

MATHIEU ARSENEAULT

**NOUVELLES MÉTHODOLOGIES POUR LE DESIGN ET
LA SYNTHÈSE DE NANO-OBJETS DENDRITIQUES**

Thèse présentée

à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval

dans le cadre du programme de doctorat en Chimie

pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

FACULTÉ DES SCIENCES ET GÉNIES

UNIVERSITÉ LAVAL

QUÉBEC

2012

Résumé

La présente thèse décrit trois projets en synthèse dendritique. Le premier est central à la thèse et concerne la création de cavités dendritiques rigides et flexibles. Il s'agit d'un nano-objet obtenu par synthèse organique. Les trois étapes pour y arriver sont la synthèse d'un dendrimère, la réticulation intramoléculaire des dendrons suivie de l'hydrolyse de la molécule de cœur. Il en résulte une macromolécule entièrement covalente et définie dont le centre est vide. Ces cavités pourraient servir à la création de nouveaux dispositifs en électronique moléculaire ou en nanomédecine. La synthèse de telles structures s'inscrit dans la politique de recherche fondamentale en science des matériaux du laboratoire Morin. Les premiers efforts pour faire un dendrimère rigide entièrement composé d'unités aromatiques ont échoué et c'est finalement un dendrimère fait de phényles et d'acétylènes qui a été synthétisé. Tous les efforts pour le réticuler ont échoués. Parallèlement, des dendrimères (polyamidoamine) PAMAM flexibles ont été synthétisés grâce à la réaction de cycloaddition-1,3-dipolaire « clic ». Ils ont été décorés avec une variété de groupements terminaux. Ces derniers ont été installés par une méthode optimisée d'ouverture d'anhydride. Les tentatives de réticulation n'ont pas abouti. En utilisant les notions d'orthogonalité développées pour les cavités dendritiques, le premier dendrimère PAMAM à trois faces contrôlées a été synthétisé. Cette preuve de concept est une évolution des dendrimères Janus précédents et devrait trouver preneur dans le domaine de la théranostique et des diagnostics complexes. Finalement, les problèmes de synthèse rencontrés lors de ces deux projets (cavités et PAMAM trois faces) nous ont poussés à créer une toute nouvelle architecture dendritique. Faits à partir de chaînes polyoxyéthylène (EO) et de triazoles, ces nouveaux dendrimères polyoxyéthylènetriazole (PEOT) mettent à profit un cas spécial très activé de cycloaddition-1,3-dipolaire « clic ». Leur synthèse se fait sans solvant, sans excès molaire, et surtout sans aucun catalyseur, métallique ou non. Aucun produit secondaire n'est formé et la conversion est complète à chaque génération. Des tests préliminaires de prolifération de cellules ont démontré une absence de toxicité jusqu'à au moins 1 mM pour trois lignées de cellules cancéreuses.

Abstract

This thesis describes three projects in dendrimer chemistry. The first one is central to the thesis and pertains to the creation of rigid and flexible dendritic cavities. The three major steps in obtaining such nano-objects are the synthesis of a dendrimer, the intermolecular cross-linking of its dendrons and finally the hydrolysis of the core moiety. The result is an entirely covalent and well-defined macromolecule with a hollow core. Such cavity could be used in molecular electronics or nanomedicine. This work is in line with the fundamental research goals of the Morin Laboratory in material science. The initial efforts to obtain a rigid dendrimer entirely made of aromatic units failed and another was completed. This dendrimer is made of a mix of acetylenes and phenyl units. Every attempt to cross-link it failed. In parallel, polyamidoamide (PAMAM) flexible dendrimers were synthesized using the 1,3-dipolar cycloaddition catalyzed with copper known as “click” chemistry. They were decorated with various functional groups through a novel and optimized anhydride opening. As with their rigid counterpart, none of them successfully cross-linked. Using the knowledge and experience regarding orthogonal reactions for PAMAM dendrimers, the first PAMAM having three controlled face was created. This proof-of-concept is the evolution of existing Janus dendrimers and should be useful in the fields of theranostic and complex diagnostics. Finally, the difficulties encountered during these two projects lead us to develop an entirely new dendritic architecture. Made of ethyleneoxide (EO) chains and triazoles branching points, these new polyethleneoxidetriazole (PEOT) dendrimers put to use a very special case of activated 1,3-dipolar cycloaddition. Their synthesis is done without solvent, molar excess and importantly, without any catalyst metallic or otherwise. No byproduct is formed and conversions are always complete for each generation. Preliminary tests showed that this architecture is non-toxic up to at least a concentration of 1 mM over three different cell lines.

Avant-propos

Les pages que vous vous apprêtez à lire constituent la première thèse traitant principalement des dendrimères à l'Université Laval. Bien qu'elle existe depuis maintenant 30 ans, cette classe de molécules n'avait pas fait l'objet de recherches dédiées dans notre institution jusqu'au début de mon projet de doctorat en mai 2008. Souvent décrits comme une simple évolution des polymères, on sait maintenant que les dendrimères s'en détachent à plusieurs points de vue. Le besoin de développer une expertise nouvelle et propre à ces molécules a donc été nécessaire. Étant les premiers à l'Université Laval à se lancer dans ce domaine, les premières années de mon projet furent marquées par un certain sentiment d'isolement. Néanmoins, quelques rencontres avec les chercheurs Ashok Kakkar (Ph. D.), René Roy (Ph. D.) et Yoann Chabre (Ph. D.) nous ont permis de s'assurer que nous étions sur la bonne voie. Je tiens d'ailleurs à remercier ces trois chercheurs pour leur support technique et moral. Comme vous le verrez au fil des chapitres, plusieurs voies empruntées n'ont pas aboutis en résultats publiables, mais je ne regrette en rien toute la chimie explorée pour deux raisons majeures. La première est que toutes les difficultés rencontrées ont découlé de problèmes encore non résolus par la communauté et non en raison d'un simple manque d'expérience. Certains font encore l'objet de recherches intenses de la part d'autres groupes dans le monde. La deuxième raison s'exprime par les résultats finaux obtenus, soit le développement des PAMAM trois faces et la création des dendrimères PEOT. Ces deux aboutissements n'auraient pas vu le jour sans le parcours que nous avons emprunté. Je dois remercier chaleureusement le professeur Morin pour le temps consacré à mon projet et pour m'avoir accordé carte blanche durant quatre années. Il ne faut pas non plus passer sous silence le travail dévoué de mes deux stagiaires Évelyne Gagnon-Thibault et Isabelle Levesque ainsi que du professionnel de recherche Philippe Dufour. Le support inconditionnel de mes parents et amis a aussi été une source de motivation continue. Grâce au vif succès du PEOT, il est maintenant certain que d'autres étudiants gradués poursuivront ces recherches. Cet aspect me motive à porter une attention toute particulière au volet didactique de cette thèse. Sans en faire un manuel scolaire, j'espère être en mesure de communiquer le maximum de l'expérience acquise par Jean-François et moi-même au fil de mon doctorat.

*Je remercie mon père Benoit, ma mère
Gertrude, ma sœur Marjolaine et mes amies
Julie et Yolanda pour leur support
indéfectible et leur clairvoyance émotionnelle
qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.*

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Avant-propos	iii
Table des matières	v
1. Introduction - Mise en contexte, problématiques et objectifs.....	1
1.1 Concepts de nanosciences concernant les dendrimères.....	1
1.1.1 Préceptes de base en nanosciences	1
1.1.2 Concepts de nanomédecine.....	3
1.2 Notions théoriques sur les dendrimères	4
1.2.1 Théories de bases	4
1.2.2 Méthodes de synthèse	6
1.2.3 Avantages structuraux.....	11
1.2.4 Essentiels de la littérature	14
1.3 Problématique et objectifs	22
1.3.1 Cavités dendritiques.....	22
1.3.2 PAMAM trois faces.....	27
1.3.3 Dendrimère PEOT	29
1.4 Conclusion	31
1.5 Références.....	31
2. Méthodes expérimentales : méthodes de caractérisation.....	34
2.1 Commentaires généraux	34
2.1 Solvants et produits commerciaux.....	34
2.2 Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire	34
2.3 Spectroscopie infrarouge	35
2.4 Spectroscopie de masse de haute résolution (HRMS).....	35
2.5 Chromatographie d'exclusion stérique par perméation de gel (SEC-GPC)	35
2.6 Diffusion dynamique de la lumière (DLS).....	35
2.7 Calculs d'optimisation géométrique	36
3. Dendrons polyphényles - En route vers les cavités dendritiques rigides.....	37
3.1 Introduction.....	37
3.2 Conception et synthèse des dendrons polyphényles	37
3.2.1 Concepts initiaux	37
3.2.2 Synthèses	39
3.2.3 Stratégie alternative pour la synthèse du dendron polyphényle	46
3.2.4. Concept hybridé.....	49
3.3 Conception et synthèse des dendrons et dendrimères polyphénylacétylènes (PPA)	52
3.3.1 Mise en contexte	52
3.3.2 Synthèses pour le dendron polyphénylacétylène "PPA"	55
3.3.3 Synthèses pour les coeurs acétylènes trois et six points (A et B).....	56
3.3.4 Synthèse du dendrimère polyphénylacétylène-coeur 6 points-B.....	61
3.3.5 Tentatives de réticulations du dendrimère	64
3.4 Molécules de coeur alternatives.....	70
3.4.1 <i>p</i> -hexahydroxyhexaphénylbenzène.....	71

3.4.2 <i>p</i> -tétrahydroxybenzoate de pentaérythritol	72
3.5 Discussion et perspectives	75
3.6 Conclusion	79
3.7 Partie Expérimentale.....	80
3.7.1 Synthèses	80
3.7.2 Spectres RMN des composés 9 à 51	86
3.8 Références.....	95
4. Dendrons et dendrimères PPI et PAMAM – cavités flexibles et fonctionnalisation des termini.....	97
4.1 Introduction.....	97
4.2 Dendrons Polypropylèneimine (PPI)	97
4.2.1 Tentatives de synthèse des dendrons CN-G1-R	98
4.3 Dendrons PAMAM à point focal alcool et dendrimères associés	99
4.4 Dendrons PAMAM à point focal azotures et dendrimères associés.....	109
4.4.1 Concepts et aspects théoriques	109
4.4.2 Synthèses	115
4.5 Discussion et perspectives	132
4.6 Conclusion	140
4.7 Partie expérimentale	140
4.7.1 Synthèses	140
4.8 Référence	158
5. Dendrimères PAMAM à trois faces.....	164
5.1 Introduction.....	164
5.2 Concepts théoriques et revue de la littérature	164
5.3 Connaissances acquises et défis d’orthogonalité	170
5.4 Synthèses	176
5.5 Discussion et perspectives	187
5.6 Conclusion	190
5.7 Partie Expérimentale.....	190
5.8 Références.....	210
6. Développement des dendrimères <i>Polyethyleneoxidetriazole</i> (PEOT).....	213
6.1 Introduction.....	213
6.2 Contexte de recherche et littérature	213
6.2.1 Restrictions synthétiques de la nanomédecine : un cas particulier de chimie « clic » sans cuivre.....	214
6.2.2 Usages des polyéthylèneoxides en biomatériaux.....	216
6.2.3 Revue de littérature des dendrimères faits de polyéthylèneoxides.....	217
6.2.4 Objectifs précis	221
6.3 Synthèses et études de prolifération <i>in vitro</i>	223
6.4 Perspectives	238
6.4.1 Difficultés et incertitudes.....	238
6.4.2 Projets à venir	240
6.5 Conclusion	245
6.6 Partie Expérimentale (Experimental data).....	245
6.6.1 Methods	245
6.6.2 NMR spectra	254
6.7 Références.....	273

7 : Discussion générale	276
7.1 Introduction.....	276
7.2 Chimie « clic » activée au service des cavités dendritiques	276
7.2.1 En tant qu'agent réticulant.....	276
7.2.2 En tant que point d'attache pour faire un dendrimère PAMAM à six branches	278
7.2.3 Une cavité incomplète faite de PEOT.....	279
7.3 La place des dendrimères en recherche	280
7.4 Références.....	283

Liste des figures

figure 1. Spectre d'émission de points quantiques accompagné d'une photo en solution ³	2
figure 2. Exemple de rotaxane ⁶	2
figure 3. Anatomie d'un dendrimère ¹⁸	5
figure 4. L'éthylène diamine (a), coeur à 4 points de branchements contre l'ammoniac (b), un coeur à 3 points	6
figure 5. Méthode divergente ¹⁹	7
figure 6. Méthode convergente ¹⁹	9
figure 7. Versatilité de la méthode convergente ¹⁹	10
figure 8. Méthode mixte. Le dendron croît de manière divergente à partir d'un point focal pour être ensuite couplé au coeur.	11
figure 9. Volume libre interne d'un dendrimère PPI. Un fluorophore reste emprisonné à l'intérieur ²¹	13
figure 10. Synthèse d'un dendrimère PPI.....	15
figure 11. Synthèse classique d'un dendrimère PAMAM.....	16
figure 12. Exemples d'utilisation du PAMAM en recherche biomédicale	17
figure 13. Exemple d'un dendrimère de type Fréchet	18
figure 14. Dendrons et dendrimères polyphényles	19
figure 15. Exemples de dendrimères auto-assemblés A) complexation métallique et B) ponts hydrogène ³²	19
figure 16. Un dendrimère de Grinstaff <i>et al.</i>	20
figure 17. Dendrons du groupe Adronov ³⁵	21
figure 18. Dendrimersomes. Un dendrimère ayant une face hydrophobe et une hydrophile s'auto-assemble pour former l'équivalent d'une vésicule	21
figure 19. Dimensions géométriques des nanomatériaux riches en carbone	23
figure 20. Création d'une cavité dendritique par Zimmerman ⁴¹	23
figure 21. Stratégie initiale pour effectuer un "nano-moulage"	24
figure 22. Flexibilité croissante des dendrimères	25
figure 23. Schéma initial pour faire une cavité dendritique rigide.	27
figure 24. Stratégie de synthèse du PEOT	30
figure 25. Optimisations géométriques de chaque étape de la cavité dendritique. A) le dendrimère B) le dendrimère réticulé par les groupements les mieux alignés C) le dendrimère dont le coeur a été hydrolysé.	39
figure 26. Schéma modèle pour la synthèse du dendron polyphényle.....	40
figure 27. Spectre RMN ¹ H de la molécule d'homocouplage et du dendron polyphényle-G2- TMS. Outre la présence ou l'absence du singulet du groupe TMS, on note quelques différences entre 7,60 et 7,90 ppm.....	44
figure 28. Comparaison entre le dendron polyphényle-G2-TMS, le produit d'homocouplage entre deux dendrons G1 et le produit de couplage incomplet.....	45
figure 29. Schéma alternatif pour arriver au dendron polyphényle. Cette stratégie reposait sur la stabilité accrue des unités boropinacol.....	47
figure 30. Schéma de synthèse du dendron polyphényle décoré. Ici, les fonctions diméthylamines auraient aidé à diriger la réticulation et peut-être simplifier les spectres.....	48
figure 31. Schéma de synthèse pour le dendron hybride polyphénylacétylène	49

figure 32. Couplage typique de Sonogashira.....	50
figure 33. Dendrons polyphénylacétylènes de Jeffrey S. Moore ¹⁹	53
figure 34. Schéma de synthèse menant au dendron phénylacétylène-G2-Azidopropylester	54
figure 35. Schéma de synthèse pour les coeurs 3 et 6 points - "A".....	58
figure 36. Schéma de synthèse pour le coeur 6 points-"B".....	59
figure 37. Coeurs alcynes décomposables.....	59
figure 38. Synthèse du dendrimère polyphénylacétylène-G2-coeur 6 points-B.....	61
figure 39. Comparaison des spectres infrarouge du dendrimère et du dendron. La bande à 2095 cm ⁻¹ disparaît complètement.....	64
figure 40. Chromatogramme du dendrimère PPA 6 points (41).....	64
figure 41. Mécanismes proposés pour la réticulation au FeCl ₃ . ⁷⁸ Dans la version A, l'initiation est radicalaire tandis que la version B passe par un arenium. D'autres voies sont possibles et peut-être simultanées.....	65
figure 42. Optimisations géométriques du dendrimère polyphénylacétylène-G2-coeur 6 points-B (A), d'une réticulation simple (B) et de l'hydrolyse qui suivrait (C).....	66
figure 43. Tentative de réticulation au FeCl ₃	67
figure 44. Tentative de réticulation au triphosgène.....	68
figure 45. Exemple d'activation C-H utilisée par le groupe de Jeffrey S. Moore ³⁰	68
figure 46. Tentative de réticulation par activation C-H suivie de Suzuki.....	69
figure 47. Schéma alternatif pour faire un dendrimère PPA 3 points avec une activation C- H.....	70
figure 48. Coeurs alternatifs.....	71
figure 49. Schéma de synthèse menant au <i>p</i> -hexahydroxyhexaphénylbenzène ⁸³	72
figure 50. Cavité dendritique avec un coeur hydrolysé, mais trop gros pour s'en échapper (gauche) versus un coeur décomposable (droite)......	73
figure 51. Schéma de synthèse pour le <i>p</i> -tétrahydroxybenzoate de pentaérythritol.....	74
figure 52. Schéma alternatif pour obtenir le dendron polyphényle-G2-COOH utilisant le PdCl ₂ (dppf) comme catalyseur.....	76
figure 53. Carboxylate du trimésyle en comparaison avec une autre molécule ayant moins de résonance.....	77
figure 54. Version silylée du coeur 6 points-B.....	78
figure 55. Deux stratégies pour réticuler la périphérie d'un dendrimère. En haut, l'approche avec catalyseur et en-bas, l'approche avec une molécule servant de "mortier".....	79
figure 56. Schéma de synthèse pour les dendrons PPI.....	98
figure 57. Stratégie modifiée pour les cavités flexibles. Le dendron est d'abord protégé avant d'être lié au coeur. La périphérie du dendrimère est alors déprotégée pour être ensuite fonctionnalisée avec des groupements réticulants. Cette réaction a de fortes chances de ne pas être complète. Elle devrait toutefois être assez efficace pour l'étape suivante.....	100
figure 58. Schéma de synthèse des dendrons PAMAM-propyl-OH.....	101
figure 59. Camouflage du point focal d'un dendron dans un solvant qui favorise l'exposition des termini. La réactivité du point focal s'en trouve amoindrie.....	102
figure 60. Exemples de mauvais branchements possibles pour un dendron PAMAM. A) dendron normal. B) réaction incomplète; il manque un éthylènediamine. C) un éthylènediamine a attaqué la branche voisine; ce pontage survient lorsque l'éthylènediamine n'est pas assez concentrée. D) Une réaction de rétro-Michael a eu lieu avant que l'éthylènediamine ne puisse réagir.....	104

figure 61. Polymérisation par ouverture de cycle à partir du norbornène.	105
figure 62. Différentes stratégies essayées pour lier le norbornène aux terminaux du dendron PAMAM-propyl-OH. L'amidation sur le dendron G2,5 a été testée en variant le solvant, la température et la concentration des substrats.	106
figure 63. Schéma réactionnel menant au dendrimère Norbornène-PAMAM-G2,5-propyl-6 points-HPB.....	107
figure 64. Tentative de synthèse du dendrimère BOC-NH-PAMAM-G3-3 points-trimésyle. Le solvant, la température et la concentration des substrats ont été variés sans qu'il n'y ait d'amélioration.	108
figure 65. Déprotection et fonctionnalisation menant au dendrimère Norbornène-PAMAM-G3-propyl-3 points-Trimésyle	109
figure 66. Mécanisme général pour la cycloaddition-1,3-dipolaire de Huisgen catalysée au cuivre mis au point par Sharpless ¹⁴³	110
figure 67. Réaction Diels-Alder « clic » mise au point par Klaus Müllen ¹⁴⁵	111
figure 68. Exemple de réaction Thiol-ène « clic ».....	112
figure 69. Schéma menant aux cavités flexibles utilisant la chimie « clic » CuAAC	114
figure 70. Schéma de synthèse du dendrimère 3 points par chimie « clic » CuAAC	115
figure 71. Produit secondaire accompagnant la formation du PAMAM-G0,5-propyl-N ₃ ..	116
figure 72. Exemples de complexations possibles entre les ions cuivre et le PAMAM.	118
figure 73. Déprotection et décoration du dendrimère G2-3 points (83). L'étape de déprotection s'est bien déroulée, mais il est impossible de savoir si du norbornène est lié au dendrimère.	119
figure 74. Essai de chimie « clic » sur le synthon 32	120
figure 75. Tentatives de fonctionnalisation d'un dendron PAMAM avec le bromure de vinyle. Plusieurs concentrations d'allyle ont été essayées sans amélioration.....	121
figure 76. Méthodes de synthèse courantes pour les anhydrides, isomérisation de l'acide 3-butenoïque et synthèse des synthons utilisés	122
figure 77. Fonctionnalisation des dendrons PAMAM (G2 montré, mais G3 a aussi été utilisé) par la méthode d'ouverture d'anhydride.....	123
figure 78. Tentative de synthèse du dendrimère 4-penténoïque-NH-PAMAM-G3-6-B	126
figure 79. Tentative de synthèse du dendrimère 4-penténoïque-NH-PAMAM-G3-3-A	127
figure 80. Tentatives de réticulation de dendrons et dendrimères décorés avec l'unité 4-penténoïque. Plusieurs concentrations et catalyseurs ont été essayés.	128
figure 81. Tentatives de réticulation de dendrons et dendrimères décorés avec l'unité cinnamoïque. Plusieurs concentrations et longueurs d'onde ont été essayées.	129
figure 82. Synthèse du dendron BOC-NH-PAMAM-G2-alcyne (102).....	130
figure 83. Synthèse du coeur azoture à 6 points	130
figure 84. Tentative de synthèse du dendrimère 108 . Un chauffage à 110°C sur 10 minutes au réacteur micro-ondes n'a pas eu plus de succès.	131
figure 85. Optimisation géométrique des dendrimères NH ₂ -PAMAM-G3 (gauche) et 4-penténoïque-PAMAM-G3-6B (98 , droite).	135
figure 86. Synthèse d'un anhydride de norbornène pour fonctionnaliser un dendron PAMAM.	136
figure 87. Avantages de la chimie "hôte-invité" avec les dendrimères	137
figure 88. Cinétique de fluorescence pour connaître la force effective de l'encombrement stérique d'une architecture dendritique.	138

figure 89. Exemple de fermeture de site pour la complexation des ions cuivre dans un dendron PAMAM	139
figure 90. Cisplatine.....	165
figure 91. Dieu romain Janus et dendrimère "Janus"	165
figure 92. Diverses structures adoptées par les dendrimères "Janus"	166
figure 93. Trois méthodes pour la construction d'un dendrimère "Janus"	167
figure 94. Méthode tri-orthogonale à partir de la deuxième méthode pour faire un dendrimère "Janus"	168
figure 95. Toute première synthèse d'un dendrimère "Janus" par l'équipe de J.M.J Fréchet. Ils ont choisi la troisième méthode.	169
figure 96. Stratégie pour obtenir un dendrimère à trois faces mise en œuvre par les groupes Kakkar et Weck. À tout moment, une di-orthogonalité est utilisée.....	170
figure 97. Groupes protecteurs (GP) les plus utilisés sur un alcyne terminal. Ceux qui sont utilisés par le groupe Morin sont encadrés en bleu. Les deux portant un cyano ont été développés par Höger. Le THP-DOPS se clive par une cascade intramoléculaire une fois le THP retiré. Les longues chaînes du THS augmentent la solubilité du substrat. Le TMG est discuté à la section 5.5. ²⁶⁰	171
figure 98. Exemple de déprotection statistique. La polarité apportée par le HOP permet de séparer facilement chaque produit. ²⁶⁰	172
figure 99. Exemple de déprotection du HOM.....	173
figure 100. Effet du volume d'un GP sur le rendement d'une cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC).....	174
figure 101. Quatre groupes protecteurs (GP) utilisés pour protéger une amine primaire... 174	174
figure 102. Mécanisme de déprotection du groupement BOC	175
figure 103. Mécanisme de déprotection du groupement FMOC	175
figure 104. Stratégie globale pour faire un dendrimère PAMAM à trois faces contrôlées prêt pour diverses post-fonctionnalisations	176
figure 105. Schéma de synthèse pour la première version du coeur tri-orthogonal	177
figure 106. Conditions réactionnelles employées pour essayer d'éliminer sélectivement le HOP. Les composés 111-b et c étaient obtenus avec les conditions au NaOH et NaH dans le toluène à reflux, tandis que le produit de départ était récupéré en utilisant le NaH dans le benzène avec un chauffage moins intense.	178
figure 107. Schéma de la version finale du coeur tri-orthogonal.....	179
figure 108. Fonctionnalisation des dendrons PAMAM	180
figure 109. Schéma initial incomplet. La déprotection in situ du HOM n'a pas fonctionné.	182
figure 110. Schéma alternatif pour le début de la synthèse du dendrimère. Un rendement de 50 % était attendu pour la deuxième étape dans le meilleur des cas	182
figure 111. Schéma final pour obtenir le PAMAM à trois faces. ¹¹¹	183
figure 112. Produit indésirable provenant d'un couplage de Glaser entre deux dendrimères en croissance au lieu de la réaction CuAAC. L'analyse ESI-MS n'en montre aucune trace.....	184
figure 113. Chromatogramme du dendrimère PAMAM trois faces (124).	185
figure 114. Schéma de synthèse pour le dendron FMOC-β-ala-NH-PAMAM-G2-propyl-N ₃	187
figure 115. Fonctionnalisation de dendrons PAMAM par substitution nucléophile avec un hydroxysuccinimide.....	187

figure 116. Post-fonctionnalisation du dendrimère trois faces avec trois fluorophores différents. À chaque étape, le signal de fluorescence sera plus complexe et s'éloignera de sa version libre en solution.....	188
figure 117. Cycloaddition « clic » par diminution de tension de cycle dans une cyclooctyne.	214
figure 118. Schéma simplifié de Dehaen <i>et al.</i> faisant intervenir un alcyne portant deux esters	215
figure 119. Dendrimère Gallic Acid TriGlycol (GATG) utilisé par Roy et F-Megia. ³¹⁸ ...	217
figure 120. Schéma de synthèse du pseudo-dendrimère à base de POE de Yves Gnanou. ³²¹	218
figure 121. Schéma de synthèse du dendron POE de Veronese et al. Les points de branchement sont des chaînes latérales de peptide. ³²⁴	219
figure 122. Schéma de synthèse pour les dendrons POE de type AB ₃ de Schlüter <i>et al.</i> ³²⁵	220
figure 123. Dendrimère de POE monodisperse de Hildgen <i>et al.</i> ²¹⁷	221
figure 124. Schéma de synthèse global envisagé pour le PEOT.	222
figure 125. Abréviations choisies pour nommer et décrire les dendrimères. Ainsi, un PEOT génération 2 avec un coeur de xylène ayant des branches courtes et se terminant par des azotures s'écrira X-EO ₂ -G ₂ -N ₃	223
figure 126. Schéma initial pour la synthèse du dendrimère PEOT avec le coeur de <i>p</i> -xylène	224
figure 127. Schéma de synthèse final pour le dendrimère PEOT avec un coeur de <i>p</i> -xylène.	226
figure 128. Spectres RMN ¹ H dans la région des méthylènes terminaux durant la croissance du PEOT avec un coeur de <i>p</i> -xylène.	229
figure 129. Chromatogramme SEC-GPC de la série de dendrimères PEOT avec un coeur de <i>p</i> -xylène et terminés en iodures.	229
figure 130. Schéma de synthèse pour le PEOT ayant un coeur de POE.....	230
figure 131. Chromatogramme SEC-GPC de la série de dendrimères PEOT avec un coeur de PEO et terminés en iodures.....	231
figure 132. Schéma de synthèse pour le PEOT avec des chaînes tétraglycol et un coeur de PEO.....	232
figure 133. Chromatogramme SEC-GPC de la série de dendrimères PEOT avec un coeur de POE, des chaînes tétraglycol et terminés en tosylates	233
figure 134. Optimisation géométrique du dendrimère EO ₂ -EO ₄ -G ₃ -OTs (A) et celle du EO ₂ -EO ₂ -G ₃ -I (B). Dans le second cas, il y a plus de volume libre et les points de branchement sont plus facilement accessibles.....	234
figure 135. Schéma de synthèse pour le dendrimère EO ₂ -EO ₂ -G ₄ -COO ⁻ Na ⁺	235
figure 136. Étude de prolifération cellulaire avec EO ₂ -EO ₂ -G ₄ -COO ⁻ Na ⁺ (ARM-1846) pour la lignée Ovar-3	236
figure 137. Étude de prolifération cellulaire avec EO ₂ -EO ₂ -G ₄ -COO ⁻ Na ⁺ (ARM-1846) pour la lignée PANC-1.	237
figure 138. Étude de prolifération cellulaire avec EO ₂ -EO ₂ -G ₄ -COO ⁻ Na ⁺ (ARM-1846) pour la lignée HL-60. À noter qu'une concentration 10 fois plus élevée que pour les autres lignées a été testée.	237
figure 139. Tentatives infructueuses pour créer un synthon di-ester pour le PEOT.....	239

figure 140. Polymère dendronisé fait partir de PEOT. G2 est montré, mais G1 à G5 sont prévus.....	241
figure 141. Schéma alternatif pour la création d'un polymère dendronisé sans catalyseur métallique.....	241
figure 142. Schématisation des deux paramètres qui influence l'intensité du signal en IRM. De façon simplifiée, plus un gadolinium tourne lentement, plus son temps de relaxation est court. Par extension de ce principe, on peut placer le complexe de Gadolinium à la périphérie d'une dendrimère. La rotation sera plus lente à cause du grand rayon de gyration et du fait que les macromolécules tournent généralement plus lentement sur elles-même.	242
figure 143. Schéma proposé pour fonctionnaliser le PEOT avec un complexe de Gadolinium, le DOTA en l'occurrence.	244
figure 144. Schéma de réticulation faisant usage de la « clic » activée et de l'ouverture d'anhydride pour faire une cavité dendritique de PAMAM.....	277
figure 145. Schéma de réticulation faisant usage de la « clic » activée et de l'ouverture d'anhydride pour faire une cavité dendritique de PPA	278
figure 146. Schéma de synthèse pour deux cœurs à six points faisant usage de la « clic » activée. L'ester joue un double rôle puisqu'il active l'alcyne en plus d'être clivé à l'étape d'hydrolyse.	279
figure 147. Schéma de synthèse menant à une cavité incomplète faite de PEOT.	280
figure 148. Utilisation de la multivalence dendritique pour isoler et tuer une cellule nuisible.....	281

Liste des abréviations

ACN	Acétonitrile
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
CBz ou Z	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylecarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
dba	Divinylbenzylacétone
DFT	Théorie fonctionnelle de la densité
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DLS	Diffusion dynamique de la lumière (<i>dynamic light Scattering</i>)
EDC	1-Éthyle-3-(3-diméthyleaminopropyle) carbodiimide
EO	Oxyéthylène (<i>ethylenoxide</i>)
FMOC	Fluorénylméthoxyloxycarbonyle
GPC	Chromatographie par perméation de gel (<i>gel permeation chromatography</i>)
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HOMO	Orbitale moléculaire occupée la plus haute (<i>Highest occupied molecular orbital</i>)
LUMO	Orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>)
OSu	O-Succinimide
PAMAM	Poly(amido amine)

PEOT	Polyoxyéthylènetriazole
PPI	Poly(propylène imine)
PPA	Polyphénylacétylène
PTSA	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
SEC	Chromatographie d'exclusion stérique (<i>size exclusion chromatography</i>)
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TIPSA	Triisopropylsilylacétylène
TMS	Triméthylsilyle
TMSA	Triméthylsilylacétylène
TROC	Trichloroéthoxy-carbonyle
TP	Température pièce
Ts	tosyle

1. Introduction - Mise en contexte, problématiques et objectifs

Avant d'aborder les problématiques et objectifs propres au projet, une mise en contexte s'impose. Les dendrimères sont issus des lignes de pensée de la nanoscience. Il convient donc de présenter d'abord cette dernière convenablement. À titre d'anecdote, la première compagnie à commercialiser les dendrimères, fondée par Donald A. Tomalia, se nomme Dendritic Nanotechnologies Inc. Le choix de ce nom indique ainsi à quel point les deux concepts sont indissociables. Une fois la nanoscience bien définie, nous enchaînerons avec les concepts de nanomédecine. Viendra ensuite une présentation sur les dendrimères pour enfin aborder la problématique et les objectifs précis du projet.

1.1 Concepts de nanosciences concernant les dendrimères

1.1.1 Préceptes de base en nanosciences

La nanoscience est une idéologie née à la fin des années cinquante¹ qui vise à exercer un meilleur contrôle de la matière à l'échelle du nanomètre. Il ne s'agit pas seulement de miniaturisation poussée à l'extrême, mais aussi de l'utilisation de propriétés émergentes. À cette échelle, divers matériaux exhibent des propriétés dites "quantiques", absentes à l'état macroscopique.¹ Par exemple, le ratio d'atomes de surface sur les atomes de cœur d'une nanoparticule métallique (typiquement d'or ou de cadmium) en change radicalement le comportement.² Il a été démontré qu'en faisant varier son diamètre, il était possible de sélectionner des couleurs d'émission bien précises traversant tout le spectre du visible (figure 1), chose impensable avec des particules plus grosses. Ces nanoparticules, appelées points quantiques ou nanocristaux, sont au cœur de bien des recherches dans le domaine biomédical.²

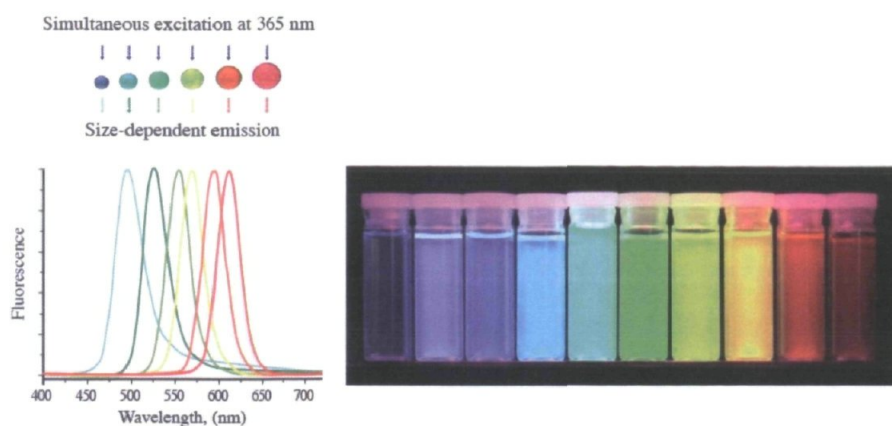


figure 1. Spectre d'émission de points quantiques accompagné d'une photo en solution³

Il est important de rappeler que la nanoscience n'est pas une science fondamentale en soit, mais plutôt une ligne de pensée qu'on applique à divers domaines. Le croisement de la philosophie "nano" et la chimie de synthèse organique se traduit par des architectures moléculaires plus précises et plus complexes. Ici, ce sont moins des phénomènes physiques nouveaux qui sont exploités, mais plutôt les propriétés émergent de nouvelles fonctionnalités à l'échelle moléculaire. On cherche à obtenir des composés ayant une géométrie mieux définie ou comportant diverses composantes dites "mécaniques". Les rotaxanes illustrent bien ce dernier point (figure 2). Une rotaxane est un assemblage d'au moins deux molécules: une en forme d'anneau et l'autre en forme de tige. La tige comporte des bloqueurs aux extrémités pour empêcher l'anneau de sortir. L'anneau est toutefois libre de se promener le long de la tige. Du point de vue mécanique macroscopique, cet assemblage peut sembler trivial, mais, à l'échelle moléculaire, c'est un nouveau niveau de complexité qui est atteint. On prévoit que les rotaxanes seront la clé de voûte dans des dispositifs de mémoire ultra-dense⁴ ou encore de muscles artificiels⁵.

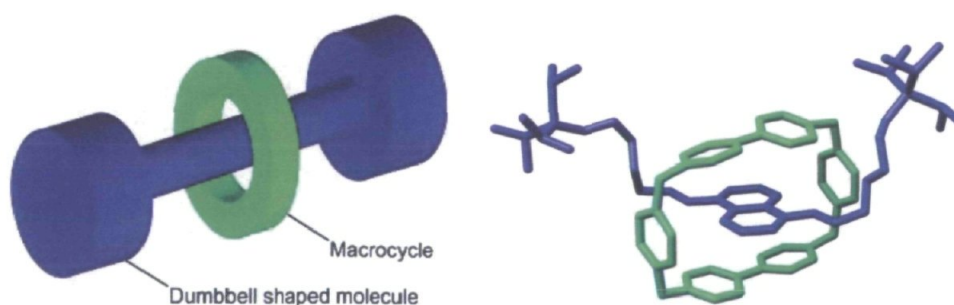


figure 2. Exemple de rotaxane⁶

Les deux exemples mentionnés ci-dessus ne sont que la pointe de l'iceberg que représentent toutes les nanosciences. Il serait superflu de faire une revue exhaustive de la littérature et il est impossible, ici, de faire mieux que certains ouvrages-clé.⁷ Dans le cas des nanosciences qui relèvent plus de la physique tout comme dans le cas de celles qui relèvent plus de la chimie ou même de la biologie, une notion est toujours présente : le contrôle. Avec un meilleur contrôle de la matière, on obtient de meilleures propriétés et de meilleurs résultats. Cette idée reviendra régulièrement au fil des chapitres puisqu'elle constitue la force motrice de la recherche sur les dendrimères.

1.1.2 Concepts de nanomédecine

La création de structures moléculaires ou celle de dispositifs nanoscopiques toujours plus complexes appliqués au domaine biomédical constitue ce que l'on appelle la nanomédecine.^{8,9} Cette discipline émergente vise à contourner les problèmes des médicaments traditionnels comme le manque de biodisponibilité, les problèmes de synergie et la spécificité. Dans tous les cas, le besoin de molécules multifonctionnelles, biocompatibles et flexibles sur le plan synthétique est très grand. C'est ici que les dendrimères entrent en jeu. Ils répondent à tous ces besoins, en théorie du moins, comme expliqué plus loin.

La théranostique est un sous-domaine de la nanomédecine qui met l'accent à la fois sur la spécificité des traitements et des combinaisons "diagnostic-cure". Idéalement, les dispositifs moléculaires seront multifonctionnels et serviront, dans un premier temps, à diagnostiquer. Ensuite, elles porteront une partie servant à guérir, seulement activée si la partie diagnostique se lie à sa cible métabolique. En tirant profit de cette même multifonctionnalité, la théranostique vise aussi à mettre au point des médicaments faits sur-mesure. On pense ici à une dose mieux adaptée à chaque patient ou encore à des composés multifonctionnels comportant une combinaison de drogues particulière à un patient donné. Bien que très récente, la théranostique a déjà son propre journal "accès-libre" (*open access*) : www.thno.org. La synthèse dendritique est toute indiquée pour apporter cette multifonctionnalité.

Bien entendu, il existe d'autres champs d'applications des dendrimères tels que la capture d'énergie lumineuse¹⁰ ou la catalyse¹¹. Toutefois, nous nous limiterons à leurs applications en milieu biomédical. Les défis de la nanomédecine, du point de vue des dendrimères reviendront tout au long de cette thèse et serviront en quelque sorte de fil conducteur.

1.2 Notions théoriques sur les dendrimères

Cette section a pour objectif de fournir au lecteur le vocabulaire propre à la chimie des dendrimères, domaine peu enseigné au baccalauréat. On y traitera également des méthodes de synthèse principales. Enfin, une rapide présentation de structures clé y sera faite afin de broser un portrait minimaliste de la littérature.

1.2.1 Théories de bases

1.2.1.1 Bref historique

En 1978, le chimiste allemand Fritz Vögtle a publié la synthèse de plusieurs amines cycliques et branchées.¹² Créés par un processus itératif à deux étapes, il les nomma simplement "molécules cascades". Entre temps, le chercheur Donald A. Tomalia, alors employé de la compagnie Dow Chemicals, cherchait à mettre au point des polymères plus contrôlés, ayant un indice de polydispersité plus faible. Ses recherches aboutirent à la création du poly(amido)amine, soit PAMAM en 1985.¹³ Amateur d'horticulture, c'est Tomalia qui inventa le mot dendrimère à partir de la racine grecque du mot arbre : "*dendr*". Ces travaux connurent un grand succès dans la communauté scientifique et rapidement. Vögtle créa la version dendritique de ses molécules cascades, soit le poly(propylène imine) ou PPI. Très peu de temps après, George Newkome et son équipe construisirent leur propre dendrimère¹⁴, le premier ayant trois nouvelles branches à chaque embranchement. Une autre date charnière dans la petite histoire des dendrimères est 1989, date à laquelle Jean-Marie-Jean Fréchet a développé la synthèse convergente.¹⁵ Depuis, une myriade d'architectures sont apparues. C'est plus de 29000 articles traitant de dendrimères que SciFinder trouve au moment d'écrire ces lignes. Toutefois, aucun médicament fait à base de dendrimère n'est encore disponible sur le marché, soit plus de 30 ans après leur invention.

VivaGel de Starpharma, un gel topique vaginal pour la prévention du sida, est en phase clinique II depuis quelques années.

1.2.1.2 Structure et nomenclature

Les dendrimères^{16,17} sont des molécules polymériques partant d'un point central et croissant de façon exponentielle. La croissance se fait de manière contrôlée afin d'obtenir des entités monodisperses et donc une structure bien définie. La figure 3, illustre à merveille l'anatomie d'un dendrimère. On désigne le point central comme étant le **cœur** autour duquel poussent les **branches**. Les **embranchements ou points de branchements** sont les endroits où chaque nouvelle génération débute. Une **génération**, quant à elle, représente le nombre de répétition dans la structure. Les groupements terminaux à la surface du dendrimère sont appelés **termini**. Si le cœur d'un dendrimère est destiné à être lié plusieurs fois sur une tierce molécule, on dira alors qu'il s'agit d'un **dendron** et le cœur devient un **point focal**. Les dendrimères dont chaque branche se divise en deux à chaque génération sont de type **AB₂** tandis que ceux dont chaque branche se divise en trois est sont de type **AB₃**. Les autres types de branchements sont si rares que nous n'en ferons pas mention ici.

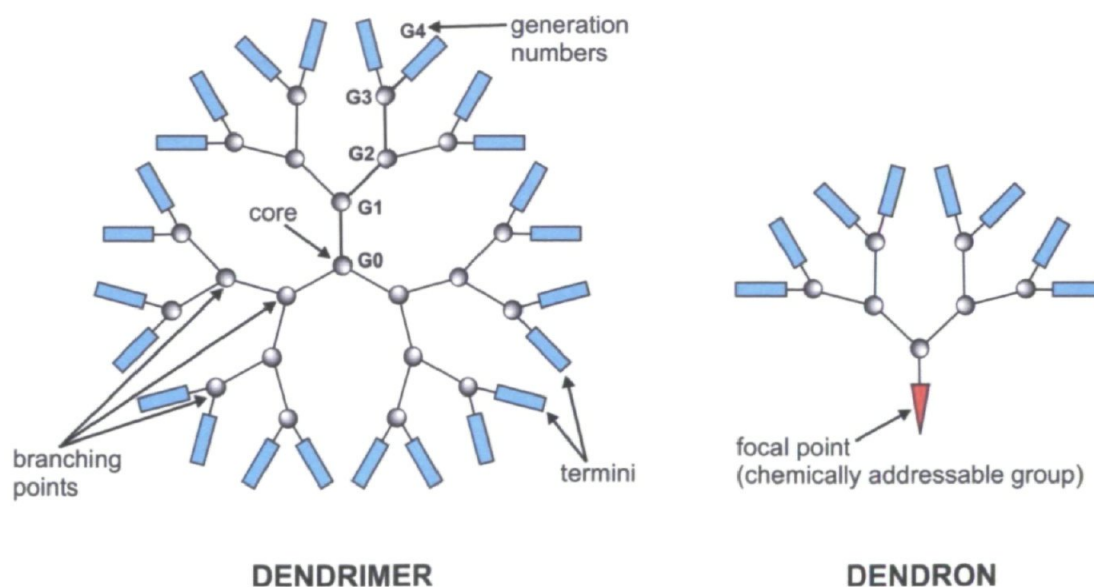


figure 3. Anatomie d'un dendrimère¹⁸

1.2.2 Méthodes de synthèse

1.2.2.1 Méthode divergente

Cette méthode consiste à démarrer la synthèse avec une petite molécule comportant plusieurs points d'attache. Par exemple, l'éthylène diamine du PAMAM a quatre points d'attache tandis que l'ammoniac en compte trois (figure 4). On vient ensuite faire réagir un grand excès de réactifs pour créer le premier embranchement. Ce fragment doit être protégé d'un côté, sans quoi on assisterait à une polymérisation incontrôlée avec une allure fractale. Pour créer une nouvelle génération sur le dendrimère, on active les demi-génération en place, soit via la déprotection ou via l'activation des fonctions terminales. Enfin, il ne reste qu'à répéter le processus de branchements et d'activations jusqu'au nombre de générations voulues. En résumé, on fait croître la molécule du centre vers l'extérieur en ajoutant toujours plus de générations (figure 5).

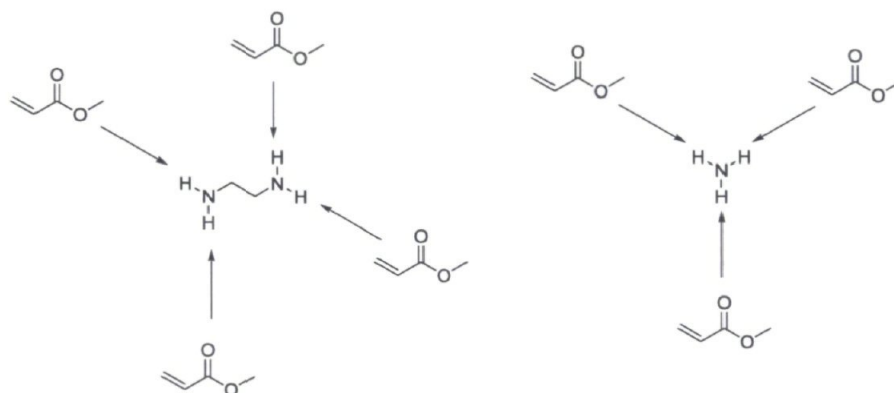


figure 4. L'éthylène diamine (a), coeur à 4 points de branchements contre l'ammoniac (b), un coeur à 3 points

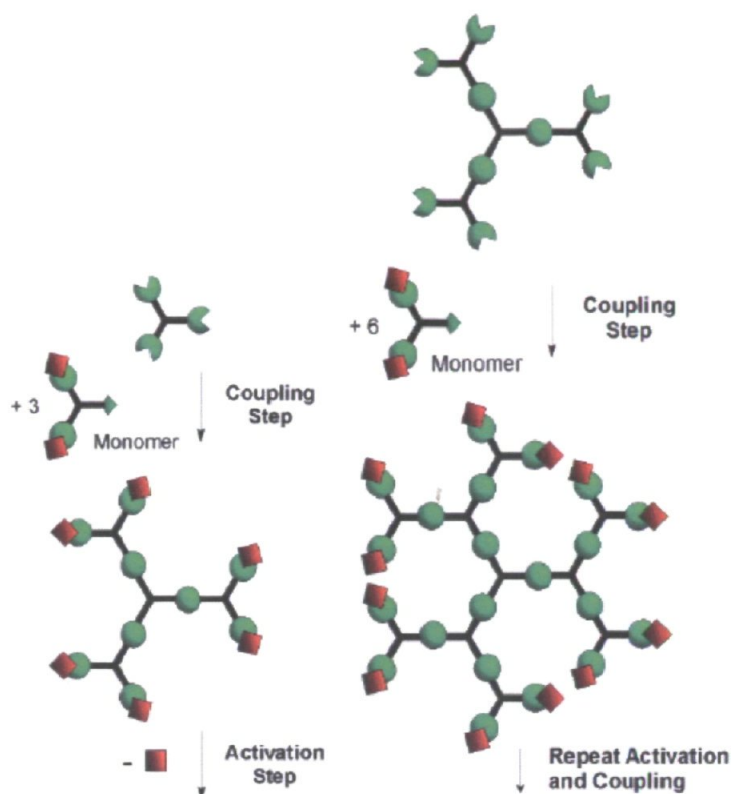


figure 5. Méthode divergente¹⁹

La méthode divergente offre une grande simplicité opérationnelle à deux niveaux. Premièrement, la purification de chaque étape ne consiste qu'à se débarrasser de l'excès de réactifs et deuxièmement, la masse augmente toujours, facilitant ainsi les manipulations. De plus, elle offre un grand rendement, théoriquement de 100 % à chaque étape. Ces avantages trahissent l'origine industrielle de cette méthode qui a été employée et raffinée par Tomalia pour le PAMAM. Elle s'apparente à des méthodes de polymérisation usuelles. Par contre, elle comporte quelques inconvénients notables. En effet, construire un dendrimère de manière divergente implique de très grandes quantités de réactifs afin de s'assurer d'une conversion totale des points de branchement. Puisque ces quantités doivent augmenter de façon exponentielle, un gaspillage d'atomes important est inévitable. En laboratoire, il est fréquent d'utiliser quelques centaines de millilitres d'acrylate de méthyle pour créer moins de dix grammes de PAMAM. À l'échelle industrielle, cela peut se traduire en réels problèmes écologiques et économiques. Ceci nous amène à traiter du second problème majeur de la méthode divergente, soit la pureté. Il n'est pas fréquent qu'une réaction de laboratoire donne un rendement de conversion de 100 %. Imaginez alors la difficulté que

ceci se produise sur 2, 4, 8, 16... 128 fonctions terminales à la fois ! Évidemment, les réactions pour faire croître les générations ont été soigneusement choisies et améliorées *ad nauseam*. On raconte d'ailleurs que l'équipe de Tomalia a mis six ans pour y parvenir. Cela dit, même une réaction ayant un taux de conversion de 99,9999 %... finira par montrer ses limites une fois rendue à plus haute génération. La pureté défailante des dendrimères commerciaux telles que le PAMAM ou le PPI a poussé une équipe de chercheurs à développer une approche différente.

1.2.2.2 Méthode convergente

En 1989, J. M. J. Fréchet, alors professeur à l'Université Cornell (USA), et son associé postdoctoral, Craig J. Hawker, ont employé des méthodes de chimie de synthèse pour créer de nouveaux dendrons.¹⁵ Leur approche, dite "convergente", consiste à préparer d'abord les terminaux du dendron au lieu de la molécule de cœur. Sur ces groupements terminaux, ils font réagir une molécule bifonctionnelle qui porte une troisième fonction, pour sa part, masquée. On obtient donc un premier embranchement avec un point focal protégé. De là, on active le point focal et on le fait réagir avec la même molécule bifonctionnelle qui a servi à créer ce premier embranchement. Il ne reste qu'à répéter le processus jusqu'au nombre de générations voulues, puis, enfin, lier ce dendron au cœur autant de fois qu'on le désire. La figure 6 illustre les étapes de la méthode convergente. À chaque étape, les produits sont purifiés par des extractions et une colonne de chromatographie traditionnelle. Les rendements sont donc beaucoup plus bas, de l'ordre de 90 à 70 %. Par contre, une fois terminé, le dendrimère est très pur. Développée en milieu académique, cette façon de procéder ne sera probablement jamais appliquée en milieu industriel en raison du coût élevé d'une colonne de chromatographie.

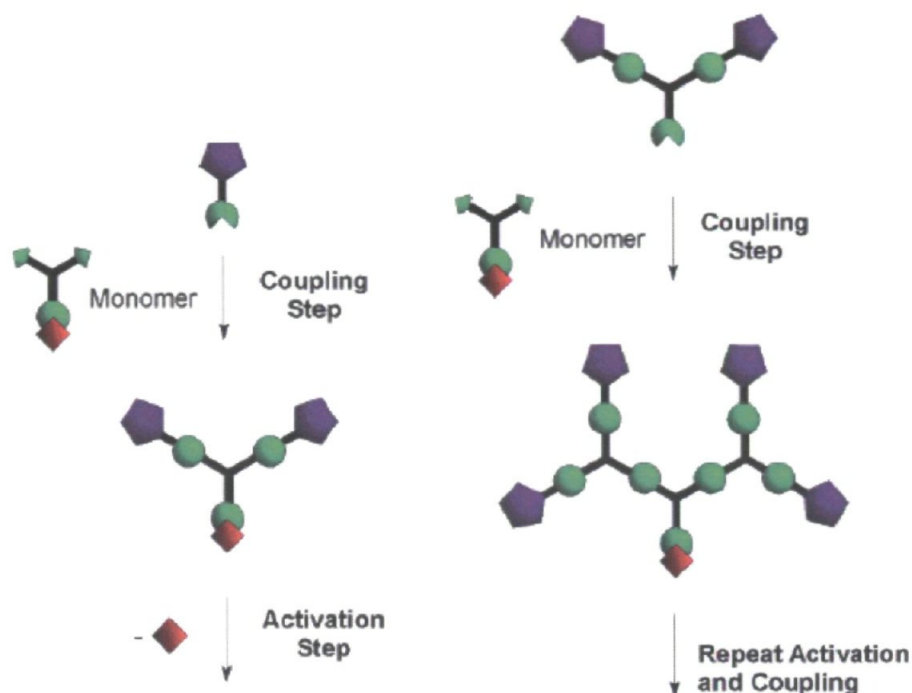


figure 6. Méthode convergente¹⁹

Il ne faut toutefois pas considérer la méthode de Fréchet comme une simple curiosité académique puisqu'elle possède un autre avantage clé. En effet, son caractère modulaire ouvre la porte à une chimie beaucoup plus variée et à des structures beaucoup plus complexes. En employant la méthode divergente, peu de choix s'offrent au chercheur pour modifier la structure interne du dendrimère, de peur de faire chuter les rendements, ne serait-ce que de 0,5 %. La fonctionnalisation des terminaux, quant à elle, doit être très uniforme contrairement à la méthode convergente beaucoup plus flexible comme démontré à la figure 7.

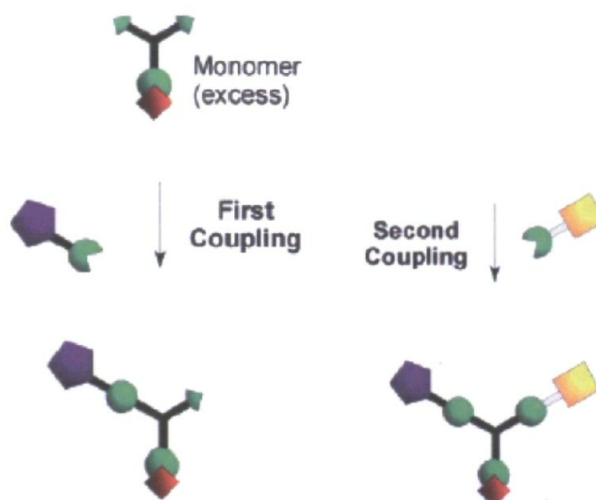


figure 7. Versatilité de la méthode convergente¹⁹

1.2.2.3 Méthode mixte

Depuis quelques années, on trouve couramment dans la littérature des synthèses dendritiques dites "*Double stage growth*" (pousse à double stade). La stratégie utilisée consiste à créer un point focal disymétrisé. On fait alors grandir le dendron de manière divergente d'un côté jusqu'aux termini désirés. On vient ensuite lier ce dernier à la molécule cœur et ainsi compléter le dendrimère de façon convergente. En tout, c'est une seule étape de purification qui, à la fin, s'avère nécessaire. On s'assure ainsi d'un bon rendement pour la majorité des étapes de croissance du dendron. Ce dernier est d'ailleurs plus pur que s'il avait été entièrement fait de manière divergente puisque beaucoup moins de fonctions ont dû réagir en même temps à chaque génération. La figure 8 résume cette stratégie. C'est d'ailleurs cette méthode que nous avons principalement employée.

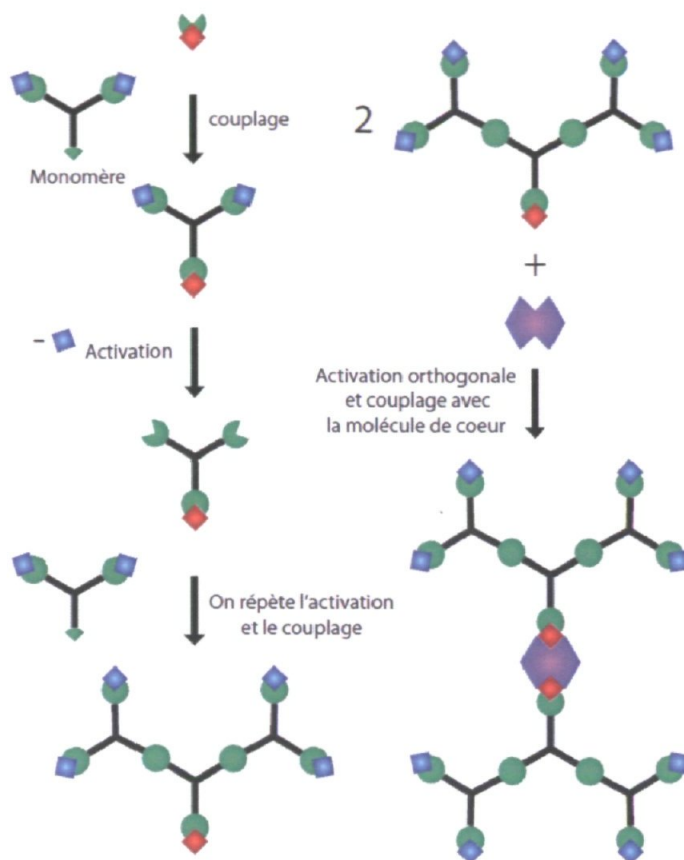


figure 8. Méthode mixte. Le dendron croît de manière divergente à partir d'un point focal pour être ensuite couplé au coeur.

1.2.3 Avantages structuraux

Cette section aurait pu s'appeler "Pourquoi les dendrimères ?". Toutefois, loin de moi l'idée de produire ici un texte d'opinion. Les dendrimères présentent des avantages concrets et bien définis qui ne sont pas toujours évidents, même pour un chimiste de synthèse.

1.2.3.1 Concentration de fonctions

Le premier point fort des dendrimères est leur grande densité de fonctions terminales. Sur une seule molécule, on retrouve $N_c N_b^G$ points d'attache où N_c = nombre de points d'attache du coeur, N_b = nombre de points d'attache des branches (si le dendrimère se divise en deux ou trois à chaque génération) et G le nombre de générations. Cela se traduit par une montée exponentielle du nombre de terminaux qui peuvent se transformer en autant

d'analytes bioactifs. À ce niveau, on est en droit de se demander ce que la structure du dendrimère apporte qu'un polymère conventionnel n'offre pas déjà : il s'agit, en fait, de la concentration des fonctions. Tandis qu'un polymère s'étire sur plusieurs nanomètres, un dendrimère a la forme d'une sphère et mesure au plus une dizaine de nanomètres. À sa surface, il y a autant, sinon plus, de groupements fonctionnels que dans une longue chaîne polymérique. Cette concentration de fonctions atteint même un extrême rarement rencontré autrement. Plus un dendrimère monte en générations, plus ses termini se rapprochent les uns des autres au point d'empiéter sur le rayon de Van der Waals de chacun. Un physicien français, Pierre-Gilles DeGennes (Nobel de physique en 1991), assista à la conférence de Donald Tomalia durant laquelle il dévoila les résultats préliminaires du PAMAM en 1983. DeGennes émit la théorie exprimant l'idée qu'un dendrimère ne pourrait pas monter indéfiniment en générations puisqu'à un certain point, les termini seraient si proches les uns des autres, qu'il leur serait alors impossible de réagir avec d'autres molécules en raison d'un encombrement stérique trop grand. Ce problème bien réel porte le nom de **Volume de DeGennes**. À titre d'exemple, ce phénomène apparaît dès la quatrième génération pour un PAMAM avec un cœur d'éthylène diamine. Il est important de mentionner que ce n'est pas un problème qui survient de façon nette à telle ou telle génération et qui bloque la suivante. Il s'agit plutôt d'un phénomène très graduel. Dans le cas du PAMAM fabriqué par voie divergente, ceci se traduit par un excès de réactifs encore plus grand et par des temps de réaction encore plus longs. La suite des problèmes et questionnements scientifiques reliés à la théorie de DeGennes sort du cadre de cette thèse et ne sera pas abordée.

Malgré cette limite, les dendrimères sont donc de fantastiques transporteurs de molécules fonctionnelles. Une multitude de recherches visent d'ailleurs à tirer profit de cet effet de proximité pour livrer des médicaments aux cellules malades de façon plus forte et surtout plus ciblée. Les dendrimères conçus pour capturer l'énergie solaire ou d'autres ondes électromagnétiques tablent aussi sur la grande concentration des termini pour multiplier la performance des dispositifs dont ils font partie.

1.2.3.2 Volume libre interne

La théorie de DeGennes comporte un deuxième volet dans lequel se trouve le second avantage des dendrimères. Obligatoirement, une version modèle dans laquelle tous

les termini sont à la surface de la molécule conduit à la création d'un volume interne vacant tel que montré à la figure 9. Il a été démontré à plusieurs reprises qu'il est possible d'emprisonner de petites molécules dans ces cavités de façon non-covalente. Très tôt dans l'histoire des dendrimères, la communauté scientifique a imaginé des systèmes de relargage de médicaments. Le dendrimère, chargé de petites molécules, libèrerait celles-ci de manière plus ou moins contrôlée une fois arrivé à destination. Dans une autre version, le rôle principal de l'hôte serait plutôt de camoufler les molécules bioactives des défenses métaboliques. On peut comparer cette stratégie à celle du poisson clown qui se cache au creux des coraux. Une foule d'articles scientifiques y vont de leur version de ces systèmes et la recherche se poursuit encore.²⁰

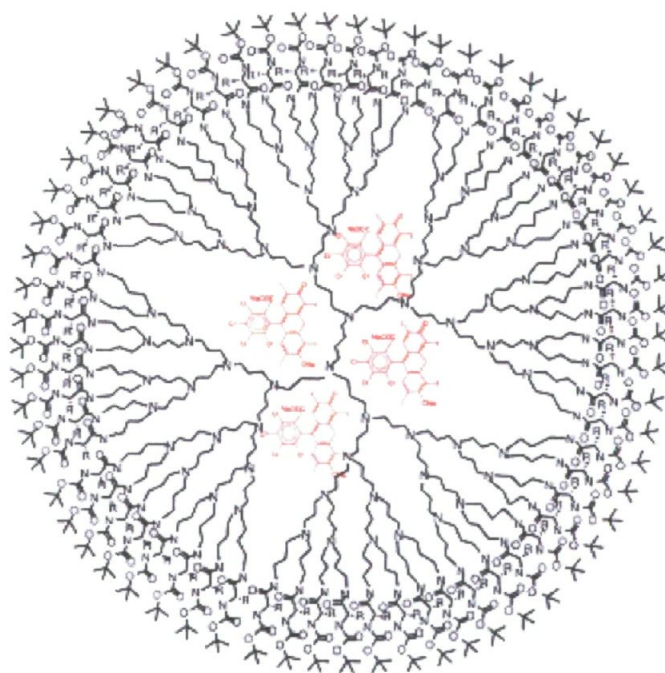


figure 9. Volume libre interne d'un dendrimère PPI. Un fluorophore reste emprisonné à l'intérieur²¹

1.2.3.3 Monodispersité

La raison qui a motivé l'invention des dendrimères est la quête de la monodispersité en polymère. Rapidement expliquée, la monodispersité est la tendance qu'un échantillon à ne comporter qu'une seule longueur de chaîne. C'est-à-dire que toutes les molécules d'un polymère donné ont la même masse molaire. C'est une propriété souhaitée pour tous les polymères, mais qui n'est jamais vraiment atteinte. Toutefois, plus on s'en rapproche, plus

les propriétés du matériau sont faciles à ajuster et s'améliorent à l'échelle macroscopique. Bien exécuté, il est possible qu'un dendrimère atteigne une monodispersité quasi parfaite. Pour des applications en nanotechnologies et surtout en nanomédecine, ce bon contrôle des propriétés est essentiel puisqu'on pourra s'assurer d'une fidélité d'un lot à un autre. En médecine, là où la différence entre la cure et le poison est si faible, les notions de contrôle sont vitales. Par exemple, il est reconnu que les amines terminales du PAMAM sont passablement toxiques.²²⁻²⁴ À l'inverse, si on change ces terminaux en carboxylates, la toxicité diminue énormément. Un dispositif reposant sur cette différence ne peut pas se permettre d'avoir un nombre incertain d'amines restantes d'une fois à l'autre.

1.2.4 Essentiels de la littérature

Il est impossible de faire une revue exhaustive de la littérature du monde des dendrimères, considérant le grand volume d'articles parus et l'impressionnante diversité des architectures présentées. Les structures et les travaux figurant dans cette section ont été choisis en fonction de l'influence qu'ils ont exercée sur mon projet de doctorat.

1.2.4.1 Poly(propylène)imine - PPI

Fabriqué à partir d'unités cyano-vinyle suivie d'une réduction (figure 10), le dendrimère de Vögtle¹² offre peu de flexibilité au niveau synthétique. Il est confiné à la méthode divergente comme on le verra au chapitre 3. Puisque le PPI est difficile à mettre en oeuvre, peu de recherches s'effectuent encore avec cette architecture malgré une disponibilité commerciale (Aldrich).

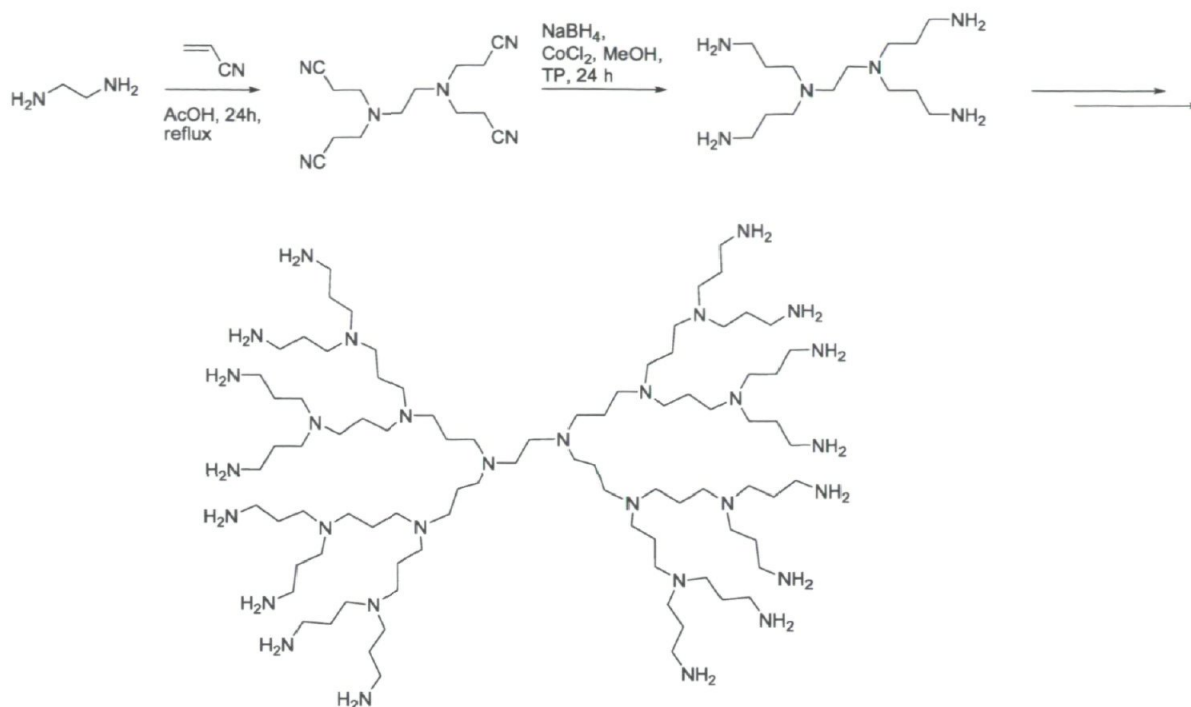


figure 10. Synthèse d'un dendrimère PPI

1.2.4.2 Poly(amido)amine - PAMAM

Non seulement le PAMAM est le premier dendrimère en existence¹³ (1985), c'est également le premier à avoir été disponible commercialement. Il domine encore largement le marché. Sa structure est illustrée à la figure 11. Sa synthèse débute avec l'éthylène diamine sur lequel réagissent quatre acrylates de méthyle. La grande force du PAMAM réside dans la simple évaporation pour se débarrasser de l'excès d'acrylate de méthyle. Ensuite, on le fait réagir avec un large excès d'éthylène diamine durant plusieurs jours. Cette dernière est également éliminée par évaporation. On recommence le processus jusqu'à la génération voulue. Cette méthode divergente, en apparence simple, recèle d'une foule d'embûches techniques qui seront exposées au chapitre 4.

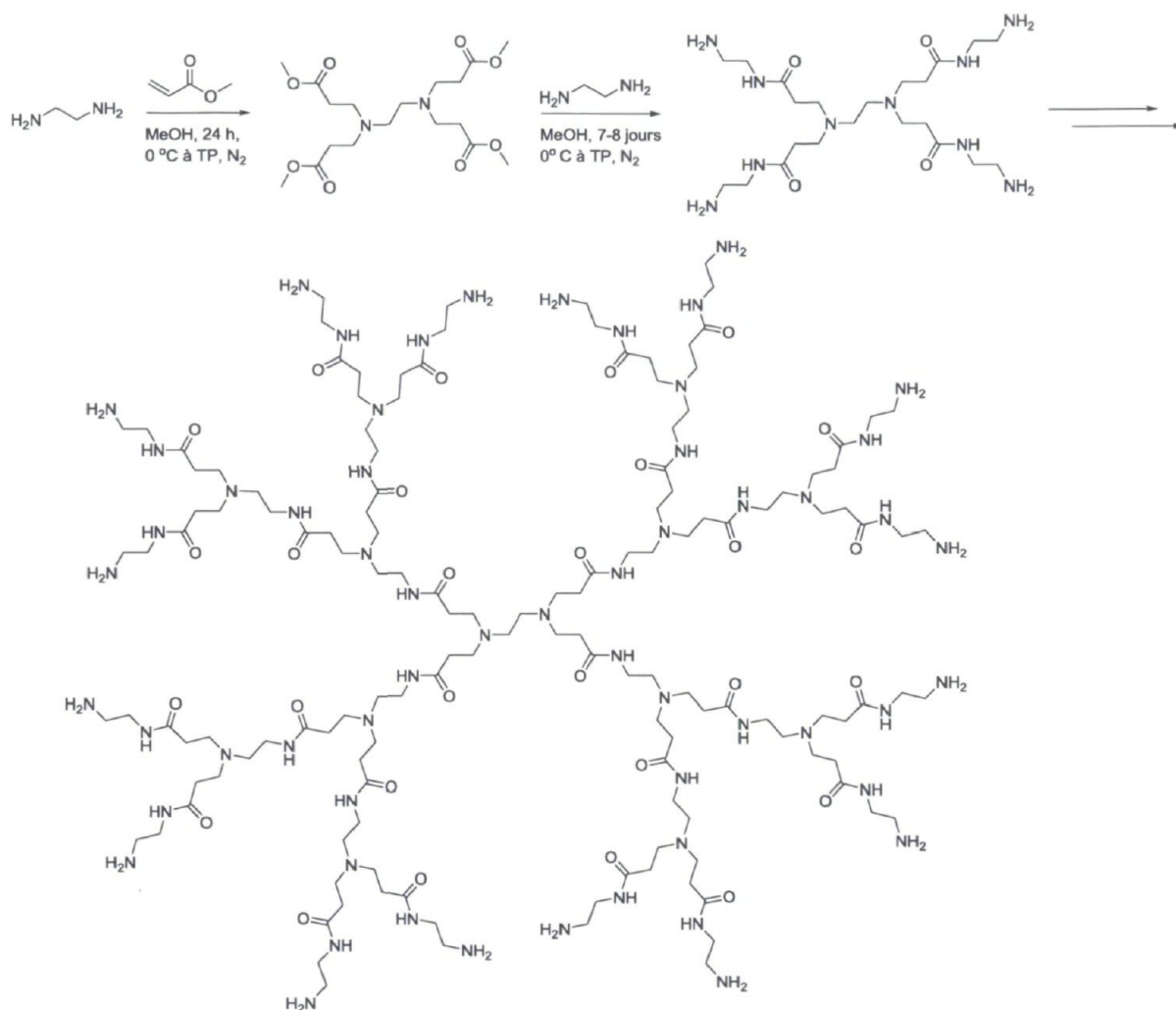


figure 11. Synthèse classique d'un dendrimère PAMAM

Le PAMAM est, de loin, le type de dendrimère le plus utilisé en recherche fondamentale et appliquée, notamment pour le domaine biomédical. Affichés à la figure 12, on note quelques exemples typiques de ces recherches. Bien que son architecture moléculaire soit similaire à celle d'une protéine, sa biocompatibilité n'est pas assurée. Elle varie d'ailleurs énormément en fonction des générations, mais surtout en fonction de ses termini.²²⁻²⁴ Une littérature plus pointue est présentée aux chapitres 4 et 5.

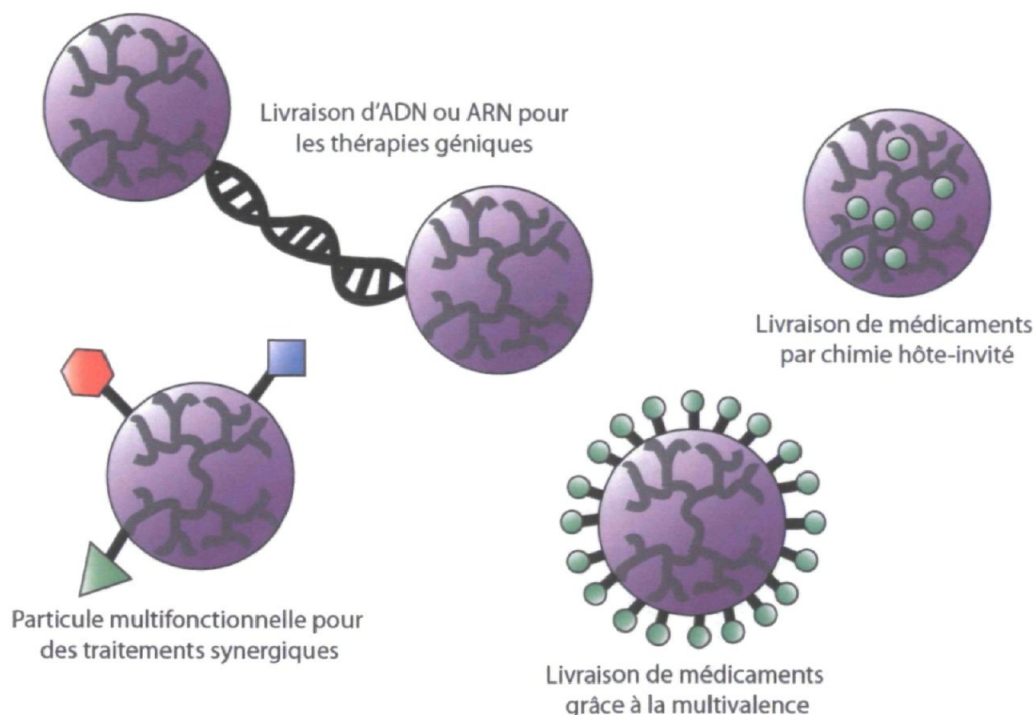


figure 12. Exemples d'utilisation du PAMAM en recherche biomédicale

1.2.4.3 Type Fréchet

Les dendrons de Fréchet (figure 13) sont faits d'éthers benzyliques et ne sont donc pas biocompatibles. Ainsi, les recherches les concernant sont pratiquement toutes orientées du côté des sciences des matériaux.²⁵ Sa synthèse s'effectue via une étherification de Williamson suivie d'une bromation classique. Les rendements sont généralement très satisfaisants et la pureté est très grande puisqu'il est à l'origine de la méthode convergente.

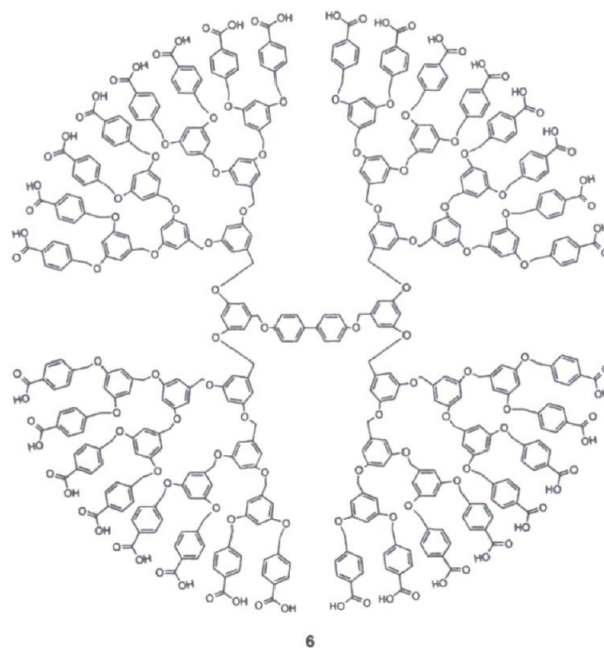


figure 13. Exemple d'un dendrimère de type Fréchet

1.2.4.4 Dendrimères polyphényles

Dès le début des années 1990, Miller *et al.* ont créé un dendrimère entièrement constitué d'unités polyphényles liées les unes aux autres en position *meta* (figure 14).^{26,27} Il est construit de manière convergente via des couplages de Suzuki. Difficile à produire, ce dendrimère souffre d'un incroyable encombrement stérique et ne peut donc pas monter très haut en génération. Quelques années plus tard, Klaus Müllen a employé un cas particulier de rétro-Diels Alder très efficace pour fabriquer des dendrimères polyphényles audacieux.^{28,29} Le terme "audacieux" n'est pas superflu ici puisque, si on compare le dendrimère de Miller à celui de Müllen, on note un encombrement stérique beaucoup plus fort chez ce dernier. Pourtant, il est capable de monter plus facilement en génération. Deux raisons expliquent l'écart entre ces deux dendrimères. D'abord, la grande efficacité de la réaction mise au point par l'équipe Müllen permet de mieux combattre les effets négatifs de l'encombrement. Ensuite, un examen attentif de sa structure permet de constater qu'une fois étendues sur un plan, toutes les unités phényles s'alignent parfaitement pour créer un feuillet moléculaire précurseur du graphène. En somme, l'architecture de Miller comporte beaucoup d'encombrement stérique en superficie, tandis que celle de Müllen n'augmente que très peu à chaque génération. On souligne au passage les travaux de Jeffrey S. Moore³⁰ qui visent à améliorer les dendrons de Miller en utilisant une activation de liens C-H

novatrice en plus de décorer la périphérie avec des *tert*-butyles pour augmenter la solubilité et donc les rendements.

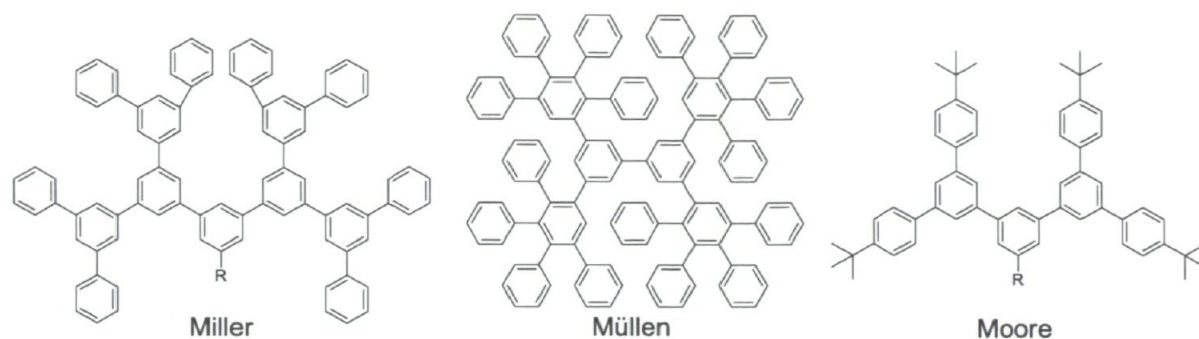


figure 14. Dendrons et dendrimères polyphényles

1.2.4.5 Dendrimères auto-assemblés

Le professeur Steven C. Zimmerman s'intéresse à une vaste gamme de sujets. Parmi ceux-ci figurent des dendrimères auto-assemblés (figure 15).³¹ Organisés par des ponts hydrogène et d'autres forces non-covalentes, ces dendrons sont au centre de plusieurs preuves de concept fondamentales inusitées. C'est toutefois le second pan de sa recherche en synthèse dendritique qui retient notre attention. Au tournant du millénaire, son laboratoire a démontré qu'il était possible de fonctionnaliser un dendrimère, faire fusionner ses dendrons pour ensuite en retirer le cœur. Ils ont utilisé ces grandes cavités dendritiques pour monter de toutes pièces des enzymes artificielles.

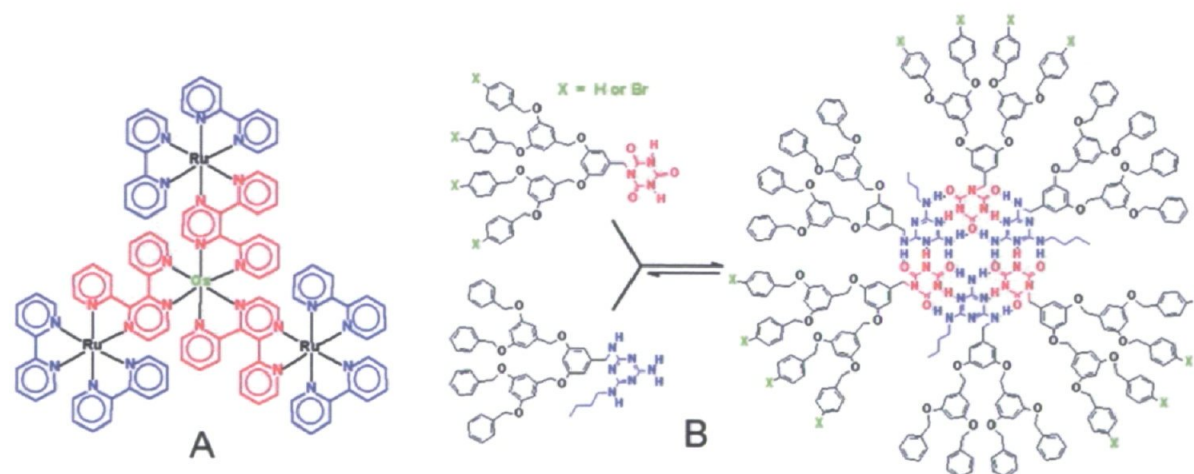


figure 15. Exemples de dendrimères auto-assemblés A) complexation métallique et B) ponts hydrogène³²

1.2.4.6 Dendrons polyester

Afin d'aller plus loin que les succès lents et mitigés du PAMAM, des chercheurs de partout dans le monde visent à bâtir des dendrons polyester. L'idée commune qui alimente leurs efforts est qu'une architecture riche en liens ester sera facilement dégradée par les enzymes de type estérase. Ainsi, les risques de bio-accumulation dans les divers organes sont moindres, notamment dans le foie et les reins.

Deux joueurs incontournables de ce domaine précis sont Mark W. Grinstaff (Boston University, USA) et Alex Adronov (McMaster University, Canada). Le premier a créé des dendrimères servant d'échafaudages aux cellules qui tentent de reconstruire une plaie. D'ailleurs, des tests préliminaires encourageants ont été publiés.³³ Des couplages d'ester classiques suivis d'une déprotection d'acétal au palladium servent à créer les embranchements de leurs dendrons et dendrimères (figure 16).

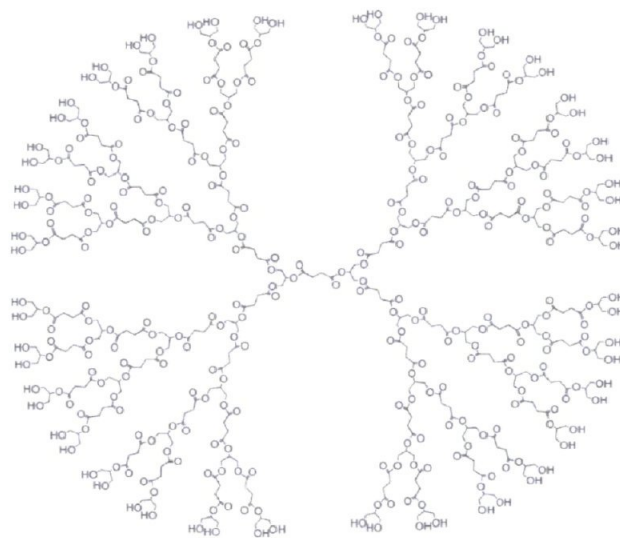


figure 16. Un dendrimère de Grinstaff *et al.*

Adronov *et al.* ont publié la synthèse de gros dendrons allant jusqu'à la huitième génération en utilisant des anhydrides (figure 17).³⁴ Ils ont ensuite attaché un ligand au point focal. Au centre de ce ligand se trouve un atome de technétium pour faire de l'imagerie médicale.³⁵

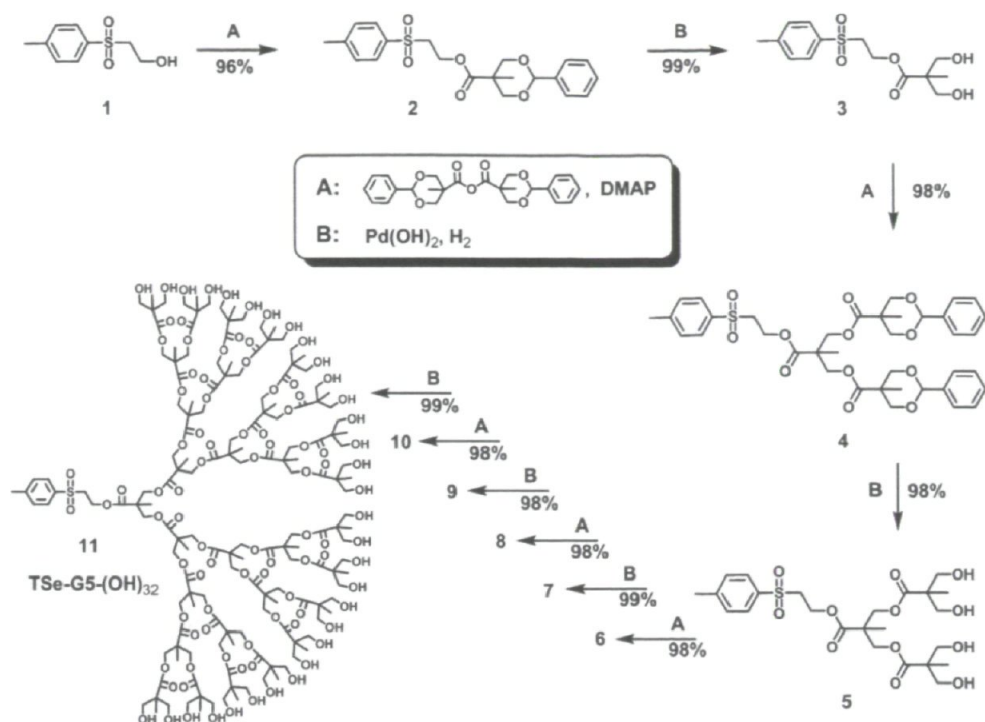


figure 17. Dendrons du groupe Adronov³⁵

1.2.4.7 Autres travaux notables

Bien que leurs travaux n'aient pas d'influence notable sur le projet présenté ici, les contributions respectives à la chimie des dendrimères de ces chercheurs doivent être soulignées. Dans cette optique, je suggère au lecteur intéressé l'impressionnant article de Newkome sur les dendrimères de type AB₃ dont il est l'inventeur.³⁶ De son côté, Virgil Percec a produit un nouveau type de dendron nommé le Percec-type.³⁷ En 2010, ce groupe a fait un coup d'éclat en dévoilant la création de dendrimersomes³⁸, une structure s'apparentant à celle d'un liposome classique, mais ayant des dendrons au lieu de phospholipides (figure 18).

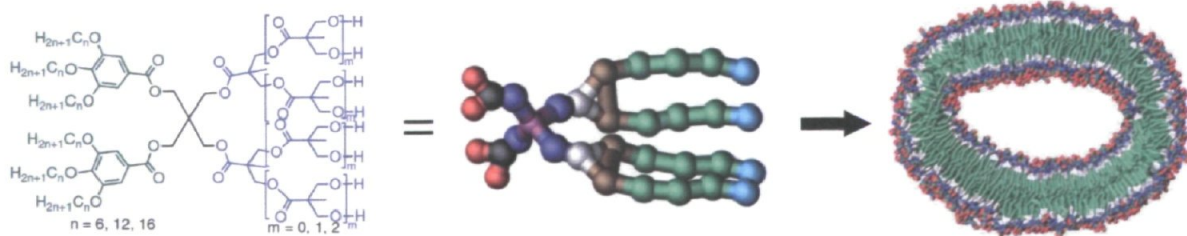


figure 18. Dendrimersomes. Un dendrimère ayant une face hydrophobe et une hydrophile s'auto-assemble pour former l'équivalent d'une vésicule

Il existe une foule d'autres structures dendritiques provenant d'autant de groupes, toutefois, leur apport est plus spécifique. C'est pourquoi ils seront présentés, au besoin, au cours des divers chapitres qui suivent.

1.3 Problématique et objectifs

1.3.1 Cavités dendritiques

Bien que les nanosciences et les nanotechnologies qui en découlent aient connu un essor remarquable depuis la dernière décennie, beaucoup reste à faire. Les nanostructures disponibles demeurent à ce jour assez simples du point de vue géométrique : des sphères (fullerènes), des tubes (nanotubes de carbone), des plaques (graphènes), etc. (figure 19). La création de "pièces" plus complexes, comme des joints ou des intersections tubulaires, ouvrirait la porte à des dispositifs nanométriques atteignant un niveau de fonctionnalité encore plus grand. Or, si l'on compare la fabrication de pièces à l'échelle humaine versus celle à l'échelle moléculaire, on constate des différences majeures. La très vaste majorité des objets de la vie courante est produite par simple moulage, que ce soit des métaux ou des plastiques. D'un autre côté, les molécules sont assemblées un atome à la fois avec toutes les complications spécifiques qu'on associe habituellement à la chimie de synthèse. Une méthode plus efficace et surtout plus universelle est donc souhaitable. À la suite de ce constat, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'intégrer les avantages du moulage quotidien au monde moléculaire. Il existe déjà beaucoup de travaux ayant pour sujet le *Molecular Imprinting* (impression moléculaire, à défaut d'une meilleure traduction).³⁹ Bien que fort instructives, ces avancées ne produisent pas d'entités discrètes, bien définies et surtout, entièrement covalentes, soit trois caractéristiques essentielles en nanosciences.

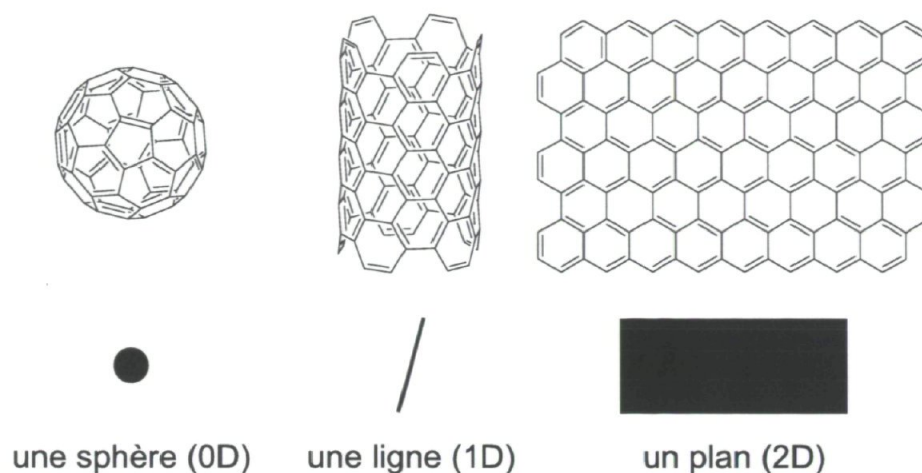


figure 19. Dimensions géométriques des nanomatériaux riches en carbone

C'est ici qu'entrent en jeu les cavités dendritiques de Steven C. Zimmerman.⁴⁰⁻⁴² La figure 20 montre les trois étapes nécessaires à leur création. La première consiste à fabriquer un dendrimère comportant deux aspects clés : des liens clivables reliant les dendrons au cœur et des groupements réticulants à la surface. On procède ensuite à une réaction de réticulation qui vise à attacher les dendrons les uns aux autres par les terminis. Enfin, on retire le cœur du dendrimère réticulé en clivant les liaisons cœur-dendrons. Devant ces travaux, nous avons eu l'idée d'extrapoler la méthode pour en faire un "nano-moulage". Si nous choisissons un dendron passablement rigide comme composante de départ, on devrait se retrouver après les trois étapes avec une cavité dont le centre aurait une forme bien précise. Cette poche intérieure serait le négatif de la molécule de cœur. En théorie, une seule méthode donnerait accès à toutes sortes de géométries discrètes, précises et covalentes.

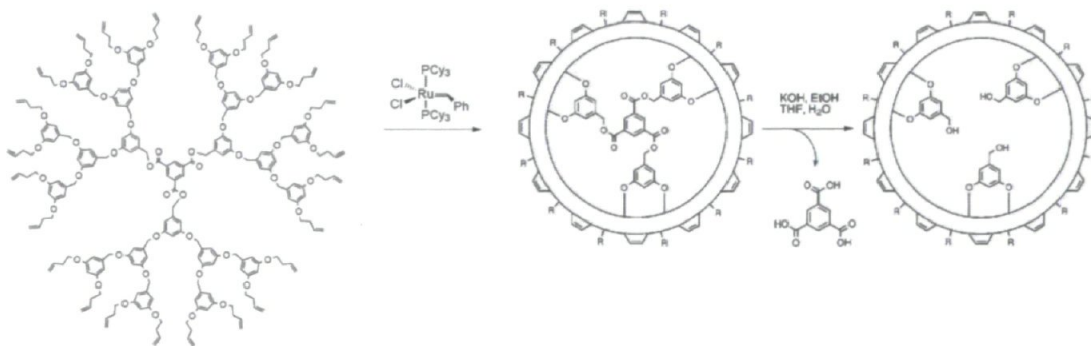


figure 20. Création d'une cavité dendritique par Zimmerman⁴¹

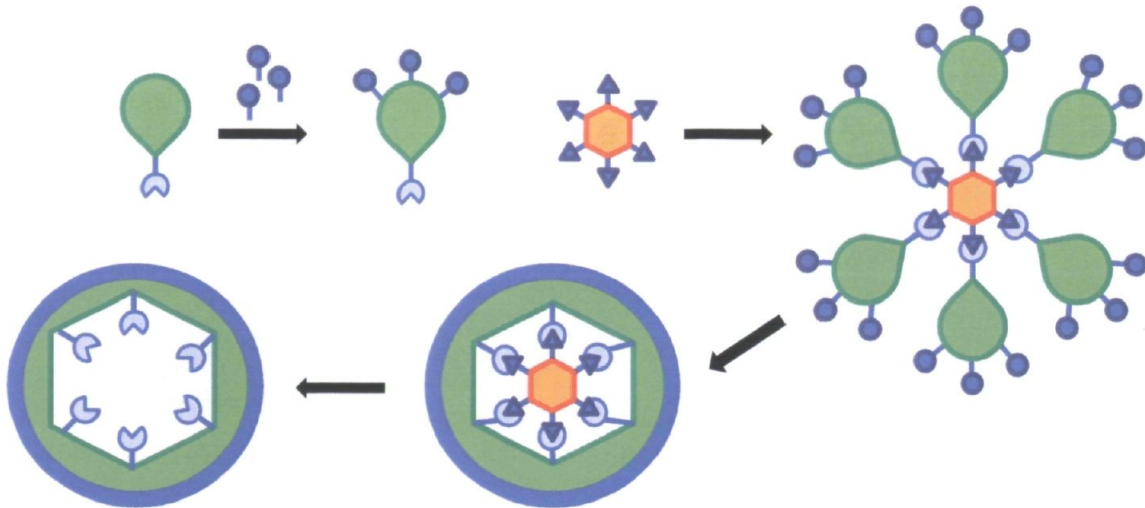


figure 21. Stratégie initiale pour effectuer un "nano-moulage"

Pour y parvenir, bien choisir le matériel de départ pour ce "nano-moulage" est crucial. Dans le cas d'un objet de plastique usuel, la dureté du polymère de départ est choisie en fonction de l'usage qu'on en fera. Il en va de même pour les cavités dendritiques. La rigidité d'un dendron provient essentiellement du type de liens dont il est constitué. Par exemple, une structure comme celle du PPI ou celle du PAMAM a majoritairement des liens offrant un grand degré de liberté, soit des liens sp^3 . Une architecture comme celle du dendron de Fréchet comporte à la fois des liens sp^2 et sp^3 et offre une flexibilité moyenne. Ces deux options ne conviennent pas vraiment à nos besoins puisque les cavités risquent fort de s'effondrer sur elles-mêmes soit totalement ou en partie. Une structure faite entièrement de liens sp^2 et sp serait donc nécessaire. Les dendrimères polyphényles de Miller *et al.* semblent ainsi être tout indiqués. Une récapitulation de cette flexibilité croissante en fonction des structures moléculaires est présentée à la figure 22.

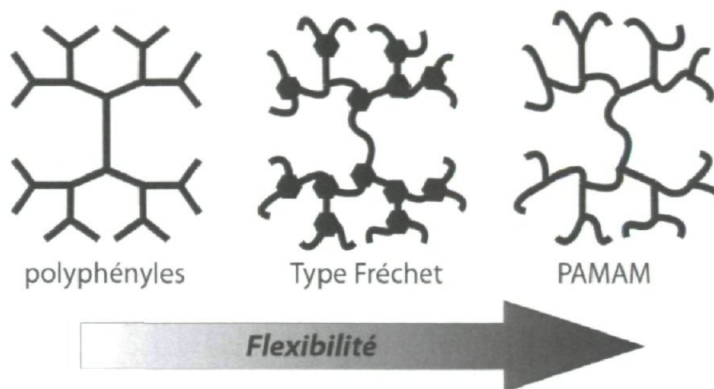


figure 22. Flexibilité croissante des dendrimères

Le choix de la méthode de réticulation s'avère un détail important pour assurer la rigidité de la cavité dendritique finale. Une approche similaire à celle de Zimmerman où les dendrons sont reliés seulement par les termini ne serait pas aussi robuste que celle de Klaus Müllen. L'agencement précalculé en feuilles de graphène, comme à la figure 14, était justement l'objectif avoué de ces structures. Destinés à devenir des graphènes aux dimensions bien contrôlées, ses dendrimères subissaient une étape finale de réticulation radicalaire grâce à FeCl_3 . Toutes les positions aromatiques libres, parfaitement alignées à leur voisin, créaient un nouveau lien sp^2 . Des dendrons traités de cette manière gagneraient en rigidité puisqu'ils bénéficieraient d'une réticulation multicouche et non seulement en surface comme Zimmerman.

Appliquer les stratégies de Zimmerman et Müllen avec les dendrons de Miller permettrait de répondre à plusieurs questions fondamentales en plus de tester la faisabilité de l'idée de "nano-moulage"(figure 21). La cavité gardera-t-elle une empreinte très fidèle de la molécule de cœur ou y aura-t-il un réarrangement systématique ? Sera-t-il possible de faire une corrélation fiable entre la forme de la molécule de cœur et la forme de la cavité finale ? À quel point la rigidité des dendrons de départ aura-t-elle de l'influence sur le résultat final ? Quelle sera l'influence de la méthode de réticulation ?

Puisque la rigidité moléculaire est un concept plus ou moins défini, une base de comparaison s'avère nécessaire. Le PAMAM jouera ce rôle : ses cavités dendritiques devraient s'effondrer sur elles-mêmes. Synthétiser un autre dendrimère en entier peut sembler beaucoup de travail par simple soucis de rigueur scientifique, mais il y a un

objectif supplémentaire sous-jacent : une cavité dendritique de PAMAM, même sans vide central, aurait le potentiel de pousser plus loin l'efficacité de l'encapsulation de petites molécules (voir figure 12).

Les objectifs initiaux de mon projet de doctorat partent donc de ce point et s'énumèrent comme suit :

1. Synthétiser un dendron très rigide polyphényles avec un point focal prêt à faire un lien ester comme au schéma de la figure 23.
2. Synthétiser une série de molécules de cœur de toutes sortes de formes, elles aussi prêtes à faire un lien ester.
3. Construire une série de dendrimères de manières convergentes en faisant diverses combinaisons avec les différents cœurs.
4. Explorer les réactions de réticulations, puis faire l'hydrolyse des liens ester reliant le milieu du dendrimère au reste de la molécule.
5. En parallèle, appliquer la même stratégie aux dendrimères de PAMAM.

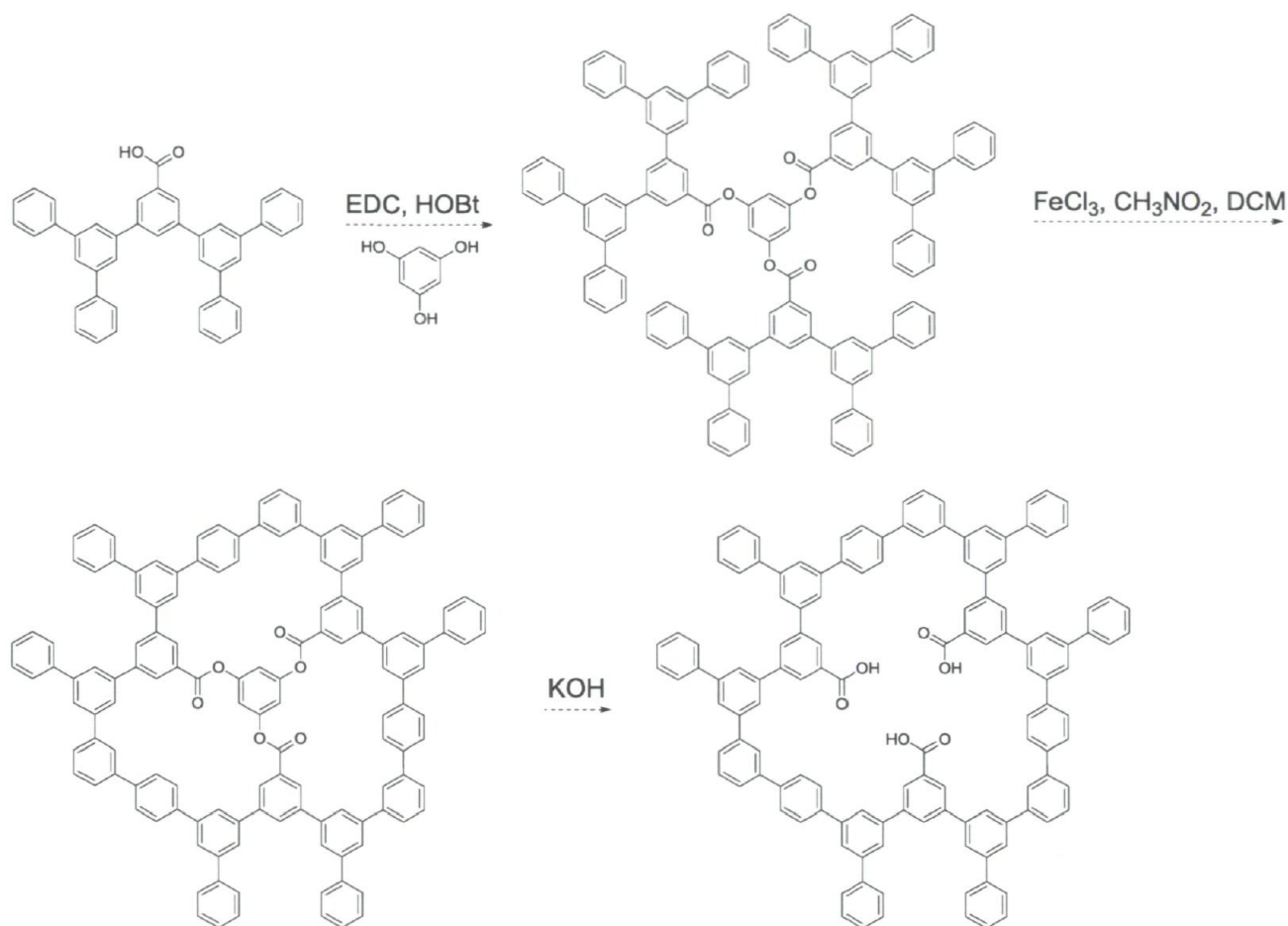


figure 23. Schéma initial pour faire une cavité dendritique rigide.

1.3.2 PAMAM trois faces

Au fil des synthèses, nous avons effectué plusieurs développements qui se sont croisés pour donner naissance au projet des PAMAM trois faces qui est voué à un bel avenir. On présente ici la problématique qui a motivé cette recherche ainsi que ses objectifs. Les découvertes qui nous y ont menés sont rapportées aux chapitres trois et quatre, tandis que la synthèse elle-même se retrouve au chapitre cinq accompagnée d'un examen approfondi de la littérature dans ce domaine spécifique.

1.3.2.1 Mise en contexte

Comme mentionné dans la figure 12, un pan de la recherche concernant le PAMAM vise à créer des particules multifaces. Ces dendrimères portent à la fois un médicament et un ligand sur leurs termini. Cette stratégie a le potentiel d'éliminer les effets secondaires de

médicaments qui ne sont pas assez spécifiques par eux-mêmes. On peut également utiliser une des "faces" pour attacher un groupement immunogène (i.e. des chaînes polyoxyéthylène) afin de passer outre les défenses métaboliques ou encore attacher des fonctions spécifiques d'imagerie permettant de suivre le trajet de la molécule en temps réel.

Le PAMAM étant traditionnellement synthétisé de manière divergente, toutes ses fonctions amines terminales offrent une réactivité identique. Pour lier des analytes différents à un même PAMAM, deux approches ont été utilisées.⁴³⁻⁴⁵ La première consiste à faire un couplage volontairement incomplet avec une première molécule d'intérêt (médicaments, ligands, fluorophores, etc.) pour ensuite en faire un deuxième avec les fonctions amines restantes non réagies. La seconde stratégie implique un faible nombre d'équivalents molaires à chaque couplage. De cette façon, on peut lier presque autant d'analytes différents qu'on le souhaite. Par exemple, en partant avec un PAMAM G5 comptant 128 fonctions amines terminales, si on fait réagir trois ou quatre équivalents de méthotrexate (par rapport au dendrimère), tous seront liés au PAMAM de façon certaine.^{46,47} On procède de la même manière avec le ligand, le fluorophore, etc. Dans les deux cas, on obtient une particule mal définie. Dans le premier cas, les deux analytes ainsi que leur position exacte sur le dendrimère ne peuvent pas être contrôlés. De plus, on est limité à deux ou trois types de fonctions différentes, la troisième étant les fonctions amines restantes non réactives. Dans le second cas, on constate le même positionnement aléatoire. Le problème de ratio et d'efficacité de couplage est surmonté au prix de la concentration des fonctions puisqu'on a qu'une poignée de chaque analyte avec beaucoup de fonctions amines libres.

Afin d'obtenir un meilleur contrôle sur la structure final du dendrimère, quelques équipes se sont tournées vers la méthode de synthèse à double stade (figure 8) pour créer des dendrimères "Janus" à deux faces.⁴⁸⁻⁵¹ Ce terme est inspiré du dieu romain qui regarde à la fois dans le passé et dans le présent grâce à ses deux visages, l'un à l'avant et l'autre à l'arrière de sa tête. Toutefois, comme l'indique le nom, cette technique se limite à deux types de fonctions différents. En nanomédecine, on note souvent le besoin d'avoir à la fois, le groupement immunogène, le médicament et le ligand. Deux faces ne sont donc pas suffisantes pour certaines applications.

1.3.2.2 Problématique et objectifs

Étant donné l'état actuel de la recherche sur les PAMAM multifaces, on constate qu'il y a un besoin pour une particule à trois faces. On veut également conserver tous les avantages propres aux dendrimères. La méthode la plus indiquée pour y parvenir est de faire un PAMAM Janus à trois faces. L'obstacle principal à l'atteinte de cet objectif réside dans l'orthogonalité de la molécule de coeur. En effet, à chaque nouvelle face que l'on veut lier, il faut s'assurer que l'on active une seule fonction sur le coeur. Les PAMAM synthétisés par la méthode double stade utilisent la chimie « clic » (présentée en détail au chapitre 3). C'est donc l'orthogonalité de la protection des fonctions alcynes terminales qui devra être poussée plus loin. Un autre problème d'orthogonalité, cette fois aux terminus des dendrons, devra aussi être surmonté pour que l'on puisse lier chaque analyte de façon bien contrôlée. Nos objectifs précis se formulent comme suit :

1. Trouver une façon de protéger trois alcynes terminales de manière orthogonale;
2. Synthétiser une molécule coeur comportant ces trois fonctions;
3. Trouver un moyen de fonctionnaliser efficacement des PAMAM, et ce, de manière orthogonale;
4. Lier sélectivement les dendrons PAMAM au coeur.

1.3.3 Dendrimère PEOT

1.3.3.1 Mise en contexte

Au fil des années, nous avons relevé plusieurs problèmes récurrents en synthèse dendritique dont voici une courte liste :

- a) Manque de réactivité lors de la synthèse
- b) Présence de métaux toxiques impossibles à retirer complètement
- c) Biocompatibilité insuffisante
- d) Gaspillage d'atomes lors des synthèses

C'est pour répondre à toutes ces embûches pratiques et théoriques que nous avons entrepris la synthèse d'une toute nouvelle architecture.

1.3.3.2 Problématique et objectifs

Chaque architecture dendritique repose sur une réaction clé pour faire les branchements. Elle doit, d'abord et avant tout, être très efficace. Ensuite, elle ne doit pas former de produits secondaires puisque les méthodes de purification doivent être minimalistes. Les espaces libres entre les branches favorisent l'encapsulation de petites espèces et ceci se traduit par des difficultés supplémentaires pour éliminer les réactifs excédentaires. La réaction choisie ne doit donc pas comporter de catalyseur métallique et doit se limiter à des espèces organiques volatiles ou ayant une solubilité très différente de celle des substrats.

La chimie « clic » catalysée au cuivre telle que rapportée par Sharpless *et al.*⁵² ne convient pas tout-à-fait en raison de la présence d'ascorbate et de cuivre, mais elle offre l'avantage d'une grande efficacité et de l'économie d'atomes. Un examen de la littérature (présenté en détail au chapitre 6) permet de constater que la réactivité de la fonction alcyne terminale peut être fortement modulée par l'électronégativité du groupement adjacent. L'un des plus fort d'entre eux est une fonction ester avec le carbonyle connecté directement à la triple liaison. Dans ce cas, il a été rapporté qu'un simple chauffage élimine le besoin du catalyseur de Cu(I). Suivant cette piste, nous avons remarqué quelques cas isolés où la réaction de cycloaddition se produisait encore plus rapidement lorsqu'une seconde fonction ester activait la triple liaison (figure 24). Il suffirait alors d'avoir une fonction azoture terminale qui formerait le 1,2,3-triazole entre les deux branches pour ensuite activer chacune de ses branches. La figure 24 illustre cette stratégie.

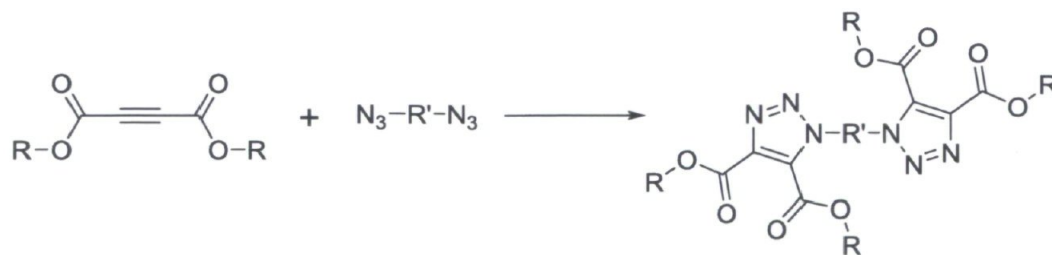


figure 24. Stratégie de synthèse du PEOT

Deuxièmement, il nous fallait choisir la nature des branches proprement dites. On sait maintenant qu'il faut pratiquement toujours ajouter des chaînes polyoxyéthylène (POE) à la surface d'un dendrimère pour le rendre biocompatible. En utilisant des POE pour fabriquer nos branches, on s'assurerait d'avoir une architecture parfaite et biocompatible en tout temps, en plus de libérer les terminis pour y lier d'autres molécules fonctionnelles. Il existe quelques "pseudo-dendrimères" faits de POE, mais aucun n'est vraiment monodisperse. La combinaison de ces deux idées (chimie « clic » activée et chaînes POE) nous a conduits à la création d'un tout nouveau dendrimère. Pour y parvenir nous devons :

1. Synthétiser les di-esters à partir de l'acétylène di-acidecarboxylique ;
2. Synthétiser un cœur contenant au moins deux fonctions azoture ;
3. Tester et optimiser les réactions de chimie « clic » sans métaux ;
4. Trouver et tester une réaction d'activation pour obtenir une fonction azoture au bout de chaque chaîne.

1.4 Conclusion

On retient de ce chapitre les notions de bases des nanosciences, c'est-à-dire les propriétés émergentes des matériaux à l'échelle nanoscopique et le contrôle toujours plus grand sur la matière. On retient également les avantages clé des dendrimères, soit la monodispersité, la haute densité de fonctions de même que le volume libre interne. Des trois projets présentés, celui des cavités dendritiques aura non seulement occupé la majorité de mon temps de laboratoire, mais aussi servi de source d'innovation pour les autres projets.

Les temps de réactions en synthèse dendritique sont souvent de quelques jours, voire de quelques semaines. Afin d'optimiser le temps en laboratoire, plusieurs projets doivent donc être menés de front. Ainsi, pour éviter que cette thèse ne se transforme en jeu de serpent-échelle pour le lecteur, la science y est présentée par projet et non pas de façon chronologique.

1.5 Références

- (1) Binns, C. *Introduction to Nanoscience and Nanotechnology*; Wiley, 2010.
- (2) *Nanoparticles: From Theory to Application, 2nd, Completely Revised and Updated Edition*; Schmid, G., Ed.; Wiley, 2010.

- (3) <http://artsci.ucla.edu/summer/2011/?q=node/173>.
- (4) Vanhest, J. C. M.; Delnoye, D. A. P.; Baars, M. W. P. L.; Vangenderen, M. H. P.; Meijer, E. W. *Science* **1995**, *268*, 1592.
- (5) Debrabandervandenberg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1308.
- (6) <http://en.wikipedia.org/wiki/Rotaxane>.
- (7) Kono, K.; Ikeda, R.; Tsukamoto, K.; Yuba, E.; Kojima, C.; Harada, A. *Bioconjugate Chem.* **2012**.
- (8) Caruthers, S. D.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 26.
- (9) Shi, J. J.; Votruba, A. R.; Farokhzad, O. C.; Langer, R. *Nano Lett.* **2010**, *10*, 3223.
- (10) Adronov, A.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1701.
- (11) Reek, J. N. H.; Arevalo, S.; Van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Adv. Catal.* **2006**, *49*, 71.
- (12) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vogtle, F. *Synthesis* **1978**, 155.
- (13) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J. (Tokyo, Jpn.)* **1985**, *17*, 117.
- (14) Newkome, G. R.; Yao, Z. Q.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **1985**, *189*, 166.
- (15) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638.
- (16) *Dendrimers and other Dendritic Polymers*; Tomalia, D. A.; Fréchet, J. M. J., Eds.; John Wiley & Sons Ltd, 2001.
- (17) Hua, C.; Dong, C.-M.; Wei, Y. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1140.
- (18) Liu, X.; Rocchi, P.; Peng, L. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 256.
- (19) Grayson, S. M.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819.
- (20) Han, J.; Gao, C. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2.
- (21) <http://pubs.acs.org/cen/hotarticles/cenear/960603/fig2.gif>.
- (22) Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15434.
- (23) Ohba, S.; Ito, Y. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2003**, *59*, 149.
- (24) Liu, Y.; Kim, M.; Wang, Y.; Wang, Y. A.; Peng, X. *Langmuir* **2006**, *22*, 6341.
- (25) Daniel, M.-C.; Grow, M. E.; Pan, H.; Bednarek, M.; Ghann, W. E.; Zabetakis, K.; Cornish, J. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2366.
- (26) Miller, T. M.; Neenan, T. X. *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 346.
- (27) Miller, T. M.; Neenan, T. X.; Zayas, R.; Bair, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018.
- (28) Morgenroth, F.; Kubel, C.; Mullen, K. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1207.
- (29) Morgenroth, F.; Reuther, E.; Mullen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 631.
- (30) Finke, A. D.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4851.
- (31) Zimmerman, S. C.; Zeng, F.; Reichert, D. E. C.; Kolotuchin, S. V. *Science* **1996**, *271*, 1095.
- (32) Fréchet, J. M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4782.
- (33) Grinstaff, M. W. *Chem.--Eur. J.* **2002**, *8*, 2838.
- (34) Saha, S.; Johansson, E.; Flood, A. H.; Tseng, H. R.; Zink, J. I.; Stoddart, J. F. *Chem.--Eur. J.* **2005**, *11*, 6846.
- (35) Parrott, M. C.; Benhabbour, S. R.; Saab, C.; Lemon, J. A.; Parker, S.; Valliant, J. F.; Adronov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2906.
- (36) Newkome, G. R.; Shreiner, C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6338.

- (37) Bauer, H.; Stier, F.; Petry, C.; Knorr, A.; Stadler, C.; Staab, H. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3255.
- (38) Gonzaga, F.; Yu, G.; Brook, M. A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 9220.
- (39) Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Delavaux-Nicot, B.; Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 217.
- (40) Beil, J. B.; Lemcoff, N. G.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13576.
- (41) Beil, J. B.; Zimmerman, S. C. *Macromolecules* **2004**, *37*, 778.
- (42) Elmer, S. L.; Zimmerman, S. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7363.
- (43) Huang, B.; Desai, A.; Zong, H.; Tang, S.; Leroueil, P.; Baker Jr, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1411.
- (44) Majoros, I. J.; Thomas, T.; Baker, J. R. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **2004**, 228, U196.
- (45) Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Mehta, C. B.; Baker, J. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5892.
- (46) Kukowska-Latallo, J. F.; Candido, K. A.; Cao, Z.; Nigavekar, S. S.; Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Balogh, L. P.; Khan, M. K.; Baker, J. R. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 5317.
- (47) Quintana, A.; Raczka, E.; Piehler, L.; Lee, I.; Myc, A.; Majoros, I.; Patri, A.; Thomas, T.; Mulé, J.; Baker, J. *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 1310.
- (48) Lee, J. W.; Kim, B. K.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Shin, W. S.; Jin, S. H. *Macromolecules* **2006**, *39*, 2418.
- (49) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S. H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 1083.
- (50) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B. K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S. H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9193.
- (51) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S. H. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 579.
- (52) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

2. Méthodes expérimentales : méthodes de caractérisation

2.1 Commentaires généraux

Le modèle choisi pour les parties expérimentales est calqué sur celui des articles scientifiques. Ce chapitre regroupe les explications et détails pour les techniques communes à toute la thèse. Les techniques de caractérisations privilégiées sont la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H et RMN ^{13}C), la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectroscopie de masse à haute résolution (HRMS). Les dendrons et dendrimères ont également fait l'objet d'analyses par chromatographie d'exclusion stérique par perméation de gel (*SEC-GPC*). Quelques dendrimères ont aussi été étudiés par diffusion dynamique de la lumière (*DLS*).

2.1 Solvants et produits commerciaux

Les solvants de grade ACS ont été distillés et passés à travers un système de purification VAC Atmosphere (CA, USA). Les solvants de grade HPLC ont été utilisés tels quels à l'exception de la *SEC-GPC* qui a nécessité une filtration sur filtre de polytétrafluoroéthylène (PTFE) 0,45 μm . Tous les produits commerciaux ont été achetés de Sigma Aldrich Co., TCI America ou Oakwood Products et utilisés sans autre purification.

2.2 Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Varian AS400 ou Bruker AMX 300. Tous les spectres ont été pris à température pièce, soit entre 20 et 25 °C. Les solvants utilisés sont le chloroforme-*d*, le méthanol-*d*₄ ou l'eau-*d*₂. Les signaux sont rapportés comme m (multiplet), s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublets), t (triplet), q (quadruplet) et br s (large singulet). Les déplacements chimiques sont rapportés en partie par million (ppm) relativement à un standard interne de tétraméthylsilane. Les constantes de couplage sont rapportées en hertz (Hz). La nature itérative et complexe des dendrons et des dendrimères a parfois conduit à des spectres trop complexes ou trop peu résolus pour permettre une assignation complète. Les segments associés à ces signaux sont dessinés sur l'image de leur spectre lorsque possible.

2.3 Spectroscopie infrarouge

Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil MAGNA-IR 850 Spectrometer de Nicolet (CAN.) équipé d'un dispositif « Golden Gate » de réflexion totale atténuée (*attenuated total reflexion : ATR*) avec une résolution de 4 cm^{-1} . Tous les spectres ont été pris à température pièce, soit entre 20 et 25 °C. Seules les bandes les plus représentatives sont rapportées.

2.4 Spectroscopie de masse de haute résolution (HRMS)

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Agilent 6210 MS-TOF équipé d'une source d'ionisation ESI ou APPI. Certains ont été enregistrés sur un instrument QSTAR XL system en Matrix Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI). Cette technique consiste à dissoudre l'échantillon dans une matrice qui est ensuite chauffée par un laser. La molécule est alors vaporisée avec quelques molécules de matrice qui se décrochent avant d'entrer dans le détecteur. Ceci permet l'analyse de macromolécules dont la masse dépasse 1.5 kDa. Ces spectres ont été enregistrés par la professionnelle de recherche Lidan Tao à l'Université Memorial de St-John, Terre-Neuve-et-Labrador.

2.5 Chromatographie d'exclusion stérique par perméation de gel (SEC-GPC)

Les chromatogrammes ont tous été enregistrés avec un système comprenant une pompe de modèle HPLC Waters 510, une colonne Jordi DVB analytique équipée d'une pré-colonne et d'un détecteur UV Waters 424. La concentration des échantillons injectés varie entre 1 à 2 mg/mL. La vitesse d'élution est soit de 1 ou 1,5 mL/min. Avant l'injection, chaque échantillon est filtré avec un filtre de PTFE 0,45 μm . Les analyses sont purement qualitatives et sont faites uniquement à titre comparatif.

2.6 Diffusion dynamique de la lumière (DLS)

Cette technique permet d'estimer la taille des particules dans une solution donnée. Sa résolution s'étend de 1 nm à 1 μm en moyenne. Les données ont été enregistrées sur un appareil Zetasizer (Nanoseries, Malvern Instrument, Malvern, UK) dans le méthanol.

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel accompagnant l'appareil : Zetasizer Software 6.01 .

2.7 Calculs d'optimisation géométrique

Afin d'avoir une idée plus juste de la complexité et de la grosseur relatives des macromolécules synthétisées, des calculs rapides ont été effectués à l'aide du logiciel Hyperchem 8.0. En partant du simple modèle des « boules de billard », le logiciel effectuait des rotations de chaque lien afin de trouver l'énergie potentielle minimale de la molécule. Ces simulations ont toutes été faites dans le vide et, par conséquent, l'information qu'on peut en tirer est limitée. Il ne faut donc absolument pas croire que la forme optimisée correspond à la forme en solution. De plus, le processus itératif du logiciel peut s'arrêter dans le mauvais puits d'énergie potentielle qui ne correspond en rien à la réalité. Par contre, cet outil fournit une bonne visualisation des zones d'encombrement stérique à l'intérieur même d'une architecture. Il permet aussi une comparaison de la taille de deux molécules mieux qu'une simple vue de l'esprit. En somme, on se sert du logiciel comme d'un modèle CPK automatisé.

3. Dendrons polyphényles - En route vers les cavités dendritiques rigides

3.1 Introduction

Les mots "en route" dans un ouvrage scientifique riment souvent avec "inachevé", mais aussi avec "leçons apprises". Les résultats rapportés dans ce chapitre s'inscrivent bien dans ces deux réalités. On y présentera, dans un premier temps, les efforts synthétiques de quelques dendrons polyphényles. On y examinera les raisons pour lesquelles ils n'ont pas abouti et comment ces résultats ont influencé la version suivante. Quelques autres molécules de cœur, construites en parallèle de ces premières synthèses, y seront également détaillées. Viendra ensuite la synthèse détaillée du dendrimère PolyPhénylAcétylène (PPA) et des molécules de cœur qui lui sont associées. Enfin, on terminera le chapitre en discutant des tentatives de réticulation faites sur le dendrimère PPA. Les réactions qui n'ont pas fonctionné et qui seront rapportées dans ce chapitre ont presque toutes été répétées deux ou trois fois en plus d'être testées indépendamment par un membre de notre groupe et moi-même.

3.2 Conception et synthèse des dendrons polyphényles

3.2.1 Concepts initiaux

Le schéma de la figure 23 (reproduit plus bas) fut notre première cible synthétique. Un dendron comme celui de Miller^{26,27} avec un point focal acide ne représente que quelques étapes. Dans le même ordre d'idées, une des molécules de cœur les plus simples, le 1,3,5-triphénol (*phloroglucinol*), est disponible commercialement. De plus, en observant les optimisations géométriques à la figure 25 (Hyperchem 8), on constate que, si chaque dendron est lié une seule fois à son voisin, la molécule devient très plane. Ceci n'est pas sans rappeler les réticulations des dendrimères de Müllen *et al.*^{28,29,53-57} En effet, pour que la réticulation au FeCl₃ se produise, Pr. Müllen a souligné qu'il faut un excellent préalignement des unités aromatiques⁵⁸. Puisque nous ne voulions pas créer un graphène comme lui, mais bien une forme tridimensionnelle, nous avons estimé que ce commentaire ne s'appliquait qu'en partie à notre projet. En effet, nous n'espérons pas que toutes les

positions aromatiques réagissent, mais seulement les plus favorisées. Au besoin les dendrons les plus proches dans l'espace pourraient pivoter pour s'aligner correctement. Ce petit dendrimère (3) était tout indiqué pour tester les méthodologies menant aux cavités dendritiques même si, une fois hydrolysé, il ne donnerait qu'un anneau (figure 25-C). La section suivante décrit les efforts synthétiques faits en ce sens.

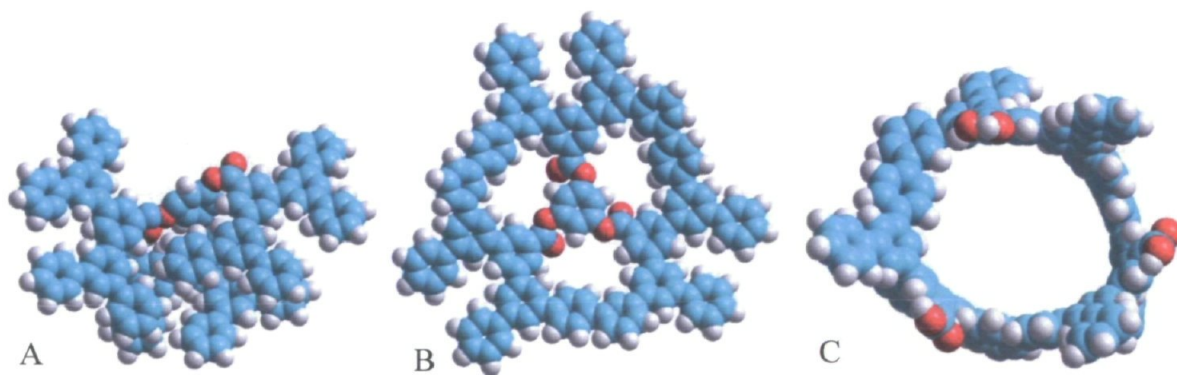
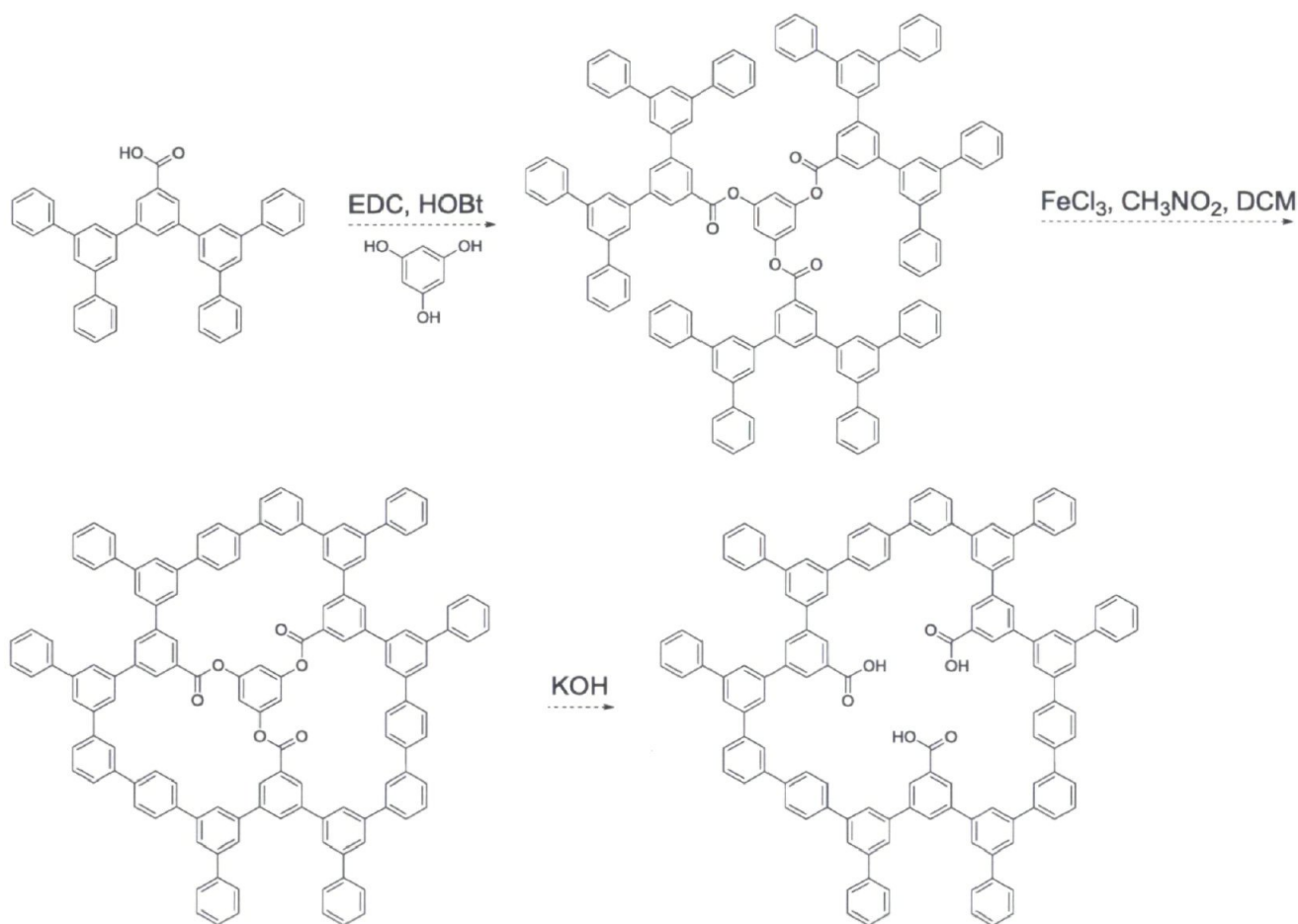


figure 25. Optimisations géométriques de chaque étape de la cavité dendritique. A) le dendrimère B) le dendrimère réticulé par les groupements les mieux alignés C) le dendrimère dont le coeur a été hydrolysé.

3.2.2 Synthèses

La figure 26 présente la stratégie globale de synthèse convergente que nous avons employée. Elle débute par la substitution d'un brome par un groupement triméthylsilyle (TMS). On vient ensuite lier un fragment terminal par un couplage de Suzuki. Ce couplage constitue la réaction d'embranchement. La réaction d'activation, quant à elle, devait être une ipso-désilylation transformant le TMS focal en acide boronique pour la prochaine génération. On aurait placé un point focal acide carboxylique pour terminer le dendron. L'emploi du conditionnel ici souligne l'étape à laquelle les problèmes sont survenus. Pour les contourner, plusieurs versions de ce schéma ont été réalisées et les développements les plus intéressants sont détaillés plus bas.

3.2.2.1 Nomenclature utilisée

Les macromolécules synthétisées sont illustrées sous forme déployée au moins une fois par soucis de précision et de clarté. En contrepartie, pour réduire le volume de la thèse, nous exposons dès maintenant un système de nomenclature condensée que nous avons développé au fil des ans. Pour les dendrons, sa structure va comme suit : Termin-architecture-génération-point focal. Par exemple, un dendron PAMAM de génération deux avec un point focal azoture et portant des termini BOC s'écrira : BOC-PAMAM-G2-N₃.

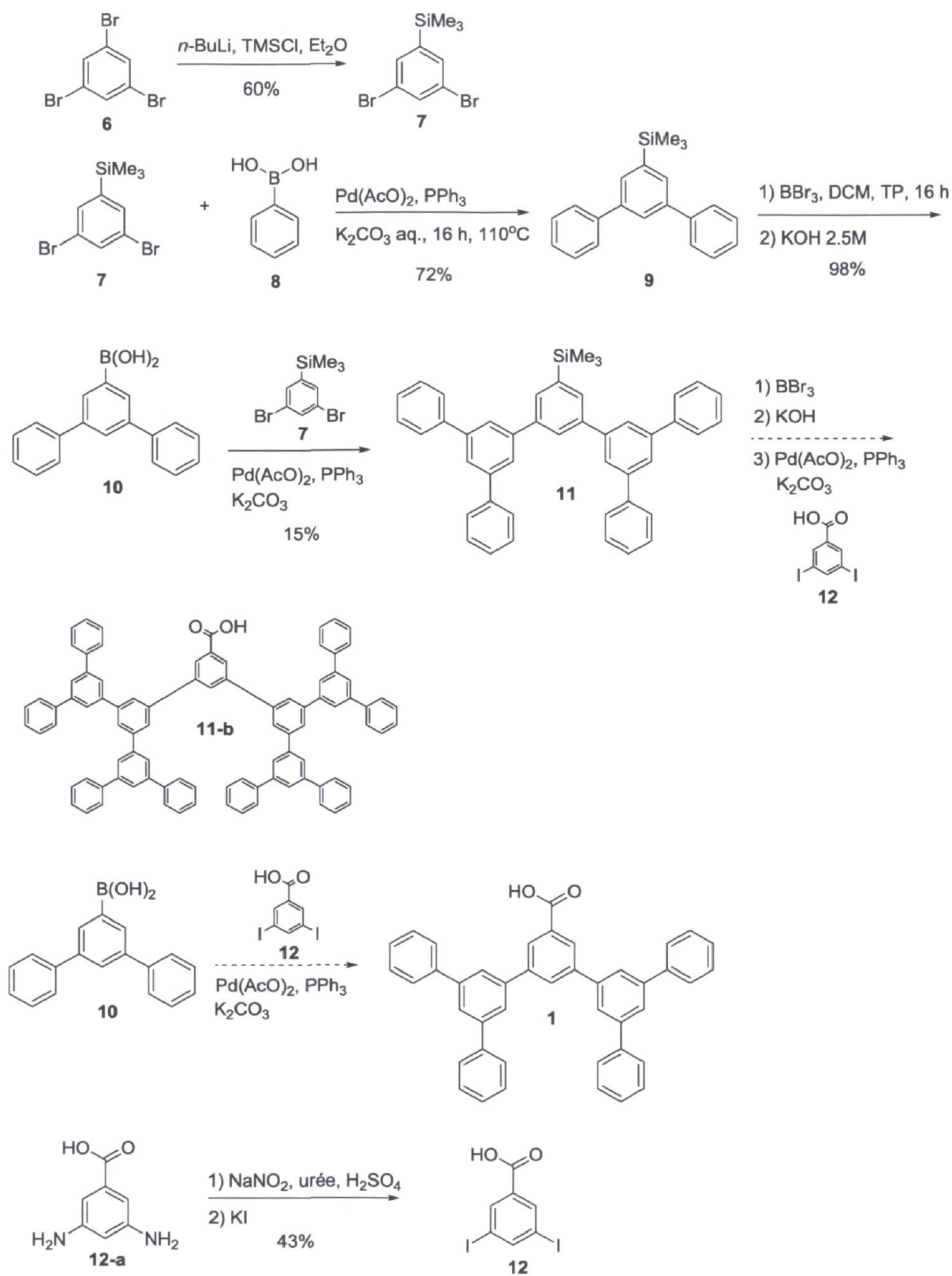


figure 26. Schéma modèle pour la synthèse du dendron polyphényle

3.2.2.2 Procédure générale pour les couplages de Suzuki

La méthode employée est décrite ici en détail afin de fournir au lecteur une idée claire de la façon dont les couplages de Suzuki ont été effectués. Ce protocole a été appliqué pour tous les couplages présentés dans cet ouvrage à moins d'avis contraire. Son mécanisme de réaction et son cycle catalytique ne seront pas couverts en détail. Le lecteur est plutôt dirigé vers quelques ouvrages de références clé.⁵⁹⁻⁶³

Sous atmosphère inerte, on mélange le solvant, la base et les deux substrats. On fait ensuite buller un jet d'argon (ou d'azote) durant une vingtaine de minutes. Le catalyseur et son ligand sont ensuite ajoutés. Une rapide purge des gaz est effectuée puis la réaction est agitée sous atmosphère inerte et chauffée à reflux durant une ou deux nuits. On suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois terminée, on l'extrait avec DCM/H₂O. La phase organique est séchée, puis évaporée. Enfin, une colonne de chromatographie sur gel de silice fournit un produit pur.

3.2.2.3 Synthèses et tentatives menant au dendrons polyphényles

La première étape consiste à échanger un des atomes de bromes du 1,3,5-tribromobenzène (**6**) par un groupement TMS. Le composé **1** est dissout dans l'éther éthylique en condition anhydre et inerte avant d'être refroidit à -78 °C. Le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) est ensuite ajouté goutte à goutte sur 45 minutes. La solution est agitée trois heures à -78°C avant d'ajouter le TMSCl sur quelques minutes. La réaction est ramenée à température pièce et agitée une nuit. Une distillation sous pression réduite est nécessaire pour obtenir un produit pur (**7**) avec un rendement de 60 %. On note au passage qu'il faut effectuer la réaction sur au moins 10 g de 1,3,5-tribromobenzène pour combattre un volume mort dans le montage à distillation. Le 1-TMS-3,5-dibromobenzène (**7**) est lié à l'acide phényleboronique (**8**) en employant la méthode pour les couplages de Suzuki décrite à la section précédente. La base utilisée est le carbonate de potassium dans l'eau, tandis que le solvant est le dioxane. Le couple acétate de palladium/triphénylphosphine a servi à catalyser la réaction. Le rendement est de 72 % (**9**).

Le groupement TMS sur un groupement aromatique peut être substitué en acide boronique. On appelle cette transformation une ipso-désilylation. Le préfixe « ipso » vient du fait que le groupement TMS stabilise la charge positive sur le carbone aromatique

auquel il est lié, dirigeant ainsi l'attaque de l'électrophile.⁶⁴ De façon générale, le synthon portant le TMS est dissout dans le DCM en condition inerte avant d'y ajouter le tribromure de bore (BBr_3). La solution est agitée une nuit à température pièce avant que la réaction ne soit arrêtée avec une solution de KOH 2.5 M dans H_2O suivie d'un traitement à l'acide chlorhydrique.

La procédure décrite ci-dessus et appliquée à ce dendron devait donner un précipité blanc et un rendement quantitatif. Cette réaction a dû être reprise quelques fois avant d'être maîtrisée, car le produit se dégradait. Il est difficile d'expliquer ces variations, mais il est possible que les conditions exactes de l'arrêt de la réaction (précipitation avec KOH puis acidification avec HCl) y jouent pour beaucoup. Néanmoins, nous avons réussi à obtenir le bon produit (**10**). La stabilité de la molécule, quant à elle, demeure incertaine. Toutes les tentatives pour synthétiser le polyphényle-G2-TMS (**11**) à partir de ce produit ont échoué ou ont donné un rendement trop faible pour continuer. La première hypothèse était que l'ipso-désilylation ne fonctionnait pas aussi bien que nous l'avions anticipé, étant donné que les spectres RMN ^1H du polyphényle-G1-B(OH)₂ (**10**) affichait d'importantes différences d'une fois à l'autre. Les acides boroniques sont reconnus pour être complexes et hasardeux à analyser par RMN ^1H et celui-ci ne faisait pas exception à la règle à cause de la complexité des signaux aromatiques. L'analyse de la synthèse la plus « propre » montrait une disparition totale du TMS, mais des pics impossibles à attribuer dans la zone aromatique laissaient supposer la présence d'un intermédiaire vers la molécule d'homocouplage (voir figure 27).

Le couplage de Suzuki pour créer le G2 n'a pas fonctionné en appliquant les conditions usuelles de la section 3.2.2.2. Des variations de la base ont été tentées en utilisant le K_3PO_4 ou le NaOH, puis des variations du couple catalyseur-ligand furent tentées à leur tour en employant le di-palladium tris(divinylbenzylacétone) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) avec 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle (S-Phos) ou encore le palladium tetrakis ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), mais sans succès. Des conditions avec et sans eau ont également été essayées. À chaque fois, c'est seulement une faible quantité du produit voulu qui se formait. La majeure partie de ce qui était récolté par la colonne de chromatographie était du produit de départ ou le produit d'homocouplage. Cette molécule est illustrée à la figure 28. Il est à noter que son spectre RMN ^1H est très similaire à celui du dendron polyphényle-G1-TMS

(9) et il est donc facile de confondre les deux. La distinction entre les deux est d'ailleurs encore plus difficile puisque la masse molaire du G2-TMS est presque identique à celle du produit résultant du couplage incomplet. Toutes ces espèces sont très peu polaires et ne présentent pratiquement pas de différence de Rf en chromatographie. La figure 27 met en évidence les petits changements en RMN ^1H qui nous ont permis de réaliser la présence de l'homocouplage. Étant donné les incertitudes entourant l'acide boronique, nous avons tenté de mettre beaucoup plus d'équivalents du polyphényle-G1-B(OH) $_2$ (10) dans le couplage de Suzuki pour le G2 (11), mais aucun changement n'a été observé.

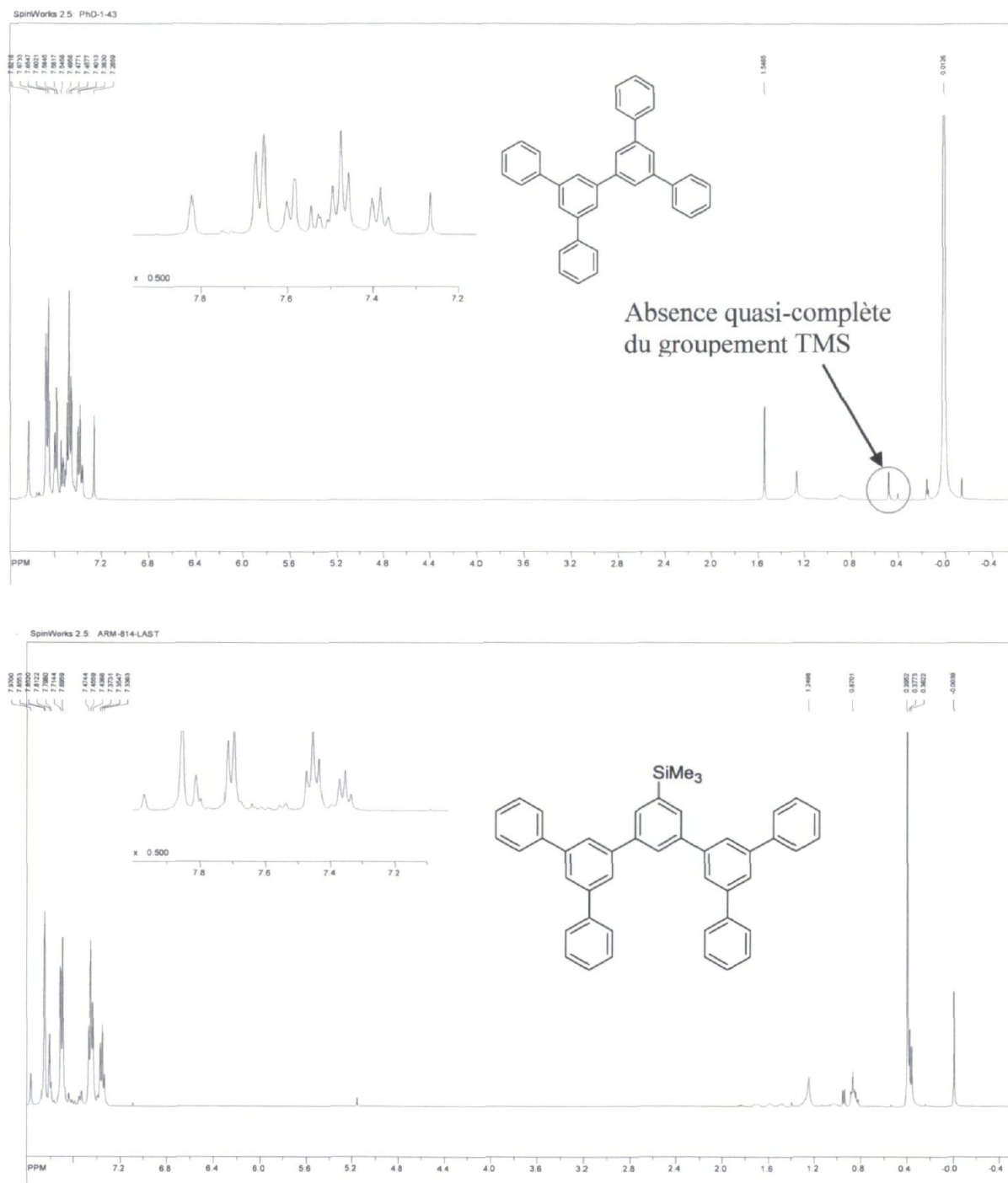


figure 27. Spectre RMN ^1H de la molécule d'homocouplage et du dendron polyphényle-G2-TMS. Outre la présence ou l'absence du singulet du groupe TMS, on note quelques différences entre 7,60 et 7,90 ppm

La prévalence de cette molécule nous porte à croire que le polyphényle-G1-B(OH)₂ (**10**) est peut-être instable d'une part, et que d'autre part, le G2 (**9**) présente peut-être déjà un encombrement stérique assez fort pour favoriser la formation de la molécule d'homocouplage. À quel point les conditions de Suzuki, l'encombrement stérique du G2 et la fragilité du G1-B(OH)₂ ont-ils chacun eu une influence sur ce mauvais résultat ? Difficile à déterminer sans une exploration systématique de la réaction qui aurait été trop coûteuse en temps et en ressources. Puisque nous devons encore passer par une ipso-désilylation (s'annonçant encore plus incertaine que la première) pour poursuivre le dendron, nous avons abandonné cette première route. Dans leur publication originale de 1992, Miller *et al.* notaient une baisse de rendement très rapide au fil des générations^{26,27}, mais pas aussi importante que celle obtenue entre nos mains. Tout au long de leurs synthèses, ils ont travaillé en ligne de Schlenk. C'est là un indice supplémentaire suggérant qu'une des étapes (la réaction d'activation ou celle de branchement) est plus sensible qu'il n'y paraît sur papier. N'ayant pas accès à cet équipement dans notre laboratoire, nous avons cherché des solutions alternatives.

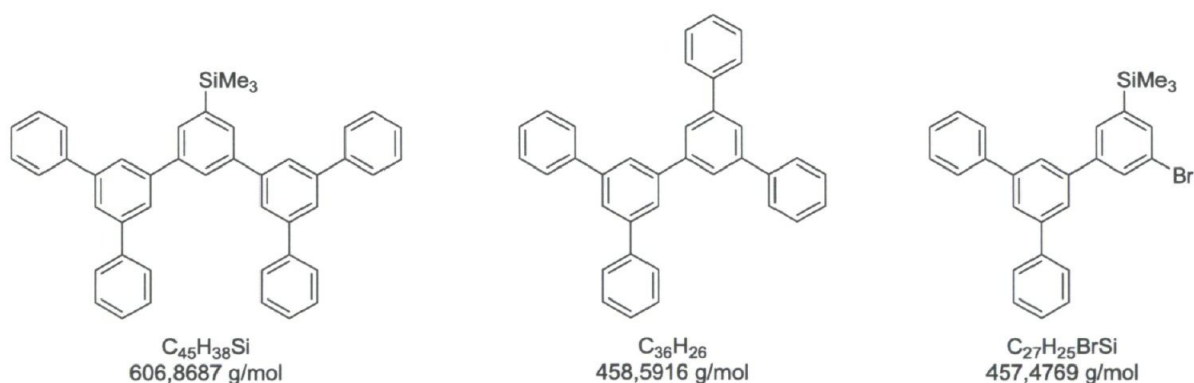


figure 28. Comparaison entre le dendron polyphényle-G2-TMS, le produit d'homocouplage entre deux dendrons G1 et le produit de couplage incomplet.

En parallèle au développement de la synthèse des dendrons, nous avons décidé d'arrêter au polyphényle-G2 pour faire la molécule visée à la figure 25. Au lieu d'utiliser le 1-TMS-3,5-dibromobenzène pour faire l'embranchement, il nous fallait prendre un synthon portant un acide carboxylique au point focal. La dernière ligne de la figure 26 montre la synthèse de ce nouveau point focal qui se résume en une réaction de Sandmeyer⁶⁵ pour laquelle on obtient un rendement de 43 %. Pire que le polyphényle-G2-TMS, les dendrons polyphényle-G2-COOR (R = H ou Me) n'ont jamais vu le jour. La méthode standard pour

les couplages de Suzuki a échouée. Suspectant que ce manque total de réactivité pourrait provenir de la fonction acide, nous l'avons substituée pour une fonction ester méthylique sans obtenir plus de succès.

3.2.3 Stratégie alternative pour la synthèse du dendron polyphényle

Pour contourner les incertitudes associées à l'ipso-désilylation dans le schéma initial, nous avons entrepris d'inverser la position de l'halogénure et de l'acide boronique. Ce nouveau schéma est détaillé à la figure 29. Toutefois, avant de mettre à exécution ce nouveau plan, nous avons essayé de décorer la périphérie du dendron pour en changer la polarité, la solubilité et ainsi peut-être diminuer la quantité d'homocouplage.

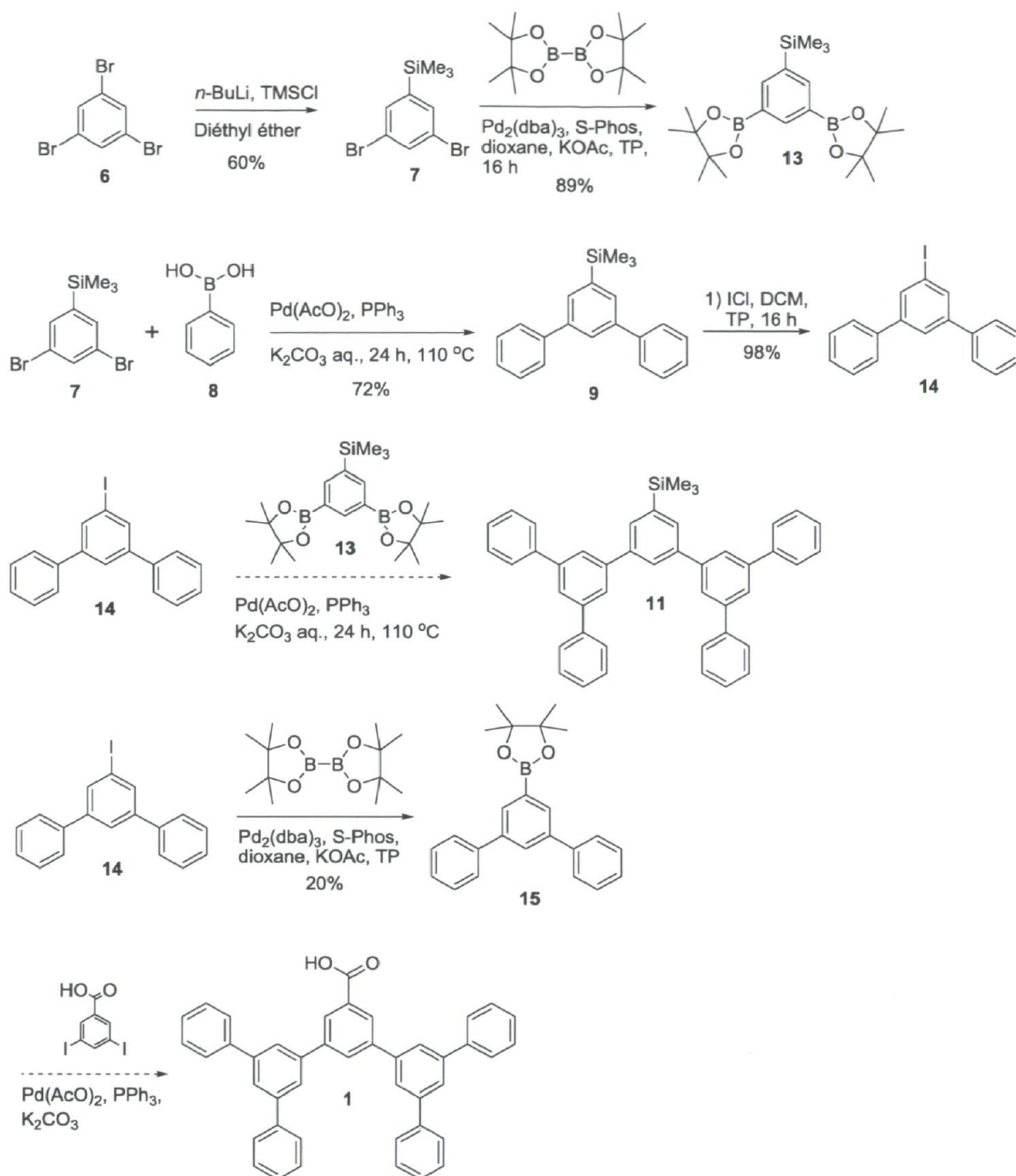


figure 29. Schéma alternatif pour arriver au dendron polyphényle. Cette stratégie reposait sur la stabilité accrue des unités boropinacol.

Les quelques tentatives allant dans ce sens ont toutes échouées lors de l'ipso-désilylation. La figure 30 offre un exemple de ces essais. La méthodologie reste la même que précédemment.

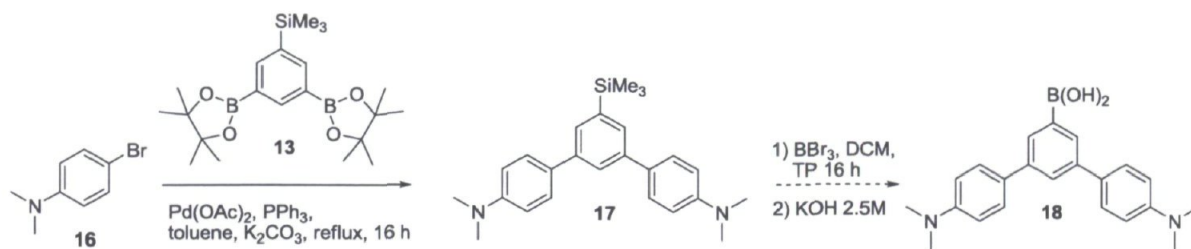


figure 30. Schéma de synthèse du dendron polyphényle décoré. Ici, les fonctions diméthylamines auraient aidé à diriger la réticulation et peut-être simplifier les spectres.

La nouvelle stratégie débute par la synthèse du 1-TMS-3,5-diboro-pinacolbenzène. En partant du 1-TMS-3,5-dibromobenzène, un couplage de Miyaura mène au composé **13**. Les conditions et manipulations pour cette réaction sont identiques à celles d'un couplage de Suzuki. La principale raison empêchant une polymérisation entre deux molécules du produit intermédiaire est l'excès de bisboropinacol (Bpin₂) présent dans le milieu et réagissant beaucoup vite que ne se produit le couplage de Suzuki (non désiré à cette étape). Le bon rendement de ce synthon peut également s'expliquer par l'orbitale vacante du bore. Une fois le premier boro-pinacol attaché, il affaiblit la liaison C-Br par un phénomène de résonance et accélère ainsi le second couplage. Des extractions DCM/eau et une colonne de chromatographie suffisent à obtenir le produit avec un rendement de 89 %.

Les deux principaux avantages du dendron polyphényle-G1-I (**14**) sont, d'une part, le bon rendement de la fonctionnalisation avec ICl et, d'autre part, sa facilité à analyser en RMN ¹H. Les inquiétudes entourant l'ipso-désilylation et la stabilité douteuse du dendron portant un acide boronique étaient ainsi contournées. La synthèse s'effectue en une seule étape à partir du polyphényle-G1-TMS (**9**). En condition inerte, on dissout le dendron dans DCM auquel on ajoute ICl en solution dans DCM lentement et à température de la pièce. La réaction est agitée durant deux heures avant d'être arrêtée par une extraction au bisulfite de sodium saturé. La conversion est totale et sans produit secondaire. Les couplages de Suzuki entre ce dendron iodé et le synthon **13** n'ont mené qu'au même produit d'homocouplage accompagné des produits de départ. À ce point, il restait un dernier chemin synthétique à essayer.

Cet ultime recours consistait à remplacer l'acide boronique par un ester boro-pinacol. Conformément à la littérature, le but de la synthèse de ce synthon était l'obtention

d'une stabilité accrue de l'ester boro-pinacolique face à celle de l'acide boronique.³⁷ Ce n'est pas sans difficultés que cette version du dendron (**15**) a été obtenue par couplage de Miyaura. Toutefois, entre nos mains, le rendement n'a jamais dépassé les 20 %, et une seule colonne de chromatographie ne suffisait pas et une deuxième devait être faite à coup sûr. Encore une fois et toujours pour les mêmes raisons, le couplage de Suzuki pour obtenir le polyphényle-G2-COOH (**1**) n'a pas réussi.

3.2.4. Concept hybridé

Tous les essais et changements de stratégie faits autour des dendrons polyphényles nous ont amenés à revoir le concept plus en profondeur. Considérant l'instabilité du G1 en condition de Suzuki, en plus du potentiel encombrement stérique, il suffirait peut-être d'ajouter un espaceur entre le point focal et le reste du dendron. Nous aurions alors besoin d'un lien toujours aussi rigide. Un couplage de Sonogashira semblait donc tout indiqué puisque son rendement est souvent meilleur et que l'on place une unité alcyne au bon endroit. Cette réflexion a mené au schéma de la figure 31. Ce dendron hybride sera, en quelques sortes, de génération 2 puisqu'il a subi deux étapes de branchement même si elles n'étaient pas identiques. Différents groupements au point focal ont été essayés, car nous suspicions qu'ils étaient responsables de l'impossibilité que nous avons eue à purifier ces dendrons. Un dendrimère avec le polyphényle-G1 en périphérie comporterait aussi une bonne quantité de sites actifs pour la réticulation.

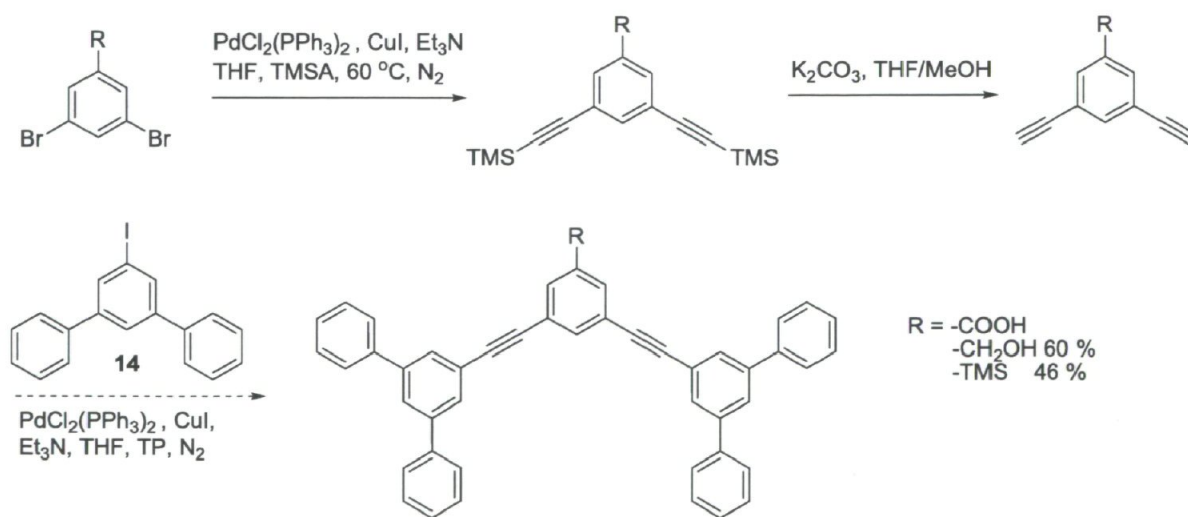


figure 31. Schéma de synthèse pour le dendron hybride polyphénylacétylène

3.2.4.1 Procédure générale pour les couplages de Sonogashira et les déprotections de groupements silylés

Comme pour les couplages de Suzuki, nous n'avons pas exploré les paramètres de cette réaction, à proprement parlé, lors de nos synthèses; les explications détaillées et fondamentales de cette réaction sont très bien exposées dans la littérature.⁶⁶⁻⁶⁸ Toutefois, il convient de mentionner que cette réaction est l'outil de synthèse principal du laboratoire Morin. Son haut rendement et sa grande tolérance pour les autres groupements fonctionnels en font un bon outil de construction pour toutes architectures rigides. L'aspect mécanistique le plus important à retenir de cette réaction est sa compétition avec le couplage oxydatif de Glaser.^{69,70} Cet homocouplage entre deux alcynes terminaux est plus rapide, ce qui engendre une chute notable du rendement, d'où l'importance d'avoir une atmosphère parfaitement inerte. De façon pratique, une atmosphère inerte s'accompagne souvent d'un milieu anhydre, et à moins d'avis contraire, c'est de cette manière qu'ont été faites les réactions de Sonogashira décrites plus bas. Il convient de souligner que cette réaction supporte généralement bien l'humidité ambiante, bien que les meilleurs rendements aient été observés en conditions anhydres. Puisque les fonctions alcynes terminales sont souvent instables à l'air et réagissent sur elles-mêmes, des fonctions alcynes monoprotégés commerciales, comme le triméthylsilylacétylène (TMSA), sont utilisées. Elles sont déprotégées juste avant d'effectuer le prochain couplage ou même *in situ*.

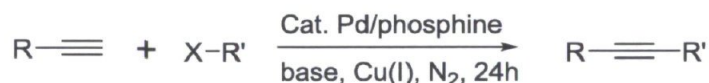


figure 32. Couplage typique de Sonogashira

Un couplage de Sonogashira standard débute par le dégazage complet de toutes les composantes de la réaction à l'exception du catalyseur et du cuivre. Ensuite, le solvant, la base et les substrats sont transférés dans le ballon réactionnel rigoureusement purgé de son air auparavant. Le mélange est purgé à nouveau, le temps de peser et d'ajouter le catalyseur, le ligand et le cuivre. La réaction peut s'effectuer dans le THF ou le DMF. Si l'halogénure est un iode, la réaction se fait en agitant à température pièce au cours d'une nuit tandis que s'il s'agit d'un brome, la solution est chauffée à 70-80 °C sur 24 ou 48 h selon le substrat. Le catalyseur employé est le PdCl₂(PPh₃)₂ (2 % molaire par couplage) à

moins d'avis contraire. Ce composé est celui que nous utilisons le plus couramment pour les couplages de Sonogashira. Il a l'avantage d'être stable à l'air en plus d'être à la fois le catalyseur et le ligand. L'iodure de cuivre (I) a toujours été la source de cuivre employée (4 % molaire par couplage). Dans tous les cas, la réaction est terminée en faisant une extraction DCM/NH₄Cl saturé pour retirer la majorité du cuivre. Une colonne de chromatographie permet de purifier le produit en enlevant non-seulement les fragments organiques non-désirables, mais aussi le catalyseur et son ligand qui collent sur le gel de silice.

Tous les groupements TMS apparaissant dans cette thèse ont été déprotégés de la même manière. Celle-ci consiste à dissoudre le substrat dans un mélange de THF et MeOH pour ensuite y ajouter trois équivalents de carbonate de potassium. La solution est agitée pendant une à trois heures avant d'être extraite. Une colonne de chromatographie est nécessaire pour purifier l'alcyne libre. Pour éviter les réactions d'homocouplage, la réaction est généralement faite la même journée que le couplage de Sonogashira suivant. Il est également possible de cliver un TMS en tirant profit de la force du lien Si-F. Presque toutes les sources de fluorure peuvent être employées, mais puisque le TMS est un des rares groupements protecteurs silylés et sensibles au K₂CO₃, il est possible de tirer profit de cette orthogonalité pour créer des asymétries dans les molécules. Les groupements triisopropylsilylacétylène (TIPSA), quant à eux, ne sont pas sensibles aux bases et requièrent une source de fluorure.

3.2.4.2 Tentatives de synthèse de polyphényle hybride-G"2"-R

En utilisant les conditions standards de Sonogashira, on vient substituer les deux atomes de bromes du 1-R-3,5-dibromobenzène par des groupements TMSA. Les rendements de couplages et de déprotections sont affichés à la figure 31. Le dendron polyphényle-G1-I a servi comme substrat halogéné dans le couplage de Sonogashira menant à cet hybride. En comptant les trois points focaux, c'est en tout six essais qui ont été effectués. Dans tous les cas, le produit désiré se forme, mais une bonne quantité de monocouplage apparaît. Malgré au moins deux colonnes de chromatographies à chaque fois, nous ne sommes jamais parvenus à isoler le dendron pur. Par contre, par CCM, les

conversions étaient bien plus complètes qu'avec les couplages de Suzuki et c'est ce qui nous a menés au prochain concept de dendron rigide.

3.3 Conception et synthèse des dendrons et dendrimères polyphénylacétylènes (PPA)

3.3.1 Mise en contexte

Pour profiter de l'efficacité des couplages de Sonogashira, nous avons entrepris de construire un dendron semblable à l'un de ceux de Jeffrey S. Moore (figure 33). Cette architecture consiste à espacer les unités aromatiques avec des liaisons triples. Cette équipe avait d'ailleurs rapporté de bons rendements.⁷¹ Un aspect présent dans tous les dendrons de ce groupe de recherche, nous retenait d'essayer leurs méthodes pourtant attrayantes : les décorations *tert*-butyle en périphérie. Dans le cas de polyphényles faits par activation C-H (voir chapitre 1) de même que dans celui des polyphénylacétylènes, ces décorations sont là pour assurer une bonne solubilité des substrats à mesure qu'ils montent en générations. Il est reconnu que les macromolécules rigides ont tendance à devenir insolubles. Ce choix est donc compréhensible. De plus, ces décorations permettent de diriger l'activation C-H. Malheureusement, la position *meta* de ces groupements encombrants bloquerait les sites potentiels pour la réticulation par FeCl₃. Nous étions donc réticents à tenter la synthèse d'un dendron polyphénylacétylène sans décorations de peur de se retrouver avec des produits difficiles à manipuler. De plus, les acétylènes éloignent les benzènes les uns des autres, rendant du coup, plus incertaine la réaction de couplage entre deux phényles. D'un autre côté, cette situation favoriserait les couplages *interdendrons* contre ceux *intradendrons*. Devant les insuccès des dendrons rigides, nous n'avions pas beaucoup d'autres options. Comme il sera expliqué plus loin, les problèmes de solubilité ne se sont jamais manifestés, et ce, même une fois le dendrimère à six branches obtenu. À ce point dans le temps, nous savions aussi que les réactions d'estérifications pour lier des dendrons à un coeur n'offraient pas un rendement acceptable, grâce aux travaux sur les cavités flexibles qui avaient progressés plus rapidement (chapitre 3). En réponse à ce problème, la cycloaddition catalysée au cuivre(I) de Huisgen (chimie « clic »), raffinée par Sharpless et Fokin, était la voie la plus prometteuse. Il nous fallait donc préparer un coeur comportant quand même

des liens ester dégradables et prêt à faire une réaction de chimie « clic ». Le schéma de synthèse convergente à la figure 34 montre la stratégie adoptée.

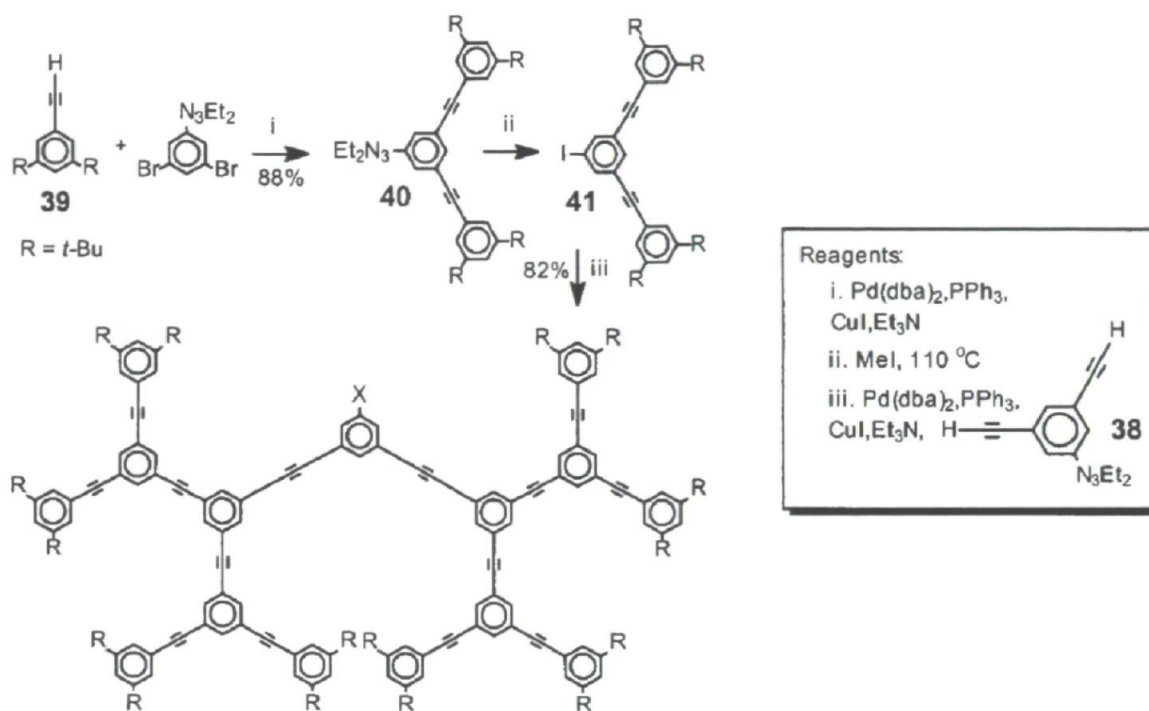


figure 33. Dendrons polyphénylacétylènes de Jeffrey S. Moore¹⁹

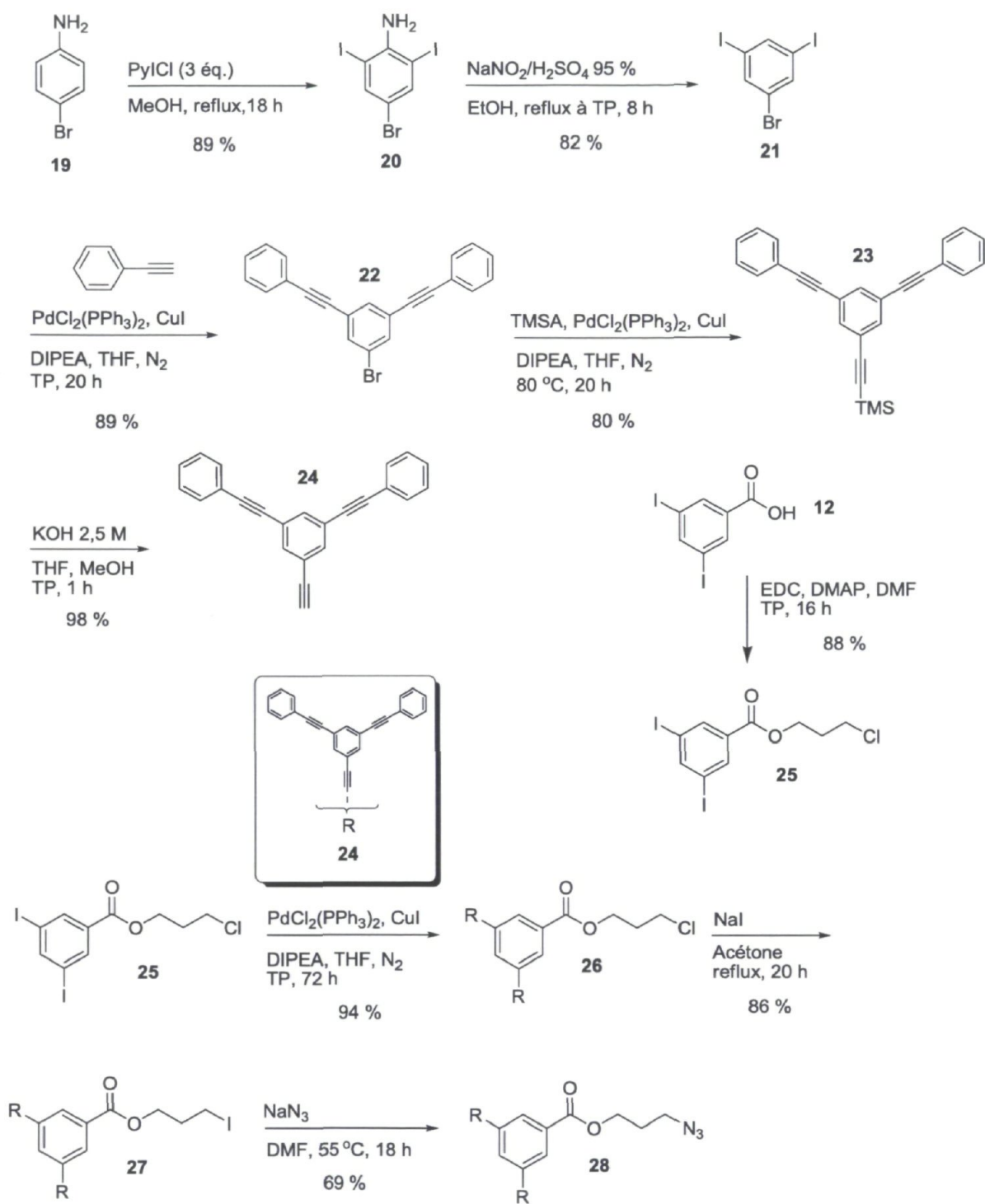


figure 34. Sch\u00e9ma de synth\u00e8se menant au dendron ph\u00e9nylac\u00e9tyl\u00e8ne-G2-Azidopropylester

3.3.2 Synthèses pour le dendron polyphénylacétylène "PPA"

L'utilisation de l'agent iodant Py•ICl plutôt qu'un autre plus courant a été motivée par des difficultés à purifier les produits iodés obtenus avec les méthodes usuelles. Il est obtenu très simplement par précipitation dans l'acide acétique et purifié par séchage. Pour la seconde étape, le 4-bromoaniline est dissout dans le méthanol (MeOH) auquel on ajoute ensuite le sel iodant Py•ICl. La réaction est chauffée à reflux durant une nuit et ramenée à température pièce. On récolte le bon produit (**20**) dans un rendement de 89 % après extractions et une colonne de chromatographie.

L'étape suivante est la substitution de l'amine par un sel de diazonium suivi de son élimination. Le 2,6-diiodo-4-bromoaniline est d'abord dissout dans l'acide sulfurique concentré. La solution est abaissée à -5 °C, après quoi le nitrite de sodium est ajouté lentement. Le mélange est agité pendant deux heures à -5 °C, puis il est versé dans un erlenmeyer d'eau froide. Cette manipulation est très délicate et nécessite en moyenne 90 minutes. C'est là qu'une perte importante de rendement est observée puisque si la température grimpe au-dessus de 0 °C, beaucoup de déhalogénéation survient. L'apparition d'effervescence dans le mélange ainsi que la production d'une vapeur mauve ou brune sont des signes de déhalogénéation. Le mélange obtenu est filtré sur Büchner. Le filtrat est ensuite chauffé dans une solution d'éthanol contenant du CuSO₄•5H₂O. Le précipité formé est alors filtré et lavé avec de l'eau froide. La purification passe par une série de recristallisation du filtrat avec de l'EtOH bouillant. Bien que la molécule soit réellement de couleur crème, on l'obtient souvent sous forme d'aiguilles brunes. Jamais par RMN ¹H nous n'avons observé de différences entre les deux formes ni n'avons souffert d'une baisse de rendement dans une réaction subséquente. Le rendement est de 82 %.

Avec le synthon **21** en main, la synthèse itérative du dendron pouvait commencer. Après quelques essais, un petit changement au protocole de Sonogashira standard a été fait, soit le changement de la triéthylamine par la diisopropyléthylamine (DIPEA), aussi connue sous le nom de base de Hünig. Cette modification peut paraître bénigne, mais les travaux du groupe de John Boukouvalas ont démontré récemment que cette base pouvait augmenter les rendements.^{72,73} Ainsi, la molécule **22** est obtenue avec un rendement de 89 %. Ce résultat peut sembler faible, mais il ne faut pas oublier que deux couplages à la fois sont

effectués, sans compter que les colonnes de chromatographie pour créer ce dendron sont assez délicates.

À partir de cette molécule (**22**), un nouveau couplage de Sonogashira est fait encore avec la DIPEA afin d'installer un groupement TMSA qui joue le rôle de point focal protégé. Le rendement est de 80 % (**23**). Ici, la baisse de rendement s'explique par la différence (à la baisse) de réactivité entre un bromure et un iodure dans la réaction de Sonogashira. La déprotection du TMS s'est fait de la même façon qu'à la section 3.2.4.1 avec un rendement de 99 % (**24**).

L'estérification menant au composé **25** a été réalisée avec les conditions standards faisant intervenir un carbodiimide en conditions anhydres et inertes. Le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC) et le diméthylaminopyridine (DMAP) ont été préférés à d'autres réactifs similaires parce qu'ils sont tous deux solubles dans l'eau et peuvent être éliminés facilement. Des extractions suivies d'une colonne de chromatographie donne le produit désiré dans un rendement de 88 %. En utilisant le phénylacétylène-G1-alcyne (**24**), on fait ensuite un double couplage de Sonogashira sur le 3,5-diiodobenzoate de 3-chloroéthyle (**25**). Sans particularité, cette réaction fournit le bon produit (**26**) dans un rendement de 94 %.

Nous avons essayé d'atteindre le point focal azoture en passant par une substitution du chlorure ou encore à partir d'un alcool, mais sans succès. Une étape intermédiaire pour passer par l'iodure a été nécessaire. Pour ce faire, une réaction de Finklestein standard a été suffisante pour obtenir la molécule (**27**) avec un rendement de 90 %. La dernière étape dans la création du dendron consiste à substituer la fonction iodure par un azoture. Les conditions courantes ont été mises de l'avant. Le dendron est donc dissout dans du DMF auquel on ajoute de l'azoture de sodium. On chauffe à 60 °C durant une nuit avant de faire trois extractions Et₂O/eau. La réaction n'étant pas complète, une colonne de chromatographie est obligatoire pour obtenir un produit pur (**28**) avec 69 % de rendement.

3.3.3 Synthèses pour les coeurs acétylènes trois et six points (A et B)

Le design de ces deux coeurs était particulièrement intéressant puisque nous devions camoufler les liens esters à l'intérieur de la structure du cœur, derrière les alcynes faisant la liaison aux dendrons. De surcroît, une triple estérification avec de petits

fragments avait plus de chances de réussir que sur un dendron pleinement formé. Un aspect qui nous a beaucoup surpris est la fragilité de ces liens ester aux conditions basiques. Au départ, nous avions prévu déprotéger les alcynes à la toute fin, juste avant la chimie « clic » coeur-dendron pour éviter une dégradation comme discuté précédemment. Or, toutes les tentatives de déprotection (AgNO_3 , CsF, DBU, etc.) ont abouti en un clivage quasi-quantitatif des fonctions ester. Nous avons donc été contraints de retirer les groupes TMS avant de faire l'estérification en espérant une dégradation minimale. Voyant les bas rendements des versions "A", la version B a été testée, puisqu'elle comportait moins d'étapes et serait ainsi moins coûteuse. Les trois versions synthétisées sont illustrées à la figure 37 avec leurs noms condensés que nous leur avons donnés. Ces noms sont inspirés de la nomenclature pour les dendrons utilisée jusqu'ici.

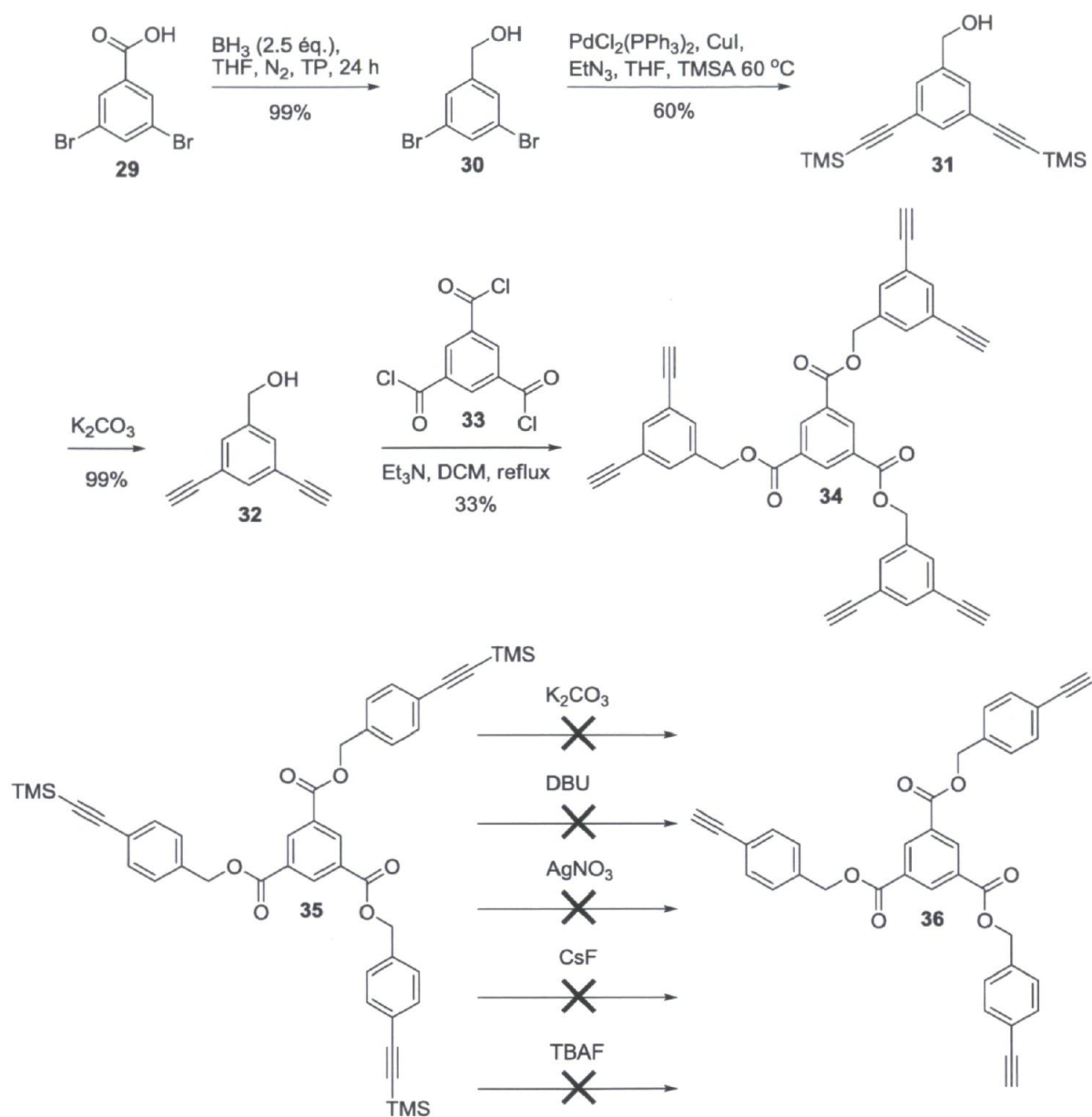


figure 35. Schéma de synthèse pour les coeurs 3 et 6 points - "A"

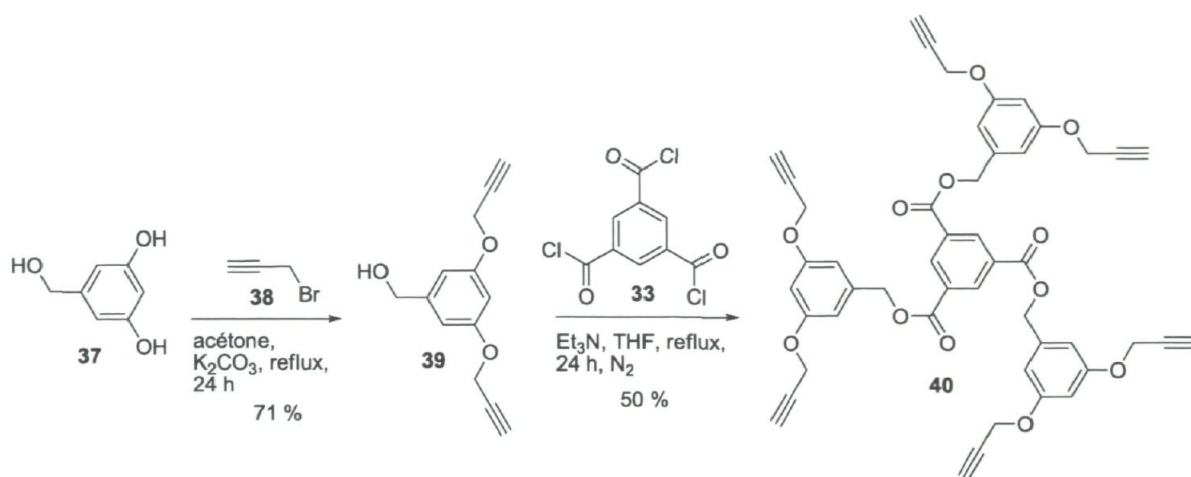


figure 36. Schéma de synthèse pour le coeur 6 points-"B"

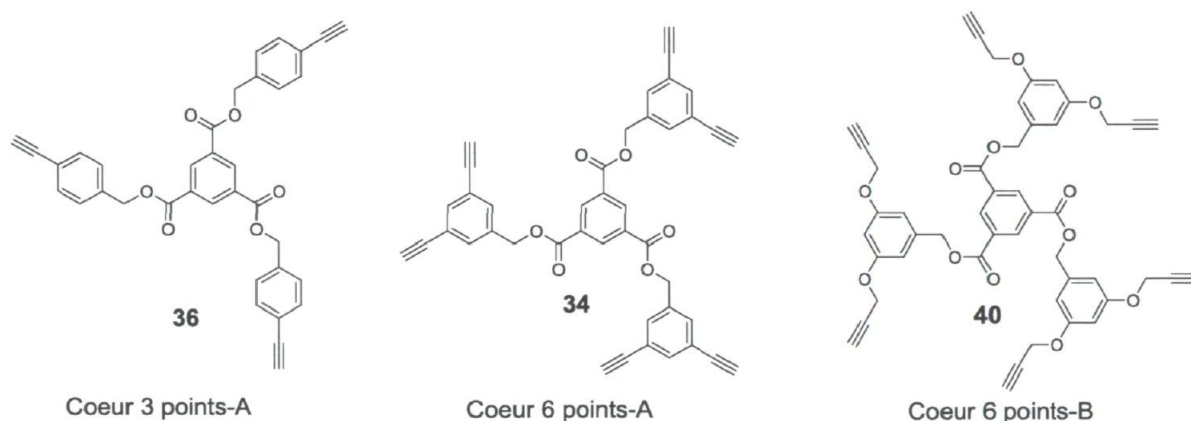


figure 37. Coeurs alcynes décomposables

En partant de l'acide 3,5-dibromobenzoïque (**29**) ou de l'acide 4-iodobenzoïque, on utilise BH_3 dans le THF en conditions anhydres et inertes pour faire une réduction quantitative. Un couplage de Sonogashira standard mène au produit désiré dans un rendement de 60 % pour **31** et 98 % pour le 4-TMS-1-alcool benzylique après une colonne de chromatographie. La déprotection subséquente est quantitative pour **32** et avec un rendement de 87 % pour le 4-alkyne-alcool benzylique. Elle s'effectue comme précédemment et ne nécessite qu'une courte colonne pour être purifiée.

L'avantage principal du chlorure de trimésyle (composé **33** au schéma de la figure 35) réside dans sa stabilité qui permet d'en faire un produit commercial et d'être manipulé à l'air libre. La triple estérification qui mène à cette molécule de cœur (**34** ou **36**) se fait en conditions anhydres et inertes. Le chlorure de trimésyle est dissout dans le DCM avant d'y

ajouter le 3,5-diacétylène-1-alcool benzylique (**32**) ou le 4-acétylène-1-alcool benzylique. Goutte-à-goutte, la triéthylamine est ajoutée. Le montage est purgé à l'argon une dernière fois et la réaction est chauffée à reflux (environ 60 °C) pour une nuit. La réaction est ramenée à température pièce avant d'effectuer un lavage DCM/eau. On termine par une colonne de chromatographie sur gel de silice. Le rendement est de seulement 50 % pour le cœur 3 points-A (**36**) et de 33 % pour le 6 points-A (**34**). On soupçonne une combinaison de facteurs qui expliquerait ceci. Premièrement, considérant qu'une seule réaction d'estérification donne souvent autour de 60 % de rendement, en effectuer trois sur une même molécule a de fortes chances de moins bien fonctionner. Nous avons tenté des temps de réaction plus longs, mais aucune amélioration n'a été observée. Par CCM, l'estérification sur le chlorure de trimésyle avançait un peu lorsque le couple EDC/DMAP était ajouté au mélange. Cette observation pointe vers une hydrolyse partielle des chlorures d'acides du trimésyle en acide, probablement due à l'humidité ambiante au fil du temps. Pour pallier à ce problème, nous avons replongé le chlorure de trimésyle dans du SOCl_2 pendant 5 h. Malheureusement, même une fois le trimésyle "réactivé", le rendement n'a pas augmenté. La petite masse molaire du 3,5-diacétylène-1-alcool benzylique nous porte à croire qu'il est était relativement volatile et qu'il y avait des pertes lors du chauffage à reflux. Un ajout d'équivalents n'a toutefois pas amélioré la situation. N'ayant besoin que de quelques dizaines de milligrammes à la fois, nous nous sommes contentés de ce rendement.

Tirant profit de la différence de réactivité entre l'alcool benzylique et les positions phénoliques, nous avons installé les alcynes grâce à une simple réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$. La première étape consiste en la dissolution du 3,5-dihydroxy-1-alcool benzylique (**37**) dans un minimum d'acétone avant d'ajouter du carbonate de potassium et du bromure de propyle (**38**). La réaction est agitée à reflux pour une nuit, puis ramenée à température pièce. Une extraction DCM/eau précède une colonne de chromatographie pour obtenir ce nouveau synthon (**39**) avec un rendement de 71 %. Le protocole employé pour la triple estérification est le même que celui utilisé pour les autres coeurs alcyne. La molécule (**40**) est obtenue dans un rendement de 50 %.

3.3.4 Synthèse du dendrimère polyphénylacétylène-coeur 6 points-B

Les trois coeurs alcyne ont été obtenus en même temps et nous avons l'embaras du choix pour créer le dendrimère rigide. À ce point dans le temps, la synthèse des dendrimères PAMAM allaient bon train et c'est aussi pour eux que ces coeurs alcyne ont été synthétisés, notamment le 3 points-A. D'emblée, nous voulions un coeur à 6 points pour maximiser le nombre de groupements à la surface du dendrimère, augmentant du coup la probabilité que deux dendrons se rencontrent et se lient. Le coeur 6 points-B (**40**) a été retenu parce que ses branches offrent un peu moins d'encombrement stérique et sont légèrement plus flexibles. Ce choix en faveur de la flexibilité peut sembler contre-intuitif, mais puisque nous voulions maximiser la chance de former un dendrimère, accorder un peu plus de liberté de rotation aux dendrons nous a semblé souhaitable. L'expérience acquise en chimie « clic » sur les PAMAM nous avait enseigné que les conditions usuelles ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ et Na-*L*-Ascorbate) ne seraient pas appropriées dans ce cas. Nous avons donc utilisé un système en accord avec un milieu dit "organique", essentiellement hydrophobe.⁷⁴

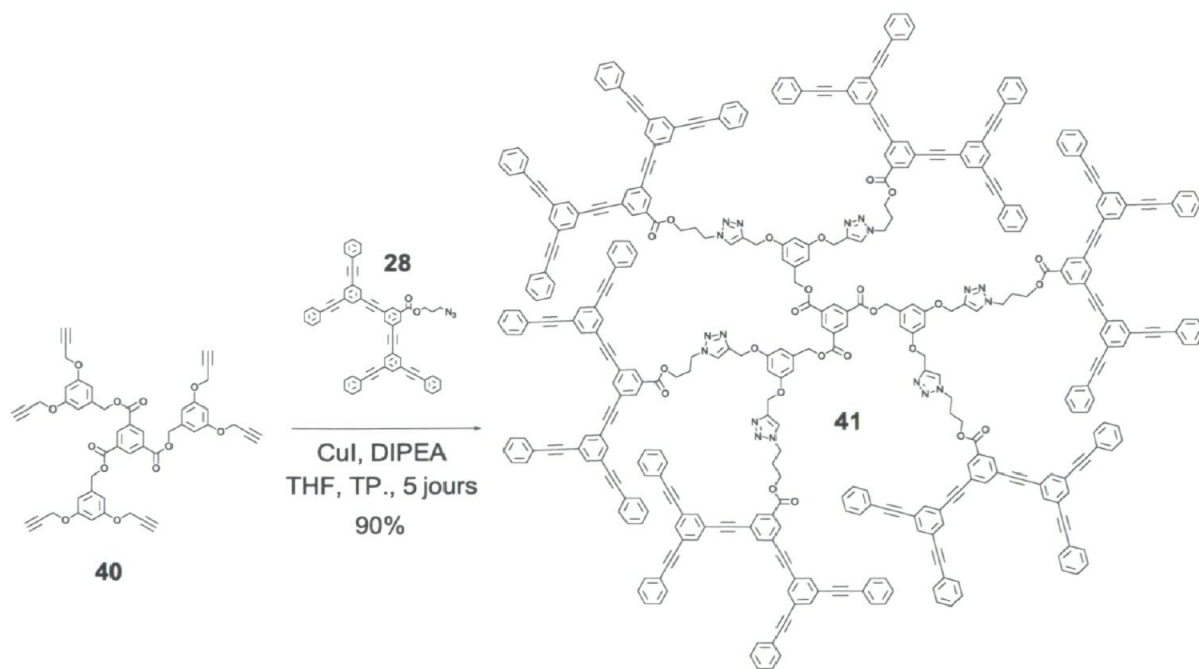


figure 38. Synthèse du dendrimère polyphénylacétylène-G2-coeur 6 points-B

Le dendron phénylacétylène-G2-azidopropylester (**28**) est d'abord dissout dans le THF. La quantité de solvant doit être choisie avec soin puisque, d'un côté, la réaction de

chimie « clic » est d'ordre deux et qu'elle est donc favorisée par une solution concentrée. D'un autre côté, il faut à tout prix éviter qu'un mélange trop concentré fasse précipiter un dendrimère incomplet à quatre ou cinq branches sur six. Nous avons opté pour une réaction plus lente avec plus de solvant, mais avec moins de chances de se retrouver aux prises avec des espèces incomplètes et impossibles à séparer. Une base est ajoutée puisqu'il a été démontré que la réaction est favorisée en milieu basique.⁷⁵ Plusieurs bases azotées auraient été adéquates, mais vu la compatibilité entre le dendron et la DIPEA, c'est elle que nous avons sélectionnée. Vient ensuite la source de cuivre. Dans les conditions popularisées par Sharpless⁵², c'est une source de Cu (II) qui est réduite *in situ* par la base, le *L*-ascorbate de sodium qui joue ce double rôle. Ici, la DIPEA n'a pas le même pouvoir réducteur et une source de Cu (I) est essentielle. L'iodure de cuivre remplace donc le pentahydrate de sulfate de cuivre. Sans chercher à obtenir un milieu parfaitement inerte, on purge la réaction avec de l'argon avant d'y mettre le coeur-6 points-B (**40**) qui porte les alcynes terminaux. Cette précaution diminue les chances qu'il y ait un peu d'homocouplage entre deux coeurs par la réaction de Glazer. Une fois le coeur ajouté, la réaction est agitée à température pièce durant cinq jours.

La purification de cette macromolécule (**41**) a nécessité un peu d'exploration. La première étape consiste en une extraction DCM/NH₄Cl saturé. Le chlorure d'ammonium sert à retirer le cuivre du milieu sans quoi l'excès de dendron finira par réagir sur lui-même. Une fois la phase organique séchée et évaporée, nous avons tenté une colonne de chromatographie d'exclusion stérique de type Séphadex LH-20 dans le DMF, mais sans succès. Une colonne sur gel de silice conventionnelle n'a pas donné de meilleur résultat puisqu'on ne récupérait que l'excès de dendron. De là, nous avons eu l'idée de passer par une CCM préparative dans le DCM pur. Le dendron (**28**) monte avec un R_f d'environ 0,5 et est récupéré. Le dendrimère (**41**) colle sur la ligne de base et est récolté pour un rendement final de 90 %. Le RMN ¹H, le RMN ¹³C, l'infrarouge (FTIR-ATR), la chromatographie d'exclusion stérique par perméation de gel (*Size Exclusion Chromatpgraphy* : SEC ou encore *Gel Permeation Chromatography* : GPC) ainsi que le spectre de masse confirment la présence de la molécule. Le RMN ¹H (voir partie expérimentale) montre tous les pics des dendrons et du coeur, tandis que le spectre infrarouge (figure 39) compare le dendron et le dendrimère. La bande caractéristique des azotures est complètement disparue, signe qu'il ne

reste plus de dendron non lié. Le spectre de masse a dû être effectué par MALDI-TOF et le pic de l'ion moléculaire a été trouvé. La figure 40 montre le chromatogramme du dendrimère qui présente une excellente monodispersité en plus d'être pur. Enfin, la diffusion de lumière dynamique (*DLS* pour *Dynamic Light Scattering*) montre un pic à 5,7 nm. Cette dimension de particules est en accord avec le calcul d'optimisation géométrique qui place les deux points les plus éloignés possibles sur la molécule à 5,4 nm. Il est important de souligner que le RMN ^1H seul n'indique pas si la molécule s'est bien formée puisque les protons des triazoles (habituellement autour de 7,5 ppm) sont difficiles à intégrer en raison de leur faible signal proportionnellement au reste de la molécule. L'analyse infrarouge ou chromatographique apportent des informations complémentaires et ce n'est qu'en combinant les résultats de toutes les méthodes d'analyse qu'on peut affirmer avoir la molécule désirée.

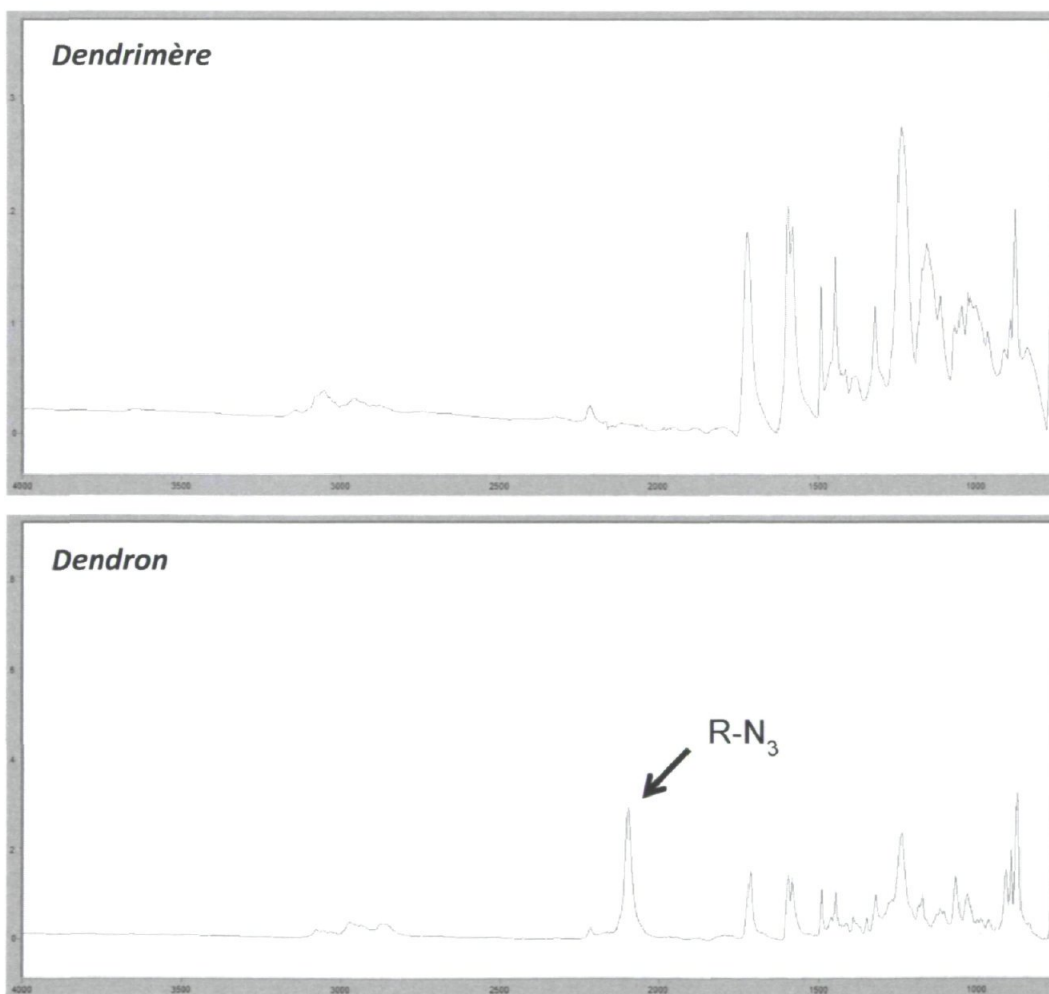


figure 39. Comparaison des spectres infrarouge du dendrimère et du dendron. La bande à 2095 cm^{-1} disparaît complètement.

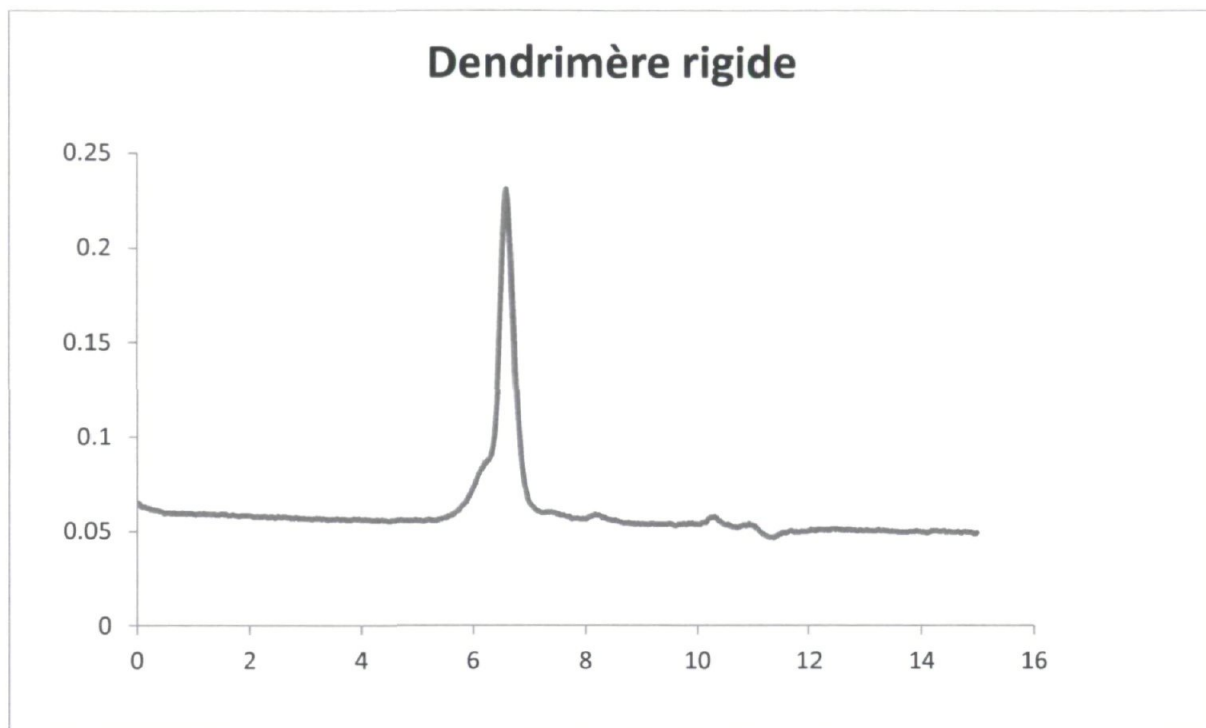


figure 40. Chromatogramme du dendrimère PPA 6 points (41).

3.3.5 Tentatives de réticulations du dendrimère

Avec enfin un dendrimère en main, nous nous sommes lancé dans les tests de réticulations. Aucun d'entre eux n'a abouti, mais les résultats obtenus sont néanmoins instructifs. La première idée était bien entendue d'appliquer la stratégie de Müllen *et al.*^{29,55,56} avec le FeCl_3 , soit la réaction de Scholl.^{76,77} Deux autres stratégies ont aussi été essayées.

3.3.5.1 Tentatives de réticulation du dendrimère par FeCl_3

La stratégie de réticulation mise de l'avant par le groupe de Müllen^{29,55,56} implique la réaction de Scholl qui, quant à elle, passe par un mécanisme cationique radicalaire ou arenium présenté à la figure 41. Cette réaction implique la formation d'un lien C-C entre deux unités aromatiques grâce à un acide de Lewis comme AlCl_3 . Cet acide crée une espèce cationique radicalaire qui se propage au cycle aromatique voisin et des protons sont éjectés lors de cette liaison. Le mécanisme exact est encore incertain puisqu'il y a plusieurs voies possibles qui sont à leur tour, dépendantes de la nature du substrat.^{78,79} Les mécanismes de

la figure 41 sont des versions simples, mais les électrons sont délocalisés sur les cycles et il est hasardeux de spéculer sur leurs déplacements spécifiques. La concentration du dendrimère en solution est un point crucial lors des réactions de réticulation. Chaque dendrimère doit être isolé de son voisin pour éviter que la réticulation ne soit **intermoléculaire** plutôt que **intramoléculaire**. Zimmerman^{40,80-82} a d'ailleurs fait une étude assez poussée sur le sujet et a démontré que la concentration maximale tourne autour de 10^{-4} M et on peut aller jusqu'à 10^{-6} M. Nous avons choisi d'opérer à 10^{-5} M pour des raisons pratiques (volumes faciles à manipuler). La figure 42 montre les optimisations géométriques du dendrimère avant et après la réticulation. Il est intéressant de noter que les dendrons libres peuvent se rapprocher suffisamment pour former de nouveaux liens Ar-Ar.

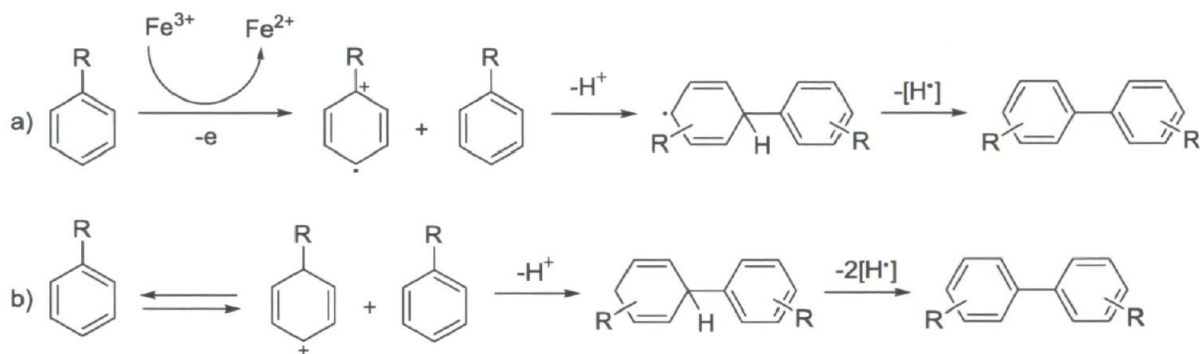


figure 41. Mécanismes proposés pour la réticulation au FeCl_3 .⁷⁸ Dans la version A, l'initiation est radicalaire tandis que la version B passe par un arenium. D'autres voies sont possibles et peut-être simultanées

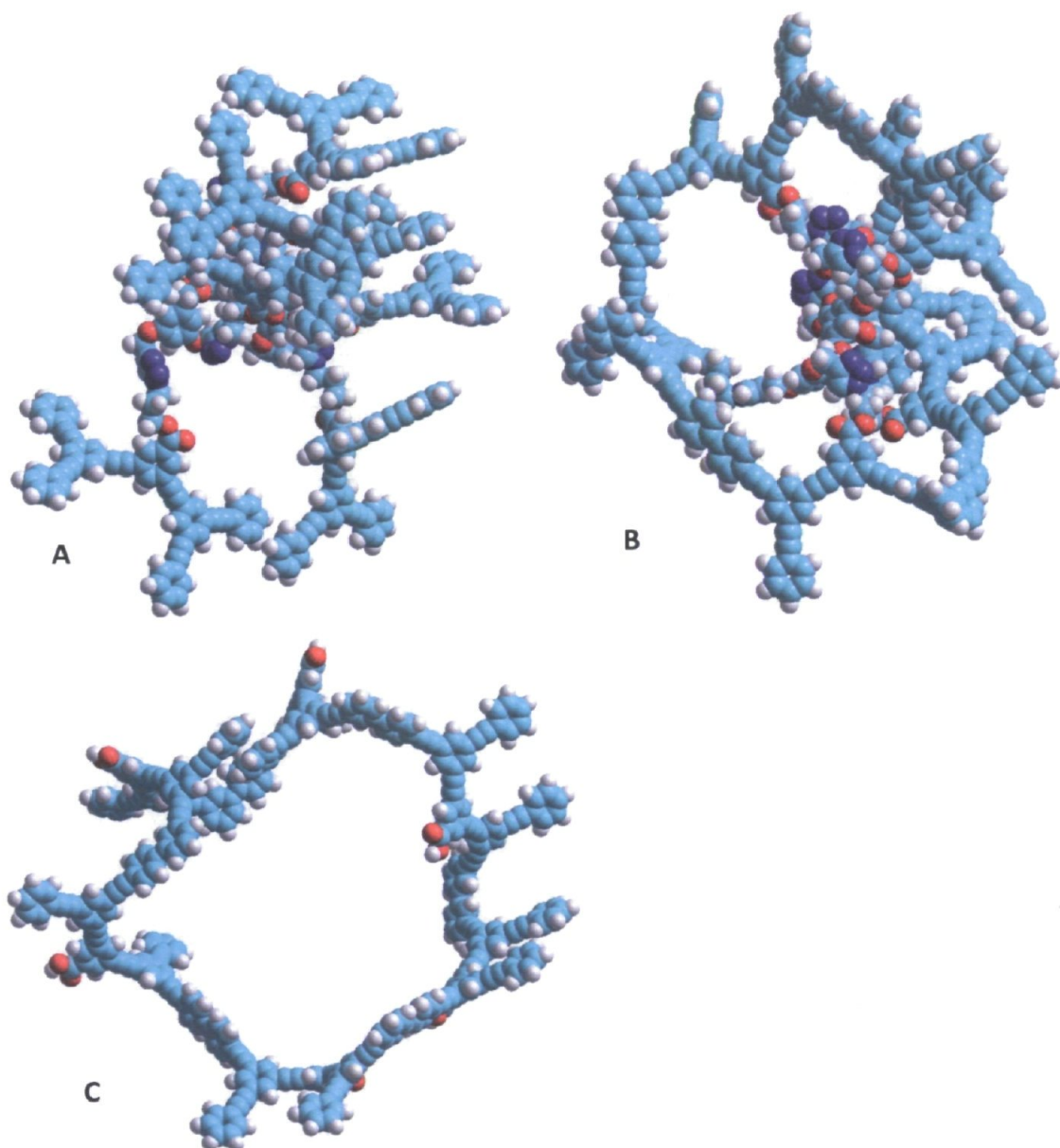


figure 42. Optimisations géométriques du dendrimère polyphénylacétylène-G2-coeur 6 points-B (A), d'une réticulation simple (B) et de l'hydrolyse qui suivrait (C).

La procédure expérimentale va comme suit. Sous conditions anhydres et inertes, le dendrimère est dissout dans du DCM. Parallèlement, le FeCl_3 est dissout dans le nitrométhane. Goutte-à-goutte, cette solution de FeCl_3 est ajoutée à celle contenant le dendrimère. La réaction est ensuite agitée une nuit, puis elle est arrêtée par l'ajout de MeOH avant d'être filtrée et lavée au MeOH. Un précipité brun foncé est récupéré et s'avère être totalement insoluble dans les solvants usuels de laboratoire (quinze ont été essayés). Nous

avons refait l'expérience avec une solution plus concentrée de FeCl_3 en plus de faire barbotter MeOH/DCM dans du HCl 6 M durant 24 h avant de réextraire au DCM . Une fois le solvant évaporé, le RMN ^1H montrait une très grande simplification des signaux dans la zone aromatique. La SEC-GPC, quant à elle, montre un pic situé entre le dendrimère non-réticulé et le dendron seul, alors que le dendrimère réticulé devait avoir un volume hydrodynamique légèrement plus élevé ou plus petit que le dendrimère avant réaction. Combinées, ces deux analyses nous amènent à supposer que les positions aromatiques réagissent, mais que les liens ester au point focal et au centre de la molécule sont coupés. La grande symétrie des signaux aromatiques observés laisse penser que même les phényles aux points de branchements auraient réagi.

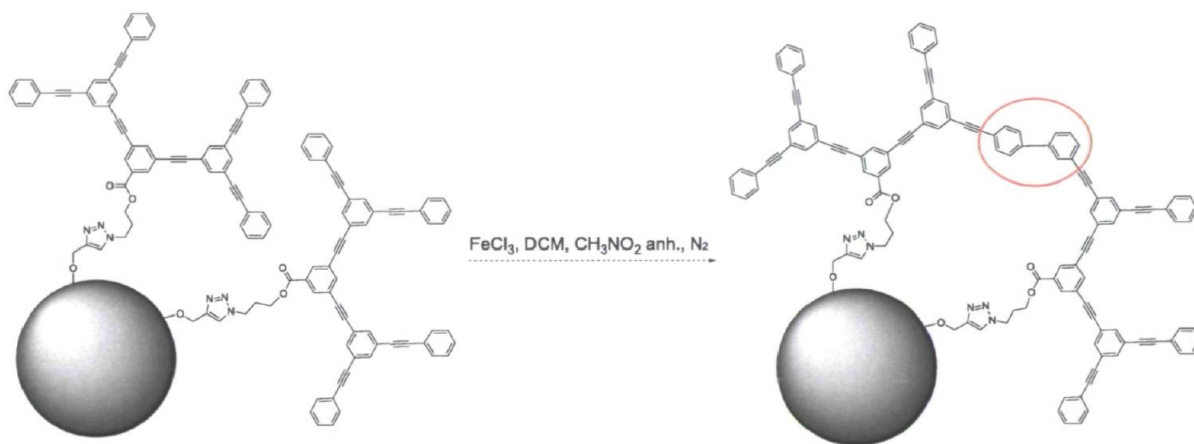


figure 43. Tentative de réticulation au FeCl_3

3.3.5.2 Tentative de réticulation du dendrimère par trisphosgène

La figure 44 montre une réaction alternative qui permettrait de lier les unités aromatiques entre elles à l'aide d'une cétone. Ces nouveaux liens ne perdraient pas en rigidité et les sites réactionnels (les positions aromatiques libres) seraient les mêmes. Nous avons mis en œuvre des conditions similaires à celles utilisées pour les tests au FeCl_3 , mais sans obtenir plus de succès.

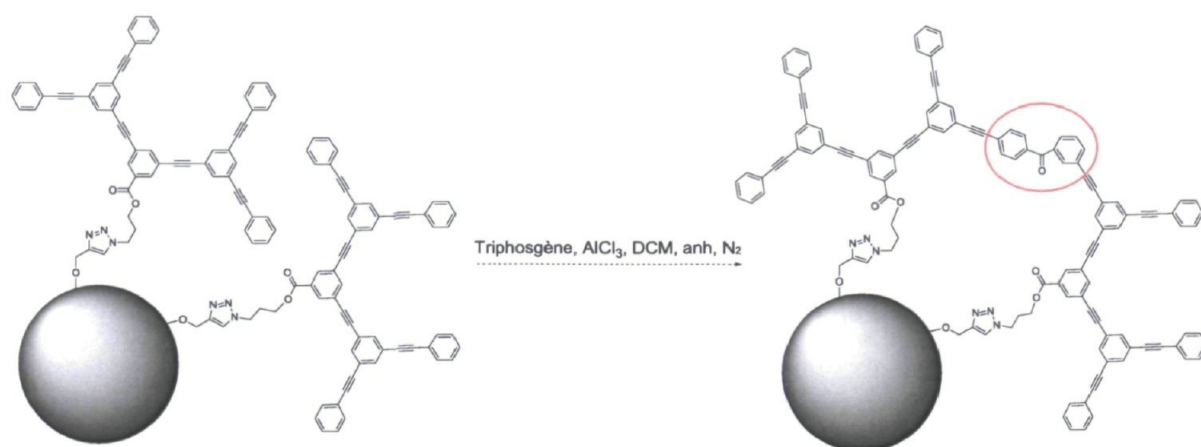


figure 44. Tentative de réticulation au triphosgène

3.3.5.3 Tentatives de réticulations du dendrimère par activation C-H suivies de Suzuki

Les échecs des essais au FeCl_3 et trisphosgène nous ont poussé à chercher une méthode plus douce. Illustrée à la figure 45, l'activation de liens C-H utilisée par Jeffrey S. Moore fait intervenir un catalyseur d'iridium pour introduire des groupements boropinacols sur des positions C-H aromatiques.³⁰ Une fois les atomes de bore en place, on viendrait faire des couplages de Suzuki avec un petit synthon dihalogéné comme à la figure 46. Dans les travaux publiés par ce groupe, les autres groupements déjà présents sur les unités phényles dirigent cette fonctionnalisation par le biais de l'encombrement stérique. Cette régiosélectivité est une conséquence de la taille du couple catalyseur-ligand. Dans notre cas, nous supposons que la réaction se ferait surtout en position *para* et partout où il y avait le moins d'encombrement stérique. Idéalement, ce genre de réaction pourrait même servir à mesurer l'accessibilité des diverses positions à la périphérie du dendrimère.

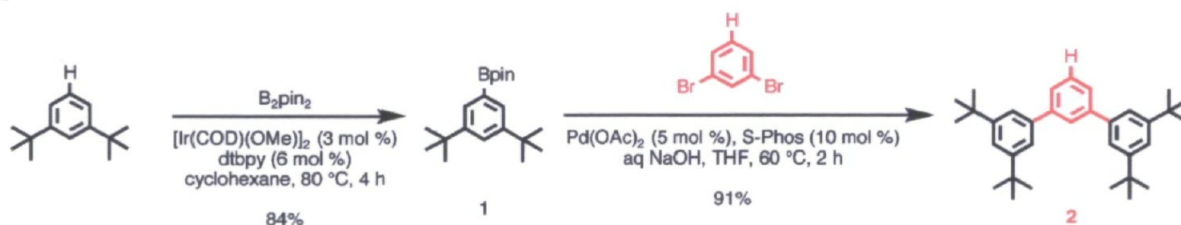


figure 45. Exemple d'activation C-H utilisée par le groupe de Jeffrey S. Moore³⁰

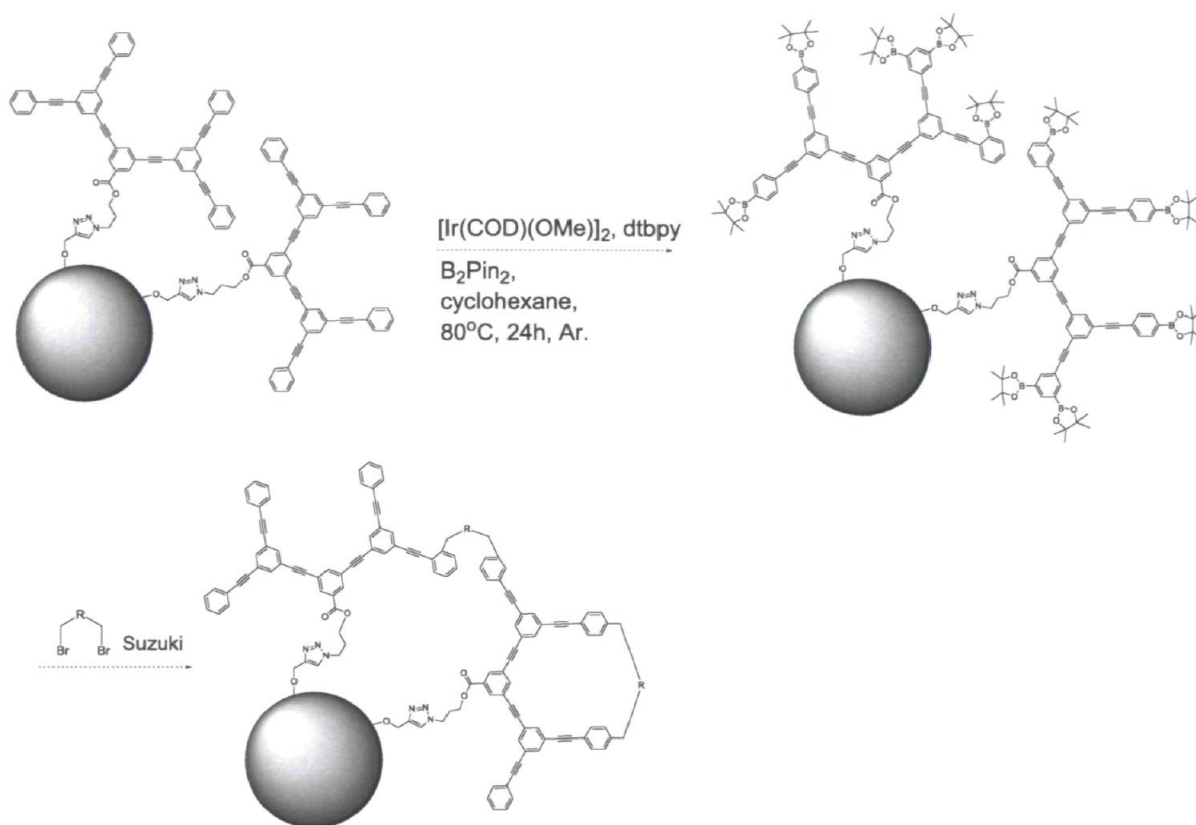


figure 46. Tentative de réticulation par activation C-H suivie de Suzuki

Dans un ballon anhydre et inerte, le dendrimère est plongé dans le cyclohexane. Le bisboropinacol est ajouté juste avant le catalyseur et son ligand. La solution est agitée à 80°C durant 48h avant d'être évaporée. Le dendrimère est ensuite dissout dans un minimum de THF et purifié par CCM préparative pour éliminer l'excès de bisboropinacol. À prime abord, nous n'avons pas observé de changements, mais le manque total de solubilité du dendrimère dans le cyclohexane, même à chaud, y était certainement pour quelque chose. Le choix du cyclohexane s'explique par le besoin d'un solvant qui ne réagirait pas sous les conditions réactionnelles. Un examen plus approfondi de la littérature²² nous a appris qu'il était possible d'effectuer l'activation C-H dans quelques autres solvants dont le THF. En considérant ce nouveau paramètre, nous avons obtenus une espèce qui portait une énorme quantité de boro-pinacols, mais qui était très mal définie. Certaines évidences spectrales et l'apparition d'une espèce qui révèle à l'UV sur CCM de la même manière que le dendron nous laisse croire, qu'une fois de plus, les groupements ester du coeur ont été hydrolysés avant que les dendrons ne réagissent tous.

Dans un dernier recours, nous avons essayé de faire l'activation C-H sur le dendron pour ensuite le coupler. La principale inquiétude était de savoir si le point focal azoture allait résister à cette réaction. Une analyse infrarouge a indiqué que c'était le cas puisque la bande de la fonction azoture était encore présente, mais il nous était impossible de la quantifier. Nous avons tenté de faire la version trois points du dendrimère, mais les espèces obtenues étaient si mal définies qu'elles se sont révélées impossibles à caractériser.

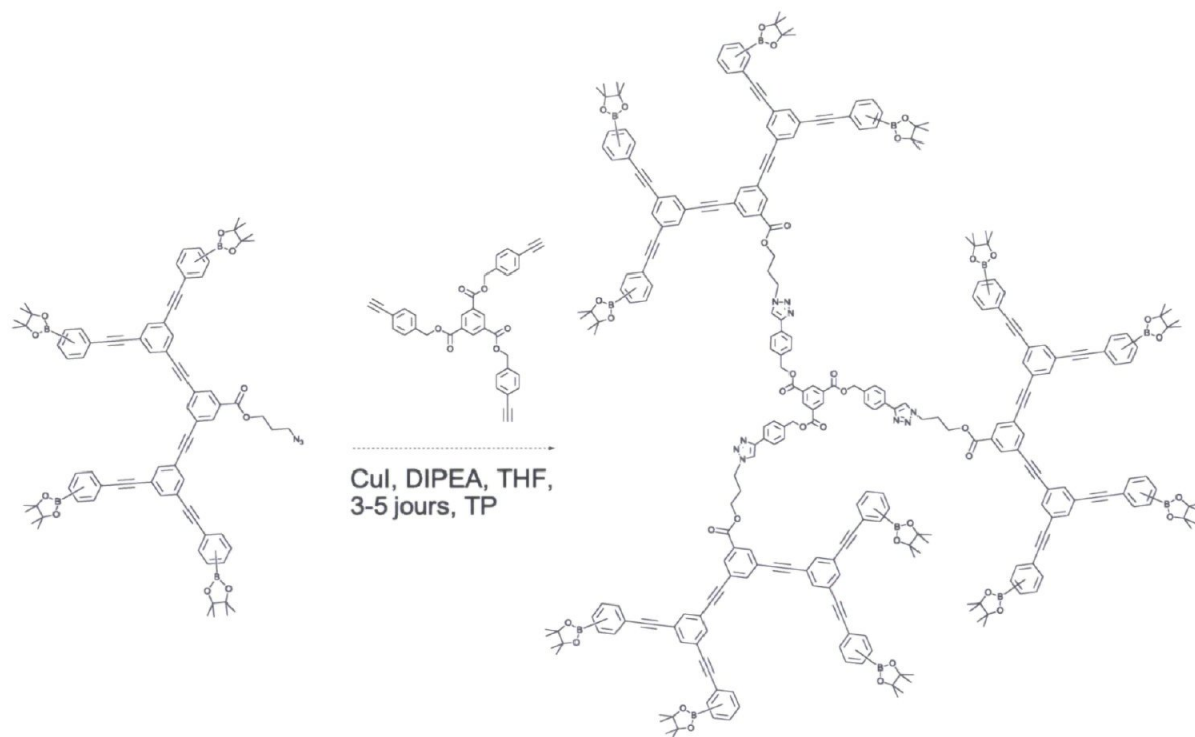


figure 47. Schéma alternatif pour faire un dendrimère PPA 3 points avec une activation C-H.

3.4 Molécules de coeur alternatives

Conscients qu'un dendrimère rigide à trois branches (**5**) ne résulterait qu'en un anneau et non en une sphère creuse après l'hydrolyse du coeur, nous avons synthétisé plusieurs molécules de coeur en parallèle des synthèses du dendron rigide avec plus de points de branchements. Certaines ont été complétées et mêmes utilisées pour des essais de dendrimères. D'autres n'ont jamais vu le jour à cause d'une synthèse trop difficile. Malgré qu'aucune d'entre elles n'ont réellement rempli ses fonctions, elles nous ont permis de récolter des connaissances très utiles. Chacune sera présentée avec une très brève

description de sa synthèse, les raisons pour lesquelles elle a été mise de côté et ce qu'elles nous ont appris. La figure 48 les présente toutes.

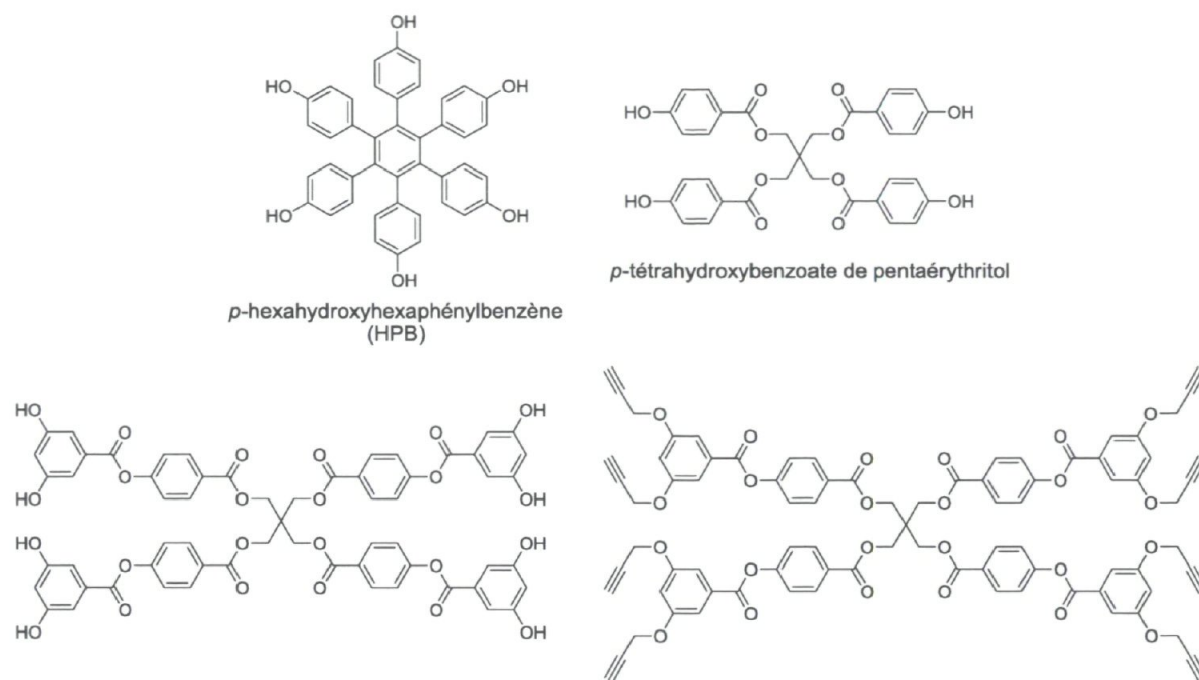


figure 48. Coeurs alternatifs

3.4.1 *p*-hexahydroxyhexaphénylbenzène

Rapportée en premier par Kobayashi *et al.*⁸³ en 1999, cette molécule se fait en quelques étapes assez simples comme l'indique la figure 49. Les couplages de Sonogashira menant aux synthons biphényles (**43** à **46**) fournissent un bon rendement et ne présentent aucune difficulté particulière. Il en va autrement de la cyclisation [2+2+2] au cobalt. La réaction est assez sensible et la pureté du réactif carbonyle de cobalt est très importante. Nous avons aussi remarqué que le synthon acétylène **45** doit être recristallisé avec pertes pour être le plus pur possible (d'où le rendement de 29 %). Néanmoins, après quelques essais, c'est un rendement de 71 % qui a été obtenu. La déprotection au BBr₃ a été plus difficile avec seulement 47 % de rendement.

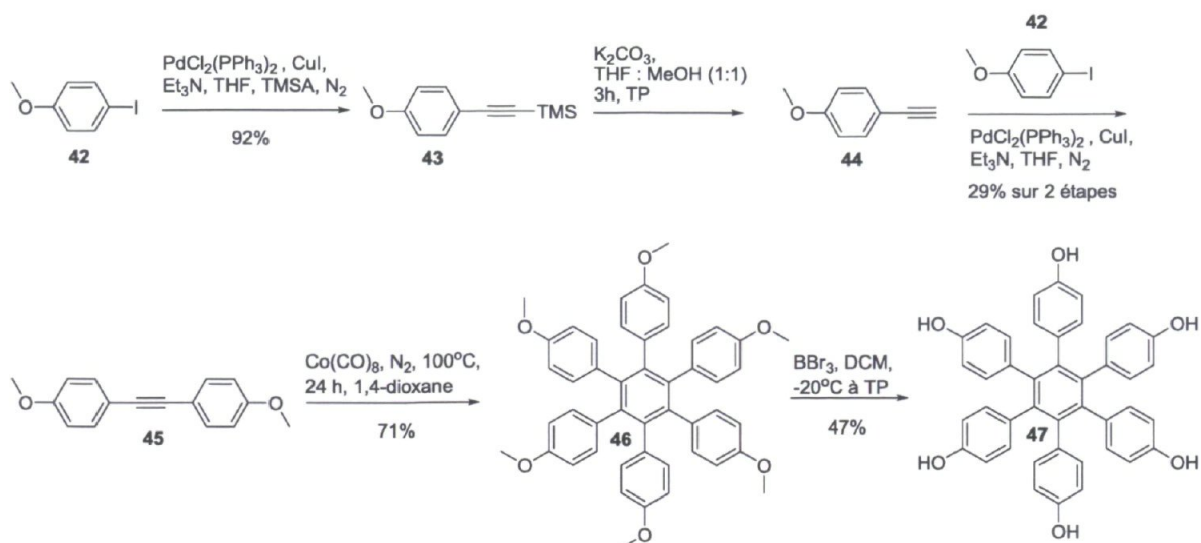


figure 49. Schéma de synthèse menant au *p*-hexahydroxyhexaphénylbenzène⁸³

Des essais préliminaires pour produire un dendrimère avec ce coeur et un dendron de type Fréchet ont été réalisés. Le dendron avait été récupéré d'un projet antérieur dans le laboratoire Morin et modifié pour lui donner un point focal en chlorure d'acide. Aucun dendrimère n'a été produit. À l'époque nous croyions que le problème venait de la modification du point focal qui ne donnait pas un produit très propre. Cette hypothèse nous a poussé à réessayer le *p*-hexahydroxyhexaphénylbenzène avec un dendron PAMAM, mais sans obtenir davantage de succès. Les deux principales leçons apprises ici étaient qu'il peut être ardu de modifier le point focal d'un dendron pleinement formé et que les réactions d'estérifications sont loin d'être idéales pour lier un coeur à ses dendrons. Des années plus tard, au début de l'année 2011, le groupe de René Roy a publié la synthèse d'un dendrimère assemblé par chimie « clic » en partant du *p*-hexahydroxyhexaphénylbenzène auquel ils ont rajouté des chaînes propyles comme le coeur alcyne-6 points-B.⁸⁴

3.4.2 *p*-tétrahydroxybenzoate de pentaérythritol

Nous avons plusieurs petits objectifs en tête avec ce sous-projet. Premièrement, plusieurs précédents dans la littérature pointaient vers le pentaérythritol (**48**) comme point de départ en synthèse dendritique. Ses principaux avantages sont sa symétrie, l'absence de groupements sensibles et son faible coût (30 \$ pour 500 g). Ensuite, la figure 50 illustre la difficulté que pourrait avoir une molécule de coeur à sortir de la cavité une fois hydrolysée. La solution serait de construire une molécule elle-même faite de liens ester. Ainsi, lors de

l'hydrolyse, le coeur se décomposerait en petits fragments qui, eux, pourraient se glisser plus facilement hors de la cavité.

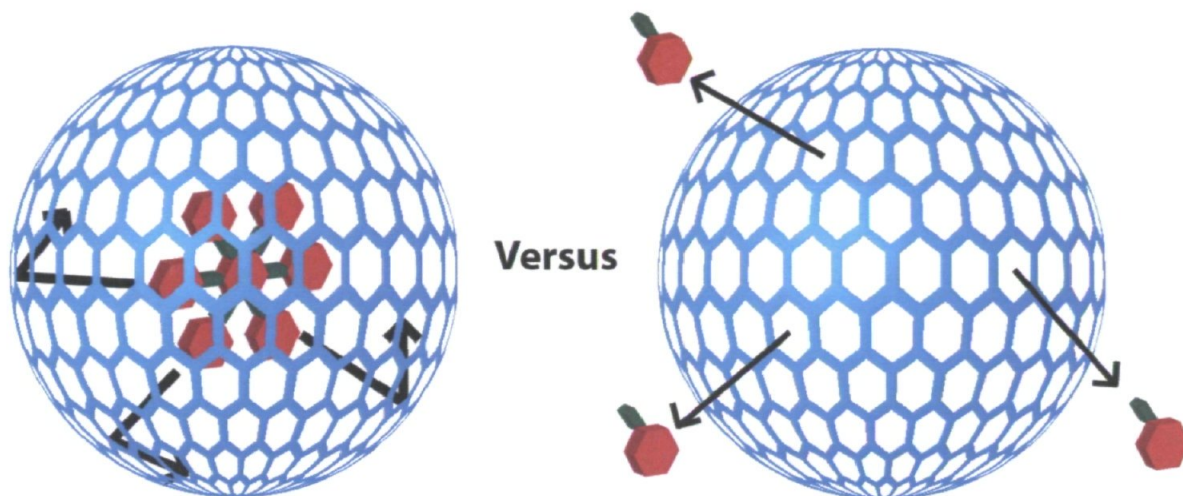


figure 50. Cavité dendritique avec un coeur hydrolysé, mais trop gros pour s'en échapper (gauche) versus un cœur décomposable (droite).

Une synthèse itérative et divergente comme à la figure 51 produirait un pseudo-dendrimère d'une ou deux générations. Enfin, nous voulions tester un réactif d'estérification, l'acide diméthylaminopyridine-*p*-toluènesulfonique (**49**) (DPTS) qui est parfois employé en synthèse dendritique.^{85,86} Après avoir réalisé que les liens ester n'étaient pas un bon outil pour lier le cœur aux dendrons, une version avec des chaînes propyles a été explorée. La synthèse des divers fragments est conventionnelle et a déjà été rapportée et seules les étapes plus critiques et novatrices sont détaillées.

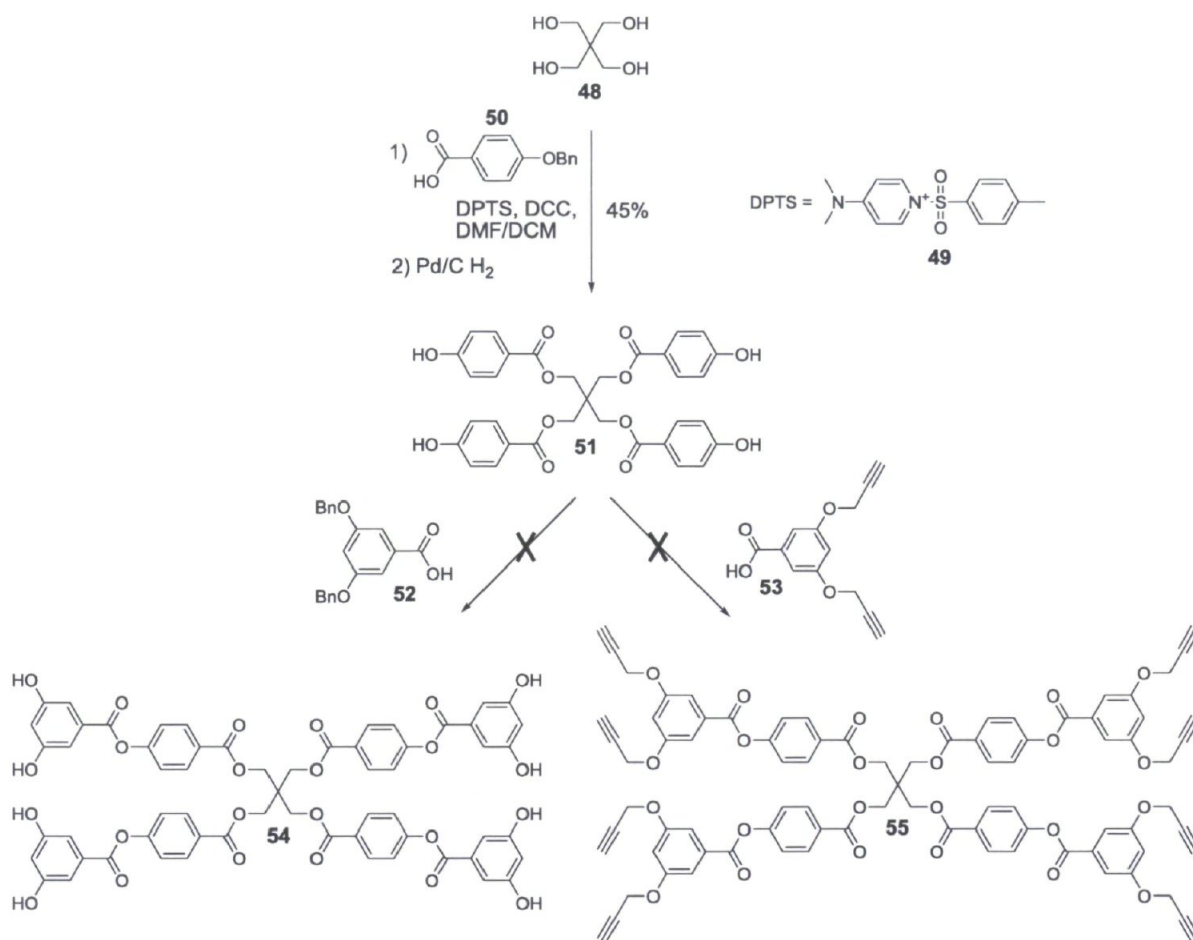


figure 51. Schéma de synthèse pour le *p*-tétrahydroxybenzoate de pentaérythritol

3.4.2.1 Synthèse du *p*-tétrahydroxybenzoate de pentaérythritol et tentatives en vue d'obtenir un coeur à 8 points

L'acide *p*-benzyloxybenzoïque (**50**) est dissout dans le DMF auquel on rajoute le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et le DPTS (**49**). La réaction est agitée 30 minutes à température pièce pour donner le temps à l'acide carboxylique de s'activer. Le pentaérythritol est alors ajouté et le mélange est chauffé à 55 °C avec un peu de DCM pour solubiliser les différents réactifs. Une grande quantité d'eau est ajoutée à la réaction et le précipité est récupéré par filtration. Une colonne de chromatographie donne le produit pur avec un rendement de 46 %. La molécule est ensuite hydrogènylée dans un réacteur conventionnel avec une poudre de palladium activée sur charbon dans le DCM à température pièce pendant 12h. Les groupements benzyle en moins, le *p*-tétrahydroxybenzoate de pentaérythritol (**51**) est récupéré de façon quantitative.

Les réactions d'estérifications subséquentes sur le *p*-tétrahydroxybenzène-pentaérythritol avec les deux synthons de la figure 51 n'ont tout simplement jamais réussi. Nous supposons que l'encombrement stérique expliquerait en bonne partie cet échec, mais nous n'avons pas cru bon investiguer davantage. Entre nos mains, le DPTS ne s'est pas avéré meilleur que le DMAP seul. D'un autre côté, le pentaerythritol semble assez facile à fonctionnaliser bien que sa petite taille limite le type de fragment qu'on utilise pour éviter un encombrement stérique trop fort et qu'il ait une solubilité restreinte.

3.5 Discussion et perspectives

Les succès et échecs décrits tout au long de ce chapitre nous ont amenés à réfléchir plus en profondeur sur quelques aspects du projet. Pour chacune de ces facettes, des pistes de solution sont proposées. Les difficultés éprouvées lors des synthèses constituent le premier thème abordé.

Dans les sections ci-dessus, l'encombrement stérique a souvent été pointé du doigt, mais toujours prudemment et jamais avec certitude. Tout au long des synthèses, cet argument, à lui seul, nous a semblé insuffisant pour expliquer les réactions d'homocouplage et les rendements très faibles. Sur papier ou par optimisation géométrique, le dendron polyphényle-G2-R ainsi que les unités phényles ne semblent pas masquer le point focal. Bien qu'il ait été calculé qu'à haute génération la configuration *meta* de ce dendron procure assez de liberté pour que le dendron se replie complètement sur lui-même, ceci ne s'applique pas ici. D'un autre côté, même dans l'article original de Miller, on voit de considérables baisses de rendements à chaque nouvelle génération. Nous nous sommes ensuite penchés sur les problèmes de réactivité possibles. La présence de réactions d'homocouplage à partir de l'acide ou de l'ester boronique indique une potentielle protodéboronation, suivie d'un couplage avec une autre molécule qui porte encore son bore. C'est là un scénario bien improbable puisque ce produit est effectivement minoritaire. Si on s'intéresse d'ailleurs aux résultats de ces tentatives en proportions, on constate que c'est un manque de réactivité qui est au centre du problème. Quelques catalyseurs différents et quelques bases ont été essayés, mais comme il a été mentionné, aucun de ces changements n'a apporté d'amélioration. On écarte aussi les arguments électroniques pour deux raisons. Premièrement, la similitude entre les générations 1 et 2, en termes de configurations des

atomes dans la molécule, est pratiquement parfaite, et pourtant, le G1-R se fait très bien. Deuxièmement, ce dendron est très simple au niveau électronique avec des hétéroatomes seulement au point focal. Le couplage de Suzuki a été largement étudié pour créer un lien aryl-aryl et une multitude de conditions réactionnelles ont été publiées. Nous n'avons pas pu les tester systématiquement. Une fois le dendrimère polyphénylacétylène achevé, j'avais accumulé quelques nouvelles connaissances qui me permettent maintenant de proposer un dernier schéma pour obtenir le polyphényle-G2-R si élué. Exprimé à la figure 52, cette stratégie tourne essentiellement autour de l'utilisation du catalyseur palladium-dichlorodiphosphinoférocène ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$).

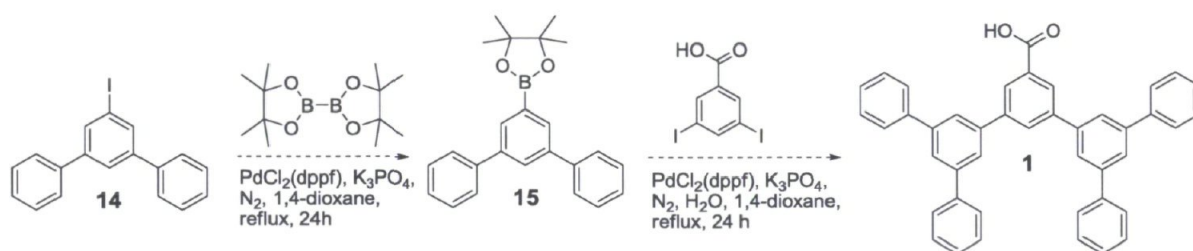


figure 52. Schéma alternatif pour obtenir le dendron polyphényle-G2-COOH utilisant le $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ comme catalyseur

Une difficulté particulière aux dendrimères est la caractérisation toujours compliquée. Évidemment, plus une molécule grossit, plus les analyses spectrales seront complexes. Il faut ajouter à cela la nature itérative des dendrimères, particulièrement en RMN, l'outil de première ligne en chimie de synthèse. Entre les générations, les signaux se détachent, s'élargissent et se multiplient. Il devient alors très délicat de faire la distinction entre une réaction incomplète et la bonne molécule. Ce problème est particulièrement nuisible avec les dendrons PAMAM et a failli mettre un frein à nos recherches sur les dendrons rigides. Une combinaison d'infrarouge, de RMN et de spectroscopie de masse est souvent nécessaire pour vérifier quelle espèce a été obtenue. Malheureusement, la spectroscopie de masse pour le dendrimère portant les boro-pinacols par activation C-H a échoué et le RMN était impossible à analyser complètement.

Le second thème abordé dans cette discussion est la fragilité des liens ester dans les molécules de coeur développées. Dans toutes nos tentatives de réticulation, nous avons récolté des indices supposant que les liens esters ont été coupés avant que les dendrons ne

se lient les uns aux autres. Dans le même sens, on souligne à nouveau le fait que les déprotections des groupements TMS aux pointes de ces coeurs aient toutes clivé les esters. Cette très grande fragilité proviendrait de la stabilité accrue du tri-carboxylate de mésosyle (voir figure 53) puisque les charges négatives peuvent résonner sur toute la molécule en parfaite symétrie. De plus, chaque lien ester est peut-être doublement affaibli par l'attraction électronique des deux autres carbonyles. Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait entreprendre la synthèse d'une molécule portant un carbone sp^3 entre le phényle et chaque carboxyle (figure 53).

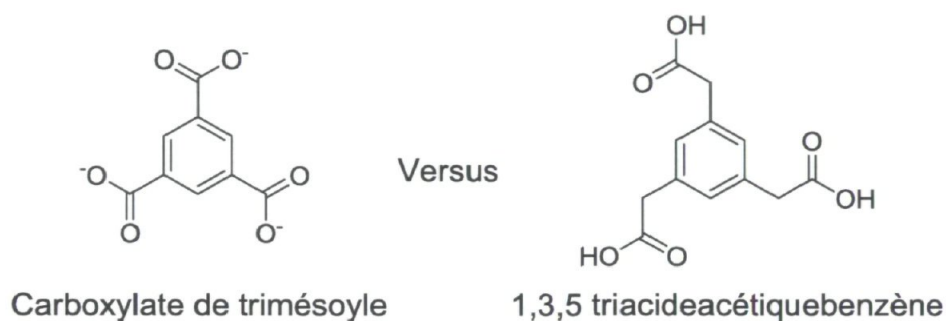


figure 53. Carboxylate du trimésosyle en comparaison avec une autre molécule ayant moins de résonance

Une autre solution alternative serait de remplacer les liens ester par un autre type de liaisons covalentes. Ce nouveau lien devrait se conformer à deux critères incontournables : l'orthogonalité et la douceur de la réaction de clivage. On ne peut choisir une liaison qui est contenue déjà dans le dendron ou qui y ressemble trop au niveau de la réactivité. En plus, il faudrait que la réaction de clivage soit assez douce pour éviter de modifier la structure du dendron. Dans cette optique, nous avons d'abord songé aux fonctions éther. Il existe plusieurs conditions pour les cliver, mais elles sont souvent très dures et les fonctions alcynes qui forment les branches sont loin d'être inertes. La seconde idée aurait été d'employer les fonctions éther silylé et de tirer profit de la spécificité des réactions Si-F. Dans tous les cas, c'est une sérieuse dose de temps et de ressources qu'il nous aurait fallue et dont nous ne disposons plus. La figure 54 propose une version silylée des coeurs alcynes.

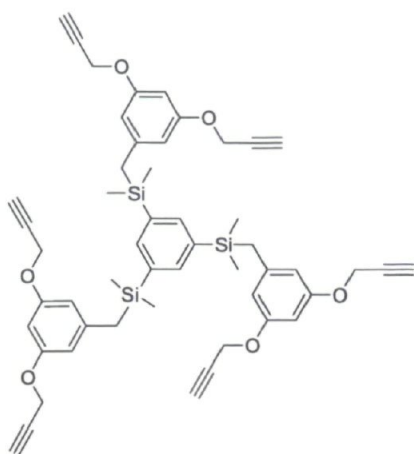


figure 54. Version silylée du coeur 6 points-B

Le dernier thème discuté concerne le volet conceptuel des cavités dendritiques en général. Tout d'abord, quelques mots concernant les stratégies de réticulation. La figure 55 oppose deux idées. Ce qui les distingue c'est principalement le rôle du réactif qui vient initier la réticulation. Dans un cas, ce réactif est un catalyseur qui vient unir deux groupes fonctionnels déjà à la surface du dendrimère. Dans l'autre cas, le réactif vient s'ajouter aux termini et fait partie de la couche réticulée. Zimmerman et Müllen ont utilisé la première stratégie puisqu'elle comporte un avantage cinétique par rapport à l'autre. En effet, dans une solution diluée de dendrimère, on peut ajouter une solution concentrée de réactif pour pousser la réaction sans risquer d'avoir des couplages intermoléculaires. C'est impossible de procéder de la sorte avec la deuxième stratégie parce qu'on assisterait à une polymérisation incontrôlée dans tous les sens. La stratégie "mortier" doit donc avoir toutes ses espèces diluées et la cinétique est alors très défavorisée. Défavorisée une première fois pour lier une molécule de mortier au dendron et à nouveau pour venir lier un second dendron à cette molécule. Toutefois, l'approche "catalyseur" requiert un dendron parfaitement aligné pour la réticulation, comme celui de Müllen, tandis qu'avec l'approche "mortier", il est possible de jouer sur la nature du synthon ajouté. Si les dendrons sont trop éloignés les uns des autres ou qu'ils sont mal positionnés, il est facile d'ajuster la géométrie de la molécule ajoutée. Lee *et al.*⁸⁷ ont rapporté une réticulation par l'approche mortier où ils ont appliqué une seconde couche de petites molécules semblables aux dendrons. La couche réticulée est donc beaucoup plus chaotique et complexe. Cette façon de faire pourrait être à considérer,

mais elle va à l'encontre de notre objectif initial consistant à fabriquer des entités bien distinctes et contrôlées.

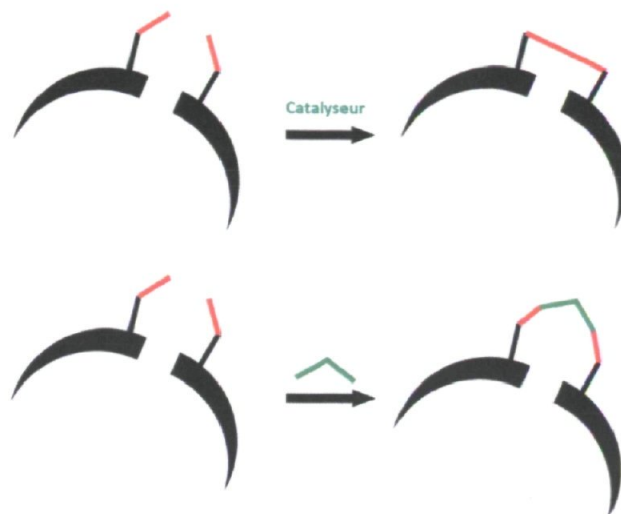


figure 55. Deux stratégies pour réticuler la périphérie d'un dendrimère. En haut, l'approche avec catalyseur et en-bas, l'approche avec une molécule servant de "mortier"

Un hybride des deux idées revient à donner un pied plus flexible aux termini catalysés pour qu'ils puissent s'ajuster. Zimmerman est d'ailleurs allé une étape plus loin en utilisant une réaction de métathèse croisée réversible. Il a démontré que les termini s'attachent et se détachent jusqu'à atteindre une position stable et optimisée.⁸² Utiliser cette méthode irait en sens inverse de nos besoins de rigidité. En rétrospective, peut-être aurions-nous pu nous inspirer des dendrons de Müllen plutôt que de ceux de Miller et employer des éthers silylés.

3.6 Conclusion

Ce chapitre a présenté la majorité des efforts de synthèse en vue d'obtenir des cavités dendritiques rigides. Plusieurs tentatives ont été effectuées pour obtenir des dendrons polyphényles, mais c'est finalement les dendrons polyphénylacétylènes qui ont vu le jour. La chimie « clic » catalysée au cuivre a permis de créer aisément un dendrimère très rigide et de masse molaire relativement élevée. On a également détaillé la synthèse de plusieurs molécules de coeur alternatives qui nous ont enseigné quelques leçons utiles. En fin de compte, on suppose que la trop grande fragilité des esters du trimésyle a eu un rôle prépondérant dans l'échec des réactions de réticulation.

3.7 Partie Expérimentale

3.7.1 Synthèses

1-TMS-3,5-diboro-pinacol-benzène (13) : Le 1-TMS-3,5-dibromobenzène (7) (3 g; 9,73 mmol; 1 éq.) est dissout dans le 1,4-dioxane en conditions inertes. Le KOAc (2,87 g; 29,19 mmol; 3 éq.), le bisboropinacol (7,41 g; 29,19 mmol; 3 éq.), le 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle (S-Phos) (0,16 g; 0,39 mmol; 0,04 éq.) et le Pd₂(dba)₃ (0,20 g; 0,19 mmol; 0,02 éq.) sont ensuite ajoutés. La réaction est agitée à reflux (ca. 90 °C) durant 16 h avant d'être extraite avec DCM/eau. Une colonne de chromatographie (10 % AcOEt / 90 % hexanes) fournit le produit pur. Le rendement est de 65 % (2,55 g; 6,33 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,33 (s, 1H); 8,10 (s, 2H); 1,38 (s, 24H); 0,04 (s, 9H).

Dendron polyphényle-G1-TMS (9) : En suivant le protocole pour les couplages de Suzuki décrit à la section 3.2.2.2, l'acide phénylboronique (8) (1,70 g; 13,9 mmol; 2,2 éq.) a été utilisé avec le 1-TMS-3,5-dibromobenzène (7) (2,00 g; 6,35 mmol; 1 éq.), le Pd(OAc)₂ (0,13 mg; 0,56 mmol, 0,08 éq.), le PPh₃ (0,29 mg; 1,12 mmol, 0,16 éq.), le K₂CO₃ (11 g dans 40 mL d'eau) et le THF (32 mL; 0,2 M). Une colonne de chromatographie (100 % hexanes) donne le bon produit dans un rendement de 70 % (1,34 g; 4,45 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,78 (m, 1H); 7,72 (d, 2H, *J* = 1,6 Hz); 7,66 (d, 4H, *J* = 7,4 Hz); 7,48 (t, 4H, *J* = 7,7 Hz), 7,39 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,04 (s, 9H).

Dendron polyphényle-G1-B(OH)₂ (10) : Le dendron polyphényle-G1-TMS (9) (2,84 g; 9,40 mmol; 1 éq.) est dissout dans du DCM en conditions inertes. Le BBr₃ (1 M dans DCM, 18,79 mL; 18,79 mmol; 2 éq.) est ajouté et la réaction est agitée à température pièce durant 16 h. Une solution 2 M de KOH est alors ajoutée et les solvants sont évaporés. Le rendement est quantitatif (2,58 g; 9,4 mmol). Voir le spectre obtenu à la page 89. L'assignation n'a pas été faite puisqu'il est impossible de savoir si c'était le bon produit.

Dendron polyphényle-G1-I (14) : Le dendron polyphényle-G1-TMS (9) (3 g; 9,92 mmol; 1 éq.) est dissout dans le DCM en conditions inertes. La solution est amenée à -78 °C avant d'ajouter le ICl (4,51 g; 2,78 mmol; 2,8 éq.). La réaction est agitée 2 h en laissant revenir à température pièce. Une extraction DCM/ bisulfite de sodium saturé donne le bon

produit dans un rendement quantitatif (3,56 g; 9,92 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,93 (d, 2H, $J = 1,4$ Hz); 7,76 (br s, 1H); 7,61 (d, 4H, $J = 1,4$ Hz); 7,48 (t, 4H, $J = 7.2$ Hz); 7,41 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz)

Dendron polyphényle-G2-TMS (11) : En suivant le protocole pour les couplages de Suzuki décrit à la section 3.2.2.2, le 1-TMS-3,5-diboropinacol-benzène (**13**) (1,00 g; 2,49 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le dendron polyphényle-G1-I (**15**) (1,77 g; 4,97 mmol; 2,2 éq.), le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,10 g; 0,20 mmol, 0,08 éq.), le PPh_3 (0,25 g; 0,40 mmol, 0,16 éq.), le K_2CO_3 (5,4 g dans 20 mL d'eau) et le toluène (40 mL; 0,2 M). Une colonne de chromatographie (100 % hexanes) donne le bon produit dans un rendement de 15 % (0,22 g; 0,37 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,97 (br s, 1H); 7,85 (m, 6H); 7,70 (d, 8H, $J = 7,1$ Hz); 7,46 (t, 8H, $J = 7,4$ Hz); 7,35 (t, 4H, $J = 7,4$ Hz); 0,04 (s, 9H).

Dendron polyphénylacétylène-G1-Br (22) : En suivant la procédure pour un couplage de Sonogashira décrite à la section 3.2.4.1, Le 1-bromo-3,5-diiodobenzène (**21**) (9,06 g; 22,16 mmol; 1 éq.) est utilisé avec le phénylacétylène (5,35 mL; 48,75 mmol; 2,2 éq.). Le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,24 g; 1,77 mmol; 0,08 éq.), le CuI (0,34 g; 1,77 mmol; 0,08 éq.), la DIPEA (19,30 mL; 110,8 mmol; 5 éq.) sont ensuite ajoutés. Le solvant est le THF (110 mL). Une colonne de chromatographie (solide dissout dans le gel de silice avec DCM/THF/acétone, éluant 100 % hexanes, puis 0,4 % acétone / 99,6 % hexanes) donne le bon produit dans un rendement de 89 % (7,13 g; 19,72 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,64 (s, 2H); 7,53 (m, 4H); 7,38 (br t, 7H, $J = 3,1$ Hz) HRMS (APPI $^+$): calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{Br}$: 356,0201 trouvé: 356,0207 (M).

Dendron polyphénylacétylène-G1-TMSA (23) : En suivant la procédure pour un couplage de Sonogashira décrite à la section 3.2.4.1, Le dendron polyphénylacétylène-G1-Br (**22**) (7,05 g; 19,73 mmol; 1 éq.) est utilisé avec le TMSA (5,74 mL; 41,44 mmol; 2,1 éq.). Le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,55 g; 0,79 mmol; 0,04 éq.), le CuI (0,15 g; 0,79 mmol; 0,04 éq.), la DIPEA (19,30 mL; 78,93 mmol; 4 éq.) sont ensuite ajoutés. Le solvant est le THF (65 mL). Une colonne de chromatographie (solide dissout dans le gel de silice avec DCM/THF/acétone, éluant 100 % hexanes, jusqu'à 10 % acétone / 90 % hexanes) donne le bon produit dans un rendement de 80 % (5,94 g; 15,78 mmol). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 7,64 (s, 1H); 7,59 (br d, 2H, $J = 1.3$ Hz); 7,53 (m, 4H); 7,36 (br t, 6H, $J = 3,8$ Hz);

0,26 (s, 9H). HRMS (APPI⁺): calc. pour C₂₇H₂₂Si : 374,1492 trouvé: 374,1500 (M).

Dendron polyphénylacétylène-G1-acétylène (24) : Le dendron polyphénylacétylène-G1-TMSA (**23**) (2,93 g; 7,83 mmol; 1 éq.) est dissout dans le THF et le MeOH (1 : 1; 40 mL; 0,2M). Le KOH (2,5M; 17 mL; 5,25 éq.) est ajouté et la réaction est agitée 1 h. Le pH est ensuite ramené à 8 avec HCl 10 % et NaHCO₃ saturée. La solution est extraite avec eau/DCM. Le rendement est quantitatif (2,38 g; 7,83 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,67 (s, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,53 (m, 4H); 7,36 (m, 6H). HRMS (APPI⁺): calc. pour C₂₄H₁₄ : 302,1096 trouvé: 302,1102 (M).

3,5-diiodobenzoate de 3-chloroéthyle (25) : Le 1-COOH-3,5-diiodobenzène (**12**) (2,00 g; 4,89 mmol; 1 éq.) est dissout dans un mélange DMF/DCM. On ajoute le DMAP (0,30 g; 2,44 mmol; 0,5 éq.), le EDC (1,59 g; 9,78 mmol; 2 éq.) et le 1-chloropropylalcool (1,06 mL; 14,68 mmol; 3 éq.) en une portion. La réaction est agitée température pièce pour 3 h avant d'être extraite avec DCM/eau plusieurs fois (8-10) pour se débarrasser du DMF. Une colonne de chromatographie (solide dissout dans le gel de silice avec DCM/acétone, éluant 3% Et₂O / 97 % hexanes) donne le bon produit dans un rendement de 88 % (1,92 g; 4,30 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,27 (s, 2H); 8,21 (s, 1H); 4,48 (t, 2H); 3,89 (t, 2H); 2,24 (q, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) : 163,30; 149,16; 137,51; 132,97; 94,97; 62,43; 41,09; 31,41

Dendron polyphénylacétylène-G2-chloropropylester (26) : En suivant la procédure pour un couplage de Sonogashira décrite à la section 3.2.4.1, Le 1-chloropropylester-3,5-diiodobenzène (**25**) (1,58 g; 3,51 mmol; 1 éq.) est utilisé avec le dendron polyphénylacétylène-G1-acétylène (**24**) (2,44 g; 8,07 mmol; 2,3 éq.). Le PdCl₂(PPh₃)₂ (0,20 g; 0,28 mmol; 0,08 éq.), le CuI (0,05 g; 0,28 mmol; 0,08 éq.), la DIPEA (3,66 mL; 21,04 mmol; 6 éq.) sont ensuite ajoutés. Le solvant est le THF (18 mL). Une colonne de chromatographie (solide dissout dans le gel de silice avec hexanes/DCM/THF/acétone, éluant 80 % DCM / 20 % hexanes) donne le bon produit dans un rendement de 94 % (2,62 g; 3,30 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,15 (d, 2H, *J* = 1,3 Hz); 7,88 (s, 1H); 7,69 (m, 5H); 7,56 (m, 7H); 7,38 (br t, 11H, *J* = 3.7); 4,54 (t, 2H, *J* = 5,3 Hz); 3,75 (t, 2H, *J* = 5,3 Hz); 2,29 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz)

Dendron polyphénylacétylène-G2-iodopropylester (27) : Le dendron

polyphénylacétylène-G2-chloropropylester (**26**) (0,4 g; 0,50 mmol; 1 éq.) et le NaI (0,17 g; 1,10 mmol; 2,2 éq.) sont dissouts dans l'acétone. La réaction est agitée à reflux (ca. 70 °C) durant 16h avant d'être extraite avec DCM/bisulfite de sodium sat. Le rendement est de 86 % (0,384 g; 0,43 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,15 (d, 2H, *J* = 1,1 Hz); 7,88 (s, 1H); 7,69 (m, 5H); 7,56 (m, 7H); 7,38 (br t, 11H, *J* = 3.6 Hz); 4,54 (t, 2H, *J* = 5,3 Hz); 3,75 (t, 2H, *J* = 5,3 Hz); 2,29 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz) RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz): 134,81; 134,36; 131,97; 128,94; 128,69; 124,45; 90,99; 87,89.

Dendron polyphénylacétylène-G2-azidopropylester (28): Le dendron polyphénylacétylène-G2-iodopropylester (**27**) (2,61 g; 2,93 mmol; 1 éq.) est dissout dans le DMF (58 mL). Le NaN₃ (0,57 g; 8,80 mmol; 3 éq.) est ajouté et la réaction est agitée à 60 °C pour 16 h. De l'eau est ajoutée (150 mL) et le précipité est récolté avant d'être extrait avec DCM/eau. Une colonne de chromatographie (solide dissout dans le gel de silice avec DCM/THF, éluant 60 % hexanes / 40 % DCM, jusqu'à 50 % hexanes / 50 % DCM) donne le bon produit dans un rendement de 69 % (1,64 g; 2,02 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,15 (d, 2H, *J* = 1,4 Hz); 7,87 (s, 1H); 7,68 (m, 5H); 7,55 (m, 7H); 7,37 (br t, 11H, *J* = 3.6); 4,46 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz); 3,53 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz); 2,09 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz) RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz): 165,23; 138,75; 134,81; 134,36; 132,71; 131,97; 131,08; 128,94; 128,69; 124,45; 124,13; 123,54; 122,95; 90,99; 87,79; 88,71; 87,90; 62,67; 48,46; 28,48. HRMS (APPI⁺): calcd. for C₅₈H₃₅N₃O₂ : 805,2729, trouvé: 805,2619 (M).

Cœur alcyne 6 points A (34): Le 3,5-diacétylène-1-alcool benzylique (**39**) (0,40 g; 2,56 mmol; 4 éq.) est dissout dans le DCM (4 mL) en conditions inertes. Parallèlement, la triéthylamine (Et₃N) est dégazée durant 15 à 30 minutes. Le chlorure de trimésyle (**33**) (0,17 g; 0,64 mmol; 1 éq.) est ajouté à la solution de DCM puis, goutte-à-goutte, la triéthylamine est ajoutée (ca. 300 μL, 4 éq.). La réaction est alors agitée à reflux (ca. 60 °C) durant une nuit. Une extraction avec eau/DCM suivie d'une colonne de chromatographie (70 % DCM, 30 % hexanes) fournit le bon produit. Le rendement est de 33 % (0,13 g; 0,21 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,90 (s, 3H); 7,59 (s, 3H); 7,55 (s, 6H); 5,36 (s, 6H); 3,11 (s, 6H).

Cœur alcyne 3 points A (36): Le 4-acétylène-1-alcool benzylique (0,9 g; 6,8 mmol; 4 éq.)

est dissout dans le DCM (4 mL) en conditions inertes. Parallèlement, la triéthylamine (Et₃N) est dégazée durant 15 à 30 minutes. Le chlorure de trimésyle (**33**) (0,45 g; 1,7 mmol; 1 équ.) est ensuite ajouté. La triéthylamine (1 mL) est ajoutée lentement goutte-à-goutte (forte effervescence). La réaction est agitée à reflux 16 h avant d'être ramenée à température pièce puis extraite avec eau/DCM. Une colonne de chromatographie (15 % DCM, 5 % AcOEt, 80 % hexanes) fournit le bon produit dans un rendement de 50 % (0,47 g; 0,85 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,89 (s, 3H); 7,47 (dd, 12H, J = 7,7 Hz); 5,40 (s, 6H); 3,11 (s, 3H).

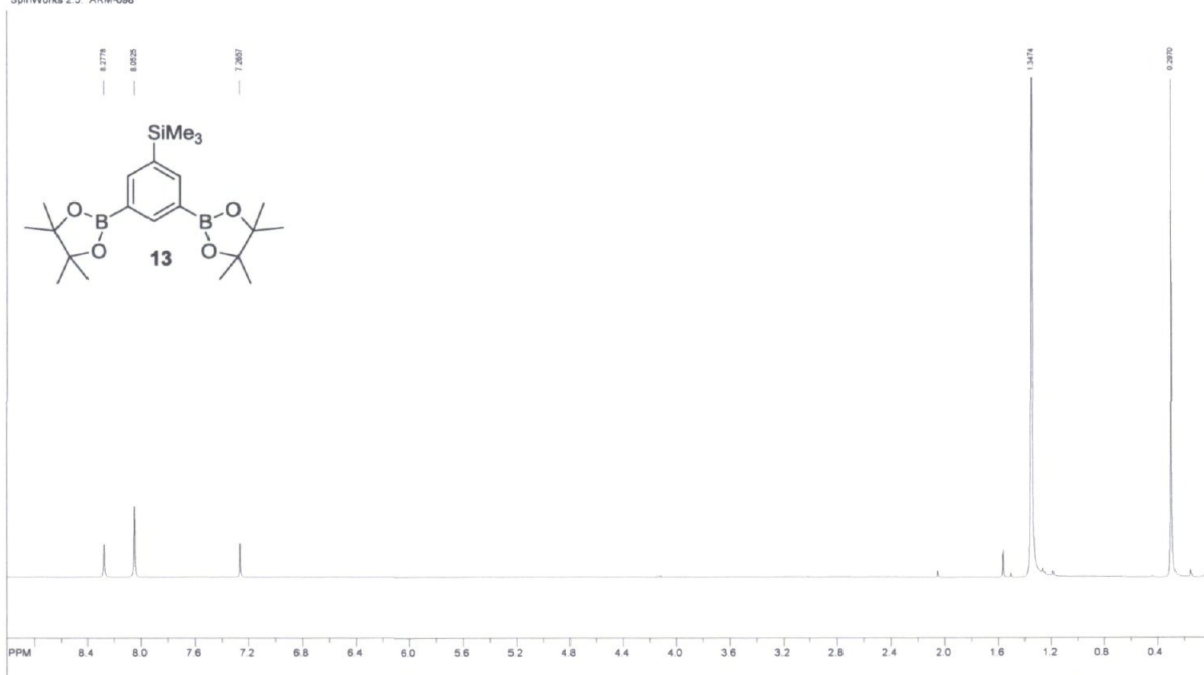
Cœur alcyne 6 points B (40): Le 3,5-dipropyloxy-1-alcool benzylique (**39**) (0,60 g; 2,78 mmol; 4 équ.) est dissout dans le DCM (4 mL) en conditions inertes. Parallèlement, la triéthylamine (Et₃N) est dégazée durant 15 à 30 minutes. Le chlorure de trimésyle (**33**) (0,18 g; 0,7 mmol; 1 équ.) est ensuite ajouté. La triéthylamine (ca. 0,5 mL, 5 équ.) est ajoutée lentement goutte-à-goutte (forte effervescence). La réaction est agitée à reflux 16 h avant d'être ramenée à température pièce puis extraite avec eau/DCM. Une colonne de chromatographie (40 % AcOEt, 60 % hexanes) fournit le bon produit dans un rendement de 50 % (0,28 g; 0,35 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,90 (s, 3H); 6,71 (br d, 6H, J = 1,7 Hz); 6,60 (s, 3H); 5,35 (s, 6H); 4,68 (s, 12H); 2,56 (s, 6H).

Dendrimère PPA 6 points (41): Le dendron polyphénylacétylène-G2-azidopropylester (**28**) (0,70 g; 0,87 mmol; 7,2 équ.) est dissout dans le THF (4 mL) avec le CuI (0,04 g; 0,18 mmol; 1,5 équ.) et la DIPEA (1 mL). Le cœur alcyne 6-points-B (**40**) (0,097 g; 0,12 mmol; 1 équ.) est ajouté et la réaction est agitée à température pièce sous un jet d'argon durant cinq jours. La solution est alors extraite avec DCM/NH₄Cl saturé. La phase organique est séchée et évaporée. Une CCM préparative éluee dans 100 % DCM sert à séparer l'excès de dendron. Le dendrimère reste sur la ligne de base et est récolté avec un rendement de 90 % (0,61 g; 0,11 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,85 (s, 3H); 8,05 (s, 12H); 7,81 (s); 7,69 (s); 7,62 (s); 7,53 (s); 7,34 (s); 6,65 (s, 36H); 6,61 (s, 18H); 5,15 (s, 36H); 4,49 (s, 12H); 4,34 (s, 12H); 3,75 (s, 12H); 2,37 (s, 12H); 1,85 (s, 12H) voir l'image plus bas pour une assignation supplémentaire. IR (ATR): 1171, 1236, 1443, 1489, 1579, 1718, 2096, 2870, 2924, 2957, 3018, 3033, 3053, 3077 vcm⁻¹. HRMS (MALDI-TOF): calcd. for C₃₉₆H₂₄₆N₁₈O₂₄ : 5640,2966, trouvé: 5640,5310 (M).

***p*-Tétrahydroxybenzène-pentaérythritol (51):** Le 4-BnO-1-acide benzoïque (**50**) (5,00 g; 22,91 mmol; 6 équ.), le pentaérythritol (**48**) (0,60 g; 3,65 mmol; 1 équ.), Le DPTS (**49**) (2,58 g; 7,30 mmol; 2 équ.) et le DCC (10,00 g; 43.81 mmol; 12 équ.) sont dissouts dans DMF (minimum) et agités à température pièce durant 16 h. La solution est extraite avec Et₂O/eau plusieurs fois pour éliminer le DMF (8-10). Une colonne de chromatographie (1% acétone, 99 % DCM, premier produit à sortir) purifie cette étape. Les quatre positions phénoliques sont déprotégées par une hydrogénation au palladium sur charbon activé 10 % de façon quantitative suivant une filtration sur celite® (5 : 1 DCM/MeOH comme solvant). Le rendement est de 56 % (2,00 g; 6,33 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,84 (d, 8H, *J* = 8,9 Hz); 6,76 (d, 8H, *J* = 8,9 Hz); 4,63 (s, 8H).

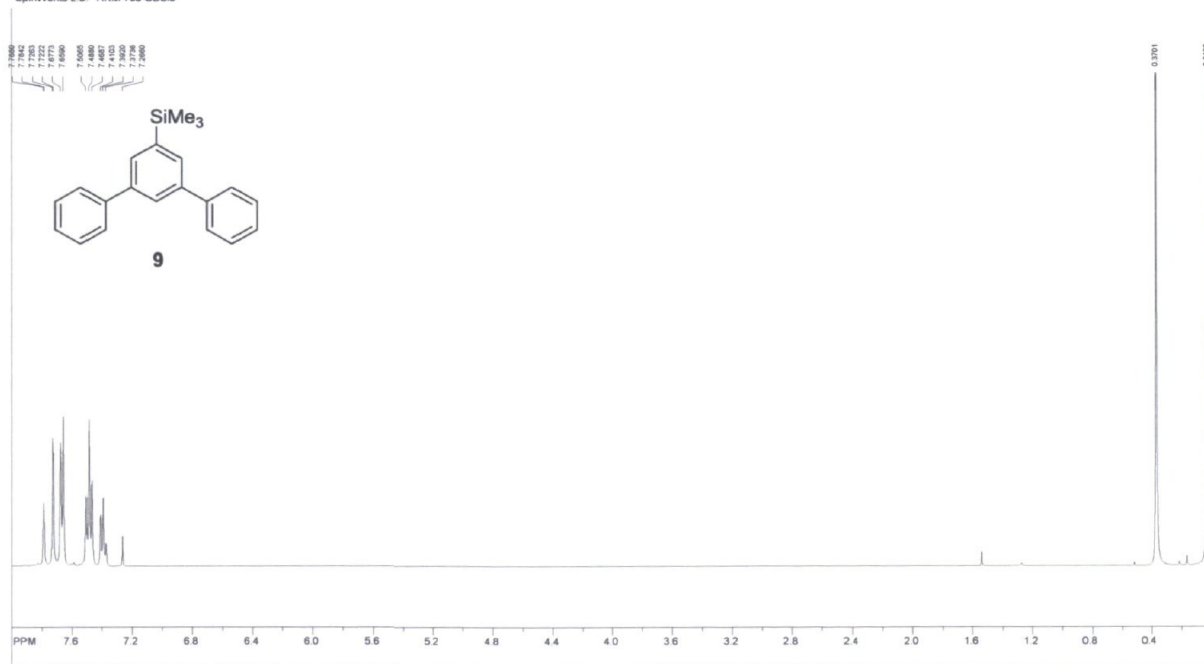
3.7.2 Spectres RMN des composés 9 à 51

SpinWorks 2.5 ARM-698



file: F:\swath\docteur\ARM-698_08\402009PROTON_01.fid.tif (acq'd 1 sept '02)
 transmitter freq: 300.775027 MHz
 time domain size: 47896 points
 width: 6396.42 Hz = 16.000912 ppm = 0.133548 Hz/g
 number of scans: 8
 SpinWorks 2.5 ARM-788-CDCl3

freq: of 0 pts: 300.775429 MHz
 processed size: 85536 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000



file: F:\swath\docteur\ARM-788-CDCl3_27Apr2009PROTON_01.fid.tif (acq'd 1 sept '02)
 transmitter freq: 300.775027 MHz
 time domain size: 47896 points
 width: 6396.42 Hz = 16.000912 ppm = 0.133548 Hz/g
 number of scans: 8

freq: of 0 pts: 300.775429 MHz
 processed size: 85536 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000

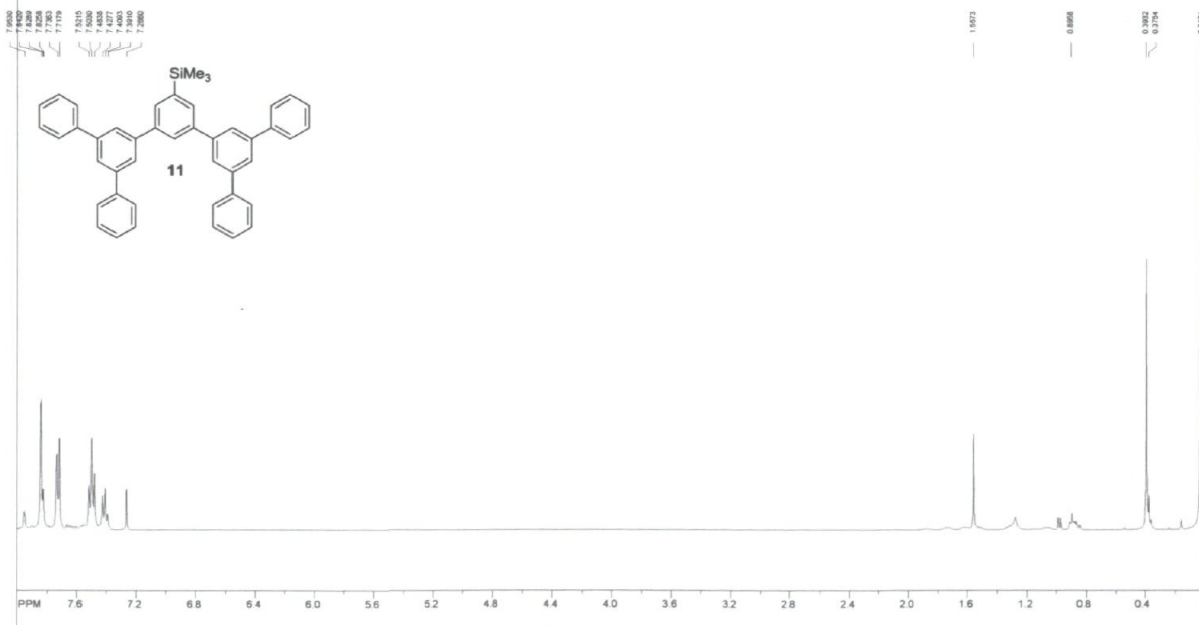
SpinWorks 2.5 ARM-824-V



File: F:\rawdata\acqdata\ARM824-V_12Jan2009\PROTON_01_8M64_1sec8 1 exp. "12Jan"
 transmitter freq: 300.775627 MHz
 time domain size: 47996 points
 width: 0.08642 Hz = 10.000012 ppm = 0.132548 Hzpp
 number of scans: 8

freq. of 0 ppm: 300.773628 MHz
 processed size: 85536 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000

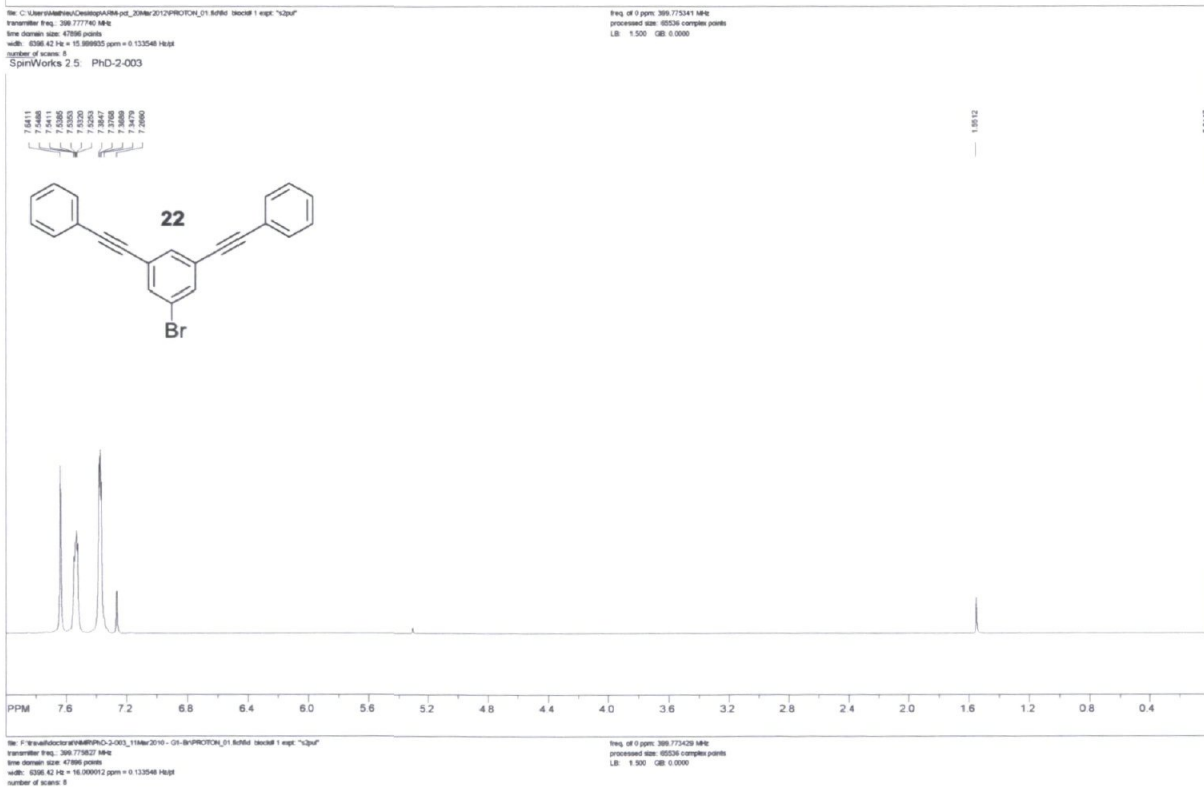
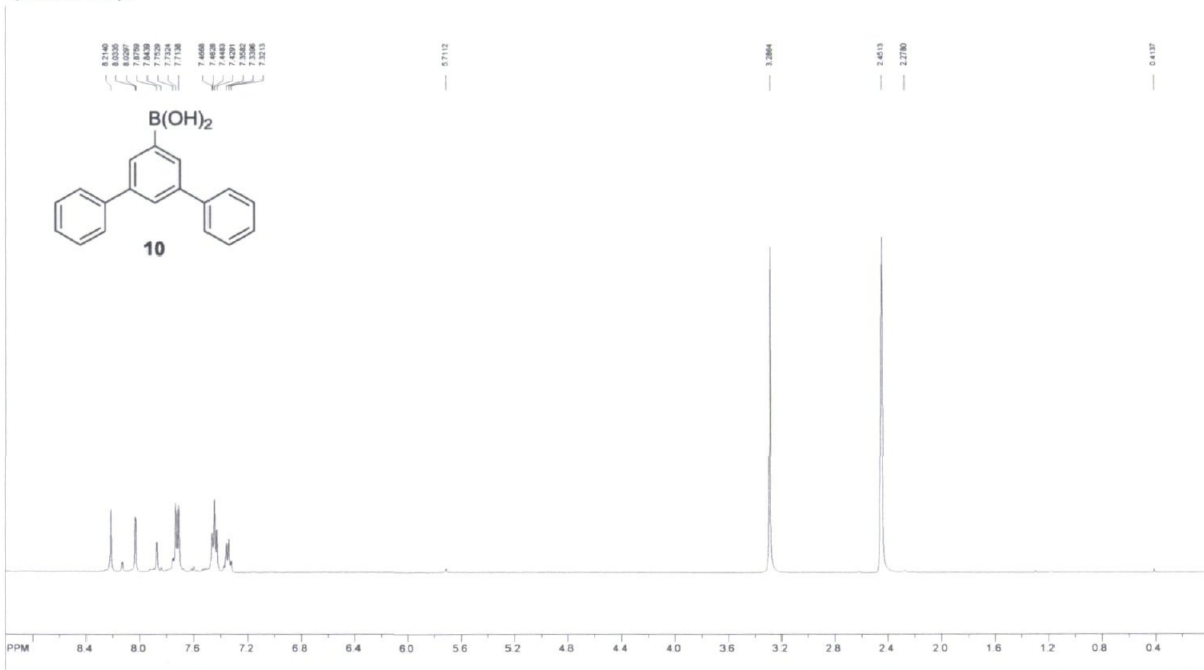
SpinWorks 2.5 ARM-830-V-LAST



File: F:\rawdata\acqdata\ARM830-V-LAST_22Jan2009\PROTON_01_8M64_1sec8 1 exp. "12Jan"
 transmitter freq: 300.775627 MHz
 time domain size: 47996 points
 width: 0.08642 Hz = 10.000012 ppm = 0.132548 Hzpp
 number of scans: 8

freq. of 0 ppm: 300.773628 MHz
 processed size: 85536 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000

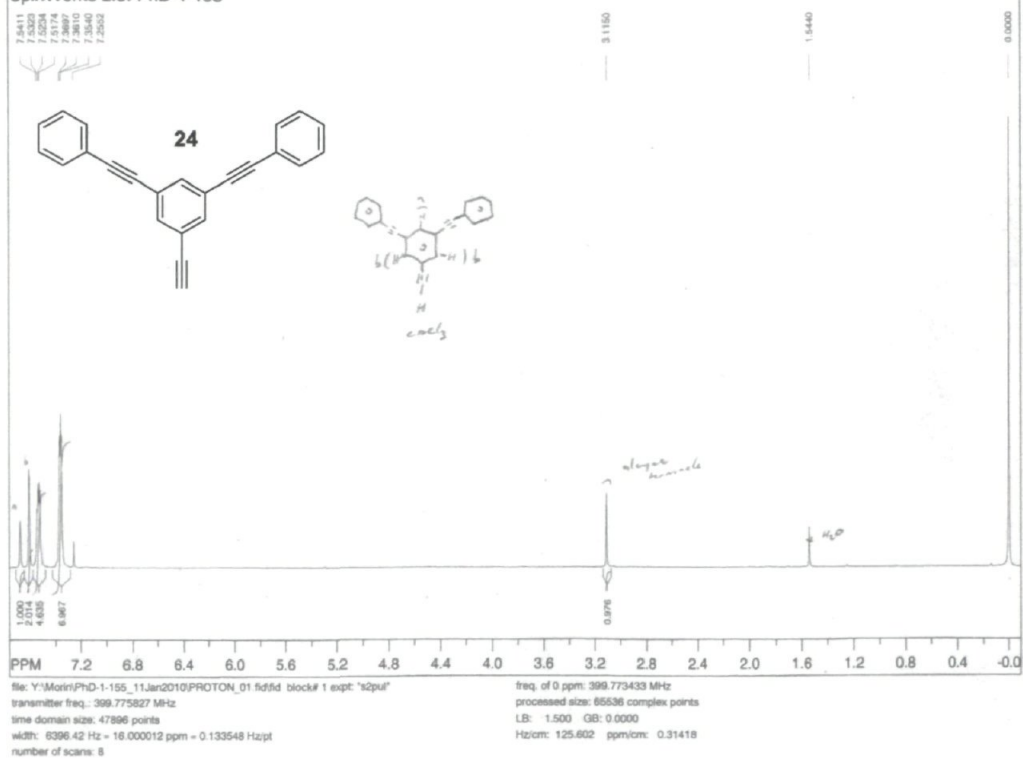
SpinWorks 2.5 ARM-pot

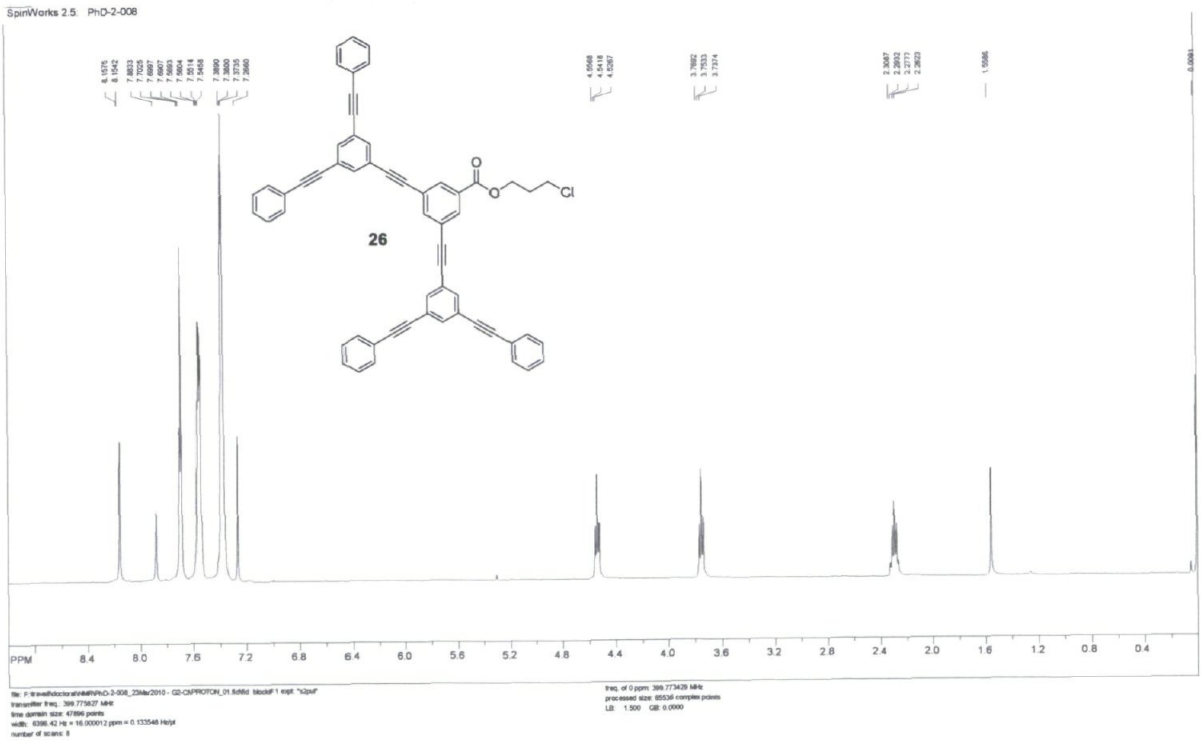
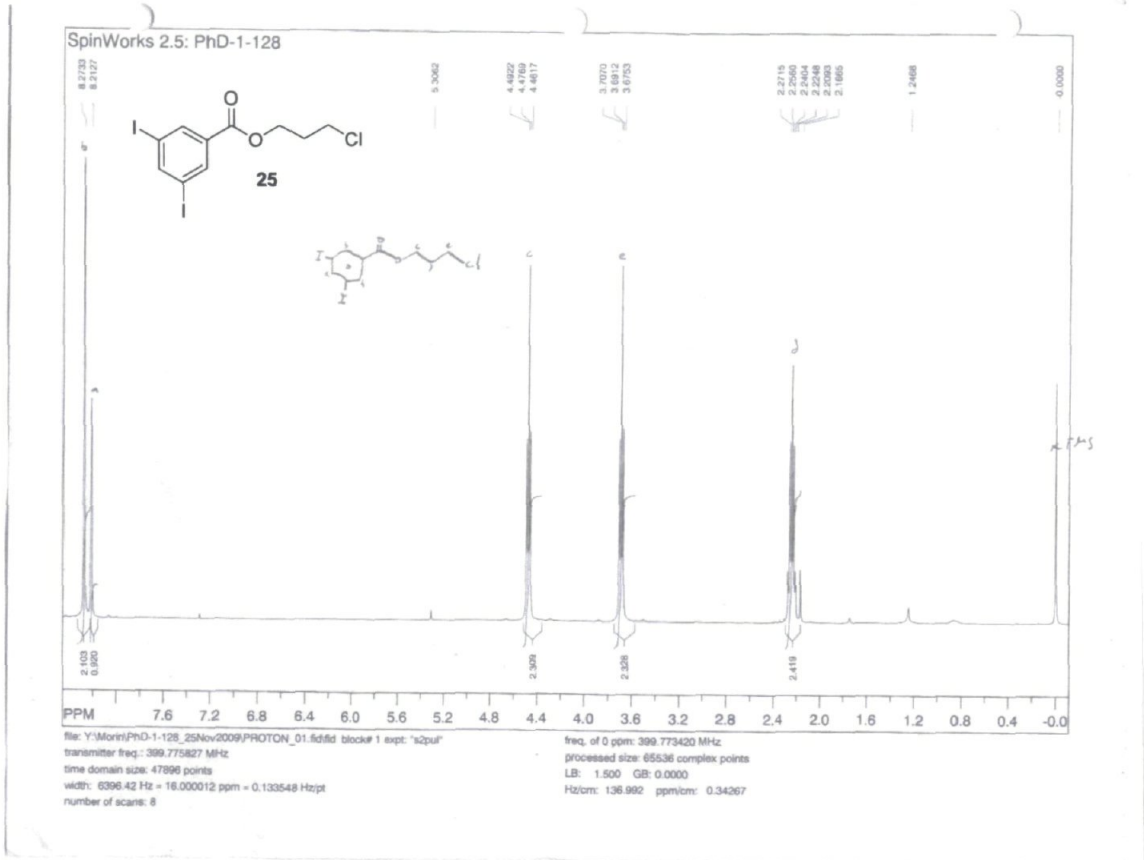


SpinWorks 2.5: PhD-2-005

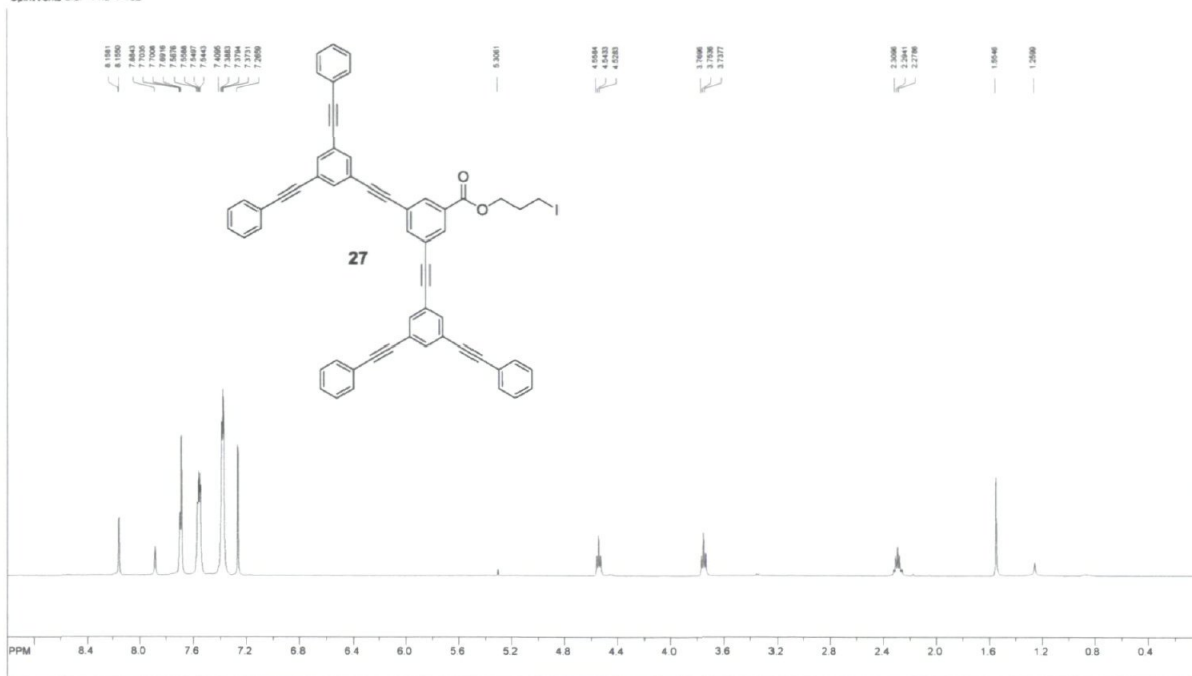


SpinWorks 2.5: PhD-1-155



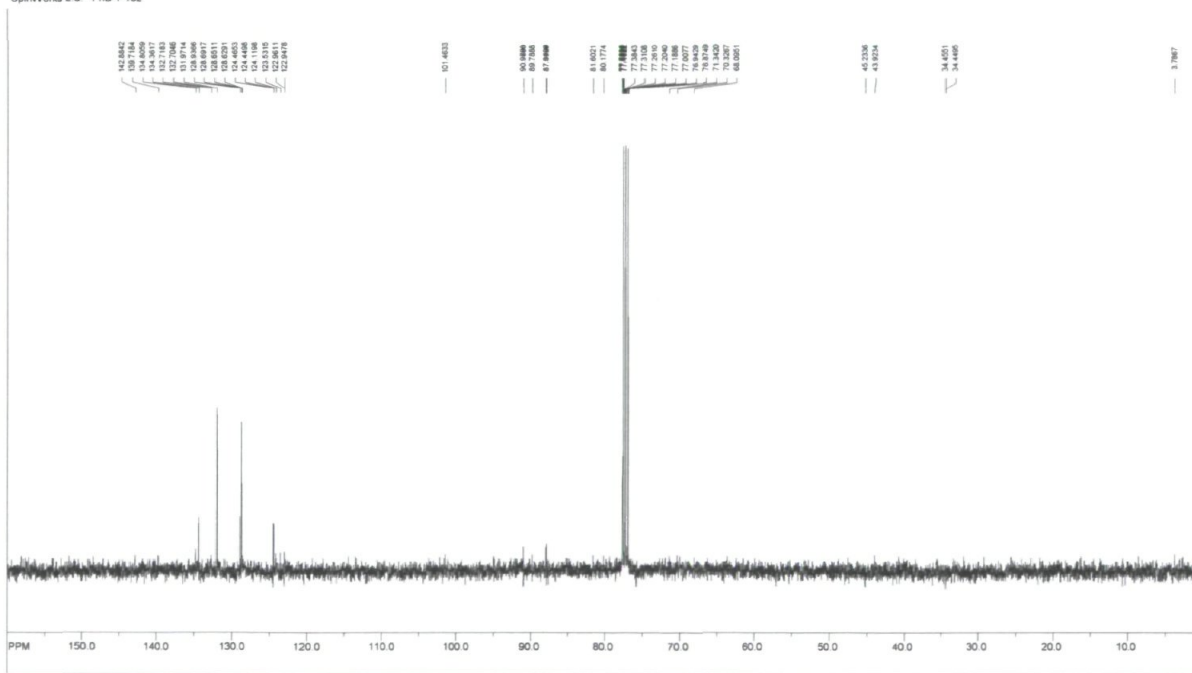


SpinWorks 2.5 PhD-1-162



File: F:\rawdata\spin\PhD-1-162_15Jan2019\PROTON_01_66641_00001_1exp_123p1
 Transfer file: 88.775427 MHz
 Line domain size: 4798 points
 Width: 0.0842 Hz = 16.000071 ppm = 0.122548 Hz
 Number of scans: 1
 SpinWorks 2.5 PhD-1-162

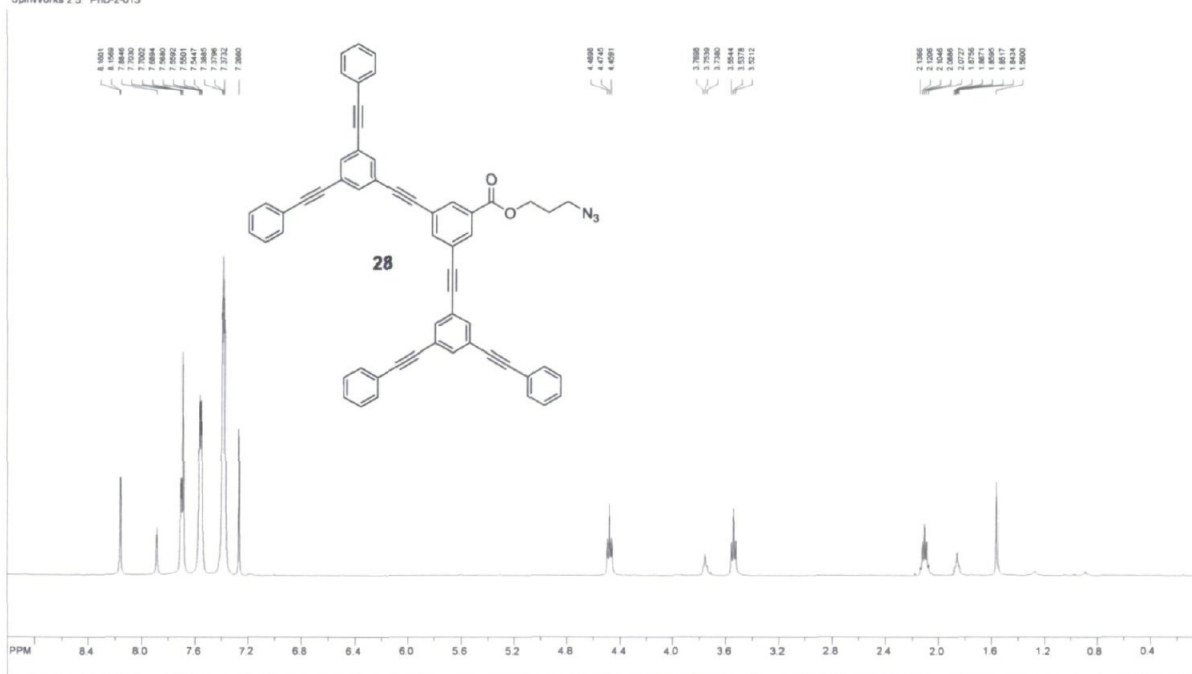
File: F:\rawdata\spin\PhD-1-162_15Jan2019\CARBON_01_54561_00001_1exp_123p1
 Transfer file: 100.524142 MHz
 Line domain size: 40258 points
 Width: 2013.51 Hz = 20.000000 ppm = 0.416881 Hz
 Number of scans: 128



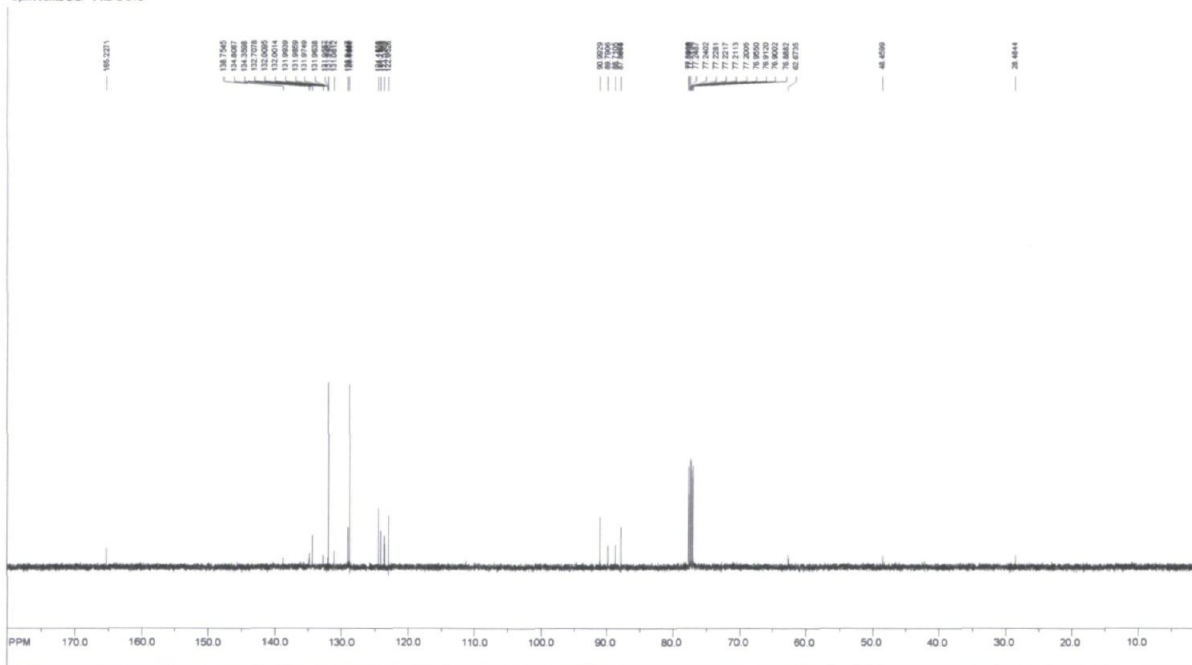
File: F:\rawdata\spin\PhD-1-162_15Jan2019\CARBON_01_54561_00001_1exp_123p1
 Transfer file: 100.524142 MHz
 Line domain size: 40258 points
 Width: 2013.51 Hz = 20.000000 ppm = 0.416881 Hz
 Number of scans: 128

File: F:\rawdata\spin\PhD-1-162_15Jan2019\CARBON_01_54561_00001_1exp_123p1
 Transfer file: 100.524142 MHz
 Line domain size: 40258 points
 Width: 2013.51 Hz = 20.000000 ppm = 0.416881 Hz
 Number of scans: 128

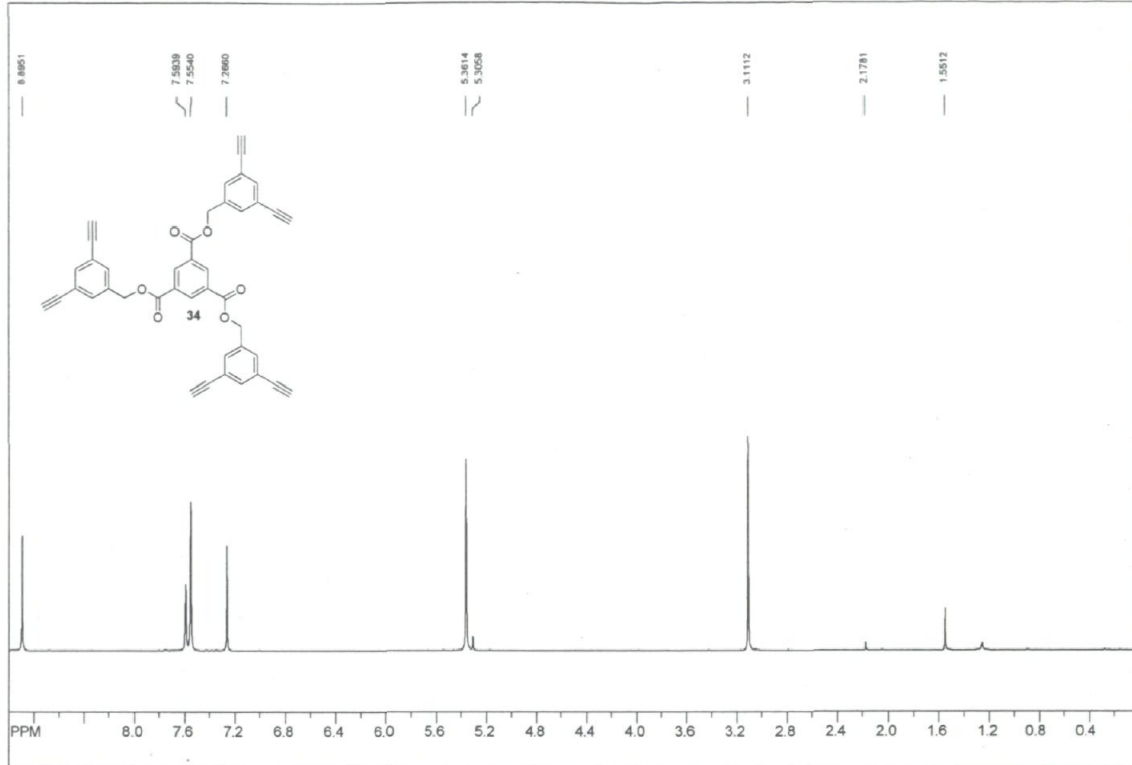
SpinWorks 2.5 PHD-2-013



File: F:\wulfstorf\phd\PHD-2-013_21Jul2010\CARBON_01 8.6M8 160kHz 1 exp. "32qf"
 Transmitter frequency: 100.521442 MHz
 Line domain size: 40038 points
 width: 25133.52 Hz = 248.566664 ppm = 0.416891 Hzpp
 number of scans: 250

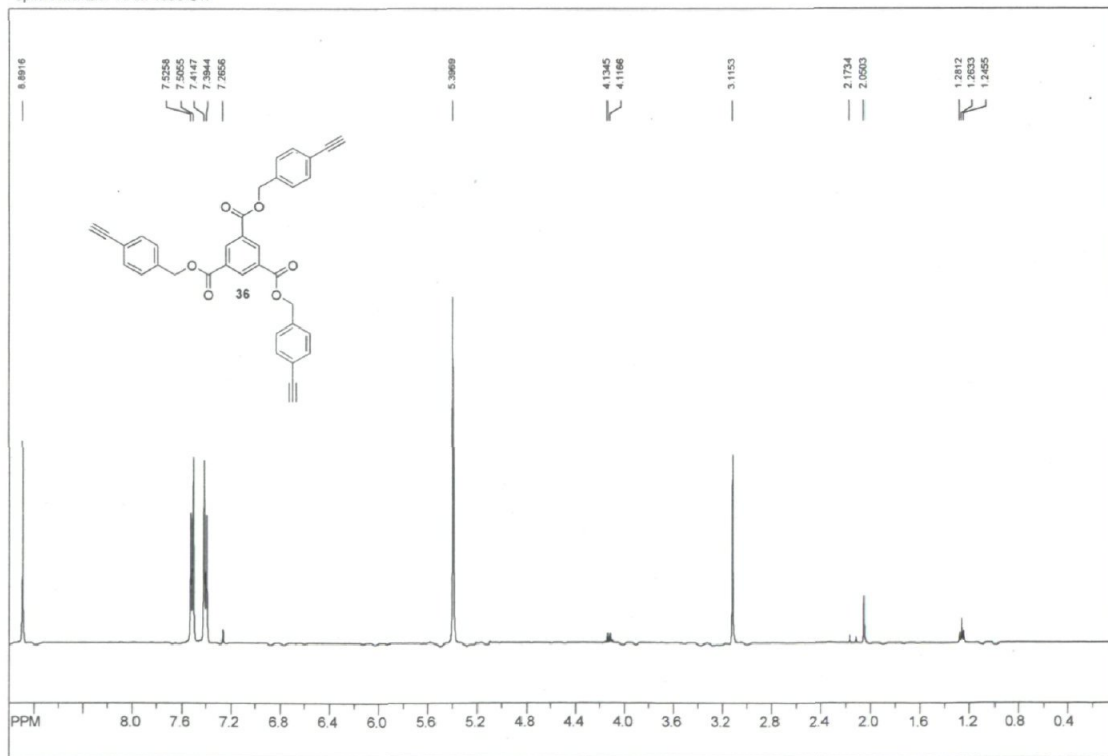


SpinWorks 2.5: ARM-1020-coeur 6 points



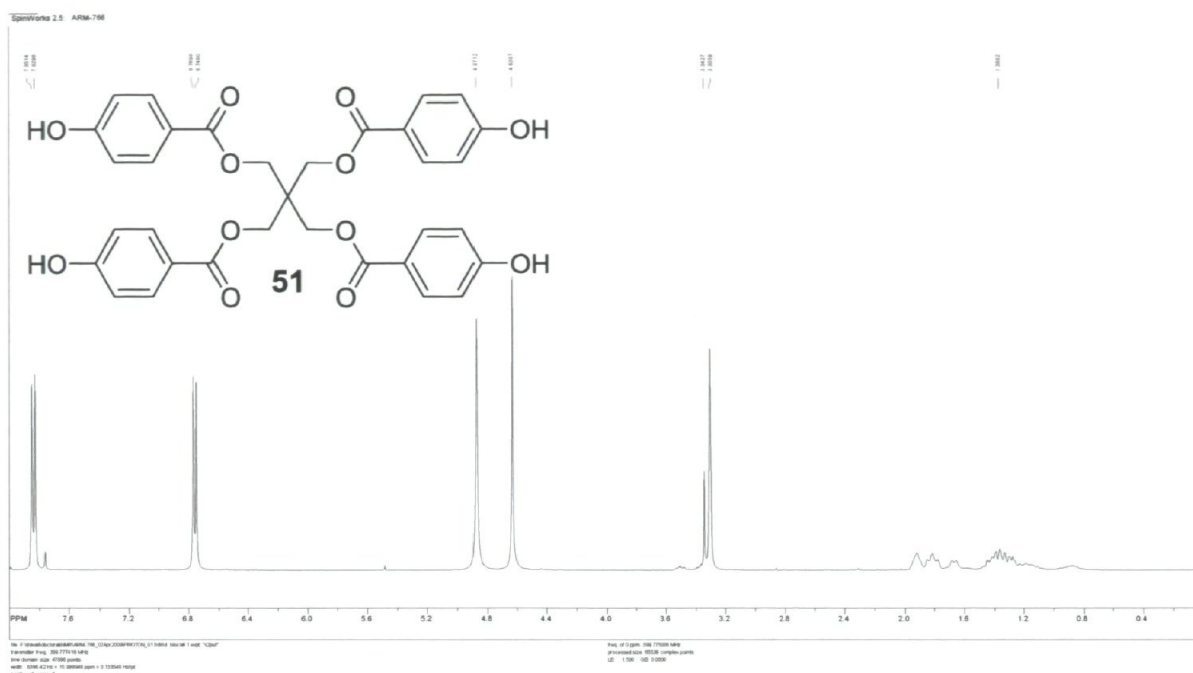
file: F:\travail\doctorat\NMR\ARM-1020-coeur_10Dec2009\PROTON_01.fid fid block# 1 exp: *s2puf
 transmitter freq.: 399.775827 MHz
 time domain size: 47896 points
 width: 6396.42 Hz = 16.000012 ppm = 0.133546 Hz/pt
 number of scans: 8
 SpinWorks 2.5: ARM-1060-CTP

freq. of 0 ppm: 399.773429 MHz
 processed size: 65536 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000



file: F:\travail\doctorat\NMR\ARM-1060-CTP_26Jan2010\PROTON_01.fid fid block# 1 exp: *s2puf
 transmitter freq.: 399.775827 MHz
 time domain size: 47896 points
 width: 6396.42 Hz = 16.000012 ppm = 0.133546 Hz/pt
 number of scans: 8

freq. of 0 ppm: 399.773429 MHz
 processed size: 65536 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000



3.8 Références

- (19) Grayson, S. M.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819.
- (22) Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15434.
- (26) Miller, T. M.; Neenan, T. X. *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 346.
- (27) Miller, T. M.; Neenan, T. X.; Zayas, R.; Bair, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018.
- (28) Morgenroth, F.; Kubel, C.; Mullen, K. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1207.
- (29) Morgenroth, F.; Reuther, E.; Mullen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 631.
- (30) Finke, A. D.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4851.
- (37) Bauer, H.; Stier, F.; Petry, C.; Knorr, A.; Stadler, C.; Staab, H. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3255.
- (40) Beil, J. B.; Lemcoff, N. G.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13576.
- (52) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (53) Qin, T.; Zhou, G.; Scheiber, H.; Bauer, R. E.; Baumgarten, M.; Anson, C. E.; List, E. J. W.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8292.
- (54) Wiesler, U. M.; Berresheim, A. J.; Morgenroth, F.; Lieser, G.; Mullen, K. *Macromolecules* **2001**, *34*, 187.
- (55) Wiesler, U. M.; Weil, T.; Mullen, K. *Dendrimers III: Design, Dimension, Function* **2001**, 212, 1.
- (56) Wu, J. S.; Gherghel, L.; Watson, M. D.; Li, J. X.; Wang, Z. H.; Simpson, C. D.; Kolb, U.; Mullen, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 7082.
- (57) Zhi, L. J.; Mullen, K. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1472.
- (58) Il s'agit là du consensus issu d'une conversation avec Pr. Klaus Müllen lors de son passage à l'Université.
- (59) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem Rev* **1995**, *95*, 2457.
- (60) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett* **1979**, *20*, 3437.

- (61) Suzuki, A. *Pure. Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.
- (62) Suzuki, A. *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **1999**, *218*, U729.
- (63) Suzuki, A. *J Organomet Chem* **1999**, *576*, 147.
- (64) Bennetau, B.; Dunogues, J. *Synlett* **1993**, 171.
- (65) Hodgson, H. H. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251.
- (66) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- (67) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
- (68) Fujikura, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Chem. Lett.* **1975**, 1067.
- (69) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
- (70) Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841.
- (71) Bharathi, P.; Patel, U.; Kawaguchi, T.; Pesak, D. J.; Moore, J. S. *Macromolecules* **1995**, *28*, 5955.
- (72) Mémoire de maîtrise de Bruneau-Latour, N. *Synthèse totale de l'isofugomycine, la (S)-désoxyfugomycine et du (S)-fugomycine* Université Laval, 2011.
- (73) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3615.
- (74) Meldal, M.; Törnøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- (75) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur J. Org. Chem.* **2006**, 51.
- (76) Scholl, R.; Mansfeld, J. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1910**, *43*, 1734.
- (77) Kovacic, P.; Jones, M. B. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 357.
- (78) Rempala, P.; Kroulík, J.; King, B. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5067.
- (79) Zhai, L.; Shukla, R.; Rathore, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3474.
- (80) Schultz, L. G.; Zhao, Y.; Zimmerman, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1962.
- (81) Wendland, M. S.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1389.
- (82) Zimmerman, S. C.; Zharov, I.; Wendland, M. S.; Rakow, N. A.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13504.
- (83) Kobayashi, K.; Shirasaka, T.; Sato, A.; Horn, E.; Furukawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3483.
- (84) Dhanikula, R. S.; Hammady, T.; Hildgen, P. *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 3748.
- (85) Besse, N. G.; Cauquil, A.; Vignaud, M. L.; Barre, L.; Deperrois, V.; Voitoux, E.; Obabaka, M. B.; Lombard, B. *Food Anal. Method* **2008**, *1*, 36.
- (86) Zimmerman, S. C.; Wendland, M. S.; Rakow, N. A.; Zharov, I.; Suslick, K. S. *Nature* **2002**, *418*, 399.
- (87) Lee, J. K.; Kung, M. C.; Suh, Y. W.; Kung, H. H. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 373.

4. Dendrons et dendrimères PPI et PAMAM – cavités flexibles et fonctionnalisation des termini

4.1 Introduction

Ce chapitre aurait aussi pu porter le préfixe «En route vers...» puisque que ces cavités flexibles se sont rendues aux mêmes points que les rigides. Toutefois, le réel attrait de ces travaux se trouve dans le développement des stratégies de décoration des PAMAM qui ont mené aux synthèses présentées au chapitre 5. Plus loin encore, tous les problèmes rencontrés et surmontés avec le PPI et le PAMAM auront servi de tremplin intellectuel aux travaux du dernier chapitre couvrant le dendrimère PEOT. Les essais sur les dendrons PPI ouvriront la marche aux travaux sur les dendrons PAMAM avec un point focal alcool. Suivront les travaux sur les termini de ce même dendron pour enfin fermer cette section avec les essais de synthèses de dendrimères. La section sur les dendrons et sur les dendrimères faits par chimie « clic » suivra et sera aussi accompagné de leurs décorations de termini. Les tests préliminaires de réticulation feront l'objet d'une présentation semblable à celles du chapitre précédent. On terminera par les synthèses avec celles des dendrons alcynes et du nouveau coeur qui leur est associé. Chaque section débutera par quelques explications d'aspects plus théoriques et conceptuels pour bien définir le cadre des travaux entrepris. Une section sera entièrement dédiée à la chimie « clic » en raison de l'importance qu'elle a eu à partir du moment où elle a été intégrée aux schémas réactionnels.

4.2 Dendrons Polypropylèneimine (PPI)

Au départ, les cavités dendritiques flexibles ne devaient servir que de point de comparaison pour leur contrepartie rigide. En effet, la notion de rigidité en chimie organique est plutôt mal définie et certainement contextuelle. Il nous fallait donc refaire toute la démarche du chapitre trois, mais, cette fois, avec un dendrimère dont l'architecture serait la plus flexible possible; avec le plus de carbones sp^3 possible. C'est dans cette optique que le PPI¹² a été sélectionné (figure 10 au chapitre 1). Chaque branche du dendrimère de Vögtle comporte deux atomes de carbone sp^3 et les atomes d'azote aux points de branchements permettent aussi une rotation avec un grand degré de liberté.

Il existe très peu d'exemples de synthèse convergente de cette architecture dans la littérature^{4,12,24,25,88} et une approche à double stade a été préférée. En choisissant un point focal asymétrique, on s'assurait de pouvoir suivre les méthodes déjà détaillées dans la littérature tout en variant les cœurs. Le schéma de la figure 56 résume les efforts synthétiques réalisés dans ce sens. Dans tous les cas, une fonction amine primaire constitue le point de départ. Elle est ensuite couplée avec deux fragments cyanovinyles qui sont réduits en fonctions amines primaires. Ces deux étapes sont répétées jusqu'à la génération voulue. Les groupements terminaux de type nitriles ou amines ouvrent la porte à toute une gamme de fonctionnalisation pour la réticulation.

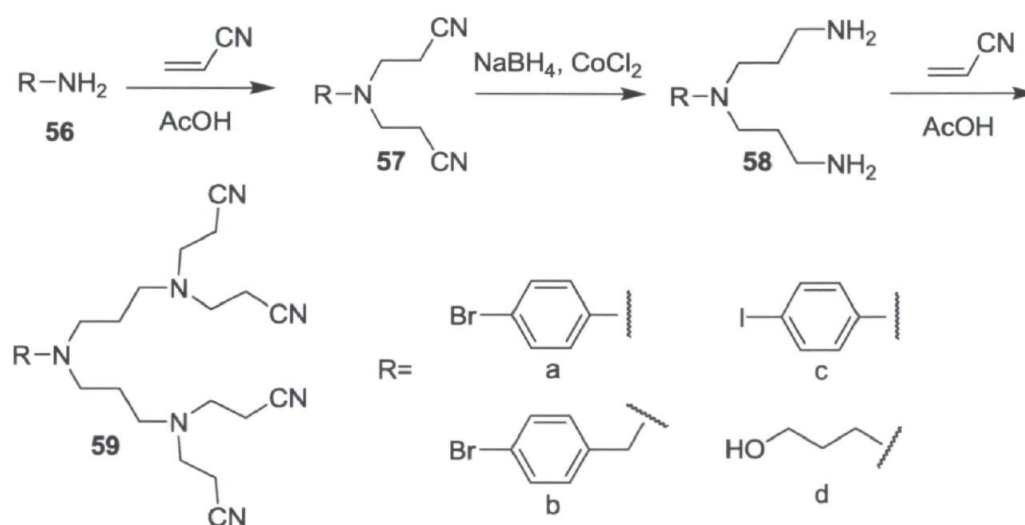


figure 56. Schéma de synthèse pour les dendrons PPI

4.2.1 Tentatives de synthèse des dendrons CN-G1-R

Normalement, le point focal asymétrique est d'abord dissout dans l'acrylonitrile pur. Pour les *p*-bromo et iodo anilines, une première dissolution dans un minimum MeOH a cependant été nécessaire. L'acide acétique est ensuite ajouté et la réaction est agitée à reflux durant une nuit. Elle est ensuite ramenée à température ambiante avant d'être extraite avec un système CHCl₃/NH₄OH. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau, séchée avec du sulfate de sodium et enfin évaporée. Une colonne de chromatographie s'avérait nécessaire pour les deux points focaux anilines, mais pas pour le propanol qui a été obtenu dans un rendement de 90 % sans autre purification que les extractions. Les rendements

étaient très variables et les puretés très douteuses pour les deux anilines, à tel point qu'elles ont dû être mises de côté. Il y avait énormément de produits secondaires imputables en grande partie à la pureté chancelante et variable de ces deux anilines instables. Une quantité suffisante de *p*-bromoaniline-G1-CN (**57a**) a toutefois été obtenue (en récoltant les diverses tentatives) pour faire quelques tests de réduction, soit l'étape d'activation des termini pour passer à la génération suivante. Plusieurs essais de réductions ont été tentés sur les R-G1-CN en utilisant la méthode au cobalt et NaBH₄ de la figure 56. Les résultats ont tous été très mauvais. Aucune de ces tentatives n'a abouti. Du côté des anilines, toutes sortes de dégradations ont été observées par RMN ¹H tandis que du côté du propanol, c'est un tout autre problème qui s'est manifesté. La molécule **58d** a probablement été bel et bien produite entre nos mains, mais une étude a démontré son potentiel pour chélater le zinc⁸⁹ ou le cuivre⁹⁰ et il nous a été impossible de l'obtenir sans métal.

4.3 Dendrons PAMAM à point focal alcool et dendrimères associés

À ce moment, deux choix s'offraient à nous. Le premier consistait à tout réessayer en appliquant les méthodes de synthèse rapportées par Meijer *et al.* en 1993^{5,91}. La ligne de pensée globale pour cette deuxième synthèse du PPI est de substituer les conditions de Vögtle par d'autres, plus efficaces. L'utilisation du nickel de Raney au lieu du NaBH₄ en est un exemple. Le reste des améliorations se résume en une série d'optimisations sur les quantités, les temps et les températures de réactions. Malgré de bons résultats avec le PPI divergent de base, Meijer mentionne que la réaction d'hydrogénation peut facilement mener à des sous-produits de dégradation. De là, un travail d'optimisation pour nos propres dendrons, tout aussi laborieux, nous semblait inévitable. Nous avons donc opté pour la seconde option, c'est-à-dire de passer du PPI au PAMAM. Comme il est expliqué à la section 1.2.4.2, cette architecture présente moins de problèmes pratiques et semblait plus facile à adapter à nos besoins. Dans cet ordre d'idée, il existait quelques précédents de dendrons PAMAM avec divers point focaux.^{7,17,39,48-51,92-99} Sur le plan de la flexibilité, la principale différence entre le PAMAM et le PPI sont les fonctions amides du PAMAM. Malgré la présence de ces liens dans la structure des branches, nous estimions qu'il y avait une proportion suffisante de liens sp³ pour s'assurer d'une bonne flexibilité.

Le volet biomédical entourant la recherche sur le PAMAM⁹⁹⁻¹⁰⁹ a nourri une idée connexe aux cavités flexibles. Dans la mesure où l'inclusion et le relargage de petites molécules bioactives dans un dendrimère fonctionne grâce à l'encombrement créé par les branches, qu'arriverait-il si on liait les terminaux les uns aux autres ? Est-ce qu'il serait possible de charger plus d'analytes par dendrimère ? Comment la dynamique de relargage en serait-elle affectée ? Ces questions donnent une valeur ajoutée à ce projet et puisque, ultimement, elles trouveraient une application en recherche biomédicale, le PAMAM semblait un choix d'autant plus intéressant.

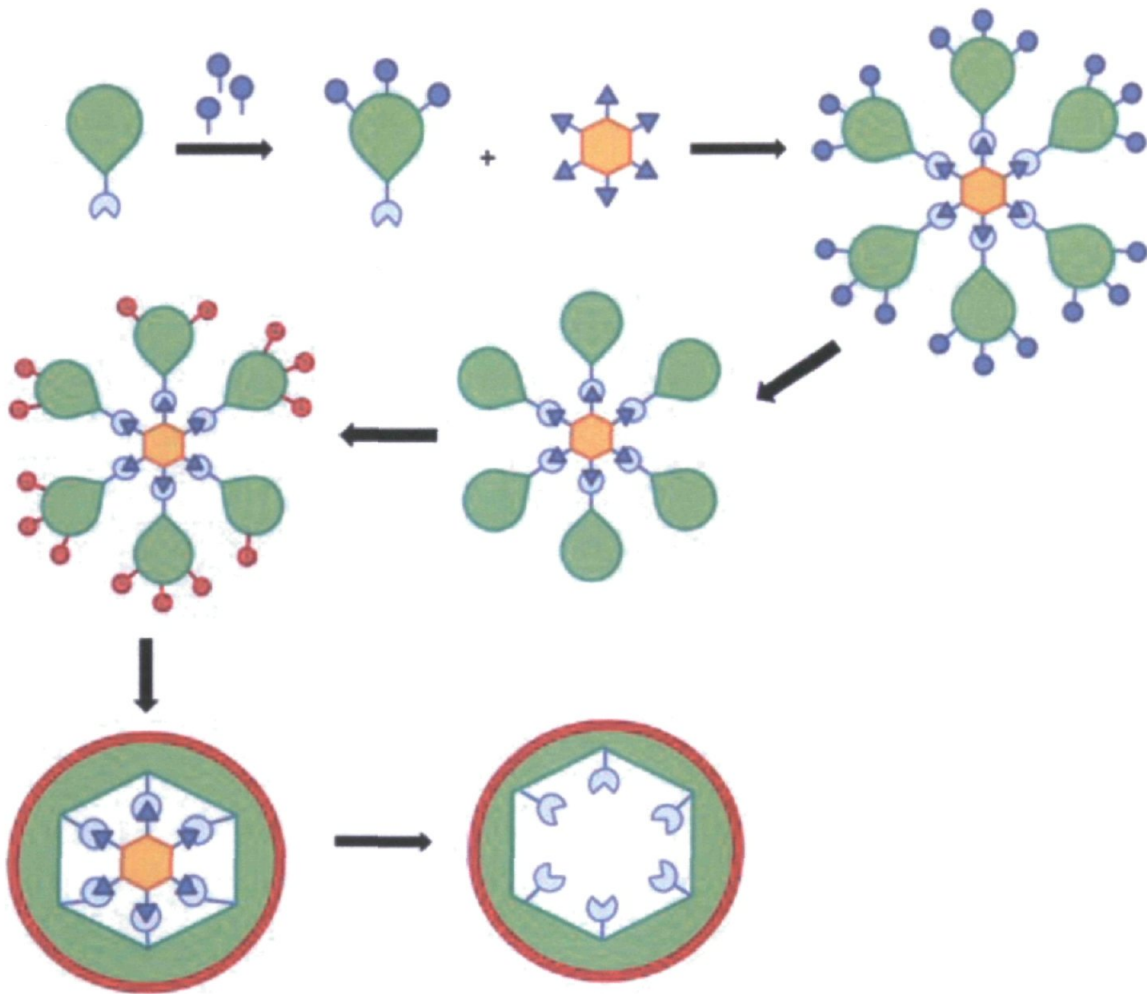


figure 57. Stratégie modifiée pour les cavités flexibles. Le dendron est d'abord protégé avant d'être lié au coeur. La périphérie du dendrimère est alors déprotégée pour être ensuite fonctionnalisée avec des groupements réticulants. Cette réaction a de fortes chances de ne pas être complète. Elle devrait toutefois être assez efficace pour l'étape suivante.

La figure 57 réitère la stratégie globale mise de l'avant avec les PAMAM, tandis que le schéma de la figure 58 illustre la synthèse d'un dendron PAMAM jusqu'à la décoration de ses termini. Comme mentionné à la section 1.2.4.2, la synthèse du PAMAM est fort simple sur papier, mais elle comporte plusieurs difficultés en laboratoire. Les problèmes de rétro-Michael et de dégradation thermique menant à de mauvais branchements ou à des structures incomplètes ont été explorés en détail par Lopp *et al.*¹¹⁰ et d'autres groupes^{13,101,111-114}. Au fil des ans, plusieurs ajustements ont été effectués pour améliorer la pureté des PAMAM synthétisés et voici un résumé de celles que nous avons développées.

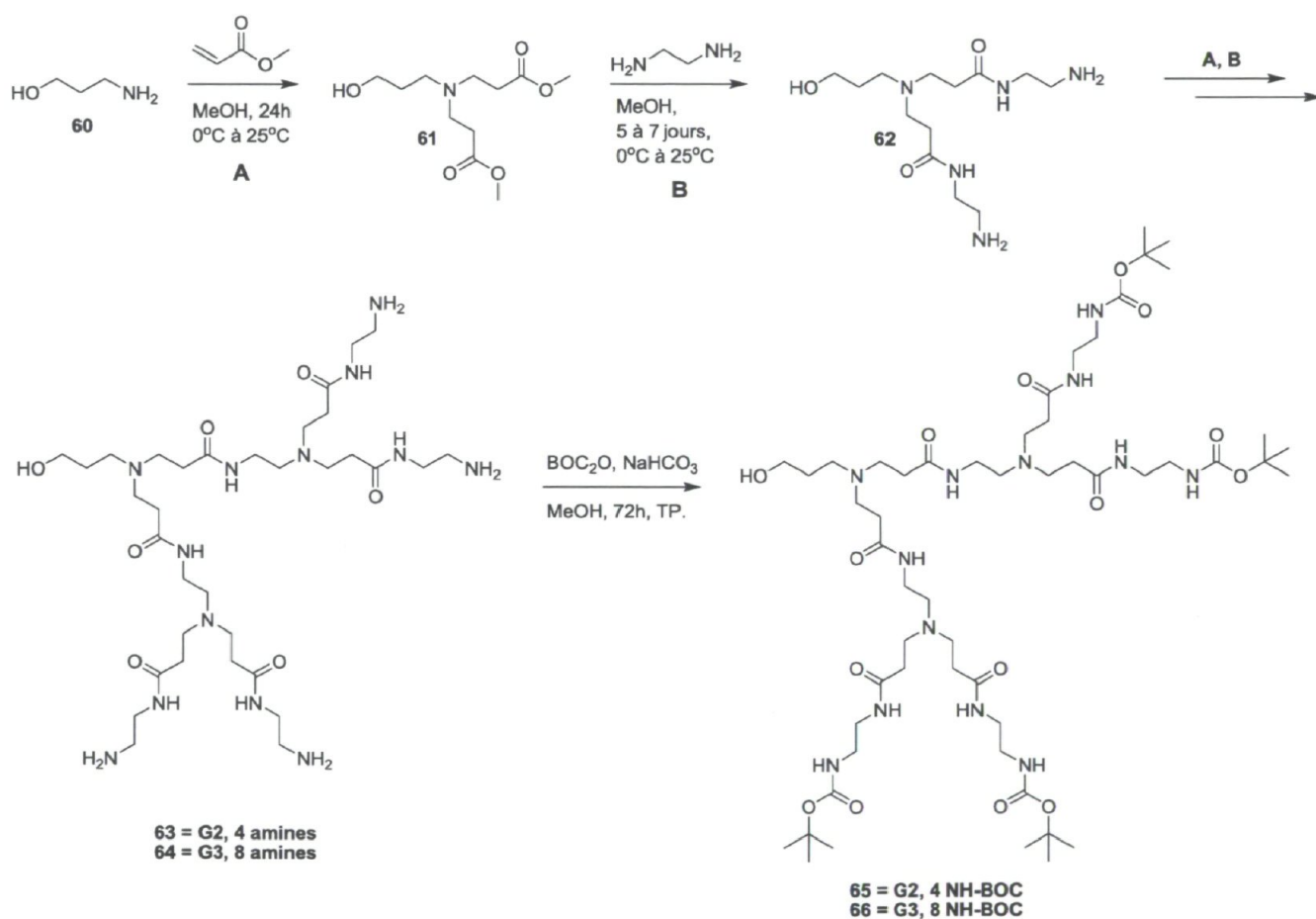


figure 58. Schéma de synthèse des dendrons PAMAM-propyl-OH.

Une première considération de taille est la génération finale visée en fonction du contexte de recherche. Puisque nos molécules n'étaient pas destinées directement au domaine biomédical, une pureté de 95 % semblait suffisante. Nous évitons du coup le besoin d'une purification supplémentaire par HPLC^{107,115,116} ou par dialyse^{102,117,118}. La

preuve de concept ne nécessitait pas non plus de monter plus haut que la troisième génération. Il a été démontré que l'encombrement aux termini prédit par DeGennes apparaît à la quatrième génération pour le PAMAM.¹¹⁹ Bien entendu, un PAMAM divergent avec un cœur d'éthylènediamine a deux fois plus de termini que son équivalent dendron et c'est pourquoi cet argument est à prendre avec un grain de sel. D'un autre côté, avant de rencontrer les problèmes de croissance, plus un dendron monte en génération, plus il a de chances de camoufler le point focal en se retournant sur lui-même.¹¹¹ Ce phénomène survient dans un solvant qui pousse la molécule à présenter ses groupements amines à un solvant polaire comme le méthanol (voir figure 59).

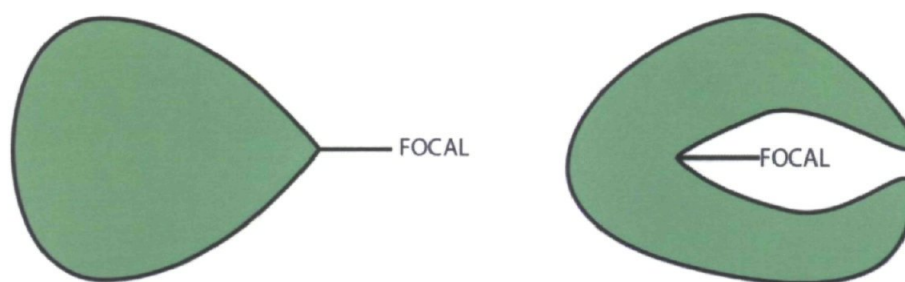


figure 59. Camouflage du point focal d'un dendron dans un solvant qui favorise l'exposition des termini. La réactivité du point focal s'en trouve amoindrie.

La manipulation qui a le plus de chances de mener à un dendron de moindre qualité (pureté en-dessous de 95 %) est sans contredit la qualité des séchages. En appliquant les méthodes directement tirées des premières publications de Tomalia^{13,16}, un premier dendron G2 a dû être rejeté lorsque son analyse (RMN ¹H principalement) a révélé qu'il comportait une portion non négligeable de G1. À partir de là, l'addition des réactifs à chaque étape a été faite avec un pousse seringue électrique pour faire une addition plus lente et ainsi éviter des branchements pontés (figure 60). De plus grands excès d'acrylate de méthyle et d'éthylènediamine ont également été utilisés. Ensuite, la série d'azéotropes toluène/MeOH (9:1) servant à retirer l'éthylènediamine a été répétée jusqu'à quatre fois et furent entrecoupée de séchages à plus haute température sur l'évaporateur rotatif et sur la rampe à vide durant 48 et non 24 h. Une rotation du ballon contenant le PAMAM en croissance à toutes les heures durant le jour servait à étendre le produit sur une plus grande surface. La viscosité du dendron est ainsi combattue et l'évaporation des solvants, de l'acrylate de méthyle et de l'éthylènediamine est favorisée. Entre chaque séchage, un aliquot était

prélevé pour vérifier la présence du pic à 2.69 ppm (CD_3OD) en RMN ^1H , indicateur de la présence d'éthylènediamine non liée. Les étapes d'ajout d'acrylate de méthyle peuvent être séchées en 48 h en moyenne et il faut compter une à deux semaines pour celles où l'éthylènediamine est ajoutée. En conservant le dendron à l'air libre, des flocons blancs apparaissent dans l'huile jaune du PAMAM. Il s'agit d'éthylènediamine, liée au dendron ou non, qui forme un complexe avec le CO_2 de l'air ambiant ($\text{R-NH}^+\text{COO}^- \text{NH}_3^+-\text{R}$). Cette association CO_2 -PAMAM a d'ailleurs fait l'objet d'études.¹²⁰⁻¹²⁵ Il en ressort que, seul, ce phénomène n'est pas assez efficace pour la capture du CO_2 , mais il est certainement assez important pour nuire à la pureté d'un dendron en croissance. C'est pourquoi nos PAMAM sont maintenant toujours gardés sous vide en emballant le ballon de papier d'aluminium. En effet, nous avons également remarqué que les PAMAM exposés à la lumière normale adoptaient une teinte plus foncée. Les dégradations résultant de photolyse sont toutefois probablement très limitées. En appliquant toutes ces précautions, les molécules **63** et **64** ont été obtenues avec un bon rendement et, surtout, une pureté suffisante sur une échelle de 30 g et plus.

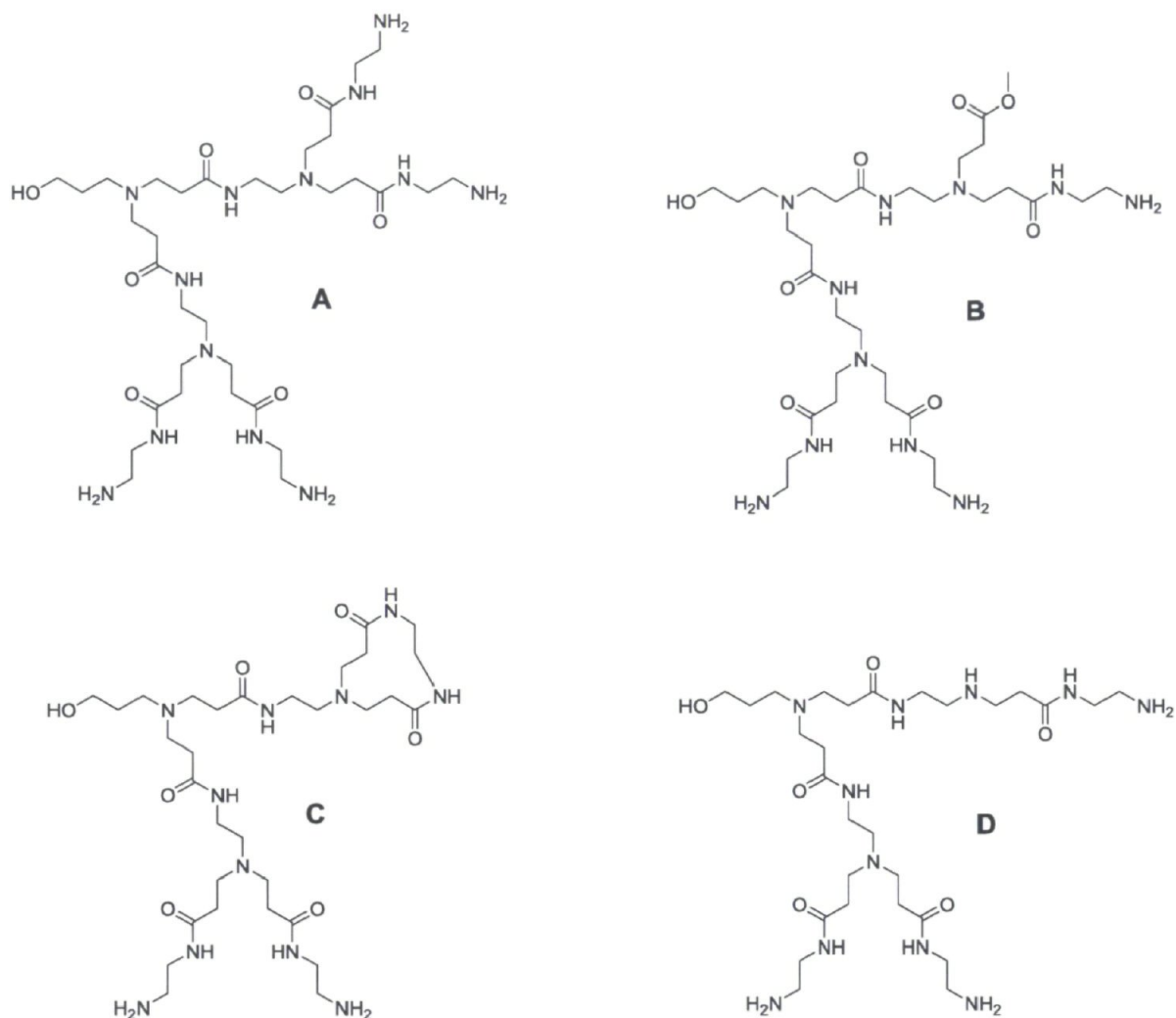


figure 60. Exemples de mauvais branchements possibles pour un dendron PAMAM. **A)** dendron normal. **B)** réaction incomplète; il manque un éthylènediamine. **C)** un éthylènediamine a attaqué la branche voisine; ce pontage survient lorsque l'éthylènediamine n'est pas assez concentrée. **D)** Une réaction de rétro-Michael a eu lieu avant que l'éthylènediamine ne puisse réagir.

La stratégie de réticulation choisie pour les cavités flexibles de PAMAM consistait à polymériser des unités norbornènes (Bicyclo[2.2.1]hept-2-ène) en surface du dendrimère par métathèse croisée avec un catalyseur de Grubbs.¹²⁶⁻¹²⁹ Cette polymérisation par ouverture de cycle est très connue^{42,129-133} et est illustrée à la figure 61. Pour s'assurer que chaque terminus porte un norbornène, il avait été décidé de fonctionnaliser le dendron et non le dendrimère (4 ou 8 fonctions à substituer de front au lieu de 24 ou 48). La figure 62 résume tous les essais effectués pour lier l'unité norbornène au NH₂-PAMAM-G2-propyl-OH (**67**). La première idée était de faire le chlorure d'acide du norbornène et lier cette

espèce directement aux amines terminales. Aucune réaction n'a été observée. La chimie des carbodiimides (EDC/DMAP avec l'acide) n'a pas donné un meilleur résultat. À ce point, l'amidation sur le méthylacrylate semblait être la seule réaction qui fonctionnait bien pour PAMAM. L'acrylate de méthyle-PAMAM-G2.5-propyl-OH a donc été synthétisé en parallèle du méthylamine-norbornène (**72**). Théoriquement, cette réaction aurait dû aboutir au dendron voulu assez facilement, mais ce ne fut pas le cas. Par RMN ^1H , on constatait qu'un peu de norbornène s'était lié au dendron, mais jamais complètement. Cet échec a forcé un retour à la littérature qui a permis d'exposer certains travaux moins connus de Tomalia dans lesquels le PAMAM est fonctionnalisé avec quelques monoamines.¹³⁴⁻¹³⁶ Les conditions requises pour y arriver comportent de plus grands excès, de plus longs temps de réaction et surtout un processus itératif. Cette démarche a été essayée avec un succès très mitigé. La bonne réactivité de l'éthylènediamine sur l'acrylate de méthyle semblait donc restreinte à ces deux espèces en particulier.

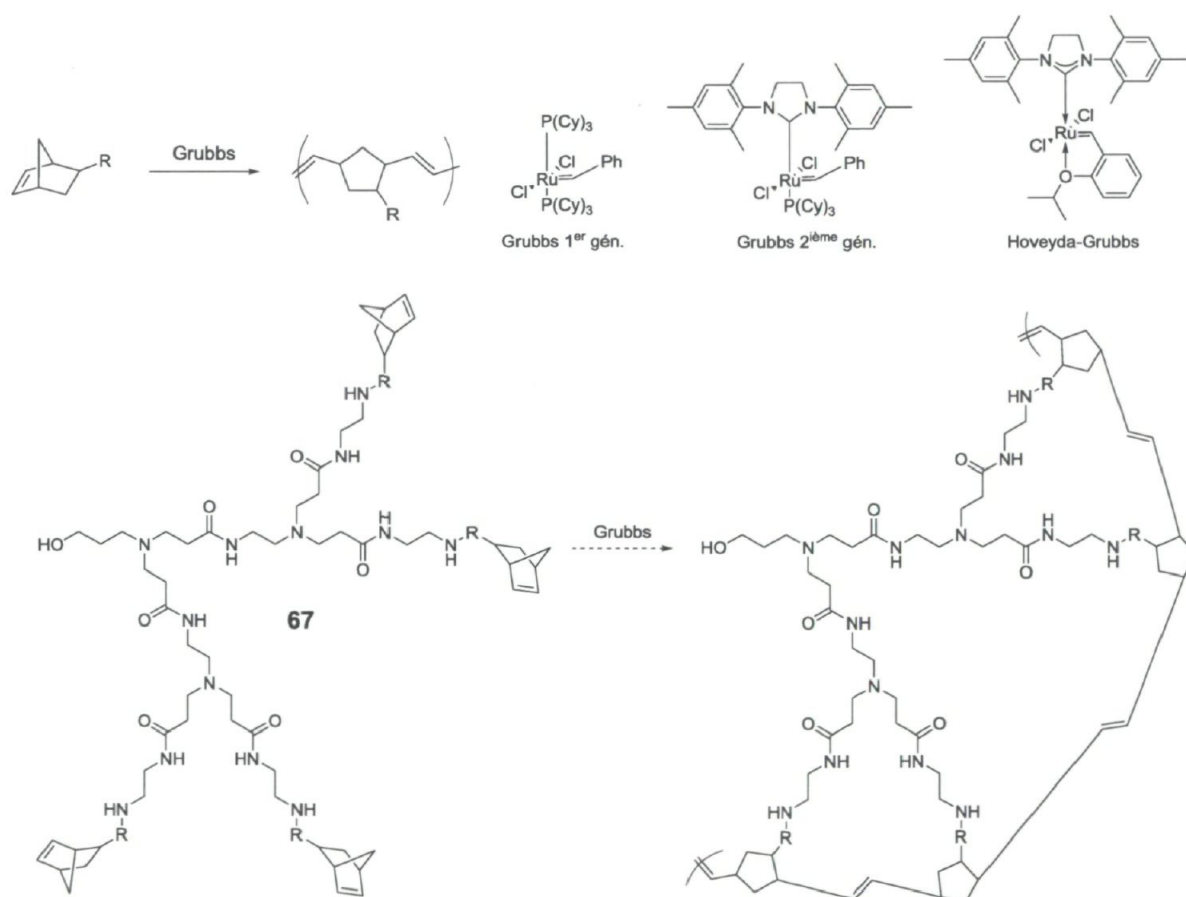


figure 61. Polymérisation par ouverture de cycle à partir du norbornène.

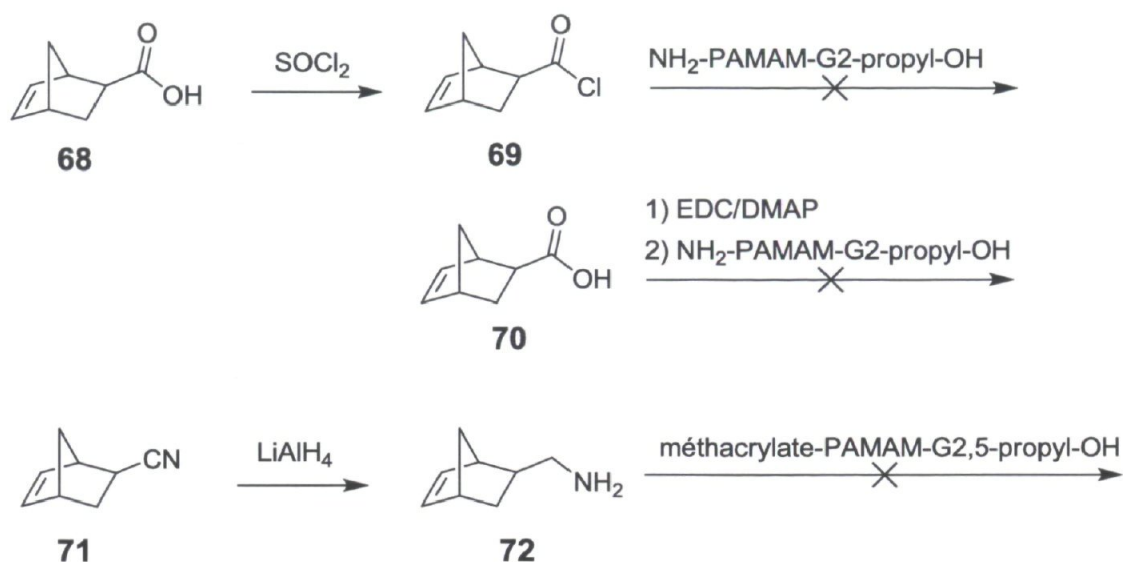


figure 62. Différentes stratégies essayées pour lier le norbornène aux termini du dendron PAMAM-propyl-OH. L'amidation sur le dendron G2,5 a été testée en variant le solvant, la température et la concentration des substrats.

Sachant qu'il serait presque impossible et surtout trop coûteux d'obtenir un dendron parfaitement fonctionnalisé, un changement de stratégie s'est imposé (figure 57). La synthèse du dendrimère **75** (figure 63) a alors été entreprise. De là, le méthylamine-norbornène (**72**) serait lié de façon incomplète à la périphérie. Puisque l'objectif final pour les cavités flexibles n'exigeait pas d'avoir une entité bien définie comme avec les cavités rigides, une fonctionnalisation imparfaite serait suffisante. La tosylation du point focal alcool (haut de la figure 63) a généré un résultat très mitigé parce qu'il était très difficile de discerner la bonne molécule (**73**) d'un mélange non réagi de dendron et de chlorure de tosyloxy. Aucune technique de caractérisation (RMN ^1H , HRMS, IR) n'a permis de départager totalement ces deux possibilités. Nous avons tout de même essayé de synthétiser le dendrimère **74**, mais sans succès. Nous avons deux hypothèses pour expliquer cette absence de réaction. La première supposait que l'estérification entre notre dendron et le chlorure de trimésyle n'était pas une réaction assez efficace. La deuxième présumait qu'un dendrimère à six points avec des dendrons G2.5 serait trop encombré. La seconde hypothèse fut testée en premier. Il suffisait de prendre un dendron avec un point focal alcool et de le faire réagir avec le chlorure de trimésyle pour obtenir un dendrimère peu encombré (schéma à la figure 64). Une des principales difficultés derrière les essais de fonctionnalisation avec les norbornènes était la très faible solubilité de ces composés dans

le méthanol, pratiquement le seul solvant dans lequel le PAMAM est soluble. De plus, travailler avec un chlorure d'acide dans le méthanol mène à une hydrolyse partielle et donc à un manque de réactivité. D'un autre côté, les dendrons PAMAM terminés en groupements amines sont totalement insolubles dans le DCM.

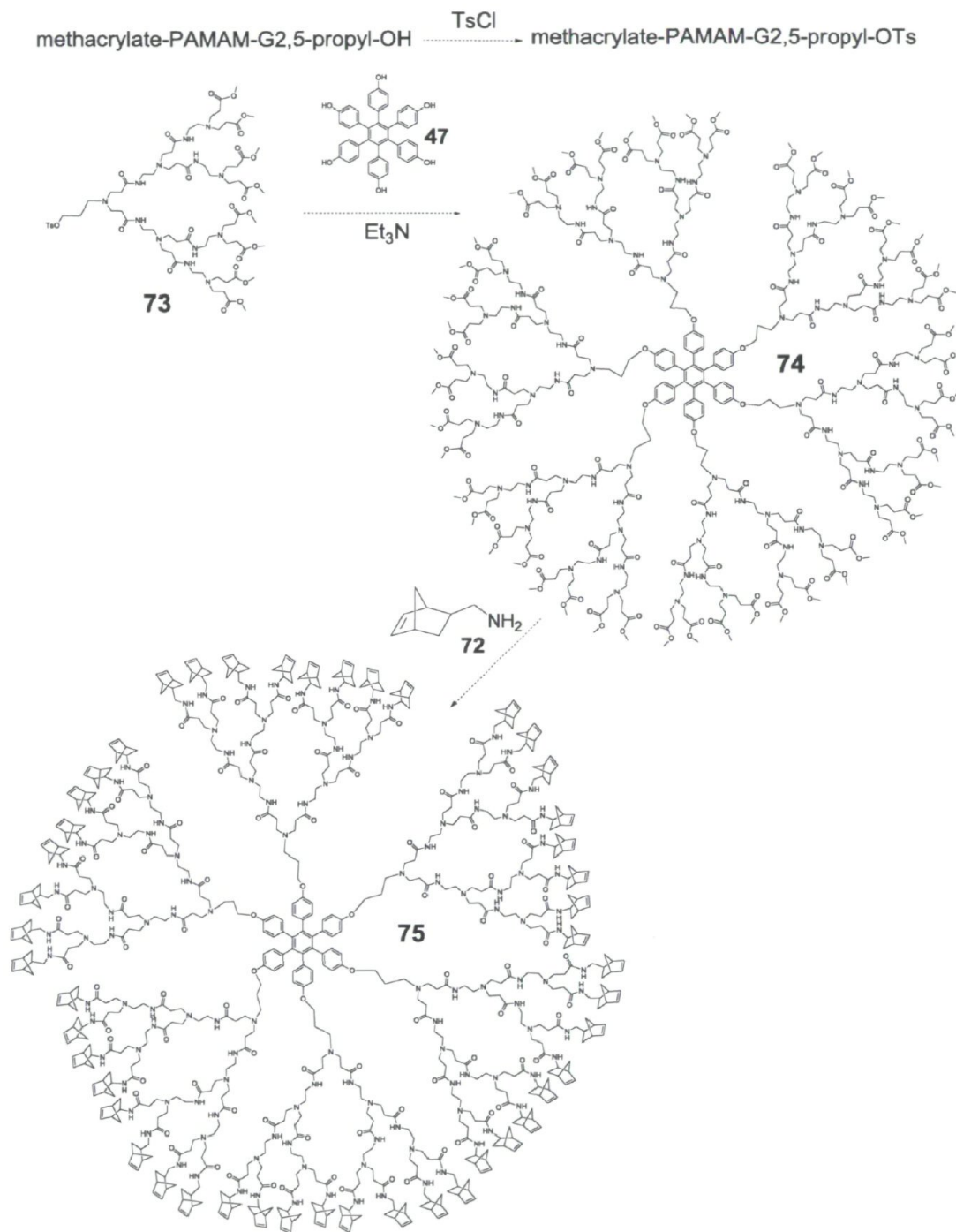


figure 63. Schéma réactionnel menant au dendrimère Norbornène-PAMAM-G2,5-propyl-6 points-HPB.

Nous étions curieux de trouver une façon de fonctionnaliser efficacement les dendrons PAMAM, d'une part pour les besoins du projet, mais aussi pour pouvoir accéder à de nouvelles architectures en lien avec nos vues biomédicales décrites plus haut. En chimie peptidique, la réaction qui réussit à tout coup sur une fonction amine primaire, est l'ouverture d'anhydride. Que ce soit avec l'anhydride acétique pour stopper la croissance d'un peptide ou avec le BOC₂O pour protéger une amine, cette réaction fournit toujours des conversions complètes en plus d'être très simple.¹³⁷ Un dendron PAMAM terminé en NH-BOC aurait l'avantage d'être soluble dans le DCM, ouvrant la porte à une chimie plus variée. Les molécules **65** et **66** ont donc été synthétisées selon le schéma de la figure 58. Il était dès lors possible d'utiliser le chlorure de trimésosyle (**33**) pour créer le dendrimère **76**. Il est important de noter la différence de solubilité entre le BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-OH et son équivalent en G3. Le G2 est à peine soluble dans le DCM alors que le G3 l'est davantage, probablement parce qu'il a plus de groupements BOC à présenter au solvant et peut ainsi mieux cacher ses portions « hydrophiles ». Malgré plusieurs essais (figure 64) au cours desquels diverses concentrations des réactifs, différentes températures et différents solvants ont été essayés, le dendrimère **76** n'a jamais vu le jour. Les tentatives sur le PAMAM ainsi que celles décrites au chapitre précédent démontrent que les estérifications sont à éviter pour lier une molécule de cœur à ses dendrons.

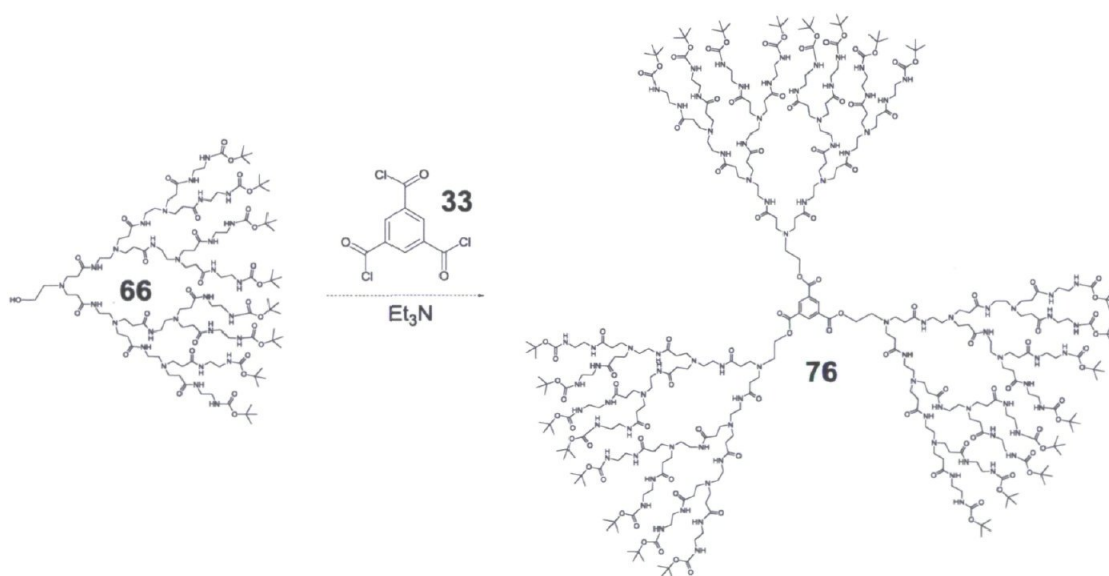


figure 64. Tentative de synthèse du dendrimère BOC-NH-PAMAM-G3-3 points-trimésosyle. Le solvant, la température et la concentration des substrats ont été variés sans qu'il n'y ait d'amélioration.

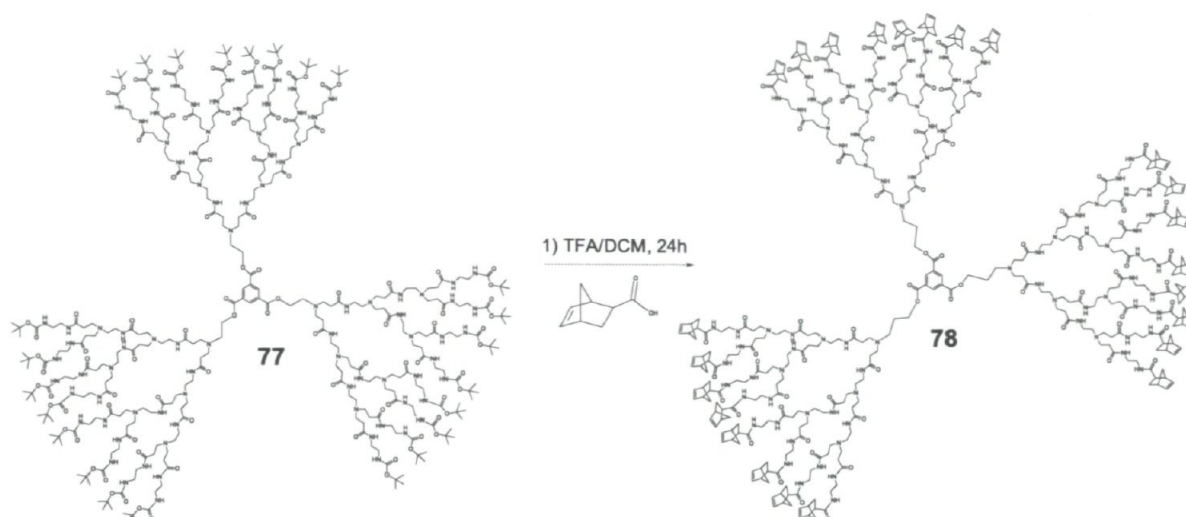


figure 65. Déprotection et fonctionnalisation menant au dendrimère Norbornène-PAMAM-G3-propyl-3 points-Trimésoyl

4.4 Dendrons PAMAM à point focal azotures et dendrimères associés

4.4.1 Concepts et aspects théoriques

Comme solution alternative, nous nous sommes tournés vers la chimie « clic ». Ce terme a été défini par Barry Sharpless en 2001⁵². Pour être étiquetée « clic », une réaction doit fournir une différence d'enthalpie entre les produits de départ et d'arrivée d'au moins 20 kcal/mol, ne mener à aucun produit secondaire indésirable et offrir une économie d'atome parfaite, être très spécifique pour tolérer la présence d'un large éventail d'autres groupements fonctionnels sur les substrats, ne pas nécessiter de purification élaborée et surtout, afficher des rendements de 95 % et plus. Idéalement, une réaction « clic » devrait également répondre aux critères de chimie verte, ce qui se traduit par un solvant vert tel que l'eau et des réactifs à faible toxicité. Le premier cas rapporté répondant à ces exigences est une optimisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre une alcyne et un azoture catalysée par le cuivre pour former le 1,2,3-triazole correspondant (*Copper Alkyne-Azide Catalyzed*). Illustrée à la figure 66, cette réaction est catalysée par une source de cuivre (I) et son cycle est généralement favorisé en milieu basique. Pour rendre la réaction « verte », Sharpless *et al.* ont développé un système catalytique où la base biodégradable et non toxique, le *L*-ascorbate de sodium (Na-*L*-Asc.), réduit *in situ* une source de cuivre (II), le sulfate de cuivre pentahydraté (CuSO₄•5H₂O). En plus des

avantages déjà cités, cette réaction est peu coûteuse, s'opère en milieu aqueux et à l'air ambiant et tolère une large gamme de pH (5 à 12 en général). En raison de tous ces avantages, elle a gagné en popularité auprès de la communauté académique et industrielle¹³⁸⁻¹⁴² au point d'être *de facto* associée au terme chimie « clic ». Toutefois, il existe d'autres réactions qui satisfont aux exigences de l'étiquette « clic » et, bien qu'elles n'aient pas été directement employées dans les travaux de cette thèse, il convient de les présenter brièvement puisqu'elles ont été considérées à un moment ou un autre.

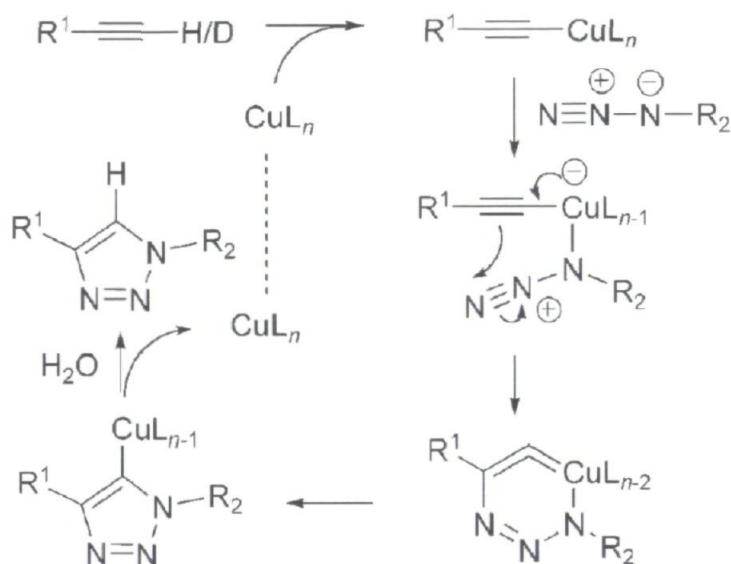


figure 66. Mécanisme général pour la cycloaddition-1,3-dipolaire de Huisgen catalysée au cuivre mis au point par Sharpless¹⁴³

La première est un cas spécifique de Diels-Alder entre une cyclopentadienone et un alcyne (figure 67). Mise de l'avant par Klaus Müllen dans les années 1990, cette méthodologie se conforme aux exigences « clic » et est très bien expliquée par Müllen^{28,29,53-56} et Kakkar.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ L'aspect le plus intéressant est certainement sa non-réversibilité. Contrairement à la plupart des cas de Diels-Alder, ce cas ne peut revenir en sens inverse puisqu'une molécule de CO est éjectée.

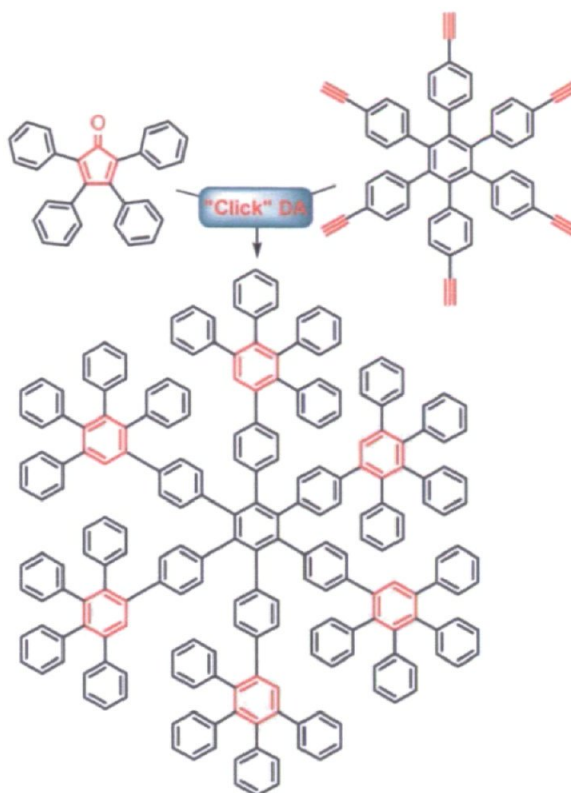


figure 67. Réaction Diels-Alder « clic » mise au point par Klaus Müllen¹⁴⁵

Le second cas est celui de la réaction thiol-ène (figure 68), la plus récente des réactions de chimie « clic ». Il s'agit ici d'une addition radicalaire entre un thiol primaire et un alcène primaire. Encore une fois, cette réaction est habilement présentée par Kakkar dans le cadre de la chimie des dendrimères.¹⁴⁵ La possibilité de photo-catalyser la réaction est sans doute l'aspect le plus novateur. Elle est maintenant employée par plusieurs pour créer des architectures très variées.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰

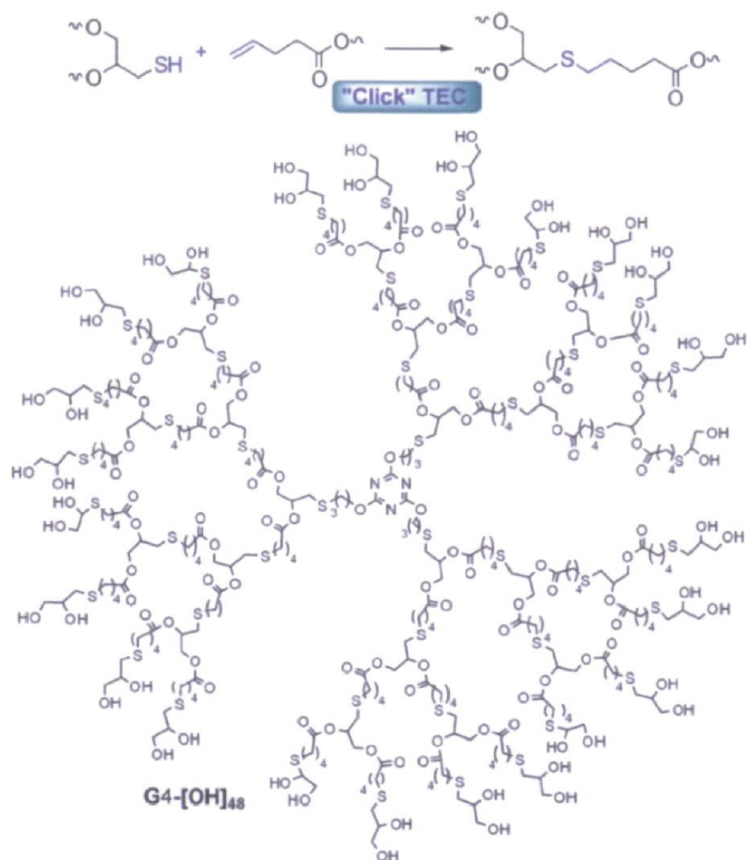


figure 68. Exemple de réaction Thiol-ène « clic »

Depuis ses débuts, la cycloaddition entre un alcyne et un azoture a été pressentie pour la synthèse de dendrimères^{145,151-153}. Elle a été utilisée autant pour lier le cœur aux dendrons que pour faire croître les branches elle-mêmes ou encore pour fonctionnaliser les termini. Sharpless a publié quelques articles et un brevet sur le sujet, tandis que le groupe du Pr. Jae Wook Lee s'en est servi pour créer l'un des premiers dendrons et dendrimères PAMAM par la méthode de croissance à double stade.^{48-51,154-169} Avec ces dendrons, cette équipe a créé plusieurs architectures ayant de subtiles différences les unes par rapport aux autres et toutes faites par la méthode de croissance à double stade. Plus important encore, les hauts rendements lors de la jonction cœur-dendron se situent autour de 95 %. Cette stratégie nous semblait prometteuse et nous l'avons adaptée à nos besoins. Les schémas des figure 69 et figure 70 en sont le résultat. Les cœurs alcyne 3-A, 6-A et 6-B présentés au chapitre 3 ont été mis à profit. La seule contrainte schématique était que le norbornène devait être ajouté à la périphérie seulement après avoir effectué la réaction de cycloaddition pour avoir un dendrimère puisque les azotures réagissent très efficacement avec les

norbornènes¹⁷⁰. Nous avons donc décidé de créer les dendrons BOC-PAMAM-Gn-propyl-N₃, de faire les dendrimère à six ou trois branches (**82** et **83** respectivement), de les déprotéger, puis de les décorer avec les unités norbornènes avant de procéder à la réticulation.

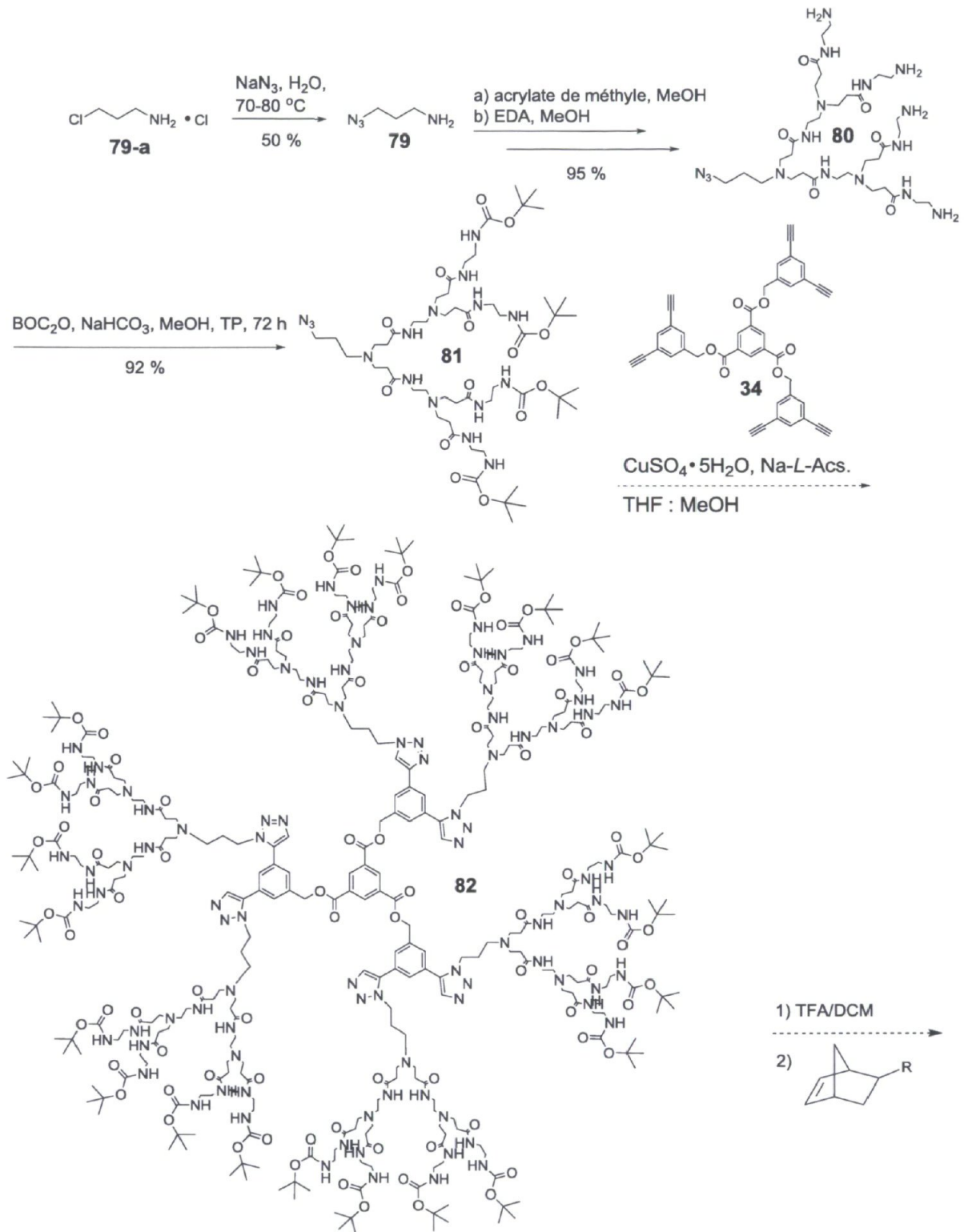


figure 69. Schéma menant aux cavités flexibles utilisant la chimie « clic » CuAAC

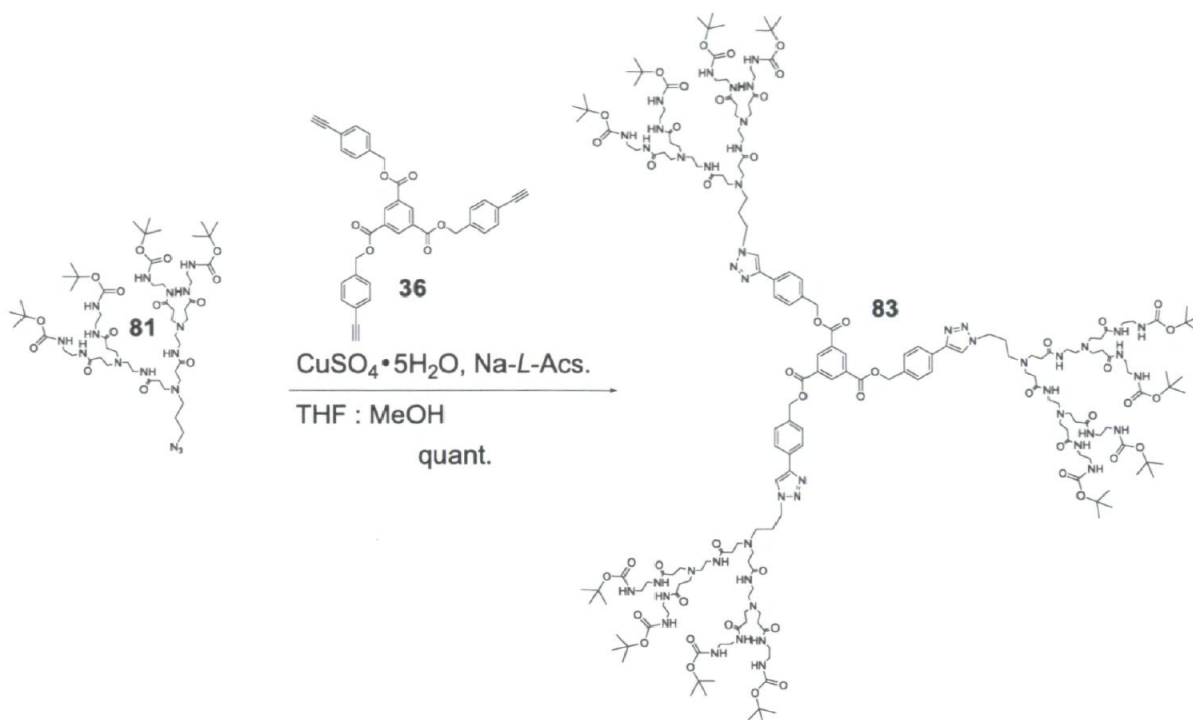


figure 70. Schéma de synthèse du dendrimère 3 points par chimie « clic » CuAAC

4.4.2 Synthèses

La synthèse du 1-azido-3-propylamine (**79**) est connue depuis plusieurs années^{50,154,155,157,171,172} et comporte quelques petites difficultés techniques. Sa solubilité partielle dans l'eau abaisse une première fois son rendement lors des extractions. Ensuite, il faut garder à l'esprit que le 1-azido-3-propylamine (**79**) est très volatile (point d'ébullition de 48 °C à pression ambiante). L'évaporation de l'éther éthylique doit donc être faite en amenant l'eau de l'évaporateur rotatif à 8 °C. Une évaporation plus lente et douce qui se résumait à laisser le produit sous la hotte 72 h a conduit à une décomposition de la molécule. Nous nous sommes donc contentés d'un séchage partiel en supposant que l'éther restant n'interviendrait pas dans la première étape de croissance du dendron. C'est un tout autre problème qui est survenu à cette étape. Le point focal azoture réagit avec l'acrylate de méthyle comme le montre la figure 71 et une longue colonne de chromatographie (en gel de silice et non pas LH-20) est nécessaire. Un rendement de seulement 50 % est obtenu dans le meilleur des cas.

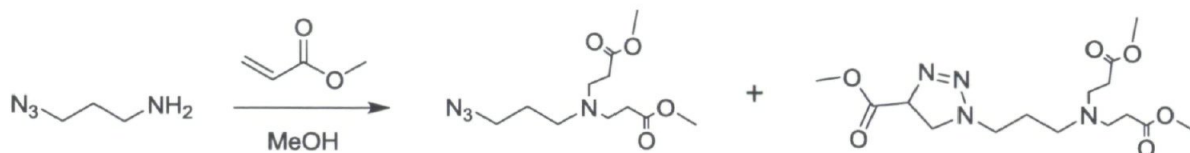


figure 71. Produit secondaire accompagnant la formation du PAMAM-G0,5-propyl-N₃

Le bon produit, le G0,5-PAMAM-propyl-N₃, est une huile incolore alors que le produit indésirable est une huile jaune brillant. Lee avait rencontré ce même problème lors de sa synthèse initiale de 2006 et la façon dont il l'a contourné consistait à réduire au minimum le nombre d'équivalent d'acrylate de méthyle puisque l'addition de Michael est très favorisée par rapport à celle de cycloaddition sur le point focal.¹⁵⁵ La cycloaddition entre un azoture et une double liaison est beaucoup moins efficace qu'avec un alcyne puisque le cycle résultant n'est pas aromatique. Entre nos mains, cette stratégie a mené à un dendron incomplet (au moins 20 % d'impuretés par RMN ¹H) en plus d'avoir quand même une certaine portion du même produit indésirable. En variant les équivalents d'acrylate de méthyle, la vitesse d'ajout du 1-azido-3-propylamine (**79**) et en maintenant à 0 °C la réaction plus longtemps, aucune amélioration n'a été remarquée. Il s'avère crucial d'éliminer ce sous-produit dès son apparition puisqu'il bloque toute autre réaction au point focal. Le même phénomène se reproduit au G1,5-PAMAM-propyl-N₃, mais cette fois la colonne de chromatographie est plus délicate étant donné la plus grande complexité de la molécule. Dans la mesure où la purification se complexifiait exponentiellement à chaque génération, nous avons choisi de ne pas aller au-delà de la troisième. La quantité relative de triazolone formée lors de la génération 2,5 semblait très minimale par RMN ¹H. Sa purification a été tentée par curiosité en toute fin de projet, mais c'était un véritable travail de moine s'étalant sur plusieurs jours qui n'en valait pas la peine. Les étapes faisant intervenir l'éthylènediamine ne présentent pas de difficultés autres que celles mentionnées pour le PAMAM-propyl-OH.

La synthèse du BOC-PAMAM-G2-propyl-N₃ (**81**) s'est déroulée sans problème avec un rendement de 92 %. Pour purifier les étapes de fonctionnalisation d'un PAMAM, les deux méthodes les plus employées sont l'HPLC¹⁷³⁻¹⁷⁵ et la chromatographie d'exclusion stérique¹⁷⁶. Sur un gel de silice en phase normale, les dendrons PAMAM s'adsorbent de façon irréversible, même après une longue sonication dans le MeOH. La dialyse convient mieux aux molécules dépassant 3 kDa qui sont solubles dans l'eau. Nous avons donc opté

pour la chromatographie. Puisque la structure primaire d'un PAMAM s'apparente à celle d'un peptide, la phase stationnaire Sephadex LH-20¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ a souvent été utilisée dans la littérature. Ce matériel avait été initialement créé pour séparer des peptides de masses molaires entre 1 et 5 kDa. Pour les PAMAM, il faut se détacher de cette limite supérieure et inférieure, parce que beaucoup de peptides adoptent une structure secondaire (hélice alpha ou feuillet beta) et non pas une pelote statistique. Leur rayon hydrodynamique est donc surévalué et, du coup, les dendrons et les dendrimères ne répondent pas aux limites de la phase stationnaire. Une preuve empirique de cette observation est que tous les dendrons que nous avons purifiés avec une colonne Sephadex LH-20 ont tous la même vitesse d'élution très rapide. De façon conservatrice, la Sephadex LH-20 est employée uniquement pour séparer un petit excès de composés à faible masse molaire du dendron. Même là, il faut demeurer vigilant lors de l'élution puisque ces petites espèces sont très près de la limite inférieure du pouvoir de rétention de la colonne et ils sortent juste après le dendron pur. Devant ces considérations, la conception d'une phase stationnaire de chromatographie d'exclusion stérique faite sur mesure pour les PAMAM est souhaitable.

Le cœur 6-A a été le premier à être testé avec le BOC-PAMAM-G2-propyl-N₃ (**81**) pour faire le dendrimère **82**. Selon René Roy, la chimie « clic » azoture-alcyne fonctionne presque toujours pour les dendrimères, mais il faut aussi presque toujours effectuer plusieurs optimisations pour chaque nouveau substrat.¹⁸⁰ Cette opinion s'est avérée juste. Ni les conditions standards de Sharpless, ni celles de Jae Wook Lee n'ont fonctionné. Tout d'abord, 5 % de CuSO₄•5H₂O par couplage s'est avéré largement insuffisant parce que les branches du dendron captent et emprisonnent les ions cuivres avant qu'ils ne puissent réagir sur les alcynes libres du cœur. Cette complexation, représentée à la figure 72, a fait l'objet de nombreuses études¹⁸¹⁻¹⁸³ pour évaluer le potentiel du PAMAM à dépolluer les milieux naturels en encapsulant les ions métalliques. Les amides dans les branches sont les principaux groupements en jeu, mais il y a tout un éventail de liens possibles pour chaque métal dont le cuivre. Ces interactions sont complexes et donc très difficiles à caractériser dans le but de les quantifier et, éventuellement, de les contourner. Nos observations indiquent qu'elles sont partielles et réversibles. Finalement, c'est un équivalent molaire de cuivre par couplage qui est nécessaire. Par conséquent, il faut augmenter proportionnellement la quantité d'ascorbate. Dans un deuxième temps, ni le couple de

solvant classique H₂O/*t*-BuOH de Sharpless, ni celui de Jae Wook Lee¹⁵⁵, THF/H₂O, ne convenait puisque le cœur 6-A (**34**) ou le dendron était insoluble dans ces mélanges. C'est la solubilité limitée au MeOH du BOC-PAMAM-G2-propyl-N₃ (**81**) qui a dirigé l'exploration pour un mélange approprié. Le cœur 6-A (**34**), lui n'est pas soluble dans le MeOH pur, mais tolère une large gamme de solvants organiques dont le THF. Puisqu'il apparaît dans le mélange de Lee *et al.*,¹⁵⁵ du THF a été tranquillement ajouté à une solution de dendron dans le MeOH. Il en ressort que le PAMAM tolère jusqu'à 25 % (v/v) de THF avant de précipiter. Le cœur 6-A (**34**) s'est dissout rapidement dans cette solution. Curieux de vérifier si cette méthode pouvait être étendue à d'autres solvants organiques, des mélanges DCM/MeOH et ACN/MeOH, pour ne nommer que ces deux-là, ont été essayés avec divers dendrons (en acrylate de méthyles, en amines et en BOC). Il en ressort qu'avec des solvants passablement polaires, les dendrons PAMAM tolèrent tous environ 25 % d'un autre solvant dans lequel ils sont normalement insolubles. Cette observation peut sembler anecdotique à première vue, mais elle ouvre la porte à une chimie plus variée pour faire réagir de nouvelles espèces avec le PAMAM. Au couple THF/MeOH, quelques gouttes d'eau étaient ajoutées pour aider à solubiliser le cuivre et l'ascorbate.

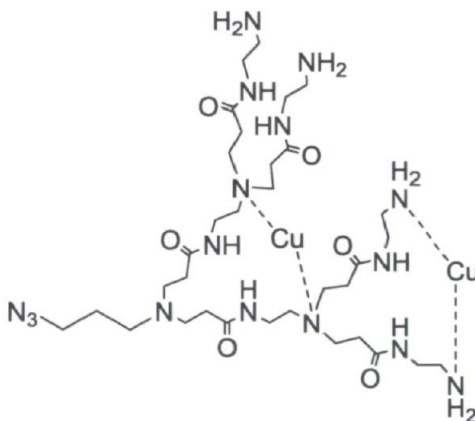


figure 72. Exemples de complexations possibles entre les ions cuivre et le PAMAM.

La réaction menant à un dendrimère à six branches a peut-être fonctionné, mais le produit de la réaction s'est avéré impossible à analyser. Le spectre RMN ¹H montre le dendron et le cœur bien présents, mais les protons des triazoles sont soit absents, soit si faibles en proportion au reste de la molécule, qu'on ne peut pas en tirer d'informations utiles. Il en va de même pour le spectre infrarouge dont l'analyse de la bande azoture à 2095 cm⁻¹ a échoué. La spectroscopie de masse par Dual ESI ou par MALDI-TOF n'a pas

montré quoi que ce soit. Le dendron BOC-PAMAM-G2-propyl-N₃ (**81**) est une huile orange, mais il ressort de la réaction de chimie « clic » vert foncé ou bleu, signe qu'il a conservé une certaine quantité de cuivre. Les conditions employées pour le dendrimère PPA (**41**) ont aussi été essayées sans obtenir plus de succès. Pour savoir si la « clic » elle-même fonctionnait, un essai a été réalisé sur le synthon **32** (figure 74). Le dendrimère à deux branches s'est formé, son spectre RMN ¹H et son spectre de masse étant probants. De là, il nous fallait trouver une façon d'optimiser la réaction et de la caractériser de manière plus claire. En parallèle, le dendrimère à trois branches a été préparé en utilisant le cœur 3-A (**36**). Ce dernier permettait d'explorer les étapes de synthèse suivantes d'ici à ce que celui à six branches soit obtenu.

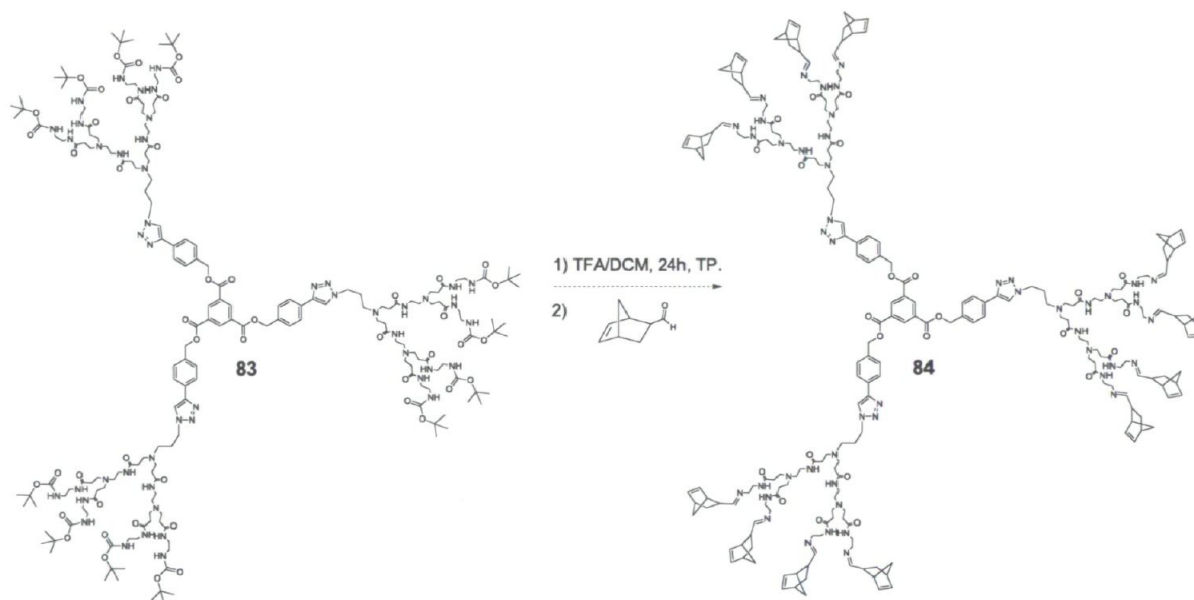


figure 73. Déprotection et décoration du dendrimère G2-3 points (**83**). L'étape de déprotection s'est bien déroulée, mais il est impossible de savoir si du norbornène est lié au dendrimère.

La déprotection des groupes BOC à la périphérie s'est déroulé sans difficulté. L'addition des norbornènes n'a toutefois pas fonctionné, même partiellement. Malgré plusieurs tentatives ressemblant à celles faites sur les dendrons ayant un point focal alcool, la molécule **84** n'a jamais été obtenue. Aucun signe de norbornène lié en périphérie n'a été observé malgré la grande réactivité entre un aldéhyde et une amine primaire. L'imine formée est peut-être trop instable et pourrait se décomposer en plusieurs produits d'oxydation. Un dendrimère PAMAM à six branches n'a pas encore été clairement obtenu

au moment d'écrire ces lignes. Un milieu réactionnel plus concentré, différents essais de solvants et des variations sur les quantités de cuivre et d'ascorbate n'ont pas amélioré la situation. Un chauffage durant une nuit, ou même quelques heures est à éviter puisqu'il est reconnu que le PAMAM se dégrade de façon significative au-delà de 50 °C. Toutefois, les groupements BOC sur les termini empêchent les dernières réactions d'amidation et d'addition de Michael de revenir en arrière et de dégrader le dendron. Une nuit à 60 °C n'a pas apporté de meilleurs résultats. Que l'on mette un excès ou non de dendrons dans le milieu réactionnel, il faut effectuer une colonne Sephadex LH-20. Malheureusement, le dendrimère **82** dépasse la capacité de séparation de la LH-20 et la seule manière de s'assurer de ne plus avoir de dendron était de récolter un certain nombre, très arbitraire, d'éprouvettes au début de l'éluion (on commence à récolter quand l'éluant devient coloré). Il est également impossible de faire une CCM et le dendron et son dendrimère ont la même apparence macroscopique.

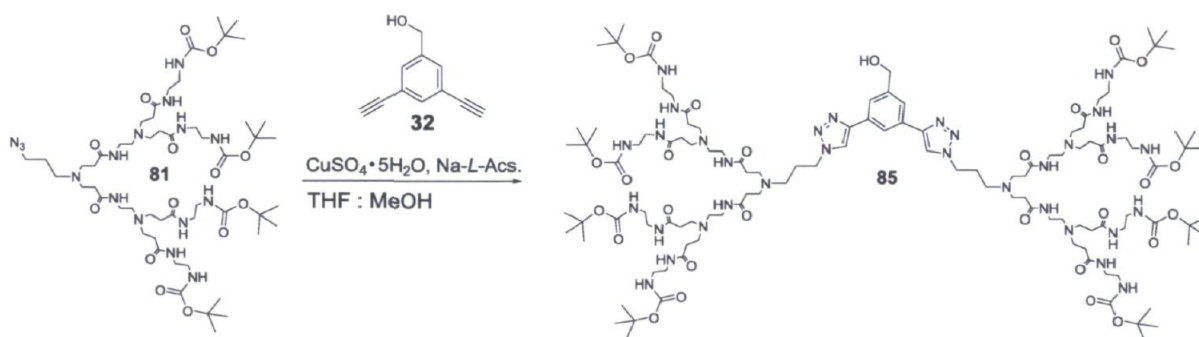


figure 74. Essai de chimie « clic » sur le synthon **32**

Un groupement terminal pouvant réticuler, autre que le norbornène, était nécessaire. La solution présentant le moins de risques était bien entendu d'imiter Zimmerman^{40,80,81,86,184} et de décorer les PAMAM avec des allyles primaires. La première tentative pour décorer un dendron avec des allyles terminaux consistait à faire réagir le bromure d'allyle deux fois sur les fonctions amine terminales du dendron azoture, mais la réaction n'était jamais complète malgré quelques variations sur les conditions réactionnelles (figure 75).

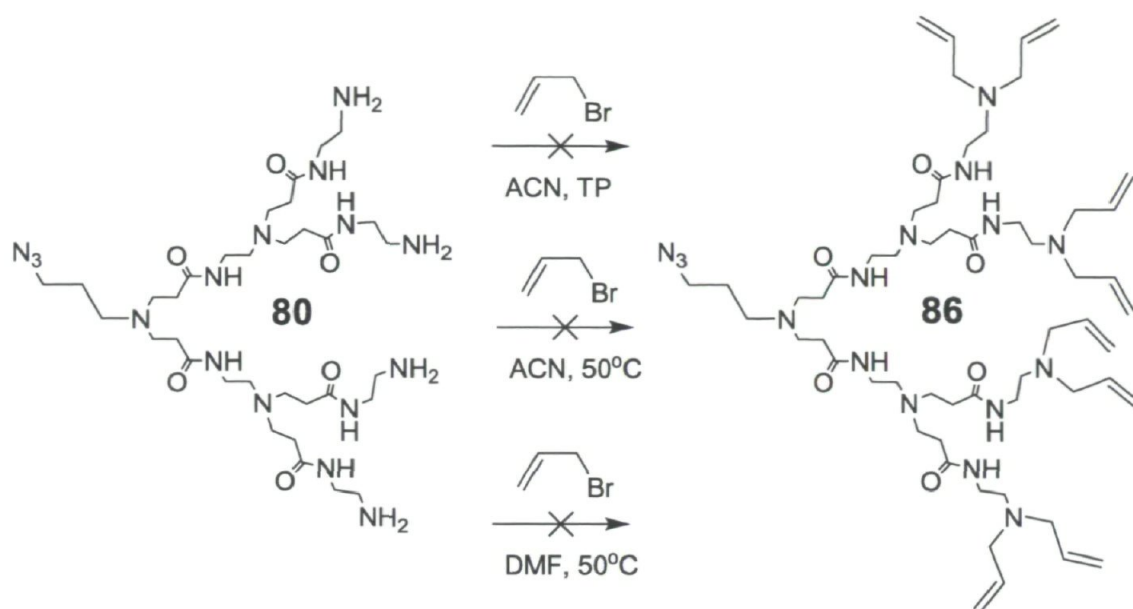


figure 75. Tentatives de fonctionnalisation d'un dendron PAMAM avec le bromure de vinyle. Plusieurs concentrations d'allyle ont été essayées sans amélioration.

Sachant que seule l'ouverture d'anhydride fonctionnait bien entre nos mains, il a été décidé de créer un anhydride de l'acide 3-butenoïque (**87**) pour ensuite le lier aux amines du dendron NH₂-PAMAM-G2-propyl-N₃ (figure 75 et figure 76). Il existe plusieurs façons de transformer une molécule portant un acide carboxylique en l'anhydride correspondant.¹⁸⁵⁻¹⁹⁵ Un résumé des principales méthodes qui ont été essayées se trouve à la figure 76. Malkoch *et al.*^{148,196,197} utilisent fréquemment la chimie des carbodiimides avec le DCC dans le DCM pour fonctionnaliser leurs dendrimères. Nous avons essayé d'appliquer cette idée avec l'EDC/DMAP sans toutefois obtenir de succès. Cette réaction a mené à un éventail complexe de sous-produits. Une autre méthode évaluée consistait à rajouter un demi-équivalent de SOCl₂ à l'acide de départ. Là encore, la réaction n'était pas très propre. En suivant la procédure de Fraser-Reid *et al.*¹⁹⁸, nous avons obtenu un résultat plutôt mitigé (rendement moyen, purification difficile). La méthode qui a produit le meilleur résultat est celle faisant intervenir le triphosgène.¹⁹¹ La réaction ne dure que quelques minutes, donne un rendement quantitatif sur tous les substrats testés et elle est très propre en plus d'être simple à purifier (une filtration sur Celite® suffit). C'est un tout autre problème qui a nécessité de passer de l'acide 3-butenoïque (**87**) au 4-penténoïque (**89**). L'acide 3-butenoïque s'isomérisé très rapidement en acide crotonique (**88**) et il est très difficile de l'obtenir pur et d'empêcher plus d'isomérisation lors des réactions (coin supérieur droite de

la figure 76). La force motrice de cette dégradation est la formation du motif acrylate, plus stable. La liaison double de l'acide 4-penténoïque est déjà trop éloignée du carbonyle et aucune isomérisation n'est possible. L'anhydride correspondant (**90**) a été obtenu avec succès. Sa réaction avec les dendrons PAMAM a été tout aussi efficace. Selon nos observations, la propreté et la stabilité d'un anhydride influence beaucoup sa réactivité. L'anhydride 4-penténoïque est, par ailleurs, commercialement disponible, mais passablement dispendieux. Sa réactivité est un peu meilleure que celui fabriqué en laboratoire.

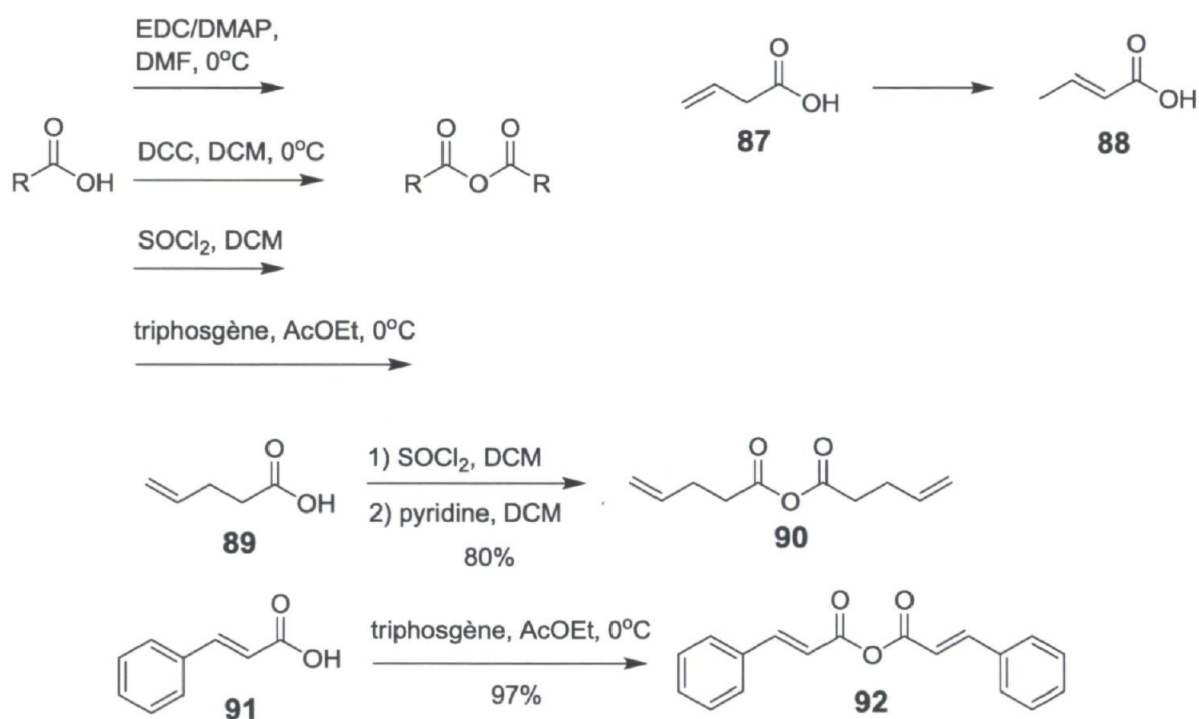


figure 76. Méthodes de synthèse courantes pour les anhydrides, isomérisation de l'acide 3-buténoïque et synthèse des synthons utilisés

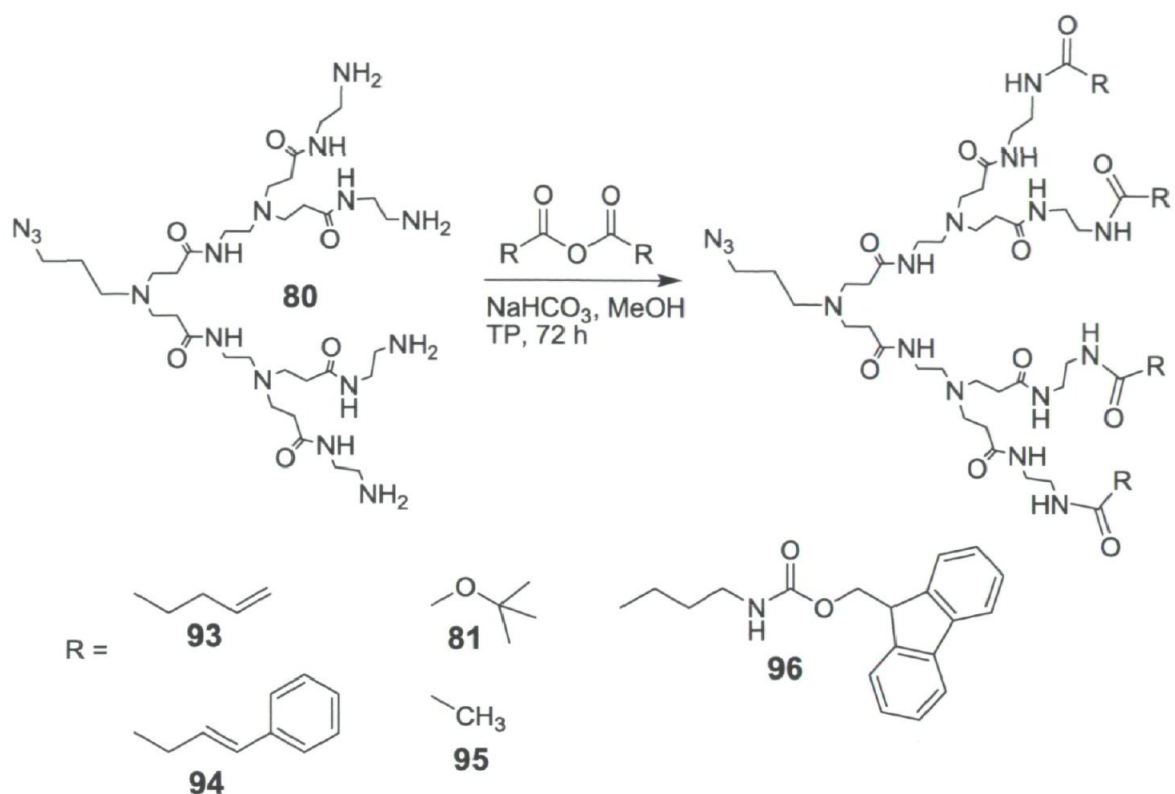


figure 77. Fonctionnalisation des dendrons PAMAM (G2 montré, mais G3 a aussi été utilisé) par la méthode d'ouverture d'anhydride.

Pour avoir un minimum de termini capables de se rencontrer dans l'espace et de se lier, nous avons estimé que 24 fonctions allyles étaient nécessaires et que 48 de ces fonctions seraient souhaitables. Si un dendrimère à six branches présentait trop d'encombrement stérique au cœur (une de nos hypothèses), peut-être que la synthèse du

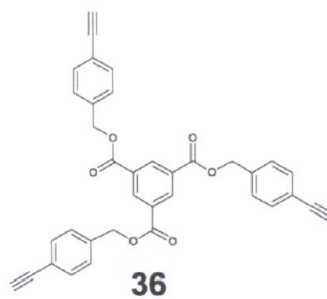
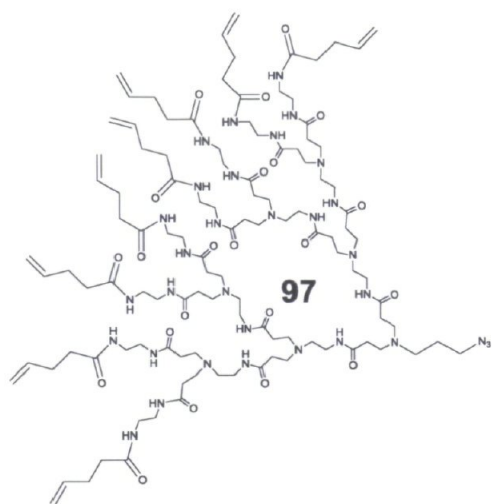
dendrimère

4-penténoïque-PAMAM-G3-3-A

(99

à

la



CuSO₄•5H₂O, Na-L-Asc.,
THF : MeOH (1 : 2), 5 jours, TP.

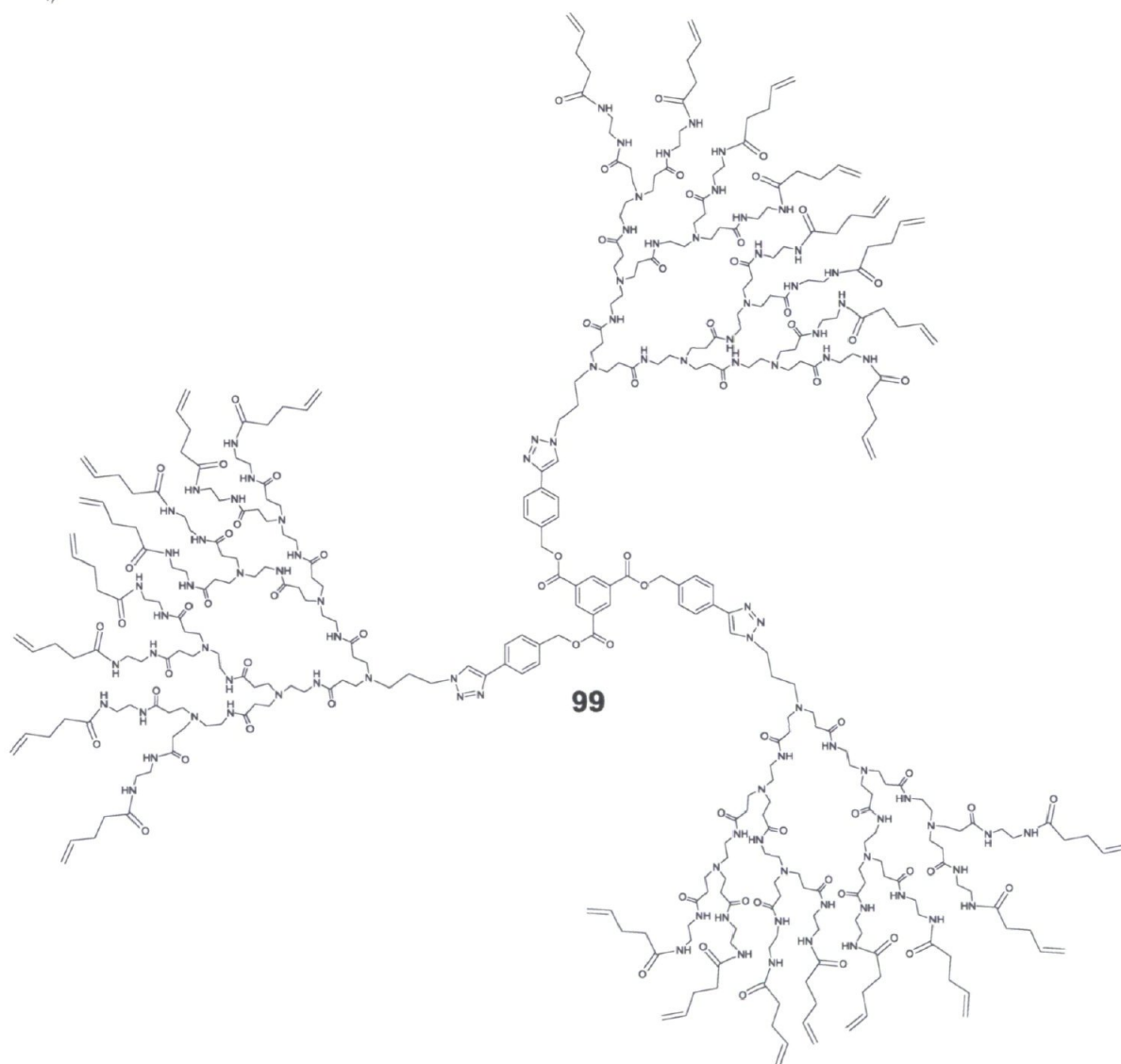


figure 79) aurait plus de succès. Les mêmes incertitudes qu'avec les essais précédents sont survenues. Des tests préliminaires de réticulation par métathèse croisée avec le catalyseur de Grubbs (2^{ème} gén.) ont néanmoins eu lieu avec les deux dendrimères **98** et **99**). En condition diluée comme dans le cas des cavités rigides, aucun changement des signaux allyliques en RMN ¹H n'a été observé. Suspectant que le PAMAM complexe et par le fait même désactive le catalyseur de ruthénium, un autre test a été fait, cette fois en condition très concentrée. Évidemment, si une réaction de métathèse devait se produire, elle conduirait à une polymérisation incontrôlée interdendron. Ces oligomères serviraient toutefois d'exemple pour le déplacement des signaux allyliques. Aucun déplacement n'a été observé en RMN ¹H et tout porte à croire que l'architecture PAMAM inhibe la réaction de métathèse croisée.

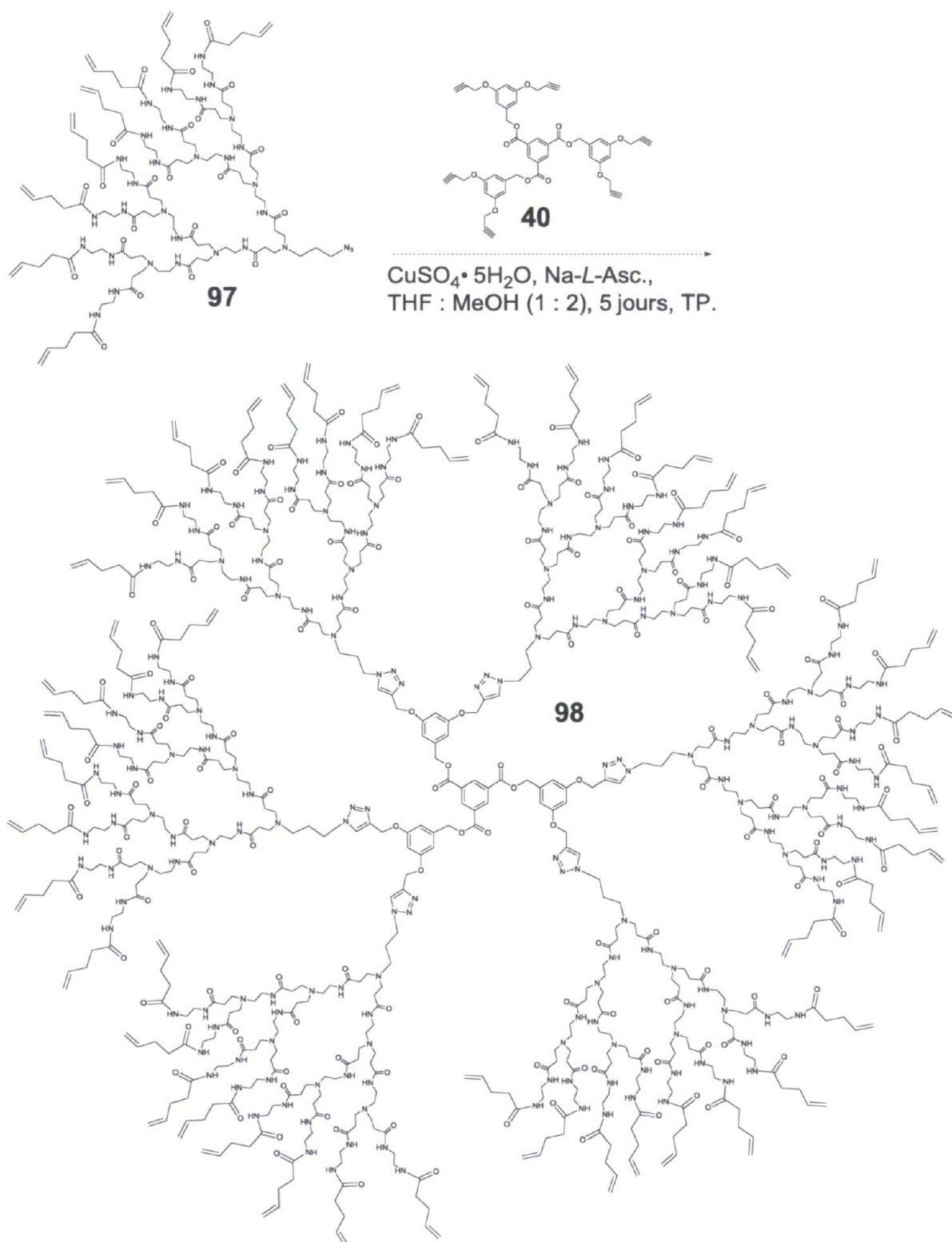


figure 78. Tentative de synthèse du dendrimère 4-penténoïque-NH-PAMAM-G3-6-B

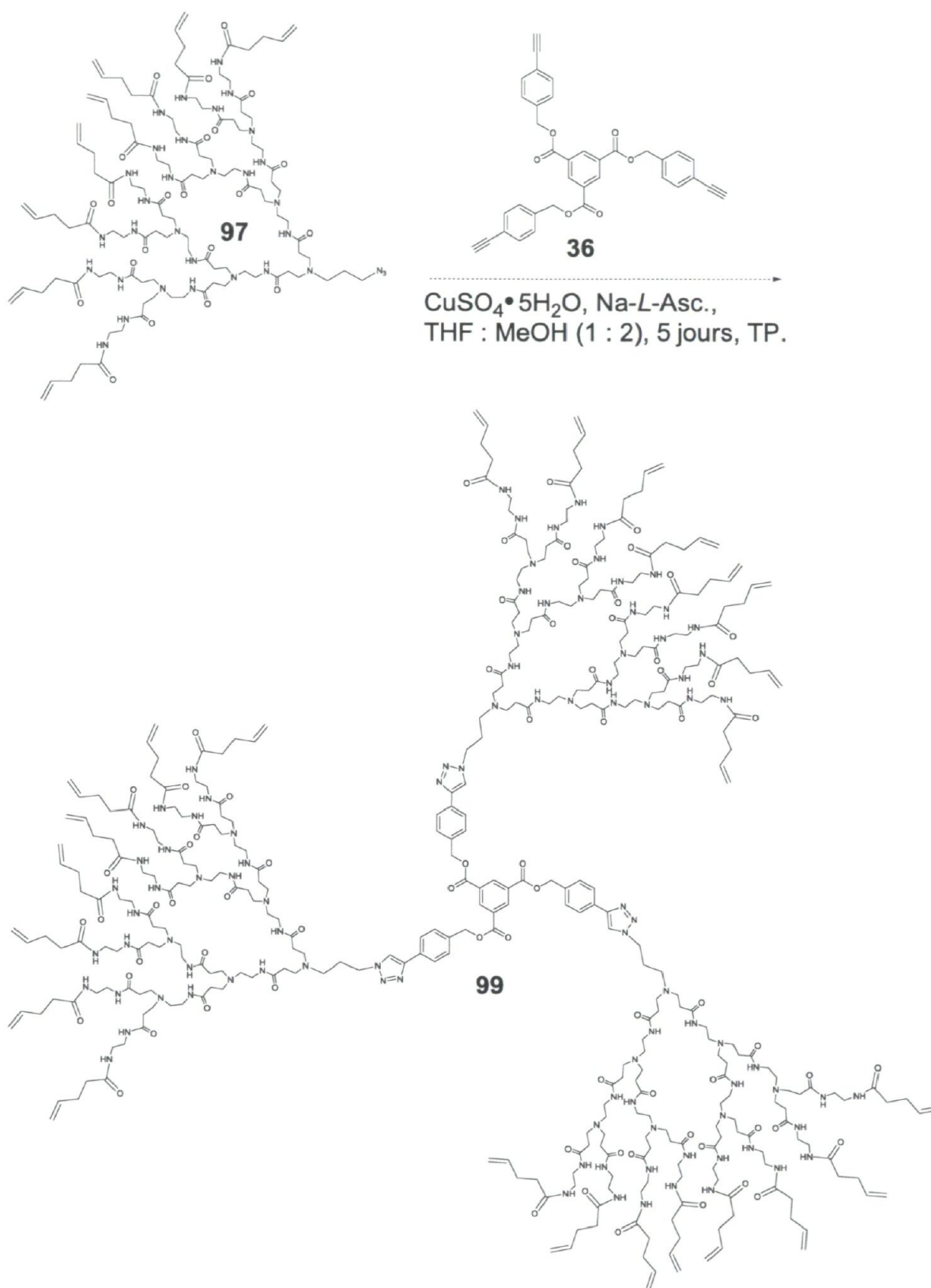


figure 79. Tentative de synthèse du dendrimère 4-penténoïque-NH-PAMAM-G3-3-A

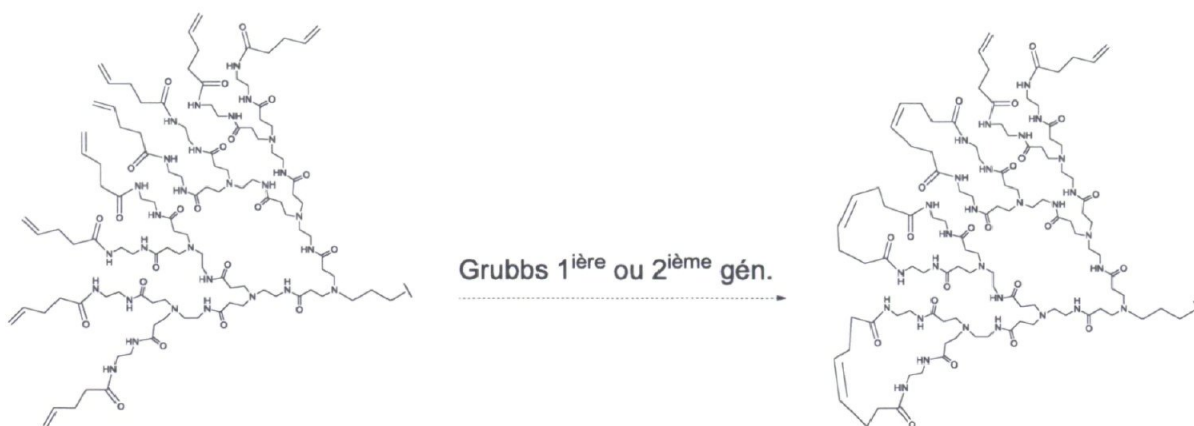


figure 80. Tentatives de réticulation de dendrons et dendrimères décorés avec l'unité 4-penténoïque. Plusieurs concentrations et catalyseurs ont été essayés.

De là, nous avons cherché une méthode de réticulation ne faisant pas intervenir d'espèces métalliques. Une photodimérisation entre deux unités cinnamoïques pour former un cyclobutane semblait être une avenue prometteuse puisqu'aucune autre molécule, à part le dendrimère lui-même, n'interviendrait dans la réaction (figure 81). Du coup, les problèmes de cinétique en haute dilution et les interactions nuisibles avec les branches du PAMAM serait écartés. Illustrée à la figure 81, cette réaction se produit lorsque les deux allyles sont bien alignés.^{23,199-203} L'empilement phényle-phényle aide justement à ce que cet alignement survienne plus rapidement. La réaction est réversible sous certaines conditions, notamment lorsqu'il y a exposition à des longueurs d'onde autour de 260 nm.²⁰³ Au meilleur de nos connaissances, cette photodimérisation n'a jamais été tentée à la périphérie d'un dendron ou d'un dendrimère PAMAM. Pour lier l'unité cinnamoïque aux terminis des dendrons, un anhydride a été synthétisé (figure 76). Cette réaction a très bien fonctionné dans un rendement similaire à l'anhydride 4-penténoïque (97 %) de même que la fonctionnalisation subséquente des dendrons. Avant même d'essayer de synthétiser un dendrimère à partir de ces nouveaux dendrons, des tentatives de photodimérisation ont été effectuées. Selon la littérature, la réaction peut aller de l'avant sous l'irradiation de diverses longueurs d'onde allant de 254 nm à 356 nm. Elles ont été essayées, tour à tour, dans une solution très concentrée (pour les mêmes raisons que précédemment). Le montage expérimental se limitait à exposer une solution de DCM ou de MeOH contenant le dendron sous une lampe UV. Les signaux des protons allyliques ne se sont jamais déplacés après n'importe laquelle de ces irradiations.

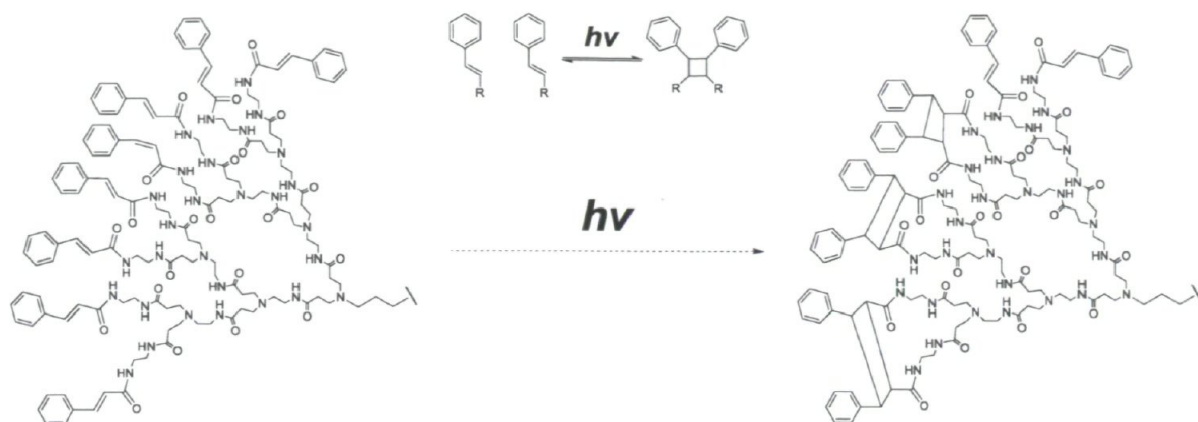


figure 81. Tentatives de réticulation de dendrons et dendrimères décorés avec l'unité cinnamoïque. Plusieurs concentrations et longueurs d'onde ont été essayées.

En examinant toute la démarche de Jae Wook Lee^{154,155,157,160-164,169,204,205}, une particularité a été soulevée. En effet, ses travaux ont débuté avec les dendrons ayant un point focal azoture, mais se sont poursuivis avec ceux ayant un point focal alcyne. Au meilleur de nos connaissances, aucune raison particulière n'a été clairement évoquée pour justifier ce changement de stratégie. De toute évidence, ce nouveau dendron évite le sous-produit forçant la colonne de chromatographie avec le point focal azoture. Peut-être que le fait d'inverser la position de l'alcyne et de l'azoture a un effet positif insoupçonné sur la réactivité entre le cœur et le dendron. Motivés par ces hypothèses, nous avons entrepris de synthétiser ce dendron en plus d'un cœur azoture pour aller de pair. La figure 82 dépeint les étapes de synthèse nécessaires pour y parvenir. Aucune ne présente de difficultés particulières et comme prévu, le nouveau dendron est le plus simple parmi tous les dendrons PAMAM synthétisés jusqu'à maintenant. La synthèse du nouveau cœur (**107**, figure 83) s'est également déroulée sans particularité. La réaction menant au dendrimère à six branches (**108**, figure 84) a été tentée à 110 °C sur dix minutes au réacteur micro-ondes, mais sans plus de succès.

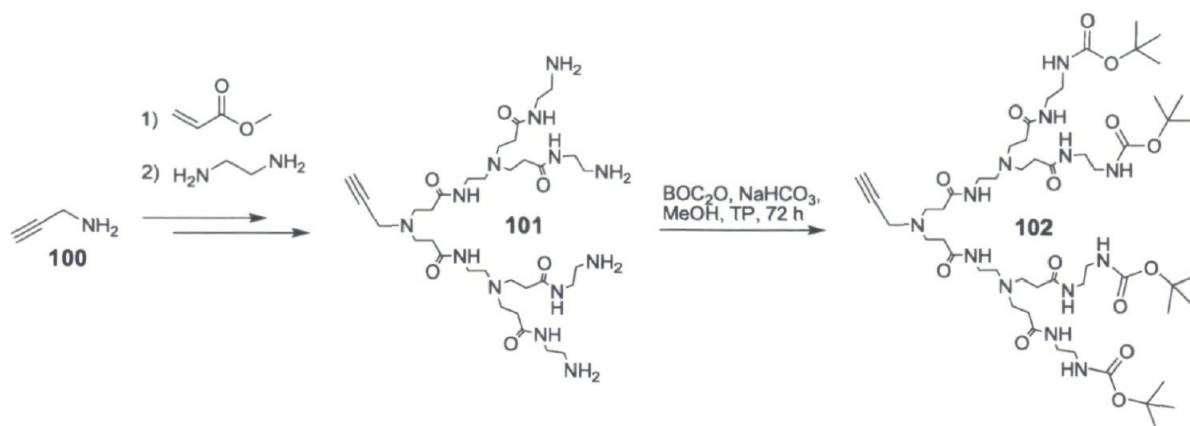


figure 82. Synthèse du dendron BOC-NH-PAMAM-G2-alkyne (102).

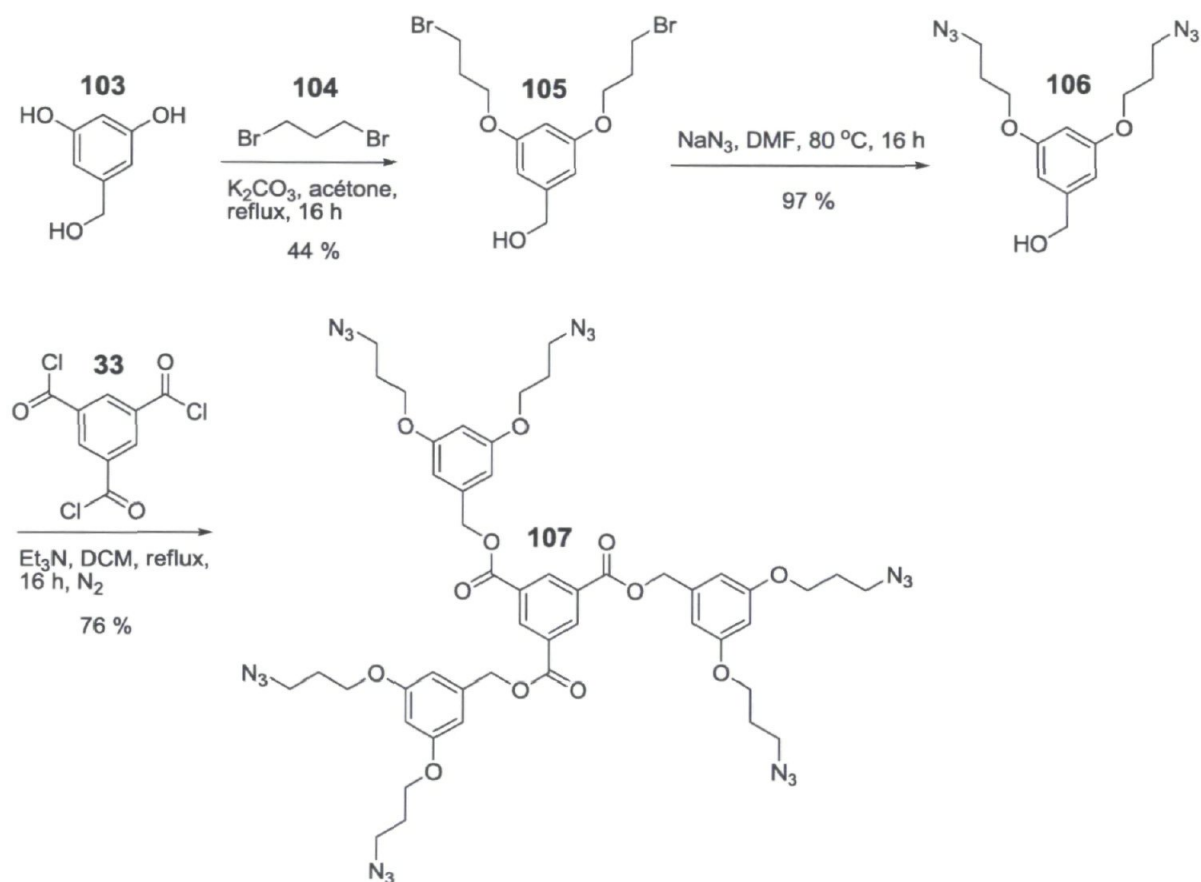


figure 83. Synthèse du coeur azoture à 6 points

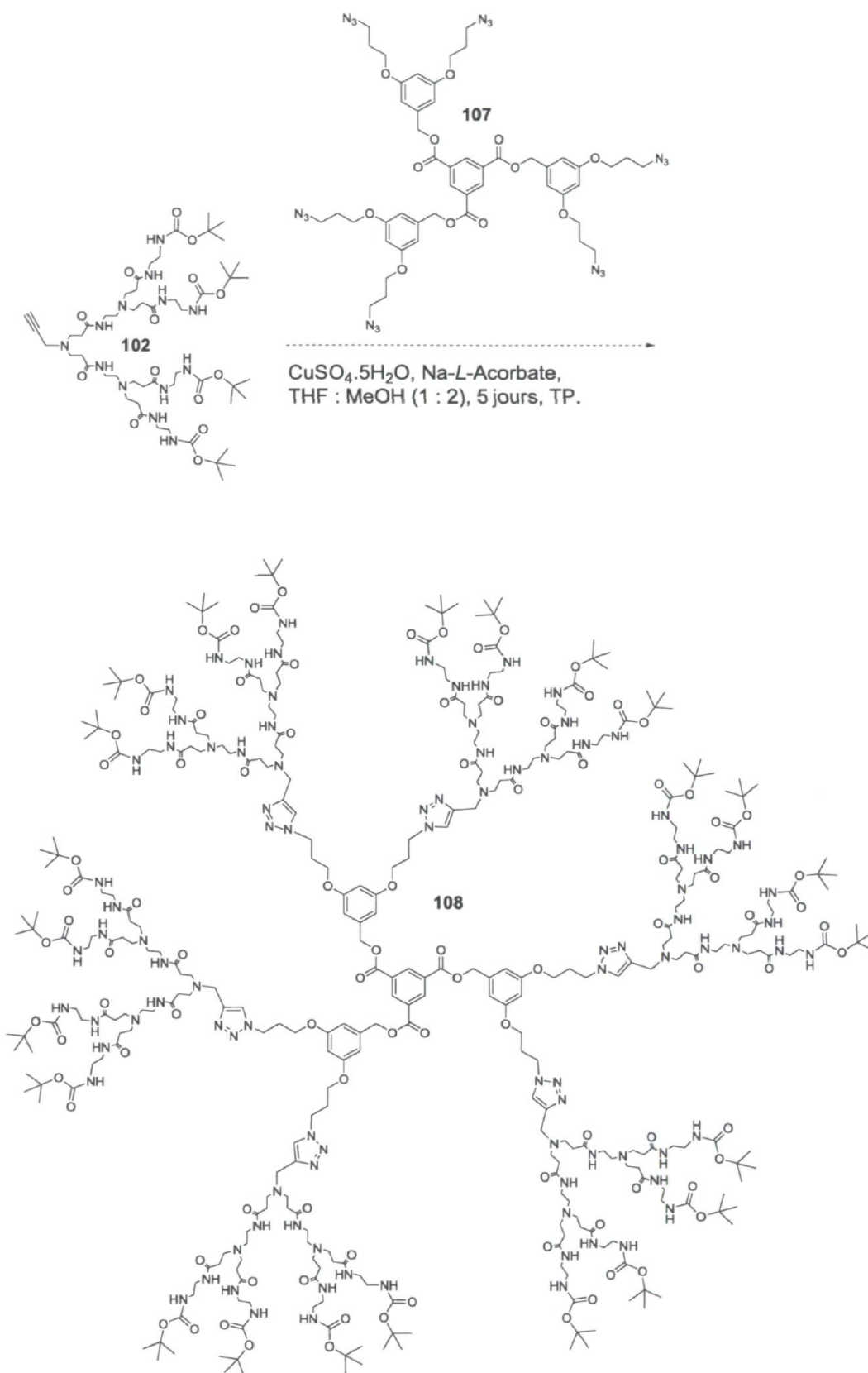


figure 84. Tentative de synthèse du dendrimère **108**. Un chauffage à 110°C sur 10 minutes au réacteur micro-ondes n'a pas eu plus de succès.

4.5 Discussion et perspectives

Les travaux de photodimerisation mentionnés à la fin de la section précédente constituent les dernières tentatives pour obtenir une cavité dendritique flexible. Comme au chapitre 3, la présente discussion explore les raisons pour lesquelles les cavités dendritiques flexibles n'ont pas vu le jour. Des pistes de solutions sont également offertes et sont accompagnées des leçons apprises. Des perspectives de projets connexes en chimie hôte-invité sont ensuite décrites. La section se terminera sur quelques commentaires généraux concernant les PAMAM pour faire le pont vers le chapitre suivant. Ceux-ci aborderont le besoin de réactions efficaces et les interactions de l'architecture PAMAM avec les divers métaux.

Il convient de souligner que vers la toute fin du projet, nous avons enfin réussi à trouver un endroit où faire analyser nos dendrimères PAMAM en MALDI-TOF. Cette analyse avait laissé croire que la réaction de chimie « clic » avait eu lieu pour le dendrimère 6 points décoré avec la chaîne 4-penténoïque, mais que l'ester du cœur avait été clivé. La spectroscopie de masse ne permettant habituellement pas une analyse quantitative, il a été impossible de savoir si le dendron non réagi observé par cette technique provenait de l'excès ajouté au départ ou d'un manque de réactivité. Trouver ce contact avait posé problème parce que les services de MALDI-TOF, déjà peu nombreux, ne sont pas tous en mesure d'analyser ces molécules, principalement en raison d'un manque d'expertise. Les dendrimères, tant au niveau architectural que physico-chimique, sont des cas uniques et c'est tout un travail d'exploration qui doit être fait par le professionnel de recherche en charge de l'analyse. Le clivage d'ester souligné plus haut n'a pas pu être établi avec certitude, car bien qu'elle soit très proche de celle du produit de gradation, la masse observée dérivait quelque peu. De plus, le spectre présentait une grande quantité de pics très difficiles à attribuer. Tous les spectres de masse (peu importe le mode d'ionisation) des dendrons et des dendrimères ayant subi une réaction de cycloaddition « clic » étaient très complexes. Ceci est probablement causé par la présence d'ions Cu^{2+} capturés par les amides du PAMAM. Les complexes avec un, deux, trois ions ou plus, ajoutés à toutes les formes d'interactions PAMAM-cuivre ou triazole-cuivre possibles, peuvent être présents et créer un éventail d'espèces très diverses.

À l'instar de la discussion au chapitre des cavités rigides, une réflexion traitant des problèmes synthétiques rencontrés s'impose. Ceux qui retiennent d'abord l'attention sont évidemment les problèmes rencontrés lors des synthèses des dendrons PAMAM. Bien qu'ils aient été surmontés, ils ont été très coûteux en termes de temps et d'énergies investis. De plus, ils confinent les dendrimères à la deuxième et troisième génération. En effet, il serait hasardeux d'essayer d'atteindre les générations quatre et cinq en conservant ce niveau de pureté. Il en ressort que le choix du point focal peut avoir plus d'influence que prévu étant donné qu'il s'avère très difficile de se débarrasser d'éventuelles impuretés, aussi minimales soient-elles. Sa post-fonctionnalisation est également très risquée. Le résultat obtenu par MALDI-TOF laisse penser qu'un cœur avec des liens Si-C (voir figure 54 au chapitre 3) pour contourner la fragilité des esters du trimésyle serait souhaitable comme pour les cavités rigides.

Ensuite, les diverses stratégies de réticulation qui ont échoué, même dans un milieu concentré, nous amènent à faire quelques constats. Premièrement, le groupement réticulant lié aux termini devrait offrir un minimum d'encombrement stérique pour obtenir une fonctionnalisation efficace. Il doit également être très flexible parce que, malgré la flexibilité relative des branches du PAMAM, deux termini allyles, norbornène ou cinnamoyle, auront toujours plus de difficulté qu'en solution à se rencontrer et surtout à s'aligner l'un sur l'autre pour qu'il y ait réaction. Ensuite, la réaction de réticulation ne devrait pas faire intervenir de métaux ou même d'espèces organométalliques. La complexation entre les amides (figure 72) est souvent plus rapide que la réaction désirée. Les tests en photodimérisation sont, quant à eux, trop restreints pour être définitivement mis de côté. Il est fort possible qu'un groupement plus flexible, ou tout simplement différent, aurait conduit à une réticulation. Dans cet ordre d'idées, une stratégie impliquant deux « couches » de liaisons thiol-ène comme celle de Lee *et al.*⁸⁷ serait la prochaine stratégie à essayer. Toutefois, avant d'en arriver là, il faudra régler le plus gros problème que nous ayons rencontré : obtenir un dendrimère à six branches avec un bon nombre de termini. Outre les difficultés à caractériser ces molécules (**82**, **98**, **99** et **108**), il est possible d'analyser les structures pour découvrir si l'encombrement a joué un rôle important ou non. Par simple calcul, le PAMAM classique a trois fois moins de groupements terminaux pour une génération donnée puisque l'éthylènediamine doit être considérée comme un cœur à

deux points dans ce cas-ci (ref explicative G0 vs G1). La figure 85 place côte-à-côte un dendrimère PAMAM classique de génération trois et un de nos dendrimères à six branches (**98**) accompagnés de leur optimisation géométrique. Il est clair que malgré un cœur plus étendu et la chaîne propyl du point focal, les dendrimères à six branches sont beaucoup plus encombrés autour du cœur. Par conséquent, il est permis de supposer que ces dendrimères n'aient jamais existé, ou alors qu'il leur manquait une ou deux branches. Ce mélange d'espèces pourrait expliquer, en partie, les difficultés en caractérisation. Un PAMAM-G3 à trois branches et un G2 à trois branches ont le même nombre de termini (24), mais le premier devrait avoir moins d'encombrement près de son centre (figure 85). Ce dégagement n'apparaît cependant pas suffisant comme on l'a constaté lors des tentatives de synthèses. L'optimisation géométrique du dendrimère **98** montre des branches bien dégagées, mais, comme il en a été discuté au chapitre deux, cette technique d'estimation comporte de sérieuses limites. Puisqu'il est reconnu que les dendrimères présentent différentes parties de leur architecture à l'extérieur en fonction du solvant dans lequel ils se trouvent, il serait hasardeux de tirer une conclusion sur l'encombrement à la périphérie des dendrimères visés.

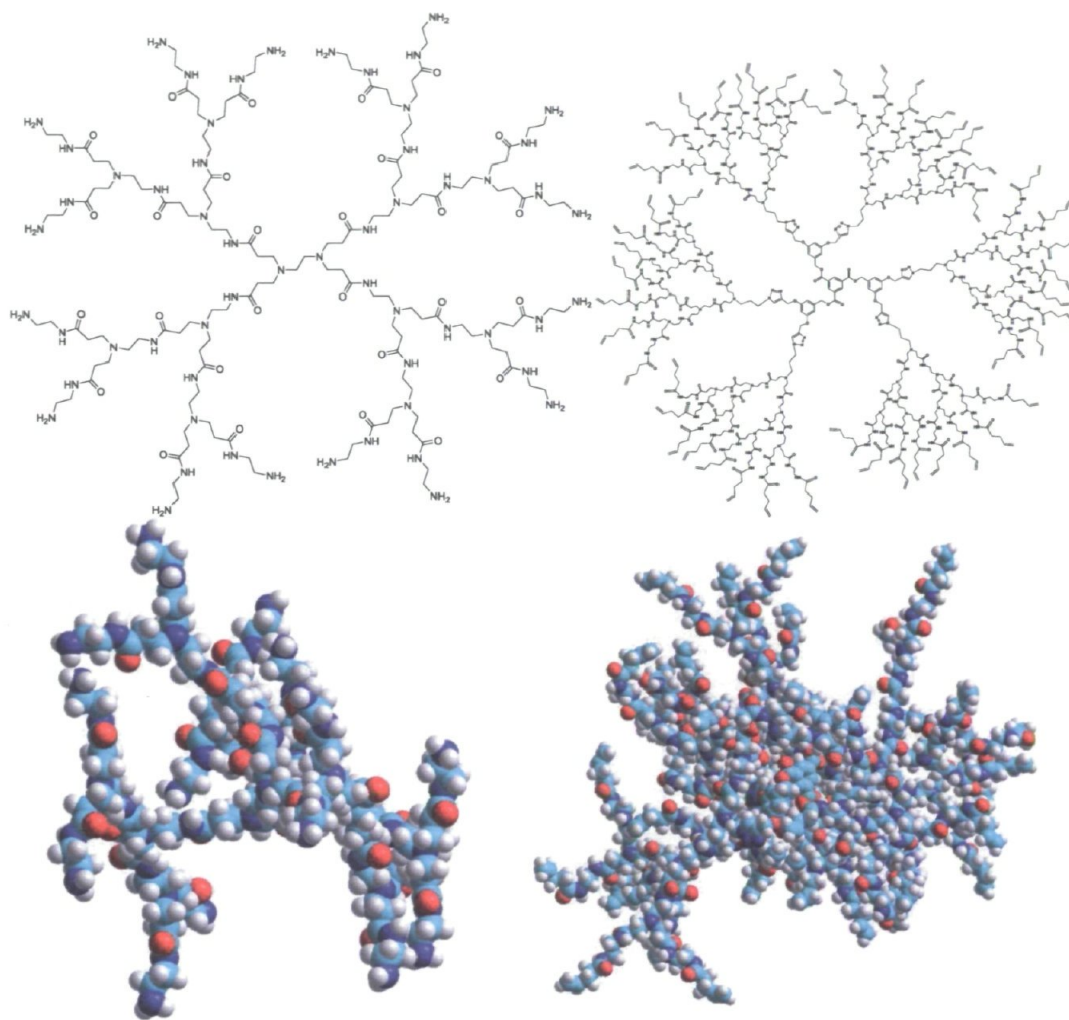


figure 85. Optimisation géométrique des dendrimères NH_2 -PAMAM-G3 (gauche) et 4-pentènoïque-PAMAM-G3-6B (**98**, droite).

L'autre volet des synthèses qui a posé problème est évidemment la fonctionnalisation avec les norbornènes. L'encombrement stérique causé par cette unité bicyclique pourrait difficilement avoir été la cause principale de ces échecs parce que des termini bien plus volumineux ont été installés en périphérie de PAMAM avec succès^{43,206,207}. Avec du recul, il serait fort intéressant de réaliser le schéma de la figure 86 qui mène à un anhydride de norbornène. Selon les travaux de Grindley *et al.*²⁰⁸ portant sur la faisabilité de produire un dendrimère entièrement par ouverture d'anhydride, il est essentiel de limiter l'encombrement stérique sur le carbone directement adjacent au carbonyle. C'est pourquoi l'ajout d'une chaîne aliphatique est proposé. Cette synthèse ne sera pas mise de l'avant d'ici à ce que les interactions entre le catalyseur de Grubb et le PAMAM soient connues pour être en mesure d'avoir des conditions réactionnelles mieux

ajustées. En faisant un parallèle avec la cycloaddition « clic », il faudrait peut-être mettre plusieurs équivalents de catalyseur pour que la réaction d'ouverture de cycle avec le norbornène ou de métathèse croisée avec les allyles donnent le résultat escompté. Différents catalyseurs ont certainement différentes interactions avec le PAMAM et des tests systématiques pourraient déboucher sur de nouveaux outils synthétiques fort utiles. Il ne faut pas passer sous silence le fait que ces deux avenues seraient extrêmement onéreuses.

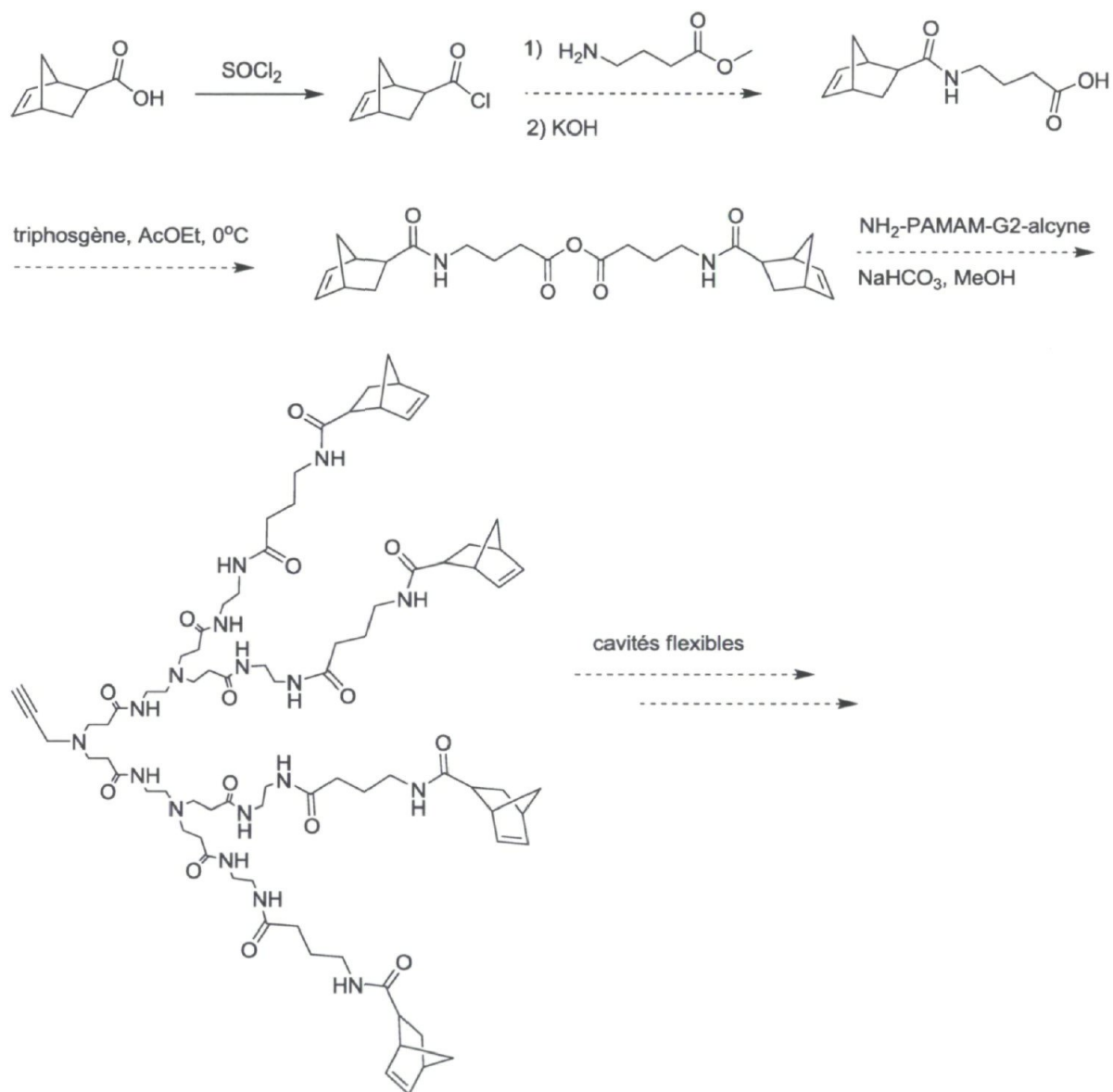


figure 86. Synthèse d'un anhydride de norbornène pour fonctionnaliser un dendron PAMAM.

Avant même d'en arriver aux cavités flexibles, il serait très intéressant d'étudier la capacité de nos dendrimères PAMAM à accueillir de petites molécules entre leurs

branches. Une quantité considérable d'articles^{20,102,117,209-221} et de livres²²²⁻²²⁶ traitent de ce sujet. Il y a, sur papier du moins, plusieurs avantages à livrer des médicaments dans l'organisme par l'intermédiaire d'un dendrimère. Plusieurs analytes d'intérêt biologique montrent une activité intéressante *in vitro*, mais leur biodisponibilité est quasi nulle étant donné un manque de solubilité²²⁷, une toxicité non spécifique trop forte²²⁸ ou une trop grande fragilité face aux défenses métaboliques. Les camoufler à l'intérieur d'un dendrimère pourrait alors contourner ces problèmes. Ensuite, il serait souhaitable que certaines molécules atteignent leur cible cellulaire de manière plus lente et continue qu'une injection intraveineuse ou qu'un comprimé oral ne le permet. Il existe tout un pan de recherche consacré à perfectionner des implants sous-cutanés pour y arriver et un effet similaire est envisageable avec les dendrimères. Les interactions faibles et l'encombrement stérique entre le dendrimère et le médicament retardent sa diffusion jusqu'à sa cible. La figure 87 résume ces avantages.

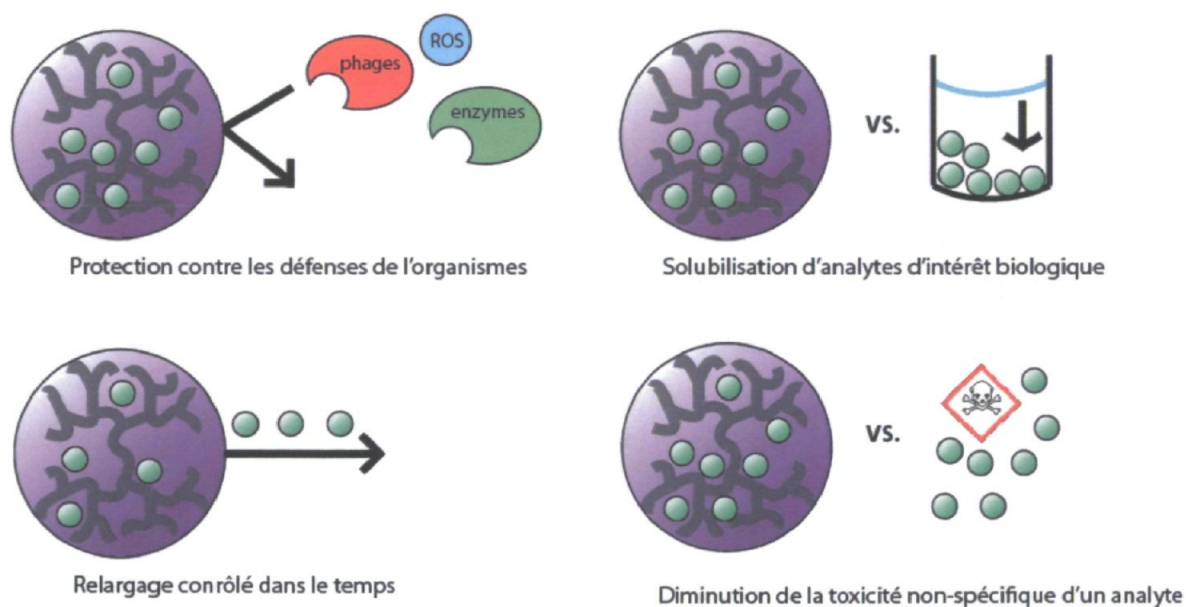


figure 87. Avantages de la chimie "hôte-invité" avec les dendrimères

Le contrôle précis de ce relargage est forcément en lien direct avec la nature de l'analyte en question et l'architecture du dendrimère. Des études cas par cas sont donc nécessaires. Inversement, il est possible d'utiliser de tels systèmes pour étudier diverses propriétés d'un dendrimère.²⁰⁹ En le chargeant de molécules fluorescentes, il est possible d'avoir une idée, bien que seulement qualitative et relative, du réel volume libre entre ses

branches. La cinétique de fluorescence peut renseigner sur l'importance relative de l'encombrement stérique. Si le fluorophore choisi s'auto-éteint, plus vite il sortira du dendrimère, plus vite le signal de fluorescence augmentera. En conservant tous les autres paramètres constants, on peut alors faire varier les termini pour en évaluer la taille effective. La figure 88 met en image cette expérience qui mettrait en lumière les différences entre les architectures : plus ou moins de branches, hautes ou basses générations, petits ou gros termini.

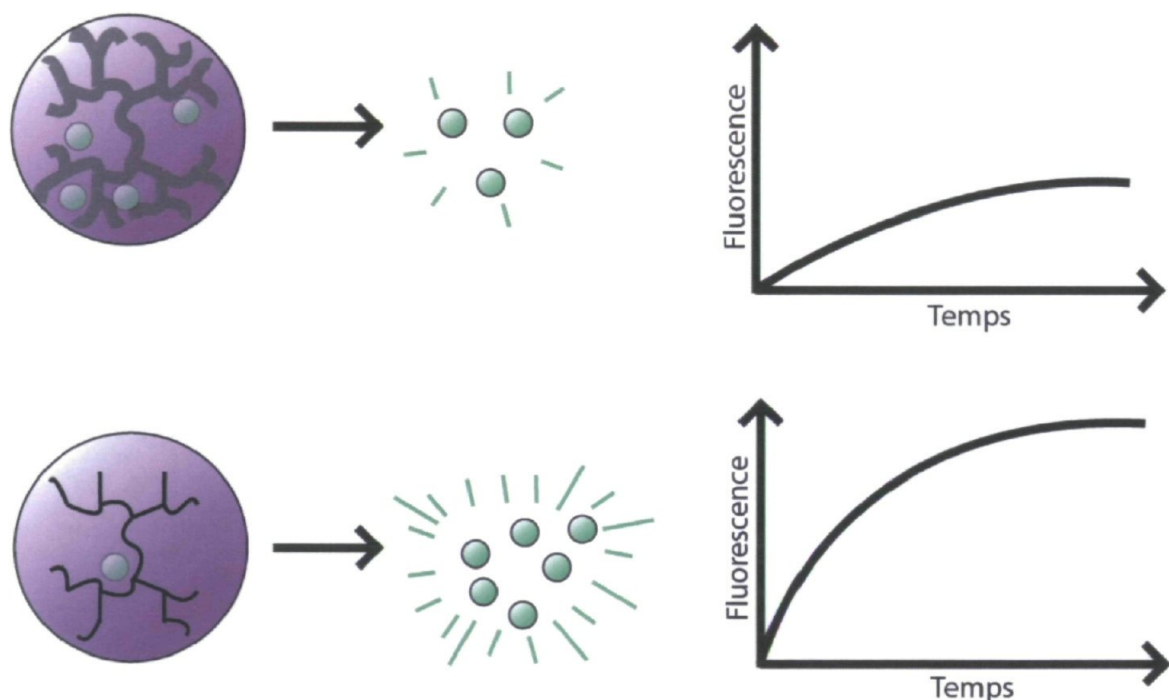


figure 88. Cinétique de fluorescence pour connaître la force effective de l'encombrement stérique d'une architecture dendritique.

Le dernier aspect traité par cette section concerne la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen dite « clic », et plus particulièrement, de ses limitations avec le PAMAM. Le résultat que nous avons obtenu et qui s'éloigne le plus des travaux antérieurs¹⁵⁵ est certainement le besoin d'une quantité stoechiométrique de cuivre. Les deux différences clé entre nos dendrimères et ceux du groupe de Jae Wook Lee, sont le choix du solvant et la nature des termini. Comme expliqué à la section des synthèses, peu d'options s'offrent à nous du côté des solvants. Un dendron PAMAM de génération deux ou trois a plusieurs sites où le cuivre peut se loger. Le fait qu'un seul équivalent de cuivre par couplage suffise à « remplir » le dendron pour qu'il y ait assez de cuivre pour effectuer la

cycloaddition est difficile à expliquer. Nous avons remarqué, lors des purifications par Sephadex LH-20, une légère séparation d'un même dendron en fonction de son chargement en cuivre. Un gradient s'installait à coup sûr et les dendrons les plus chargés en cuivre (bleu foncé) sortaient avant ceux qui l'étaient moins (jaune tirant sur le vert pâle). Cette coloration aurait pu simplement provenir d'une diminution de concentration allant dans le sens logique d'un front d'éluion normal, mais des bandes distinctes ont été observées. La figure 89 illustre comment un ion cuivre écarte peut-être les deux branches qui le complexe et, par le fait même, ferme les autres sites. Bien entendu, il s'agit là d'explications fondées sur des observations bien empiriques et qualitatives. Une autre hypothèse avancée par Hein *et al.*¹⁴⁰ est que les cœurs possédant des fonctions alcyne agissent comme des ligands « pince » sur le cuivre et s'en trouvent ainsi désactivés. Les problèmes de caractérisation et toxicologiques engendrés par cet excès de catalyseur nous ont d'ailleurs amenés vers le projet du PEOT présenté au chapitre six. Malgré les dire de certains spécialistes du domaine¹⁴⁰, l'encombrement stérique semble être un facteur crucial dans la cycloaddition et le manque de réactivité dont ont souffert les dendrimères à six branches a servi de pierre angulaire dans le projet des PAMAM à trois faces du chapitre cinq.

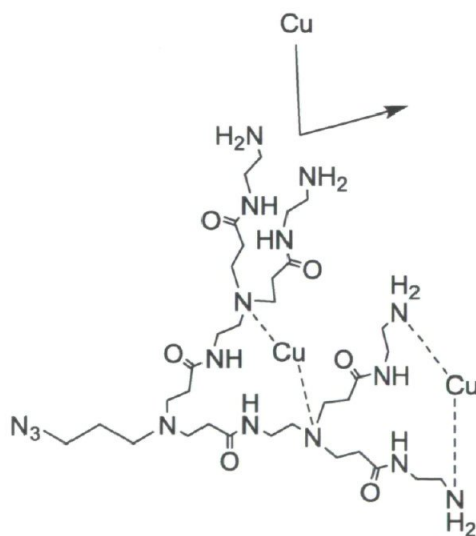


figure 89. Exemple de fermeture de site pour la complexation des ions cuivre dans un dendron PAMAM

Il est nécessaire de mentionner les travaux de Valerio *et al.* qui ont trouvé des conditions de réductions plus propres pour les dendrons PPI.²²⁹ L'utilisation du diméthylsulfure de bore semble en être la clé.

4.6 Conclusion

Devant le grand nombre d'essais infructueux lors des synthèses, une récapitulation des principales connaissances acquises et des points qui ont eu du succès est importante. En revenant au tout début, il faut se souvenir que la synthèse de dendrons PPI est très difficile et mène presque inévitablement à des sous-produits indésirables⁵. Celle du PAMAM est plus facile, mais elle apporte aussi son lot de difficultés. Elles ont été surmontées en appliquant des conditions plus strictes lors des purifications. La réaction d'estérification ne s'est pas avérée assez efficace pour former un dendrimère, tandis que la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre a semblé être confinée aux dendrimères à trois branches. L'impossibilité de caractériser pleinement les dendrimères à six branches a mis un sérieux frein au projet des cavités flexibles.

Plusieurs méthodes pour fonctionnaliser efficacement des dendrons et des dendrimères PAMAM ont été étudiées. La seule qui a répondu aux exigences synthétiques est l'ouverture d'anhydride. Elle a pu être adaptée pour lier divers synthons aux dendrons qui ont ensuite été testés en réticulation. Aucun n'a fonctionné et la trop grande affinité du PAMAM envers toutes les espèces métalliques est soupçonnée d'en être la principale responsable. Un meilleur alignement entre les terminaux pour qu'ils puissent réagir aurait aussi probablement aidé les réactions de réticulation.

4.7 Partie expérimentale

4.7.1 Synthèses

Protocole général pour l'addition de Michael sur un dendron PAMAM :

L'acrylate de méthyle est dissout dans le méthanol et la solution est amenée à 0°C. Avec un pousse-seringue ou une ampoule à addition, l'amine primaire (dissoute dans du méthanol) est ajoutée goutte-à-goutte sur 2h. La réaction est agitée à 0°C 1h et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour une nuit (16h). La solution est évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif en s'assurant que la température ne dépasse pas 40°C. Du méthanol est ajouté, puis évaporé à nouveau. Cette opération est répétée trois fois. L'huile restante est finalement séchée sur une rampe à vide au moins 24h. Ce séchage peut se faire en trempant le ballon réactionnel dans un bain d'eau oscillant entre 40 et 50°C. Un spectre RMN ¹H est

enregistré pour vérifier qu'il n'y ait plus de pics vers 6 ppm, signe d'acrylate de méthyle libre présent dans le mélange. Il est également possible de détecter sa présence grâce à son odeur très forte et nauséabonde qui rappelle celle de l'ail brûlé. Il ne faut pas oublier la grande toxicité de l'acrylate de méthyle : sa manipulation en laboratoire doit être rapide, minimale et toujours sous la hotte. Toute la vaisselle doit être immédiatement lavée avec du méthanol en abondance. Les rebus contenant de l'acrylate de méthyle doivent être jetés dans un bidon dédié et non dans les bidons de récupération communs. Ce bidon doit être gardé dans une armoire ventilée en tout temps. L'évaporateur rotatif doit être purgé avec du méthanol quatre à six fois pour éliminer toute vapeur restante. Le port d'un masque à cartouche est conseillé.

Protocole général pour l'amidation sur un dendron PAMAM :

L'éthylènediamine est dissout dans le méthanol et la solution est amenée à 0°C. Avec un pousse-seringue ou une ampoule à addition, le dendron en croissance (dissout dans du méthanol) est ajouté sur 2h. La réaction est agitée à 0°C 1h et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour une semaine (96h). La solution est évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif en s'assurant que la température ne dépasse pas 40°C. Un azéotrope toluène/méthanol (9 : 1) est ensuite ajouté au produit. Typiquement 100 mL de ce mélange est nécessaire pour 5g de dendron. Une dissolution totale du dendron est essentielle. Il est possible d'ajouter un peu plus de méthanol si le PAMAM ne finit pas par se solubiliser, mais la qualité du séchage en souffre puisque la proportion 9 : 1 n'est pas respectée et l'éthylènediamine aura plus de difficulté à s'évaporer. Cette nouvelle solution est aussi évaporée à 40°C. L'opération est répétée trois fois. Le dendron est ensuite dissout dans du méthanol pur et évaporé deux autres fois pour éliminer le toluène. L'huile résultante est ensuite séchée sur la rampe à vide dans un bain d'eau oscillant entre 40 et 50°C. Si nécessaire, le ballon est retourné aux heures pour étendre l'huile sur une plus grande surface. Le processus de séchage, de l'azéotrope toluène/méthanol jusqu'à la rampe à vide, est repris trois ou quatre fois jusqu'à ce que le pic d'éthylènediamine libre à 2,69 ppm en RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) disparaisse complètement. Des précautions doivent être prises pour minimiser l'exposition du PAMAM à l'air libre. Si des flocons blancs apparaissent, il faut dissoudre le dendron dans un minimum de méthanol froid et filtrer sur Büchner.

Protocole général pour l'ouverture d'anhydride sur un dendron PAMAM :

Le dendron NH₂-PAMAM-Gn-propyl-R (R = -OH ou -N₃) est d'abord dissout dans un minimum de méthanol (typiquement 5 mL pour 1 g de dendron). Le NaHCO₃ est ajouté et le mélange est agité 5 minutes. L'anhydride est ensuite ajouté. La réaction est agitée durant 4 jours (96 h) à température ambiante. Elle est filtrée sur Büchner pour retirer la majeure partie du NaHCO₃. Le filtrat est concentré sur évaporateur rotatif avant d'être passé sur Sephadex LH-20. Attention, si la réaction est faite avec BOC₂O, il y a un fort dégagement de CO₂ dû à la décomposition rapide du groupe partant en carbocation.

Synthèse de PAMAM-G0,5-propyl-OH (61) :

En suivant la procédure pour l'addition de Michael décrite plus haut, le 1-amino-3-propanol (2,00 g; 0,98 mL; 26,70 mmol; 1 équ.) a été utilisé avec l'acrylate de méthyle (13,754 g; 14,38 mL; 160,20 mmol; 6 équ.). 10 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre chaque produit. Le rendement est quantitatif (6,60 g; 26,70 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 3,68 (s, 6H); 2,78 (t, 4H, *J* = 6,8 Hz); 2,62 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz); 2,50 (t, 4H, *J* = 7,4 Hz); 1,69 (q, 2H, *J* = 5,7 Hz).

Synthèse de PAMAM-G1-propyl-OH (62):

En suivant la procédure pour l'amidation décrite plus haut, le PAMAM-G0,5-propyl-OH (3,30 g; 13.35 mmol; 1 équ.) a été utilisé avec l'éthylènediamine (48,14 g; 53 mL; 801 mmol; 60 équ.). 15 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre chaque produit. Le rendement est quantitatif (4.050 g; 13.35 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 3,59 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz); 3,25 (t, 4H, *J* = 5,8 Hz); 2,73 (m, 8H); 2,56 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz); 2,37 (t, 4H, *J* = 7,0 Hz); 1,67 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz).

Synthèse de PAMAM-G1,5-propyl-OH (62-b):

En suivant la procédure pour l'addition de Michael décrite plus haut, le PAMAM-G1-propyl-OH (4.050 g; 13.35 mmol, 1 équ.) a été utilisé avec l'acrylate de méthyle (13,754 g; 14,38 mL; 160,20 mmol; 12 équ.). 10 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre chaque produit. Le rendement est quantitatif (8,647 g, 13.35 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : 3,68 (s, 12H); 3,29 (t, 4H, *J* = 5,8 Hz); 2,79 (t, 4H, *J* = 6,8 Hz); 2,75 (t, 8H, *J* = 6,3 Hz); 2,64 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz); 2,54 (t, 4H, *J* = 5,8 Hz); 2,43 (t, 8H, *J* = 6,3 Hz); 2,40 (t,

4H, $J = 6,8$ Hz); 1,69 (q, 2H, $J = 5,3$ Hz).

Synthèse de PAMAM-G2-propyl-OH (63):

En suivant la procédure pour l'amidation décrite plus haut, le PAMAM-G1,5-propyl-OH (8,00 g; 12,35 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec l'éthylènediamine (72,00 g; 80 mL; 1198,00 mmol; 60 éq.). 20 mL et 60 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre l'éthylènediamine et le dendron respectivement. Le rendement est quantitatif (9,39 g; 12,35 mmol). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : voir image plus bas

Synthèse de PAMAM-G2,5-propyl-OH (63-b):

En suivant la procédure pour l'addition de Michael décrite plus haut, le PAMAM-G2-propyl-OH (3,00 g; 3,95 mmol, 1 éq.) a été utilisé avec l'acrylate de méthyle (8,151 g; 8,52 mL; 94,74 mmol; 24 éq.). 30 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre chaque produit. Le rendement est quantitatif (5,719 g; 3,95 mmol). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : voir image plus bas

Synthèse de PAMAM-G3-propyl-OH (64):

En suivant la procédure pour l'amidation décrite plus haut, le PAMAM-G2,5-propyl-OH (8,00 g; 5,52 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec l'éthylènediamine (180 g; 200 mL; 2,99 mol; 542,36 éq.). 40 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre chaque produit. Le rendement est quantitatif (9,239 g; 5,52 mmol). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : voir image plus bas

Synthèse de BOC-NH-PAMAM-G3-propyl-OH (66):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G3-propyl-OH (3,00 g; 1,79 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO_3 (3,61 g; 42,96 mmol; 24 éq.) et BOC_2O (3,52 g; 16,14 mmol; 9 éq.). 15 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est de 93 % (4,10 g; 1,66 mmol). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : voir image plus bas

Synthèse de PAMAM-Gn-propyl-N₃ (n = 1,2,3):

En suivant les procédures pour l'addition de Michael et l'amidation décrites plus haut, le 1-azido-3-propylamine a été utilisé comme point focal. Mise à part les pertes dues à la

formation de triazoline lors des demi-génération, le rendement et la caractérisation sont identiques aux résultats obtenus par l'équipe de Jea Lee Wook.^{154,155,157,160,161}

Synthèse de BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ (81) :

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G2-propyl-N₃ (1,00 g; 1,27 mmol, 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO₃ (1,28 g; 15,23 mmol; 12 éq.) et BOC₂O (2,21 g; 10,13 mmol, 8 éq.). 10 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est de 89 % (0,887 g; 1,13 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 3,30 (br s), 3,24 (m), 3,13 (m), 2,77 (m), 2,58 (br t), 2,36 (br t), 1,72 (qt, *J* = 6,5 Hz), 1,42 (br s). ¹³C RMN: 173,90; 173,61; 157,18; 78,88; 52,21; 50,15; 49,92; 49,68; 47,97; 39,85; 39,31; 37,44; 33,51; 27,77. IR (ATR): 1250, 1424, 1551, 1587, 2155, 2864, 2899, 2959, 3329 (broadband) v cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): calc. pour C₅₃H₁₀₀N₁₆O₁₄: 1184,76; trouvé: 593,8994 (m/z = M/2⁺ + H⁺).

Synthèse de BOC-NH-PAMAM-G3-propyl-N₃ (81-b):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G3-propyl-N₃ (0,50 g; 0,30 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO₃ (1,18 g; 4,71 mmol; 16 éq.) et BOC₂O (1,54 g; 7,17 mmol; 24 éq.). 5 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est de 95 % (0,71 g; 0,28 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas HRMS (ESI⁺): calc. pour C₁₁₃H₂₁₂N₃₂O₃₀: 2499,0888; trouvé: 1250,3033 (m/z = M/2⁺ + H⁺).

Synthèse de BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-cœur 3 points A (83):

Le BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ (0,500 g; 0,42 mmol; 4 éq.) est d'abord dissout dans un mélange THF/MeOH (1 : 1, v/v, 2 mL chacun). Si le dendron précipite, on ajoute du MeOH jusqu'à ce qu'il retourne en solution. Le CuSO₄•5H₂O (0,039 g; 0,157 mmol; 1,5 éq.) et le Na-*L*-Asc. (0,062 g; 0,315 mmol; 3 éq.) sont ensuite ajoutés avec quelques gouttes d'eau. Finalement le cœur alcyne 3 points A (0,058 g; 0,105 mmol; 1 éq.) est ajouté et la réaction est agitée à température ambiante pour 72h. Le mélange est ensuite évaporé à sec, puis dissout dans du MeOH pour être finalement passé sur Sephadex LH-20. Le rendement est quantitatif (0,427 g; 0,105 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. IR (ATR): 1170, 1248, 1366, 1454, 1530, 1653, 1695, 2934, 2976, 3068, 3302 (broadband)

ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calc. pour $\text{C}_{192}\text{H}_{318}\text{N}_{48}\text{O}_{48}$: 4066,8721; trouvé: 1373,8802 ($m/z = M/3^+ + \text{NH}_4^+$).

Synthèse de NH₂-PAMAM-G2-propyl-cœur 3 points A (83-b):

Le dendrimère BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-cœur 3 points A (0,427 g; 0,105 mmol; 1 éq.) est dissout dans un mélange TFA/DCM (1 : 1, v/v, 5 mL chacun), puis il est agité trois heures à température ambiante. La réaction est évaporée puis dissoute dans un minimum de MeOH (ca. 2 mL) avec 300 μL de Et_3N pour casser le sel de TFA aux amines. Cette solution est ensuite passée sur Sephadex LH-20. Le rendement est quantitatif (0,300 g; 0,105 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. HRMS (ESI⁺): calc. pour $\text{C}_{132}\text{H}_{222}\text{N}_{48}\text{O}_{24}$: 2865,4823; trouvé: 1454,3954 ($m/z = M/2^+ + \text{Na}^+$).

Synthèse de l'anhydride 4-penténoïque (90) :

En suivant la procédure de Fraser-Reid *et al.*¹⁹⁸, un rendement de 80 % a été obtenu.

Synthèse de l'anhydride cinnamoïque (92) :

En suivant la procédure de Kocz *et al.*¹⁹¹, un rendement de 97 % a été obtenu.

Synthèse de 4-penténoïque-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ (93):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G2-propyl-N₃ (0,500 g; 0,635 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO_3 (0,640 g; 7,62 mmol; 12 éq.) et (4-penténoïque)₂O (0,925 g; 5,08 mmol; 8 éq.). 5 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est quantitatif (0,707 g; 0,635 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. HRMS (ESI⁺): calc. pour $\text{C}_{53}\text{H}_{92}\text{N}_{16}\text{O}_{10}$: 1113,3988; trouvé: 1113,5934 (M).

Synthèse de Cinnamoïque-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ (94):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G2-propyl-N₃ (0,250 g; 0,318 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO_3 (0,320 g; 3,81 mmol; 12 éq.) et (cinnamoïque)₂O (0,709 g; 2,55 mmol; 8 éq.). 5 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est quantitatif (0,415 g; 0,318 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. HRMS (ESI⁺): calc. pour $\text{C}_{69}\text{H}_{92}\text{N}_{16}\text{O}_{10}$: 1305,5700; trouvé: 1305,7209 (M).

Synthèse de 4-penténoïque-NH-PAMAM-G3-propyl-N₃ (97):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G3-propyl-N₃ (0,500 g; 0,294 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO₃ (0,593 g; 7,06 mmol; 24 éq.) et (4-penténoïque)₂O (1,29 g; 7,06 mmol; 24 éq.). 5 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est de 77 % (0,530 g; 0,225 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. HRMS (ESI⁺): calc. pour C₁₁₃H₁₉₆N₃₂O₂₂: 2354,9665; trouvé: 2355.2853 (M + H⁺).

Synthèse de Cinnamoïque-NH-PAMAM-G3-propyl-N₃ (94-b):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G3-propyl-N₃ (0,500 g; 0,294 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO₃ (0,593 g; 7,06 mmol; 24 éq.) et (cinnamoïque)₂O (1,96 g; 7,06 mmol; 24 éq.). 5 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est quantitatif (0,805 g; 0,294 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. HRMS (ESI⁺): calc. pour C₁₄₅H₁₉₆N₃₂O₂₂: 2739,3089; trouvé: 1370,0543 (m/z = M/2⁺ + H⁺).

Synthèse de PAMAM-Gn-alcyne (n = 1,2,3):

En suivant la procédure de Lee *et al.*⁴⁹, un rendement de 98% a été obtenu.

Synthèse de BOC-NH-PAMAM-G2-alcyne (102):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G2-alcyne (1,00 g; 1,35 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO₃ (0,908 g; 10,81 mmol; 8 éq.) et BOC₂O (2,36 g; 10,81 mmol; 8 éq.). 10 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est quantitatif (1,54 g, 1,35 mmol). RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas. HRMS (ESI⁺): calc. pour C₅₃H₉₇N₁₃O₁₄: 1140,4160; trouvé: 1140,7428 (M).

Synthèse de BOC-NH-PAMAM-G3-alcyne (102-b):

En suivant la procédure pour l'ouverture d'anhydride décrite plus haut, PAMAM-G3-alcyne (0,50 g; 0,302 mmol; 1 éq.) a été utilisé avec le NaHCO₃ (0,407 g; 4,84 mmol; 16 éq.) et BOC₂O (1,05 g; 4,84 mmol; 16 éq.). 5 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre le dendron. Le rendement est quantitatif (0,741 g, 0,302 mmol). RMN ¹H

(CD₃OD, 400 MHz) : voir image plus bas.

Synthèse de 1,3-dibromopropoxy-5-alcool benzylique (105):

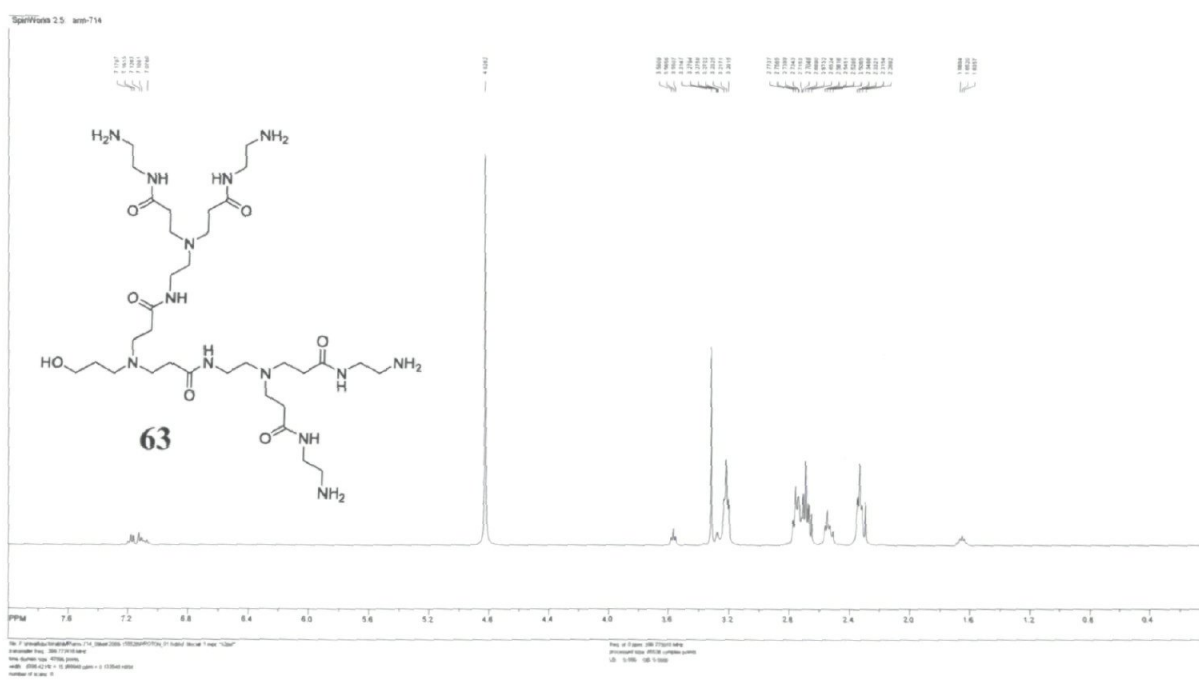
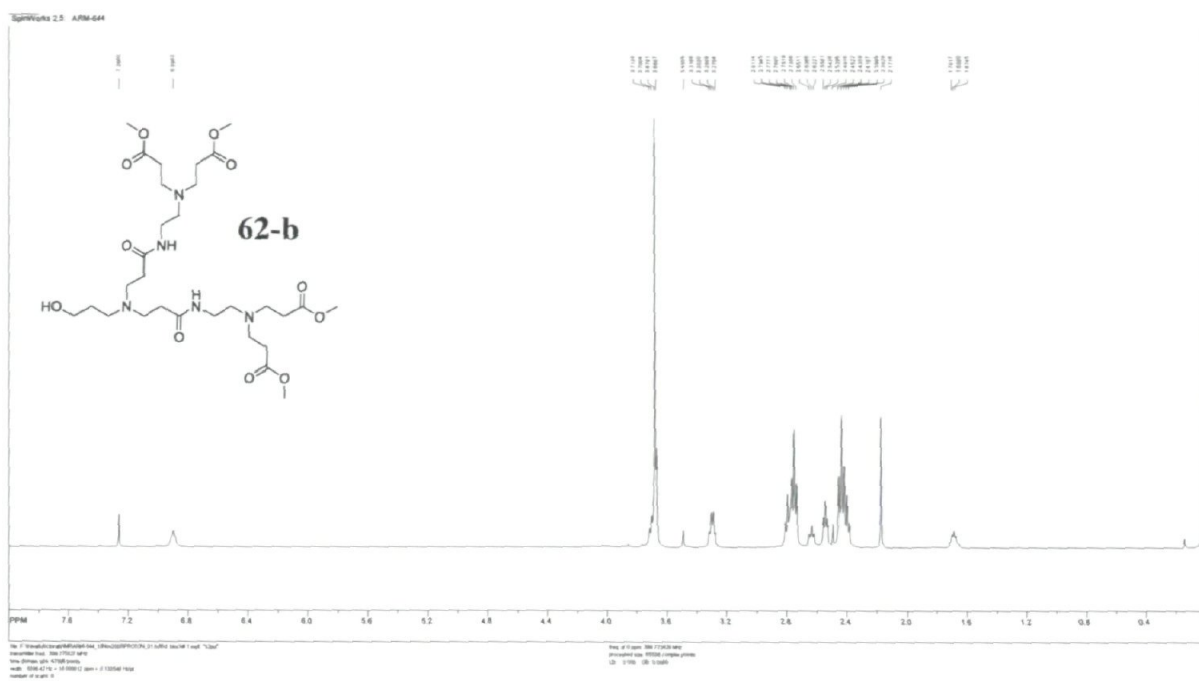
Le 3,5-dihydroxy-1-alcool benzylique (0,50 g; 3,57 mmol; 1 éq.) est dissout dans un minimum d'acétone. Le 1,3-dibromopropane (2,88 g; 1,46 mL; 14,27 mmol; 4 éq.) et le K₂CO₃ (1,97 g; 14,27 mmol; 4 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée à reflux pour une nuit (16h). Elle est ramenée à température ambiante avant d'être évaporée. S'ensuit une extraction eau/DCM et une colonne de chromatographie (20 % AcOEt / 80 % Hexanes). Le rendement est de 44 % (0,60 g; 1,57 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,54 (s, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,64 (s, 2H); 4,10 (t, 4H, *J* = 5,8 Hz); 3,60 (t, 4H, *J* = 6,3 Hz); 2,31 (q, 4H, *J* = 6,1 Hz).

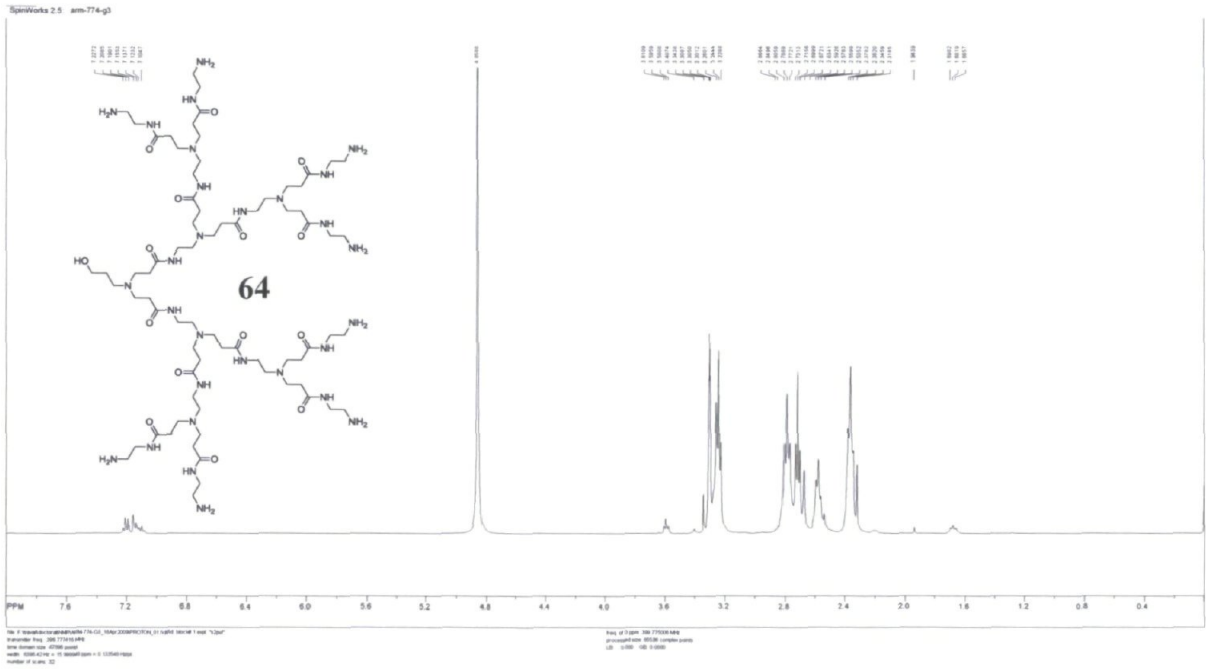
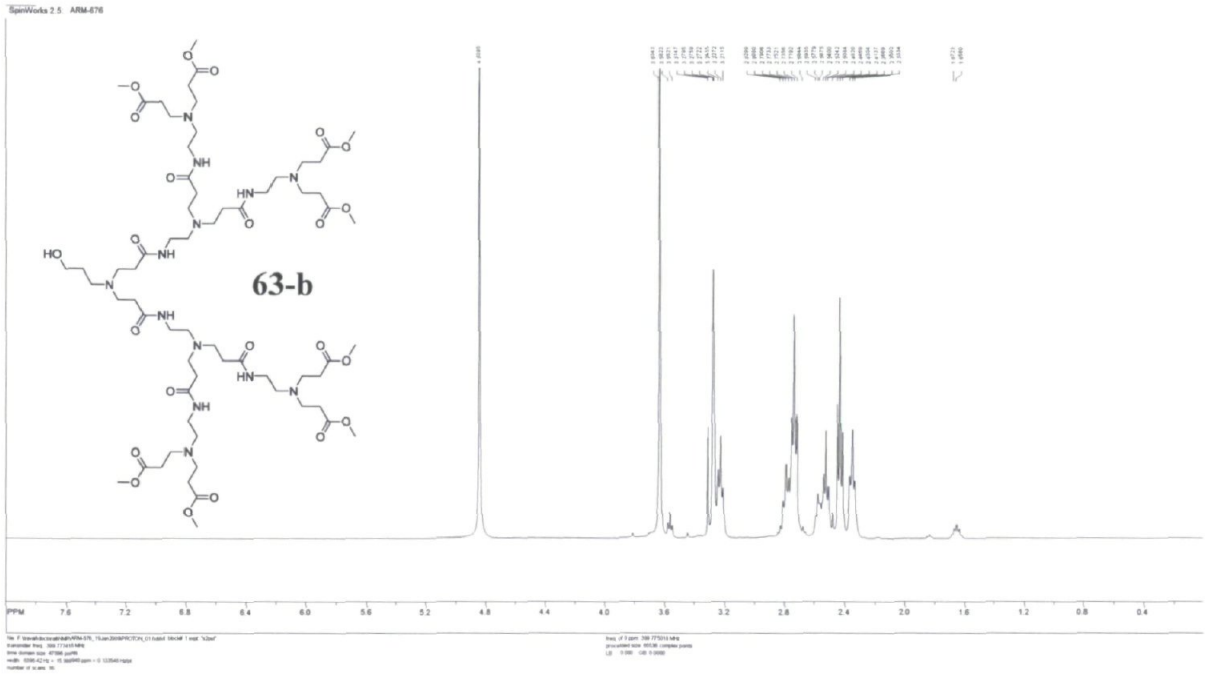
Synthèse de 1,3-diazidopropoxy-5-alcool benzylique (106):

Le 1,3-dibromopropoxy-5-alcool benzylique (**105**) (0,50 g; 1,31 mmol; 1 éq.) est dissout dans le DMF (6,5 mL). Le NaN₃ (0,340 g; 5,23 mmol; 4 éq.) et le K₂CO₃ (1,97 g; 14,27 mmol; 4 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée à 75 °C pour une nuit (16 h). Elle est ramenée à température ambiante avant d'être extraite avec eau/Et₂O. Le rendement est de 97 % (0,39 g; 1,27 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,53 (s, 2H); 6,38 (s, 1H); 4,63 (s, 2H); 4,04 (t, 4H, *J* = 5,1 Hz); 3,40 (t, 4H, *J* = 6,7 Hz); 2,04 (q, 4H, *J* = 6,9 Hz).

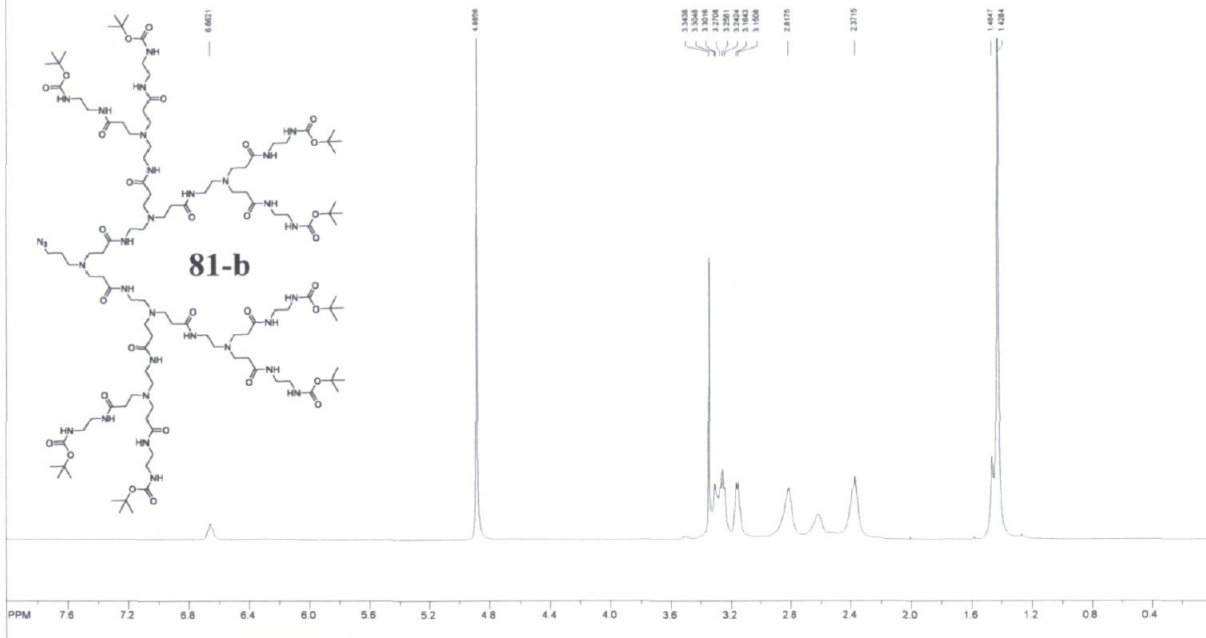
Synthèse du cœur azoture 6 points (107) :

Le 1,3-dibromopropoxy-5-alcool benzylique (**106**) (0,30 g; 0,98 mmol; 4 éq.) est dissout dans le DCM (6 mL) en condition inerte. Parallèlement, la triéthylamine (Et₃N) est dégazée durant 15 à 30 minutes. Le chlorure de trimésyle (**33**) (0,065 g; 0,25 mmol; 1 éq.) est ajouté à la solution de DCM puis, goutte-à-goutte, la triéthylamine est ajoutée (ca. 170 μL, 5 éq.). La réaction est alors agitée à reflux (ca. 60 °C) durant une nuit. Une extraction avec eau/DCM suivie d'une colonne de chromatographie fournit le bon produit. Le rendement est de 76 % (0,200 g; 0,19 mmol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 8,91 (s, 3H); 6,59 (s, 6H); 6,44 (s, 3H); 5,33 (s, 6H); 4,04 (t, 12H, *J* = 6,2 Hz); 3,50 (t, 12H, *J* = 6,9 Hz); 2,04 (q, 12H, *J* = 6,2 Hz). HRMS (ESI⁺): calc. pour C₄₈H₅₄N₁₈O₁₂: 1074,4169; trouvé: 1075,4200 (M + H⁺).



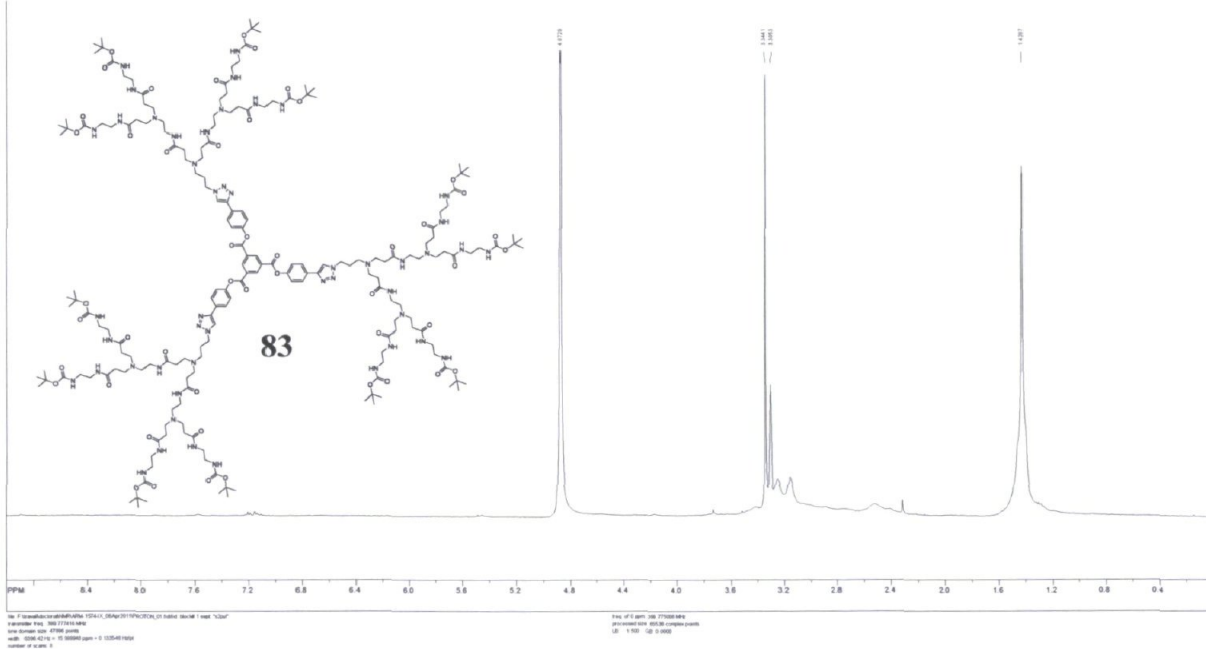


SpmWorks 2.5 ARM-1444-VIII



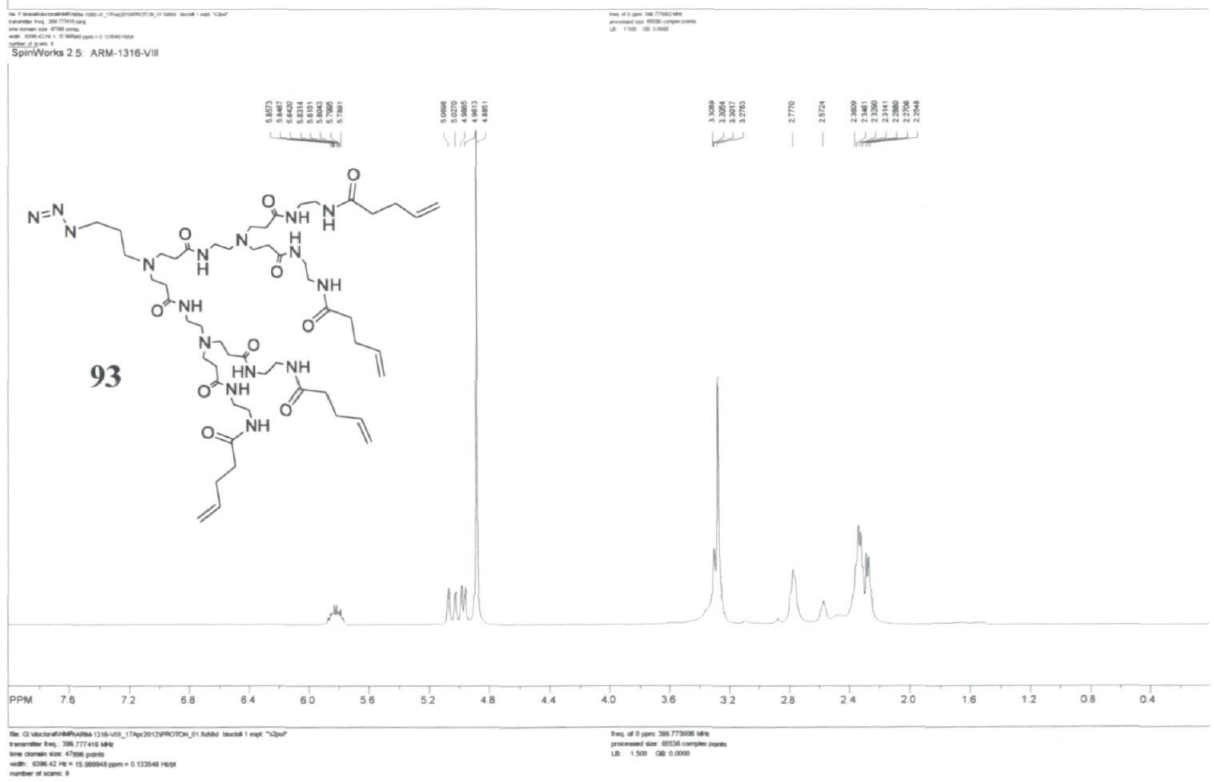
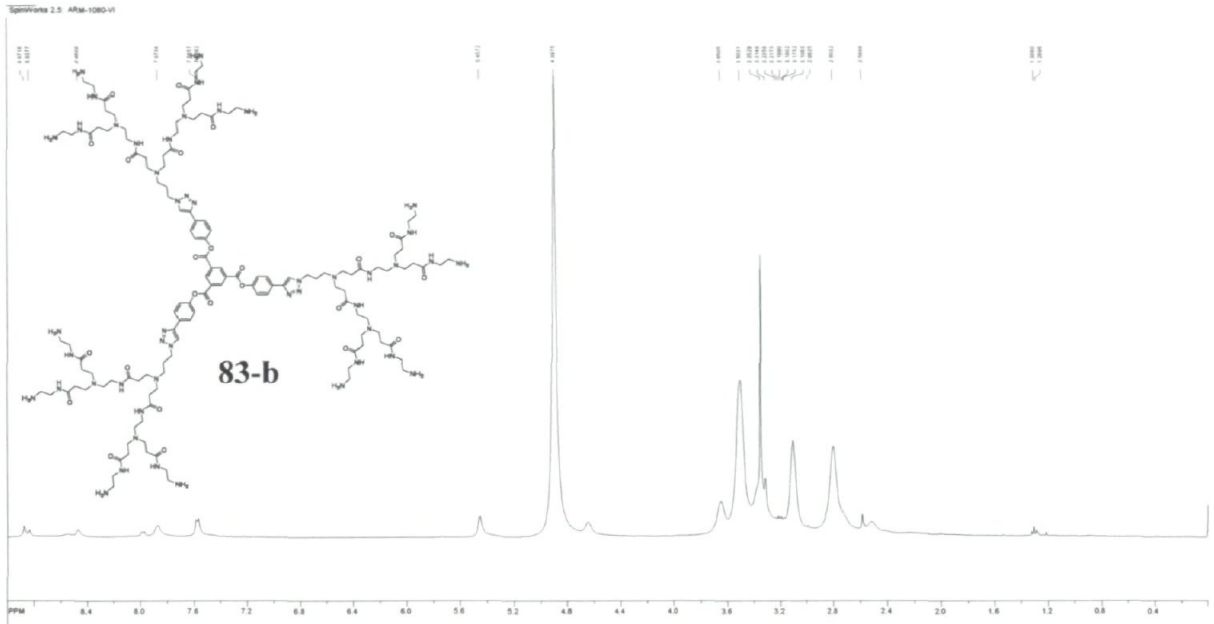
File: C:\Users\TadA\Documents\1444-VIII_11Jan2011\PROTON_01_81b.d 200911 exp1 123p1
 Acquisition File: 386.777514.ms
 File Name: 386.777514.ms
 File Size: 47936 bytes
 Date: 03/06/11 10:15:00
 Number of Scans: 8
 SpinWorks 2.5 ARM-1574-0X

File: C:\Users\TadA\Documents\1444-VIII_11Jan2011\PROTON_01_81b.d 200911 exp1 123p1
 Acquisition File: 386.777514.ms
 File Name: 386.777514.ms
 File Size: 47936 bytes
 Date: 03/06/11 10:15:00
 Number of Scans: 8
 SpinWorks 2.5 ARM-1574-0X

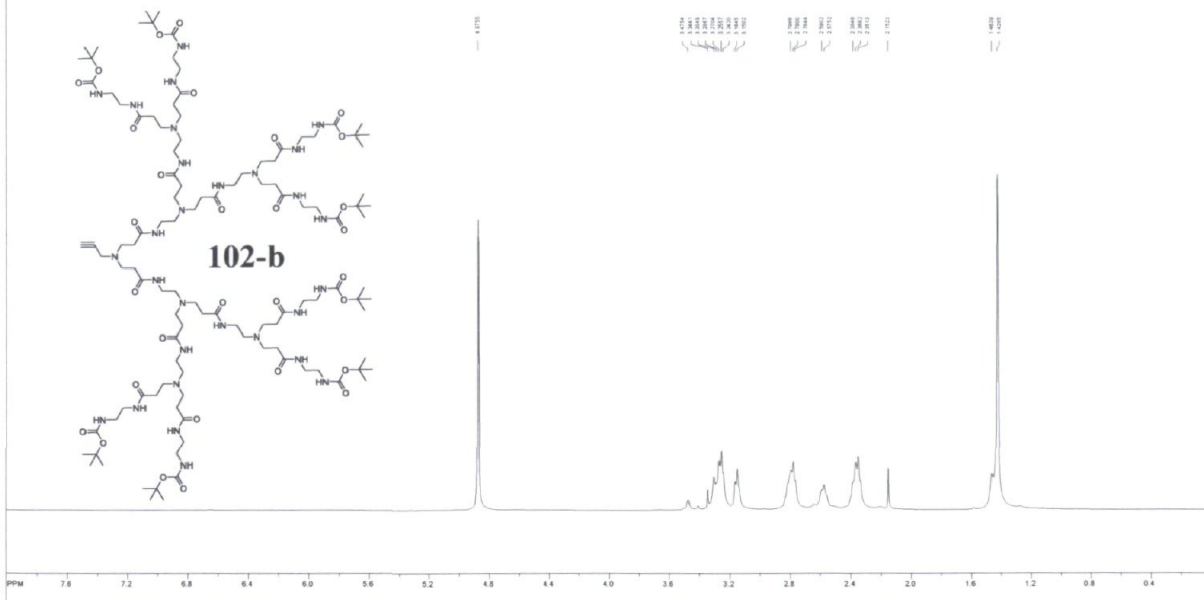


File: C:\Users\TadA\Documents\1444-VIII_11Jan2011\PROTON_01_81b.d 200911 exp1 123p1
 Acquisition File: 386.777514.ms
 File Name: 386.777514.ms
 File Size: 47936 bytes
 Date: 03/06/11 10:15:00
 Number of Scans: 8
 SpinWorks 2.5 ARM-1574-0X

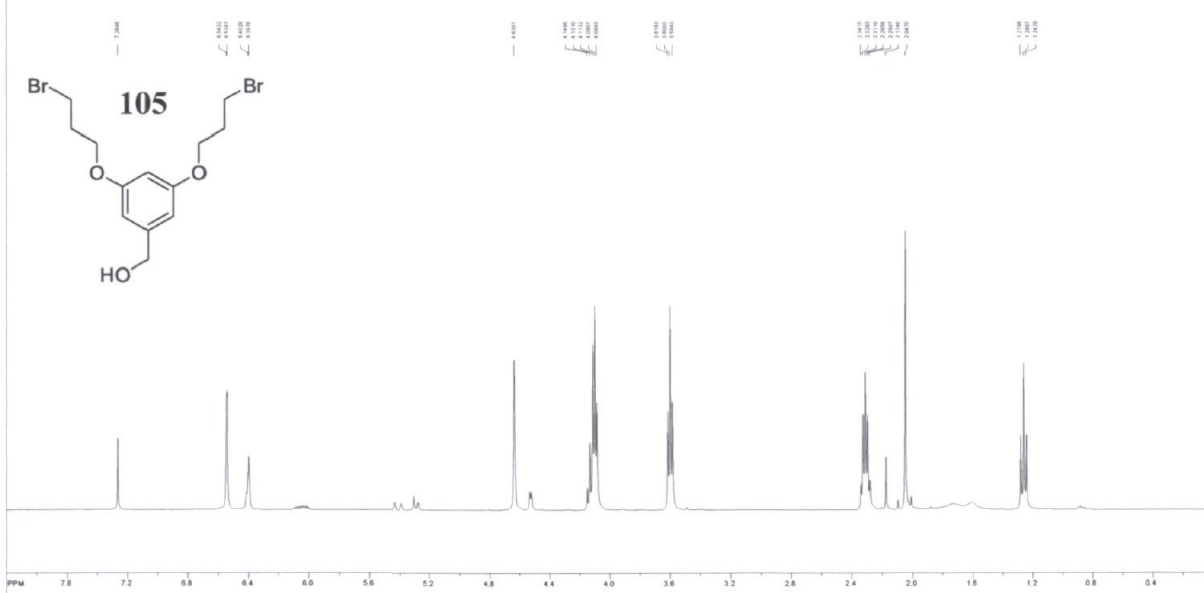
File: C:\Users\TadA\Documents\1444-VIII_11Jan2011\PROTON_01_81b.d 200911 exp1 123p1
 Acquisition File: 386.777514.ms
 File Name: 386.777514.ms
 File Size: 47936 bytes
 Date: 03/06/11 10:15:00
 Number of Scans: 8
 SpinWorks 2.5 ARM-1574-0X



SpinWorks 2.5 ARM-1650-X-BCC03PRO

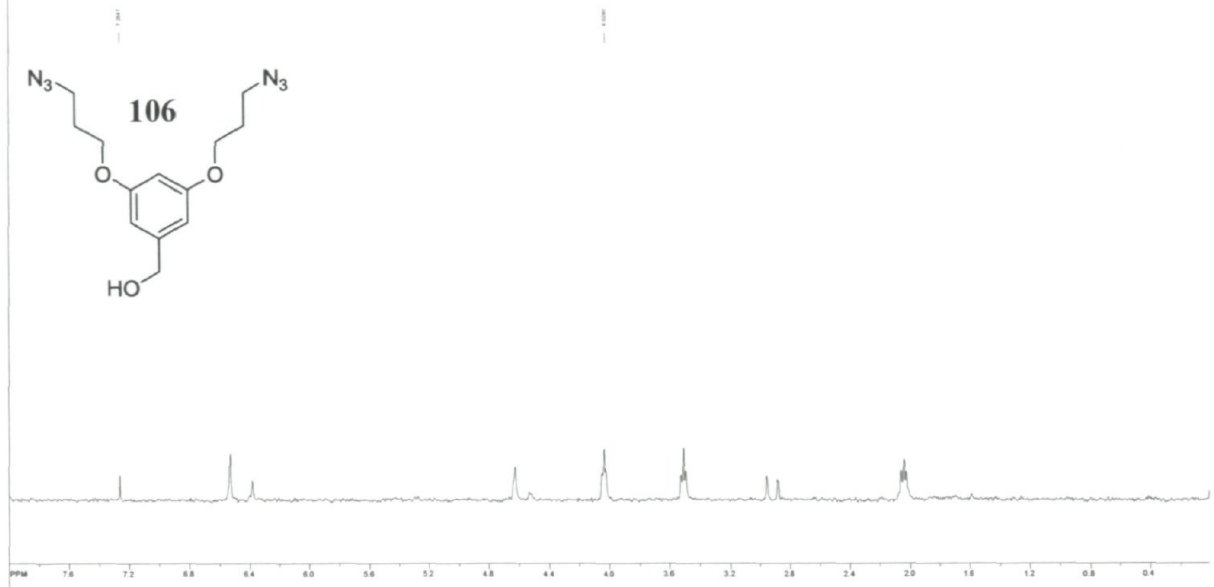


File: F:\00000001\00000001\1650-X-BCC03PRO_BIAD01010101.D1, Name: BIAD01 1 sep '12.tif
 Acquisition Date: 09/27/12 16:00
 File Name: 1650-X-BCC03PRO_BIAD01010101.D1, Name: BIAD01 1 sep '12.tif
 Date: 09/27/12 16:00
 Size: 1.00 MB
 SpinWorks 2.5 ARM-1618-DX



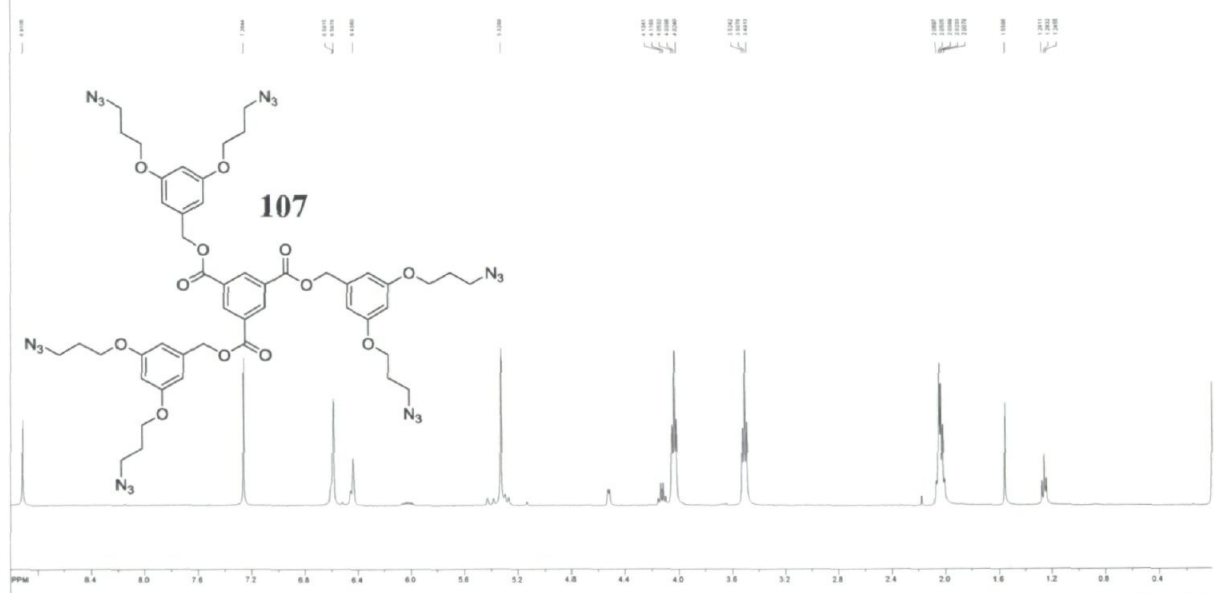
File: F:\00000001\00000001\1650-X-BCC03PRO_BIAD01010101.D1, Name: BIAD01 1 sep '12.tif
 Acquisition Date: 09/27/12 16:00
 File Name: 1650-X-BCC03PRO_BIAD01010101.D1, Name: BIAD01 1 sep '12.tif
 Date: 09/27/12 16:00
 Size: 1.00 MB
 SpinWorks 2.5 ARM-1618-DX

Spectro 2.5 AFM-1623-05-C003



OCC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OCCN=[N+]=[N-]
 106
 In F:\spectro\AFM\1623\05\AFM1623-05-C003
 Acquisition File: 1617623.f
 Date_Time: 21 Dec 2005 1:55:26
 Processing: 21 Dec 2005 2:33:33
 F2: 500.136 MHz
 Spectro 2.5 AFM-1623-05-C003

File: 1617623.f
 Date_Time: 21 Dec 2005 1:55:26
 Processing: 21 Dec 2005 2:33:33
 F2: 500.136 MHz



OCC1=CC=C(C=C1)OC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)OCCN=[N+]=[N-]
 107
 In F:\spectro\AFM\1623\05\AFM1623-05-C003
 Acquisition File: 1617623.f
 Date_Time: 21 Dec 2005 1:55:26
 Processing: 21 Dec 2005 2:33:33
 F2: 500.136 MHz
 Spectro 2.5 AFM-1623-05-C003

File: 1617623.f
 Date_Time: 21 Dec 2005 1:55:26
 Processing: 21 Dec 2005 2:33:33
 F2: 500.136 MHz

4.8 Référence

- (4) Vanhest, J. C. M.; Delnoye, D. A. P.; Baars, M. W. P. L.; Vangenderen, M. H. P.; Meijer, E. W. *Science* **1995**, *268*, 1592.
- (5) Debrabandervandenberg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1308.
- (7) Kono, K.; Ikeda, R.; Tsukamoto, K.; Yuba, E.; Kojima, C.; Harada, A. *Bioconjugate Chem.* **2012**.
- (12) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vogtle, F. *Synthesis* **1978**, 155.
- (13) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J. (Tokyo, Jpn.)* **1985**, *17*, 117.
- (16) *Dendrimers and other Dendritic Polymers*; Tomalia, D. A.; Fréchet, J. M. J., Eds.; John Wiley & Sons Ltd, 2001.
- (17) Hua, C.; Dong, C.-M.; Wei, Y. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1140.
- (20) Han, J.; Gao, C. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2.
- (23) Ohba, S.; Ito, Y. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2003**, *59*, 149.
- (24) Liu, Y.; Kim, M.; Wang, Y.; Wang, Y. A.; Peng, X. *Langmuir* **2006**, *22*, 6341.
- (25) Daniel, M.-C.; Grow, M. E.; Pan, H.; Bednarek, M.; Ghann, W. E.; Zabetakis, K.; Cornish, J. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2366.
- (28) Morgenroth, F.; Kubel, C.; Mullen, K. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1207.
- (29) Morgenroth, F.; Reuther, E.; Mullen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 631.
- (39) Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Delavaux-Nicot, B.; Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 217.
- (40) Beil, J. B.; Lemcoff, N. G.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13576.
- (42) Elmer, S. L.; Zimmerman, S. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7363.
- (43) Huang, B.; Desai, A.; Zong, H.; Tang, S.; Leroueil, P.; Baker Jr, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1411.
- (48) Lee, J. W.; Kim, B. K.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Shin, W. S.; Jin, S. H. *Macromolecules* **2006**, *39*, 2418.
- (49) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S. H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 1083.
- (50) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B. K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S. H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9193.
- (51) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S. H. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 579.
- (52) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (53) Qin, T.; Zhou, G.; Scheiber, H.; Bauer, R. E.; Baumgarten, M.; Anson, C. E.; List, E. J. W.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8292
- (54) Wiesler, U. M.; Berresheim, A. J.; Morgenroth, F.; Lieser, G.; Mullen, K. *Macromolecules* **2001**, *34*, 187.
- (55) Wiesler, U. M.; Weil, T.; Mullen, K. *Dendrimers Iii: Design, Dimension, Function* **2001**, *212*, 1.
- (56) Wu, J. S.; Gherghel, L.; Watson, M. D.; Li, J. X.; Wang, Z. H.; Simpson, C. D.; Kolb, U.; Mullen, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 7082.
- (80) Schultz, L. G.; Zhao, Y.; Zimmerman, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1962.
- (81) Wendland, M. S.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1389.

- (86) Zimmerman, S. C.; Wendland, M. S.; Rakow, N. A.; Zharov, I.; Suslick, K. S. *Nature* **2002**, *418*, 399.
- (87) Lee, J. K.; Kung, M. C.; Suh, Y. W.; Kung, H. H. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 373.
- (88) Vanhest, J. C. M.; Baars, M. W. P. L.; Elissenroman, C.; Vangenderen, M. H. P.; Meijer, E. W. *Macromolecules* **1995**, *28*, 6689.
- (89) Hahn, F. E.; Jocher, C.; Lügger, T.; Pape, T. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2341.
- (90) Jiang, Q.; Hu, X.-L.; Xu, X.-Y.; Wang, D.-Q. *Huagong Kuangwu Yu Jiagong* **2009**, *38*, 22.
- (91) Worner, C.; Mulhaupt, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1306.
- (92) McNerny, D. Q.; Kukowska-Latallo, J. F.; Mullen, D. G.; Wallace, J. M.; Desai, A. M.; Shukla, R.; Huang, B.; Banaszak Holl, M. M.; Baker, J. R. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1853.
- (93) Peng, S.-M.; Chen, Y.; Hua, C.; Dong, C.-M. *Macromolecules* **2008**, *42*, 104.
- (94) Pollock, N.; Fowler, G.; Twyman, L. J.; McArthur, S. L. *Chem. Commun.* **2007**, 2482.
- (95) Takahashi, T.; Kojima, C.; Harada, A.; Kono, K. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 1349.
- (96) Harada, A.; Kawamura, M.; Matsuo, T.; Takahashi, T.; Kono, K. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *17*, 3.
- (97) Johnson, M. A.; Iyer, J.; Hammond, P. T. *Macromolecules* **2004**, *37*, 2490.
- (98) Satoh, K.; Yoshimura, T.; Esumi, K. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *255*, 312.
- (99) Yu, H.; Nie, Y.; Dohmen, C.; Li, Y.; Wagner, E. *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 2039.
- (100) Klajnert, B.; Bryszewska, M. *Acta Biochim. Pol.* **2001**, *48*, 199.
- (101) Medina, S. H.; El-Sayed, M. E. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3141.
- (102) Tekade, R. K.; Dutta, T.; Gajbhiye, V.; Jain, N. K. *J. Microencapsulation* **2009**, *26*, 287.
- (103) Nanjwade, B. K.; Bechra, H. M.; Derkar, G. K.; Manvi, F. V.; Nanjwade, V. K. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *38*, 185.
- (104) Oliveira, J. M.; Salgado, A. J.; Sousa, N.; Mano, J. F.; Reis, R. L. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 1163.
- (105) Navath, R. S.; Menjoge, A. R.; Wang, B.; Romero, R.; Kannan, S.; Kannan, R. M. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 1544.
- (106) Menjoge, A. R.; Kannan, R. M.; Tomalia, D. A. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 171.
- (107) Jones, K.; Manono, J.; DiMaggio, S. *Resolving polydisperse nanomaterial conjugates: Creating a more efficient nanotherapeutic; Joint 66th Southwest and 62nd Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society*, **2010**
- (108) Janaszewska, A.; Maczynska, K.; Matuszko, G.; Appelhans, D.; Voit, B.; Klajnert, B.; Bryszewska, M. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 428.
- (109) Svenson, S.; Tomalia, D. A. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 2106.
- (110) Peterson, J.; Allikmaa, V.; Subbi, J.; Pehk, T.; Lopp, M. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 33.
- (111) Arseneault, M.; Dufour, P.; Levesque, I.; Morin, J. F. *Polym Chem.* **2011**, *2*, 2293.
- (112) Giles, J. R. M.; Gray, F. M.; Maccallum, J. R.; Vincent, C. A. *Polymer* **1987**, *28*, 1977.
- (113) Balzani, V.; Ceroni, P.; Gestermann, S.; Kauffmann, C.; Gorka, M.; Vogtle, F. *Chem. Commun.* **2000**, 853.
- (114) Zhang, Q.; Sha, Y. W.; Wang, J. H. *Molecules* **2010**, *15*, 2962.
- (115) Islam, M. T.; Majoros, I. J.; Baker Jr, J. R. *Journal of Chromatography B* **2005**, *822*, 21.

- (116) Gao, Q.-d.; Guo, L.-x.; Li, X.-s. *Huaxue Yanjiu* **2007**, *18*, 41.
- (117) Mei, M.; Ren, Y.; Zhou, X.; Qi, Y.; Yao, Z. *Zhonghua Shiyan Waike Zazhi* **2010**, *27*, 691.
- (118) Liu, Z.; Li, G.; Su, Z.; Wang, J.; Zhao, Y.; Chen, L.; Liu, H.; Jiang, Z.; Liu, X. *Zhongliu Fangzhi Yanjiu* **2012**, *39*, 1.
- (119) Goddard, W. A. *Handbook of nanoscience, engineering, and technology*; Taylor&Francis Group: Boca Raton FL., 2007.
- (120) Taniguchi, I.; Duan, S.; Kazama, S.; Fujioka, Y. *PMSE Prepr.* **2009**, *100*, 517.
- (121) Taniguchi, I.; Shimizu, R.; Duan, S.; Kai, T.; Kazama, S. *Polymeric membranes containing poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer for preferential CO₂ separation over H₂*, **2010**
- (122) Fadhel, B.; Hearn, M.; Chaffee, A. *Microporous Mesoporous Mater.* **2009**, *123*, 140.
- (123) Fadhel, B.; Hearn, M. T. W.; Chaffee, A. L. *CO₂ adsorption by neat vs. impregnated PAMAM dendrimers*, **2008**
- (124) Bhagiyalakshmi, M.; Park, S. D.; Cha, W. S.; Jang, H. T. *Appl. Surf. Sci.* **2010**, *256*, 6660.
- (125) Kovvali, A. S.; Sirkar, K. K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 2502.
- (126) *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003.
- (127) Grell, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4038.
- (128) *Olefin Cross-Metathesis*, Chatterjee, A. K. In *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008, p 246.
- (129) *Mechanism of Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions*, Sanford, M. S.; Love, J. A. In *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008, p 112.
- (130) Airaud, C.; Heroguez, V.; Gnanou, Y. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3015.
- (131) *Catalytic Asymmetric Olefin Metathesis*, Hoveyda, A. H. In *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008, p 128.
- (132) *Olefin Metathesis Strategies in the Synthesis of Biologically Relevant Molecules*, Love, J. A. In *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008, p 296.
- (133) *Living Ring-Opening Olefin Metathesis Polymerization*, Black, G.; Maher, D.; Risse, W. In *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008, p 2.
- (134) Meltzer, A. D.; Tirrell, D. A.; Jones, A. A.; Inglefield, P. T.; Hedstrand, D. M.; Tomalia, D. A. *Macromolecules* **1992**, *25*, 4541.
- (135) Tomalia, D. A.; Brothers, H. M.; Piehler, L. T.; Durst, H. D.; Swanson, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5081.
- (136) Tomalia, D. A.; Swanson, D. R. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **2001**, *221*, U359.
- (137) *Protection for the Amino Group*, Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: 2006, p 696.
- (138) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Biother. Radio* **2009**, *24*, 289.
- (139) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chemistry – An Asian Journal* **2011**, *6*, 2696.
- (140) Hein, C.; Liu, X.-M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.
- (141) <http://www.clickchemicals.com/CuAAC.html>.
- (142) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
- (143) Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 6713.

- (144) Franc, G.; Kakkar, A. K. *Chem.--Eur. J.* **2009**, *15*, 5630.
- (145) Franc, G.; Kakkar, A. K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1536.
- (146) Vieyres, A.; Lam, T.; Gillet, R.; Franc, G.; Castonguay, A.; Kakkar, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1875.
- (147) ten Brummelhuis, N.; Diehl, C.; Schlaad, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9946.
- (148) Nilsson, C.; Simpson, N.; Malkoch, M.; Johansson, M.; Malmstroem, E. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 1339.
- (149) Killops, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062.
- (150) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 1540.
- (151) Lutz, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- (152) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928.
- (153) Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. *Chem. Commun.* **2005**, 5775.
- (154) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2683.
- (155) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H.; Kim, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1795.
- (156) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9193.
- (157) Lee, J. W.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4988.
- (158) Lee, J. W.; Kim, B.-K.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Macromolecules* **2006**, *39*, 2418.
- (159) Lee, J. W.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4988.
- (160) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Han, S. C.; Kim, W. R.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Huh, D.-S.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Macromol. Symp.* **2007**, *249/250*, 357.
- (161) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 579.
- (162) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S.-H. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2008**, *8*, 4635.
- (163) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S.-H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 1083.
- (164) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S.-H. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2008**, *8*, 4635.
- (165) Lee, J. W.; Han, S. C.; Kim, B. K.; Lee, U. Y.; Sung, S. R.; Kang, H. S.; Kim, J. H.; Jin, S. H. *Macromol. Res.* **2009**, *17*, 499.
- (166) Lee, J. W.; Kim, B. K.; Han, S. C.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 157.
- (167) Lee, J. W.; Lee, U. Y.; Han, S. C.; Kim, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1001.
- (168) Lee, J. W.; Lee, U. Y.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S. H. *Polymer-Korea* **2009**, *33*, 67.
- (169) Han, S. C.; Yoon, J.; Oh, J.; Lee, J. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3809.
- (170) Scheiner, P.; Schomaker, J. H.; Deming, S.; Libbey, W. J.; Nowack, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 306.
- (171) Zhang, M.-X.; Huang, B.-H.; Sun, X.-Y.; Pang, D.-W. *Langmuir* **2010**, *26*, 10171.

- (172) Zhou, Q.-H.; Zheng, J.-K.; Shen, Z.; Fan, X.-H.; Chen, X.-F.; Zhou, Q.-F. *Macromolecules* **2010**, *43*, 5637.
- (173) Majoros, I. J.; Islam, M. T.; Baker, J. R. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **2004**, 228, U198.
- (174) Islam, M. T.; Majoros, I. J.; Baker, J. R. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* **2005**, 822, 21.
- (175) Tanaka, S.-I.; Miyazaki, J.; Tiwari, D. K.; Jin, T.; Inouye, Y. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 451.
- (176) Inoue, K. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 453.
- (177) Kim, R. M.; Manna, M.; Hutchins, S. M.; Griffin, P. R.; Yates, N. A.; Bernick, A. M.; Chapman, K. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 10012.
- (178) Kinberger, G. A.; Taulane, J. P.; Goodman, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5280.
- (179) Peterson, J. E., A. Allikmaa, V. Lopp, M. *Proc. Est. Acad. Sci., Chem.* **2001**, *50*, 156.
- (180) *Commentaire émis par Pr. René Roy et Dr. Yoann Châbre lors de la journée conférence du CQMF 2009.*
- (181) Ottaviani, M. F.; Bossmann, S.; Turro, N. J.; Tomalia, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 661.
- (182) Diallo, M. S.; Balogh, L.; Shafagati, A.; Johnson, J. H.; Goddard, W. A.; Tomalia, D. A. *Environ. Sci. Technol.* **1999**, *33*, 820.
- (183) Diallo, M. S.; Balogh, L.; Shafagati, A.; Swanson, D.; Johnson, J. H.; Goddard, W. A.; Tomalia, D. A. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **2000**, 219, U654.
- (184) Kim, Y.; Mayer, M. F.; Zimmerman, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1121.
- (185) Ogliaruso, M. A.; Wolfe, J. F. *Synthesis of Carboxylic Acids, Esters, and Their Derivatives*, 1991.
- (186) Fife, W. K.; Zhang, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4933.
- (187) Kim, J.; Jang, D. O. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 395.
- (188) Rambacher, P.; Make, S. *Angew. Chem.* **1968**, 465.
- (189) Sandler, S. R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*, 1972.
- (190) Kita, Y.; Akai, S.; Ajimura, N.; Yoshigi, M.; Tsugoshi, T.; Yasuda, H.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4150.
- (191) Kocz, R.; Roestamadjji, J.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2913.
- (192) Chen, F. M. F.; Benoiton, N. L. *Synthesis* **1979**, 710.
- (193) Keshavamurthy, K. S.; Vankar, D. Y.; Dhar, D. N. *Synthesis* **1982**, 506.
- (194) Mestres, R.; Palomo, C. *Synthesis* **1981**, 218.
- (195) Kazemi, F.; Kiasat, A. R.; Mombaini, B. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3219.
- (196) Lundgren, A.; Hed, Y.; Oeberg, K.; Sellborn, A.; Fink, H.; Loewenhielm, P.; Kelly, J.; Malkoch, M.; Berglin, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3450.
- (197) Malkoch, M.; Malmstroem, E.; Hult, A. *Macromolecules* **2002**, *35*, 8307.
- (198) Madsen, R.; Roberts, C.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7920.
- (199) Nakamura, T.; Takagi, K.; Itoh, M.; Fujita, K.; Katsu, H.; Imae, T.; Sawaki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2751.
- (200) Wybranska, K.; Szczubialka, K.; Nowakowska, M. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2008**, *61*, 147.
- (201) Fonseca, I.; Hayes, S. E.; Blumich, B.; Bertmer, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 5898.
- (202) Fan, H.; Zhu, X.; Gao, L.; Li, Z.; Huang, J. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2008**, *112*, 10165.

- (203) Yang, H.; Jia, L.; Wang, Z.; Di-Cicco, A. I.; Lévy, D.; Keller, P. *Macromolecules* **2010**, *44*, 159.
- (204) Hong, M.-Y.; Kim, Y.-J.; Lee, J. W.; Kim, K.; Lee, J.-H.; Yoo, J.-S.; Bae, S.-H.; Choi, B.-S.; Kim, H.-S. *J. Colloid Interface Sci.* **2004**, *274*, 41.
- (205) Han, S. C.; Jin, S.-H.; Lee, J. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 137.
- (206) Huang, B.; Kukowska-Latallo, J. F.; Tang, S.; Zong, H.; Johnson, K. B.; Desai, A.; Gordon, C. L.; Leroueil, P. R.; Baker Jr, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3152.
- (207) Wu, C.; Brechbiel, M. W.; Kozak, R. W.; Gansow, O. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 449.
- (208) Twibanire, J. d. A.; Grindley, T. B. *Polymers* **2012**, *4*, 794.
- (209) Köhn, F.; Hofkens, J.; Wiesler, U.-M.; Cotlet, M.; van der Auweraer, M.; Müllen, K.; De Schryver, F. C. *Chem.--Eur. J.* **2001**, *7*, 4126.
- (210) Baars, M.; Meijer, E. In *Host-Guest Chemistry of Dendritic Molecules Dendrimers II*; Vögtle, F., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg: 2000; Vol. 210, p 131.
- (211) Zimmerman, S. C.; Wang, Y.; Bharathi, P.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2172.
- (212) Hu, J.; Cheng, Y.; Ma, Y.; Wu, Q.; Xu, T. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2008**, *113*, 64.
- (213) Hu, J.; Cheng, Y.; Wu, Q.; Zhao, L.; Xu, T. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2009**, *113*, 10650.
- (214) Zhao, L.; Cheng, Y.; Hu, J.; Wu, Q.; Xu, T. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2009**, *113*, 14172.
- (215) Al-Jamal, K. T.; Sakthivel, T.; Florence, A. T. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 102.
- (216) Jansen, J. F. G. A.; de Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Science* **1994**, *266*, 1226.
- (217) Dhanikula, R. S.; Hildgen, P. *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 29.
- (218) Bauer, R. E.; Clark, C. G.; Mullen, K. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1275.
- (219) Dhanikula, R. S.; Hildgen, P. *Biomaterials* **2007**, *28*, 3140.
- (220) Tomalia, D. A.; Swanson, D. R.; Huang, B.; Pulgam, V. R.; Heinzelmann, J. R.; Svenson, S.; Reyna, L. A.; Zhuravel, M. A.; Chauhan, A. S.; Demattei, C. R.; Dendritic Nanotechnologies Inc., USA . 2011, p 177pp.
- (221) Smith, D.; Diederich, F. In *Supramolecular Dendrimer Chemistry: A Journey Through the Branched Architecture Dendrimers II*; Vögtle, F., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg: **2000**; Vol. 210, p 183.
- (222) *Front Matter*, Steed, J. W.; Atwood, J. L. In *Supramol. Chem.*; John Wiley & Sons, Ltd: 2009, p i.
- (223) *Synthetic Methodologies: Divergent Procedures*, Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. In *Dendritic Molecules*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2007, p 49.
- (224) *Dendrimers*; Vögtle, F., Ed.; Springer, 1998; Vol. 197.
- (225) *Dendrimers II*; Vögtle, F., Ed.; Springer, 2000; Vol. 210.
- (226) *Dendrimers III*; Vögtle, F., Ed.; Springer, 2001; Vol. 212.
- (227) Gupta, U.; Agashe, H. B.; Asthana, A.; Jain, N. K. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 649.
- (228) Boas, U.; Heegaard, P. M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 43.
- (229) Valerio, C.; Ruiz, J.; Alonso, E.; Boussaguet, P.; Guittard, J.; Blais, J. C.; Astruc, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 907.

5. Dendrimères PAMAM à trois faces

5.1 Introduction

En chimie des matériaux organiques, les synthèses sont souvent longues et risquées. Les cavités dendritiques en sont un bon exemple. Il faut souvent mettre au point de nouveaux outils synthétiques et développer une expertise dans un domaine en particulier. Ce savoir-faire et ces intermédiaires synthétiques créés pour atteindre l'objectif initial peuvent parfois servir à résoudre des problèmes connexes. Pour trouver ces nouvelles applications, une connaissance élargie de la littérature est nécessaire. Nous avons alors acquis une certaine expertise en synthèse de dendrons PAMAM. La synthèse de dendrons était bien maîtrisée et l'ouverture d'anhydride couplée à la méthode au triphosgène nous donnait accès à une large gamme de décorations des terminaux. Parallèlement, toutes les difficultés synthétiques exposées au chapitre quatre nous ont amenés vers une littérature au-delà de nos besoins initiaux. Durant ces lectures, le petit domaine des dendrimères « Janus » est apparu comme un terrain fertile pour nos dendrons. Ce chapitre commencera donc par l'élaboration de ce concept, accompagné d'une revue de la littérature dans ce domaine. Il enchaînera avec une présentation détaillée des connaissances et des défis d'orthogonalité au cœur de ce projet. La synthèse de la particule PAMAM à trois faces constituera la majeure partie du chapitre qui se terminera par les synthèses¹¹¹ et les perspectives qui en découlent.

5.2 Concepts théoriques et revue de la littérature

Le besoin de multifonctionnalité en nanomédecine^{8,9} provient du besoin sous-jacent de spécificité. La spécificité vise à contourner les effets secondaires d'un médicament, plus précisément, ceux causés par le médicament qui attaque une cellule saine. Les effets secondaires du cisplatine (figure 90) s'expliquent de cette façon. Les cellules cancéreuses se reproduisent bien plus vite que celles en santé. Cette molécule s'attaque donc aux cellules qui prolifèrent rapidement. Or, quelques tissus normaux du corps humain répondent à cette description, soit les cheveux et la paroi interne de l'intestin entre autres. Ce manque de spécificité mène à la perte de cheveux et aux nausées, effets secondaires notoires de la chimiothérapie.

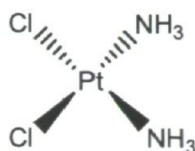


figure 90. Cisplatine

En attachant l'analyte d'intérêt biologique (dorénavant nommé « analyte » pour alléger le texte) à une architecture qui la relie à un ligand qui ne reconnaît que la cellule malade, ce genre d'attaque est écarté. La spécificité peut également s'exprimer par le besoin de traitements « faits sur mesure ». Le champ de la théranostique n'en est qu'à ses débuts et il serait hasardeux de s'aventurer dans des explications plus poussées que celles exposées à la section 1.3.2.1 du premier chapitre. Finalement, la spécificité passe aussi par la livraison concentrée du médicament en un point précis. Le médicament ne pourra être toxique si tous les analytes sont au même endroit : dans la cellule malade.

C'est ici qu'entrent en jeu les dendrimères « Janus ». Comme expliqué à la section 1.3.2.1, Janus était le dieu romain chargé de surveiller les portes. Il est toujours représenté par un homme ayant un deuxième visage à l'arrière de sa tête. Janus est donc un synonyme de « deux faces », mais pas dans un sens nécessairement péjoratif. Un tel dendrimère comporte ainsi deux dendrons non-identiques comme illustré à la figure 91.

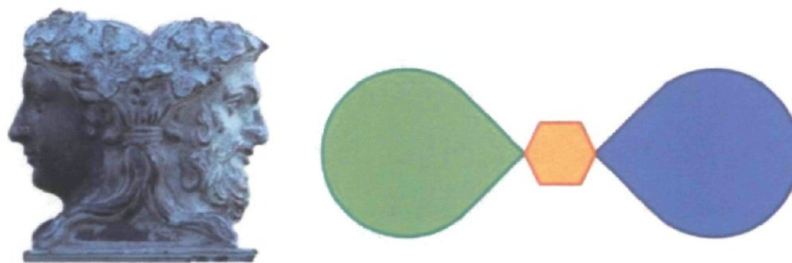


figure 91. Dieu romain Janus et dendrimère "Janus"

Même si un dendrimère comporte plus que deux faces, on lui donne tout-de-même l'adjectif « Janus ». Récemment, *The New Journal of Chemistry (RSC)* a publié son second numéro spécial sur les dendrimères.²³⁰ Le chercheur Jean-Pierre Majoral y a publié un excellent article faisant la revue de la littérature sur les dendrimères Janus.²³¹ Les paragraphes qui suivent vont un peu plus loin pour inclure quelques travaux encore plus récents et commenter sur certaines structures et stratégies. Cette classe de dendrimères est non seulement connue pour ses applications biomédicales, mais aussi pour ses applications

en sciences des matériaux.²³¹⁻²⁴² Dans cette optique, les dendrimères sont souvent amphiphiles et s'auto-assemblent en des structures complexes. La figure 92 les illustre. Les plus notoires d'entre-elles sont sans doute les colonnes et les disques qui forment des cristaux liquides nématiques.^{236,239,243} Ceux-ci pourraient conduire à une nouvelle génération de technologie d'affichage. Il ne faut pas non plus passer sous silence les vésicules et autres bicouches.^{239,240,244} Ces structures ont le potentiel de servir de nanocapsule pour le relargage de médicaments.

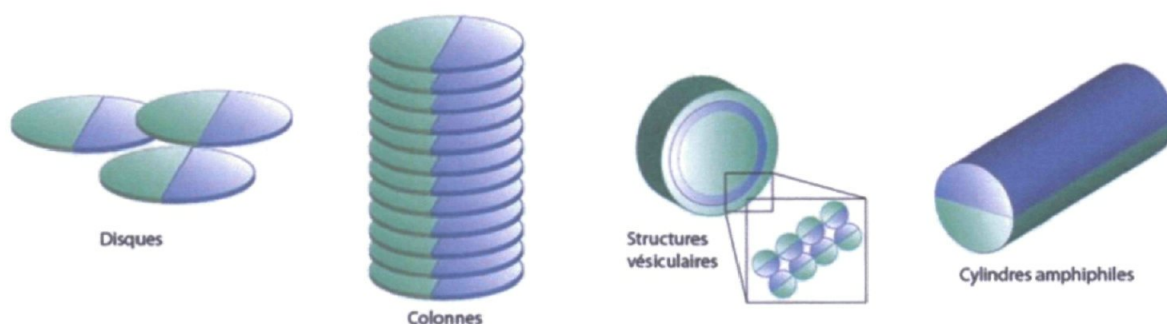


figure 92. Diverses structures adoptées par les dendrimères "Janus"

Il existe trois méthodes principales pour fabriquer un dendrimère « Janus » en plus des stratégies connexes (figure 93). La première méthode consiste à préparer indépendamment deux dendrons dont les points focaux sont complémentaires (figure 93 – méthode 1). Par exemple, on peut imaginer un dendron avec un point focal alcyne se liant à un autre portant un azoture. C'est d'ailleurs ce qu'ont fait Jae Lee Wook *et al.*^{160,161} avec des dendrons PAMAM. Le 1,2,3-triazole devient alors le cœur du dendrimère. Ici, chaque dendron doit être synthétisé de façon totalement indépendante, doublant le temps de travail requis par rapport à un dendrimère uniforme. D'autres dendrimères ont été synthétisés de la sorte, notamment avec des dendrons de type Fréchet²⁴⁵ ou PPA²⁴⁶. Fait intéressant, cette stratégie n'aboutit pas forcément à un dendrimère à deux dendrons. Steven C. Zimmerman a mis à profit son contrôle de l'auto-assemblage pour faire un dendrimère ayant deux sortes de termini, mais ayant six dendrons alternés (figure 15, chapitre 1). Il est important de retenir que cette méthode ne peut pas offrir plus que deux sortes de termini.

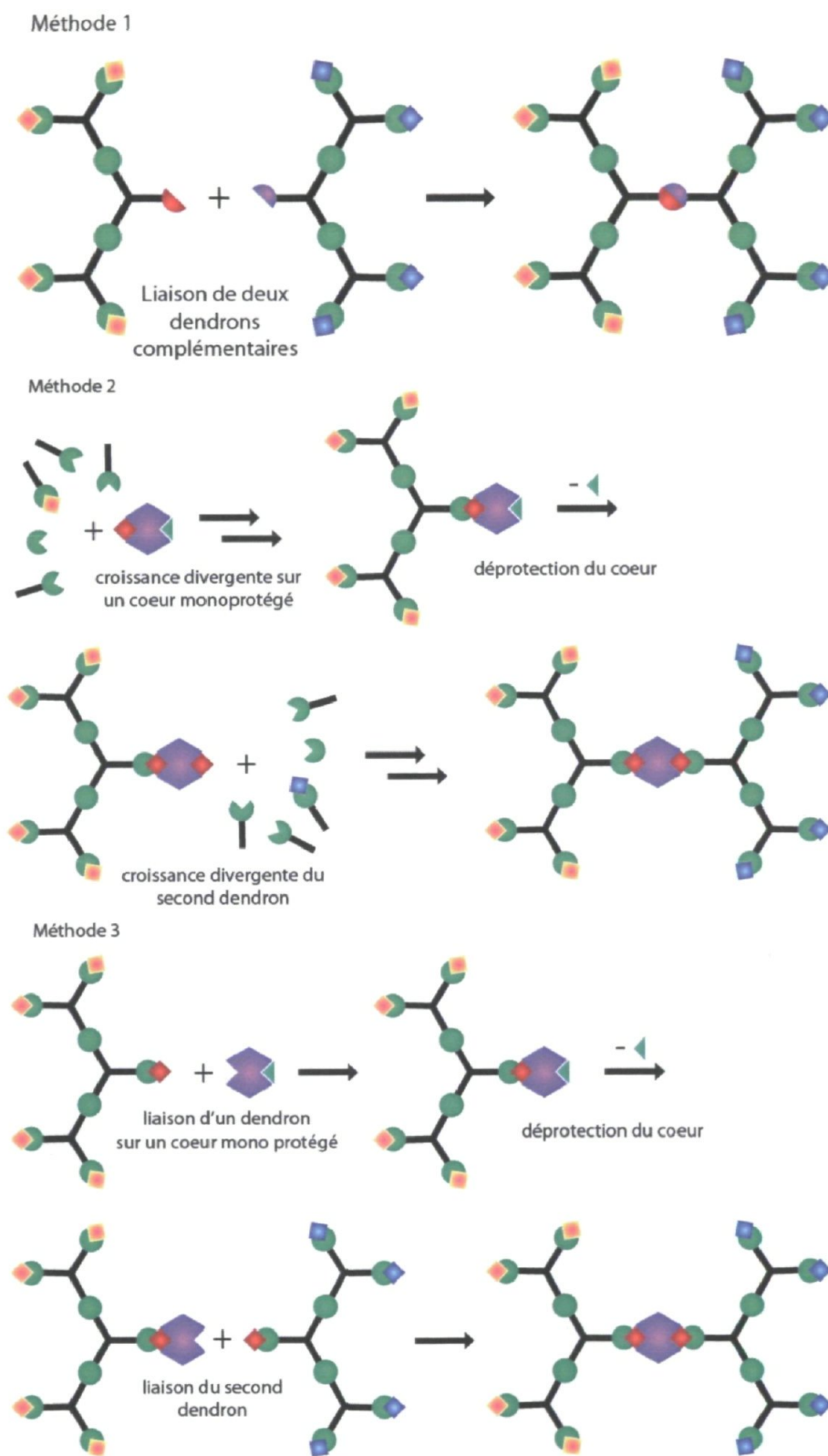


figure 93. Trois méthodes pour la construction d'un dendrimère "Janus"

La seconde méthode fait intervenir un cœur à prime à bord symétrique, mais monoprotégé. À partir de cette entité, on fait croître un premier dendron de manière divergente jusqu'aux termini. Le cœur est ensuite déprotégé et le deuxième dendron est ajouté comme le premier. Quelques groupes ont mis de l'avant cette méthode^{234,247,248}, mais elle demeure la moins utilisée à ce jour. Ceci est probablement dû à son manque de versatilité, au fait qu'elle présente les désavantages de la synthèse divergente et au fait que l'encombrement stérique au point focal peut mener à une déprotection partielle. Néanmoins, une molécule de cœur portant une tri-orthogonalité couplée à une bonne synthèse divergente (voir figure 94) pourrait rendre très attrayante cette méthode pour l'obtention d'un dendrimère à trois faces.

Méthode 2 - triorthogonale

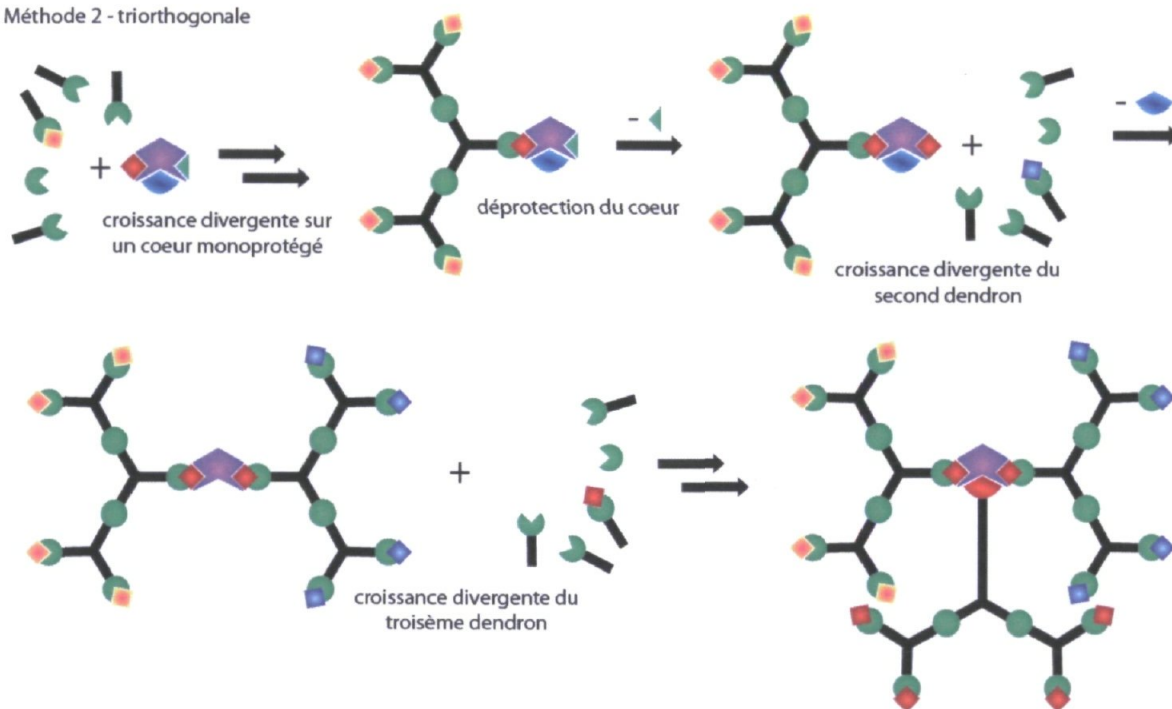


figure 94. Méthode tri-orthogonale à partir de la deuxième méthode pour faire un dendrimère "Janus"

La dernière méthode présentée est en fait la première du point de vue historique. En effet, la première équipe à avoir réalisé une telle structure est celle de J.M.J. Fréchet.²⁴⁹ Le schéma de la figure 95 montre comment ils y sont parvenu. Leur idée se résumait à synthétiser les dendrons de manière convergente et à les lier tour à tour sur un cœur multifonctionnel (figure 94). Jae Lee Wook a aussi exploité cette méthode avec les dendrons PAMAM, de type Fréchet et d'autres.^{155,162,205,250} Elle peut sembler redondante

par rapport à la première méthode, mais elle ouvre la porte à toutes les architectures où le cœur est important, soit par sa forme, soit par son nombre de fonctions, ou encore par son activité propre. Puisque chaque dendron doit être fabriqué indépendamment, elle ne présente pas d'avantages en termes de temps. Elle est toutefois plus rapide que la deuxième méthode et permet une tri-orthogonalité que la première méthode n'offre pas.

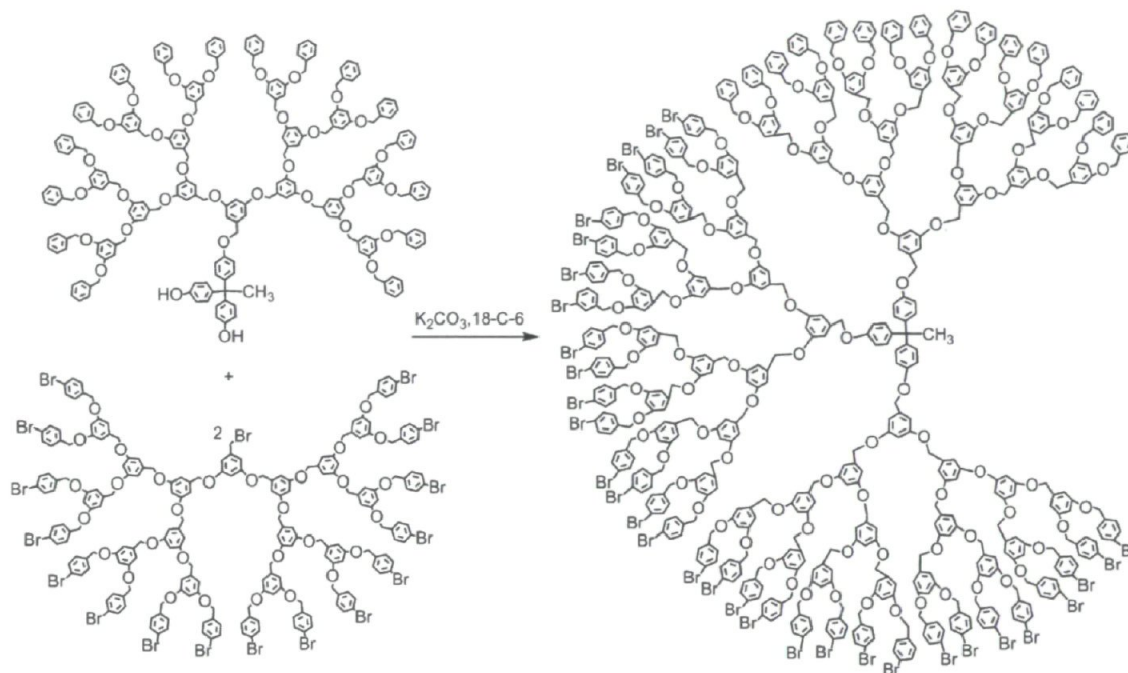


figure 95. Toute première synthèse d'un dendrimère "Janus" par l'équipe de J.M.J Fréchet. Ils ont choisi la troisième méthode.

À partir de l'une ou l'autre de ces méthodes, il est possible de diversifier encore les termini d'un dendrimère Janus. En partant d'un tel dendrimère, une face peut être couplée à un autre dendron, lui-même bi fonctionnel.^{251,252} Cette stratégie, bien qu'originale, souffre de quelques handicaps dont la lourdeur synthétique et l'inégalité des faces. Certaines risquent d'être sous-représentées pour les besoins de l'application ou simplement masquées par l'encombrement stérique des autres faces. À nos yeux, cette stratégie trahit un manque de connaissances concernant les possibilités en synthèse orthogonale. C'est là que la combinaison de deux expertises propres au laboratoire Morin se sont rencontrées, soit la protection d'alcynes et la protection de dendrons PAMAM.

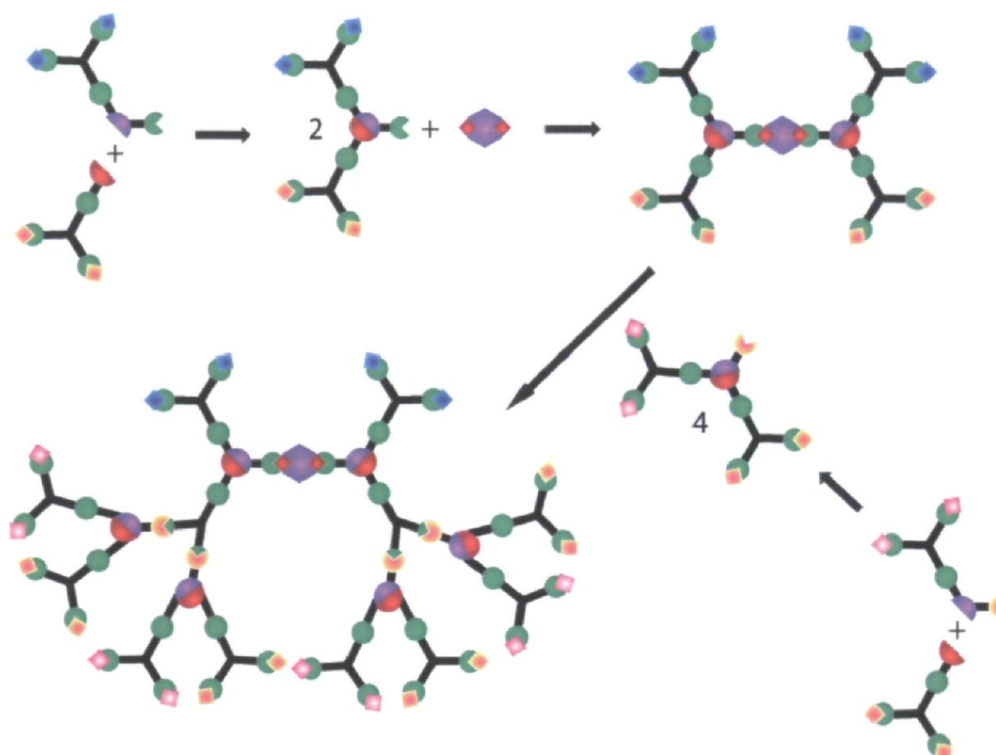


figure 96. Stratégie pour obtenir un dendrimère à trois faces mise en œuvre par les groupes Kakkar et Weck. À tout moment, une di-orthogonalité est utilisée.

5.3 Connaissances acquises et défis d'orthogonalité

5.3.1 Protection orthogonale d'alcynes terminaux

L'orthogonalité en chimie « clic » (CuAAC) est un terrain glissant et n'a pas été exploré de façon très exhaustive.^{140,142,149,251,253-256} Dans la littérature, l'orthogonalité de la CuAAC est plutôt employée comme synonyme de spécificité : on dit que la « clic » est orthogonale aux autres réactions. Ici, nous cherchons plutôt à faire des réactions de CuAAC consécutives et orthogonales les unes par rapport aux autres. Masquer une fonction azote n'est pas vraiment praticable. La seule solution est donc de varier les groupements protecteurs sur l'alcyne. En bloquant la triple liaison terminale, on empêche le cuivre de venir s'y complexer, et par le fait même, de compléter le cycle catalytique. À partir de là, il faut choisir judicieusement quels groupes protecteurs seront utilisés. La littérature sur ce sujet est assez variée, mais très éparpillée et mouvante.²⁵⁷⁻²⁶⁰ Au meilleur de nos connaissances, il n'existe pas d'ouvrage en faisant un résumé exhaustif. Les publications des groupes Mayors²⁶⁰, Tour²⁶¹, Morin^{262,263}, Höger²⁶⁴⁻²⁶⁶ et Zhao^{267,268}, pour ne nommer que ceux-là, offrent un riche éventail de stratégies. Étant donné que tous les projets du

groupe Morin utilisent la réaction de Sonogashira comme outil central, une solide expertise y a été développée dont voici les points principaux.

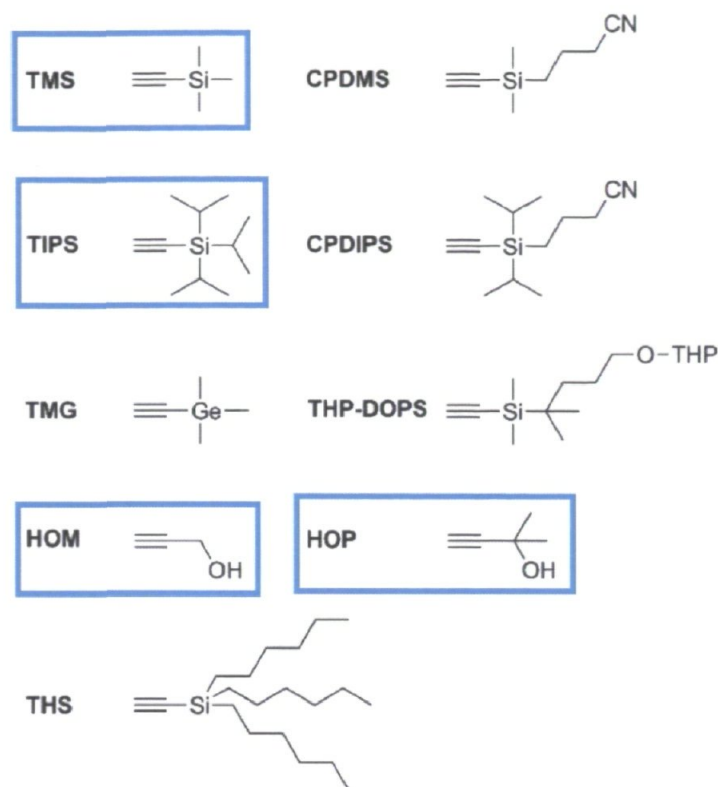


figure 97. Groupes protecteurs (GP) les plus utilisés sur un alcyne terminal. Ceux qui sont utilisés par le groupe Morin sont encadrés en bleu. Les deux portant un cyano ont été développés par Höger. Le THP-DOPS se clive par une cascade intramoléculaire une fois le THP retiré. Les longues chaînes du THS augmentent la solubilité du substrat. Le TMG est discuté à la section 5.5.²⁶⁰

Il existe toute une panoplie de groupements protecteurs (GP) pour les alcynes terminaux²⁶⁰ (figure 97), mais seulement deux sont réellement utilisés couramment. Le TMS et le TIPS offrent une bonne orthogonalité puisque le TIPS est résistant aux bases, contrairement au TMS qui est facilement clivé par le K_2CO_3 ou le KOH. Évidemment, tous les groupements silylés sont facilement déprotégés par une source de fluorure. On tire ici profit de la très forte affinité des fluorures pour le silicium (le lien Si-F est de 135 KJ/mol contre 116 KJ/mol pour C-F). Le fluorure de *tert*-butylammonium (TBAF) est de loin le réactif le plus utilisé, mais une source ionique telle que CsF, KF ou AgF suffit à la tâche. Le TBAF est passablement basique et peut s'avérer incompatible avec des fonctions ester fragiles.²⁶⁹ L'acide fluoridrique, HF, est également très efficace en raison de la petite taille de son contre-ion, mais les dangers qui lui sont associés le cantonnent dans un rôle de

dernière mesure. Une alternative intéressante est d'utiliser le complexe $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$. Ce produit est neutre, beaucoup moins toxique et ne détruit que très légèrement les pièces de verres avec lesquelles il entre en contact. L'ajout d'éther-couronne 18-C-6 est bénéfique sur la réactivité de KF dans cette situation parce que la complexation du potassium par le 18-C-6 libère l'anion F^- et augmente ainsi son efficacité. Le fluorure d'argent a une double action puisqu'il est reconnu que les ions Ag^+ se placent facilement à l'extrémité d'un alcyne libre.^{270,271} Il est même possible de se débarrasser d'un TMS avec AgNO_3 .²⁷⁰ Il faut toutefois garder à l'esprit que le motif Ag-alcyne-R est assez réactif. Il est d'ailleurs au cœur de quelques stratégies de synthèses.²⁷² Le groupe de Höger a mis au point des versions polaires du TIPS et du TMS portant une chaîne aliphatique terminée en nitrile.^{273,274} Les sensibilités aux bases et fluorures restent les mêmes, mais la différence de polarité facilite grandement la séparation par colonne de chromatographie. Ceci ouvre la porte à des déprotections statistiques partielles où une dissymétrisation est créée à partir d'un seul GP (voir figure 98). Malheureusement, selon notre expérience, ces deux groupements sont dispendieux et délicats à fabriquer. Il est important de savoir qu'un alcyne terminal déprotégé est plus polaire qu'avec un TMS ou TIPS, mais cette différence est souvent trop faible pour une déprotection statistique.

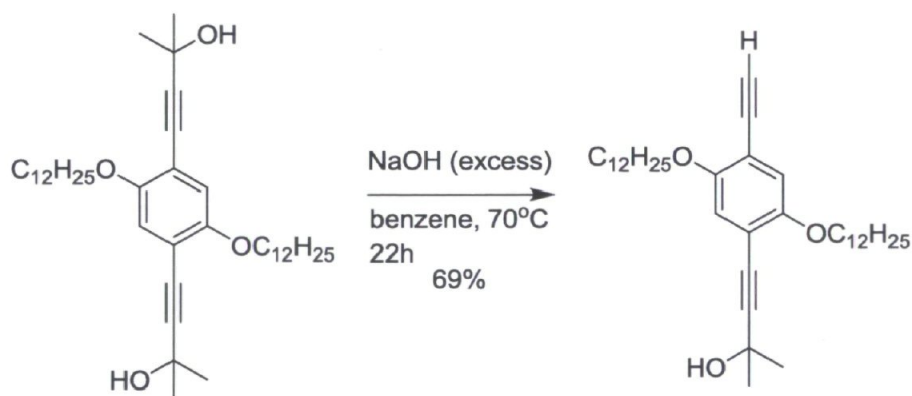


figure 98. Exemple de déprotection statistique. La polarité apportée par le HOP permet de séparer facilement chaque produit.²⁶⁰

Viennent ensuite les groupements alcools : l'hydroxyméthyle (HOM), aussi appelé alcool propargylique, et le 2-hydroxypropyle (HOP). Le HOM est habituellement déprotégé par une suite de réactions qui oxydent l'alcool en aldéhyde avec le MnO_2 avant de le cliver avec le KOH (figure 99). Ce groupement protecteur a l'avantage d'induire une bonne différence de polarité et il est, de loin, le moins coûteux de tous les groupements

disponibles. Sans source d'oxydant, il résiste aux bases courantes et peut être utilisé en présence d'un TMS. Le HOP, quant à lui, est habituellement déprotégé en présence d'une base alcaline forte dans un solvant à reflux comme dans les conditions illustrées à la figure 98. Ces conditions difficiles, qui élimineraient la majorité des autres groupements, désignent le HOP comme étant presque toujours le dernier GP à être clivé.

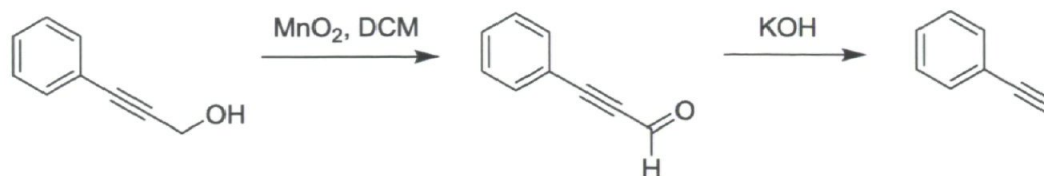


figure 99. Exemple de déprotection du HOM.

Les autres GP sont, à nos yeux, trop difficiles à mettre en œuvre ou sont spécifiques à une gamme restreinte de substrats. On peut résumer les GP d'alcynes terminaux en les plaçant dans des catégories basées sur leur sensibilité la plus utilisée. Le TMS est sensible aux bases, le TIPS est sensible aux sources de fluorures, le HOM a besoin d'une source d'oxydation, tandis que le HOP ne peut être éliminé qu'avec une base forte à reflux.

Toute la chimie qui vient d'être exposée a été développée avec les couplages de Sonogashira en tête. Dans ce contexte, bloquer le carbone terminal est bien logique, mais il en va autrement pour la cycloaddition 1,3-dipolaire « clic » (CuAAC). En se référant au mécanisme de la figure 66, l'œil inattentif verra seulement l'attaque de l'ion cuivre qui finit au bout de la triple liaison. Or, tous les mécanismes proposés^{52,275} montrent que l'azote attaque la triple liaison du côté du substrat et non l'inverse. Cela signifie que les groupements attachés des deux côtés de l'alkyne n'empêchent pas la réaction d'avoir lieu. Pourquoi dans ce cas, la présence de GP sur les alcynes permet-elle une sélectivité en chimie « clic » ? L'encombrement stérique est la réponse. La formation du 1,2,3-triazole est grandement influencée par l'encombrement stérique autour de la triple liaison. Ainsi, un alcool propargylique ou même un TMS peuvent être trop petits pour prévenir une réaction de chimie « clic » (CuAAC), tandis qu'un TIPS est très efficace (figure 100). Bien entendu, le fait que le cuivre ne puisse pas se placer correctement au bout de la triple liaison est souvent suffisant pour amener ce couplage indésirable à l'état de traces, puisque l'alkyne n'est pas assez pauvre en électron pour réagir efficacement d'elle-même. Néanmoins, il faut

garder à l'esprit l'aspect de l'encombrement stérique lors de la préparation d'une synthèse figurant des cycloadditions 1,3-dipolaires orthogonales.

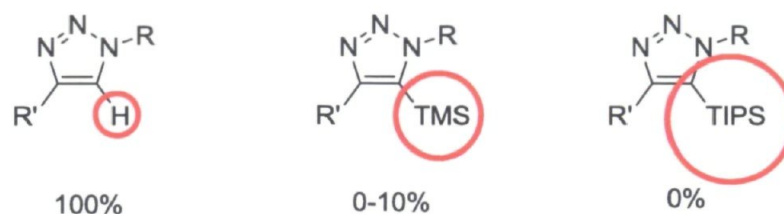


figure 100. Effet du volume d'un GP sur le rendement d'une cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

5.3.2 Protection orthogonale d'amines terminales

Contrairement à la protection des alcynes, la protection d'amines primaires est très bien documentée.^{137,276} Sa pleine étendue est toutefois quelque peu étrangère à la chimie des matériaux. Voici donc un résumé des principales méthodes de synthèses et des concepts d'orthogonalités qui ont trouvé leur place dans les projets de cette thèse.

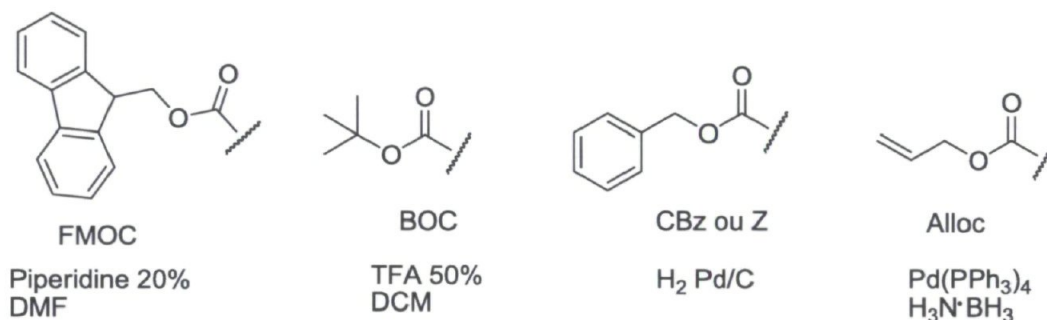


figure 101. Quatre groupes protecteurs (GP) utilisés pour protéger une amine primaire.

La figure 101 montre les GP les plus couramment utilisés avec leurs agents de déprotection respectif. Le *tert*-butoxycarbonyl (BOC) est la solution de choix lorsqu'il n'y a qu'une seule fonction amine à protéger. Obtenue par l'ouverture d'un anhydride symétrique, l'installation de ce GP donne généralement un rendement de plus de 90 %. Les conditions utilisées au chapitre précédent pour décorer des dendrons sont versatiles et très tolérantes. Le BOC résiste aux bases faibles et peut être clivé en milieu acide. Une solution de 50 % TFA/DCM est généralement employée. La grande force du BOC en tant que GP se trouve lors de son clivage. Le mécanisme de cette réaction (figure 102) résulte en un carbamate terminal. Ce motif est instable et se décompose immédiatement en une molécule de CO₂ et l'amine de départ est retrouvée.

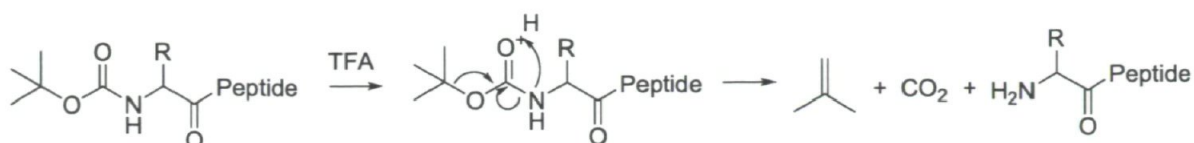


figure 102. Mécanisme de déprotection du groupement BOC

Allant de pair avec le BOC sensible aux acides, le second GP est le 9-fluorénylméthoxycarbamate (FMOC). Ce GP volumineux est habituellement lié à l'amine par une substitution nucléophile avec comme groupe partant le *N*-hydroxysuccinimide (OSu). Le retrait d'un FMOC s'effectue très rapidement avec une solution de pipéridine dans le DMF, mais presque n'importe quelle fonction amine secondaire suffit. Les produits secondaires de ce clivage sont un peu plus complexes que ceux du BOC, mais un équivalent de CO₂ est encore produit (voir figure 103). Il est possible que le fluorénylalcène se forme et soit éliminé lors de l'évaporation des solvants. Toutefois, le motif fluorényl lié à la base est beaucoup plus probable et doit être séparé par chromatographie sur gel de silice. Le FMOC résiste bien aux acides, d'où sa complémentarité avec le BOC. Plusieurs dérivés du FMOC ont été développés au fil des ans¹³⁷ pour contourner le principal inconvénient du FMOC, soit la mauvaise solubilité des composés portant ce PG.

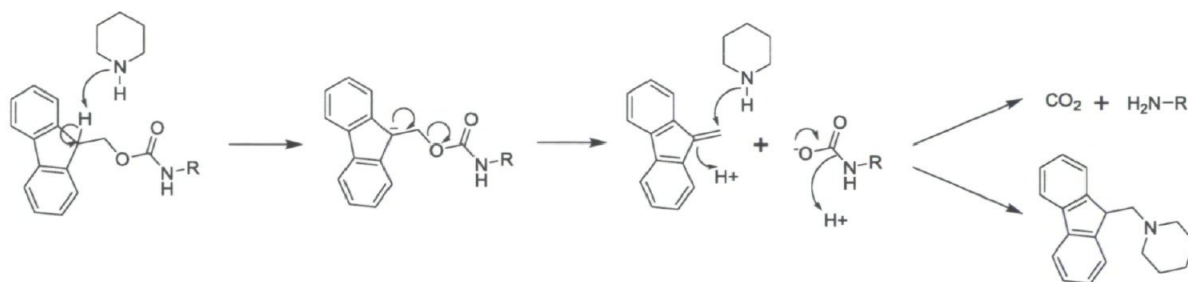


figure 103. Mécanisme de déprotection du groupement FMOC

Au second plan viennent les groupements benzyloxycarbonyl (CBz ou Z) et allyloxycarbonyl (Alloc). Le CBz est généralement installé de la même manière que le FMOC, tandis que le Alloc se présente sous forme d'anhydride comme le BOC. Le CBz est déprotégé par une hydrogénolyse catalysée au palladium. Alloc, quant à lui, est clivé avec du Pd(PPh₃)₄ et un composé comme H₃N•BH₃ pour fixer l'allyle libéré. Ils sont passablement stables aux conditions de clivage du BOC et du FMOC, quoiqu'il faille toujours rester vigilant. Puisqu'il s'agit encore d'un lien carbamate, un clivage de l'ester par un acide ou une base forte reste possible.

Il faut répéter que cette courte liste ne fait pas honneur à l'étendue des GP disponibles pour les amines primaires. Plusieurs d'entre eux présentent des rendements de protection ou de clivage moyens ne suffisant pas à la chimie des dendrimères. D'autres sont spécifiques à certains substrats ou alors, leur méthode de clivage est incompatible avec les dendrons. L'addition d'un nouveau GP dans un schéma de synthèse requiert une certaine expertise qu'il faut développer à coup d'essais et d'erreurs et la complexité d'un dendron met parfois un frein à de tels développements.

Puisque nous pouvions décorer aisément nos dendrons PAMAM en même temps d'avoir de bonnes connaissances de la protection des alcynes, la création d'un PAMAM à trois faces nous est apparue comme un objectif atteignable. En ayant trois faces facilement adressables chacune à tour de rôle, on permet une post-fonctionnalisation facile et variée. En somme, n'importe quelle équipe de chercheurs pourrait prendre ce dendrimère et y attacher les analytes qu'elle veut, dans l'ordre qu'elle le souhaite, sans avoir à refaire tout un dendrimère à chaque fois (voir figure 104). Pour les autres détails des objectifs, le lecteur est référé à la section 1.3.2.

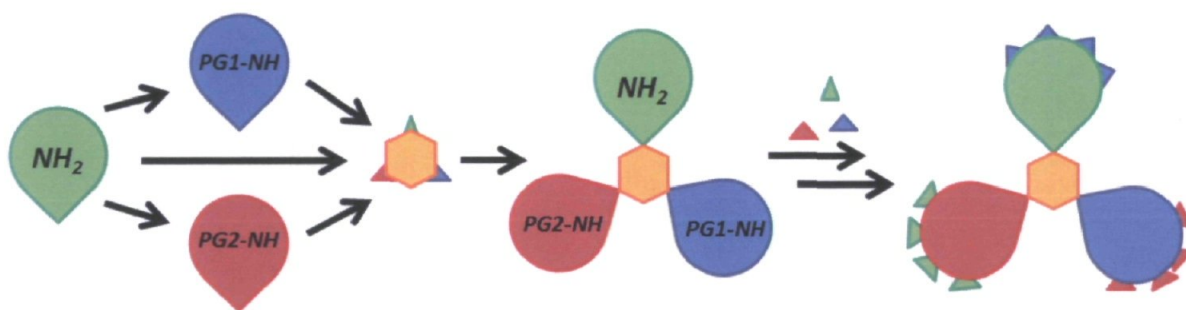


figure 104. Stratégie globale pour faire un dendrimère PAMAM à trois faces contrôlées prêt pour diverses post-fonctionnalisations

5.4 Synthèses

La troisième méthode pour créer un dendrimère Janus a été retenue en raison de ses avantages de temps et de réutilisation du même dendron, soit le NH₂-PAMAM-G₂-propyl-N₃. La figure 104 met en image les grandes étapes envisagées au début du projet. Il fallait commencer par faire un cœur tri-orthogonal comme présenté au schéma de la figure 105.

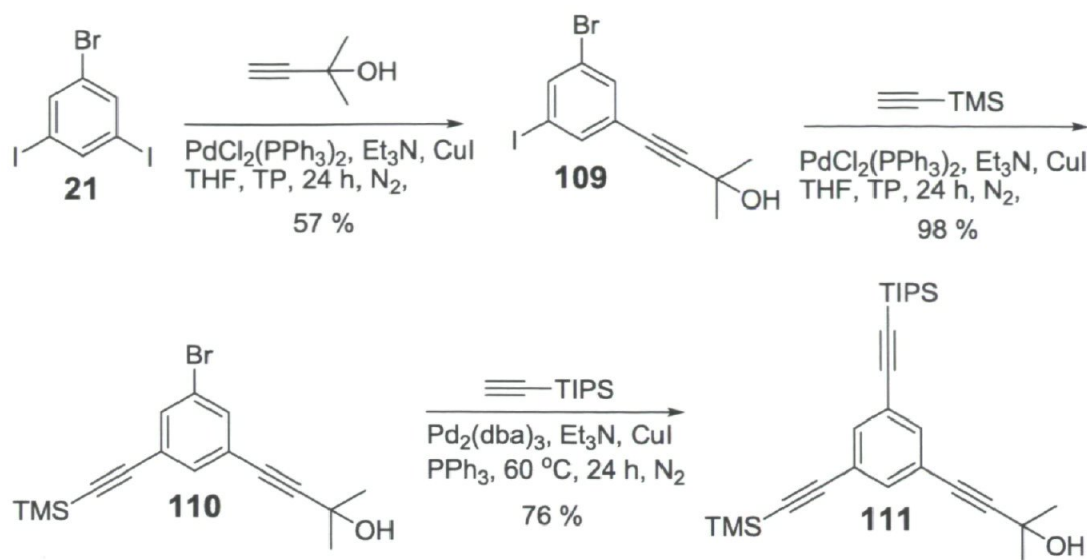


figure 105. Schéma de synthèse pour la première version du coeur tri-orthogonal

Les trois GP choisis étaient le HOP, le TMS et le TIPS qui seraient aussi clivés dans cet ordre avec NaH dans le toluène à reflux, K_2CO_3 et TBAF, respectivement. Les dures conditions requises pour le HOP interdisaient qu'il soit enlevé en dernier lorsque deux dendrons PAMAM seraient en place. Dans la mesure où le mécanisme de déprotection du TMS par une base passe en fait par un hydroxyle de l'eau et non par la base elle-même, il nous semblait raisonnable de croire que nous pourrions avoir une sélectivité entre le HOP et le TMS. Le fait d'avoir un seul cycle aromatique comme unité centrale simplifiait la synthèse et l'analyse spectrale pour suivre l'évolution du cœur et du dendrimère. En partant du 1,3-diiodo-5-bromobenzène (21), un premier couplage de Sonogashira a été fait avec le (2-hydroxypropyl) acétylène. En effectuant la réaction à température ambiante, les positions iodées seraient très favorisées par rapport au brome. Pour minimiser la quantité de dicouplage sur l'autre iode, 0,95 équivalent d'alcyne a été utilisé. Un rendement de 57 % après colonne de chromatographie a été obtenu. Ce résultat est expliqué par la présence inévitable de dicouplage, ainsi que par le manque de chauffage. Sûrement qu'un apport énergétique aurait poussé la réaction, mais plus de dicouplage et même du triple couplage auraient été observés. Le couplage du TMS sur l'iode restant s'est déroulé très efficacement (rdt. de 98 %) comme on pouvait s'y attendre. L'ajout du TIPS a nécessité trois optimisations, soit l'emploi du catalyseur $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ avec la triphénylphosphine, le remplacement du solvant THF par de la triéthylamine et un ordre d'ajout différent. Nous avons remarqué que si on chauffe tout le montage pour un couplage de Sonogashira avec le

substrat halogéné et que l'on ajoute le catalyseur, son ligand et l'acétylène seulement une fois la température de 70°C atteinte, le rendement augmente de 10 à 15 %. Cette procédure concerne uniquement les substrats bromés et a été appliquée avec succès dans ce cas-ci (rdt. de 76 %).

Avant de se lancer dans la synthèse du dendrimère, il fallait savoir si nous étions bel et bien capables de déprotéger sélectivement chacun des trois groupements alcynes. Tous les tests faits pour cliver le HOP en premier ont échoué. Les différentes conditions essayées se trouvent à la figure 106. Les conditions plus douces n'arrivaient pas à retirer le HOP, tandis que les plus fortes faisaient partir le TMS. De plus, les séparations par chromatographie étaient impraticables.

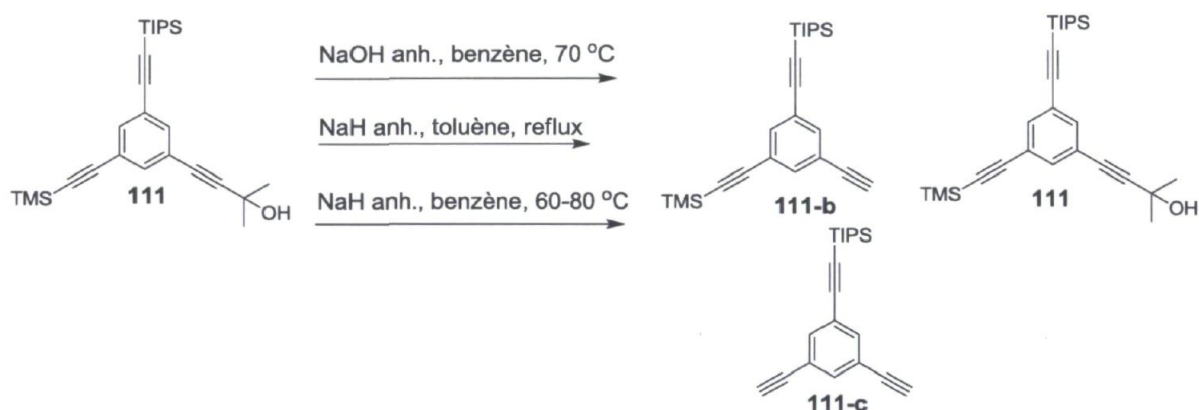


figure 106. Conditions réactionnelles employées pour essayer d'éliminer sélectivement le HOP. Les composés **111-b** et **c** étaient obtenus avec les conditions au NaOH et NaH dans le toluène à reflux, tandis que le produit de départ était récupéré en utilisant le NaH dans le benzène avec un chauffage moins intense.

Comme solution alternative, le HOP a été remplacé par le HOM. Les tests faits avec la déprotection sélective du HOP nous avaient incités à éliminer le TMS en premier, suivi du HOM pour finir avec le TIPS. Des tests sans dendron confirmaient cette stratégie. La synthèse de cette nouvelle version du cœur asymétrique s'est déroulée de la même manière que la première (schéma à la figure 107). L'ajout du TIPS a vu son rendement amputé d'un bon 15 %. Ceci a probablement été causé par le manque de solubilité de l'intermédiaire **113** dans la triéthylamine pure. Un mélange 50/50 avec le THF a été nécessaire. La température de la réaction n'a donc pas pu monter aussi haut qu'avec de la triéthylamine pure.

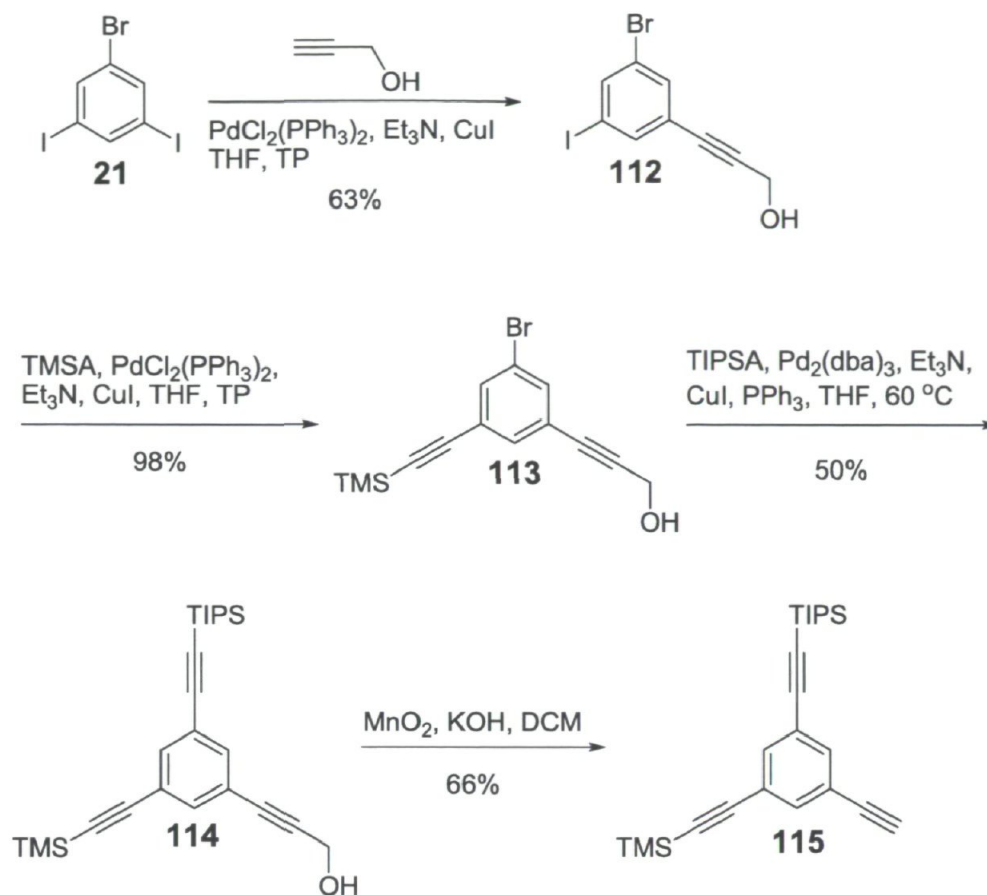


figure 107. Schéma de la version finale du coeur tri-orthogonal.

Parallèlement à cette synthèse, il fallait prévoir trois décorations orthogonales pour le dendron PAMAM. L'idée de départ était d'utiliser les GP BOC et Fmoc en laissant la troisième face en amines primaires. Elle serait la première à recevoir un analyte. Le dendron BOC déjà entre nos mains, il ne restait qu'à lier le Fmoc. Puisque le seul dendrimère que nous étions capables de faire était un G2 à trois branches, c'est ce modèle qui a été choisi. La procédure habituelle pour lier un Fmoc à son amine est de faire réagir le substrat avec le Fmoc-OSu dans le DCM avec une base faible (Et_3N) pour activer l'amine. Un cas isolé²⁷⁷ rapportait que la réaction est possible dans le MeOH au lieu des couples de solvants habituels (DCM/ Et_3N , ACN/ H_2O ou H_2O /dioxane). À partir de ce point, dix-sept essais ont été faits pour tenter d'isoler le Fmoc-NH-PAMAM-G2-propyl- N_3 sans succès. Au début, le Fmoc-OSu n'était guère soluble dans le MeOH et de l'ACN a donc été ajoutée (25 % v/v environ). La réaction semblait complète en seulement quelques heures avec l'apparition d'une pâte blanche remplissant tout le ballon. Encore à ce jour, nous ignorons si ce solide blanc était les résidus *N*-hydroxysuccinimide ou la bonne

molécule. Toute une panoplie de couples de solvants d'extraction combinés à des filtrations a été essayée. Les spectres RMN ^1H des bruts de réaction ou des filtrats ne permettaient pas de départager clairement la bonne molécule et, à tous les coups, les signaux aromatiques Fmoc étaient beaucoup plus complexes qu'ils n'auraient dû l'être. Des chauffages ainsi que des variations de bases et de solvants n'y ont rien fait. En dernier recours, un brut de réaction a été passé directement sur Sephadex LH-20. Cette tentative s'est soldée par la perte définitive de la colonne. Le solide blanc a précipité dans le haut et, en tentant de le retirer, il s'est mélangé au reste de la colonne, la rendant du coup inefficace. L'effet était similaire à la présence de grosses bulles d'air. La saga entourant le Fmoc-NH-PAMAM-G2-propyl- N_3 a connu un autre chapitre qui est raconté à la toute fin de cette section.

En prenant du recul, nous avons raisonné que la nature exacte des faces du dendrimère final avait peu d'importance pour une première preuve de concept. C'est dans optique que le dendron Ac-NH-PAMAM-G2-propyl- N_3 (figure 108) a été synthétisé. Fabriqué exactement comme le BOC-NH-PAMAM-G2-propyl- N_3 , il a été obtenu du premier coup avec un excellent rendement. Évidemment, la fonctionnalisation d'un PAMAM avec l'anhydride acétique peut être perçue comme irréversible. En chimie peptidique^{137,276} ou lors de la fonctionnalisation d'un PAMAM classique^{44,45,173}, cette réaction est utilisée pour « tuer » une fonction amine. En effet, les conditions nécessaires pour retirer un acétamide peuvent être assez fortes pour détruire un lien amide. Les efforts pour obtenir un dendron portant un GP plus labile se poursuivaient en parallèle de la synthèse principale.

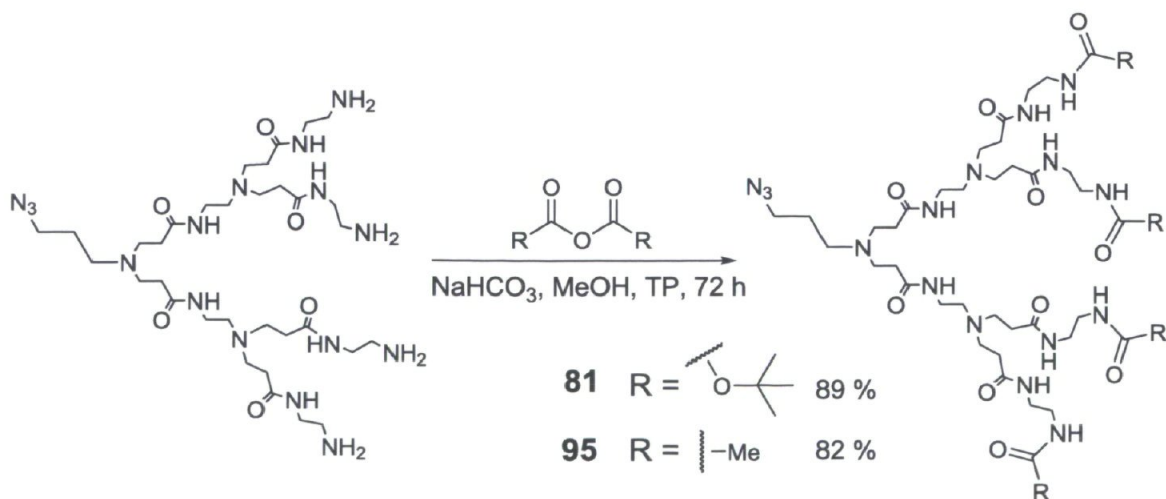


figure 108. Fonctionnalisation des dendrons PAMAM

L'assemblage du dendrimère à trois faces pouvait néanmoins commencer. Il ne faut pas oublier non plus que les déprotections d'alcynes sur la molécule centrale ne doivent pas non plus interférer avec les termini. Puisqu'aucun des GP sur les alcynes ne sont sensibles aux acides, le dendron BOC a été installé en premier. La déprotection du TMS suivie de la cycloaddition s'est bien déroulée dès le premier essai. Normalement, afin de s'assurer d'un couplage maximal, il devrait y avoir un excès d'un des deux substrats : le moins précieux. Le cœur, tout comme le dendron BOC, sont des molécules multi-étapes, mais le dendron prenait beaucoup plus de temps à obtenir. Par Sephadex LH-20, il aurait été toutefois impossible de séparer le dendron-N₃ du dendron lié au cœur. C'est donc le cœur qui a été mis en excès. Dans ce cas précis, puisque le comportement du cœur sur CCM était bien connu, il a été possible d'analyser efficacement les fractions de cette colonne. Le dendron lié au cœur reste collé sur la ligne de base. Il a même été possible de récupérer l'excès de cœur, tout aussi propre (RMN ¹H) qu'au début tant la séparation était bonne. Le rendement était d'environ 50 %. Ce résultat pointait vers une séparation ardue du reste de dendron-N₃. Par contre, l'analyse infrarouge a montré l'absence totale d'azoture. Le reste du dendron devait sortir dans les quelques fractions mixtes avec une partie du cœur. De là, nous avons procédé à la déprotection du HOM. Le grand excès de MnO₂ solide nécessaire à cette réaction rendait les étapes de purification pénibles. La seule façon d'extraire le dendron de la poudre noire a été de sacrifier environ trois cm³ de Sephadex LH-20 et de s'en servir comme filtre. Même avec un mélange DCM/MeOH, le dendron ne semblait pas très soluble dans le milieu réactionnel et pour cause, aucune réaction n'a été observée par RMN ¹H ou ESI MS (figure 109).

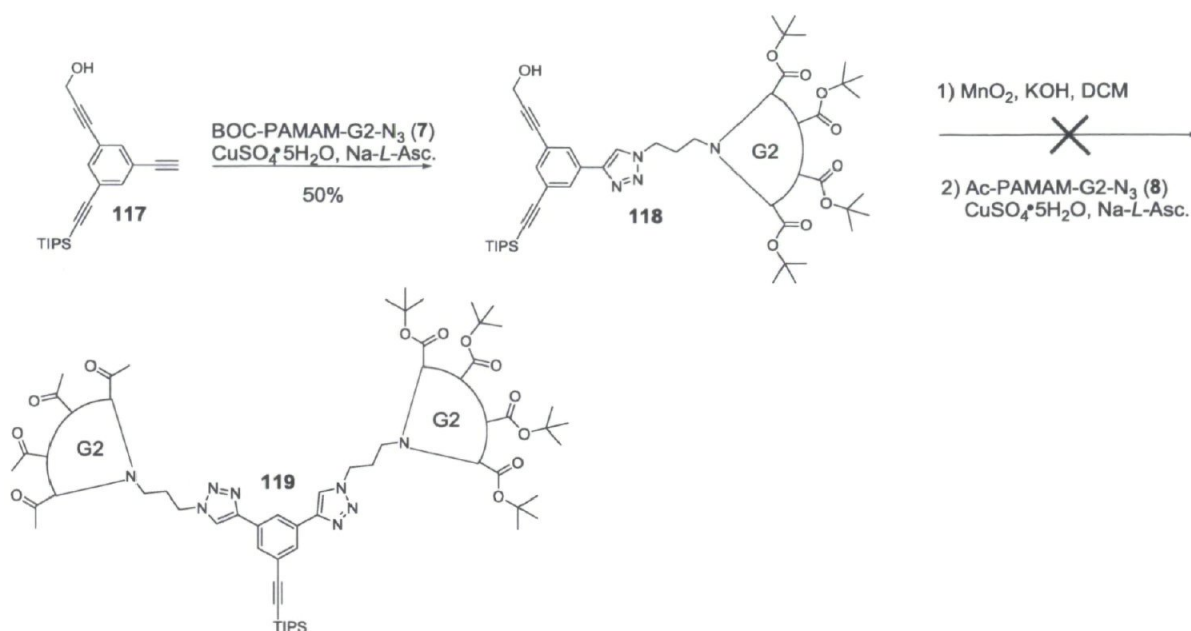


figure 109. Schéma initial incomplet. La déprotection in situ du HOM n'a pas fonctionné.

Un plan alternatif, mais coûteux et risqué (figure 110), semblait alors incontournable. Il s'agissait de déprotéger le HOM et TMS en même temps pour ensuite remettre un TMS sur un seul des deux alcynes avec un lithien. Une approche connexe avec laquelle le cœur avec deux alcynes libres serait lié à un seul dendron serait tout aussi risquée. Le clivage du HOM en condition strictement anhydre, contre toute attente, a laissé le TMS pratiquement intact. Une longue colonne suffit à séparer les traces de cœur sans TMS. Le rendement de cette déprotection est de 66 %. Toutes les manipulations entourant cette molécule jusqu'à son élution doivent être rigoureusement anhydres. Les rendements chutent rapidement si, par exemple, le KOH n'est pas assez sec ou le DCM n'est pas dégazé suffisamment.

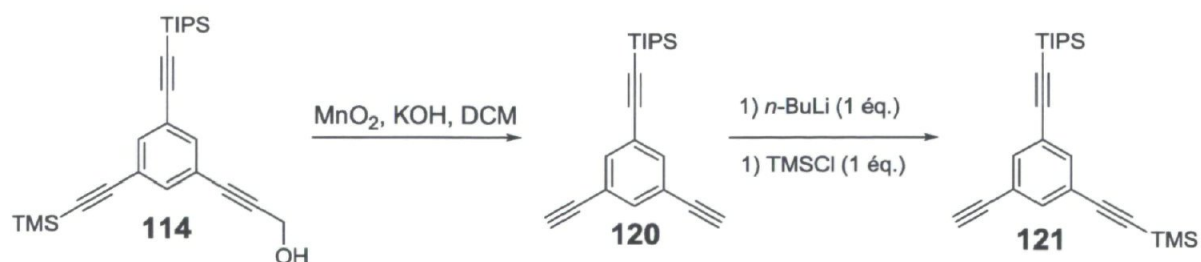


figure 110. Schéma alternatif pour le début de la synthèse du dendrimer. Un rendement de 50 % était attendu pour la deuxième étape dans le meilleur des cas

Grâce à ce revirement de situation, le schéma de la figure 111 a pu être repris. Envisageant que le PAMAM ne supporterait peut-être pas les autres réactions de déprotections (pour le TMS et le TIPS), un petit test empirique a été fait. Trois aliquots de 100 mg de dendron BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ dans 1 mL de MeOH ont donc chacun reçu un réactif potentiel. L'idée était d'analyser par RMN ou infrarouge la solution résultante. Ces aliquots ont été agités durant quelques heures et laissés dans un vial fermé pendant une nuit. Le premier a reçu environ 100 mg de spatule de nitrate d'argent. En l'espace d'une nuit, le dendron est devenu noir, complètement oxydé. Dans l'aliquot ayant reçu du KOH (avec quelques gouttes d'eau), un mélange biphasique hétérogène a été observé. Même si le PAMAM n'a pas été affecté par le KOH, un manque de miscibilité pourrait être fatal. Seul le vial ayant eu du K₂CO₃ n'avait pas changé d'apparence. Le RMN ¹H a confirmé qu'il n'y avait pas eu de dégradation.

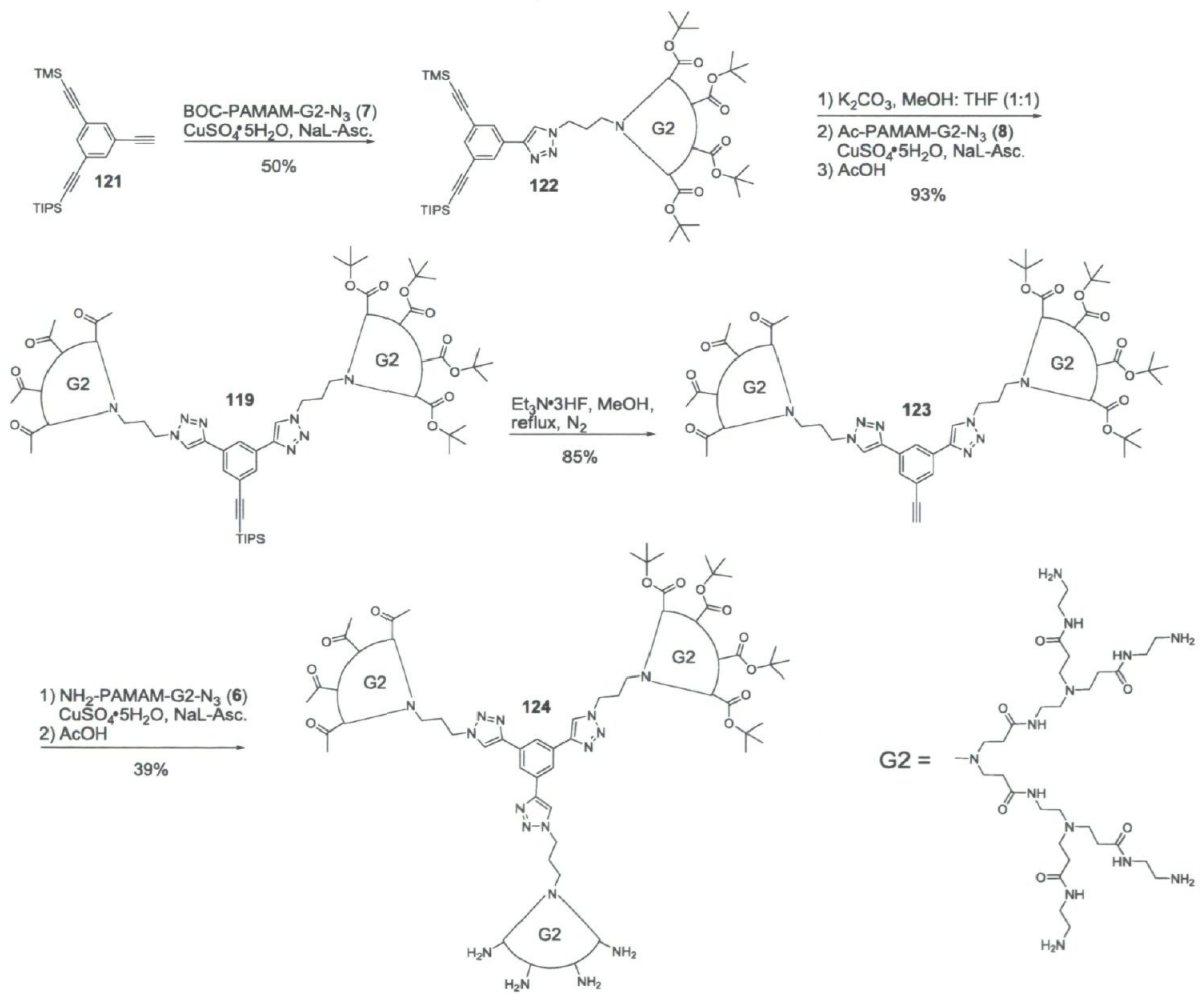


figure 111. Schéma final pour obtenir le PAMAM à trois faces.¹¹¹

Le couplage du dendron BOC-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ s'est déroulé comme auparavant avec un rendement de 50 %. Étant donné que le composé **119** (figure 111) contenait du cuivre, la déprotection du TMS s'est faite *in situ* sous atmosphère inerte. On évite ainsi un possible couplage de Glaser menant à la molécule de la figure 112. La déprotection a été agitée à température ambiante pendant 48h avant d'ajouter les réactifs pour coupler le second dendron. À la lumière des travaux de Shao *et al.*²⁷⁵ il a été constaté que l'ajout d'un acide faible comme l'acide acétique (AcOH) a de bonnes chances de pousser le cycle catalytique de la cycloaddition. Effectivement, ce couplage ne fonctionne pas très bien sans l'ajout d'AcOH (environ 50 % de conversion par GPC-SEC).

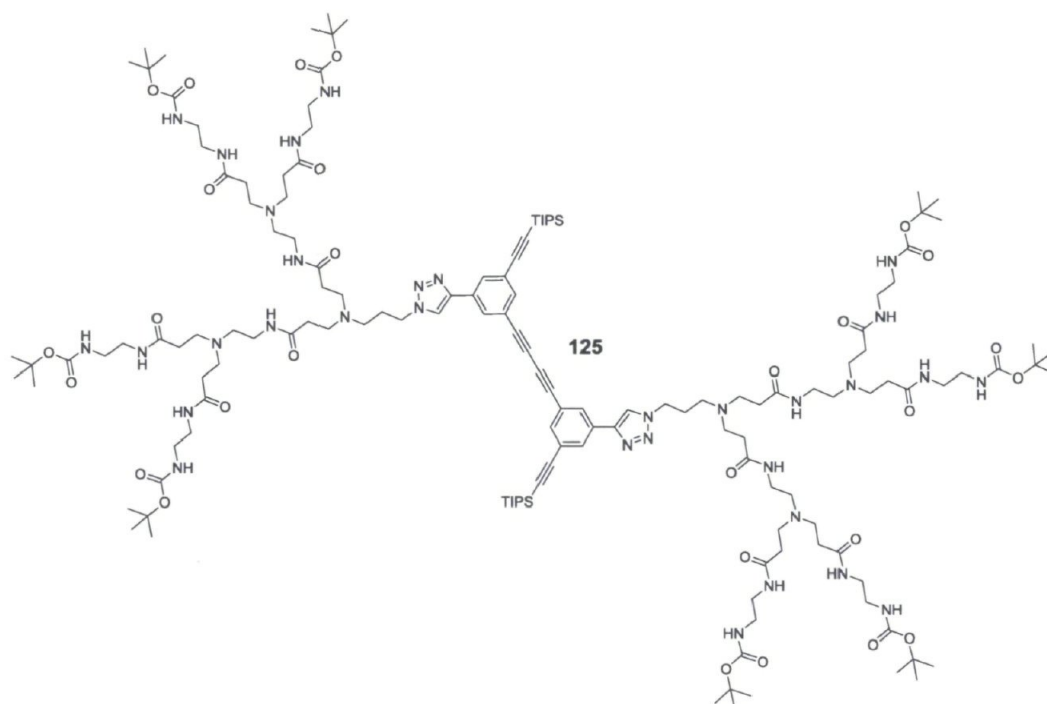


figure 112. Produit indésirable provenant d'un couplage de Glaser entre deux dendrimères en croissance au lieu de la réaction CuAAC. L'analyse ESI-MS n'en montre aucune trace.

Par contre, en neutralisant le K₂CO₃ avec 1,1 équivalent d'AcOH, la réaction donne 93% de rendement sur deux étapes. Encore une fois, l'unité aromatique du cœur a permis de suivre par CCM le fractionnement de la Sephadex LH-20. Bien qu'aucune espèce ne monte sur la plaque, la différence d'absorbance sous lumière UV est suffisante pour trouver le bon produit. En RMN ¹H, le pic du TMS à 0,25 ppm disparaît complètement, alors que celui du TIPS à 1,18 ppm est encore bien présent. Le proton des triazoles est aussi bien présent à 8,25 ppm. Le singulet des termini acétate (1,95 ppm) intègre pour le tiers de celui

des BOC (1,42 ppm) comme prévu. Il est difficile d'expliquer le grand écart de rendement entre le premier et le second couplage. Voyant que la présence d'additifs pouvait avoir une si grande influence, nous sommes retournés dans la littérature pour en trouver d'autres. En général, il en ressort que l'ajout d'une base aminée, en particulier la pyridine, est souvent bénéfique.²⁷⁸ L'ajout de pyridine n'a pas amélioré le rendement du premier ou du second couplage. L'ajout d'AcOH n'a pas non plus poussé davantage le premier couplage. L'autre solution, de plus en plus répandue dans la littérature, est l'addition d'un ligand organique pour solubiliser le cuivre.^{143,279} Certains sont même à base de triazoles²⁷⁹. Ces composés n'en sont toutefois qu'à leurs premiers balbutiements. De plus, il aurait été très délicat de retirer une aussi grosse molécule d'une réaction faite avec l'un de nos dendrons.

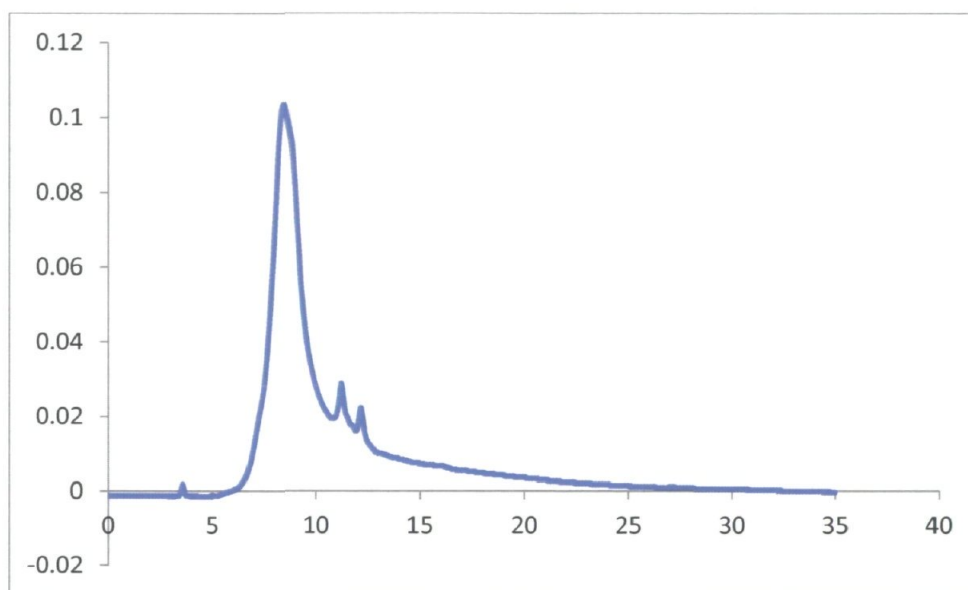


figure 113. Chromatogramme du dendrimère PAMAM trois faces (**124**).

De là, il ne restait qu'à éliminer le TIPS et « cliquer » le dernier dendron. Ce GP s'est toutefois avéré très difficile à cliver. Le TBAF sous toutes ses formes (1 M dans THF, monohydraté, avec ou sans chauffage) n'a pas fonctionné. Les deux dendrons déjà en place camouflaient le TIPS très efficacement et une autre source de fluorure, plus active, était nécessaire. AgF et CsF n'ont pas donné un meilleur résultat non plus. Finalement, les conditions décrites au schéma final (figure 111) ont été les seules à fonctionner, soit un chauffage d'une nuit dans 2 mL de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ avec 1 mL de MeOH. Les GP déjà en places sur le dendrimère ont empêché que la chaleur de la réaction ne dégrade les dendrons. La Sephadex LH-20 a permis de séparer l'excès de $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, mais un peu de fractions mixtes

semblent inévitables. Le rendement est de 86 %. La dernière cycloaddition s'est déroulée sans particularité avec un rendement de 39 %. La figure 113 montre le chromatogramme du dendrimère final. Il a une très faible polydispersité, mais il y a clairement un peu des étapes précédentes (**119** et **123**) encore non-réagies. Une séparation GPC-SEC préparative serait à envisager pour les versions futures.

Pour donner une suite à ce succès, des efforts supplémentaires ont été faits pour obtenir un dendron décoré en FMOC. Il existe quelques précédents dans la littérature où un acide aminé protégé en FMOC a été lié aux amines d'un PAMAM. Notre hypothèse principale, à ce moment, était que le motif fluorényle est peut-être trop volumineux pour être lié quatre fois sur un G2. Dans cette optique, le schéma de la figure 114 a été entrepris dans lequel on attache une FMOC- β -alanine au dendron en passant par l'ouverture de l'anhydride correspondant. Le dendron **128** a été obtenu sans difficulté notable, mais il n'était pas beaucoup plus soluble que dans les essais précédents. Parallèlement, le CBz-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ semblait impossible à obtenir pour les mêmes raisons que les essais avec FMOC-OSu. Toutefois, à force de lectures²⁸⁰, un changement de solvant pour l'éthanol a conduit à la bonne molécule très aisément (figure 115). À partir de là, l'idée était de remplacer Ac-PAMAM-G2-propyl-N₃ dans le schéma de la figure 111 par **128**, **129** ou **130**. Tous les efforts en ce sens ont échoué. La mauvaise solubilité de ces deux dendrons dans le mélange THF/MeOH en est la cause. Des variations de solvant ont bien sûr été explorées, mais sans succès. Le dendron CBz-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃ (**129**), bien soluble, semblait un bon candidat de remplacement. Avant d'assembler ce nouveau dendrimère à trois faces, le clivage des CBz a été essayé. Malgré plusieurs variations de solvant, de catalyseur et de pression, l'hydrogénolyse n'a jamais permis de retirer les PG. L'histoire s'est ensuite répétée avec un GP moins connu, le 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl chloride (TROC). Sa déprotection avec la poudre de zinc non-oxydée a donné un résultat impossible à analyser.

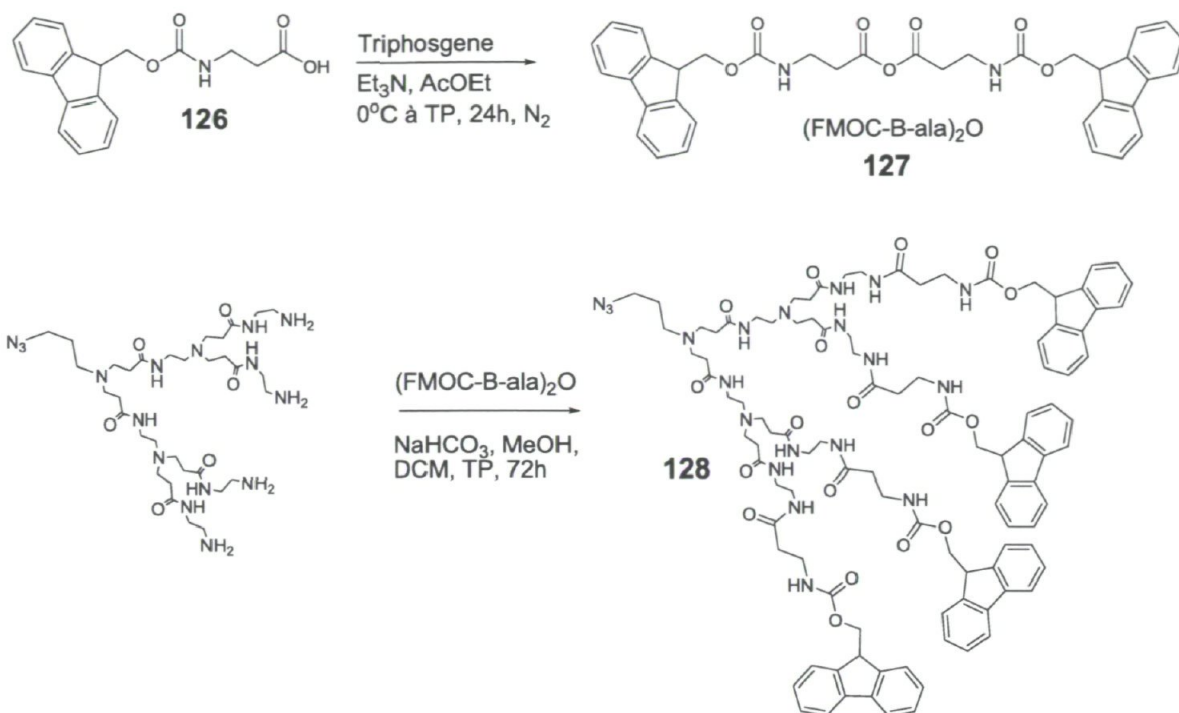


figure 114. Schéma de synthèse pour le dendron Fmoc-β-ala-NH-PAMAM-G2-propyl-N₃

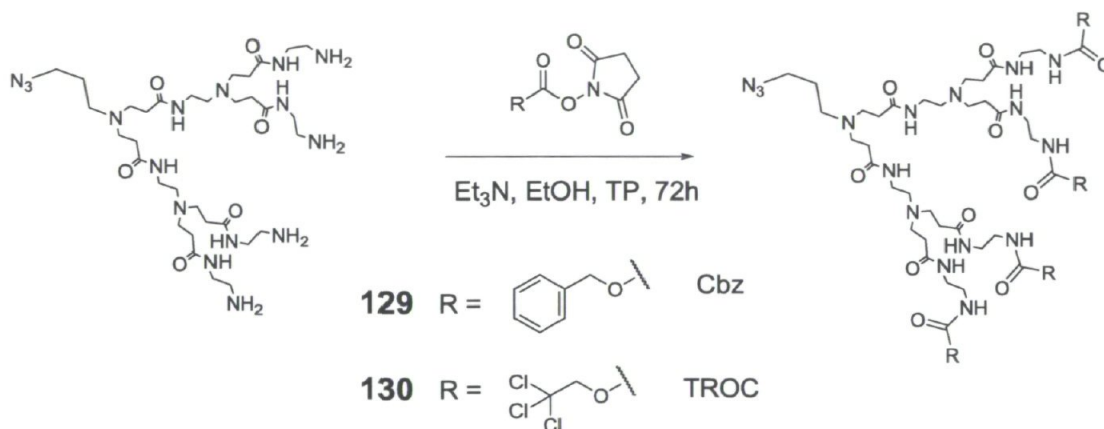


figure 115. Fonctionnalisation de dendrons PAMAM par substitution nucléophile avec un hydroxysuccinimide.

5.5 Discussion et perspectives

Malgré le succès de cette synthèse, le projet de dendrimère trois faces n'en est qu'à ses débuts. Tout d'abord, il est impératif de trouver un GP qui pourra être déprotégé facilement en plus d'être soluble dans le solvant de réaction. Les groupements silylés sont la prochaine option à considérer. En installant un tel dendron en dernier et en le déprotégeant en premier, il ne devrait pas y avoir de conflit d'orthogonalité avec le TMS et le TIPS du cœur. Il faudra aussi s'assurer qu'il n'y ait plus aucune trace de Et₃N•3HF dans

le milieu. Une plus longue Sephadex pourrait suffire à la tâche. L'installation de ce GP pourra se faire en passant soit par la méthode d'ouverture d'anhydride, soit par la substitution d'un succinimide. Cette nouvelle optimisation élargie d'ailleurs les possibilités pour décorer les dendrons et dendrimères PAMAM.

Lorsqu'un dendrimère dont les trois faces peuvent être fonctionnalisées sera obtenu, des travaux de fluorescence commenceront. Pour démontrer la versatilité de notre plateforme multifaces, il faudra fonctionnaliser chacune des faces avec un fluorophore. L'absorption et l'émission de chacun seront alors étudiées comme à la figure 116. Il faudra également fabriquer toutes les combinaisons possibles pour démontrer une versatilité dans l'ordre de déprotection. Ensuite, si tout se déroule comme prévu, une post-fonctionnalisation avec des médicaments réels, tels que le méthotrexate et le paclitaxel en plus d'un ligand propre à une lignée cancéreuse ou une autre. S'en suivront des tests *in vitro*.

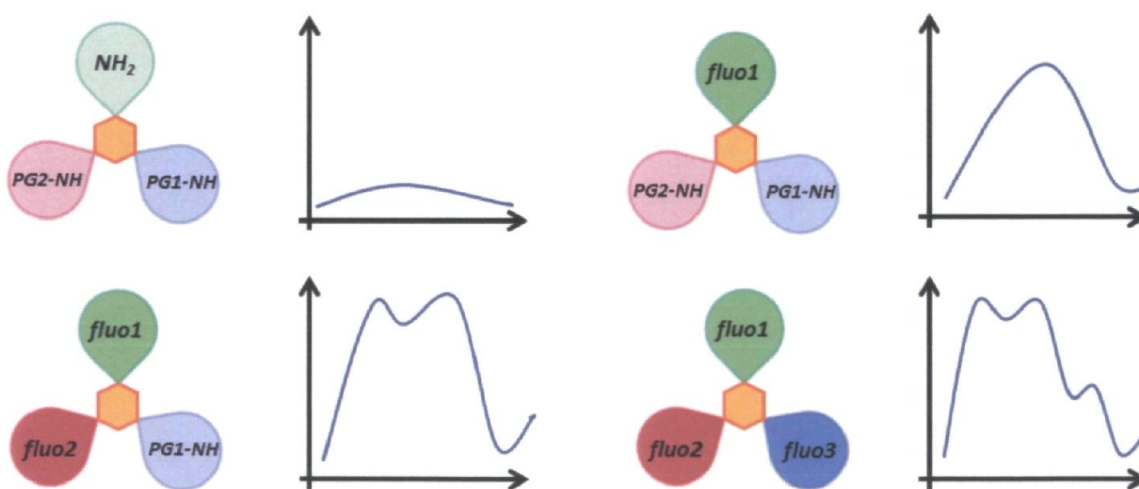


figure 116. Post-fonctionnalisation du dendrimère trois faces avec trois fluorophores différents. À chaque étape, le signal de fluorescence sera plus complexe et s'éloignera de sa version libre en solution.

Il faut par contre souligner qu'il y a encore loin de la coupe aux lèvres pour ces études futures. La synthèse initiale recelait plusieurs problèmes majeurs qui ont bien failli faire échouer le projet et la suite ne s'annonce pas plus facile. Quelques questions apparaissent déjà pour le moyen et long terme. Premièrement, il a été démontré par l'équipe de Jean Duhamel que des unités pyrènes décorant un dendrimère (celui de Adronov plus particulièrement) se comporte différemment qu'en solution.²⁸¹ À tel point que de nouvelles

méthodes de prédiction pour le comportement quantique et optique ont dû être établies. Forts de notre expertise à fonctionnaliser un PAMAM, une collaboration avec Duhamel *et al.* est considérée sérieusement, mais n'a pas encore été mise de l'avant. Cela dit, une fois les fluorophores en place sur le dendrimère à trois faces, les profils d'absorptions et d'émissions risquent d'être uniques. Des études très détaillées devront donc être effectuées pour examiner la situation sous toutes ses coutures. Cet aspect dépasse le cadre de la preuve de concept pour la post-fonctionnalisation, mais n'en demeure pas moins très intéressant sur le plan de la recherche fondamentale.

Ensuite, il faut se questionner sur le genre de lien covalent qui convient le mieux pour s'assurer de l'efficacité d'un analyte. Un lien amide court comme celui de Ac-NH-PAMAM-G2-N₃ pourrait être trop difficile à cliver par les enzymes de l'organisme. Le médicament ne serait pas libéré pour agir sur sa cible. Un espaceur entre l'analyte et le dendron pourrait être nécessaire. Dans le même ordre d'idées, on peut se demander ce qu'il arrivera au dendrimère une fois son action complétée. Sera-t-il évacué ou dégradé par l'organisme ? Dans tous les cas, des études toxicologiques sont à prévoir lors des prochaines étapes.

Les optimisations faites sur la cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC) ont relancé plusieurs questions sur les cavités dendritiques flexibles. Ainsi, un test pour faire le dendrimère à six branches a été réalisé en y ajoutant, tour à tour, de l'acide acétique et de la pyridine en plus d'un chauffage au micro-ondes, mais ce test est demeuré sans améliorations notables. D'une autre part, le fait que seule la plus petite source de fluorure ait réussi à se rendre au TIPS est indicateur d'un très fort encombrement stérique. De « cliquer » six dendrons est donc peut-être carrément impossible.

Finalement, la manipulation du cœur asymétrique (**121**) est très délicate et peut-être que d'autres GP seraient souhaitables. Une option envisageable serait de remplacer le HOM par le (triméthylgermanyl)acétylène (TMG à la figure 97) qui se déprotège avec une source de cuivre. Il a d'ailleurs été employé pour une déprotection *in situ* lors d'une réaction CuAAC.²⁸²

5.6 Conclusion

La synthèse de treizes étapes linéaires rapportée dans ce chapitre représente le premier dendrimère PAMAM à trois faces parfaitement contrôlées. Plusieurs optimisations et explorations ont été nécessaires, mais se sont avérées très bénéfiques pour l'ensemble des projets de cette thèse. Parmi celles-ci, on note la possibilité de fonctionnaliser un dendron PAMAM grâce à un succinimide. Ce projet a également permis de repousser les limites de l'orthogonalité des alcynes.

5.7 Partie Expérimentale

5.7.1 Méthodes

Pour faciliter la reprise de ces travaux par un étudiant étranger dont le français n'est pas la langue maternelle, cette partie expérimentale est en anglais, incluant une réitération de quelques composés clés. Dans cette optique, une série de commentaires et de conseils également rédigés en anglais se trouve en annexe à la toute fin de la thèse.

General procedure for Sonogashira couplings

Reactions were carried out under inert atmosphere (vacuum then filled with argon or nitrogen at least 3 times) in a flask that was dried with an open flame while under vacuum. Typically, all reagents and solvents that were not sensitive to air or moisture were degassed for 30 to 45 min before being transferred into the aforementioned flask. The alkyne was added with a syringe. The reaction was stirred overnight and then extracted with dichloromethane and washed twice with a saturated solution of NH_4Cl . The organic layer was then dried and the purification was done through a silica gel column.

General procedure for Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition “click” chemistry

Unless otherwise specified, no particular precaution was taken for these reactions. Typically, the azide-containing dendron was dissolved in a MeOH : THF (1 : 1) mixture. If the solution blurred due to precipitation, MeOH was slowly added until the solution cleared up again. One equivalent of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and one equivalent of sodium *L*-ascorbate were then added followed by the free alkyne. The reaction was stirred at room temperature for at least 5 days and then filtered and put directly through a LH-20 Sephadex column in MeOH with no added pressure. It is noteworthy that all yields reported here could be improved

since at every step, mixed fractions needed to be discarded to maximize purity. Optimization would require either a greater quantity of LH-20 Sephadex or a different one as the hydrodynamic radius of dendrimers differs than those of other organic compounds. Dialysis has also been tried and found to give disappointing results.

General procedure for dendron functionalization with anhydrides

The amino terminated dendrons were dissolved in MeOH and three equivalents of NaHCO₃ per amine were added. The anhydride was then added and the reaction was stirred for 72 h to allow completion. The mixture was then filtered to remove excess of NaHCO₃ and concentrated and put directly through a LH-20 Sephadex column with no added pressure.

General procedure for dendron functionalization with R-OSu

The amino terminated dendrons were dissolved in EtOH and three equivalents of Et₃N per amine were added. The R-OSu moiety was then added and the reaction was stirred for 24 h to allow completion. The mixture was then filtered and evaporated. It was then dissolved in MeOH and put directly through a LH-20 Sephadex column with no added pressure.

Experimental data

Synthesis of compound 112 : Following the above procedure for Sonogashira couplings, 3,5-diodobromobenzene (**21**) (2.27 g, 6.11 mmol, 1 eq.) was used with CuI (50 mg, 0.24 mmol, 0.04 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (85 mg, 0.12 mmol, 0.02 eq.), Et₃N (6 mL), propargyl alcohol (333 mL, 5.80 mmol, 0.95 eq.) and THF (35 mL). Stirring was done at room temperature. The purification was achieved through column chromatography (silica gel, DCM and hexanes 9 : 1 as the eluent). Yield is 63 % (1.3 g, 3.85 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.48 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.70 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz). ¹³C NMR: 140.02, 139.15, 133.95, 126.23, 122.80, 94.00, 90.04, 82.83, 51.70. IR (NaCl): 1398, 1421, 1536, 1573, 3245 (broad band) v cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): calcd. for C₉H₆BrIO: 335.8647, found: 335.8645 (M⁺).

Synthesis of compound 113 : Following the above procedure for Sonogashira couplings, compound **112** (1.5 g, 4.45 mmol, 1 eq.) was used with CuI (34 mg, 0.18 mmol, 0.04 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (62 mg, 0.09 mmol, 0.02 eq.), Et₃N (3 mL), trimethylsilylacetylene (633 mL,

4.45 mmol, 1 eq.) and THF (25 mL). Stirring was done at room temperature. The purification was achieved through column chromatography (silica gel, DCM and hexanes 4 : 1 as eluent). Yield is 98% (1.34 g, 4.36 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.47 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.65 (t, 1H, $J = 6.1$ Hz), 0.24 (s, 9H). ^{13}C NMR: 134.82, 134.49, 133.82, 125.38, 124.67, 121.98, 102.57, 97.03, 89.29, 83.64, 51.69. IR (NaCl): 1250, 1424, 1551, 1587, 2155, 2864, 2899, 2959, 3329 (broad band) v cm^{-1} . HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrOSi}$: 306.0076, found: 306.0081 (M^+).

Synthesis of compound 114 : Following the above procedure for Sonogashira couplings, compound **113** (2.91 g, 9.47 mmol, 1 eq.) was used with CuI (72 mg, 0.38 mmol, 0.04 eq.), PPh_3 (125 mg, 0.48 mmol, 0.05 eq.) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (196 mg, 0.19 mmol, 0.02 eq.), Et_3N (15 mL), triisopropylsilylacetylene (3.16 mL, 1.5 eq.) and THF (30 mL). Stirring was done at 70 °C temperature for 48 h instead of 24 h at room temperature. The purification was achieved through column chromatography (silica gel, DCM and hexanes 4 : 1 as eluent). Yield is 47 % (1.85 g, 4.45 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.47 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 1.64 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 1.18 (s, 21H), 0.24 (s, 9H). ^{13}C NMR: 135.24, 135.09, 134.76, 124.33, 123.96, 123.22, 105.26, 103.33, 96.00, 92.53, 88.47, 84.35, 51.80, 18.77, 11.47. IR (NaCl): 1250, 1412, 1424, 1580, 2151, 2155, 2865, 2893, 2943, 3322 (broad band) v cm^{-1} . HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{OSi}_2$: 408.2299, found: 408.2186 (M^+).

Synthesis of compound 115 : A round bottom flask was carefully dried and purged with nitrogen thoroughly. Degassed DCM (30 mL) containing 1.5 g of compound **4** (3.66 mmol, 1 eq.) was added and the flask was purged again with nitrogen. Activated manganese oxide (5.10 g, 58.5 mmol, 16 eq.) was added and stirred for 5 to 10 minutes. Previously powdered and dried KOH (3.30 g, 58.50 mmol, 16 eq.) was added, followed by one last purging with nitrogen. The reaction was stirred at room temperature overnight before being filtered to remove excess of KOH. The solution was then concentrated under reduced pressure and finally put through a long chromatography column (silica gel, AcOEt and hexanes 0.04 : 0.96 as eluent). Yield is 66 % (0.916 g, 2.42 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.51 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.12 (s, 21H), 0.25 (s, 9H). ^{13}C NMR: 135.96, 135.36, 135.10, 124.34, 123.96, 122.81, 105.18, 103.26, 96.09, 92.60, 88.47, 84.35, 51.80, 18.77, 11.47. IR (ATR):

1250, 1412, 1464, 1578, 2161, 2866, 2892, 2942, 3303 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{Si}_2$: 378.2199, found: 378.2080 (M^+).

Synthesis of $\text{NH}_2\text{-G2-N}_3$: The reported procedure¹⁵⁴ was followed with utmost care during drying periods and a chromatography column was performed to purify methacrylate-G0.5- N_3 (silica gel, DCM and acetone 9 : 1 as eluent). Typically, batches of 10 to 15 g of $\text{NH}_2\text{-G2-N}_3$ were made and stored under vacuum to avoid CO_2 poisoning of the terminal amines. Similar yields than what was previously reported¹⁵⁴ were obtained. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 3.24 (m), 2.75 (m), 2.58 (br t), 2.36 (br t), 1.72 (qt, $J = 6.5$ Hz). IR (NaCl): 1250, 1424, 1551, 1587, 2155, 2864, 2899, 2959, 3329 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{68}\text{N}_{16}\text{O}_6$: 784.55, found: 785.5576 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Synthesis of BOC-NH-G2-N_3 (81) : Following the above procedure for anhydride opening, $\text{NH}_2\text{-G2-N}_3$ (1.00 g, 1.27 mmol, 1 eq.) was used with MeOH (10 mL), NaHCO_3 (1.28 g, 15.23 mmol, 12 eq.) and BOC_2O (2.21 g, 10.13 mmol, 8 eq.). Yield is 89 %. ^1H NMR(CD_3OD , 400 MHz): 3.30 (br s), 3.24 (m), 3.13 (m), 2.77 (m), 2.58 (br t), 2.36 (br t), 1.72 (qt, $J = 6.5$ Hz), 1.42 (br s). ^{13}C NMR: 173.90, 173.61, 157.18, 78.88, 52.21, 50.15, 49.92, 49.68, 47.97, 39.85, 39.31, 37.44, 33.51, 27.77. IR (ATR): 1250, 1424, 1551, 1587, 2155, 2864, 2899, 2959, 3329 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{100}\text{N}_{16}\text{O}_{14}$: 1184.76, found: 593.8994 ($m/z = \text{M}/2^+ + \text{H}^+$).

Synthesis of Ac-NH-G2-N_3 (95) : Following the above procedure for anhydride opening, $\text{NH}_2\text{-G2-N}_3$ (1.00 g, 1.27 mmol, 1 eq.) was used with MeOH (10 mL), NaHCO_3 (1.28 g, 15.23 mmol, 12 eq.) and Ac_2O (1.02 g, 10.13 mmol, 8 eq.). Yield is 82 %. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 3.27 (br s), 2.78 (m), 2.57 (br t), 2.36 (br t), 1.94 (br s), 1.72 (qt, $J = 6.5$ Hz), ^{13}C NMR: 173.90, 172.27, 162.98, 52.19, 50.14, 49.85, 49.79, 49.70, 49.31, 47.93, 38.95, 38.81, 37.40, 33.45, 21.64. IR (NaCl): 1250, 1424, 1551, 1587, 2155, 2864, 2899, 2959, 3329 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{N}_{16}\text{O}_{10}$: 952.5930, found: 953.6071 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Synthesis of PAMAM 3 faces particle—first tier (122) : Following the above procedure, compound 7 (1.20 g, 1.01 mmol, 1 eq.) was used with compound 5 (767 mg, 2.03 mmol, 2 eq.), MeOH (4 mL), THF (4 mL), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (25 mg, 1.01 mol, 1 eq.) and sodium *L*-ascorbate (20 mg, 1.01 mmol, 1 eq.). Yield is 50 % (0.79 g, 0.51 mmol). ^1H NMR (CD_3OD ,

400 MHz): 8.52 (s), 7.91 (d, $J = 6.8$ Hz), 7.40 (s), 6.63 (m), 3.30 (br s), 3.24 (m), 3.15 (br t), 2.80 (m), 2.59 (m), 2.36 (m), 1.42 (br s), 1.16 (s), 0.25 (s). ^{13}C NMR: 174.82, 158.24, 79.92, 53.27, 51.00, 49.88, 49.03, 40.88, 40.38, 34.37, 28.82, 19.14, 12.36. IR (NaCl): 1248, 1364, 1454, 1524, 1641, 2824, 2867, 2935, 2974, 3076, 3295 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{77}\text{H}_{134}\text{N}_{16}\text{O}_{14}\text{Si}_2$: 1562.9804, found: 1563.9862 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Synthesis of PAMAM 3 faces particle—removal of TMS followed by second tier (119) :

In a round bottom flask, compound 9 (800 mg, 0.51 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (4 mL) and THF (4 mL) and purged with nitrogen for 20 to 30 min. K_2CO_3 (311 mg, 2.25 mmol, 4.4 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature and purged again. Following the above procedure for click chemistry, compound 8 (536 mg, 0.56 mmol, 1.1 eq.) was used with $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (140 mg, 0.51 mmol, 1 eq.) and sodium *L*-ascorbate (110 mg, 0.51 mmol, 1 eq.). After 24 h of stirring at room temperature, 150 mL of AcOH (4.5 eq.) was added and the mixture was allowed to stir for another 24 h. Yield is 93 % (1.16 g, 0.47 mol). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 8.57 (s), 8.15 (m), 7.93 (s), 6.66 (m), 3.28 (m), 3.16 (m), 2.81 (m), 2.61 (m), 2.37 (m), 1.95 (br s), 1.41 (br s), 1.18 (s). ^{13}C NMR: 173.82, 172.31, 157.20, 78.89, 52.20, 49.88, 49.45, 48.78, 39.81, 39.31, 38.94, 38.82, 33.33, 27.73, 21.21, 18.08, 11.35. IR (NaCl): 1250, 1435, 1539, 1639, 2155, 2828, 2939, 3089, 3288 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{115}\text{H}_{202}\text{N}_{32}\text{O}_{24}\text{Si}$: 2443.5339, found: 2445.7299 ($\text{M} + 2\text{H}^+$).

Synthesis of PAMAM 3 faces particle—second tier deprotection (123) : In a round bottom flask, compound 10 (50 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) was dissolved in a minimum of MeOH and 3 to 5 mL of $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ was added (ca. 900 folds in molar equivalent). The vessel was purged with nitrogen for 20 to 30 minutes. The reaction was then stirred and heated to 80 $^\circ\text{C}$ overnight. The mixture was put directly through a LH-20 Sephadex column in MeOH. Yield is 86 % (40 mg, 0.017 mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 8.52 (s), 8.37 (m), 7.93 (s), 6.64 (m), 3.26 (m), 3.14 (m), 2.79 (m), 2.58 (m), 2.35 (m), 1.92 (br s), 1.41 (br s).

Synthesis of PAMAM 3 faces particle—third tier (124) : Following the above procedure for click chemistry, compound 11 (40 mg, 0.017 mmol, 1 eq.) was used with compound 6 (100 mg, 0.13 mmol, 7.3 eq.), MeOH (2 mL), THF (2 mL), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0.016 mmol, 1 eq.) and sodium *L*-ascorbate (3 mg, 0.016 mmol, 1 eq.). After 24 h of stirring at

room temperature, 60 mL of AcOH (4.5 eq.) was added and the mixture was allowed to stir for another 24 h. Yield is 39 % (20 mg, 0.006 mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 8.58 (m), 8.34 (m), 7.93 (s), 6.65 (m), 3.26 (m), 3.14 (m), 2.79 (m), 2.58 (m), 2.35 (m), 1.92 (br s), 1.41 (br s). ^{13}C NMR: 173.72, 172.33, 78.89, 52.19, 52.17, 49.89, 49.85, 49.59, 48.78, 39.76, 39.30, 38.90, 38.80, 33.06, 27.63, 21.56. IR (NaCl): 1250, 1424, 1551, 1587, 2155, 2864, 2899, 2959, 3329 (broad band) v cm^{-1} . HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{139}\text{H}_{250}\text{N}_{48}\text{O}_{30}$: 3071.9512, found: 1537.4144 ($m/z = \text{M}_2^+ + \text{H}^+$).

Synthesis of (Fmoc- β -ala) $_2$ O (127) : A round bottom flask was carefully dried and purged with nitrogen thoroughly. Degassed AcOEt (5 mL) was added along with Fmoc- β -ala-OH (0.5 g, 1.60 mmol, 1 eq.) and Et_3N (0.22 mL, 1.60 mmol, 1 eq.). The flask was purged again with nitrogen while its temperature was brought to 0°C with an ice bath. Triphosgene (0.079 g, 0.268 mmol, 0.167 eq.) was added and the reaction was stirred for 24 h and allowed to return to ambient temperature. It was then filtered on Celite® while washing with AcOEt. The filtrate was evaporated and no further purification was done. Yield is 95 % (0.92 g, 1.53 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.63 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz), 7.48 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz), 7.27 (t, 4H, $J = 7.2$ Hz), 7.18 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz), 5.80 (t, 2H), 4.24 (d, 4H, $J = 6.8$ Hz), 3.22 (q, 4H, $J = 5.4$ Hz), 4.24 (t, 4H, $J = 5.5$ Hz). HRMS (ESI^+): calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: 604.2210, found: 627.2102 ($m/z = \text{M}^+ + \text{Na}^+$).

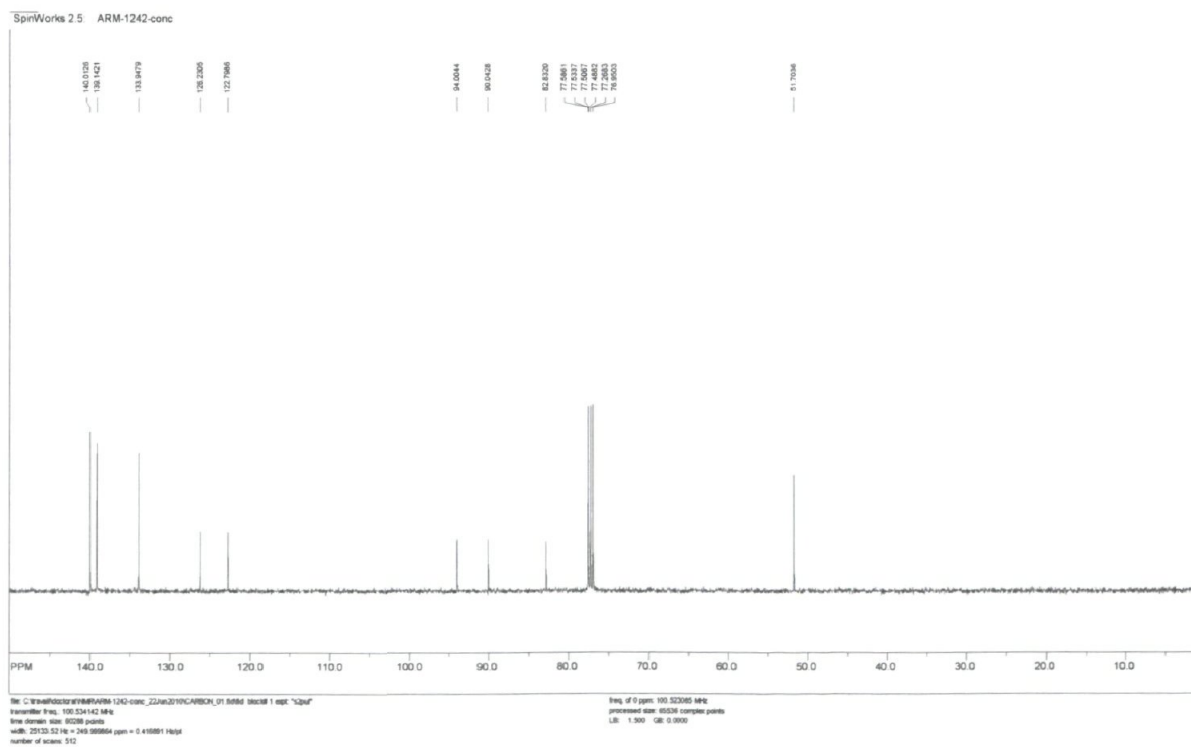
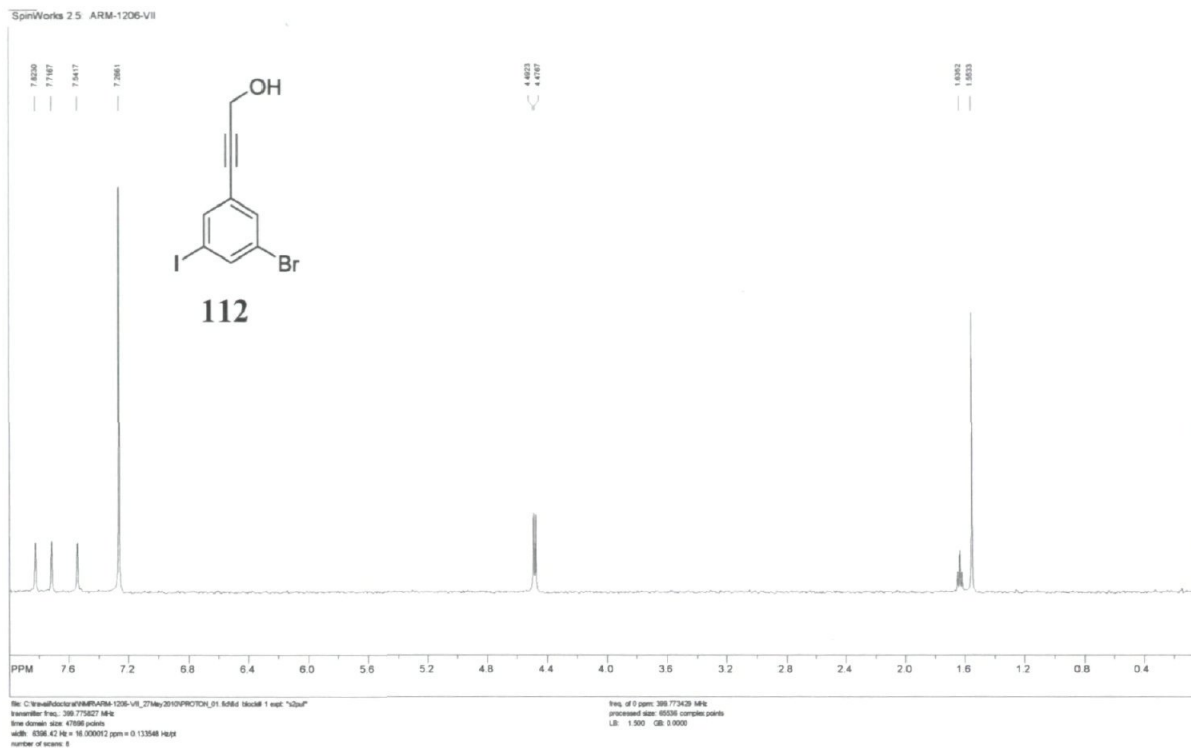
Synthesis of Fmoc- β -ala-NH-G2-N $_3$ (128) : Following the above procedure for anhydride opening, NH_2 -G2-N $_3$ (0.087 g, 0.011 mmol, 1 eq.) was used with MeOH (3 mL) and DCM (2 mL), NaHCO_3 (0.056 g, 0.066 mmol, 6 eq.) and (Fmoc- β -ala) $_2$ O (0.205 g, 0.066 mmol, 6 eq.). Yield is 95 % (0.205 g, 0.010 mmol) although some loss can occur easily on the Sephadex due to the lack of coloration of the molecule. Kaiser test following Xu *et al.*²⁸³ was performed and turned yellow, indicating total conversion. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): image available below HRMS (ESI^+): calcd. for $\text{C}_{105}\text{H}_{128}\text{N}_{20}\text{O}_{18}$: 1958.9715, found: 1958.8697 ($m/z = \text{M}^+$).

Synthesis of CBz-NH-G2-N $_3$ (129) : Following the above procedure for substitution with R-OSu moities, NH_2 -G2-N $_3$ (0.70 g, 0.89 mmol, 1 eq.) was used with EtOH (5 mL), Et_3N (0.75 g, 5.35 mmol, 6 eq.) and CBz-OSu (1.33 g, 5.35 mmol, 6 eq.). Yield is 95 % (1.12 g, 5.35 mmol, 6 eq.). Kaiser test following Xu *et al.*²⁸³ was performed and turned yellow,

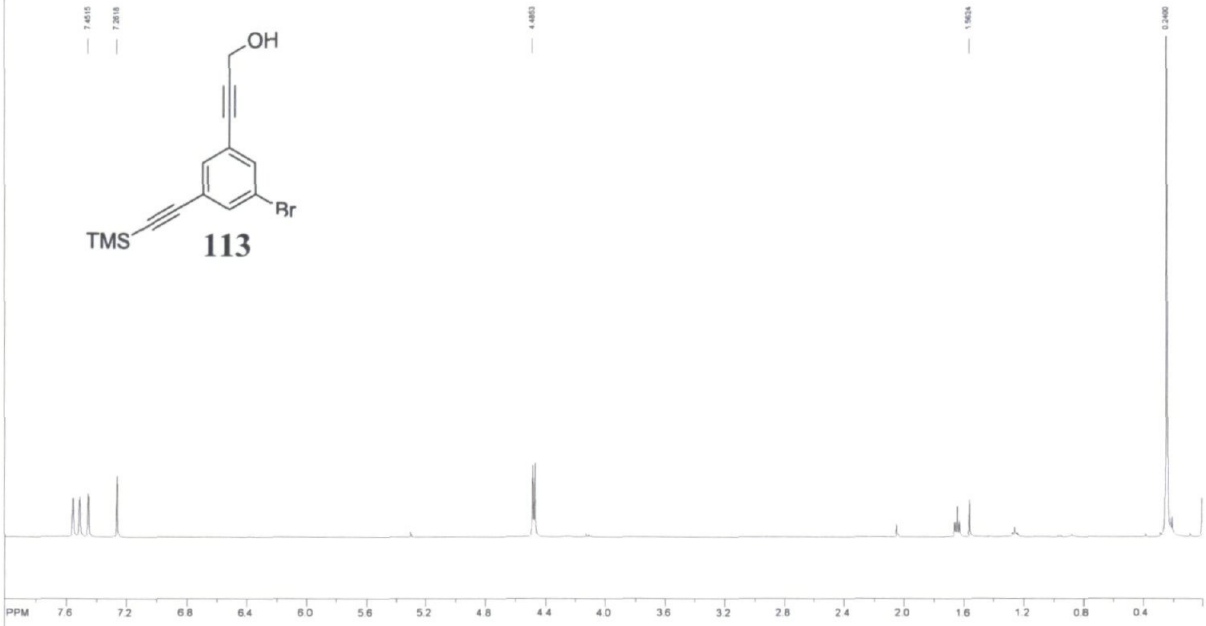
indicating total conversion. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 7.32 (br s), 5.05 (s), 3.30 (br s), 3.26 (m), 3.21 (m), 2.71 (m), 2.63 (br s), 2.54 (br t), 2.47 (br t), 2.36 (m), 1.67 (qt, $J = 6.5$ Hz). HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{65}\text{H}_{92}\text{N}_{16}\text{O}_{14}$: 1321.5248, found: 1321.7043 ($m/z = M^+$).

Synthesis of TROC-NH-G2-N₃ (130) : Following the above procedure for substitution with R-OSu moities, $\text{NH}_2\text{-G2-N}_3$ (0.25 g, 0.32 mmol, 1 eq.) was used with EtOH (5 mL), Et_3N (0.27 mL, 1.91 mmol, 6 eq.) and TROC-OSu (0.555 g, 1.91 mmol, 6 eq.). Yield is 95 % (1.12 g, 5.35 mmol, 6 eq.). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 4.76 (s, 8H), 3.30 (br s), 3.24 (m), 2.77 (br q, $J = 6.5$ Hz), 2.58 (br t), 2.36 (br t), 2.37 (br q, $J = 6.9$ Hz), 1.72 (qt, $J = 6.7$ Hz). HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{Cl}_{12}\text{N}_{16}\text{O}_{14}$: 1486.5880, found: 1487.1691 ($m/z = M^+ + \text{H}^+$).

5.7.2 NMR data for compounds



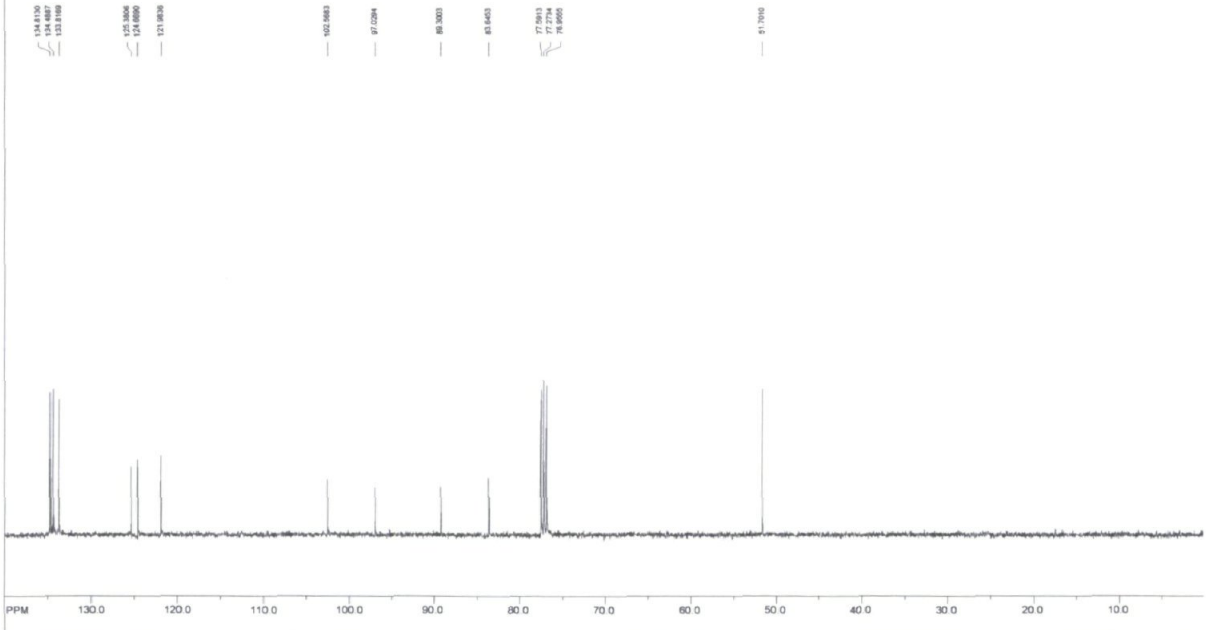
SpinWorks 2.5 ARM-1208-vii



File: C:\temp\bin\arm\ARM-1208-VII_03_06_2010\PROTON_01_04641_04641_1.exp "1208"
 transmitter 940 300.72537 MHz
 time domain size: 4788 points
 width: 0.08642 Hz = 0.000012 ppm = 0.132546 Hz
 number of scans: 8

freq. of 0 ppm: 300.72530 MHz
 processed size: 6536 complex points
 I.B.: 1.000 GB 0.0000

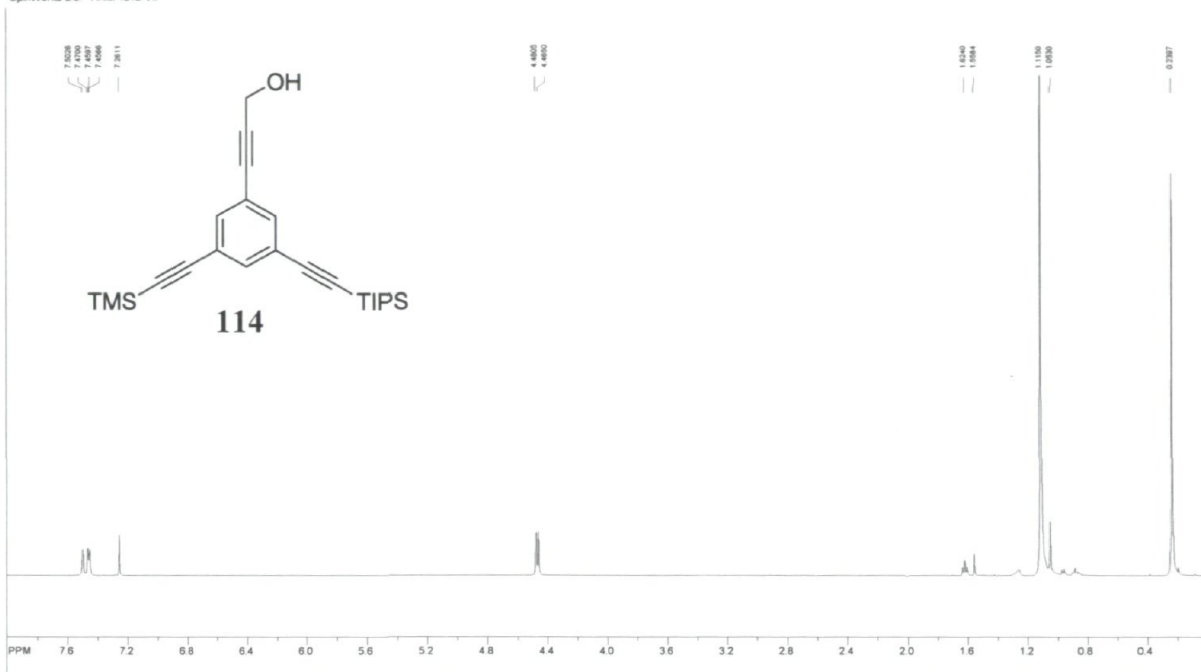
SpinWorks 2.5 ARM-1250-VII-carbonvii



File: C:\temp\bin\arm\ARM-1250-VII-carbonvii_14_02010\CARBON_01_04641_04641_1.exp "1250"
 transmitter 940 100.62412 MHz
 time domain size: 8028 points
 width: 211.5332 Hz = 2.0638984 ppm = 0.416881 MHz
 number of scans: 256

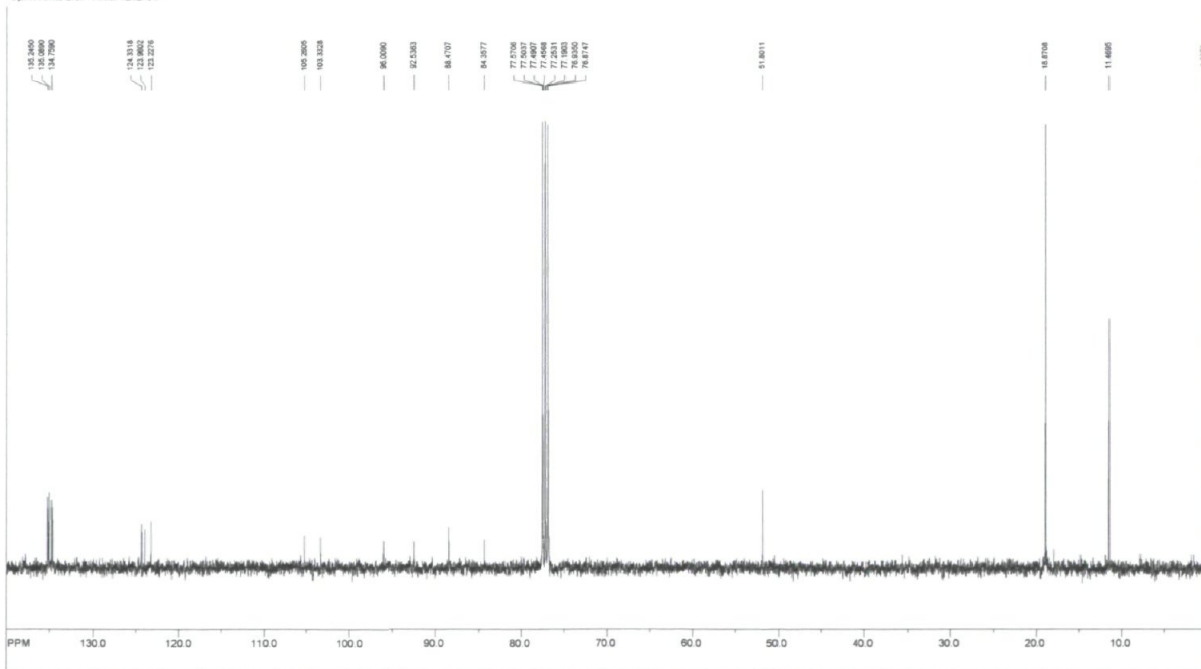
freq. of 0 ppm: 100.62395 MHz
 processed size: 6536 complex points
 I.B.: 1.000 GB 0.0000

SpinWorks 2.5 ARM-1212-VII



File: C:\research\michael\BMR\1212-VII_06Jun2016\PROTON_01.fid (Acq) 1 exp. 1212-VII
 Acquisition Date: 06/20/2016
 Acquisition Time: 10:38:42 PM
 Instrument: spect
 Freq. of 0 ppm: 399.773421 MHz
 Processed Size: 85238 complex points
 LB: 1.500 GB: 0.0000

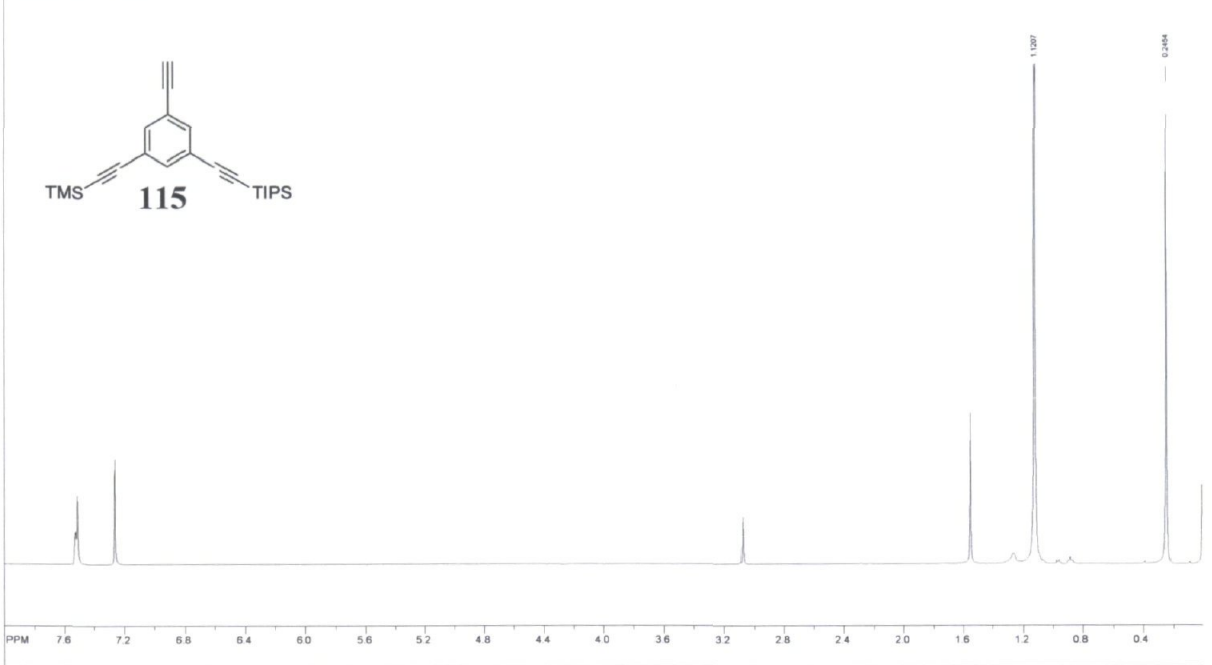
SpinWorks 2.5 ARM-1212-VII



File: C:\research\michael\BMR\1212-VII_06Jun2016\CARBON_01.fid (Acq) 1 exp. 1212-VII
 Acquisition Date: 06/20/2016
 Acquisition Time: 10:55:41 AM
 Instrument: spect
 Freq. of 0 ppm: 100.625000 MHz
 Processed Size: 85238 complex points
 LB: 1.800 GB: 0.0000

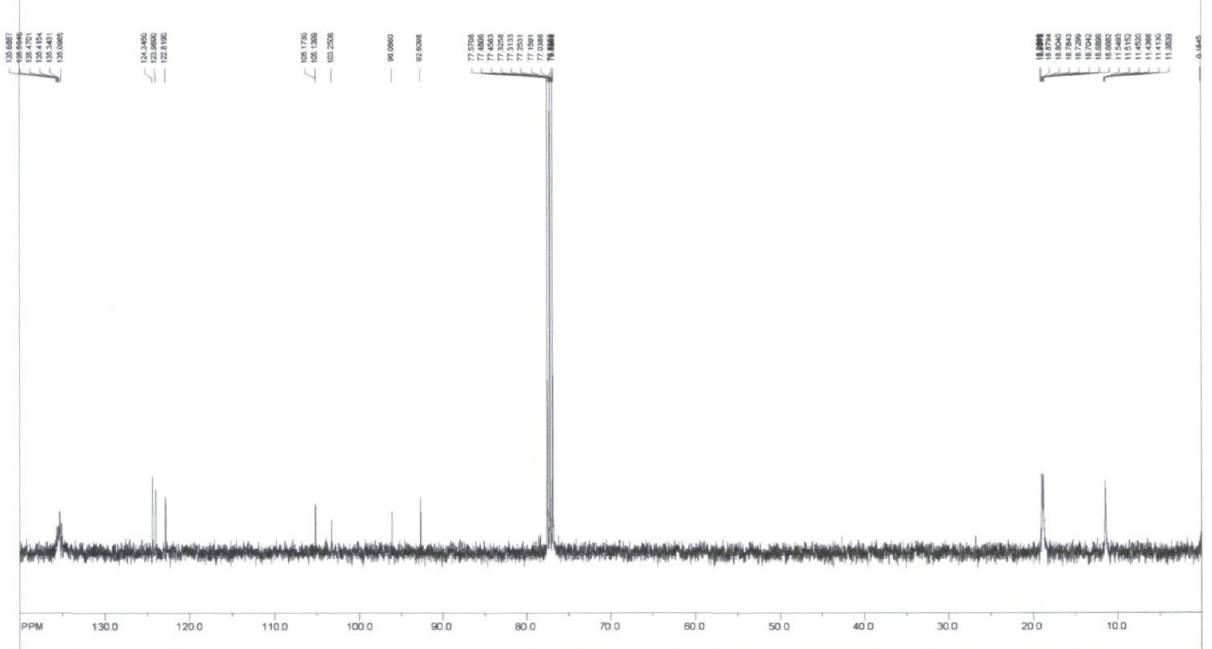
SpinWorks 2.5

SpinWorks 2.5 ARM-137D-VIII



File: C:\msdchem\001\000004\137D-VIII_10Sep2010\PROTON_01.fid\data_block1_1.exp_12.dpt
transmitter freq: 300.715227 MHz
time domain size: 47168 points
width: 32056.42 Hz = 16.000012 ppm = 0.133548 Hz/g
number of scans: 6
SpinWorks 2.5 ARM-1398-VIII

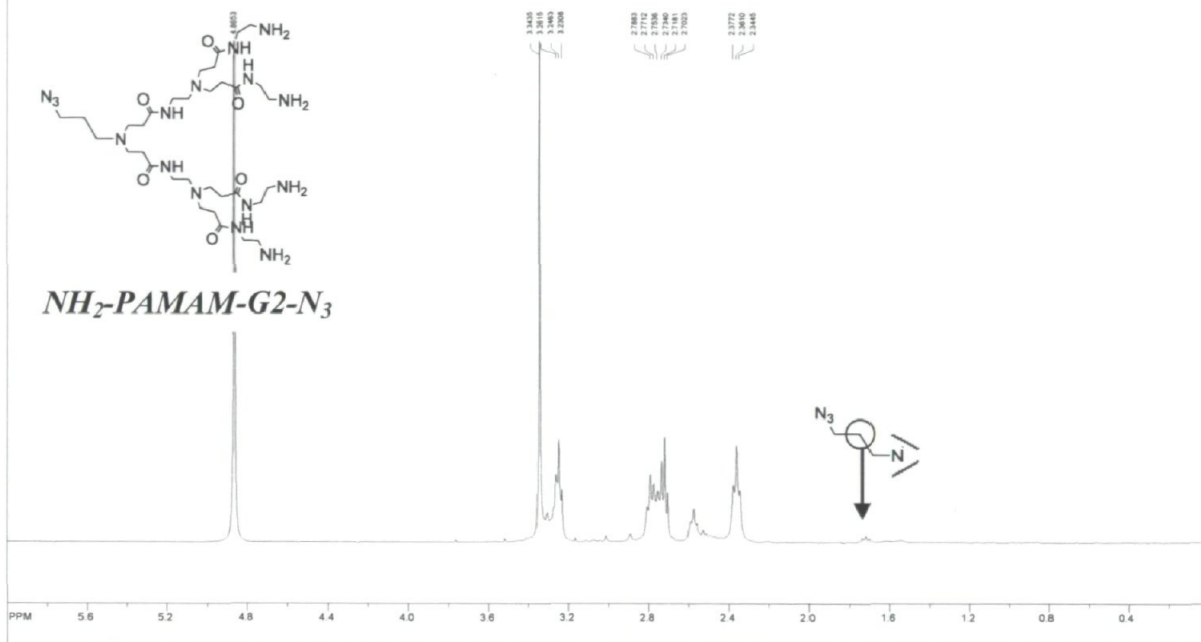
freq: 0 ppm: 399.773426 MHz
processed size: 65536 complex points
LB: 1.000 GB 0.0000



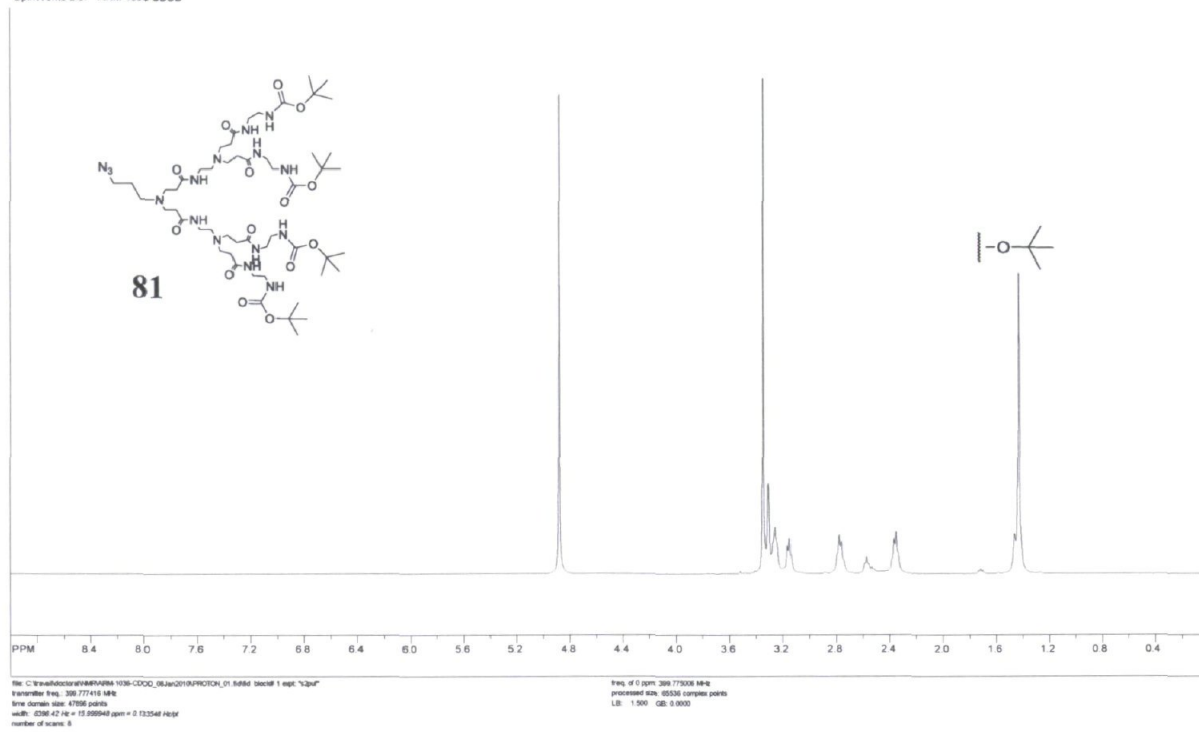
File: C:\msdchem\001\000004\1398-VIII_20Sep2010\CARBON_01.fid\data_block1_1.exp_12.dpt
transmitter freq: 100.624142 MHz
time domain size: 65288 points
width: 20133.52 Hz = 240.266664 ppm = 0.416881 Hz/g
number of scans: 258

freq: 0 ppm: 101.523281 MHz
processed size: 65536 complex points
LB: 1.000 GB 0.0000

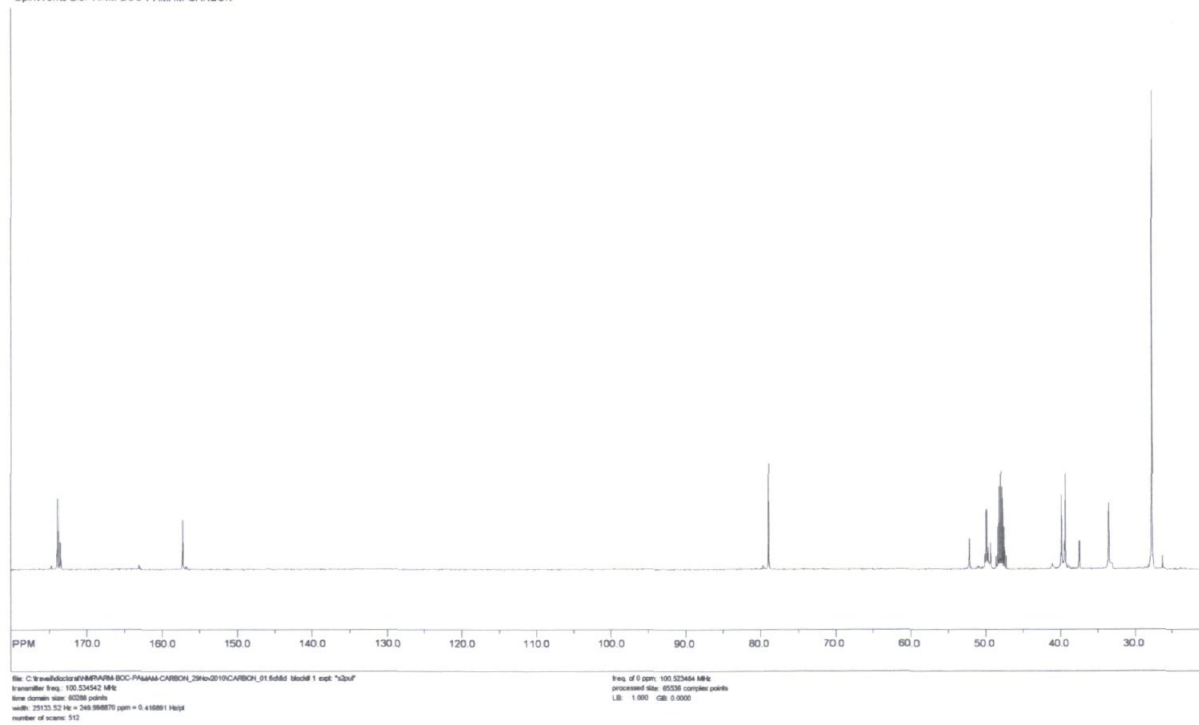
SpinWorks 2.5 ARM-1100-4thrying



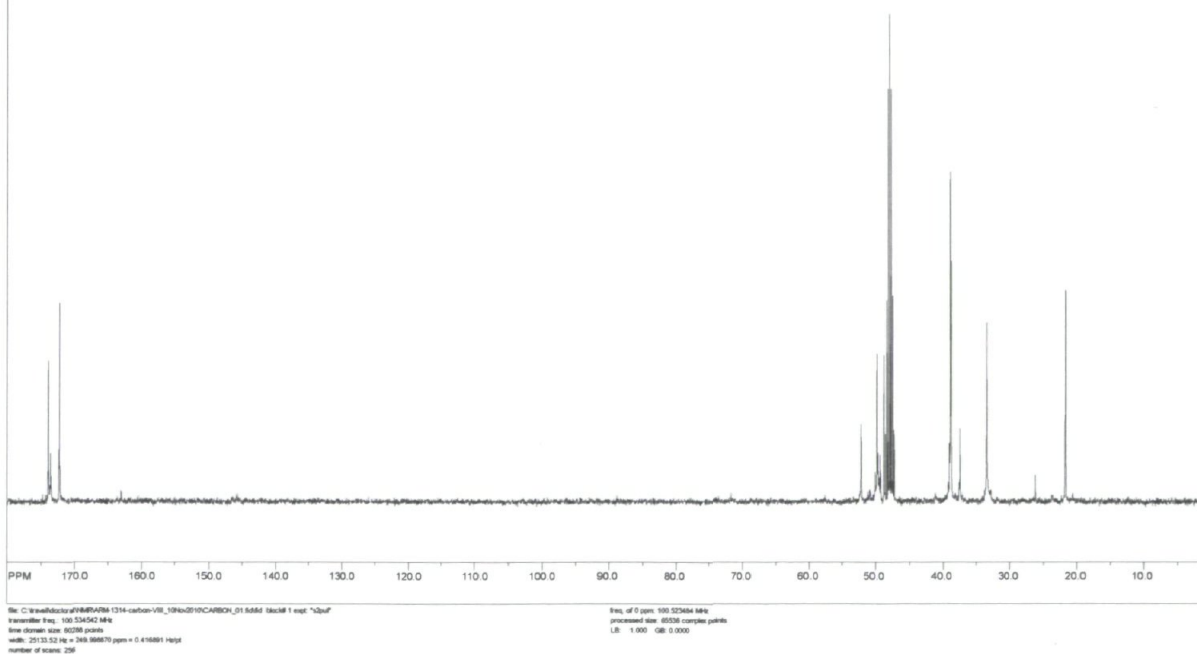
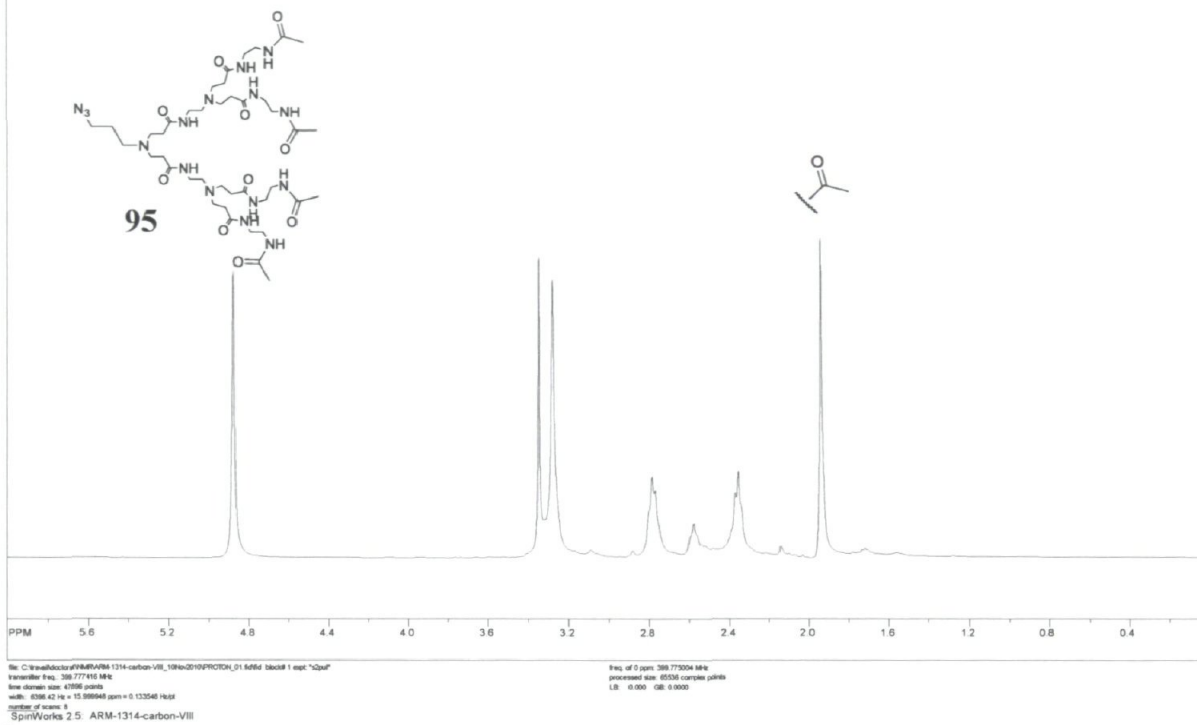
SpinWorks 2.5 ARM-103S-CDOD



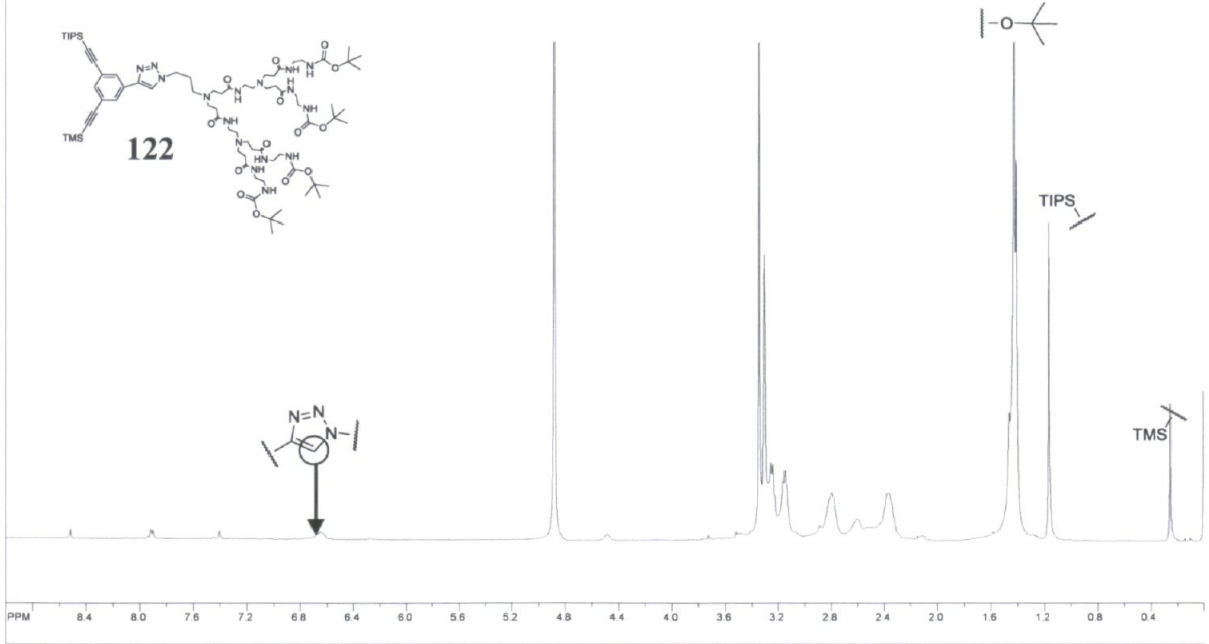
SpinWorks 2.5 ARM-BOC-PAMAM-CARBON



SpinWorks 2.5 ARM-1314-carbon-VIII



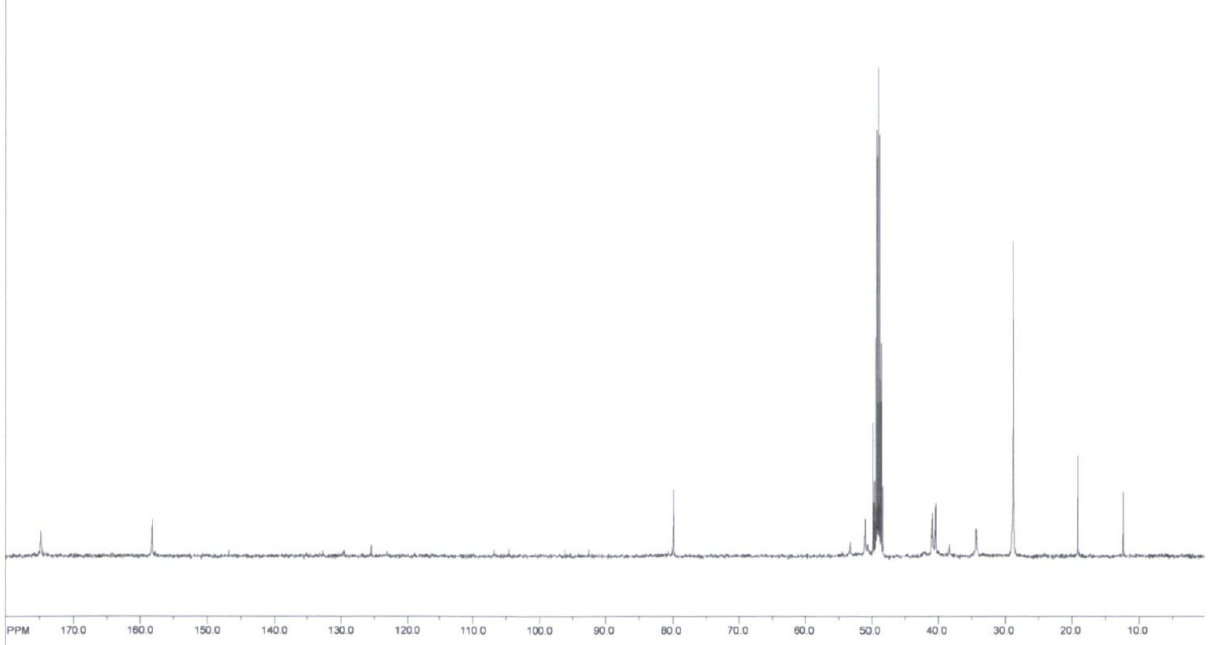
SpinWorks 2.5 ARM-1404-VIII



File: C:\msd\doctor\arm\ARM-1404-VIII_0146\010PRC03_01_818161 backsl 1 exp. "122".f
transmitter freq. 300.177455 MHz
line domain size: 47986 points
width: 8200.42 Hz = 15.999949 ppm = 0.133548 Hz/gf
number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 300.1775008 MHz
processed size: 85236 complex points
LB: 0.000 GB 0.0000

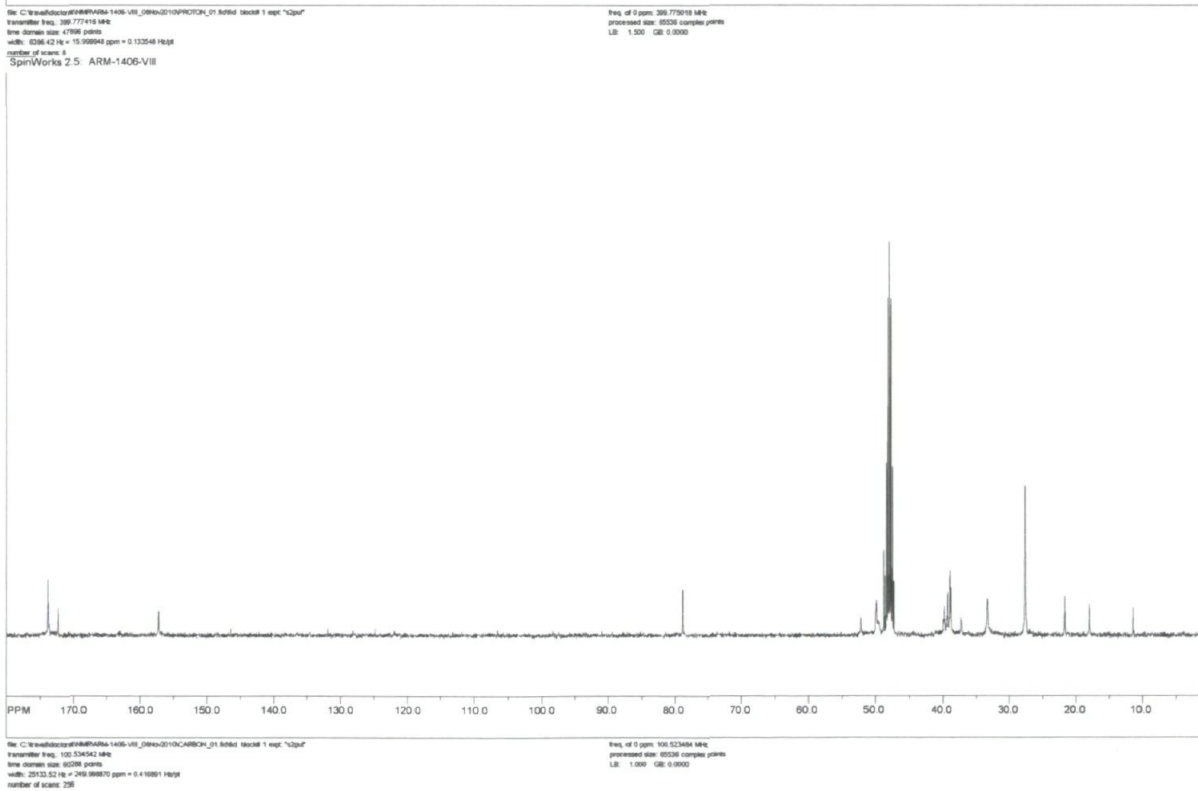
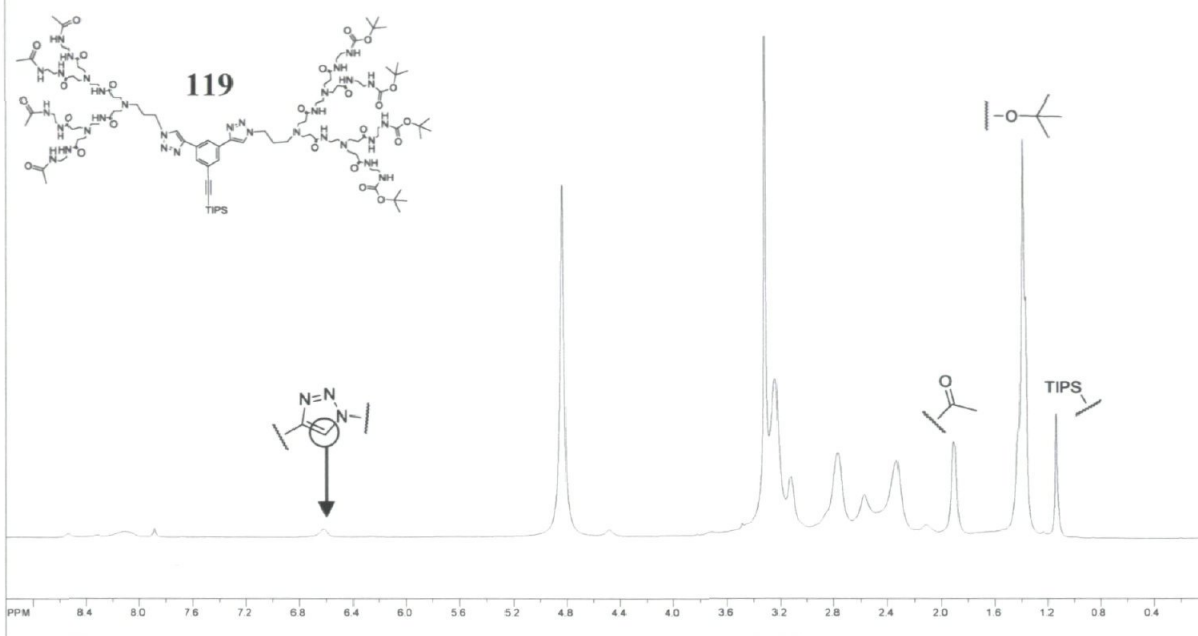
SpinWorks 2.5 ARM-1404-B-VIII



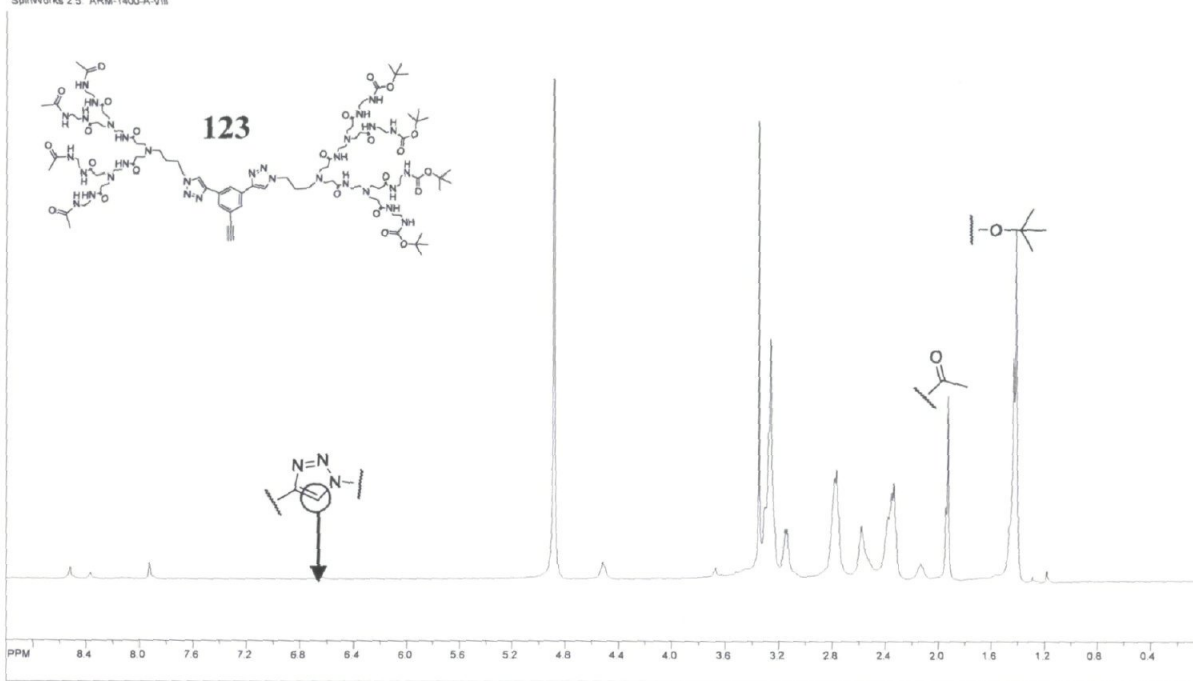
File: C:\msd\doctor\arm\ARM-1404-B-VIII_0146\0210C4R03_01_818161 backsl 1 exp. "122".f
transmitter freq. 100.624542 MHz
line domain size: 82236 points
width: 20153.52 Hz = 200.800019 ppm = 0.416891 Hz/gf
number of scans: 256

freq. of 0 ppm: 100.6232379 MHz
processed size: 85236 complex points
LB: 1.000 GB 0.0000

SpinWorks 2.5 ARM-1406-VIII



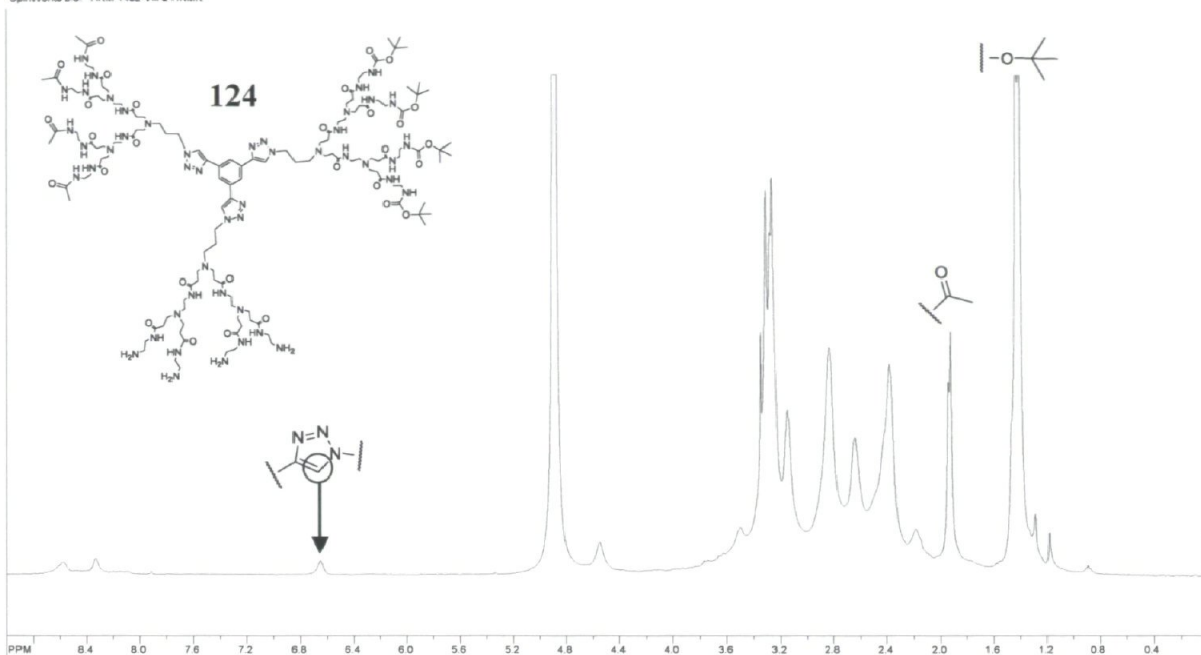
SpinWorks 2.5 ARM-1400-A-VIII



File: C:\msdcs\chem\arm\1400-A-VIII_2832010\PROTON_01_606410001_1.ept ^\bin\p
 Acquisition File: 283_777110.p
 Date_Station: 04/13/04 04:04
 MHz: 400.142 Hz = 15.999945 ppm = 0.132648 Hz
 Number of Scans: 8

1% of 0 ppm: 389.773006 MHz
 processed size: 65536 complex points
 LB: 1.500 GB 0.000

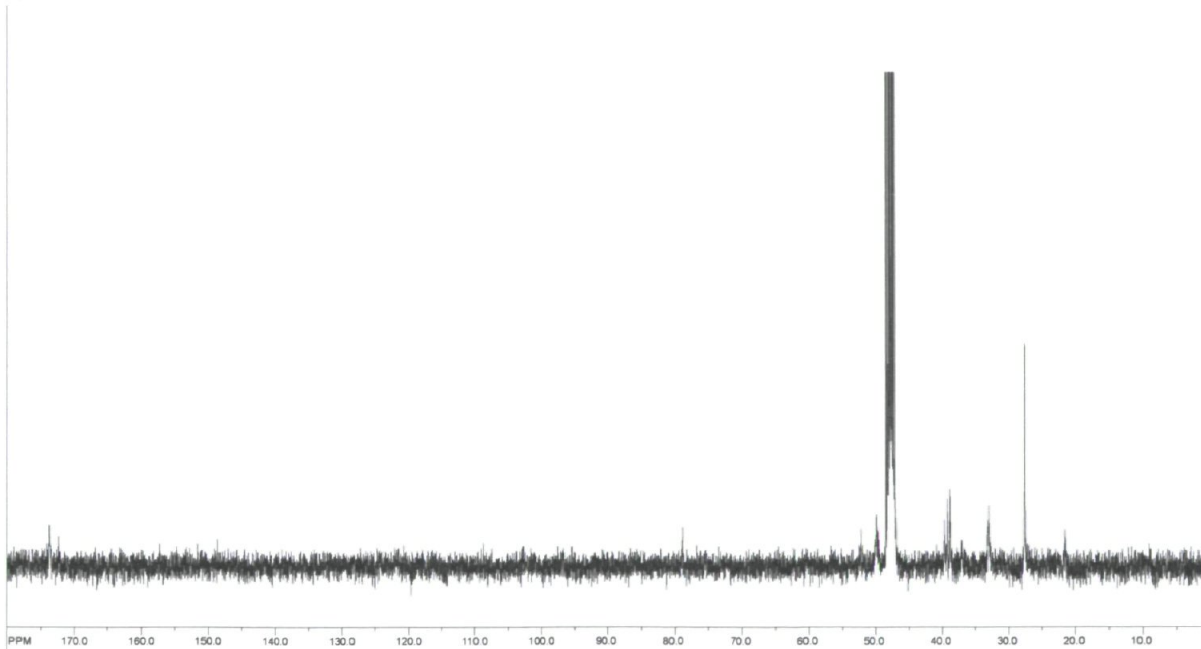
SpinWorks 2.5 ARM-1402-VIII-a-HNMR



File: C:\msdchem\1402-VIII-a-HNMR_2\1402-VIII-a-HNMR_2\1402-VIII-a-HNMR_2_1.fid
 Acquisition Date: 2008-07-15 15:59:43
 Line: 1
 Name: 1402-VIII-a-HNMR_2_1
 Number of Scans: 1

Frequency: 500.136 MHz
 Processed Size: 65536 complex points
 LB: 0.000 GB: 0.0000

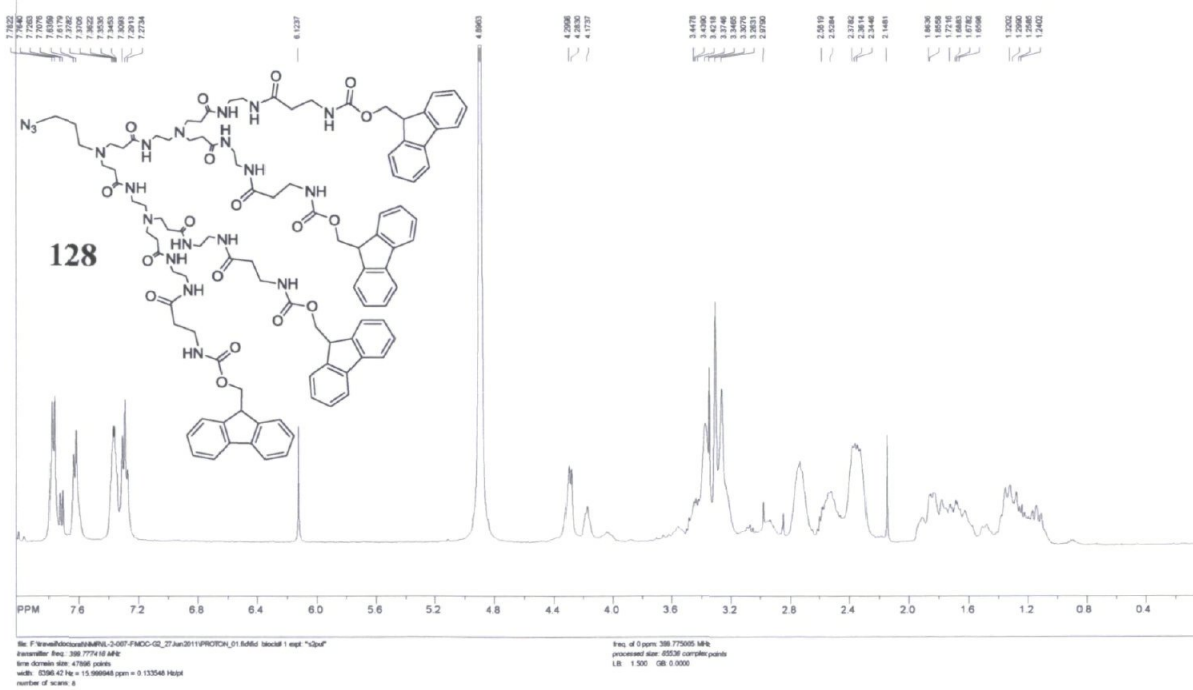
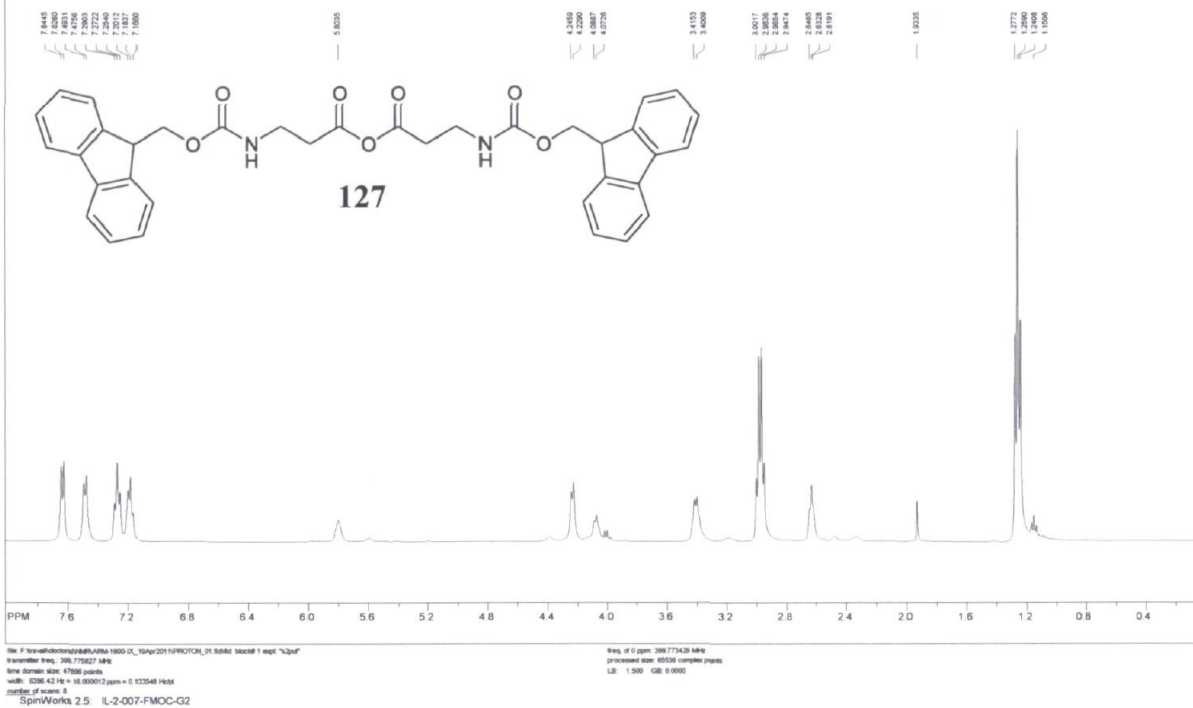
SpinWorks 2.5 ARM-1402-VIII-carbon



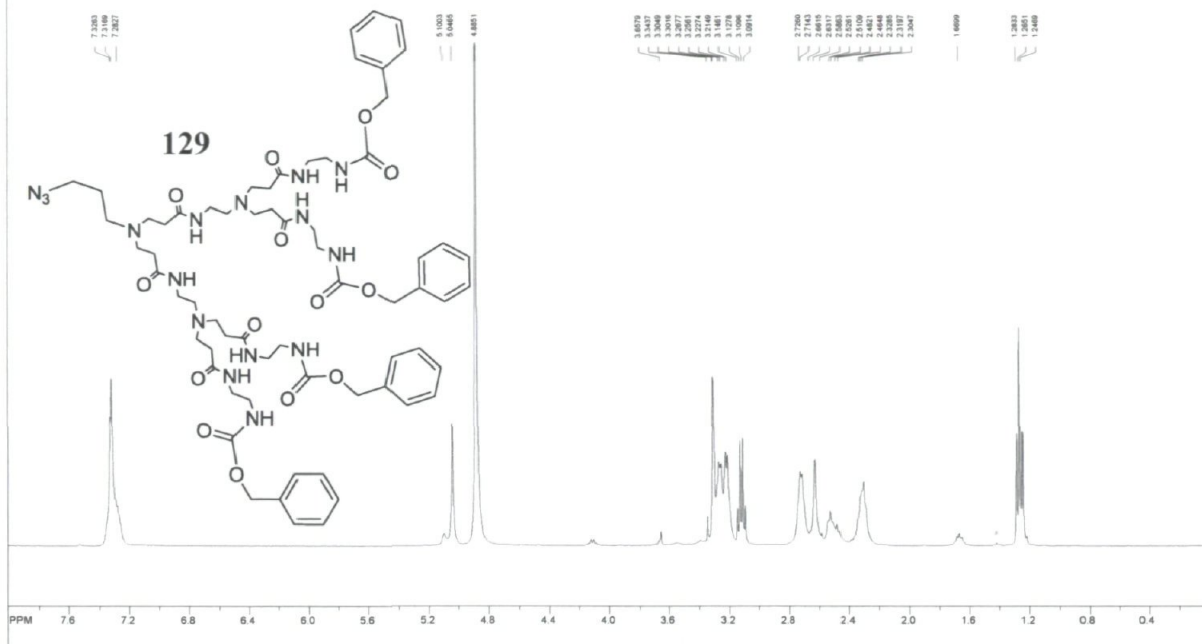
File: C:\msdchem\1402-VIII-a-CARBON_2\1402-VIII-a-CARBON_2_1.fid
 Acquisition Date: 2008-07-15 15:59:43
 Line: 1
 Name: 1402-VIII-a-CARBON_2_1
 Number of Scans: 1000

Frequency: 125.761 MHz
 Processed Size: 65536 complex points
 LB: 0.000 GB: 0.0000

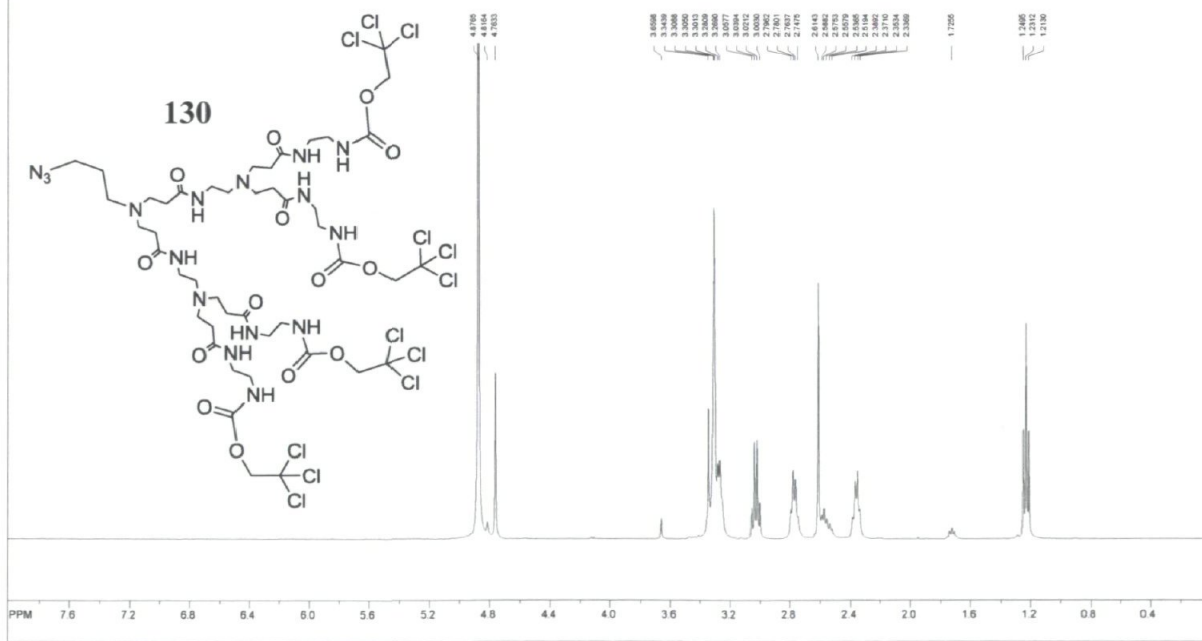
SpinWorks 2.5 ARM-1600-DX



SpinWorks 2.5 ARM-1768-X



SpinWorks 2.5 ARM-1886



5.8 Références

- (8) Caruthers, S. D.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 26.
- (9) Shi, J. J.; Votruba, A. R.; Farokhzad, O. C.; Langer, R. *Nano Lett.* **2010**, *10*, 3223.
- (44) Majoros, I. J.; Thomas, T.; Baker, J. R. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **2004**, 228, U196.
- (45) Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Mehta, C. B.; Baker, J. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5892.
- (52) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (111) Arseneault, M.; Dufour, P.; Levesque, I.; Morin, J. F. *Polym Chem-Uk* **2011**, *2*, 2293.
- (137) *Protection for the Amino Group*, Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: 2006, p 696.
- (140) Hein, C.; Liu, X.-M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.
- (142) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
- (143) Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 6713.
- (149) Killops, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062.
- (154) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2683.
- (155) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H.; Kim, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1795.
- (160) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Han, S. C.; Kim, W. R.; Kim, B.-K.; Kim, J. H.; Huh, D.-S.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Macromol. Symp.* **2007**, *249/250*, 357.
- (161) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 579.
- (162) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S.-H. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2008**, *8*, 4635.
- (173) Majoros, I. J.; Islam, M. T.; Baker, J. R. *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* **2004**, 228, U198.
- (205) Han, S. C.; Jin, S.-H.; Lee, J. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 137.
- (230) *New J. Chem.* **2012**, *36*, 183.
- (231) Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Delavaux-Nicot, B.; Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 217.
- (232) Bury, I.; Heinrich, B.; Bourgoigne, C.; Guillon, D.; Donnio, B. *Chem.--Eur. J.* **2006**, *12*, 8396.
- (233) Tomalia, D. A.; Pulgam, V. R.; Swanson, D. R.; Huang, B.; Dendritic Nanotechnologies, Inc., USA . 2006, p 66 pp.
- (234) Lukin, O.; Gramlich, V.; Kandre, R.; Zhun, I. *Dendritic oligosulfonimides with controllable molecular and supramolecular architectures*, **2006**
- (235) Lukin, O.; Gramlich, V.; Kandre, R.; Zhun, I.; Felder, T.; Schalley, C. A.; Dolgonos, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8964.
- (236) Lenoble, J.; Campidelli, S.; Maringa, N.; Donnio, B.; Guillon, D.; Yevlampieva, N.; Deschenaux, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9941.
- (237) Feng, Y.; He, Y.-M.; Zhao, L.-W.; Huang, Y.-Y.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2261.
- (238) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S.; Davis, K. P.; Lodge, T. P.;

- Klein, M. L.; DeVane, R. H.; Aqad, E.; Rosen, B. M.; Argintaru, A. O.; Sienkowska, M. J.; Rissanen, K.; Nummelin, S.; Ropponen, J. *Science* **2010**, *328*, 1009.
- (239) Choi, J.-W.; Cho, B.-K. *Soft Matter* **2011**, *7*, 4045.
- (240) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S.; Davis, K. P.; Lodge, T. P.; Klein, M. L.; DeVane, R. H.; Aqad, E.; Rosen, B. M.; Argintaru, A. O.; Sienkowska, M. J.; Rissanen, K.; Nummelin, S.; Ropponen, J. *PMSE Prepr.* **2011**, No pp. given.
- (241) Peterca, M.; Percec, V.; Leowanawat, P.; Bertin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20507.
- (242) Percec, V.; Imam, M. R.; Peterca, M.; Leowanawat, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4408.
- (243) Marcos, M.; Martin-Rapun, R.; Omenat, A.; Serrano, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1889.
- (244) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S.; Davis, K. P.; Lodge, T. P.; Klein, M. L.; DeVane, R. H.; Aqad, E.; Rosen, B. M.; Argintaru, A. O.; Sienkowska, M. J.; Rissanen, K.; Nummelin, S.; Ropponen, J. *Science* **2010**, *328*, 1009.
- (245) Percec, V.; Imam, M. R.; Bera, T. K.; Balagurusamy, V. S. K.; Peterca, M.; Heiney, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4739.
- (246) Pesak, D. J.; Moore, J. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15331.
- (247) Feng, Y.; He, Y.-M.; Zhao, L.-W.; Huang, Y.-Y.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2261.
- (248) Imae, T.; Ito, M.; Aoi, K.; Tsutsumiuchi, K.; Noda, H.; Okada, M. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2000**, *175*, 225.
- (249) Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1059.
- (250) Lee, J. W.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Jin, S.-H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 1083.
- (251) Sharma, A.; Neibert, K.; Sharma, R.; Hourani, R.; Maysinger, D.; Kakkar, A. *Macromolecules* **2011**, *44*, 521.
- (252) Weck, M.; Ornelas, C.; Pennell, R.; Liebes, L. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 976.
- (253) *Click Chemistry: A Universal Ligation Strategy for Biotechnology and Materials Science*, Lahann, J. In *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*; John Wiley & Sons, Ltd: 2009, p 1.
- (254) *Common Synthons for Click Chemistry in Biotechnology*, Schilling, C.; Jung, N.; Bräse, S. In *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*; John Wiley & Sons, Ltd: 2009, p 9.
- (255) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nyström, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620.
- (256) Lallana, E.; Sousa-Herves, A.; Fernandez-Trillo, F.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 1.
- (257) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- (258) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2633.
- (259) *Front Matter*, In *Acetylene Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005, p i.
- (260) Jenny, N. M.; Mayor, M.; Eaton, T. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4965.

- (261) Morin, J.-F.; Sasaki, T.; Shirai, Y.; Guerrero, J. M.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9481.
- (262) Cantin, K.; Rondeau-Gagne, S.; Neabo, J. R.; Daigle, M.; Morin, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4440.
- (263) Néabo, J. R. o.; Tohoundjona, K. s. I. S.; Morin, J.-F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1358.
- (264) Höger, S.; Meckenstock, A.-D.; Pellen, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4556.
- (265) Höger, S.; Bonrad, K.; Karcher, L.; Meckenstock, A.-D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1588.
- (266) *Shape-Persistent Acetylenic Macrocycles for Ordered Systems*, Höger, S. In *Acetylene Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005, p 427.
- (267) Chen, G.; Dawe, L.; Wang, L.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2736.
- (268) Venkataramana, G.; Dongare, P.; Dawe, L. N.; Thompson, D. W.; Zhao, Y.; Bodwell, G. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2240.
- (270) Carpita, A.; Mannocci, L.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1859.
- (271) Chen, Z.; Li, J.; Jiang, H.; Zhu, S.; Li, Y.; Qi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3262.
- (272) Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3199.
- (273) Höger, S.; Bonrad, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2243.
- (274) Gaefke, G.; Höger, S. *Synthesis* **2008**, *2008*, 2155.
- (275) Shao, C. W.; Wang, X. Y.; Xu, J. M.; Zhao, J. C.; Zhang, Q.; Hu, Y. F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7002.
- (276) Isidro-Llobet, A.; Álvarez, M.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455.
- (277) Dzubeck, V.; Schneider, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9953.
- (278) Aucagne, V.; Hanni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186.
- (279) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- (280) Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6739.
- (281) Yip, J.; Duhamel, J.; Bahun, G. J.; Adronov, A. *J. Polym. Sci., Part B* : **2010**, *114*, 10254.
- (282) Li, Y.; Santos, C. M.; Kumar, A.; Zhao, M.; Lopez, A. I.; Qin, G.; McDermott, A. M.; Cai, C. *Chem.--Eur. J.* **2011**, *17*, 2656.
- (283) Xu, Z.; Xu, T.; Cheng, Y.; Ma, M.; Xu, P.; Qu, H.; Wen, L. *Anal. Lett.* **2008**, *41*, 444.

6. Développement des dendrimères

Polyethyleneoxidetriazole (PEOT)

6.1 Introduction

Les dendrimères PEOT sont issus de plusieurs réflexions s'étalant sur trois années. La majorité des groupes de recherche en synthèses des dendrimères créent leur propre architecture malgré une littérature qui ne cesse de vanter les mérites du PAMAM ou du PPI. À nos yeux, cette réalité est symptomatique d'un écart entre le potentiel d'un dendrimère et les besoins réels, que ce soit du point de vue synthétique ou du point de vue de la nanomédecine. Dans le même ordre d'idées, les difficultés synthétiques autour des PAMAM continuaient à ralentir énormément les projets. Parallèlement, l'élimination du cuivre dans le processus de chimie « clic » gagnait rapidement en popularité dans la littérature, tandis que les unités polyoxyéthylène (POE) semblent incontournables pour rendre un dendrimère réellement biocompatible. Ce chapitre détaille le contexte de recherche qui a mené à l'élaboration de ce nouveau dendrimère qui répond à tous ces besoins. La présentation des synthèses est accompagnée d'une discussion exhaustive des caractérisations particulières au PEOT. Les résultats de toxicologie et leur analyse précéderont la section sur les perspectives. Celle-ci est divisée entre la discussion sur les difficultés rencontrées et les projets à venir.

6.2 Contexte de recherche et littérature

L'idée de base de ce projet était de trouver un remplaçant au PAMAM. Cette nouvelle architecture doit être très facile à synthétiser et avoir d'aussi bons rendements que le PAMAM. Cette facilité de synthèse se traduit par une robustesse à l'air et à l'humidité ambiants, l'absence de produits de dégradation comme la *rétro*-Michael^{110,179} et des manipulations simples. Ajouté à cela, ce nouveau dendrimère doit être assemblé sans aucun catalyseur, métallique ou non. Dans cette optique, un excès de l'un ou l'autre des substrats est à éviter. Dans l'ensemble, ces exigences dressent le portrait d'un dendrimère idéal, un défi que nous n'aurions pas relevé sans avoir un outil synthétique hors du commun, exposé à la section suivante.

6.2.1 Restrictions synthétiques de la nanomédecine : un cas particulier de chimie « clic » sans cuivre

Il y a trop souvent un écart entre ce que le chimiste de synthèse croit être suffisamment bon pour le domaine biomédical (pureté, biocompatibilité, etc.) et ce que les chercheurs de ce domaine ont réellement besoin. Par exemple, une molécule de synthèse sera considérée comme pure au sortir d'une colonne de chromatographie, mais c'est insuffisant pour un test *in vitro* puisqu'il reste des métaux à l'état de trace. C'est d'ailleurs dans ce contexte que l'article sur le PAMAM à trois faces a été critiqué (lors de la soumission initiale) sur le cuivre restant dans les dendrons. Même si le sulfate de cuivre est effectivement plutôt bénin comparé à bien d'autres réactifs, il n'en demeure pas moins trop toxique pour être toléré en recherche biomédicale.

C'est pour cette raison précise que plusieurs chercheurs s'appliquent à développer des versions sans cuivre de la cycloaddition 1,3-dipolaire « clic ». La plus connue est sans doute celle du groupe de Bertozzi, où la libération de la tension de cycle d'une cyclooctyne est la force motrice de la réaction (figure 117).^{284,285} Cette énergie est estimée entre 10 et 19 kcal/mol. Ce même groupe rapporte que la vitesse de réaction est toutefois diminuée par un facteur de 52. La synthèse de la cyclooctyne voulue peut d'ailleurs s'avérer difficile en raison du nombre limité de dérivés commerciaux disponibles. Il faut aussi tenir compte du fait que le cyclooctane résultant ne quitte pas le substrat. Il ajoute donc un certain encombrement stérique au termini sans compter qu'il pourrait avoir un effet biologique indésirable. Néanmoins, cette méthode a été appliquée par certains pour fonctionnaliser des PAMAM. Fait intéressant, Bertozzi a démontré qu'en ajoutant deux atomes de fluor en position géminal de l'alcyne, la vitesse de cette réaction a été augmenté par un facteur de 63.²⁸⁶ Cette observation a poussé William Goddard à faire une étude de DFT dans laquelle il conclut que les groupements électro-accepteurs qui abaissent l'orbitale LUMO de l'alcyne favorisent grandement la vitesse de conversion.²⁸⁷

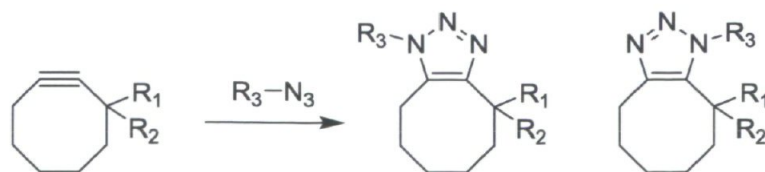


figure 117. Cycloaddition « clic » par diminution de tension de cycle dans une cyclooctyne.

En marge de ces recherches, quelques groupes ont testé l'efficacité de la cycloaddition 1,3-dipolaire « clic » avec divers groupements attachés directement sur l'alcyne terminal.¹⁴³ Il en ressort que la présence d'un ester est bénéfique au point de ne plus avoir besoin de cuivre, seulement d'un chauffage intense. Le groupe de Michael A. Brook utilise d'ailleurs ce motif pour faire des polymères d'organosiloxanes réticulés par la cycloaddition 1,3-dipolaire « clic ».²⁸⁸ Étonnamment, cette stratégie d'appauvrir en électron l'alcyne demeure très marginale.^{152,289,290} Ju *et al.* ont aussi utilisé cette approche pour fonctionnaliser de l'ADN.²⁹¹ Leurs rendements allaient de 67 à 94 %. En 2000, le groupe de Wim Dehaen a fait un pas de plus et a créé ont relié deux dendrons ressemblant à celui de Fréchet par un alcyne lui-même flanqué de deux fonctions ester (figure 118).²⁹² Ils ont par la suite lié trois fois ce di-dendron sur un cœur portant trois fonctions azoture dans le cadre d'une stratégie convergente.

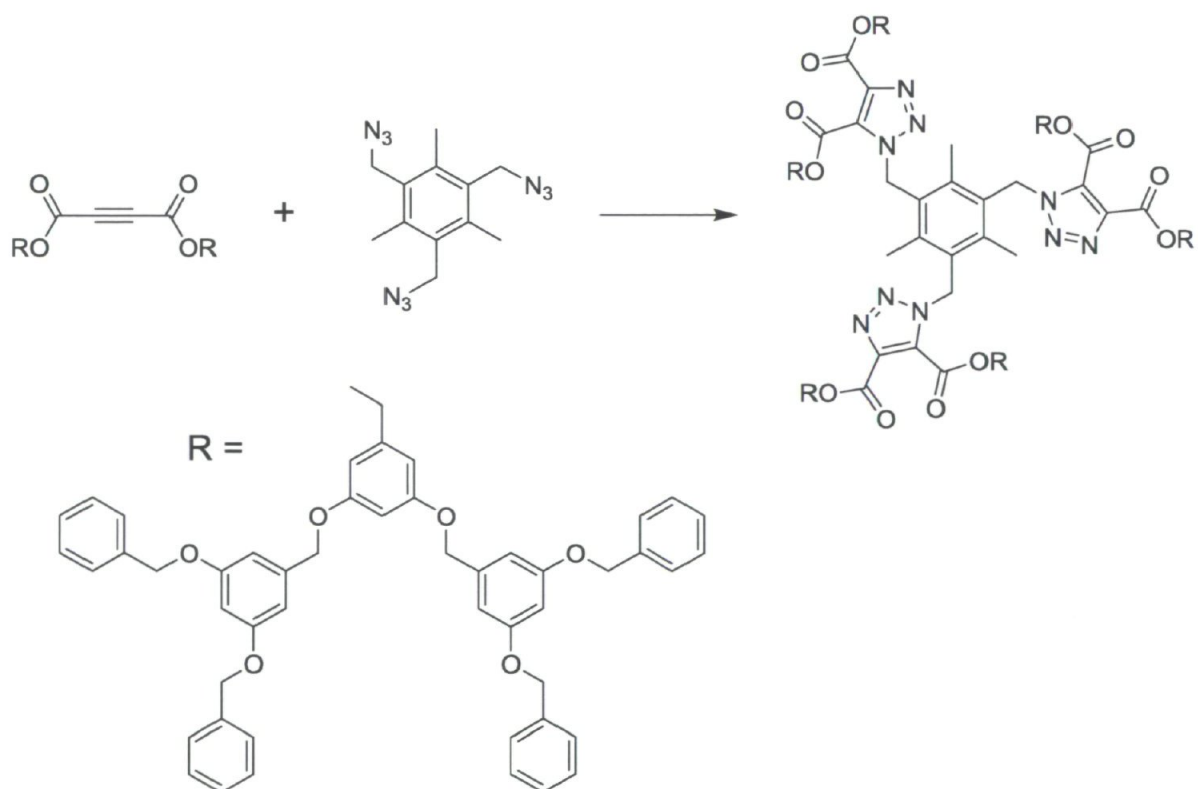


figure 118. Schéma simplifié de Dehaen *et al.* faisant intervenir un alcyne portant deux esters

Le rendement final n'est pas très haut, mais il faut tenir compte de l'absence de catalyseur et de la grosseur du substrat. Ensuite, onze ans plus tard, le groupe de Brook a

rapporté lors d'une conférence l'utilisation d'un synthon très semblable à celui de Dehaen, mais cette fois pour une synthèse divergente, encore une fois, sans aucun catalyseur ni même de solvant. Les points marquants de ces travaux sont les excellents rendements et une purification très simple par filtration du dendrimère qui précipite dans le monomère liquide. Notre idée se résumait donc à adapter la méthode de Brook *et al.* pour créer un dendrimère répondant aux critères évoqués plus haut. Les points de jonctions seraient inévitablement des 1,2,3-triazoles. Il a été démontré que non-seulement cette unité est entièrement biocompatible, mais qu'elle peut être bénéfique.²⁹³ Ce motif est d'ailleurs très populaire dans la conception de nouveaux antifongiques.¹³⁹ De là, il restait à choisir la nature des branches. Une idée préliminaire était d'imiter le PAMAM en utilisant des amines aliphatiques, mais c'est la très grande biocompatibilité des chaînes polyoxyéthylène (POE) qui l'a emporté.

6.2.2 Usages des polyéthylèneoxides en biomatériaux

Il est connu depuis longtemps que le motif POE (ou PEG pour polyéthylèneglycol) est immunogène, c'est-à-dire qu'il passe inaperçu dans l'organisme.^{294,295} Il n'est ni toxique, ni bénéfique. Cette caractéristique découle du fait qu'il ne se dégrade pas en milieu physiologique dans lequel il est très soluble. Les POE peuvent donc résider longtemps dans l'organisme avant d'être simplement éliminés par les reins ou le système digestif. Ces avantages en font un matériel de choix pour la construction d'architectures biocompatibles. Une des utilisations les plus simples consiste à faire ingérer une grande quantité de PEG de haute masse molaire au patient en tant que laxatif. Ensuite, les POE ont été utilisés comme vecteur pour dissoudre des médicaments. Il est non seulement possible de camoufler le médicament, en proie aux défenses métaboliques, en plus de tirer profit de l'effet *EPR* (*Enhanced Permeability and Retention*) étant donné la grande taille du polymère. Les polymères de POE sont également employés pour recouvrir la surface d'implants^{296,297}, pour faire des hydrogels biocompatibles²⁹⁸⁻³⁰³ et pour améliorer la biodisponibilité de nanomatériaux plus complexes.³⁰⁴⁻³¹² Parmi ceux-ci, on retrouve les nanoparticules³¹³, les points quantiques³¹⁴, les biomolécules³¹⁵ et les dendrimères³¹⁶. Dans la majorité de ces exemples, les POE jouent le rôle de décoration périphérique. La raison derrière ceci est que très peu de synthons à base de POE ayant plus qu'un groupe réactionnel sont disponibles. Ainsi, peu d'architectures sont conçues avec le motif POE. Cette unité synthétique a aussi

quelques avantages pratiques comme son faible coût et sa tolérance à des conditions réactionnelles très variées.

6.2.3 Revue de littérature des dendrimères faits de polyéthylèneoxides

Il existe déjà quelques dendrimères faits à base de POE, dont voici une présentation. Cette revue est, au meilleur de nos connaissances, complète. Il faut toutefois prendre note que le manque de nomenclature unifiée à la fois pour les dendrimère et la fois pour les POE rend la tâche très ardue. Ajouté à cela que ces travaux sont souvent méconnus et donc n'apparaissent que rarement dans les articles de revue (*reviews*). Il a fallu des mois, jouant parfois de chance et malchance, pour regrouper les informations qui suivent. René Roy a été un des tous premiers à créer une architecture dendritique faite de POE et ce dès 1995.³¹⁷ Curieusement, la synthèse emploie des azotures, six ans avant la mise au point de la CuAAC par Sharpless.⁵² Ce détail a permis à d'autres dont Eduardo Fernandez-Megia de reprendre cette architecture (figure 119).³¹⁸ Elle a été utilisée dans plusieurs applications biomédicales. Jusqu'à tout récemment, ce dendrimère demeurait difficile à synthétiser et à obtenir en bonne quantité, ce qui poussé plusieurs autres équipe à explorer des alternatives synthétiques.

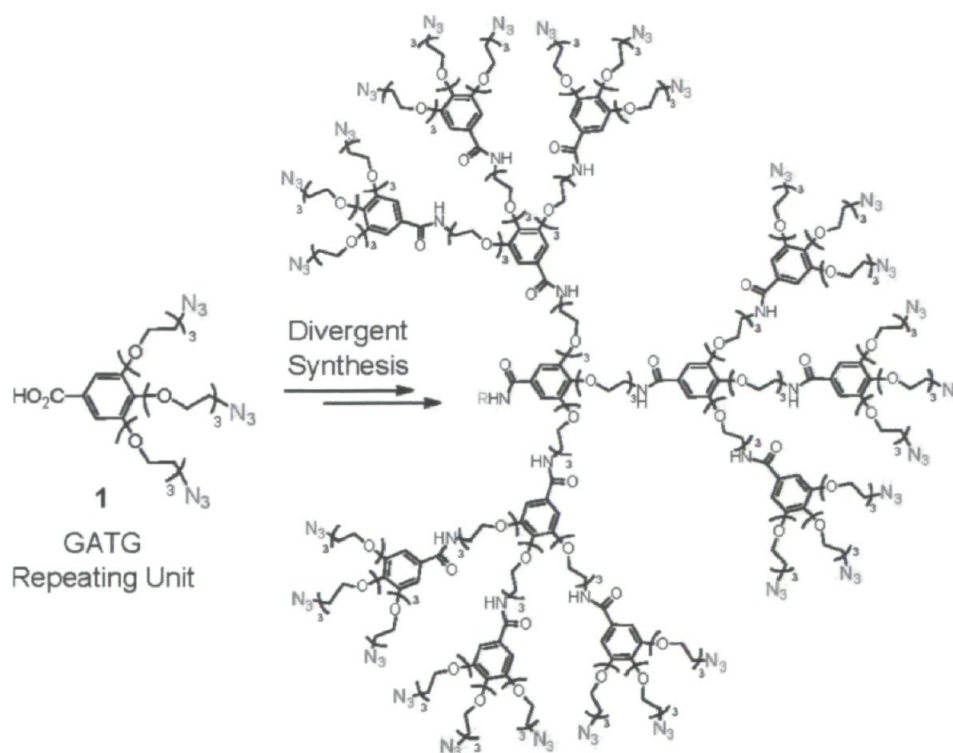


figure 119. Dendrimère Gallic Acid TriGlycol (GATG) utilisé par Roy et F-Megia.³¹⁸

Yves Gnanou a rapporté la synthèse de pseudo-dendrimères à base POE (figure 120).³¹⁹⁻³²³ On qualifie de « pseudo » une architecture dendritique faite par polymérisation traditionnelle. La molécule créée est beaucoup plus grosse qu'un dendrimère conventionnel et n'est pas monodisperse (1.5 d'indice de polydispersité). Elle est synthétisée grâce à une polymérisation par ouverture de cycle anionique dans une stratégie divergente. Cette même équipe a démontré l'utilité de leur architecture qui peut répondre à un changement de pH ou encore porter des analytes aux termini. Toutefois, les tests biologiques se font encore attendre. Il ne faut pas non plus passer sous silence l'utilisation de tétraoxyde d'osmium dans la synthèse. La seule présence de ce réactif dans le schéma réactionnel risque de bloquer toute étude biomédicale tellement il est toxique.

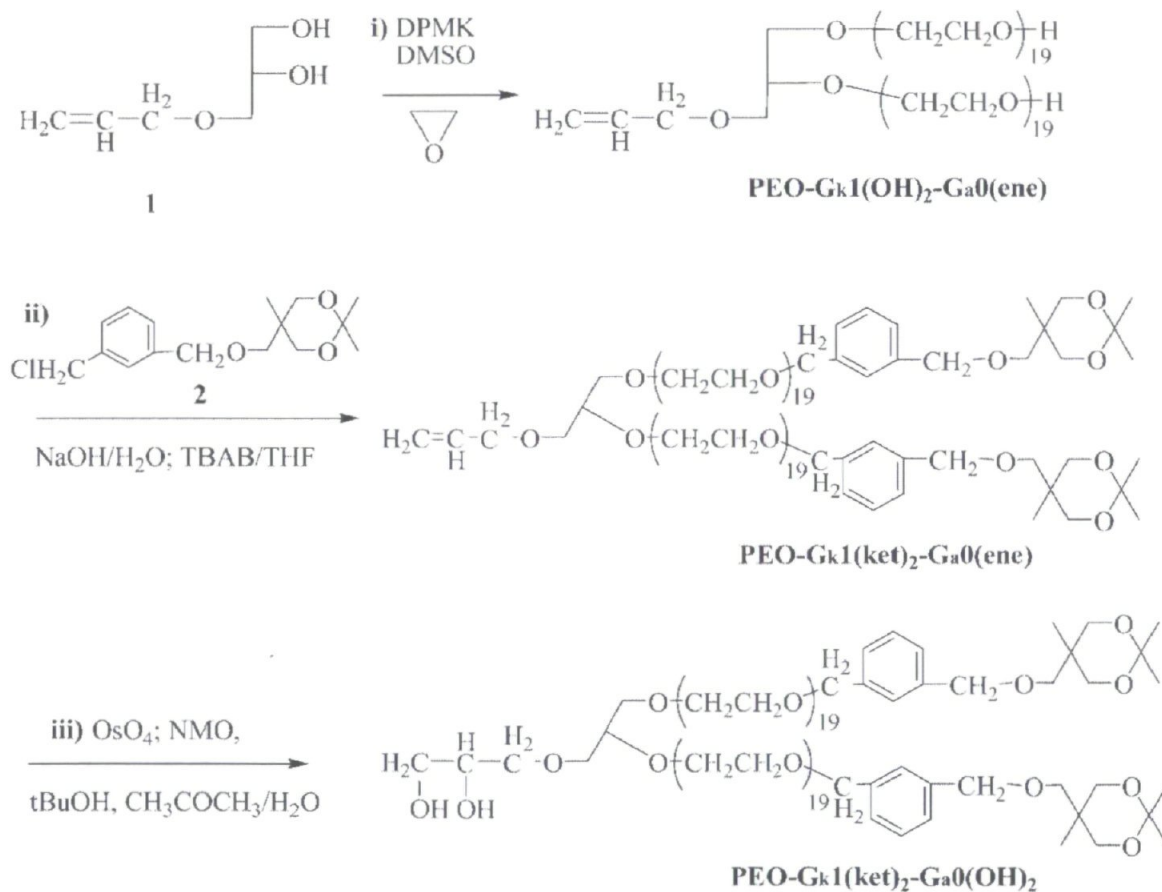


figure 120. Schéma de synthèse du pseudo-dendrimère à base de POE de Yves Gnanou.³²¹

Ensuite, Veronese *et al.* ont publié la synthèse d'un dendrimère fait de POE en passant par une stratégie de synthèse peptidique.³²⁴ Cette méthode est passablement lourde du point de vue synthétique et des rendements moyens sont obtenus à chaque étape.

Néanmoins, ils ont réussi à créer un dendron monodisperse avec des branches POE (figure 121). Les tests biologiques effectués sur cette structure étaient très prometteurs.

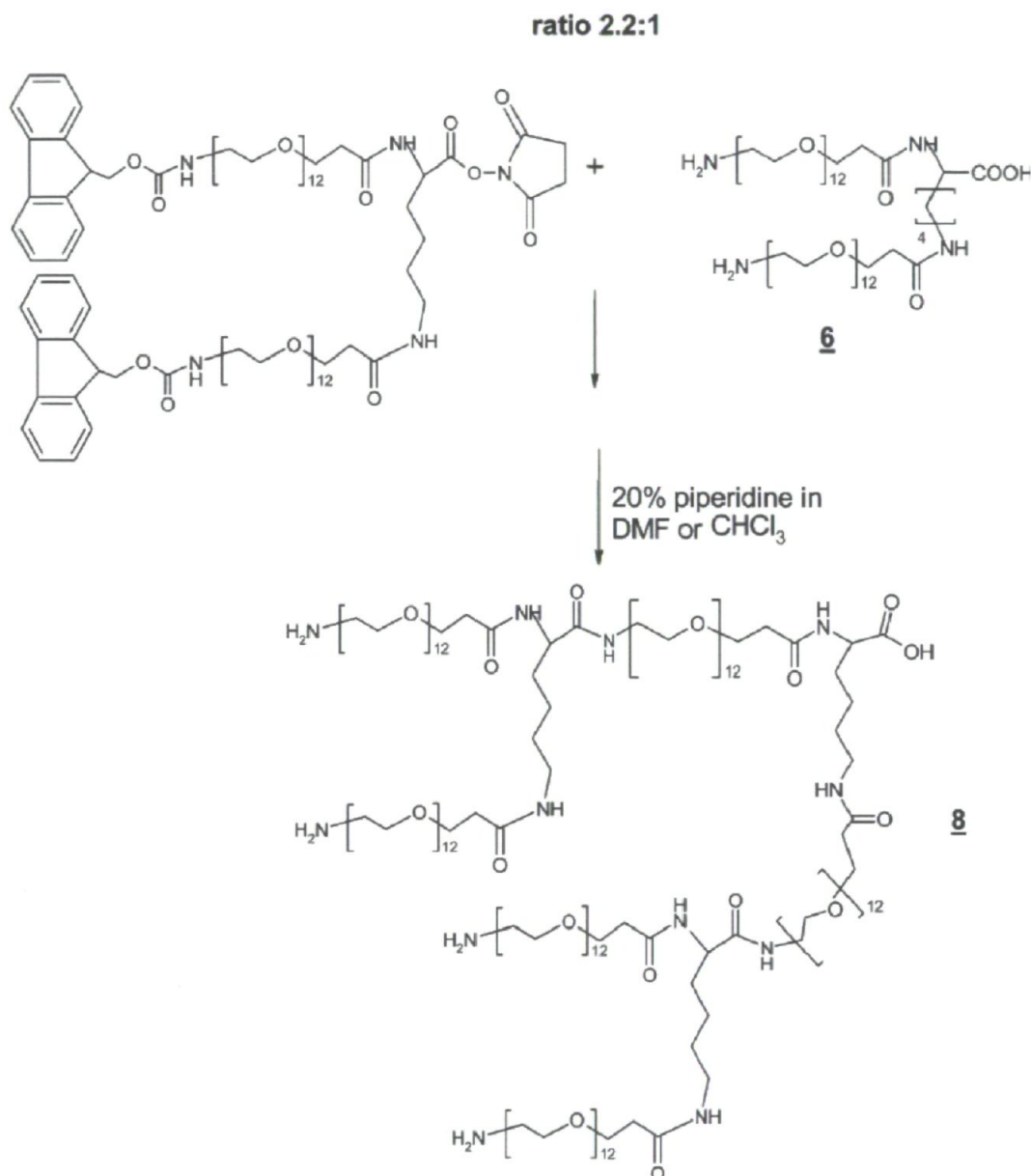


figure 121. Schéma de synthèse du dendron POE de Veronese et al. Les points de branchement sont des chaînes latérales de peptide.³²⁴

Dans le but de construire un polymère dendronisé bicompatible, Schlüter *et al.* ont publié la synthèse de plusieurs versions d'un dendron POE monodisperse (figure 122).³²⁵ Toutes ces variantes ont des embranchements aromatiques de type AB_3 . Il est difficile de se prononcer sur la biocompatibilité de ces fragments puisqu'il ne s'agit que d'intermédiaires vers une macromolécule plus complexe.

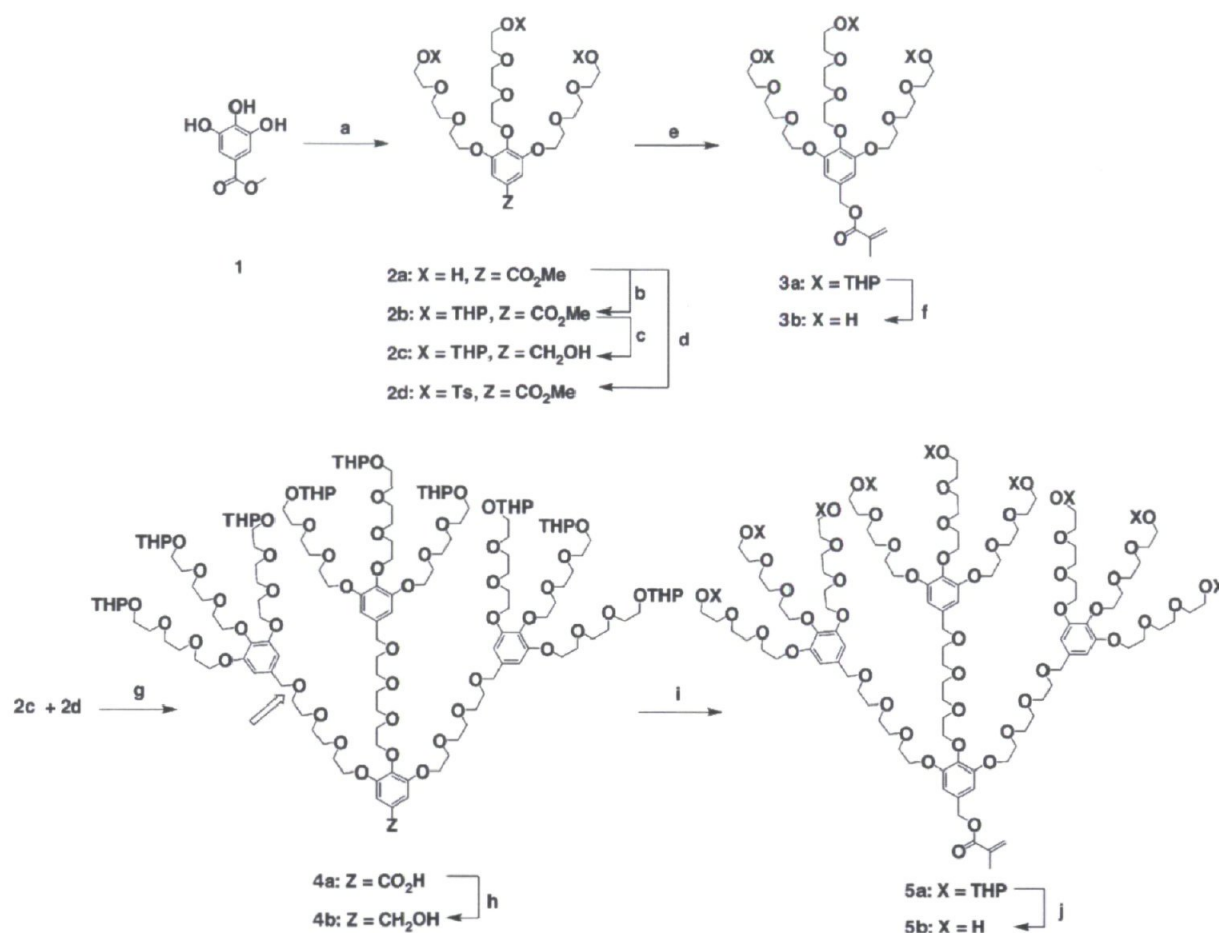


figure 122. Schéma de synthèse pour les dendrons POE de type AB₃ de Schlüter *et al.*³²⁵

Le groupe de Patrice Hildgen a synthétisé une série de dendrimère faits de POE et monodisperses (figure 123).^{84,217,219,326} Eux aussi ont emprunté la voie de la chimie des carbodiimides pour y arriver. Leurs rendements varient entre 70 % et 95 %. La faiblesse de cette approche réside dans les grands excès de réactifs employés à chaque étape et de la lenteur des purifications qui en découlent. Ils rapportent des temps de réactions de 72h et des dialyses d'une semaine. Les résultats biologiques montrent une très faible toxicité. Il existe d'autres architectures dendritiques comprenant des POE, mais elles s'éloignent beaucoup de notre objectif et ne seront donc pas couvertes ici.

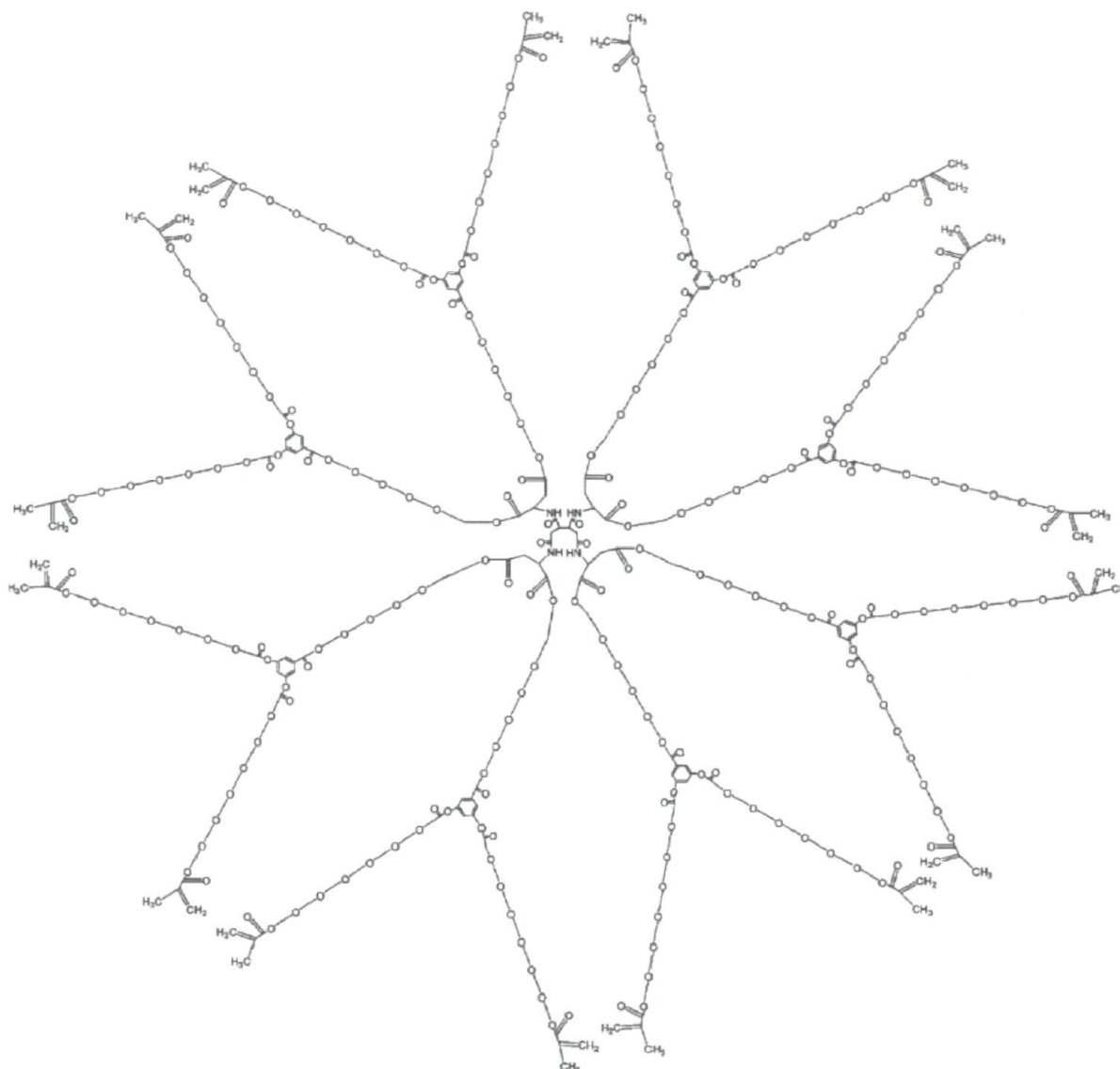


figure 123. Dendrimère de POE monodisperse de Hildgen *et al.*²¹⁷

6.2.4 Objectifs précis

Notre but est donc de créer un dendrimère monodisperse dont les branches sont à base d'unité POE. Les branchements de type AB_2 seront fait par la cycloaddition d'une alcyne placée entre deux esters avec un azoture terminal pour former des 1,2,3-triazoles. La synthèse divergente devra fournir des rendements presque quantitatifs à chaque étape. Aucun réactif ni catalyseur ne pourra être utilisé et les purifications devront être minimales. Par conséquent, aucun excès de substrat ne pourra être employé. À la vue de telles exigences, on peut comprendre que les premiers tests se devaient de démontrer un potentiel hors norme. Heureusement ce fut le cas, et bien plus encore. La figure 124 résume les trois

grandes étapes de synthèse que nous devons développer. Nous devons commencer par synthétiser le monomère de POE portant des halogènes. La réaction de cyclo-addition devait ensuite être testée et optimisée avant d'effectuer la substitution nucléophile pour activer les termini du dendrimère en croissance. Enfin, nous avons prévu que des optimisations additionnelles seraient nécessaires pour rendre le processus réellement itératif.

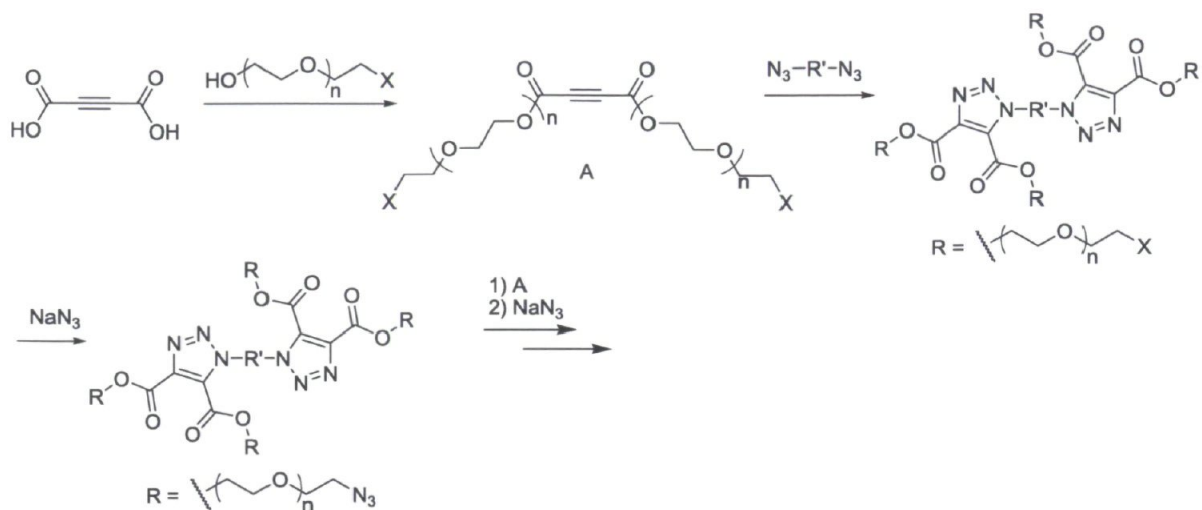


figure 124. Schéma de synthèse global envisagé pour le PEOT.

Étant donné qu'il n'existait pas d'acronyme déjà connu pour notre nouvelle architecture, une nomenclature a due être construite de toute pièce. L'acronyme « PEOT » renvoie à toutes les versions présentées au cours du chapitre, mais puisque les longueurs de branches n'étaient pas encore définitives, un système plus descriptif était requis. Le modèle retenu est le suivant : cœur-longueur de branches-génération-termini. Les abréviations choisies sont exposées à la figure 125 ci-dessous.

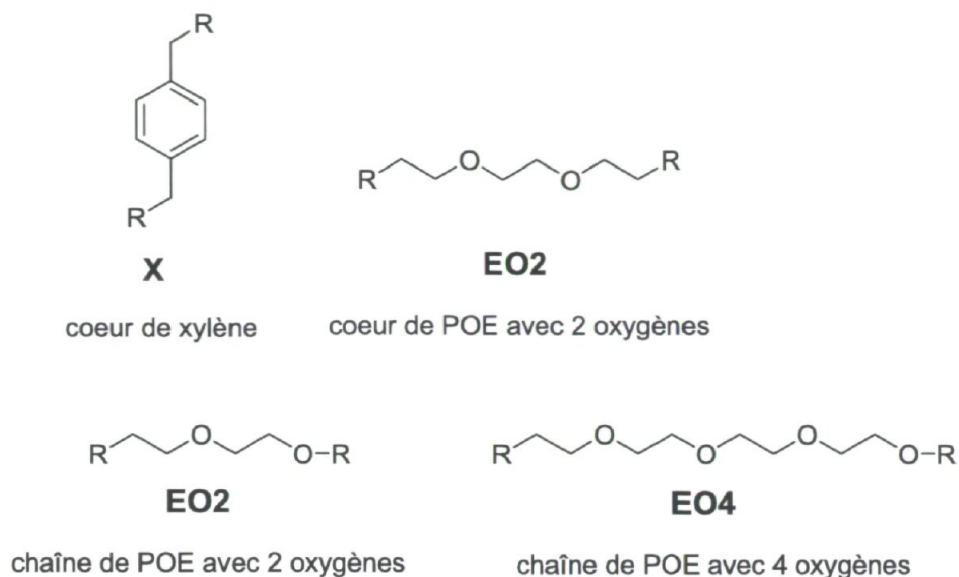


figure 125. Abréviations choisies pour nommer et décrire les dendrimères. Ainsi, un PEOT génération 2 avec un coeur de xylène ayant des branches courtes et se terminant par des azotures s'écrira X-EO2-G2-N₃.

6.3 Synthèses et études de prolifération *in vitro*

La première étape était de concevoir un cœur bis(azido) symétrique. Le α,α' -dichloro-*p*-xylène (**131**) a été retenu puisque ce serait la seule partie de la molécule contenant un cycle aromatique. Ses signaux seraient faciles à suivre et quantifier par RMN ¹H contrairement aux chaînes POE. La substitution des atomes de chlore par des azotures s'est déroulée sans particularité avec un rendement de 97 % (**132**, figure 126).³²⁷ Parallèlement, le 2-(2-chloroéthoxy)éthanol (**133**) a été retenu comme synthon pour les branches. Un POE plus long augmenterait considérablement la masse du dendrimère sans compter que les dérivés monofonctionnalisés sont plus rares et plus coûteux à mesure qu'on rajoute des unités éthoxy. La première tentative pour faire la molécule **135** (figure 126) passait par la chimie des carbodiimides, mais aucune conversion n'a été observée. Les esters faits à partir de l'acétylène di-acidecarboxylique (**134**) sont plutôt rares dans la littérature. La plupart des synthèses passent par une estérification de Fischer catalysée à l'acide, l'acide sulfurique entre autre. Ce deuxième protocole n'a fourni que des traces du produit désiré. C'est finalement la lecture de l'article de Finn *et al.* dans *Organic Letters*³²⁸ qui nous a mis sur la bonne voie. Dans le supplément d'information, ils expliquent en détail que ces di-esters sont particulièrement capricieux puisqu'ils sont susceptibles d'être clivés par leur propre catalyseur acide. C'est pourquoi ils recommandaient de n'employer qu'une

quantité catalytique et non stoechiométrique d'acide *p*-toluènesulfonique (*PTSA*). Un montage Dean-Stark servait à pousser l'équilibre de la réaction en retirant l'eau à mesure. Cette équipe souligne également que chacune de ces molécules est un cas unique et qu'il est difficile de prévoir le succès de la réaction. Entre nos mains, cette méthode s'est avérée très efficace avec un rendement de 75 % au sortir d'une colonne de chromatographie rapide.

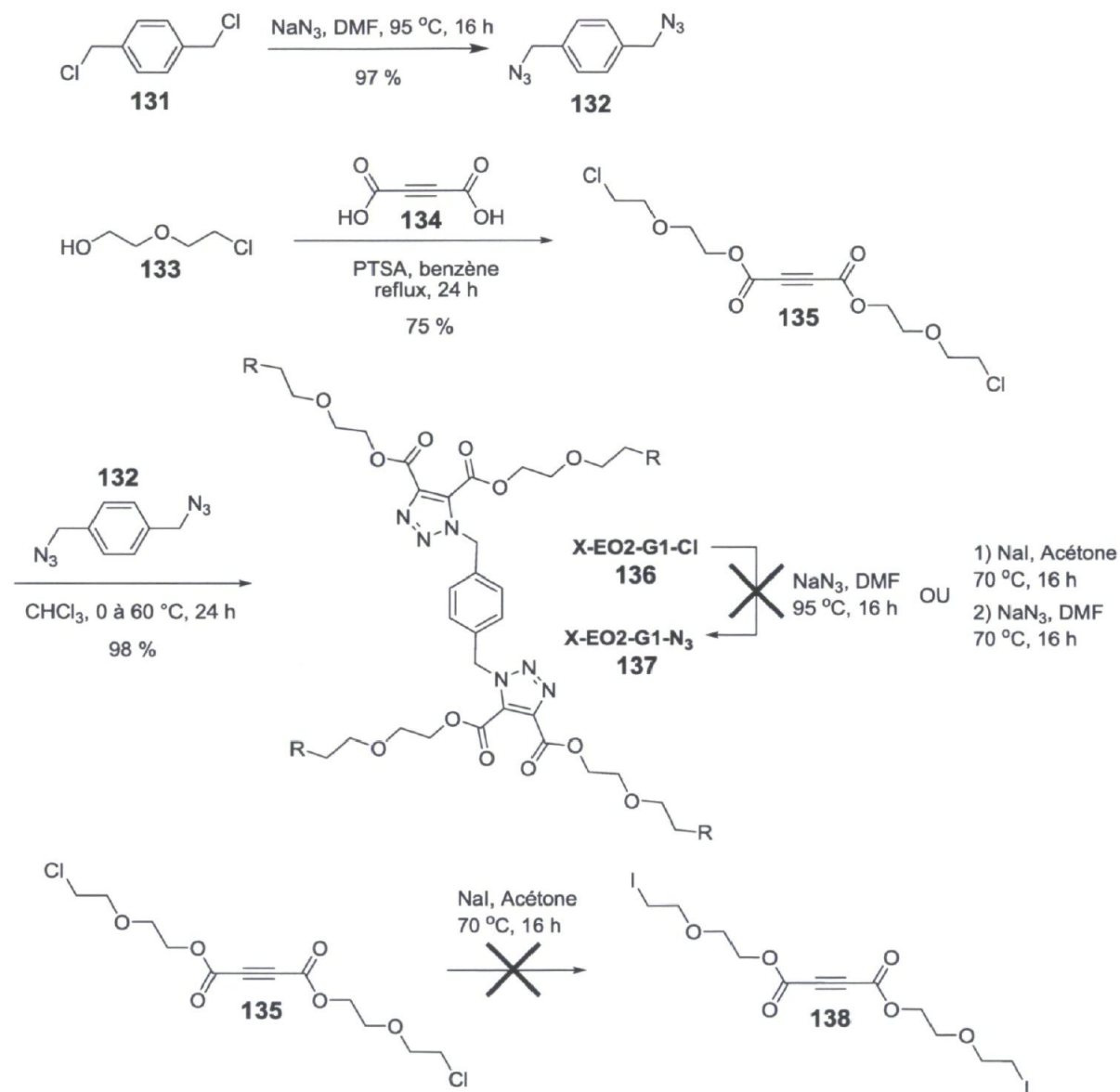


figure 126. Schéma initial pour la synthèse du dendrimère PEOT avec le coeur de *p*-xylène

Puisque le cœur (**132**) et le synthon (**135**) sont tous deux des huiles, la cycloaddition a été tentée sans solvant. Cette réaction est d'ordre deux et donc plus les substrats sont

concentrés, plus elle sera efficace. Ultiment, la concentration maximale est l'absence de solvant. Les deux molécules ont donc été mélangées dans un rapport 2 : 1 précis sans aucune autre précaution. Ce mélange a été agité vigoureusement une nuit durant à température pièce. Aucun changement visuel n'a été observé, mais la conversion était complète sans produit secondaire. L'analyse RMN ^1H de la structure **136** (figure 126) est fort intéressante puisque les points de branchements ne sont pas symétriques. Par conséquent, les méthylènes des POE se détachent les uns des autres et sont aisément quantifiables. Ce résultat préliminaire a confirmé la validité de notre approche.

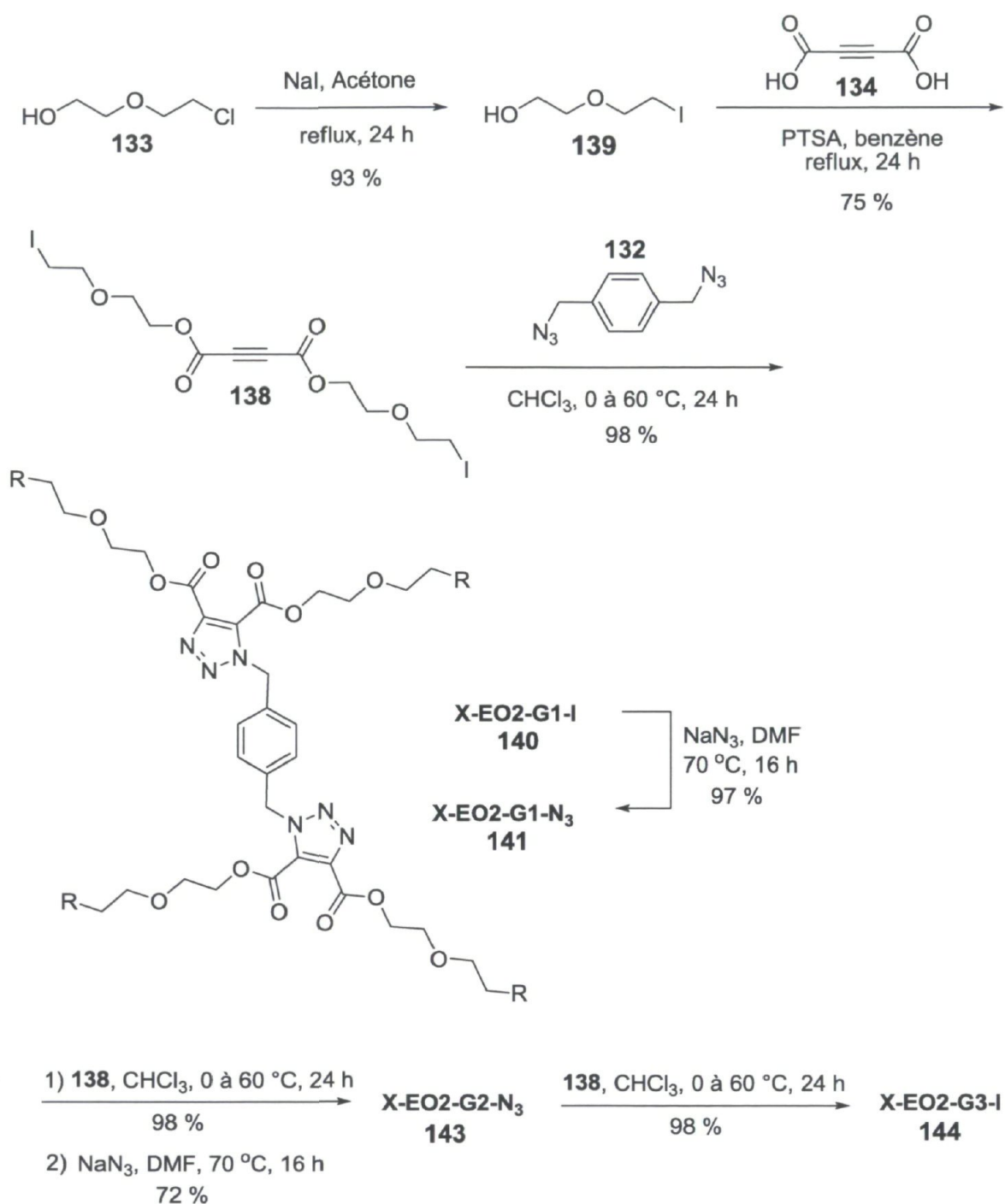


figure 127. Schéma de synthèse final pour le dendrimère PEOT avec un coeur de *p*-xylène.

La substitution des chlorures terminaux par des azotures a nécessité un chauffage à 95°C pour être complète. Malheureusement, à cette température, le dendrimère se décomposait. À prime à bords, l'instabilité du motif *p*-xylène était soupçonnée d'être la responsable, mais une analyse plus poussée du spectre RMN ¹H a confirmé que toute la structure de la molécule était modifiée. Des chauffages à plus basse température

conduisaient systématiquement à une conversion incomplète. Comme solution, les chlorures ont été remplacés par des iodures, plus labiles dans cette réaction. Dans cet ordre d'idée, une réaction de Finklestein *in situ* (figure 126) a d'abord été faite, mais les conversions étaient très faibles. Nous avons ensuite tenté la même chose, mais sur le synthon di-ester directement. Cette fois, malgré quelques essais d'optimisation, la triple liaison a réagi aussi vite que les chlorures (figure 126). Finalement, c'est sur le 2-(2-chloroéthoxy)éthanol (**133**) de départ que la substitution s'est faite (figure 127) et ce, dans un rendement de 93 % sans colonne de chromatographie. L'estérification avec le Dean-Stark comme pour la version chlorée du synthon s'est déroulé sans histoire et a abouti à un rendement de 75 % aussi (**138**).

La version iodée du dendrimère a été faite de la même manière sans aucune perte de rendement. L'installation des azotures a par contre été complétée sans dégradation avec une température juste en-dessous de 70 °C (figure 127). Évidemment, pour que le ratio entre l'alcyne et les azotures soit bien respecté, il est obligatoire d'avoir des substrats parfaitement secs. Se débarrasser du DMF efficacement devient essentiel. Normalement, une longue série de lavages H₂O/Et₂O convient, mais pas ici puisque le dendrimère PEOT n'est pas soluble dans ces deux solvants. Une série de solvants alternatifs ont été testés pour remplacer le DMF. Parmi ceux-ci, on retrouve H₂O, ACN, EtOH, et tous les mélanges possibles de ces trois. Tous ces essais se sont soldés par un échec. La solution à ce problème a été de faire des lavages avec H₂O/AcOEt. Pour améliorer la séparation de phase de ce couple de solvant, la phase aqueuse a été coupé à 50 % avec de la saumure. Nous avons surnommé ce mélange « *half-brine* ». Après une dizaine de lavages avec ce nouveau couple et une nuit complète sur la rampe à vide, plus aucune trace de DMF n'est observée (¹H RMN). Si la quantité de dendrimère qui est ainsi lavée est petite, on observe une perte due à un certain volume mort. La séparation de phase entre l'AcOEt et le *half-brine* tend à diminuer après le huitième lavage et les deux phases deviennent brouillées. Des rendements de 97% sont néanmoins atteignables pour cette procédure et on évite maintenant de travailler sur une trop petite quantité de dendrimère.

Sur une plus grande échelle, 1 gramme ou plus, la réaction de cycloaddition change de couleur (incolore à jaune), mais elle est surtout très exothermique durant quelques secondes. Le dégagement de chaleur survient vingt minutes après avoir mélangé les deux

huiles et dure environs 30 secondes. L'énergie produite est suffisante pour faire bouillir les substrats et les détruire en plus du dendrimère formé. C'est là une preuve empirique d'un grand changement d'enthalpie très caractéristique d'une réaction « clic ». Pour contourner ce problème, la réaction a été démarrée dans un bain de glace puis laissé revenir à température ambiante durant la nuit. En faisant cela, environ 10 % de synthon (**138**) n'a pas été consommé (^1H RMN). Le test suivant finissait par un chauffage à 60 °C dans le chloroforme. La conversion était alors complète. Le pic de chaleur qui survient en démarrant la réaction à température ambiante semble donc nécessaire. Cette observation est en accord avec les autres cas répertoriés de cycloaddition où l'alcyne porte un ester.^{288,290} L'ajout de solvant s'est avéré nécessaire pour combattre la viscosité des dendrimères, trop forte pour une agitation magnétique conventionnelle. Cela dit, c'est toujours un minimum qui est utilisé pour garder la concentration élevée. Le chloroforme a été choisi pour son point d'ébullition autour de 60 °C, pour éviter de dépasser 70 °C, seuil où une dégradation a été observée. Une fois les deux réactions optimisées, différentes générations du dendrimère ont été synthétisées. Aucun problème n'est survenu et la troisième génération a été obtenue du premier coup (figure 127).

La caractérisation de cette série de dendrimère s'est déroulée très aisément. Tous les spectres de masse n'affichaient qu'un seul pic, celui du produit désiré. En ^1H RMN, les méthylènes voisins du terminus subissent un important changement entre l'iodure (3,25 ppm) et l'azoture (3,37 ppm). Il est donc possible de savoir si chaque réaction de cycloaddition ou de substitution est complète (figure 128). Fait remarquable, l'intégration des signaux concorde sur toutes les générations, pour un total de 232 protons à la troisième génération. Les analyses infrarouge permettent aussi de détecter si la « clic » est complète ou non. L'avantage ici, c'est l'intensité de la bande azoture autour de 2095 cm^{-1} . Sa disparition totale est encore plus garante de l'efficacité des cycloadditions. Le test ultime de pureté d'un dendrimère demeure la chromatographie SEC-GPC. Le chromatogramme de la figure 129 et montre que les trois générations sont très monodisperses, mais que chacune garde un peu de la génération précédente. Ces impuretés représentent moins de 2 % en volume, ce qui est exceptionnel pour des produits sans aucune purification.

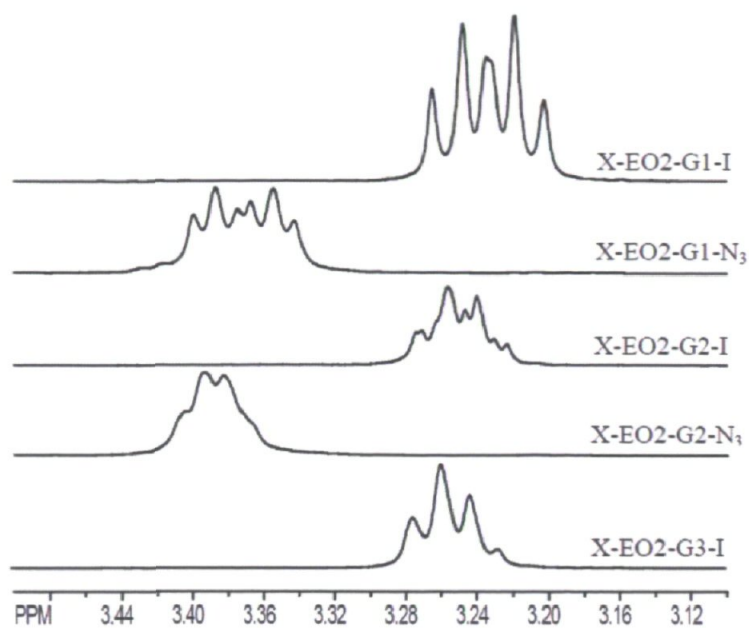


figure 128. Spectres RMN ^1H dans la région des méthylènes terminaux durant la croissance du PEOT avec un cœur de *p*-xylène.

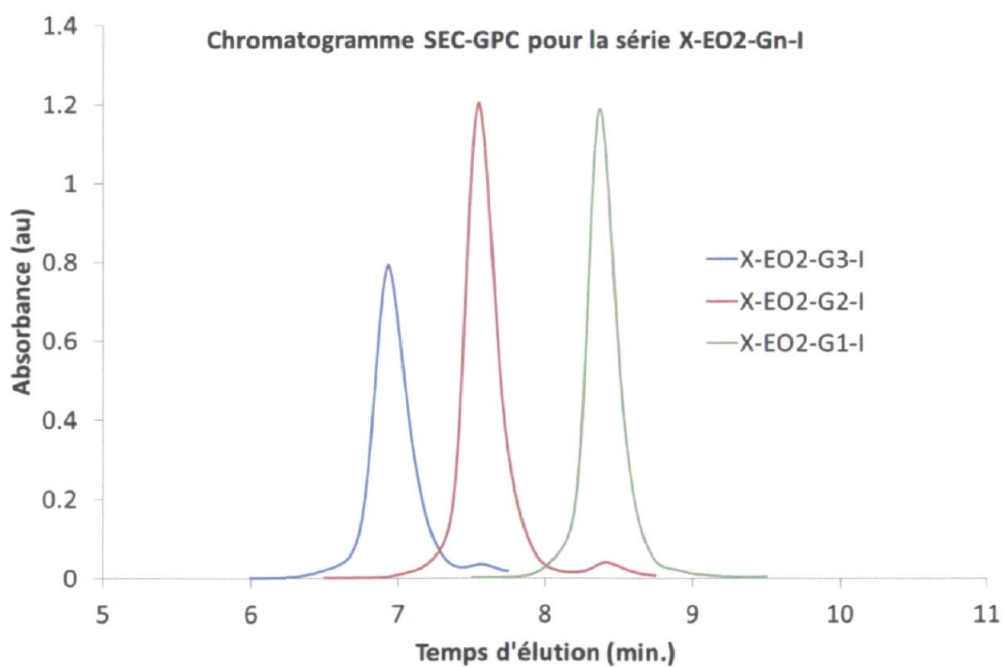


figure 129. Chromatogramme SEC-GPC de la série de dendrimères PEOT avec un coeur de *p*-xylène et terminés en iodures.

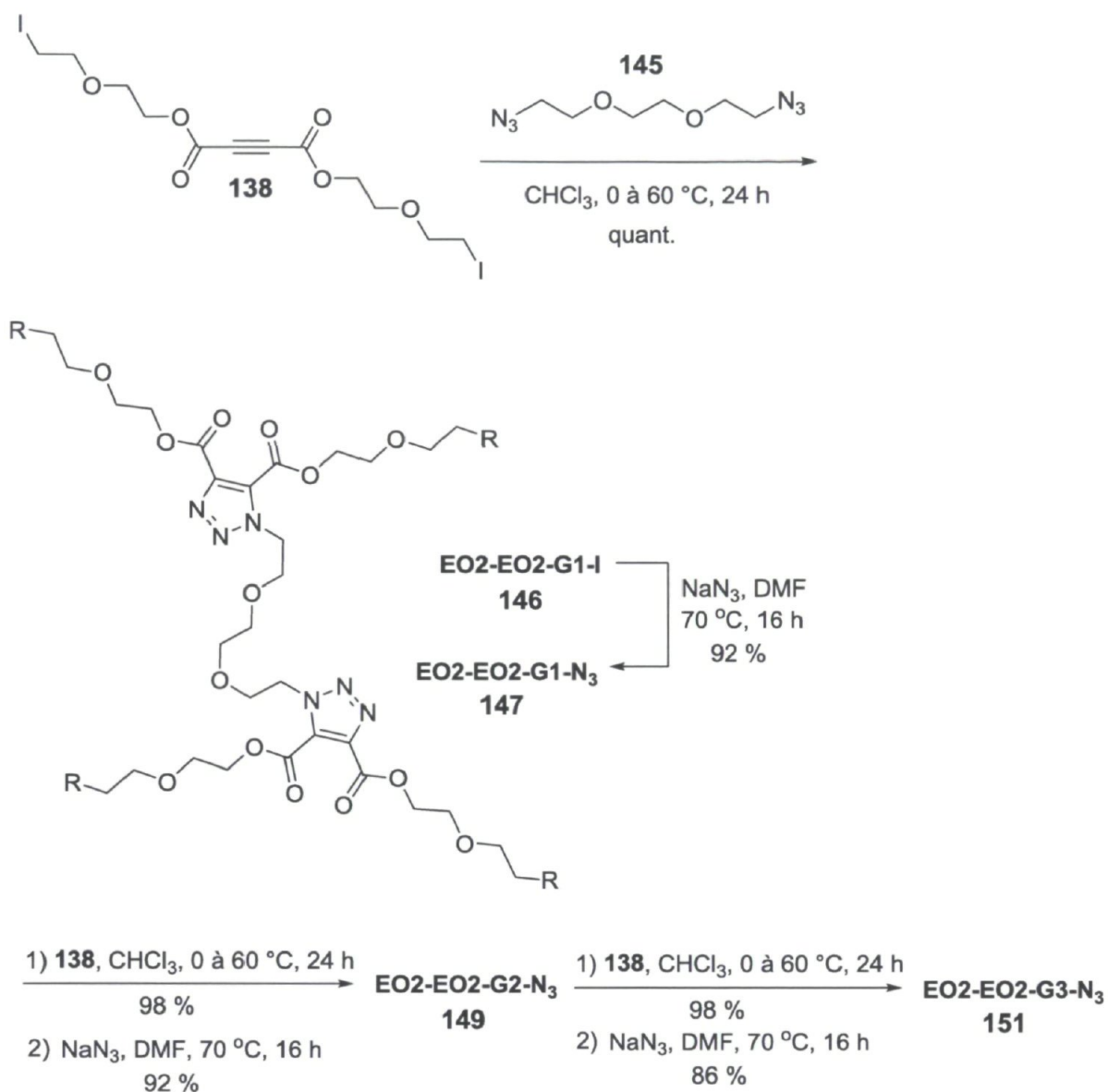


figure 130. Schéma de synthèse pour le PEOT ayant un coeur de POE

L'étape suivante était de varier les différents éléments structuraux de cette architecture. Ainsi, le cœur de *p*-xylène a été remplacé par une chaîne POE courte comme montré à la figure 130. Aucune perte de rendement ou de pureté n'a été observée (figure 130 et figure 131 pour le chromatogramme). Ce nouveau cœur a été choisi pour maximiser la biocompatibilité du dendrimère. En effet, puisque tous les points de branchements sont des fonctions ester, il est fort probable que toute la structure soit hydrolysée par les estérases. Une unité aromatique libre pourrait alors devenir toxique.

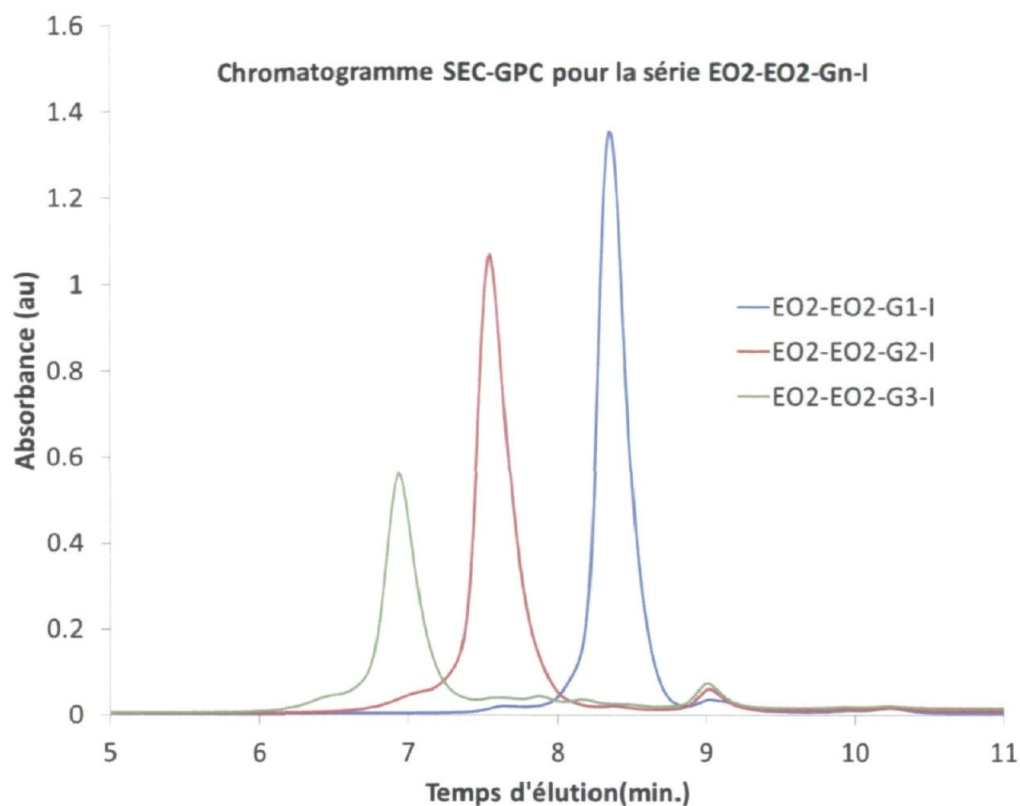


figure 131. Chromatogramme SEC-GPC de la série de dendrimères PEOT avec un coeur de PEO et terminés en iodures.

Ensuite, nous avons entrepris de créer une version du PEOT avec des chaînes tétraglycol illustrées à la figure 132. Les dendrimères synthétisés jusqu'à ce point n'étaient pas solubles dans l'eau malgré le motif POE, probablement trop court. Appliquer exactement la même stratégie n'a pas été possible parce que tétraglycol monochlorure n'est pas disponible commercialement. S'inspirant de Bauer *et al.*³⁷, nous avons monotosylé le tétraglycol symétrique avec un rendement de 59 %. L'estérification avec le Dean-Stark n'a donné que 47 % de di-ester après optimisation. Il est difficile d'expliquer cette différence, mais peut-être que le tosyle sur le tétraglycol subit un échange nuisible avec l'acide *p*-toluènesulfonique. Quoiqu'il en soit, la série de dendrimère de la figure 132 a été obtenue sans difficulté ni autre perte de rendement notable sauf à la troisième génération.

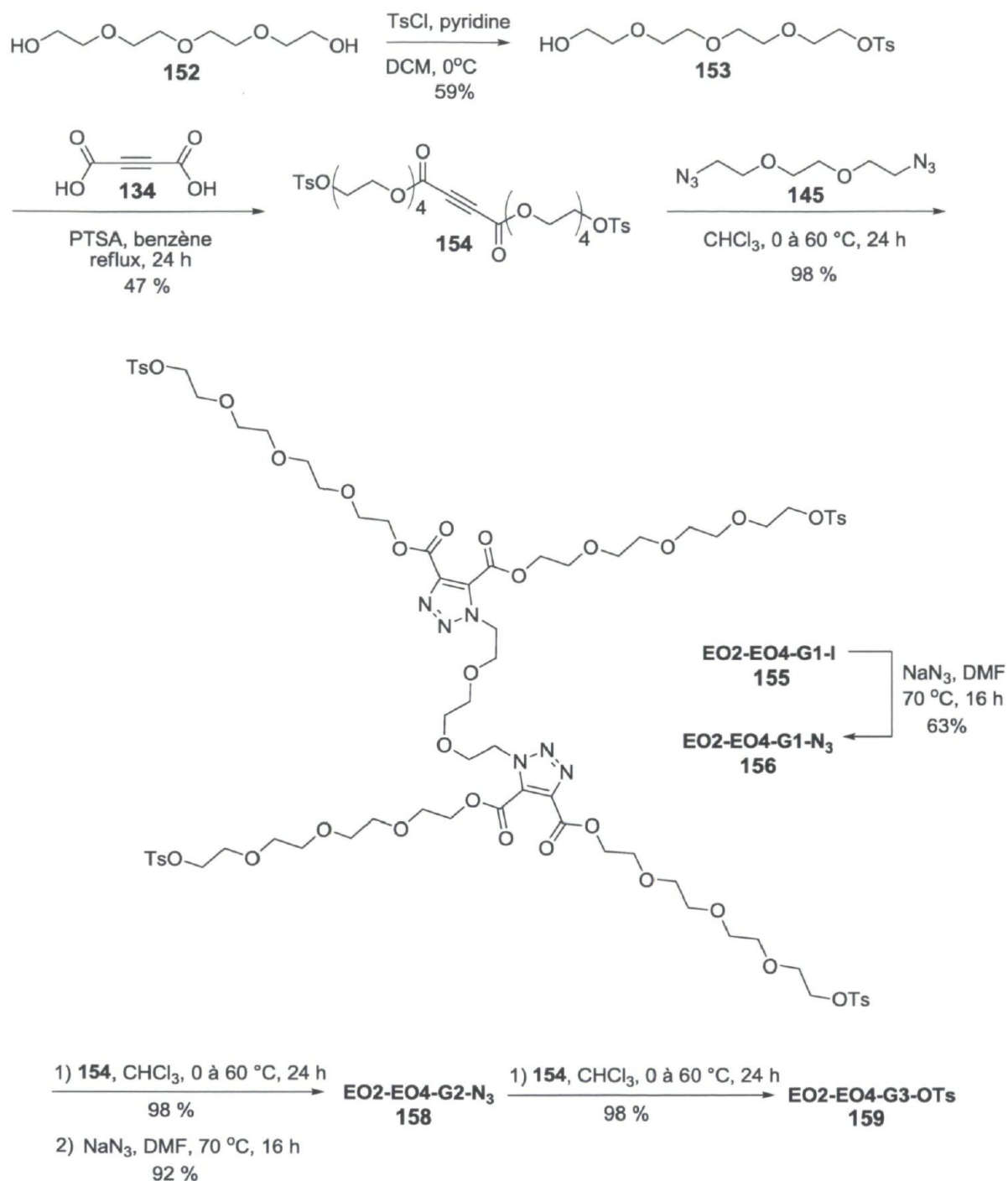


figure 132. Schéma de synthèse pour le PEOT avec des chaînes tétraglycol et un coeur de PEO

C'est l'infrarouge qui a permis de détecter que pour la première fois, la cycloaddition n'était pas complète avec un petit pic à 2095 cm^{-1} , signe qu'il restait des termini azoture non-réagis. Un ajout de 2 % molaire de synthon di-ester (154) suivit d'une autre nuit à 60°C dans le chloroforme, n'a pas réussie à réparer ce dendrimère. Le

chromatogramme SEC-GPC présenté à la figure 133 montre bien qu'il reste à la fois du G2 et du synthon non-réagi. Une optimisation géométrique permet de supposer que le PEOT fait de tétraglycol est plus dense que celui fait de 2-(2-éthoxy)éthanol (figure 134). Il y a visiblement un encombrement stérique plus grand avec la version tétraglycol. Peut-être que le synthon (**154**) a de la difficulté à accéder aux azotures enfouis dans le dendrimère. Un excès molaire de synthon (**154**) avec un chauffage durant trois ou quatre jours finirait sûrement par compléter le dendrimère, mais ceci au prix des avantages du PEOT. De plus, aucun dendrimère dans cette série n'est hydrosoluble. Nous sommes donc retournés aux courtes chaînes.

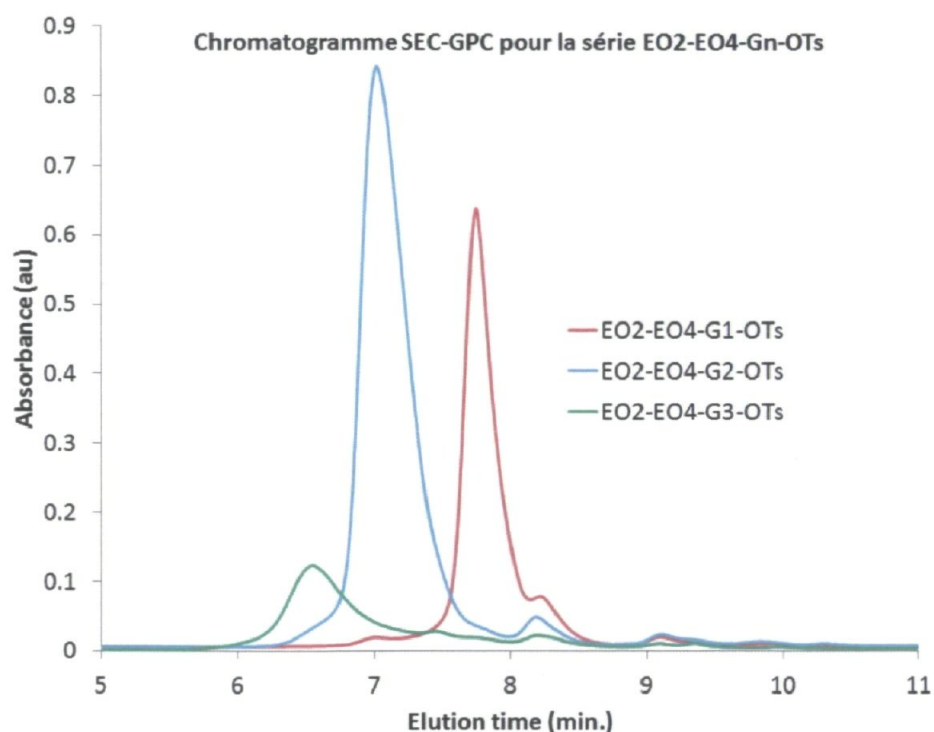


figure 133. Chromatogramme SEC-GPC de la série de dendrimères PEOT avec un coeur de POE, des chaînes tétraglycol et terminés en tosylates

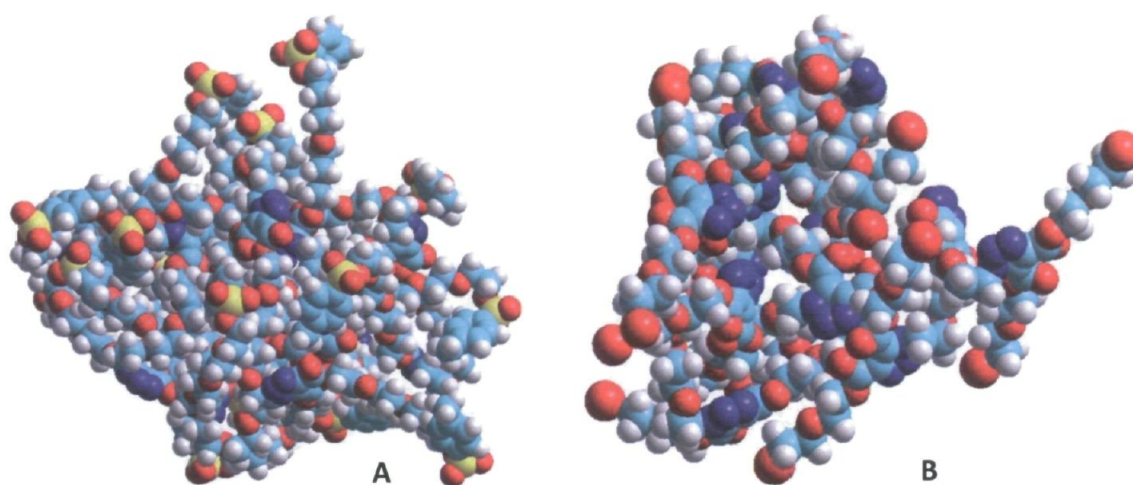


figure 134. Optimisation géométrique du dendrimère EO2-EO4-G3-OTs (A) et celle du EO2-EO2-G3-I (B). Dans le second cas, il y a plus de volume libre et les points de branchement sont plus facilement accessibles.

Pour démontrer la biocompatibilité des PEOT, il fallait absolument en faire une version hydrosoluble. Puisque la longueur des chaînes ne semblait pas avoir d'effet positif, notre attention s'est portée sur la nature des termini. Il a été démontré que les PAMAM terminés en amines deviennent cationiques en milieu physiologiques et du même coup, toxiques.³²⁹ Inversement, un PAMAM terminé en carboxylates perd sa toxicité.³³⁰ La façon la plus simple de décorer un PEOT avec des carboxylates est de faire croître une génération supplémentaire directement avec l'acétylène di-acidecarboxylique comme à la figure 135. Rapidement, le dendrimère a précipité dans le chloroforme et du MeOH a été rajouté, puis du DMF pour s'assurer que le changement d'hydrophobicité ne vienne couper court à la cycloaddition. Ce PEOT G4 (**161**) n'était soluble dans l'eau avant d'être traité avec un équivalent de NaHCO₃ par fonction (32 au total). Ce faisant, il n'est plus soluble dans aucun solvant organique. C'est là un bel exemple de l'effet dendritique où la nature des termini dicte la plupart des propriétés physico-chimiques de la macromolécule. La caractérisation de ce dendrimère a été plus compliquée que celle des étapes précédentes. Le RMN ¹H a dû être effectué dans l'eau et nous perdions ainsi toute base de comparaison. Les signaux sont d'ailleurs moins bien résolus. L'appareillage SEC-GPC à notre disposition ne peut pas traiter un échantillon hydrophile et les analyses de spectroscopie de masses ont échouées. La masse molaire est trop élevée pour la technique ESI-MS et aucune matrice pour le MALDI-TOF ne convient à ce dendrimère. Par contre, en infrarouge, la signature

habituelle du PEOT était bien présente en plus de l'absence totale de pic à 2095 cm^{-1} . Nous avons donc assumé que la réaction était complète.

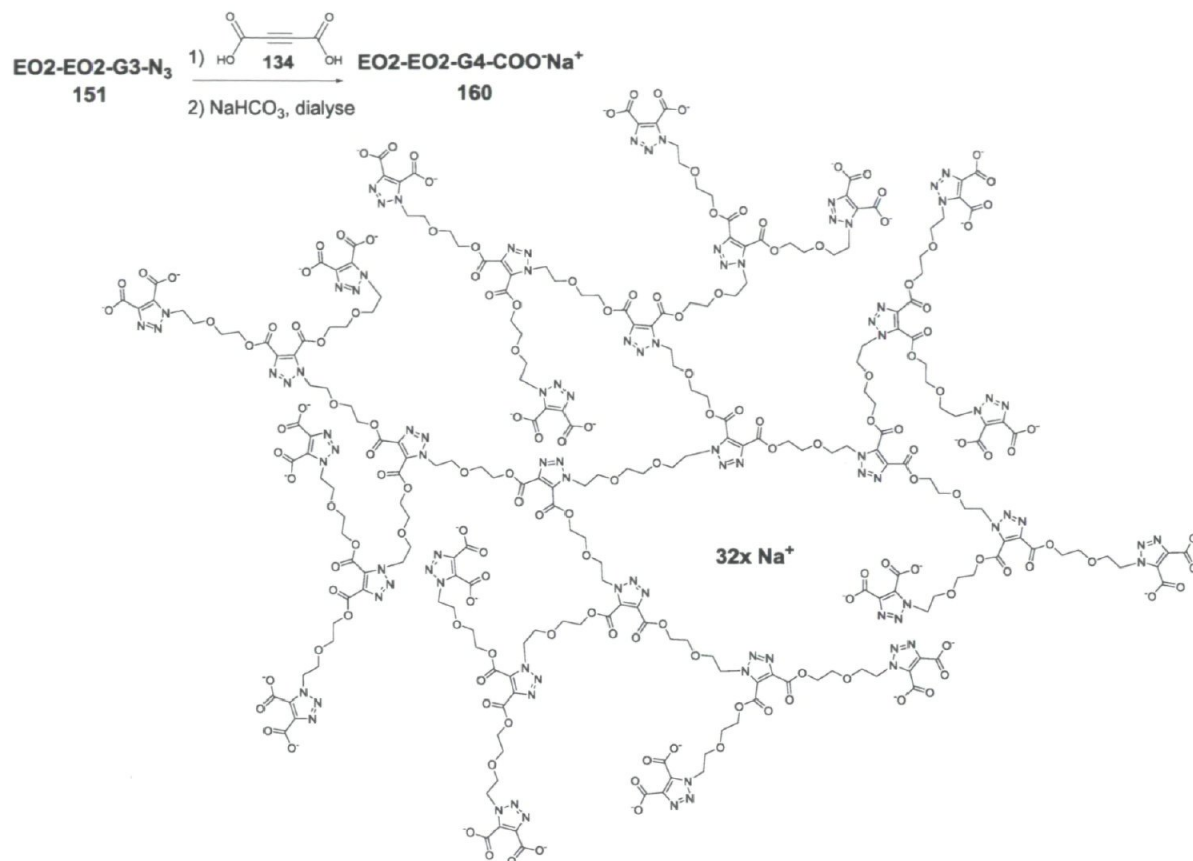


figure 135. Schéma de synthèse pour le dendrimère $\text{EO2-EO2-G4-COO}^-\text{Na}^+$.

Cette espèce a ensuite été dialysée pour enlever tout composé indésirable. La méthode utilisée est décrite dans la partie expérimentale. Le sel résultant a été analysé à nouveau par RMN ^1H et infrarouge. La seule différence notable est la coalescence des signaux RMN, signe que toute la périphérie du dendrimère s'uniformise en termes d'environnement chimique.

Le dendrimère a été envoyé à une équipe de chercheurs en chimie médicinale. Trois lignées immortelles cancéreuses ont été incubées avec le dendrimère dialysé pour faire des études de prolifération. Après un passage normal, les cellules étaient alors comptées et comparées à un contrôle négatif et un contrôle positif. Ce dernier contrôle est fait à l'aide de la doxorubicine, un médicament anticancéreux puissant, mais également très toxique sous sa forme native. Si la boîte de culture avec du dendrimère contient autant de cellules que le contrôle négatif, on peut alors dire qu'à cette concentration, le PEOT n'est pas

toxique. Les figure 136 à figure 138 rapportent les données ainsi obtenus. Les trois lignées cellulaires testées sont le PANC-1 (cancer pancréatique), le Ovar-3 (cancer ovarien) et le HL-60 (leucémie). À toutes les concentrations testées pour les trois lignées, aucune baisse de prolifération n'a été observée. Les endroits où il semble y avoir plus de cellules qu'au contrôle négatif ne doivent pas être interprétés comme quoi le dendrimère a un effet positif sur la croissance cellulaire. Étant donné qu'il s'agit d'entités vivantes, la technique comporte une certaine marge d'erreurs. Seule une interprétation qualitative est permise dans cette situation.

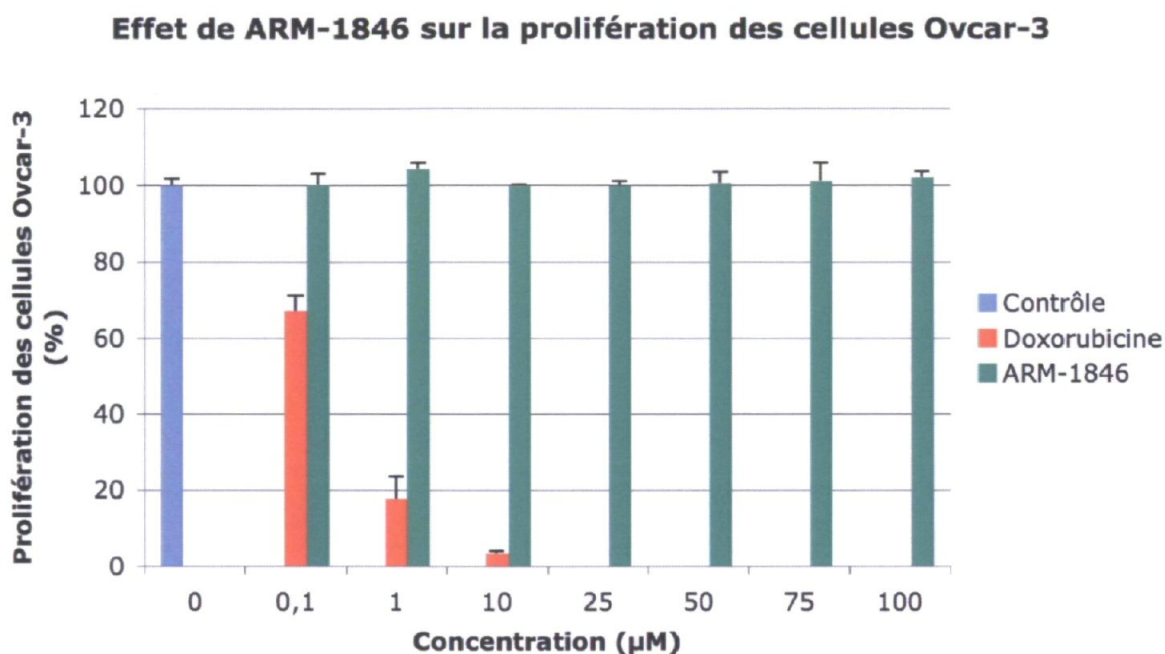


figure 136. Étude de prolifération cellulaire avec $\text{EO}_2\text{-EO}_2\text{-G}_4\text{-COO}^-\text{Na}^+$ (ARM-1846) pour la lignée Ovar-3

Effet de ARM-1846 sur la croissance des cellules Panc-1

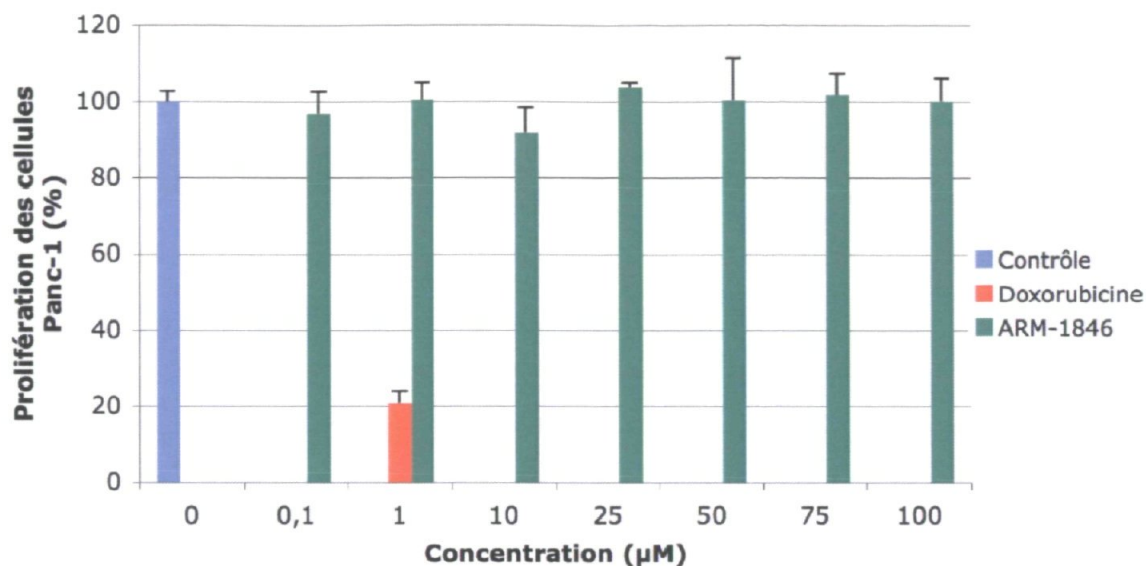


figure 137. Étude de prolifération cellulaire avec EO2-EO2-G4-COO⁻Na⁺ (ARM-1846) pour la lignée PANC-1.

Effet de ARM-1846 sur la prolifération des cellules HL-60

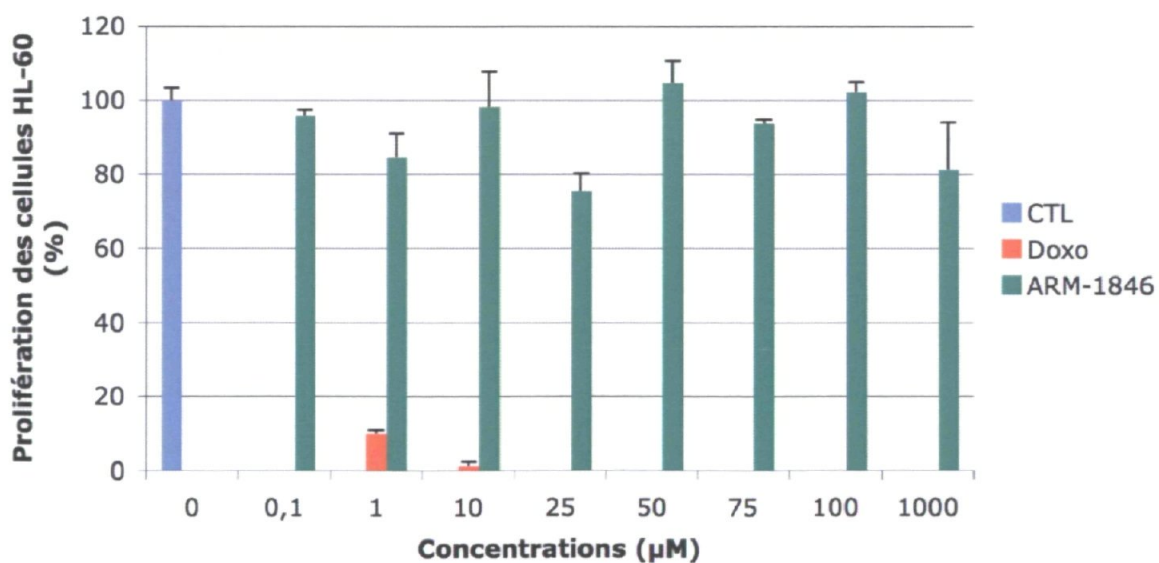


figure 138. Étude de prolifération cellulaire avec EO2-EO2-G4-COO⁻Na⁺ (ARM-1846) pour la lignée HL-60. À noter qu'une concentration 10 fois plus élevée que pour les autres lignées a été testée.

Ceci constitue une première indication de la biocompatibilité de l'architecture PEOT. Puisque cette méthode fournit des résultats par la négative, on ne peut étendre l'interprétation qu'on en fait en dehors de ces paramètres précis. Ces résultats n'en sont pas moins encourageants : les concentrations testées sont très élevées pour ce genre d'étude. Au moment d'envoyer la molécule à cette équipe, le PEOT était évalué pour un potentiel brevet et la structure précise a dû leur être cachée. Ils ne connaissaient que la masse molaire, nécessaire aux calculs. Ce détail peut paraître anodin, mais d'avoir fait ces tests en fonction de la concentration molaire et non la concentration massique ajoute un degré de précision peu répandue dans la littérature. Les résultats s'en trouvent renforcés. Curieux de l'absence de toxicité, ils ont même poussé l'expérience de leur propre chef jusqu'à la concentration de 1 mM pour la lignée HL-60. Une deuxième équipe s'affaire à tester deux autres lignées au moment d'écrire ces lignes. La facilité avec laquelle nous pouvons obtenir n'importe quelle version du PEOT a permis de donner une grande quantité de dendrimère aux chercheurs, qui à leur tour ont plus de latitude pour explorer davantage le potentiel du PEOT.

6.4 Perspectives

Les travaux rapportés à la section ci-dessus ont paru récemment dans *Macromolecules* (ACS).³³¹ Évidemment, tout reste à faire avec l'architecture PEOT. Les lignes qui suivent commencent par analyser un peu plus les difficultés rencontrées lors des synthèses. La présentation des projets sur le PEOT déjà en branle terminera le chapitre.

6.4.1 Difficultés et incertitudes

Les problèmes les plus importants lors des synthèses proviennent de la difficulté à créer les di-esters d'acétylène di-acidecarboxylique. Des travaux récents dans le cadre d'un autre projet dans le laboratoire Morin laissent croire que l'encombrement stérique proche de la fonction hydroxyle est un facteur important. Pour décorer les termini avec un analyte, il faudra donc songer à un espaceur aliphatique. Dans le même ordre d'idée, il y a un intérêt à obtenir une version hydrosoluble, mais neutre du PEOT.³²⁵ Toutes nos tentatives pour faire un di-ester terminé en alcool comme à la figure 139 se sont soldés par un échec. Chaque nouveau di-ester nécessitera donc un travail de recherche et d'optimisation, rendant incertain le résultat de chaque nouvelle fonctionnalisation. À ce propos, il faudra faire

l'analyse systématique des propriétés physico-chimiques de l'architecture PEOT pour cartographier sa tolérance à diverse conditions réactionnelles. Ensuite, il faudra explorer les limites de la méthode en général en déterminant quelle est la génération maximale atteignable. Il est difficile de prévoir laquelle sera le point de cassure, mais si on compare avec le PAMAM le plus utilisé en recherche biomédicale, G5 devrait suffire. D'un autre côté, les applications faisant usage de l'effet *EPR* ou se heurtant à la barrière hématoencéphalique ont besoin d'un rayon hydrodynamique précis avant d'autres caractéristiques. Ainsi, chaque génération trouvera preneur. Les 1,2,3-triazoles sont d'excellents complexants pour les métaux 2^+ . Ceci laisse présager qu'une réaction catalysée par un métal comme le Suzuki ou Sonogashira ne fonctionnerait pas puisque le dendrimère capterait le catalyseur avant qu'il ne complète la réaction.

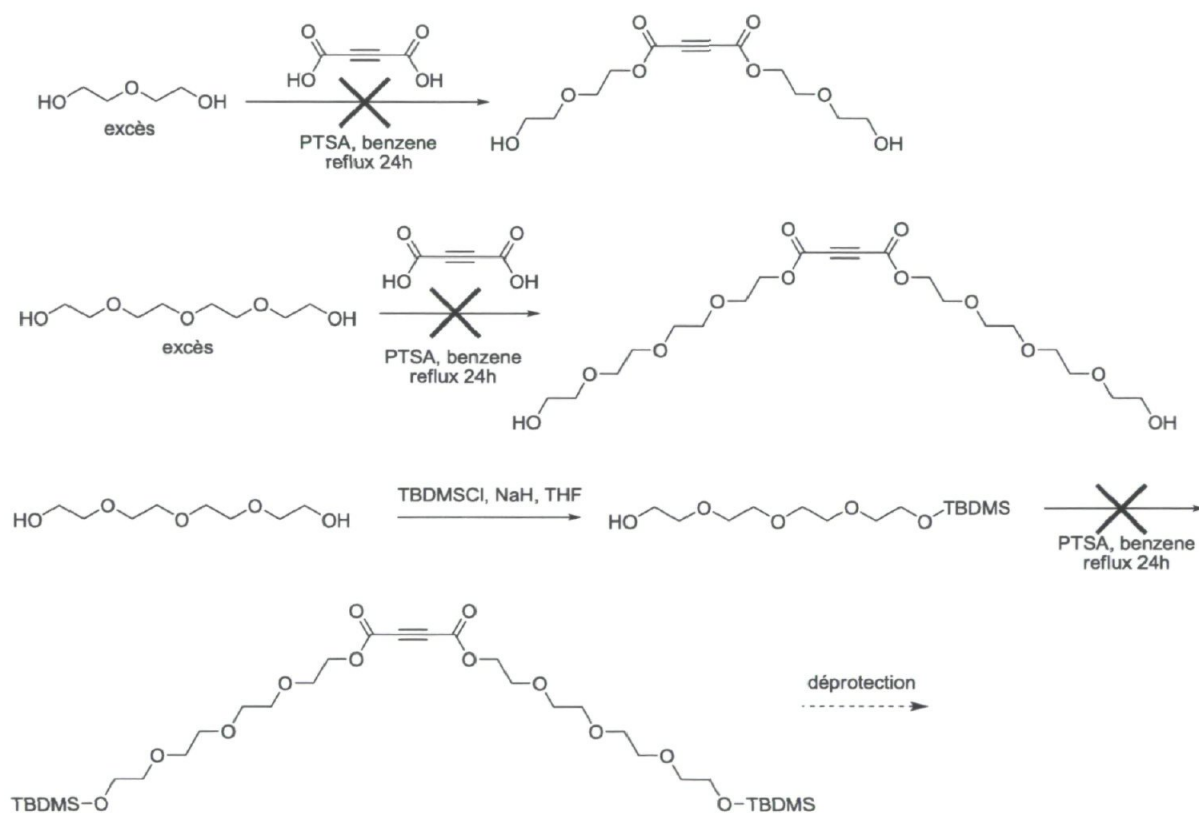


figure 139. Tentatives infructueuses pour créer un synthon di-ester pour le PEOT

Le danger qu'une réaction de « clic » du PEOT s'emballe et cause un incendie est mineur, mais quand même présent. La prudence est de mise lors d'une éventuelle synthèse sur une échelle de 10 g, 100 g ou même 1 kg. Un simple bain de glace ne suffirait peut-être

pas à contrer la chaleur produite au centre du mélange. Cela dit, un mélange progressif des deux huiles a le potentiel de fournir sa propre chaleur d'activation tout au long de la réaction. Malheureusement, un tel montage demande un niveau d'équipement plus sophistiqué que ce qui est la disposition d'un laboratoire de synthèse organique conventionnel.

Un autre domaine d'incertitude à propos du PEOT est sa stabilité en milieu physiologique. Il est possible que le dendrimère soit rapidement hydrolysé à tous les points de branchements. Dans un tel cas, les études de proliférations reflèteraient plutôt le caractère bénin du synthon et non de la structure de départ. Des études de fluorescence résolues dans le temps pourraient apporter une réponse à cette question. Ceci dit, étudier la pharmacocinétique d'une famille de dendrimère constitue un projet de longue haleine.

6.4.2 Projets à venir

Deux nouveaux projets sont envisagés à court et moyen terme pour le PEOT. Le premier concerne la création d'un polymère dendronisé. Cette architecture est utilisée pour des raisons analogues aux dendrimères.^{242,243,325,332-338} Plusieurs équipes font de la recherche sur ce type de structures dont celles de Fréchet, Percec et Schlüter. Ces derniers ont rapporté en 2008 la synthèse d'un polymère dendronisé dont les dendrons sont faits de PEO.³²⁵ L'analyse de cet article révèle que la solubilité dans l'eau de leur polymère ne dure que quelques heures. De plus, ils se limitent à des monomères de première et deuxième génération. Nous pensons donc qu'il serait très utile de faire les polymères dendronisés de PEOT de G1 à G5. L'approche macromonomère est envisagée de même qu'une polymérisation radicalaire de l'unité méthylacrylate de méthyle catalysée par AIBN (figure 140). La synthèse de ce monomère se résume par la synthèse d'un PEOT normal dont le point focal sera couplé au méthylacrylate de méthyle par estérification. Deux obstacles sont à prévoir. Premièrement, notre expérience globale en chimie des dendrimères nous indique que la post-fonctionnalisation d'un point focal peut être très difficile. Il n'est pas recommandé d'installer le synthon acrylate dès le départ puisqu'il formera une triazoline comme dans le cas des dendrons PAMAM. Deuxièmement, tout l'intérêt du PEOT réside dans l'absence de réactif toxique dans sa synthèse et l'utilisation de AIBN vient contredire

cet avantage. Comme solution alternative, il serait très intéressant de faire un polyuréthane. Le schéma de la figure 141 décrit les étapes pour y arriver.

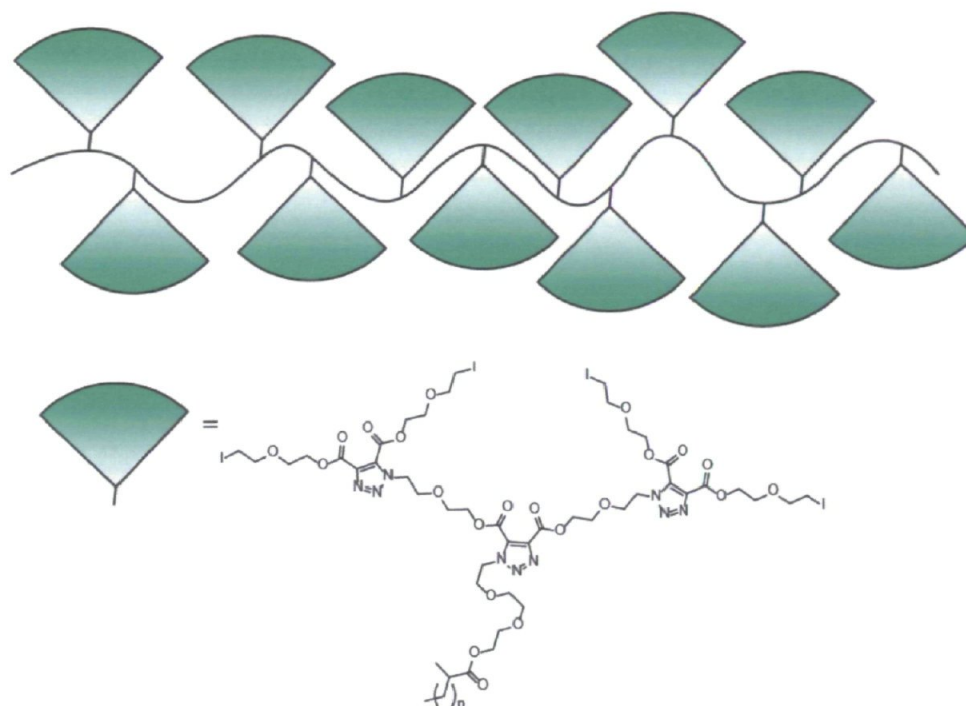


figure 140. Polymère dendronisé fait partir de PEOT. G2 est montré, mais G1 à G5 sont prévus.

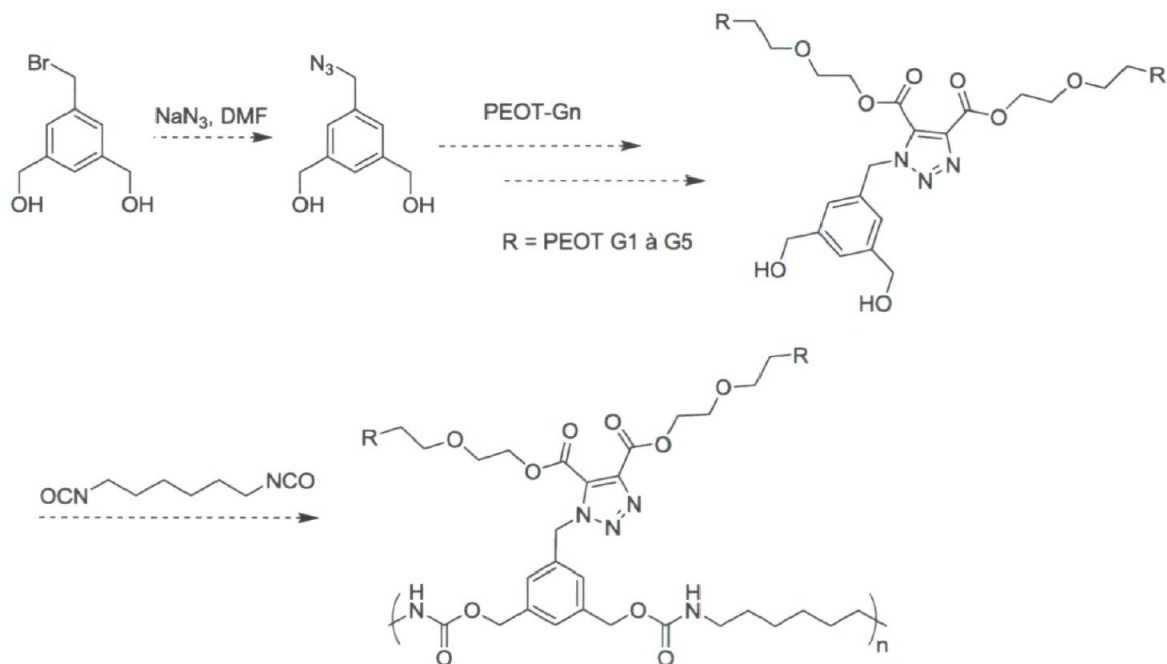


figure 141. Schéma alternatif pour la création d'un polymère dendronisé sans catalyseur métallique.

Le second projet en préparation est la fonctionnalisation du PEOT avec des complexes de gadolinium pour l'imagerie médicale. Sans entrer dans les détails théoriques d'un domaine fort complexe, un dendrimère entièrement décoré de gadolinium aurait plusieurs avantages comparativement aux produits déjà en clinique.³³⁹⁻³⁴² La figure 142 illustre sommairement l'idée derrière laquelle plus un atome de gadolinium pivote lentement sur lui-même, plus il influencera l'environnement électronique des molécules d'eau avec lequel il interagit.

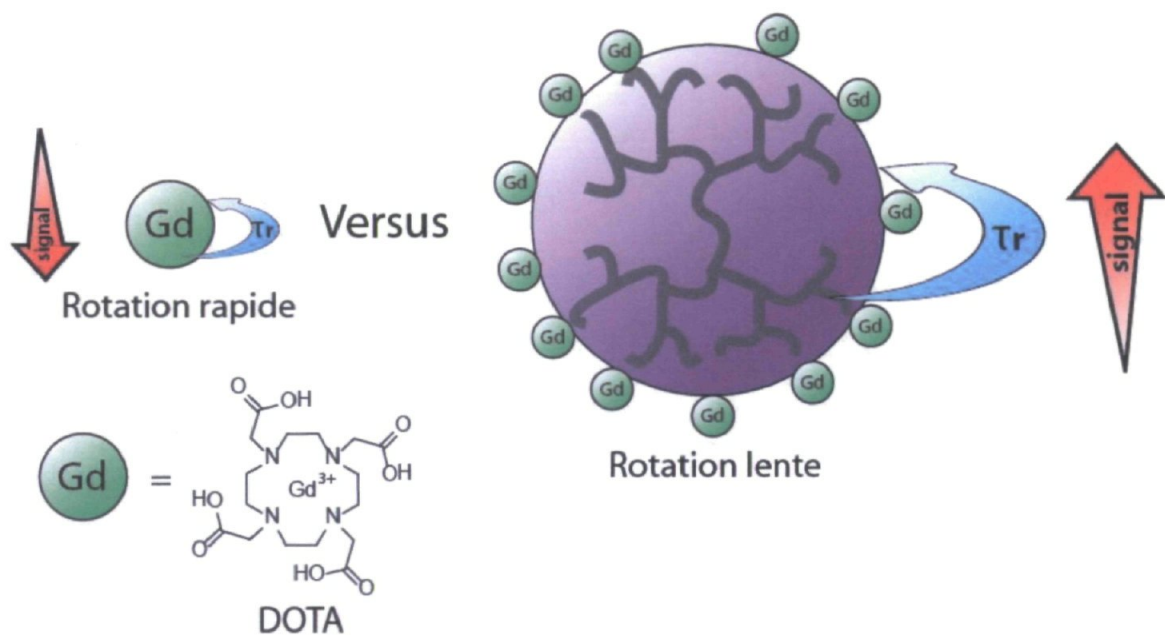


figure 142. Schématisation des deux paramètres qui influencent l'intensité du signal en IRM. De façon simplifiée, plus un gadolinium tourne lentement, plus son temps de relaxation est court. Par extension de ce principe, on peut placer le complexe de Gadolinium à la périphérie d'un dendrimère. La rotation sera plus lente à cause du grand rayon de gyration et du fait que les macromolécules tournent généralement plus lentement sur elles-mêmes.

Par conséquent, l'image obtenue en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sera plus contrastée et plus brillante. Une meilleure résolution pour une technique d'imagerie médicale conduit directement à un meilleur diagnostic ou à une meilleure visualisation de l'étendue d'une tumeur. Placer un atome de gadolinium sur les terminaux d'un gros dendrimère lui donnerait un grand rayon de gyration et par le fait même une rotation « lente » par rapport aux molécules d'eau. Ensuite, la concentration de fonction à la périphérie du dendrimère augmenterait encore plus le rapport signal sur bruit. Enfin, les complexes de gadolinium comme le DOTA (figure 142) démontrent une certaine toxicité.

Les attacher à une structure comme celle du PEOT pourrait diminuer l'ampleur de ce problème. Le schéma de la figure 143 montre la stratégie de synthèse envisagée. La création de ce di-ester nécessite quelques étapes, mais devrait donner un rendement acceptable tant aussi longtemps que le DOTA résiste aux conditions usuelles et que l'espaceur est assez long pour dégager la liaison triple.

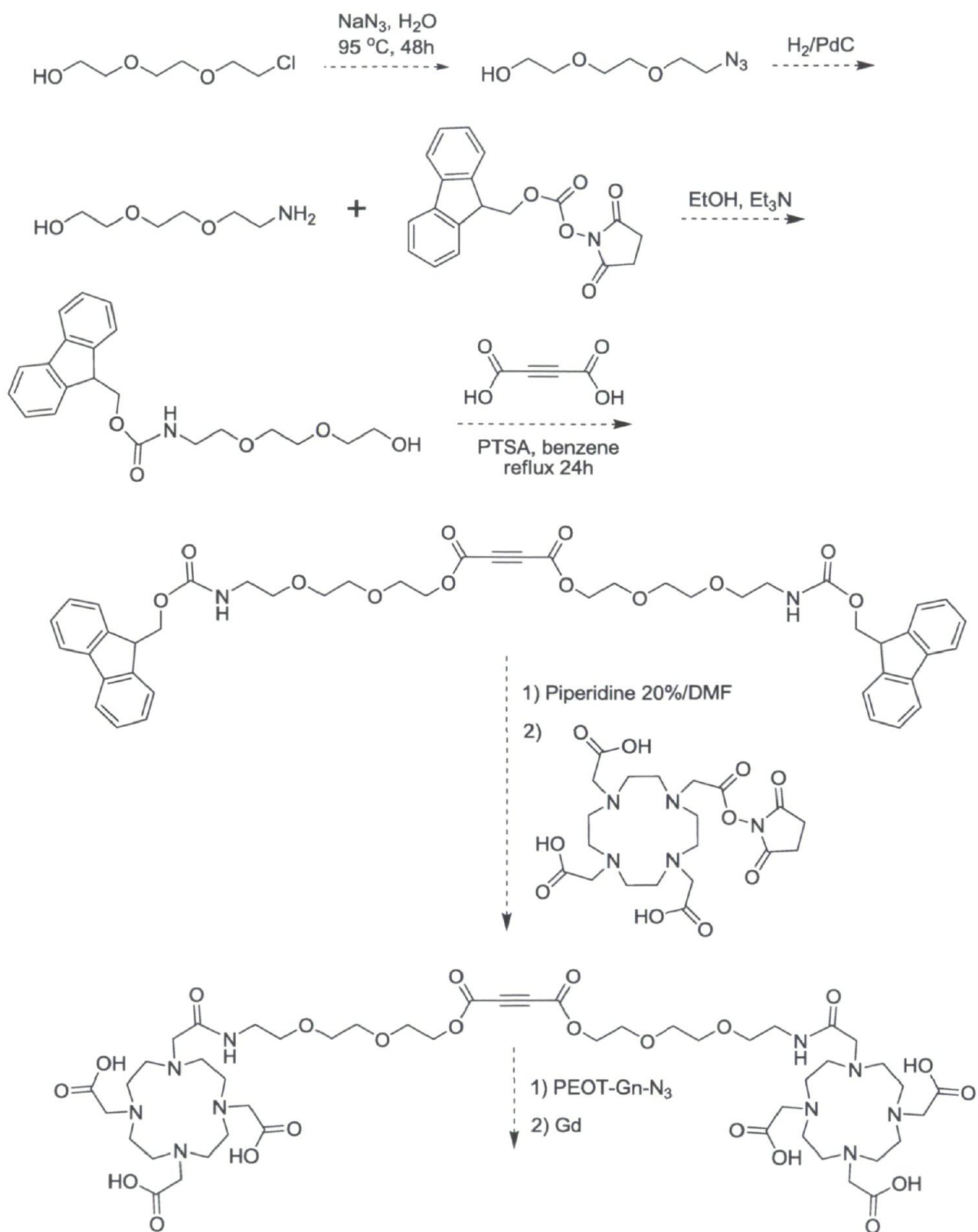


figure 143. Schéma proposé pour fonctionnaliser le PEOT avec un complexe de Gadolinium, le DOTA en l'occurrence.

6.5 Conclusion

Bien entendu, les deux projets présentés ci-dessus ne sont que la pointe de l'iceberg de tout ce qui est possible de faire avec le PEOT. Il faut souligner à nouveau les avantages de cette architecture. Sa synthèse se fait sans catalyseur métallique ou autre réactifs, le solvant est facultatif, elle peut procurer sa propre chaleur d'activation, elle est rapide, elle fournit une conversion complète à chaque génération, aucun produit secondaire n'est formé donc aucune purification n'est requise. La structure elle-même a déjà démontré une bonne biocompatibilité avec les résultats préliminaires des études de prolifération cellulaire. En somme le dendrimère PEOT est la réponse à plusieurs problèmes auxquels nous nous sommes butés avec les autres projets de cette thèse. Plusieurs projets sont déjà en cours et beaucoup d'autres viendront dans les années à venir. Plusieurs équipes de chercheurs dans le domaine biomédical participent activement à leur élaboration.

6.6 Partie Expérimentale (Experimental data)

6.6.1 Methods

Materials

All solvents (ACS grade) were distilled and put through a Vac Atmosphere (CA, USA) solvent purification system. All the reagents were purchased from either Sigma Aldrich Co., TCI America or Oakwood Products and used as received. All equivalents are molar. SEC analysis was performed using a Jordi DBV 500A in THF. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian AS400 apparatus in appropriate deuterated solvent solution at 298 K. Chemical shifts were reported as values (ppm) relative to internal tetramethylsilane. High resolution mass spectrometry (HRMS) was performed on an Agilent model 62-10 MS-TOF.

General procedure for iodo or tosylate-terminated generations: In a round bottom flask, either 2, 4 or 8 equivalents of compound **138** or **154** were added to 1 equivalent of the azido compound moieties. A minimal amount of chloroform was added (typically 2 mL/g of substrate). The reaction was started in an ice bath at 0 °C for 2 h and stirred for 1 h allowing the mixture to reach room temperature. The mixture was then stirred at 60 °C overnight. The reaction was allowed to cool down at 25 °C and the chloroform was

then evaporated. The compound was used without any further purification.

General procedure for azido-terminated generations: The iodo or tosylate terminated dendrimer was dissolved in DMF 0.1 M and two equivalents of NaN₃ per iodine terminals were added to the solution. The reaction was then stirred and heated at 70 °C for 24 h. The mixture was then allowed to cool down to 25 °C and extracted with AcOEt/"Half-brine". "Half-brine" is brine that has been diluted by an equal volume of distilled water. We found that this was a good compromise to obtain good phase separation while eliminating DMF. This was done because standard ether/water extractions failed to dissolve the dendrimer at any given generation. The aqueous layer was then washed with AcOEt and the organic layers were combined. They were then washed 10 times with "half-brine". The organic layer was then dried and concentrated.

Cell viability assays details : All assays were performed by another team with the following details :

10 000 cell / well / 100 μM

- Concentrations: 0,1 ; 1 and 10 μM. Main solution diluted in celle growth medium
Protocole :

* Panc-1 : DMEM/F12 without phenol red + 10 % SVF + 1 % Glutamine + 1 %
Penicilline-Streptomycine

* Ovar-3 and HL-60 : RPMI without phenol red + 10 % SVF + 1 % Glutamine + 1 %
Penicilline-Streptomycine

- Pre incubation : 24 h

- Incubation with EO2-EO2-G4-COO⁻Na⁺ : 72 h

- Cell viability was assessed by standard MTS method

Synthesis of 2-(2-iodoethoxy)-ethanol (139) : Following Stoddart *et al.*³⁴, we obtained the desired molecule in a 93% yield.

Synthesis of compound 138: In a round bottom flask fitted with a Dean-Stark apparatus, acetylenedicarboxylic acid (**134**) (3.83 g, 33.6 mmol, 1 eq.) was dissolved in benzene (66 mL). To the solution, *p*-toluenesulfonic acid (0.638 g, 3.36 mmol, 0.1 eq.) and 2-(2-iodoethoxy)ethanol (16.0 g, 73.8 mmol, 2.2 eq.) were added. The mixture was refluxed for 24 h and was then allowed to cool down at room temperature. Diethyl ether and NaHCO₃ (1.41 g, 16.8 mmol, 0.5 eq.) were then added and stirred for 1 min. The

purification was achieved through column chromatography (silica gel, DCM and hexanes 4:1 as the eluent). Yield is 75% (12.7 g, 24.9 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 4.40 (t, 4H, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.75 (m, 8H), 3.26 (t, 4H, $J = 6.7\text{Hz}$). ^{13}C NMR: 151.75, 75.08, 72.00, 68.07, 65.74, 2.36. IR (ATR): 1037, 1109, 1232, 1714, 2869, 2958 v cm^{-1} . HRMS (ESI^+): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{O}_6$: 509.9036, found: 532.8963 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Synthesis of X-EO2-G1-I (140): Following the above procedure for iodo-terminated generations, α, α' -diazido-*p*-xylene (0.184 g, 0.980 mmol, 1 eq.) was used with compound **138** (1.00 g, 1.96 mmol, 2 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous dark yellow oil. Yield is over 98% (1.184 g, 0.980 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.29 (s, 4H), 5.81 (s, 4H), 4.51 (t, 4H, $J = 4.7\text{Hz}$), 4.46 (t, 4H, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.83 (t, 4H, $J = 4.7\text{Hz}$), 3.75 (m, 12H), 3.23 (dt, 8H, $J = 5.2\text{Hz}$). ^{13}C NMR: 160.10, 158.17, 140.71, 134.96, 129.89, 128.96, 72.12, 71.94, 68.54, 68.12, 65.73, 64.97, 53.72. IR (ATR): 1056, 1117, 1195, 1264, 1358, 1551, 1724, 2869, 2955 v cm^{-1} . HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{I}_4\text{N}_6\text{O}_{12}$: 1207.8883, found: 1208.8925 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Synthesis of X-EO2-G1-N₃ (141): Following the above procedure for azido-terminated generations, **X-EO2-G1-I** (0.800 g, 0.660 mmol, 1 eq.) was used with NaN_3 (0.34 g, 5.29 mmol, 8 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous bright yellow oil. Yield is 97% (0.560 g, 0.64 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.28 (s, 4H), 5.78 (s, 4H), 4.51 (t, 4H, $J = 4.6\text{Hz}$), 4.46 (t, 4H, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.83 (t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.74 (t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.70 (t, 4H, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.64 (t, 4H, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.36 (dt, 8H, $J = 5.2\text{Hz}$). ^{13}C NMR: 160.10, 158.20, 140.60, 134.95, 129.93, 128.84, 70.28, 70.28, 68.95, 68.56, 65.69, 64.93, 53.58, 50.79, 50.36. IR (ATR): 1058, 1122, 1197, 1464, 1727, 2095, 2872, 2923, 2952 (broad band) v cm^{-1} . HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_{18}\text{O}_{12}$: 868.3073, found: 869.3238 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Synthesis of X-EO2-G2-I (142): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **X-EO2-G1-N₃** (0.535 g, 0.616 mmol, 1 eq.) was used with compound **138** (1.26 g, 2.46 mmol, 4 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous yellow oil. Yield is over 98% (1.795, 0.616 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.28 (s, 4H), 5.78 (s, 4H), 4.81 (dt, 8H, $J = 5\text{Hz}$), 4.51 (m, 16H), 4.38 (m, 8H), 3.78 (m, 44H), 3.65 (t, 4H), 3.25 (m, 16H). ^{13}C NMR: 160.06, 160.04, 159.91, 158.50, 158.46,

158.10, 140.34, 139.92, 139.72, 135.01, 131.96, 131.43, 130.06, 128.89, 72.11, 72.09, 72.07, 71.87, 71.84, 69.61, 69.35, 69.09, 68.59, 68.54, 68.20, 68.13, 65.77, 65.68, 65.51, 64.87, 64.80, 64.74, 52.69, 50.39, 50.34, 3.17, 3.09, 3.07, 3.05. IR (ATR): 1059, 1116, 1198, 1269, 1462, 1552, 1724, 2872, 2956 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{104}\text{N}_{18}\text{I}_8\text{O}_{36}$: 2907.9218, found: 2926.9660 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Synthesis of X-EO2-G2-N₃ (143): Following the above procedure for azido-terminated generations, **X-EO2-G2-I** (0.50 g, 0.172 mmol, 1 eq.) was used with NaN_3 (0.179 g, 2.75 mmol, 16 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous bright yellow oil. Yield is 72% (0.278 g, 0.125 mmol). ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.28 (s, 4H), 5.78 (s, 4H), 4.81 (dt, 8H, $J = 5\text{Hz}$), 4.51 (m, 16H), 4.38 (m, 8H), 3.83 (m, 44H), 3.68 (m, 4H), 3.39 (m, 16H). ¹³C NMR: 159.99, 159.98, 159.86, 158.38, 158.34, 157.99, 140.17, 139.75, 139.56, 134.97, 131.84, 131.35, 130.06, 128.70, 70.12, 70.02, 69.95, 69.45, 69.20, 68.90, 68.83, 68.51, 68.46, 68.41, 65.63, 65.57, 65.44, 64.75, 64.69, 64.58, 53.52, 50.73, 50.71, 50.19. IR (ATR): 960, 1062, 1125, 1203, 1273, 1462, 1554, 1730, 2102, 2874, 2923, 2955 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{104}\text{N}_{42}\text{O}_{36}$: 2228.7598, found: 2247.7653 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Synthesis of X-EO2-G3-I (144): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **X-EO2-G2-N₃** (0.278 g, 0.125 mmol, 1 eq.) was used with compound **138** (0.509 g, 0.998 mmol, 8 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous dark yellow oil. Yield is over 98% (0.787 g, 0.125 mmol) ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.29 (s, 4H), 5.78 (s, 4H), 4.81 (m, 22H), 4.51 (m, 30H), 4.40 (m, 26H), 3.79 (m, 114H), 3.25 (m, 32H). ¹³C NMR: image available below. IR (ATR): 1060, 1102, 1269, 1461, 1552, 1723, 2872, 2956 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{176}\text{H}_{232}\text{I}_{16}\text{N}_{42}\text{O}_{84}$: 6307.9888, found: 3172.9986 ($m/z = \text{M}^{2+} + \text{NH}_4^+$).

Synthesis of EO3-EO2-G1-I (146): Following the above procedure for iodo-terminated generations, 1,2-Bis(2-azidoethoxy)ethane (**145**) (0.587 g, 2.94 mmol, 1 eq.) was used with compound **138** (3.00 g, 5.88 mmol, 2 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous amber oil. Yield is over 98% (3.59 g, 2.94 mmol). ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 4.81 (t, 4H, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.23 (m, 8H), 3.79 (m, 20H), 3.44 (s, 4H), 3.26 (t, 8H, $J = 6.5\text{Hz}$). ¹³C NMR: 160.15, 158.50, 139.84, 131.74, 72.12, 71.93, 70.66,

69.49, 68.58, 68.21, 65.68, 64.83, 50.43. IR (ATR): 1061, 1102, 1198, 1270, 1462, 1553, 1725, 2870, 2954 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for C₃₀H₄₄I₄N₆O₁₄: 1219.9094, found: 1220.9173 (M + H⁺).

Synthesis of EO3-EO2-G1-N₃ (147): Following the above procedure for azido-terminated generations, **EO3-EO2-G1-I** (0.705 g, 0.577 mmol, 1 eq.) was used with NaN₃ (0.300 g, 4.62 mmol, 8 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous bright yellow oil. Yield is 98% (0.500 g, 0.566 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.79 (t, 4H, *J* = 5.1 Hz), 4.53 (t, 8H, *J* = 4.5 Hz), 3.84 (qt, 8H, *J* = 4.9 Hz), 3.77 (t, 4H, *J* = 5.1), 3.70 (qt, 8H, *J* = 4.9 Hz), 3.43 (s, 4H), 3.50 (t, 8H, *J* = 4.8 Hz). ¹³C NMR: 160.16, 158.49, 139.82, 131.73, 70.60, 70.31, 70.20, 69.46, 69.01, 68.68, 65.61, 64.83, 50.89, 50.35. IR (ATR): 1062, 1112, 1200, 1273, 1463, 1728, 2096, 2870, 2922, (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd. for C₃₂H₄₀N₁₈O₁₂: 880.3284, found: 881.3745 (M + H⁺).

Synthesis of EO3-EO2-G2-I (148): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **EO3-EO2-G1-N₃** (0.300 g, 0.341 mmol, 1 eq.) was used with compound **138** (0.695 g, 1.36 mmol, 4 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous amber oil. Yield is over 98% (0.965, 0.341 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.84 (q, 8H, *J* = 4.7 Hz), 4.74 (t, 4H, *J* = 4.9 Hz), 4.51 (m, 16H), 4.42 (q, 8H, *J* = 4.3 Hz), 3.90 (q, 8H, *J* = 4.3 Hz), 3.80 (m, 20H), 3.60 (m, 24H), 3.42 (s, 4H), 3.396 (m, 16H). ¹³C NMR: 72.11, 72.08, 71.89, 71.87, 68.55, 68.22, 68.14, 65.79, 65.71, 64.80, 64.60, 64.57, 64.74, 50.41, 3.04. IR (ATR): 1061, 1103, 1198, 1272, 1462, 1553, 1726, 2872, 2956 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for C₇₈H₁₀₈I₈N₁₈O₃₈: 2919.9429, found: 1461.4744 (*m/z* = M²⁺ + 2H⁺).

Synthesis of EO3-EO2-G2-N₃ (149): Following the above procedure for azido-terminated generations, **EO3-EO2-G2-I** (4.00 g, 1.369 mmol, 1 eq.) was used with NaN₃ (1.424 g, 21.91 mmol, 16 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous amber yellow oil. Yield is 92% (2.82 g, 1.26 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.84 (q, 8H, *J* = 4.7 Hz), 4.74 (t, 4H, *J* = 4.9 Hz), 4.51 (m, 16H), 4.42 (q, 8H, *J* = 4.3 Hz), 3.90 (q, 8H, *J* = 4.3 Hz), 3.80 (m, 20H), 3.60 (m, 24H), 3.42 (s, 4H), 3.39 (m, 16H). ¹³C NMR: 160.11, 160.08, 159.99, 158.52, 158.49, 158.29,

139.98, 139.72, 139.65, 131.94, 131.75, 131.32, 70.49 70.30, 70.21, 70.13, 69.69, 69.39, 69.27, 69.07, 68.99, 68.69, 68.63, 65.72, 65.65, 65.36, 65.03, 64.87, 64.80, 64.59, 50.89, 50.87, 50.85, 50.45, 50.33, 50.31. IR (ATR): 1061, 1115, 1199, 1273, 1461, 1553, 1727, 2098, 2874, 2905, 2953 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for C₇₈H₁₀₈N₄₂O₃₈: 2240.7810, found: 1121.8963 ($m/z = M^{2+} + H^+$).

Synthesis of EO3-EO2-G3-I (150): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **EO3-EO2-G2-N₃** (0.598 g, 0.267 mmol, 1 eq.) was used with compound **138** (1.088 g, 2.13 mmol, 8 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous amber oil. Yield is over 98% (1.686 g, 0.267 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.80 (m, 26H), 4.50 (m, 30H), 4.40 (m, 28H), 3.90 (m, 22H), 3.78 (m, 98H), 3.26 (m, 32H). ¹³C NMR: 160.09, 159.93, 158.54, 158.45, 158.31, 139.56, 70.12 72.04, 71.85, 69.60, 69.26, 69.06, 68.55, 68.20, 68.14, 67.97, 67.68, 65.85, 65.80, 65.71, 65.47, 65.40, 65.38, 64.88, 64.80, 64.55, 50.36, 3.26. IR (ATR): 1062, 1107, 1200, 1268, 1462, 1553, 1725, 2873, 2918, 2957 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₇₄H₂₃₆I₁₆N₄₂O₈₆: 6320.0100, found: 2125.3672 ($m/z = M^{3+} + NH_4^+ + H^+$).

Synthesis of EO3-EO2-G3-N₃ (151): Following the above procedure for azido-terminated generations, **EO3-EO2-G3-I** (4.00 g, 0.63 mmol, 1 eq.) was used with NaN₃ (1.424 g, 21.91 mmol, 16 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous amber yellow oil. Yield is 86% (2.70 g, 0.54 mmol). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.80 (m, 26H), 4.52 (m, 34H), 4.39 (m, 22H) 3.89 (d, 24H, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.82 (m, 38H), 3.70 (m, 56H), 3.39 (m, 36H). ¹³C NMR: 160.10, 160.08, 160.07, 160.00, 159.93, 159.92, 158.51, 158.50, 158.44, 158.28, 139.97, 139.76, 139.70, 139.67, 139.63, 139.57, 131.99, 131.96, 131.85, 131.74, 131.39, 131.37, 131.23, 70.46, 70.28, 70.18, 70.12, 69.60, 69.56, 69.35, 69.23, 69.04, 68.97, 68.66, 68.60, 68.72, 65.65, 65.43, 64.99, 64.86, 64.79, 64.63, 64.59, 50.87, 50.41, 50.32. IR (ATR): 1061, 1114, 1273, 1461, 1553, 1726, 2098, 2974, 2915, 2954 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd. for C₁₇₄H₂₃₆N₉₀O₈₆: 4961.6860, found: 1672.5885 ($m/z = M^{3+} + NH_4^+ + H^+$).

Synthesis of EO3-EO2-G4-COOH (160): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **EO3-EO2-G3-N₃** (1.000 g, 0.201 mmol, 1 eq.) was used with acetylenedicarboxylic acid (**134**) (0.735 g, 6.45 mmol, 32 eq.). No purification was

needed. The reaction gave a viscous dark amber oil insoluble in most solvent. Yield is over 98% (1.735 g, 0.201 mmol). ^1H NMR (D_2O , 400 MHz): 4.91-5.22 (m), 4.41-4.15 (m), 3.99-3.59 (m). Image available below. IR (ATR): 1063, 1117, 1210, 1278, 1370, 1455 1551, 1627, 1724, 2878, 2957, 3400 v cm^{-1} . MS data could not be obtained due to the limitations of our apparatus.

Preparation of EO3-EO2-G4-COO $^-$ Na $^+$ salt for cytotoxicity assays: EO3-EO2-G4-COOH (161) was mixed with deionized water (1.735 g in 25 mL) and NaHCO_3 (1 eq. per $-\text{COOH}$ group) was added. The mixture was vigorously stirred until all dendrimer was dissolved. To remove any smaller species, dialysis was performed in nano-pure water. Dialysis tubing was left to soak in nano-pure water for 30 minutes to remove most of its preservative. The tube was then clamped at the bottom and five small glass beads (pre-washed with nano-pure water) were added. Typically, 10 mL of the dendrimer solution mentioned above was used. The tube was clamped at its top and put in a 1L beaker filled with nano-pure water with gentle magnetic stirring for 24h. Nano-pure water was replaced two more times, each at 24h intervals. The tube was then emptied and the water was evaporated under reduced pressure. A pale yellow powder was obtained.

Synthesis of compound 153 (Ts-tetraglycol): Following Bauer *et al.*³⁷, we obtained the desired molecule in a 59% yield.

Synthesis of compound 154: In a round bottom flask fitted with a Dean-Stark apparatus, acetylenedicarboxylic acid (0.708 g, 6.22 mmol, 1 eq.) was dissolved in benzene (22 mL). To the solution, *p*-toluenesulfonic acid (0.118 g, 0.622, 0.1 eq.) and Ts-tetraglycol (**153**) (4.77 g, 13.691 mmol, 2.2 eq.) were added. The mixture was refluxed for 24 h and was then allowed to cool down at room temperature. Diethyl ether and NaHCO_3 (0.261 g, 3.112 mmol, 0.5 eq.) were then added and stirred for 1 min before being concentrated. The purification was achieved through column chromatography (silica gel, AcOEt and hexanes 4:1 as the eluent). Yield is 47% (2.27 g, 2.93 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.79 (t, 4H, $J = 4.1$ Hz), 7.34 (t, 4H, $J = 4.1$ Hz), 4.37 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz), 4.16 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.73 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz), 3.69 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.63 (bs, 8H), 3.59 (s, 8H), 2.45 (s, 6H). ^{13}C NMR: 151.90, 145.09, 133.13, 130.08, 128.20, 75.11, 70.94, 70.87, 70.83, 70.77, 69.52, 68.89, 68.63, 66.09, 21.89. IR (ATR): 916, 1095, 1174,

1251, 1352, 1451, 1598, 1720, 2872, 2949 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_{16}\text{S}_2$: 774.2227, found: 792.2985 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Synthesis of EO3-EO4-G1-Ts (155): Following the above procedure for iodo-terminated generations, 1,2-bis(2-azidoethoxy)ethane (**5**) (0.08 g, 0.400 mmol, 1 eq.) was used with compound **154** (0.619 g, 0.800 mmol, 2 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous yellow oil. Yield is over 98% (0.699 g, 0.400 mmol) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.79 (d, 8H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.34 (d, 8H, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.37 (t, 8H, $J = 4.6\text{Hz}$), 4.16 (t, 8H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.63 (m, 60H), 2.44 (d, 12H, $J = 3.0\text{Hz}$). ^{13}C NMR: 160.24, 158.50, 145.06, 139.84, 133.14, 130.08, 128.21, 70.97, 70.96, 70.87, 70.82, 70.77, 70.70, 70.57, 69.53, 69.52, 69.47, 68.96, 68.91, 68.90, 68.87, 68.64, 65.79, 64.95, 50.39, 21.90 IR (ATR): 919, 1096, 1175, 1352, 1453, 1731, 2872, 2919, 2952, 3010 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{104}\text{N}_6\text{O}_{34}\text{S}_4$: 1748.5476, found: 1766.585 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Synthesis of EO3-EO4-G1-N₃ (156): Following the above procedure for azido-terminated generations, **EO3-EO4-G1-Ts** (0.7423 g, 0.424 mmol, 1 eq.) was used with NaN_3 (0.179 g, 3.395 mmol, 8 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous bright yellow oil. Yield is 63% (0.330 g, 0.267 mmol) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 4.79 (t, 4H, $J = 4.9\text{Hz}$), 4.50 (t, 8H, $J = 4.6\text{Hz}$), 3.80 (m, 12H), 3.66 (m, 40H), 3.42 (s, 4H), 3.38 (m, 8H). ^{13}C NMR: 160.25, 158.52, 139.87, 131.77, 70.90, 70.84, 70.74, 70.61, 70.29, 70.27, 69.50, 68.97, 68.64, 65.78, 64.97, 50.90, 50.88, 32.10. IR (ATR): 1063, 1104, 1201, 1274, 1462, 1552, 1729, 2098, 2869 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{76}\text{N}_{18}\text{O}_{22}$: 1232.5382, found: 1250.5932 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

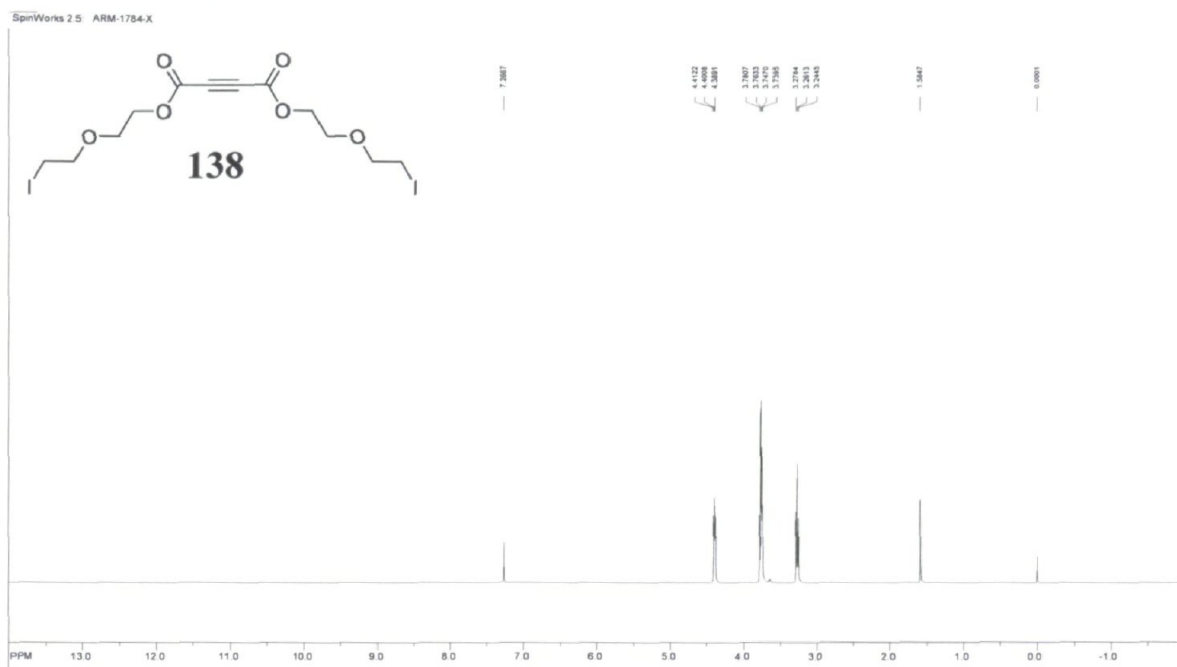
Synthesis of EO3-EO4-G2-Ts (157): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **EO3-EO4-G1-N₃** (0.313 g, 0.254 mmol, 1 eq.) was used with compound **154** (0.787 g, 1.015 mmol, 4 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous yellow oil. Yield is over 98% (1.1 g, 0.254 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.77 (d, 12H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.33 (d, 12H, $J = 8.1\text{Hz}$), 4.78 (m, 12H), 4.48 (m, 24H), 4.14 (m, 16H), 3.78 (m, 34H), 3.58 (m, 122H), 3.41 (s, 4H), 2.42 (m, 24H). ^{13}C NMR: 160.24, 159.49, 145.07, 133.18, 130.09, 128.21, 70.99, 70.96, 70.95, 70.91, 70.87, 70.86, 70.83, 70.81, 70.79, 70.76, 70.71, 70.65, 70.61, 70.57, 69.54, 69.52, 69.48,

69.46, 68.96, 68.93, 68.91, 68.88, 68.66, 68.61, 65.76, 65.74, 65.72, 64.94, 64.92, 50.41, 50.39, 50.38, 21.89. IR (ATR): 917, 1012, 1064, 1096, 1174, 1274, 1351, 1456, 1552, 1598 1729, 2871, 2920, 2954 ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd for $\text{C}_{182}\text{H}_{260}\text{N}_{18}\text{O}_{86}\text{S}_8$: 4329.4291, found: 1084.1100 ($m/z = 4 + 2\text{H}^+$).

Synthesis of EO3-EO4-G2-N₃ (158): Following the above procedure for azido-terminated generations, **EO3-EO4-G2-Ts** (0.625 g, 0.144 mmol, 1 eq.) was used with NaN_3 (0.150 g, 2.31 mmol, 16 eq.) and DMF. No further purification was needed. The reaction gave a viscous bright yellow oil. Yield is 92% (0.437 g, 0.132 mmol). ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 4.67 (m, 8H), 4.36 (m, 16H), 3.67 (m, 40H), 3.51 (m, 96H), 3.39 (m, 22H), 3.29 (s, 4H), 3.24 (t, 16H, $J = 4.8\text{Hz}$). ¹³C NMR: 160.10, 158.37, 158.36, 139.69, 139.67, 139.60, 131.66, 131.64, 70.75, 70.73, 70.69, 70.67, 70.60, 70.55, 70.51, 70.47, 70.44, 70.13, 70.11, 69.48, 69.42, 69.34, 69.20, 68.84, 68.81, 68.53, 68.49, 65.64, 64.84, 64.81, 63.71, 50.75, 53.73, 53.31, 50.29, 21.09. IR (ATR): 940, 1063, 1102, 1201, 1274, 1462, 1552, 1729, 2100, 2869, 2915 (broad band) ν cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): calcd. for $\text{C}_{126}\text{H}_{204}\text{N}_{42}\text{O}_{62}$: 3297.4101, found: 1666.8335 ($m/z = 2 + \text{NH}_4^+$).

Synthesis of EO3-EO4-G3-Ts (159): Following the above procedure for iodo-terminated generations, **EO3-EO4-G2-N₃** (0.350 g, 0.106 mmol, 1 eq.) was used with compound **154** (0.657 g, 0.848 mmol, 8 eq.). No purification was needed. The reaction gave a viscous yellow oil. Yield is over 98%. (1.007 g, 0.106 mmol). ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.77 (d, 32H, $J = 7,6$ Hz); 7.33 (d, 4H, $J = 7.9$ Hz), 4.80 (m, 24H), 4.48 (m, 24H), 4.14 (m, 36H), 3.83 (m), 3.79 (m), 3.61 (m), 3.56 (br s), 3.51 (br s), 3.41 (br s), 2.42 (s, 48H) all peaks from 3.83 to 3.41 integrated for 348H combined. ¹³C NMR: 160.23, 158.48, 145.08, 133.17, 130.09, 128.20, 70.94 70.86, 70.82 70.80, 70.76, 70.70, 70.63, 69.54, 68.94, 68.89, 68.87, 68.65, 65.72, 65.44, 64.75, 64.94, 64.92, 64.88, 50.40, 21.87 . IR (ATR): 916, 1096, 1175, 1275, 1351, 1453, 1522, 1729, 2096, 2871 ν cm^{-1} .

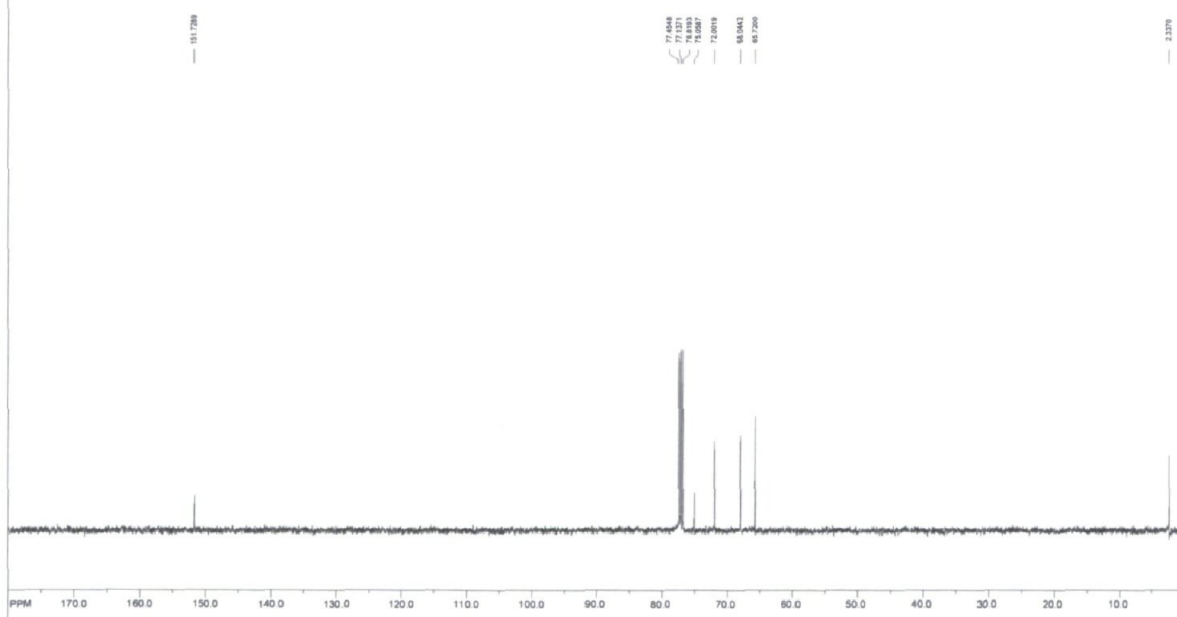
6.6.2 NMR spectra



File: C:\msdchem\data\ARM-1784-X_201q2011060701_01_54664_1.nmr
 transmitter freq: 300.136327 MHz
 base channel size: 47368 points
 width: 6385.4219 s = 16.08812 ppm = 0.13366 Hz/pp
 number of scans: 8

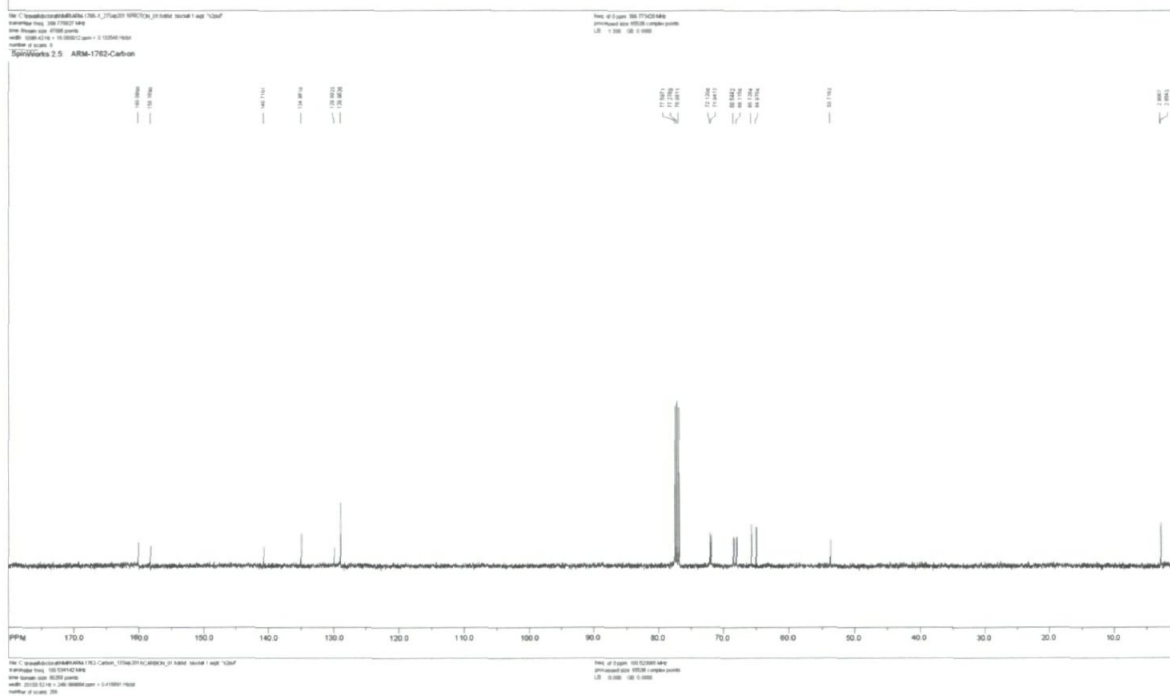
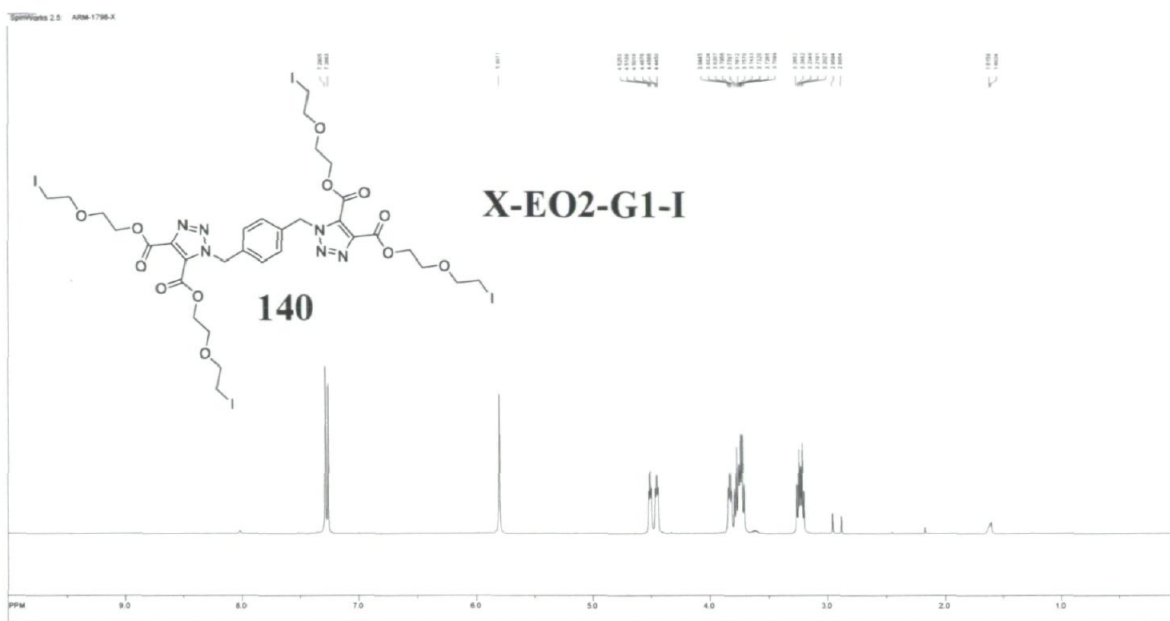
File: of 0 ppm: 240.177438 MHz
 processed size: 66538 complex points
 LB: 0.000 GB: 0.0000

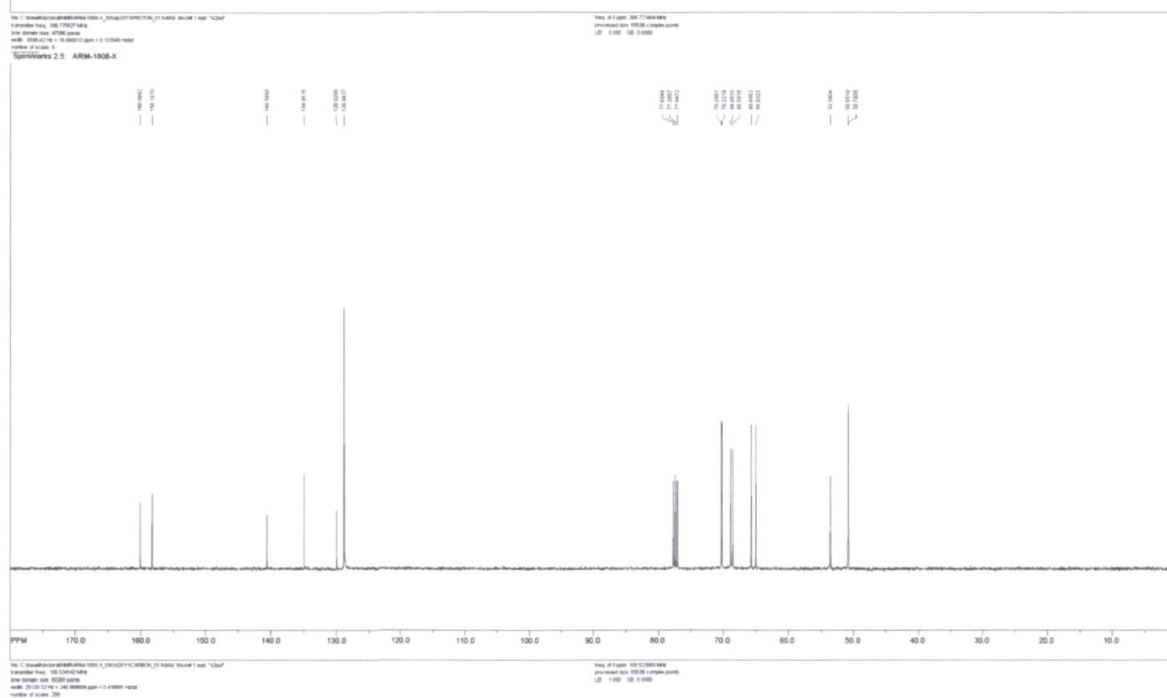
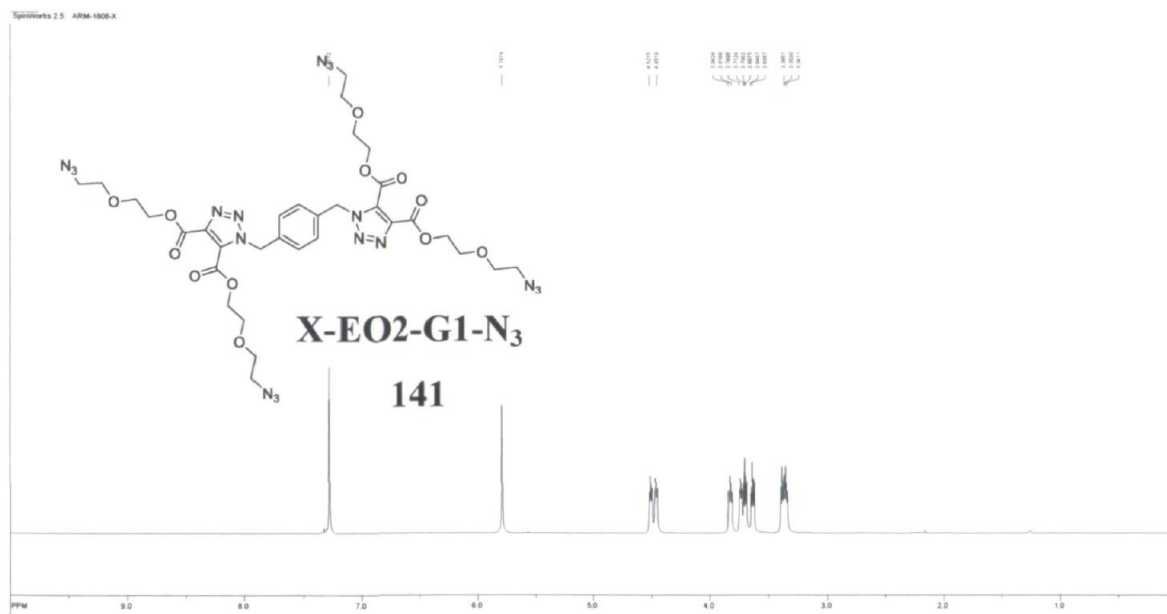
SpinWorks 2.5 ARM-1784-X

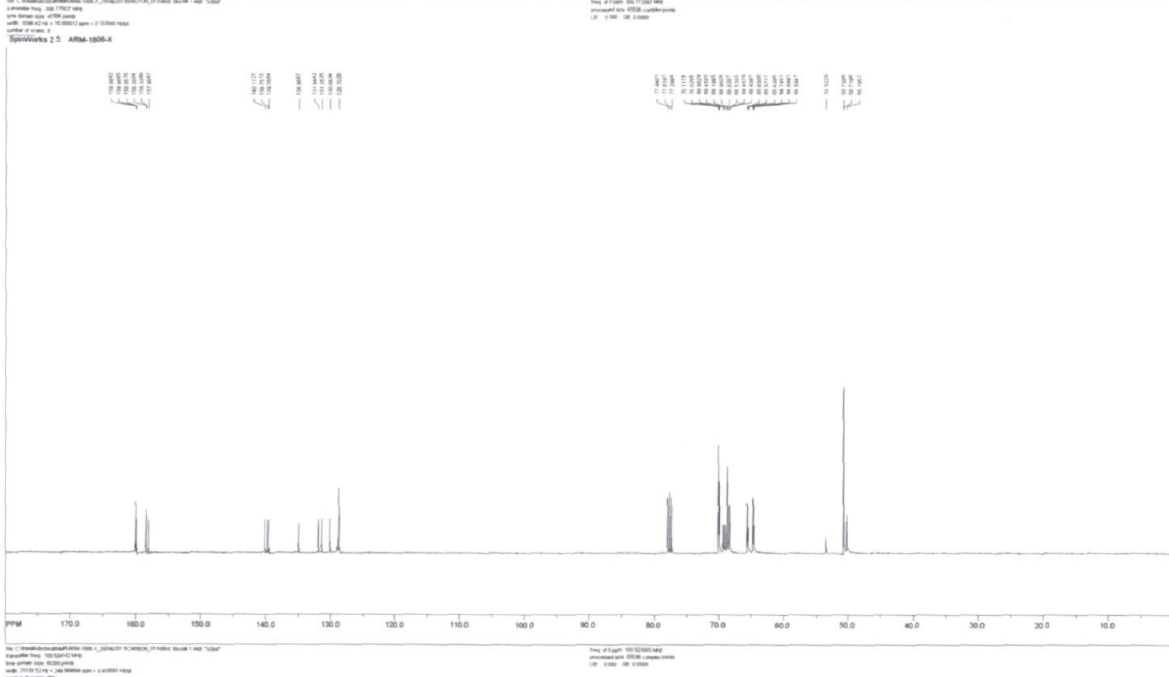
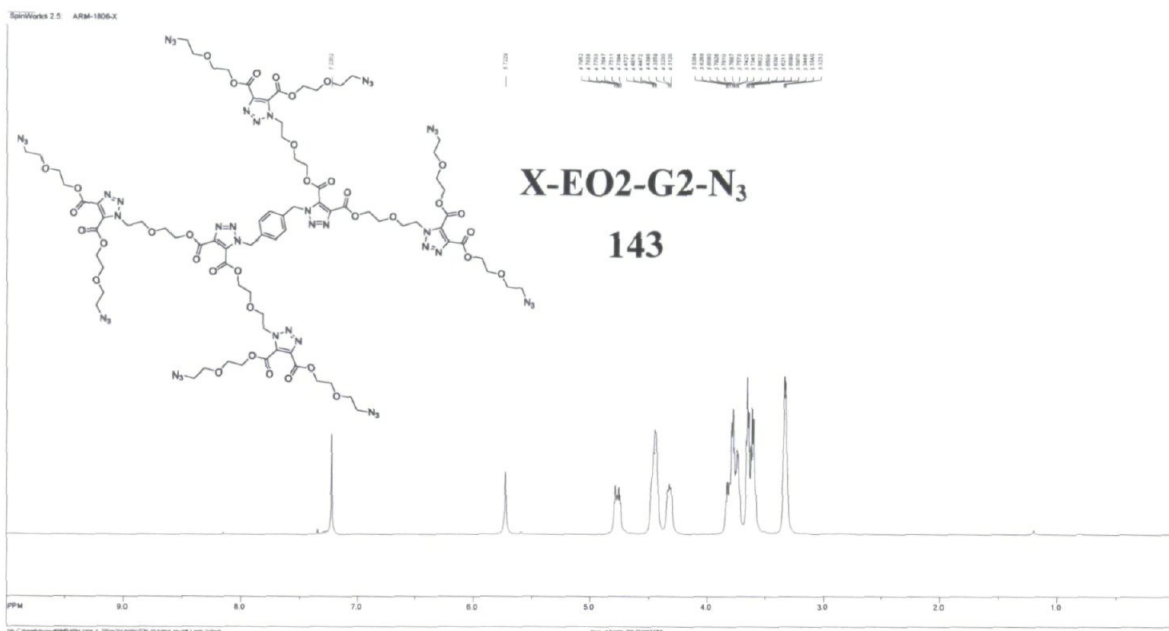


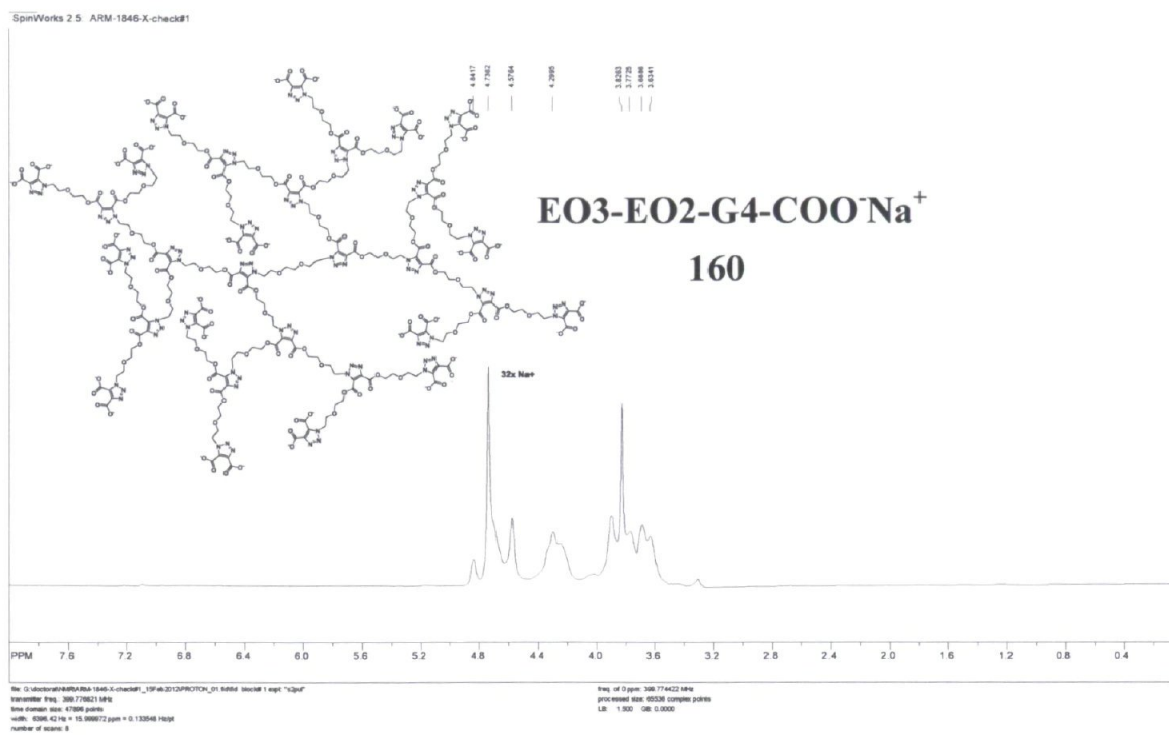
File: C:\msdchem\data\ARM-1784-X_201q2011060701_01_54664_1.nmr
 transmitter freq: 100.621412 MHz
 base channel size: 82238 points
 width: 25133.5216 s = 240.866654 ppm = 0.418861 Hz/pp
 number of scans: 228

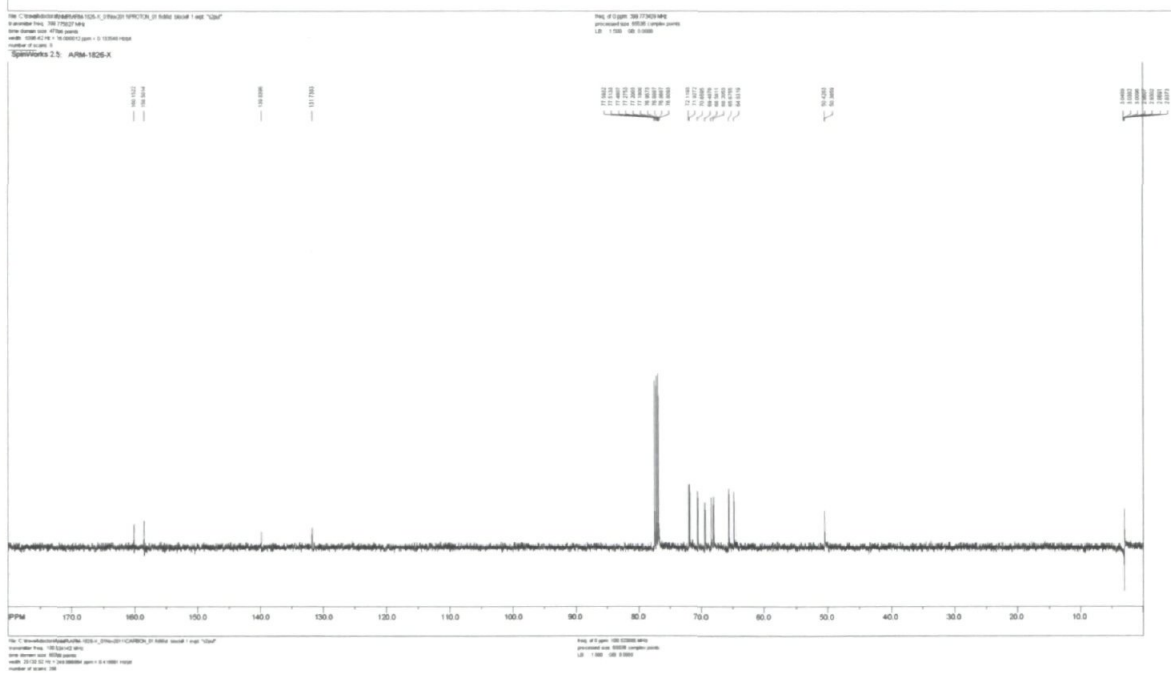
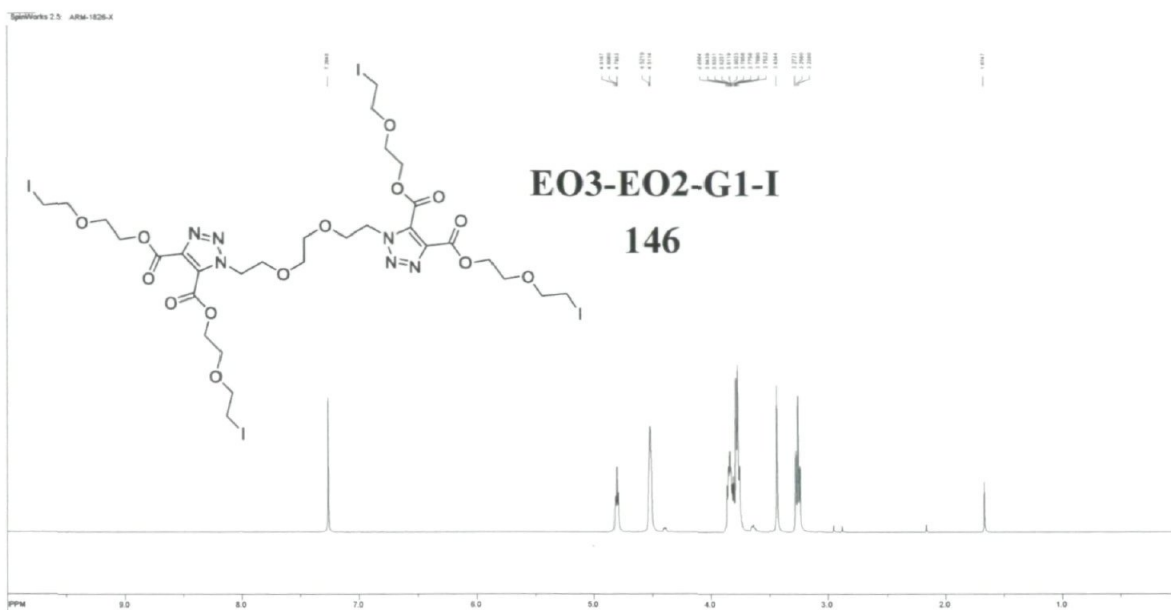
File: of 0 ppm: 100.623088 MHz
 processed size: 65538 complex points
 LB: 0.000 GB: 0.0000



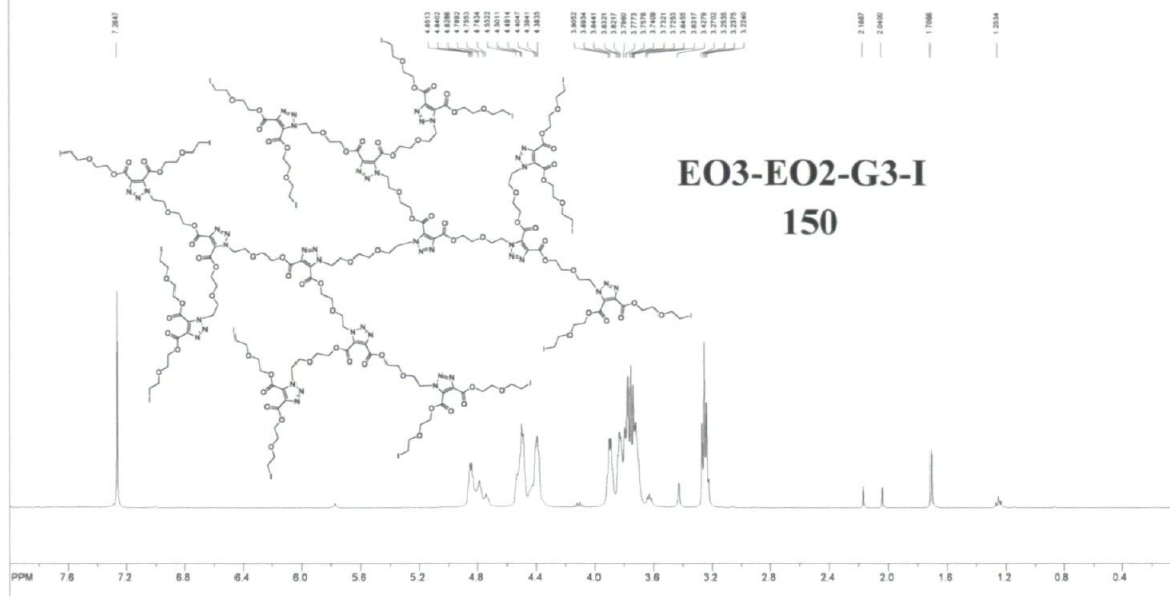








SpinWorks 2.5 ARM-1824-X

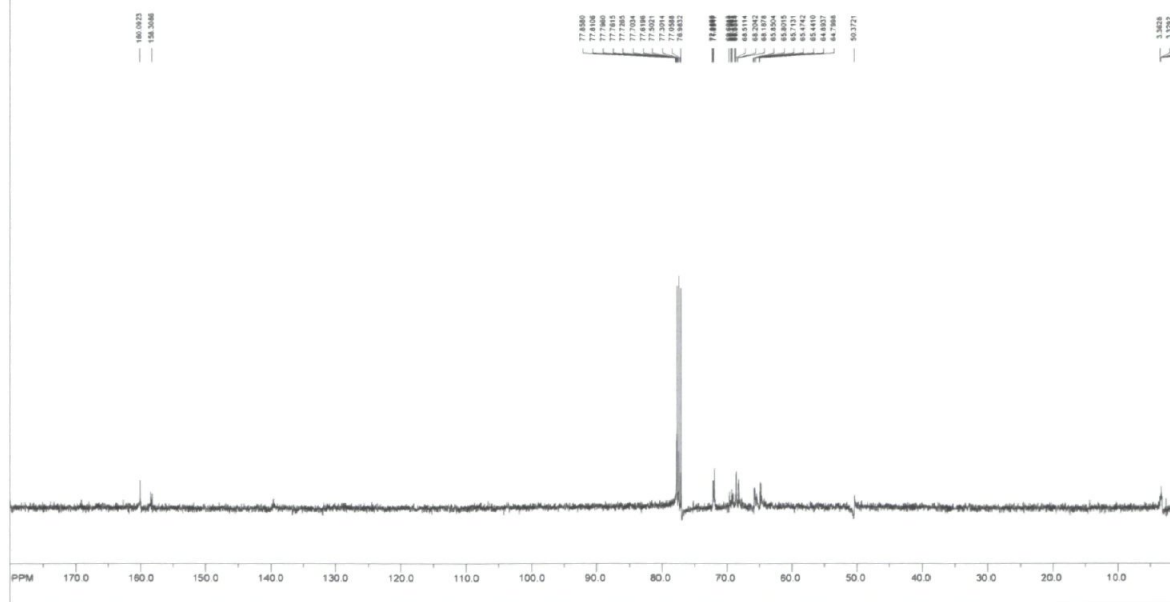


File: D:\Users\adm\bin\ARM-1824-X_019A\0211\PEO-TM-16466 16466 1 exp. "12p"

Transmitter freq: 300.7754298 MHz
Proc. of 0 ppm: 300.7754298 MHz
Line domain size: 65536 points
processed size: 65536 complex points
LS: 1.500 GB: 0.0000

width: 6366.02 Hz = 16.000012 ppm = 0.132548 Hz/pp
number of scans: 6

SpinWorks 2.5 ARM-PEOT-PEO-G3-I

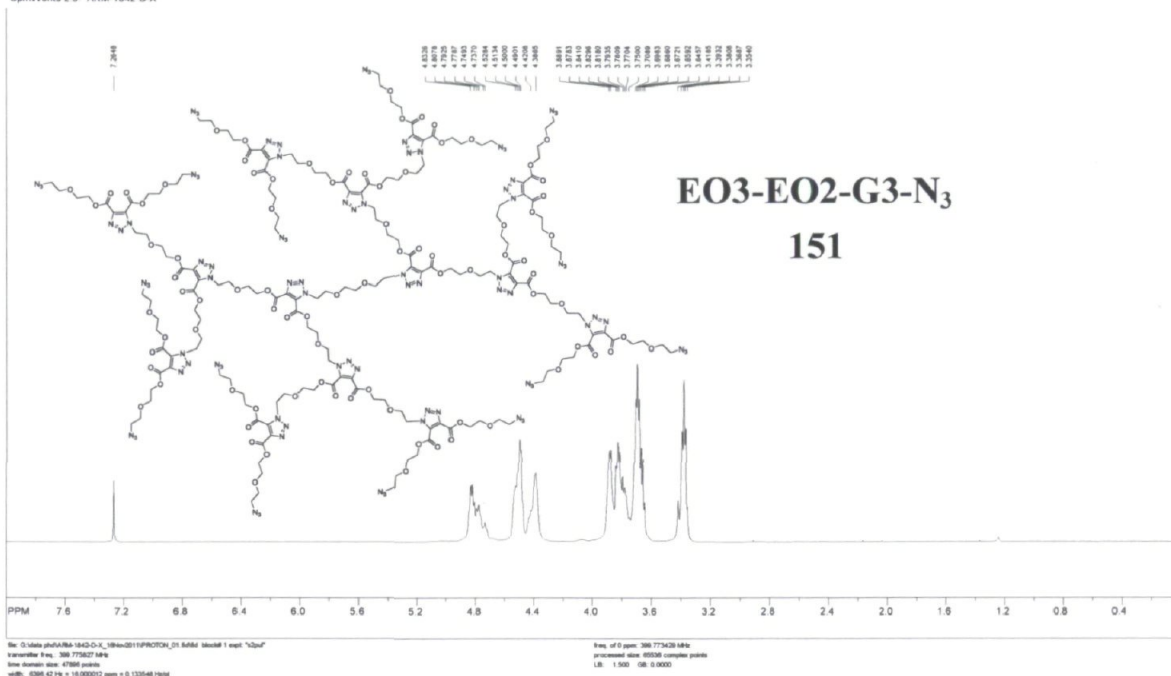


File: D:\Users\adm\bin\ARM-PEOT-PEO-G3-I_019A\0212\PEO-TM-16466 16466 1 exp. "12p"

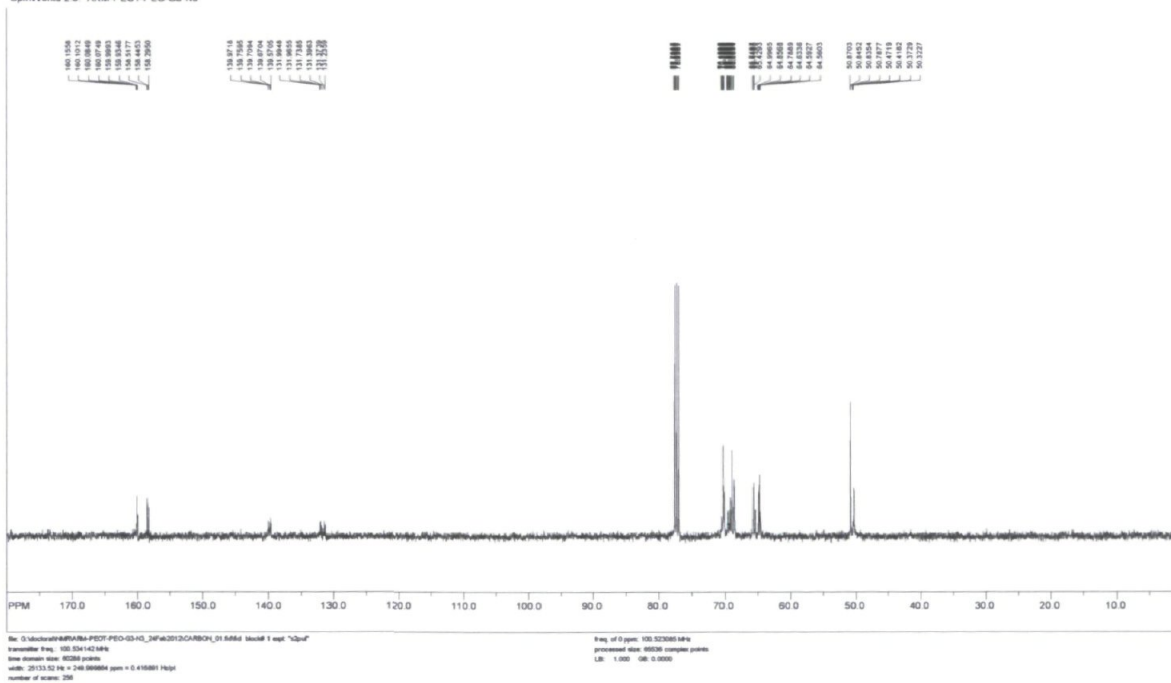
Transmitter freq: 125.624142 MHz
Proc. of 0 ppm: 125.624142 MHz
Line domain size: 65536 points
processed size: 65536 complex points
LS: 1.000 GB: 0.0000

width: 25533.52 Hz = 204.896664 ppm = 0.418881 Hz/pp
number of scans: 258

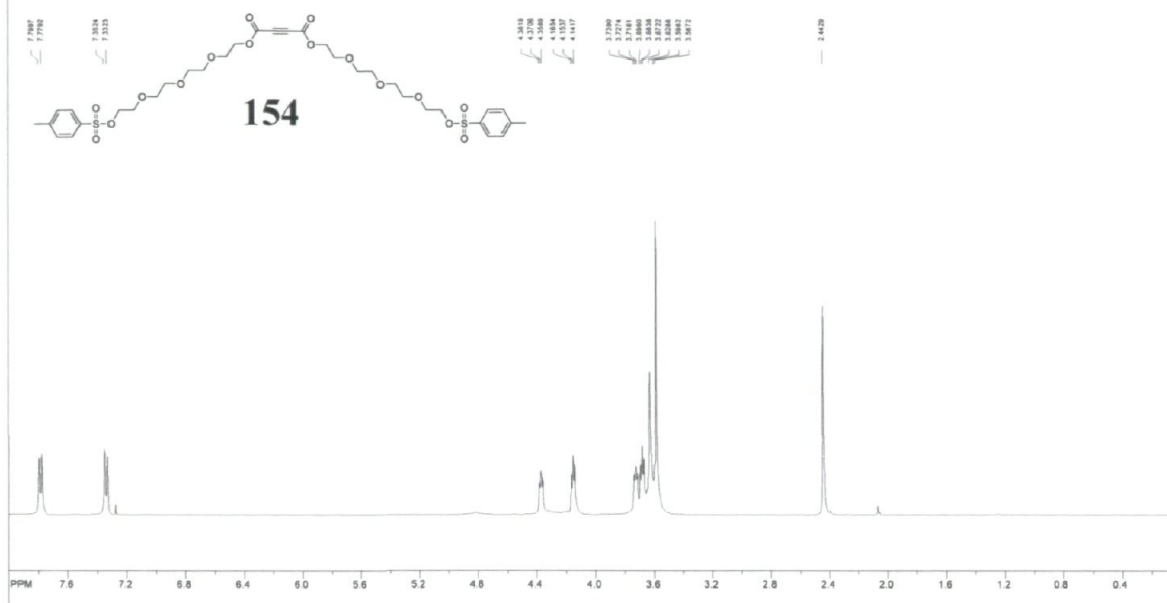
SpinWorks 2.5 ARM-1842-D-X



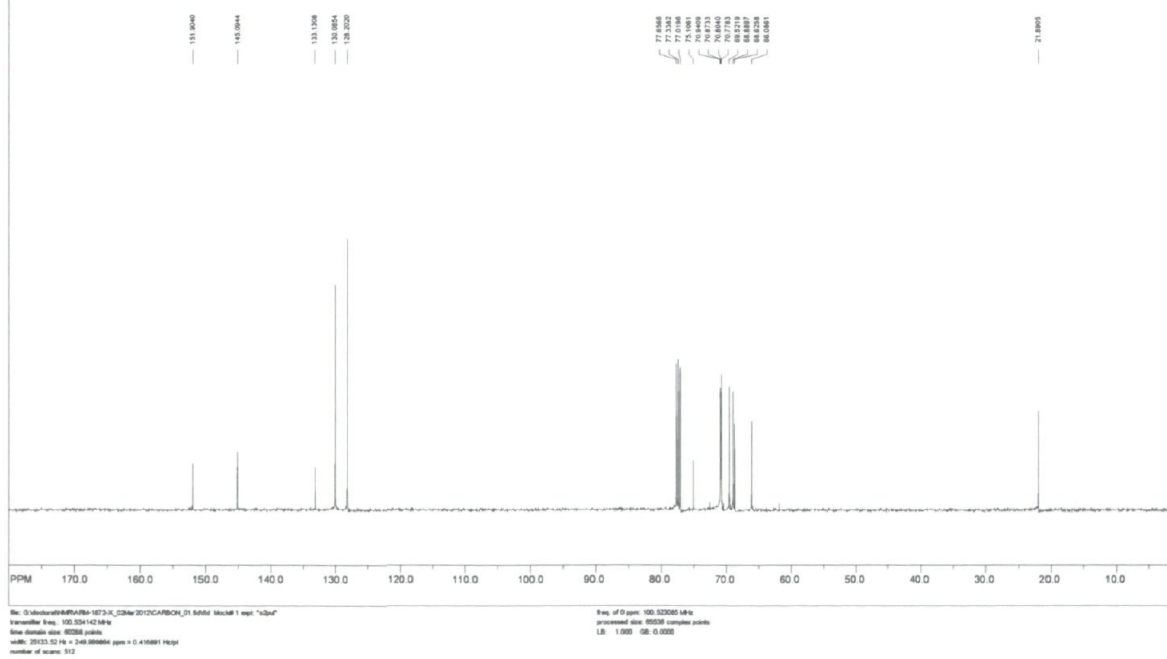
SpinWorks 2.5 ARM-PEOT-PEO-G3-N3



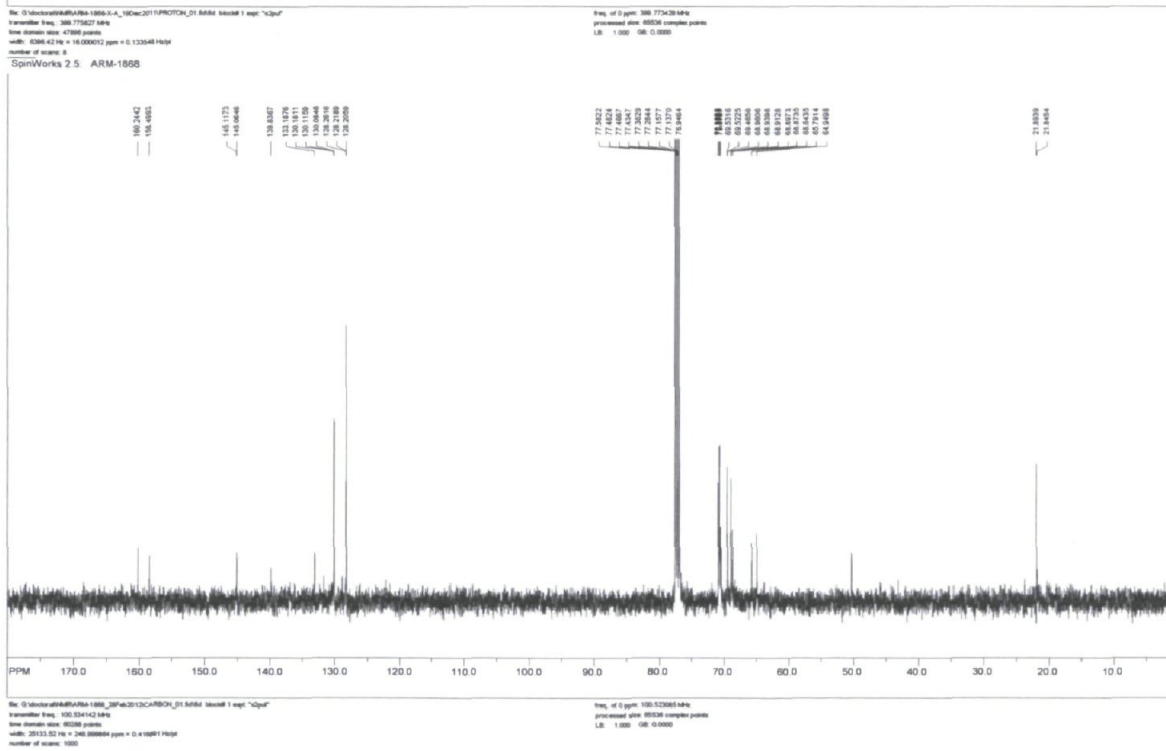
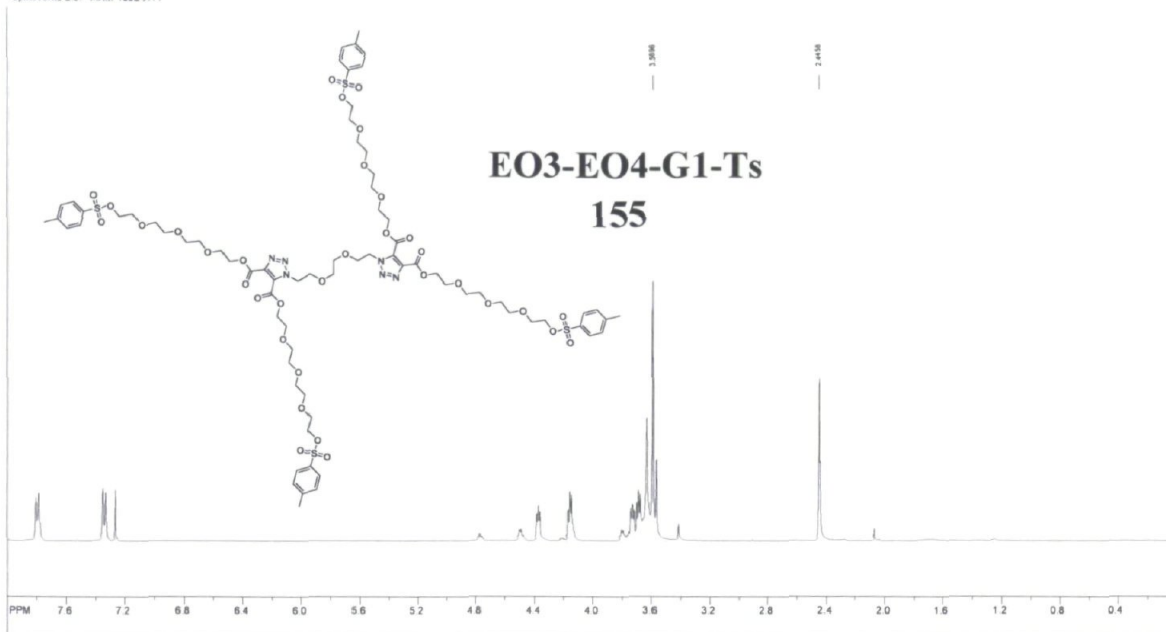
SpinWorks 2.5 ARM-1872-X

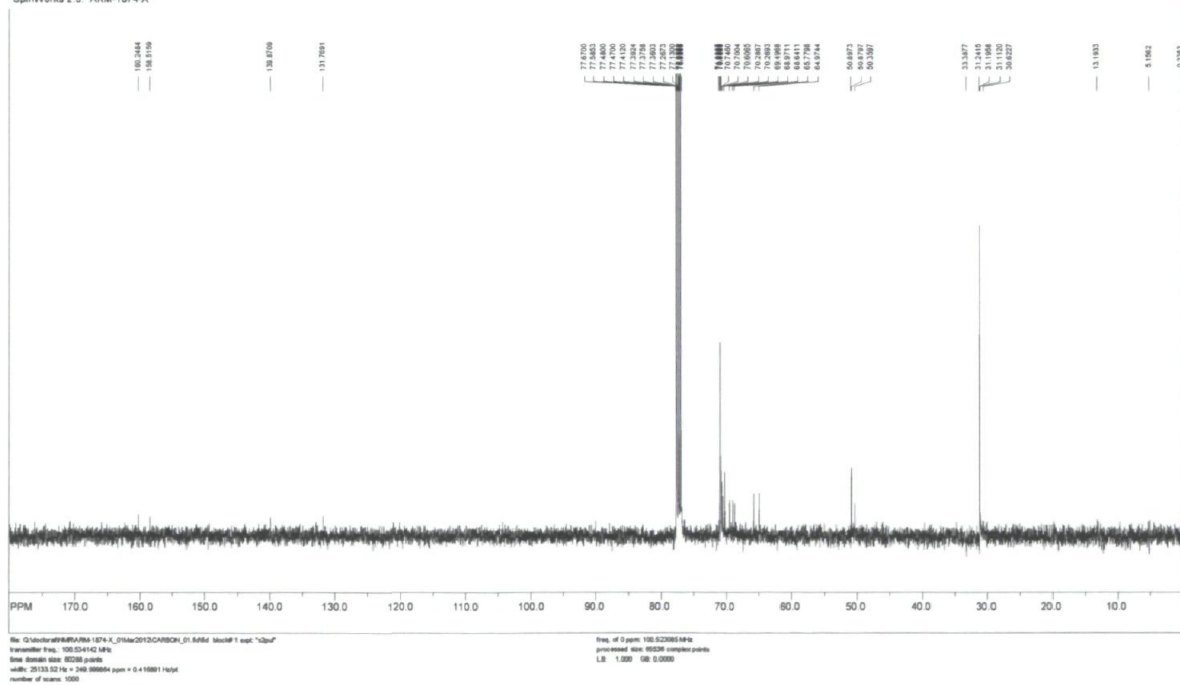
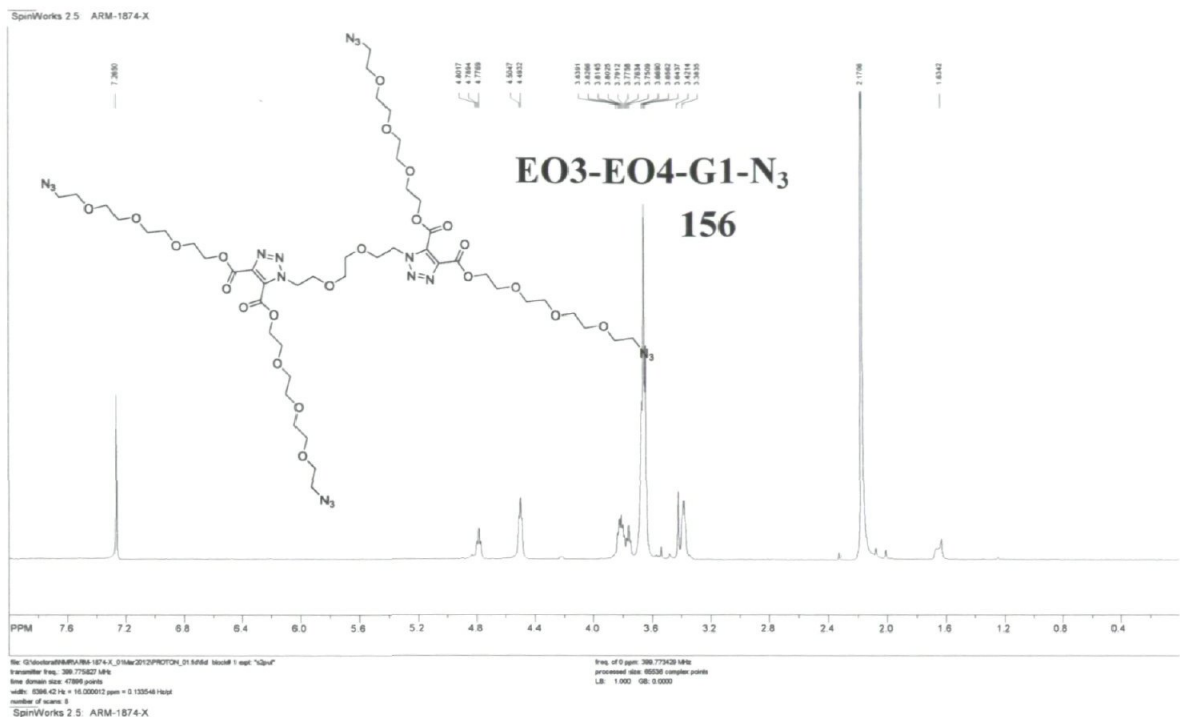


SpinWorks 2.5 ARM-1872-X

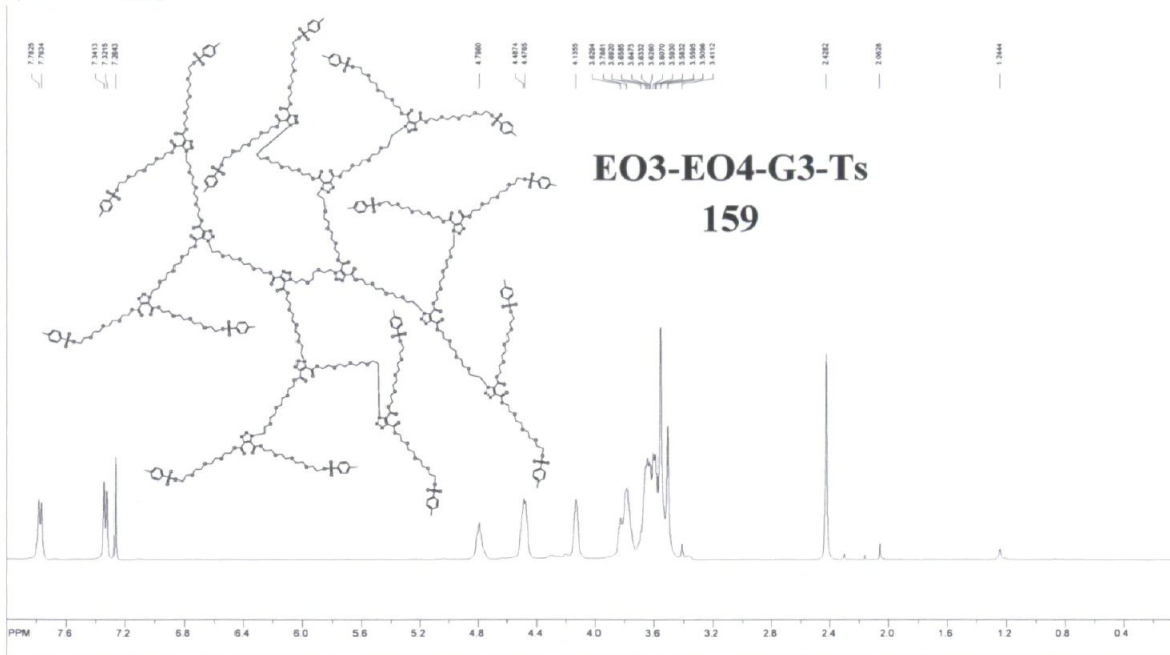


SpinWorks 2.5 ARM-1868-X-A





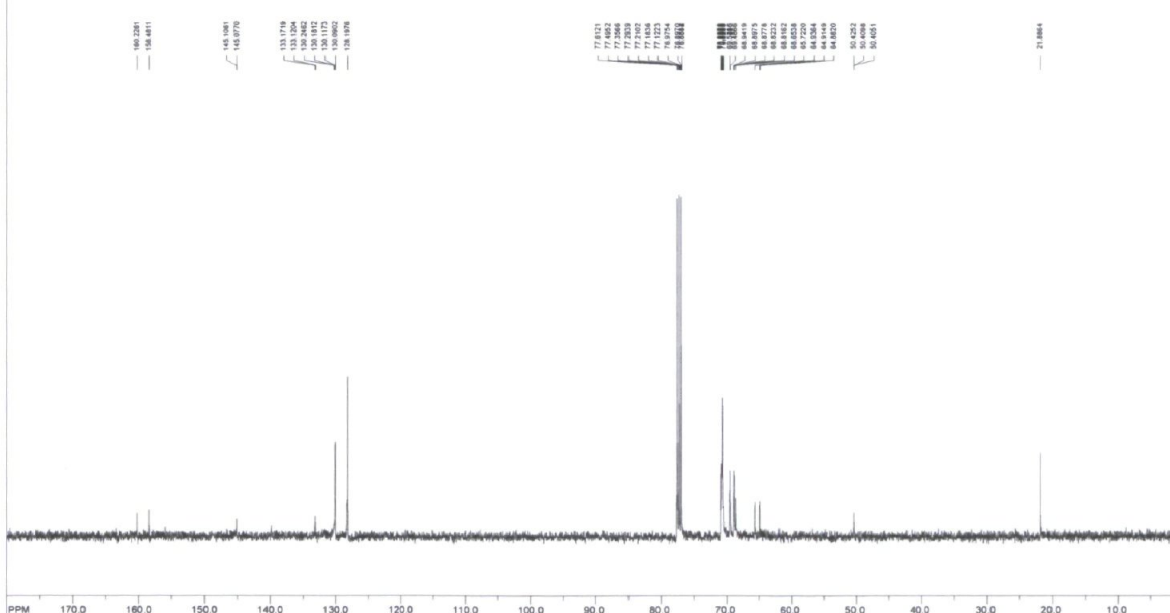
SpinWorks 2.5 ARM-1900-XI-B



File: F:\work\biocontrol\ARM-1900-XI-B_05Mar2012\PROTON_01 84564 bloctrf 1 exp: "c12a1"
transmitter freq: 300.775427 MHz
line domain size: 47100 points
width: 6360.42 Hz = 16.000013 ppm = 0.133548 Hz/gt
number of scans: 8

File: F:\work\biocontrol\ARM-1900-XI-B_05Mar2012\13C-NMR\01 84564 bloctrf 1 exp: "c12a1"
frequency of 13C: 100.620388 MHz
processed size: 85280 complex points
LQ: 0.0009 GS: 0.0000

SpinWorks 2.5 ARM-1900-XI-B



File: F:\work\biocontrol\ARM-1900-XI-B_05Mar2012\13C-NMR\01 84564 bloctrf 1 exp: "c12a1"
transmitter freq: 100.620388 MHz
line domain size: 85280 points
width: 25133.52 Hz = 248.000864 ppm = 0.416881 Hz/gt
number of scans: 400

6.7 Références

- (34) Saha, S.; Johansson, E.; Flood, A. H.; Tseng, H. R.; Zink, J. I.; Stoddart, J. F. *Chem.--Eur. J.* **2005**, *11*, 6846.
- (37) Bauer, H.; Stier, F.; Petry, C.; Knorr, A.; Stadler, C.; Staab, H. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3255.
- (52) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (84) Dhanikula, R. S.; Hammady, T.; Hildgen, P. *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 3748.
- (110) Peterson, J.; Allikmaa, V.; Subbi, J.; Pehk, T.; Lopp, M. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 33.
- (139) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chemistry – An Asian Journal* **2011**, *6*, 2696.
- (143) Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 6713.
- (152) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928.
- (179) Peterson, J. E., A. Allikmaa, V. Lopp, M. *Proc. Est. Acad. Sci., Chem.* **2001**, *50*, 156.
- (217) Dhanikula, R. S.; Hildgen, P. *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 29.
- (219) Dhanikula, R. S.; Hildgen, P. *Biomaterials* **2007**, *28*, 3140.
- (242) Percec, V.; Imam, M. R.; Peterca, M.; Leowanawat, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4408.
- (243) Marcos, M.; Martin-Rapun, R.; Omenat, A.; Serrano, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1889.
- (284) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, *104*, 16793.
- (285) *Copper-Free Click Chemistry*, Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. In *Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science*; John Wiley & Sons, Ltd: 2009, p 29.
- (286) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 16793.
- (287) Chenoweth, K.; Chenoweth, D.; Goddard III, W. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5255.
- (288) Rambarran, T.; Gonzaga, F.; Brook, M. A. *Macromolecules* **2012**, *45*, 2276.
- (289) Voit, B. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1139.
- (290) Alan R. Katritzky, Y. Z., Sandeep K. Singh, Peter J. Steel *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2003**, 47.
- (291) Li, Z.; Seo, T. S.; Ju, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3143.
- (292) Van Wuytswinkel, G.; Verheyde, B.; Compennolle, F.; Toppet, S.; Dehaen, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1337.
- (293) Kharb, R.; Sharma, P. C.; Yar, M. S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *26*, 1.
- (294) *Preface PEGylated protein conjugates: A new class of therapeutics for the 21st century*
PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications, Duncan, R.; Veronese, F. M.; Veronese, F. M., Ed.; Birkhäuser Basel: 2009, p 1.
- (295) Veronese, F. M.; Harris, J. M. *Adv Drug Deliv Rev* **2002**, *54*, 453.
- (296) Hu, X.-y.; Chen, H.; Zhang, Y.-x.; Wang, Y.-f.; Wu, Z.-k. *Gaofenzi Cailiao Kexue Yu Gongcheng* **2007**, *23*, 127.

- (297) Rhodes, A.; Sandhu, S. S.; Onis, S. J. *Surface modification of biomaterials by covalent binding of poly(ethylene glycol) (PEG)*, **2011**
- (298) Graham, N. B. *Med Device Technol* **1998**, 9, 22.
- (299) Graham, N. B. *Med Device Technol* **1998**, 9, 18.
- (300) Aoyagi, T. *Kino Zairyo* **2001**, 21, 37.
- (301) Tirelli, N.; Lutolf, M. P.; Napoli, A.; Hubbell, J. A. *J. Biotechnol.* **2002**, 90, 3.
- (302) Dhawan, S.; Varma, M.; Sinha, V. R. *Pharm. Technol.* **2005**, 29, 72.
- (303) Hahn, M. S. *Mater. Matters (Milwaukee, WI, U. S.)* **2010**, 5, 62.
- (304) Goelander, C. G.; Herron, J. N.; Lim, K.; Claesson, P.; Stenius, P.; Andrade, J. D. *Properties of immobilized PEG films and the interaction with proteins. Experiments and modeling*, **1992**
- (305) Merrill, E. W. *Poly(ethylene oxide) and blood contact. A chronicle of one laboratory*, **1992**
- (306) Peppas, N. A. *Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, 27th, 133.
- (307) Ishihara, T.; Akaike, T.; Maruyama, A. *Drug Delivery Syst.* **2000**, 15, 106.
- (308) Tessmar, J. K.; Gopferich, A. M. *Macromol. Biosci.* **2007**, 7, 23.
- (309) Felipe, M. J. L.; Estillore, N.; Advincula, R. *PEGylated and electropolymerizable linear dendron macromolecules: Stability and molecular conformation at the air-water interface*, **2010**
- (310) Wang, A.; Ren, T.; Yuan, W.; Li, L.; Feng, Y.; Xie, W. *Suliao* **2011**, 40, 54.
- (311) Kaminskis, L. M.; Porter, C. J. H. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, 63, 890.
- (312) Samuel, A. Z.; Ramakrishnan, S. *Macromolecules (Washington, DC, U. S.)* **2012**, 45, 2348.
- (313) Rucareanu, S.; Maccarini, M.; Shepherd, J. L.; Lennox, R. B. *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 5830.
- (314) Ballou, B.; Lagerholm, B. C.; Ernst, L. A.; Bruchez, M. P.; Waggoner, A. S. *Bioconjugate Chem.* **2003**, 15, 79.
- (315) Haag, R.; Kratz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1198.
- (316) Kojima, C.; Kono, K.; Maruyama, K.; Takagishi, T. *Bioconjugate Chem.* **2000**, 11, 910.
- (317) Roy, R.; Park, W. K. C.; Wu, Q.; Wang, S.-N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4377.
- (318) Amaral, S. P.; Fernandez-Villamarin, M.; Correa, J.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4522.
- (319) Heroguez, V.; Taton, D.; Gnanou, Y. *Polym. News* **2001**, 26, 150.
- (320) Heroguez, V.; Gnanou, Y. *NATO Sci. Ser., II* **2002**, 56, 81.
- (321) Feng, X.; Taton, D.; Borsali, R.; Chaikof, E. L.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11551.
- (322) Feng, X.; Taton, D.; Ibarboure, E.; Chaikof, E. L.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11662.
- (323) Feng, X.; Pinaud, J.; Chaikof, E. L.; Taton, D.; Gnanou, Y. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, 49, 2839.
- (324) Berna, M.; Dalzoppo, D.; Pasut, G.; Manunta, M.; Izzo, L.; Jones, A. T.; Duncan, R.; Veronese, F. M. *Biomacromolecules* **2005**, 7, 146.
- (325) Li, W.; Zhang, A.; Schluter, A. D. *Macromolecules* **2007**, 41, 43.
- (326) Dhanikula, R. S.; Hildgen, P. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, 311, 52.
- (327) Abu-Orabi, S. T.; Harmon, R. E. *J. Chem. Eng. Data* **1986**, 31, 379.
- (328) Kislukhin, A. A.; Higginson, C. J.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1832.

- (329) Jevprasesphant, R.; Penny, J.; Jalal, R.; Attwood, D.; McKeown, N. B.; D'Emanuele, A. *Int. J. Pharm.* **2003**, *252*, 263.
- (330) Wiwattanapatapee, R.; Carreño-Gómez, B.; Malik, N.; Duncan, R. *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 991.
- (331) Arseneault, M.; Levesque, I.; Morin, J.-F. *Macromolecules* **2012**.
- (332) Shu, L.; Schäfer, A.; Schlüter, A. D. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4321.
- (333) Qu, J. Q.; Zhang, J. Y.; Grimsdale, A. C.; Mullen, K.; Jaiser, F.; Yang, X. H.; Neher, D. *Macromolecules* **2004**, *37*, 8297.
- (334) Frauenrath, H. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 325.
- (335) Ding, Y.; Ottinger, H. C.; Schluter, A. D.; Kroger, M. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 094904/1.
- (336) Ding, Y.; Kroger, M. *J. Comput. Theor. Nanosci.* **2010**, *7*, 661.
- (337) Zhang, B.; Schluter, A. D. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 414.
- (338) Kim, K. O.; Choi, T.-L. *ACS Macro Letters* **2012**, *1*, 445.
- (339) Floyd, W. C.; Klemm, P. J.; Smiles, D. E.; Kohlgruber, A. C.; Pierre, V. r. C.; Mynar, J. L.; Fréchet, J. M. J.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, null.
- (340) Kobayashi, H.; Kawamoto, S.; Jo, S.-K.; Bryant, H. L.; Brechbiel, M. W.; Star, R. A. *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 388.
- (341) Dear, J. W.; Kobayashi, H.; Jo, S.-K.; Holly, M. K.; Hu, X.; Yuen, P. S. T.; Brechbiel, M. W.; Star, R. A. *Kidney Int.* **2005**, *67*, 2159.
- (342) Kojima, C.; Turkbey, B.; Ogawa, M.; Bernardo, M.; Regino, C. A. S.; Bryant Jr, L. H.; Choyke, P. L.; Kono, K.; Kobayashi, H. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **2011**, *7*, 1001.

7 : Discussion générale

7.1 Introduction

Ce dernier chapitre vise à offrir d'abord des idées et des schémas alternatifs qui sont présentés pour mener à bien les cavités dendritiques. Ils varient énormément en termes de faisabilité et de complexité. Tous tournent autour de la chimie « clic » activée par la présence d'un ester comme avec le PEOT.

En second lieu, un regard plus détaché sur les dendrimères et les projets est présenté. Cette dernière partie s'apparente plus à un texte d'opinion qu'à une recherche de la littérature ou un résumé des chapitres précédents. Ces opinions sont d'ailleurs émises avec prudence puisqu'elles s'inscrivent dans un cadre de temps et de connaissances précis. En aucun cas, ces idées ne devraient être citées en dehors de leur contexte et elles peuvent être réfutées à tout moment par l'arrivée de nouvelles preuves expérimentales. Certaines idées mentionnées dans les pages précédentes seront revisitées avec un angle nouveau en évitant le plus possible la redondance.

7.2 Chimie « clic » activée au service des cavités dendritiques

En voyant la grande efficacité et la grande simplicité de ce cas de chimie « clic », il est possible de revenir en arrière et offrir des schémas de synthèses alternatifs pour les cavités dendritiques.

7.2.1 En tant qu'agent réticulant

Le schéma de la figure 144 propose une façon d'allier la « clic » activée et l'ouverture d'anhydride. En faisant un anhydride à partir de l'acétylène dicarboxylique monométhyle, il serait possible d'utiliser cette chimie en tant que groupement terminal. À partir de là, une chaîne diazido pourrait servir de « mortier » pour la réticulation. Une question s'impose quant à l'efficacité de la cycloaddition avec un lien amide qui remplace un des deux esters. Sur papier, le lien amide tire moins les électrons et par conséquent, sera moins efficace, mais dans quelle mesure ? Une étude systématique serait nécessaire pour répondre à la question. En suivant la méthode de Lee *et al.*⁸⁷, une deuxième couche de « mortier » pourrait être installée avec un synthon diacétylène. Cette stratégie sert à contourner les problèmes cinétiques de cette approche. La synthèse de l'anhydride a déjà

été tentée, mais reste encore à caractériser pleinement. La synthèse de l'acétylène dicarboxylique monométhyle est passablement difficile et son rendement est très variable entre nos mains.

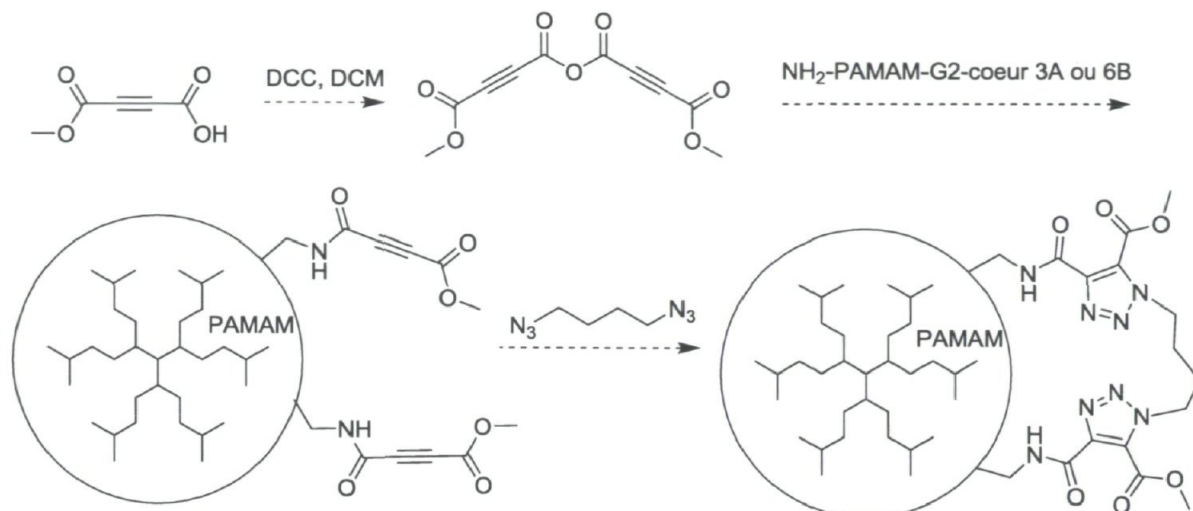


figure 144. Schéma de réticulation faisant usage de la « clic » activée et de l'ouverture d'anhydride pour faire une cavité dendritique de PAMAM.

On peut également étendre le principe au dendrimère PPA. En introduisant des amines benzyliques protégées en BOC au tout début de la synthèse du dendron, la même réticulation qu'à la figure 145 est envisageable. Il serait même possible de faire varier la rigidité relative du synthon diazido. Une double couche de « mortier » moléculaire va toutefois à l'envers de l'objectif initial de créer des nano-objets bien définis et précis. Néanmoins, ceci pourrait constituer une avenue intéressante à exploiter.

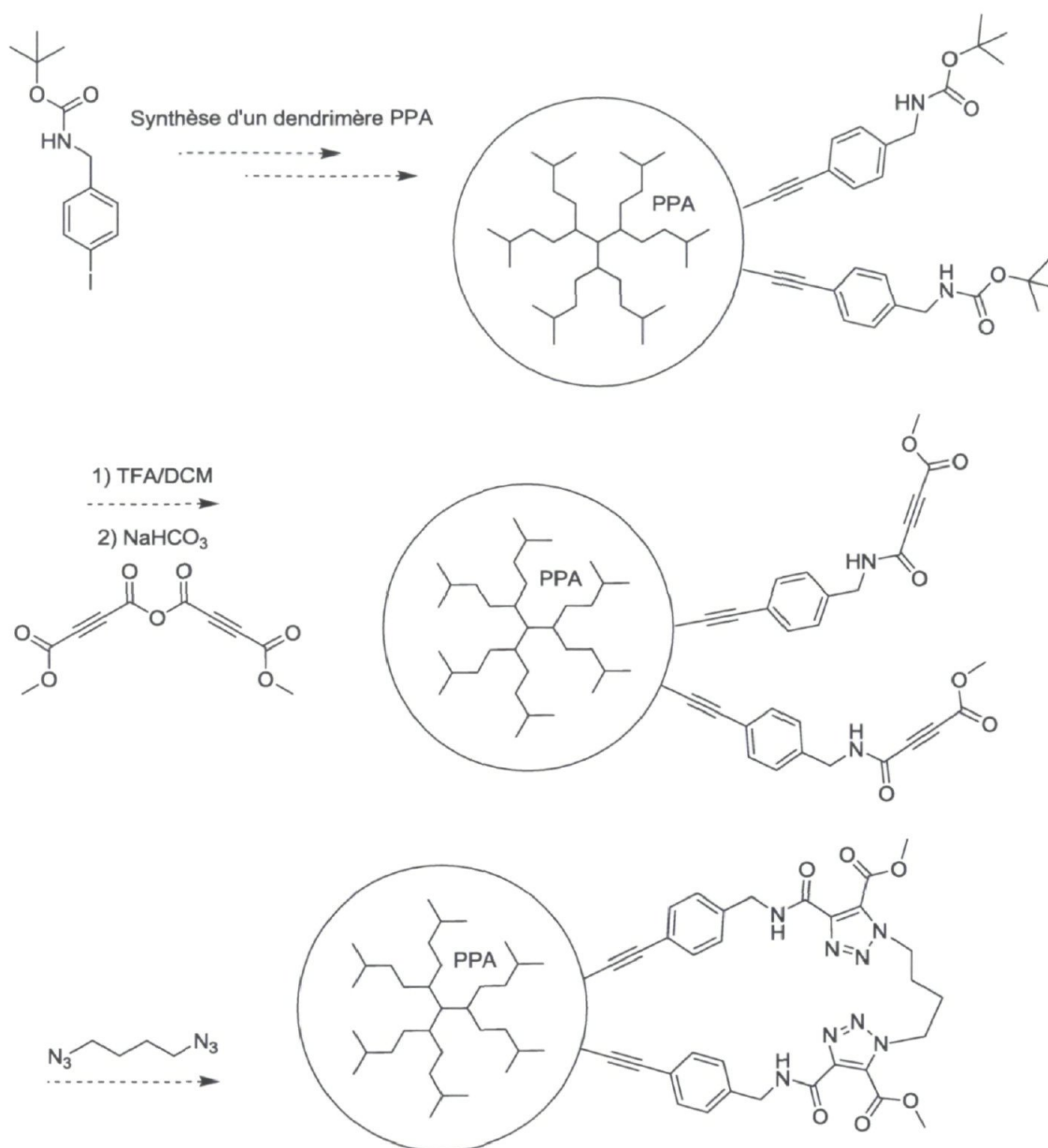


figure 145. Schéma de réticulation faisant usage de la « clic » activée et de l'ouverture d'anhydride pour faire une cavité dendritique de PPA

7.2.2 En tant que point d'attache pour faire un dendrimère PAMAM à six branches

Le schéma figure 146 offre deux nouvelles versions du cœur HPB, une avec les acétylènes portant deux esters et l'autre avec des alcynes terminaux. Dans le second cas, il serait possible d'ajouter un catalyseur de cuivre pour remplacer l'alcyne manquant. On évite ainsi une étape de synthèse difficile et coûteuse. Avec ce nouveau cœur plus activé, il est envisageable de faire la réaction de CuAAC en chauffant à 60 °C puisque le projet du

PAMAM à trois faces nous a appris que le dendron BOC-NH₂-PAMAM-G2-propyl-N₃ (**81**) résiste à cette chaleur.

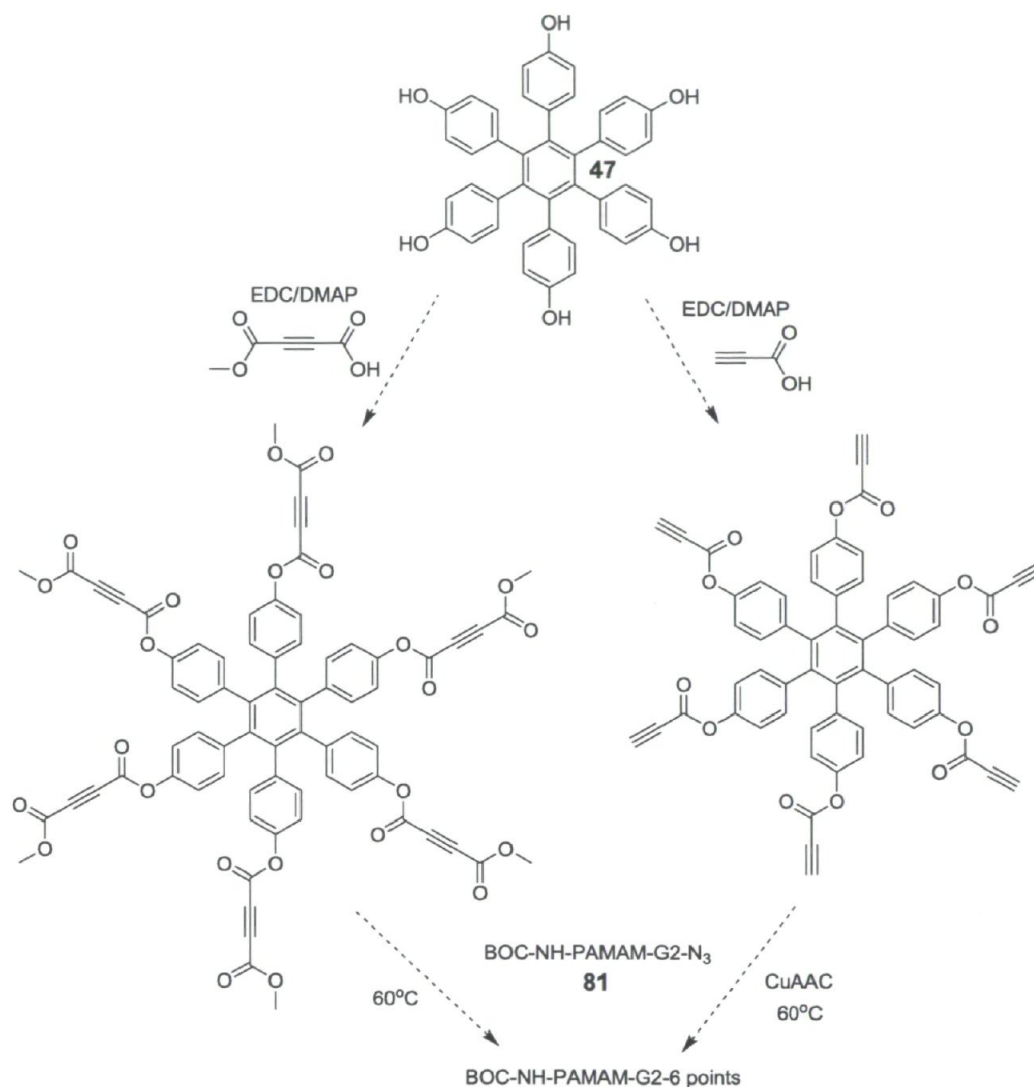


figure 146. Schéma de synthèse pour deux cœurs à six points faisant usage de la « clic » activée. L'ester joue un double rôle puisqu'il active l'alcyne en plus d'être clivé à l'étape d'hydrolyse.

7.2.3 Une cavité incomplète faite de PEOT

En mettant de l'avant la stratégie de réticulation montrée à la section 7.3.1, nous envisageons de créer une cavité dendritique avec le PEOT. Évidemment, elle ne sera pas hydrolysée puisqu'elle se désintégrerait entièrement. Cette structure pourrait quand même servir à encapsuler des médicaments plus efficacement qu'un dendrimère conventionnel. Le schéma proposé pour ce petit projet se trouve à la figure 147.

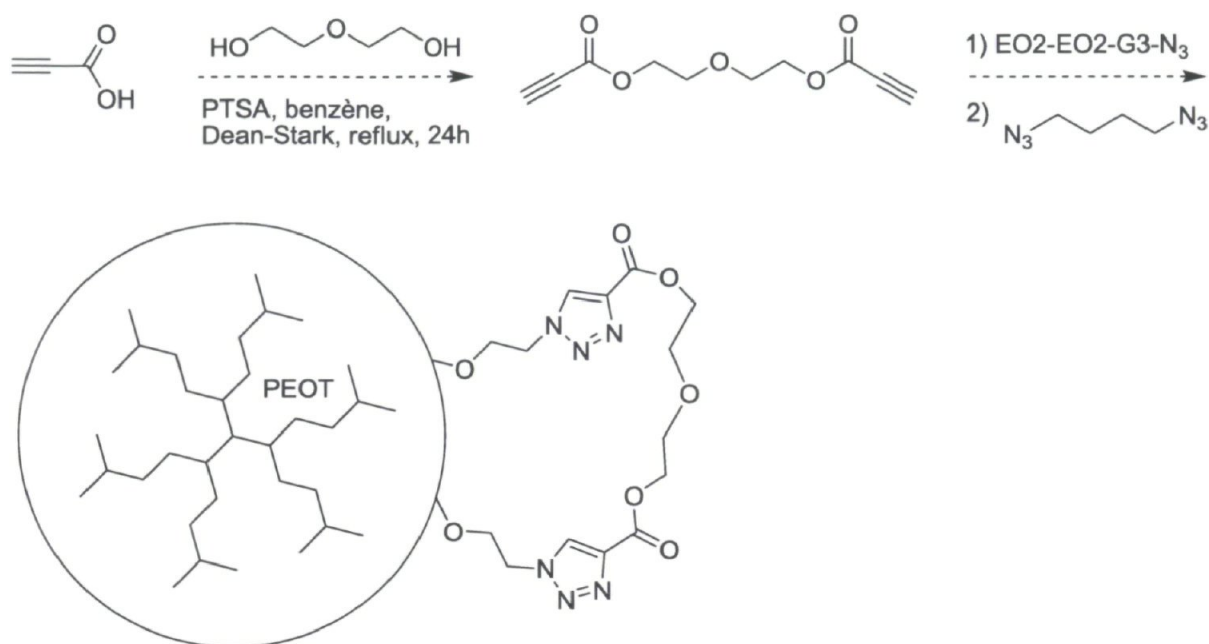


figure 147. Schéma de synthèse menant à une cavité incomplète faite de PEOT.

7.3 La place des dendrimères en recherche

De toute évidence, les dendrimères ne remplaceront pas les polymères pour les applications domestiques. Les propriétés macroscopiques des dendrimères s'apparentent trop à ceux des petites molécules. La force des polymères conventionnels vient de leur enchevêtrement alors qu'il a été démontré que les dendrimères s'entremêlent peu et difficilement.^{343,344} Leur tri-dimensionnalité ajoutée à l'effet dendritique leur confère souvent une solubilité capricieuse, limitant encore plus une éventuelle mise en forme. De toute façon, dès leur création, les derniers nés de la chimie polymérique étaient destinés à des applications de pointes. Les vrais compétiteurs pour les dendrimères sont plutôt les nanoparticules métalliques qui offrent aussi une multivalence concentrée et les vésicules ou tout autre contenant nanoscopique. Contre les nanoparticules métalliques, les dendrimères offrent un avantage de non-toxicité. En effet, partout dans le monde, un consensus de recherche s'est formé depuis trois ou quatre ans comme quoi les nanoparticules ne sont pas stables en milieu physiologique ou même naturel.³⁴⁵ Les oxydants faibles attaquent notamment l'argent nanoscopique pour en faire des ions nocifs qui se répandent dans tout l'organisme.^{346,347} Un dendrimer comme le PEOT contourne ce problème. D'un autre côté

les nanocristaux tirent profits de l'effet quantique et les dispositifs créés reposent souvent sur leur fluorescence discrète et leur scintillation, propriétés absentes chez la plupart des dendrimères. Bien qu'il soit possible d'obtenir de façon contrôlée une certaine multifonctionnalité sur un dendrimère, le concept devra être poussé plus loin. En effet, quatre fonctions ne font pas vraiment office d'effet dendritique. Cela dit, un PEOT multi-face est envisageable et aurait un grand potentiel. La multivalence est souvent synonyme de concentration, mais elle peut aussi être utilisée pour multiplier une force. Par force, on entend force de contact. L'équipe du professeur René Roy³⁴⁸ et d'autres^{349,350} fabriquent des dendrimères dont tous les terminaux portent un ligand. Les macromolécules s'accrochent très efficacement à la cellule cible comme de gros chardons et la tue en l'isolant de son milieu (voir figure 148).

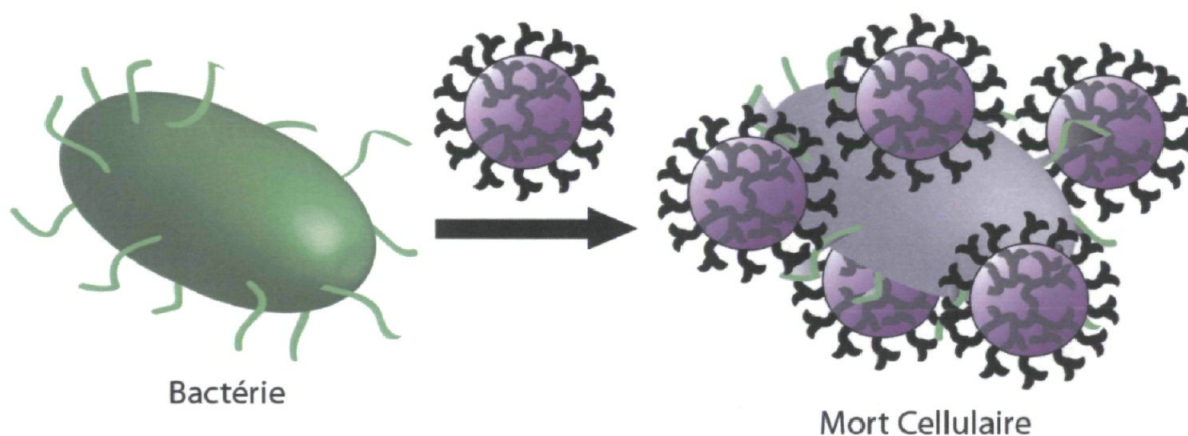


figure 148. Utilisation de la multivalence dendritique pour isoler et tuer une cellule nuisible.

Contre les vésicules et liposomes, les dendrimères offrent deux avantages. Les dendrisomes ou dendrimèresomes^{215,241,351} (voir figure 18 au chapitre 1) peuvent fournir des formes plus variées et des architectures auto-assemblées éventuellement plus complexes que les phospholipides traditionnels. Ensuite, la nature entièrement covalente d'un dendrimère le rend plus résistant aux attaques métaboliques qu'un assemblage de phospholipides. Cela dit, la capacité effective à transporter des analytes d'un dendrimère n'est pas encore aussi bonne qu'une vésicule. L'espace vide y est plus grand et tant qu'il n'y a pas de lyse, il n'y a pas de fuite contrairement aux molécules invitées dans un dendrimères qui entrent et sortent par diffusion.

Chaque fois qu'il est question des applications des dendrimères, le mot « potentiel » s'impose. Il renvoie au fait que la très grande majorité des molécules, structures ou dispositifs à base de dendrimères n'en sont qu'aux premières étapes de développement. Il existe bien quelques produits commerciaux et le Vivagel® est en phase II, mais ils ne sont pas légions. Ensuite, ce potentiel réfère parfois à des vœux pieux émis par les chimistes de synthèse. Il arrive aussi que les chercheurs en médecine, plus près des applications réelles, n'osent pas se lancer dans la synthèse totale d'un dendrimère adapté à leurs besoins. Cette hésitation découle en partie du fait que la synthèse dendritique n'est pas facile à reprendre sans devoir faire une recherche d'optimisation comme nous l'avons fait. Un autre problème est que malgré que les dendrimères fêtent bientôt leurs trente ans, on trouve encore des chercheurs dans le domaine biomédical qui ignorent ce qu'ils sont et leurs avantages. En réponse à ce discours qui peut sembler négatif, il faut réitérer le besoin de former une réelle multidisciplinarité entre les chimistes et les biologistes et médecins. Les chimistes de synthèse peuvent proposer des structures, mais ils doivent également discuter longuement pour trouver quelle architecture moléculaire sera la plus adaptée aux besoins de leurs interlocuteurs. Avec le PEOT, une telle coopération s'installe tranquillement (pour le projet en IRM) et elle soulève rapidement une foule de questions auxquelles ni l'une ni l'autre des parties n'avaient songé. Par exemple, la stabilité du PEOT dans les milieux de culture cellulaire est difficile à déterminer. Nous en sommes à élaborer une façon d'analyser le dendrimère après l'incubation.

Le chimiste en synthèse dendritique doit porter une attention particulière à la toxicité de certaines molécules. Comme dans le cas du PEOT, la chimie dendritique repose souvent sur un motif très activé qui réagit spontanément. Qui dit réaction spontanée, dit toxicité inévitable. C'est le cas du di-acide carboxylique acétylène et de l'acrylate de méthyle. Ce dernier est un carcinogène reconnu dont la principale voie est l'inhalation vu sa volatilité tandis que l'autre est corrosif et mortel s'il entre en contact avec la peau.

Une bonne part des difficultés synthétiques exprimées dans la littérature viennent du besoin de pureté et de monodispersité.³³ La solution passe inévitablement par de meilleures voies de synthèse, comme celle du PEOT. En plus des avantages déjà exposés, il faudrait mettre au point des procédures plus faciles à reprendre sans connaissances préalables. Par exemple, la synthèse des synthons di-esters du PEOT est encore trop délicate et incertaine

pour qu'un scientifique inexpérimenté en synthèse reprenne le principe pour créer une nouvelle architecture. À partir de ce point, l'effet dendritique pourra être exploité plus largement. Quoiqu'il en soit, près de trente ans après leur invention, les dendrimères sont appelés à évoluer et à mûrir encore un peu avant de faire partie courante du développement de matériaux ou de médicaments.

7.4 Références

- (33) Grinstaff, M. W. *Chem.--Eur. J.* **2002**, *8*, 2838.
- (87) Lee, J. K.; Kung, M. C.; Suh, Y. W.; Kung, H. H. *Chemistry of Materials* **2008**, *20*, 373.
- (215) Al-Jamal, K. T.; Sakthivel, T.; Florence, A. T. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 102.
- (241) Peterca, M.; Percec, V.; Leowanawat, P.; Bertin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20507.
- (343) Uppuluri, S.; Keinath, S. E.; Tomalia, D. A.; Dvornic, P. R. *Macromolecules* **1998**, *31*, 4498.
- (344) Uppuluri, S.; Morrison, F. A.; Dvornic, P. R. *Macromolecules* **2000**, *33*, 2551.
- (345) Liu, J.; Hurt, R. H. *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44*, 2169.
- (346) Al-Sid-Cheikh, M.; Pelletier, E.; Rouleau, C. *Appl. Radiat. Isot.* **2011**, *69*, 1415.
- (347) Zuykov, M.; Pelletier, E.; Belzile, C.; Demers, S. *Chemosphere* **2011**, *84*, 701.
- (348) Touaibia, M.; Roy, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1270.
- (349) Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Reviews in Molecular Biotechnology* **2002**, *90*, 231.
- (350) *Glycodendrimers Dendrimers IV*, Röckendorf, N.; Lindhorst, T.; Vögtle, F., Schalley, C., Eds.; Springer Berlin / Heidelberg: 2001; Vol. 217, p 201.
- (351) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S.; Davis, K. P.; Lodge, T. P.; Klein, M. L.; De, V. R. H.; Aqad, E.; Rosen, B. M.; Argintaru, A. O.; Sienkowska, M. J.; Rissanen, K.; Nummelin, S.; Ropponen, J. *Science (Washington, DC, U. S.)* **2010**, *328*, 1009.

