



Ing. Salomia Oana Moldovan (mariée GRAD)

***Ingénierie de systèmes conjugués A- π -D diaziniques
et évaluation de leurs propriétés opto-électroniques.
Mélamines spirodendritiques à partir des amino-1,3-
dioxanes sérinologiques enantiopures. Design, synthèse
et analyse structurale***

Résumé de la thèse

Directeurs

Prof. Dr. Yvan Ramondenc

Prof. Dr. Mircea Darabantu

Soutenance prévue le 22 Novembre 2012



Ing. Salomia Oana Moldovan (mariée GRAD)

***Ingénierie de systèmes conjugués A- π -D diaziniques
et évaluation de leurs propriétés opto-électroniques.
Mélamines spirodendritiques à partir des amino-1,3-
dioxanes sérinologiques enantiopures. Design, synthèse
et analyse structurale***

Résumé de la thèse

JURY

Pr. Cristian Silvestru	Président	Professeur Université "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Pr. Vincent Sol	Rapporteur	Professeur Université de Limoges
Pr. Ionel Mangalagiu	Rapporteur	Professeur Université "A. I. Cuza" Iasi
Pr. Mircea Darabantu		Professeur Université "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Pr. Yvan Ramondenc		Professeur Université de Rouen
Pr. Nelly Plé		Professeur Université de Rouen
Pr. Ion Grosu		Professeur Université "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Dr. Christine Baudequin		Maître de Conférences Université de Rouen

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Investeşte în
OAMENI

Titlul proiectului
„Studii doctorale inovative într-o societate bazată pe cunoaştere”
POSDRU/88/1.5/S/60185
Proiect cofinanţat din Fondul Social European
prin Programul Operaţional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane
2007-2013

UNIVERSITATEA BABEŞ-BOLYAI
Departamentul Cercetare şi Management de Programe
Str. Universităţii, nr. 7-9, 400091 Cluj-Napoca
Tel. (00) 40 - 264 - 40.53.00*; int. 5329
Fax: 40 - 264 - 59.19.06
E-mail: bd.posdru2008@ubbcluj.ro

Sommaire

Abréviations

Chapitre I

Ingénierie de systèmes conjugués A- π -D diaziniques et évaluation de leurs propriétés opto-électroniques

I. Introduction du sujet	11
II. Les phénomènes de luminescence: la fluorescence	12
II.1. Définition du domaine de luminescence	12
II.2. Principe de la fluorescence	13
II.3. Les caractéristiques des fluorophores	14
II.4. Spectre d'absorption et spectre d'émission	18
II.5. Intérêts et applications de la fluorescence	18
III. L'absorption à deux photons	20
IV. Les composés diaziniques	21
V. Chromophores absorbant à deux photons	23
V.1. Exemples de fluorophores incorporant les diazines comme partie électro-attractrice	26
V.1.1. Pyrimidine	26
V.1.2. Pyridazine	29
V.1.3. Travaux réalisés dans le laboratoire d'accueil	30
V.2. Exemples de fluorophores incorporant le fluorène comme lien transmetteur	33
V.3. Exemples de fluorophores incorporant une diazine comme partie électro-attractrice et le fluorène comme lien transmetteur	37
VI. Synthèse de molécules A-π-D diaziniques	37
VI.1. Présentation du sujet	37
VI.2. Le couplage de Sonogashira	39
VI.3. La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen (Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition CuAAC)	39
VI.4. Synthèses de fluorophores A- π -D diaziniques: Famille I	41
VI.5. Synthèses de fluorophores A- π -D diaziniques: Famille II	48
VI.5.1. Insertion du lien triazole sur l'électro-attracteur diazinique	48
VI.5.2. Insertion du lien triazole sur l'électro-donneur	50
VI.6. Insertion du lien triazole sur un électro-accepteur et sur électro-donneur	52
VII. Propriétés photophysiques	54
VII.1. Analyse des propriétés fluorescentes des fluorophores A- π -D (Famille I)	54
VII.2. Analyse des propriétés fluorescentes des fluorophores A- π -D (Famille II)	56
VII.3. Analyse des propriétés d'Absorption à Deux Photons des chromophores A- π -D	57
Conclusions	59
Experimental part	60
Références bibliographiques	79

Chapitre II

Mélamines spirodendritiques à partir des amino-1,3-dioxanes sérinologiques enantiopures. Design, synthèse et analyse structurale

I. Introduction dans le sujet	108
II. Rappel de littérature	108
II.1. Généralités	108
II.2. Localisation du sujet	109
II.2.1. Dendrimères spiro(acétaliques)	109
II.2.2. Dendrimères sérinologiques	112
II.2.2.1. Dendrimères sérinologiques comportant le TRIS (C)	112
II.2.2.2. Dendrimères sérinologiques comportant le Sérinol (S)	113
II.2.2.3. Dendrimères sérinologiques comportant le Phénylsérinol (D)	114
II.2.3. Mélamines dendritiques	116
II.2.3.1. Les mélamines dendritiques de Simanek	116
II.2.3.2. Contributions de notre groupe	117
III. Objectifs	118
III.1. Objectifs synthétiques (O-1)	118
III.1.1. Dendrimères cibles (O-1-1)	119
III.1.2. Dendrimères modèles (O-1-2)	121
III.2. Objectifs structuraux (O-2)	121
IV. Nos résultats	121
IV.1. Synthèse et analyses structurales de dendrimères modèles	122
IV.1.1. Préparation de dendrimères modèles	122
IV.1.2. L'analyse stéréochimique de composés modèles	125
IV.1.2.1. Nos approches	126
IV.1.2.1.1. La chiralité d'un atome de carbone spiranique C(a) ₄ contenant quatre ligands identiques	126
IV.1.2.1.2. La chiralité des spiranes à six chaînons autour d'un axe pseudo-allénique	127
IV.1.2.1.3. L'analyse conformationnelle de 7,11,18,21-tétraoxa-3,15-diazatrispiro [5.2.2.5.2.2] heneicosanes (<i>N</i> -substitués)	128
IV.1.2.1.3.1. Classe I	128
IV.1.2.1.3.2. Classe II	134
IV.2. Synthèse et étude structurale des nouvelles amino-s-triazines: les dendrons G-0	142
IV.2.1. Synthèses	143
IV.2.2. Stéréochimie des phénomènes rotationnelles dans le cas des dendrons G-0	145
IV.2.2.1.1. Analyse des équilibres figés: l'attribution de rotamères	145
IV.2.2.1.2. Analyse des équilibres dynamiques: les facteurs stériques contre les effets de solvatation	152
IV.2.3. Mélamines <i>N,N',N''</i> -substituées non-symétriques	156
IV.2.3.1. La (pro)diastéréométrie rotationnelle à température ambiante. Autoassemblages	156

IV.2.3.2. Atteindre le statut rotationnelle libre et rapide	161
IV.3. Synthèse de nouvelles mélamines dendritiques, dimériques G-1 ou étoilées G-2, <i>N</i> -substituées non-symétriques	162
IV.3.1. Synthèse des dendrons G-1 chlorés	162
IV.3.2. Synthèse des dendrons G-1aminés	163
IV.3.3. Synthèse des dimères G-1. Faisabilités et échecs	168
IV.3.4. Synthèse des mélamines G-2 étoilées	172
IV.4. Analyse structurale des dendrons et dendrimères G-1, G-2	176
IV.4.1. Une approche préliminaire concernant les dendrons G-0	176
IV.4.2. Les dendrons G-1 chlorés	179
IV.4.3. Les dendrons G-1 aminés	191
IV.4.4. Les mélamines dendritiques dimères G-1 et G-2 trimères	194
Conclusions	203
Experimental part	206
Références bibliographiques	250
Annexes	255

Mots Cles:

Couplage de Sonogashira, cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, fluorescence fluorophores, diazines, système **A- π -D**, UV-visible

Amino-1,3-dioxanes, dendrimères, DFT, mélamines, RMN, sérinols, spiranes, stéréochimie, s-triazine, synthèse itérative

Chapitre I

Ingénierie de systèmes conjugués A- π -D diaziniques et évaluation de leurs propriétés opto-électroniques

VI.1. Présentation du sujet

Au cours de cette première partie de thèse, l'objectif de nos travaux est la synthèse et l'analyse des propriétés fluorescentes de nouveaux composés organiques ayant une architecture dipolaire de type **A- π -D** (**Schéma 33**). Afin d'obtenir les meilleures propriétés de fluorescence de ces nouvelles structures, nous ferons une étude relation structure-propriétés fluorescentes en faisant varier la nature de la diazine et celle du lien π -transmetteur.

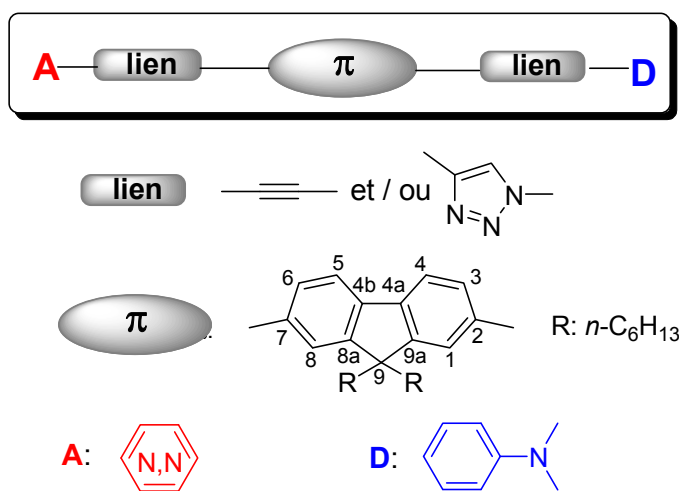


Schéma 33

Ces chromophores seront constitués de diazines comme groupement électroaccepteur **A**, de *N,N*-diméthylaniline comme groupement électrodonneur **D** et d'un lien π -conjugué central de type fluorène. L'extension de la conjugaison de ce lien pourra être réalisée en insérant deux triples liaisons (chromophore de Type I) ou une triple liaison et un cycle triazole ou deux cycles triazoles (chromophore de Type II).

Les résultats obtenus dans le cadre de nos travaux seront présentés en deux parties, correspondant aux deux familles de molécules synthétisées:

- i. *Famille 1* – molécules obtenues par réactions de couplage de type Sonogashira (**Schéma 34**).

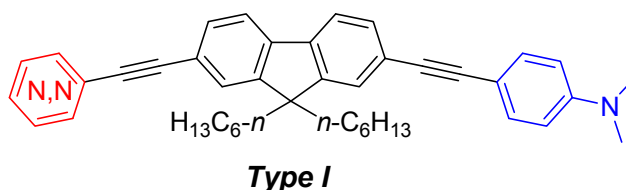
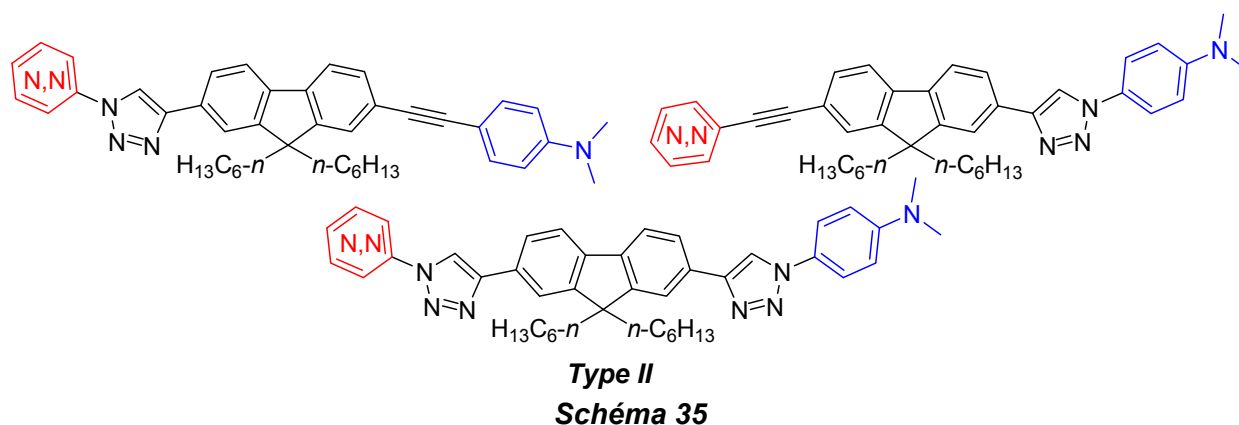


Schéma 34

- ii. *Famille 2* – structures synthétisées par réactions de couplage de type Sonogashira et / ou par réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen (**Schéma 35**).



VI.4. Synthèses de fluorophores A- π -D diaziniques: Famille I

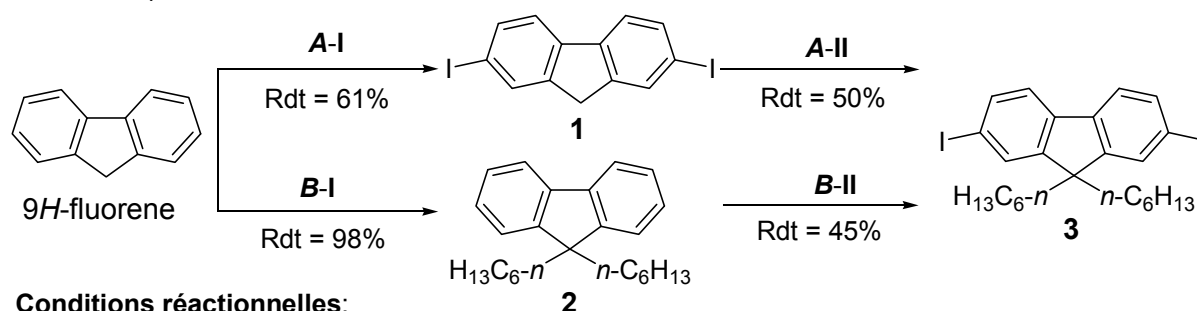
Dans ce section, nous décrivons la préparation de la première famille de molécules synthétisées de type A- π -D comportant des extensions de conjugaison de type alkynyle. Bien que les doubles liaisons soient de meilleurs transmetteurs π -électroniques, nous avons opté pour des triples liaisons afin de limiter les phénomènes d'isomérisation. Dans un premier temps, nous rapporterons la fonctionnalisation du fluorène puis nous décrivons les essais de réactions de couplage de type Sonogashira entre les différents partenaires et le fluorène.

La synthèse du lien transmetteur

La fonctionnalisation du fluorène est bien décrite dans la littérature. Nous pouvons citer sans être exhaustif les travaux de Tsutsui et coll.⁸⁵ de Belfield et coll.⁸⁶ et de Carter et coll.⁸⁷.

Dans un premier temps, nous avons envisagé de préparer trois structures halogénées permettant de réaliser les réactions de type Sonogashira nécessaires à l'introduction des liens éthylnyles. Nous décrivons dans une première partie l'obtention d'un composé diiodé puis celle d'un dérivé dibromé et nous finirons par un système mixte iodé-bromé. Par ailleurs, nous réaliserons l'alkylation de la position 9 du fluorène par des chaînes hexyles afin d'augmenter la solubilité de nos structures dans les solvants organiques.

Le premier composé qui a été synthétisé comme lien transmetteur a été le 2,7-diiodo-9,9-dihexyl-9H-fluorène **3**, selon la méthode décrite par Tsutsui et coll.^{Eroare! Marcaj in document nedefinit.} (**Schéma 39**).



Conditions réactionnelles:

A-I: 0.66 éq. I₂ / 0.33 éq. H₅IO₆ / 80% AcOH aq. / 80 °C / 6 h

A-II: 2.5 éq. n-C₆H₁₃Br / NaOH aq. 50% / DMSO / t.a. / 24 h

B-I: 3 éq. n-C₆H₁₃Br / 5 éq. KOH / 0.05 éq. KI / DMSO / t.a. / 18 h

B-II: 1 éq. I₂ / 0.33 éq. H₅IO₆ / AcOH:H₂O:H₂SO₄ = 100:20:3 / 65 °C / 12 h

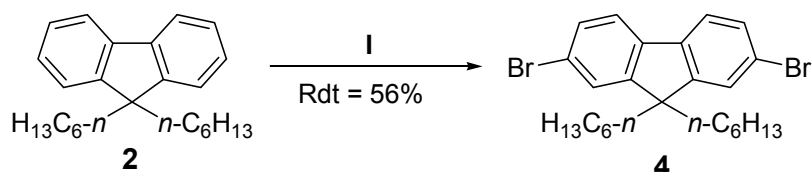
Schéma 39

Le composé **3** est obtenu en deux étapes selon deux voies de synthèse alternatives **A** et **B**. La première voie consiste à réaliser de manière électrophile la diiodation du fluorène dans un premier temps pour obtenir le dérivé **1** (**A-I**) puis l'alkylation de la position 9 par le *n*-

bromohexane dans une deuxième étape (**A-II**). En utilisant cette méthode, nous avons obtenu le produit désiré **3** avec un rendement global de 31%, (litt.⁸⁵ 52%).

La deuxième voie de synthèse, **B** consiste à inverser l'ordre des réactions. L'alkylation de la position 9 du fluorène avec le *n*-bromohexane en présence de potasse dans le DMSO conduit au composé **2** puis la substitution électrophile permet l'obtention du produit désiré **3** avec un rendement global de 44%. Ce résultat est comparable à celui décrit dans la littérature^{85,86} (42%).

Le dérivé dibromé **4** a été préparé à partir du fluorène dialkylé **2** précédemment obtenu en utilisant la méthode décrite par Belfield et coll.^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.} (**Schéma 40**). Cette bromation électrophile en utilisant le *N*-bromosuccinimide en présence de carbonate de propylène permet d'obtenir le composé désiré **4** avec un rendement moyen de 56% en comparaison à celui obtenu dans la littérature⁸⁶ (99%).



Conditions réactionnelles:

I: 2.4 éq. NBS / Carbonate de propylène / 65 °C / 12 h

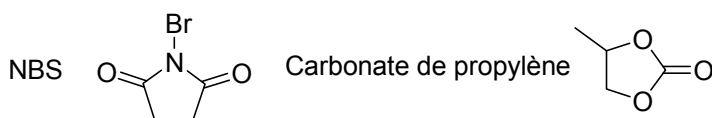
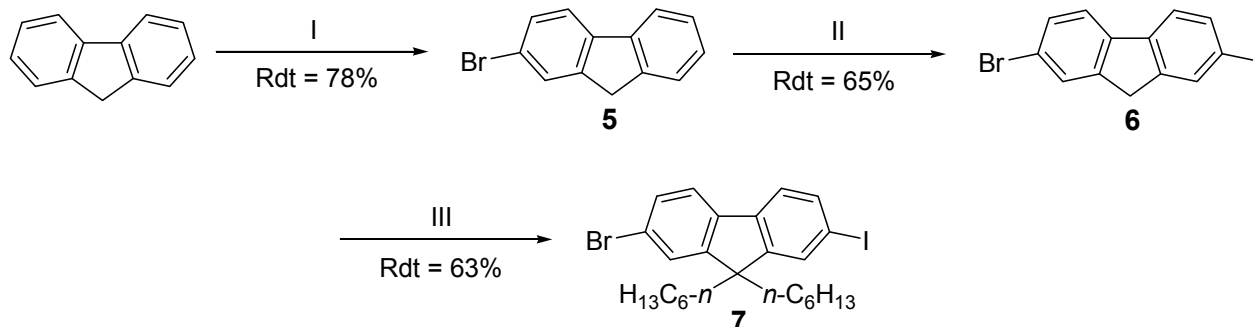


Schéma 40

Le troisième "building block" consistait en la synthèse du fluorène bromé-iodé **7**, et a été obtenu en trois étapes à partir du fluorène selon la méthode décrite par Carter et coll.^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.} (**Schéma 41**).



Conditions réactionnelles:

I: 1 éq. NBS / Carbonate de propylène / t.a. / 2 h

II: 0.4 éq. I₂ / 0.2 éq. HIO₃ / H₂SO₄ conc. / CCl₄ / AcOH / 80°C / 4 h

III: 2.5 éq. *n*-C₆H₁₃Br / NaOH aq. 50% / DMSO, t.a. / 24 h

Schéma 41

L'étape I consiste à réaliser la monobromation du fluorène en utilisant un équivalent de NBS. L'intermédiaire monobromé **5** est obtenu avec un rendement de 78% supérieur à celui décrit dans la littérature⁸⁷ (71%). La deuxième étape II est une substitution électrophile aromatique en position 7 par l'iode qui permet de préparer le 2-bromo-7-iodofluorène **6** avec un rendement moyen de 65%. L'alkylation de ce dernier, suivant les conditions de l'étape III donne le dérivé dihalogéné **7** avec un rendement de 63%.

Bien que ces trois structures dihalogénées peuvent être utilisées pour réaliser des réactions de Sonogashira, nous avons choisi par la suite de n'utiliser que le composé mixte

iodé-bromé **7**. En effet il paraît évident que les réactions de monocouplage seront beaucoup plus aisées par la différence de réactivité des deux halogènes. L'iode étant beaucoup plus réactif que le brome vis-à-vis des couplages croisés.

1^{ère} possibilité d'obtention des structures de Type I (**Schéma 42**)

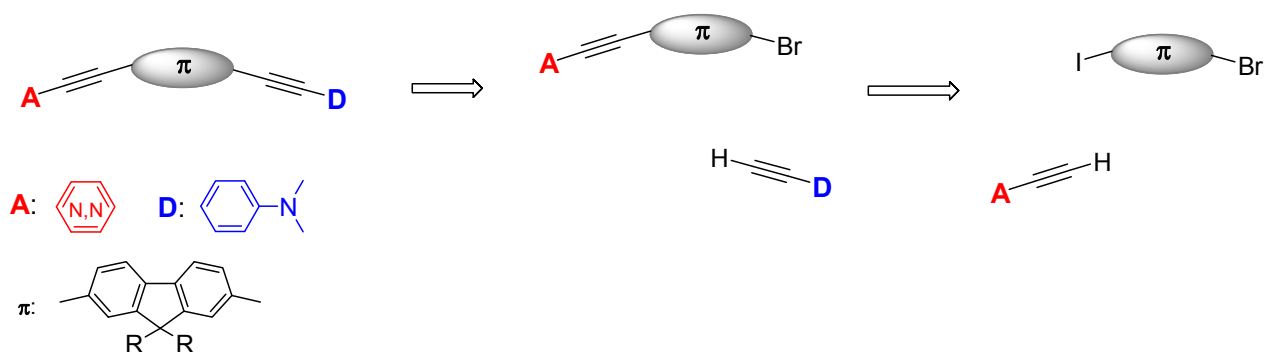


Schéma 42

La première voie de synthèse que nous avons envisagée pour accéder aux structures de la famille 1 des composés **A-π-D** est décrite dans le schéma rétrosynthétique ci-dessus. Le dernier couplage permettra d'introduire la triple liaison substituée par le groupement électrodonneur sur l'intermédiaire bromé. Ce dernier pouvant être obtenu par une première réaction de couplage de type Sonogashira chimiosélective avec le iodobromofluorène et la diazine acétylénique.

2^{ème} voie d'accès des structures de Type I (**Schéma 43**)

La deuxième possibilité d'obtention de ces structures consiste à réaliser une stratégie inverse à savoir l'introduction de la diazine acétylénique lors du dernier couplage de Sonogashira et le groupement électrodonneur lors du premier.

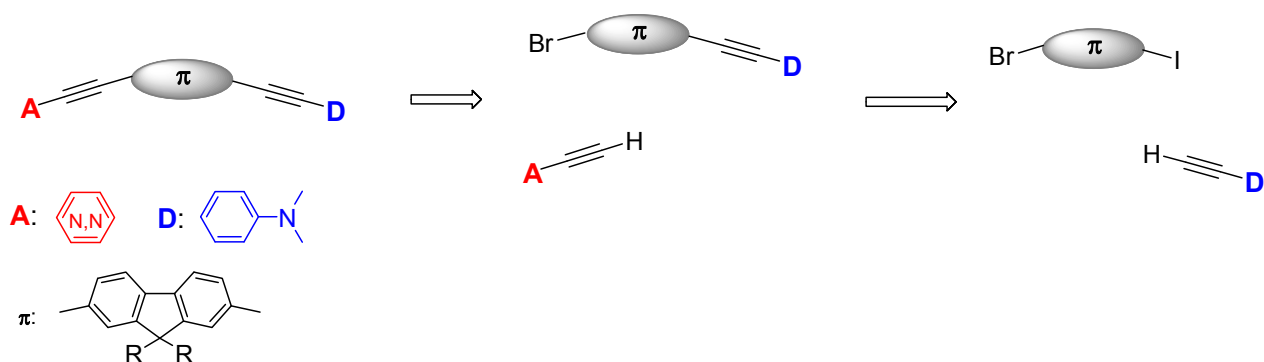
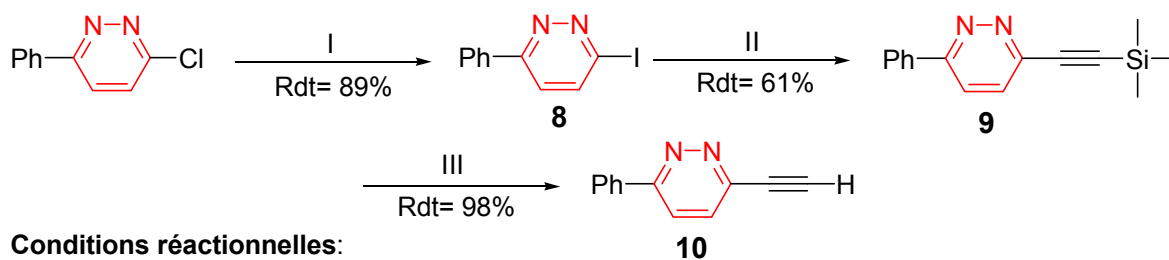


Schéma 43

Ces deux voies de synthèse seront menées en parallèle. Nous décrivons dans un premier temps l'obtention des composés acétyléniques puis les différents essais de réaction de couplage croisé.

La synthèse des diazines acétyléniques

Ces *building-blocks* diaziniques ne sont pas commerciaux, nous les préparerons à partir de leurs dérivés halogénés. Le premier hétérocycle π -déficient que nous avons envisagé d'utiliser est la phénylpyridazine. Cette pyridazine acétylénique **10** a été synthétisée en trois étapes I-III (**Schéma 44**) à partir de la 3-chloro-6-phénylpyridazine selon les conditions décrites antérieurement par Bailey et coll.⁸⁸



Conditions réactionnelles:

I: HI 57% / 150 °C / 1 h

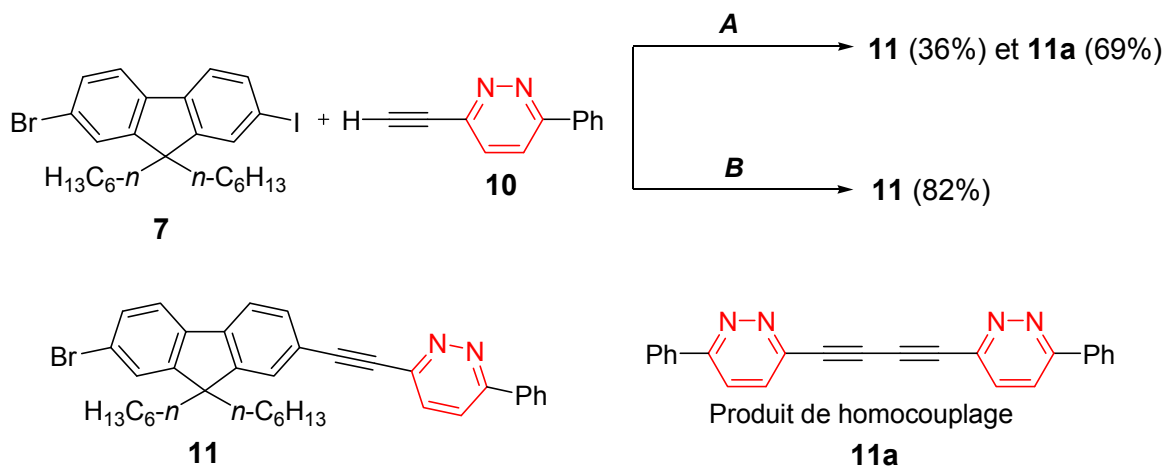
II: 2 éq. H—C≡C—TMS / 0.03 éq. PdCl₂(PPh₃)₂ / 0.03 éq. CuI / NEt₃ / THF / t.a. / 8h

III: 1 M KOH / MeOH / t.a. / 15 min.

Schéma 44

Une substitution nucléophile aromatique permet de substituer le chlore par l'iode en présence de HI à 150°C, pour accéder au dérivé iodé correspondant **8** plus réactif pour effectuer des réactions de couplage de type Sonogashira. Le couplage croisé de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène a été effectué dans les conditions mises au point par Bailey et coll.^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.} ce qui nous a permis d'obtenir l'intermédiaire **9** avec un rendement satisfaisant de 61%. Après déprotection de la fonction alcyne par une solution de potasse méthanolique, l'alkyne terminal **10** a été obtenu avec un très bon rendement de 98%.

L'alkynylpyridazine **10** étant obtenue de manière satisfaisante, nous avons effectué des essais de couplage de type Sonogashira sur le fluorène dihalogéné **7** afin d'obtenir l'intermédiaire synthétique **11** (**Schéma 45**). Deux types de conditions opératoires décrites dans la littérature ont été testées (**Voie A** et **Voie B**).^{89,90} Ces deux voies diffèrent par la nature du catalyseur palladié et par la nature de la base utilisée. A savoir du palladium au degré d'oxydation II et de la triéthylamine pour la voie **A** ou du palladium (0) et de la diisopropylamine pour la voie **B**.



Conditions réactionnelles:

Voie A (Yuan et coll.⁸⁹): 0.03 éq. PdCl₂(PPh₃)₂ / 0.06 éq. PPh₃ / 0.02 éq. CuI / Et₃N / THF / t.a. / 20 h

Voie B (Schanze et coll.⁹⁰): 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

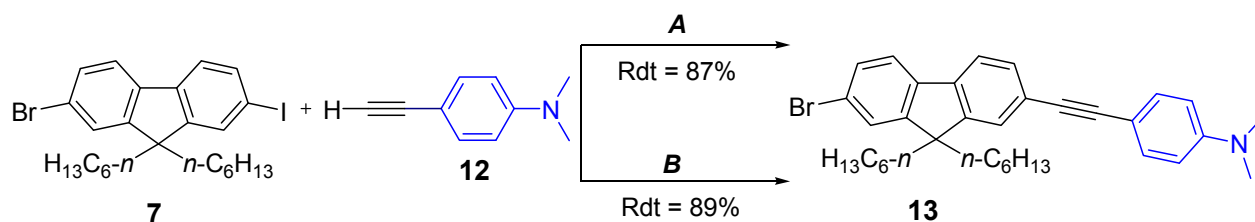
Schéma 45

Les deux conditions de couplage ont montré que la réaction est chimiosélective et qu'elle s'effectue uniquement sur la position iodée.

L'utilisation de chlorure de palladium et de triéthylamine (**Voie A**) conduit au produit de couplage **11** attendu avec un rendement moyen de 36%. Ce rendement relativement faible s'explique par la formation du produit d'homocouplage **11a** de l'éthynylpyridazine **10**.

Selon la deuxième voie de synthèse **B**, en employant le palladium tétrakistriphénylphosphine, nous avons favorisé la réaction de couplage de Sonogashira au dépend de l'homocouplage et obtenu l'alkyne **11** avec un bon rendement de 82%.

Parallèlement aux essais de couplage de l'éthynylpyridazine **10** nous avons testé le couplage de Sonogashira entre la 4-éthynyl-*N,N*-diméthylaniline **12** commerciale et le fluorène dihalogéné **7** (**Schéma 46**). Pour cela nous avons utilisé les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment.



Conditions réactionnelles:

A: 0.03 éq. PdCl₂(PPh₃)₂ / 0.06 éq. PPh₃ / 0.02 éq. CuI / Et₃N / THF / t.a. / 12 h

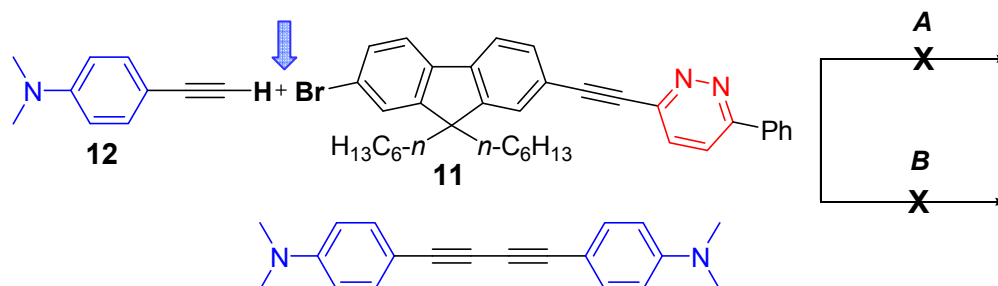
B: 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

Schéma 46

Ces deux voies de synthèse ont conduit pour la première fois au composé de mono couplage **13** avec des rendements similaires de 87 et 89%. Contrairement à la pyridazine aucun produit d'homocouplage n'a été observé.

Les précurseurs des fluorophores **A-π-D** de Type I étant obtenus, nous avons envisagé une deuxième réaction de couplage de Sonogashira sur la position bromé des fluorènes **11** et **13**.

Les premières tentatives ont été effectuées sur le bromofluorène pyridazinique **11** et la 4-éthynyl-*N,N*-diméthylaniline **12** (**Schéma 47**).



Conditions réactionnelles:

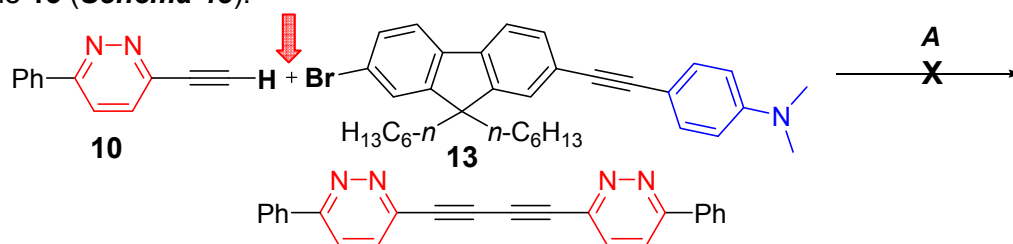
I: 0.03 éq. PdCl₂(PPh₃)₂ / 0.06 éq. PPh₃ / 0.02 éq. CuI / Et₃N / THF / t.a. / 24 h

II: 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / t.a. / 24 h

Schéma 47

Les conditions employées n'ont pas permis d'accéder aux fluorophores **A-π-D** de Type I. La position bromée est moins réactive vis-à-vis du couplage. Ces deux tentatives ont conduit uniquement au produit d'homocouplage de la 4-éthynyl-*N,N*-diméthylaniline et le composé de départ **11** est récupéré en fin de réaction.

Au vue de ces résultats, nous avons alors tenté le couplage entre l'éthynylpyridazine **10** et le fluorène **13** (**Schéma 48**).



Conditions réactionnelles:

A: 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / t.a. / 24 h

Schéma 48

Comme dans le cas précédent, le composé attendu n'a pas été obtenu. Le produit d'homocouplage a été isolé et le réactif de départ **13** récupéré.

Suite à ces résultats, la stratégie de synthèse a été modifiée afin d'introduire le lien acétylénique au niveau du fluorène bromé **13** en utilisant le triméthylsilylacétylène, suivi d'une réaction de déprotection de la fonction alcyne. Un couplage de Sonogashira sera effectué en présence de la iododiazine correspondante pour obtenir les fluorophores de type I (**Schéma 49**).

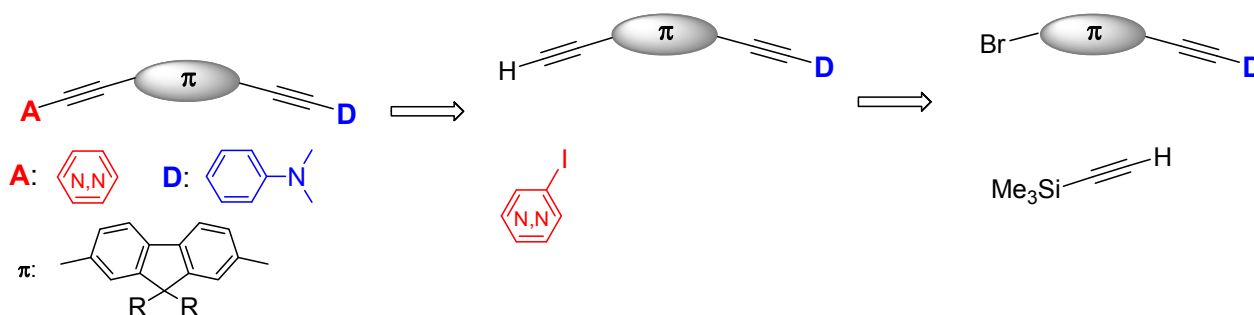
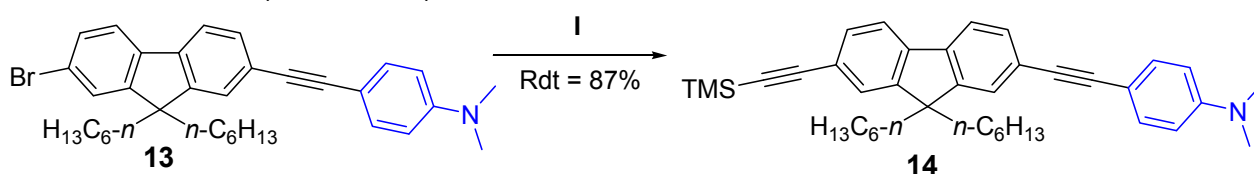


Schéma 49

Les conditions classiques de la réaction de Sonogashira ont permis d'introduire le lien acétylénique supplémentaire et d'obtenir le dérivé intermédiaire triméthylsilylé **14** avec un bon rendement de 87% (**Schéma 50**).

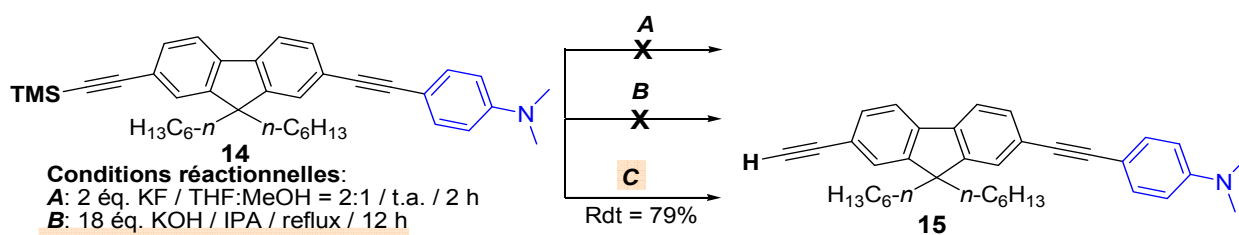


Conditions réactionnelles:

I: 1.5 éq. H-C≡C-TMS / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 60 °C / 18 h

Schéma 50

Ensuite, différentes conditions ont été testées pour réaliser la déprotection du composé **14** (**Schéma 51**).



Conditions réactionnelles:

A: 2 éq. KF / THF:MeOH = 2:1 / t.a. / 2 h

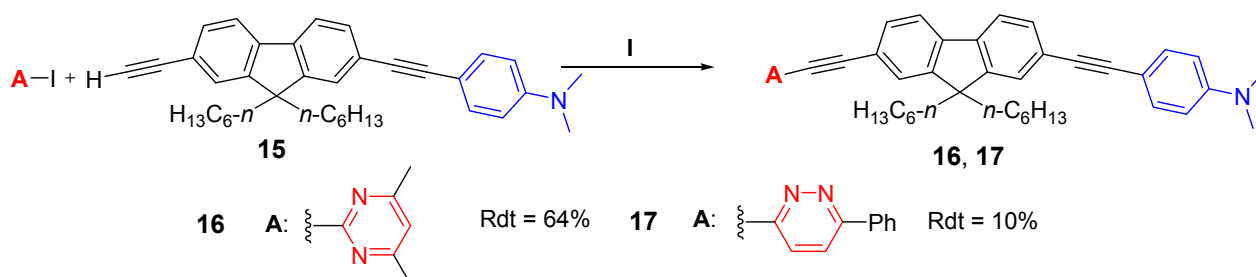
B: 18 éq. KOH / IPA / reflux / 12 h

C: 1 M KOH / MeOH / 80 °C / 12 h

Schéma 51

La déprotection de la fonction silylée par des fluorures (**A**) n'a pas permis d'obtenir l'alcyne vrai **15**. Nous avons alors tenté une déprotection par une solution d'hydroxyde de potassium dans l'isopropanol (**B**) ou le méthanol (**C**) (**Schéma 51**). Seule la réaction réalisée dans le méthanol (conditions **C**) nous a permis d'obtenir l'alcyne acétylénique **15** attendu avec un rendement de 79%.

Les premiers essais de couplage entre l'alcyne **15** et des iododiazines (2-iodo-4,6-diméthylpyrimidine et 3-iodo-6-phénylpyridazine) ont été réalisés en utilisant des conditions classiques à savoir du palladium tétrakistriphénylphosphine comme catalyseur et de la diisopropylamine comme base dans le THF à température ambiante (**Schéma 52**).

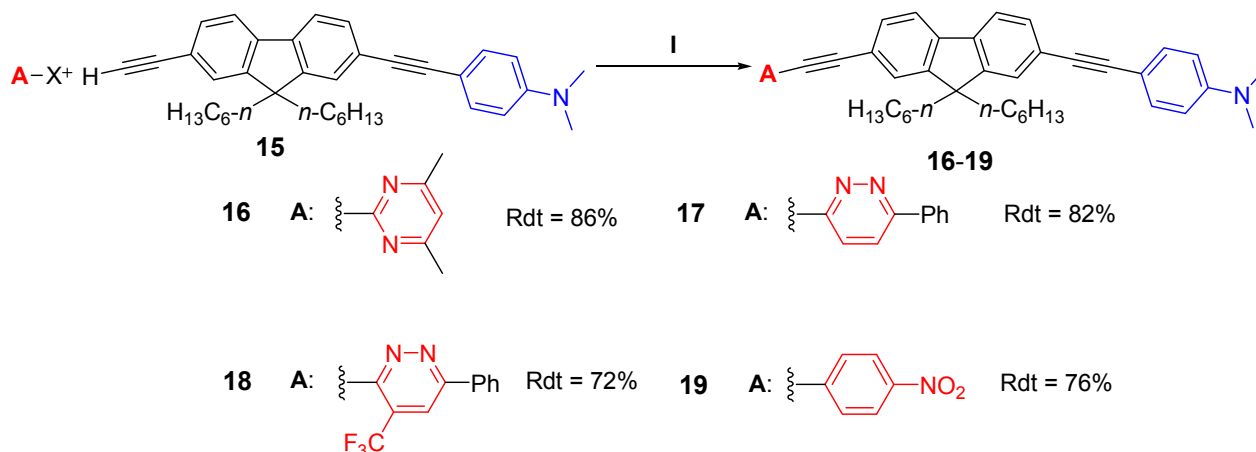


Conditions réactionnelles:

I: 1 éq. I-A / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

Schéma 52

Ces premiers essais ont montré que la réaction de couplage de Sonogashira était réalisable en utilisant une iododiazine. En effet nous avons obtenu le composé **16** dérivé de la diméthylpyrimidine avec un rendement correct de 64%. Par contre la iodophénylpyridazine semble moins réactive et conduit à un mélange de réactif de départ et de produit de couplage **17** avec un rendement faible de 10%. Au vue de ces premiers résultats encourageants, nous avons envisagé de forcer les conditions de réaction en changeant le THF par du DMF et en augmentant la température du milieu réactionnel à 60 °C (**Schéma 53**). Sous ces nouvelles conditions, la réaction de couplage est complète et nous obtenons les composés **16** et **17** avec de très bons rendements de 86 et 82%. Les spectres MS et RMN ont confirmé les structures envisagées (**Annexes 1-4**).



Conditions réactionnelles:

I: 1 éq. X-A / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 60 °C / 12 h

Schéma 53

Cette stratégie de synthèse nous a permis d'accéder à de nouvelles structures conjuguées de type A-π-D. Cette méthodologie a été élargie à deux autres groupements électroattracteurs **A**, afin d'établir une étude entre la nature et la force de l'électroattracteur et les propriétés photophysiques. Deux groupement électroattracteurs ont été introduits, à savoir une 2-trifluorométhyl-6-phénylpyridazine qui possède un caractère π-déficient plus important que son analogue (la 6-phénylpyridazine) et le 4-nitrobenzène (**Schéma 53**). Le groupement 2-trifluorométhyl-6-phénylpyridazine a été introduit en utilisant le dérivé chloré de la pyridazine correspondante. Nous avons choisi le produit chloré car la présence du groupement CF₃, fortement électroattracteur, permet d'augmenter la réactivité de la liaison C-Cl et facilite l'insertion du palladium. Cette molécule n'est pas commerciale, elle a nécessité plusieurs étapes de synthèse.⁹¹ Les nouvelles molécules A-π-D **18** et **19** ont été obtenues avec de bons rendements de 72 et 76%.

Cette première partie de travail, nous a permis d'accéder à quatre structures **A- π -D** de type I présentant deux liens éthylnes avec de bons rendements compris entre 72 et 86%. Nous étudierons et décrirons leurs propriétés de fluorescence ultérieurement.

VI.5. Synthèses de fluorophores **A- π -D** diaziniques: Famille II

La deuxième famille de molécules synthétisées présente une structure de type **A- π -D** avec un lien triazole et un lien acétylénique. Afin de réaliser une étude relation structure-propriétés photophysiques, nous avons envisagé d'insérer le lien triazole soit au niveau de l'électroattracteur **A**, soit au niveau de l'électrodonneur **D**.

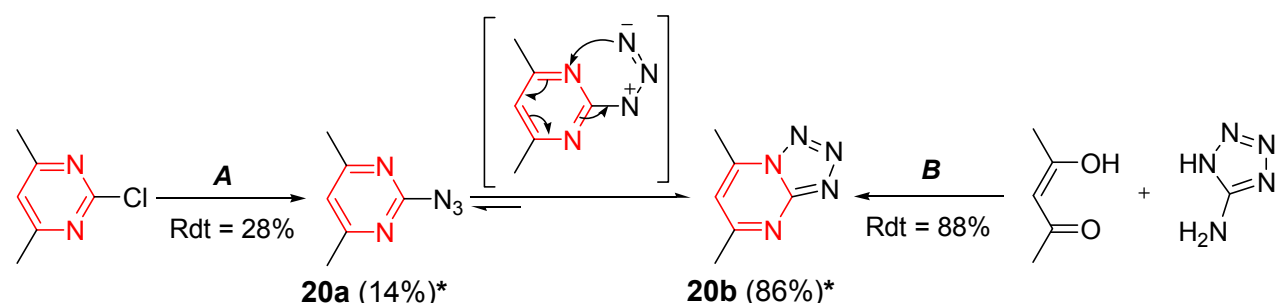
VI.5.1. Insertion du lien triazole sur l'électro-attracteur diazinique

Nous avons choisi de moduler le transmetteur électronique en introduisant un groupement triazole en tant que lien π conjugué sur des molécules du type **A- π -D**.

Dans un premier temps, nous avons envisagé de substituer par un triazole la 4,6-diméthylpyrimidine comme groupement électroaccepteur **A**. Ce triazole pourra être obtenu en réalisant une réaction de "click chemistry" faisant intervenir un azoture et un alcyne. L'azoture pourra être introduit sur la diazine ou le fluorène conduisant ainsi aux deux régioisomères.

Synthèse de l'azoture de la 4,6-diméthylpyrimidine

La préparation du 2-azido-4,6-diméthylpyrimidine **20a** a d'ores et déjà été décrit en 2009 par l'équipe de Gotor (**Voie A**) et il est obtenu par *SNAr*.⁹² Un an plus tard, Weigelt et coll. ont préparé ce même azoture par condensation de l'aminotétrazole sur l'acétylacétone (**Voie B**)⁹³ (**Schéma 54**).



Conditions réactionnelles:

Voie A (Gotor et coll.⁹²): 4 éq. NaN_3 / DMF / 100 °C / 20 h

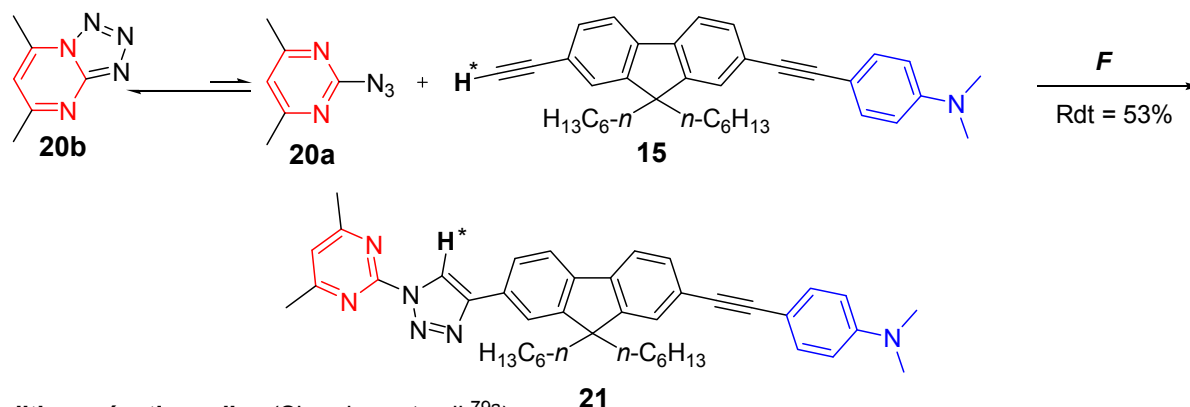
Voie B (Weigelt et coll.⁹³): 0.01 éq. CuCl_2 / 0.01 éq. Asc de Na / EtOH / t.a. / 3h

*compositions issues du spectre RMN ^1H

Schéma 54

Ces deux voies de synthèse ont été réalisées et ont conduit à l'obtention d'un mélange constitué d'azoture **20a** et de tétrazole **20b**. Dans les deux cas l'azoture attendu est minoritaire. La composition du mélange azoture/tétrazole a été déterminée par analyse RMN ^1H . Cet équilibre azoture/tétrazole est connu et a été décrit précédemment dans la littérature sur des structures pyrimidiniques entre autres.^{93,94} Ces deux composés ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne, nous avons utilisé le mélange pour tester la réaction de click chemistry en considérant que seul l'azoture doit réagir lors de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et ainsi déplacer l'équilibre azoture/tétrazole.⁹⁵

Les conditions classiques décrites par Sharpless et coll.^{79a} ont été utilisées pour réaliser la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le mélange (**20a-20b**) et l'alcyne terminal **15** (**Schéma 55**). Les spectres MS et RMN ont confirmé la structure envisagée (**Annexe 5**).



Conditions réactionnelles (Sharpless et coll.^{79a}):

A: 0.1 éq. Asc de Na / 0.1 éq. CuSO₄ · 5H₂O / *t*-BuOH:H₂O = 1:1 / 65 °C / 2 jours

B: 0.2 éq. Asc de Na / 0.1 éq. CuSO₄ · 5H₂O / *t*-BuOH:H₂O = 1:1 / 85 °C / 1 semaine

C: 0.1 éq. Asc de Na / 0.1 éq. CuSO₄ · 5H₂O / *t*-BuOH:H₂O = 1:1 / 65 °C / 1 semaine

D: 0.1 éq. Asc de Na / 0.02 éq. CuSO₄ · 5H₂O / THF:H₂O = 2:1 / 50 °C / 4 jours

E: 0.2 éq. Asc de Na / 0.05 éq. CuSO₄ · 5H₂O / *t*-BuOH:THF:H₂O = 1:2:1 / t.a. / 3 jours

F: 0.3 éq. Asc de Na / 0.15 éq. CuSO₄ · 5H₂O / *t*-BuOH:H₂O = 1:1 / 65 °C / 12 h

*signaux les mieux séparés dans les spectres RMN ¹H (voir **Tableau 4**)

Schéma 55

Tableau 4: Les conversions de l'alcyne **15** en produit attendu **21**

Voies	Taux de Conversion de l'alcyne (%)		Rendement
	15	→ 21 ^a	
A	28%	72% ^b	- ^c
B	9%	91%	-
C	28%	72%	-
D	0%	100%	-
E	49%	51%	-
F	100%	0%	53%

^ataux de conversion estimé par RMN; ^bpourcentages selon les spectres RMN ¹H par intégration de protons marqués (**Schéma 46**);

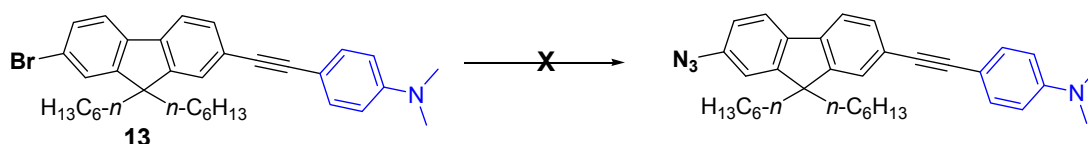
^cnon-déterminé

Pour optimiser cette réaction et obtenir un bon taux de conversion de l'alcyne **15** nous avons fait varier plusieurs paramètres à savoir la quantité d'ascorbate de sodium et de sulfate de cuivre, la nature du solvant tertibutanol ou THF, la température et la durée de réaction (conditions **A-F**). L'utilisation de 0.3 équivalent d'ascorbate de sodium, 0.15 équivalent de sulfate de cuivre dans un mélange 1/1 de *t*-BuOH/eau à 65°C pendant 12 heures a conduit à une conversion totale de l'alcyne **15** et permet d'obtenir le produit de cycloaddition **21** avec un rendement de 53% après purification (conditions **F**).

La conversion totale du mélange azoture/tétrazole (**20a + 20b**), observée par RMN ¹H, laisse supposer que la réaction de cyclisation permet de déplacer l'équilibre azoture/tétrazole vers l'azoture **20a**, plus réactive. Cette particularité a été reportée dans la littérature par Chattopadhyay et coll. sur des dérivés de pyridine, quinoléine ou encore pyrazine.⁹⁵

Une deuxième possibilité d'insertion de ce lien triazole entre la diazine et le fluorène a été envisagée. Pour cela, nous avons essayé de préparer l'azoture du fluorène (**Schéma 56**)

par différentes stratégies selon les méthodes décrites par Liang et coll.⁹⁶ (**Voies A-C**) par Brasse et coll.⁹⁷ (**Voie D**) et par Gotor et coll.⁹² (**Voie E**).



Conditions réactionnelles :

Voie A (Liang et coll.⁹⁷): 2 éq. NaN₃ / 0.1 éq. Cul / 0.01 éq. Asc de Na / 0.15 éq. DMEN / EtOH:H₂O = 7:3 / reflux / 24 h

Voie B (Liang et coll.⁹⁷): 3 éq. NaN₃ / 0.1 éq. CuSO₄ / 0.2 éq. Asc de Na / 0.15 éq. DMEN / EtOH:H₂O = 7:3 / reflux / 3 jours

Voie C (Liang et coll.⁹⁷): 2 éq. NaN₃ / 0.1 éq. Cul / 0.05 éq. Asc de Na / 0.15 éq. DMEN / EtOH:H₂O = 7:3 / 80 °C / 24 h

Voie D (Brasse et coll.⁹⁸): 12 éq. NaN₃ / 0.6 éq. Cul / 0.3 éq. Asc de Na / 0.9 éq. DMEN / DMSO:H₂O = 5:1 / 100 °C / 48 h

Voie E (Gotor et coll.⁹²): 4 éq. NaN₃ / DMF / 100 °C / 48 h

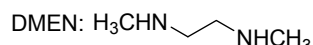


Schéma 56

Quelque soit la méthode utilisée nous n'avons pas réalisé la substitution nucléophile aromatique du brome par l'azoture. Le composé de départ **13** reste inchangé. La présence du groupement électrodonneur diméthylamino enrichi trop le fluorène et défavorise la SNAr.

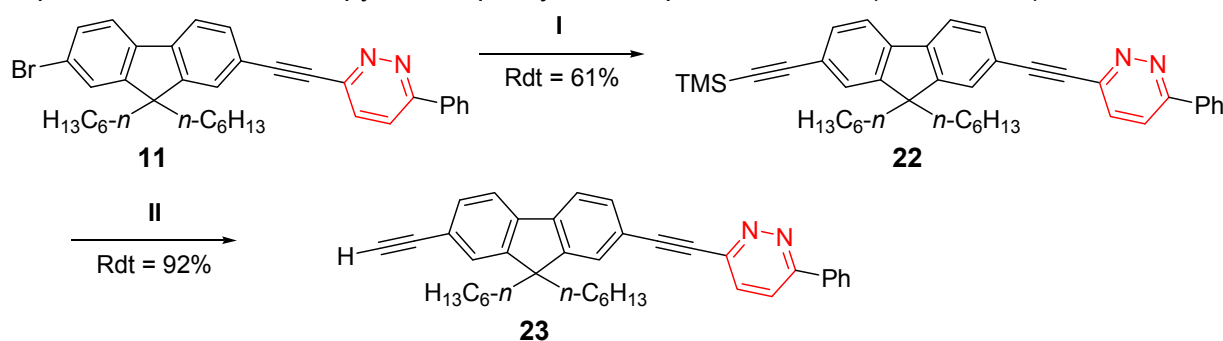
VI.5.2. Insertion du lien triazole sur l'électro-donneur

Nous avons ensuite choisi d'associer le cycle triazole en tant que lien π conjugué du côté de l'électrodonneur, la *N,N*-diméthylaniline **D**.

Pour accéder à cette nouvelle structure, nous avons envisagé de réaliser la cycloaddition entre un alcyne terminal porté par le fluorène et l'azoture de la diméthylaniline. Ces deux partenaires ne sont pas commerciaux, nous avons été amenés à les synthétiser.

La synthèse de l'alcyne terminal:

L'alcyne terminal **23** a été préparé en deux étapes à partir du bromofluorène **11** portant la partie électroattractrice pyridazinique synthétisé précédemment (**Schéma 57**).



Conditions réactionnelles:

I (Liu et coll.⁹⁹): 1.5 éq. H—C≡C—TMS / 0.05 éq. PdCl₂(PPh₃)₂ / 0.05 éq. Cul / 0.02 éq. Ph₃P / Et₃N / 60 °C / 16 h

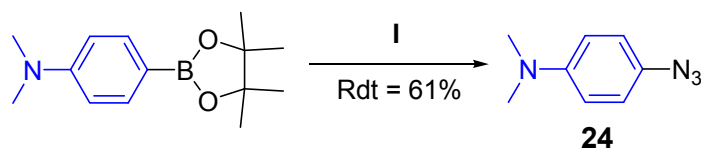
II (Rowan et coll.¹⁰⁰): 1.66 éq. TBAF / THF / t.a. / 24 h

Schéma 57

La réaction de Sonogashira du composé **11** avec le triméthylsilylacétylène conduit au composé⁹⁸ de couplage **22** avec un rendement satisfaisant de 61%. La déprotection⁹⁹ du lien acétylénique a été effectuée par action de TBAF à température ambiante dans le THF et permet d'obtenir l'alcyne terminal **23** avec un très bon rendement de 92%.

La synthèse de l'azoture de la N,N-diméthylaniline:

La préparation de l'azoture de la *N,N*-diméthylaniline **24** a été rapportée dans la littérature en 2010 par Aldrich et coll.¹⁰⁰ (**Schéma 58**).



Conditions réactionnelles:

I (Aldrich et coll.¹⁰⁰): 1.5 éq. NaN_3 / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / MeOH / 55 °C / 24 h

Schéma 58

Cet azoture **24** a été obtenu avec un rendement de 61% à partir de l'ester boronique commercial par action de NaN_3 en présence d'acétate de cuivre dans le méthanol.

Les deux partenaires **23** et **24** de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ont été introduits selon les conditions réactionnelles classiques décrites par Sharpless et coll.^{79a}. La réaction est en cours et les résultats seront exposés ultérieurement (**Schéma 59**).

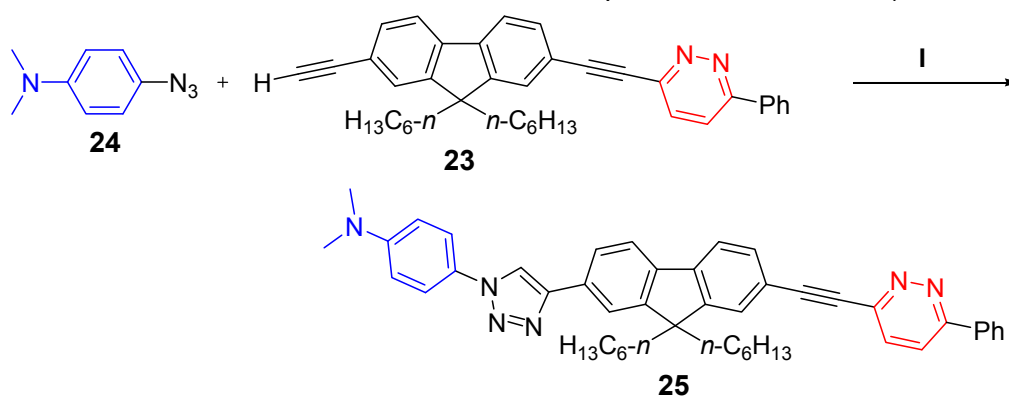


Schéma 59

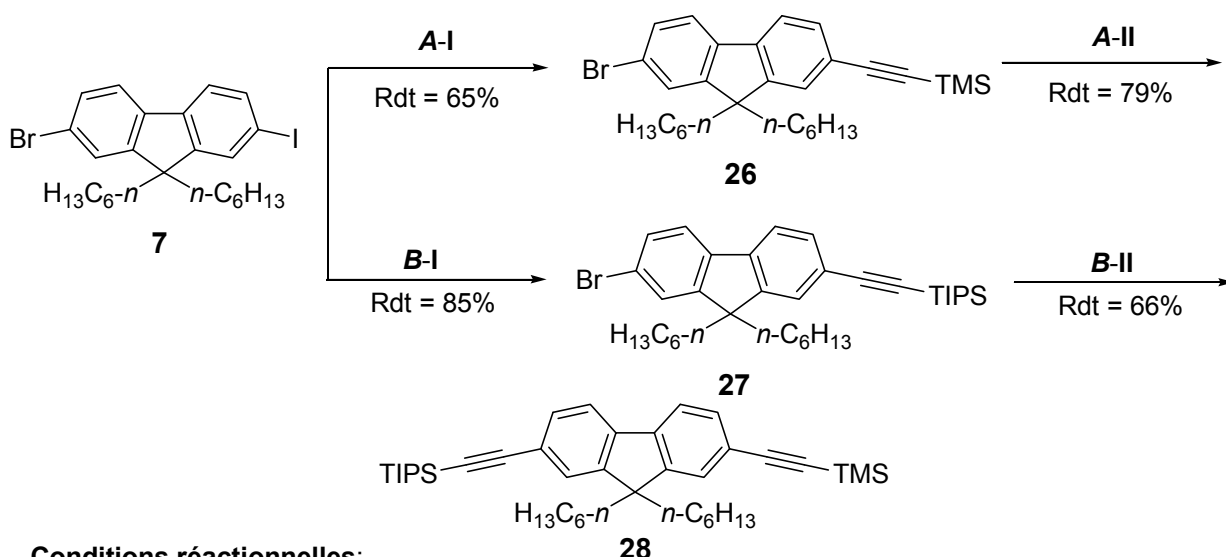
VI.6. Insertion du lien triazole sur un électro-accepteur et sur un électro-donneur

Afin de compléter notre étude relation structure propriété physique de nos fluorophores, nous avons envisagé, également, la synthèse d'un nouveau fluorophore **A- π -D** comportant deux groupements triazoles en tant que liens π conjugués. Cette nouvelle structure pourrait être obtenue en réalisant deux réactions de click chemistry consécutives sur un fluorène portant deux fonctions alcyne différemment protégées.

Nous décrivons dans un premier temps l'accès à ce fluorène puis dans une deuxième partie les réactions de déprotection sélectives des deux alcynes suivies des réactions de cycloaddition avec les azotures de la diméthylaniline et de la 4,6-diméthylpyrimidine.

Préparation du diéthynylfluorène

Afin de réaliser les déprotections sélectives des alcynes terminaux, nous avons envisagé introduire par des couplages de Sonogashira des groupements triméthylsilylacétylène et triisopropylsilylacétylène sur le bromiodofluorène **7**. L'ordre d'introduction de ces groupements pouvant se faire indifféremment (**Schéma 60**).



Conditions réactionnelles:

A-I: 1 éq. H—≡—TMS / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

A-II: 1.5 éq. H—≡—TIPS / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 65 °C / 12 h

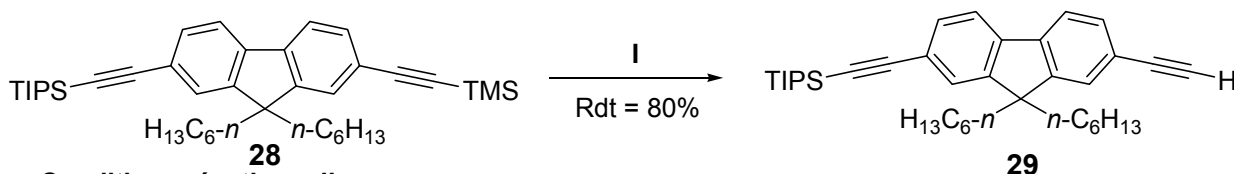
B-I: 1 éq. H—≡—TIPS / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

B-II: 1.5 éq. H—≡—TMS / 0.02 éq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 éq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 65 °C / 12 h

Schéma 60

La première voie de synthèse utilisée conduit au produit de dicouplage **28** avec un rendement global de 51%. La deuxième voie conduit à un rendement légèrement supérieur de l'ordre de 56%.

Nous avons ensuite réalisé la déprotection sélective du lien triméthylsilylacétylénique de l'intermédiaire **28** selon un mode opératoire décrit dans la littérature par Rowan et coll.⁸⁵ (**Schéma 61**).



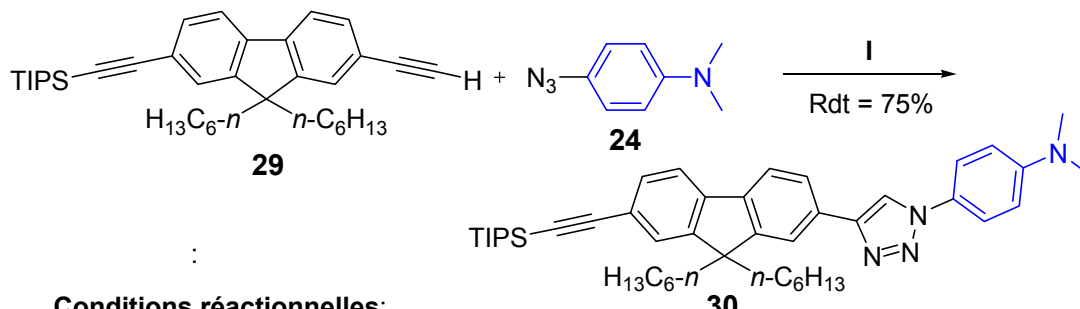
Conditions réactionnelles:

I (Rowan et coll.¹⁰⁰): 5 éq. K₂CO₃ / THF:MeOH = 1:1 / t.a. / 16 h

Schéma 61

La déprotection sélective du groupement triméthylsilyle plus sensible que le triisopropyle a été réalisée par l'action de K₂CO₃ dans une solution MeOH:THF à température ambiante. Cette déprotection a conduit à l'obtention du composé **29** avec un bon rendement de 80% et une chimiosélectivité totale.

Suite à cette déprotection sélective, nous avons réalisé une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'azoture de la dimétylaniline afin d'obtenir l'intermédiaire **30** (**Schéma 62**).



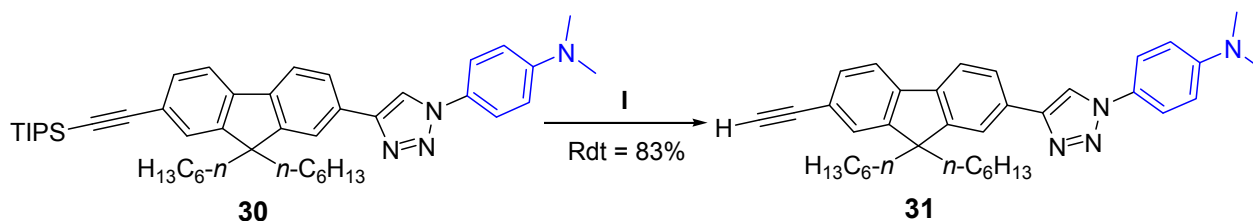
Conditions réactionnelles:

I: 0.3 éq. Asc de Na / 0.15 éq. CuSO₄·5H₂O / *t*-BuOH:H₂O = 1:1 / 65 °C / 12 h

Schéma 62

La cycloaddition a été effectuée entre l'alcyne terminal **29** et l'azoture de *N,N*-diméthylaniline **24**, dans les conditions réactionnelles classiques. Le produit attendu **30** a été obtenu avec un bon rendement de 75%.

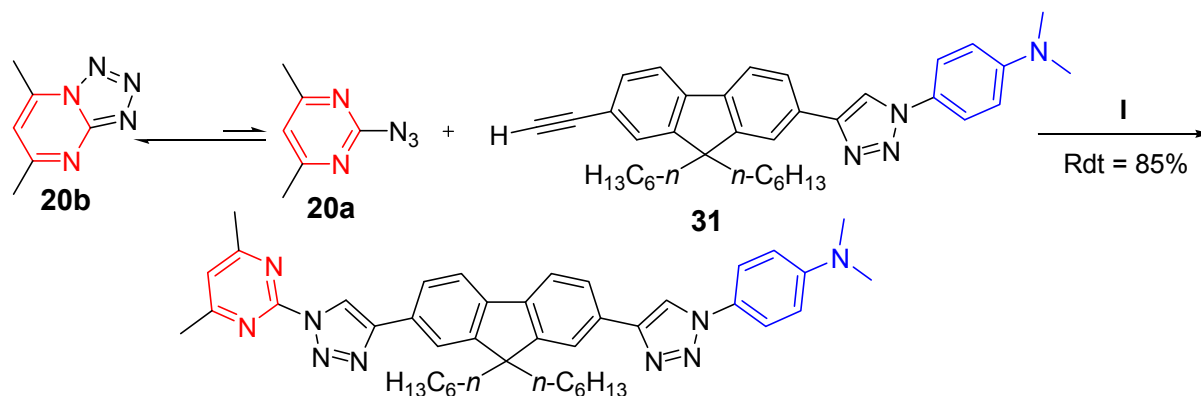
Une deuxième déprotection du groupement triisopropylsilylacétylène par des ions fluorure permet de préparer l'alcyne intermédiaire **31** avec un rendement de 83% (**Schéma 63**).



Conditions réactionnelles:
I: 1.66 éq. TBAF / THF / t.a. / 24 h

Schéma 63

Une dernière étape de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le mélange tétrazole / azoture **20a-b** de la 4,6-diméthylpyrimidine précédemment synthétisée et l'alcyne terminal **31** conduit pour la première fois au nouveau fluorophore cible **32** (**Schéma 64**).



Conditions réactionnelles:
I: 0.3 éq. Asc de Na / 0.15 éq. CuSO₄ · 5H₂O / *t*-BuOH:H₂O = 1:1 / 65 °C / 12 h

Schéma 64

Cette nouvelle structure **32** de type **A-π-D** comprenant deux groupements triazoles en tant que liens π conjugués a été obtenue après purification avec un bon rendement de 85%. Les spectres MS et RMN ont confirmé la structure envisagée (**Annexe 6**).

VII. Propriétés photophysiques

Nous avons réalisé deux études systématiques des propriétés photophysiques des fluorophores synthétisés. Dans un premier temps nous analyserons les propriétés de fluorescence d'absorption à un photon et d'émission des structures de Type I présentant des liens acétyléniques puis celles des composés de Type II ayant pour transmetteurs une triple liaison et un cycle triazole ou deux cycles triazole. Dans une deuxième partie nous présenterons et analyserons les résultats obtenus en Absorption à Deux Photons de ces nouveaux chromophores.

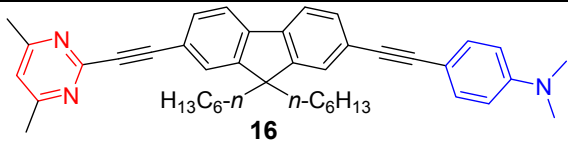
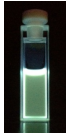
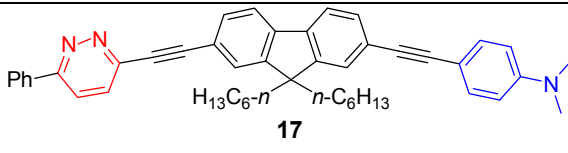

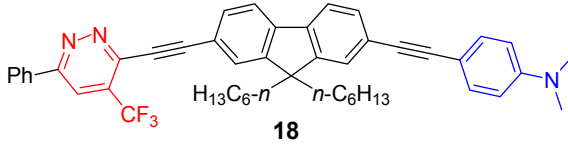
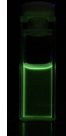
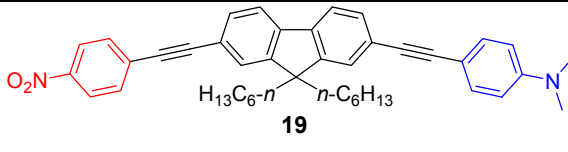
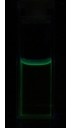
VII.1. Analyse des propriétés fluorescentes des fluorophores **A-π-D** (Famille I)

L'ensemble des spectres d'émission et d'absorption ont été réalisés en solutions, dans le dichlorométhane, à 25°C. Les maxima d'émission et d'absorption, les coefficients d'extinction

molaire ϵ ($L \cdot M^{-1} \cdot cm^{-1}$), les rendements quantiques Φ et les déplacements de Stokes $\Delta\lambda$ pour chaque produit final sont présentés dans ce chapitre.

Les propriétés de fluorescence des fluorophores **A- π -D 16-19** sont données dans le **Tableau 5** (voir aussi **Annexes 7-10**). L'analyse des résultats (**Tableau 5**) permet de mettre en évidence l'influence de la nature du groupement électroattracteur **A** sur les propriétés de fluorescence.

Tableau 5: Les propriétés d'absorption et d'émission des fluorophores **A- π -D 16-19**

Molécules	UV Visible (Absorption)		Fluorescence (Emission)		Stokes (nm)
	$\lambda_{max, ab}$ (nm)	ϵ ($L \cdot M^{-1} \cdot cm^{-1}$)	$\lambda_{max, em}$ (nm)	Φ_F^a	
 16	361	53553	411	0.58	50 
 17	377	58114	539	0.21	162 
 18	392	74708	506	0.05	114 
 19	391	51883	474	0.01	83 

^aéchantillons excités à 360 nm, rendement quantique déterminé en utilisant l'harmène (dans H_2SO_4 0,1M : $\Phi = 0.83$)¹⁰¹ comme référence.

La comparaison des résultats de fluorescence obtenus pour chacune des molécules de cette série nous a permis de formuler certaines conclusions concernant les relations structures-propriétés photophysiques.

L'analyse permet de constater que tous les composés absorbent dans l'UV (361-392 nm) avec des coefficients d'extinction élevés (< 50000) et manifeste une fluorescence dans le visible (411-539 nm) avec des déplacements de Stokes relativement importants de (50 à 162 nm).

On peut constater que la nature du groupement électroattracteur **A** fait varier les propriétés de fluorescence et notamment le rendement quantique. Ainsi, le composé **16** comportant le motif 4,6-diméthylpyrimidine a le rendement quantique le plus élevé ($\Phi = 0.58$) par rapport à ces analogues.

Dans le cas des composés **17** et **18**, présentant la 6-phénylpyridazine comme groupement **A**, nous observons deux longueurs d'onde maximales d'absorption à 377 et 392 nm et deux longueurs d'onde maximales d'émission à 539 et 506 nm. Les coefficients d'extinction (58114 et 74708) pour ces structures sont plus élevés que pour le composé **16**. La différence la plus marquante se situe au niveau des valeurs des rendements quantiques qui

sont très faibles pour les composés **17** et **18** ($\Phi = 0.21$ et 0.05) alors que dans le cas du composé **16** nous obtenons une valeur de 0.58 .

L'augmentation du caractère électroattracteur de la diazine (*i.e.* le greffage d'un groupement CF_3 **18**), permet d'augmenter sensiblement le coefficient d'extinction (74708) mais ne produit pas d'amélioration du rendement quantique, en comparaison avec le composé **17** non trifluorométhylé.

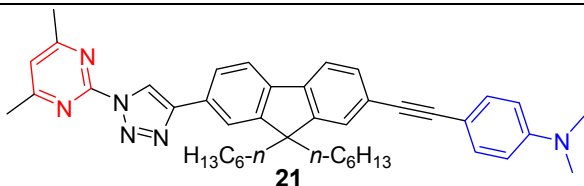
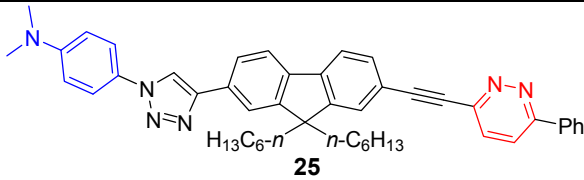
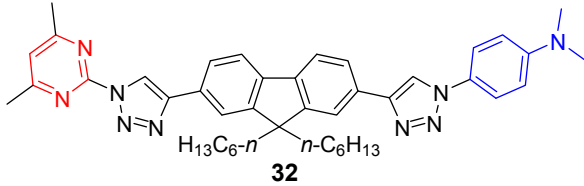
Les propriétés de fluorescence faibles du composé **19** montrent que le caractère fortement π -déficient des diazines conduit à un transfert de charge plus important qu'un cycle benzénique substitué par un groupement fortement électroattracteur, NO_2 .

Toutes ces structures présentent un maximum de fluorescence dans les régions vert / orange dans l'intervalle $433\text{-}452$ nm.

VII.2. Analyse des propriétés fluorescentes des fluorophores A- π -D (Famille II)

Les propriétés de fluorescence des fluorophores contenant des liens triazoles et des liens acétyléniques sont données dans le **Tableau 6** (voir aussi **Annexes 11** et **12**).

Tableau 6: Les propriétés d'absorption et d'émission des fluorophores A- π -D **21**, **25** et **32**

Molécules	UV Visible (Absorption)		Fluorescence (Emission)		Stokes (nm)
	$\lambda_{\text{max, ab}}$ (nm)	ϵ ($\text{L}\cdot\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{max, em}}$ (nm)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{a}}$	
 21	362	71469	450	0.71	88
 25	En cours				
 32	392	81953	506	0.47	88

^aéchantillons excités à 360 nm, rendement quantique déterminé en utilisant l'harmane (dans H_2SO_4 $0,1\text{M}$: $\Phi = 0.83$)¹⁰¹ comme référence.

Les analyses effectuées dans cette série de molécules nous ont fournis plusieurs informations importantes :

Les composés absorbent dans l'U.V. et fluorescent dans le visible. Les déplacements de Stokes sont relativement élevés, autour de 90 nm. Les rendements quantiques de fluorescence sont aussi relativement élevés. Si l'on compare les données des composés du **Tableau 6** avec celles du **Tableau 5**, on constate que les rendements quantiques sont nettement améliorés par les liens triazoliques. Le résultat le plus significatif est obtenu dans le cas du composé **21** (**Tableau 6**) comportant un lien triazole et un lien acétylénique. La valeur du rendement quantique ($\Phi = 0.71$) montre clairement que le triazole est un meilleur lien π -conjugué que la

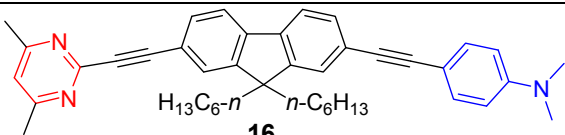
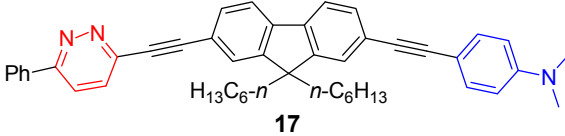
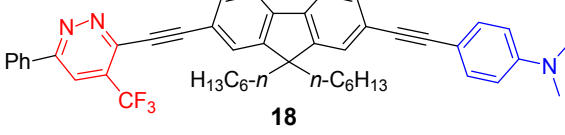
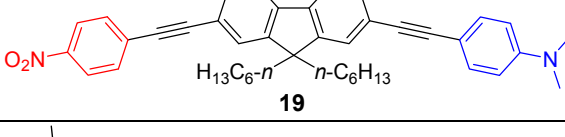
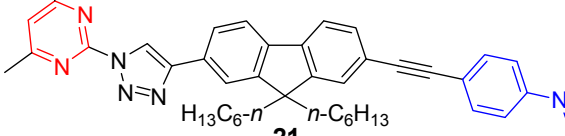
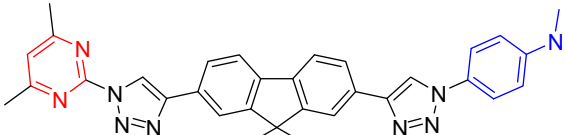
triple liaison et entraîne de meilleures propriétés de fluorescence par rapport à son analogue **16** ($\Phi = 0.58$) comportant deux liens acétyléniques (**Tableau 5**).

VII.3. Analyse des propriétés d'Absorption à Deux Photons des chromophores A- π -D

Les mesures des sections efficaces d'ADP des chromophores synthétisés de la famille I et II ont été réalisées en utilisant la méthode de fluorescence par excitation à deux photons. Pour la zone d'excitation entre 690 et 940 nm, nous avons utilisé un laser Ti: saphire à impulsion femtoseconde. L'intensité du faisceau incident a été réglée de façon à avoir une dépendance quadratique de l'intensité de fluorescence dans la zone mesurée.

Les longueurs d'onde maximale d'ADP et les sections efficaces des composés **16-19**, **21** et **32** sont données dans le **Tableau 7**.

Tableau 7: Propriétés d'Absorption à Deux Photons des fluorophores A- π -D **16-19**, **21** et **32**

Molécules	Maximum d'ADP		Section efficace
	λ_{ADP} (nm)		σ_{2ADP}^a (GP)
 16	760		82
 17	780		269
 18	740		367
 19	750		114
 21	760		148
 32	700		39

^a1GM = 10^{-50} cm⁴ s⁻¹ photon⁻¹

Tous les chromophores absorbent à deux photons dans le domaine du proche infrarouge et présentent des sections efficaces mesurées dans le CH₂Cl₂ comprises entre 39 et 367 GM. Les composés pyridaziniques **17** et **18** possèdent les sections efficaces les plus élevées de l'ordre de 269 et 367 GM à 780 et 740 nm respectivement. Si l'on compare ces deux composés, il apparaît que le groupe trifluorométhyle substituant la pyridazine provoque une

augmentation de la section efficace de près de 100 GM. D'autres part, ces deux chromophores **17** et **18** ont des sections efficaces très nettement supérieures au dérivé nitro **19**.

Si l'on compare les composés diméthylpyrimidiniques **16**, **21** et **32**, comme nous l'avons observé pour les rendements quantiques de fluorescence, le remplacement d'une triple liaison par un lien triazole sur le cycle pyrimidine provoque une augmentation de la section efficace (82 GM pour le composé **16** et 148 pour **21**). Par contre si deux cycles triazole substituent le fluorène la section efficace chute dramatiquement (**32**: 39 GM).

Conclusions

Lors de cette première partie de travail de thèse effectuée à Rouen, j'ai pu réaliser la synthèse, la caractérisation et l'étude des propriétés photophysiques de nouveaux chromophores pouvant absorber à un ou deux photons. Deux familles de molécules de type **A- π -D** ont été obtenues. Ces composés sont constitués d'un hétérocycle π -déficientaire (pyrimidine ou pyridazine) jouant le rôle d'électroattracteur **A**, d'un groupement *N,N*-diméthylphénylamine comme groupement électrodonneur **D**, et d'un système π -conjugué de type fluorène comme lien transmetteur. Les deux familles de composé diffèrent par la nature du lien transmetteur.

Pour la première famille, le fluorène est relié par deux liens triple liaison à l'électroattracteur et à l'électrodonneur.

Deux stratégies de synthèse ont été envisagées, la première voie utilisée consiste à réaliser des réactions de couplage chimiosélectives de type Sonogashira entre un iodo-bromofluorène et différents alcynes substitués d'une part par la diméthylaniline comme partie électrodonneuse et par la 4,6-diméthylpyrimidine ou des phenylpyridazines comme groupements électroattracteurs. Cette voie n'a pas abouti et a conduit à des produits d'homocouplage. La deuxième voie considérée a mise en jeu des couplages de Sonogashira entre des halogénodiazines et une triple liaison substituant le fluorène portant la partie électrodonneuse. Cette nouvelle stratégie nous a permis d'accéder à quatre structures originales présentant des électroattracteurs de nature différente. Une analyse systématique des propriétés photophysiques a été effectuée et a montré que ces composés sont de bons fluorophores. Les propriétés de fluorescences varient en fonctions de la nature de la diazine utilisée. Le motif 4,6-diméthylpyrimidine conduit au rendement quantique le plus élevé (0.58).

Dans l'objectif d'améliorer le transfert de charge et de réaliser une étude structure-propriétés photophysiques, nous avons préparé une deuxième famille de molécule en faisant varier la nature du lien transmetteur par insertion d'un ou deux motifs 1,2,3-triazole en remplacement des liens éthyyles. Ces nouvelles structures ont été obtenues par couplages croisés de Sonogashira et par cycloadditions 1,3-dipolaire avec de bons rendements.

L'étude des propriétés photophysiques a montré qu'un motif triazole lorsqu'il relie la pyrimidine au fluorène conduit à une augmentation du coefficient d'extinction, du déplacement de Stokes et du rendement quantique jusqu'à 71%. L'insertion de deux cycles triazole ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats.

Toutes ces nouvelles structures de type **A- π -D** ont été étudiées en absorption à deux photons (ADP) et ont montré qu'elles absorbent dans le proche infrarouge. Les meilleures sections efficaces (269 et 367 GM) sont obtenues pour des molécules de la Famille I avec le motif phénylpyridazine comme électroattracteur.

Ces premiers résultats encourageants laissent envisager d'utiliser certaines de ces structures comme sondes fluorescentes.

Références bibliographiques (Sélectif)

1. H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Chayke, Y. Urano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620-2640.
2. E. Kim, S. B. Park, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1646-1658.
3. E. Wiedeman, *Ann. Phys. Chem.* **1888**, *34*, 446-463.
53. S. Achelle, N. Plé, *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 163-187.
54. S. Achelle, N. Plé, A. Turck, *RSC Adv.* **2011**, *1*, 364-388.
55. V. Schmitt, S. Glang, J. Preis, H. Detert, *Sens Lett.* **2008**, *6*, 1-7.
56. J. Do, J. Huh, E. Kim, *Langmuir* **2009**, *25*, 9405-9412.
57. F. Linker, D. Kreher, A.-J. Attias, J. Do, E. Kim, P. Hapiot, N. Lemaitre, B. Geffroy, G. Ulrich, R. Ziessel, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3991-4001.
58. P. H. Huang, J.-Y. Schen, S.-C. Pu, Y.-S. Wen, J. T. Lin, P.T. Chou, M.-C. P. Yeh, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 850-857.
59. S. Achelle, Y. Ramondenc, F. Marsais, N. Plé, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3129-3140.
60. S. Achelle, Y. Ramondenc, G. Dupas, N. Plé, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2783-2791.
61. S. Achelle, N. Plé, D. Kreher, A.-J. Attias, I. Arfaoui, F. Charre, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7055-7058.
62. S. Achelle, I. Nourira, B. Pfaffinger, Y. Ramondenc, N. Plé, J. Rodriguez-Lopez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3711-3717.
63. C. Hadad, C. Fiol-Petit, A.-S. Cornec, G. Dupas, Y. Ramondenc, N. Plé, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1445-1457.
64. N. Hebbar, Y. Ramondenc, G. Plé, G. Dupas, N. Plé, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4190-4200.
65. N. Hebbar, C. Fiol-Petit, Y. Ramondenc, G. Plé, N. Plé, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2287-2298.
66. a. O. Mongin, L. Porres, M. Charlot, C. Katan, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1481-1482; b. M. H. Wertz, S. Gmauh, O. Mongin, T. Pons, M. Blanchard-Desce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16294-16295.
73. G. Hughes, C. Wang, A. S. Batsanov, M. Fern, S. Frank, M. R. Bryce, I. F. Perepichka A. P. Monkman B. P. Lyons, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3069-3077.
74. K. Itami, D. Yamazaki, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396-15397.
75. a. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; b. K. Sonogashira, T. Yatake, Y. Tohda, S. Takahashi, N. Hagihara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 291-292; c. Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-630; d. F. Diederich, P. J. Stang *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Eds Wiley-VCH: New York **1998**, pp 203-229.
76. H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.
77. L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 253-257.
78. a. A. Tougerti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676; b. H. Plenis, *Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954-6956.
79. a. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; b. V. -Q. Fan, A. R. Katritzky in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4* (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, pp. 101-126; c. R. N. Butles in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4* (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, pp. 621-678; d. K. Banert, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911-918.

80. **a.** K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909; **b.** J. Mulzer, *Org. Synth. Highlights* **1991**, 77–95.
81. **a.** R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 1-176; **b.** A. Padwa in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 1069-1109; **c.** J. Bastide, O. Henri-Rousseau, *Bull. Chim. Soc. Fr.* 1973, 2294-2296; **d.** N. P. Stepanova, N. A. Orlova, V. A. Galishev, E. S. Turbanova, A. A. Petrov, *Zh. Org. Khim.* 1985, *21*, 979-983; **e.** N. P. Stepanova, V. A. Galishev, E. S. Turbanova, A. V. Maleev, K. A. Potekhin, E. N. Kurkutova, Yu. T. Struchkov, A. A. Petrov, *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 1613-1618; **f.** D. Clarke, R. W. Mares, H. McNab, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1799-1804.
82. C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
83. **a.** M. B. Davies, *Polyhedron* **1992**, *11*, 285-321; **b.** C. Creutz, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 4449-4452.
84. P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.
85. S. H. Lee, T. Nakamura, T. Tsutsui, *Org. Lett.* **2001**, *3*(13), 2005-2007.
86. K. D. Belfield, S. Yao, A. R. Morales, J. M. Hales, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, V. M. Chapela, J. Percino, *Polym. Adv. Technol.* **2005**, *16*, 150-155.
87. **a.** J. J. Peterson, M. Were, Y. C. Simon, E. B. Coughlin, K. R. Carter, *Macromolecules* **2009**, *42*, 8594-8598; **b.** J. J. Peterson, Y. C. Simon, E. B. Coughlin, K. R. Carter, *Chem. Commun.* **2009**, 4950-4952.
88. T. L. Draper, T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 748-750.
89. S.-C. Yuan, Q. Sun, T. Lei, B. Du, Y.-F. Li, J. Pei, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4165-4172.
90. E. Rogers, J. E. Slagle, D. M. Krein, A. R. Burke, B. C. Hall, A. Fratini, D. G. McLean, P. A. Fleitz, T. M. Cooper, M. Drobizhev, N. S. Makarov, A. Rebane, K.-Y. Kim, R. Farley, K. S. Schanze, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6483-6494.
91. S. Achelle, N. Plé, A. Turck, J.-P. Bouillon, C. Portella, *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 1243-1249.
92. A. Diaz-Rodriguez, Y. S. Sanghvi, S. Fernandez, R. F. Schinazi, E. A. Theodorakis, M. Ferrero, V. Gotor, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1415-1423.
93. L. I. Nilsson, A. Ertan, D. Weigelt, J. M. J. Nolsoe, *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 887-892.
94. S. L. Deev, Z. O. Shenkarev, T. S. Shestakova, O. N. Chupakhin, V. L. Rusinov, A. S. ; Arseniev, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8487-8497.
95. B. Chattopadhyay, C. I. Rivera Vera, S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *9*, 2166-2169.
96. J. Andersen, U. Madsen, F. Bjorkling, X. Liang, *Synlett.* **2005**, *14*, 2209-2213.
97. O. Plietzsch, C. I. Schilleng, M. Tolev, M. Nieger, C. Richert, T. Muller, S. Brase, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4734-4743.
98. Z. Zhao, X. Xu, X. Chen, X. Wang, P. Lu, C. Yu, Y. Liu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2658-2668.
99. M. Juricek, M. Felici, P. Contreras-Carballada, J. Lauka, S. Rodriguez Bou, P. H. J. Kouwer, A. M. Brouwer, A. E. Rowan, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 2104-2111.
100. K. D. Grimes, A. Gupte, C. C. Aldrich, *Synthesis* **2010**, *9*, 1441-1448.
101. A. Pardo, D. Reyman, J. M. L. Poyato, F. Medina, *J. Lumin.* **1992**, *51*, 269-274.

Chapitre II

Mélatamines spirodendritiques à partir des amino-1,3-dioxanes sérinologiques enantiopures. Design, synthèse et analyse structurale

III. Objectifs

Les objectifs de nos recherches présentées ci dessous sont scindés en deux parties essentielles: i. Objectifs synthétiques (O-1) et ii. Objectifs structuraux (O-2).

III.1. Objectifs synthétiques (O-1)

III.1.1. Dendrimères cibles (O-1-1)

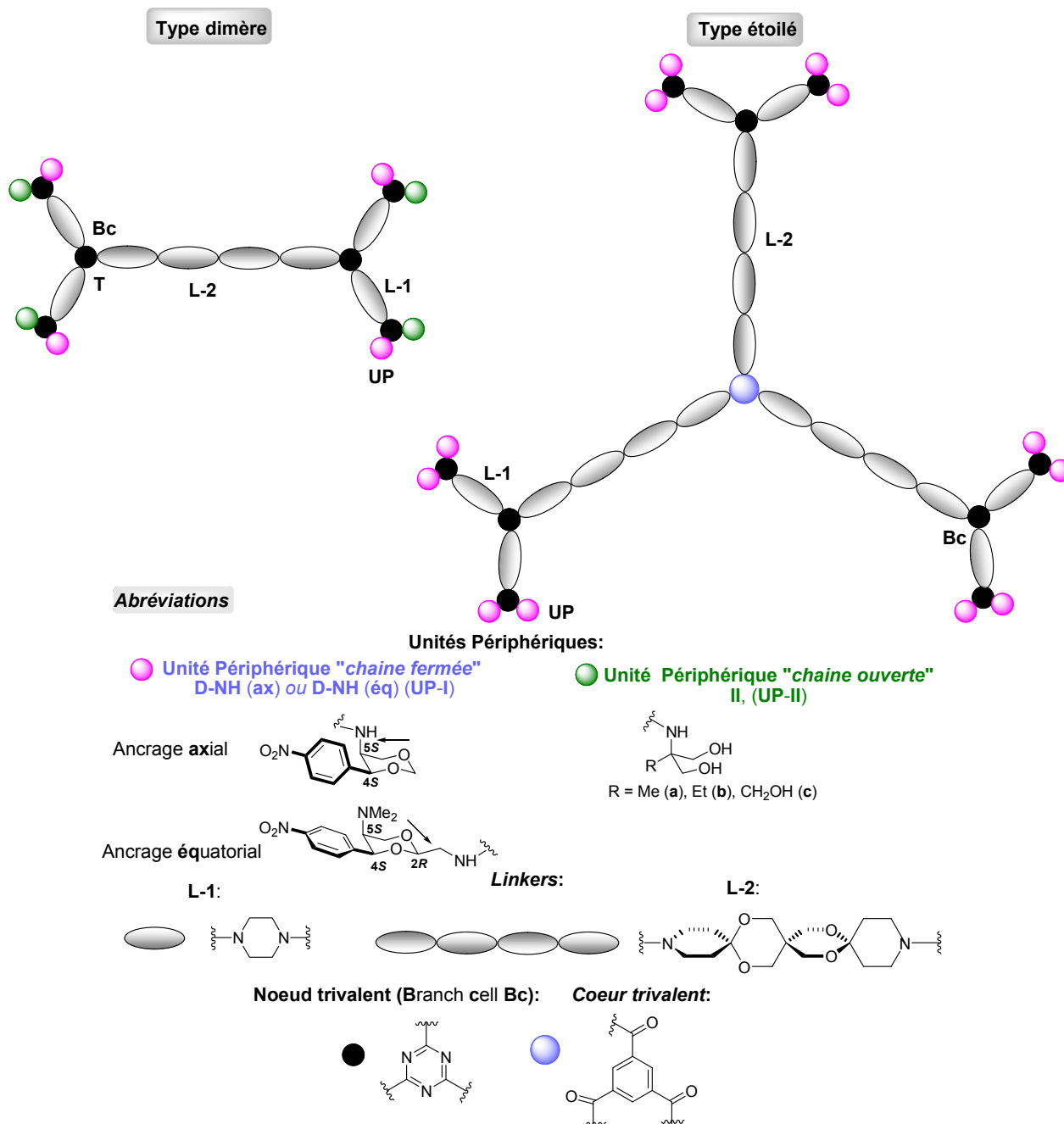


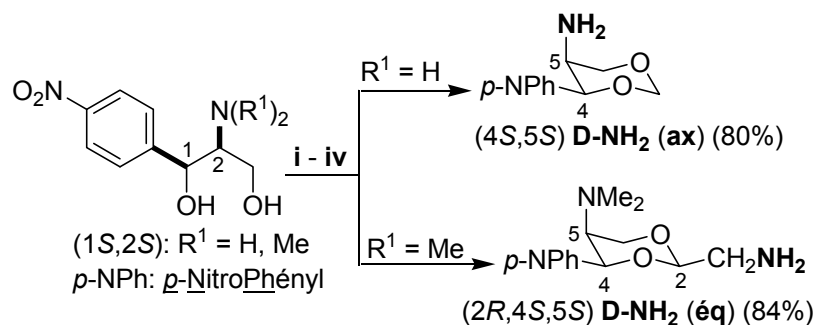
Schéma 14

Notre but est la synthèse itérative de nouvelles mélatamines dendritiques (dimériques G-1 ou étoilées G-2) *N*-substituées (**Schéma 14**). Les structures envisagées présenteront:

- des groupes périphériques énantiopurs du type amino-1,3-dioxanes; considérés comme des unités "*chaîne fermée*" (hydrophobe)
- des groupes périphériques de type 2-aminopropan-1,3-diol substitué en C-2 (sérinols **A-C**) considérés comme des unités "*chaîne ouverte*" (hydrophile)

Les structures cibles sont des dendrimères dimériques G-1 où étoilés G-2 accessibles par voie convergente (aminolyses successives sur le chlorure de cyanuryle) à partir des Unités Périphériques (**UP-I**, **-II**) sérinologiques.

Les unités "*chaîne fermée*" **UP-I** constituées d'amino-1,3-dioxanes énantiopures [**D-NH (ax)**, **D-NH (éq)**] obtenus par notre méthodologie originale "l'acétalisation sulphurique" du *p*-nitrophénylsérinol (**Schéma 15**).^{29b}



Clé

- 10 éq. H_2SO_4 (c 96%) / 0°C;
- 1 éq. H_2CO / 0°C [\rightarrow **D-NH₂ (ax)**] ou 1 éq. $H_2N-CH_2-CH(OR^2)$ ($R^2 = Me, Et$) [\rightarrow **D-NH₂ (éq)**];
- 0°C \rightarrow t.a. / 24 h.;
- aq. NH_3 (c 25%) / 0°C / pH=9

Schéma 15

Les composés amino-1,3-dioxaniques **D-NH (ax)** et **D-NH (éq)** sont des structures anacomériques, et parfaitement stables du point de vue configurationnel. Leur équilibre conformationnel est totalement déplacé vers les conformères présentant en position C-4 équatoriale le cycle *p*-nitrophényle. Cette conformation est due à l'enthalpie libre conformationnelle ($\sim 11,93 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) beaucoup plus élevée par rapport au groupe primaire amino libre ($5.15\text{-}7.10 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) ou le groupe *N,N*-diméthylamino ($6.40\text{-}8.80 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), en position C-5.^{31,32} Ensuite, pour **D-NH₂ (ax)**, le groupe amino en C-5 se trouve dans une position rigide, axiale, flanquée par le cycle aromatique en C-4. Ceci conduit à une réactivité nucléophile relativement faible, mais sélective sur les atomes de chlore *s*-triaziniques.^{29e} Le groupe *p*-nitrophényle en position C-4 a une disposition rotationnelle bisectionnelle en présence d'un groupe amino axial mais orthogonale en présence d'un groupe volumineux NMe_2 axial.

Le rôle des "*chaînes fermées*" consiste à générer une ambiance stérique modulable selon le type d'amino-ancrage sur la *s*-triazine, *axial* (**D-ax**) ou *équatorial* (**D-éq**).

Les unités "*chaîne ouverte*" (**II**, e.g. **UP-II**) sont les sérinols substitués en C-2 (**A** \rightarrow **a**, **B** \rightarrow **b**, **C** \rightarrow **c**, **Schéma 6**). Le rôle des unités "*chaîne ouverte*" peut être considéré comme chélatant et solvatant, intra- ou intermoléculaire, mais également de rendre le dendrimère hydrophile.

Le premier *linker* envisagé, la pipérazine (**L-1**), est largement utilisé dans la synthèse des mélamines dendritiques.²⁵

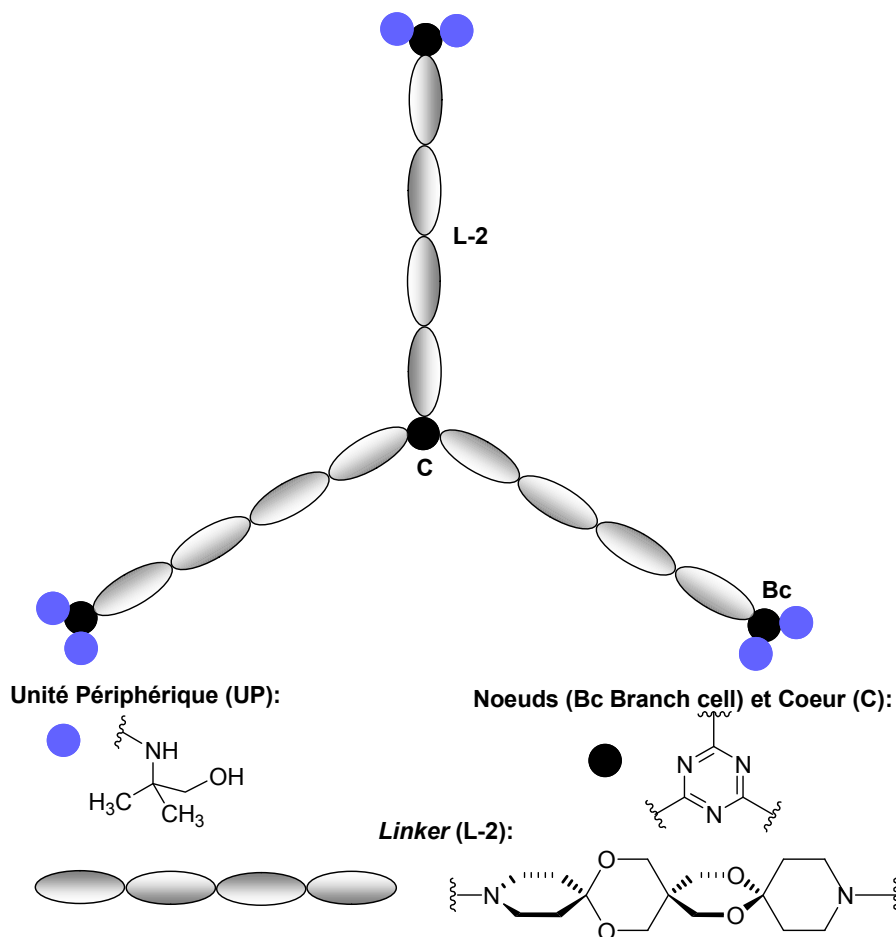
Le deuxième *linker* (**L-2**) 7,11,18,21-tétraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosane "trispirane",³³ aura le rôle d'exacerber la chiralité de l'ensemble du squelette dendritique, de façon configurationnelle et conformationnelle. Nous notons qu'il n'est pas mentionné, à notre

connaissance, de référence dans la littérature concernant le rôle de cette diamine trispiranique comme *linker* dans la chimie dendritique.

Les nœuds (**Bc Branch cells**) envisagés sont la *s*-triazine alors que le cœur (**C**) peut être soit la *s*-triazine soit le 1,3,5-tricarbonylbenzène (reste de l'acide trimésinique).

III.1.2. Dendrimères modèles (O-1-2)

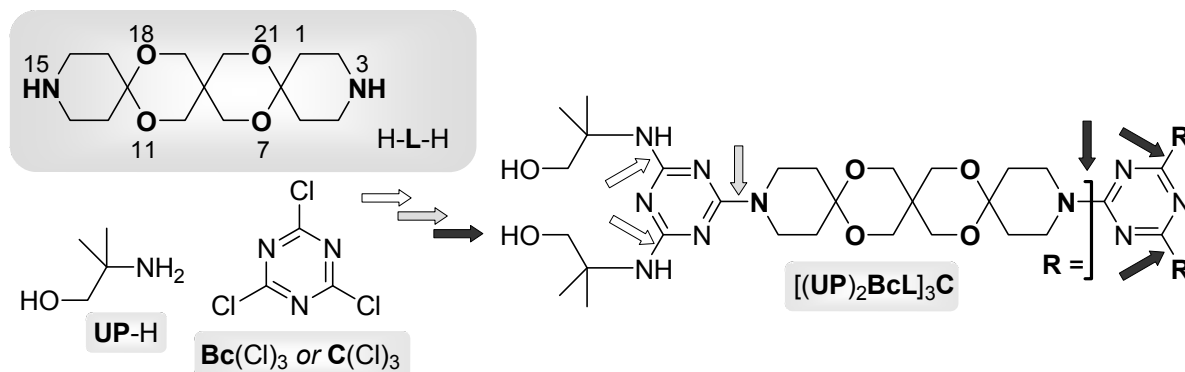
Afin de mettre au point et d'optimiser nos synthèses, nous avons pourtant envisagé de tester notre stratégie sur un modèle plus simple du point de vue structural (**Schéma 16**).



IV.1. Synthèse et analyses structurales de dendrimères modèles

IV.1.1. Préparation de dendrimères modèles

Notre groupe a récemment décrit, l'utilisation des motifs (di)azacyclohexane comme *linkers* ou unités périphériques monospiraniques dans l'élaboration des mélamines dendritiques (Section II.2.3.2., **Schéma 12**).^{29a,29d,34} Par analogie avec ces travaux nous avons envisagé de trouver des *linkers* additionnels et nous nous sommes intéressés aux 7,11,18,21-tétraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosane (H-L-H) "*trispirane*" pour jouer ce rôle dans la synthèse exploratoire d'une mélamine dendritique G-1 (**Schéma 17**).

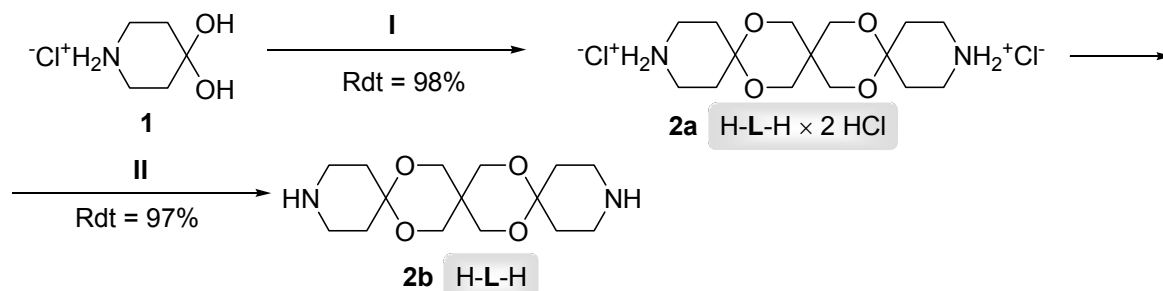


Abréviations: UP (Unité Périphérique); L (Linker); Bc (Branch cell, Noeuds:); C (Coeur)

Schéma 17

La molécule cible, [(UP)₂BcL]₃C, a été obtenue en trois étapes par l'amination sélective du chlorure de cyanuryle. Il est à noter qu'un seul brevet décrit la synthèse du nucléophile diaminé (H-L-H), utilisé comme intermédiaire clé pour l'obtention de sels quaternaires d'énamines, ayant des propriétés myorelaxantes.³³

Le *linker* trispiranique a été préparé en deux étapes à partir du chlorhydrate de la pipéridone "hydratée" **1** (**Schéma 18**).



Clé

I: 0.49 éq. C(CH₂OH)₄ toluène / APTS / reflux Dean-Stark trappe / 12 h

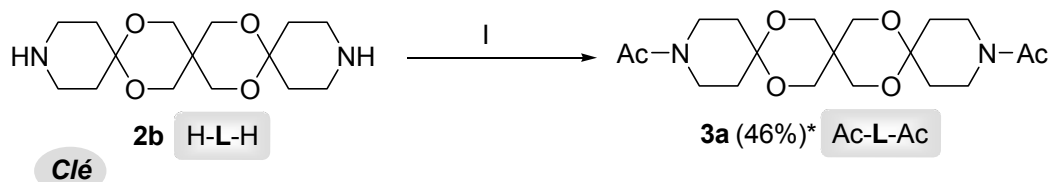
II: 5 éq. KOH / THF aq. (4% H₂O) 30 min. / t.a.

Schéma 18

Le double cycloacétalisation entre le pentaérythritol et la cétone masquée **1** a fourni le trispirane **2b**, *via* son intermédiaire **2a**, avec un très bon rendement global (95%), par rapport à littérature³³ (56%). La synthèse de **2b** a été considérablement améliorée par rapport aux données de la littérature. Nous notons que les conditions expérimentales rapportées par Wessig et coll.⁵ nécessitent de solubiliser les partenaires de la réaction, pour que celle-ci conduise à des bons rendements. Cette solubilisation est particulièrement importante si un solvant aromatique est utilisé pour faire réagir le pentaérythritol avec des composés carbonylés. Dans notre cas, la préparation de **2a** été effectuée dans un milieu réactionnel en permanence sous forme de suspension visqueuse (*p.e.* toluène: 110.6 °C; *p.f.* **1**: 96-98 °C). La diamine **2b** est une base suffisamment forte, peu soluble dans l'eau (1,67%, pH ~ 10,3 solution 0.056M),

est nécessaire pour la libérer un traitement avec KOH, plus efficace que NaOH.³³ De ce fait, le produit **2b** a été généré rapidement, à partir de **2a** dans de conditions douces. Comme dans le cas plus simple, celui de la 4,4'-bipipéridine,³⁵ le *linker* **2b** se carbonate lentement lorsqu'il est stocké.

Comme la préparation de **2b** est rapide et efficace, nous avons décidé d'explorer sa *N*-(mono)fonctionnalisation. Ainsi, nous avons préparé le diamide **3a** par *N*-acétylation (**Schéma 19**).



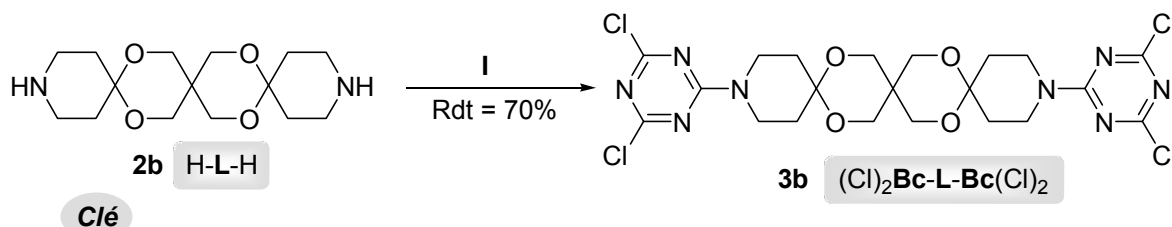
I: 1 éq. Ac₂O / 1 éq. Py / CHCl₃ / -15°C / 5 h

* conversion partielle de **2b** → **3a**

Schéma 19

La synthèse a été effectuée avec des quantités équimolaires d'anhydride acétique et **2b** sous conditions douces. La réaction est suivie par CCM qui a montré que le mélange réactionnel est constitué, presque exclusivement, de diamide **3a** et de produit de départ **2b**. Nous avons conclu que la forme mono-*N*-acétylée de **2b** (non représentée dans le **Schéma 19**) était beaucoup plus réactive que **2b** lui-même. Après cinq heures de contact, nous observons une dégradation du milieu réactionnel et l'apparition de nombreux produits secondaires, formés probablement par coupure des cycles spiro-acétaliques. Suite à ces résultats, le traitement de **2b** avec deux équivalents d'anhydride acétique n'a pas été tenté.

Nous avons également effectué la synthèse d'un dimère le 2,4-dichloro-6-amino-*s*-triazine *N*-substitué **3b** (**Schéma 20**), structure correspondant à la partie centrale des dendrimères cibles (Section III.1.1., **Schéma 14**).



I: 2 éq. C₃N₃Cl₃ / 2 éq. K₂CO₃ / CHCl₃ / (-15°C), 2h. / t.a., 48 h.

Schéma 20

Le composé **3b** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 70%. Les 30% de perte peuvent s'expliquer, par la rétention du composé **3b** sur gel de silice, au cours de sa purification par chromatographie sur colonne. D'autre part, dès 1999, Henkin et coll.³⁶ indiquent que l'utilisation d'un motif pipéridinique comme premier amino-nucléophile sur le chlorure de cyanuryle n'est pas recommandée dans un cas chémosélectif. Plus tard, Simanek et coll. ont confirmé cette observation négative par l'élaboration des "mappes de réactivités relatives"^{25f,26} énumérant une multitude de diamino-nucléophiles susceptibles d'être utilisés avec le chlorure de cyanuryle. Toutefois, dans notre cas, la propreté de la réaction, la chimiosélective et sa totalité peuvent s'expliquer par l'utilisation d'un excès d'électrophile.

Ensuite, nous avons obtenu le dendron spiranique G-0 **5** (**Schéma 21**) par notre savoir faire,^{29a,29d,34,37} concernant la chemosélectivité élevée (95%) et le bon rendement (85%) du mono-attachement de la pipérazine sur la chlorodiamino-*s*-triazine **4**.

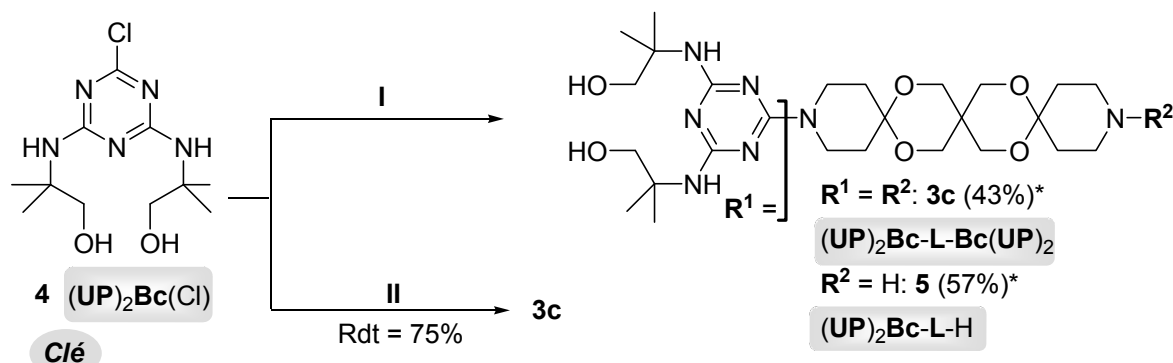


Schéma 21

La synthèse et la stéréochimie du composé **4** ont été rapportées récemment par notre groupe.³⁴ Suivant le même protocole, *i.e.* cinq portions de **4** ajoutées à un excès molaire de 400% de **2b**, nous avons observé l'amination complète en 2 h. / portion, au reflux, dans le THF. Toutefois, pendant toute la manipulation un mélange de trois composés, **2b** + **3c** + **5**, a été détecté par CCM. Nous avons conclu que l'effet transannulaire de la pipérazine, favorisant sa mono-*N*-substitution, remarquée par Lai et coll.,³⁸ ne s'appliquait pas dans le cas de **2b**. En plus, la séparation du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne de gel, y compris de silice partiellement désactivée, n'a pas été efficace à cause du grand excès de **2b**. Vu les problèmes de récupération, le rapport molaire entre les produits **5** : **3c** ~ 2,6: 1, n'a pas justifié l'excès initial de **2b**. Nous avons donc diminué cet excès, sans affecter la chimiosélectivité, jusqu'à un rapport molaire initial **4** : **2b** plus pratique, 1: 2,5. En revanche, jusqu'à 95% de la quantité de produit de départ non réagi **2b** peut être récupéré. Par ensemble, depuis que la synthèse alternative de **3c** a eu lieu dans des conditions plus dures, nous avons considéré notre stratégie orientée vers le **5** comme justifiée.

Le composé **5** a été mis en réaction avec le chlorure de cyanuryle, conduisant pour la première fois, à une structure dendritique étoilée **6**, présentant trois bras trispiraniques (**Schéma 22**).

Le triple ancrage de **5** sur le chlorure de cyanuryle a requis une augmentation progressive des conditions thermiques, due probablement, à la solvataion de notre nucléophile **5** dans le THF puis dans le 1,4-dioxane. Le dendrimère original **6** a été isolé avec un rendement satisfaisant de 55% après purification sur colonne de gel de silice.

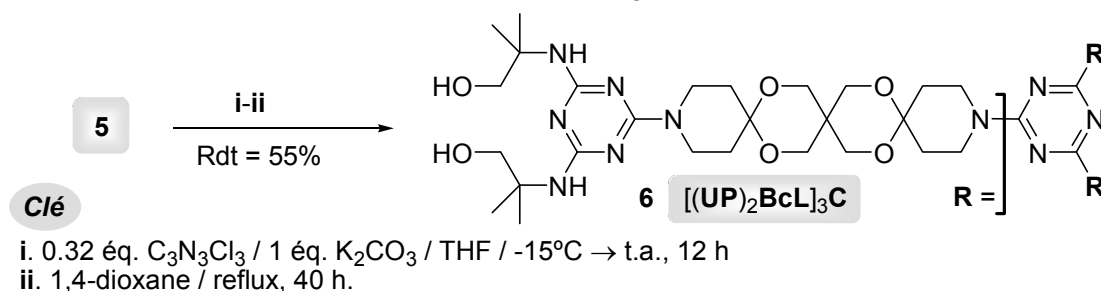


Schéma 22

IV.1.2. L'analyse stéréochimique de composés modèles

IV.1.2.1. Nos approches

IV.1.2.1.1. La chiralité d'un atome de carbone spiranique C(a)₄ contenant quatre ligands identiques

Selon Dodziuk et coll.³⁹ la chiralité spiranique est particulière, notamment en raison de la présence d'un carbone quaternaire portant quatre ligands identiques "a", *i.e.* C(a)₄. A partir de cette observation, nous proposons désormais le développement d'un nouveau modèle illustré dans le **Schéma 24**, dans le cas "classique" de spiro[5.5]undécane.

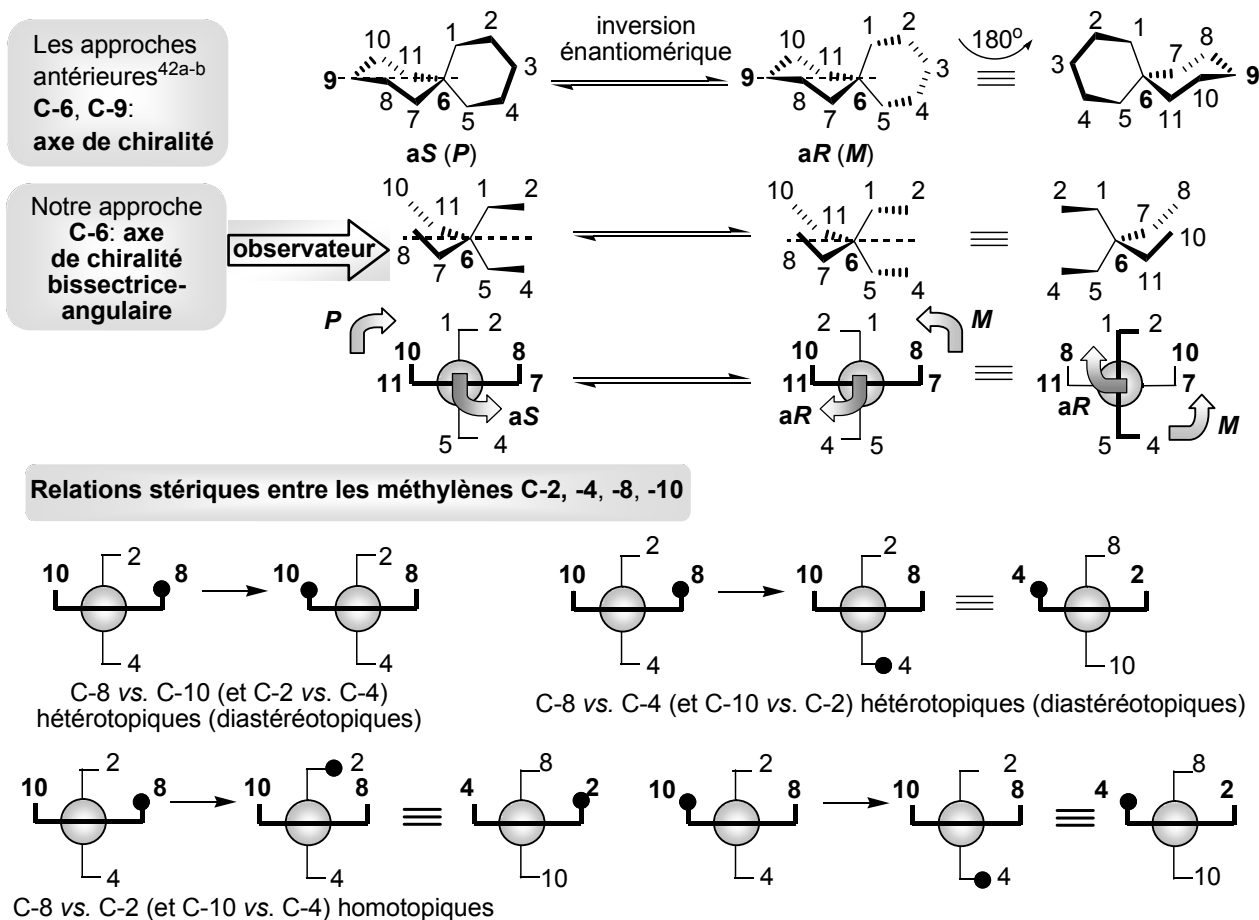






Schéma 24

Le carbone spiranique C-6 est tétracoordiné par quatre ligands homomorphiques, C(-CH₂-CH₂)₄, mais, en raison de la conformation chaise des cycles cyclohexaniques, ils ne sont pas orientés d'une manière aléatoire. Ainsi, nous avons:

- i. *En raison de l'hybridation sp³ du C-6*, les deux plans, déterminés par les atomes C-5, -6, -1 vs. C-7, -6, -11, sont perpendiculaires. Un axe, bien défini du point de vue mathématique, contenant l'atome de carbone C-6, est la bissectrice commune pour les deux angles de liaison C(5)-C(6)-C(1) et C(7)-C(6)-C(11), *i.e.* bissectrice-angulaire.
- ii. *En raison de la conformation chaise des cycles cyclohexaniques*, les méthylènes C-2, 4 ont une orientation parallèle mais dans une direction perpendiculaire par rapport aux méthylènes C-8, 10 et *vice versa*. Pour cette raison, l'axe bissectrice-angulaire devient un élément de chiralité.

Même si ces deux conditions stériques sont également responsables pour l'asymétrie de l'unité entière C(-CH₂-CH₂)₄, nous considérons cet arrangement comme un *carbone spiranique chiral*. A proprement parler, le modèle que nous proposons (**Schéma 24**) n'est pas une projection de Newman authentique, mais est inspiré de la règle sectorielle bien connue de l'octant.⁴⁴ En effet, les méthylènes C-1, -5, -7 et -11 n'apportent aucune contribution à la

définition du sens de la chiralité. Les ligands discriminants sont les deux paires de méthylènes, C-2, -4 contre C-8, -10.

Ensuite, pour l'attribution de la chiralité du carbone spiranique C-6, nous avons utilisé les descripteurs *aR* et *aS* (**Schéma 24**). Par contre, si l'on utilise les descripteurs hélicoïdaux, *M* ou *P*, la règle est encore plus intuitive: il est facile d'observer que les projections des liaisons reliant les deux paires des atomes méthylènes, C-2, -4 vs. C-8, -10, sont orientées sous la forme [,] ,  et  (avant, priorité supérieure) ou [,] ,  et  (arrière, priorité inférieure). Si la direction de la projection arrière est tournée de 90° par rapport à celle de l'avant en sens horaire nous avons le descripteur *P* et dans le sens antihoraire, nous avons le descripteur *M*.

IV.1.2.1.2. La chiralité des spiranes à six chaînons autour d'un axe pseudo-allénique

Comme observé par Grosu et coll.,⁴⁰ si le nombre d'atomes de carbone spiraniques est impair, 1, 3 ..., l'inspection des modèles Dreiding révèle que la chiralité axiale existe, même si les ligands de référence dans les positions 3 et 9 (**Schéma 23**, $n = 2$) sont homomorphiques, par exemple $a \equiv b$ ($= H$) (**Schéma 24**). Nous avons réalisé une approche plus nuancée de façon intuitive sur un spiro[5.5]undécane comportant dans les positions 3 et 9 des ligands homomorphiques géminés $a \equiv b$, (**Schéma 25**).

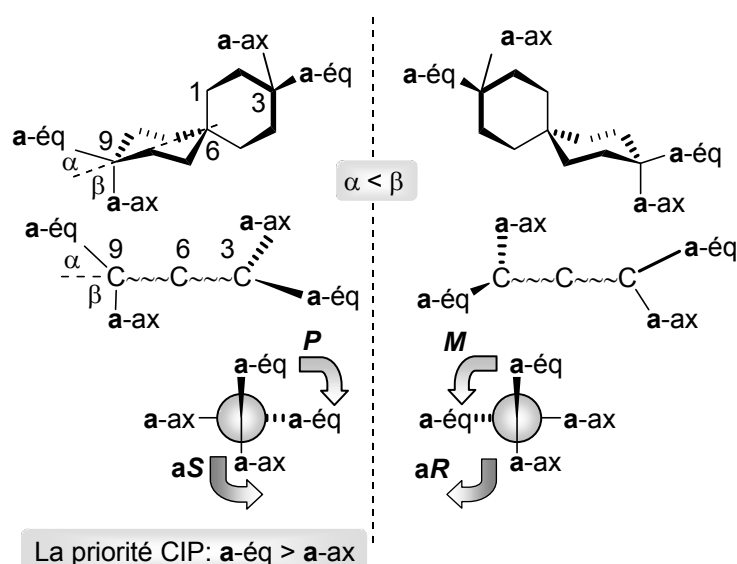


Schéma 25

Les ligands *a*-eq et *a*-ax sont diastéréotopiques, par conséquent, du point de vue stérique non-équivalents. L'axe médian C(9)~C(6)~C(3) n'est pas une axe bissectrice pour les angles de liaison *a*(eq)-C(9)-*a*(ax) et *a*(eq)-C(3)-*a*(ax), *i.e.* $\alpha > \beta$.

Les deux paires de ligands *a*-eq et *a*-ax en positions C(3) et C(9) étant situés dans des plans perpendiculaires, l'axe médian C(9)~C(6)~C(3) peut être considéré comme un second élément de chiralité que nous avons appelé axe *pseudo*-allénique. Il est symbolisé comme $R^1R^2C\sim(C)_n\sim CR^1R^2$ (R^1 : *a*-ax, R^2 : *a*-eq, $n = 1$). Dans la terminologie que nous proposons, le terme "*pseudo*" se réfère à l'arrangement non linéaire des atomes C(3)~C(6)~C(9), symbolisé par "~", et le terme "*allénique*" se réfère à l'arrangement perpendiculaire des deux paires de ligands dans les centres prochiraux C-3 et C-9.

En adoptant la priorité CIP $R^1 = a\text{-eq} > R^2 = a\text{-ax}$, une description stéréochimique supplémentaire est possible (**Schéma 25**). Dans le cas de spiro[5.5]undécane, cette description

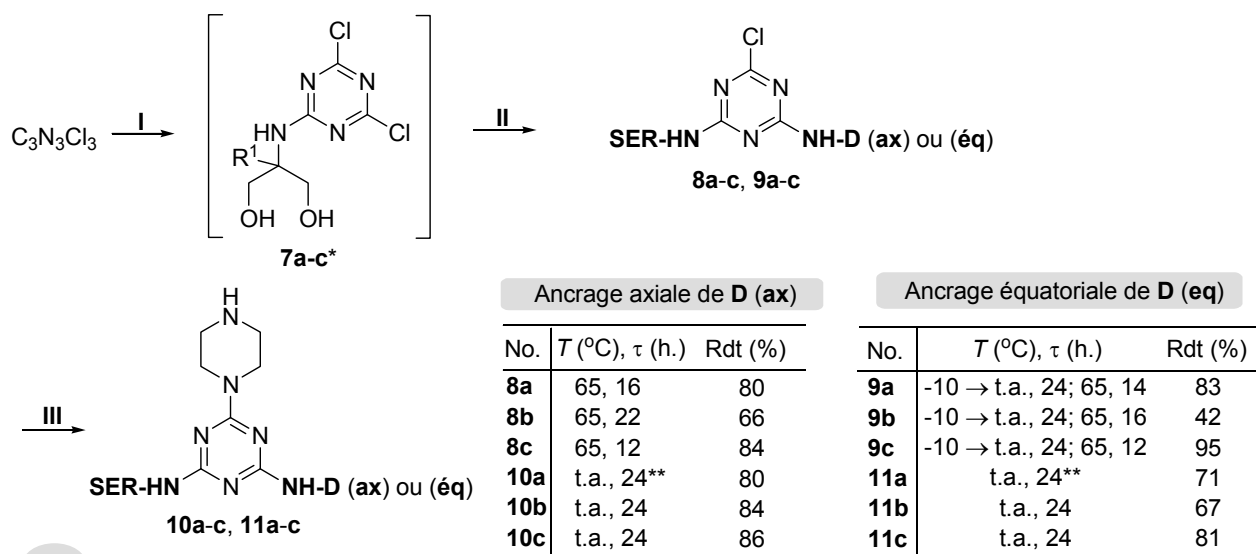
est (**P**, **aS**) R^1R^2 -(**P**, **aS**)- R^1R^2 vs (**M**, **aR**) R^1R^2 -(**M**, **aR**)- R^1R^2 (les descripteurs de l'axe *pseudo*-allénique sont représentés en gras).

En fait, il faut observer que pour un sens établi de la chiralité du carbone spiranique C(-CH₂-CH₂)₄ (**Schéma 24**), celui de l'axe *pseudo*-allénique en résulte implicitement et *vice-versa*. Comme nous le montrerons, ci après cette double désignation est limitée seulement pour les monospiranes à six chaînons (n = 1).

IV.2. Synthèse et étude structurale des nouvelles amino-s-triazines: les dendrons G-0

IV.2.1. Synthèses

La synthèse des amino-s-triazines *N*-substituées comportant les sérinols C-substitués et les amino-1,3-dioxanes **D-NH** (**ax**) ou **D-NH** (**éq**) est présentée dans la **Schéma 32**.



Clé

I: 1 éq. **SER-NH₂** (**a-c**) / 1 éq. K₂CO₃ / THF / 0°C → t.a. / 24 h

II: 1 éq. **D-NH₂** (**ax** ou **éq**) / 1 éq. K₂CO₃ / THF / T (°C) / τ (h.)

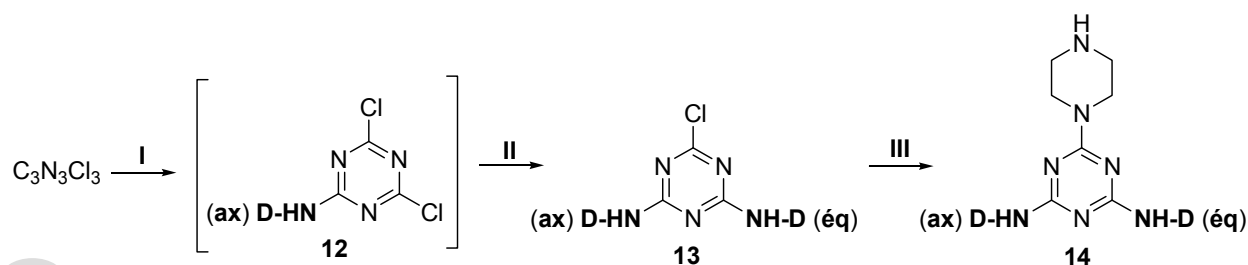
III: 4 éq. pipérazine / 1 éq. K₂CO₃ / THF / t.a. / τ (h.)

*pas isolés; pour la caractérisation complète de ces intermédiaires, voir Ref.^{29d}

5×0.2 éq. **8a-c ou **9a-c** ajoutés en portions chaque 2 h.; la fin de réaction a requis 14 h supplémentaires.

Schéma 32

Nous avons également préparé les amino-s-triazines *N*-substituées comportant les deux ligands amino-1,3-dioxaniques **D-NH** (**ax**) et **D-NH** (**éq**) (**Schéma 31** et **Schéma 33**).



Clé

I: 1 éq. **D-NH** (**ax**) / 1 éq. K₂CO₃ / CHCl₃ / -5°C → t.a. / 24 h

II: 1 éq. **D-NH₂** (**éq**) / 1 éq. K₂CO₃ / CHCl₃ / T (°C) / τ (h.)

III: 4 éq. pipérazine / 1 éq. K₂CO₃ / THF / t.a. / τ (h.)

*pas isolés; pour la caractérisation complète de ces intermédiaires, voir Ref.^{29d}

5×0.2 éq. **13 ajoutés en portions chaque 2 h.; la fin de réaction a requis 14 h supplémentaires.

Schéma 33

No.	T (°C), τ (h.)	Rdt (%)
13	t.a., 48; 62, 8	78
14	t.a., 24**	85

Afin d'accéder aux chlorodiamino-*s*-triazines **8** et **9**, nous avons dû optimiser le protocole réactionnel. Pour cela, nous avons utilisé comme premier amino-nucléophile vis à vis de chlorure de cyanuryle, les sérinols C-2-substitués, **SER-NH₂** (**a-c**) (étape I). Puis dans une deuxième étape de la synthèse "*one-pot*" nous avons fait réagir **D-NH₂** (**ax** ou **éq**) (étape II). Cette procédure a été utilisée car dans la série **8**, l'emploi inversé des réactifs sérinologiques a donné des rendements plus faibles, par exemple, dans le cas du composé **8c** les rendements respectifs sont de 84% (**Schéma 32**) et 55%.

Nous notons que, dans la série **9**, les résultats antérieurs obtenus par notre groupe^{29e} ont montré, l'interaction (non)-sélective entre les quantités équimolaires de chlorure de cyanuryle et l'amino-1,3-dioxane **D-NH₂** (**éq**): oligomérisations conduisant aux *N*-déméthylations en C-5 avec des rendements faibles concernant l'ancrage équatorial.^{29e} Par ailleurs, il est connu dans la littérature⁶⁷ que ce type d'interaction nucléophile est non-sélective et de plus difficile de maîtriser. Ainsi, notre seule option était, encore une fois, d'utiliser les **SER-NH₂** (**a-c**) comme premiers nucléophiles, suivi par **D-NH₂** (**éq**).

Dans ce dernier contexte, on peut observer que les conditions sont plus douces dans la synthèse de composés **9a-c** vs. **8a-c**. Nous nous sommes inspirés du récent article de Kolesinska et coll.⁶⁷ⁱ qui démontre la réactivité élevée, même à température ambiante, des composés mois π -déficitaires que nos 2,4-dichloro-6-amino-*s*-triazines *N*-substituées **8a-c** vis-à-vis des amines tertiaires élaborées. Pourtant, dans notre cas, l'évolution propre et sélective des aminations **8a-c** \rightarrow **9a-c**, peut s'expliquer plutôt par l'environnement stérique encombré du groupement diméthylamino axiale en position C-5 dans **D-NH₂** (**éq**).

La chlorodiamino-*s*-triazine **13** (**Schéma 33**) a été obtenue de la même manière en utilisant, en tandem, les unités "*chaîne fermées*" amino-1,3-dioxaniques énantiopures **D-NH₂** (**ax**) et **D-NH₂** (**éq**) toujours par une stratégie "*one pot*". La première aminolyse consiste dans un "*ancrage axial*" de l'amino-1,3-dioxane **D-NH₂** (**ax**) puis le deuxième nucléophile, l'amino-1,3-dioxane **D-NH₂** (**éq**) a été mis en réaction ("*ancrage équatorial*"). L'attachement chemosélective du troisième nucléophile, la pipérazine, a été réalisé selon notre procédure antérieurement décrite:^{9a,29d} l'addition, en portions, à température ambiante, des chlorodiamino-*s*-triazines **8a-c**, **9a-c** et **13** à un excès molaire de 400% pipérazine. Les mélamines **10a-c**, **11a-c** et **14** ont été purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice partiellement désactivée. Aucun produit dimérique a été détecté. Ce résultat est du, probablement, à l'effet transannulaire de la pipérazine favorisant la mono-*N*-substitution comme nous l'avons décrit dans le cas de la mélamine trispiranique **5** (**Schéma 21**, Section IV.1.1.).

IV.3. Synthèse de nouvelles mélamines dendritiques, dimériques G-1 ou étoilées G-2, *N*-substituées non-symétriques

IV.3.1. Synthèse des dendrons G-1 chlorés

La synthèse, par *couplage angulaire* sur la *s*-triazine, des chlorodendrons G-1 **15a-c**, **16a-c** et **17** comportant les sérinols C-substitués et / ou les amino-1,3-dioxanes **D-NH** (**ax**), **D-NH** (**éq**) est présentée dans le **Schéma 36**.

Afin de préparer les dendrons G-1 **15a-c**, **16a-c**, nous avons effectué la double amination sur le chlorure de cyanuryle par les aminonucléophiles **10a-c**, **11a-c** préparés précédemment (**Schéma 32**, Section IV.2.1.). A notre connaissance, de tels exemples ne sont pas connus dans la littérature. On note, cependant avoir exploité à cet effet, les résultats antérieurs obtenus par

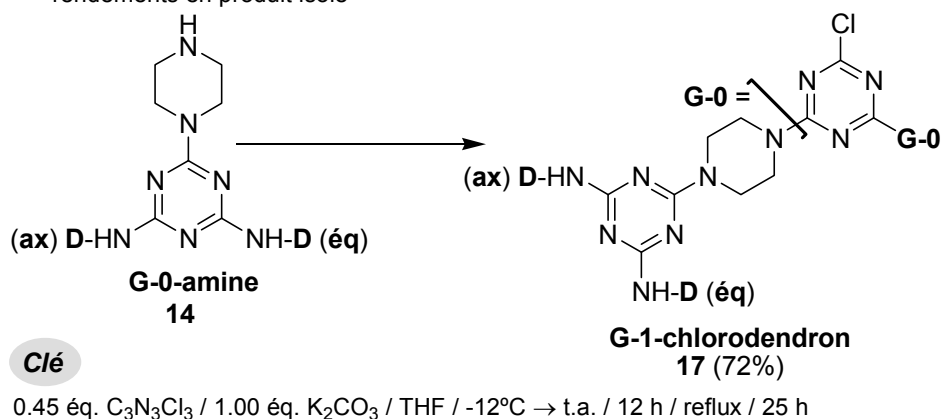
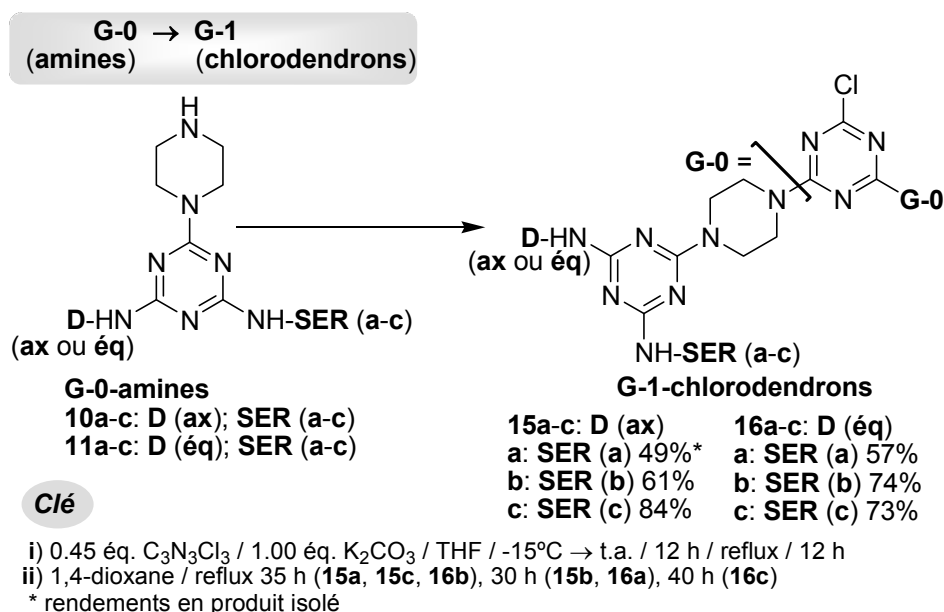


Schéma 36

notre groupe, particulièrement ceux de Fazekas^{29e} [ancrage symétrique D (ax) ou D (éq)] et Pintea^{29d} (ancrage symétrique des Sérinols (a-c)).

Les dimérisations ont nécessité d'adapter les conditions de réaction pour trouver une méthodologie générale pour tous les substrats, temps de réaction et température. Ainsi, les réactions ont été initiées à basse température dans le THF, puis à température ambiante, se terminant au reflux dans le 1,4-dioxane. Cette stratégie de synthèse est motivée par la possibilité de faire intervenir les groupes hydroxyles comme O-nucléophiles concurrentiels⁶⁸ et, dans la série 11a-c, la possibilité de N-déméthylation du N-ligand D (éq), précédemment discutée (Section IV.2.1.). Les réactions ont été suivies par CCM. Dans le THF, même à reflux, des traces des produits du départ ont été observées. Pour terminer nos réactions nous avons remplacé le THF par le 1,4-dioxane.

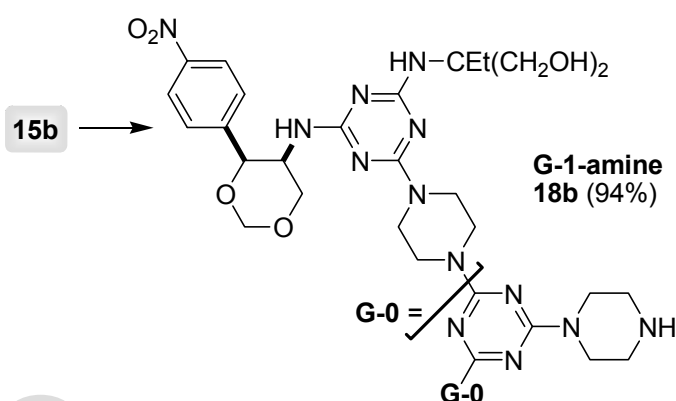
La forte solvatation de nos nucléophiles 10a-c et 11a-c, diminuant ainsi leur réactivité, pourrait constituer une explication plausible pour l'ensemble de ces conditions de réaction. Par ailleurs, cette explication est basée sur les données structurales discutées dans la Section IV.2.2.2.

Les dendrons G-1 chlorés sont obtenus avec des rendements variant de 49 à 84% après purification. On note que les meilleurs résultats ont été obtenus dans la série "c", les dérivés de TRIS, quelque soit le partenaire D, (ax) ou (éq). Les composés 15a-c et 16a-c ont été séparés et purifiés par chromatographie sur gel de silice suivie d'une trituration dans un mélange THF – Et₂O à -18 C. En dehors des problèmes habituels de ces manipulations, nous notons que, pour

la séparation du composé **16c** un éluant plus polaire est nécessaire : toluène / méthanol (2.0 : 1.0). Cet éluant a conduit à une décomposition du produit **16c** par l'hydrolyse du cycle amino-1,3-dioxanique. Ainsi, nous avons cherché d'autres systèmes d'éluant et nous avons réussi à isoler et à purifier ce composé sur colonne de gel de silice en utilisant l'acétone / éthanol (1.0 : 1.0). Le dendron G-1 **17** a été obtenu de la même manière, en utilisant l'aminonucléophile **14**, avec un bon rendement après purification sur colonne de gel de silice (mélange ternaire d'éluant toluène : éthanol : éther diéthylique 3.0 : 1.0 : 1.5).

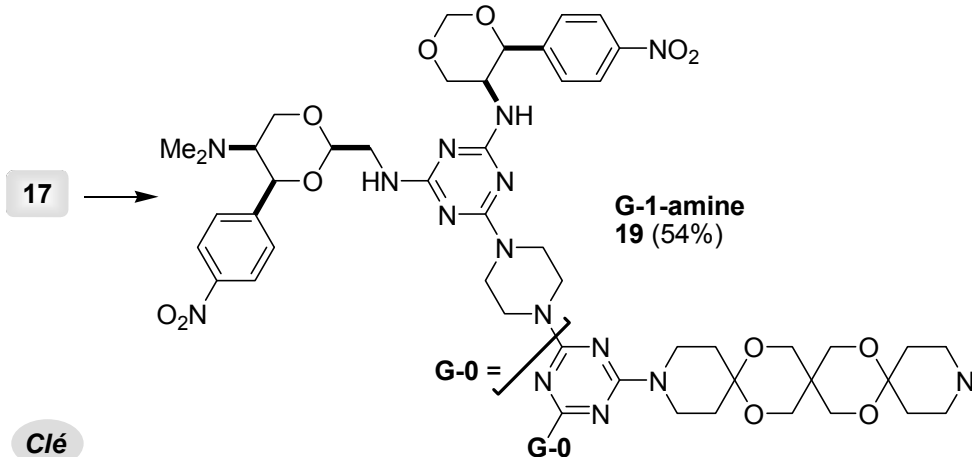
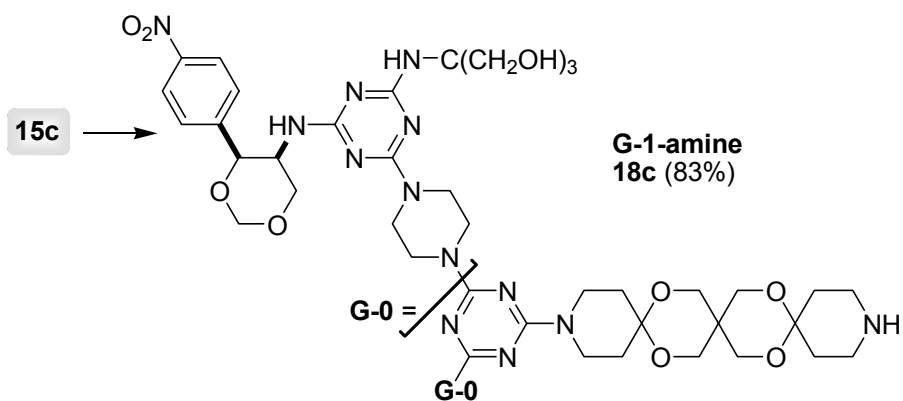
IV.3.2. Synthèse des dendrons G-1 aminés

G-1 → G-1
(chlorodendrons) (amines)



Clé

4.0 éq. pipérazine / 1.0 éq K₂CO₃ / 5×0.2 éq. / 5×2 h / THF/ reflux



Clé

4.0 éq. diamine **2b** / 1.0 éq K₂CO₃ / 5×0.2 éq. **15c** (ou **17**) / 5×2 h / 1,4-dioxane / reflux

Schéma 37

A ce stade de notre travail, nous avons envisagé d'effectuer la mono-substitution nucléophile sur le *linker* trispiranique **2b** (**Schéma 18**, Section IV.1.1.) selon la synthèse du composé modèle **5** (**Schéma 21**, Section IV.1.1.). Nous avons alors choisi les chlorodendrons G-1 **15c** et **17** (**Schéma 36**). Nous avons également tenté la mono-substitution nucléophile sur la pipérazine avec le chlorodendron G-1 **15b**. Ainsi, les préparations des amines G-1 **18b-c** et **19** (**Schéma 37**), obtenues par l'amination chémosélective des chlorodendrons G-1 **15b-c** et **17** peuvent être considérées comme des expériences "test".

Pour la préparation du **18b** nous avons travaillé de la même manière, comme dans le cas des dendrons G-0 chlorés (**Schéma 32**, Section IV.2.1.) en utilisant un excès molaire de 400% pipérazine. Le produit a été obtenu avec un excellent rendement de 94% après purification sur colonne avec un gel partiellement désactivé (NH₃ aq. 25%).

Nous avons ensuite fixé le deuxième *linker* trispiranique de façon sélective sur les dendrons **15c** et **17**.

A cet effet, nous avons appliqué un "principe classique" de la synthèse itérative par voie convergente⁶⁹ à savoir plus le processus avance, plus la quantité de l'unité à fixer sur le dendron baisse. De ce fait (**Schéma 37**), de manière différente par rapport à la préparation du dendron G-0 **5** "modèle" (**Schéma 21**) nous avons utilisé un excès molaire de 400% de diamine trispiranique **2b**. A cet excès, les chlorodendrons **15c** et **17** ont été ajoutés en portions (**Schéma 37**). La chémosélectivité nous est apparue comme complète même si certaines traces d'impuretés ont été normalement observées par CCM. Le rendement moyen obtenu dans le cas du composé **19** peut s'expliquer par sa basicité plus grande en comparaison avec **18c**, donc une rétention meilleure sur colonne avec le gel de silice partiellement désactivé (NH₃ aq. 25%).

IV.3.3. Synthèse des dimères G-1. Faisabilités et échecs

La synthèse de nos composés cibles est présentée dans le **Schéma 38**.

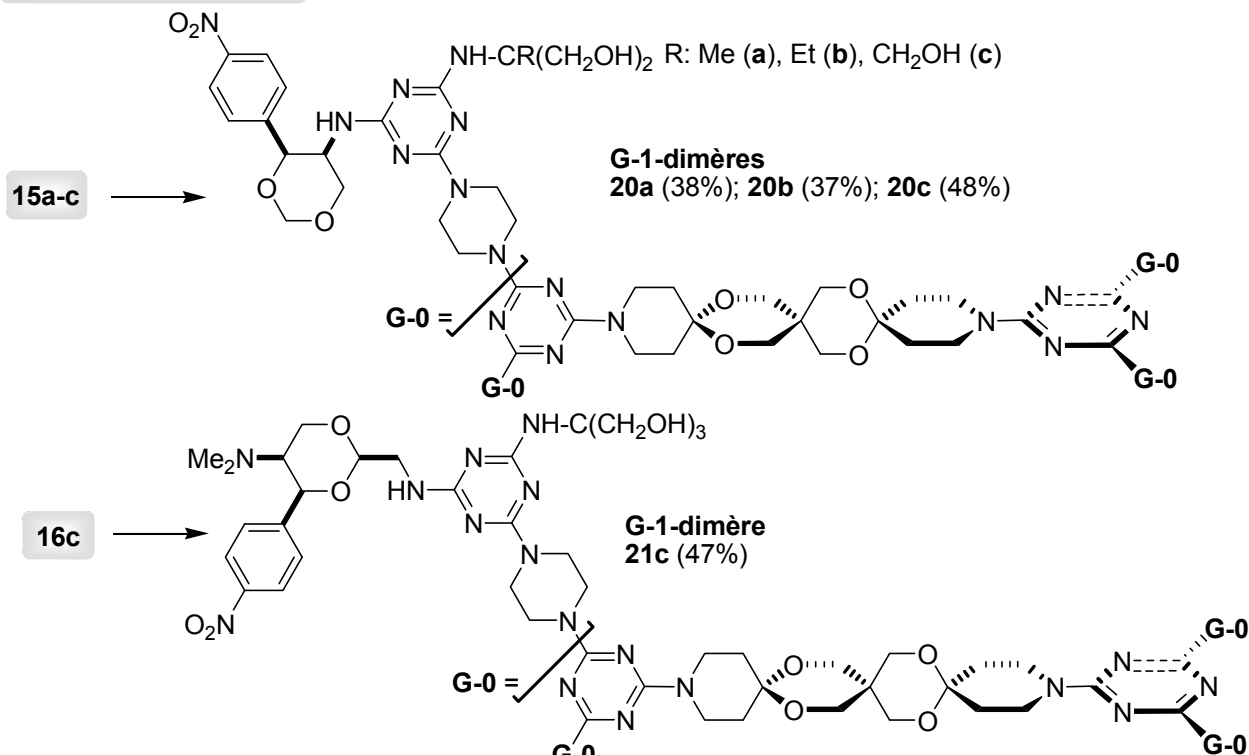
Dans cette étape, nous avons envisagé d'introduire, directement, notre diamine trispiranique **2b** comme le *linker* central pour relier les deux *building-blocks* identiques **15a-c** et **16a-c** (*connexion linéaire*). À notre surprise, une différence nette entre les réactivités de ces deux séries a été observée. Ce type de "couplage dimérisant" s'est avéré réalisable plutôt dans le cas des aminodendrons G-1 **15a-c**, comportant une unité 1,3-aminodioxanique axiale. Les rendements de ces synthèses sont corrects, mais pas optimisés (**20a-c**, 38-48%).

À partir de la série **16a-c**, comportant les *N*-ligands basiques **D** (éq), uniquement dans le cas du chlorodendron G-1 **16c** la dimérisation a eu lieu avec un rendement correct. Pour les analogues G-1 **16a** et **16b**, malheureusement, les produits attendus n'ont pas été obtenus. Nous avons testé différents solvants (1,4-dioxane, DMF), tampons basiques (K₂CO₃, DIPEA), et fait varier les temps de réaction, suivie par CCM. Pour l'instant, nous n'avons observé qu'une décomposition du mélange réactionnel.

Les purifications des dendrimères **20a-c** et **21c** ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice. Du point de vue analytique, cette méthodologie nous a créé pas mal de problèmes:

- l'aspect diffuse des taches CCM en UV ($\lambda = 254$ nm et $\lambda = 365$ nm)
- la nécessité d'une double visualisation (UV ensuite I₂)
- la désactivation contrôlée de la silice avec NH₃ aq dans chaque cas.
- la séparation difficile des taches pour conclure.

G-1 → G-1
(amines) (dimères)



16a, b → ~~X~~ Décomposition du mélange réactionnel

Clé

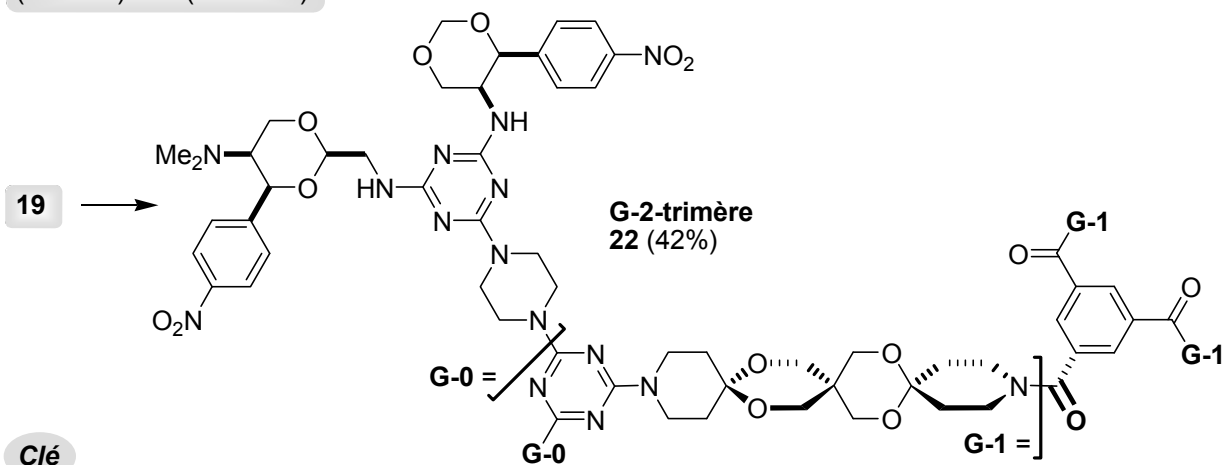
0.48 éq. diamine **2b** / 1.00 éq. K_2CO_3 / 1,4-dioxane / reflux / 40 h

Schéma 38

Dans le cas des composés **20a-b**, la purification a pu être accomplie en utilisant le mélange ternaire dichlorométhane / éthanol / toluène. Un mélange ternaire d'éluion dichlorométhane / éthanol / ammoniacale 25% aq. a été efficace pour les composés **20c** et **21c**.

IV.3.4. Synthèse des mélamines G-2 étoilées

G-1 → G-2
(amines) (trimères)



Clé

0.33 éq benzène-1,3,5-tricarbonyltrichlorure / 1.00 éq. K_2CO_3 / THF / $-15^\circ C \rightarrow t.a.$ / 12 h / $40^\circ C$ / 72 h

Schéma 39

Tout d'abord, en s'inspirant de la synthèse de la mélamine G-1 étoilée "modèle" (**6**, Schéma 22, Section IV.1.1.) nous avons tenté de reproduire ce triple *ancrage angulaire* de

l'amine G-1 **18c** sur le chlorure de cyanuryle. En suivant les mêmes conditions, notre résultat a été négatif. À ce stade de nos recherches, toutes nos tentatives se sont soldées avec des échecs, probablement à cause de la réactivité décroissante de notre électrophile.

Nous avons alors changé la stratégie en choisissant l'amine G-1 **19**, plus basique mais moins polaire, vis à vis d'un électrophile plus réactif, le chlorure de l'acide trimésique.

Le triple ancrage a été effectué sous des conditions thermiques douces. Le nouveau trimère étoilé **22** a été isolé après purification par chromatographie sur colonne avec un rendement de 42%. Nous avons rencontré les mêmes problèmes de synthèse déjà mentionnés dans le cas des dendrimères **20a-c** et **21c**.

IV.4. Analyse structurale des dendrons et dendrimères G-1, G-2

IV.4.2. Les dendrons G-1 chlorés

Les paramètres structuraux à discuter sur ces composés sont les mêmes que ceux des précurseurs G-0 aminés. Ces données sont décrits dans le **Tableau 14**.

Tableau 14: Gradients de Température (GT) NH - 1H RMN, diamètres hydrodynamiques (d_H) selon les coefficients de diffusion (D) et rotations spécifiques ($[\alpha]_D^{20}$) des dendrons G-1 chlorés **15a-c**, **16a-c** et **17**

Composé : les N-ligands	GT ($\times 10^3$, ppb/K)		d_H (nm) ^a	$[\alpha]_D^{20}$
	GT-D-NH (ax ou éq)	GT-SER-NH (a-c)	selon [D ($\mu m^2/s$)] ^b	(0.5%, DMSO) ^c
15a: D (ax), SER (a: Me)	- 4.8	- 3.2; - 1.0	1.23 [177.8]	+ 72.0
16a: D (éq), SER (a: Me)	- 9.3; - 6.1	- 2.9; - 0.8	2.40 [90.8]	+ 185.0
15b: D (ax), SER (b: Et)	- 5.4; - 2.6	- 3.7; - 0.7	1.08 [202.3]	+ 91.0
16b: D (éq), SER (b: Et)	- 9.4; - 5.2; 3.8	- 2.5	2.46 [88.7]	+ 262.0
15c: D (ax), SER (c: TRIS)	- 5.9; - 4.8; -2.5	- 2.3; - 0.4	0.84 [260.0]	+ 18.0
16c: D (éq), SER (c: TRIS)	- 10.9; - 8.9; -5.8; - 4.9	- 2.0	2.55 [85.7]	+ 142.0
17: D (éq), D (ax)	Eq : - 8.5; - 7.7; - 7.0; -6.0 Ax : - 5.2; - 3.5; - 1.4	-	2.23 [98.0]	+ 128.5

^aCalculés selon l'équation de Stokes-Einstein (Section IV.1.2.1.3.1., **Annexe 11**). ^bIssues de les expérience 2D- 1H DOSY RMN en utilisant la même concentration, 5 mM, dans le $[D_6]DMSO$. ^cConcentration maintenue la même dans tous les cas.

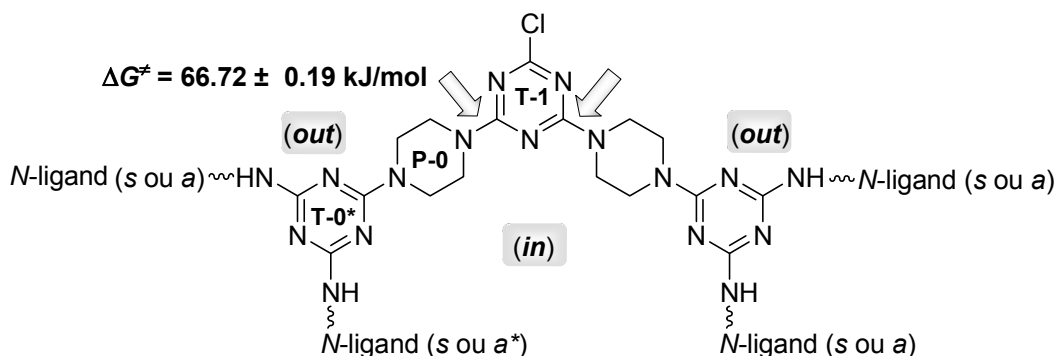
A température ambiante, les dendrons G-1-chlorés se trouvent, tous, dans l'état d'échange lent entre des sites rotationnels inégalement peuplés. Par chauffage à 353-363 K, le statut de libre rotation est presque totalement acquis dans tous les cas, *i.e.* un comportement dynamique normalement attendu.

Pourtant, selon une topologie "idéalisée", même si les dendrons G-1 chlorés **15-17** sont vus comme de "simple dimères angulaires" des dendrons G-0 aminés **10**, **11** et **14**, les problèmes de leur stéréochimie rotationnelle autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine)-N(exocyclique) à température ambiante sont complexes (**Schéma 40**). En effet, 36 stéréo-isomères sont possibles due au fait qu'en dehors de la *rotamérie locale* à quatre termes (*a-a* \neq *a-s* \neq *s-a* \neq *s-s*) (Section IV.2.2.1.1.), une *rotamérie globale* à trois termes par rapport à la "cavité angulaire", *in* (orientation vers l'intérieur de la cavité) ou *out* (orientation vers l'extérieur de la cavité) est possible.

Afin d'avoir une image plus explicite sur cette complexité structurale, nous avons parcouru trois pas préliminaires (i-iii)*:

*Pour être plus précises, la seule donnée que l'on disposait *a priori* était la barrière énergétique de rotation ΔG^\ddagger autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine **T-1**)-N(pipérazine **P-0**) (**Schéma 40**), dans le cas d'une molécule modèle pour cette partie de nos composés, selon Pinteau^{29e} ensuite Popa-Martin^{29f,34} du notre groupe.

- i) Une inspection des valeurs ΔG^\ddagger montre aucune différence significative entre les séries de dendrons G-0 aminés et les G-1 chlorés correspondants (**Tableaux 13 vs. 14**).
- ii) Les valeurs d_H nous renseignent plus. En effet, suite à la dimérisation, les valeurs d_H montrent deux modifications, également majeures mais opposées, selon le type d'ancrage **D** (éq) ou **D** (ax).



*la s-Triazine et la Piperazine, selon la génération, 0 ou 1

**les descripteurs stéréochimiques s (*syn*) et a (*anti*) se réfèrent aux orientations des N-ligands vis-à-vis de la pipérazine P-0 autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine T-0)-NH<

Orientations des N-ligands **D** (éq ou ax) SER (a-c)

(out) D-a	(in) SER-a	<i>in</i> D-a SER-a D-s D-s D-a SER-s SER-a	<i>out</i> SER-a D-a SER-s SER-a SER-s D-a D-s	(out) SER-a	(in) D-a	<i>in</i> D-a SER-s D-s D-s D-a SER-s SER-a	<i>out</i> SER-a D-s SER-s SER-a SER-s D-a D-s
(out) D-s	(in) SER-s	<i>in</i> SER-s D-s D-s D-a SER-s SER-a	<i>out</i> D-s SER-s SER-a SER-s D-a D-s	(out) SER-s	(in) D-s	<i>in</i> D-s D-s D-a SER-s SER-a	<i>out</i> SER-s SER-a SER-s D-a D-s
(out)	(in)	D-a D-s	SER-s SER-a	(in)	(out)	SER-s SER-a	D-a D-s
SER-a SER-s	D-s D-a	D-s D-a	SER-a SER-s	D-s D-a	SER-a SER-s	D-s SER-s	D-s SER-a
D-a SER-a	SER-s D-s	SER-a D-a	D-s SER-s	D-a SER-s	D-s SER-a	D-s SER-s	SER-a SER-s
D-a D-a D-s D-s	SER-s SER-s SER-a SER-a	D-s D-a D-a D-s	SER-a SER-s SER-s SER-a	D-s D-a D-a D-s	SER-a SER-s SER-s SER-a	D-s SER-s SER-s SER-a	SER-a SER-s SER-s SER-a

Schéma 40

- dans la série **D** (éq) **16a-c** et **17**, des augmentations considérables des valeurs d_H ont été observées, **11a** (1.56 nm) \nearrow **16a** (2.40 nm) (+ 54%), **11b** (1.39 nm) \nearrow **16b** (2.46 nm) (+ 77%), **11c** (1.46 nm) \nearrow **16c** (2.55 nm) (+ 75%) et **14** (1.51 nm) \nearrow **17** (2.23 nm) (+ 48%). Nous avons vu cet agrandissement comme une expansion de la taille de la sphère hydrodynamique, *i.e.* de la dimension moléculaire de nos composés.

- à notre surprise, si les dendrons G-1 chlorés contiennent le N-ligand **D** (ax), les

diamètres hydrodynamiques des dimères **15a-c** baissent vis-à-vis de leurs monomères **10a-c**, **10a** (1.36 nm) \searrow **15a** (1.23 nm) (-9.6%), **10b** (1.34 nm) \searrow **15b** (1.08 nm) (-19.4%) et **10c** (1.28 nm) \searrow **15c** (0.84 nm) (-34.3%). Pour conclure, dans la série **15a-c** on assiste, vraisemblablement, à un "empaquetage" qui, normalement, un encombrement stérique.

Les cartes 2D DOSY ^1H RMN des dérivés du TRIS (**C**) **10c**, **11c**, **15c** et **16c**, illustrant ce comportement non-attendu, sont montrées dans les **Figures 29-32**.

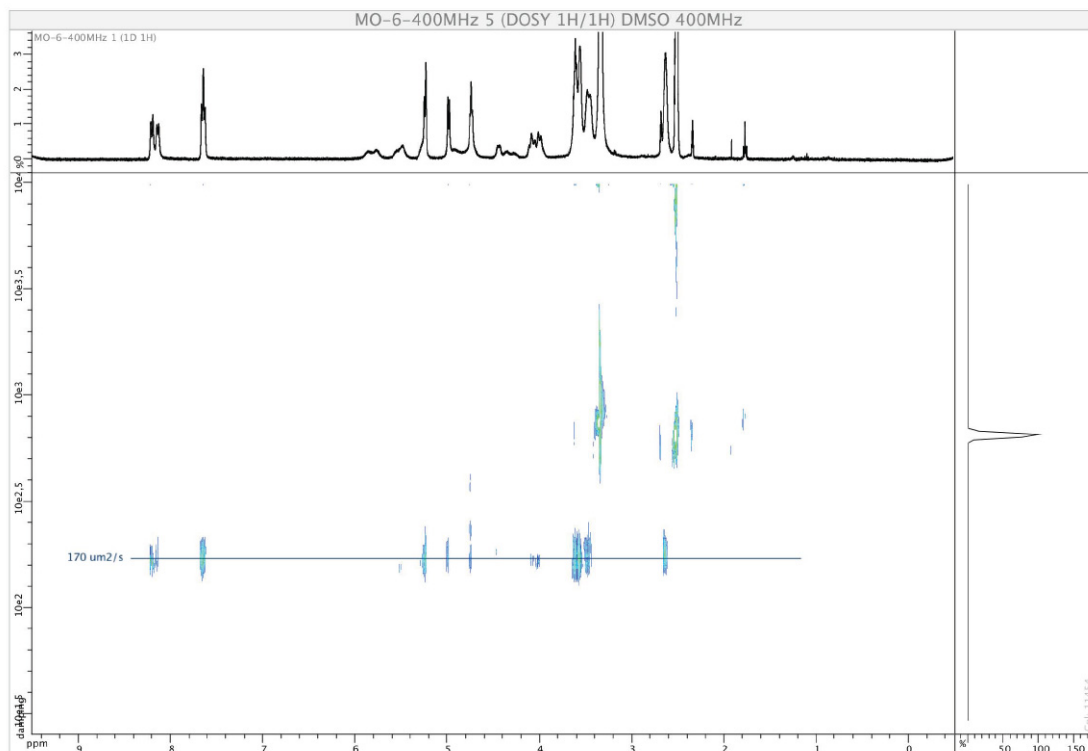


Figure 29: Carte 2D-DOSY ^1H RMN à 298 K du composé **10c** (5 mM dans le $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz)

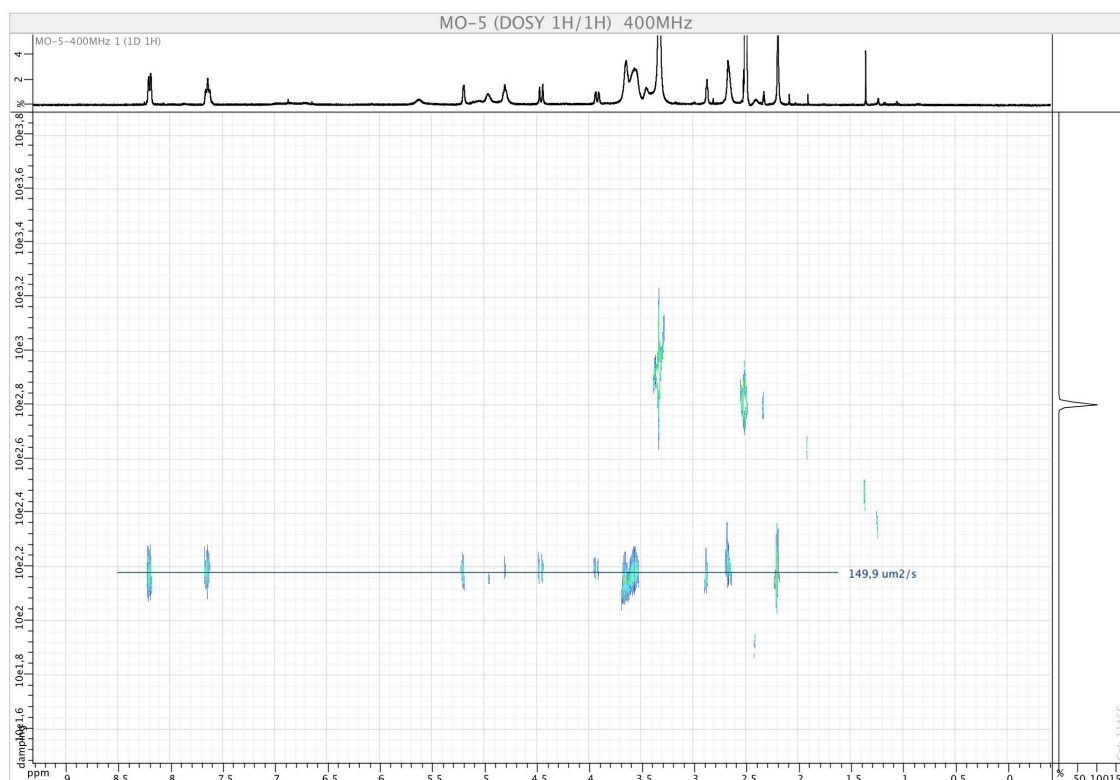


Figure 30: Carte 2D-DOSY ^1H RMN à 298 K du composé **11c** (5 mM dans le $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz)

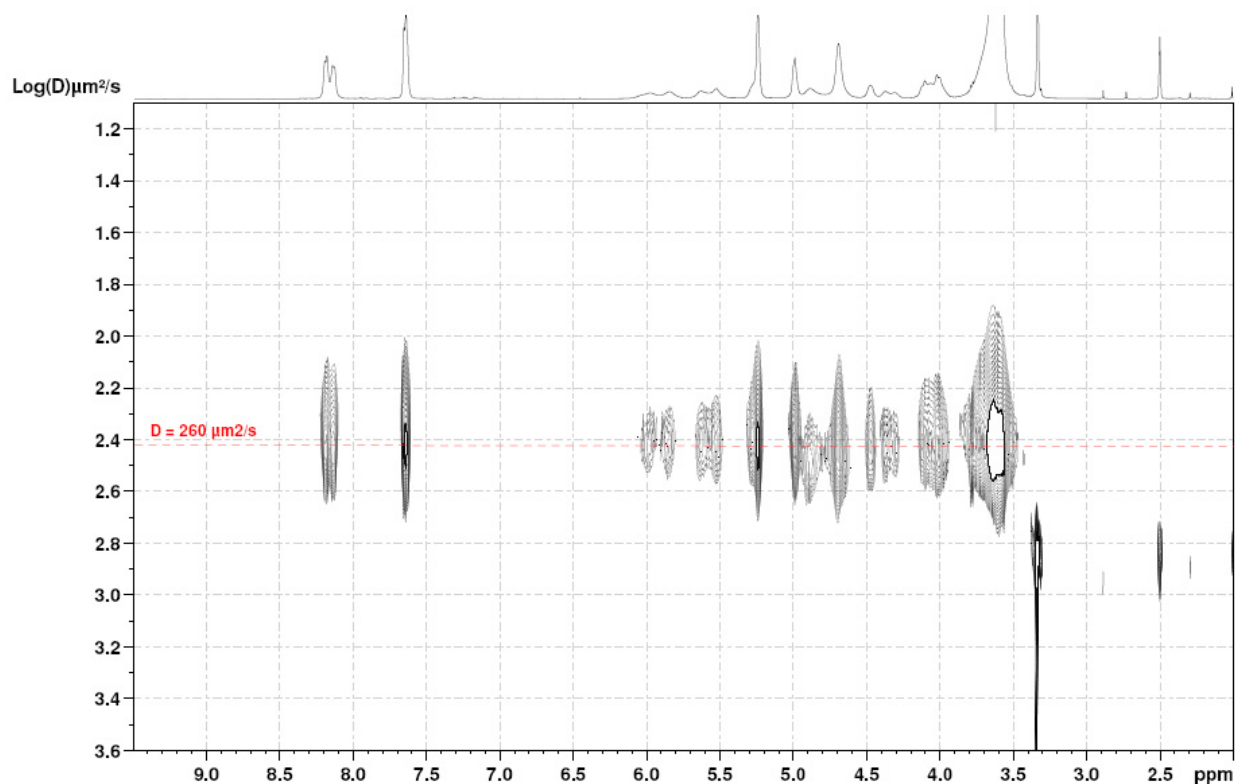


Figure 31: Carte 2D-DOSY ^1H RMN à 298 K du composé **15c** (5mM dans le $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz)

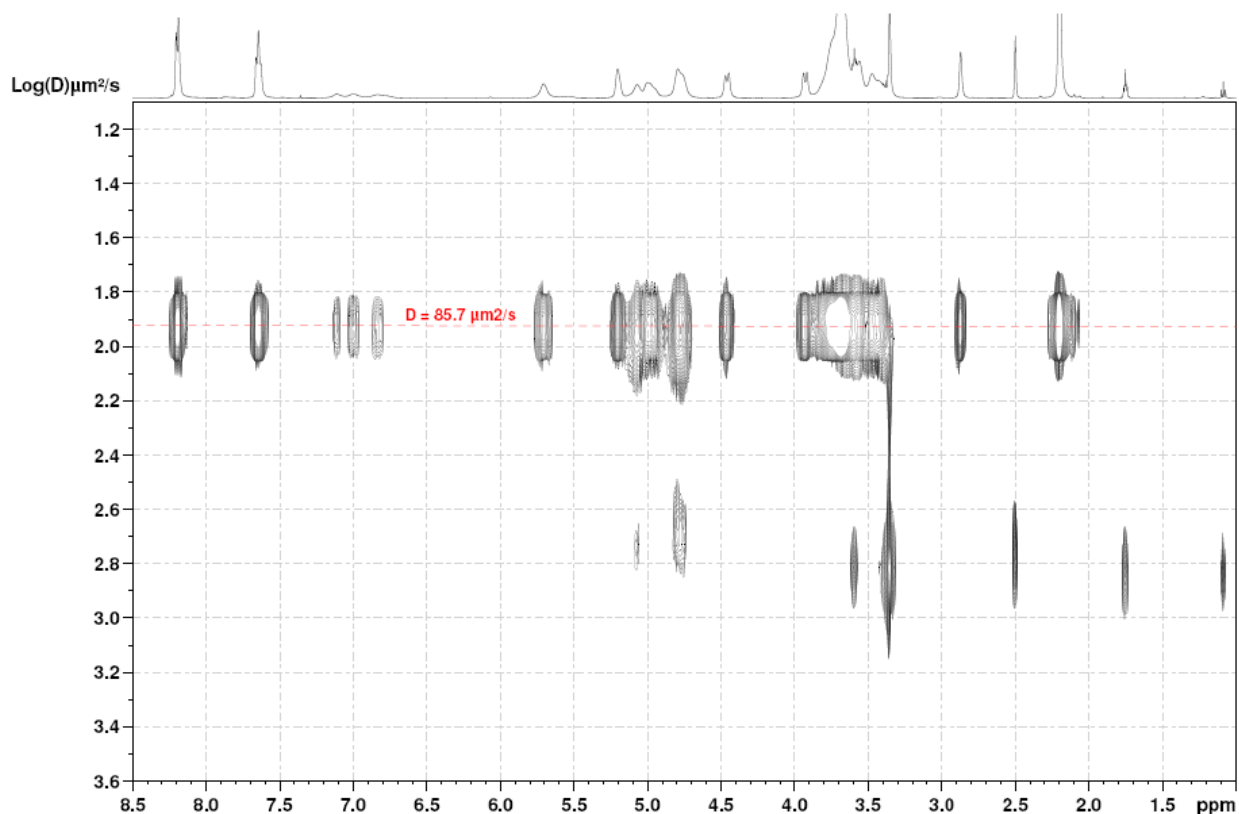


Figure 32: Carte 2D-DOSY ^1H RMN à 298 K du composé **16c** (5mM dans le $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz)

iii) *Du point de vue chiroptique*, en dépit de leur petite taille (que G-1), nos composés pourraient faire partie, selon Vögtle et coll.¹ d'une famille dendritique distincte, notamment celle des structures comportant des unités périphériques chirales. Bien que peu d'études concernant les propriétés chiroptiques de cette famille soient réalisées, nous pouvons noter les observations suivantes (**Tableaux 13** et **14**) :

- suite à un doublement du nombre des unités périphériques énantiopures, les rotations spécifiques augmentent plus ou moins, $[\alpha]_D^{20}$ G-0 \nearrow $[\alpha]_D^{20}$ G-1 (sauf les dérivés du TRIS **C**). Dans trois situations, en accord avec une ancienne observation de Newcome et coll.,⁷¹ les rapports $[\alpha]_D^{20}$ G-1 / $[\alpha]_D^{20}$ G-0 se trouvent, en effet, autour de 2: **[15a]** / **[10a]** = 2.57, **[15b]** / **[10b]** = 2.17 et **[16b]** / **[11b]** = 1.93.

- une comparaison d'ensemble entre les rotations spécifiques des dimères G-1 chlorés (tous dextrogyres, **Tableau 14**) montre des valeurs $[\alpha]_D^{20}$ beaucoup plus petites pour les composés comportant le *N*-ligand **D** (**ax**) **15a-c** par rapport aux analogues **D** (**éq**), **16a-c** et même **17** (comportant les deux *N*-ligands amino-1,3-dioxaniques). Tenant compte du fait que la construction de nos composés est la même, sauf le type ancrage amino-1,3-dioxanique, on peut assumer, selon Meijer et coll.,⁷² qu'un encombrement stérique au niveau de la périphérie pourrait être associé à la décroissance de l'activité optique $[\alpha]_D^{20}$ **16a-c**, **17** \searrow $[\alpha]_D^{20}$ **15a-c** observée.

Dans ce cas, nous sommes arrivés à une hypothèse identique à celle obtenue lors de l'analyse hydrodynamique. A savoir, en quoi l'encombrement stérique au niveau de la périphérie des dendrons chlorés G-1 **15a-c** intervient-il?

L'analyse des cartes 2D-¹H,¹H-NOESY en tandem avec les spectres ¹D-¹H et ¹³C RMN de ces molécules nous a fourni une réponse satisfaisante (**Schéma 41**, **Figures 33-36**).

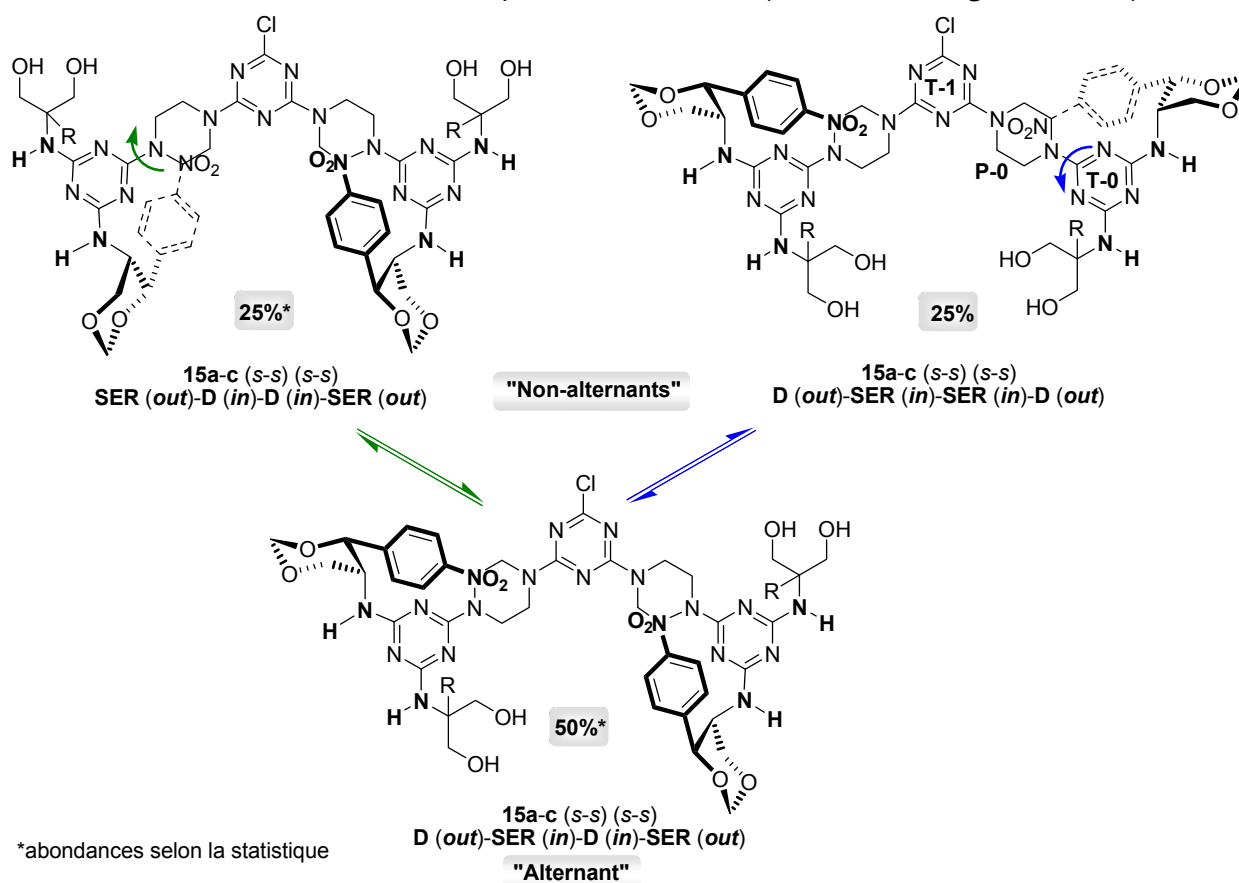


Schéma 41

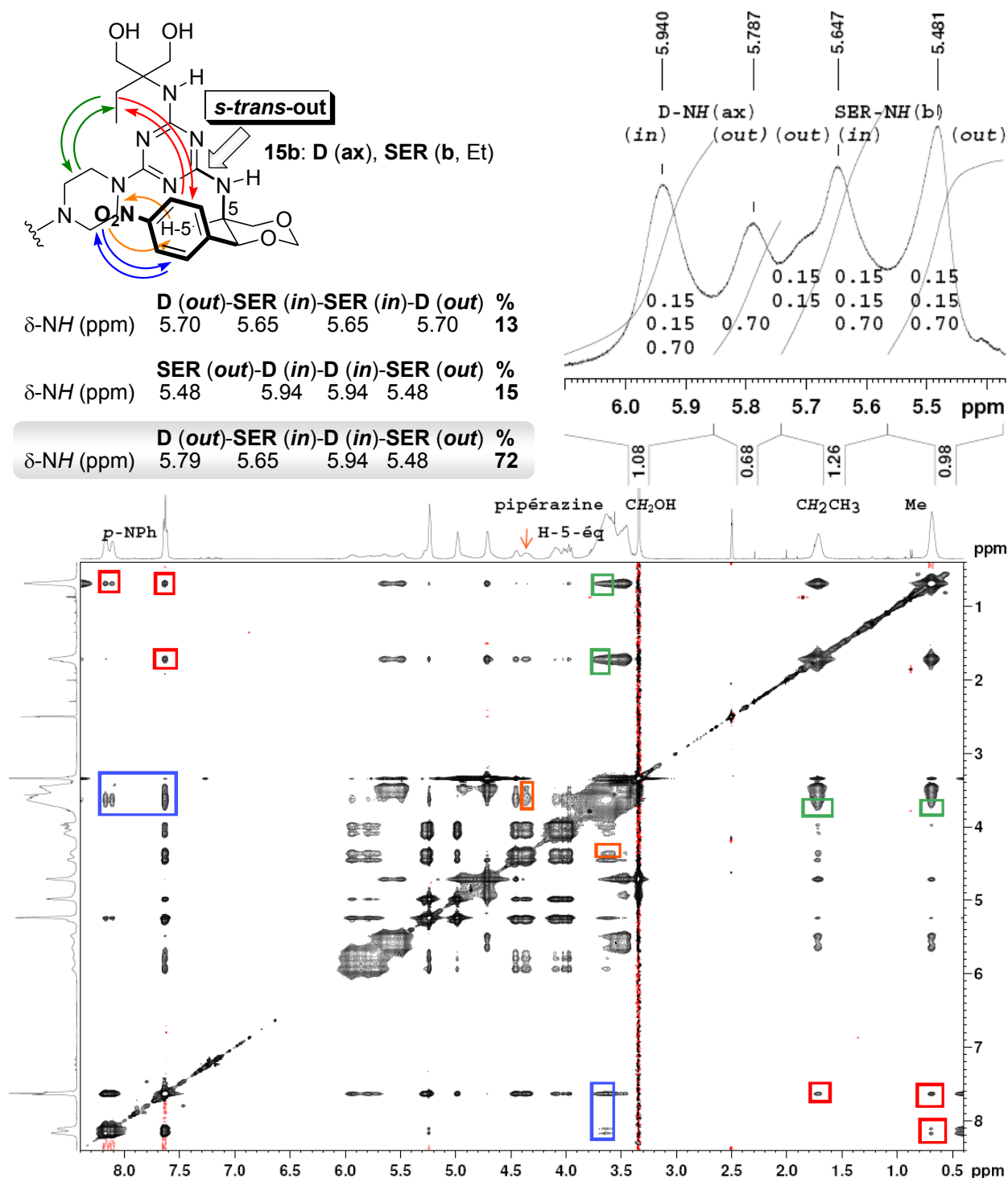
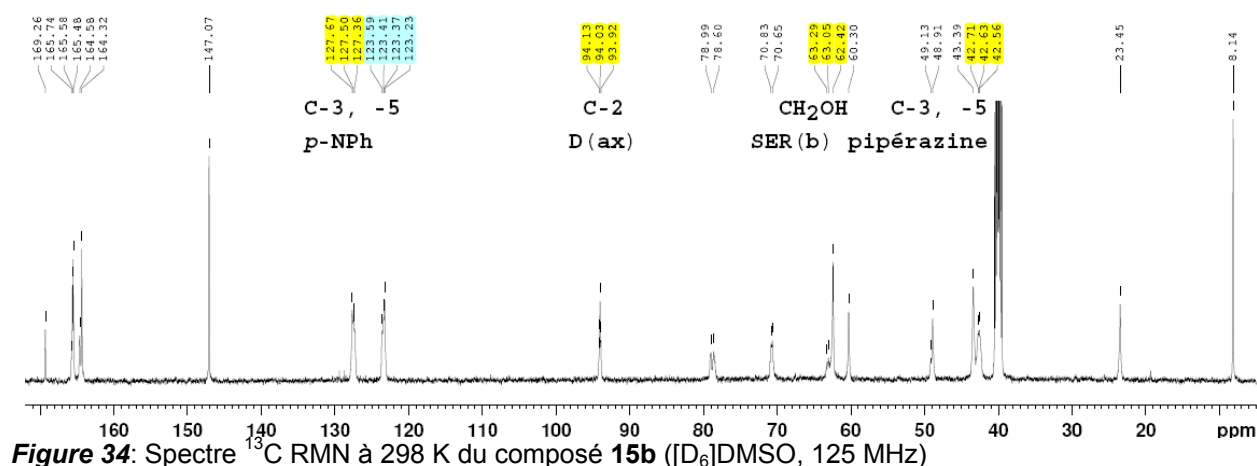


Figure 33: Carte 2D-¹H,¹H-NOESY à 298 K du composé **15b** ([D₆]DMSO, 500 MHz) (les interactions dipolaires dans le cadre de chaque N-ligand ne sont pas marquées pour des raisons de simplicité); *détail*: séparation des signaux NH à 298 K.

Tout d'abord (voir aussi la carte 2D-¹H,¹H-NOESY du dendron chloré G-0 **8a**, (Figure 7, Section IV.2.2.1.1.), l'ancrage axial du N-ligand **D (ax)** dans les composés **15a-c** apporte une restriction stérique supplémentaire concernant la rotation autour de la liaison C-5-NH (ax) à cause de la présence du noyau *p*-nitrophényle anacomérisant en position C-4. De ce fait, quelque soit la fonctionnalisation de l'atome d'azote axial, *i.e.* le caractère de sa liaison avec un autre groupement, double (Bases de Schiff),^{70a} partiellement double ou bien simple,^{29e} le nouveau N-substituant est orienté vers l'extérieur (*out*) du cycle 1,3-dioxanique dans un



arrangement spatial *trans* par rapport à la nouvelle liaison impliquant l'atome d'azote. Nous avons, antérieurement, intitulé cette géométrie préférée comme *s-trans-out*.

Les cartes 2D- ^1H , ^1H -NOESY des composés **15b** et **15c** (pour **15a** voir l'**Annexe 17**) indiquent quatre interactions dipolaires pertinentes: H (*p*-NPh) / H (pipérazine), H (*p*-NPh) / chaîne sérinologique), H (chaîne sérinologique) / pipérazine) et même H-5-éq / H (pipérazine). L'on peut alors déduire que la *rotamérie locale* (**Schéma 40**) consiste, largement, dans l'adoption par les deux *N*-ligands à une orientation restreinte *syn-syn* (*s-s*) autour des liaisons partiellement doubles C(*s*-triazine, T-0)-NH(exocyclique). Autrement dit, la *rotamérie locale* est "diastéréosélective" (*s-s*). Dans ce cas, le nombre des *rotamères globaux* dans la série **15a-c** s'est réduit à trois, un "alternant" et deux "non-alternants" (**Schéma 41**).

Par ailleurs, même le spectre ^{13}C RMN du composé **15b** (**Figure 34**) indique, pour certaines "positions clé" de chaque *N*-ligand, des triplets ou, encore mieux, des quartets comme signaux.

Comme dans les cas des équilibres rotationnels identiques (**Schéma 29**, Section IV.1.2.1.3.2., **Schéma 34**, Section IV.2.2.1.1.), chaque termes dans le **Schéma 41** peut être généré par une seule rotation / équilibre autour des liaisons C(*s*-triazine, T-0)-N(pipérazine, P-0), c'est-à-dire, celles qui impliquent les noyaux *s*-triaziniques les moins π -déficitaires, T-0.

Afin d'estimer l'abondance des trois *rotamères globaux*, il faut, tout d'abord, observer que, du point de vue de la statistique, ceux des composés **15a-c** "alternants" sont deux fois plus favorisés, vis-à-vis des deux autres, "non-alternants". Ceci est du au fait que les "alternants" sont générés suite à deux équilibres différents (**Schéma 41**). Ensuite, les singulets larges des protons NH (*détails* dans les **Figures 33** et **35**) **D-NH (ax)** et **SER-NH** sont, en effet, "indicatifs", mais pas pour la *rotamérie locale* (*syn / anti*) mais, cette fois, pour la *rotamérie globale, in / out*, comme indiqué ci-après:

- le *N*-ligand **D (ax)**: $\delta\text{-NH (in-in)} > \delta\text{-NH-in (in-out)} > \delta\text{-NH-out (in-out)} > \delta\text{-NH (out-out)}$
- le *N*-ligand **SER (a-c)**: $\delta\text{-NH-in (in-out)} > \delta\text{-NH (in-in)} > \delta\text{-NH-out (in-out)} > \delta\text{-NH-out (out-out)}$

Ces ordres décroissants tiennent compte, plus ou moins i) des influences déblindantes, dans la cavité angulaire (*in*), promues par les trois noyaux *s*-triaziniques et ii) les proximités variables des noyaux *p*-nitrophényles et iii) quatre ambiances magnétiques théoriques pour chaque "proton indicatif" **D-NH (ax)** et **SER-NH**.

Finalement, afin de trouver une explication satisfaisante pour la *rotamérie locale* "diastéréosélective" (*s-s*) qui simplifie largement l'approche sur la *rotamérie globale*, nous avons fait appel à nos connaissances antérieures,^{29e} particulièrement celles concernant les interactions dipôle-dipôle dans le cas de certaines amino-*s*-triazines comportant, en dehors du

N-ligand **D** (**ax**), un autre, fortement donneur d'électrons, par exemple, dans la série **15a-c**, la pipérazine (**Schéma 42**).

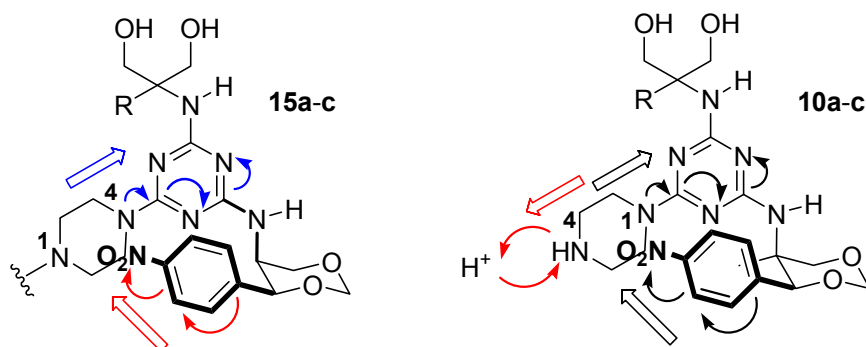


Schéma 42

Ainsi, une orientation *syn* est stabilisée grâce à une interaction dipôle-dipôle entre deux noyaux aromatiques placés de façon appropriée et soumise aux influences électroniques opposées i) le noyau benzénique par le groupement fortement attracteur des électrons *p*-nitro et ii) le noyau *s-trans*-out *s*-triazinique par le groupement fortement donneur des électrons, l'atome d'azote pipérazinique N-4 "dialkylé".

Une stabilisation pareille n'est pas plausible dans le cas des précurseurs **10a-c** à cause de l'échange acido-basique rapide impliquant l'autre atome d'azote pipérazinique, temporairement positif (voir aussi **Schéma 35**, Section IV.2.2.2.1.,^{29f,37}). Ceci créait, à son tour, un troisième dipôle ayant une orientation répulsive par rapport à celui du cycle *p*-nitrophényle.

Par contre, pour la préférence rotationnelle *syn* des *N*-ligands **SER** (**a-c**), à l'étape actuelle de notre connaissance, une interaction π -stacking du type –O...H... π (*s*-triazine) pourrait être invoquée, similaire à celle déduite selon les calculs *Insight II 98* par Fuchs et coll.^{6a} en 2002 (**Schéma 3**, Section II.2.1.). Néanmoins, l'exemple de Fuchs et coll. impliquait un système π plus riche en électrons, le benzène 1,3,5-trisubstitué, même si ses C-ligands étaient du type aldéhyde O,O-protégé.

Pour les composés **16a-c**, possédant l'ancrage équatorial du *N*-ligand 1,3-dioxanique moins soumis aux restrictions stériques vis-à-vis de la *s*-triazine, des attributions analogues ne s'appliquent pas.

Même si la séparation des "protons indicatifs" NH est presque pareille, aucun calcul des *rotamères globaux* (*in*) / (*out*) n'a donné de résultats logiques. De ce fait, nous avons conclu que la *rotamérie globale* était, cette fois, masquée par celle *locale, anti / syn*. L'ensemble des 36 arrangements évoqués au début dans le **Schéma 40** étant possibles.

Par ailleurs, les cartes 2D-¹H,¹H-NOESY dans la série **16a-c** nous ont fourni que des détails triviaux, proximités attendus dans chaque *N*-ligand (**Figure 37**, composé **16a**).

Aucune interaction dipolaire entre les *N*-ligands **D** (**éq**) / **SER** (**a-c**) ou bien, entre chacun de ces ligands et la pipérazine n'a pas été observée.

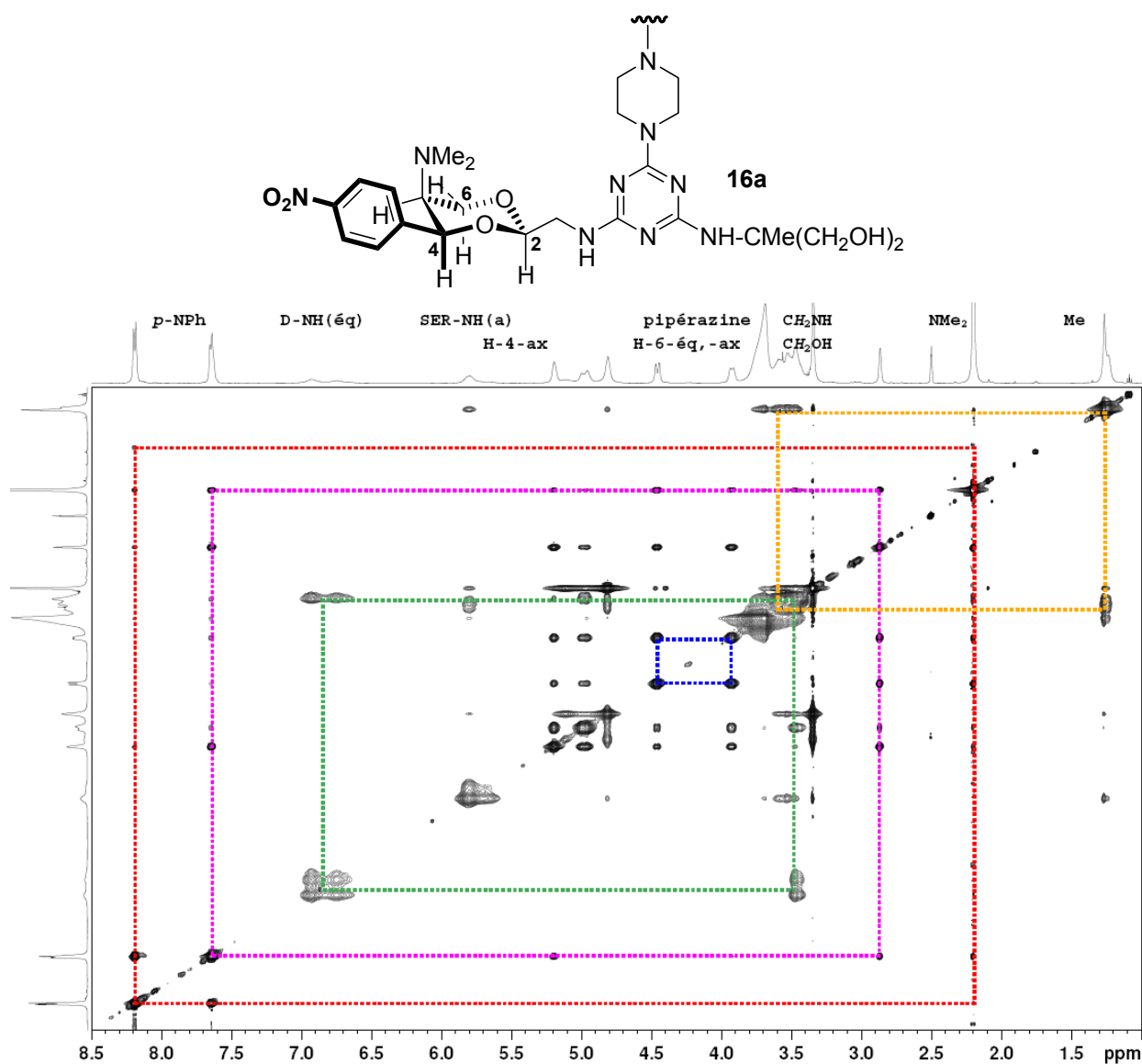


Figure 37: Carte 2D-¹H, ¹H-NOESY à 298 K du composé **16a** ([D₆]DMSO, 500 MHz)

Nous nous attendions à ce que le dendron G-1 chloré **17** soit un cas "intermédiaire" entre les séries **15a-c** / **16a-c** du au fait qu'il contenait ses deux *N*-ligands amino-1,3-dioxaniques différemment ancrés. A notre surprise, le composé **17** s'est avéré être, plutôt, un "terme additionnel" de la série **15a-c** (**Figures 38-41**, **Schéma 43**).

Le spectre ¹H RMN à température ambiante (**Figure 38**) a montré 7 des 8 ambiances rotationnelles pour les "protons indicatifs" NH. La nature de ces ambiances, *locale* (*syn* / *anti*) ou *globale* (*in* / *out*) a pu être élucidée assez facilement, selon la carte 2D-¹H, ¹H-NOESY (**Figure 39**, **Schéma 43**). En effet, le linker pipérazinique développe des interactions dipolaires pertinentes avec les deux *N*-ligands, plus fortes avec **D** (**ax**), moins fortes avec le **D** (**éq**), probablement à cause des restrictions imposées par l'arrangement *s-trans-out* du **D** (**ax**) (**Figure 33**) vis-à-vis de la mobilité autour de la connexion équatoriale >C(2)-CH₂NH dans le cas de **D** (**éq**). Comme dans le cas du composé **15b** (**Figure 34**), sur l'échelle du temps ¹³C RMN (**Figure 40**), l'on peut observer des triplets, même des quartets de signaux pour certaines positions 1,3-dioxaniques **D** (**ax**) et **D** (**éq**) du **17**.

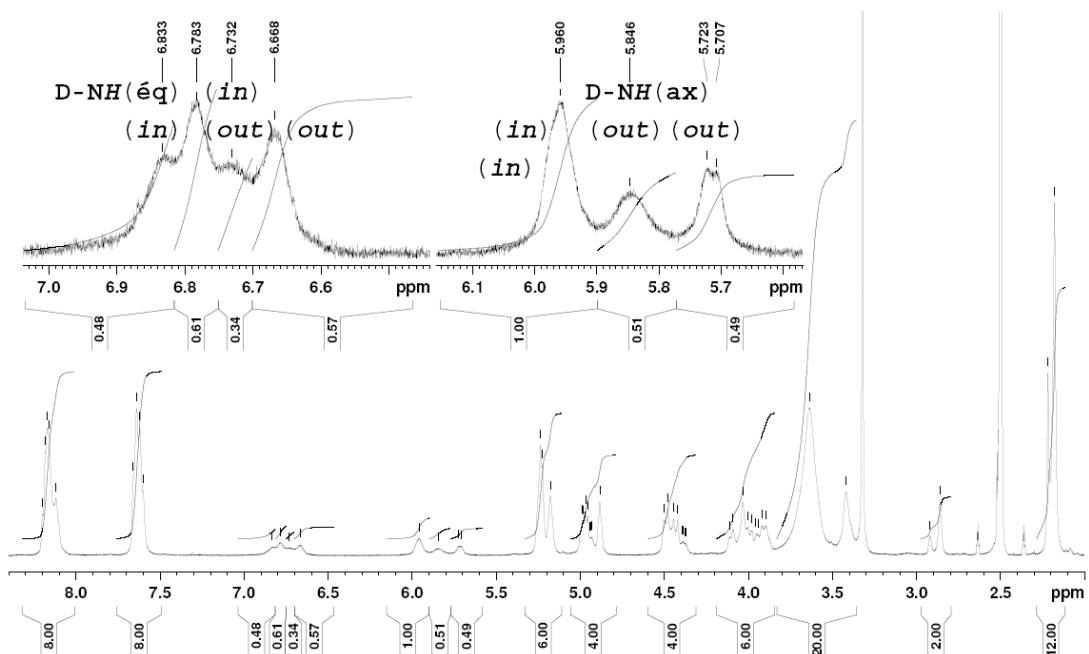


Figure 38: Spectre ^1H RMN à 298 K du composé **17** ($[\text{D}_6]$ DMSO, 500 MHz)

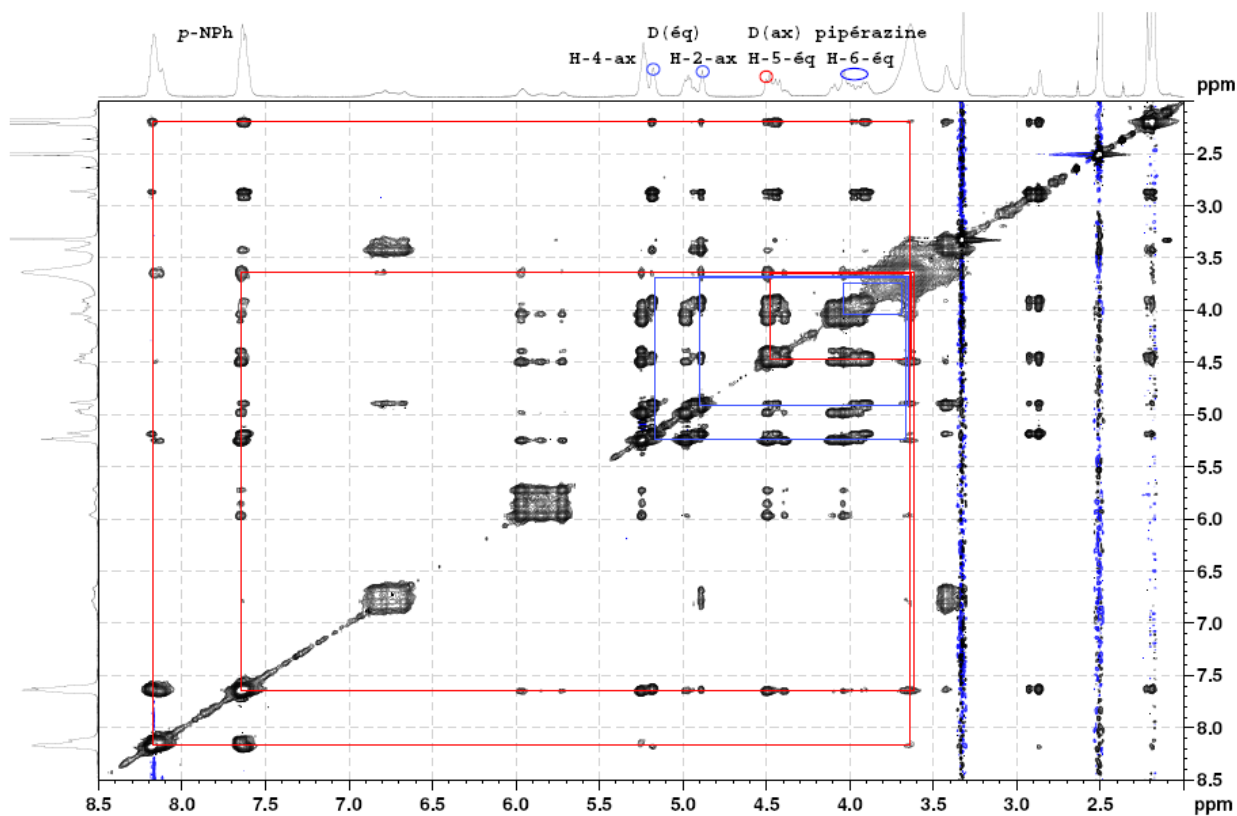
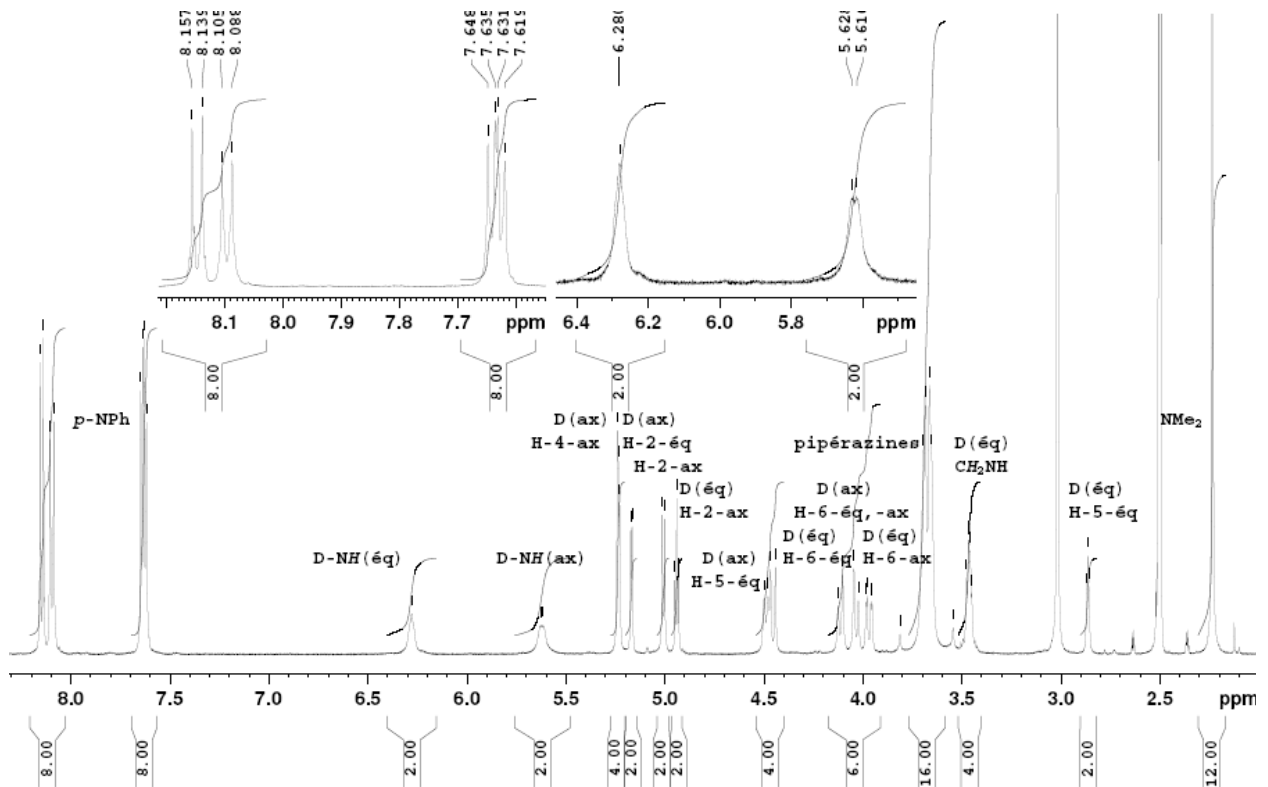
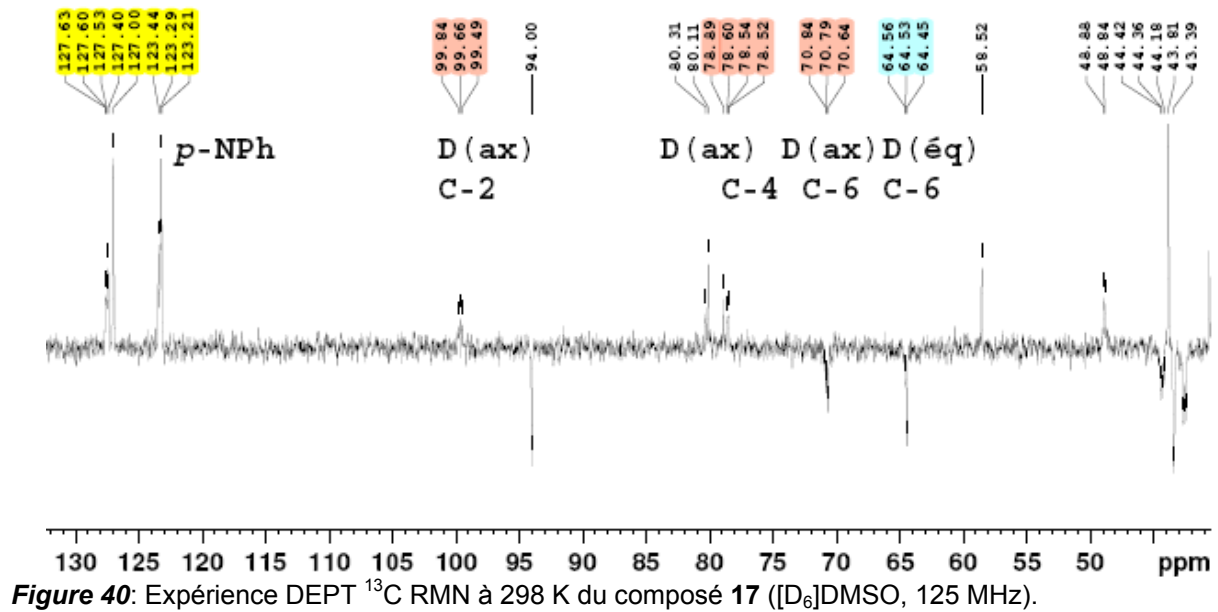
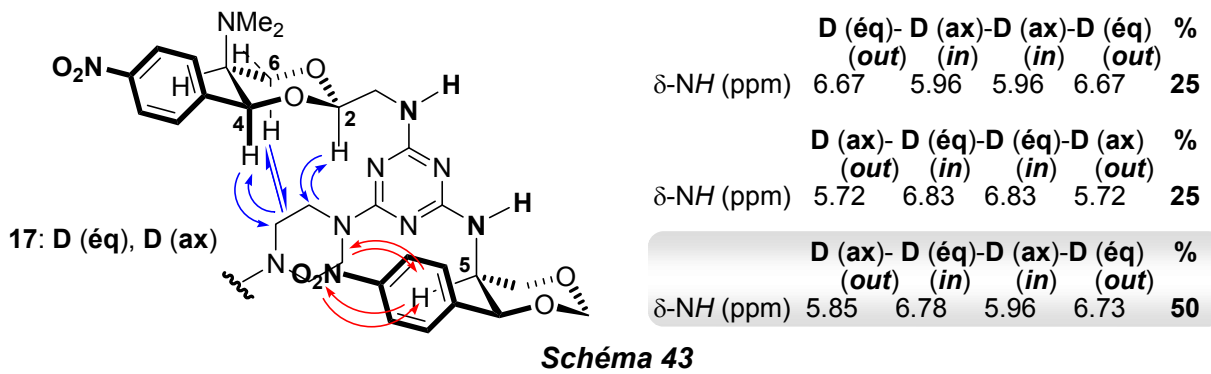


Figure 39: Carte $2\text{D-}^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY à 298 K du composé **17** ($[\text{D}_6]$ DMSO, 500 MHz). Abondances des "rotamères globaux" (s-s) du composé **17**.



Au niveau du cœur trivalent *méta*-benzénique (**Figure 45**), l'arrangement des trois bras spiro-dendritique est centro-symétrique parce que les deux types de carbones aromatiques, quaternaires C-1, -3, -5 et tertiaires, CH-2, -4, -6 contient que des noyaux isochrones, un seul signal pour chaque type. De même, les trois groupements carbonylés des fonctions amides, – C(=O)-N<, ne donnent qu'un seul signal. Cet arrangement centro-symétrique a été nommé, en 2002, par Ghiviriga et coll.^{64c} comme "*propeller*" vis-à-vis de celui alternatif, "non-symétrique". Normalement, dans le cas de ces motifs *méta*-trivalents, impliqués dans des liaisons partiellement doubles (les mélamines simples également), le rapport entre les deux espèces rotationnelles plus ou moins figées est statistique, "non-symétrique" : "*propeller*" = 3:1. Ce rapport a été ensuite obtenu par Fazekas dans notre groupe^{29e} par une étude des données cinétiques ΔG^\ddagger , obtenues par TV ¹H RMN^{64c} sur des mélamines simples.

L'orientation unique et préférée "*propeller*" des trois Bras spiro-dendritiques, **B'**, **B''** et **B'''**, du dendrimère **22** est, raisonnablement, due à la diminution des effets "star-burst".

Néanmoins, il faut observer la coplanarité du motif trivalent *méta*-benzène triamidique central, requis, à température ambiante, par deux types des liaisons partiellement doubles, >C(=O)-C=C< \leftrightarrow >C(-O⁻)=C-C⁺< mais, surtout, >C(=O)-N< \leftrightarrow >C(-O⁻)=N⁺<. Pour le dernier type de jonction, une barrière énergétique de rotation ΔG^\ddagger autour de 74 kJ/mol était à anticiper, selon nos calculs par TV ¹H RMN dans le cas du *linker* trispiranique N-3, -15 diacétylé **3a** (Section IV. 1.2.1.3.2. **Schéma 29 Annexes 3 et 4**).

Ainsi, du à l'arrangement *pseudo*-allénique du squelette trispiranique, et en dehors de toute flexibilité conformationnelle chirale de ce *linker*, le plan contenant l'unité cœur trivalente *méta*-benzène triamidique est perpendiculaire sur chaque plan contenant les nœuds s-triaziniques (2 × **T-0**, **T-1'**), (2 × **T-0**, **T-1''**) et (2 × **T-0**, **T-1'''**). Ces trois plans ont une orientation réciproque parallèle.

Le spectre QC ¹³C RMN (**Schéma 47**) dans la zone s-triazinique donne les noyaux s-triaziniques **T-0'**, **T-0''** et **T-0'''** comme équivalents entre eux. Des différences évidentes sont relevées par les s-triazines **T-1'**, **T-1''** et **T-1'''**. En effet, au lieu d'un rapport entre leurs carbones en positions C-4(6): C-2 de 6:3 (deux ambiances magnétiques) on trouve trois ambiances dans un rapport de 4:3:2 entre ces 9 noyaux. Un calcul rapide (**Schéma 47**) indique les bras dendritiques **B'** et **B''** comme identiques tandis que le troisième, **B'''**, a une direction inversée, selon la statistique impliquant que deux orientations possibles pour trois éléments susceptibles de l'adopter.

Trois remarques finales s'imposent:

i) la *rotamérie* périphérique *globale* du dendrimère **22** est identique pour chaque bras, sous la forme d'un arrangement *alternant*. L'anisochronie magnétique correspondante est bien exposée par une diastéréotopie $\Delta\delta_C$ autour de 0.15 ppm entre les positions C-4 et C-6 dans les nœuds s-triaziniques **T-1'**, **T-1''** et **T-1'''**. Il est vraiment curieux que les positions s-triaziniques **T-0'**, **T-0''** et **T-0'''** ne sont pas sensibles aux variations topologiques douées à la *rotamérie alternante*. Une explication plausible consiste dans le fait que les "rôles rotationnels" sont "distribués":

- les s-triazines **T-0'**, **T-0''** et **T-0'''** jouent uniquement le rôle d'accommoder la *rotamérie locale syn / anti* sous la forme dominante *syn-syn*.

- les s-triazines **T-1'**, **T-1''** et **T-1'''** ne jouent que le rôle d'accommoder la *rotamérie globale in / out* sous la forme dominante *alternante*.

ii) il est vraisemblablement qu'une "distribution pareille des rôles" ait lieu dans les dendrimères dimères G-1 **20a-c**. En effet (voir les **Figures 46 et 47**), toutes les "non-concordances" dans les intégrations des carbones s-triaziniques se réfèrent, largement, à ceux des nœuds **T-1** et **T-1'**.

iii) à notre connaissance, les dendrimères G-1 dimères **20a-c** et le trimère **22** sont les deuxièmes exemples décrits dans la littérature, après celui mentionné par Popa-Martin^{29f} pour lequel une orientation préférée des unités périphériques est mise en évidence à un niveau hiérarchique supérieur à la génération "0".

ii) il est vraisemblablement qu'une "distribution pareille des rôles" avait lieu dans les dendrimères dimères G-1 **20a-c**. En effet (voir les **Figures 46 et 47**), toutes les "non-concordances" dans les intégrations des carbones s-triaziniques se référaient, largement, aux ceux des nœuds **T-1** et **T-1'**.

iii) selon notre meilleure connaissance, les dendrimères G-1 dimères **20a-c** et le trimère **22** représentent le deuxième cas dans la littérature, après celui décrit par Popa-Martin dans notre groupe^{29f} selon lequel une orientation préférée des unités périphériques est mise en évidence à un niveau hiérarchique supérieur à la génération "0".

Conclusions

Après se travail de recherche et d'élucidations structurelles innovants nous pouvons énumérer quelques conclusions sur la synthèse et le comportement stéréochimique de nouvelles mélamines dendritiques complexes.

1. Synthèse itérative des nouvelles mélamines dendritiques aux motifs sérinologiques

1.1. Structures cibles

- nous avons décrite l'obtention, en cinq étapes d'aminolyse chemo-sélective sur le chlorure de cyanuryle, de quatre dendrimères G-1 dimères **20a-c**, **21c** (rendements globaux comprises entre 12% et 29%) et un G-2 trimère **22** avec un rendement global de 11%. Ces synthèses débutent par l'utilisation optionnelle de deux amino-1,3-dioxanes anancomériques (**D-NH₂**), dérivés de (1*S*,2*S*)-2-aminopropan-1,3-diol ("*p*-nitrophénylsérinol"), comme unités périphériques "*chaîne fermée*" en tandem avec trois 2-aminopropan-1,3-diols substitués en C-2 (**SER-NH₂**, "Sérinols", unités périphériques "*chaîne ouverte*"). Ces synthèses comportent 24 intermédiaires G-0, G-1, aminés (mélamines) ou chlorés, dont 20 sont inconnus dans la littérature. Pour quatre intermédiaires G-0, **8c**, **9c** (chlorés), **10c** et **11c** (mélamines), des modes opératoires optimisés ont été mises au point par rapport à notre savoir faire antérieure.

- nos études ont démontré la corrélation structure / réactivité entre les deux nucléophiles amino-1,3-dioxaniques, *i.e.* comportant le groupement amino en position 5-ax, **D-NH₂ (ax)**, ou aminométhyle en position 2-éq **D-NH₂ (éq)**. Cette corrélation se manifeste surtout dans les étapes finales de la construction dendritiques, les dendrons s-triaziniques G-1 comportant le *N*-ligand **D (ax)** étant des nucléophiles plus efficaces.

- nous avons reconfirmé la stratégie optimale d'ancrage successif sur le noyau s-triazinique de nos amino-nucléophiles sérinologiques, par traitement du chlorure de cyanuryle, dans une première étape, avec **SER-NH₂**, suivie par les **D-NH₂ (ax ou éq)**. Si les deux *N*-ligands à accrocher sont les **D-NH₂**, le premier ancrage impliquait le **D-NH₂ (ax)**.

- nous avons utilisé, pour la première fois, le motif benzène-1,3,5-tricarbonylé comme cœur dans la construction d'une mélamine dendritique. A notre connaissance un tel motif n'est pas décrit dans la littérature.

- aucune de nos stratégies de synthèse n'implique des étapes de protection ou déprotection fonctionnelle.

1.2. "Composés modèle"

- nous avons utilisé, pour la première fois dans la littérature, le motif 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosane comme *linker* central (composés **20a-c** et **21**) ou interne (composé **22**) dans la synthèse des dendrimères mélaminiques. Pour ce composé, de type trispiro-di-cycloacétal-di-pipéridine, nous avons, tout d'abord, optimisé et bien simplifié sa synthèse. Ensuite, en utilisant le concept innovant concernant l'importance de "composés modèles" comme "références structurales" dans la synthèse itérative des mélamines, nous avons préparé une petite famille (cinq exemples, composés **3a-c**, **5** et **6**) des dendrons G-0 dimères et G-1 trimère comportant ce linker trispiranique. Toutes ces structures sont nouvelles. Les synthèses "modèle" nous ont permis de manipuler l'amino-nucléophilie constituant notre nouveau *linker*, d'une manière sélective ou bien exhaustive et de les appliquer, par la suite, dans l'élaboration des dendrimères cibles.

2. Analyse structurale des nouvelles mélamines dendritique

2.1. Nos composés modèle

Dans un premier temps, nous avons étudié, du point de vue stéréochimique, nos "composés modèles".

- nous avons proposé une nouvelle approche, alternative, concernant la chiralité conformationnelle spiranique, d'un atome de carbone tétracoordiné des types C(a)₄ ou C(a)₂(b)₂ pour lequel les orientations spatiales bien définies de ses ligands déterminent son asymétrie autour d'une axe virtuel, que nous avons nommé "bisectionnelle-angulaire".

- nous avons examiné, par TV ¹H RMN, la stéréochimie du système 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosanique flexible vis-à-vis de l'existence d'une axe, que nous avons intitulé "*pseudo*-allénique", médiant les positions N(3)-C(6)-C(9)-C(12)-N(15). Nous avons montré que, selon la nature des ligands non-anancomérisants, homo- ou hétéromorphiques, en position N-3, -15 (les hydrogènes y inclus), cet axe peut être achirale, propochirale, prochirale ou bien chirale.

- nous avons montré, par TV ¹H RMN, dans un cas concret, que cet axe peut accomplir, simultanément, les rôles d'un axe de chiralité et de prodiastéréoisomérisation.

- si notre motif diamino-trispiranique comporte, en positions N-3, -15, deux cycles diamino-s-triaziniques *N*-substitués, le caractère de liaisons partiellement doubles C(s-triazine)-N(exocyclique), induisant une rotation restreinte autour de ces connexions, peut générer des arrangements spatiaux achiraux, propochiraux, prochiraux et même chiraux des quatre autres *N*-ligands homomorphiques vis-à-vis de l'axe "*pseudo*-allénique." Ceci est possible grâce aux orientations restreintes *syn* / *anti* de ces quatre *N*-ligands.

2.2. Nos structures cibles

Nos études structurales se sont concentrées sur le caractère de liaison partiellement double des jonctions C(s-triazine)-N(exocyclique), que nous avons considérées, comme des axes de diastéréoisomérisation. Nous avons démontré que ce dynamisme moléculaire accompagnant ce phénomène intrinsèque a des implications dans une architecture dendritique notamment:

- dans le cas des dendrons G-0 chlorés et aminés, nous avons étudié, par des moyens TV RMN en relation avec des calculs DFT, leurs équilibres rotationnels à quatre termes (*syn-syn* ≠ *syn-anti* ≠ *anti-syn* ≠ *syn-syn*). A notre connaissance, cette étude apparaît être pionnière par le nombre des espèces rotationnelles impliquées. Nous avons établi que la distribution rotamérique et les valeurs énergétiques d'activation rotationnelle autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine)-N(exocyclique) étaient influencés i) par la solvation des *N*-ligands **SER** "*chaines ouvertes*" et ii) par le type d'ancrage, axial ou équatorial, des *N*-ligands **D (ax)** ou **D (éq)** ("*chaines fermées*"). Ainsi, une bonne corrélation a été trouvée entre les valeurs de Gradients de Température (GT) des "protons indicatifs" **SER-NH** et **D-NH (ax ou éq)** et celles des ΔG^\ddagger . En fonction du nombre de groupements hydroxyméthyle du *N*-ligand **SER**, les mélamines G-0 manifestent des échanges acido-basiques "préférentiels" : soit avec le solvant polaire mais aprotique, soit de manière intermoléculaire. Cette dernière situation concerne les mélamines G-0 ayant les *N*-ligand **SER** qui comportent deux groupes CH₂OH géminés. Des agrégats moléculaires sont à envisager dans ces situations, suggérés, également, par les valeurs des diamètres de leurs sphères hydrodynamiques d_H . Ces dernières étant obtenues par des expériences 2D-¹H DOSY.

- dans le cas des dendrons G-1 chlorés ou aminés, obtenus par dimérisation angulaire, un nouveau type de rotamérie autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine)-N(exocyclique), que nous avons appelé "*rotamérie globale in / out*" (trois termes) a été observée, en dehors de la rotamérie "traditionnelle" *syn / anti* (quatre termes). Cette dernière est devenue, par la suite, plutôt, un aspect rotamérique "*local*". Par conjugaison de trois méthodes d'analyse, chiroptiques ($[\alpha]_D^{20}$), hydrodynamiques (d_H) et 2D-¹H,¹H-RMN (NOESY) nous avons pu conclure que le "hasard" rotationnel (36 stéréoisomères) ainsi induit était, en fait, stéréo-contrôlé par la nature de l'ancrage du *N*-ligand 1,3-dioxanique. En effet, si les *N*-ligands périphériques autour des noyaux s-triaziniques **T-0** constituent un tandem **D (éq)** ("*chaîne fermée*") – **SER** ("*chaîne ouverte*"), aucune attribution rotamérique est possible. Par contre, si le tandem des *N*-ligands périphériques autour des noyaux s-triaziniques **T-0** est **D (ax)** ("*chaîne fermée*") – **SER** ("*chaîne ouverte*"), ou bien **D (ax)** – **D (éq)**, une diastéréo-sélectivité *syn / syn locale* a été bien mise en évidence par des expériences 2D-¹H,¹H-RMN (NOESY). Pour cette classe de dendrons G-1 chlorés ou G-1 mélaminiques, la *rotamérie globale* au niveau des périphéries s'est réduite donc à trois termes [**D (ax) (out)** - **SER (a-c) (in)** – **D (ax) (in)** – **SER (out)**] ("*alternant*") et deux "non-alternants", [**SER (a-c) (out)** - **D (ax) (in)** – **D (ax) (in)** – **SER (a-c) (out)**] et [**D (ax) (out)** - **SER (a-c) (in)** – **SER (a-c) (in)** – **D (ax) (out)**].

Concernant ces deux types de rotamérie, notre étude est arrivée aux deux conclusions suivantes:

- la diastéréo-sélectivité *locale syn / syn* autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine **T-0**) pourrait être due aux interactions dipôle-dipôle [entre le *N*-ligand **D (ax)** et le cycle s-triazinique **T-0**] et aux effets de π -stacking du type –O...H... π (s-triazine) (pour le *N*-ligand **SER** hydroxylé).

- les équilibres lents autour des liaisons partiellement doubles C(s-triazine)-N(exocyclique) entre les *rotamères globaux* des dendrons G-1 chlorés "non-alternant" ⇌ "alternant" ⇌ "non-alternant" sont déplacés de 50-80% vers le rotamère favorisé du point de vue statistique, celui "alternant" (50%). Pour les mélamines G-1, l'abondance *rotamérique globale* s'est avérée être plutôt statistique.

Ces phénomènes rotationnels ont été retrouvés dans les dendrimères cibles et mis en évidence surtout par analyse spectroscopique QC ¹³C RMN.

Dans le cas des dimères G-1 **20a-c**, réalisés par connexion finale linéaire le long de l'axe *pseudo*-allénique du *linker* central trispiranique **2b**, le double arrangement perpendiculaire des trois *rotamères globales in / out* peut être achirale, proprochirale (**20a**, **20b**), prochirale (**20c**) et chirale. Ce fait reproduit, mais à une autre échelle, celui observé pour le composé modèle **3c** G-0 dimère.

Dans le cas du trimère G-2 **22**, obtenu par trois connexions finales angulaires le long de trois axes *pseudo*-alléniques des *linkers* centraux trispiraniques **2b**, le triple arrangement perpendiculaire des trois *rotamères globales in / out* s'est avéré, d'une part, diastéréosélectif [que des successions "alternants" des unités périphériques **D (ax) – D (éq)**, *syn – syn*] mais statistique d'autre part. En effet, uniquement deux orientations réciproques "alternants" peuvent être adoptées et sont possibles pour les périphéries des trois bras dendritiques.

Références bibliographiques (Sélectif)

1. F. Vögtle, G. Richard, N. Werner, *Dendrimer Chemistry (Concepts, Syntheses, Properties, Applications)*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2009**, p. 7-22, 25-44, 289-290.
2. a. D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J. (Tokyo)* **1985**, *17*, 117-132; b. D. A. Tomalia, *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 39-57.
3. G. R. Newkome, Z-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.
4. C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7647.
5. P. Wessig, K. Möllnitz, C. Eiserbeck *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4859-4872.
6. a. N. G. Lemcoff, B. Fuchs *Org. Lett.* **2002**, *4*, 731-734; b. G. R. Newkome, K. S. Yoo, C. N. Moorefield *Chem. Commun.*, **2002**, 2164-2165.
7. E. R. Gillies, J. M. J. Fréchet *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 361-368.
8. a. E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, *2*, 155-158, b. H. C. Kolb, M. G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075, c. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021; d. C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7647; e. M. Darabantu, *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 235-275; f. M. Darabantu, *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 120-152.
9. B. A. Hernandez, V. Chang, I. Villanueva, M.D. Heagy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6905-6906.
25. Par exemple: a. W. Zhang, E. E. Simanek, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 843-845; b. E. E. Simanek, G. J. Mc Garvery, J. A. Jabonowski, C.-H. Wang, *Chem Rev.* **1998**, *98*, 833-862; c. M. A. Mintzer, E. E. Simanek, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 259-302; d. W. Zhang, D. T. Nowlan, L. M. Thomson, M. W. Lackowski, E. E. Simanek *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8914-8922; e. M. B. Steffensen, E. E. Simanek *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5178-5180; f. J. Lim, E. E. Simanek *Molecular Pharmaceutics* **2005**, *2*, 273-277; g. A. P. Umali, E. E. Simanek *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1245-1247; h. H. T. Chen, M. F. Neerman, A. R. Parrish, E. E. Simanek *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10044-10048; i. L. -L. Lai, L. -Y. Wang, C. -H. Lee, C. Y. Lin, K. -L. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1541-1544; j. E. J. Acosta, S. O. Gonzalez, E. E. Simanek, *J. Polym. Sci. Part A.* **2005**, *43*, 168-177; k. W. Zhang, S. O. Gonzalez, E. E. Simanek *Macromolecules* **2002**, *35*, 9015-9021; l. E. Hollink, E. E. Simanek *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2293-2295; m. M. F. Neerman, W. Zhang, A. R. Parrish, E. E. Simanek *Int. J. Pharm.* **2004**, *281*, 129-132; n. X. C. Moreno, E. E. Simanek *Macromolecules*, **2008**, *41*, 4108-4114.
26. X. K. Moreno, E.E. Simanek, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1152-1154.

27. **a.** E. J. Acosta, Y. Deng, G. N. White, J. B. Dixon, K. J. McInnes, S. A. Senseman, A. S. Frantzen, E. E. Simanek, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2903-2909; **b.** S. Yoo, D. J. Lunn, S. Gonzalez, J. A. Ristich, E. E. Simanek, D. Shantz, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2935-2942; **c.** L.-L. Lai, C.-H. Lee, L.-Y. Wang, K.L. Cheng, H.-F. Hsu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 485-490; **d.** S. Yoo, S. Yeua, R. L. Sherman, E. E. Simanek, D. F. Shantza, D. M. J. Ford, *Membrane Sci.* **2009**, *334*, 16-22; **e.** S. Lalwani, V. J. Venditto, A. Chouai, E. G. Rivera, S. Shaunak, E. E. Simanek, *Macromolecules* **2009**, *42*, 3152-3161.
28. **a.** S. A. Bell, M. E. McLean, S.-K. Oh, S. E. Tichy, W. Zhang, R. M. Corn, R. M. Crooks, E. E. Simanek, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 488-493; **b.** V. J. Venditto, K. Allred, C. D. Allred, E. E. Simanek, *Chem. Commun.* **2009**, 5541-5542; **c.** M. O. Merkel, M. A. Mintzer, J. Sitterberg, U. Bakowsky, E. E. Simanek, T. Kissel, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1799-1806; **d.** J. Lim, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5749-5753; **e.** D. Astruc, E. Boisselier, C. Ornelas, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1857-1959.
29. **a.** M. Darabantu, M. Pinteá, M. Fazekas, P. Lameiras, C. Berghian, I. Delhom, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, A. Turck *Letters in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 905-910; **b.** C. Berghian, P. Lameiras, L. Toupet, E. Condamine, N. Plé, A. Turck, C. Maieranu, M. Darabantu *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7339-7354; **c.** V. Lates, D. Gligor, M. Darabantu, L. M. Muresan *J. Appl. Electrochem.* **2007**, *37*, 631-636; **d.** M. Pinteá, M. Fazekas, P. Lameiras, I. Cadis, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, F. Popa, C. Bele, N. Plé, M. Darabantu *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8851-8870; **e.** M. Fazekas, M. Pinteá, P. Lameiras, A. Lesur, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, M. Darabantu *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *14*, 2473-2494; **f.** F. Popa, P. Lameiras, **O. Moldovan**, M. Tomoiaia-Cotisel, E. Henon, A. Martinez, C. Batiu, A. Mocanu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8945-8967; **g.** **O. Moldovan**, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Bâtiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Stud. U. Babeş-Bol. Che.* **2010**, *LV*, 35-39 **h.** F. Popa, **O. Moldovan**, M. Iusco, P. Lameiras, C. Batiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Stud. U. Babeş-Bol. Che.* **2009**, *LIV*, 237-248.
30. F. A. Popa "Systèmes π -déficitaires dendritiques à unités périphériques sériniques ou diaziniques : synthèse, stéréochimie et propriétés supramoléculaire", thesis defended in **2012**, 124-136.
31. E. L. Eliel, H. S. Wilen, *Stereochemistry of the Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**, pp. 1191, 696, 697, 21, 466.
32. M. J. O. Anteunis, D. Tavernier, F. Borremans, *Heterocycles* **1976**, *4*, 293-371.
33. K. J. Gala (Union, NJ), C. R. Terrell (Clark, NJ) US. Pat. 4,863,918 (05.09.1989) cf. *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, P235325.
34. F. Popa, P. Lameiras, E. Henon, **O. Moldovan**, A. Martinez, C. Bâtiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 1207-1221.
35. C. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1351-1357.
36. J. Henkin, D. J. Davidson, G. Sheppard, S. Woods, W. Keith, R. W. McCroskey, (Abbott Laboratories, USA). PCT Int. Appl. WO 9931088, (24.06.1999) cf. *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, P58855.
37. **O. Moldovan**, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Sacalis, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Centr. Eur. J. Chem.* **2012**, *10*, 1119-1136.
38. **a.** L.-L. Lai, L.-Y. Wang, C.-H. Lee, Y. C. Lin, K.-L. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1541-1544; **b.** L.-L. Lai, C.-H. Lee, L.-Y. Wang, K.-L. Cheng, H.-F. Hsu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 485-490.

39. **a.** H. Dodziuk, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1986**, 2, 249-251; **b.** H. Dodziuk, J. Sitkowski, I. Stefanian, I. G. Mursakulov, M. M. Guseinov, V. A. Kurbanova, *Struct. Chem.* **1992**, 3, 269-276; **c.** M. Dodziuk, M. A. Mirowicz, *Tetrahedron Assym.* **1990**, 1, 171-186.
40. **a.** I. Grosu, S. Mager, G. Plé, M. Horn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2, 167-168; **b.** I. Grosu, S. Mager, G. Plé, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1995**, 7, 1351-1357; **c.** C. Cismas, A. Terec, S. Mager, I. Grosu, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1287-1314.
41. M. Hanack, *Conformation Theory* New-York, Academic Press, **1965**, 9.
42. L. K. O'Loane, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 41-61.
43. I. G. Mursakulov, E. A. Ramazanov, M. M. Guseinov, N. S. Zefirov, V. V. Samoshin, E. L. Eliel, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1885-1890.
44. S. Mager, I. Grosu, L. David, *Stereochimia compusilor organici Cluj-Napoca*, Editura Dacia, **2006**, 139.
45. R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385-415.
46. V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 567-583.
47. A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of heterocyclic chemistry 2nd Edition*, Amsterdam, Lausanne, New-Yprk, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo. Pergamon, **2000**, pp. 15 247.
64. **a.** A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, A. Barkock, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1995**, 4, 785-792; **b.** A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, P. G. Steel, D. C. Oniciu, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1996**, 3, 443-447; **c.** I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, *Chem. Commun.* **2002**, 22, 2718-2719.
65. H. Shanan-Atidi, K. H. Bar-Eli, *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 961-963.
66. H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512-523.
67. **a.** J. Charalambous, H. J. Davies, M. J. Frazer, W. Gerrard, R. C. Golesworthy, R. A. Shaw, B. C. Smith, D. E. Ames, H. Z. Kucharska, A. Crabtree, A. W. Johnson, D. H. Brown, J. A. Mair, J. H. S. Green, D. J. Holden, J. Malcolm Bruce, C. L. Arcus, N. S. Salomons, C. W. T. Hussey, A. R. Pinder, Douglas G. Neilson, David A. V. Peters, Z. S. Ariyan and B. Mooney *J. Chem. Soc.* **1962**, 1505-1520; **b.** R. A. Shaw, P. J. Ward, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5446-5451; **c.** B. I. Stepanov, G. I. Migachev, E. F. Ilina, *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, 37, 2140; **d.** R. A. Shaw, P. J. Ward, *J. Chem. Soc.* **1968**, 12, 1431-1435; **e.** G. I. Migachev, E. F. Ilina, B. I. Stepanov, *Zh. Obsch. Khim.* **1968**, 38, 1370; **f.** R. A. Shaw, P. J. Ward, *J. Chem. Soc.* **1968**, 6, 596-599; **g.** G. Boncic-Caricic, Z. D. Tadic, M. D. Muskatirovic, *J. Serb. Chem. Soc.* **1994**, 59, 929; **h.** N. D. Reddy, A. J. Elias, N. Ashwani-Vij, *J. Chem. Research (S)* **1998**, 9, 504-505; **i.** B. Kolesinska, Z. J. Kaminski, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3573-3576.
68. S. Samaritani, P. Peluso, C. Malanga, R. Menicagli, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 9, 1551-1555.
69. **a.** A. Chouai, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Org. Synth.* **2009**, 86, 151-160; **b.** A. Chouai, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Org. Synth.* **2009**, 86, 141-150.
70. **a.** M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, C. Puscas, E. Cotor, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1909-1922; **b.** M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, L. Gaina, E. Cotor, A. Mates, L. Costas, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1891-1908; **c.** M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, E. Cotor, L. Gaina, L. Costas, A. Mates, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1873-1890; **d.** M. Darabantu, S. Mager, G. Plé, C. Puscas, *Heterocycles*, **1995**, 41, 2327-2356.
71. G. R. Newcome, X. Lin, C.D. Weiss, *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2, 957-960.
72. **a.** J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1321-1324; **b.** J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1206-1209; **c.** J. F.

G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science*, **1994**, 266, 1226-1229.

LISTA PUBLICATIILOR REZULTATE IN URMA TEZEI

PUBLICATII

1. "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. Bâtiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu

Stud. U. Babes-Bol. Che. **2010**, LV, 35-39

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. Sacalis, Y. Ramondenc, M. Darabantu

Centr. Eur. J. Chem. **2012**, 10(4), 1119-1136

3. "Design, Synthesis and Structure of New Dendritic Melamines. First Use of a Tandem C-2-Substituted Serinol-O,O-Masked 4-Piperidone as a Peripheral Unit in Iterative Synthesis"

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

Tetrahedron **2012**, 68(43), 8945-8967

COMUNICARI ORALE SAU PRIN POSTERE

1. "Serinolic Tandems in Iterative Synthesis of Novel Dendritic Melamines"

O. Moldovan, P. Lameiras, C. Batiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu

Journées de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (JEDNC 2011), Havre, 31 Mai **2011**

2. "Tandèmes Sérinologiques dans la Synthèse Itérative de Nouvelles Mélamines Dendritiques"

O. Moldovan, P. Lameiras, C. Batiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu

Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs (JNOEJC 2011), Caen, 14-15 Juin **2011**