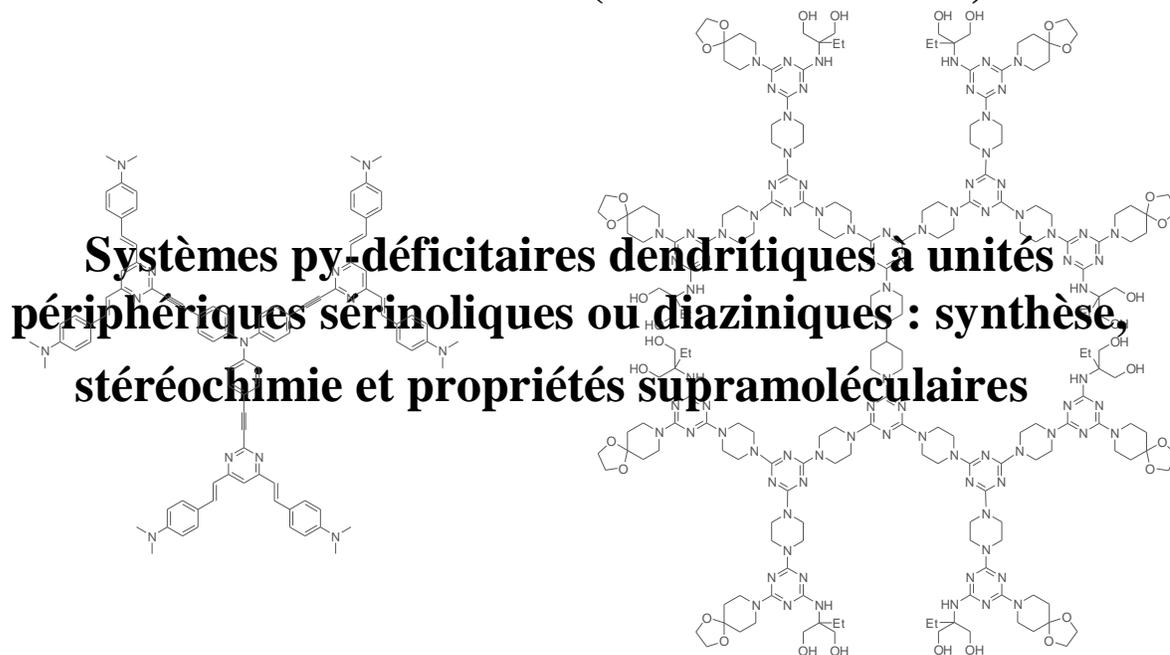


Flavia Adina POPA (mariée MARTIN)



Résumé de la thèse

Directeurs de thèse

Prof. Dr. Yvan Ramondenc

Prof. Dr. Mircea Dărăbanțu

Soutenance le 29 Mars 2012



Institut de Recherche en Chimie
Organique Fine (I.R.C.O.F.)
Rouen



Faculté de Chimie et Génie Chimique
Cluj - Napoca

Flavia Adina POPA (mariée MARTIN)

**Systemes py-déficitaires dendritiques à unités
périphériques sérinologiques ou diaziniques : synthèse,
stéréochimie et propriétés supramoléculaires**

Résumé de la thèse

JURY

Pr. Cristian Silvestru	Président	Professeur Université "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Pr. Isabelle Gillaizeau	Rapporteur	Professeur Université d'Orléans
Pr. Ionel Mangalagiu	Rapporteur	Professeur Université "A. I. Cuza" Iassy
Pr. Mircea Dărăbanțu		Professeur Université "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Pr. Yvan Ramondenc		Professeur Université de Rouen
Pr. Mircea Diudea		Professeur Université "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Pr. Nelly Plé		Professeur Université de Rouen
Dr. Christine Baudequin		Maître de Conférences Université de Rouen

Sommaire

Abréviations	6
Introduction générale	9
Chapitre I	
Systèmes dendritiques comportant des unités π-déficitaires diaziniques : synthèse et propriétés de fluorescence	
	17
Partie théorique	
I.1. Le phénomène de la luminescence	17
I.1.1. La fluorescence. Définition	17
I.1.2. Propriétés générales des fluorophores	18
I.1.3. Phénomènes d'extinction de fluorescence. Définition du FRET	20
I.1.4. Facteurs influençant la fluorescence : l'environnement	21
I.1.5. Intérêts et applications de la fluorescence	23
I.2. Systèmes π-conjugués pour l'électroluminescence et l'optoélectronique	25
I.2.1. Matériaux organiques de structure dendritique aux propriétés optoélectroniques	25
I.2.2. Oligomères comportant un ou plusieurs cycles π -déficitaires diaziniques	29
I.2.2.1. Les diazines. Présentation	29
I.2.2.2. Oligomères incorporant les cycles diaziniques	31
A. La pyridazine	31
B. La pyrimidine	33
C. La pyrazine	36
I.3. Nos résultats	42
I.3.1. Structures dendritiques de Type I	43
I.3.1.1. Elaboration des synthons de cœur	43
A. Cœurs triodés	43
B. Cœurs triacétyléniques	44
I.3.1.2. Synthèse des building-blocks pour l'élaboration des branches	47
A. Pyridazines acétyléniques	47
B. Pyrimidines acétyléniques	48
C. Synthèse de fluorophores pyrimidiniques	49
I.3.1.3. Synthèse des structures dendritiques de Type I	52
A. Synthèse à partir du cœur triodé	52
B. Synthèse à partir de cœur triacétylénique	56
I.3.2. Structures dendritiques de Type II	59
A. Synthèse à partir d'un cœur acétylénique	59
B. Synthèse à partir d'un cœur triodé	61
I.4. Analyse des propriétés fluorescentes	62
I.4.1. Analyse des propriétés fluorescentes des composés de Type I	62
I.4.2. Analyse des propriétés fluorescentes des composés de Type II	66
I.5. Analyse d'absorption à deux photons (ADP)	69
Conclusions	74
Experimental Part	77
Références bibliographiques	107

Chapitre II

Systèmes π -déficitaires dendritiques à unités périphériques sériniques: synthèse, stéréochimie et propriétés supramoléculaires

	114
II.1. Introduction. Rappel sur les Sérinols	
II.2. Rappelle bibliographique	114
II.2.1. Synthèses itératives de dendrimères à unités sériniques	114

II.2.1.1. Synthèses itératives comportant le TRIS (C)	114
II.2.1.2. Synthèses itératives comportant le Sérinol (S)	117
II.2.1.3. Synthèses itératives comportant le Phénylsérinol	119
II.2.2. Synthèses itératives de dendrimères mélaminiques	119
II.2.2.1. Contributions à l'aminolyse sélective par voie itérative	120
II.2.2.2. Contributions à la synthèse et applications de ces dendrimères mélaminiques comme "drug-delivery systems"	121
II.2.2.3. Contributions à la synthèse et applications des dendrimères mélaminiques comme nanomatériaux	122
II.2.3. Contributions de notre laboratoire	123
II.3. Nos resultats	124
II.3.1. Objectifs	124
II.3.1.1. Objectifs synthétiques	124
II.3.1.2. Objectifs structuraux	125
II.3.2. Etude préliminaire de la réactivité de la 4-pipéridone vis à vis du chlorure de cyanuryle.	126
Szynthèse de "molécules modèles"	
II.3.3. Synthèse de mélamines dendritiques à partir d'un tandem sérinol C-2-substitué / éthylène cétal de la 4-pipéridone, comme unités périphériques	128
II.3.3.1. Synthèse des dendrons G-0	128
II.3.3.2. Synthèse des dendrimères G-2	130
II.3.4. Analyse structurale des amino-s-triazines	135
II.3.4.1. Analyse structurale par Résonance Magnétique Nucléaire à Température Variable	136
II.3.4.1.1. Les "molécules modèle" chlorodiamino-s-triazines N-substituées symétriques	136
II.3.4.1.2. L'analyse rotationnelle des chlorodendrons G-0 : chlorodiamino-s-triazines N-substituées (non)-symétriques	140
II.3.4.1.3. L'analyse rotationnelle des mélamines G-0 monomères et dimères	151
II.3.4.1.4. L'analyse rotationnelle des composés dendritiques G-1 et G-2	156
II.3.4.2. Caractérisation à l'état solide par Microscopie à Force Atomique	178
Conclusions	182
Experimental Part	185
Références bibliographiques	226

Mots Cles : Systèmes π -déficitaires, Synthèse Convergente, Diazines, Réactions de Couplage (Sonogashira), UV-visible, Fluorescence, Absorption à Deux Photons, Mélamines, s-triazine, Sérinols, 4-pipéridone, TV RMN, Rotamérie, AFM

Introduction générale

Historique

Les dendrimères¹ sont des macromolécules polymériques constituées de séquences répétitives de monomères, appelés "unités de branchement" ou points de jonctions, à partir d'un *core* ou cœur multifonctionnel de façon radiale et itérative.

Les premières molécules de ce type ont été décrites par Vögtle *et al.*² en 1978. En 1981, Denkewalter *et al.*³ a breveté la synthèse de composés macromoléculaires constitués d'au moins quatre couches successives d'unités L-lysine, ces composés sont devenus par la suite la référence des dendrimères polylysines.

Les premières structures dendritiques qui ont été réellement étudiées et qui ont attiré l'attention générale sont les dendrimères PAMAM (PolyAMidoAMine) développés par Tomalia *et al.*⁴ ainsi que les systèmes "arborols" développés par Newkome *et al.*⁵ Par ailleurs, Tomalia a donné à ce type de molécules le nom de "dendrimère", basé sur deux mots grecs, "dendros" signifiant arbre et "meros" signifiant partie.

Structure générale des dendrimères

Les *dendrimères* sont des macromolécules parfaitement mono-disperses, possédant une architecture tridimensionnelle régulière et hautement ramifiée. Contrairement aux polymères classiques, les dendrimères sont des supramolécules constituées de trois parties distinctes (**Schéma 1**): une unité centrale (**I**, le *core* ou cœur multivalent, *e.g.* trivalent dans le **Schéma 1**) à l'intérieur de la supramolécule et entourée répétitivement, par des couches d'unités identiques et ramifiées (**II**, les nœuds du réseau (*branchelles*) multivalents, *e.g.* trivalent dans le **Schéma 1**, déterminant les générations G-n, n>1) pour terminer avec des groupements fonctionnels (**III**, les unités périphériques), qui joue un rôle clé dans les propriétés (physico-) chimiques du dendrimère.^{1,11}

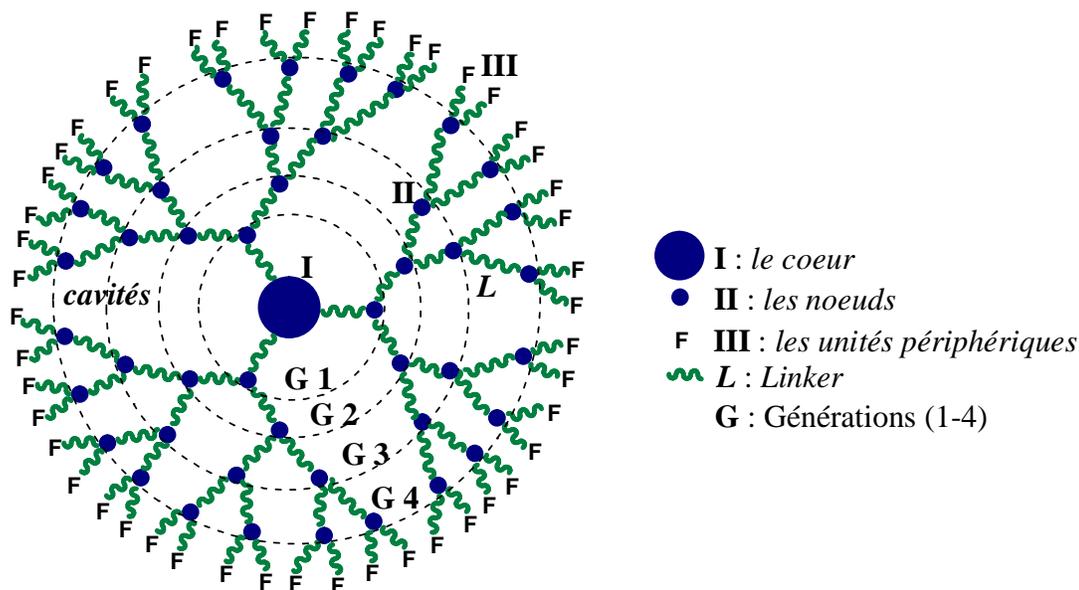


Schéma 1

En dehors de ces trois éléments principaux, les cavités formées à l'intérieur de cette architecture particulière constituent une autre caractéristique des dendrimères. Ces cavités peuvent être utilisées pour piéger de petites molécules pour former des *boîtes dendritiques*.¹³

Selon divers pronostics, cette classe de composés et leur chimie vont être amenées à jouer un rôle clé dans les nanotechnologies développées au cours XXIème siècle, de la même manière que celle accomplie par les polymères classiques dans l'industrie des matériaux durant la seconde moitié du siècle dernier. Les aspects suivants sont déjà bien établis comme essentiels quand il s'agit d'applications des dendrimères :^{1, 14}

- ✓ la forme contrôlée, dimensions exactes et une extraordinaire diversité des fonctions périphériques (théoriquement non épuisable)
- ✓ la capacité de créer également des assemblages isotropiques et anisotropiques
- ✓ la compatibilité presque parfaite avec d'autres nanomolécules, comme l'ADN, les nanocristaux métalliques et les nanotubes de carbone
- ✓ un potentiel remarquable d'auto-assemblage
- ✓ la capacité de combiner également des composants minéraux et organiques
- ✓ la tendance d'encapsuler ou d'être associés dans des mécanismes fonctionnalisés unimoléculaires

Pas uniquement les dendrimères, mais aussi leurs précurseurs, *les dendrons*, sont aussi envisagés d'être des modules fondamentaux pour la synthèse organique à l'échelle nano. De ce fait, la perspective de cette classe de nanomolécules utilise déjà la terminologie *d'état dendritique*.¹¹

Méthodes de synthèse des dendrimères traditionnels

La synthèse d'un dendrimère est covalente. Elle implique une stratégie d'assemblage hiérarchique, *divergente* ou *convergente*.

La synthèse divergente, décrite par Tomalia (1985)^{4a} s'effectue à partir du cœur vers la périphérie, en greffant un nombre de plus en plus grand de petites molécules, appelées *monomères*, sur la surface multifonctionnelle du dendrimère (**Schéma 2**).

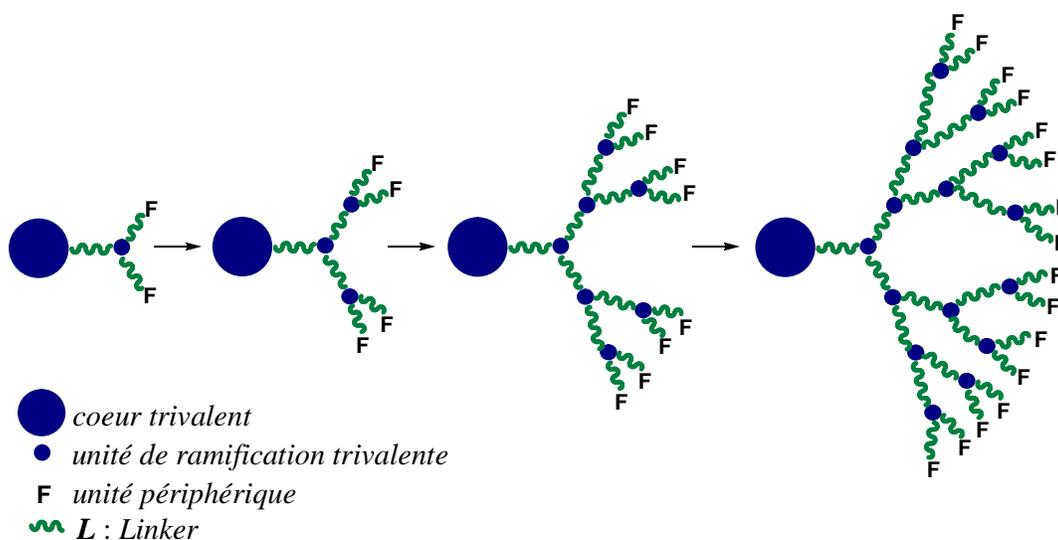


Schéma 2

Dans ce cas, la croissance dendritique est limitée par l'encombrement stérique en surface pour les générations élevées.¹⁵ Le dendrimère peut être construit étape par étape, jusqu'à ce que l'encombrement

stérique empêche les réactions sur les groupements terminaux. D'autres problèmes sont également présents dans la méthode divergente. Etant donné que le nombre de groupements terminaux augmente de manière exponentielle, il est de plus en plus difficile d'avoir une transformation complète de tous les groupements terminaux avec la croissance dendritique. Ces structures présentent alors des défauts pouvant s'accumuler au fur et à mesure de la synthèse et ne sont pas toujours séparables des structures parfaites. Néanmoins elles possèdent dans la plupart des cas des propriétés physiques similaires aux dendrimères "parfaits". Malgré ces inconvénients, la méthode divergente reste actuellement l'approche la plus utilisée pour préparer des dendrimères du point de vue industriel.¹⁶

La méthode de synthèse convergente a été rapportée en 1990 par Fréchet *et al.*⁶ A l'inverse de la méthode divergente, la synthèse convergente s'effectue de la périphérie vers le cœur, en associant entre elles des molécules de plus en plus grosses, généralement appelées *dendrons*, ayant en permanence une fonction au niveau du cœur (**Schéma 3**).

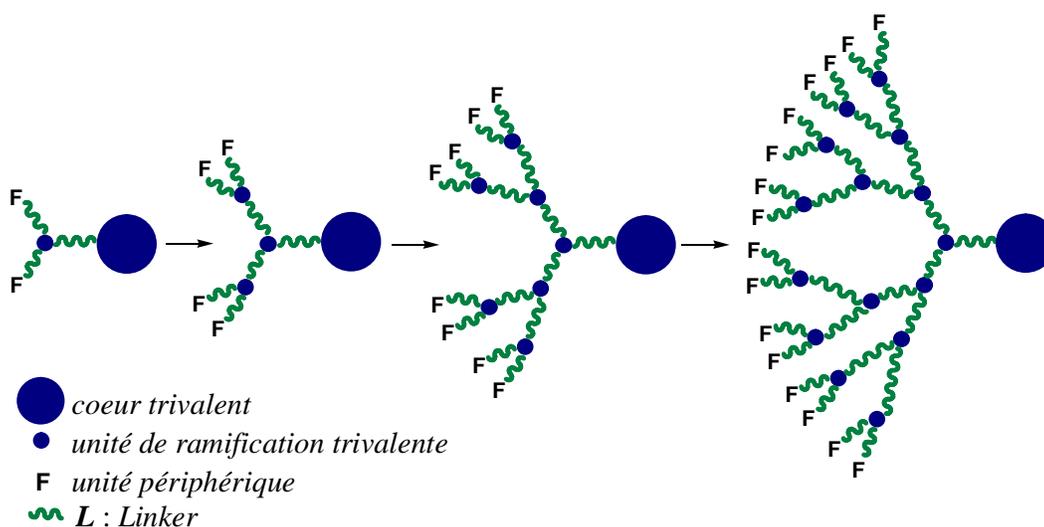


Schéma 3

Les dendrons peuvent être finalement greffés sur un cœur qui n'aura plus de fonction réactive après le couplage, donnant ainsi un dendrimère. Cette méthode permet d'éviter un large excès de monomères comme c'est le cas pour la méthode divergente. Elle facilite également l'élimination des produits secondaires, par exemple par l'utilisation de la chromatographie d'exclusion stérique. Par contre, elle atteint beaucoup plus rapidement la limite de générations que la méthode divergente du fait des problèmes d'encombrement stérique au niveau du cœur. Ce problème pourrait être moins significatif avec des monomères de structure plus flexible.

Les différentes structures de dendrimères dépendent de l'atome ou du groupe d'atomes central qui accepte un nombre particulier de ramifications et de la nature chimique des monomères constituant les branches. De plus, suivant l'environnement dans lequel est placé le dendrimère, il adoptera une conformation sphérique, plane ou encore une conformation où toutes les branches sont repliées sur elles mêmes.¹⁷

Les dendrimères ont des propriétés particulières de solubilité, viscosité, stabilité thermique qui offrent une large palette d'applications allant de la chimie combinatoire à la médecine en passant par les nanosciences. Leurs applications découlent des propriétés intrinsèques des dendrimères : fonctions accessibles en surface, porosité de ces nanomolécules, présence de cavités, accessibilité au cœur.¹⁸

CHAPITRE I

Systèmes dendritiques comportant des unités π -déficitaires diaziniques : synthèse et propriétés de fluorescence

II.3. Nos resultats

Notre objectif est de développer la synthèse de building-blocks pour l'élaboration de nouvelles structures dendritiques de génération G-0, G-1 (**Type I**) et G-1 (**Type II**), ayant des applications potentielles en fluorescence (**Schéma 41**).

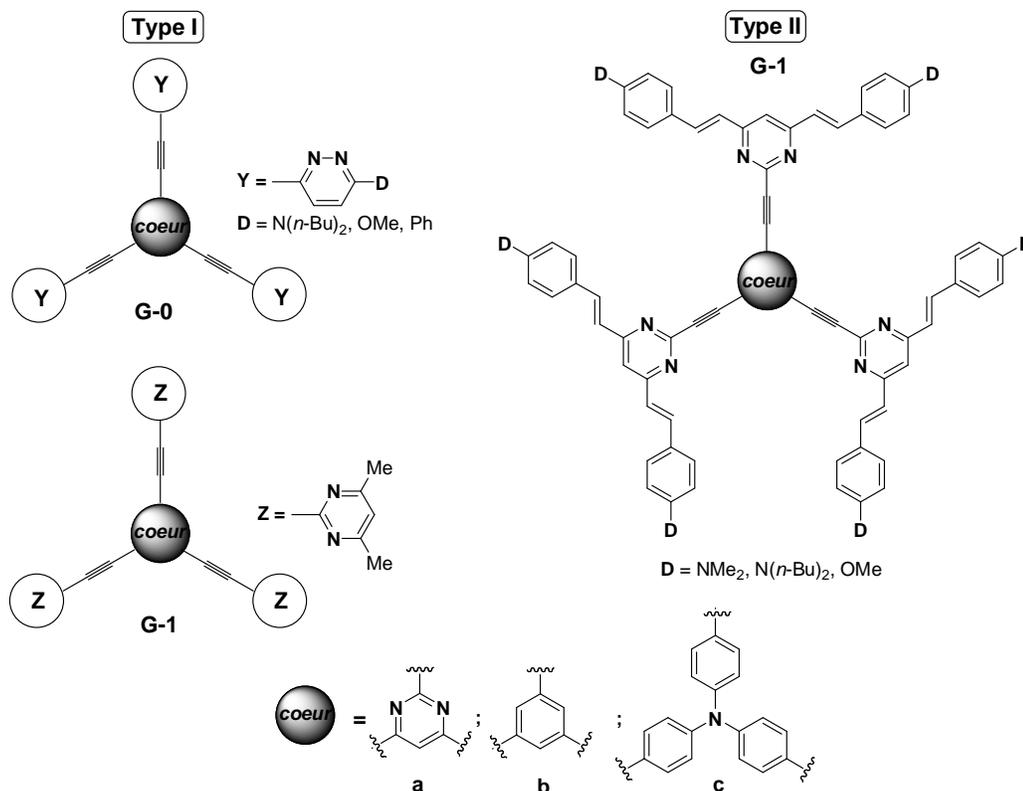


Schéma 41

Le phénomène de fluorescence ainsi que les propriétés opto-électroniques sont généralement observés pour des structures conjuguées présentant un bon transfert de charge interne (ITC, *Internal Charge Transfer*).

Pour les fluorophores de **Type I**, nous avons choisi d'élaborer des structures dendritiques comportant comme cœur un cycle aromatique trisubstitué: (a) pyrimidine, (b) benzène ou (c) triphénylamine. Les caractères électroniques de ces cœurs sont de nature différente: électroattracteur pour (a), neutre pour (b) et électrodonneur pour (c). Les branches sont constituées de liens acétyléniques reliant le cœur à des cycles aromatiques π -déficitaires: pyridazine substituée par des groupements donneurs (Y) ou pyrimidine porteur de groupements méthyles (Z). La première famille, qui comporte un cœur pyrimidine (a) et que nous pouvons désigner par aY ou aZ est une structure avec un centre très électroattracteur ayant en périphérie des groupements donneurs par effet +M (dibutylamino, méthoxy) ou +I (méthyles); la seconde avec le benzène (b) comme cœur bY et bZ permet un transfert d'électrons de la périphérie vers le cœur alors que la dernière qui possède un cœur triphénylamine (c) fortement donneur, cY et cZ permet au contraire un transfert électronique du centre

vers la périphérie. Le choix du lien acétylénique plutôt qu'éthylénique permet d'éviter le phénomène d'isomérisation $E \rightleftharpoons Z$ tout en conférant une meilleure stabilité des composés lors de leur irradiation à la lumière.¹²⁰

Les fluorophores de **Type II** présentent en périphérie des cycles aromatiques avec des groupements électrodonneurs, reliés par des liens E -éthyléniques à des motifs diaziniques π -déficitaires comme point de jonction (*branched cells*) trivalents. Les motifs en périphérie de type D- π -A- π -D, [D: électrodonneurs (diméthylamino, dibuthylamino, méthoxy) et A: électroaccepteur (pyrimidine)] devraient présenter à eux seuls des propriétés de fluorescence en raison de leur caractère π -conjugué et augmenter les propriétés de fluorescence des structures dendritiques sur lesquels y seront greffés.

Les composés pourront être obtenus de façon convergente, à partir des fluorophores périphériques vers le cœur de la structure dendritique.

I.3.1. Structures dendritiques de Type I

La stratégie de synthèse des fluorophores dendritiques de **Type I** implique des réactions de couplage de type Sonogashira entre le cœur et les cycles diaziniques (pyridazine ou pyrimidine). Nous pouvons envisager pour obtenir ces structures soit de partir d'un cœur trihalogéné (chloré ou iodé) qui réagira avec des diazines acétyléniques soit inversement de partir d'un cœur trisubstitué par des groupements éthynyles réagissant avec des halogénodiazines (**Schéma 42**).

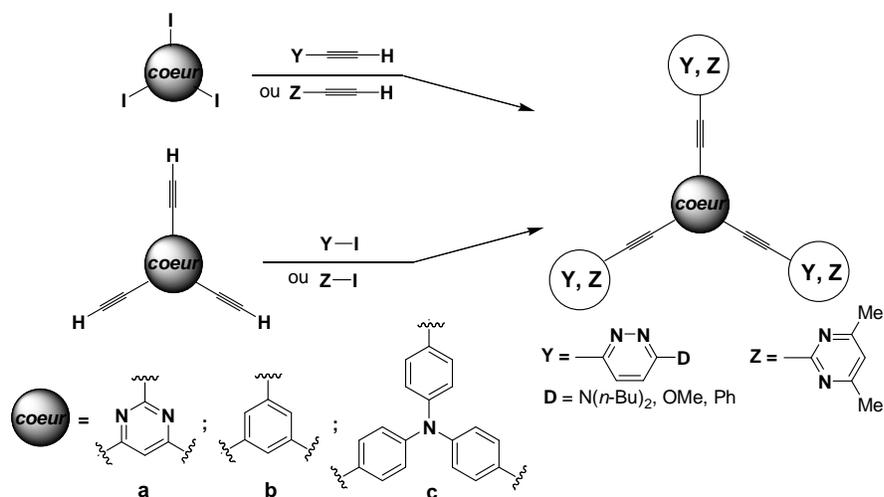


Schéma 42

I.3.1.1. Elaboration des synthons de cœur

A. Cœurs triiodés

Dans une première étape, nous avons synthétisé la 2,4,6-triiodopyrimidine **1**¹²¹ avec un bon rendement de 81%, par substitution nucléophile des chlores de la 2,4,6-trichloropyrimidine, à l'aide de l'acide iodhydrique (**Schéma 43**) :

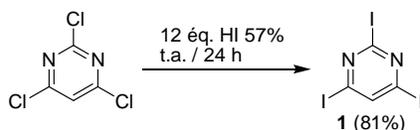


Schéma 43

Nous avons obtenu le cœur 1,3,5-triiodobenzène **2**¹²² à partir du dérivé tribromé correspondant par action de l'iodure de potassium dans le DMSO en présence d'iode et de nickel(0) (**Schéma 44**).

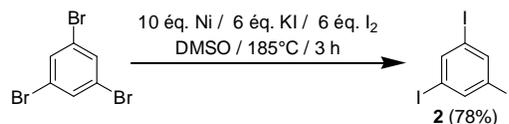


Schéma 44

Le cœur tri(4-iodophényl)amine **3**¹²³ a été obtenu pour sa part avec un très bon rendement par substitution électrophile de l'iode en présence d'oxyde mercurique dans l'éthanol sur la triphénylamine (**Schéma 45**).

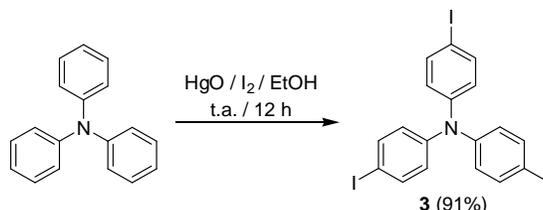


Schéma 45

B. Cœurs triacétyléniques

Disposant pour notre part assez facilement de la 2,4,6-trichloro et de la 2,4,6-triiodopyrimidine, nous avons mis en œuvre la réaction de couplage de Sonogashira avec ces deux composés et le triméthylsilylacétylène (TMSA) dans les conditions classiques (**Schéma 47**). Ces résultats nous montrent qu'il est possible d'obtenir par cette voie le composé de tricouplage **4** avec un excellent rendement (98%) dans le cas du dérivé iodé **1** alors que le rendement reste modeste (18%) dans le cas de la 2,4,6-trichloropyrimidine.

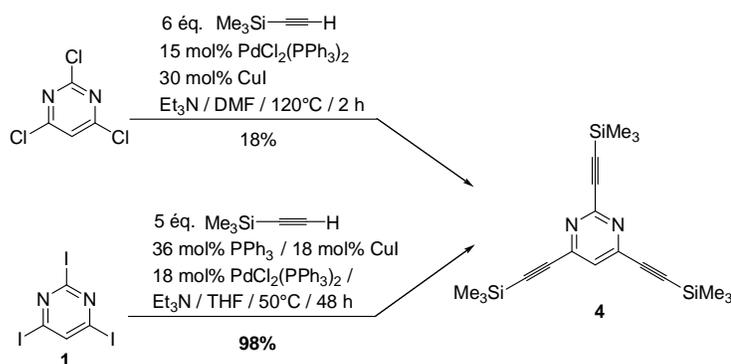


Schéma 47

Différentes conditions ont été testées pour réaliser la déprotection du composé **4** par l'utilisation de divers réactifs : KOH, K₂CO₃ et TBAF (**Schéma 48**).

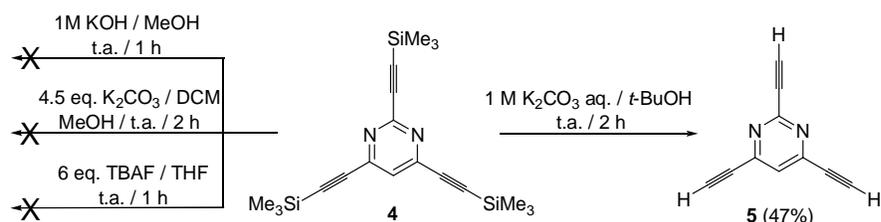


Schéma 48

Seule l'action d'une solution de carbonate de potassium dans le *tert*-butanol¹²⁶ à température ambiante nous a permis d'obtenir le cœur triacétylénique **5** attendu avec un rendement de 47%.

Le cœur benzénique a été obtenu par couplage de Sonogashira en utilisant le 1,3,5-tribromobenzène comme composé de départ avec soit l'alcool propargylique comme acétylénique¹²⁷ soit le triméthylsilylacétylène.¹²⁸ Cette deuxième voie a donné les meilleurs rendements, obtenant ainsi le composé de tricouplage **9** (Schéma 49).

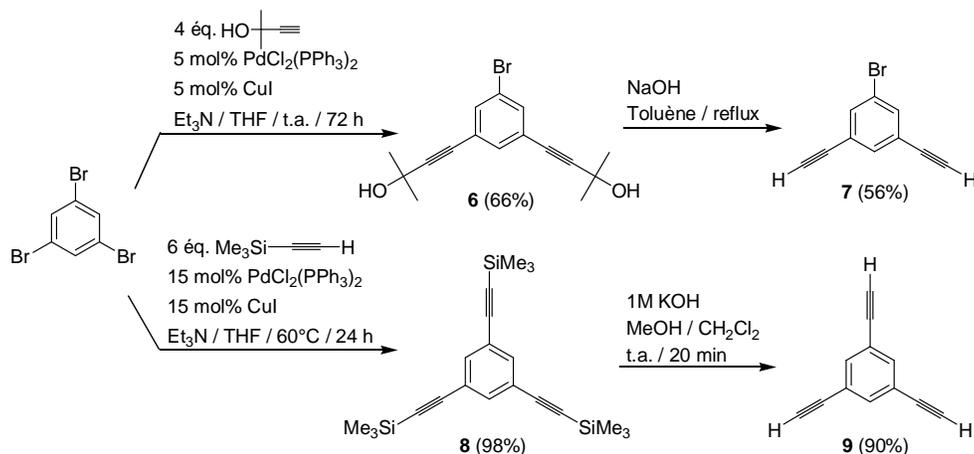


Schéma 49

Pour le cœur triphénylamine, nous avons réalisé le couplage de Sonogashira avec le dérivé triiodé **3** précédemment décrit et le triméthylsilylacétylène. Le composé de tricouplage **10** est ensuite déprotégé par le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF à température ambiante conduisant ainsi au composé triacétylénique **11** avec un très bon rendement (Schéma 50).

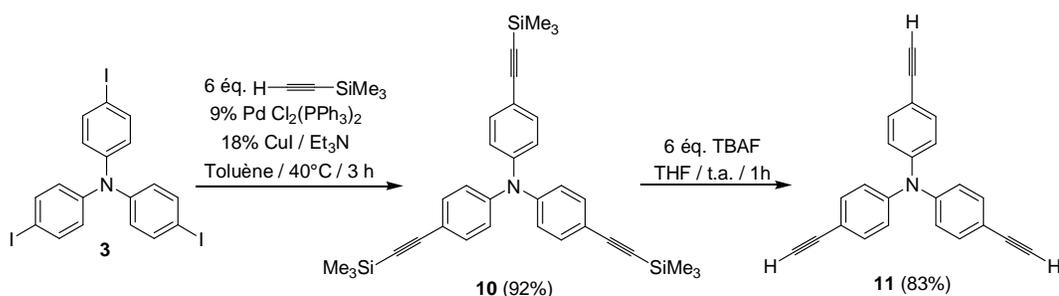


Schéma 50

I.3.1.2. Synthèse des building-blocks pour l'élaboration des branches

Pour accéder aux différentes structures dendritiques il nous a été nécessaire de synthétiser des *building-blocks*, comportant un cycle pyridazinique ou pyrimidinique substitué par un enchaînement ethynyle. Ces *building-blocks* constitueront les branches qui seront ensuite fixées au cœur par des réactions de couplage, la triple liaison servant de *linker*. Les *building-blocks* seront selon les cas des diazines iodées ou acétyléniques substituées par des groupements électrodonneurs.

A. Pyridazines acétyléniques

Pour obtenir les *building-blocks* pyridaziniques portant les groupements électrodonneurs, nous avons préparé, dans une première étape, les composées 3,6-diiodopyridazine **13** et 3-iodo-6-phényl-

pyridazine **15**, à partir de leurs dérivés chlorés par substitution nucléophile¹³² (**Schéma 54**).

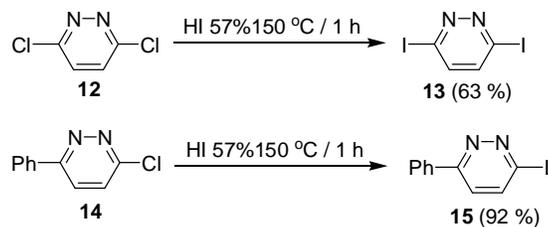


Schéma 54

La 3,6-diiodopyridazine **13** peut subir des monosubstitutions nucléophiles, conduisant aux composés dissymétriques **16** et **17**¹³³ (**Schéma 55**).

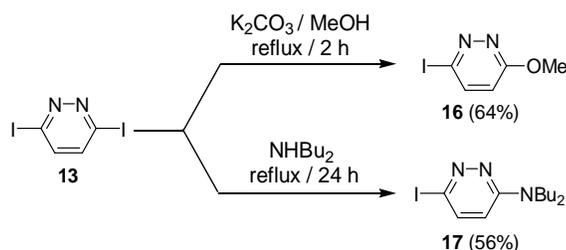


Schéma 55

Par la suite des réactions de couplages de Sonogashira ont été réalisées à partir des dérivés iodés (**15-17**) conduisant aux composés **18-20** avec de bons rendements.¹³¹ La déprotection de l'acétylénique a été effectuée par une solution de potasse méthanolique à température ambiante conduisant aux composés **21-23** avec de bons rendements (**Schéma 56**).

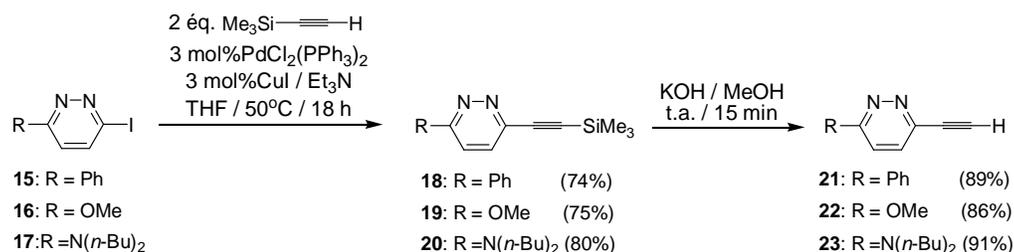


Schéma 56

B. Pyrimidines acétyléniques

La 2-iodo-4,6-diméthylpyrimidine **24**¹³⁵ a été obtenue à partir de son homologue chloré commercial par action de HI avec un rendement de 80% (**Schéma 58**).

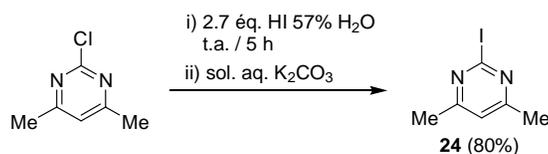


Schéma 58

L'introduction du *linker* acétylénique a été effectuée *via* un couplage de Sonogashira en C-2 avec la 2-iodo-4,6-diméthylpyrimidine **24** pour conduire au dérivé silylé **25** avec un bon rendement de 80%.

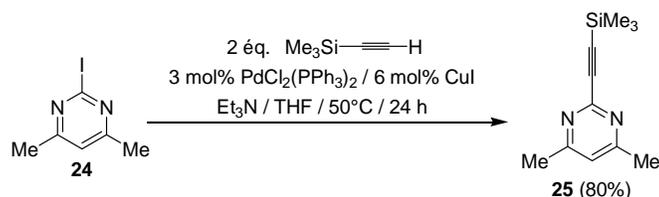


Schéma 59

La déprotection du groupement TMS a été réalisée en présence de potasse dans le méthanol avec un bon rendement de 63% (**Schéma 60**) permettant d'accéder au dérivé acétylé correspondant.

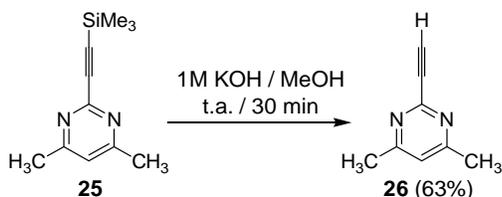


Schéma 60

C. Synthèse de fluorophores pyrimidiniques

Les fluorophores périphériques **27** et **28** envisagés ont été synthétisés à partir de la 2-chloro-4,6-diméthylpyrimidine commerciale ou de la 2-iodo-4,6-diméthylpyrimidine **24** synthétisée précédemment. Différentes synthèses de vinylpyrimidines ont été ainsi décrites dans la littérature, nous pouvons citer trois exemples. **Voie A** : la condensation d'aldéhydes sur des méthylidiazines par transfert de phase, en présence d'Aliquat et de soude.¹³⁶ **Voie B** : la déprotonation suivie de la condensation en milieu homogène en utilisant le *t*-BuOK dans le DMF.¹³⁷ **Voie C** : la méthode dite *solvent-free*, de condenser les anions obtenus à partir de la 2-thiométhyl-4,6-diméthylpyrimidine sur divers aldéhydes aromatiques en présence du *t*-BuOK.¹³⁸

Nous avons testé ces trois conditions avec la 2-chloro et la 2-iodo-4,6-diméthylpyrimidine **24** en présence du 4-diméthylaminobenzaldéhyde (**Schéma 61**).

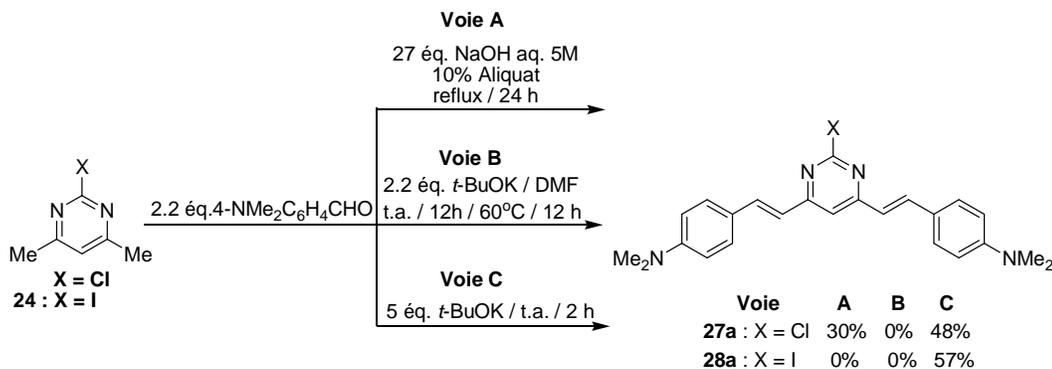


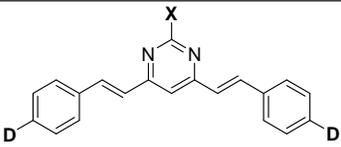
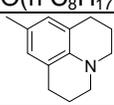
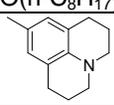
Schéma 61

D'autres fluorophores comportant différents groupements donneurs ont été synthétisés selon la **Voie A** à partir de la 2-chloro-4,6-diméthylpyrimidine et selon la **Voie C** avec le dérivé iodé **24** avec différents aldéhydes aromatiques commerciaux ou synthétisés (**Tableau 1**).

Il est à noter que les faibles rendements obtenus avec le groupement julolidinyle pour les composés **27e** et **28e** sont vraisemblablement dus aux difficultés de purification. Seul le composé **27a**¹⁴¹ a été rapporté dans la littérature étant obtenu par chloration de la 2-hydroxy-4,6-

diméthylpyrimidine. Pour les nouveaux composés **27b-d** et **28a-e**, dans la littérature sont connus les analogues pyrimidiniques: 2-thiométhyl,¹³⁸ 2-amino¹⁴² ou 2-hydroxy.¹⁴³

Tableau 1

					
X = Cl	D	Rdt % (Voie)	X = I	D	Rdt % (Voie)
27a	NMe ₂	30 (A) 48 (C)	28a	NMe ₂	57 (C)
27b	N(n-Bu) ₂	12 (A)	28b	N(n-Bu) ₂	37 (C)
	-	-	28c	OMe	37 (C)
27d	O(n-C ₈ H ₁₇)	18 (A)	28d	O(n-C ₈ H ₁₇)	16 (C)
27e		3 (A)	28e		10 (C)

Dans les conditions de couplage de Sonogashira, les composés **29a-c** ont été obtenus avec de bons rendements, la déprotection du lien acétylénique a été réalisée par action de TBAF à température ambiante dans le THF permettant ainsi l'accès aux composés **30a-c** avec des rendements quasi quantitatifs (**Schéma 63**).

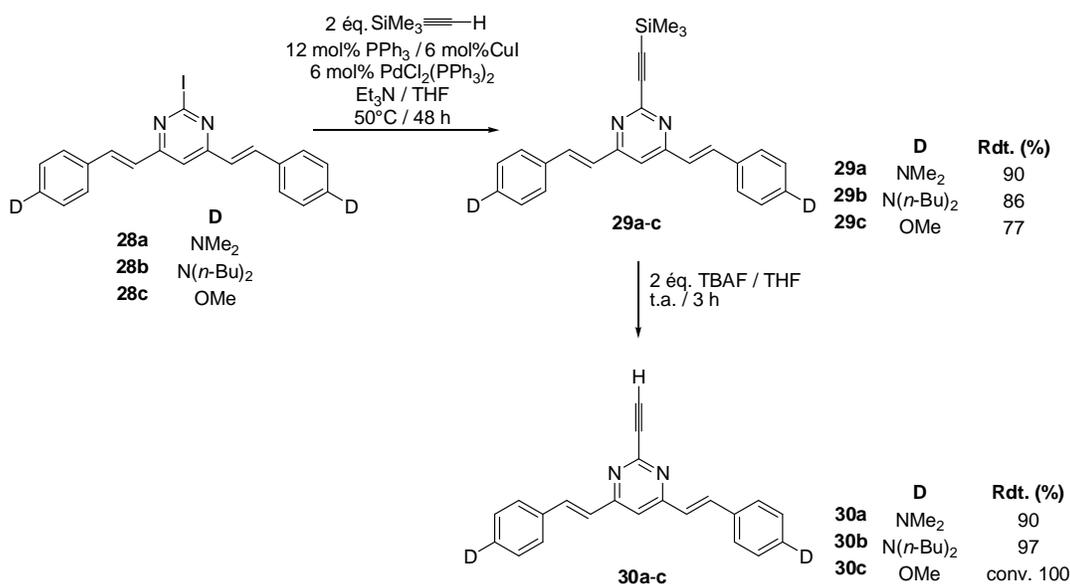


Schéma 63

I.3.1.3. Synthèse des structures dendritiques de Type I

A. Synthèse à partir du cœur triiodé

b). Cœur benzénique

Les structures dendritiques de génération G-0 envisagées, à cœur benzénique, ont été obtenues à partir du triiodobenzène **2** par couplage de Sonogashira. Une stratégie *one-pot*¹⁴⁵ mettant en réaction le triiodobenzène **2** avec les *building-blocks* pyridaziniques substitués par les groupements méthoxy ou dibutylamino, **19** et **20** (**Schéma 66**) a été utilisée.

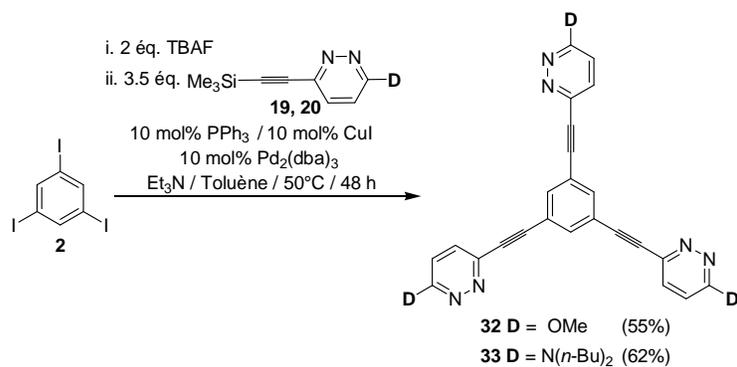


Schéma 66

Les conditions classiques de couplage de Sonogashira ont été utilisées pour synthétiser le composé **34** avec un rendement de 42% et qui comportent comme point de branchement la pyrimidine (Schéma 67).

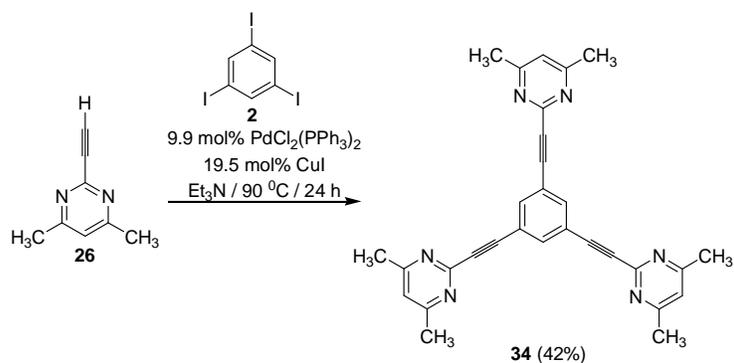


Schéma 67

c). Cœur triphénylamine

La synthèse des composés dendritiques possédant comme cœur le motif triphénylamine, a été réalisée selon le Schéma 68.

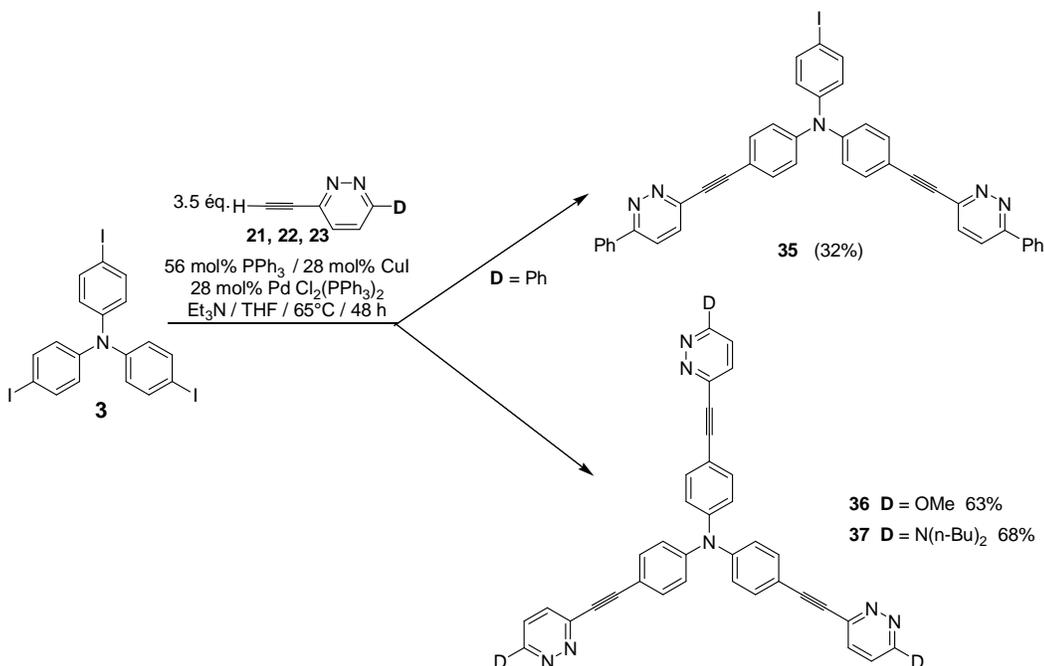


Schéma 68

Le couplage de Sonogashira des *building-blocks* pyridaziniques **21-23** et du tris(4-iodophényl)amine **3**, a été réalisé en utilisant la triéthylamine comme base dans le THF. Dans le cas du groupement phényle, cette méthode a conduit seulement à l'obtention du composé de dicouplé **35**, avec un rendement moyen (32%), alors qu'avec les composés **22** et **23** porteurs de groupements méthoxy et dibutylamino électrodonneurs, les nouvelles structures dendritiques **36** et **37** ont été obtenues avec de bons rendements.

B. Synthèse à partir de cœur triacétylénique

En partant du composé **10** dont le cœur comporte le motif central triphénylamine portant trois groupements éthylnes protégés, nous avons réalisé la déprotection *in situ* suivie du couplage avec les dérivés iodés pyrimidiques **24** en présence de triéthylamine comme base et d'un mélange Pd(PPh₃)₄ et CuI comme catalyseurs (Schéma 71). Le composé **39** de génération G-1 a été obtenu avec un bon rendement de 71 %.

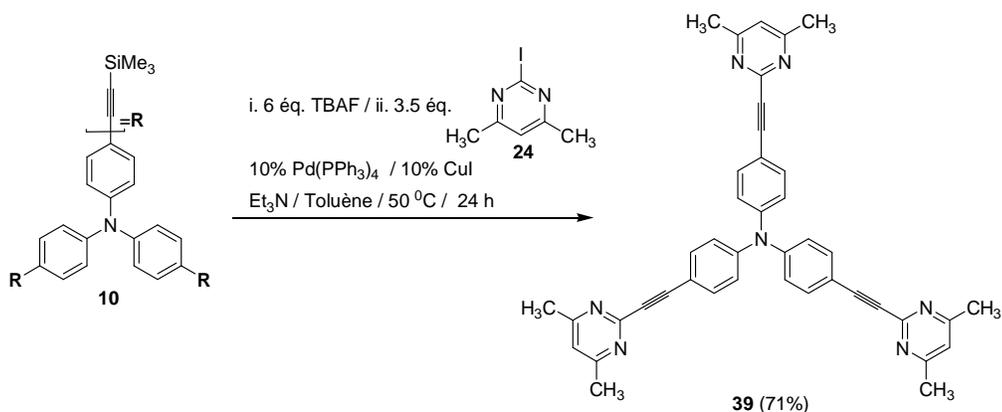


Schéma 71

La même stratégie de synthèse a été utilisée en présence des composés pyridaziniques **15** et **17** permettant l'obtention des composés de génération G-0, **37** et **40**, avec des rendements satisfaisants (Schéma 72).

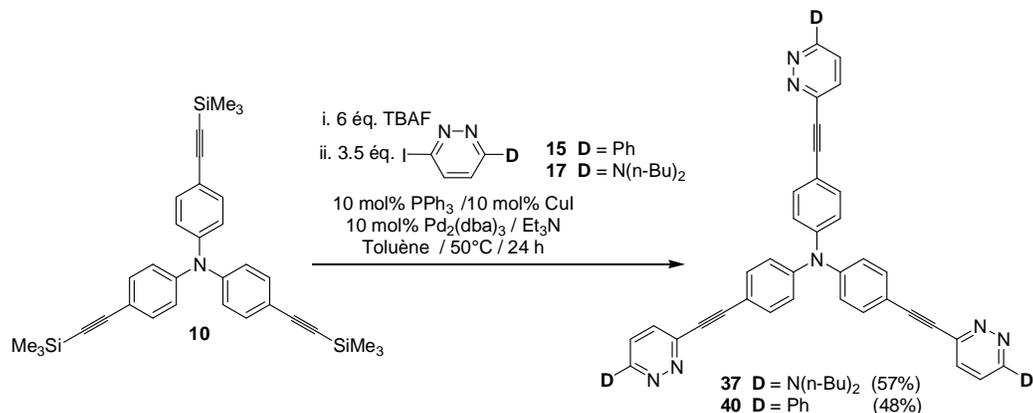


Schéma 72

Par la suite, nous avons tenté la synthèse de chromophores dendritiques de génération G-1.¹⁴⁷

Nous avons réalisé un couplage de Sonogashira entre l'atome d'iode restant du dendron de génération G-0 **38** et le triméthylsilylacétylène afin d'introduire un *linker* acétylénique, nous avons ainsi obtenu un nouveau dendron acétylénique G-0 **41** avec un bon rendement de 76% (Schéma 73). Nous avons également réalisé la déprotection du dérivé silylé **41** dans les conditions habituelles par le TBAF

dans le THF à température ambiante, nous avons ainsi isolé le composé acétylénique **42** avec un bon rendement de 80%.

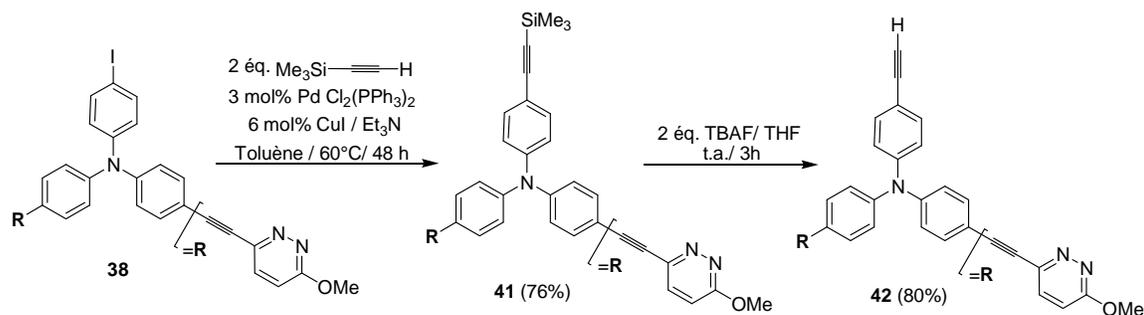


Schéma 73

Nous avons tenté la synthèse d'un composé dendritique de génération G-1 qui serait obtenu par couplage du dérivé triodé **3** avec le composé **41** pour lequel la déprotection se ferait *in situ* ou par réaction directe avec le composé déprotégé **42** (**Schéma 74**).

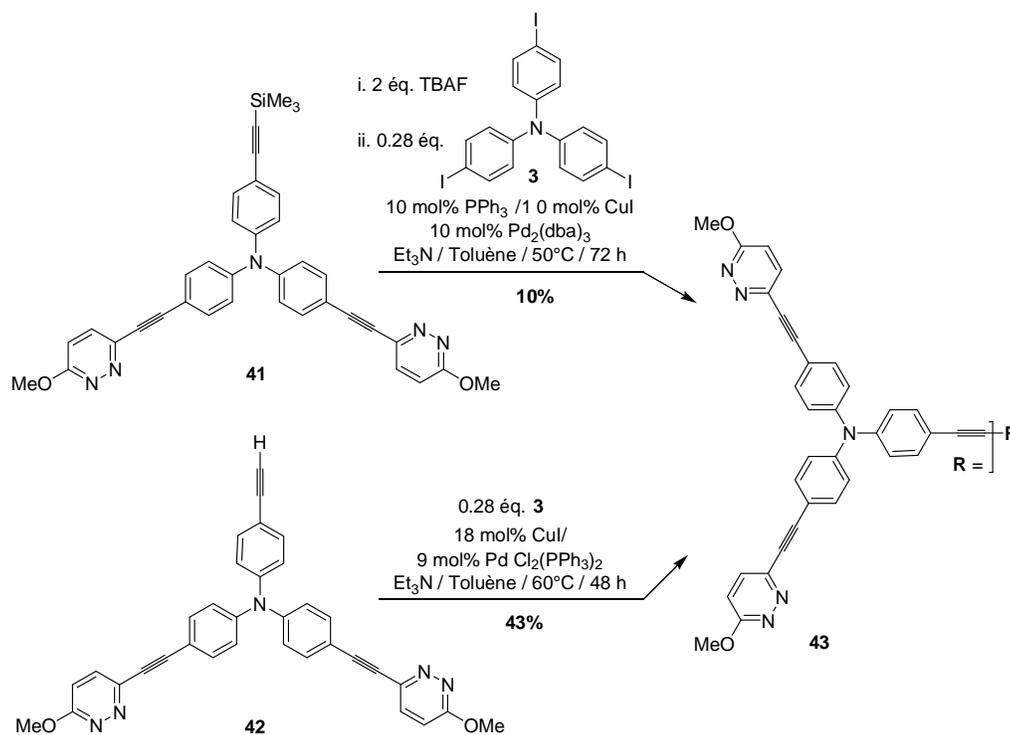


Schéma 74

Dans les deux cas, nous n'avons pas pu obtenir la structure dendritique attendue, mais nous avons observé l'homocouplage de l'acétylénique conduisant au composé **43** avec un rendement faible de 10% à partir du composé **41** et un rendement plus élevé de 43% à partir du composé **42**.

I.3.2. Structures dendritiques de Type II

Nous avons repris les stratégies de synthèse que nous avons développées pour l'élaboration des structures dendritiques de **Type I** pour obtenir celles de **Type II**. L'objectif étant de fixer en périphérie

des fluorophores comportant des systèmes conjugués présentant un bon transfert de charge et qui doivent permettre d'accéder ainsi à des composés ayant des propriétés optoélectroniques comme la fluorescence et l'absorption à deux photons.

A. Synthèse à partir d'un cœur acétylénique

a). Cœur pyrimidinique

Nous avons tenté le couplage de Sonogashira entre la 2,4,6-triéthynylpyrimidine **5** et les fluorophores **28a** et **28b** précédemment synthétisés, mais les structures envisagées n'ont pas été obtenues (**Schéma 76**). Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'instabilité du composé **5** dans les conditions utilisées pourrait être à l'origine de cet échec.

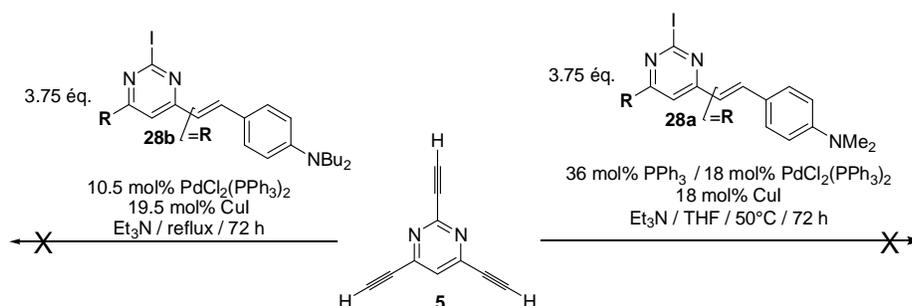


Schéma 76

b). Cœur benzénique

En utilisant cette même stratégie mais en partant du 1,3,5-triéthynylbenzène **9**, nous avons tenté le couplage de Sonogashira avec les fluorophores synthétisés précédemment **28a** et **28b**, selon le **Schéma 77**. Malheureusement, ces différents essais se sont soldés par un échec, seul le fluorophore de départ a été observé.

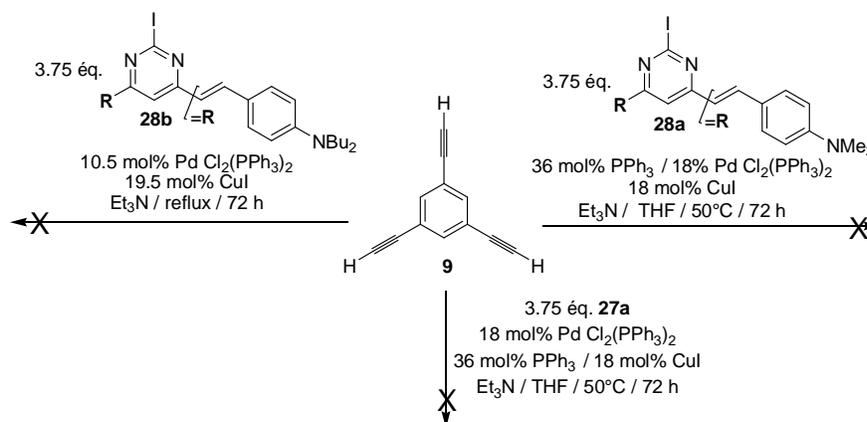


Schéma 77

B. Synthèse à partir d'un cœur triode

Nous avons donc choisi de changer de stratégie en partant d'un cœur triodé, en l'occurrence le cœur **3**, pour réaliser des couplages avec les fluorophores acétyléniques précédemment décrits (**Schéma 79**).

Dans tous les cas nous avons obtenu uniquement des composés de monocouplage, **44** et **45** avec des rendements moyens à faibles. Par ailleurs, on peut mentionner que la faible solubilité de ces

composés dans les solvants usuels rend leur purification difficile et peut expliquer en partie les faibles rendements observés. La structure de ces composés a été confirmée par RMN, SM et IR.

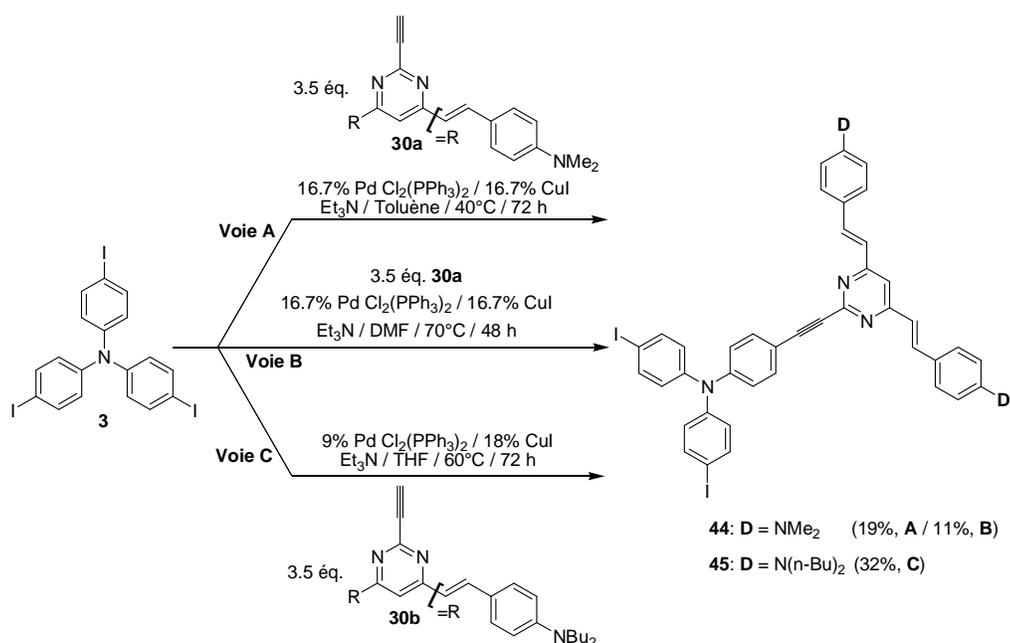


Schéma 79

Nous avons pour terminer choisi une stratégie différente de celles que nous avons préalablement choisies.

Ainsi l'étape finale d'obtention de structures dendritiques, de génération G-1, a pu être mise en œuvre en réalisant les réactions de condensation entre le fluorophore **39** et le 4-(diméthylamino)-benzaldéhyde ou le 4-méthoxybenzaldéhyde. Nous avons réalisé ces condensations en utilisant des conditions expérimentales différentes (**Schéma 80**).

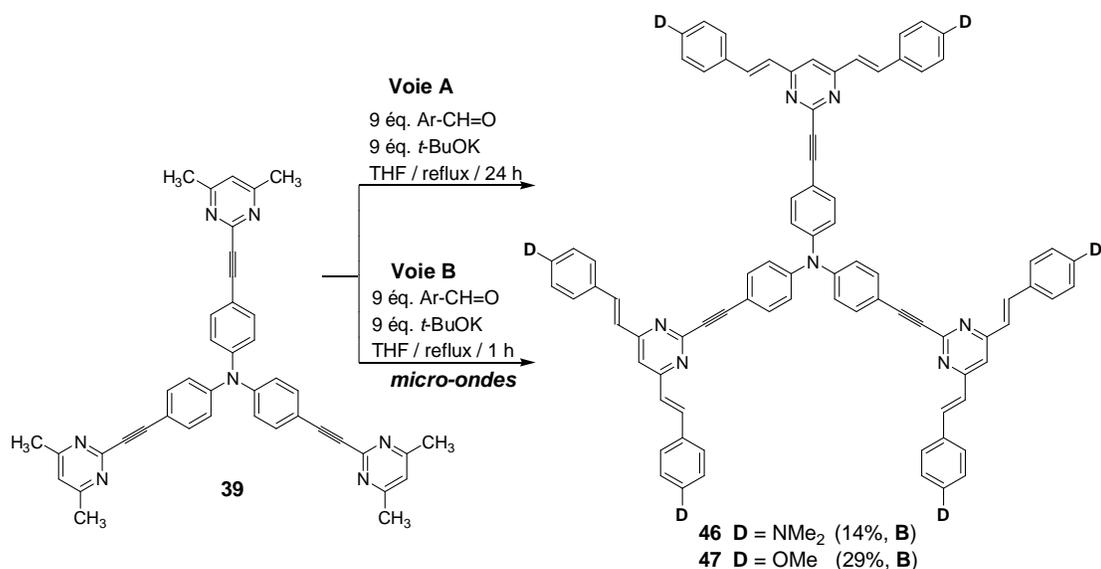


Schéma 80

La **Voie A** a été réalisée dans les conditions classiques de réaction thermique, en utilisant 9 équivalents d'aldéhyde et de base, dans le THF au reflux, pendant 24 heures. Par contre, la **Voie B** a été

effectuée sous l'action de micro-ondes, à l'aide du même excès d'aldéhyde et de base, mais en réduisant le temps de réaction à une heure. Si par la voie **A** les composés de tricouplage ont été observés uniquement à l'état de traces, la voie **B** nous a permis d'obtenir les composés **46** et **47** en quantités suffisantes pour permettre leurs analyse et confirmer leur structure. Comme leurs dérivés de monocouplage, (**44**, **45**, **Schéma 79**) ces nouvelles structures dendritiques ont montré une forte insolubilité, rendant leur purification plus difficile.

Conclusions

Dans cette partie de travail réalisée à Rouen, il m'a été permis de synthétiser une dizaine d'oligomères étoilés à cœur benzénique (cœur neutre, (b)) ou triphénylamine (cœur donneur, (c)) portant à la périphérie, *via* des *linkers* acétyléniques, des motifs diaziniques simples (**Type I**) ou plus élaborés de type D- π -A- π -D (**Type II**).

Les propriétés photophysiques de ces composés ont été évaluées en UV, fluorescence et en absorption à deux photons (ADP), montrant des résultats intéressants avec des rendements quantiques allant jusqu'à 60%, de bons déplacement de Stokes et des sections efficaces proche de 450 GM. Une étude relation structure-propriétés photophysiques a été réalisée et a permis de mettre en évidence l'importance du cœur, de la nature de la diazine et le nombre de bras fixé sur le cœur. Le cœur triphénylamine offre de bons résultats par rapport au cycle benzénique avec des rendements quantiques allant jusqu'à 60%. Il nous a été également permis d'apprécier la nature du donneur sur le cycle pyridazinique, le groupement méthoxy offrant de meilleurs résultats en termes de coefficient d'extinction molaire et de rendement quantique, par rapport à son analogue dibutylamino dont les propriétés sont largement supérieures au phényle. La 4,6-diméthylpyrimidine offre des résultats similaires à la 3-méthoxypyridazine sur une structure de type étoilé à 3 branches avec un cœur triphénylamine.

Il a été également montré que lorsque le nombre de branches (la 3-éthynyl-6-méthoxypyridazine) fixées au cœur triphénylamine diminuait (2 vs. 3), les propriétés photophysiques étaient altérées (**Schéma 87**).

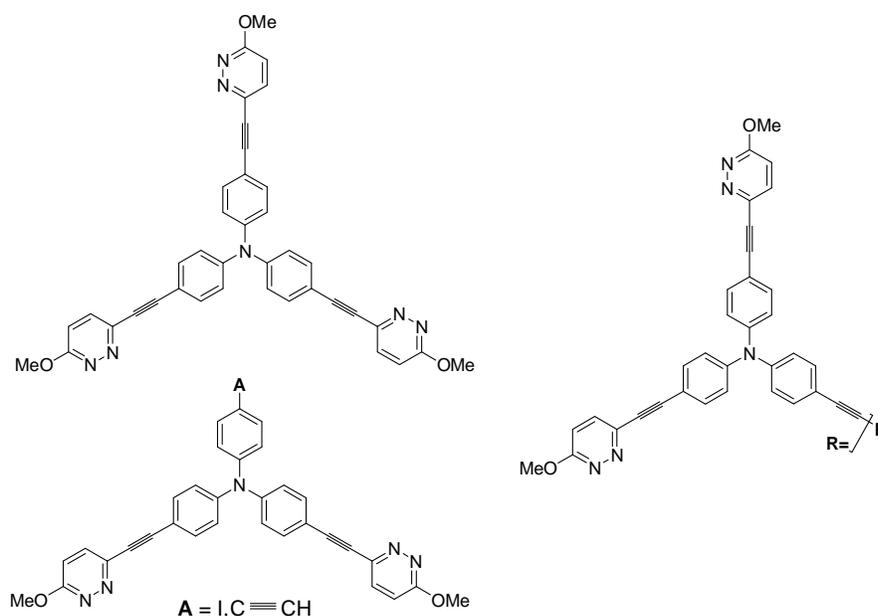


Schéma 87

Il est à noter que lorsque le fluorophore porte deux branches diaziniques (la 3-éthynyl-6-méthoxy-

pyridazine) et un groupement **A** à l'emplacement de la troisième branche, le groupement éthylénique offre un meilleur rendement quantique en comparaison à son analogue iodé (49% vs. 16%), un déplacement de Stokes équivalent et le coefficient d'extinction molaire est divisé par deux (environ 28000 avec le groupement acétylénique vs. 65000 avec l'iode). La structure résultant de l'homocouplage, offre de bons résultats UV visible, un bon rendement quantique mais un déplacement de Stokes moyen.

Dans l'objectif d'améliorer le transfert de charge, des structures de **Type II** ont été élaborées (**Schéma 89**). La voie rétrosynthétique envisagée nous a permis de synthétiser des structures pyrimidiniques de type D- π -A- π -D, incorporant des groupements phényles substitués par des groupements donneurs (D), des liens éthyléniques et un cœur pyrimidine électroaccepteur.

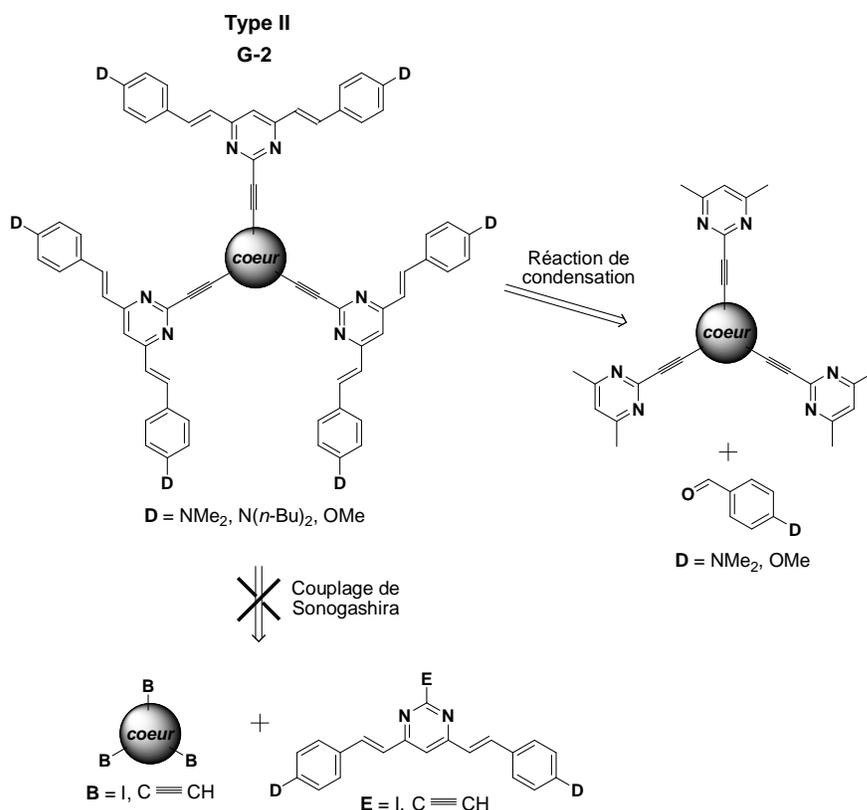


Schéma 89

Les composés D- π -A- π -D ont été synthétisés par réaction de condensation à partir de la 2-iodo-4,6-diméthylpyrimidine et les aldéhydes aromatiques correspondant. Les propriétés UV et de fluorescence de ces composés D- π -A- π -D ont été évaluées montrant une forte influence du groupement E. Le groupement acétylénique, introduit par réaction de Sonogashira à partir du dérivé iodé correspondant, offre de meilleures données spectrales en comparaison à ces analogues iodés. De même, la nature du groupement donneur D a été évaluée montrant une amélioration du rendement quantique selon la force croissante du donneur (OMe < NMe₂ < NBu₂).

Les premières structures étoilées à cœur triphénylamine incorporant des motifs D- π -A- π -D à la périphérie via un linker acétylénique ont été synthétisées. Deux voies rétrosynthétiques avaient été envisagées (**Schéma 89**). La première voie faisant intervenir la réaction de couplage de Sonogashira des composés pyrimidiniques D- π -A- π -D sur le cœur triphénylamine n'a pas permis l'obtention de la molécule étoilée désirée, seul le produit résultant du mono-couplage a été observé. La deuxième voie de

synthèse a donc été considérée mettant en jeu la réaction de condensation sur la molécule étoilée portant en périphérie la 4,6-diméthylpyrimidine :

Les molécules étoilées de **Type II** ont été testées et les rendements quantiques sont inférieurs à ceux des précurseurs (fluorophore pyrimidique D- π -A- π -D ou au cœur portant la 4,6-diméthylpyrimidine en périphérie). Cependant elles possèdent de très bons déplacements de Stokes et de bonnes caractéristiques UV-visible.

Certaines structures ont été évaluées en absorption à deux photons¹⁴⁹ montrant que dans notre cas, le nombre de branches (2 vs. 3) n'a pas d'influence caractéristique sur la section efficace contrairement la nature de la diazine située en périphérie du fluorophore. Des résultats très encourageants ont été obtenus avec l'obtention d'une section efficace proche de 450 GM.

Références bibliographiques (Sélectif)

1. Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, Weinheim **1996**
2. Buhleier, E.; Wehner, F.; Vögtle, F. *Synthesis* **1978**, 78, 155-158
3. a) Denkwalter, R. G.; Kolc, J.; Lukasavage, W. J. U.S. Pat. 4,-289, 872, Sept. 15, **1981**; b) Denkwalter, R. G.; Kolc, J.; Lukasavage, W. J. U.S. Pat. 4,-360, 646, Nov. 23, **1982**; c) Denkwalter, R. G.; Kolc, J.; Lukasavage, W. J. U.S. Pat. 4, -410,688, Oct. 18, **1983**
4. a) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J. R.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J. (Tokyo)* **1985**, 17, 117-132; b) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J. R.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Macromolecules* **1986**, 19, 2466-2468
5. Newkome, G. R.; Yao, Z. -Q.; Baker, G. R.; Gupta, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003-2004
6. Hawker C. J.; Fréchet J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638-7647
7. Vögtle, F.; Fischer M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 884-905
8. Wörner, C.; Mülhaupt, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1306-1308
9. De Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1308-1311
10. Launay, N.; Caminade, A.-M.; Lahana R.; Majoral J. -P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1589-1592
11. Tomalia, A. D. *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 39-55
12. Leclaire, J.; Coppel, Y.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2304-2305
13. Janson, J. F. G. A.; De Brander-van den berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Science* **1994**, 266, 1226-1229
14. Bosman, A. W.; Janssen, H. M.; Meijer, E. W. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1665-1688
15. De Gennes, P. G.; Hervet, H. *J. Phys. Lett.* **1983**, 44, 351-360
16. Esfand, R.; Tomalia, D. A. *Drug Discovery Today* **2001**, 6, 427-436
17. a) Fischer, M.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 884-905; b) Vogtle, F.; Gestermann, S.; Hesse, R.; Schwierz, H.; Windisch, B. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, 25, 987-1041; c) Caminade, A. M.; Wei, Y.; Majoral, J. P. *Comptes-Rendus Chimie* **2009**, 12, 105-120
18. a) Dufès, C.; Uchegbu, I. F.; Schätzlein, A. G. *Adv Drug Deliv Rev.* **2005**, 57, 2177-2202; b) Svenson, S.; Tomalia, D. A. *Advanced Drug Delivery Rev.* **2005**, 57, 2106-2129
113. Achelle, S.; Plé, N.; Turck, A.; Bouillon, J. - P.; Portella, C. *J. Het. Chem.* **2006**, 43, 1243-1249

114. Hadad, C.; Fiol-Petit C.; Cornec, A. -S.; Dupas, G.; Ramondenc, Y.; Plé, N. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1445-1457
115. a) Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Dupas, G.; Plé, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2783-2791; b) Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Marsais, F.; Plé, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *18*, 3129-3140
116. Achelle, S.; Plé, N.; Kreher, D.; Attias, A. - J.; Arfaou, I.; Charra, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7055-7058
117. Achelle, S.; Nouira, I.; Pfaffinger, B.; Ramondenc, Y.; Plé, N.; Lopez, J. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3711-3717
118. Hebbar, N.; Ramondenc, Y.; Plé, G.; Dupas, G.; Plé, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4190-4200
119. Hebbar, N.; Fiol-Petit C.; Ramondenc, Y.; Plé, G.; Plé, N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2287-2298
120. Yang, W. J.; Kim, C. H.; Jeong, M. Y.; Lee, S. K.; Piao, M. J.; Jeon, S. J.; Cho, B. R.; *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 2783-2789
121. Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125-7128
122. Schöberl, U.; Magnera, T. F.; Harrison, R. M.; Fleischer, F.; Pflug, J. L.; Schwab, P. F. H.; Meng, X.; Lipiak, D.; Noll, B. C.; Allured, V. S.; Rudalevige, T.; Lee, S.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3907-3917
123. Varanavski, O.P.; Ostrowski, J.C.; Sukhomlinova, L.; Twieg, R.J.; Bazan, G.C.; Goodson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1736-1743
124. a) Kim, C. S.; Russell, K. C.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8229-8234 b) Yin, L.; Erdmann, F.; Liebscher, J.; *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 1369-1379 c) Berg, T. C.; Bakken, V.; Gunderson, L. L.; Petersen, D.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6121-6131 d) Pal, M.; Batchu, V. R.; Swamy, N. K.; Padakanti, S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3923-3928
125. Molander, G. A. ; Katona, B. W. ; Machrouhi, F.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423
126. Gunther, H.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1147-1149
127. Rodriguez, J. G.; Lappara, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2551-2555
128. Suresh, P.; Srimurugan, S.; Babu, B.; Pati, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2820-2827
129. a) Abe, Y.; Ohsawa, A.; Arai, H.; Igeta, H.; *Heterocycles* **1978**, *9*, 1397-1401; b) Ohsawa, A.; Abe, Y.; Igeta, H. *Chem. Lett.* **1979**, 241-244
130. Heinisch, G.; Holzer, W. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 972-977
131. Draper, T. L.; Bailey, T. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 748-750
132. Coad, P.; Coad, R. A.; Clough, S.; Hyepock, J.; Salisbury, R.; Wilkins, C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 218-220
133. Shin, M. S.; Kang, Y. J.; Chung, H. A.; Park, J. W.; Kweon, D. H.; Lee, W. S.; Yoon, Y. J.; Kim, S. K.; *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1135-1142.
134. a) Edo, K.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *12*, 3843-3850; b) Edo, K.; Yamanaka, H.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1978**, *9*, 271-274.
135. Gabor, V.; Horvath, I.T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6550-6552
136. Vanden Eynde, J.J.; Pascal, L.; Van Havenbeke, Y.; Dubois, P. *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 3167-3173; b) Pascal, L.; Vanden Eynde, J. J.; Van Haverbeke, Y.; Dubois, P.; Rant, U.; Zojer, E.; Leising, G.; Lazzaroni, R.; Cornil, J.; Brédas, J. L. *Synthetic Metals* **2001**, *119*, 183-184; c) Pascal, L.; Vanden Eynde, J. J.; Van Haverbeke, Y.; Dubois, P.; Michel, A.; Rant, U.; Zojer, E.; Leising, G.; Van Dorn, L. O.; Gruhn, N. E.; Cornil, J.; Brédas, J. L. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 6442-6450
137. Abbotto, A.; Bellotto, L.; Angelis, F.; Manfredi, N.; Marinzi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (30), 5047-5054

138. Li, L.; Tian, Y.-P.; Yang, J.-X.; Sun, P.-P.; Wu, J.-Y.; Zhou, H.-P.; Zhang, S.-Y.; Jin, B.-K.; Xing, X.-J.; Wang, C.-J.; Li, M.; Cheng, G.-H.; Tang, H.-H.; Huang, W.-H.; Tao, X.-T.; Jiang, M.-H. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 668-680
139. Gai, G.; Borzkova, N.; Berova, K.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7192-7198
140. Zhao, C.F.; Park, C.K.; Prasad, P.N. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1237-1240
141. Brown, D.M.; Kon, G.A.R. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2147-2154
142. Liu, B.; Hu, X., L.; Liu, J.; Zhao, Y.-D.; Huang, Z.-L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5958-5962
143. Liu, Z.; Shao, P.; Huang, Z.; Liu, B.; Chen, T.; Qin, J. *Chem. Commun.*, **2008**, 2260-226
144. Hockova, D.; Holy, A.; Masojidkova, M.; Votruba, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4983-4987
145. Porrès, L.; Mongin, O.; Katan, C.; Charlot, M.; Pons, T.; Mertz, J.; Blanchard-Desce, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 47-50
146. Niamnont, N.; Siripornnoppakhun, W.; Rashatasakhon, P.; Sukwattanasinitt, M. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2768-2771
147. Zhang, X.; Ren, X.; Xu, Q.-H.; Loh, K.P.; Chen, Z.-K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1257-1260
148. Pardo, A.; Reyman, D.; Poyato, J. M. L.; Medina, F. *J. Lumin.* **1992**, *51*, 269-274
149. Chung, S.-J.; Kim, K.-S.; Lin, T.-C.; He, G. S.; Swiatkiewicz, J.; Prasad, P. N. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 10741-10745

CHAPITRE II

Systèmes π -déficitaires dendritiques à unités périphériques sérinoliques : synthèse, stéréochimie et propriétés supramoléculaires

II.3. Nos résultats

II.3.1. Objectifs

Jusqu'à présent, la synthèse itérative dirigée vers des structures dendritiques de type mélaminiques G-2 par l'amination du chlorure de cyanuryle avec les sérinols substitués en C-1 vs. substitués en C-2, s'est avérée être réalisable seulement pour le (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrophényl)-1,3-propanediol (le *p*-nitrophénylsérinol).¹⁹

Au laboratoire nous avons montré que les sérinols substitués en C-2, Méthylsérinol (**A**), Ethylsérinol (**B**) et TRIS (**C**) ne pouvaient être utilisés que pour l'obtention de chlorodendrons G-0. Les dérivés supérieurs semblent se former mais sont très instables et difficiles à purifier.

Afin d'obtenir ces dérivés supérieurs, nous avons alors envisagé d'utiliser la 4-pipéridone comme deuxième aminonucléophile. En effet, l'amination sélective du chlorure de cyanuryle avec un premier nucléophile de type pipéridinique n'est pas recommandée dans la littérature (1999).²⁰ Ce qui est en accord avec les "diagrammes de réactivités relatives" décrits par Simanek.^{15d,15f,15j}

A notre connaissance, seul un exemple de *s*-triazine, comportant un motif pipéridonique est décrit dans la littérature. Cette mélamine est mentionnée dans des brevets, comme étant un composé pharmaceutique pouvant être utilisé dans le traitement d'états pathologiques causés par l'angiogenèse.²¹

II.3.1.1. Objectifs synthétiques

Notre objectif a été de développer, par voie convergente, de nouvelles structures dendritiques G-2

de type mélamines *N*-substituées par aminolyses sélectives sur le chlorure de cyanuryle **T** (**Schéma 19**).

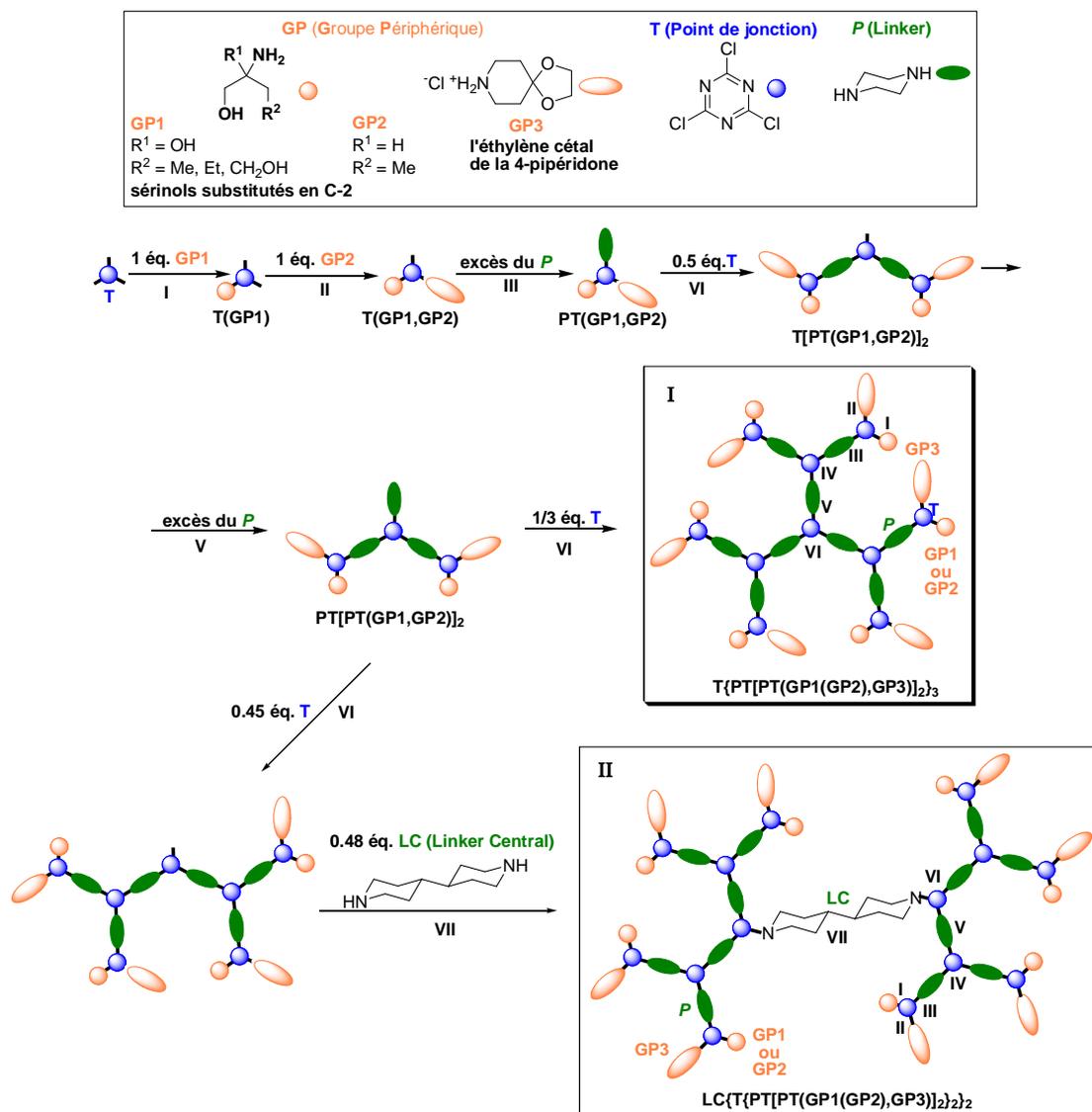


Schéma 19

Les dendrimères comporteront comme unités périphériques un sérinol substitué en C-2 **GP1** en tandem avec une unité de type dioxazaspiranique, l'éthylène cétales de la 4-pipéridone **GP3**.

D'autres structures moins polaires pourront comporter en périphérie uniquement des aminoalcools **GP2** ou en tandem avec des groupements **GP3**.

Ainsi, les premières structures envisagées (**I**, **Schéma 19**) présenteront comme cœur le noyau *s*-triazinique (**T**) et le linker pipérazinique (**P**), la synthèse pouvant être réalisable en 6 étapes.

Les structures dendritiques G-2 de la deuxième famille (**II**, **Schéma 19**) comporteront, cette fois-ci, deux types de linker : la pipérazine (**P**) et un linker central (**LC**) moins encombrant, la 4,4'-bispipéridine. Ce linker permettra de relier deux chlorodendrons G-2 (étape finale VII).

Il faut également souligner que notre stratégie pour l'obtention des mélamines dendritiques n'implique aucune étape de protection – déprotection.

D'autre part cette stratégie d'assemblage hiérarchique d'un type convergent permettra d'obtenir des structures dendritiques nouvelles comportant trois vecteurs biologiques : les sérinols, les *s*-

triazines et la 4-pipéridone. À notre connaissance, une telle approche de synthèse est inconnue dans la littérature.

II.3.1.2. Objectifs structuraux

Ces dernières années, des études de comportement dynamique des mélamines dendritiques ont été réalisées. Ces comportements dynamiques complexes, observés en 1971 par Drakenberg et Forsen,^{22a} découlent des phénomènes de rotation restreinte autour des doubles liaisons partielles C(*s*-triazine)-N(exocyclique). Doubles liaisons partielles obtenues par conjugaison classique entre la paire non-liante de l'azote exocyclique et les électrons π du cycle *s*-triazinique π -déficientaire.^{22, 23}

Récemment, ces phénomènes rotationnels restreints ont été analysés comme ayant un impact supramoléculaire par Ghiviriga *et al.*²⁴ en 2002 sur des mélamines simples. En 2008, Simanek²⁵ ont étudié des structures dendritiques plus complexes et nommé ces phénomènes "chorégraphie dendritique".

II.3.3. Synthèse de mélamines dendritiques à partir d'un tandem sérinol C-2-substitué / éthylène cétaal de la 4-pipéridone, comme unités périphériques

II.3.3.1. Synthèse des dendrons G-0

Notre synthèse itérative a débuté par trois étapes d'amination sélective sur le chlorure de cyanuryle par des aminonucléophiles différents, les sérinols **A-C** et l'amino monoalcool **D** (étape **I**), l'amine libre de la pipéridone protégée (étape **II**) et la pipérazine (étape **III**) (**Schéma 22**, **Tableau 2**).

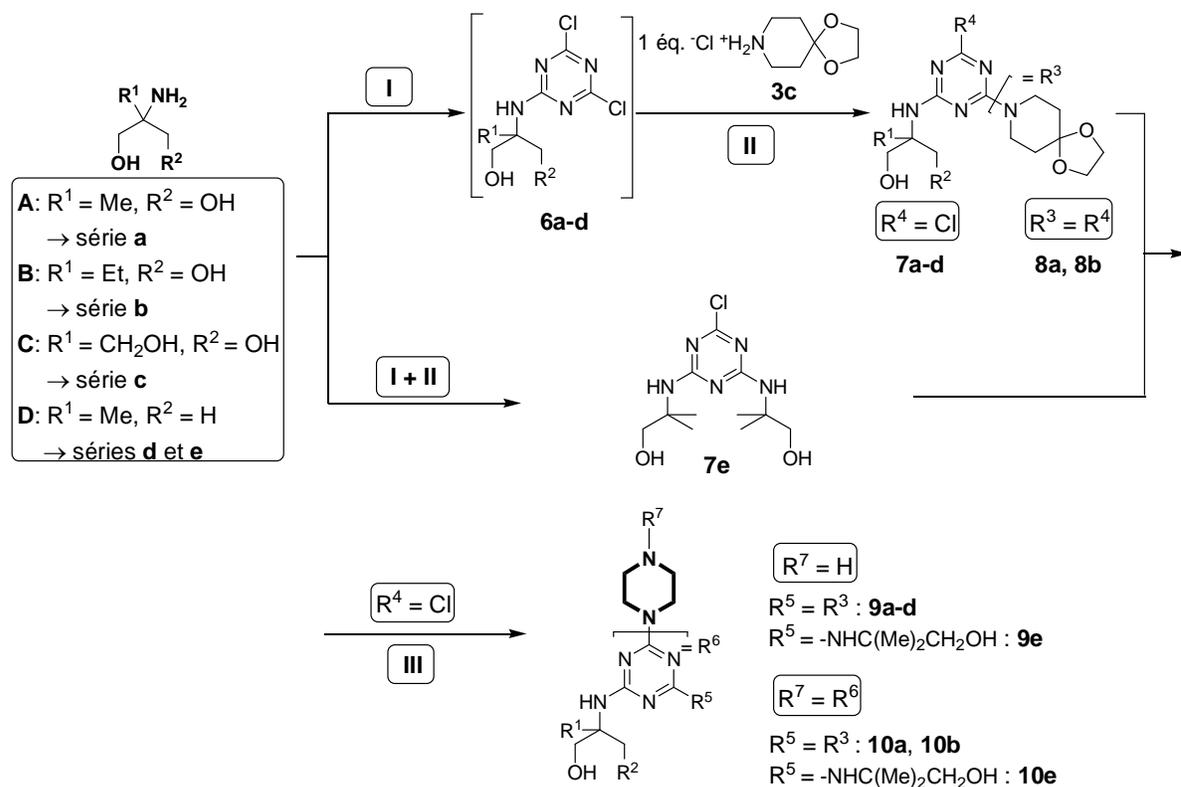


Schéma 22

Tableau 2 Résultats et conditions pour la synthèse des composés **7-10**

ÉTAPE	Entré	Rapports molaires	Conditions	Composés, Rdt (%) et isolation : cristallisation directe (c.d.) et chromatographie sur colonne (c.c.)
I	1	1.00 A-D 1.00 C ₃ N ₃ Cl ₃ 1.00 K ₂ CO ₃	THF, t.a., 24 h	6a-d non-isolées
II	2	1.00 (3c) 2.00 K ₂ CO ₃	THF + 10% H ₂ O i) (-12 °C), 12 h ii) → t. a., 12 h iii) t.a., 24 h	7a [53] ^a + 8a [4] (c.c.) 7b [58] + 8b [5] (c.c.) 7c , 76 (c.c.)
	3	5×0.20 (3c) ^b 2.00 K ₂ CO ₃	THF + 10% H ₂ O i) (-12 °C), 5×1.5 h ^b ii) 36 h, (-15 °C)	7a , 83 (c.c.) 7b , 87 (c.c.) 7d , 85 (c.d.)
I + II	4	0.49 C ₃ N ₃ Cl ₃ 1.00 K ₂ CO ₃	THF i) (-10 °C → t.a.), 12 h ii) t.a., 20 h iii) 45 °C, 13 h	7e , 75 (c.d.)
III	5	4.00 pipérazine 1.00 K ₂ CO ₃ 6×0.16 (7a-e)	THF, t.a., 6×1.5 h	9a [89] + 10a [6] (c.c.) 9b [87] + 10b [1] (c.c.) 9c , (78) (c.c.) 9d , (82) (c.c.) 9e [85] + 10e [5] (c.c.)

^apour les composés **7a** et **7b** : les conversions partielles du C₃N₃Cl₃, basées sur les quantités réelles de substance isolée par chromatographie sur colonne ; pour les composés **9a**, **9b** et **9e** : les conversions partielles de leurs précurseurs **7a**, **7b** et **7e** ; ^bsix portions égales de **3c** toutes les 90 min.

Il est à noter que pour des raisons qui seront détaillées plus loin, nous avons dû inclure dans notre étude comparative, l'amino-monoalcool **D** moins polaire (**Schéma 22**), soit dans le même tandem avec l'éthylène cétal de la 4-pipéridone, soit comme seul nucléophile. Selon nos connaissances, la réactivité de l'amino-monoalcool **D** sur le chlorure de cyanuryle est décrite uniquement dans un brevet.²⁹

En raison du fort caractère nucléophile déjà discuté de l'amine libre du chlorohydrate de la pipéridone protégée **3c**, nous avons fait réagir premièrement la série de sérinols C-2-substitués **A-C** et l'aminomonoalcool **D** sur le chlorure de cyanuryle (**Schéma 22**, étape I).

Les aminodichloro-*s*-triazines intermédiaires **6a-e** sans être isolées, ont été traitées avec l'amine libre générée *in situ* à basse température (**Schéma 22**, étape II). Malgré le contrôle et les conditions douces de la réaction, la formation concurrentielle des mélamines **8a** et **8b** (4 à 5%) n'a pas pu être totalement évitée. Le dérivé aminodichloro-*s*-triazinique **7c**, issu de TRIS (**C**), a donné les meilleurs résultats (76%), probablement en raison des effets de solvatation diminuant la réactivité de cet aminotriol.

L'étape III consiste à introduire le *linker* pipérazinique. Il est bien connu que ce *linker* pipérazinique est un motif structural couramment utilisé dans la synthèse dendritique. Il permet de relier les cœurs,^{15f, 16d, 30} des générations^{15d, 16cf, 17c, 17e} ou les deux.^{16b, 17a, 17f, 31} Ce *linker* a pu être introduit par l'amination sélective des chlorodiamino-*s*-triazines **7a-e** en utilisant une méthode originale, mise au point par notre laboratoire.

En effet, la difficulté consiste à faire réagir qu'une des deux fonctions amine de la pipérazine. Cette sélectivité a été obtenue lorsque les chlorodiamino-*s*-triazines **7a-e** ont été ajoutées en petites portions (0.16 éq. toutes les 90 min.) à une solution de THF contenant 4 éq. de pipérazine. Après chaque ajout, un contrôle par CCM a montré une consommation complète des chlorodiamino-*s*-triazines initiales **7a-e** après chaque période de 90 min. Ainsi, la réaction de disubstitution a pu être efficacement évitée dans la majorité des cas.

Nous avons tenté d'expliquer cette régiosélectivité, par une synthèse alternative (ne pas représentée dans le **Schéma 22**) des mélamines dimériques G-0 **10a** et **10e**. Ainsi, la réaction entre la pipérazine et 2.03 éq. de **7a** ou **7e** dans le 1,4-dioxane, en présence de K₂CO₃, a nécessité un temps de

reflux de 12 h pour l'obtention des composés **10a** (87%) et **10e** (76%) respectivement. Ces résultats peuvent être dus à un effet transannulaire de la pipérazine favorisant la mono-*N*-substitution, comme l'a remarqué Lai.^{17e, 17f}

Les nouvelles mélamines **9a-e**, obtenues avec de bons rendements, ont été facilement purifiées par chromatographie sur colonne avec du gel de silice partiellement désactivé (éluant isopropanol : ammoniacal 25% 9:1 v/v pour les composés **9a-d**, éthanol : ammoniacal 25% 9:1 v/v pour le composé **9e**) et séparées de l'excès de pipérazine et de leurs mélamines symétriques **10a**, **10b** et **10e**, formées en faible proportion.³²

II.3.3.2. Synthèse des dendrimères G-2

Afin de préparer les dendrons G-1 **11a-e**, nous avons réitéré la double amination du chlorure de cyanuryle par les aminonucléophiles **9a-e** préparés précédemment (Schéma 23, étape IV).

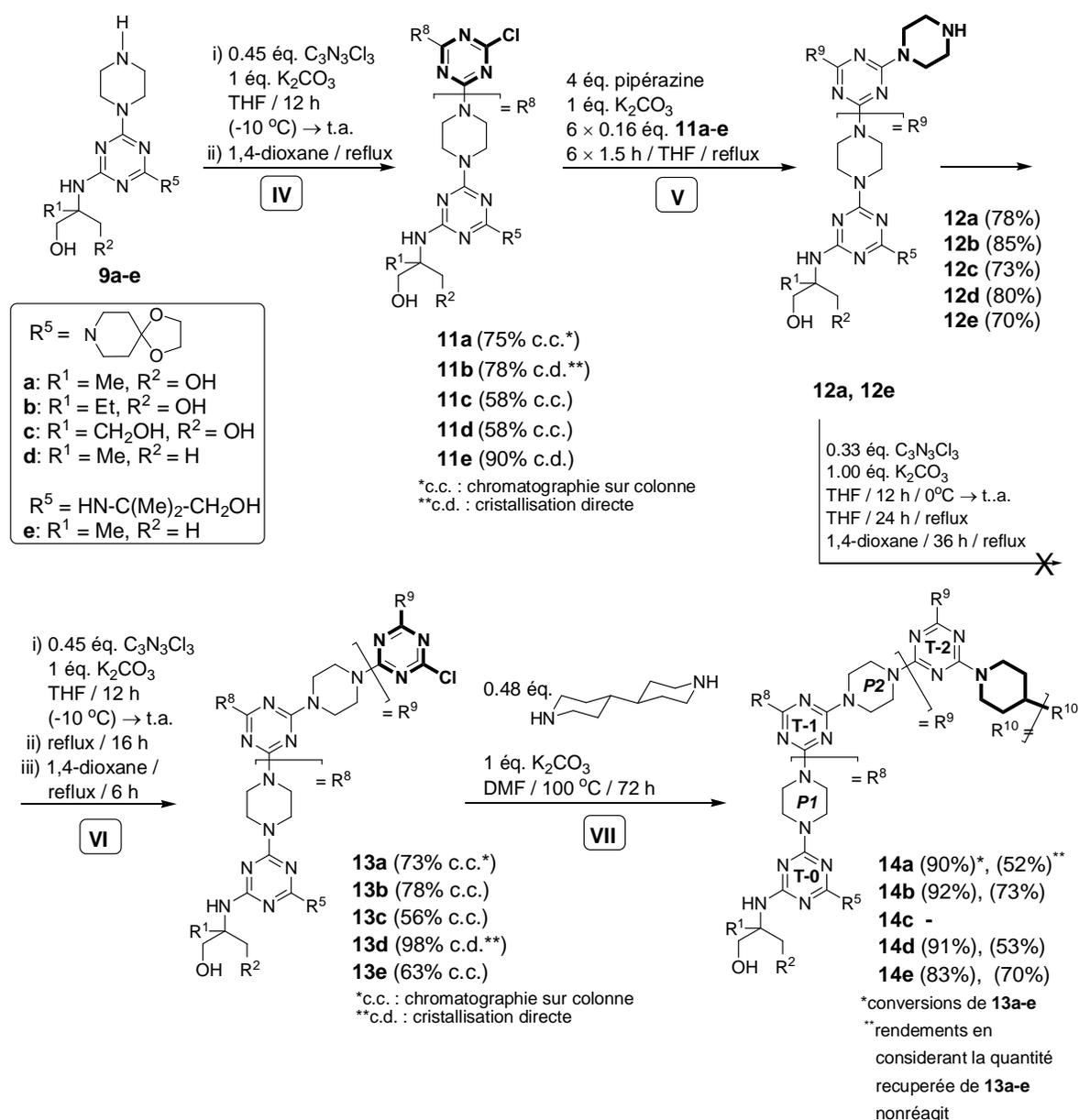


Schéma 23

Les conditions de réaction (**IV**) se sont avérées étonnamment dure. Les réactions ont été initiées à basse température dans le THF, puis à température ambiante, se terminant au reflux du 1,4-dioxane. Une explication plausible de ces conditions de réaction pourrait être constituée par la forte solvation de nos nucléophiles **9a-e**, diminuant ainsi leur réactivité. Les dendrons G-1 sont néanmoins obtenus avec de bons rendements variant de 58 à 90% après purification.

L'étape suivante, **V**, d'amination itérative par la pipérazine des dendrons **G-1 11a-e** a nécessité des conditions de réaction plus difficiles par rapport à celles de la génération précédente, **9a-e** (**Schéma 22**).

Sans affecter de manière significative les rendements (70 à 85%), les dendrons mélaminiques G-1 **12a-e** ont été isolés et purifiés par chromatographie sur colonne avec du gel de silice désactivé dans des conditions similaires à celles appliquées aux mélamines **9a-e**.

Nous avons ensuite tenté directement la triple amination du chlorure de cyanuryle avec les dendrons mélaminiques G-1 **12a** et **12e** pour obtenir les dendrimères G-2 (**I**, **Schéma 19**).

Nos tentatives ont échoué, probablement à cause de l'effet "starburst"³³ qui peut se manifester sur les dendrimères G-2 envisagés, bien que, selon la littérature, l'unité *s*-triazinique soit souvent utilisée comme cœur trivalent dans des mélamines dendritiques.^{15f-k, 17b, 17h, 16b, 16c, 16f, 25}

Ainsi, par réaction du chlorure de cyanuryle avec 3.15 éq. de dendron mélaminique G-1 **12e** nous avons obtenu que le chlorodendron G-2 **13e**, alors qu'à partir de **12a** nous avons observé une décomposition du milieu réactionnel lors du suivi par CCM et lors de l'analyse RMN du mélange réactionnel brut. Une analyse par spectrométrie de masse (MALDI+) a mis en évidence uniquement la présence du chlorodendron G-2 **13a**.

Par conséquent, plutôt que de chercher à introduire un cœur trivalent plus large, nous avons décidé de continuer la construction de nos structures dendritiques en préparant la série de chlorodendrons G-2 **13a-e**.

L'étape **VI** a été réalisée en utilisant 0.45 éq du chlorure de cyanuryle, pour effectuer la disubstitution nucléophile avec les dendrons mélaminiques G-1 **12a-e**. Nous avons obtenu les nouveaux chlorodendrons G-2 **13a-e** dans des conditions de réaction et des rendements comparables à ceux des analogues G-1 **11a-e**.

Pour l'étape finale, **VII**, nous avons envisagé d'introduire un *linker* central dans le but de relier deux *building-blocks* identiques **13a-e**. Bien que la pipérazine soit souvent mentionnée dans la littérature pour jouer un tel rôle, nous avons suspecté que, sur la base des échecs ci-dessus, le *linker* central devrait être moins encombrant.

Récemment, Simanek^{15k} a décrit l'utilisation comme *linker* central du 4,4-triméthylendipipéridine pour obtenir, par voie divergente, des dendrimères mélaminiques dimères. Néanmoins, cette méthode a impliqué une étape supplémentaire de protection - déprotection.

Nous avons alors opté pour l'utilisation d'un *linker* central plus simple, la 4,4-bispipéridine. À notre connaissance, ce composé n'a pas été mentionné dans la littérature pour jouer un tel rôle dans des structures dendritiques.

La 4,4-bispipéridine sous la forme de diamine libre a été obtenue à partir du son dichlorhydrate commercial.³⁴

L'étape finale **VII** pour l'obtention des dendrimères G-2 a été effectuée dans le DMF en utilisant un rapport molaire chlorodendron G-2 : diamine de 2.1 : 1. Une analyse du mélange réactionnel brut par SM nous a indiqué l'existence d'un mélange constitué du dendrimère souhaité **14a-e** et du dendron précurseur **13a-e** qui n'a pas réagi.

La séparation des dendrimères **14a-e** de leurs précurseurs **13a-e** ainsi que leur purification ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice. Pour cela, nous avons utilisé un mélange

ternaire d'élution chloroforme : éthanol (méthanol dans le cas du mélange **14c** avec **13c**) : éther diéthylique. Ainsi, nous avons séparé, dans un premier temps les dendrons **13a-d**, puis, en l'absence d'éther diéthylique, les dendrimères **14a-d** ont été élués.

Uniquement dans le cas du mélange de composés **14e** et **13e** la purification a pu être accomplie sans gradient de concentration, en utilisant le mélange chloroforme / éthanol.

Malgré les bonnes conversions des dendrons **13a-e**, les rendements en dendrimères se sont avérés affectés par la rétention de ces derniers sur le gel de silice.

Nous avons également tenté une alternative de purification par cristallisation directe. Cette méthode a été efficace que dans le cas du mélange **13b+14b**, mais le rendement obtenu est inférieur à celui obtenu par purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (69 à 73%).

A part le composé **14c**, tous les dendrimères synthétisés ont donné des analyses convaincantes.

L'ordre décroissant des rendements globaux (%), de ces sept étapes **I-VII** de synthèse convergente de mélamines dendritiques G-2 a été le suivant: **14b** (31) > **14d** (20) > **14e** (19) > **14a** (17).

Il est à noter qu'il nous a été très difficile d'isoler pur le composé **14c**. En effet la séparation du mélange **13c + 14c** a nécessité l'utilisation d'un éluant plus polaire que pour les autres composés CHCl_3 / MeOH / Et_2O (3.5 : 1.0 : 0.5). Cet éluant polaire a conduit à une décomposition partielle de **14c**. L'étude RMN par expériences 2D, 1H DOSY de **14c** a montré la présence d'une espèce macromoléculaire ($D = 53,8 \mu\text{m}^2/\text{s}$) incluse dans un mélange de composés d'une taille moléculaire inférieure. L'analyse par spectrométrie de masse a révélé la présence de ce composé **14c**.

Afin de mettre en évidence et de confirmer la structure de ces nouveaux dendrimères, nous avons utilisé les méthodes usuelles d'analyse : analyse élémentaire, SM (**Figure 1-5**), IR et RMN.

Dans le cas du dendrimère **14b** des résultats préliminaires ont été déjà communiqués.³⁵

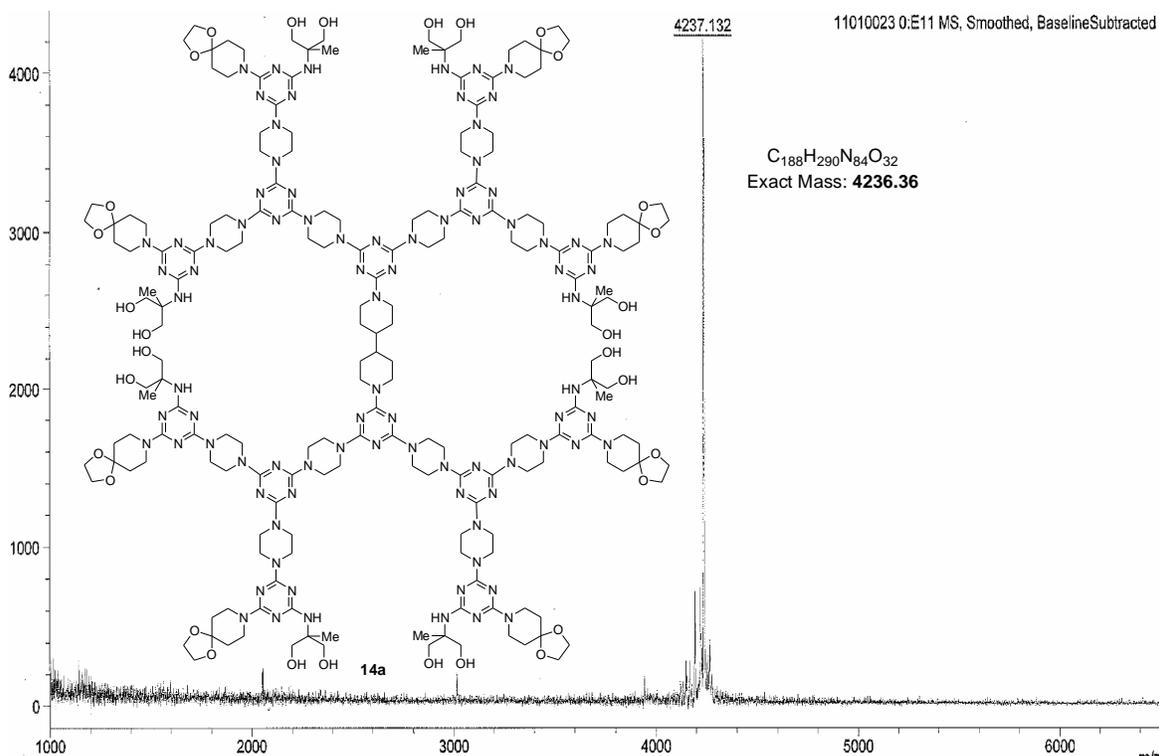


Figure 1. Spectre de Masse du dendrimère **14a** (MALDI+ dans l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque)

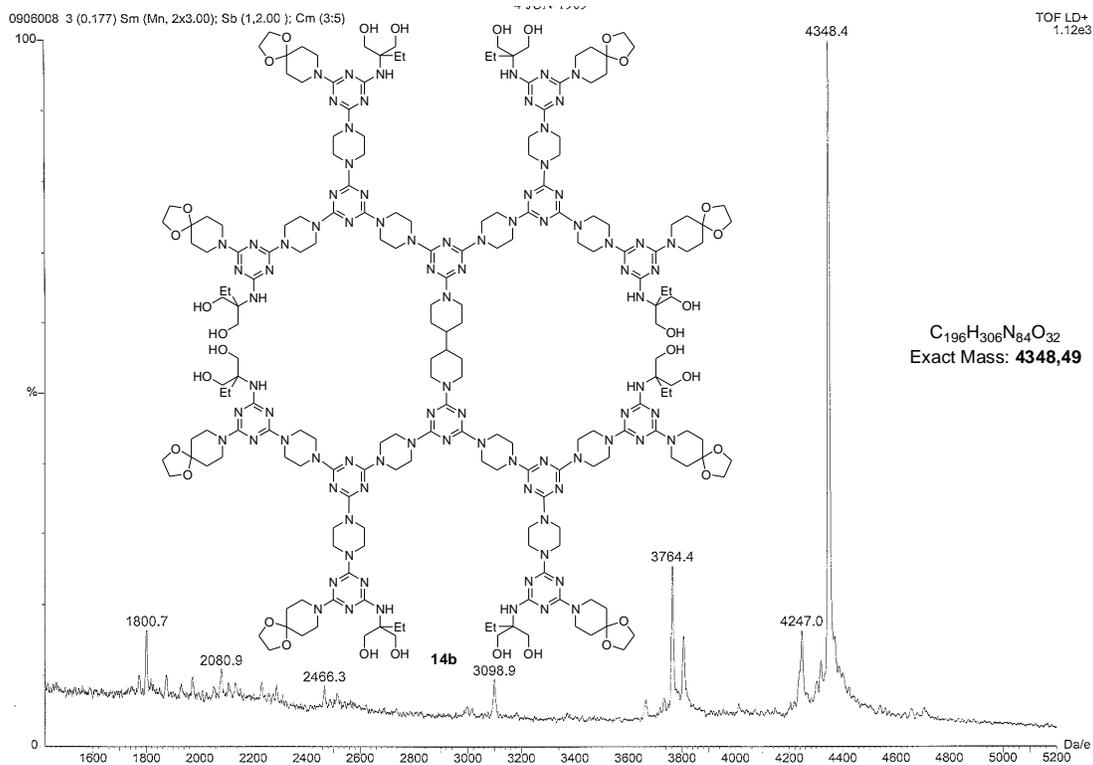


Figure 2. Spectre de Masse du dendrimer **14b** (MALDI+ dans l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque)

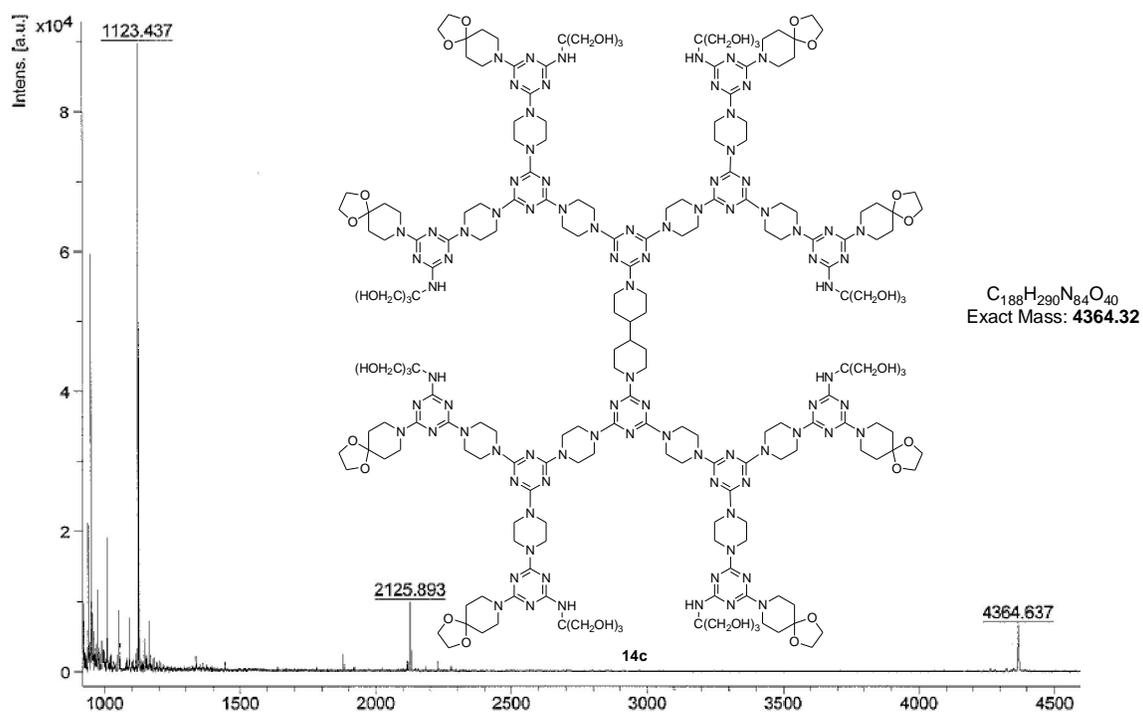


Figure 3. Spectre de Masse du dendrimer **14c** (MALDI+ dans l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque)

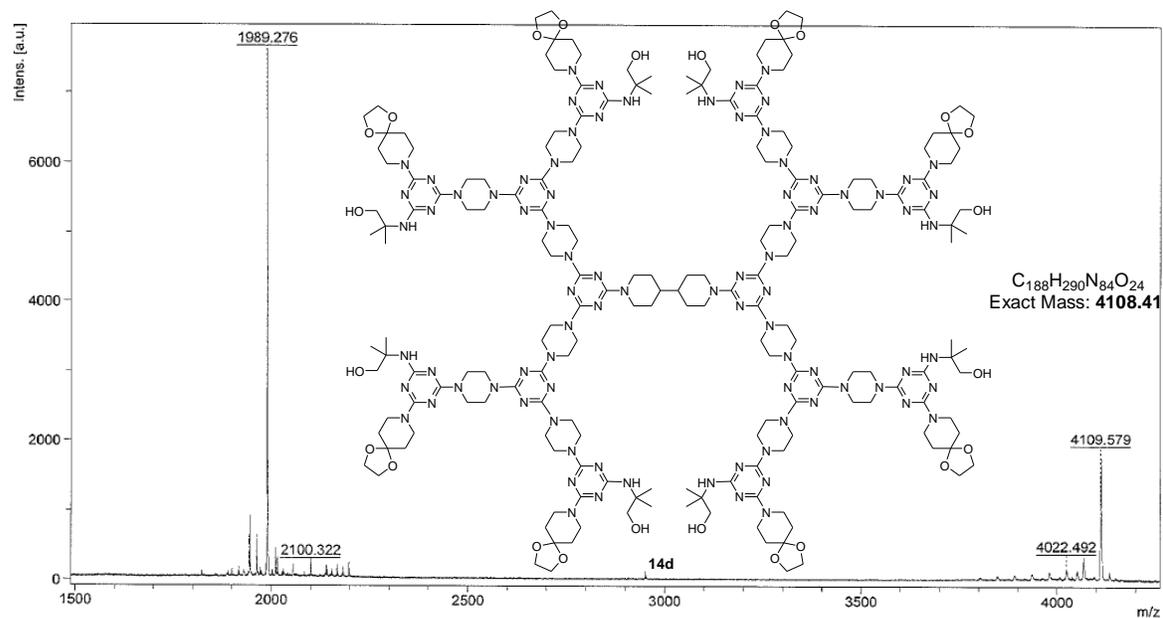


Figure 4. Spectre de Masse du dendrimère **14d** (MALDI+ dans l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque)

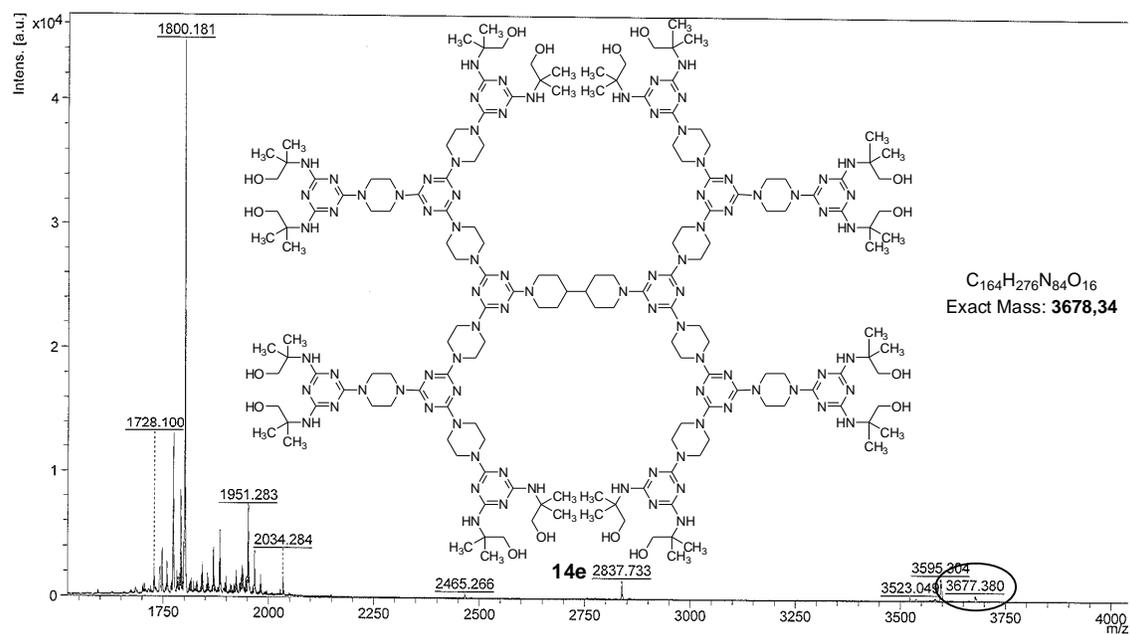


Figure 5. Spectre de Masse du dendrimère **14e** (MALDI+ dans l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque)

Par la suite, sont donnés les spectres ^1H RMN de nos composés dendritiques **14a**, **14b**, **14d**, **14e** (Figure 20-23).

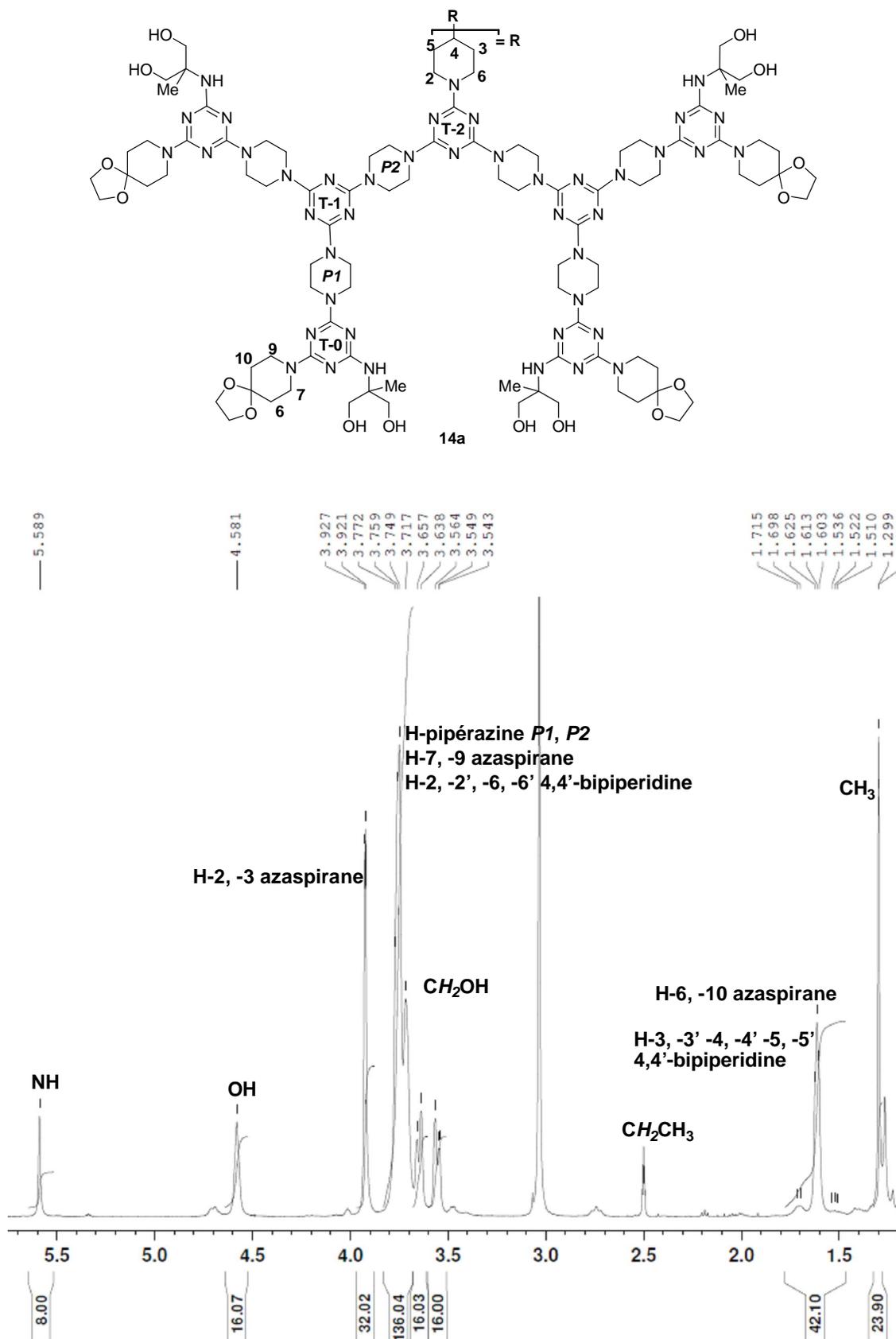


Figure 20. Le spectre ^1H RMN du composé **14a** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 353 K)

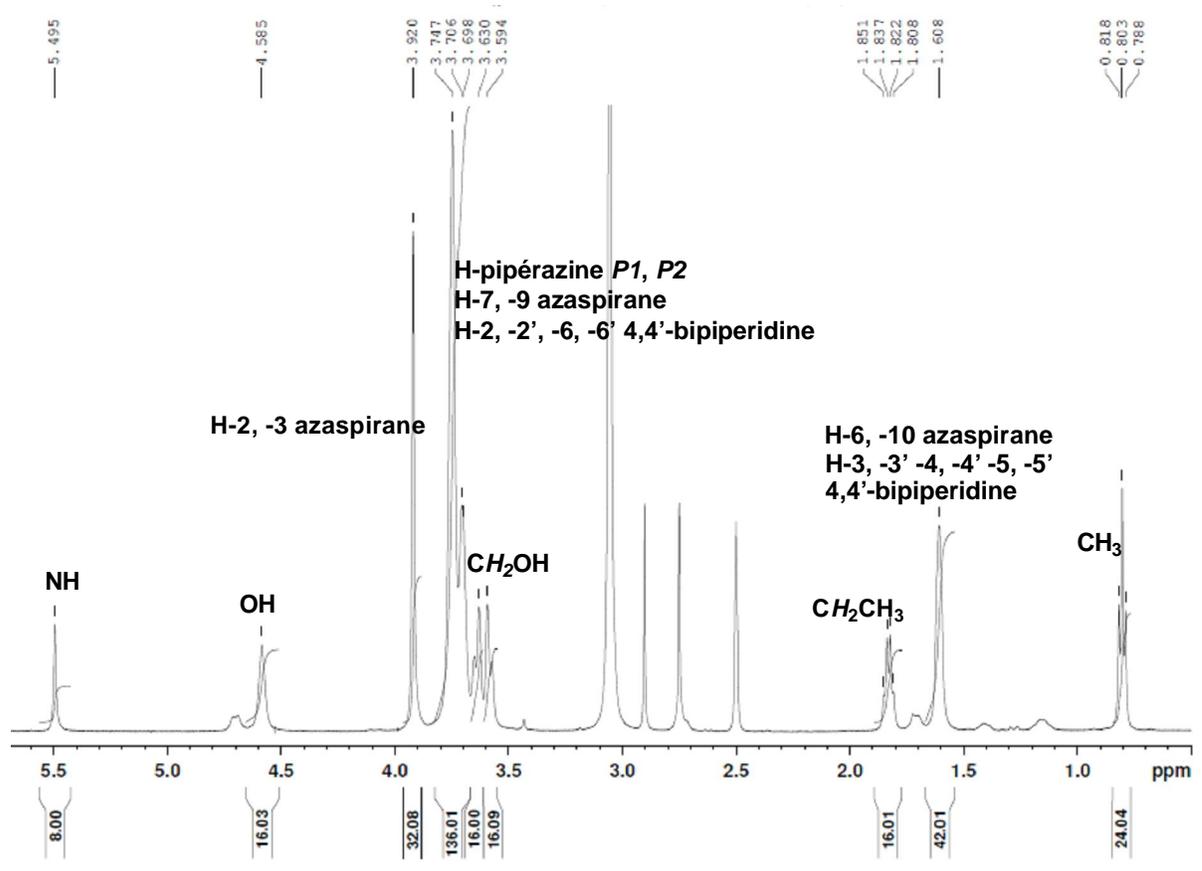
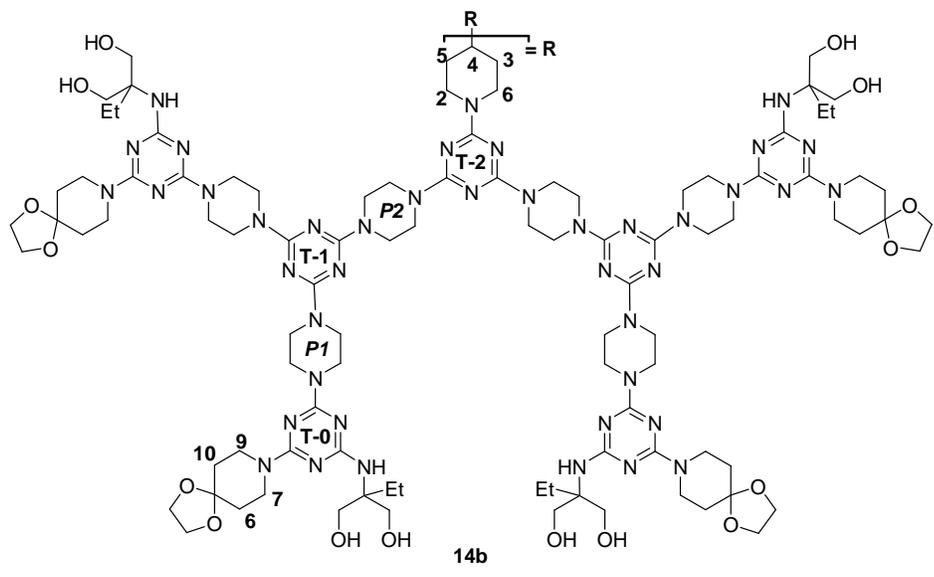


Figure 21. Le spectre ¹H RMN du composé **14b** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 353 K)

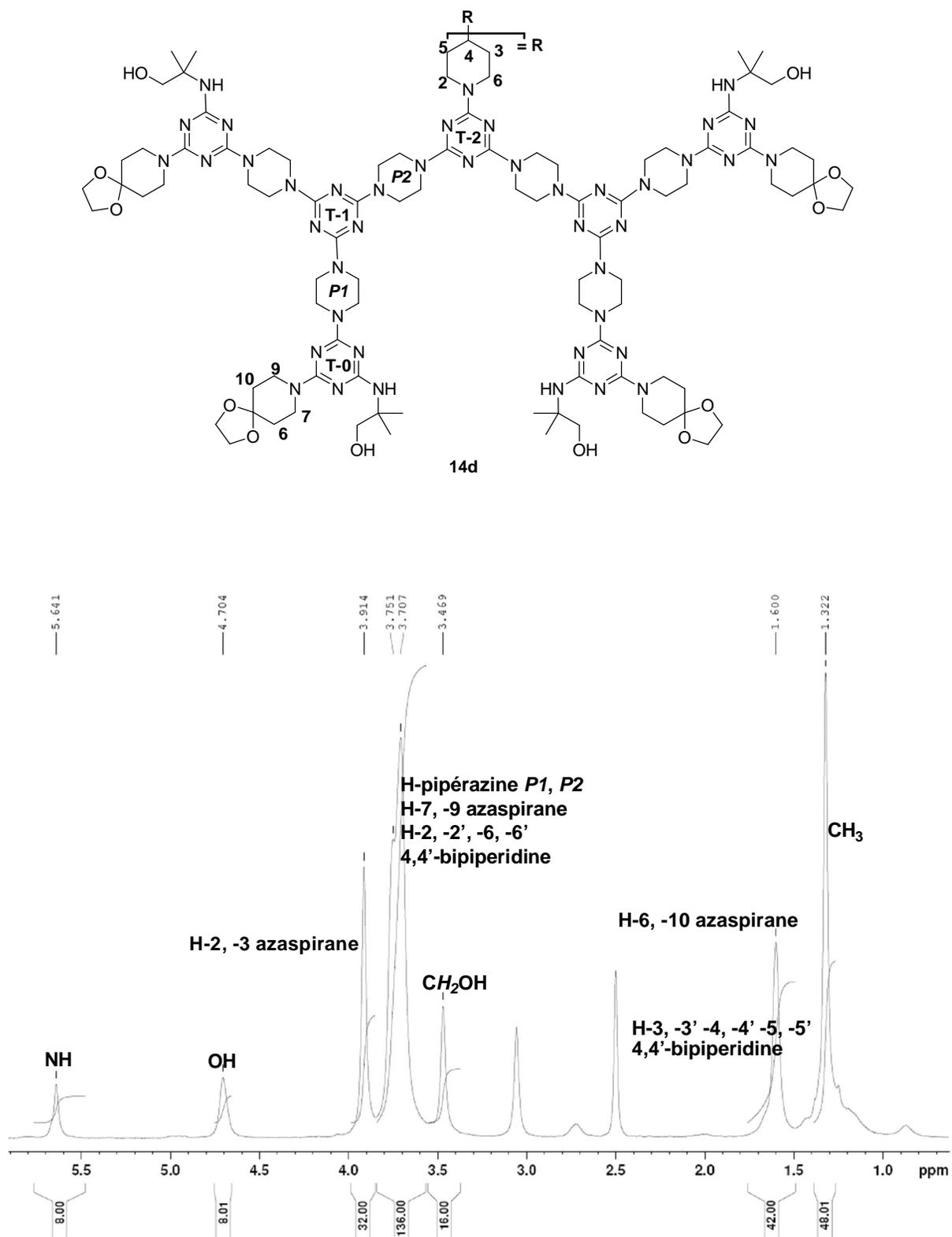


Figure 22. Le spectre ^1H RMN du composé **14d** (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 353 K)

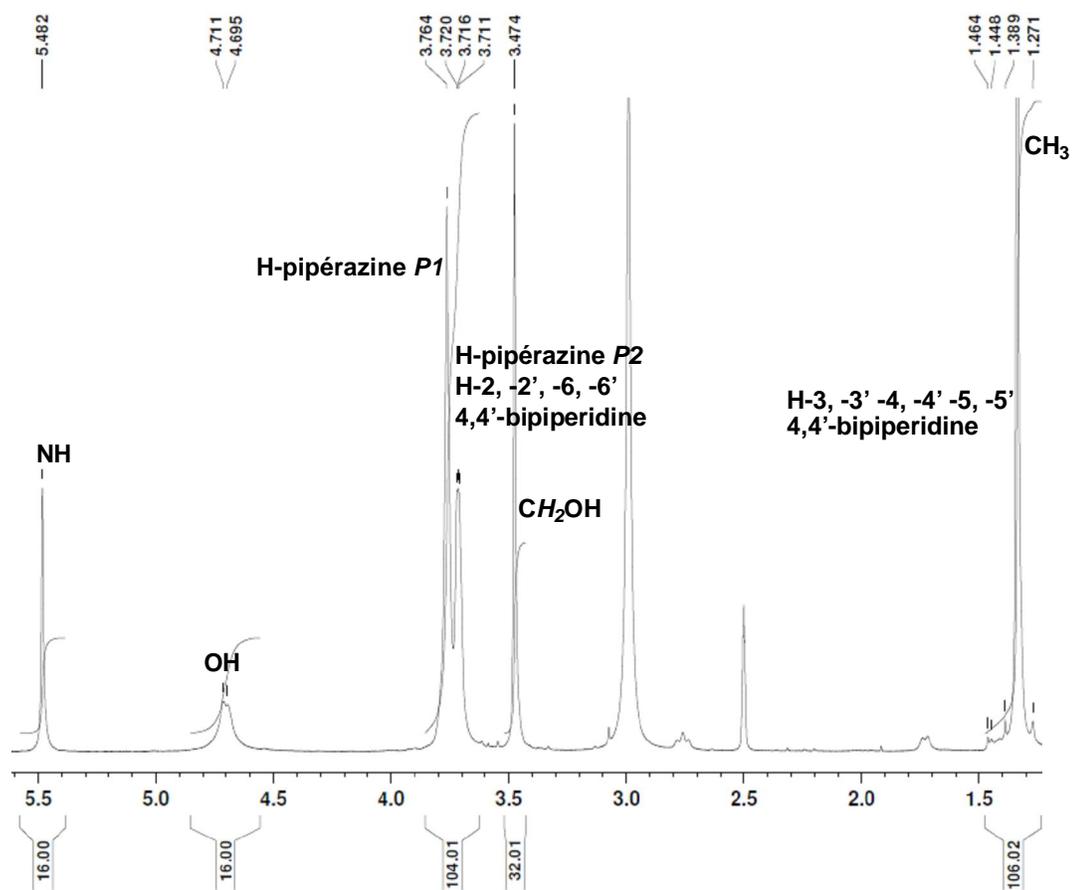
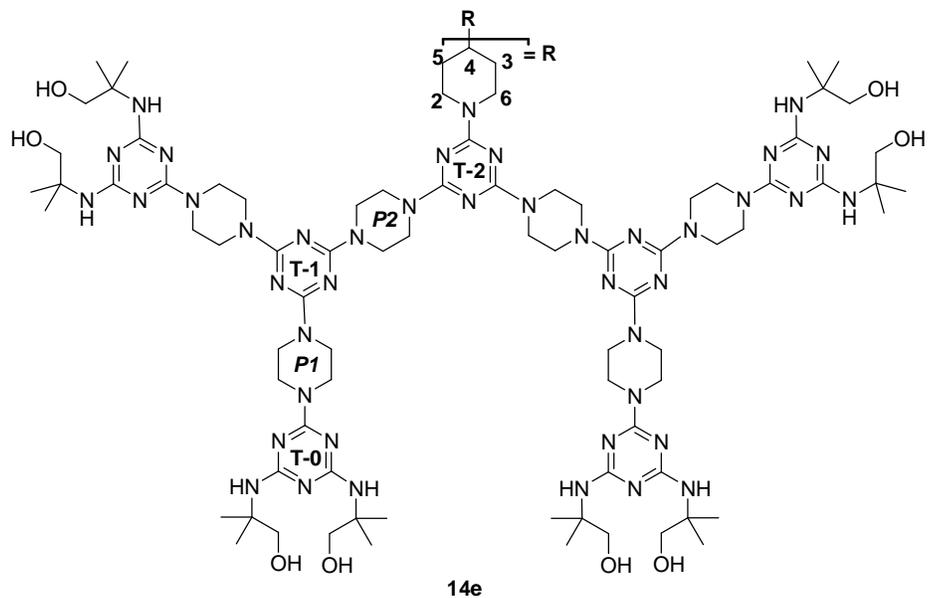


Figure 23. Le spectre ^1H RMN du composé **14e** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 363 K)

Par ailleurs afin de confirmer la nature macromoléculaire et de déterminer les *coefficients de diffusion* D ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)⁴⁰ de nos composés dendritiques nous avons réalisé des expériences 2D DOSY ^1H RMN (Figure 25, 26, 28, 29).

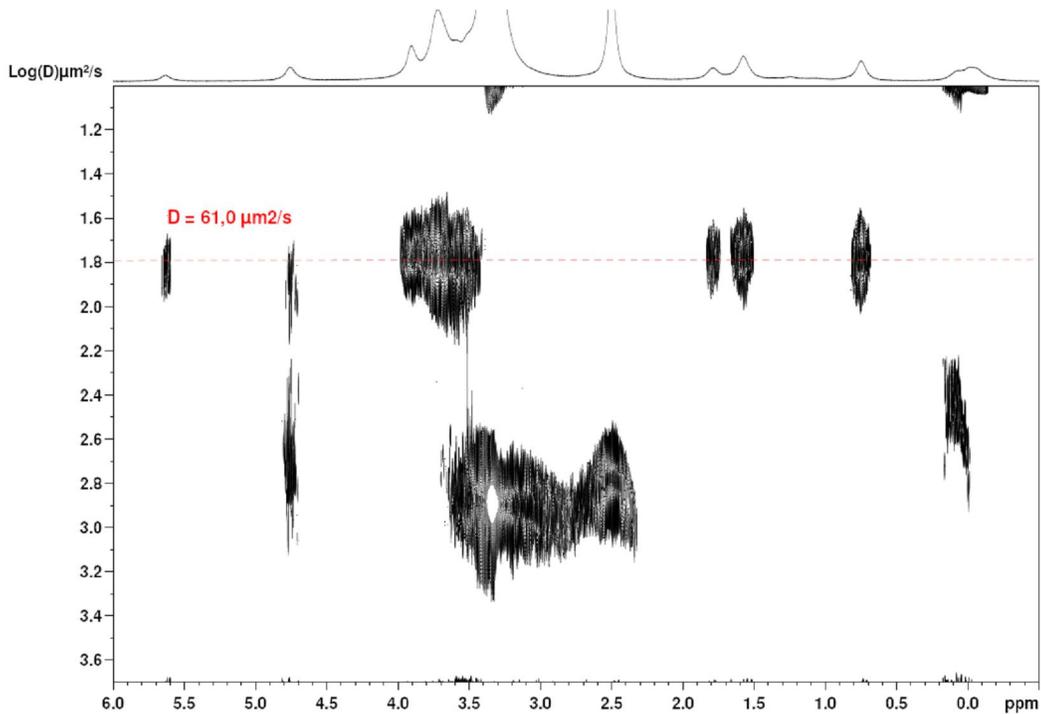


Figure 25. Spectre DOSY ^1H RMN du composé **14b** (500 MHz, 298 K)

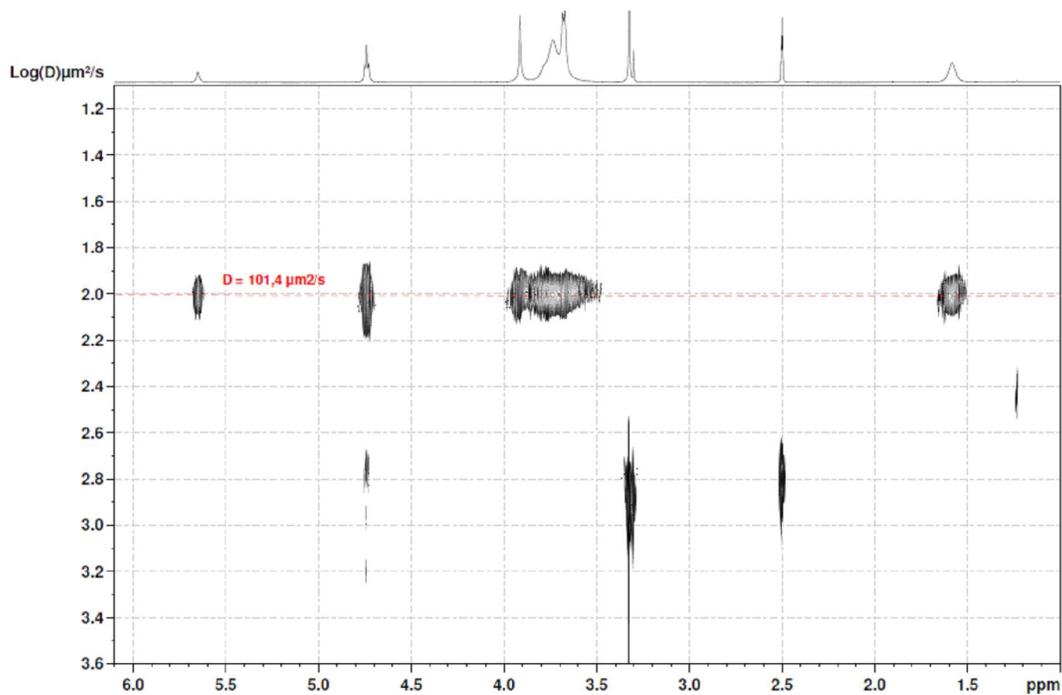


Figure 26. Spectre DOSY ^1H RMN du composé **13c** (500 MHz, 298 K)

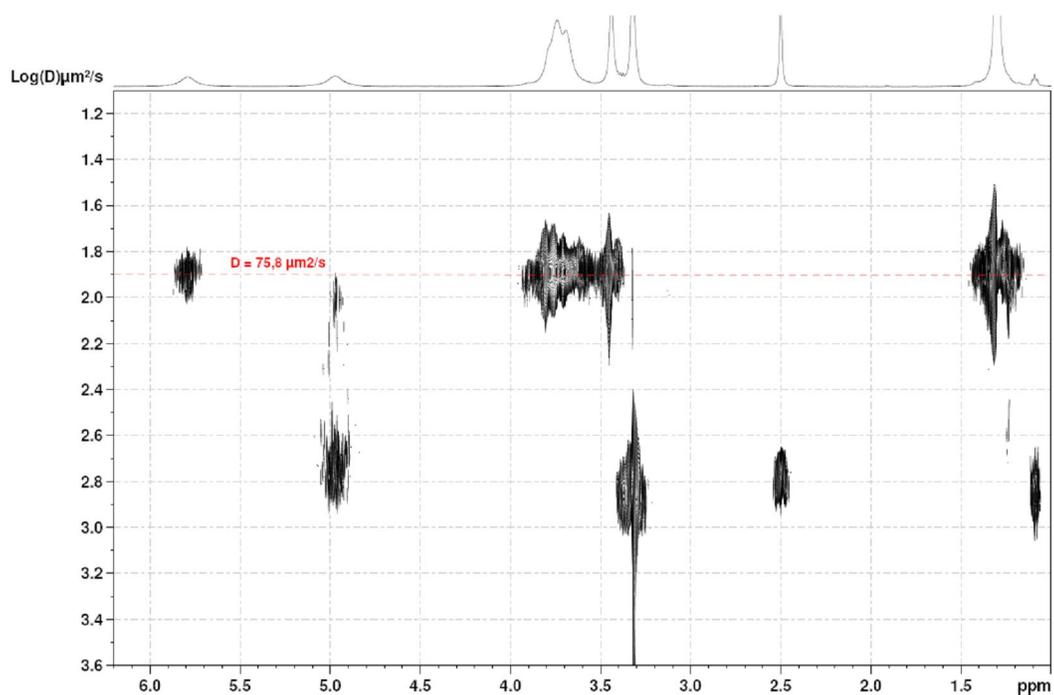


Figure 28. Spectre DOSY ^1H RMN du composé **13e** (500 MHz, 298 K)

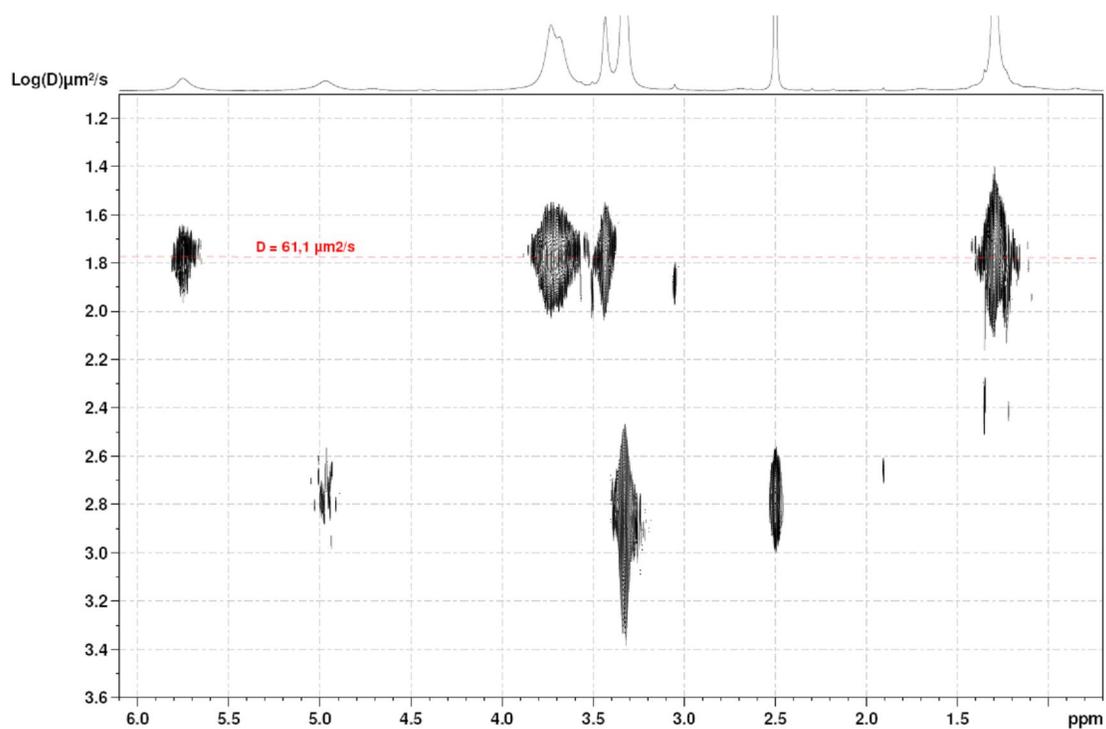


Figure 29. Spectre DOSY ^1H RMN du composé **14e** (500 MHz, 298 K)

Ensuite, connaissant les *coefficients de diffusion* D ($\mu\text{m}^2/\text{s}$) issus de ces analyses, nous avons calculé les diamètres hydrodynamiques d_{H} des dendrimères à partir des rayons hydrodynamiques r_{H} , en appliquant l'équation de Stokes-Einstein (éq. 5) :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r_H} \times 10^{-9} \text{ (éq. 5)}$$

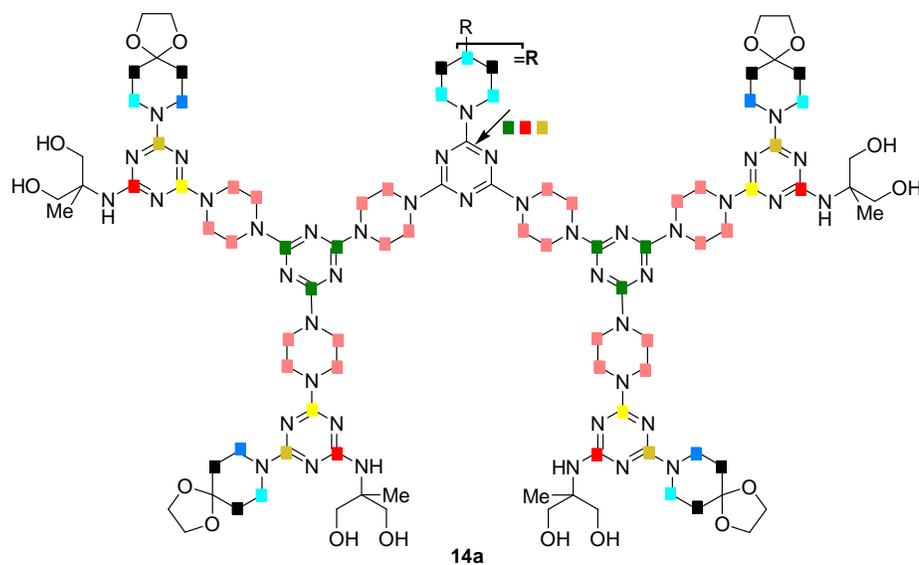
où : k - la constante de Boltzmann (1.38×10^{-23} J/K) ;
 η - la viscosité dynamique (2.00×10^{-3} kg m⁻¹ s⁻¹) du DMSO à 298 K ;
 r_H - le rayon hydrodynamique (nm).

Les résultats de ces calculs sont donnés dans le **Tableau 12** :

Tableau 12. Les coefficients de diffusion (D , à 298 K, 5mM en DMSO- d_6) et les diamètres hydrodynamiques (d_H) des composés **13-14**

No.	D ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)	d_H (nm)
13a	80.9	2.70
13b	73.1	2.99
13c	101.4	2.16
13d	79.2	2.76
13e	75.8	2.89
14a	65.6	3.34
14b	61.0	3.59
14c	53.8	4.07
14d	72.6	3.01
14e	61.1	3.58

Ensuite, en dehors des expériences habituelles de ¹³C RMN DEPT, les chlorodendrons dendritiques G-2 **13a-e** et les dendrimères G-2 **14a**, **14b**, **14e** ont également été analysés par spectroscopie QC ¹³C RMN (**14a** **Figure 31**, **14b** **Figure 32** et **14e** **Figure 33**) ce qui a permis de confirmer sans ambiguïté leurs squelettes dendritiques.



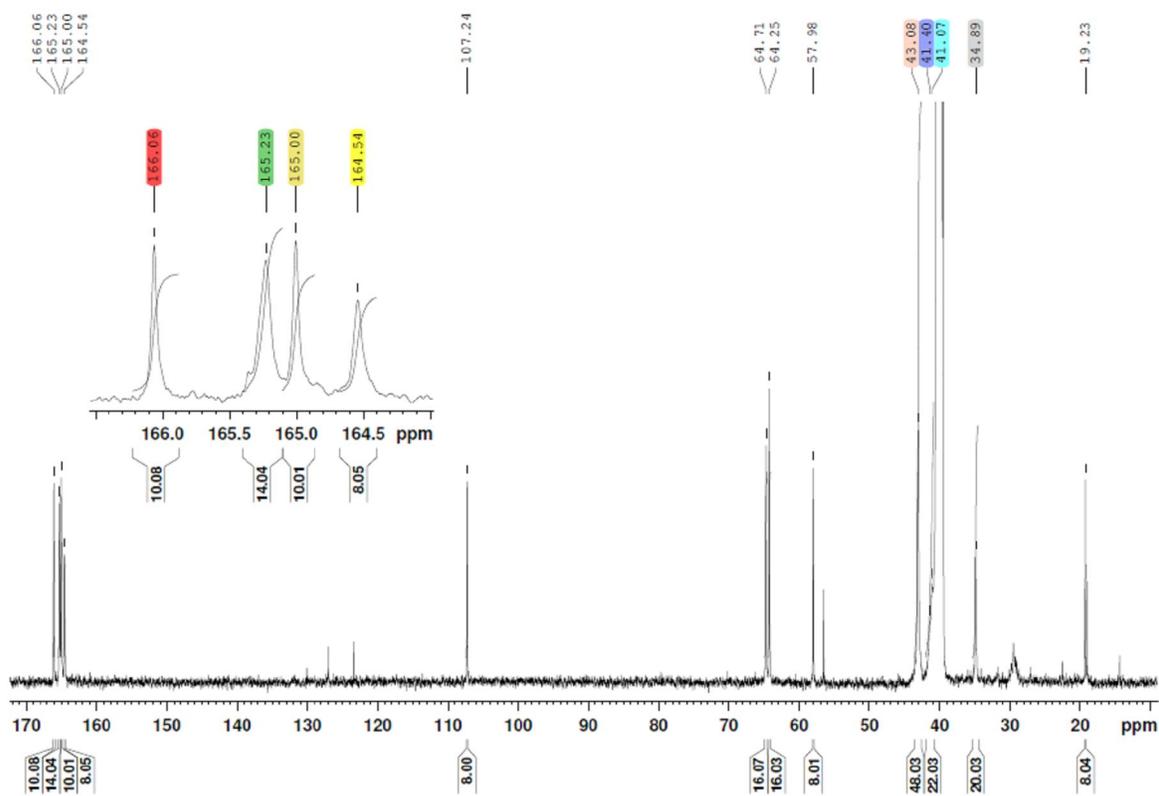
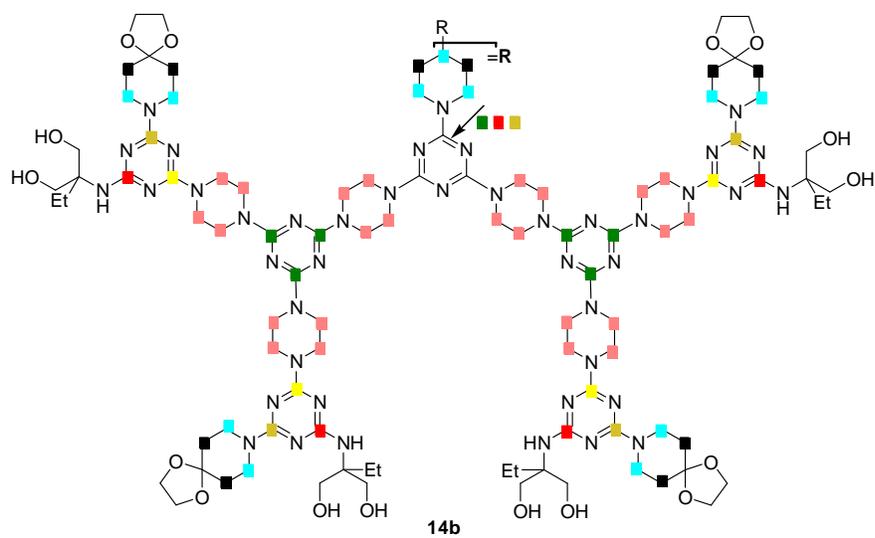


Figure 31. Le spectre QC ^{13}C RMN du composé **14a** (125 MHz, 5 mM en $\text{DMSO-}d_6$, 298 K)



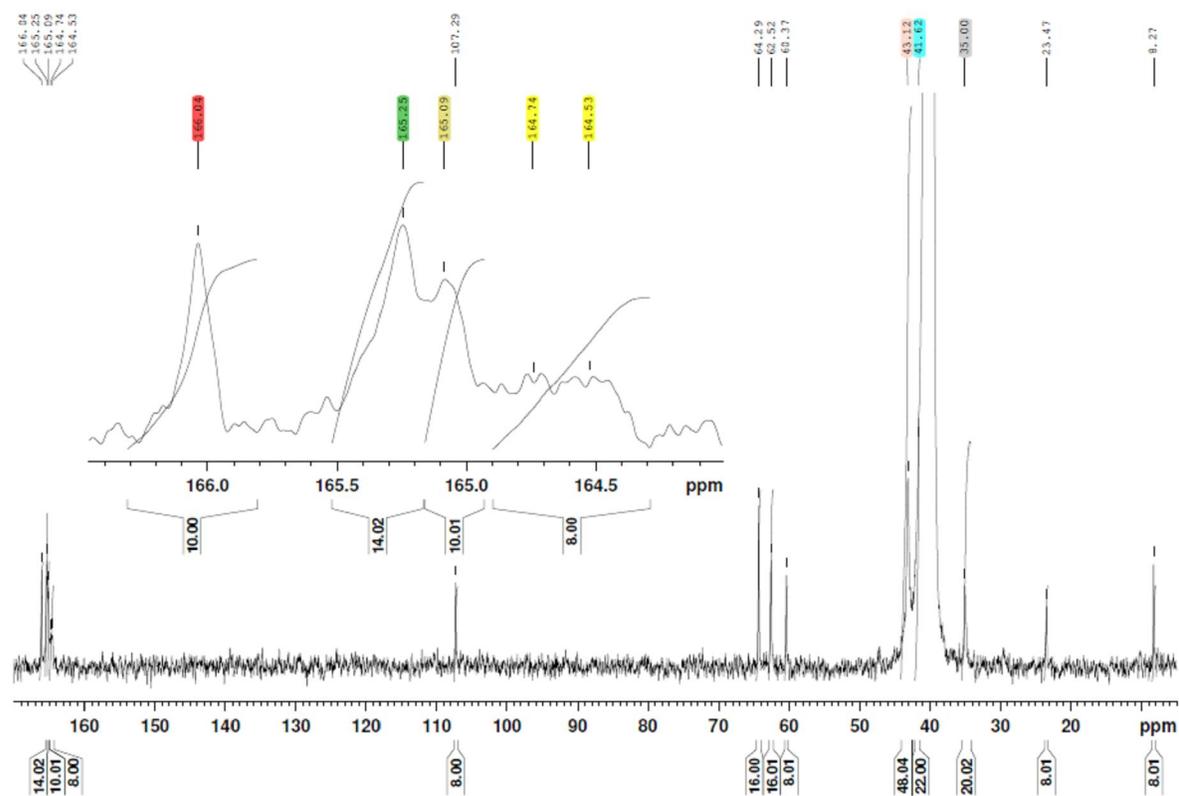
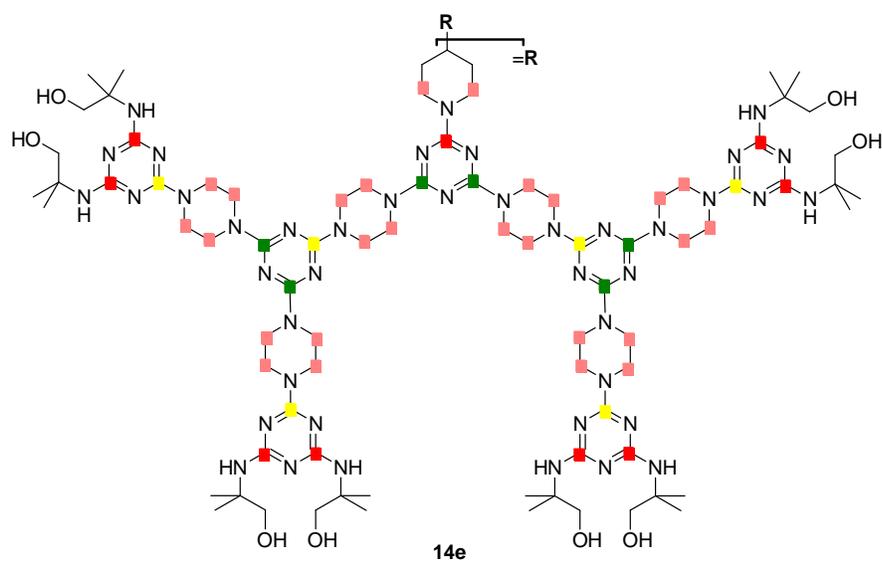


Figure 32. Le spectre QC ^{13}C RMN du composé **14b** (125 MHz, 5 mM en DMSO- d_6 , 298 K)



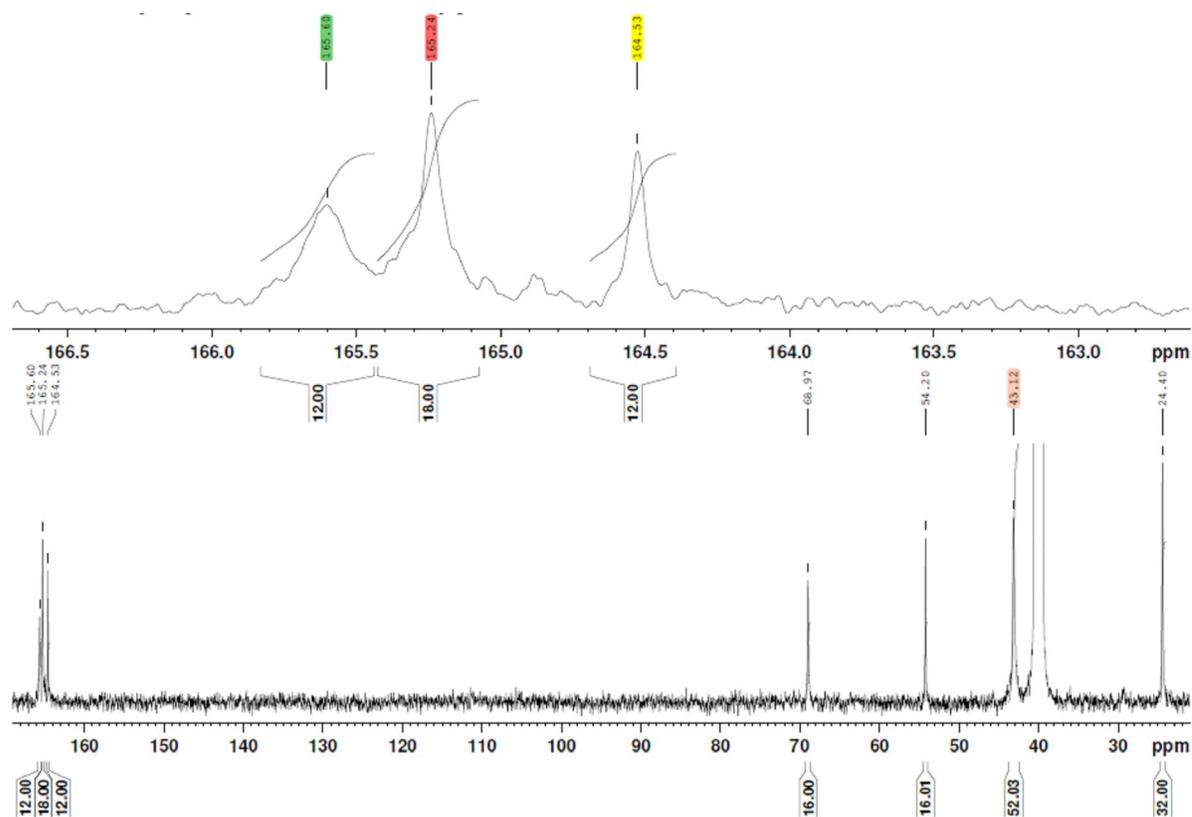


Figure 33. Le spectre QC ^{13}C RMN du composé **14e** (125 MHz, 5 mM en $\text{DMSO-}d_6$, 298 K)

L'analyse QC ^{13}C RMN a également mis en évidence, par un phénomène d'anisochromie non attendue au niveau des deux *s*-triazines T-2, -2', un nouveau type de rotamérie diastéréoisomérique.

De façon surprenante, pour les composés **14a** et **14b** on a trouvé, deux fois *trois types* de carbone *s*-triaziniques, mais dans un rapport de 1:1:1, qui correspond à trois carbones non appariés pour chaque "moitié monomérique" du dendrimère. Ainsi, il a fallu les localiser dans les cycles *s*-triaziniques non appariés correspondant T-2, -2'. Seulement deux arrangements de la région $\text{>(T-2)-(4,4'-bipiperidin-1,1'-diyl)-(T-2')<}$ sont en accord avec cette observation (**Schéma 34**).

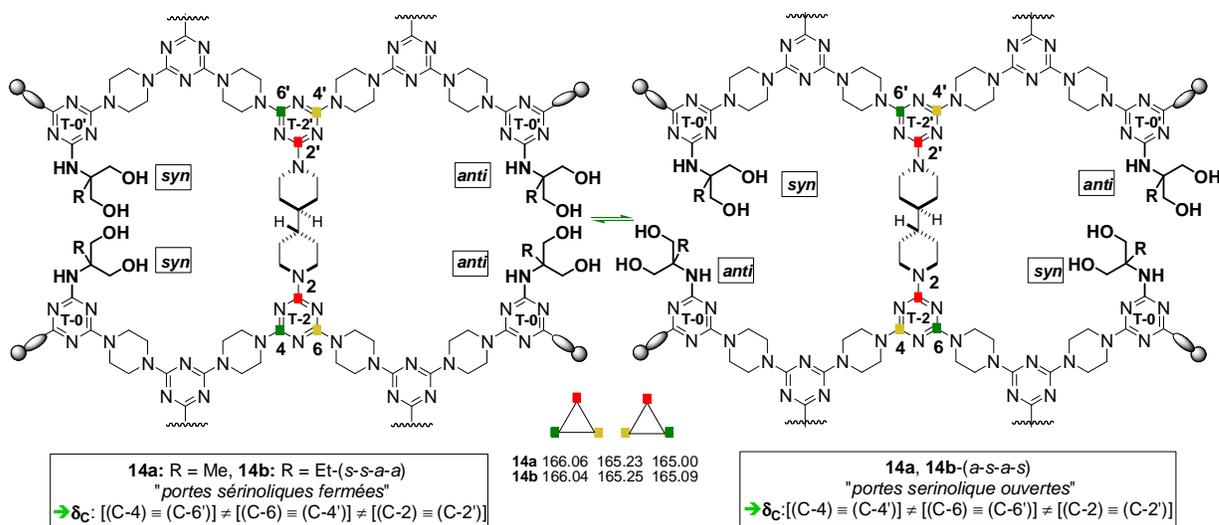


Schéma 34

Par ailleurs, nous avons réalisé une étude stéréodynamique des composés dendritiques de niveaux dendrons G-0 → chlorodendron G-2. Cette étude a été effectuée par TV ¹H RMN et calculs DFT en tenant compte de l'influence de l'augmentation de la taille moléculaire sur les phénomènes rotationnels :

i) dans le cas des chlorodendrons G-0, les plus π -déficitaires, nous avons observé que la composition du mélange des rotamères bloqués était due uniquement aux phénomènes de solvation et non aux phénomènes stériques. En effet, tous les paramètres, thermodynamiques (ΔG_{298} et TG) et cinétiques (ΔG^\ddagger) ont montré uniquement l'importance des associations intramoléculaires de groupements NH et OH ou extramoléculaires, avec le solvant. Nous notons les algorithmes de calcul classiques utilisés (équations de Gutowski-Holm, d'Eyring et méthode de Shanan-Atidi) qui nous ont permis d'arriver aux conclusions pertinents concernant l'ordre selon laquelle ces molécules peuvent être "débloquées" du point de vue rotationnel. A cet effet, l'extrapolation raisonnable des paramètres cinétiques du composé "modèle" **5a** s'est avérée, pourtant, indispensable.

ii) dans le cas des mélamines dendritiques G-0 monomères et dimères, nous avons montré que la rotamérie autour des jonctions C(*s*-triazine)-N(azaspirane), à l'échelle du temps ¹³C RMN, conduisait toujours à des *axes de prodiastéréoisomérisation*. Cette étude nous a permis d'observer une orientation préférentielle de l'unité (poly)olique permettant une meilleure solvation. Par ailleurs, le caractère π -déficient réduit et la basicité accrue des mélamines dendritiques G-0 monomères par rapport à leurs précurseurs G-0 chlorés, conduisent à une moins grande solvation NH. Nous avons également mis en évidence trois types d'interaction >NH...OH- intramoléculaires (chélation par liaisons hydrogène), intermoléculaires [agrégation par échange rapide >NH (piperazine) \rightleftharpoons (HOCH₂)_nC] ou avec l'eau du solvant [échange rapide >NH (piperazine) \rightleftharpoons HOH]. Ces interactions sont fonction du nombre "n" de groupes hydroxyméthyle périphériques.

iii) dans le cas des dendrons chlorés et mélamines G-1, -2, nous avons observé deux phénomènes de rotamérie distinctes, la *rotamérie périphérique* (autour des liaisons des *s*-triazines T-0) et la *rotamérie interne* (autour des liaisons des *s*-triazines T-1 et T-2).

Au niveau *périphérique*, certaines observations faites pour les analogues mélaminiques G-0 sont toujours valables :

- sur l'échelle du temps ¹³C RMN, les liaisons C(*s*-triazine T-0)-N(azaspirane) sont toujours des *axes de prodiastéréoisomérisation*
- la solvation NH est faible
- pour les mélamines G-1, l'échange rapide >NH (piperazine) \rightleftharpoons HOH est présent.

Par contre la *rotamérie interne* des chlorodendrons G-1, -2 n'a pu être que supposée par extrapolation prudente des paramètres cinétiques du composé "modèle" **4b**.

Propriétés supramoléculaires

Dans une dernière partie de ce travail de thèse, nous avons réalisé une étude sur les propriétés supramoléculaires de certaines structures dendritiques. Cette étude a été effectuée en solution et à l'état solide.

En solution, l'analyse par (TV) ¹H RMN des mélamines dimères dendritiques G-2 a montré que leur structure externe été pratiquement identique à celles des mélamines G-1 correspondantes. Nous avons également observé une ambiance magnétique différente du *linker* central résultant de l'influence de la nature des unités périphériques identiques (composé **14e**) ou différentes (composés **14a**, **14b**, **14d**) sur l'assemblage central des macromolécules.

Nous avons réalisé également une analyse par QC ¹³C RMN. Cette analyse a mis en évidence, par un phénomène d'anisochromie non attendue au niveau des deux *s*-triazines T-2, -2', un nouveau type de rotamérie diastéréoisomérique. Cette rotamérie est localisée au niveau de la jonction entre les deux "moitiés monomériques G-2". Pour la première fois à notre connaissance un arrangement conduisant à un

équilibre provenant d'une rotamérie de frontière a été observé. Cet équilibre peut être assimilé à l'ouverture et à la fermeture de portes à deux battants permettant l'accès aux cavités internes de la structure dendritique. Ces portes sont constituées d'unités amino(poly)oliques orientées l'une vers l'autre. Nous avons observé uniquement ce phénomène "*rotamérie de frontière : portes ouvertes ⇌ portes fermées*" dans le cas des dendrimères ayant comme unités périphériques le tandem amino(poly)ol / éthylèncétal de la 4-pipéridone (composés **14a**, **14b** et, probablement, **14d**).

À l'état solide, une étude par AFM^{41, 42} des films de dendrimère (**14d**, **41b**, **14e**) obtenus par adsorption sur un support de mica, a montré que ces structures étaient auto-assemblées en réseaux plutôt compacts. Ces dendrimères ont fortement interagi *via* leurs groupements hydroxyles périphériques avec la surface de mica par interactions hydrophiles. Probablement, la morphologie des ces réseaux de couches adsorbées est dépendante de la nature des structures auto-assemblées de nos dendrimères. Nous avons pu observé que la structure dendritique **14d** a été adsorbée sur la surface de mica d'une façon plus mince que celle des dendrimères **14e** et **14b**.

Références bibliographiques

1. a) Wan, F.; Erickson K. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1696-1699; b) González, N.; Rodriguez, J.; Jiménez, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5705-5707; c) Marvin, C. C.; Voight, E. A.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5357-5359
2. a) Darabantu, M. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 120-153; b) Darabantu, M. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 235-275
3. a) Newkome, G. R.; Yao, Z.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004; b) Newkome, G. R.; Shreiner, C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6338-6442
4. Newkome, G. R.; Lin, X.; Weis, C. D. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *10*, 957-960
5. Hernandez, B. A.; Chang, V.; Villanueva, I.; Heagy, M. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6905-6906
6. a) Plevoets, M.; Vögtle, F.; De Cola, L.; Balzani, V. *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 63-66; b) Issberner, J.; Vögtle, F.; De Cola, L.; Balzani, V. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 706-712; c) Newkome, G. R.; He, E.; Moorefield, C. N. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1689-1746
7. Mattei, S.; Seiler, P.; Diederich, F., Gramlich, V. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1904-1912
8. Cardona, C. M.; Gawley, R.E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1411-1413
9. Bury, I.; Heinrich, B.; Bourgogne, C.; Guillon, D.; Donnio, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8396-8413
10. Ballico, M.; Drioli, S.; Bonora, G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2064-2073
11. Gillies, E. R.; Fréchet, J. M. J. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 361-368
12. Leopoittevin, B.; Matmour, R.; Francis, R.; Taton, D.; Gnanou, Y. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3120-3128
13. Wang, A. Y.; Li, J. J.; Chen, H.; Peng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2293-2298
14. Chaumette, J. -L.; Laufersweiler, M. J.; Parquette, J. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9399-9405
15. a) Zhang, W.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 843-845; b) Zhang, W.; Nowlan, D. T.; Thomson, L. M.; Lackowski, M. W.; Simanek, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8914-8922; c) Zhang, W.; Tichy, S. E.; Perez, L. M.; Maria, C. G.; Lindahl, P. A.; Simanek, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5086-5094; d) Steffensen, M. B.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1245-1247; e) Steffensen, M. B.; Simanek, E. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5178-5180; f) Moreno, X. C.; Simanek, E. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1152-1154; g) Crampton, H. L.; Simanek, E. E. *Polym. Int.* **2007**, *56*, 489-496; h) Chouai, A.; Simanek, E. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 2357-2366;

- i) Crampton, H.; Hollink, E.; Perez, L. M.; Simanek, E. E. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1283-1290; j) Chouai, A.; Venditto, V. J.; Simanek, E. E. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 151-160; k) Chouai, A.; Venditto, V. J.; Simanek, E. E. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 141-150; l) Mintzer, M. A.; Perez, L. M.; Simanek, E. E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1631-1634; m) Lim, J.; Mintzer, M. A.; Perez, L. M.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1148-1151
16. a) Bell, S. A.; McLean, M. E.; Oh, S. -K.; Tichy, S. E.; Zhang, W.; Corn, R. M.; Crooks, R. M.; Simanek, E. E. *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 488-493; b) Neerman, M. F.; Zhang, W.; Parrish, A. R.; Simanek, E. E. *Int. J. Pharm.* **2004**, *281*, 129-132; c) Chen, H. -T.; Neerman, M. F.; Parrish, A. R.; Simanek, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10044-10048; d) Lim, J.; Simanek, E. E. *Molecular Pharmaceutics* **2005**, *2*, 273-277; e) Venditto, V. J.; Allred, K.; Allred, C. D.; Simanek, E. E. *Chem. Commun.* **2009**, 5541-5542; f) Olivia M. Merkel, Meredith A. Mintzer, Johannes Sitterberg, Udo Bakowsky, Eric E. Simanek, Thomas Kissel *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1799-1806; g) Lim, J.; Venditto, J. V.; Simanek, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5749-5753; h) Astruc, D.; Boisselier, E.; Ornelas, C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1857-1959
17. a) Acosta, E. J.; Deng, Y.; White, G. N.; Dixon, J. B.; McInnes, K. J.; Senseman, S. A.; Frantzen, A. S.; Simanek, E. E. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2903-2909; b) Acosta, E., Carr, S. C., Simanek, E. E.; Shantz, D. F. *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 985-989; c) Acosta, E. J.; Gonzalez, S. O.; Simanek, E. E. *J. Polym. Sci. Part A*, **2005**, *43*, 168-177; d) Yoo, S.; Lunn, D. J.; Gonzalez, S.; Ristich, J. A.; Simanek, E. E.; Shantz, D. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2935-2942; e) Lai, L. -L.; Wang, L. -Y.; Lee, C. -H.; Lin, C. Y.; Cheng, K. -L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1541-1544; f) Lai, L. -L.; Lee, C. -H.; Wang, L. -Y.; Cheng, K. L.; Hsu, H. -F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 485-490; g) Yoo, S.; Yeua, S.; Sherman, R., L.; Simanek, E. E.; Shantza, D. F.; Ford, D. M. *J. Membrane Sci.* **2009**, *334*, 16-22; h) Lalwani, S.; Venditto, V. J.; Chouai, A.; Rivera, E. G.; Shaunak, S.; Simanek, E. E. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3152-3161
18. a) Kraiz, B. O.; Remizov, A. L. *Zh. Org. Khim.* **1979**, *15*, 1282-1283; b) Baxi, G.; Pandya, A.; Pakikh, A. R. *J. Inst. Chem. (India)* **1996**, *68*, 44-45
19. a) Darabantu, M.; Pintea, M.; Fazekas, M.; Lameiras, P.; Berghian, C.; Delhom, I.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Plé, N.; Turck, A. *Letters in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 905-910; b) Lates, V.; Gligor, D.; Darabantu, M.; Muresan, L. M. *J. Appl. Electrochem.* **2007**, *37*, 631-636; c) Pintea, M.; Fazekas, M.; Lameiras, P.; Cadis, I.; Berghian, C.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Popa, F.; Bele, C.; Plé, N.; Darabantu, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8851-8870
20. Henkin, J.; Davidson, D. J.; Sheppard, G.; Woods, S.; Keith, W.; McCroskey, R. W. (Abbott Laboratories, USA), PCT Int. Appl. WO 9931088, June 24, 1999 (e.g. U.S. Pat. 6150362 in 2000, U.S. Pat. 6288228 in 2001, E.P. 1037886) cf. *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 58855
21. Henkin, J.; Davidson, D.; Sheppard, G.; Woods, K. W.; McCroskey, R. W. Eur. Pat. EP1037886, **2003**
22. a) Drakenberg, T.; Forsen, S. *Chem. Commun.* **1971**, *21*, 1404-1405; b) Mirvish, S. S.; Gannett, P.; Babcook, D. M.; Williamson, D.; Chen, S. C.; Weisenburger, D. D. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 1205-1210
23. a) Willner, I.; Rosengaus, J.; Eichen, Y. *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 29-43; b) Katritzky, A. R.; Ghiviriga, I.; Oniciu, D. C.; Barkock, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, *4*, 785-792; c) Katritzky, A. R.; Ghiviriga, I.; Steel, P. G.; Oniciu, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, *3*, 443-447; d) Amm, M.; Platzer, N.; Guilhem, J.; Bouchet, J. P.; Volland, J. P. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 587-596; e) Amm, M.; Platzer, N.; Bouchet, J. P.; Volland, J. P. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 77-84; f) Birkett, H. E.; Harris, R. K.; Hodgkinson, P.; Carr, K.; Charlton, M. H.; Cherryman, J. C.; Chippendale, A. M.; Glover, R.P. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 504-511;

- g) Birkett, H. E.; Cherryman, J. C.; Chippendale, A. M.; Evans, J. O. S.; Harris, R. K.; James, M.; King, I. J.; Pherson, G. Mc. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 324-336
24. Ghiwiriga, I.; Oniciu, D. C. *Chem. Commun.* **2002**, *22*, 2718-2719
25. Moreno, X. K.; Simanek, E. E. *Macromolecules* **2008**, *41*, 4108-4114
26. Mc Elvain, S. M.; Mahon, R. Mc. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 901-905
27. Stach, K.; Thiel, M.; Bickelhaupt, F. *Monatsh. Chem.* **1962**, *93*, 1090-1106
28. **Popa, F.**; Simioanca, I.; Pintea, M.; Fazekas, M.; Gratecap, L.; Berghian, C.; Batiu, C.; Darabantu, M. *Studia Universitatis "Babes-Bolyai" Serie Chemia* **2008**, *LIII*, *4*, 5-13
29. Seibert, R. F.; Wheeler, E. L.; Barrows, F. H.; True, W. R. (Uniroyal Chemical Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (1994), US 92-901060 19920619; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 11925
30. a) Zhang, W.; Nowlan, D. T.; Thomson, L. M.; Lackowski, M. W.; Simanek, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8914-8922; b) Newcome, G. R.; Gross, J.; Moorefield, C. N.; Woosley, B. B. *Chem. Commun.*, **1997**, 515-516
31. Hollink, E.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2293-2295
32. **Popa, F.**; Lameiras, P.; Henon, H.; Moldovan, O.; Martinez, A.; Batiu, C.; Ramondenc, Y.; Darabantu, M. *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 1207-1221
33. a) de Gennes, P. -G.; Hervet, H. *J. Phys. Lett. Fr.* **1983**, *44*, L351-L361; b) Tomalia, D. A.; Naylor, A.; Goddard III, W. A. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119-157; c) Tomalia, D. A.; Naylor, A.; Goddard III, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 138-175
34. Smith, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1936
35. **Popa, F.**; Moldovan, O.; Iusco, M.; Lameiras, P.; Batiu, C.; Ramondenc, Y.; Darabantu, M. *Studia Universitatis Babes-Bolyai Serie Chemia*, **2009**, *LIV*, *4*, 237-248
36. Fazekas, M.; Pintea, M.; Lameiras, P.; Lesur, A.; Berghian, C.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Plé, N.; Darabantu, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *14*, 2473-2494
37. a) Friebolin, H. *Basic One- and Two Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft/VCH: Weinheim/New York, NY, **1991**, p. 93, 263-291; b) Eliel, E. L.; Wilen, H. S. *Stereochemistry of the Organic Compounds*, John Wiley & Sons: New York, NY, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1994**, p. 465, 503-507, 1200, 1206; c) Gutowski, H. S.; Holm, C. H. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228-1335; d) Shanan-Atidi, H.; Bar Eli, R. H. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 961-963
38. a) Grosu, I.; Mager, S.; Ple, G.; Horn, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 167-168; b) Darabantu, M.; Ple, G.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Maieranu, C.; Turos, G.; Silberg, I. A.; Mager, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3785-3798; c) Cismas, C.; Terec, A.; Mager, S.; Grosu, I. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1287-1314
39. Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512-523
40. Stejskal, O. E.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292; b) Stilbs, P. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1987**, *17*, 1-45; c) Karger, J.; Pfeifer, H.; Heink, W. *Adv. Magn. Reson.* **1988**, *12*, 1-88
41. Binnig, G.; Quate, C. F.; Gerber, C. *Phys Rev Lett.* **1986**, *56*, 930-933
42. a) Bakshi, M. S.; Sood, R.; Kaur, G.; Sakai, K.; Yoshimura, T.; K. Esumi, K. *Colloid Polym. Sci.* **2005**, *284*, 74-79; b) Cahill, B. B.; Papastavrou, G.; Koper, G. J. M. M.; Borkovec, M. *Langmuir* **2008**, *24*, 465-473; c) Majoros, I. J.; Williams, C. R.; Tomalia, D. A.; Baker, Jr. J. R. *Macromolecules* **2008**, *41*, 8372-8379; d) Palui, G.; Garai, A.; Nanda, J.; Nandi, A. K.; Banerjee, A. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 1249-1256

LISTE DE PUBLICATIONS

Publications

1. "Design, Synthesis and Structure of New Dendritic Melamines. Use of a Tandem C-2-Substituted Serinol-O,O-Masked 4-Piperidone as Peripheral Units"

F. Popa, P. Lameiras, M. Tomoaia-Cotisel, O. Moldovan, E. Henon, A. Martinez, C. Sacalis, A. Mocanu, Y. Ramondenc, M. Darabantu

Tetrahedron **2012** under revision.

2. "New Serinolic Amino-s-triazines by Chemoselective Amination of Cyanuric Chloride and their (Pro)diastereomerism in Restricted Rotational Phenomena"

O. Moldovan, P. Lameiras, E. Henon, **F. Popa**, A. Martinez, D. Harakat, C. Săcăliș, Y. Ramondenc, M. Dărăbanțu,

Centr. Eur. J. Chem. **2012**, in print

3. "Amino-s-triazines. Synthesis and Stereochemistry of Restricted Rotational Phenomena (I). First Use of a C-2-Substituted Serinol in Tandem with Masked 4-Piperidone for Selective Amination of Cyanuric Chloride"

F. Popa, P. Lameiras, H. Henon, O. Moldovan, A. Martinez, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Dărăbanțu, *Canadian Journal of Chemistry*, **2011**, 89(10), 1207-1221

4. "To what extent the NMR "mobile protons" are relevant for restricted rotational stereochemistry phenomena? A case in amino-s-triazine series"

O. Moldovan, P. Lameiras, E. Henon, **F. Popa**, A. Martinez, D. Harakat, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Dărăbanțu,

Studia Universitatis "Babes-Bolyai" Serie Chemia, **2010**, LV, 4, 35-59

5. "Synthesis of a Dimeric G-2 Melamine Dendrimer. First Use of a Masked Piperidone Motif in Dendritic Chemistry"

F. Popa, O. Moldovan, M. Iusco, P. Lameiras, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Dărăbanțu,

Studia Universitatis "Babes-Bolyai" Serie Chemia, **2009**, LIV, 4, 237-248

6. "Serinolic Amino-s-triazines: Iterative Synthesis and Rotational Stereochemistry Phenomena as N-substituted Derivatives of 2-Aminopropane-1,3-diols"

M. Pinteă, M. Fazekas, P. Lameiras, I. Cadis, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, **F. Popa**, C. Bele, N. Plé, M. Dărăbanțu,

Tetrahedron, **2008**, 64(37), 8851-8870

7. "Synthesis of New Potential Dendritic Cores: (4-Oxopiperidin-1-yl)-s-Triazines"

F. Popa, I. Simioanca, M. Pinteă, M. Fazekas, L. Gratecap, C. Berghian, C. Bătiu, M. Dărăbanțu, *Studia Universitatis "Babes-Bolyai" Serie Chemia* **2008**, LIII, 5-13

Communications orales ou par affiches

1. *le VI^{ème} Colloque Franco - Roumain de Chimie Appliquée*, 7-10 Iulie **2010**, Orléans, France

"Synthèse et propriétés de fluorescence de nouvelles molécules étoilées incorporant des unités diaziniques" **F. Popa**, C. A. Ahad Hadad, C. Fiol-Petit, C. Baudequin, M. Dărăbanțu, G. Dupas, N. Plé, Y. Ramondenc (Communication orale et par affiche)

"Synthèse convergente et analyse structurale de nouveaux dendrimères G-2 mélaminiques à partir d'un tandem sérinol C-2-substitué et du cétal de la 4-pipéridone" **F. Popa**, O. Moldovan, P. Lameiras, M. Tomoaia-Cotisel, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Dărăbanțu (Communication par affiche)

2. *Journée de L'école Doctorale Normande de Chimie*, 3 Iunie **2010**, Caen, France

“Synthesis and fluorescence properties of new star-shaped molecules based on diazines chromophores” **F. Popa**, C. Fiol-Petit, C. Baudequin, M. Dărăbanțu, G. Dupas, N. Plé, Y. Ramondenc (Communication orale)

3. Tenth Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium, 11-14 Aprilie 2010, Université de Southampton, Angleterre

“Synthesis and fluorescence properties of new star shaped molecules based on diazines chromophores” **F. Popa**, C. A. Ahad Hadad, C. Fiol-Petit, C. Baudequin, M. Dărăbanțu, G. Dupas, N. Plé, Y. Ramondenc (Communication par affiche)

4. Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs, 18-20 Mai **2009**, Université de Rouen, France

“Design and iterative synthesis of some melamine G-2 dendrons and dendrimers based on β -aminoalcohols and 4-piperidone skeletons as surface groups” **F. Popa**, M. Iusco, O. Moldovan, L. Andrisca, P. Lameiras, C. Batiu, Y. Ramondenc, M. Dărăbanțu (Communication par affiche)