3 (d, J = 3.3 Hz, C₁₅, C_q), 129.4 (C₇, CH_{arom}), 129.0 (C₈, CH_{arom}), 128.6 (d, J = 8.4 Hz, 2C, C₁₆, CH_{arom}), 127.8 (C₁₁, C_q), 124.1 (C₆, CH_{arom}), 121.8 (C₃, C_q), 121.0 (C₉, CH_{arom}), 116.1 (d, J = 21.7 Hz, 2C, C₁₇, CH_{arom}), 65.0 (C₅, C_t), 51.6 (C₁₄, C_p).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -113.70 (tt, J = 5.2 and 8.3 Hz, 1F, F₁₈).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₄FN₂O₂ [M + H]⁺ 309.1034 ; found 309.1028.

5ae - Methyl 5-(4'-bromophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 1,4-dibromobenzene, using rac.BINAP as ligand. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 47%.

Aspect: white powder

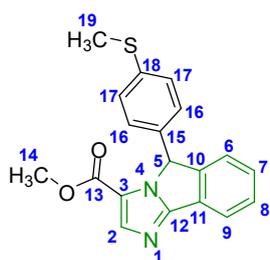
mp: 152.2°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.88 (s, 1H, H2), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H8), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H17), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H16), 6.20 (s, 1H, H5), 3.69 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (C13, Cq), 156.7 (C12, Cq), 148.1 (C10, Cq), 141.1 (C2, CH_{arom}), 136.6 (C15, Cq), 132.2 (2C, C17, CH_{arom}), 129.4 (C7, CH_{arom}), 129.1 (C8, CH_{arom}), 128.4 (2C, C16, CH_{arom}), 127.7 (C11, Cq), 124.1 (C6, CH_{arom}), 122.5 (C18, Cq), 121.7 (C3, Cq), 121.0 (C9, CH_{arom}), 65.0 (C5, Ct), 51.6 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₄⁷⁹BrN₂O₂ [M + H]⁺ 369.0233 ; found 369.0235.

5af - Methyl 5-(4'-thiomethoxyphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromothioanisole, using rac.BINAP as ligand. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 72%.

Aspect: slight yellow powder

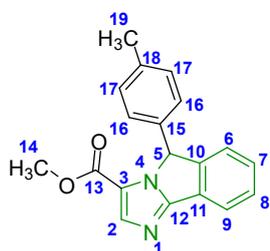
mp: 143.1°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.89 (s, 1H, H2), 7.44 (td, J = 0.5 and 7.4 Hz, 1H, H8), 7.33 (td, J = 1.1 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.23 (dd, J = 0.7 and 7.7 Hz, 1H, H6), 7.15 (dt, J = 1.9 and 8.4 Hz, 2H, H17), 6.97 (dt, J = 1.8 and 8.4 Hz, 2H, H16), 6.21 (s, 1H, H5), 3.69 (s, 3H, H14), 2.43 (s, 3H, H19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C13, Cq), 156.7 (C12, Cq), 148.6 (C10, Cq), 141.1 (C2, CH_{arom}), 139.0 (C18, Cq), 134.1 (C15, Cq), 129.3 (C7, CH_{arom}), 128.9 (C8, CH_{arom}), 127.8 (C11, Cq), 127.2 (2C, C16, CH_{arom}), 126.7 (2C, C17, CH_{arom}), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.8 (C3, Cq), 120.9 (C9, CH_{arom}), 65.3 (C5, Ct), 51.6 (C14, Cp), 15.5 (C19, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₇N₂O₂S [M + H]⁺ 337.1005 ; found 337.1019.

5ag - Methyl 5-(4'-methylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromotoluene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 74%.

Aspect: white powder

mp: 177.2°C (CH₂Cl₂/PE).

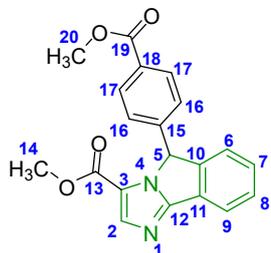
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.90 (m, 2H, H2 + H9), 7.44 (td, J = 0.7 and 7.5 Hz, 1H, H8), 7.33 (td, J = 1.2 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.24 (dd, J = 0.9 and 7.5 Hz, 1H, H6), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H17), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H16), 6.22 (s, 1H, H5), 3.69 (s, 3H, H14), 2.30 (s, 3H, H19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C13, Cq), 156.8 (C12, Cq), 148.9 (C10, Cq), 141.2 (C2, CH_{arom}), 138.3 (C18, Cq), 134.6 (C15, Cq), 129.8 (2C, C17, CH_{arom}), 129.3 (C7, CH_{arom}), 128.8 (C8, CH_{arom}), 127.8

(C11, Cq), 126.6 (2C, C16, CH_{arom}), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.9 (C3, Cq), 120.9 (C9, CH_{arom}), 65.7 (C5, Ct), 51.5 (C14, Cp), 21.3 (C19, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 305.1285 ; found 305.1284.

5ah - Methyl 5-(4'-methoxycarbonylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromotoluene. Purified by flash chromatography using a gradient PE:ethyl acetate 95:5 → 35:65 as eluent. Synthesized with an isolated yield of 56%.

Aspect: white powder

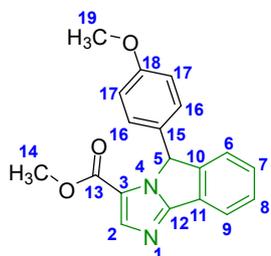
mp: 159.4°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dt, J = 1.8 and 8.4 Hz, 2H, H17), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.91 (s, 1H, H2), 7.45 (td, J = 0.5 and 7.4 Hz, 1H, H8), 7.34 (td, J = 1.1 and 7.6 Hz, 1H, H7), 7.23 (dd, J = 0.7 and 7.6 Hz, 1H, H6), 7.13 (dt, J = 1.7 and 8.3 Hz, 2H, H16), 6.29 (s, 1H, H5), 3.87 (s, 3H, H20), 3.66 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C19, Cq), 159.8 (C13, Cq), 156.8 (C12, Cq), 147.9 (C10, Cq), 142.6 (C15, Cq), 141.1 (C2, CH_{arom}), 130.4 (2C, C17, CH_{arom}), 130.3 (C18, Cq), 129.5 (C7, CH_{arom}), 129.2 (C8, CH_{arom}), 127.7 (C11, Cq), 126.5 (2C, C16, CH_{arom}), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.8 (C3, Cq), 121.1 (C9, CH_{arom}), 65.2 (C5, Ct), 52.3 (C20, Cp), 51.6 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₀H₁₆N₂O₄ [M + H]⁺ 349.1183 ; found 349.1189.

5ai - Methyl 5-(4'-methoxyphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromoanisole, using Cs₂CO₃ as base. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 62%.

Aspect: white powder

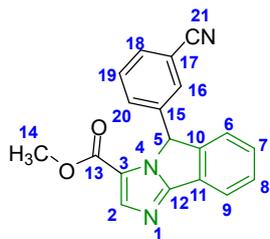
mp: 119.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.89 (s, 1H, H2), 7.43 (td, J = 0.6 and 7.5 Hz, 1H, H8), 7.33 (td, J = 1.2 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.22 (dd, J = 0.9 and 7.6 Hz, 1H, H6), 6.98 (dt, J = 2.5 and 9.3 Hz, 2H, H16), 6.81 (dt, J = 2.5 and 9.3 Hz, 2H, H17), 6.21 (s, 1H, H5), 3.76 (s, 3H, H19), 3.69 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C13, Cq), 159.6 (C18, Cq), 156.6 (C12, Cq), 149.0 (C10, Cq), 141.1 (C2, CH_{arom}), 129.4 (C15, Cq), 129.3 (C7, CH_{arom}), 128.8 (C8, CH_{arom}), 128.2 (2C, C16, CH_{arom}), 127.8 (C11, Cq), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.8 (C3, Cq), 120.8 (C9, CH_{arom}), 114.4 (2C, C17, CH_{arom}), 65.4 (C5, Ct), 55.3 (C19, Cp), 51.5 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₇N₂O₃ [M + H]⁺ 321.1234 ; found 321.1234.

5aj - Methyl 5-(3'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 3-bromobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 63%.

Aspect: white solid

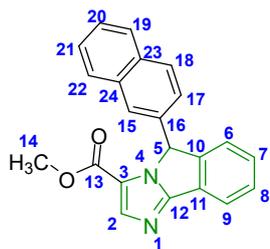
mp: 206.5°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.91 (s, 1H, H2), 7.59 (dt, J = 1.4 and 7.7 Hz, 1H, H7), 7.52-7.35 (m, 4H, H16 + H18 + H19 + H20), 7.30 (dt, J = 1.5 and 7.8 Hz, 1H, H8), 7.23 (dd, J = 0.7 and 7.6 Hz, 1H, H6), 6.28 (s, 1H, H5), 3.71 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (C13, Cq), 156.7 (C12, Cq), 147.4 (C10, Cq), 141.1 (C2, CH_{arom}), 139.3 (C15, Cq), 132.2 (C7, CH_{arom}), 131.1 (C8, CH_{arom}), 130.4 (C16, CH_{arom}), 130.0 (C20, CH_{arom}), 129.6 (C19, CH_{arom}), 129.4 (C18, CH_{arom}), 127.7 (C11, Cq), 124.1 (C6, CH_{arom}), 121.7 (C3, Cq), 121.2 (C9, CH_{arom}), 118.3 (C21, Cq), 113.3 (C17, Cq), 64.6 (C5, Ct), 51.7 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 316.1081 ; found 316.1075.

5ak - Methyl 5-(naphthalen-2-yl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 2-bromonaphthalene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 51%.

Aspect: beige powder

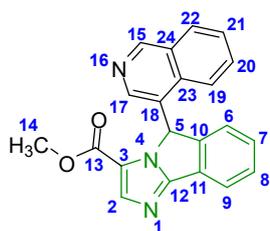
mp: 207.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.94 (s, 1H, H2), 7.83-7.72 (m, 4H, H15 + H18 + H19 + H22), 7.51-7.43 (m, 3H, H8 + H17 + H21), 7.32 (td, J = 1.0 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.28-7.25 (m, 1H, H20), 6.95 (dd, J = 1.8 and 8.5 Hz, 1H, H6), 6.43 (s, 1H, H5), 3.62 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C13, Cq), 156.9 (C12, Cq), 148.6 (C10, Cq), 141.1 (C2, CH_{arom}), 134.9 (C24, Cq), 133.4 (C16, Cq), 133.3 (C23, Cq), 129.4 (C7, CH_{arom}), 129.1 (C18, CH_{arom}), 129.0 (C8, CH_{arom}), 128.1 (C19, CH_{arom}), 127.9 (C21, CH_{arom}), 127.8 (C11, Cq), 126.6 (C22, CH_{arom}), 126.5 (C17, CH_{arom}), 126.4 (C15, CH_{arom}), 124.3 (C20, CH_{arom}), 123.6 (C6, CH_{arom}), 122.0 (C3, Cq), 121.0 (C9, CH_{arom}), 65.9 (C5, Ct), 51.5 (C13, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₂H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 341.1285 ; found 341.1297.

5al - Methyl 5-(isoquinolin-4-yl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3a** and 4-bromoisoquinoline. Purified using a mixture ethyl acetate:methanol 95:5 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 64% and isolated as a mixture of diastereoisomers.

Aspect: beige powder

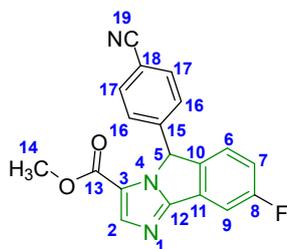
mp: 181.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.26 & 9.17 (2s, 1H, H15), 8.52 & 8.10 (2d, J = 8.3 Hz, 1H, H9), 8.94 & 7.58 (2s, 1H, H17), 8.00 & 7.92 (2s, 1H, H2), 8.04-7.94 (m, 1H, H22), 7.79-7.41 (m, 3H, H19 + H20 + H21), 7.35-7.23 (m, 2H, H7 + H8), 7.19 & 6.49 (2dd, J = 0.6 and 8.1 Hz, 1H, H6), 7.15 & 6.49 (2s, 1H, H5), 3.55 & 3.50 (2s 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8 & 159.6 (2s, C13, Cq), 157.1 & 156.5 (2s, C12, Cq), 154.6 & 153.0 (2s, C15, CH_{arom}), 148.1 & 147.3 (2s, C10, Cq), 146.3 & 139.1 (2s, C17, CH_{arom}), 141.42 & 141.38 (2s, C2, CH_{arom}), 133.6 & 132.8 (2s, C23, Cq), 132.3 & 132.1 (2s, C21, CH_{arom}), 131.54 & 131.46 (2s, C22, CH_{arom}), 129.6 & 129.4 (2s, C7, CH_{arom}), 129.31 & 129.29 (2s, C8, CH_{arom}), 128.7 & 128.3 (2s, C24, Cq), 127.5 & 127.9 (2s, C11, Cq), 127.7 & 127.3 (2s, C20, CH_{arom}), 129.0 & 125.0 (2s, C18, Cq), 124.1 & 121.5 (2s, C6, CH_{arom}), 123.4 & 121.8 (2s, C19, CH_{arom}), 122.8 & 121.6 (2s, C3, Cq), 121.4 & 121.2 (2s, C9, CH_{arom}), 65.5 & 59.4 (2s, C5, Ct), 51.6 & 51.4 (2s, C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₁H₁₆N₃O₂ [M + H]⁺ 342.1237 ; found 342.1230.

5ba - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3b** and 4-bromobenzonitrile, using rac.BINAP as ligand. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 79%.

Aspect: slightly yellow powder

mp: 198.9°C (CH₂Cl₂/PE).

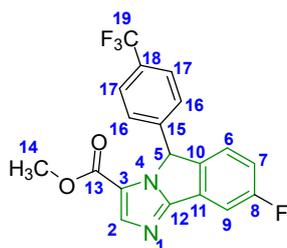
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, H2), 7.64-7.60 (m, 3H, H9 + H17), 7.20-7.16 (m, 3H, H6 + H16), 7.06 (td, J = 2.4 and 8.6 Hz, 1H, H7), 6.27 (s, 1H, H5), 3.71 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5 (d, J = 247.1 Hz, C8, Cq), 159.7 (C13, Cq), 155.6 (C12, Cq), 142.8 (d, J = 2.7 Hz, C10, Cq), 142.5 (C15, Cq), 141.2 (C2, CH_{arom}), 133.0 (2C, C17, CH_{arom}), 129.7 (d, J = 10.3 Hz, C11, Cq), 127.4 (2C, C16, CH_{arom}), 125.6 (d, J = 9.2 Hz, C6, CH_{arom}), 122.1 (C3, Cq), 118.3 (C19, Cq), 116.7 (d, J = 23.4 Hz, C7, CH_{arom}), 112.8 (C18, Cq), 108.6 (d, J = 25.2 Hz, C9, CH_{arom}), 64.6 (C5, Ct), 51.8 (C14, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -111.44 (m, 1F, F8).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₃FN₃O₂ [M + H]⁺ 334.0986 ; found 334.1003.

5bb - Methyl 5-(4'-trifluoromethylphenyl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3b** and 4-trifluoromethylbromobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 72%.

Aspect: slightly yellow powder

mp: 173.8°C (CH₂Cl₂/PE).

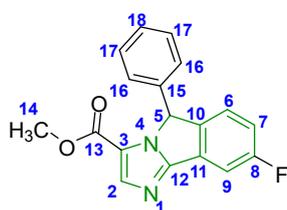
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H, H2), 7.63 (dd, J = 2.4 and 8.0 Hz, 1H, H9), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H17), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H16), 7.05 (td, J = 2.4 and 8.7 Hz, 1H, H7), 6.30 (s, 1H, H5), 3.70 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (d, J = 246.8 Hz, C8, Cq), 159.7 (C13, Cq), 155.6 (d, J = 3.7 Hz, C12, Cq), 143.2 (d, J = 2.6 Hz, C10, Cq), 141.3 (C15, Cq), 141.2 (C2, CH_{arom}), 130.9 (q, J = 32.5 Hz, C18, Cq), 129.6 (d, J = 10.2 Hz, C11, Cq), 127.0 (2C, C16, CH_{arom}), 126.2 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C17, CH_{arom}), 125.6 (d, J = 9.1 Hz, C6, CH_{arom}), 123.9 (q, J = 270.6 Hz, C19, Cq), 122.1 (C3, CH_{arom}), 116.6 (d, J = 23.6 Hz, C7, CH_{arom}), 108.5 (d, J = 25.2 Hz, C9, CH_{arom}), 64.7 (C5, Ct), 51.7 (C14, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.21 (s, 3F, F19), -111.88 (m, 1F, F8).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₃F₄N₂O₂ [M + H]⁺ 377.0908 ; found 377.0916.

5bc - Methyl 5-phenyl-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3b** and bromobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 61%.

Aspect: white powder

mp: 169.2°C (CH₂Cl₂/PE).

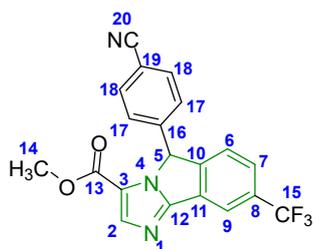
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, H2), 7.60 (dd, J = 2.4 and 8.0 Hz, 1H, H9), 7.35-7.28 (m, 3H, H17 + H18), 7.20 (dd, J = 4.7 and 8.4 Hz, 1H, H6), 7.06-6.99 (m, 3H, H7 + H16), 6.23 (s, 1H, H5), 3.67 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (d, J = 245.7 Hz, C8, Cq), 159.8 (C13, Cq), 155.6 (d, J = 3.5 Hz, C12, Cq), 144.1 (d, J = 2.7 Hz, C10, Cq), 141.2 (C2, CH_{arom}), 137.2 (C15, Cq), 129.6 (d, J = 10.3 Hz, C11, Cq), 129.2 (2C, C17, CH_{arom}), 128.6 (C18, CH_{arom}), 126.6 (2C, C16, CH_{arom}), 125.6 (d, J = 9.0 Hz, C6, CH_{arom}), 122.2 (C3, Cq), 116.4 (d, J = 23.4 Hz, C7, CH_{arom}), 108.2 (d, J = 25.1 Hz, C9, CH_{arom}), 65.5 (C5, Ct), 51.6 (C14, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -112.74 (td, J = 5.0 and 9.0 Hz, 1F, F8).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₄FN₂O₂ [M + H]⁺ 309.1034 ; found 309.1038.

5ca - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3c** and 4-bromobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 64%.

Aspect: slightly yellow powder

mp: 190,1°C (CH₂Cl₂/PE).

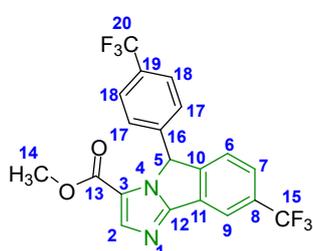
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H, H9), 7.94 (s, 1H, H2), 7.66-7.61 (m, 3H, H7 + H18), 7.36 (dd, $J = 0.6$ and 8.1 Hz, 1H, H6), 7.20 (dt, $J = 1.7$ and 6.6 Hz, 2H, H17), 6.37 (s, 1H, H5), 3.72 (s, 3H, H14).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (C13, Cq), 155.3 (C12, Cq), 150.4 (C10, Cq), 141.8 (C16, Cq), 141.5 (C2, CH_{arom}), 133.2 (2C, C18, CH_{arom}), 132.3 (q, $J = 32.6$ Hz, C8, Cq), 128.7 (C11, Cq), 127.5 (2C, C17, CH_{arom}), 126.5 (q, $J = 3.9$ Hz, C7, CH_{arom}), 124.7 (C6, CH_{arom}), 123.7 (q, $J = 272.2$ Hz, C15, Cq), 122.2 (C3, Cq), 118.4 (q, $J = 3.5$ Hz, C9, CH_{arom}), 118.2 (C19, Cq), 113.1 (C20, Cq), 64.9 (C5, Ct), 51.9 (C14, Cp).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CFCl_3) δ -63.11 (s, 3F, F15).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 384.0954 ; found 384.0941.

5cb - Methyl 5-(4'-trifluoromethylphenyl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3c** and 1-bromo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 4:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 72%.

Aspect: white powder

mp: 179.4°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

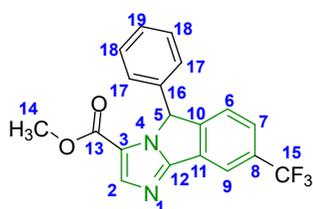
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H, H9), 7.94 (s, 1H, H2), 7.64-7.58 (m, 3H, H7 + H18), 7.36 (dd, $J = 0.6$ and 8.1 Hz, 1H, H6), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H17), 6.39 (s, 1H, H5), 3.71 (s, 3H, H14).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (C13, Cq), 155.2 (C12, Cq), 150.9 (C10, Cq), 141.4 (C2, CH_{arom}), 140.6 (C16, Cq), 132.1 (q, $J = 32.8$ Hz, C8, Cq), 131.1 (q, $J = 32.5$ Hz, C19, Cq), 128.6 (C11, Cq), 127.1 (2C, C17, CH_{arom}), 126.4 (q, $J = 3.6$ Hz, 3C, C7 + C18, CH_{arom}), 124.7 (C6, CH_{arom}), 123.8 (q, $J = 270.7$ Hz, C20, Cq), 123.7 (q, $J = 271.0$ Hz, C15, Cq), 122.2 (C3, Cq), 118.3 (q, $J = 3.8$ Hz, C9, CH_{arom}), 65.0 (C5, Ct), 51.8 (C14, Cp).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CFCl_3) δ -63.07 (s, 3F, F15), -63.25 (s, 3F, F20).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 427.0876 ; found 427.0890.

5cc - Methyl 5-phenyl-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3c** and bromobenzene. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 7:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 75%.

Aspect: white powder

mp: 158.2°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

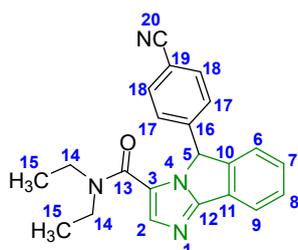
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H, H9), 7.93 (s, 1H, H2), 7.59 (dd, $J = 0.9$ and 8.0 Hz, 1H, H7), 7.36 (dd, $J = 0.6$ and 8.1 Hz, 1H, H6), 7.34-7.28 (m, 3H, H18 + H19), 7.06-7.02 (m, 2H, H17), 6.32 (s, 1H, H5), 3.67 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C13, Cq), 155.2 (C12, Cq), 151.8 (C10, Cq), 141.3 (C2, CH_{arom}), 136.5 (C16, Cq), 131.6 (q, J = 32.6 Hz, C8 Cq), 129.3 (2C, C18, CH_{arom}), 128.9 (C19, CH_{arom}), 128.5 (C11, Cq), 126.6 (2C, C17, CH_{arom}), 126.1 (q, J = 3.7 Hz, C7, CH_{arom}), 124.7 (C6, CH_{arom}), 123.8 (q, J = 271.0 Hz, C15, Cq), 122.3 (C3, Cq), 118.0 (q, J = 3.8 Hz, C9, CH_{arom}), 65.8 (C5, Ct), 51.6 (C14, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -63.02 (s, 3F, F15).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄F₃N₂O₂ [M + H]⁺ 359.1002 ; found 359.0995.

5da - N,N-diethyl-5-(4'cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide



Synthesized using **General procedure G** with **3q** and 4-bromobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:19 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 92%.

Aspect: yellow powder

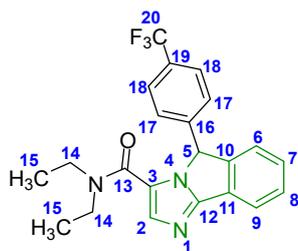
mp: 203.8°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.56 (dt, J = 1.8 and 8.4 Hz, 2H, H18), 7.46 (s, 1H, H2), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H8), 7.33 (td, J = 1.1 and 7.6 Hz, 1H, H7), 7.22-7.16 (m, 3H, H6 + H17), 6.48 (s, 1H, H5), 3.54 (br, 2H, H14a), 3.26 (br, 2H, H14b), 1.05 (br, 6H, H15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C13, Cq), 154.6 (C12, Cq), 147.1 (C10, Cq), 143.5 (C16, Cq), 135.0 (C2, CH_{arom}), 132.6 (2C, C18, CH_{arom}), 129.2 (C7, CH_{arom}), 129.1 (C8, CH_{arom}), 128.2 (C11, Cq), 128.0 (2C, C17, CH_{arom}), 124.0 (C6, CH_{arom}), 123.9 (C3, Cq), 120.7 (C9, CH_{arom}), 118.5 (C20, Cq), 112.1 (C19, Cq), 64.6 (C5, Ct), 42.3 (br, 2C, C14, Cs), 14.2 (br, 2C, C15, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₂H₂₁N₄O [M + H]⁺ 357.1710 ; found 357.1729.

5db - N,N-diethyl-5-(4'trifluoromethylphenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide



Synthesized using **General procedure G** with **3q** and 1-bromo-4-trifluoromethylbenzene. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 55%.

Aspect: yellow powder

mp: 161.5°C (CH₂Cl₂/PE).

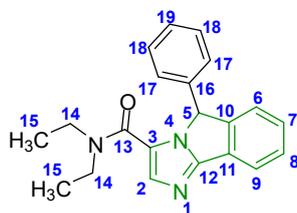
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H18), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H8), 7.43 (s, 1H, H2), 7.31 (td, J = 0.8 and 7.5 Hz, 1H, H7), 7.23-7.16 (m, 3H, H6 + H17), 6.48 (s, 1H, H5), 3.53 (br, 2H, H14), 3.21 (br, 2H, H14), 1.00 (br, 6H, H15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C13, Cq), 154.5 (C12, Cq), 147.4 (C10, Cq), 142.1 (C16, Cq), 134.6 (C2, CH_{arom}), 130.5 (q, J = 32.3 Hz, C19, Cq), 129.0 (C8, CH_{arom}), 128.9 (C7, CH_{arom}), 128.3 (C11, Cq), 127.7 (2C, C17, CH_{arom}), 125.8 (q, J = 3.7 Hz, 2C, C18, CH_{arom}), 124.0 (C6, CH_{arom}), 123.94 (q, J = 270.5 Hz, C20, Cq), 123.92 (C3, Cq), 120.6 (C9, CH_{arom}), 64.5 (C5, Ct), 42.4 (br, C14, Cs), 40.9 (br, C14, Cs), 14.0 (br, C15, Cp), 12.5 (br, C15, Cp).

^{19}F NMR (282 MHz, CFCl_3) δ -63.22 (s, 3F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 400.1631 ; found 400.1650.

5dc - N,N-diethyl-5-phenyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide



Synthesized using **General procedure G** with **3q** and bromobenzene.

Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:9 as eluent on silica gel.

Synthesized with an isolated yield of 94%.

Aspect: yellow powder

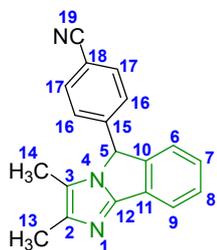
mp: 167.4°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.41-7.38 (m, 2H, H2 + H8), 7.29 (td, J = 1.1 and 7.4 Hz, 1H, H7), 7.25-7.20 (m, 4H, H6 + H18 + H19), 7.05-7.02 (m, 2H, H17), 6.39 (s, 1H, H5), 3.50 (br, 2H, H14), 3.17 (br, 2H, H14), 0.97 (br, 6H, H15).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.4 (C13, Cq), 154.3 (C12, Cq), 148.2 (C10, Cq), 137.8 (C16, Cq), 134.0 (C2, CH_{arom}), 128.74 (2C, C18, CH_{arom}), 128.69 (C7, CH_{arom}), 128.65 (C8, CH_{arom}), 128.4 (C11, Cq), 128.3 (C19, CH_{arom}), 127.4 (2C, C17, CH_{arom}), 124.1 (C6, CH_{arom}), 124.0 (C3, Cq), 120.3 (C9, CH_{arom}), 64.9 (C5, Ct), 42.3 (br, C14, Cs), 40.2 (br, C14, Cs), 13.9 (br, 2C, C15, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332.1757 ; found 332.1762.

5e - 2,3-dimethyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure G** with **3e** and 4-bromobenzonitrile.

Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 50%.

Aspect: dark orange powder

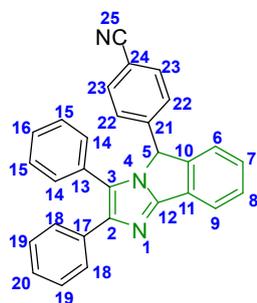
mp: 58.8°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.63 (dt, J = 1.7 and 8.4 Hz, 2H, H17), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H8), 7.23 (dt, J = 1.7 and 8.3 Hz, 2H, H16), 7.19 (td, J = 1.0 and 7.4 Hz, 1H, H7), 7.10 (dd, J = 0.7 and 7.6 Hz, 1H, H6), 5.84 (s, 1H, H5), 2.23 (s, 3H, H13), 1.87 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.3 (C12, Cq), 146.0 (C10, Cq), 142.7 (C15, Cq), 138.7 (C2, Cq), 133.1 (2C, C17, CH_{arom}), 129.3 (C8, CH_{arom}), 129.0 (C11, Cq), 127.7 (2C, C16, CH_{arom}), 127.5 (C7, CH_{arom}), 123.6 (C6, CH_{arom}), 121.0 (C3, Cq), 119.7 (C9, CH_{arom}), 118.3 (C19, Cq), 112.7 (C18, Cq), 62.5 (C5, Ct), 13.2 (C13, Cp), 9.0 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 286.1339 ; found 286.1338.

5f - 2,3-diphenyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Synthesized using **General procedure G** with **3g** and 4-bromobenzonitrile, using Cs_2CO_3 as base. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 8:2 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 58%.

Aspect: orange-pink powder

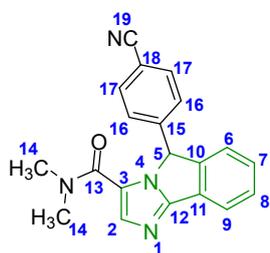
mp: 97.1°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.04 (s, 1H, H5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.1 (C12, Cq), 145.9 (C10, Cq), 142.7 (Cq), 142.6 (Cq), 134.6 (Cq), 132.6 (2xCH_{arom}), 130.2 (Cq), 129.5 (CH_{arom}), 129.2 (2xCH_{arom}), 129.0 (Cq), 128.8 (2xCH_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 128.3 (2xCH_{arom}), 127.9 (2xCH_{arom}), 127.1 (2xCH_{arom}), 126.9 (CH_{arom}), 126.7 (Cq), 123.8 (CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 118.3 (C25, Cq), 112.3 (C24, Cq), 63.4 (C5, Ct).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₉H₂₀N₃ [M + H]⁺ 410.1652 ; found 410.1667.

5g - N,N-dimethyl-5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxamide



Synthesized using **General procedure G** with **3p** and 4-bromobenzonitrile. Purified using ethyl acetate as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 85%.

Aspect: white powder

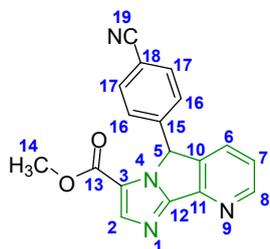
mp: 185.9°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.56 (dt, J = 1.8 and 8.6 Hz, 2H, H17), 7.54 (s, 1H, H2), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H8), 7.32 (td, J = 1.1 and 7.6 Hz, 1H, H7), 7.20-7.15 (m, 3H, H6 + H16), 6.49 (s, 1H, H5), 3.20 (br, 3H, H14), 2.94 (br, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C13, Cq), 155.0 (C12, Cq), 147.4 (C10, Cq), 143.5 (C15, Cq), 136.8 (C2, CH_{arom}), 132.8 (2C, C17, CH_{arom}), 129.2 (C8, CH_{arom}), 129.1 (C7, CH_{arom}), 127.8 (C11, Cq), 127.6 (2C, C16, CH_{arom}), 124.0 (C6, CH_{arom}), 123.8 (C3, Cq), 120.8 (C9, CH_{arom}), 118.5 (C19, Cq), 112.1 (C18, Cq), 64.9 (C5, Ct), 38.7 (C14, Cp), 36.2 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₀H₁₇N₄O [M + H]⁺ 329.1397 ; found 329.1408.

5h - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[1',2':1,2]pyrrolo[3,4-b]pyridine-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3d**. Purified using ethyl acetate + 1% of triethylamine as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 43%.

Aspect: yellow powder

mp: 178.9°C (CH₂Cl₂/PE).

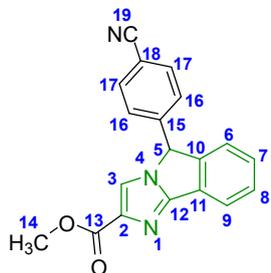
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (dd, J = 1.4 and 4.9 Hz, 1H, H8), 8.02 (s, 1H, H2), 7.64 (dt, J = 1.9 and 8.4 Hz, 2H, H17), 7.57-7.53 (m, 1H, H6), 7.27 (dd, J = 4.9 and 7.8 Hz, 1H, H7), 7.20 (dt, J = 1.7 and 8.3 Hz, 2H, H16), 6.36 (s, 1H, H5), 3.73 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C13, Cq), 155.0 (C12, Cq), 151.2 (C8, CH_{arom}), 147.2 (C11, Cq), 141.9 (C2, CH_{arom}), 141.6 (C15, Cq), 141.5 (C10, Cq), 133.2 (2C, C17, CH_{arom}), 131.7 (C6, CH_{arom}), 127.3

(2C, C16, CH_{arom}), 123.2 (C7, CH_{arom}), 122.3 (C3, Cq), 118.2 (C19, Cq), 113.0 (C18, Cq), 63.3 (C5, Ct), 51.9 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₁₃N₄O₂ [M + H]⁺ 317.1033 ; found 317.1049.

5i - Methyl 5-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3m** and 4-bromobenzonitrile. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 3:7 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 88%.

Aspect: light orange powder

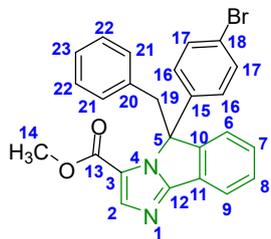
mp: 144.9°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.57-7.45 (m, 4H, H3 + H8 + H17), 7.39-7.36 (m, 1H, H7), 7.15 (dd, J = 0.6 and 7.7 Hz, 1H, H6), 6.95 (dt, J = 1.7 and 8.4 Hz, 2H, H16), 6.14 (s, 1H, H5), 3.86 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (C13, Cq), 153.3 (C12, Cq), 145.9 (C10, Cq), 141.2 (C15, Cq), 133.1 (C2, Cq), 133.0 (2C, C17, CH_{arom}), 132.0 (C3, CH_{arom}), 130.05 (C7, CH_{arom}), 129.98 (C8, CH_{arom}), 127.8 (2C, C16, CH_{arom}), 127.7 (C11, Cq), 124.0 (C6, CH_{arom}), 121.6 (C9, CH_{arom}), 117.8 (C19, Cq), 113.3 (C18, Cq), 63.9 (C5, Ct), 52.1 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₄N₃O₂ [M + H]⁺ 316.1081 ; found 316.1082.

5k - Methyl 5-(4'-bromophenyl)-5-benzyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure H** with **5ae**. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 7:3 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 47%.

Aspect: slightly yellow powder

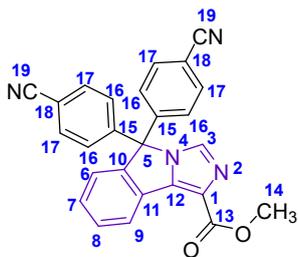
mp: 202.9°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H, H2), 7.62-7.58 (m, 1H, H9), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H17), 7.40-7.28 (m, 3H, H6 + H7 + H8), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H16), 7.00-6.94 (m, 1H, H23), 6.90-6.85 (m, 2H, H22), 6.46-6.43 (m, 2H, H21), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H, H19a), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H, H19b), 3.78 (s, 3H, H14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (C13, Cq), 156.8 (C12, Cq), 151.3 (C10, Cq), 142.0 (C2, CH_{arom}), 139.6 (C15, Cq), 133.8 (C20, Cq), 132.1 (2C, C17, CH_{arom}), 129.5 (2C, C21, CH_{arom}), 129.3 (C7, CH_{arom}), 128.8 (C8, CH_{arom}), 127.81 (2C, C22, CH_{arom}), 127.76 (C11, Cq), 127.4 (2C, C16, CH_{arom}), 127.0 (C23, CH_{arom}), 123.3 (C6, CH_{arom}), 122.2 (C3, Cq), 122.1 (C18, Cq), 120.8 (C9, CH_{arom}), 73.8 (C5, Cq), 51.8 (C14, Cp), 40.8 (C19, Cs).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₅H₂₀⁷⁹BrN₂O₂ [M + H]⁺ 459.0703 ; found 459.0708.

6a - Methyl 5,5-bis-(4'-cyanophenyl)-5H-imidazo[5,1-a]isoindole-1-carboxylate



Synthesized using **General procedure G** with **3j** and 4-bromobenzonitrile with $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ as ligand, 3.0 equivalents of potassium carbonate and with a concentration of 1M instead of 0.2M. Purified using a mixture PE:ethyl acetate 1:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 58%.

Aspect: orange powder

mp: 178.3°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H9), 7.68 (dt, $J = 2.0$ and 8.7 Hz, 4H, H17), 7.58 (s, 1H, H3), 7.56 (td, $J = 1.1$ and 7.6 Hz, 1H, H8), 7.43 (td, $J = 1.2$ and 7.7 Hz, 1H, H7), 7.30-7.27 (m, 1H, H6), 7.26 (dt, $J = 2.0$ and 8.7 Hz, 4H, H16), 4.02 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.4 (C13, Cq), 147.7 (C10, Cq), 145.5 (2C, C15, Cq), 141.6 (C12, Cq), 133.3 (4C, C17, CH_{arom}), 131.6 (C3, CH_{arom}), 130.4 (C8, CH_{arom}), 129.7 (C7, CH_{arom}), 128.2 (4C, C16, CH_{arom}), 127.9 (C11, Cq), 125.1 (C9, CH_{arom}), 124.71 (C1, Cq), 124.67 (C6, CH_{arom}), 117.7 (2C, C19, Cq), 113.6 (2C, C18, Cq), 75.3 (C5, Cq), 52.1 (C14, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 417.1346 ; found 417.1351.

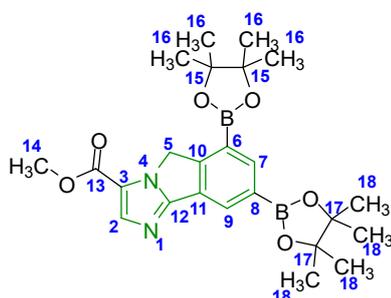
F) Iridium-catalyzed direct borylation of imidazoisindoles

$^{13}\text{C}(\text{sp}^2)\text{--}^{11}\text{B}$ bonds cannot be seen on ^{13}C NMR, due to the quadrupolar effect of ^{11}B ^{184,185}. This effect is explained by the high quadrupolar moment (Q) of boron atom cores (this effect is even higher for ^{10}B atoms) compared to other atoms cores like ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{31}P (Table 5).

Nucleid	^1H	^{10}B	^{11}B	^{13}C	^{19}F	^{31}P
Q (10^{-28}m^2)	0	0,111	0,0355	0	0	0

Table 5 : Quadrupolar moment of nucleids usually targeted for NMR analyses

7a - Methyl 6,8-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure I** with **3a**. Purified by flash chromatography using a gradient PE:EtOEt from 9:1 to 0:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 18%.

Aspect: white powder

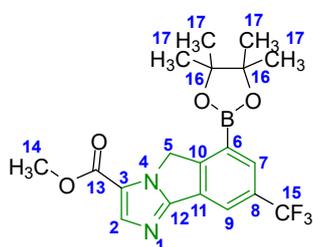
mp: 311.3°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H9), 8.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H7), 7.86 (s, 1H, H2), 5.28 (s, 2H, H5), 3.92 (s, 3H, H14), 1.36 (s, 12H, H16 ou H18), 1.35 (s, 12H, H16 ou H18).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0 (C13, Cq), 156.9 (C12, Cq), 153.1 (C10, Cq), 141.8 (C7, CH_{arom}), 140.3 (C2, CH_{arom}), 129.8 (C9, CH_{arom}), 128.1 (C11, Cq), 121.7 (C3, Cq), 84.3 (2C, C15 ou C17, Cq), 84.2 (2C, C15 ou C17, Cq), 52.1 (C5, Cs), 51.7 (C14, Cp), 25.1 (4C, C16 ou C18, Cp), 25.0 (4C, C16 ou C18, Cp).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}^{11}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 467.2525 ; found 467.2547.

7c - Methyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure I** with **3c**. Purified by flash chromatography using a gradient PE:EtOEt from 9:1 to 0:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 81%.

Aspect: white powder

mp: 218.4°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H9), 8.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H7), 7.88 (s, 1H, H2), 5.33 (s, 2H, H5), 3.95 (s, 3H, H14), 1.39 (s, 12H, H17).

184 Akitt J. W. *Journal of Magnetic Resonance* **1970**, 3, 411-414.

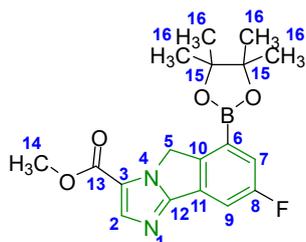
185 Nöth H., Wrackmeyer B. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds* **1978**, 5-14.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (C13, Cq), 155.5 (C12, Cq), 153.3 (C10, Cq), 140.3 (C2, CH_{arom}), 132.0 (q, J = 3.5 Hz, C7, CH_{arom}), 130.8 (q, J = 32.5 Hz, C8, Cq), 129.3 (C11, Cq), 124.1 (q, J = 271.6 Hz, C15, Cq), 122.2 (C3, Cq), 120.2 (q, J = 3.7 Hz, C9, CH_{arom}), 85.0 (2C, C16, Cq), 52.0 (C5, Cs), 51.9 (C14, Cp), 25.1 (4C, C17, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -62.87 (s, 3F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₂₁¹¹BF₃N₂O₄ [M + H]⁺ 409.1541 ; found 409.1556.

7d - Methyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General procedure I** with **3b**. Purified using a mixture pentane:EtOAc 3:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 50%.

Aspect: white powder

mp: 227.8°C (CH₂Cl₂/PE).

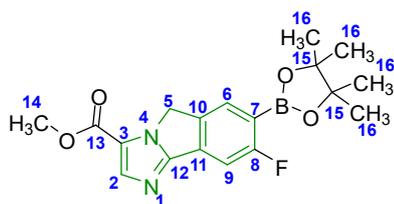
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H, H2), 7.66 (dd, J = 2.5 and 8.0 Hz, 1H, H7), 7.54 (dd, J = 2.5 and 9.3 Hz, 1H, H9), 5.23 (s, 2H, H5), 3.93 (s, 3H, H14), 1.37 (s, 12H, H16).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (d, J = 245.8 Hz, C8, Cq), 160.9 (C13, Cq), 155.8 (C12, Cq), 145.4 (C10, Cq), 140.1 (C2, CH_{arom}), 130.6 (d, J = 9.5 Hz, C11, Cq), 122.2 (C3, Cq), 121.7 (d, J = 21.6 Hz, C9, CH_{arom}), 110.6 (d, J = 25.0 Hz, C7, CH_{arom}), 84.8 (2C, C15, Cq), 51.9 (C14, Cp), 51.6 (C5, Cs), 25.1 (4C, C16, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -114.53 (t, J = 8.7 Hz, 1F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₂₁¹¹BFN₂O₄ [M + H]⁺ 359.1573 ; found 359.1570.

7e - Methyl 7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Secondary product isolated during the synthesis of **7c**, using **General Procedure I** with **3b**, with an isolated yield of 23%.

Aspect: white powder

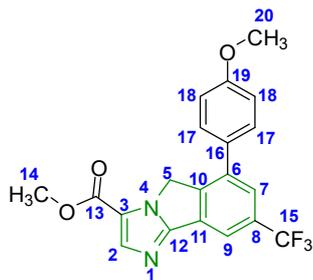
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H, H2), 7.88 (s, 1H, H6), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H9), 5.09 (s, 2H, H5), 3.93 (s, 3H, H14), 1.39 (s, 12H, H16).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (d, J = 250.4 Hz, C8, Cq), 160.6 (C13, Cq), 155.6 (C12, Cq), 140.2 (C2, CH_{arom}), 137.7 (d, J = 2.6 Hz, C10, Cq), 133.7 (d, J = 11.2 Hz, C11, Cq), 131.6 (d, J = 9.2 Hz, C6, CH_{arom}), 122.4 (C3, Cq), 108.2 (d, J = 28.1 Hz, C9, CH_{arom}), 84.4 (2C, C15, Cq), 52.0 (C14, Cp), 50.0 (C5, Cs), 25.0 (4C, C16, Cp).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -102.38 (dd, J = 5.1 and 8.9 Hz, 1F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₈H₂₁¹¹BFN₂O₄ [M + H]⁺ 359.1573 ; found 359.1589.

8a - Methyl 6-(4'-methoxyphenyl)-8-trifluoromethyl-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General Procedure J** with **7e** and 4-bromoanisole. Purified using DCM then a mixture pentane:EtOAc 3:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 63%. Can also be synthesized using **General Procedure K** with **3c** and 4-bromoanisole, with an isolated yield of 57%.

Aspect: white powder

mp: 204.8°C (CH₂Cl₂/PE).

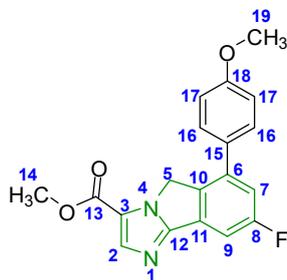
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H, H9), 7.91 (s, 1H, H2), 7.67 (s, 1H, H7), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H17), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H18), 5.23 (s, 2H, H5), 3.92 (s, 3H, H14), 3.90 (s, 3H, H20).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (C13, Cq), 160.2 (C19, Cq), 155.4 (C12, Cq), 144.0 (C10, Cq), 139.9 (C2, CH_{arom}), 139.1 (C6, Cq), 132.2 (q, J = 32.6 Hz, C8, Cq), 130.2 (C11, Cq), 129.8 (C16, Cq), 129.4 (2C, C17, CH_{arom}), 126.1 (q, J = 3.7 Hz, C7, CH_{arom}), 123.9 (q, J = 272.4 Hz, C15, Cq), 122.3 (C3, Cq), 116.4 (q, J = 3.9 Hz, C9, CH_{arom}), 114.8 (2C, C18, CH_{arom}), 55.6 (C20, Cp), 52.0 (C14, Cp), 50.6 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (376 MHz, CFCl₃) δ -62.90 (s, 3F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₂₀H₁₆F₃N₂O₃ [M + H]⁺ 389.1108 ; found 389.1107.

8c - Methyl 6-(4'-methoxyphenyl)-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-3-carboxylate



Synthesized using **General Procedure J** with **7c** and 4-bromoanisole. Purified using DCM then a mixture pentane:EtOAc 3:1 as eluent on silica gel. Synthesized with an isolated yield of 62%. Can also be synthesized using **General Procedure K** with **3b** and 4-bromoanisole, with an isolated yield of 48%.

Aspect: light grey powder

mp: 196.3°C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H, H2), 7.54 (dd, J = 2.3 and 7.7 Hz, 1H, H9), 7.40 (dt, J = 2.1 and 8.8 Hz, 2H, H16), 7.12 (dd, J = 2.3 and 10.0 Hz, 1H, H7), 7.02 (dt, J = 2.1 and 8.8 Hz, 2H, H17), 5.11 (d, J = 1.0 Hz, 2H, H5), 3.89 (s, 3H, H14), 3.88 (s, 3H, H19).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5 (d, J = 245.6 Hz, C8, Cq), 160.7 (C13, Cq), 160.0 (C18, Cq), 155.9 (C12, Cq), 140.1 (C2, CH_{arom}), 140.0 (d, J = 8.9 Hz, C6, Cq), 136.1 (d, J = 2.3 Hz, C10, Cq), 131.3 (d, J = 10.6 Hz, C11, Cq), 130.2 (d, J = 1.6 Hz, C15, Cq), 129.3 (2C, C16, CH_{arom}), 122.1 (C3, Cq), 116.0 (d, J = 23.3 Hz, C7, CH_{arom}), 114.7 (2C, C17, CH_{arom}), 106.6 (d, J = 25.0 Hz, C9, CH_{arom}), 55.6 (C19, Cp), 51.9 (C14, Cp), 50.1 (C5, Cs).

¹⁹F NMR (282 MHz, CFCl₃) δ -112.77 (t, J = 8.6 Hz, 1F).

HRMS (TOF MS ESI+) calculated for C₁₉H₁₅FN₂O₃ [M + H]⁺ 339.1139 ; found 339.1136.

Depuis quelques décennies, les chimistes cherchent à toujours repousser les limites des stratégies de synthèse en développant des méthodologies toujours plus efficaces, plus simples et plus économes. Dans ce contexte, la fonctionnalisation directe de liaisons C—H catalysée par des métaux de transition constitue l'un des outils les plus puissants pour construire et fonctionnaliser des molécules simples mais aussi des édifices moléculaires de plus en plus complexes, avec une grande diversité de liaisons C—H, ces stratégies répondant également aux besoins actuels d'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation de façon orthogonale. L'imidazoisoindole, hétérocycle tricyclique composé d'un noyau imidazole, est une plateforme pharmacologique très intéressante et présente des liaisons C—H avec des propriétés très diverses, mais aucune méthodologie de fonctionnalisation tardive de ces structures n'a encore été répertoriée dans la littérature. Ces travaux de thèse s'inscrivent dans ce contexte et présentent, (I) fort de l'expérience passée du laboratoire, une méthodologie robuste de synthèse à grande échelle d'imidazoisoindoles diversement substitués par activation C—H intramoléculaire pallado-catalysée ; (II) une extension des méthodologies standards de fonctionnalisation directe C2—H régiosélective de la série des 1,3-diazoles aux imidazo[5,1-*a*]isoindoles par catalyse coopérative palladium(0)-cuivre(I) ; (III) une méthodologie de mono-fonctionnalisation directe C(sp³)—H pallado-catalysée de la position benzylique des imidazo[2,1-*a*]isoindoles ; (IV) une étude préliminaire de la régiosélectivité observée lors de la borylation directe C(sp²)—H irido-catalysée des imidazo[2,1-*a*]isoindoles.

Mots-clés : Fonctionnalisation directe C—H ; Fonctionnalisation tardive ; Imidazoisoindoles ; Couplage substitutif pallado-catalysé ; Catalyse coopérative palladium-cuivre ; Borylation irido-catalysée

For several decades, chemists constantly seek to push the limits of synthetic strategies by developing ever more efficient and more economical methodologies. In this context, transition metal-catalyzed direct functionalization of C—H bonds is one of the most powerful tools for constructing and functionalizing simple molecules and ever more complex moieties, with a great diversity of C—H bonds. These strategies also answer the needs for the opening of the chemical space of functionalization. Imidazoisoindole, tricyclic heterocycle composed of an imidazole core, is a very interesting scaffold for biological activity and presents C—H bonds with very diverse properties, but late-functionalization methodology of these structures has yet to be listed in the literature. This work takes place in this context and presents, (I) based on past laboratory experience, a robust methodology to synthesize diversely substituted imidazoisoindoles at high scale by palladium-catalyzed intramolecular C—H activation ; (II) an extension of standard direct C2—H functionalization of 1,3-diazole moieties applied to imidazo[5,1-*a*]isoindoles with a palladium(0)-copper(I) cooperative catalysis ; (III) a new methodology of direct C(sp³)—H palladium-catalyzed mono-functionalization at benzylic position of imidazo[2,1-*a*]isoindoles ; (IV) a preliminary study of the observed regioselectivity of iridium-catalyzed direct C(sp²)—H borylation of imidazo[2,1-*a*]isoindoles.

Key words : Direct C—H functionalization ; Late functionalization ; Imidazoisoindoles ; Palladium-catalyzed substitutive coupling ; Palladium-copper cooperative catalysis ; Iridium-catalyzed borylation