



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE

UFR SCIENCES
FONDAMENTALES ET APPLIQUÉES



École doctorale n° 412: SESAMES

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie organique**

par

Frédéric NADEAU

Le glycérol comme base structurale de cœurs de
dendrimères obtenus par addition d'oxa-Michael sur
des dérivés acryliques

Soutenance prévue le 13 octobre 2017 devant le jury composé de

Monsieur Thierry BENVENU, *rapporteur*

Professeur des universités CNU 32, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR), Laboratoire Chimie Organique et Supramoléculaire (CNRS UMR 6226)

Madame Françoise CHUBURU, *rapporteur*

Professeur des universités CNU 31, Université de Reims, Institut de Chimie Moléculaire de Reims (CNRS UMR 7312)

Madame Michèle SINDT, *Directrice de thèse*

Maître de Conférences CNU 32, Université de Lorraine, Laboratoire de Chimie et physique- Approche Multi-échelle des Milieux Complexes (EA 4632)

Monsieur Nicolas OGET, *Co-directeur de thèse*

Professeur des universités CNU 32, Université de Lorraine, Laboratoire de Chimie et physique- Approche Multi-échelle des Milieux Complexes (EA 4632)

Remerciements

Je tiens à remercier en quelques lignes toutes les personnes qui m'ont aidé pendant ma thèse et qui ont permis l'achèvement de mes travaux de recherche.

En tout premier lieu, je voudrais remercier ma directrice de thèse Michèle SINDT ainsi que mon co-directeur de thèse Nicolas OGET de m'avoir proposé ce sujet ; leur investissement, leur patience et leur soutien m'ont permis de développer mes qualités de chercheurs et d'aller au bout de ces travaux.

Je prie le professeur Thierry BENEVEGNO, ainsi que le professeur Françoise CHUBURU, d'accepter mes remerciements pour l'honneur qu'ils me font d'évaluer ces travaux de recherche en tant que rapporteurs.

Je remercie également Sandrine RUP-JACQUES pour sa gentillesse et ses conseils qu'elle m'a procurés tout au long de la thèse. Merci également à Christel GILQUIN de m'avoir aidé pour les analyses IR lorsque j'en avais besoin.

Je souhaite remercier chaleureusement Vincent CARRE pour sa disponibilité et son aide pour les analyses en spectrométrie de masse. Merci également à Frédéric AUBRIET, Patrick CHAIMBAULT et Olivier DELHOMME pour les discussions que j'ai eu l'occasion de partager avec eux.

Merci à Michel SCHNEIDER et à Jean-Luc MIELOSZYNSKI pour leur accueil au sein du laboratoire et leur bonne humeur. Mes remerciements vont également à Stéphanie HESSE et Cristina CEBRIAN AVILA avec qui j'ai pu développer mes qualités d'enseignant en tant que moniteur puis ATER.

Enfin, je voudrais remercier ma famille pour le soutien et leur encouragement. Merci également à mes amis doctorants et stagiaires pour toutes les discussions que nous avons eues et pour les bons moments passés ensemble.

Table des matières

<i>Remerciements</i>	i
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. Les dendrimères	3
I.1. Nomenclature et structure des dendrimères.....	5
I.2. Domaine d'application	7
I.3. Méthode de synthèse.....	9
I.3.1. Synthèse divergente.....	9
I.3.2. Synthèse convergente	10
II. Construction de l'architecture d'un dendrimère utilisant des monomères acryliques	11
II.1. Synthèse de dendrimère poly(aminoester).....	11
II.1.a. Synthèse par une séquence chlorure d'acryloyle/diéthanolamine.....	11
II.1.b. Synthèse par une séquence triacrylate de triméthylolpropane / éthylènediamine (EDA)	14
II.2. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure).....	16
II.2.a. Synthèse par une séquence chlorure d'acryloyle/thioglycérol	16
II.2.b. Synthèse par une séquence acrylate de but-3-yne/ cystéamine	17
II.2.c. Synthèse par une séquence MAEA/cystéamine, IEMA/thioglycérol et ACPA/ thioglycérol	18
II.3. Synthèse de dendrimères poly(étheramide).....	20
II.4. Synthèse de dendrimères poly(amidoamine) (PAMAM)	21
II.4.a. Synthèse par une séquence acrylate de méthyle/EDA	21
II.4.b. Synthèse selon une méthode convergente acrylate de benzyle/hydrolyse et amidation	24
II.5. Synthèse de dendrimères poly(propylèneimine) (PPI) par une séquence acrylonitrile/réduction nitrile	25
II.6. Synthèse de poly(propylétherimine) (PETIM) par une séquence acrylonitrile/réduction nitrile/acrylate de <i>t</i> -butyle/réduction ester.....	26
II.7. Conclusion et voies de synthèse envisagées à partir du glycérol.....	27
III. Addition de Michael d'alcools sur des composés acryliques	30
III.1. Addition de monoalcools.....	30

III.1.a. Les bases inorganiques	30
III.1.b. Les amines et phosphines	34
III.1.c. Les complexes métalliques	36
III.1.d. Les silicates et hydroxydes doubles lamellaires	37
III.1.e. Milieux non conventionnels	38
III.2. Addition de polyols	39
III.3. Conclusion	42
CHAPITRE II : Le Glycérol, base structurale d'un dendrimère, et étude de sa réactivité avec des dérivés acryliques.....	44
A. Acylation du glycérol et synthèse de dendrimère à partir d'un cœur de triester	44
I. Synthèse du triacrylate de glycérol (TAG)	45
II. Réactivité du triacrylate de glycérol (TAG) avec la diéthanolamine	47
III. Réactivité du TAG avec le thioglycérol	49
IV. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure)-G _{1,5} à base glycérol : Acylation avec le chlorure d'acryloyle	51
V. Conclusion	53
B. Addition nucléophile du glycérol sur différents composés acryliques : synthèse de triéther de glycérol	54
I. Screening de catalyseurs pour l'addition de Michael du glycérol	54
II. Etudes complémentaires avec les molécules modèles	56
III. Addition nucléophile du glycérol sur différents acrylates	58
IV. Réaction avec les molécules modèles sur l'acrylonitrile	60
V. Cyanoéthylation du glycérol	63
V.1. Screening de différents catalyseurs basiques	64
V.2. Etude de la quantité de catalyseurs et de la température sur la réaction	65
V.2.a. Etude de la quantité d'acrylonitrile et de l'activation par US pour la cyanoéthylation du glycérol	67
V.2.b. Suivi GC de la cyanoéthylation du glycérol	68
V.2.c. Monocyanoéthylation du glycérol (MCEG)	73
VI Conclusion	75
CHAPITRE III : Dendrimères PAMAM à cœur glycéryl et termini imidazolium : exploration des voies de synthèse	76
A. Synthèse des générations PAMAM à cœur glycéryl G ₀ à G _{2,5}	78

I. Alcoolyse des fonctions nitriles du TCEG.....	78
II. Synthèse des différentes générations selon la séquence acrylate de méthyle / éthylènediamine	80
II.1. Amidation des fonctions esters du dendrimère PAMAM multi-amine par l'éthylènediamine	82
II.2. Addition de Michael avec l'acrylate de méthyle sur le dendrimère multi-amine.....	84
II.3. Caractérisation des dendrimères PAMAM à base glycérol par RMN et spectrométrie de masse	85
II.3.a. Spectres RMN ^1H , ^{13}C et 2D	85
II.3.b. Spectrométrie de masse des dendrimères PAMAM	88
B. Exploration des voies de synthèse d'un dendrimère PAMAM à termini imidazolium	92
I. 1 ^{ère} stratégie de synthèse : introduction de groupement imidazolium par amidation.....	92
II. 2 ^{ème} voie de synthèse : fonctionnalisation d'un PAMAM Gn par un acrylate imidazolium	96
III. Autres voies de synthèse pour accéder à un PAMAM imidazolium	99
IV. Conclusion	102
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	103
CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE.....	105
I. Appareillage et réactifs utilisés	105
II. Le Glycérol, base structurale d'un dendrimère, et étude de sa réactivité avec des dérivés acryliques	107
II.A. Acylation du glycérol et synthèse de dendrimère à partir d'un cœur de triester	107
II.A.I. Préparation du triacrylate du glycérol (TAG)	107
II.A.II. Réactivité du triacrylate de glycérol (TAG) avec la diéthanolamine	108
II.A.III. Réactivité du TAG avec le thioglycérol.....	108
II.A.IV. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure) $G_{1,5}$ à base de glycérol : Acylation avec le chlorure d'acryloyle.....	110
II.A.IV.a. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure) $G_{1,5}$ à base de glycérol (4)	110
II.A.IV.b. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure)- G_2 à base de glycérol (5).....	111
II.B. Addition nucléophile du glycérol sur différents composés acryliques : synthèse de triéther de glycérol	112
II.B.I. Screening de catalyseurs pour l'addition de Michael du glycérol.....	112
II.B.II. Etude complémentaires avec les molécules modèles	112
II.B.III. Addition nucléophile du glycérol sur différents acrylates.....	114

II.B.IV. Réaction avec les molécules modèles sur l'acrylonitrile.....	116
II.B.V. Cyanoéthylation du glycérol	118
III. Dendrimères PAMAM à cœur glycéryl et termini imidazolium : exploration des voies de synthèse	121
III.A. Synthèse des générations PAMAM à cœur glycéryl G_0 à $G_{2,5}$	121
III.A.1. Alcoolyse des fonctions nitriles du TCEG	121
III.A.2. Synthèse des différentes générations selon la séquence acrylate de méthyle /EDA.....	123
III.A.2.a. Etape 1- G_0 : Synthèse du dendrimère PAMAM- G_0 (25)	124
III.A.2.b. Etape 2- $G_{0,5}$: Synthèse du dendrimère PAMAM- $G_{0,5}$ (26)	125
III.A.2.c. Etape 1- G_1 : Synthèse du dendrimère PAMAM- G_1 (27)	126
III.A.2.d. Etape 2- $G_{1,5}$: Synthèse du dendrimère PAMAM- $G_{1,5}$ (28)	127
III.A.2.e. Etape 1- G_2 : Synthèse du dendrimère PAMAM- G_2 (29)	128
III.A.2.f. Etape 2- $G_{2,5}$: Synthèse du dendrimère PAMAM- $G_{2,5}$ (30)	130
III.B. Exploration des voies de synthèse d'un dendrimère PAMAM à cœur glycéryl imidazolium .	131
III.B.1 1 ^{ère} stratégie de synthèse : introduction de groupement imidazolium par amidation	131
III.B.1.a. Préparation du 3-(N'-imidazole)propanoate d'alkyle	131
III.B.1.b. Synthèse du N-(2-aminoéthyl)-3-(N'-imidazole) propanamide	134
III.B.1.c. Amidation de la molécule 32 avec le tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (21 PAMAM- $G_{0,5}$)	135
III.B.1.d. Amidation de la molécule 25 avec le dendrimère de PAMAM- G_0	135
III.B.1.e. Synthèse du N-(2-aminoéthyl)pentanamide.....	135
III.B.1.f. Etude de la réaction d'amidation avec des molécules modèles.....	136
III.B.2. 2 ^{ème} voie de synthèse : fonctionnalisation d'un PAMAM G_n par un acrylate imidazolium	137
III.B.2.a.: Préparation de l'acrylate d'halogénoalkyle.....	137
III.B.2.b. Préparation du bromure de N-acryloyloxypropyle-N'-méthylimidazolium	138
III.B.2.c. Addition nucléophile de l'acrylate liquide ionique sur le dendrimère PAMAM- G_0 ...	139
III.B.3. Autres voies de synthèse pour accéder à un PAMAM imidazolium	140
III.B.3.a. Addition nucléophile des acrylates d'halogénoalkyle sur le dendrimère G_0	140
III.B.3.b. Préparation de l'acrylate d'hydroxyalkyle.....	140
III.B.3.c. Addition nucléophile de l'acrylate de 4-hydroxybutyle sur le dendrimère PAMAM- G_0	142
REFERENCES	143

Liste des abréviations

ACN : Acétonitrile (MeCN)
ACPA : Acide 2,2-bis(acryloyloxyméthyl)propionique
AN : Addition Nucléophile
Atm : Atmosphère
bis-MPA : acide 2,2-bis(hydroxyméthyl)propionique
BOC : *t*-butoxycarbonyle
CTP : Catalyse par Transfert de Phase
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIC : N,N'-diisopropylcarbodiimide
DLI: Dendrimère Liquide Ionique (DIL : dendritic ionic liquids)
DMAP : 4-(N,N-diméthylamino)pyridine
DMSO : Diméthylsulfoxyde
EDA : Éthylènediamine
Equiv. : Équivalents
EMHQ : Ester Méthylque d'HydroQuinone
GC : Chromatographie Gazeuse
LCP-A2MC : Laboratoire de Chimie et Physique Approche Multi-échelles des Milieux Complexes
LI : Liquide Ionique
MAEA : Acrylate de 2-[(méthacryloyl)oxy]éthyle ((méthacryloyl)oxy)éthyl acrylate)
MALDI/TOF : Spectromètre de masse couplé à une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur à temps de vol (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation / Time Of Flight)
m% : Pourcentage massique
mol% : Pourcentage molaire
NMP : N-Méthyl-2-pyrrolidone
OLED : Diodes électroluminescentes organiques (Organic Light-Emitting Diode)
PAMAM : Dendrimère poly(amidoamine)
PEG : Polyéthylène glycol
PETIM : Dendrimère poly(propylétherimine)
PLC : Polycaprolactone
PNN : 2-di-*tert*-butylphosphino-méthyl-6-diéthylaminométhylpyridine
PPI : Dendrimères poly(propylèneimine)
Rdt : Rendement
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
SN : Substitution Nucléophile
TBAB : Bromure de tétrabutylammonium
Triton B : Hydroxyde de benzyltriméthylammonium
Uma : Unité de Masse Atomique
US : Ultrasons
UV: Ultraviolets

Listes des figures

Figure 1 : Schéma générale d'un dendrimère à termini imidazolium	2
Figure 2 : Quelques domaines d'applications des dendrimères	7
Figure 3 : Spectre HSQC du dendrimère poly(estersulfure) de génération 1 à base glycérol.....	50
Figure 4 : Spectre COSY du dendrimère poly(estersulfure) de génération 1 à base glycérol	50
Figure 5 : Suivi cinétique de l'addition des alcools I, II et III avec l'acrylonitrile.....	61
Figure 6 : Suivi cinétique de l'addition du 1-heptanol et du 4-heptanol sur l'acrylonitrile.....	62
Figure 7 : Suivi cinétique de l'addition du 4-heptanol sur l'acrylonitrile.....	62
Figure 8 : Suivi cinétique de la cyanoéthylation du glycérol	69
Figure 9 : Décycanoéthylation du TCEG en présence de NaOH 4 mol%.....	70
Figure 10 : Chromatogramme du suivi cinétique de la cyanoéthylation du glycérol avec NaOH 4 mol% à 2h	71
Figure 11 : Spectre de masses des produits à 13,66 min et 14,88 min du chromatogramme du suivie cinétique.....	72
Figure 12 : Suivi cinétique de la cyanoéthylation du glycérol en présence de NaOH 4 mol%	72
Figure 13 : Spectres RMN ¹ H du traitement par l'azéotrope toluène:méthanol du dendrimère PAMAM-G ₀	83
Figure 14 : Spectre HSQC du dendrimère PAMAM-G _{0,5}	86
Figure 15 : spectre COSY du dendrimère PAMAM-G _{0,5}	86
Figure 16 : Spectre HSQC du dendrimère PAMAM-G ₁	87
Figure 17 : Spectre COSY du dendrimère PAMAM-G ₁	87
Figure 18 : Spectre MS/MS du dendrimère PAMAM-G _{0,5}	88
Figure 19 : Chromatogrammes LC/UV des dendrimères PAMAM	89
Figure 20 : Produits détectés par LC/MS pour les dendrimères PAMAM-G ₀ à PAMAM-G ₂	90
Figure 21 : Spectre RMN ¹ H du produit brut de l'addition nucléophile du dendrimère PAMAM-G ₁ (27) sur l'acrylate liquide ionique (38).....	98
Figure 22 : Spectre RMN du mélange brut pour la réaction entre le dendrimère PAMAM-G ₀ (25) et l'acrylate 3-chloropropyle (37b).....	101

Listes des schémas

Schéma 1 : Schéma de synthèse envisagé pour la synthèse de dendrimère à base de glycérol	2
Schéma 2 : Polyglycérol.....	3
Schéma 3 : Synthèse d'un dendrimère polyglycérol jusqu'à la génération 3 avec le spectre MALDI-TOF correspondant	4
Schéma 4 : Structure et nomenclature d'un dendrimère	6

Schéma 5 : Schéma général d'un dendrimère ionique mésogène.....	8
Schéma 6 : Synthèse divergente selon Sowinska incluant une étape d'activation [61]	9
Schéma 7 : Synthèse convergente selon Sowinska incluant une étape d'activation [61]	10
Schéma 8 : Synthèse d'un dendrimère poly(aminoester) par la méthode de Sha et al [66]	12
Schéma 9 : Synthèse de dendrimère poly(aminoester) à base de pentaérythritol [68].....	13
Schéma 10 : Dendron acide maléique-polycaprolactone-poly(aminoester)-polyéthylène glycol [69] et dendrimère poly(aminoester) à base de nanoparticule Fe ₃ O ₄ [70].....	13
Schéma 11 : Schéma de synthèse de dendrimère poly(aminoester) selon En-Tang Kang [71].....	14
Schéma 12 : Synthèse par méthode divergente de dendrimère poly(aminoester) par Xu et al. [72] ..	15
Schéma 13 : Synthèse de dendrimère PEG-block-poly(estersulfure) [74]	16
Schéma 14 : Synthèse de dendrimère par une séquence acrylate de but-3-yne/cystéamine [75].....	17
Schéma 15 : Synthèse de polyester par une séquence MAEA/cystéamine [76a].....	18
Schéma 16 : Synthèse de dendrimère polyester à base de glycérol [76]	19
Schéma 17 : Synthèse de dendrimère poly(étheramide) par Newkome [79].....	20
Schéma 18 : Synthèse de dendrimère PAMAM selon Tomalia [22].....	21
Schéma 19 : Synthèse de dendrimère PAMAM selon Ertürk [83]	22
Schéma 20 : Synthèse de dendrimère PAMAM par voie convergente [84].....	23
Schéma 21 : Synthèse de dendrimère PAMAM avec une base dérivée du pentaérythritol [85]	24
Schéma 22 : Synthèse convergente de dendrimère PAMAM [86].....	25
Schéma 23 : Synthèse de poly(propylèneimine) à base de 1,4-diaminobutane [58]	26
Schéma 24 : Synthèse de dendrimère poly(propylétherimine) [89].....	27
Schéma 25 : Synthèse de dendrimères utilisant des dérivés acryliques.....	28
Schéma 26 : Schéma général d'addition nucléophile en présence de bases inorganiques	30
Schéma 27 : Addition nucléophile d'alcools allyliques en présence de Triton B [102].....	31
Schéma 28 : Mécanisme par Wang et al. pour l'addition nucléophile d'alcool catalysée par du chlorure de cuivre [105].....	32
Schéma 29 : Mécanisme réactionnel pour la cyanoéthylation d'alcool en présence de catalyseurs basiques solides [106]	33
Schéma 30 : Mécanisme catalytique de l'addition nucléophile d'alcool sur l'acrylonitrile [109]	34
Schéma 31 : Addition de Michael d'alcool en présence de triphénylphosphine	34
Schéma 32 : Mécanisme de la cyanoéthylation d'alcool en présence de phosphine par Jenner [113]	35
Schéma 33 : Cycle catalytique d'addition nucléophile d'alcool en présence d'amine tertiaire [114] ..	36
Schéma 34 : Cyanoéthylation d'alcool catalysée par un complexe au ruthénium [116]	36
Schéma 35 : Schéma catalytique de la cyanoéthylation d'alcool en présence d'hydrotalcite [126]	38
Schéma 36 : Addition nucléophile d'alcool catalysée par un liquide ionique acide [134]	39
Schéma 37 : Addition de diols catalysée par une résine basique Dowex-1 [140].....	39
Schéma 38 : Addition nucléophile de polyols sur l'acrylonitrile et l'acrylate de t-butyle [144]	40
Schéma 39 : Addition du glycérol sur l'acrylonitrile en présence de méthylate de sodium [149].....	41
Schéma 40 : Cyanoéthylation du glycérol par l'Amberlyst A21 [150]	41
Schéma 41 : Réaction entre le glycérol et différents composés acryliques pour la synthèse de dendrimère à cœur de glycérol	44

Schéma 42 : Voie de synthèse envisagée pour la synthèse de dendrimère polyester à base glycérol de générations 1 et 2.....	45
Schéma 43 : Acylation du glycérol par le chlorure d'acryloyle en présence de triéthylamine	45
Schéma 44 : Addition nucléophile de la diéthanolamine sur le TAG	47
Schéma 45 : 3-(bis(2-hydroxyéthyl)amino)propanoate d'éthyle	48
Schéma 46 : Schéma de synthèse de la réaction dans le mélange Diéthanolamine/TAG dans l'éthanol	48
Schéma 47 : Addition nucléophile du thioglycérol sur le TAG	49
Schéma 48 : Acylation avec le chlorure d'acryloyle du dendrimère poly(estersulfure)-G ₁ à base glycérol	51
Schéma 49 : Réaction d'addition nucléophile du glycérol avec des composés acryliques	54
Schéma 50 : Réaction entre le 1-heptanol et le 4-heptanol sur l'acrylate de méthyle et de t-butyle..	57
Schéma 51 : Réaction entre le glycérol et l'acrylate de t-butyle par CTP	59
Schéma 52 : Mécanisme de l'addition par CTP du glycérol sur l'acrylate de t-butyle	60
Schéma 53 : Réaction entre différents monoalcools et l'acrylonitrile en présence de NaOH 4 mol% .	61
Schéma 54 : Test de dégradation des produits 14 et 15 en présence de catalyseur basique	63
Schéma 55 : Mécanisme proposé de formation du 3,3'-Oxydipropanenitrile.....	63
Schéma 56 : Produits issus de la cyanoéthylation du glycérol.....	64
Schéma 57 : Schéma de synthèse de la cyanoéthylation du glycérol	73
Schéma 58 : Monocyanoéthylation du glycérol.....	73
Schéma 59 : Synthèse de surfactant non ionique à partir de 18a	74
Schéma 60 : Addition nucléophile du monomère liquide ionique sur le dendrimère PAMAM multi-amine.....	76
Schéma 61 : Synthèse de dendrimère PAMAM à cœur de silsesquioxane à termini imidazolium selon la méthode de Naka et al. [54].....	76
Schéma 62 : Synthèse de dendrimère à termini imidazolium par réaction click [55].....	77
Schéma 63 : Synthèse de dendrimère liquide ionique (DLI) selon Astruc [56]	77
Schéma 64 : Modification des fonctions nitriles du TCEG.....	78
Schéma 65 : Voie de synthèse de l'alcoolise du TCEG proposée par Suzuki et al. [152].....	79
Schéma 66 : Sous-produits obtenus lors de l'hydrolyse du TCEG (20).....	79
Schéma 67 : Synthèse de dendrimère poly(amidoamine) à cœur de glycérol jusqu'à la G _{2,5} [82, 154]	81
Schéma 68 : Exemple de possibles défauts lors de la croissance du dendrimère	82
Schéma 69 : Amidation entre le dendrimère multi-ester et l'éthylènediamine	82
Schéma 70 : Addition nucléophile du dendrimère multi-amine avec l'acrylate de méthyle	84
Schéma 71 : 1 ^{ère} voie de synthèse envisagée du dendrimère liquide ionique.....	92
Schéma 72 : Réaction entre le dendrimère PAMAM-G ₀ et le 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle	95
Schéma 73 : Réaction d'amidation avec les molécules modèles	95
Schéma 74 : Synthèse du composé 36 par réaction de rétro-Michael suivie de l'addition du composé 35 sur l'acrylate de méthyle	96

Schéma 75 : Addition nucléophile de l'acrylate liquide ionique sur le dendrimère PAMAM G ₀ à base de glycérol	96
Schéma 76 : Synthèse des composés 37 et 38 par estérification d'un halogénoalcool avec l'acide acrylique puis quaternisation avec le 1-méthylimidazole.....	97
Schéma 77 : Transestérification de l'acrylate liquide ionique 38 avec le méthanol	98
Schéma 78 : Troisième et quatrième voies de synthèse envisagées pour la fonctionnalisation du dendrimère PAMAM	99
Schéma 79 : Réaction nucléophile entre le dendrimère PAMAM-G ₀ (25) et l'acrylate d'halogénoalkyle (37) ; valeur pour RMN ¹ H du composé 37b dans le DMSO.....	100

Listes des tableaux

Tableau 1 : Addition d'alcool en excès sur l'acrylonitrile (1,8 mmol) à 50°C, catalyseur (0,18 mmol) [113a]	35
Tableau 2 : Etude de l'acylation du glycérol par le chlorure d'acryloyle en présence de triéthylamine	46
Tableau 3 : Addition nucléophile du thioglycérol sur le triacrylate de glycérol (TAG).....	49
Tableau 4 : Acylation avec le chlorure d'acryloyle du dendrimère poly(estersulfure) G ₁ à base glycérol	52
Tableau 5 : Addition de Michael du glycérol sur des composés acryliques	55
Tableau 6 : Addition du 1-heptanol et 4-heptanol et l'acrylate de méthyle et t-butyle.....	57
Tableau 7 : Etude complémentaire entre le glycérol et différents acrylates.....	58
Tableau 8 : Influence des conditions opératoires de la CTP de l'addition nucléophile du glycérol sur l'acrylate de t-butyle	59
Tableau 9 : Etude des différents catalyseurs basiques pour la cyanoéthylation du glycérol	65
Tableau 10 : Effet de la quantité de catalyseur et de la température sur la cyanoéthylation du glycérol	66
Tableau 11 : Influence de la quantité d'acrylonitrile sur la réaction de cyanoéthylation du glycérol..	67
Tableau 12 : Influence des ultrasons sur la cyanoéthylation du glycérol	68
Tableau 13 : Optimum des ratios TCEG:DCEG pour la cyanoéthylation du glycérol en fonction des catalyseurs.....	70
Tableau 14 : Etude de la monocyanoéthylation du glycérol.....	74
Tableau 15 : Etude de l'alcoolyse du TCEG par du méthanol et de l'acide chlorhydrique.....	79
Tableau 16 : Addition nucléophile de l'acrylate de méthyle sur le dendrimère en croissance	85
Tableau 17 : Résultats obtenus en FTICRMS pour les dendrimères PAMAM de G _{0,5} à G _{2,5}	88
Tableau 18 : Masses calculées et masses identifiées des ions moléculaires pour les produits des dendrimères PAMAM.....	91

Tableau 19 : Influence de différentes méthodes d'activation sur l'addition de Michael de l'imidazole sur l'acrylate de méthyle	93
Tableau 20 : Amidation du 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle avec l'EDA.....	94
Tableau 21 : Etude de l'amidation du PAMAM G _{0,5} (21) avec le N-(2-aminoéthyl)-3-(N'-imidazole)propanamide (32)	94
Tableau 22 : Addition nucléophile du dendrimère PAMAM sur l'acrylate liquide ionique.....	97
Tableau 23 : Addition nucléophile entre le dendrimère PAMAM-G ₀ et l'acrylate d'halogénoalkyle..	100
Tableau 24 : Addition nucléophile entre le dendrimère PAMAM-G ₀ et l'acrylate d'hydroxybutyle...	101

Présentation du groupe Synthèse Organique du LCP-A2MC

Mes travaux de recherche ont été effectués dans le groupe Synthèse Organique (SO), qui fait partie de l'équipe Chimie Durable et Environnement du Laboratoire de Chimie et Physique - Approche Multi-échelles des milieux Complexes (LCP-A2MC).

Depuis de nombreuses années, le groupe développe des thématiques autour de la chimie des composés acryliques d'une part, et de la valorisation non alimentaire des huiles végétales d'autre part.

- A partir des composés acryliques, des études ont porté sur la protection et déprotection de la fonction polymérisable [1] ; sur l'introduction de soufre, de phosphore ou de fluor ... dans la chaîne estérifiante pour conduire à des polymères de spécialité, respectivement pour des verres optiques [2], pour des matériaux ignifugeants [3] ou des revêtements oléophobe et hydrophobe [4] ; sur l'obtention de monomères liquides ioniques [5].
- Concernant les huiles végétales, l'étude de la coupure oxydante des acides gras a été effectuée au laboratoire [6a], notamment sous ultrasons [6b].
- Ces deux thématiques ne sont pas cloisonnées puisque des travaux ont également porté sur la synthèse d'additif (phosphosoufré) anti-usure et extrême pression pour des huiles à usage perdu [7].

Le groupe SO favorise autant que possible le développement des synthèses répondant aux principes de chimie verte et de chimie durable : réaction sans solvant, économie d'atome, recyclage, utilisation de réactifs biosourcés, activation micro-ondes et ultrasons...

C'est dans ce cadre de recherche que mes travaux s'inscrivent.

INTRODUCTION GENERALE

Depuis les années 1990, la chimie verte connaît un essor certain répondant aux préoccupations environnementales mais aussi économiques et industrielles, et de plus en plus aux attentes sociétales. Formalisée par Warner et Anastas en 1998 [8], la chimie verte énonce 12 principes parmi lesquels l'utilisation de substances renouvelables. Ainsi, le département de l'énergie américain publié en 2004, une liste des principaux produits chimiques à valeur ajoutée provenant de la biomasse [9]. Depuis, le concept de chimie durable est apparu et la chimie du végétal est une filière en plein essor et actrice de la bioéconomie. En France, une association, l'ACDV (Association Chimie Du Végétal) regroupe les grands acteurs industriels : des entreprises de biotechnologie, des industriels en amont (agroindustriels et chimistes), des industriels dits en aval (utilisateurs de composés issus de biomasse), des pôles de compétitivité et des organismes professionnels [10].

Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de développer des voies de valorisation, si possible à forte valeur ajoutée, pour des composés biosourcés disponibles. Tel est le cas pour le glycérol (propane-1,2,3-triol ou glycérine) dont la production globale a atteint selon HBI [11] près de 2,9 millions de tonnes en 2011 (contre 1Mt en 2005) et dont la production ne cesse de croître (taux de croissance annuel 10-15%). Le principal contributeur est la source biodiesel pour 1,9Mt (2011).

Le glycérol est principalement obtenu par transestérification ou hydrolyse des huiles végétales et correspond à un coproduit de l'industrie oléochimique, en raison de la production croissante de biodiesel [12]. Il est actuellement produit en excès par rapport à ses principaux usages (cosmétique, alimentation, chimie...). De nombreuses voies de valorisation ont déjà été étudiées pour le glycérol [13, 14] et certaines sont au stade industriel : polyglycérol, acroléine, acide acrylique, propan-1,3-diol, carbonate de glycérol, esters et éthers de glycérol.... En France, Solvay par son procédé Epicérol, produit 10 000 t/an d'épichlorhydrine biosourcée à partir du glycérol [15].

Nous proposons d'explorer une nouvelle voie de valorisation : utiliser le glycérol comme base structurale d'un cœur de dendrimère. Le glycérol étant prochiral, le cœur du dendrimère pourrait par ailleurs donner lieu à des applications pour la séparation d'énantiomères ou pour la catalyse de réactions stéréosélectives. Pour ce faire et compte tenu du savoir-faire de l'équipe dans la chimie des acryliques, la croissance du dendrimère mettra en œuvre des dérivés acryliques.

A cette fin, deux voies de synthèse sont envisagées : la première consiste en l'estérification ou l'acylation du glycérol par un acrylate ou le chlorure d'acryloyle afin d'obtenir un triglycéride α,β -insaturé. La seconde voie envisagée est l'addition nucléophile du glycérol sur des composés acryliques pour la synthèse de triéther de glycérol, fonction généralement plus inerte aux conditions réactionnelles que l'ester.

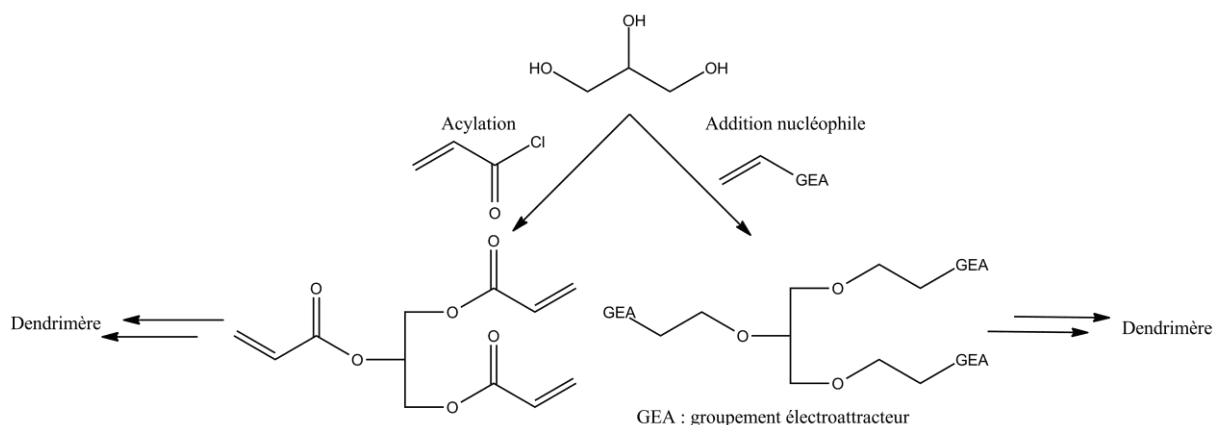


Schéma 1 : Schéma de synthèse envisagé pour la synthèse de dendrimère à base de glycérol

De plus, nous proposons de fonctionnaliser en surface le dendrimère par des motifs imidazolium afin d'obtenir un dendrimère liquide ionique (DLI) aux propriétés thermosensibles. Ainsi, ce DLI pourrait inhiber ou accélérer certains processus en fonction de la température : purification, activité catalytique, transport de molécule hôte, relargage de principe actif...

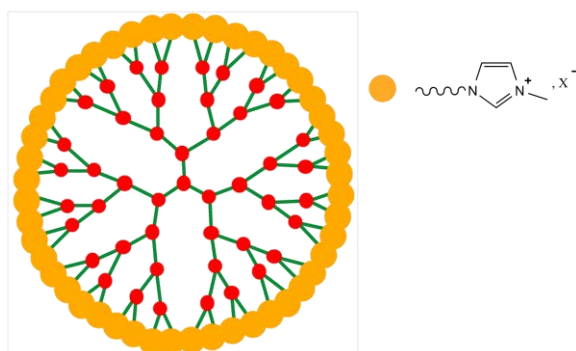


Figure 1 : Schéma générale d'un dendrimère à termini imidazolium

Le chapitre bibliographique sera consacré dans une première partie, aux méthodes de synthèse de dendrimère mettant en jeu des dérivés acryliques et à leurs applications. Dans une seconde partie, nous rapporterons les travaux consacrés à l'addition oxa-Michael d'alcools sur des dérivés acryliques.

Dans le deuxième chapitre, nous étudierons les synthèses, à partir du glycérol, de la base structurale du cœur de dendrimère. Nous précisons notamment l'acylation du glycérol par le chlorure d'acryloyle et les différentes constructions de dendrimères polyester à partir du triacrylate de glycérol. Nous étudierons ensuite la réaction d'addition nucléophile du glycérol sur des composés acryliques pour la synthèse de triéthères de glycérol.

La synthèse de dendrimères poly(amidoamine) à partir du 1,2,3-tricyanoéthylglycéryléther fera l'objet du troisième chapitre : synthèse des générations G_0 à $G_{2,5}$, caractérisation des dendrimères et exploration des voies de synthèse pour l'obtention d'un DLI à termini imidazolium.

CHAPITRE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Compte tenu des objectifs de notre travail, ce chapitre bibliographique se focalisera plus particulièrement sur les dendrimères où les dérivés acryliques et/ou le glycérol sont mis en jeu au niveau de la synthèse. Il décrira dans un premier temps les dendrimères, leurs domaines d'application et les méthodes générales de synthèse. Dans un second temps, nous examinerons la bibliographie consacrée à la synthèse de dendrimère mettant en jeu un monomère acrylique. Enfin, nous considérerons la réaction d'addition nucléophile d'alcool sur les dérivés acryliques.

I. Les dendrimères

Si un dendrimère peut être défini comme une macromolécule tridimensionnelle et hautement ramifiée, il convient dès à présent de distinguer cette famille de celle des polymères hyperbranchés [16] bien que toutes deux présentent au premier abord des similitudes architecturales. Comme nous le verrons par la suite, les dendrimères sont synthétisés étape par étape, de façon itérative et possèdent une architecture parfaitement définie (leur structure étant régulière et généralement symétrique). Ils sont monodisperses au contraire des polymères hyperbranchés polydisperses [17]. Nous allons illustrer cette différence en prenant l'exemple d'un polyglycérol [9] (Schéma 2).

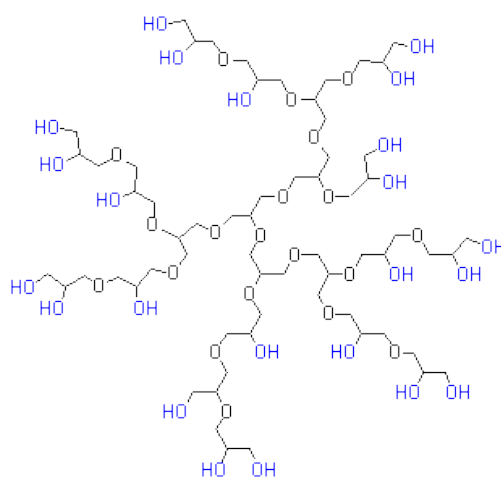


Schéma 2 : Polyglycérol

Les polyglycérols sont généralement obtenus en une seule étape selon deux voies principales de synthèse. La première peut être effectuée directement par polycondensation du glycérol (éthérification sous catalyse basique ou acide) [18] : bien que cette voie nécessite des températures

élevées, le polyglycérol obtenu ne présente guère plus de 20 à 30 unités de glycérol. La seconde méthode consiste à réaliser la polymérisation anionique du glycidol [19] ce qui conduit à accéder à des polyglycérols de masses molaires nettement plus élevées. Quelle que soit la voie de synthèse, la structure de polyglycérol obtenu est peu contrôlée du fait de la distribution aléatoire des unités dendritiques et des unités linéaires dans le réseau macromoléculaire et de la polydispersité élevée.

A contrario, pour former un dendrimère polyglycérol à cœur de pentaérythritol, R. Haag *et al.* ont développé une séquence itérative en 2 étapes, basée sur une réaction d'allylation puis d'une réaction de dihydroxylation de la double liaison (Schéma 3) [20]. Le spectre de masse Maldi-TOF qu'ils obtiennent atteste de la structure dendritique monodisperse (avec 5% de dendrimères imparfaits dus à la perte d'une ou deux unités glycérol).

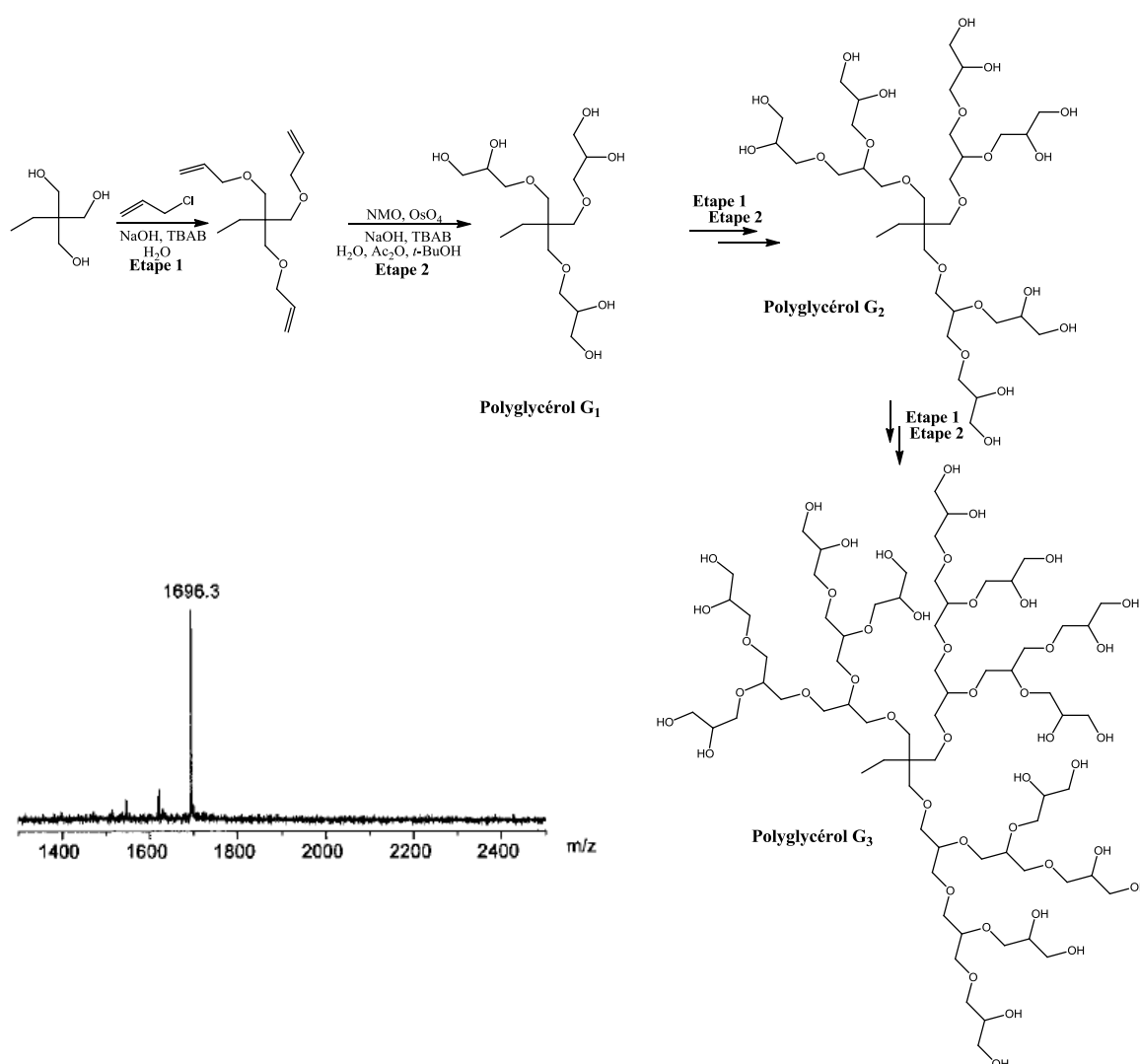


Schéma 3 : Synthèse d'un dendrimère polyglycérol jusqu'à la génération 3 avec le spectre MALDI-TOF correspondant

Pour autant, ces deux familles font l'objet de nombreux travaux dans de larges domaines d'applications et présentent de fortes potentialités en catalyse, en biologie et nanomédecine notamment.

I.1. Nomenclature et structure des dendrimères

Comme nous l'avons mentionné, les dendrimères sont des macromolécules hautement ramifiées (ou hyperbranchées par néologisme au terme anglosaxon *hyperbranched*), généralement de taille nanométrique. Le dendrimère présente un motif arborescent autour d'un cœur polyfonctionnel [21] conduisant aux unités dendritiques internes puis aux unités terminales à la surface globulaire. A l'intérieur du dendrimère, sont présentes des cavités qui dépendent de l'architecture des branches et du cœur [22].

La forme, la taille, les fonctions chimiques (internes ou externes) et les cavités sont définies lors de la synthèse/construction du dendrimère qui se fait de manière contrôlée et itérative, par la répétition d'une même séquence de réactions incluant les monomères à la molécule [23].

Les molécules dendritiques ont été initialement nommées selon les règles de nomenclature IUPAC. Cependant, compte tenu des nombreux développements dans le domaine, la nature des cœurs, des branches, des fonctions, des substituants, des inclusions... et des dendrons à structures non symétriques, la nomenclature IUPAC est parvenue rapidement à ses limites. En 1993, Newkome [24] propose une nomenclature basée sur les noms de famille des dendrimères (encore appelés *arboreol*, *starburst*, *cascade*, *cauliflower molecules/polymers*). Friedhofen et Vötgler proposent en 2006 une nouvelle nomenclature intégrant autant que possible des analogies à la nomenclature IUPAC [25]. En décembre dernier, Fradet *et al* font de nouvelles recommandations provisoires à l'IUPAC sur la nomenclature et la terminologie des dendrimères à dendrons réguliers et polymères hyperbranchés [26].

Pour autant, la classification exacte reste très difficile (voire même impossible) et les auteurs s'arrangent bien souvent en utilisant des abréviations décrivant les familles de dendrimères étudiés. Dans ce chapitre bibliographique, nous reporterons la nomenclature des dendrimères telle que définie par les auteurs dans leur publication. Pour notre travail, nous appliquerons la nomenclature proposée par Vötgler et nous utiliserons également des abréviations selon la forme suivante : structure-génération, afin de simplifier la nomenclature des dendrimères et de rendre plus lisible la discussion. Le cœur du dendrimère est défini comme le centre de la molécule, à la base de la structure arborescente du dendrimère. La structure dendritique est composée de points de branchement (ou points focaux), des fonctions chimiques qui induisent un accroissement du nombre de branche de la molécule par couplage de monomères et permettent ainsi la croissance du dendrimère. La génération d'un dendrimère est alors définie comme étant le nombre de points focaux en partant du cœur vers la périphérie de la structure, une nouvelle génération débute à chaque couche de points focaux, par la multiplication du nombre de branche de la structure [27]. Chaque génération se termine à l'embranchement de la prochaine génération, les groupes terminaux ne représentent pas une génération supplémentaire. De ce fait, la génération zéro (nommée G_0) représente la molécule n'ayant aucun point de branchement, généralement le cœur (Schéma 4) [28]. Les dendrimères présentent

également des générations intermédiaires possédant des groupements terminaux différents à leur surface qui n'induit pas un accroissement des branches, ces molécules sont nommées dendrimères de demi-génération.

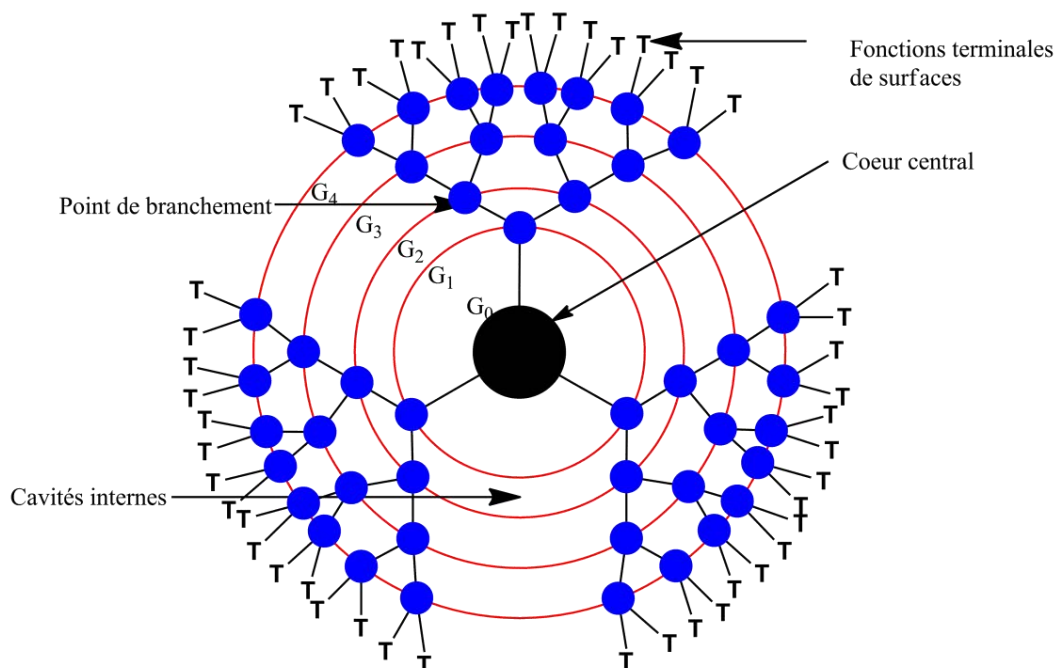


Schéma 4 : Structure et nomenclature d'un dendrimère

Les dendrimères peuvent présenter des propriétés uniques, différentes de celles des polymères linéaires ou hyperbranchés, qui dépendent du cœur, du nombre de génération, de la structure et des fonctions chimiques de la molécule [29, 30] :

- Du fait de leur synthèse contrôlée conduisant à une structure parfaitement définie, les dendrimères sont monodisperses. L'apparition de défaut dans la structure se traduit par un indice de polydispersité, généralement faible mais croissant avec les générations successives.
- Le haut degré de ramification des dendrimères conduit à de bas point de fusion et une viscosité accrue lorsqu'ils sont en solution.
- Les dendrimères portent un grand nombre de fonctions à l'intérieur et à la surface de la molécule qui augmentent de façon exponentielle au cours de la croissance du dendrimère. Ainsi, une forte densité de fonctions chimiques est obtenue sur une surface réduite, ce qui confère au dendrimère des sites propices aux interactions moléculaires.
- La présence d'amine et/ou de phosphine en surface (ou autres fonctions) est propice à la complexation et l'obtention de nouveaux catalyseurs. L'efficacité de ce dernier peut-être supérieure ou inférieure à celle du catalyseur, ce qui se traduit par un « effet dendritique » respectivement positif ou négatif [31].
- L'intérieur d'un dendrimère présente des cavités plus ou moins grandes en fonction de la génération, du cœur et de la structure des branches. Ces cavités sont les lieux de nombreuses interactions par liaisons électrostatique, hydrogène, ionique, interaction π - π , coordination

métallique permettant des associations supramoléculaires ou l'incorporation de molécules hôtes [33].

- La solubilité des dendrimères peut être ajustée en fonction des groupements chimiques et notamment des groupements terminaux. Par exemple, des fonctions amines terminales rendront la molécule plus soluble dans l'eau tandis que les fonctions esters rendront le dendrimère plus soluble dans les solvants organiques.

1.2. Domaine d'application

Les dendrimères sont utilisés dans de très nombreuses applications grâce à leurs propriétés uniques et leur structure [32]. La nature du cœur, des branches, la forme des cavités, ainsi que la nature des fonctions terminales déterminent les différentes applications des dendrimères [33]. La figure 2 résume quelques applications possibles des dendrimères : la catalyse [34], les capteurs qu'ils soient chimiques, optiques ou électrochimiques [35], les cristaux liquides [36], les diodes électroluminescentes organiques (OLED) [37], les cellules photovoltaïques [38], les batteries moléculaires [39], les films minces notamment pour les adhésifs et revêtements [40], la nanofiltration pour la purification de l'eau [41], les polyélectrolytes [42] ou les applications biomédicales [43]. Ces dernières ont été largement étudiées, notamment la vectorisation de médicaments [44], la transfection [45], l'imagerie médicale comme agent de contraste [46], en thérapie photodynamique [47], l'utilisation des dendrimères comme médicaments ou vaccins dans le traitement des maladies [48] et la réparation des tissus biologiques [49]. Les dendrimères ioniques sont généralement utilisés pour la vectorisation de principe actif [50].

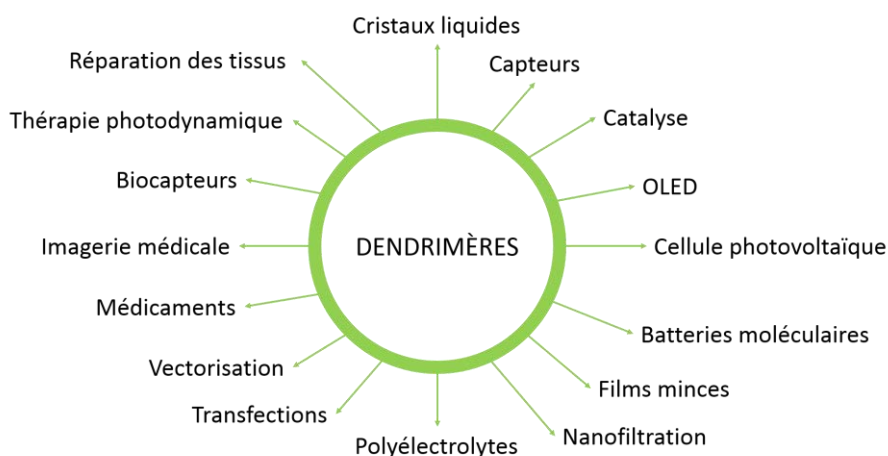


Figure 2 : Quelques domaines d'applications des dendrimères

S'il existe une bibliographie aussi vaste qu'importante sur les champs d'applications des dendrimères, les exemples concernant les dendrimères liquides ioniques (DLI) et leurs applications possibles sont peu nombreuses, en particulier pour les structures imidazolium auxquelles nous nous intéressons (Chapitre III). Un dendrimère liquide ionique est un sel composé d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique, possédant une structure dendritique et liquide à température ambiante.

On compte dans cette famille, les dendrimères cristaux liquides ioniques [51]. Le caractère mésomorphe du dendrimère est provoqué par l'incompatibilité de mélange entre les groupements terminaux et la matrice dendritique ainsi que par les interactions entre les groupements terminaux. Une méthode de synthèse consiste en la protonation d'un dendrimère contenant des fonctions amines terminales, tel que les poly(propylèneimines) (PPI) ou poly(amidoamines) (PAMAM), associée à des groupements mésogènes anioniques (Schéma 5).

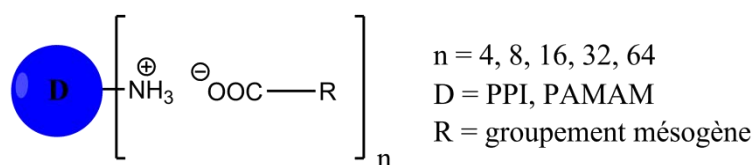


Schéma 5 : Schéma général d'un dendrimère ionique mésogène

Percec et ses collaborateurs ont synthétisé tout un ensemble de dendrons et DLI présentant des motifs chlorure, tétrafluoroborate et hexafluorophosphate d'ammonium, pyridinium et 3-méthylimidazolium. Ils démontrent que ces motifs peuvent être utilisés comme groupe fonctionnels pour engendrer des architectures supramoléculaires de type dendrimères en colonne ou sphérique [52].

Huang *et al.* ont obtenu un DLI par protonation (HNO_3) d'un dendrimère de type PAMAM suivi de la métathèse par une solution aqueuse de bis(trifluorométhanesulfonyl)imide de lithium (I) [53]. Le dendrimère résultant présente une forte photoluminescence et une conductivité avec plusieurs applications potentielles : capteurs, électrolytes non aqueux, encapsulation de nanoparticule pour la catalyse...

Naka *et al.* ont pour leur part étudié les températures de transition vitreuse (T_g), la conductimétrie de DLI poly(amidoamine) à cœur de silsesquioxane avec des fonctions imidazoliums terminales pour la préparation de matériaux électrolytes [54a]. Les auteurs ont également étudié les propriétés acido-basiques et de complexation des dendrimères sous leur forme imidazole [54b, 54c].

Qin *et al.* ont synthétisé un DLI poly(aryléther) présentant des groupements imidazolium terminaux pour le transport de molécule hydrophobe avec des applications potentielles dans la séparation des substances, la vectorisation et le transport de biomolécules [55].

Astruc et son équipe ont démontré la stabilisation de nanoparticules de Palladium par un DLI imidazolium pour la catalyse Suzuki-Miyaura [56]

1.3. Méthode de synthèse

Comme nous l'avons déjà indiqué, la synthèse de dendrimère s'effectue selon des séquences réactionnelles itératives. F. Stoddart [57a] a proposé le terme de « Lego Chemistry » repris par J.P. Majoral [57b]. Deux principaux types de méthodes de synthèse sont employés pour la synthèse de dendrimères : la synthèse divergente et la synthèse convergente.

1.3.1. Synthèse divergente

La méthode divergente, introduite pour la première fois en 1978 par Vögtle *et al.* [58], puis développée par Tomalia [28, 59] et Newkome [60], est la méthode la plus utilisée et la mieux maîtrisée pour la construction de dendrimères. Elle consiste en une synthèse multi-étape réalisée à partir du cœur de la molécule vers la périphérie par la répétition successive d'une même séquence de réactions pour construire la molécule. La séquence se compose généralement d'une première réaction faisant intervenir un monomère présentant une ou des fonctions latentes terminales suivie d'une seconde réaction d'activation afin de créer de nouvelles fonctions de surface réactive (Schéma 6).

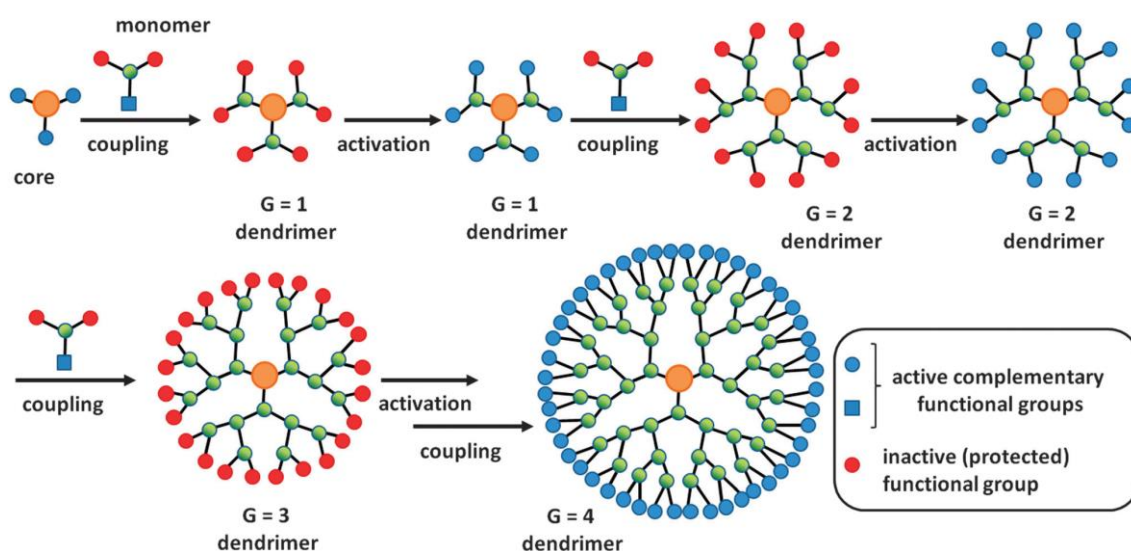


Schéma 6 : Synthèse divergente selon Sowinska incluant une étape d'activation [61]

Cette méthode présente de nombreux avantages : c'est une méthode de synthèse directe et la molécule est construite étape par étape ce qui permet d'augmenter rapidement la taille du dendrimère mais également le nombre de fonctions terminales [28]. Cependant, la méthode

divergente implique l'utilisation de très grandes quantités de réactifs afin de s'assurer d'une conversion totale des sites réactifs. De plus, avec des générations de plus en plus élevées, l'encombrement stérique (résultant de la présence d'un très grand nombre de branches et fonctions terminales) peut empêcher de continuer la construction du dendrimère et favoriser la formation de défaut dans la structure (donc de sous-produits) car il devient de plus en plus difficile d'avoir une transformation complète de tous les groupements terminaux. C'est pourquoi, il est souvent nécessaire de purifier les dendrimères produits, à chaque génération, afin d'obtenir un produit monodisperse.

1.3.2. Synthèse convergente

La méthode convergente, réalisée pour la première fois par Fréchet *et al.* [62], consiste à construire le dendrimère de la périphérie vers le cœur du dendrimère et s'effectue en plusieurs phases. La première consiste à synthétiser les dendrons puis dans une deuxième phase, à les coupler directement sur le cœur central pour former le dendrimère complet (Schéma 7).

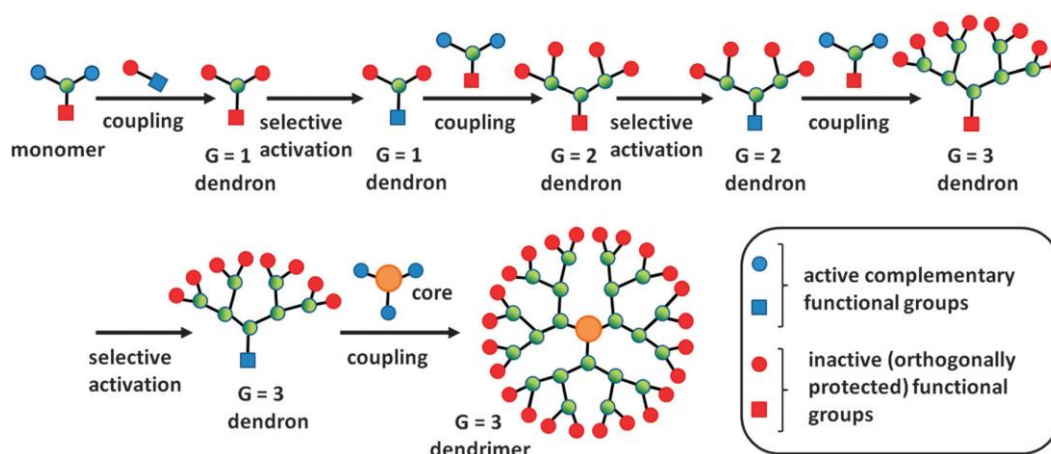


Schéma 7 : Synthèse convergente selon Sowińska incluant une étape d'activation [61]

Cette méthode permet d'éviter d'utiliser un large excès de monomères comme c'est généralement le cas pour la méthode divergente. La méthode convergente conduit généralement à une bonne maîtrise de la synthèse des dendrons, réduisant ainsi les défauts de structure et le nombre d'étapes de purification. Néanmoins, l'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle reste limitée aux dendrimères de petite taille : les dendrons trop volumineux ne peuvent être greffés au cœur du dendrimère.

Ces techniques ont permis la synthèse d'un grand nombre de dendrimères pour certains dits « géants » : l'équipe de D. Astruc a pu obtenir selon une synthèse divergente une génération G_9 avec plus de 10^5 branches terminales en utilisant la brique triallylphénol et la séquence hydrosilylation /

addition nucléophile du phénolate, dépassant ainsi les prédictions de limite de taille « dense-packing » de P.G. de Gennes [63].

II. Construction de l'architecture d'un dendrimère utilisant des monomères acryliques

Selon l'architecture du dendrimère que l'on souhaite obtenir, il existe différentes méthodes et séquences de monomères possibles pour la synthèse de la molécule [62, 64]. Nous nous limiterons dans cette étude bibliographique à présenter les différentes constructions possibles de dendrimères en utilisant des monomères acryliques. Étant donnée la réactivité particulière du glycérol, nous avons choisi de nous centrer sur la méthode divergente pour la synthèse de dendrimère.

II.1. Synthèse de dendrimère poly(aminoester)

Les dendrimères poly(aminoester) (ou poly(esteramine), ou encore poly(amino)ester) présentent des propriétés intéressantes dans le domaine du transport et la délivrance de principes actifs : ils sont biodégradables, la présence de fonctions amines joue, en solution, un rôle de tampon et en surface, elle permet une modification relativement aisée de la structure. Les principales voies de synthèse font intervenir des séquences (i) amine – (di/tri)acrylate - diamine, (ii) ester – déprotection - estérification alcool(diesteramino), (iii) addition de Michael de dialcoolamine – acylation au chlorure d'acryloyle et (iv) des réactions de *click chemistry* [65].

II.1.a. Synthèse par une séquence chlorure d'acryloyle/diéthanolamine

La première description de cette méthode a été réalisée en 2002 par Sha *et al.* [66], en proposant une séquence en 2 étapes par synthèse divergente afin de construire un dendrimère à cœur de pipérazine jusqu'à la génération 3. La synthèse de ce dendrimère est basée sur une réaction d'acylation avec le chlorure d'acryloyle en présence de triéthylamine suivie d'une addition de Michael avec la diéthanolamine dans un solvant à température ambiante (Schéma 8).

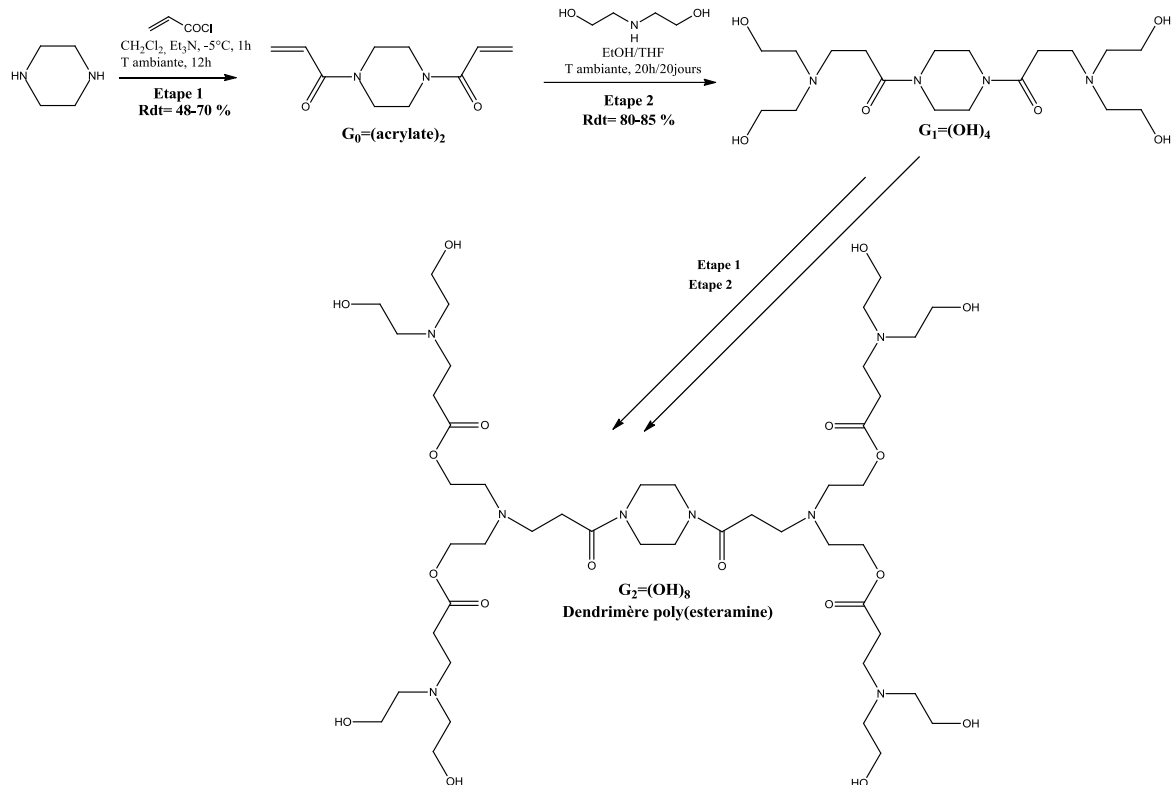


Schéma 8 : Synthèse d'un dendrimère poly(aminoester) par la méthode de Sha et al [66]

L'étape d'acylation utilise un faible excès de réactifs et le rendement de cette réaction baisse rapidement avec le nombre de fonction alcool à acyler lors de la synthèse des dendrimères de génération élevée (de 70 % pour la $G_0=(acrylate)_2$ à 48% pour la $G_3=(acrylate)_{16}$). Le produit nécessite d'être purifié par colonne chromatographique pour chaque génération. La réaction de Michael s'effectue à température ambiante pendant 20 heures dans l'acétonitrile pour le dendrimère de générations 1 et 2 avec de bon rendement (80- 85%) mais nécessite des temps de réaction beaucoup plus long pour la synthèse de la génération 3 (20 jours). Cette séquence de réactions permet d'accéder soit à des dendrimères hydrosolubles grâce à des fonctions hydroxyles terminales, soit à des dendrimères à fonctions acrylates terminales, les deux types de dendrimères pouvant être à leur tour modifiés pour des applications diverses.

Différentes équipes de chercheurs se sont inspirées de la méthode de Sha. En 2009, Didehban *et al.* ont synthétisé un dendrimère de génération 3 avec un rendement total très faible de 6% selon la même séquence avec un cœur d'azobenzène et des groupements périphériques nitroazobenzène présentant des propriétés mésomorphes de cristaux liquides [67]. En 2013, Han *et al.* ont amélioré la méthode de synthèse et ont utilisé le tétraacrylate de pentaérythritol pour le cœur du dendrimère [68]. Les réactifs sont placés en quantité stœchiométrique et l'étape d'acylation est réalisée pendant 24 heures tandis que l'addition de Michael est effectuée à 35 °C pendant 36 heures dans le méthanol. Avec cette méthode, des dendrimères monodisperses jusqu'à la génération 3 sont obtenus sans méthode de purification avec un bon rendement à chaque étape de réaction (74-78% pour la G_1) (Schéma 9).

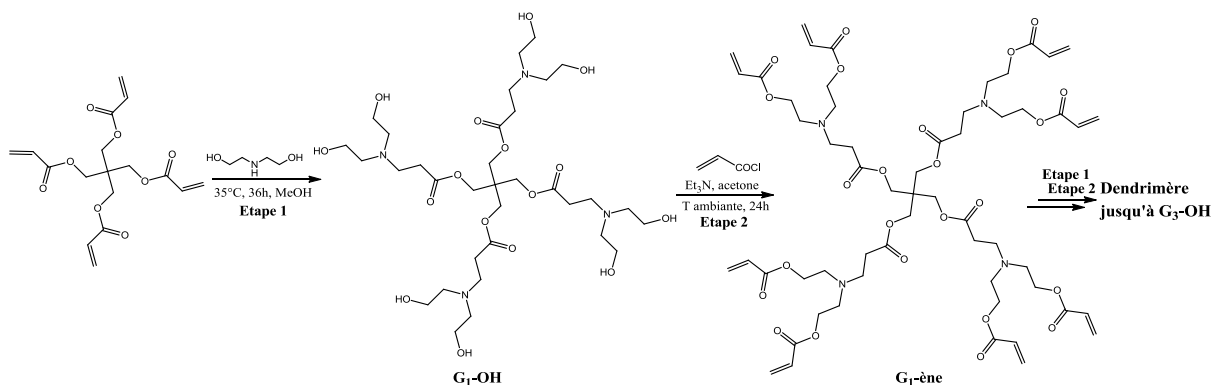


Schéma 9 : Synthèse de dendrimère poly(aminoester) à base de pentaérythritol [68]

Khoee et Hemati développent des dendrimères à cœur de nanoparticules d'oxyde de fer pour des applications biologiques in-vivo puisque la propriété superparamagnétique prévient l'agrégation dans la circulation sanguine. Deux stratégies impliquant la séquence chlorure d'acryloyle/diéthanolamine sont mises en œuvre. La première est la synthèse d'un dendron acide maléique-polycaprolactone-poly(aminoester)-polyéthylène glycol (Schéma 10) qui en présence d'une nanoparticule de magnétite conduira selon une synthèse convergente au dendrimère voulu [69]. La seconde stratégie est une synthèse divergente à partir du cœur nanoparticule Fe_3O_4 . La « première » fonction amine est introduite par réactivité avec le 3-aminopropyl triéthoxysilane avant l'application de la séquence itérative chlorure d'acryloyle/diéthanolamine [70]. Les auteurs démontrent que les dendrimères sont biocompatibles et que l'encapsulation du principe actif et son relargage est pH dépendant, offrant de forte potentialité dans le transport d'anticancéreux.

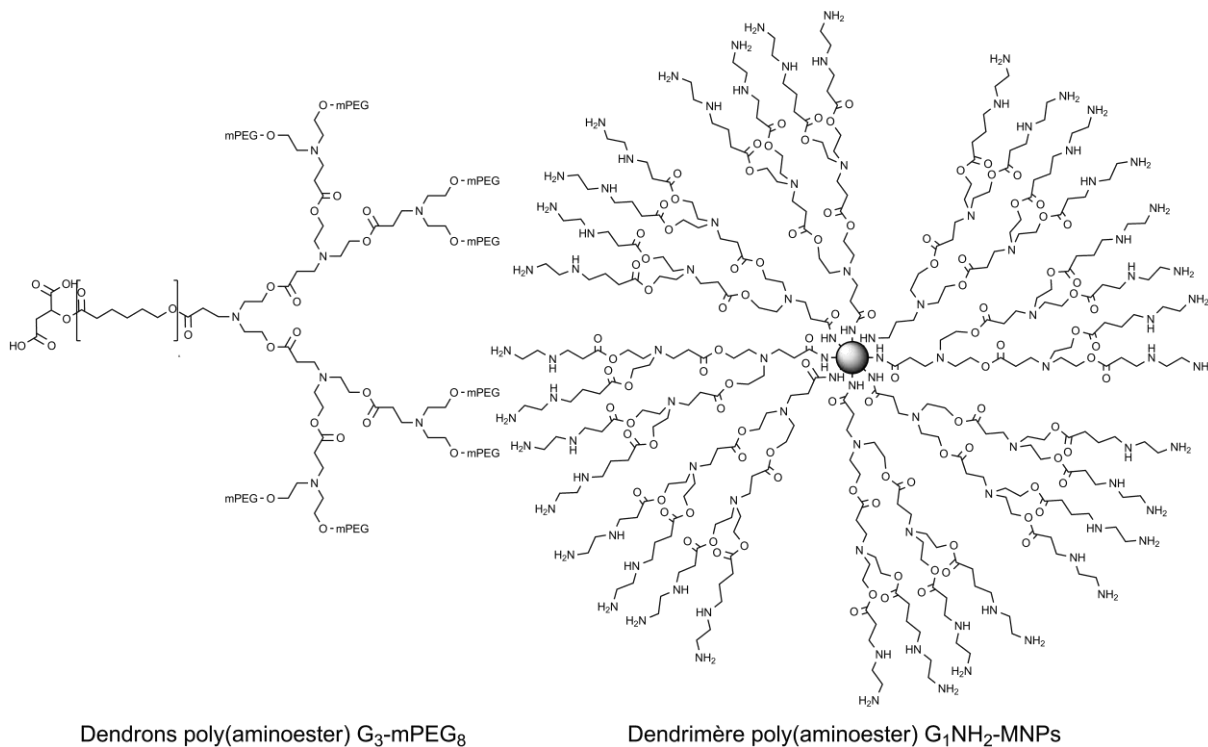


Schéma 10 : Dendron acide maléique-polycaprolactone-poly(aminoester)-polyéthylène glycol [69] et dendrimère poly(aminoester) à base de nanoparticule Fe_3O_4 [70]

En-Tang Kang utilise pour sa part une séquence addition de Michael d'une amine primaire sur 2 équivalents d'acrylate de propargyle suivi d'une réaction *click* alcyne-azide avec de la 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine pour former un 1,2,3-triazole (Schéma 11) [71].

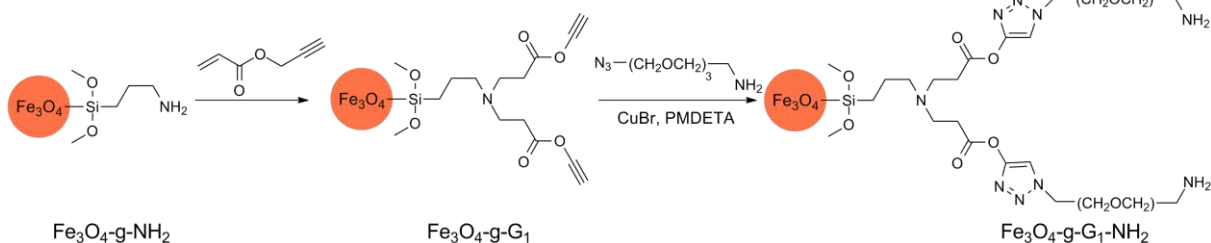


Schéma 11 : Schéma de synthèse de dendrimère poly(aminoester) selon En-Tang Kang [71]

II.1.b. Synthèse par une séquence triacrylate de triméthylolpropane / éthylènediamine (EDA)

Xu *et al.* ont développé de nouvelles structures dendritiques poly(aminoester) à partir d'une nouvelle séquence de réaction utilisant le monomère de type AB₃, le triacrylate de triméthylolpropane, et l'éthylènediamine avec un rendement total de 68 % pour atteindre la génération 2 [72]. L'obtention d'une génération n et n_{+0,5} se distingue par les rapports molaires des réactifs qui doivent être parfaitement maîtrisés pour éviter la polycondensation (Schéma 12). Le dendrimère peut être facilement isolé soit par colonne chromatographique soit par extraction liquide/liquide en raison de la différence de polarité des générations.

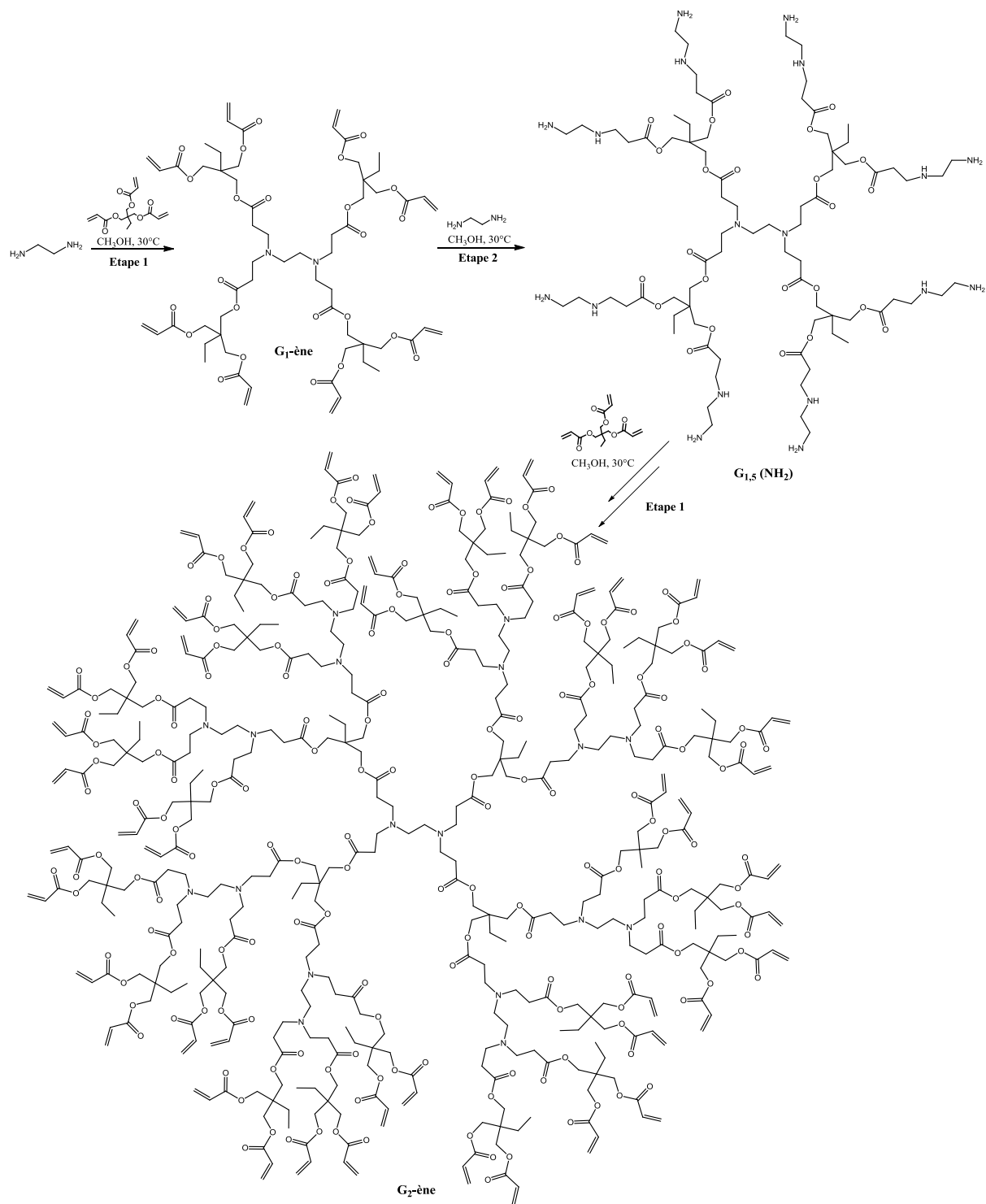


Schéma 12 : Synthèse par méthode divergente de dendrimère poly(aminoester) par Xu et al. [72]

II.2. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure)

La thiol-ène / yne n'utilisent généralement pas de catalyseurs métalliques, contrairement aux réactions azide /alcynes pouvant contaminer le produit final. En outre, l'addition de 2 équivalents de thiols sur un alcyne conduit à un dédoublement des branches [73].

II.2.a. Synthèse par une séquence chlorure d'acryloyle/thioglycérol

Une synthèse des dendrimères poly(estersulfure) s'inspire de la méthode développée par Sha et repose sur la séquence chlorure d'acryloyle /1-thioglycérol [74]. Dans cet exemple, l'application recherchée est le transport de principe actif et le cœur est composé d'une chaîne polyéthylèneglycol. L'étape d'acylation est réalisée avec un excès de chlorure d'acryloyle (3 à 12 équiv.) en présence de triéthylamine tandis que l'addition de Michael est effectuée en large excès de thioglycérol en phase aqueuse en présence de bicarbonate de sodium (Schéma 13). Un dendrimère poly(estersulfure) de génération 3 est facilement isolé par précipitation dans l'éther anhydre (les rendements allant de 58 à 90% pour chaque étape).

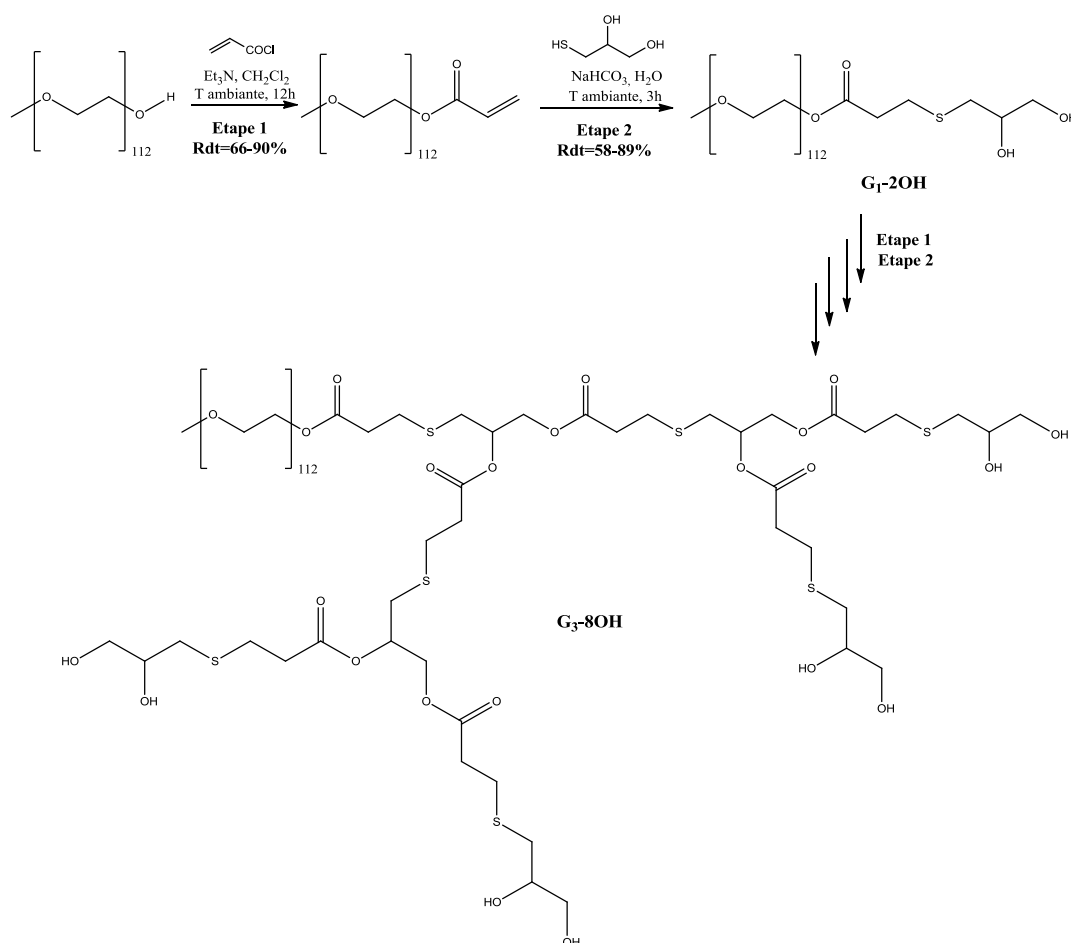


Schéma 13 : Synthèse de dendrimère PEG-block-poly(estersulfure) [74]

11.2.b. Synthèse par une séquence acrylate de but-3-yne/ cystéamine

Shen *et al.* ont réalisé la synthèse de dendrimère poly(estersulfure) selon une séquence acrylate de but-3-yne/ cystéamine. La réaction click thiol-yne se fait en présence d'un photoinitiateur, le 2,2'-diméthoxy-2-phénylacétophénone (DMPA) dans le méthanol sous irradiation UV (Schéma 14) [75]. Chaque séquence conduit à multiplier le nombre de fonction amine par 4. Afin de modifier les fonctions périphériques, les auteurs proposent en dernière étape de remplacer la cystéamine par le thioglycérol ou l'acide 3-mercaptopropanoïque. Avec cette méthode, le dendrimère est facilement isolé par précipitation ou extraction et la réaction n'utilise pas de grand excès de réactifs.

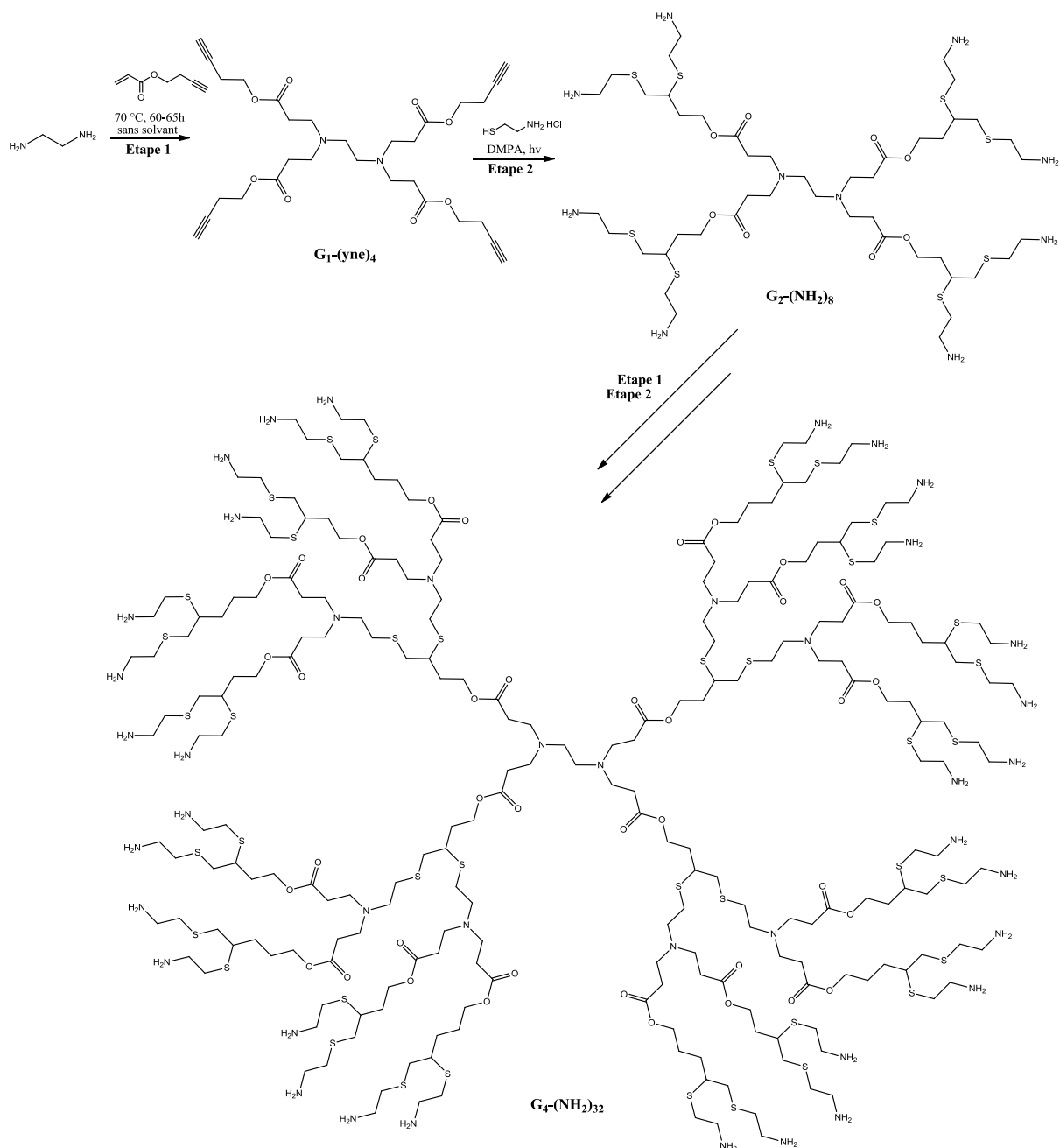


Schéma 14 : Synthèse de dendrimère par une séquence acrylate de but-3-yne/cystéamine [75]

II.2.c. Synthèse par une séquence MAEA/cystéamine, IEMA/thioglycérol et ACPA/thioglycérol

Ma *et al.* ont également travaillé sur d'autres stratégies de synthèse de dendrimère polyester selon le concept de la chimie click [76] afin d'obtenir de nouvelles structures dendritiques. Ils ont développé une nouvelle séquence qui repose sur l'acrylate de 2-[(méthacryloyl)oxy]éthyle (MAEA) difonctionnel et la cystéamine (Schéma 15) pour des applications *in vivo* : dendrimères dégradables vectorisant un gène [76a] et complexes Dendrimère-G₀ pour agent de contraste en IRM [76b].

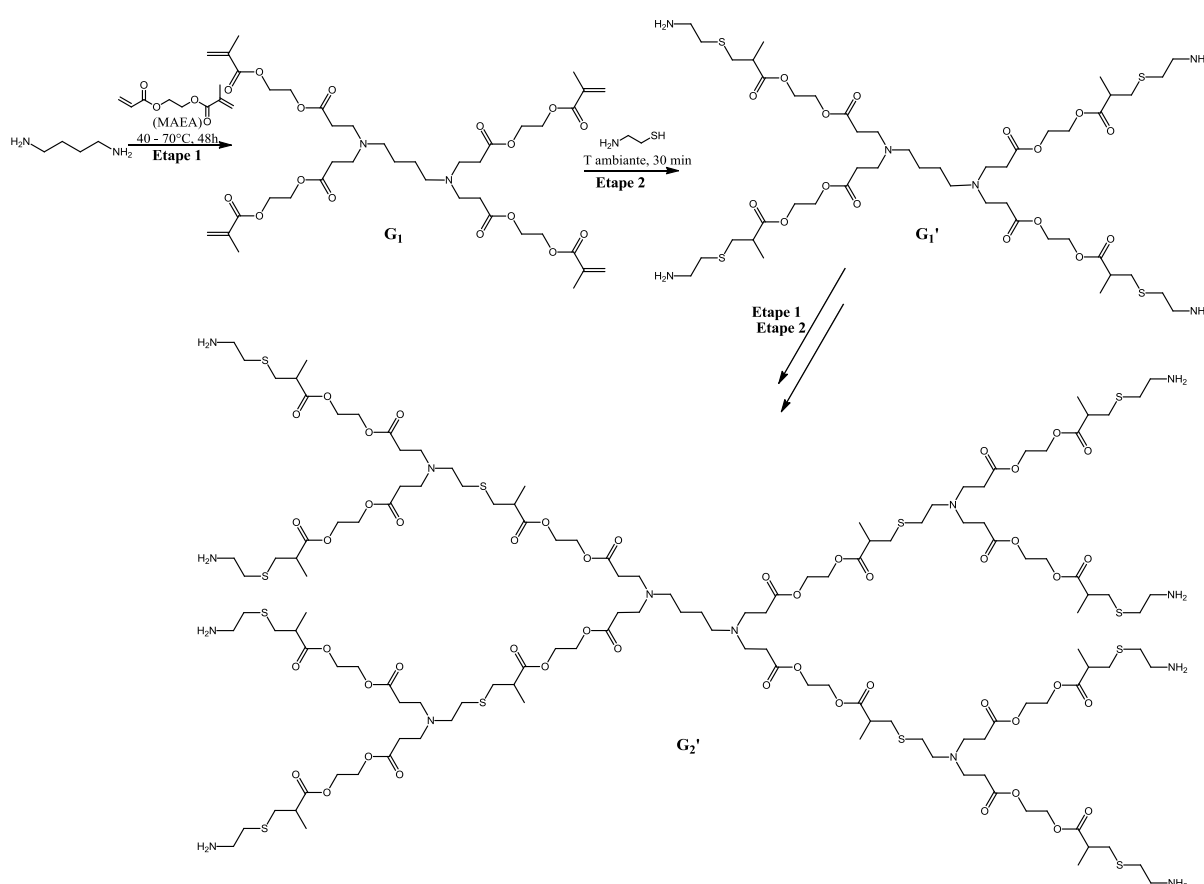


Schéma 15 : Synthèse de polyester par une séquence MAEA/cystéamine [76a]

La première étape consiste en une addition de Michael de la 1,4-butanediamine sur la fonction acrylate du MAEA à température ambiante. Dans la seconde étape, l'addition nucléophile de la fonction thiol de la cystéamine est réalisée sur le méthacrylate sans catalyseur. Cette suite réactionnelle est permise du fait de la différence de réactivité des fonctions acrylates et méthacrylates : l'amine réagit sélectivement sur la fonction acrylate du MAEA. Cette séquence ne nécessite aucune méthode de purification, le dendrimère étant facilement isolé par lavage. Des dendrimères de générations 3 et 4 sont synthétisés avec un haut rendement pour chaque étape (>90%).

A notre connaissance, cette équipe est la seule à avoir réalisé la synthèse de dendrimères à cœur de glycérol. La synthèse est réalisée selon la séquence méthacrylate de 2-isocynoéthyle / 1-thioglycérol introduisant des fonctions carbamates (Schéma 16). Le cœur est alors formé par alcoolysé entre le glycérol et la fonction isocyanate du méthacrylate de 2-isocynoéthyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Une addition nucléophile est ensuite réalisée avec le 1-thioglycérol en présence de triéthylamine dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Aucun catalyseur n'est requis pour activer la réaction qui est effectuée à température ambiante. Le dendrimère est facilement isolé par réprécipitation dans un solvant apolaire avec un haut rendement supérieur à 90 % pour chaque étape. Les auteurs ont ainsi pu obtenir les générations G_4 présentant 24 termini soit OH soit méthacrylate.

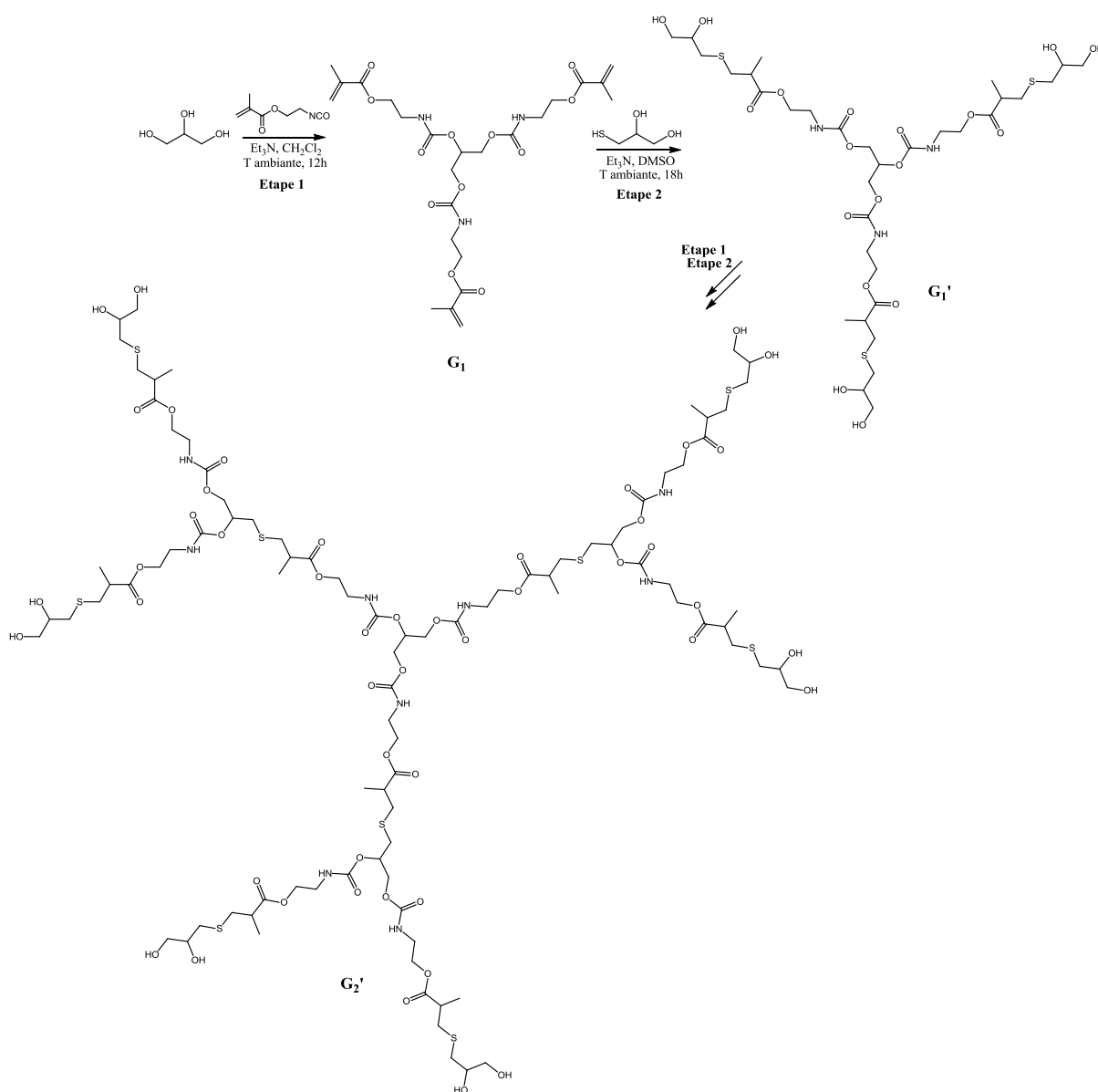


Schéma 16 : Synthèse de dendrimère polyester à base de glycérol [76]

Shen *et al.* ont également développé une autre méthode de synthèse à partir de l'acide 2,2-bis(acryloyloxyméthyl)propionique (ACPA) et du thioglycérol selon une méthode divergente sur un cœur de tétraacrylate de pentaérythritol [77]. L'addition nucléophile du thioglycérol est réalisée en présence de triéthylamine en quantité catalytique dans le DMSO durant une durée très courte (30 min) et l'estérification de l'ACPA est catalysée par DIC/DMAP dans le dichlorométhane. Le dendrimère est récupéré par filtration avec des rendements supérieurs à 90 % pour chaque étape. Chaque séquence conduit à multiplier le nombre de fonctions terminales par 4 pour atteindre un dendrimère G₅-OH₁₂₈ thermosensible en solution aqueuse. Par cette méthode, les dendrimères sont synthétisés sans utiliser d'étape de protection/déprotection, ce qui est un avantage comparé à la méthode utilisant l'acide 2,2-bis(hydroxyméthyl)propanoïque [78].

II.3. Synthèse de dendrimères poly(étheramide)

La synthèse de dendrimère poly(étheramide) est assez peu étudiée dans la littérature. La principale méthode (utilisant l'acrylonitrile) a été développée par Newkome à partir du pentaérythritol et de tri(hydroxyméthyl)aminométhane selon la suite de réaction illustrée dans le schéma 17 [79]. Les auteurs parviennent à obtenir spécifiquement l'addition des fonctions alcools plutôt que la fonction amine sur l'acrylonitrile dans le p-dioxane (KOH, 25°C, 24h). Un dendrimère poly(étheramide) composé de 12 fonctions terminales est synthétisé avec un haut rendement pour chaque étape de réaction. Les auteurs sont parvenus à la génération G₄-(COOEt)₃₂₄.

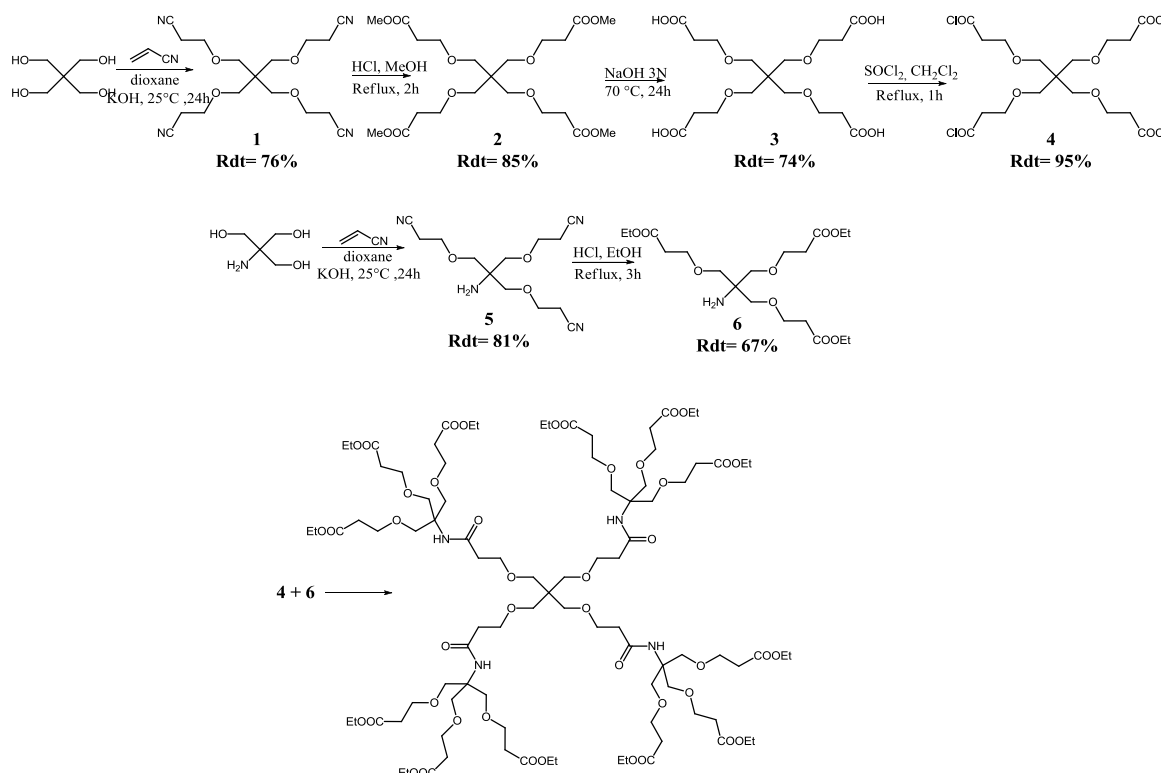


Schéma 17 : Synthèse de dendrimère poly(étheramide) par Newkome [79]

II.4. Synthèse de dendrimères poly(amidoamine) (PAMAM)

Les dendrimères les plus connus sont les poly(amidoamine) (PAMAM). La première description de ces molécules dendritiques a été réalisée en 1985 et développée par Tomalia [28, 80]. Aujourd'hui ces dendrimères PAMAM sont commercialisés par le leader mondial Dendritech® jusqu'à la génération G_{10} -NH₂ et des générations inférieures pour les dérivés -CONHCH₂CH₂OH, -COONa, -C₁₂, -NHCOCH₂CH₂COOH [81]. Les applications avérées sont nombreuses : encre d'impression, diagnostiques et transfection de gènes *in vitro*, délivrance contrôlée de principes actifs...

II.4.a. Synthèse par une séquence acrylate de méthyle/EDA

A partir d'un cœur (NH₃ pour Tomalia), la synthèse des différentes générations est effectuée par la répétition de la séquence : double addition de Michael d'une amine primaire sur l'acrylate de méthyle, suivie de l'amidation des fonctions esters avec l'éthylènediamine (EDA). Cette méthode utilise un excès d'acrylate de méthyle et le produit obtenu est généralement purifié par colonne chromatographique afin d'éliminer les produits secondaires. Par ailleurs, un large excès d'éthylènediamine combiné à un temps de réaction très long (5 à 7 jours) est nécessaire pour la deuxième étape afin de fonctionnaliser toutes les fonctions terminales. Les défauts structurels provenant de réactions parasites, telles que des réactions intramoléculaires, des cyclisations (formation de lactame) ou des réactions de rétro-Michael, ont été étudiées par électrophorèse capillaire et par spectrométrie de masse MALDI/ TOF [82].

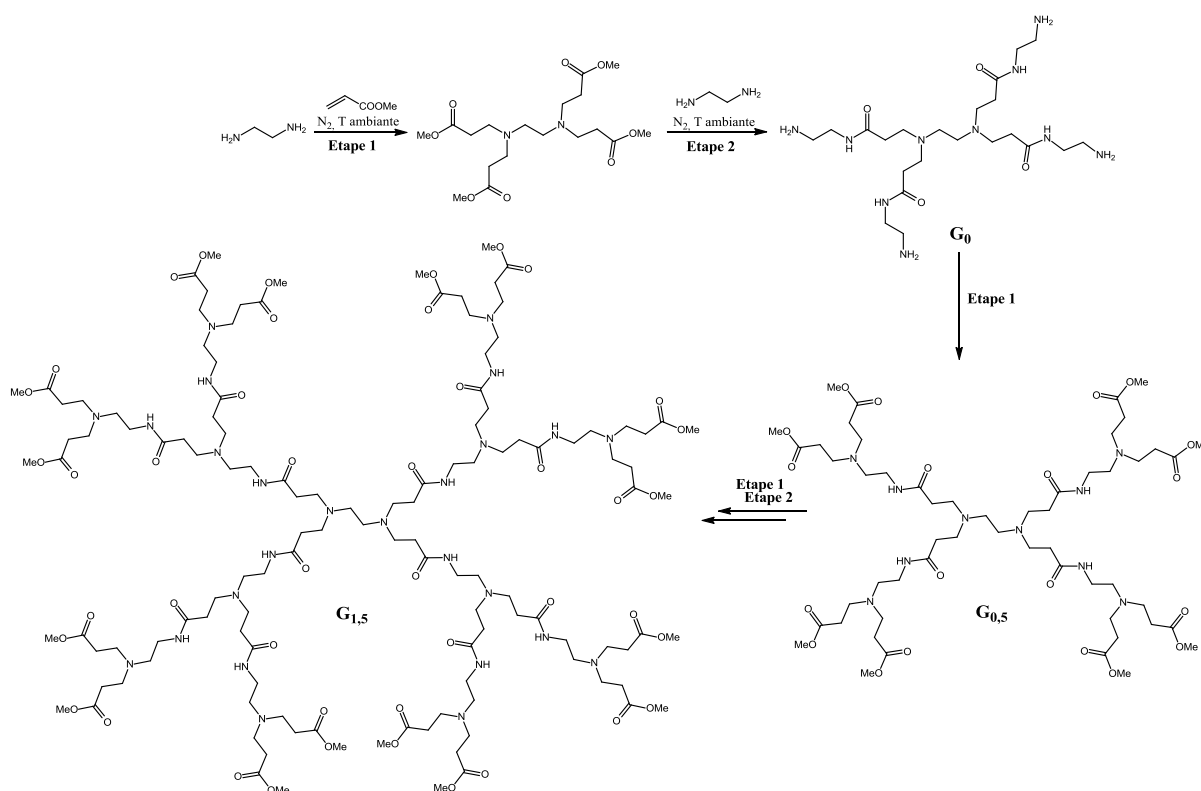


Schéma 18 : Synthèse de dendrimère PAMAM selon Tomalia [22]

De nombreuses publications se reposent sur cette stratégie de synthèse. Par exemple, Peterson *et al.* reprennent la méthode de Tomalia et synthétisent les 5 premières générations de dendrimère PAMAM avec un cœur d'éthylènediamine [82] (Schéma 18).

Ertürk *et al.* adaptent la méthode mis au point par Tomalia, pour la synthèse de dendrimère PAMAM avec un cœur de polymère de type polyétheramine, afin d'obtenir une macromolécule soluble dans l'eau avec des propriétés antibactériennes [83]. Dans cette méthode de synthèse, une activation par micro-ondes est utilisée pour l'étape d'amidation avec l'éthylènediamine, afin de réduire considérablement le temps de réaction et des rendements supérieurs à 90% sont obtenus pour cette étape (Schéma 19).

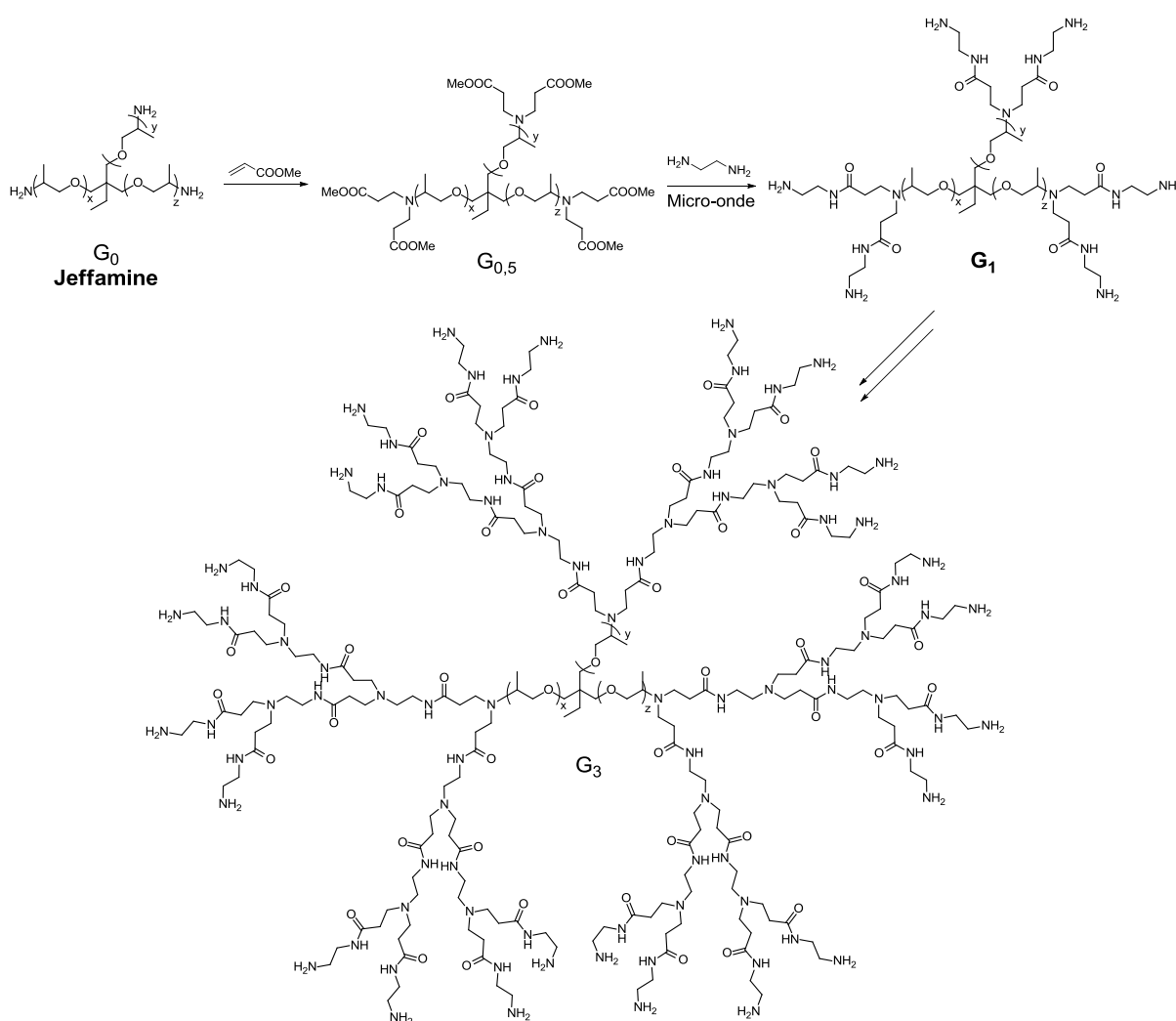


Schéma 19 : Synthèse de dendrimère PAMAM selon Ertürk [83]

En 2006, une nouvelle voie de synthèse des dendrimères PAMAM a été proposée par synthèse convergente [84]. Les dendrons sont d'abord construits à partir de 3-azidopropylamine, en utilisant la même séquence de réaction, acrylate de méthyle/éthylènediamine. Ensuite, les dendrons sont couplés par cycloaddition 1,3-dipolaire au cœur du dendrimère, le 2,6-bis-prop-2-ynyloxynaphthalène, afin d'obtenir le dendrimère (Schéma 20). Cette réaction click azide/alcyne s'effectue en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium avec des rendements entre 84 % et 95 % après purification. Cependant, la synthèse du dendron ne diffère pas des autres méthodes de synthèse convergente et le dendrimère est purifié par colonne chromatographique après chaque étape.

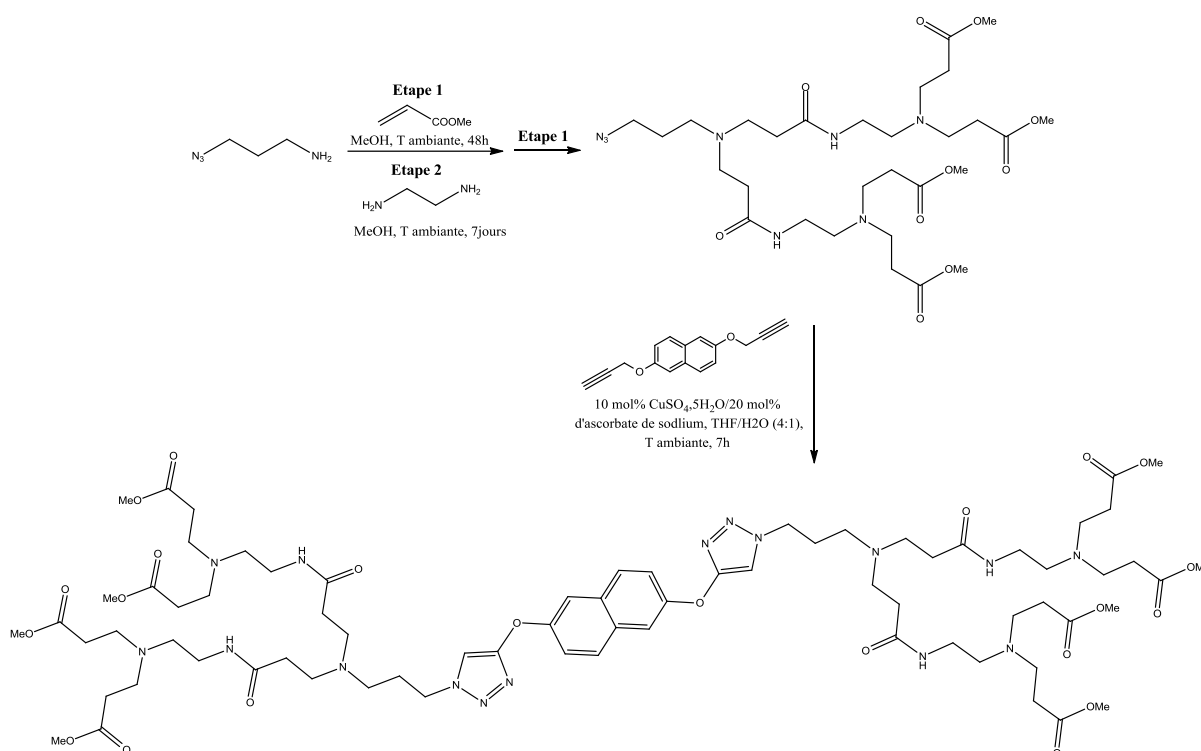


Schéma 20 : Synthèse de dendrimère PAMAM par voie convergente [84]

Wang *et al.* réalisent en 2009 une méthode de synthèse divergente des dendrimères PAMAM à faible cytotoxicité en prenant un cœur hyperbranché pour assurer le transport efficace de gènes [85]. La préparation du cœur du dendrimère s'inspire de la méthode mise au point par Newkome [79] et nécessite de nombreuses étapes (Schéma 21) pour introduire 12 fonctions terminales sur le pentaérythritol. La construction de la périphérie du dendrimère est réalisée selon la séquence décrite par Tomalia, acrylate de méthyle / éthylènediamine, pour obtenir des dendrimères très ramifiés de générations élevées avec un haut poids moléculaire.

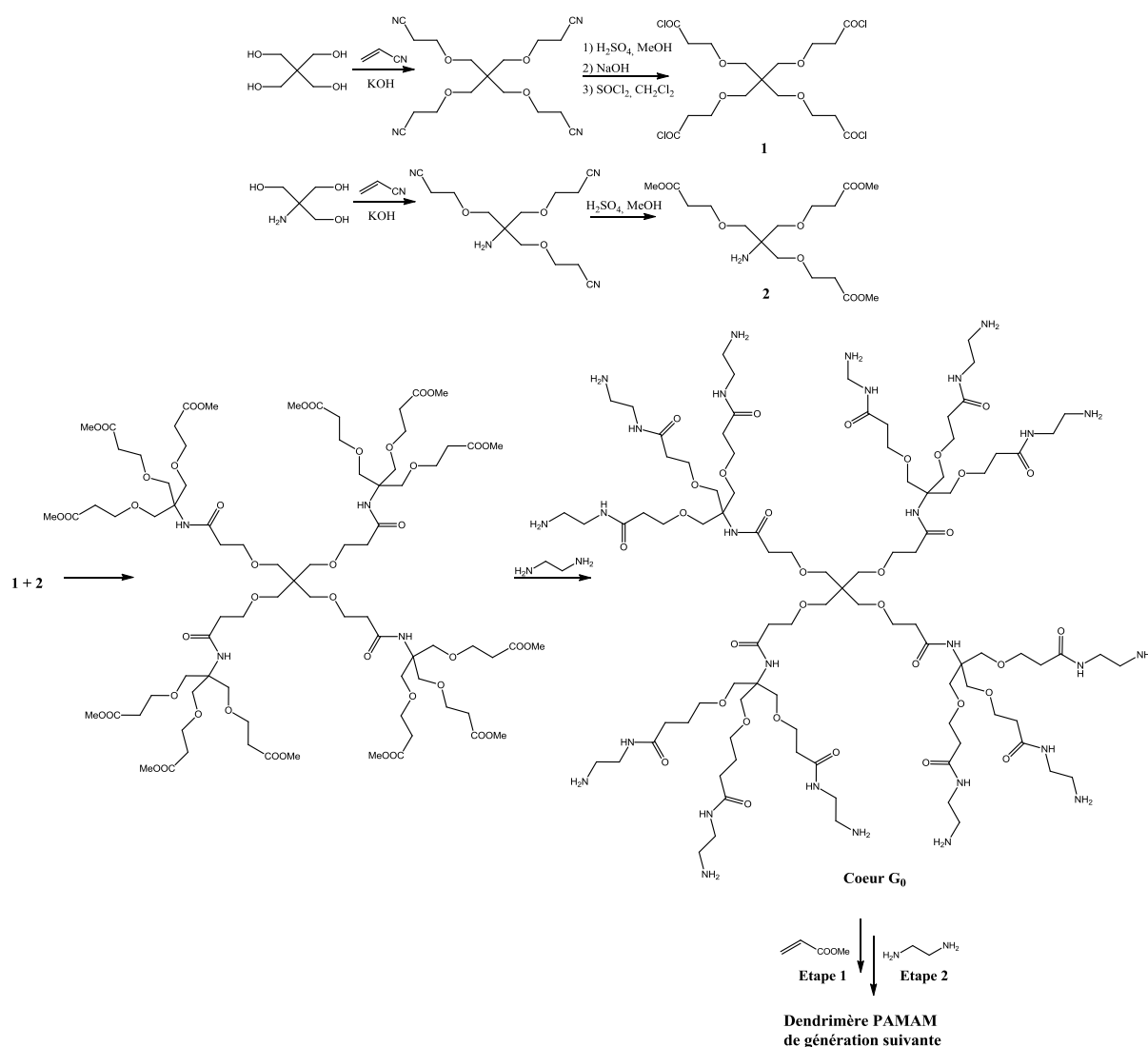


Schéma 21 : Synthèse de dendrimère PAMAM avec une base dérivée du pentaérythritol [85]

11.4.b. Synthèse selon une méthode convergente acrylate de benzyle/hydrolyse et amidation

Plus récemment, Peterson *et al.* ont développé en 2015 une nouvelle méthode par synthèse convergente de dendrimères poly(amidoamine) chiraux [86]. Les dendrons sont préparés dans un premier temps à partir de (2R)-1,2-diaminopropane et d'acrylate de benzyle puis sont ensuite greffés sur un cœur chiral pour former le dendrimère (Schéma 22). Les dendrons et dendrimères de différentes générations sont obtenus avec de bon rendement (75-90%) mais doivent être purifiés par colonne chromatographique après chaque étape. Cependant, les dendrimères de générations élevées deviennent instables à cause des réactions de rétro-addition de Michael dues à la structure compacte de la molécule.

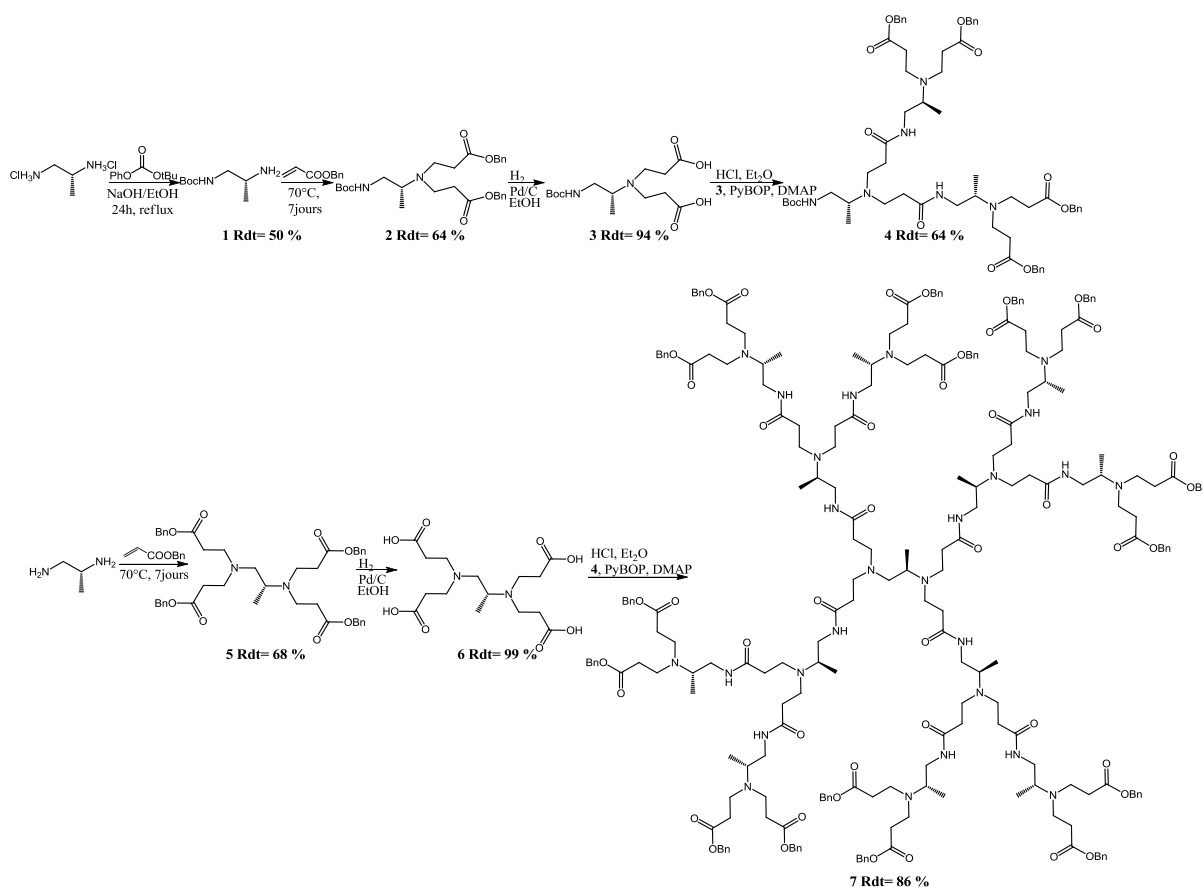


Schéma 22 : Synthèse convergente de dendrimère PAMAM [86]

II.5. Synthèse de dendrimères poly(propylèneimine) (PPI) par une séquence acrylonitrile/réduction nitrile

C'est en 1978 que Vögtle *et al.* [58] ont synthétisé le tout premier dendrimère poly(propylèneimine) (PPI) par une méthode divergente. La séquence itérative (Schéma 23) est une double addition de Michael d'une amine primaire sur l'acrylonitrile, suivie de la réduction catalytique des fonctions nitriles en amines. Cette séquence a été également utilisée pour modifier des Jeffamine® [87]. Les dendrimères poly(propylèneimine), composés uniquement de fonctions amines primaires et tertiaires, conduisent aisément à des complexes et sont des électrolytes sous leur forme protonée. Leur modification en surface par des acides gras par exemple, permet de nouvelles applications : extraction en milieu apolaire, hôte pour colorants anioniques, tensioactif de type gémini... [88].

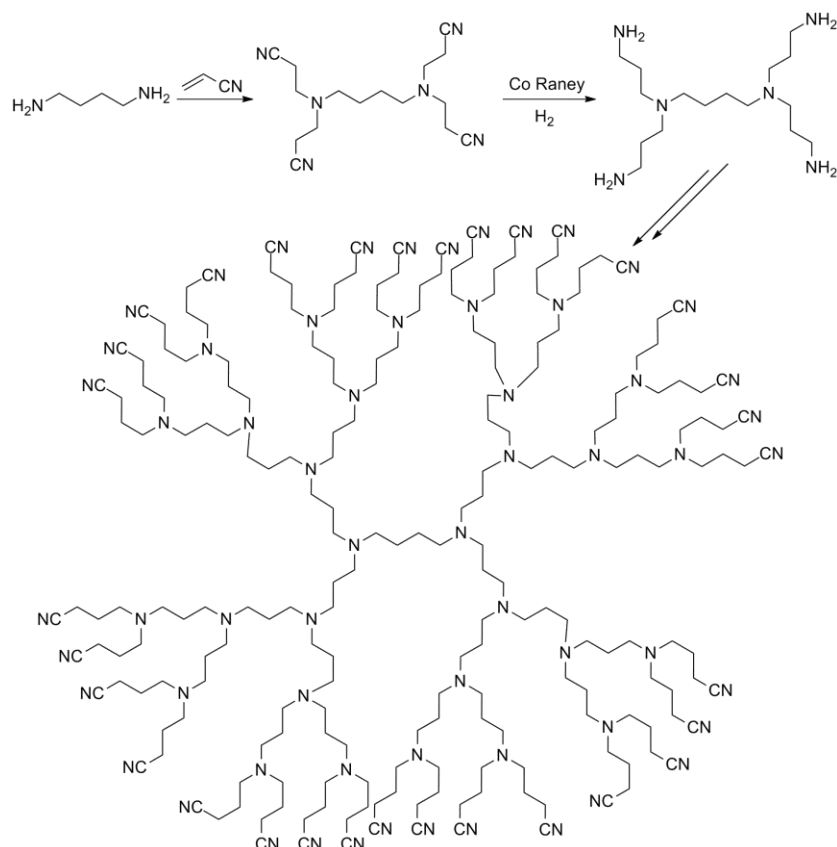


Schéma 23 : Synthèse de poly(propylèneimine) à base de 1,4-diaminobutane [58]

II.6. Synthèse de poly(propyléthérimine) (PETIM) par une séquence acrylonitrile/réduction nitrile/acrylate de *t*-butyle/réduction ester

Il existe très peu de publications sur la synthèse de dendrimères faisant intervenir l'addition de Michael d'alcool sur des composés acryliques. En 2003, Krishna et Jayaraman proposent une synthèse divergente de dendrimère poly(propyléthérimine) selon une séquence en 4 étapes : 2 additions de Michael alternées avec 2 réactions de réduction [89]. La première étape est l'addition nucléophile d'un alcool sur l'acrylonitrile en présence d'une solution de NaOH_{aq} à 40 %. Dans la seconde étape, les fonctions nitriles sont réduites en fonctions amines primaires par réduction catalytique (Co-Raney, 40 atm H₂). Les fonctions amines ainsi obtenues réagissent sur l'acrylate de *t*-butyle dans le méthanol et dans la dernière étape, les fonctions esters *t*-butylique sont réduites par LiAlH₄ (Schéma 24). Les rendements obtenus pour chaque étape de réaction sont supérieurs à 90% pour un rendement total de 54% pour la génération 3. Cependant, le produit doit être purifié par colonne chromatographique après chaque étape d'addition de Michael.

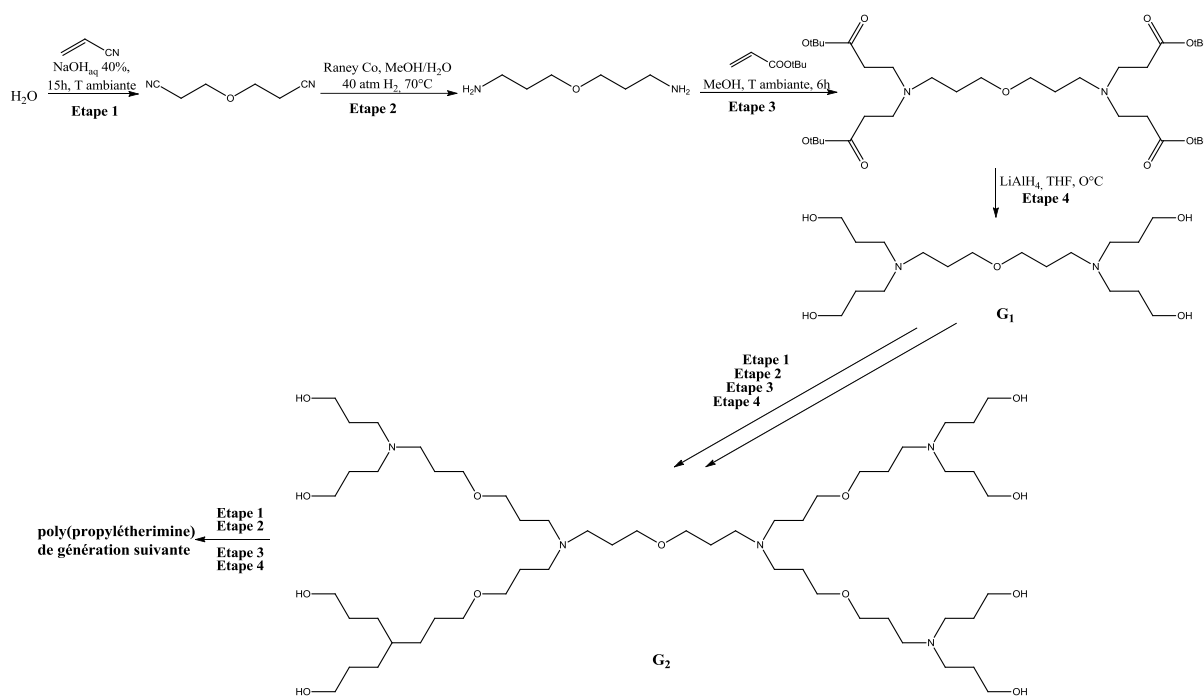


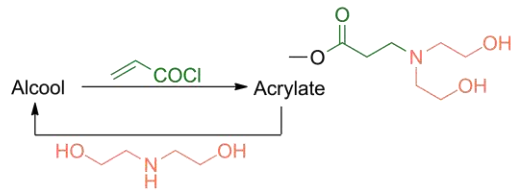
Schéma 24 : Synthèse de dendrimère poly(propyléthérimine) [89]

Les études cytotoxiques des PETIM ainsi obtenus révèlent que ces dendrimères sont non toxiques *in vitro* [89]. Jayaraman a continué ces travaux pour synthétiser les dendrimères poly(propyléthérimine) de générations plus importantes jusqu'à la génération 6 et les caractériser suivant la même séquence de réaction que précédemment [90]. Il obtient les dendrimères de génération 3 à 6 avec des rendements supérieurs à 90% pour chaque étape de réaction.

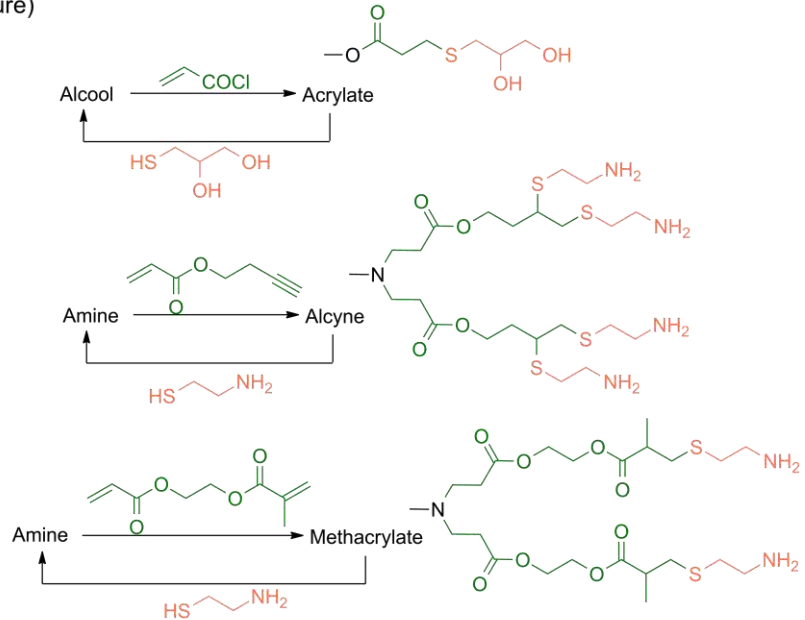
II.7. Conclusion et voies de synthèse envisagées à partir du glycérol

Cette étude bibliographique met en évidence la large utilisation des dérivés acryliques pour la synthèse de dendrimères. Deux types de réaction sont identifiés : la première voie consiste en une réaction d'acylation au chlorure d'acryloyle et la seconde met en œuvre une addition nucléophile d'hétéroatome sur la fonction (méth)acrylique, le dédoublement des branches ayant généralement lieu lors de cette voie. Le schéma 25 résume la structure des dendrimères et les séquences itératives mises en jeu pour étendre leur architecture.

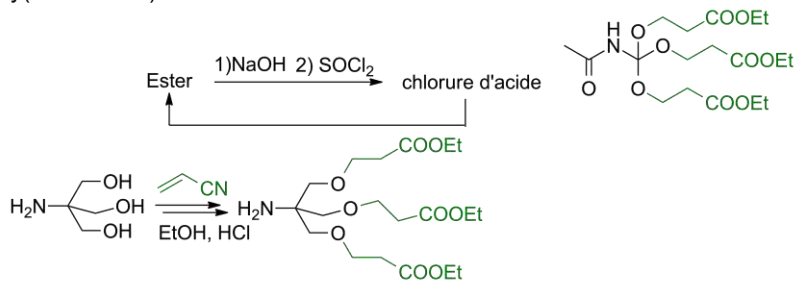
Poly(aminoester)



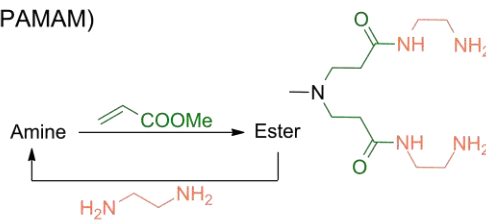
Poly(estersulfure)



Poly(étheramide)



Poly(amidoamine) (PAMAM)



Poly(propylèneimine) (PPI)



Poly(étherimine) (PETIM)

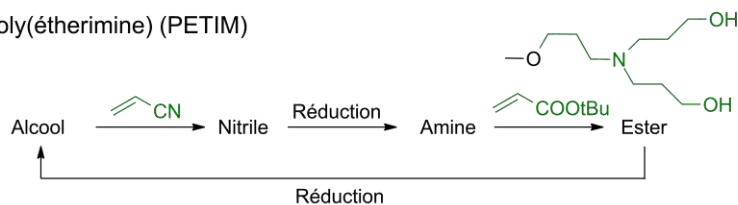


Schéma 25 : Synthèse de dendrimères utilisant des dérivés acryliques

L'addition nucléophile de thiols et d'amines sur les dérivés acryliques est considérablement employée en comparaison avec l'addition d'alcools. Il ressort également que les auteurs ont généralement recours à l'acylation avec le chlorure d'acryloyle pour la synthèse de dendrimère polyester même si le rendement pour cette réaction diminue rapidement lorsqu'on effectue la synthèse des dendrimères de génération élevée.

Notons aussi que nous n'avons remarqué qu'une seule publication sur les dendrimères à cœur de glycérol faisant intervenir des composés acryliques ; pour autant, l'addition du glycérol s'effectue sur la fonction isocyanate de chaîne estérifiante du composé acrylique et non sur la fonction acrylique.

Nos travaux, à partir d'un cœur glycérol, porteront à la fois sur la réaction d'acylation avec le chlorure d'acryloyle et l'addition du glycérol sur les composés acryliques, tout en privilégiant cette seconde voie. La suite de ce chapitre bibliographique est consacrée aux travaux relatifs à l'addition de Michael d'alcools sur les dérivés acryliques.

III. Addition de Michael d'alcools sur des composés acryliques

La synthèse d'éthers de glycérol à partir du glycérol, notamment en vue d'obtenir des dérivés aprotiques (solvants, additifs) ou des monoéthers de glycérol aux propriétés tensioactives, s'effectue en mettant en œuvre des procédés catalytiques en phase homogène et hétérogène. La thèse de Marc Sutter de l'université de Lyon propose un état de l'art sur le sujet [91].

Pour autant, l'addition nucléophile du glycérol sur des dérivés acryliques est pratiquement absente de la littérature. Aussi, nous avons envisagé d'étudier l'addition de glycérol sur ces dérivés.

Au cours de cette partie, volontairement nous traiterons spécifiquement des réactions d'addition nucléophile d'alcools sur des dérivés acryliques et n'examinerons pas les additions d'alcools sur les énonés conjugués ou les esters ou nitriles α,β -insaturés et substitués en ces positions.

III.1. Addition de monoalcools

L'addition de Michael reste une méthode très employée pour former des liaisons C-C et hétéroatome-C, y compris en synthèse asymétrique [92]. Cependant, l'addition oxa-Michael (addition nucléophile d'alcool) sur des composés conjugués est moins utilisée en raison de la faible nucléophilie des alcools [93] et peu d'exemples d'addition d'alcools sur des composés acryliques, et plus encore de polyols, sont reportés dans la littérature. Pour effectuer l'addition oxa-Michael, il est nécessaire d'utiliser un catalyseur pour activer la réaction.

III.1.a. Les bases inorganiques

Dès la fin du 19^{ème} siècle, Purdie *et al.* décrivent pour la première fois l'addition nucléophile du méthanol sur l'acrylate de méthyle et de l'éthanol sur l'acrylate d'éthyle en présence de sodium en quantité catalytique [94]. En 1943, lors de ses travaux sur l'addition de Michael du cyanure de benzyle avec des composés conjugués insaturés, Koelch observe que les composés acryliques (notamment l'acrylonitrile et l'acrylate de méthyle) forment des produits d'addition très rapidement avec les solvants alcooliques (méthanol et éthanol) en présence de méthylate de sodium avec des rendements allant de 70 à 89% [95].

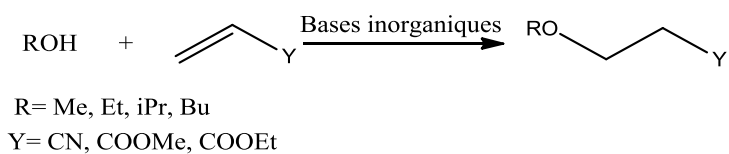


Schéma 26 : Schéma général d'addition nucléophile en présence de bases inorganiques

Macgregor *et al.* étudient, dès 1945, l'addition d'alcool aliphatique sur l'acrylonitrile en présence de catalyseurs alcalins (solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, d'hydroxyde de potassium

et de sodium métal) pour préparer des composés alkoxypropionitrile. Les réactifs sont placés en quantité équimolaire et la réaction est effectuée sans solvant pour des rendements variant de 50 à 90 % en fonction de la longueur de la chaîne aliphatique de l'alcool employé [96]. Utermohlen continue les travaux en étudiant l'addition nucléophile d'alcool primaire, secondaire et tertiaire avec l'acrylonitrile en présence d'un nouveau catalyseur, le Triton B (hydroxyde de benzyltriméthylammonium) ou de méthanolate de sodium [97]. La réaction est effectuée en quantité équimolaire sans solvant. Les alcools primaires réagissent rapidement pour donner des rendements élevés (77-89%). La conversion est plus faible avec les alcools secondaires tandis que le *t*-butanol est inerte. L'auteur évoque un état d'équilibre pour la réaction. La cyanoéthylation d'alcools terpéniques avec le Triton B conduit à des rendements moyens et plus faibles avec les alcools II et III [98].

La catalyse au méthylate de sodium conduit à la formation des dérivés 2-cyanoéthoxy de chaînes PEG [99a] en présence de FeSO₄ 1% qui permet d'éviter la formation d'oligomères du polyacrylonitrile en milieu basique [99b]. Le *t*-BuOK permet la cyanoéthylation sélective d'un alcool I par rapport à un alcool II d'un dérivé estradiol [100].

En 1946, Rehberg *et al.* reprennent les travaux de Purdie et étudient la réactivité d'alcools primaires, secondaires et tertiaires sur différents acrylates [101]. Quatre types de catalyseurs sont testés : les alcoolates de sodium, les alcoolates d'aluminium, une solution d'hydroxyde de sodium concentrée et l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium (Triton B) mais seuls les alcoolates de sodium donnent les produits d'addition attendus. Comme pour l'addition sur l'acrylonitrile, les alcools I sont plus efficaces que les alcools II et le *t*-BuOH est inerte. Pour autant, l'addition d'alcool allylique conduit à la polymérisation. Par ailleurs, en excès d'alcool, la réaction conduit à la fois à l'addition nucléophile et à la transestérification de l'acrylate.

Simonot et Rousseau s'appuient sur les travaux précédents pour la synthèse d'acide (alkényloxy)propanoïque [102]. L'addition d'alcools allyliques est effectuée sur l'acrylonitrile et l'acrylate de *t*-butyle sans solvant en présence de Triton B avec des rendements compris entre 45% et 95% (Schéma 27). La réaction avec l'acrylate de méthyle ne conduit qu'à 20% du produit d'addition souhaité dans un mélange d'autres produits de transestérification. Des réactions de transestérification sont aussi observées lors de l'addition de dérivés d'alcool 2-bromobenzyle sur l'acrylate de méthyle et d'éthyle. En revanche, cette réaction est nettement limitée avec acrylate de *t*-butyle [103].

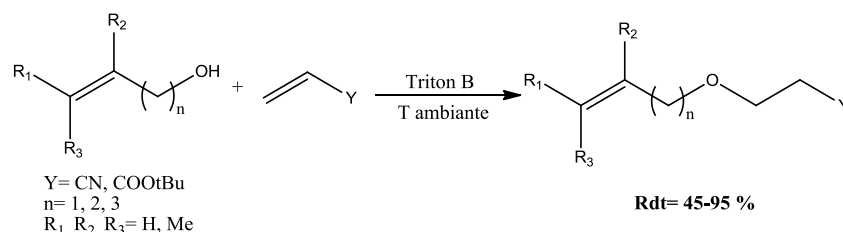


Schéma 27 : Addition nucléophile d'alcools allyliques en présence de Triton B [102]

Guo *et al.* ont étudié la possibilité de catalyser la réaction d'addition oxa-Michael sur des énones conjuguées et notamment des composés acryliques avec des bases faibles, notamment le carbonate de sodium en phase aqueuse [104]. La réaction, réalisée avec le méthanol et l'éthanol en excès sur l'acrylonitrile et l'acrylate d'éthyle à température ambiante, conduit aux produits d'addition avec des rendements allant de 85 à 90 %.

En 2013, Wang *et al.* ajoutent au carbonate de césium, du chlorure de cuivre (II) à 10 mol% pour catalyser la réaction entre des alcools primaires et des dérivés acryliques au reflux du dichlorométhane, principalement des acrylamides [105]. Dans le cas de l'acrylamide et de l'acrylate de butyle, l'addition d'éthanol s'effectue respectivement avec des rendements de 94% et 85%. Les auteurs suggèrent le mécanisme suivant (Schéma 28) où intervient un complexe alkoxycuivre(II).

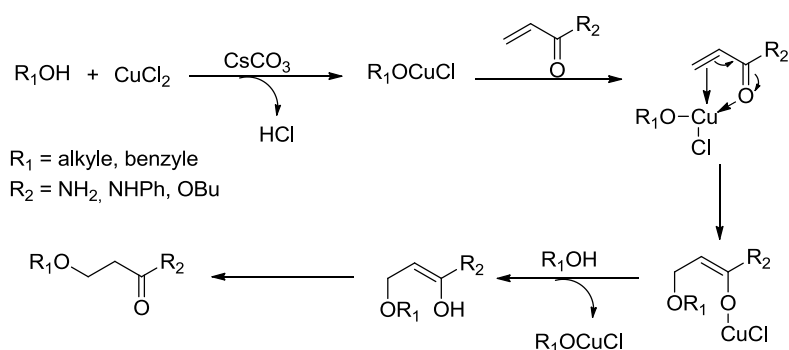


Schéma 28 : Mécanisme par Wang *et al.* pour l'addition nucléophile d'alcool catalysée par du chlorure de cuivre [105]

En 1998, une étude a été réalisée sur l'activité catalytique de plusieurs catalyseurs basiques solides à 50°C tels que les oxydes (MgO , CaO , SrO , BaO , La_2O_3 , ZrO_2 , ZnO), des hydroxydes ($Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$, $Ba(OH)_2$, KOH -Alumine), des carbonates ($MgCO_3$, $CaCO_3$, $SrCO_3$, $BaCO_3$) pour la réaction de cyanoéthylation d'alcools placés en excès (4 équiv.) [106]. Avec $Mg(OH)_2$ et $Ca(OH)_2$, la réactivité des alcools décroît selon l'ordre suivant : méthanol > éthanol > iso-propanol alors que cela est l'inverse avec La_2O_3 , KOH /alumine et KF /alumine comme catalyseurs. De hauts taux de conversion (>80% en 2h) sont ainsi obtenus et les auteurs suggèrent le schéma réactionnel ci-dessous (Schéma 29) où l'alcool subit une déprotonation. Par contre, l'addition du *t*-BuOH est inférieure à 7% et les carbonates sont inactifs pour la réaction de cyanoéthylation. Il est également montré que la présence de CO_2 ou d'eau (considérés comme poison pour les catalyseurs basiques solides) n'a pratiquement pas d'incidence sur la conversion.

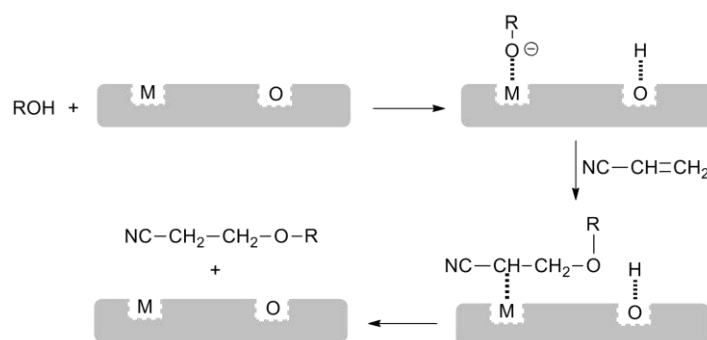


Schéma 29 : Mécanisme réactionnel pour la cyanoéthylation d'alcool en présence de catalyseurs basiques solides [106]

En 2007, Prabhakar *et al.* expérimentent un nouveau catalyseur, le nitrate de Lanthane (III) hexahydraté à 5 mol% [107]. L'addition de plusieurs thiols et alcools est réalisée sans solvant sur des énonés conjugués. Dans le cas particulier de l'acrylate de méthyle, la conversion à 5 heures est supérieure à 95% pour le phénol et l'alcool benzylique. En revanche, aucune réaction n'est observée avec des alcools primaires aliphatiques.

Yang *et al.* montrent que KF/alumine (10 mol%) est un bon catalyseur pour les additions de Michael (aza, oxa) sur des dérivés acryliques (acrylonitrile, acrylates, méthacrylates et acrylamide) [108]. L'addition d'éthanol sur l'acrylate d'éthyle dans l'acétonitrile (18h, température ambiante) est effectuée avec un rendement de 90%.

Le stannate de sodium calciné permet d'obtenir les meilleurs résultats pour l'addition d'alcools primaires, secondaires et tertiaires sur l'acrylonitrile et l'acrylate de méthyle [109]. A 3 mol% à température ambiante pendant 40-240 min, les taux de conversion sont de 100 % pour les alcools primaires et secondaires sur l'acrylonitrile, pour le méthanol sur l'acrylate de méthyle mais uniquement de 57 % pour le *t*-butanol sur l'acrylonitrile (alors que cet alcool tertiaire est très peu actif avec les autres catalyseurs). Les auteurs indiquent que cette superbasse peut être recyclée après réaction sous peine de régénérer le catalyseur à 350°C sous N₂ pendant 2 heures. Ils proposent notamment le schéma catalytique suivant où une nouvelle fois, c'est l'alcoolate formé qui s'additionne sur l'acrylonitrile :

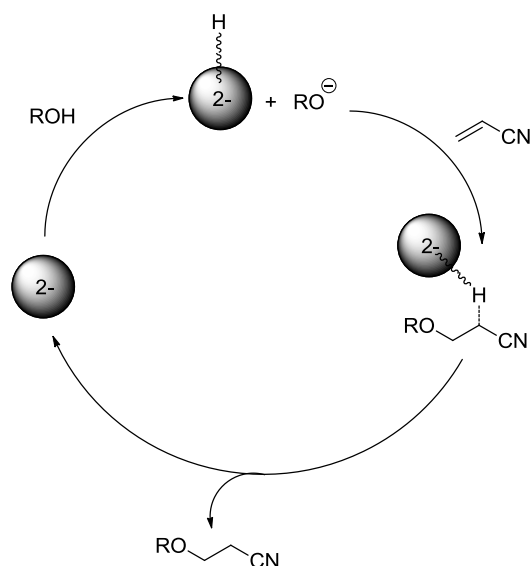


Schéma 30 : Mécanisme catalytique de l'addition nucléophile d'alcool sur l'acrylonitrile [109]

III.1.b. Les amines et phosphines

Les amines et phosphines sont utilisées comme catalyseur pour les additions de Michael en raison de leur complémentarité et compétitivité entre leurs propriétés basique et nucléophile. Les additions oxa-Michael sont notamment mises en jeu dans les réactions Baylis-Hillman [110].

Stewart *et al.* réalisent l'addition oxa-Michael sur des composés α , β -insaturés conjugués, dont l'acrylonitrile, en présence de triméthylphosphine [111]. La réaction se déroule à température ambiante, 4 heures, sans solvant, en tube scellé désoxygéné : le rendement obtenu pour l'addition du méthanol sur l'acrylonitrile en quantité équimolaire est de 79%.

La triphénylphosphine, moins onéreuse et plus stable, est employée par Liu *et al.* [112]. L'addition d'alcools linéaires (3 équiv.) est effectuée sur l'acrylonitrile et les acrylates de méthyle et d'éthyle à reflux, de 2 à 24 heures, avec 10 mol% PPh₃ : les rendements sont respectivement de 35% à 79 % sur l'acrylonitrile et, 68% et 22% sur les acrylates de méthyle et d'éthyle (Schéma 31).

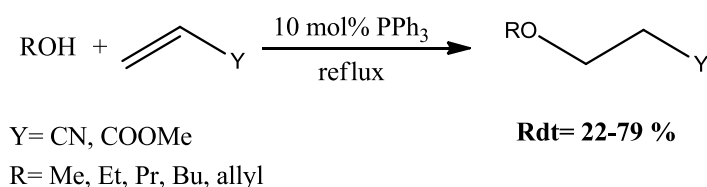


Schéma 31 : Addition de Michael d'alcool en présence de triphénylphosphine

Jenner pour sa part met en jeu la tributylphosphine (10-15 mol%). Il obtient l'addition d'éthanol (en large excès 10 équiv.) sur l'acrylonitrile, l'acrylamide et l'acrylate de méthyle avec les rendements respectifs de 99%, 0% et 53% en 2h, 24h et 3h sous 1 atm [113b]. Malgré une pression extrême de 8000 atm, il n'obtient que 9% de conversion pour l'acrylamide. Il réalise une seconde étude en testant d'autres catalyseurs sur un ensemble d'alcools I, II et III ainsi que des nitriles α,β -insaturés substitués. Le DMAP et le phosphazène montre une activité mais à 3000 atm. Les alcools tertiaires ne montrent pas d'activité sous 1 atm et ceci quel que soit le catalyseur (Tableau 1).

Alcool	Catalyseur	Temps	Rendement sous 1 atm	Rendement sous 3000 atm
EtOH	PBu ₃	2h	99%	-
PrOH	PBu ₃	2h	34%	100%
i-PrOH	PBu ₃	24h	90%	100%
	DMAP	24h	0%	81%
t-BuOH	PBu ₃	24h	0%	15%
	Phosphazène	24h	0%	0%

Tableau 1 : Addition d'alcool en excès sur l'acrylonitrile (1,8 mmol) à 50°C, catalyseur (0,18 mmol) [113a]

Les études cinétiques menées indiquent que les phosphines agissent comme un nucléophile et s'additionnent sur l'acrylonitrile dans un premier temps pour conduire à un ylide qui déprotone l'alcool. L'alcoolate s'additionnera sur une seconde molécule d'acrylonitrile (Schéma 32) [111, 112, 113].

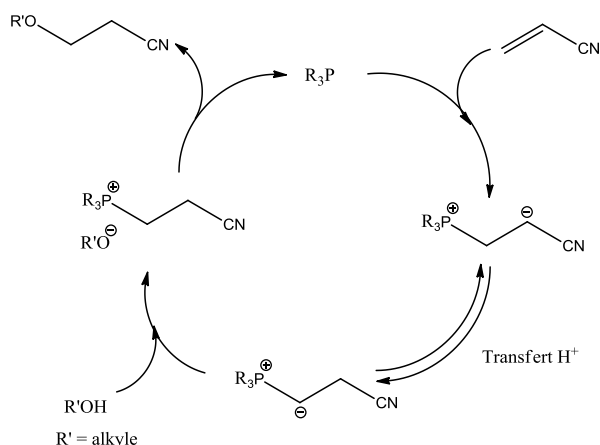


Schéma 32 : Mécanisme de la cyanoéthylation d'alcool en présence de phosphine par Jenner [113]

S. J. Common met en évidence, lors d'une étude de la réaction de Baylis-Hillman avec l'acrylamide, que les amines tertiaires (TEA, DABCO, DMAP, DIPEA, DBU) conduisent plus ou moins à l'addition nucléophile d'alcool (le solvant) sur l'acrylamide [110]. Avec le DBU (15 mol%, 98h,

température ambiante), le produit d'addition du méthanol en excès sur l'acrylamide est obtenu avec un excellent rendement de 91%. Le DBU et le DMAP permettent aussi l'addition d'alcool sur l'acrylonitrile et l'acrylate d'éthyle [114] : le DBU à 5 mol% permet l'addition du méthanol et de l'isopropanol sur l'acrylonitrile (respectivement 62% en 24h et 86% en 70h) et l'addition du méthanol sur l'acrylate d'éthyle (79% en 18h). Le DBU et le DMAP sont plus efficaces du fait de pouvoir stabiliser par résonance leur cation ammonium contrairement aux autres bases et l'auteur propose un schéma réactionnel proche de celui observé pour les phosphines, ces bases encombrées jouant curieusement le rôle de nucléophile avec des vitesses de réactions proches de celles réalisées avec PBU_3 (Schéma 33).

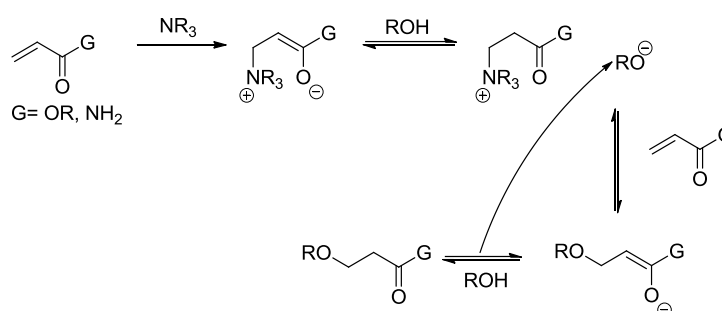


Schéma 33 : Cycle catalytique d'addition nucléophile d'alcool en présence d'amine tertiaire [114]

En revanche, l'acide de Brønsted o-benzènedisulfonimide, qui permet l'addition d'oxa-Michael sur des énones, ne présente aucune activité pour les dérivés acryliques [115].

III.1.c. Les complexes métalliques

Yi *et al.* ont montré que l'addition de Michael d'alcools (EtOH, i-PrOH, BnOH) sur l'acrylonitrile peut être catalysé par le complexe acétamido-ruthénium $[(\text{PCy}_3)_2(\text{CO})(\text{CH}_3\text{CONH})(\text{i-PrOH})\text{RuH}]$ avec d'excellents rendements (92-96%) [116]. Une activité bifonctionnelle du complexe est proposée : le centre ruthénium en tant qu'acide de Lewis pour la N-coordination du nitrile et le ligand acétamido basique favorise la déprotonation de l'alcool (Schéma 34).

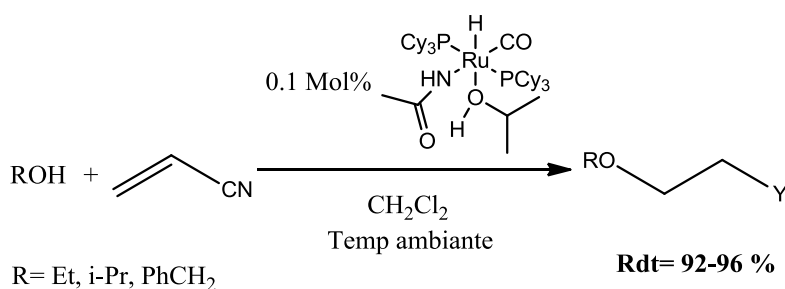


Schéma 34 : Cyanoéthylation d'alcool catalysée par un complexe au ruthénium [116]

En 2015, Perdriau et son équipe ont étudié l'addition d'alcools (primaires, secondaires, ou aromatiques) sur des nitriles α,β -insaturés en présence du complexe [Ru(CO)H(PNN)] (PNN = 2-di-*tert*-butylphosphino-méthyl-6-diéthylaminométhylpyridine) [117]. On peut noter que l'addition d'isopropanol sur l'acrylonitrile s'effectue avec un rendement de 95% (catalyseur : 0,07 mol%, température ambiante, THF, 17h).

Munro-Leighton *et al.* ont réalisé l'addition d'éthanol et de phénol sur l'acrylonitrile et l'acrylate de méthyle en présence de complexes de cuivre imidazol-2-ylidène, imidazolin-2-ylidène et diphosphine à 5 mol% [118, 119]. L'addition s'effectue avec d'excellents rendements pour EtOH (>93% pour 1h à 20h de réaction) contrairement au phénol (40% malgré un temps de réaction entre 40 et 235h). L'addition de *t*-BuCN comme base de Lewis est nécessaire afin d'éviter la transestérification due à la pré-coordination de l'acrylate au complexe cuivre. Des complexes carbodiphosphoranes de cuivre et d'or conduisent à un meilleur résultat pour le phénol (60-72% en 40h) pour l'hydroalkoxylation de l'acrylonitrile [120]. Des complexes pince-nickel ont été étudiés pour des réactions d'addition d'alcools sur l'acrylonitrile mais sans grand succès pour MeOH, EtOH, *i*PrOH : seuls des alcools peu nucléophiles et des dérivés phénoliques s'additionnent [121, 122].

III.1.d. Les silicates et hydroxydes doubles lamellaires

Zamanian *et al.* ont obtenu la cyanoéthylation des alcools linéaires aliphatiques (MeOH, EtOH, *n*PrOH, BuOH) par catalyse avec des zéolithes Y modifiées au carbonate de césium et/ou au MgO [123]. Les alcools sont placés en excès (4 équiv.) à température ambiante pendant 24 heures sous argon en présence de 6 m% de zéolithe afin d'obtenir une conversion de 62 à 84%. Sous reflux pendant 6 heures, la conversion est supérieure à 95% (pour le phénol 75%). Une pollucite conduit à des conversions supérieures à 99,9% en autoclave et permet aussi l'addition des alcools sur les acrylates de méthyle et éthyle (62%-98%) [124]. Les temps de réaction peuvent être considérablement réduits sous micro-ondes mais les taux de conversion restent inférieurs à ceux obtenus en autoclave.

Les hydrotalcites, hydroxydes double lamellaire présentant des ions Mg^{2+}/Al^{3+} , notés HT MgAl, ont également été étudiés pour l'addition oxa-Michael sur des dérivés acryliques. F. Figueras et F. Teodorescu montrent d'une part, qu'il est nécessaire de calciner ces matériaux pour les rendre actifs et d'autre part, que les formes réhydratées HyHT MgAl sont bien plus actives et peuvent être recyclées [125, 126]. L'addition des alcools MeOH, EtOH et BuOH (comme solvant, 6h, 50°C, 5 m%HyHT MgAl) sur l'acrylonitrile s'effectue avec un taux de conversion de 100%, 95% pour *i*-PrOH et 10% pour *t*-BuOH [125]. L'éthanol s'additionne également sur les acrylates de méthyle et d'éthyle (ratio EtOH:acrylate 3:1, 4h, reflux, 3m% HyHT MgAl) respectivement avec des taux de conversion de 85% et 81 % [126]. Choudary *et al.* modifient une hydrotalcite en incorporant des anions *t*-butylate pour renforcer la basicité du matériau [127]. La réaction de cyanoéthylation d'alcools primaires dans des proportions équimolaires (20 m% HyHT MgAl-*t*-BuO, 0,6-4h à 50°C dans le dichlorométhane) est réalisée avec des

rendements, de 80 à 100%. L'addition d'i-propanol s'effectue en 4 heures (rendement de 90%) et la réaction de cyanoéthylation sur le diol 2-amino-2-méthylpropane-1,3-diol est spécifique aux fonctions alcools (2h, rendement : 98%). La basicité des HT peut aussi être modifiée en substituant une partie des ions Al^{3+} par les terres rares Y^{3+} et La^{3+} [128]. L'activité vis-à-vis de la réaction de cyanoéthylation de l'éthanol est croissante dans la série HT MgAl- < HT MgAl-Y < HT MgAl-La et lorsque le ratio EtOH:acrylonitrile évolue de 1:1 à 10:1. Les formes HyHT sont aussi très actives et peuvent être recyclées sans perte d'activité. Le schéma réactionnel suivant (Schéma 35) est proposé par différents auteurs : B⁻ représente un site basique de l'hydrotalcite [126, 129, 130].

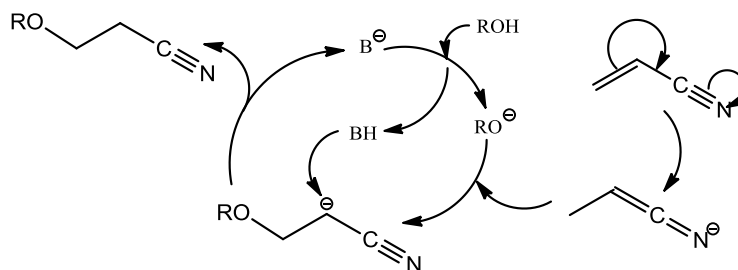


Schéma 35 : Schéma catalytique de la cyanoéthylation d'alcool en présence d'hydrotalcite [126]

III.1.e. Milieux non conventionnels

Nous avons déjà mentionné l'utilisation de micro-ondes pour réduire les temps de réaction [123, 124] ou l'apport de pression extrême pour améliorer le taux de conversion [113] lors des réactions d'addition oxa-Michael sur des dérivés acryliques.

Des résines échangeuses d'ions de type Amberlite IRA-400, Dowex-1 et Permutit S sont mentionnées dans la littérature pour des réactions de cyanoéthylation d'alcools primaires et secondaires (60% < rdt < 91%) ; en présence d'eau, le 3,3'-oxydipropionitrile est obtenu [131]. Chaphekar et Samant ont réalisé en phase hétérogène la cyanoéthylation d'alcools primaires (rendement entre 80% et 100%), sans solvant, 3 heures à 50°C, en présence d'un gel d'agar-agar piégeant le catalyseur NaOH [132]. Un liquide ionique (LI), le formate de 2-hydroxyéthylammonium, est utilisé pour l'addition de Michael de thiols, thiophénols, amines, imidazoles sur des dérivés acryliques mais aucune réactivité n'est observée entre l'éthanol ou le phénol et l'acrylate d'éthyle [133]. Guo *et al.* qui étudie l'addition d'alcools sur la but-3-énone en milieu liquide ionique, parviennent à obtenir l'addition du 2-phényléthanol et du 1-phényléthanol sur l'acroléine (4 équiv.), respectivement avec les rendements modérés de 59% et 48% (Schéma 36) dans le dihydrogénophosphate de N-méthyl-2-pyrrolidonium [NMP]H₂PO₄ [134]. Le liquide ionique peut être réutilisé plusieurs fois sans perte d'activité catalytique.

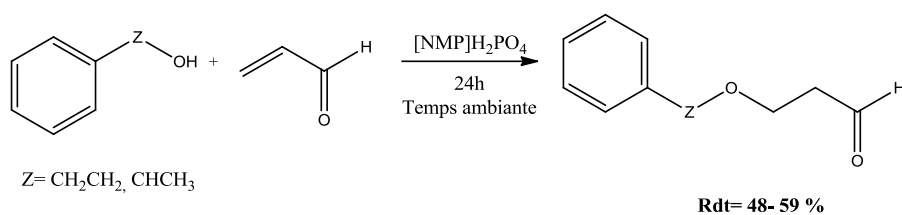


Schéma 36 : Addition nucléophile d'alcool catalysée par un liquide ionique acide [134]

III.2. Addition de polyols

Parmi les travaux de la littérature, la réaction de cyanoéthylation permet de modifier les propriétés de certains « polyols » particuliers. Tel est le cas pour :

- le PVA où les β-cyanoéthyl éther de polyvinyl alcool constituent des polymères diélectriques intéressants pour les écrans luminescents [135],
- des celluloses ou le PVA où, après cyanoéthylation, l'ajout de nitrure de sodium permet d'engendrer des motifs tétrazoles et obtenir des matériaux polyelectrolytes [136],
- des sucres qui après cyanoéthylation sont oxydés en amide ou acide [137] ou réduits en amine. La percyanoéthylation du saccharose est réalisée avec un rendement de 70% (KOH 1,8 M, ratio KOH:sucre:acrylonitrile 1:1:20, 55°C, 1,5h) [138],
- des cyclodextrines où la réaction de cyanoéthylation sélective a été étudiée [139].

Pour ce qui concerne d'autres polyols, Chen rapporte la cyanoéthylation de diols catalysée par une résine Dowex-1 [140]. L'addition d'éthylène glycol, diéthylène glycol, 1,4-butanediol, et 1,5-pentanediol sur l'acrylonitrile (en quantité stœchiométrique) s'effectue avec des rendements compris entre 80% et 95% (Schéma 37). Cette méthode nécessite l'addition lente d'acrylonitrile et une température contrôlée entre 28 et 38°C. Van Court Carr *et al.* réalisent aussi la cyanoéthylation de l'éthylène glycol en présence d'hydroxyde de lithium (90 min, 50°C, ratio éthylène glycol:acrylonitrile:LiOH 3:7,5:0,004) [141].

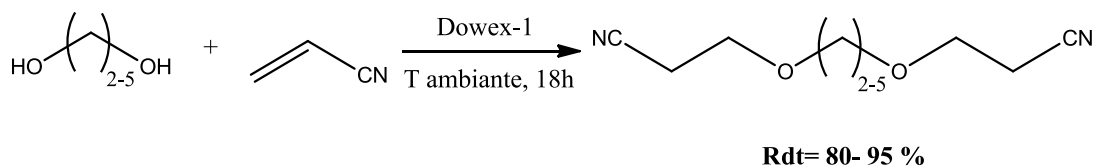


Schéma 37 : Addition de diols catalysée par une résine basique Dowex-1 [140]

A. Shanzer obtient les produits de cyanoéthylation du triméthylolpropane [142] et du pentaérythritol [143] en plaçant ces derniers avec l'acrylonitrile (en excès) dans une solution de soude à 30% (température ambiante, 1 nuit, rendement : 94%). Dupraz *et al.* étudient l'addition nucléophile

de plusieurs polyols sur 2 composés acryliques [144]. L'addition des polyols est réalisée sur l'acrylonitrile dans une solution NaOH 40% et l'addition sur l'acrylate de *t*-butyle est effectuée par catalyse par transfert de phase en présence d'une solution NaOH 50% et d'un catalyseur par transfert de phase, le bromure ou l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (Schéma 38). Les polyols très hydrophiles donnent de très bons rendements avec la réaction de cyanoéthylation tandis que pour l'addition sur l'acrylate, les rendements obtenus sont généralement plus faibles, excepté pour le polyol le moins hydrophile.

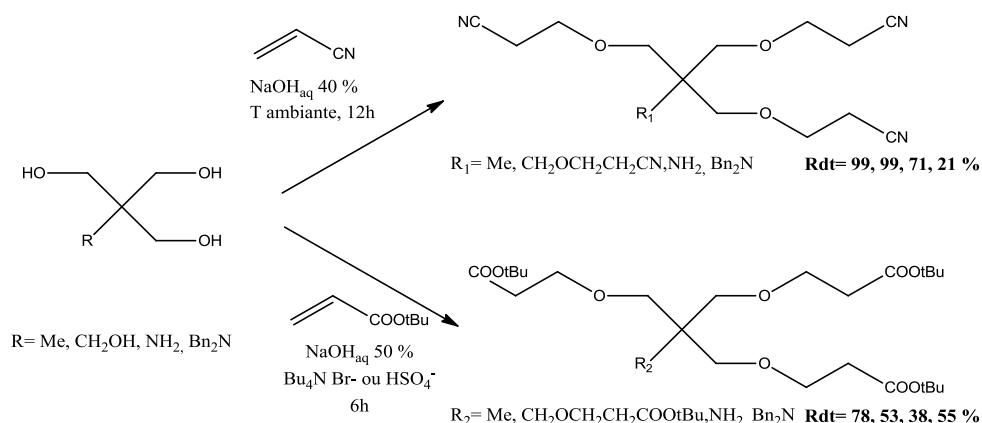


Schéma 38 : Addition nucléophile de polyols sur l'acrylonitrile et l'acrylate de *t*-butyle [144]

En 2009, T. Katsumata décrit dans son brevet l'addition de différents polyols d'alcools primaires sur l'acrylonitrile en très large excès dans un système biphasique (eau/solvant non éther) en présence de différents catalyseurs inorganiques, et notamment avec une solution d'hydroxyde de potassium à 40% avec ou sans dioxane, pour de très bons rendements compris entre 95 et 99% [145]. Le dioxane stabilise le cation K^+ et ainsi augmente le pouvoir basique de la base. Cependant, un co-produit est obtenu au cours de la réaction, le 3,3'-oxydipropionitrile, résultant de la réaction entre la base et l'acrylonitrile. Cette méthode est améliorée par Wörlf et Köster plaçant les réactifs en ratio alcool:acrylonitrile 1:1,5. La réaction est monophasique (sans ajout d'autres solvants organiques) pour obtenir un rendement légèrement plus faible de 82% pour le pentaérythritol [146].

Landeros *et al.* ont aussi travaillé sur la polyalkoxylation du pentaérythritol et du triméthylolpropane sur l'acrylate de *t*-butyle par catalyse par transfert de phase [147]. Le meilleur catalyseur parmi ceux étudiés est le chlorure de benzyltriéthylammonium en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40% afin d'obtenir des rendements de 57 et 69%. Avec cette méthode, la conversion des polyols n'est pas totale et des produits mono-, di- et tri-fonctionnalisés sont obtenus et doivent être séparés du produit par colonne chromatographique. De plus, il est observé l'hydrolyse partielle des fonctions esters de *t*-butyle.

Dans les exemples de polyols ci-dessus, ces derniers présentent la particularité de ne posséder que des fonctions alcools primaires contrairement au glycérol. A notre connaissance, seuls 4 publications/brevets rapportent l'addition nucléophile du glycérol sur des composés acryliques. La toute première publication date de 1943 [148]. Brüson et Riener réalisent l'addition de différents polyols sur l'acrylonitrile à température ambiante pendant 18 heures catalysée par le Triton B ou l'hydroxyde de potassium à 40% avec des rendements compris entre 80 et 95%. S'il est bien fait mention du glycérol, la description et le rendement du produit de cyanoéthylation ne sont pas indiqués. Brüson déposera deux brevets où il décrira notamment la cyanoéthylation du glycérol (Schéma 39) : Après addition de méthylate de sodium sur le glycérol à 65°C puis retour à 25°C, 3 équivalents d'acrylonitrile sont ajoutés lentement ; après 6 heures de réaction, le tricyanoéthylglycéryléther (TCEG) est isolé par distillation avec un rendement 74 % [149].

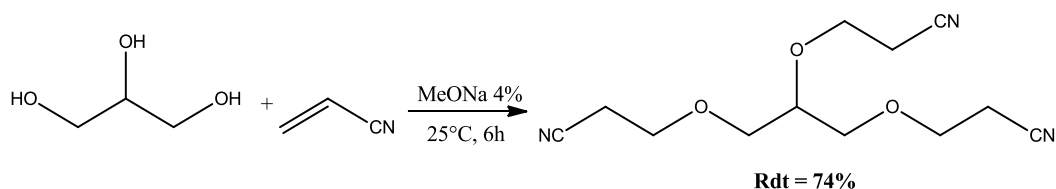


Schéma 39 : Addition du glycérol sur l'acrylonitrile en présence de méthylate de sodium [149]

Plus récemment, en 2013, Trinadh *et al.* décrivent la réaction de cyanoéthylation de polyol en présence d'une résine Amberlyst A21 [150]. Si la réaction avec les alcools primaires (4 heures) donne des rendements corrects (56-87%), avec l'iso-propanol le rendement est nettement plus faible : 22%. Dans le cas du glycérol (en présence d'eau, 75 °C), le rendement n'est plus que de 8% malgré un temps de réaction de 10 heures (Schéma 40).

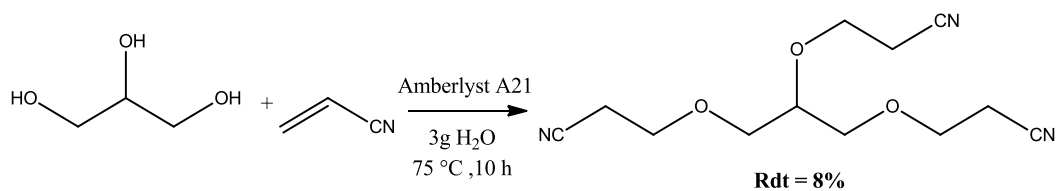


Schéma 40 : Cyanoéthylation du glycérol par l'Amberlyst A21 [150]

III.3. Conclusion

Les travaux concernant spécifiquement l'addition d'oxa-Michael sur les dérivés acryliques sont nettement moins nombreux que ceux relatifs aux (i) additions d'oxa-Michael sur les énones, esters ou nitriles α,β -conjugués substitués et (ii) additions d'aza/thia-Michael sur les dérivés acryliques. Cette étude bibliographique indique quelques grandes tendances concernant l'addition d'alcool sur les dérivés acryliques :

- la réaction d'addition nécessite la présence d'un catalyseur basique,
- la réaction de cyanoéthylation est bien plus présente et efficace que les réactions d'addition d'alcool sur les acrylates, l'acrylamide et l'acroléine,
- les alcools primaires sont bien plus actifs que les alcools secondaires alors que les alcools tertiaires sont pratiquement inertes,
- ce dernier point explique notamment pourquoi pratiquement toutes les additions nucléophiles réalisées avec les polyols, le sont avec des polyols constitués de fonctions alcools primaires.

Concernant les catalyseurs,

- les zéolites et hydrocalcites modifiés présentent une très bonne activité catalytique pour les réactions de cyanoéthylation d'alcools (y compris avec l'iso-propanol) mais nécessite la maîtrise de la préparation de ces matériaux,
- certains complexes métalliques, dont la synthèse doit également être maîtrisée, présentent une efficacité pour l'addition d'alcools I et II sur l'acrylonitrile et les acrylates,
- ces catalyseurs, bien que présentant certains avantages intéressants, ne démontrent pas forcément un net gain de réactivité par rapport aux bases de types hydroxyde ou oxyde vis-à-vis des réactions d'addition d'alcools primaires, ou bien nécessitent des conditions de préparation ou des conditions opératoires bien spécifiques,
- pratiquement aucun catalyseur n'est efficace avec les alcools tertiaires à l'exception du stannate de sodium calciné pour la réaction de cyanoéthylation.

Concernant les dérivés acryliques, l'addition d'alcools

- sur l'acroléine n'a pu être observée qu'en milieu liquide ionique,
- sur l'acrylamide s'effectue en présence de DBU ou $\text{CsCO}_3/\text{CuCl}_2$,
- sur les acrylates et l'acrylonitrile est bien plus générale ; des réactions d'hydrolyse et/ou de transestérification sont observées avec les acrylates (plus limitées avec l'acrylate de *t*-butyle) et la présence d'hydroxyde favorise dans les réactions de cyanoéthylation la formation du 3,3'-oxydipropionitrile.

Concernant le glycérol, il n'est reporté que la réaction de cyanoéthylation et ceci par deux équipes : celle de Brüson qui catalyse la réaction au méthylate de sodium (rendement : 74%) et celle de A. V. S. Sainath qui utilise une résine échangeuse d'ion Dowex mais avec une faible efficacité (rendement : 8%).

A partir de ce chapitre bibliographique, nous avons défini pour notre travail de thèse les objectifs suivants :

- Etudier l'addition nucléophile du glycérol sur des composés acryliques avec différents catalyseurs basiques.
- Synthétiser un dendrimère à cœur de glycérol en fonctionnalisant le glycérol par composés acryliques.
- Synthétiser un dendrimère liquide ionique avec des fonctions imidazoliums terminales.

CHAPITRE II : Le Glycérol, base structurale d'un dendrimère, et étude de sa réactivité avec des dérivés acryliques

Comme nous avons pu le mentionner dans le chapitre bibliographique, le glycérol n'a été utilisé comme base structurale que pour la réaction avec le méthacrylate de 2-isocyanatoéthyle afin de former une fonction carbamate (Schéma 41) [76].

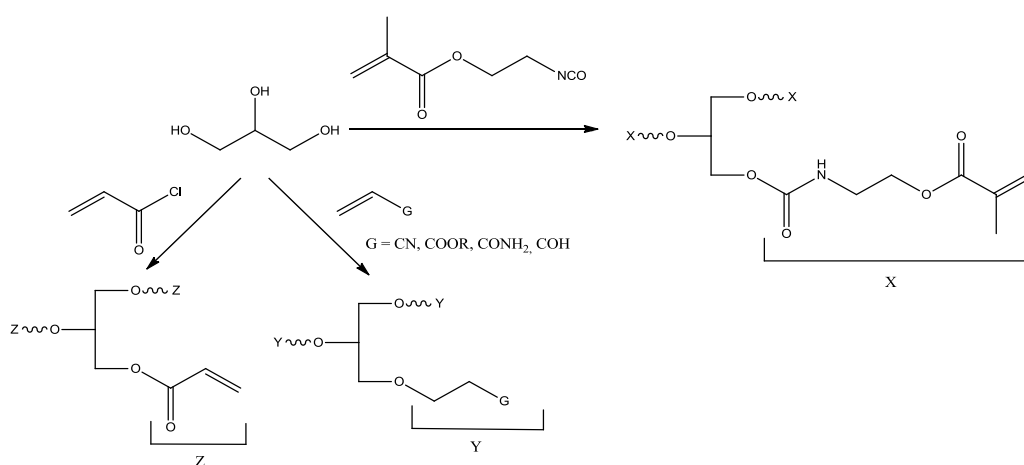


Schéma 41 : Réaction entre le glycérol et différents composés acryliques pour la synthèse de dendrimère à cœur de glycérol

Nous allons au cours de ce chapitre, nous intéresser à la réactivité du glycérol vis-à-vis des dérivés acryliques. Dans un premier temps nous allons étudier la réactivité du glycérol avec le chlorure d'acryloyle pour engendrer un triester (voie A) et dans un second temps, par addition nucléophile du glycérol sur la fonction acrylique afin d'obtenir un triéther (voie B).

A. Acylation du glycérol et synthèse de dendrimère à partir d'un cœur de triester

Nous proposons de réaliser la synthèse de dendrimère polyester selon une séquence en deux étapes : acylation à l'aide du chlorure d'acryloyle suivi de l'addition de Michael d'une amine ou d'un sulfure sur la fonction acrylique. La synthèse de dendrimère poly(estersulfure) est réalisée par la séquence chlorure d'acryloyle/thioglycérol tandis que celle de dendrimère poly(aminoester) est réalisée par la séquence chlorure d'acryloyle/diéthanolamine (Schéma 42).

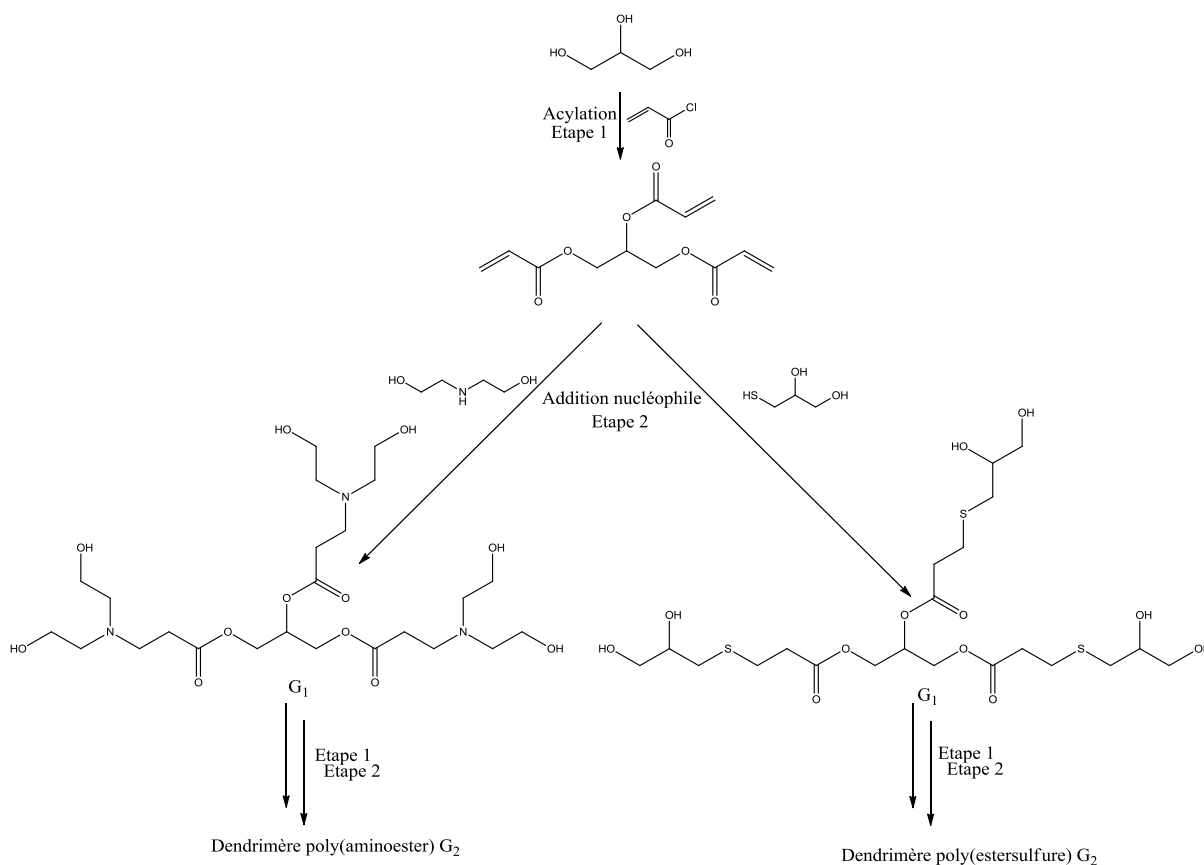


Schéma 42 : Voie de synthèse envisagée pour la synthèse de dendrimère polyester à base glycérol de générations 1 et 2

I. Synthèse du triacrylate de glycérol (TAG)

L'acylation des branches par le chlorure d'acryloyle est l'une des méthodes utilisées dans la construction de dendrimère polyester [66, 67, 68]. Récemment, Meier *et al.* ont décrit la synthèse du triacrylate de glycérol **1** (TAG) avec un rendement de 92% en vue de développer des copolymères block en forme étoilée [157]. Des travaux menés au laboratoire n'ont pas permis de synthétiser le TAG pur avec un tel rendement. Aussi, nous avons souhaité reprendre cette synthèse (Schéma 43).

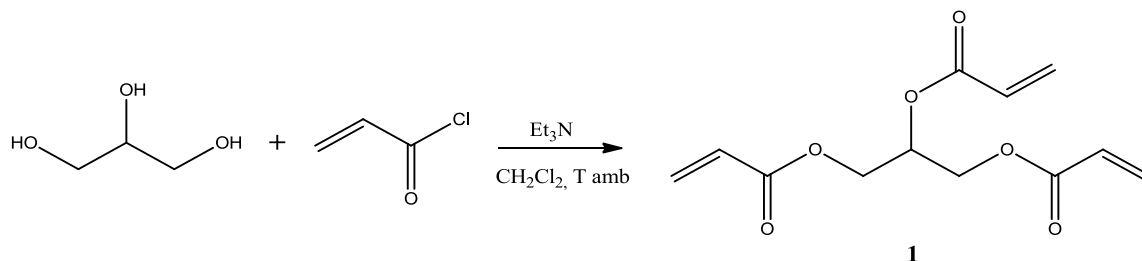


Schéma 43 : Acylation du glycérol par le chlorure d'acryloyle en présence de triéthylamine

Les conditions opératoires de Meier sont : à une solution composée de glycérol et de 4,5 équivalents de chlorure d'acryloyle dans le dichlorométhane, 6 équivalents de triéthylamine sont ajoutés lentement à 0°C sous atmosphère d'azote puis le mélange est agité 1 heure à température ambiante. A la fin de la réaction, après ajout de cyclohexane:acétate d'éthyle 1:1, le mélange est filtré sur un tampon de silice (2 cm) et le filtrat est évaporé après séchage au sulfate de magnésium. Nous avons déterminé le ratio diacrylate de glycérol:triacylate de glycérol (DAG:TAG) par analyse GC et RMN puis le TAG est purifié sur colonne chromatographique afin de déterminer le rendement en produit pur. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.

Essai	Volume solvant	N ₂	chlorure d'acryloyle (équiv.)	Et ₃ N (équiv.)	Temps d'agitation (heures)	Ratio DAG:TAG	Rendement TAG purifié
1	10mL	A	4,5	6	1	19:81	18%
2	25mL	A	4,5	6	1	2:98	30%
3	25mL	A	4,5	6	14	1:99	36%
4	25mL	A	3,5	3,5	14	45:55	8%
5	25mL	A	4,5	4,5	14	1:99	38%
6	30mL	B	4,5	6	1	47:53	57%
7	30mL	B	4,5	6	14	24:76	68%
8	30mL	B	4,5	6	3 à 0°C 14 à 25°C	15:85	74%

Condition expérimentales : 2 g (21,7 mmol) glycérol, x mL solvant, y mmol de triéthylamine, z mmol chlorure d'acryloyle, bain de glace, 25°C, A : sous atmosphère N₂, B : sous balayage d'azote, débit moyen : 14 mL/min puis 2,5 mL/min

Tableau 2 : Etude de l'acylation du glycérol par le chlorure d'acryloyle en présence de triéthylamine

Dans les conditions de Meier (essai 1), nous obtenons un mélange de DAG:TAG en proportion 19:81 et après purification, le TAG est isolé avec un rendement de 18%. En augmentant le volume de solvant (essai 2) et le temps d'agitation (essai 3), on favorise le ratio DAG:TAG en faveur du TAG et on augmente le rendement. En revanche, une moindre quantité de triéthylamine et de chlorure d'acryloyle conduit à une forte baisse de rendement et du TAG (essai 4). La diminution de la triéthylamine à 4,5 équivalents peut conduire à un résultat acceptable à la condition d'augmenter le nombre d'équivalents de chlorure d'acryloyle à 4,5 équivalents (essai 5) par rapport à l'essai 4.

Notons également que l'absence de bain de glace entraîne la polymérisation des espèces acryliques. Ceci est également vrai lorsque la température du milieu excède 25°C lors de l'addition. Il en est de même lorsque le chlorure d'acryloyle est additionné au mélange glycérol/triéthylamine.

Lorsque l'on réalise l'expérience avec un balayage d'azote (14 mL/min lors de l'addition puis 2,5 mL/min pendant l'agitation), on améliore nettement le rendement (essais 6-7-8). Le meilleur résultat a été obtenu pour l'essai 8 où la période d'agitation à une température de 0°C a été prolongée

de 3 heures après l'addition. Le TAG a alors été isolé avec un rendement de 74%. Il est ajouté une pointe de spatule d'EMHQ en vue de conserver le TAG à 3-5°C

En conclusion, il est apparu essentiel de maîtriser à la fois la température du mélange lors de l'addition de la triéthylamine à 0°C (bain de glace) comme le débit d'azote pour le balayage ; un débit trop fort entraîne l'évaporation du solvant et diminue fortement le rendement et un débit trop faible ne favorise pas l'élimination de HCl gazeux. Cette réaction reste délicate en raison aussi des problèmes de solubilité très faible du glycérol dans le dichlorométhane qui solubilise préférentiellement les autres réactifs (chlorure d'acryloyle, triéthylamine) et les espèces mono-, di- et tri-acrylates de glycérol. De plus, on observe la polymérisation d'une partie du TAG sur la colonne chromatographique lors de l'étape purification ce qui contribue à diminuer fortement le rendement.

II. Réactivité du triacrylate de glycérol (TAG) avec la diéthanolamine

En vue de réaliser la synthèse de dendrimère poly(aminoester), nous avons testé la séquence chlorure d'acryloyle/diéthanolamine. Le TAG obtenu lors de l'étape précédente est mis à réagir avec la diéthanolamine.

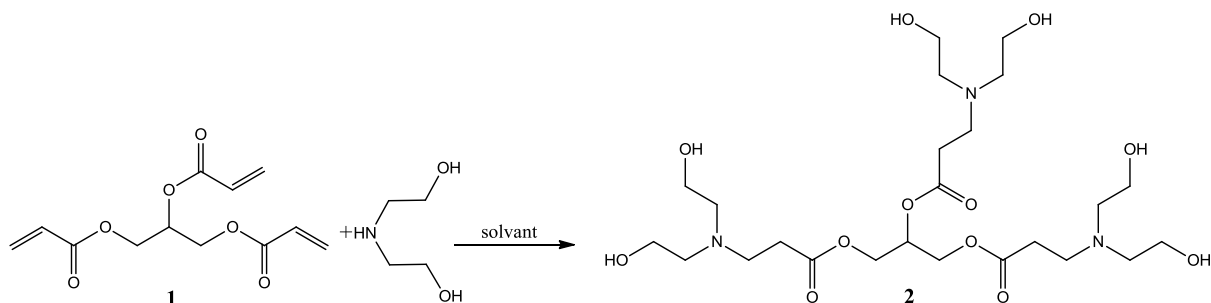


Schéma 44 : Addition nucléophile de la diéthanolamine sur le TAG

La réaction a été réalisée en laissant réagir le TAG avec la diéthanolamine dans l'éthanol sous agitation magnétique. Quelles que soient les conditions utilisées (3,5-7 équiv. diéthanolamine, 20-96h, 25-35°C, EtOH ou THF), nous avons observé la disparition du TAG. Cependant malgré nos efforts, il n'a pas été possible d'isoler le produit **2**¹. En revanche, à partir de l'analyse des spectres RMN, nous avons pu détecter de la transestérification et l'absence de signaux éthyléniques indique que l'addition de la

¹ Des essais de recristallisation dans différents solvants (acétone, acétonitrile, éther, éthanol) n'ont pas permis d'isoler le composé **2**.

diéthanolamine sur la fonction acrylique a bien eu lieu. De plus, nous avons pu détecter par GC/MS le composé ci-dessous confirmant la réaction de transestérification avec le solvant éthanol.

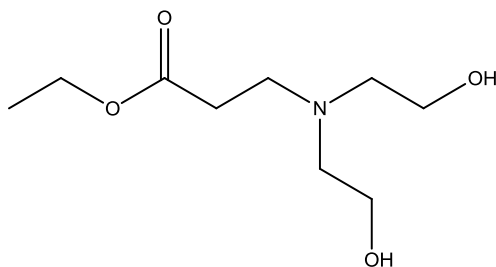


Schéma 45 : 3-(bis(2-hydroxyéthyl)amino)propanoate d'éthyle

La difficulté à séparer le mélange complexe nous laisse penser que la diéthanolamine réagit elle-même par transestérification avec un motif acrylique afin de conduire à des condensats. Ceci est corrélé avec le nombre important de signaux entre 4 et 4,3 ppm et le fait qu'en RMN 2D (COSY) nous observons des corrélations entre ces signaux et ceux à 2,7 ppm, ce qui est cohérent avec l'enchaînement -COO-CH₂-CH₂-N<

Un essai en milieu THF montre également de la transestérification et une réactivité bien plus faible puisque la conversion du TAG n'est pas de 100% : la présence de protons éthyléniques en RMN ¹H du brut de réaction confirme la non-réactivité de certaines fonctions acryliques sur le TAG. Le schéma 46 propose de résumer l'ensemble de ces possibilités.

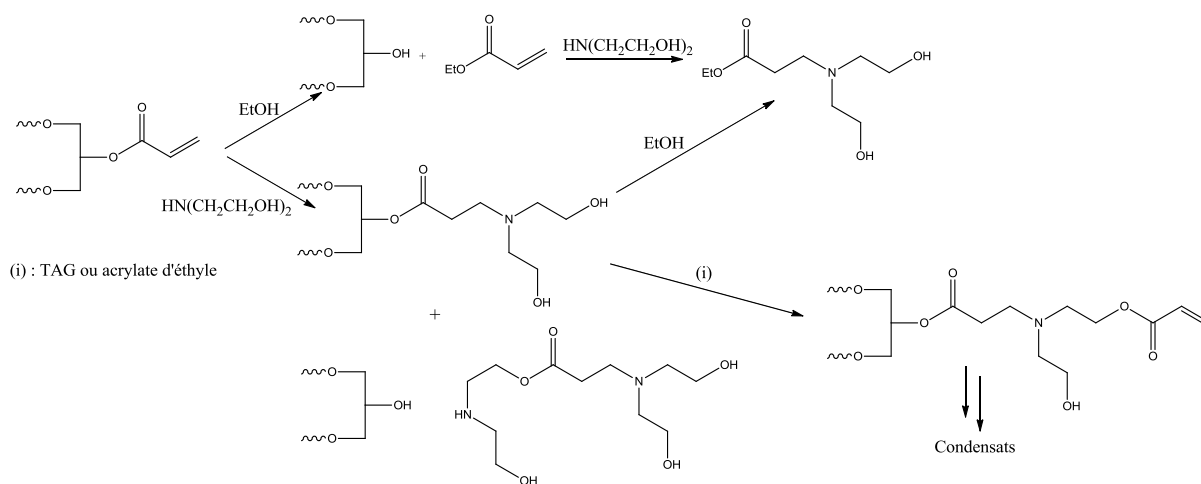


Schéma 46 : Schéma de synthèse de la réaction dans le mélange Diéthanolamine/TAG dans l'éthanol

III. Réactivité du TAG avec le thioglycérol

Afin de favoriser la réaction d'addition de Michael par rapport à la transestérification, nous avons utilisé le thioglycérol (Schéma 47) et ainsi réalisé la synthèse de dendrimère poly(estersulfure).

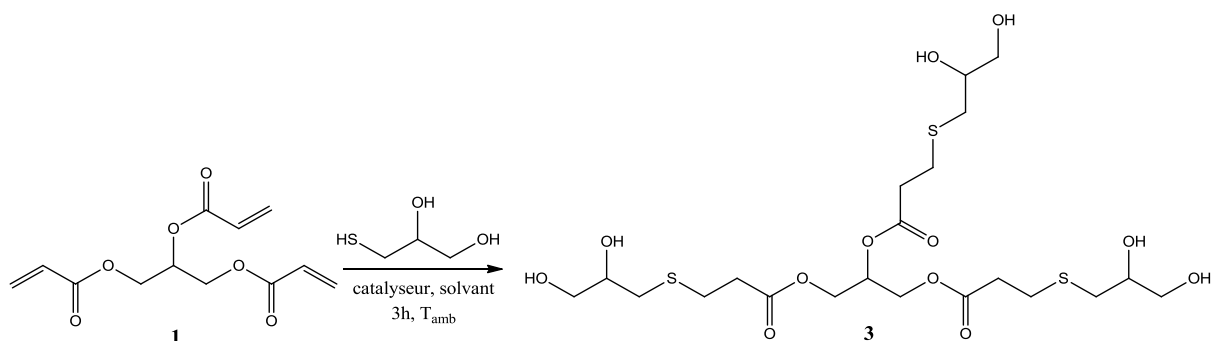


Schéma 47 : Addition nucléophile du thioglycérol sur le TAG

Essai	Solvant	Catalyseur	Quantité catalyseur	Rendement 3
1 ^a	H ₂ O	Na ₂ CO ₃ (aq)	0,1m%	0%
2	EtOH	Triton B	2mol%	mélange
3	MeCN	Triton B	2mol%	99%
4	MeCN	Et ₃ N	1 équiv.	96%

Condition expérimentales : 1 équiv. TAG, 3,1 équiv. de donneur de Michael, 10 mL solvant, catalyseur, 25°C, 3h ; ^a 1 équiv. TAG, 25 équiv. de thioglycérol, 0,15g NaHCO₃, 150 mL H₂O distillé, 3h, 25°C ; m% : % massique ; mol% : % molaire

Tableau 3 : Addition nucléophile du thioglycérol sur le triacrylate de glycérol (TAG)

La réaction menée selon le protocole de Fury [74] n'a pas permis d'isoler le produit **3** (Tableau 3, essai **1**). En milieu éthanol, nous obtenons de nouveau un mélange où nous détectons des réactions de transestérification (essai **2**) confirmant les observations faites lors de la réaction avec la diéthanolamine. En milieu acétonitrile (essai **3** et **4**) nous obtenons quantitativement le produit **3**. Afin d'améliorer la pureté du produit, une purification peut être réalisée par colonne chromatographique (dichlorométhane:MeOH 10:1 ou acétonitrile:MeOH 5:1) mais une très forte baisse du rendement (de 99% à 12%) est alors observée.

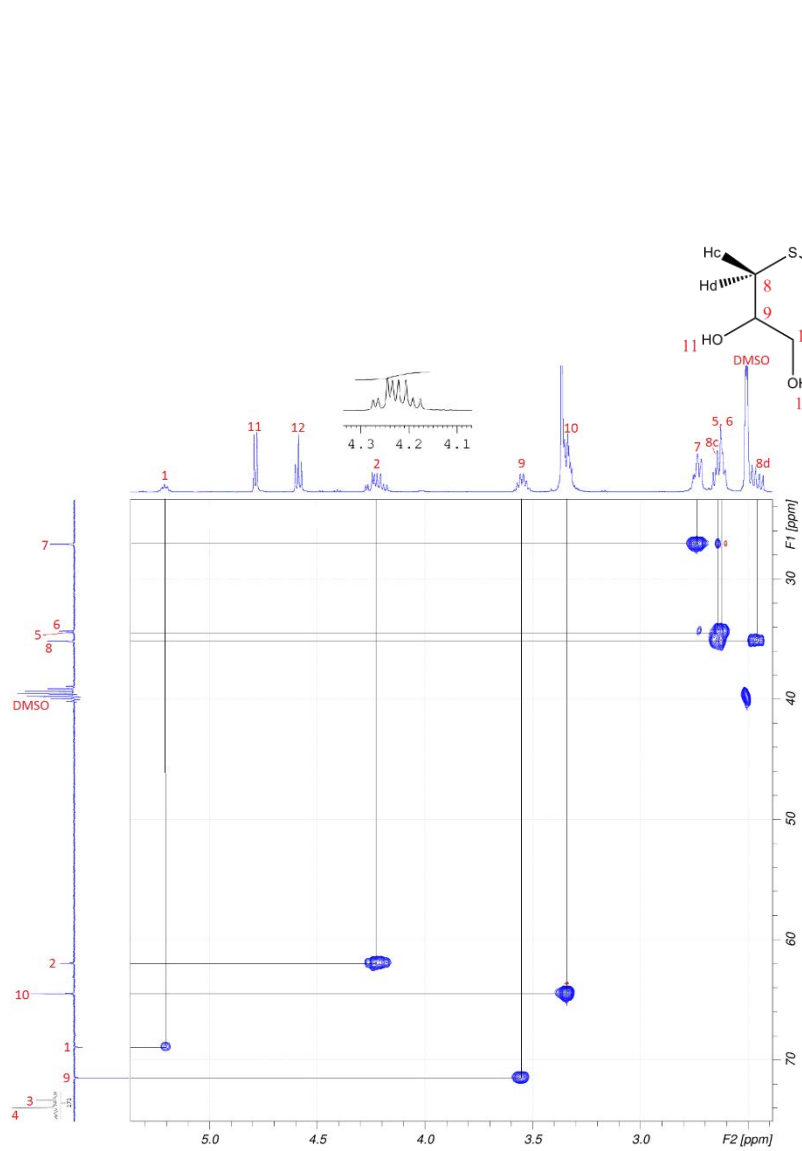


Figure 3 : Spectre HSQC du dendrimère poly(estersulfure) de génération 1 à base glycérol

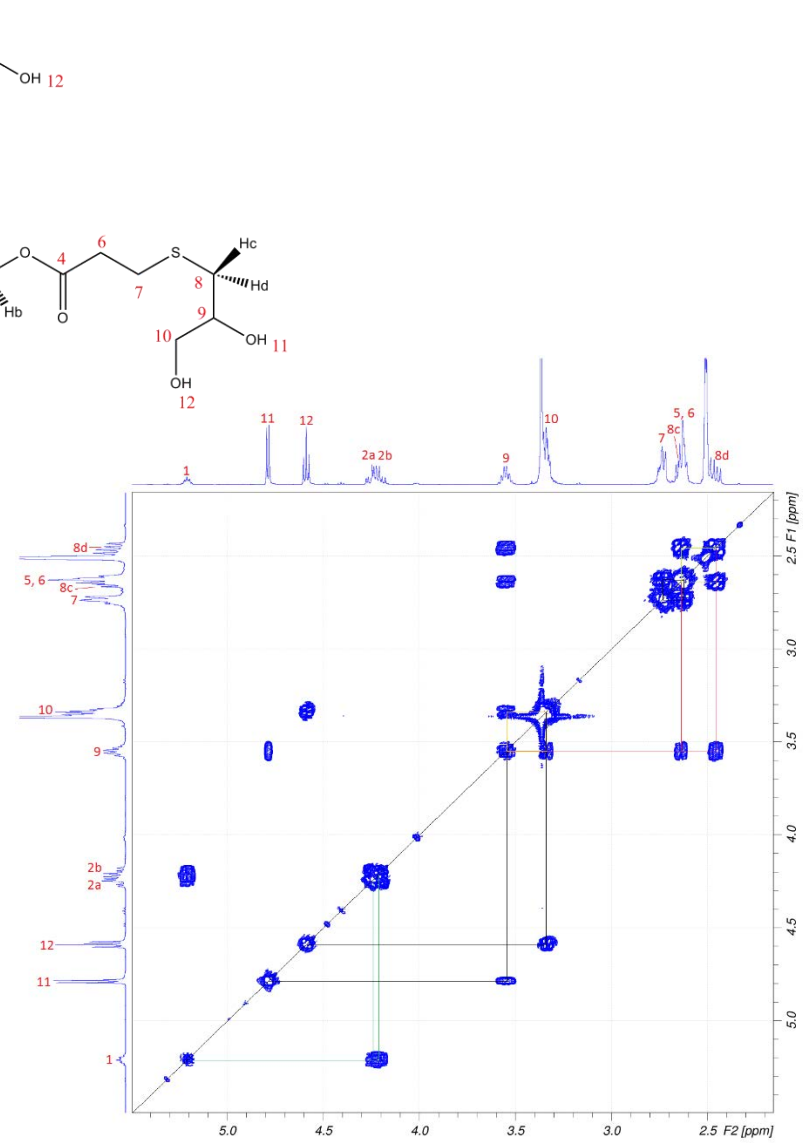


Figure 4 : Spectre COSY du dendrimère poly(estersulfure) de génération 1 à base glycérol

Les spectres ^1H , APT et RMN 2D COSY (Figure 4) et HSQC (Figure 3) permettent de caractériser la structure du dendrimère **3**. Les 2 branches présentent des déplacements chimiques différents jusqu'à la position δ par rapport au C_1 . Le motif glycéryl est caractéristique en RMN ^1H d'un système $\text{A}_2\text{B}_2\text{X}$ où les protons 2a et 2b sont diastéréotopiques ($\delta_{2a} = 4,35\text{ppm}$, $\delta_{2b} = 4,25\text{ppm}$ et $\delta_1 = 5,20\text{ppm}$). Il est de même pour le motif thioglycérol pour les protons 8c et 8d. Le spectre COSY montre en plus les corrélations entre les groupes méthines 9 et méthylènes 10 avec les OH 11 et OH 12 respectivement. On distingue 10 signaux ce qui est cohérent avec la structure et le fait que certains carbones sont isochrones. En RMN ^{13}C , les carbonyles sont distinguables dans les proportions 2:1 pour C4 et C3 comme les C2 et C1 ou C6 et C5.

Ce résultat nous a encouragé à reproduire la séquence chlorure d'acryloyle /thioglycérol pour accéder à la génération suivante.

IV. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure)- $\text{G}_{1,5}$ à base glycérol : Acylation avec le chlorure d'acryloyle

Afin de continuer la synthèse de dendrimère poly(estersulfure) à base glycérol, nous avons répétée l'étape d'acylation avec le chlorure d'acryloyle pour la synthèse de la demi-génération suivante (Schéma 48).

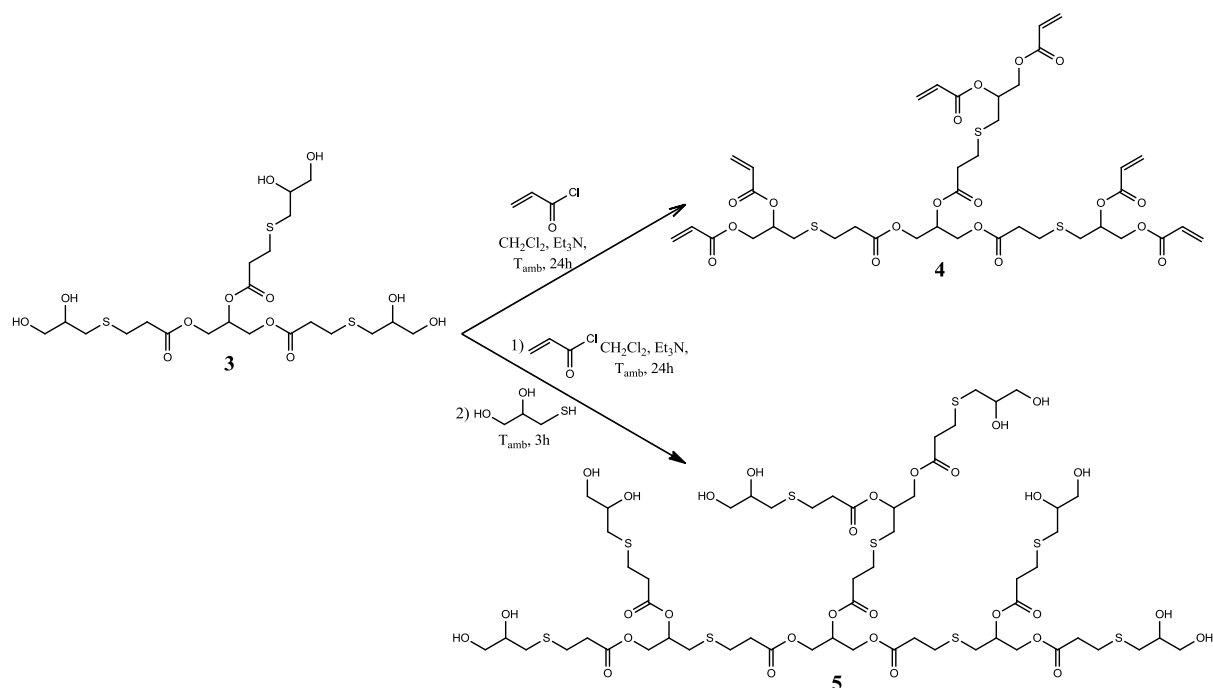


Schéma 48 : Acylation avec le chlorure d'acryloyle du dendrimère poly(estersulfure)- G_1 à base glycérol

Les conditions opératoires sont inspirées de celle de la littérature [66, 67, 68, 74] : à une solution composée de dendrimère poly(estersulfure)-G₁ et de 18 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane, 18 équivalents de chlorure d'acryloyle sont ajoutés lentement sous atmosphère d'azote et le mélange est agité 24 heures à température ambiante. En fin de la réaction, après ajout de cyclohexane:acétate d'éthyle 1:1, le mélange est filtré sur un tampon de silice (2 cm) et le filtrat est évaporé après séchage sur sulfate de magnésium (Tableau 4).

Essai	Quantité de chlorure d'acryloyle	Quantité de triéthylamine	Bain de glace	Volume CH ₂ Cl ₂	Rendement
1	18 équiv.	18 équiv.	sans	10 mL	Polymérisation
2	18 équiv.	18 équiv.	sans	30 mL	Polymérisation
3	18 équiv.	18 équiv.	avec	30 mL	<1%
4	6 équiv.	8,5 équiv.	avec	30 mL	<1%

Condition expérimentales : 1 équiv. (2g, 7,87mmol) de dendrimère poly(estersulfure)-G₁ à base glycérol, x équiv. de chlorure d'acryloyle, x équiv. de triéthylamine, x mL CH₂Cl₂, 24h, 25°C. Le produit brut est analysé par RMN.

Tableau 4 : Acylation avec le chlorure d'acryloyle du dendrimère poly(estersulfure) G₁ à base glycérol

Pour les deux premiers essais (essai **1** et **2**) réalisés sans bain de glace, nous observons la polymérisation du milieu réactionnel, et ce même en augmentant la quantité de solvant. L'essai **3** est donc réalisé en présence d'un bain de glace pendant l'ajout du chlorure d'acryloyle et la polymérisation n'est pas observée. Néanmoins, le produit brut final est isolé en très faible quantité. Nous émettons l'hypothèse que le produit reste sur la silice lors de la filtration. Un traitement réactionnel différent est alors réalisé après la réaction (essai **4**) : le mélange réactionnel est lavé avec 25 mL d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium et 25 mL d'une solution de sel saturée, la phase organique est séchée, filtrée et évaporée sous pression réduite [74]. Le produit est purifié sur colonne chromatographique (cyclohexane:acétate d'éthyle 2:1). Le produit attendu est obtenu en très faible quantité (<1% de rendement). Ce rendement peut s'expliquer par la polymérisation observée sur la colonne chromatographique.

Afin d'éviter cette étape qui induit une baisse importante du rendement, nous avons réalisé la synthèse de la génération 2 (dendrimère **5**) en synthèse one pot, sans isoler le dendrimère **4**. Nous avons mélangé dans le réacteur, 1 équivalent de dendrimère poly(estersulfure)-G₁ et 9 équivalents de chlorure d'acryloyle dans le dichlorométhane, 10 équivalents de triéthylamine sont ajoutés lentement sous bain de glace et sous atmosphère d'azote puis l'ensemble est agité 24 heures à température ambiante. 9 équivalents de 1-thioglycérol sont ensuite ajoutés sous bain de glace puis le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. L'analyse HRMS du brut de réaction indique la

présence du dendrimère poly(estersulfure) de génération G₂. Pour autant, les essais de purification par recristallisation ou chromatographie se sont révélés infructueux et n'ont pas permis d'isoler le produit.

V. Conclusion

Après une optimisation de la synthèse du TAG, nous nous sommes aperçus que ce dernier conduisait à des réactions de transestérification avec la diéthanolamine signifiant que cette voie n'est pas envisageable. Nous avons pu contourner ce problème en jouant sur la nucléophilie du donneur. Avec le thioglycérol, la réaction d'addition nucléophile sur le TAG est réalisée et le dendrimère poly(estersulfure) de génération 1 est obtenu quantitativement. Il est également possible de purifier le produit par colonne chromatographique mais une baisse significative du rendement est constatée. La synthèse de la génération suivante (poly(estersulfure)-G₂) a été réalisée mais le dendrimère détecté en HRMS n'a pas pu être isolé.

La synthèse de dendrimère poly(ester) est complexe à cause des nombreuses fonctions esters, et notamment du triester de glycérol, qui peuvent être facilement hydrolysés et qui sont également sensibles à des attaques nucléophiles même dans des conditions douces. Des problèmes de purification sont également apparus qui ne nous ont pas permis d'obtenir le produit pur.

La première voie de synthèse concernant les dendrimères poly(ester) à base de glycérol n'étant pas applicable, nous avons exploré la seconde voie de synthèse envisagée afin d'obtenir un triéther de glycérol, fonctions moins sensibles à l'hydrolyse et plus résistantes que les fonctions esters.

B. Addition nucléophile du glycérol sur différents composés acryliques : synthèse de triéther de glycérol

La réactivité de l'addition nucléophile du glycérol sur des composés acryliques en présence de catalyseur basique a été étudiée.

I. Screening de catalyseurs pour l'addition de Michael du glycérol

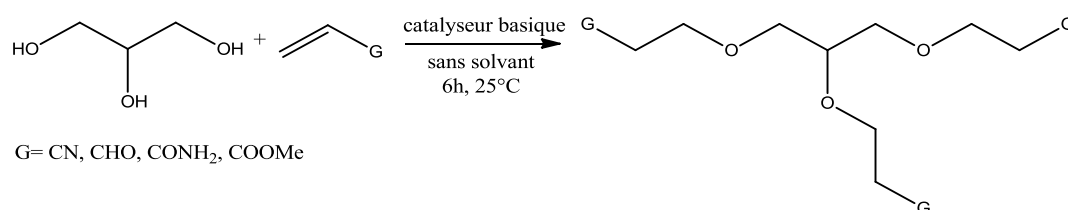


Schéma 49 : Réaction d'addition nucléophile du glycérol avec des composés acryliques

Nous avons, dans un premier temps, étudié l'addition de Michael du glycérol avec 4 composés acryliques : l'acrylonitrile, l'acroléine, l'acrylamide et l'acrylate de méthyle (Schéma 49). La réaction est effectuée sans solvant en présence de différents catalyseurs basiques à 4% molaire (essai **1-9**) et d'un catalyseur de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) (essai **10**). Les réactifs sont placés en quantité stœchiométrique, c'est-à-dire 1 équivalent de glycérol pour 3 équivalents de composés acryliques et le mélange est agité à 25°C pendant 6 heures. Lorsque le catalyseur basique est sous forme solide, celui-ci est broyé pour former une fine poudre homogène avant de l'ajouter au mélange. Pour les essais par catalyse par transfert de phase, 16 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 40% avec 0,5 équivalent du catalyseur sont ajoutés et un temps de réaction de 18 heures est appliqué [147]. Le Tableau 5 rassemble les résultats obtenus pour cette étude, la conversion du glycérol est déterminée par analyse GC et RMN ¹H.

Essais	Catalyseur	Composés acryliques CH ₂ =CH-G (%)			
		CN	CHO	CONH ₂ ^a	COOMe
1	/	0	0	0	0
2	MeONa	>50	0 ^c	0	<10
3	NaOH	>50	0 ^c	0	10-50
4	KOH	>50	0 ^c	0	<10
5	DBU	>50	0 ^c	0	10-50
6	PPh ₃	<10	0 ^c	0	<10
7	Triton B	10-50	0 ^c	0	10-50
8	tBuOK	10-50	0 ^c	0	<10
9	Na ₂ CO ₃	0	0 ^c	0	0
10 ^b	CTP, TBAB	0	0 ^c	0	0

Conditions expérimentales : 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), 37,5 mmol composés acryliques (3 équiv.), 0,5 mmol catalyseur (4 mol%), 25 °C, 6h ; ^a 5ml MeOH sont ajoutés ; ^b CPT : 20 mmol glycérol (1 équiv.), 62 mmol composés acryliques (3,1 équiv.), 10 mmol TBAB (0,5 équiv.), 8 mL H₂O, 16 mL NaOH 40%, 25 °C, 18h ; ^c polymérisation de l'acroléine

Tableau 5 : Addition de Michael du glycérol sur des composés acryliques

Sans catalyseur, nous n'observons aucune réaction sur les composés acryliques étudiés (essais **1**) à cause de la faible nucléophilie des fonctions alcools.

Lors des essais avec l'acroléine, on observe dans chaque cas, la polymérisation du milieu réactionnel lors de l'agitation. La présence d'un inhibiteur de polymérisation, l'ester méthylique d'hydroquinone (EMHQ), ou d'un bain de glace lors de l'ajout des composés acryliques pour éviter une forte montée en température, ne permet pas d'éviter la polymérisation. Ceci est dû à la très forte réactivité de l'acroléine qui réagit par polymérisation anionique. Aucun produit d'addition sur le glycérol n'est obtenu lors des essais réalisés avec l'acroléine.

Les essais réalisés avec l'acrylamide nécessitent l'ajout d'un solvant pour dissoudre l'acrylamide et le glycérol. Le méthanol est utilisé comme solvant car il favorise la réaction d'addition nucléophile et peut s'éliminer facilement par évaporation. Cependant, aucune réaction d'addition sur le glycérol n'est observée lors des essais avec l'acrylamide pour les catalyseurs étudiés. Ce résultat s'explique notamment à cause de la faible réactivité de l'acrylamide qui ne favorise pas les réactions d'additions nucléophiles [151].

Ces 3 premiers résultats sont cohérents avec ceux décrits dans le chapitre précédent : l'absence d'addition sans catalyseur, l'acroléine uniquement réactive en milieu liquide ionique [134] et l'acrylamide seulement réactif en présence de phosphine sous très haute pression [113b] ou en présence de DBU pour des temps de réaction très longs [110].

Avec l'acrylonitrile, l'addition nucléophile sur le glycérol est observée. La meilleure réactivité est obtenue pour le méthanolate de sodium (MeONa), l'hydroxyde de sodium (NaOH), l'hydroxyde de potassium (KOH) et le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) (essais **2-5**). Une plus faible réactivité

est obtenue pour le Triton B et le *t*-butylate de potassium (essais **7-8**) et aucun produit n'est observé pour le carbonate de sodium et le catalyseur par transfert de phase, le TBAB (essais **9-10**).

Dans le cas de l'acrylate de méthyle, un mélange complexe est obtenu en faible quantité (moins de 20% de conversion du glycérol pour chaque catalyseur) ; ce mélange est composé de plusieurs produits issus de la transestérification et/ou d'addition de Michael entre le glycérol et l'acrylate de méthyle (essais **2-8**) et qui sont difficilement séparables par purification.

Les essais **10**, réalisés par catalyse par transfert de phase, ne donnent pas les produits d'additions attendus. En effet, les composés acryliques (notamment acrylate de méthyle et acrylonitrile) sont hydrolysés en acide acrylique par la phase aqueuse basique avant de pouvoir réagir sur le glycérol et l'acide acrylique ainsi formée est ensuite éliminée par évaporation sous pression réduite.

La différence de réactivité des composés acryliques pour l'addition nucléophile peut s'expliquer par l'effet des groupements électroattracteurs [151]. En effet, le groupement nitrile de l'acrylonitrile est le plus efficace et favorise grandement la réactivité de celui-ci pour l'addition nucléophile tandis que les fonctions ester et amide favorisent moins l'addition nucléophile en position β de ces fonctions.

II. Etudes complémentaires avec les molécules modèles

Considérant la complexité du mélange obtenu entre l'acrylate de méthyle et le glycérol, nous avons réalisé une étude complémentaire pour évaluer la réactivité des fonctions alcools primaires et secondaires sur un composé de type acrylate. Nous avons étudié la réaction avec des molécules modèles, le 1-heptanol et le 4-heptanol, et deux acrylates, l'acrylate de méthyle et l'acrylate de *t*-butyle (Schéma 50). La conversion de l'alcool et les proportions des produits obtenus sont déterminés par GC et sont données dans le tableau 6. La réaction est effectuée dans les mêmes conditions que la précédente étude, sans solvant à 25°C pendant 6 heures en plaçant les réactifs en quantité stœchiométrique.

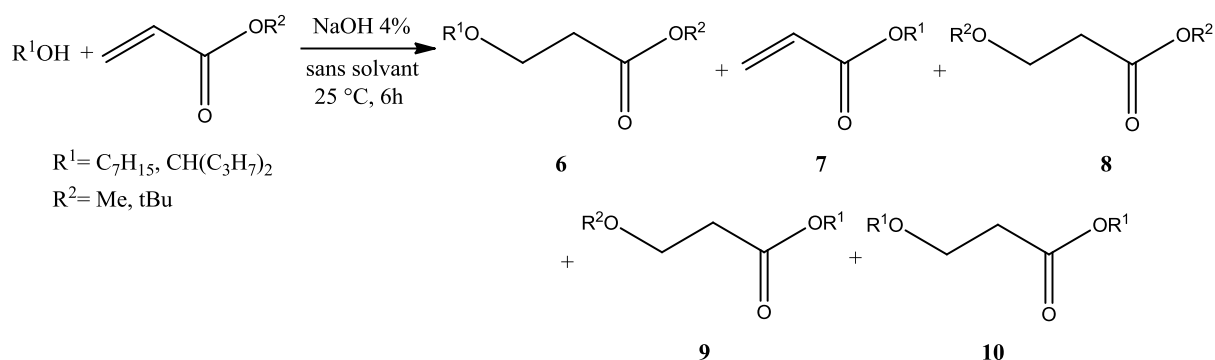


Schéma 50 : Réaction entre le 1-heptanol et le 4-heptanol sur l'acrylate de méthyle et de t-butyle

Essai	Alcool R ¹	Composé acrylique R ²	R ¹ OH Conversion (%)	Proportion des produits (%)				
				6	7	8	9	10
1	C ₇ H ₁₅	Me	77	6	58	3	21	12
2	CH(C ₃ H ₇) ₂	Me	1	0	100	0	0	0
3	C ₇ H ₁₅	t-Bu	64	85	2	0	0	13
4	CH(C ₃ H ₇) ₂	t-Bu	34	98	2	0	0	0

Conditions expérimentales : 10 mmol alcool (1 équiv.), 10 mmol acrylate (1 équiv.), 0,5 mmol NaOH (4 mol%), 25 °C, 6h.

Tableau 6 : Addition du 1-heptanol et 4-heptanol et l'acrylate de méthyle et t-butyle

Pour la réaction entre le 1-heptanol et l'acrylate de méthyle (essai 1), on observe la formation de 5 produits issus de l'addition nucléophile et de la transestérification (produits 6 à 10) entre l'alcool et l'acrylate de méthyle. On constate que les produits de transestérification (produits 7, 9, 10) sont largement majoritaires (91%) par rapport au produit d'addition nucléophile (produits 6 et 8). Ce résultat indique que la réaction de transestérification entre l'acrylate de méthyle et le 1-heptanol est plus rapide que la réaction d'addition nucléophile.

Pour l'alcool secondaire, le 4-heptanol (essai 2), la conversion de l'alcool est très faible et seule la formation du produit 7, issu de la transestérification de l'alcool avec l'acrylate de méthyle, est observée.

Nous avons également étudié la réaction entre les molécules modèles et un acrylate résistant à la transestérification en milieu basique, l'acrylate de t-butyle, afin de favoriser l'addition de Michael de l'heptanol sur l'acrylate de t-butyle.

Pour les essais 3 et 4, la conversion obtenue est de 64 et 34 % respectivement pour le 1-heptanol et le 4-heptanol. On observe que les produits d'addition nucléophile sont obtenus majoritairement (produit 6), les produits de transestérification n'étant pas formés. Néanmoins, on constate que la conversion de l'alcool n'est pas totale à cause de la faible réactivité des acrylates.

Cette étude permet de mieux comprendre le mélange complexe obtenu pour la réaction entre l'acrylate de méthyle et le glycérol. La réaction d'addition des 3 fonctions alcools du glycérol sur l'acrylate de méthyle et les possibles réactions de transestérification intra- ou inter-moléculaires conduisent à un grand nombre de produits et d'oligomères, dont la séparation n'est pas possible.

III. Addition nucléophile du glycérol sur différents acrylates

De l'étude précédente, nous savons que les produits d'addition nucléophile sont favorisés avec un composé acrylique non sensible à l'hydrolyse. Nous avons donc décidé d'étudier la réaction entre le glycérol et 2 acrylates, l'acrylate de butyle et l'acrylate de *t*-butyle, ce dernier résistant à l'hydrolyse basique. Les catalyseurs étudiés sont ceux ayant donné les meilleurs résultats lors de l'étude précédente. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 7.

Essai	Catalyseur	Produits (%)		
		Acrylate de méthyle	Acrylate de butyle	Acrylate de <i>t</i> -butyle
1	NaOH	10-50	0	0
2	KOH	<10	0	0
3	DBU	10-50	0	0
4	MeONa	>50	0	0
5	CTP, TBAB ^a	0	0	0

Conditions expérimentales: 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), 37,5 mmol composés acryliques (3 équiv.), 0,5 mmol catalyseur (4 mol%), 25°C, 6h. ^a CPT : 20 mmol glycérol (1 équiv.), 62 mmol composés acryliques (3,1 équiv.), 10 mmol TBAB (0,5 équiv.), 8 mL H₂O, 16 mL NaOH 40%, 25 °C, 18h.

Tableau 7 : Etude complémentaire entre le glycérol et différents acrylates

Dans les 2 cas, aucun produit n'est obtenu que ce soit pour l'addition nucléophile ou pour la réaction de transestérification pour les catalyseurs basiques (essai **1-4**), les acrylates de butyle et de *t*-butyle ne sont pas assez réactifs pour réagir directement avec le glycérol, contrairement à l'acrylate de méthyle [158].

Nous avons également effectué la réaction d'addition de Michael du glycérol par catalyse par transfert de phase avec le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) comme catalyseur par transfert de phase pour les 3 acrylates (essai **5**). Nous nous sommes inspirés du protocole mis au point par Landeros *et al.* [147]. La phase aqueuse est une phase basique d'hydroxyde de sodium à 40% et la phase

organique est composée de l'acrylate sans solvant. Le catalyseur par transfert de phase est dissous dans 40 mL d'eau distillé et est ajouté dans le milieu réactionnel.

Nous n'obtenons pas le produit d'addition attendu pour l'acrylate de butyle. Du butanol est obtenu en fin réaction avec l'acrylate de butyle qui suggère que la saponification de l'acrylate a lieu en présence de la phase aqueuse basique. De même, nous avons également étudié l'addition de Michael du glycérol sur l'acrylate de *t*-butyle par catalyse par transfert de phase (Schéma 51, Tableau 8).

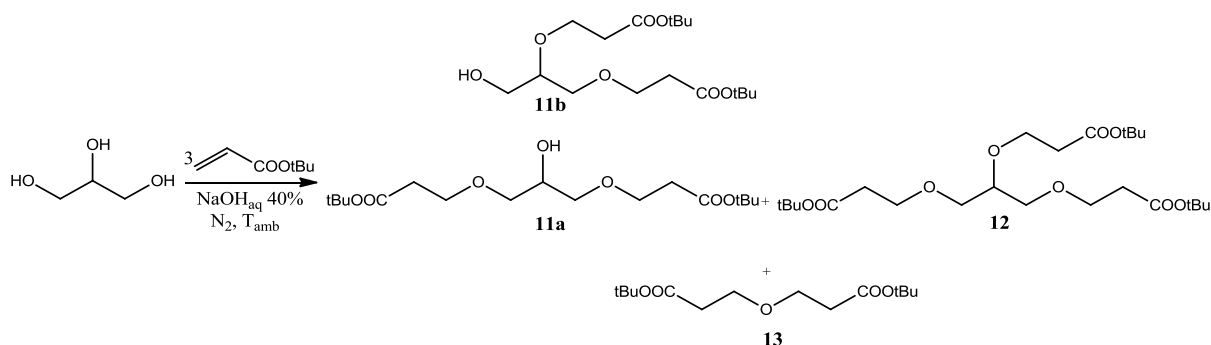


Schéma 51 : Réaction entre le glycérol et l'acrylate de *t*-butyle par CTP

Dans les conditions décrites par Landeros [147] avec 40 mL d'eau, seul l'acrylate de *t*-butyle est présent, démontrant ainsi la non-réactivité de cet acrylate vis-à-vis de la saponification et de l'addition de Michael (essai 1). Nous avons supposé que l'absence de réaction est due au volume important de la phase aqueuse. Pour l'essai 2, nous avons diminué la quantité d'eau à 8 mL, et ainsi limiter la dilution de la phase aqueuse basique. On observe un mélange de 3 produits tri- et di-substitués d'addition (produits 11 et 12) et d'un co-produit le 3,3'-oxydipropanoate de *t*-butyle (produit 13) issu de l'addition d'ion hydroxyde sur l'acrylate de *t*-butyle (Schéma 51). Après purification sur colonne chromatographique, le rendement en produit tri-substitué, le tri(*t*-butyloxycarboxyéthyl)glycéryléther (produit 12), est de 12 %.

Essai	Volume H ₂ O	Temps d'agitation (heures)	Ratio (%)			Rdt 12 purifié
			Éther (13)	Produits 11	Produits 12	
1	40mL	18	0	0	0	0
2	8mL	18	18	8	74	12%
3	8mL	24	12	6	82	16%

Conditions expérimentales: 20 mmol glycérol (1 équiv.), 62 mmol composés acryliques (3,1 équiv.), 10 mmol TBAB (0,5 équiv.), x mL H₂O, 16 mL NaOH 40%, 25 °C.

Tableau 8 : Influence des conditions opératoires de la CTP de l'addition nucléophile du glycérol sur l'acrylate de *t*-butyle

Nous avons aussi testé lors de l'essai 3 l'influence du temps de réaction : une augmentation du temps de réaction de 18 à 24 heures permet d'obtenir une légère augmentation du rendement et ratio en faveur du produit tri-substitué.

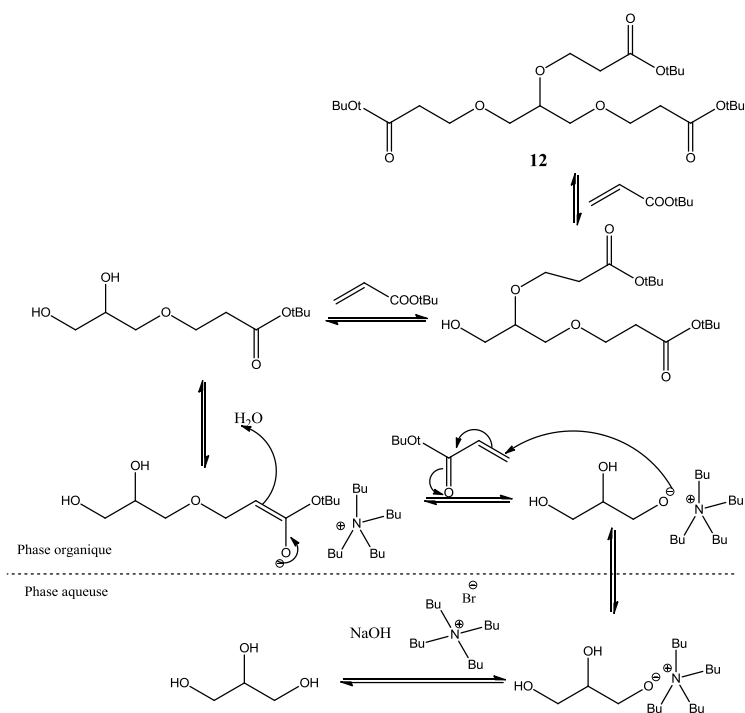


Schéma 52 : Mécanisme de l'addition par CTP du glycérol sur l'acrylate de t-butyle

Le schéma 52 illustre le mécanisme de la réaction d'addition de Michael du glycérol par catalyse par transfert de phase. Le glycérol est déprotoné en phase aqueuse et l'anion est transféré en phase organique où il s'additionne sur l'acrylate.

Ces résultats nous indiquent que l'addition nucléophile du glycérol sur les composés acrylates est possible en présence de TBAB, uniquement avec l'acrylate de t-butyle. Le produit tri-substitué pur est obtenu avec un faible rendement de 16% après séparation par colonne chromatographique. Pour autant compte tenu de ce faible rendement, une autre voie doit être privilégiée en vue d'obtenir un cœur de dendrimère.

IV. Réaction avec les molécules modèles sur l'acrylonitrile

Afin de compléter l'étude réalisée avec les composés de type acrylate, nous avons réalisé la réaction d'addition nucléophile entre des molécules modèles et l'acrylonitrile en présence d'hydroxyde de sodium à 4% molaire (Schéma 53). La figure 5 montre le suivi GC réalisé entre le 1-heptanol, le 4-heptanol et le t-butanol en quantité équimolaire et l'acrylonitrile à 25°C. Les alcools primaires et secondaires permettent de mimer les fonctions alcools du glycérol.

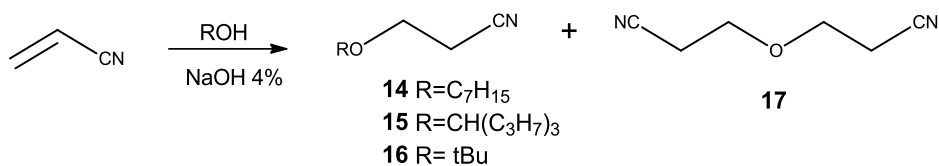
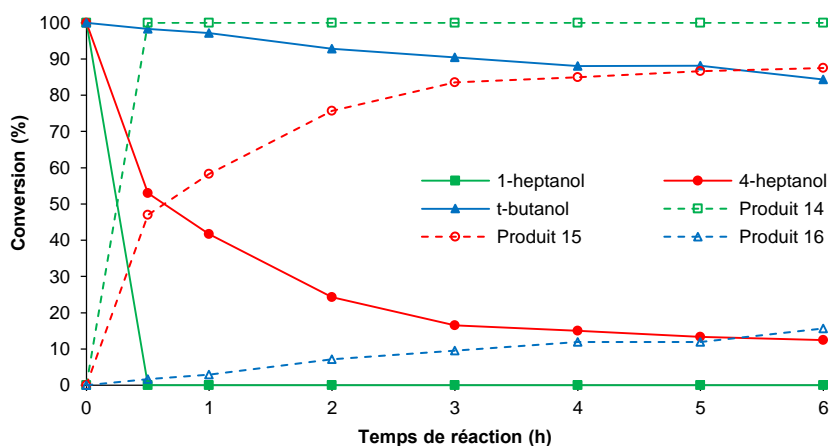


Schéma 53 : Réaction entre différents monoalcools et l'acrylonitrile en présence de NaOH 4 mol%

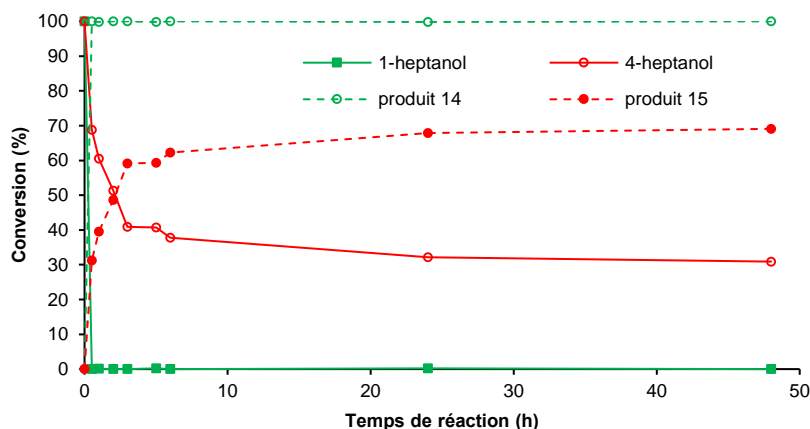


Condition expérimentales : 10 mmol 1-heptanol, 10 mmol 4-heptanol, 10 mmol *t*-butanol, 30 mmol acrylonitrile, 1,2 mmol NaOH (4 mol%), 25 °C

Figure 5 : Suivi cinétique de l'addition des alcools I, II et III avec l'acrylonitrile

Contrairement aux composés de type acrylate, l'addition du 1-heptanol sur l'acrylonitrile est très rapide et quantitative : la conversion du 1-heptanol est totale au bout de 30 min. Nous observons une plus faible réactivité avec l'alcool secondaire, la conversion du 4-heptanol atteint un palier de conversion à 85% tandis que pour le *t*-butanol, la réactivité est faible : 20% de conversion après 6 heures.

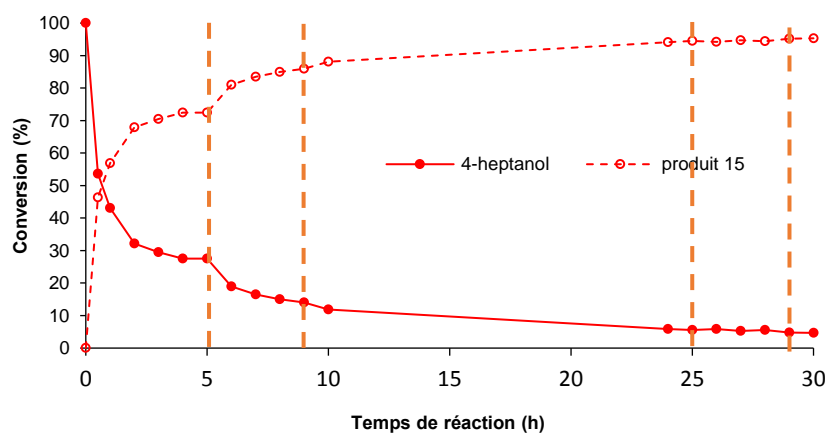
Deux autres suivis cinétiques ont été réalisés, la figure 6 représente le suivi GC de l'addition d'un mélange équimolaire de 1-heptanol et de 4-heptanol sur l'acrylonitrile en présence de NaOH 4%. On observe encore une fois que la conversion du 1-heptanol est totale au bout de 30 min et qu'après 48h, la conversion du 4-heptanol atteint un plateau à 70% du produit **15** soit une plus faible valeur que dans la figure 5. Cela s'explique notamment par le ratio acrylonitrile:4-heptanol qui est moins élevé que dans les conditions opératoires de la figure 5.



Conditions expérimentales : 10 mmol 1-heptanol, 10 mmol 4-heptanol, 20 mmol acrylonitrile, 0,8 mmol NaOH (4 mol%), 25°C

Figure 6 : Suivi cinétique de l'addition du 1-heptanol et du 4-heptanol sur l'acrylonitrile

La figure 7 présente le suivi cinétique de l'addition du 4-heptanol sur l'acrylonitrile avec des ajouts supplémentaires de 1 équivalent d'acrylonitrile à 5h, 9h, 25h et 29h au cours de la réaction. On observe que plus le ratio acrylonitrile:4-heptanol augmente, plus l'addition est rapide et le taux de conversion du 4-heptanol est grand avec une limite de 95%. Même avec un ajout de 4 équivalents d'acrylonitrile supplémentaire, la conversion du 4-heptanol reste limitée à 95%.



Conditions expérimentales : 10 mmol 4-heptanol, 10 mmol acrylonitrile, 0,4 mmol NaOH (4 %mol), 25 °C, addition de 1 équiv. d'acrylonitrile à 5h, 9h, 25h, 29h

Figure 7 : Suivi cinétique de l'addition du 4-heptanol sur l'acrylonitrile

Nous avons supposé que le produit **15** se décompose en présence du catalyseur basique. Nous avons alors mis en présence les produits **14** et **15** et de l'hydroxyde de sodium. Nous n'observons pas de dégradation du produit (Schéma 54), ni de réaction de rétro-Michael des produits **14** et **15**.

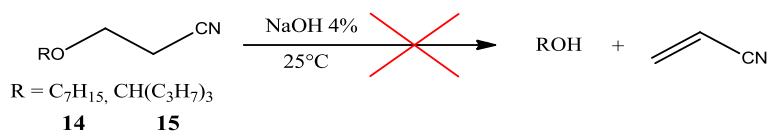


Schéma 54 : Test de dégradation des produits 14 et 15 en présence de catalyseur basique

Cependant, on note qu'un produit secondaire est obtenu lors des différents suivi GC lorsque l'acrylonitrile est placé en excès par rapport à l'alcool, le 3,3'-oxydipropanenitrile (produit **17**), issu de l'addition d'ions hydroxydes sur l'acrylonitrile (Schéma 55).

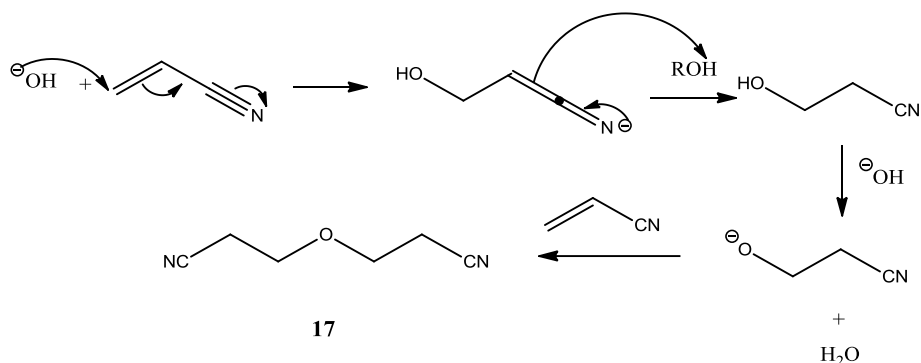


Schéma 55 : Mécanisme proposé de formation du 3,3'-Oxydipropanenitrile

Cette étude nous montre bien que la réactivité des alcools primaires est bien plus importante que celle des alcools secondaires. De plus, on atteint un palier pour la conversion de l'alcool secondaire et la réaction n'est jamais totale pour la cyanoéthylation du 4-heptanol. La meilleure réactivité étant obtenue pour l'addition nucléophile d'alcool sur l'acrylonitrile, nous avons décidé d'étudier la réaction de cyanoéthylation du glycérol.

V. Cyanoéthylation du glycérol

Pour la réaction d'addition de Michael du glycérol sur l'acrylonitrile, nous pouvons obtenir 5 produits différents : 2 monocyanoéthylglycéryléther (MCEG, produits **18a** et **18b**), 2 dicyanoéthylglycéryléther (DCEG, produits **19a** et **19b**) et le tricyanoéthylglycéryléther (TCEG, produit **20**) (Schéma 56). Nous cherchons à synthétiser le TCEG pour la synthèse de dendrimère, si possible sans utiliser d'étape de purification et en effectuant la réaction sans solvant.

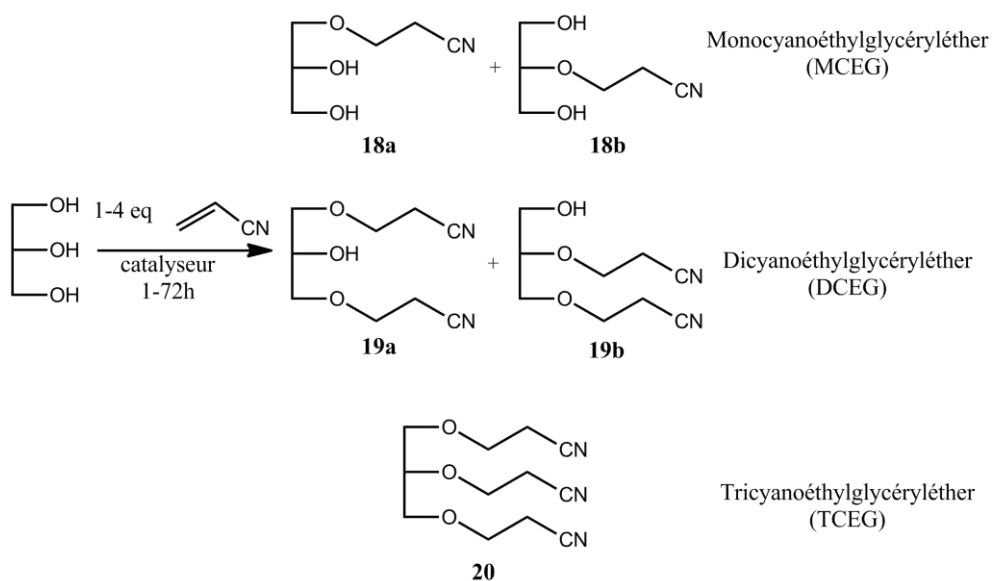


Schéma 56 : Produits issus de la cyanoéthylation du glycérol

V.1. Screening de différents catalyseurs basiques

Nous avons étudié la réaction de cyanoéthylation en présence de différents catalyseurs basiques sans solvant. Pour réaliser cette étude, nous avons choisi de nous inspirer du protocole mis au point par Brüson [149]. La synthèse est réalisée en mélangeant 1 équivalent de glycérol avec 3 équivalents d'acrylonitrile en présence d'un catalyseur basique à 4% molaire à 25°C. Lorsque le catalyseur basique est sous forme solide, il est broyé pour former une fine poudre homogène qui est ajoutée au mélange. Après la réaction, le mélange est solubilisé dans du dichlorométhane et lavé 2 fois avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est analysé par RMN et GC. A la fin du traitement, seul le DCEG et le TCEG sont présents dans le produit final, le glycérol restant et le MCEG sont éliminés lors du lavage. Les résultats pour les différents catalyseurs sont illustrés dans le tableau 9.

Essai	Catalyseur (4 mol%)	Temps (h)	Ratio TCEG:DCEG	Rdt de TCEG (%)
1	/	6	-	0
2	MeONa	6	88 :12	66
3	NaOH	6	88 :12	67
4	KOH	6	84 :16	68
5	tBuOK	6	92 :8	51
6	DBU	6	88 :12	68
7	Triton B	6	80 :20	51
8	PPh ₃	6	-	0
9	Na ₂ CO ₃	6	-	0
10	K ₂ CO ₃	6	-	0
11	Cs ₂ CO ₃	6	-	0
12	NaOH	18	92:8	71
13	NaOH	24	94:6	73
14	MeONa	18	89:11	68
15	KOH	18	88:12	69
16	DBU	18	91:9	71

Conditions expérimentales : 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), 37,5 mmol acrylonitrile (3 équiv.), 0,5 mmol catalyseur (4 mol%), 25°C

Tableau 9 : Etude des différents catalyseurs basiques pour la cyanoéthylation du glycérol

L'essai **1** réalisé sans catalyseur confirme le résultat obtenu dans le tableau 5, la réaction n'a pas lieu sans catalyseur. Nous observons également que pour les catalyseurs à base de carbonate ainsi que pour la triphénylphosphine (essais **8-11**), aucun produit n'est obtenu (TCEG ou DCEG) après 6 heures de réaction.

Pour les catalyseurs fortement basiques (essais **2 à 7**), le produit obtenu est un mélange de 2 produits, le DCEG et TCEG, où le produit TCEG est fortement majoritaire. Les meilleurs rendements de TCEG sont obtenus avec le méthylate de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium et le DBU. Pour ces catalyseurs, l'augmentation du temps de réaction (essais **12-16**) conduit à une légère augmentation du ratio TCEG:DCEG en faveur du TCEG et du rendement du TCEG.

V.2. Etude de la quantité de catalyseurs et de la température sur la réaction

Nous avons étudié l'effet de l'augmentation de la quantité de catalyseurs et de la température sur le rendement et le ratio de TCEG (Tableau 10).

Essai	Catalyseur	Catalyseur (mol%)	Temp. (°C)	Temps (h)	Ratio TCEG :DCEG	Rdt de TCEG (%)
1	NaOH	10	25	6	95:5	71
2	KOH	10	25	6	89:11	63
3	NaOH	10	50	6	88:12	68
4	Na ₂ CO ₃	10	25	6	-	0
5	K ₂ CO ₃	10	25	6	-	0
6	Cs ₂ CO ₃	10	25	6	-	0
7	Cs ₂ CO ₃	10	25	168	93:7	63
8	DBU	30	25	72	88:12	73
9	PPh ₃	30	50	24	-	0
10	CuCl ₂ ^a	30	reflux	18	-	0

Conditions expérimentales: 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), 37,5 mmol acrylonitrile (3 équiv.) ; ^a 10 mol% de MeONa et 5 mL de MeOH sont ajoutés

Tableau 10 : Effet de la quantité de catalyseur et de la température sur la cyanoéthylation du glycérol

En comparaison des essais **3** et **4** du tableau 9, une légère augmentation du rendement de TCEG et du ratio est obtenue pour les catalyseurs d'hydroxyde de sodium et de potassium lorsque la quantité passe de 4 à 10 mol% (essais **1-2**). Après 6 heures de réaction, toujours aucun produit n'est observé lorsque l'on emploie les carbonates comme catalyseur (essais **4-6**). Toutefois, on observe que l'essai **7** réalisé avec le carbonate de césium à 10 mol% avec un temps de réaction plus long de 7 jours donne le produit attendu avec un ratio TCEG:DCEG de 93:7 et un rendement total de 63% pour le TCEG. L'augmentation de la quantité de catalyseur de 4 à 30% molaire permet une très légère augmentation de rendement du TCEG (+5%) pour le DBU (essai **8**) mais ne conduit toujours à aucun produit pour la triphénylphosphine après 24 heures à 50°C (essai **9**). L'essai **10**, inspiré des conditions opératoires décrites par Wang *et al.* [105], avec le chlorure de cuivre associé avec une base le méthanolate de sodium dans le méthanol, ne donne aucun produit. De plus, dans le cas de NaOH (essai **3**) l'augmentation de la quantité de catalyseur (de 4 à 10 mol%) et de la température (25 à 50°C) conduisent à un résultat identique. Par contre, une augmentation de la quantité de catalyseur à 10% sans augmentation de la température (essai **1**) conduit à un ratio TCEG:DCEG plus important en TCEG et une augmentation du rendement de TCEG. L'augmentation de la température n'est donc pas favorable à la synthèse du TCEG.

V.2.a. Etude de la quantité d'acrylonitrile et de l'activation par US pour la cyanoéthylation du glycérol

L'étude réalisée avec le 4-heptanol démontre que le ratio alcool:acrylonitrile a une influence non négligeable sur la réaction. Nous avons alors testé l'impact de la quantité d'acrylonitrile sur le rendement en TCEG et le ratio TCEG:DCEG (Tableau 11) en faisant varier la quantité du composé acrylique de 1 à 4 équivalents.

Essai	Quantité d'acrylonitrile (équiv.)	Distribution des produits			Ratio TCEG:DCEG	Rdt de TCEG (%)
		TCEG	DCEG	Ether		
1	1	68%	32%	<1%	32:68	4
2	2	46 %	54%	<1%	44:56	33
3	3	87%	11%	1%	88:12	67
4	3,1	93%	7%	<1%	93:7	74
5	3,2	94%	5%	1%	94 :6	74
6	3,3	96%	4%	1%	97 :3	80
7	3,4	97%	2%	<1%	99:1	86
8	3,5	94%	2%	4%	98 :2	83
9	4	88%	2%	10%	98:2	76

Conditions expérimentales: 12.5 mmol glycérol (1 équiv.), x mmol acrylonitrile, 0,5 mmol catalyseur (4 mol%), 25°C, 6h

Tableau 11 : Influence de la quantité d'acrylonitrile sur la réaction de cyanoéthylation du glycérol

Avec un défaut d'acrylonitrile (essai **1** et **2**), la réaction conduit logiquement à une proportion plus importante en DCEG qu'en TCEG ainsi qu'un faible rendement en TCEG (4 et 33%). Une quantité d'acrylonitrile supérieure à 3 équivalents (essai **3-7**) permet d'améliorer le ratio TCEG:DCEG et le rendement en TCEG, jusqu'à respectivement 99:1 et 86% pour 3,4 équivalents (essai **7**). A 3,5 et 4 équivalents (essais **8-9**), la formation de diéther (produit **17**) est plus importante et le rendement de TCEG ainsi que le ratio baissent.

Nous avons également testé la réaction sous irradiations ultrasonores (Tableau 12). La réaction ne peut se produire sans la présence d'un catalyseur, que ce soit en chauffage classique ou sous US (essai **1**). Pour les essais réalisés en présence de NaOH 4 mol%, on observe que pour 3 équivalents d'acrylonitrile (essai **2**) le rendement est bien inférieur que celui obtenu en chauffage classique avec un ratio en TCEG plus défavorable. L'essai **3** réalisé avec 3,4 équivalents d'acrylonitrile conduit à un rendement inférieur à l'essai **2** et à un ratio un peu moins défavorable en TCEG. Ces résultats s'expliquent notamment par le fait que l'irradiation ultrasonore conduit d'une part à une évaporation excessive de l'acrylonitrile hors du réacteur et d'autre part à sa polymérisation.

Essai	Quantité d'acrylonitrile (équiv.)	Catalyseur (4 mol%)	Ratio TCEG:DCEG	Rdt de TCEG (%)
1	3	sans	-	0
2	3	NaOH	22:78	38
3	3,4	NaOH	36:64	26

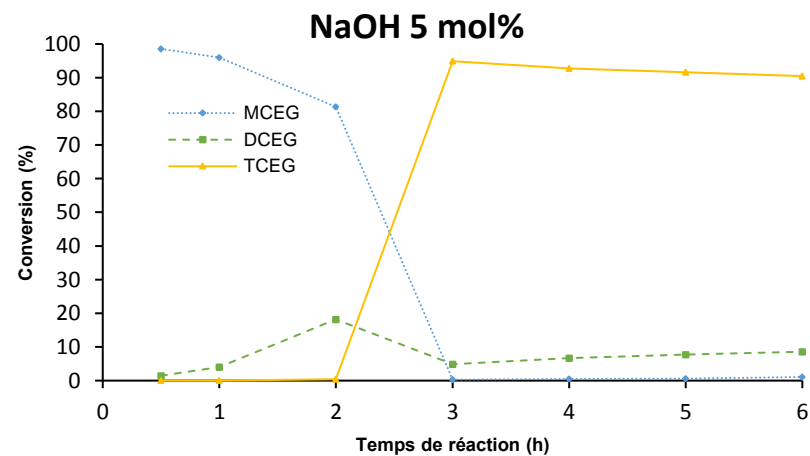
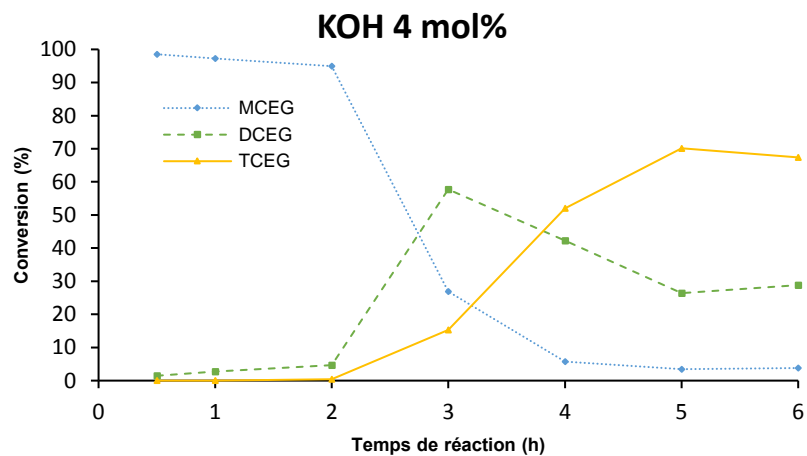
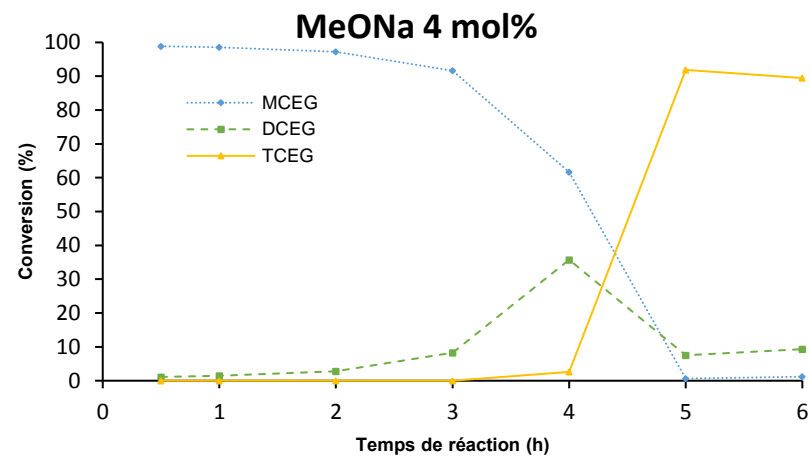
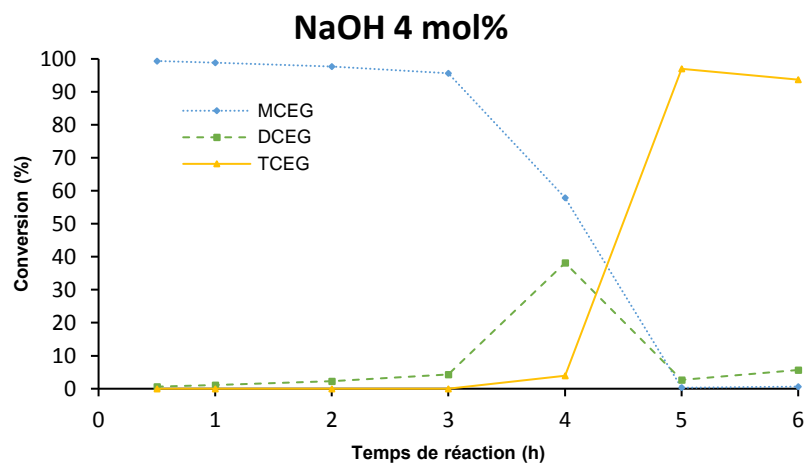
Conditions expérimentales: 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), x mmol acrylonitrile, x mmol catalyseur, US, 6h

Tableau 12 : Influence des ultrasons sur la cyanoéthylation du glycérol

Ainsi, l'activation par US n'est pas une méthode d'activation efficace pour la cyanoéthylation du glycérol dans les conditions testées ci-dessus.

V.2.b. Suivi GC de la cyanoéthylation du glycérol

Une étude cinétique de la réaction a été également réalisée en présence de différents catalyseurs basiques (NaOH, KOH, MeONa) dans les conditions définies précédemment (6h, 25°C, 3,4 équiv. d'acrylonitrile). Les proportions des MCEG, DCEG et TCEG sont déterminées par GC après silylation des produits. Pour plus de clarté, le glycérol a été écarté et les proportions de **18a** et **18b** ont été réunies en MCEG et **19a** et **19b** regroupées en DCEG (Figure 8).



Conditions expérimentales : 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), 42,5 mmol acrylonitrile (3,4 équiv.), x mmol catalyseur, 25 °C, 6h. Les proportions des 2 MCEG et 2 DCEG sont cumulées

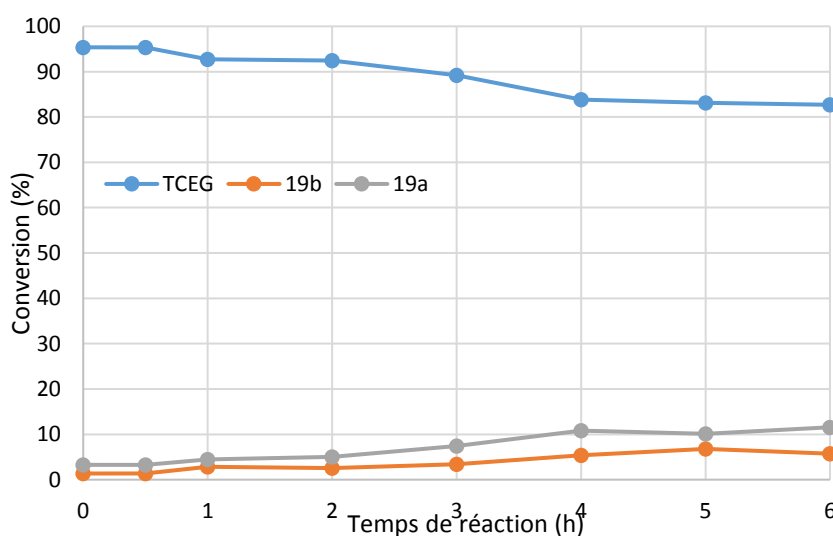
Figure 8 : Suivi cinétique de la cyanoéthylation du glycérol

On observe que les MCEG sont produits très rapidement et que la proportion des MCEG décroît ensuite au profit de celle des DCEG et du TCEG. Le suivi cinétique réalisé avec KOH à 4 mol% montre que l'hydroxyde de potassium a un effet catalytique moins important comparé à l'hydroxyde de sodium et au méthanolate de sodium. Avec NaOH 5 mol%, le TCEG est formé plus rapidement mais le ratio TCEG:DCEG est moins favorable à la formation du TCEG. En effet pour chaque suivi cinétique, un optimum de la proportion de TCEG est obtenu et est répertorié dans le tableau 13. L'optimum est situé à 5 heures de réaction pour les catalyseurs à 4 mol% et à 3 heures pour NaOH 5 mol%. Le ratio optimal est obtenu avec NaOH 4 mol% à 5 heures.

Catalyseur	Quantité de catalyseur (mol%)	Optimum à	Ratio TCEG:DCEG
NaOH	4	5h	97:3
NaOH	5	3h	92:8
MeONa	4	5h	92:8
KOH	4	5h	73:27

Tableau 13 : Optimum des ratios TCEG:DCEG pour la cyanoéthylation du glycérol en fonction des catalyseurs

Cet optimum observé laisse supposer que le TCEG se décompose en milieu basique et sa proportion décroît. Un mélange TCEG:DCEG précédemment isolé a été mis en présence de NaOH à 4 mol% sans solvant à température ambiante. La figure 9 confirme la décyanoéthylation du TCEG au cours du temps pour reformer le DCEG en présence de NaOH 4 mol%. Cette observation rejoint celle de Zlatanos, qui indique la formation de diglycéride par lente méthathèse de triglycéride avec le temps [159]. Le DCEG principalement formé est le **19a** ce qui indique une plus grande propension à effectuer la réaction de rétro-Michael en position 2.



Conditions expérimentales : 12,5 mmol composés (1 équiv.), 0,5 mmol NaOH (0,04 équiv.), 25°C.

Figure 9 : Décyanoéthylation du TCEG en présence de NaOH 4 mol%

L'analyse plus fine des chromatogrammes et spectres de masse obtenus par GC/MS permet de distinguer les différentes espèces silylées du glycérol, des MCEG et DCEG (Figure 10).

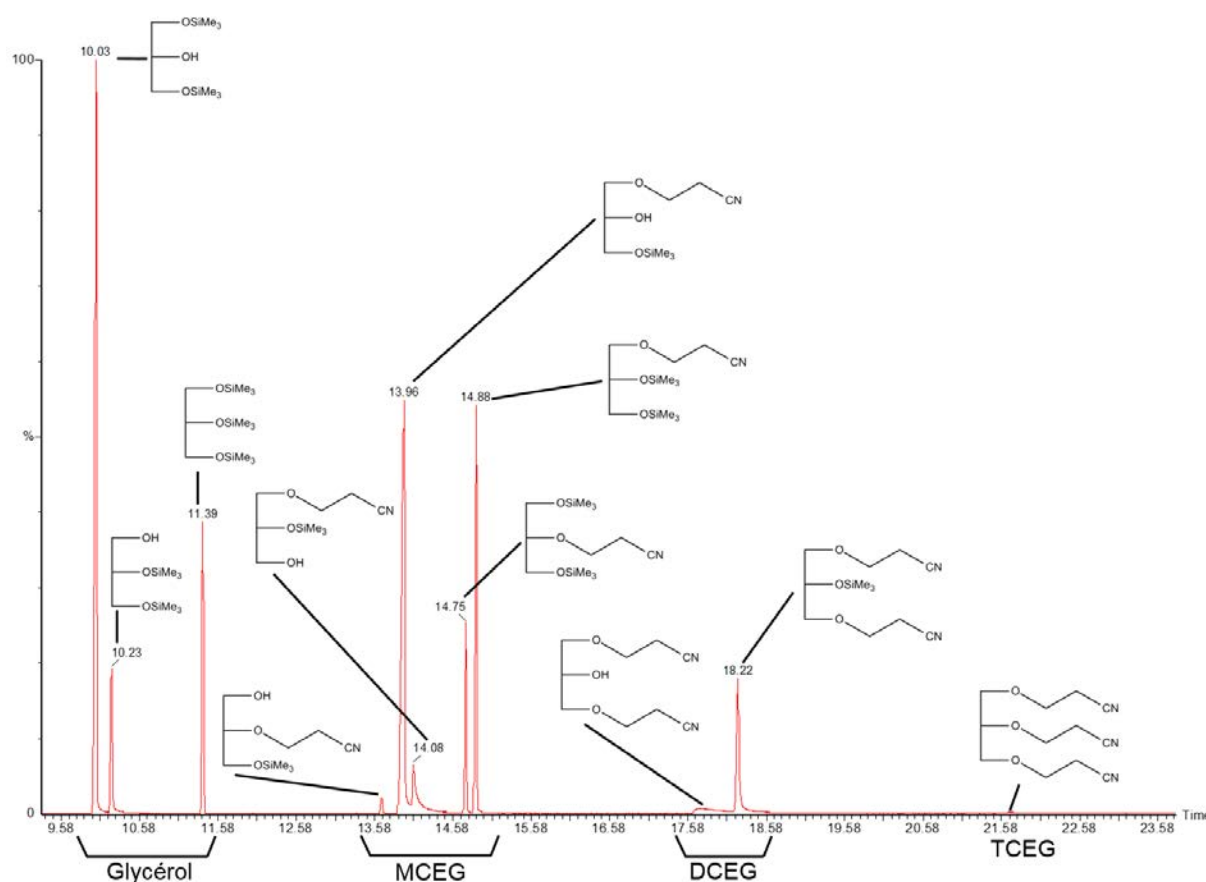


Figure 10 : Chromatogramme du suivi cinétique de la cyanoéthylation du glycérol avec NaOH 4 mol% à 2h

Concernant les spectres de masse des dérivés silylés (Figure 11), on n'observe pas les pics moléculaires correspondant mais les pertes M-15 (CH_3^+), M-45 (3CH_3^+) sont pratiquement toujours présents. Pour les espèces silylées en position 1 et/ou 1,3, elles sont caractérisées par une perte de 103 uma correspondant au radical $^*\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$. Les espèces cyanoéthyles en position 1 et/ou 1,3 présentent, elles, une perte de 84 uma relative au radical $^*\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. Les espèces partiellement silylées présentent quant à elles un enchainement CH_2OH correspondant à une perte de 31 uma. La présence du carbocation par perte du radical $^*\text{OSiMe}_3$ ou du radical $^*\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ en position 2 est aussi caractéristique (formation du dérivé glycidol protoné) et le pic de base à 73 uma pour le cation $^*\text{SiMe}_3$ est caractéristique des espèces silylées.

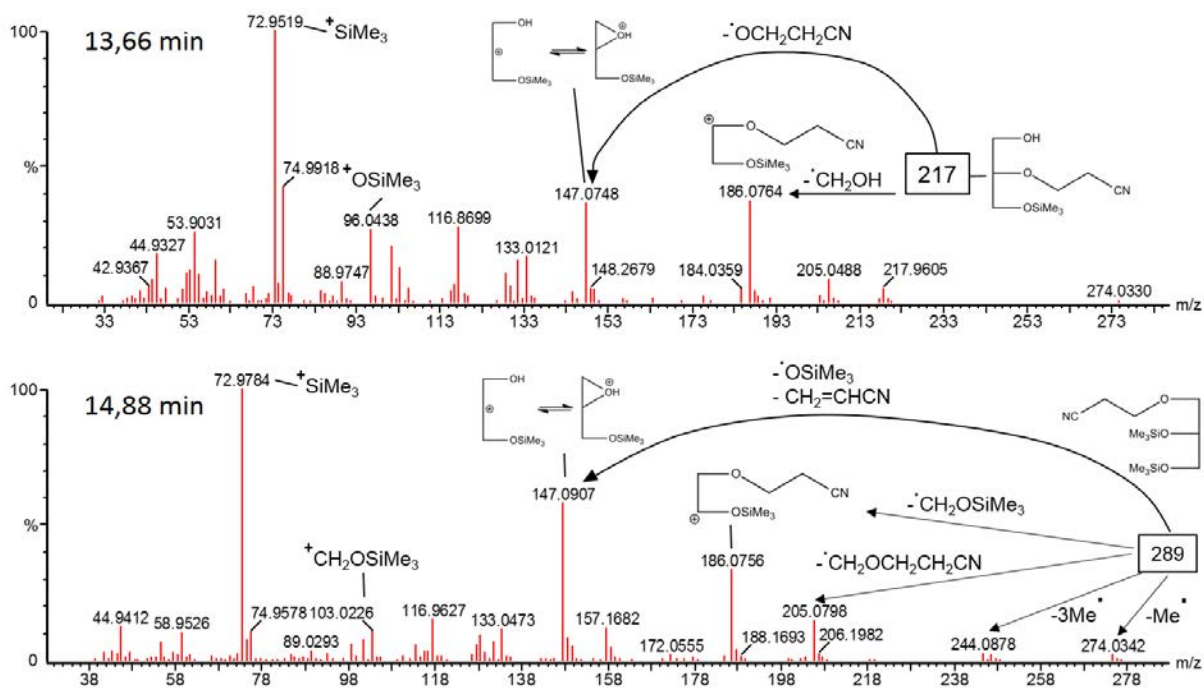
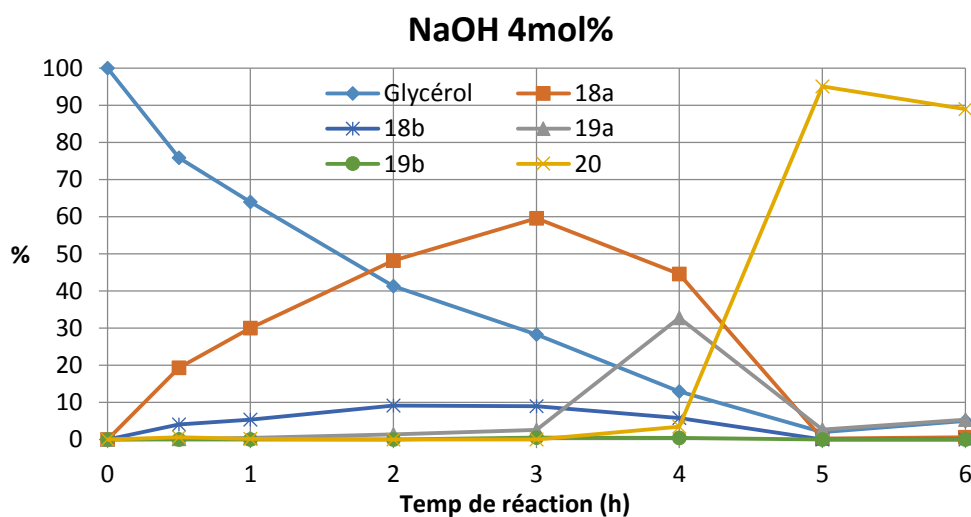


Figure 11 : Spectre de masses des produits à 13,66 min et 14,88 min du chromatogramme du suivie cinétique

La figure 12 présente les proportions des différentes espèces glycérol, MCEG, DCEG silylées totalement ou partiellement et TCEG.



Conditions expérimentales : 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), 42,5 mmol acrylonitrile (3,4 équiv.), 0,5 mmol catalyseur, 25 °C, 6h

Figure 12 : Suivi cinétique de la cyanoéthylation du glycérol en présence de NaOH 4 mol%

On observe une diminution presque linéaire du glycérol jusqu'à 5 heures et la formation préférentielle de **18a** pour atteindre un optimum à 3 heures. A cet instant, le produit **18b** est dans des

proportions 6 fois moindre que **18a**. Ce ratio est globalement respecté tout au long de la réaction et est logique compte tenu d'une part de la statistique alcool I : alcool II et d'autre part, de la réactivité plus forte des fonctions alcools primaires. Concernant les DCEG, le produit **19b** n'est pratiquement pas observé ce qui implique que sa formation est plus lente que sa réaction avec l'acrylonitrile pour conduire au TCEG (**20**). Pour autant, cette voie reste moins privilégiée que celle impliquant la formation de **19a** au regard des proportions très faibles de TCEG formées à 3h.

Nous pouvons donc en déduire que la voie de synthèse privilégiée pour la formation du TCEG est **18a**→**19a**→**20** (TCEG) avec comme étape limitante la formation du TCEG (Schéma 57).

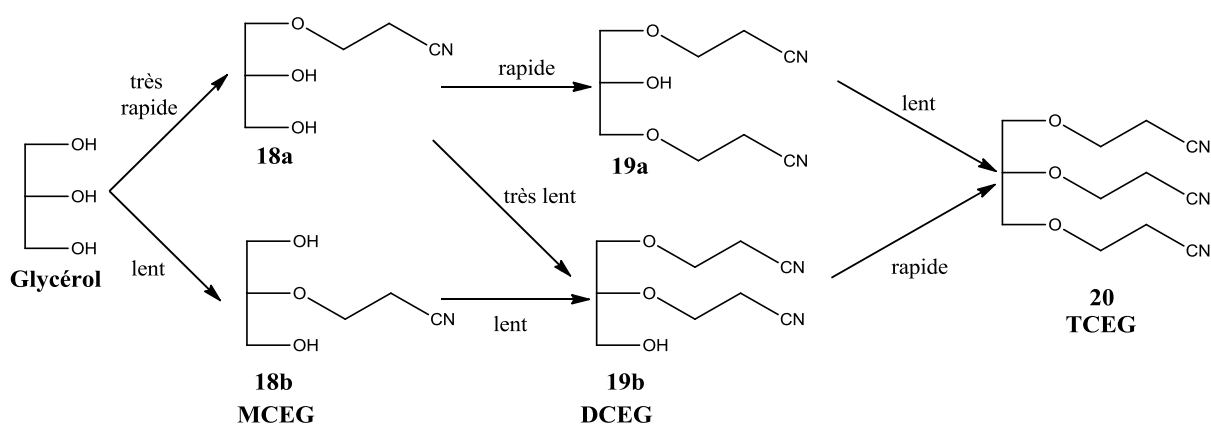


Schéma 57 : Schéma de synthèse de la cyanoéthylation du glycérol

V.2.c. Monocyanoéthylation du glycérol (MCEG)

Sur les suivis cinétiques réalisés avec NaOH 4 mol%, nous remarquons que pratiquement seul le MCEG est formé avant 3 heures. Nous avons cherché à obtenir le produit **18a** isolé en nous inspirant des travaux précédents pour réaliser cette synthèse (Schéma 58). Un tel composé peut constituer un précurseur de surfactant non ionique.

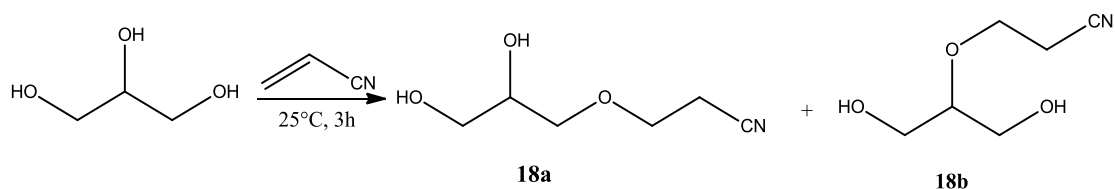


Schéma 58 : Monocyanoéthylation du glycérol

Dans ce but, nous avons étudié la réaction de monocyanoéthylation du glycérol avec 3,4 équivalents (essai **1**) et 1 équivalent d'acrylonitrile (essai **2**) à 25°C, en arrêtant la réaction à 3 heures. Un temps d'addition de l'acrylonitrile plus long est appliqué afin de favoriser la formation de MCEG

18a. Le produit **18a** étant soluble dans l'eau, il n'est pas possible de laver le produit avec une phase aqueuse comme pour le TCEG, nous avons directement purifié le produit sur colonne chromatographique. Le premier essai réalisé avec 3,4 équivalents d'acrylonitrile favorise la formation de **18a** mais le produit **18b** est également formé selon les proportions **18a:18b** 5,7:1. Le DCEG (**19a**) est aussi formé au cours de la réaction mais on n'observe pas la formation de TCEG. Pour le second essai, l'ajout de seulement 1 équivalent favorise la formation de **18a** par rapport au **18b** (ratio **18a:18b** 7,2:1). On observe également que la conversion du glycérol est moins importante à 3 heures. Malgré l'ajout de 1 équivalent, on observe toujours la présence de DCEG dans le mélange, ce qui démontre bien que la synthèse de DCEG est très rapide par rapport au MCEG.

Essai	Quantité d'acrylonitrile (équiv.)	Distribution des produits dans le mélange brut (%)					
		glycérol	18a	18b	19a	19b	20
1	3,4	18,4	60,96	10,72	9,86	0	0
2	1	65,7	28,53	3,95	1,86	0	0

Conditions expérimentales: 12,5 mmol glycérol (1 équiv.), x mmol acrylonitrile, 0,5 mmol catalyseur (4 mol%), 25°C, 3h.

Tableau 14 : Etude de la monocyanoéthylation du glycérol

Nous avons ensuite réalisé la purification du produit brut à partir de l'essai **2** avec 1 équivalent d'acrylonitrile car d'une part le ratio **18a:18b** est plus favorable pour le **18a** et que la quantité de DCEG formé est moins importante et d'autre part, même si on observe moins de conversion du glycérol, il est plus aisé de séparer le glycérol du MCEG. Après purification sur colonne (gradient d'éluion Acétate d'éthyle:cyclohexane 1:1 puis acétate d'éthyle pur), **18a** est obtenue (28%).

Nous avons ensuite cherché à synthétiser un surfactant non ionique à partir du produit **18a**. Nous avons fait réagir le MCEG **18a** en présence d'acide chlorhydrique concentré et d'hexadécanol en excès à 75°C pendant 48 heures. Le produit **18c** est obtenu avec un rendement de 8% (pureté RMN 96%, Schéma 59).

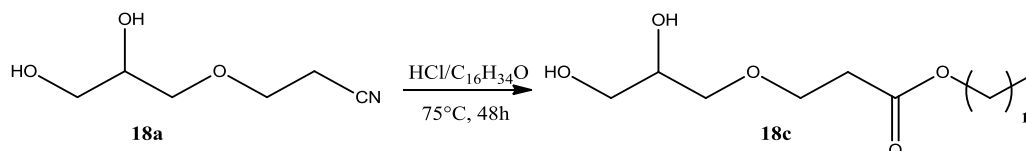


Schéma 59 : Synthèse de surfactant non ionique à partir de **18a**

VI Conclusion

En conclusion, la réactivité de l'addition nucléophile du glycérol a été étudiée pour des composés acryliques en présence de différents catalyseurs basiques. Nous avons notamment démontré que la réaction entre le glycérol et l'acrylate de méthyle conduit à un mélange complexe dû à des réactions de transestérification et d'addition nucléophile. Il est également possible d'effectuer l'addition nucléophile entre le glycérol et l'acrylate de *t*-butyle par CTP pour un rendement de 16%.

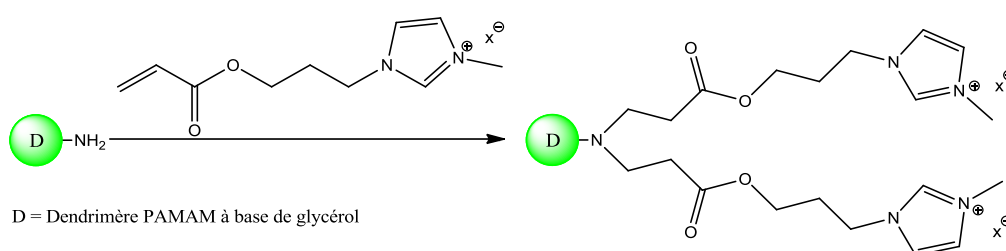
La cyanoéthylation du glycérol a été étudiée et nous avons défini les conditions optimales pour la synthèse du TCEG : 12,5 mmol du glycérol réagissent avec 42,5 mmol d'acrylonitrile (3,4 équivalents), à 25 °C pendant 5 heures en présence de NaOH à 4% molaire. Il faut veiller toutefois à bien diviser le catalyseur en une fine poudre homogène afin d'éviter la formation de l'éther, le 3,3'-oxydipropanenitrile.

Le work up initial a également été optimisé notamment pour réduire la quantité de solvant utilisé. Le dichlorométhane peut être remplacé par d'autres solvants moins nocifs, par exemple l'acétate d'éthyle. Néanmoins, il est plus aisé d'utiliser le dichlorométhane comme solvant pour laver la phase organique contenant le TCEG. En effet, le glycérol et le MCEG sont plus solubles dans l'acétate d'éthyle que dans le dichlorométhane et donc plus difficiles à éliminer de la phase organique. Afin d'améliorer la pureté, une filtration sous pression réduite sur fritté contenant un tampon de 2 cm de silice et un éluant acétate d'éthyle:cyclohexane (3:1) peut être utilisée. Le TCEG est alors obtenu avec une pureté supérieure à 99,9%. Une colonne chromatographique (gel de silice, acétate d'éthyle:cyclohexane 3:1) peut également être utilisée pour purifier le produit obtenu et obtenir une pureté supérieure à 99,99% de TCEG.

A partir de ce synthon, nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de dendrimère à cœur glycéryl puis nous avons exploré différentes voies de synthèses pour la fonctionnalisation des fonctions terminales par des motifs imidazoliums afin d'obtenir un dendrimère liquide ionique.

CHAPITRE III : Dendrimères PAMAM à cœur glycéryl et termini imidazolium : exploration des voies de synthèse

Comme nous avons pu l'observer dans le chapitre bibliographique, les dendrimères liquides ioniques (DLI) présentent des propriétés intéressantes. Par ailleurs, de très nombreux liquides ioniques (LI) présentent des motifs imidazoliums [5]. Au laboratoire, J. Harmand a synthétisé des monomères acryliques LI qui devraient permettre la fonctionnalisation aisée des fonctions amines d'un dendrimère type PAMAM (Schéma 60).



D = Dendrimère PAMAM à base de glycérol

Schéma 60 : Addition nucléophile du monomère liquide ionique sur le dendrimère PAMAM multi-amine

Au regard de la bibliographie, à notre connaissance, seules trois publications décrivent des DLI ou structures s'en approchant présentant des motifs imidazoliums. Naka *et al.* ont étudié la synthèse de dendrimère poly(amidoamine) à cœur de silsesquioxane pour la préparation de matériaux électrolytes [54]. Le DLI est préparé par amidation des fonctions esters méthyliques terminales par ajout de 1-(3-aminopropyl)imidazole en très large excès, puis quaternisation de l'imidazole avec le 1-bromopropane en excès (Schéma 61). Cette méthode nécessite l'utilisation de grands excès de réactifs et des temps de réaction très longs (20 jours). De plus, le produit doit être purifié par chromatographie d'exclusion stérique.

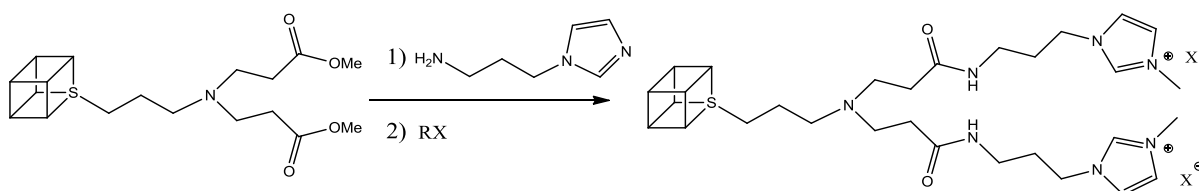


Schéma 61 : Synthèse de dendrimère PAMAM à cœur de silsesquioxane à termini imidazolium selon la méthode de Naka *et al.* [54]

Pour le transport de molécules hydrophobes avec des applications potentielles pour la séparation de molécules et la vectorisation de médicament, Qin *et al.* ont réalisé la synthèse de DLI poly(aryléther) selon une réaction click entre les fonctions éthers propargyliques et le 6-(azidohexyl)-3-méthyl-imidazolium (Schéma 62) [55]. Les générations G_0 à G_3 sont obtenues avec des rendements de 68-85 % pour cette étape. Par cette méthode, l'excès de réactifs est limité et les temps de réaction sont plus courts. De plus, le produit est purifié plus facilement après métathèse du contre-ion.

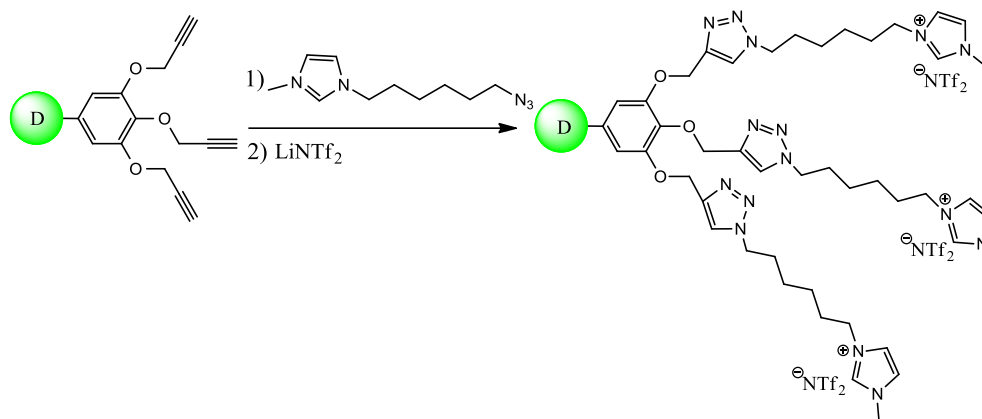


Schéma 62 : Synthèse de dendrimère à termini imidazolium par réaction click [55]

Récemment, Astruc et son équipe ont réalisé la synthèse d'un polyimidazolium pour la stabilisation de nanoparticule [56]. La fonctionnalisation du dendrimère est effectuée également par cycloaddition de Huisgen avec un rendement de 85 % pour cette étape (Schéma 63). Le produit est facilement isolé par filtration.

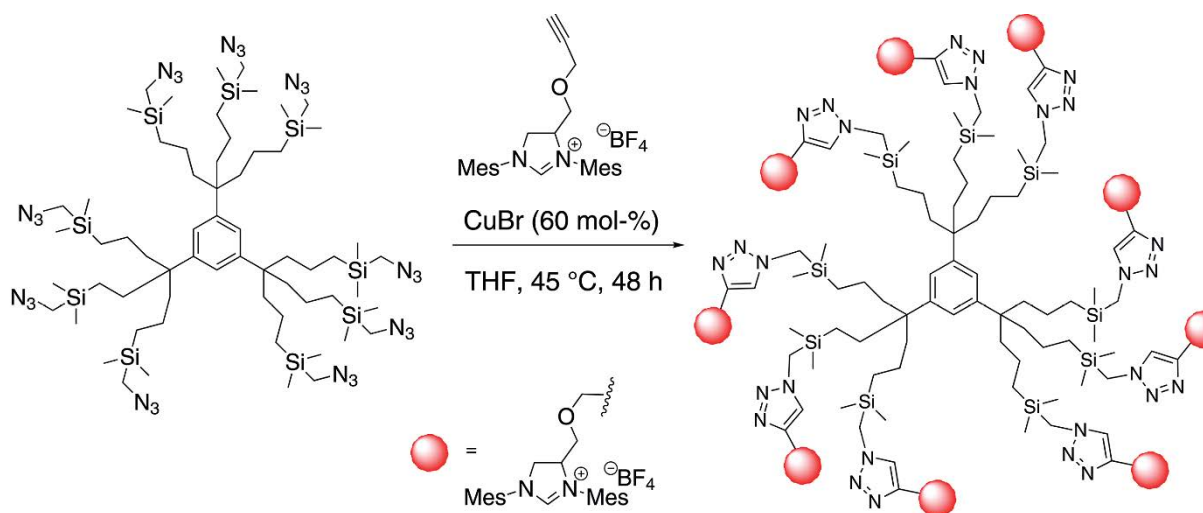


Schéma 63 : Synthèse de dendrimère liquide ionique (DLI) selon Astruc [56]

Dans une première partie, nous nous intéresserons à la croissance du dendrimère à cœur glycéryl pour atteindre les générations G_0 à $G_{2,5}$. Dans une seconde partie, nous explorerons les voies de synthèse permettant leur fonctionnalisation par des motifs imidazoliums.

A. Synthèse des générations PAMAM à cœur glycéryl G_0 à $G_{2,5}$

La synthèse de dendrimère à partir du tricyanoéthylglycéryléther (TCEG) peut aussi être engagée en modifiant les fonctions nitriles pour permettre la duplication des branches. Dans la littérature, deux voies ont été identifiées pour la transformation des fonctions nitriles dans la synthèse de dendrimère (Schéma 64). La première consiste à effectuer la réduction des fonctions nitriles en amine. La réaction est effectuée soit par réduction avec un hydrure tel que le tétrahydroborate de sodium (NaBH_4) ou le tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH_4) [58] soit avec du dihydrogène couplé à un catalyseur métallique sous pression [89]. Le problème est que la réduction par les hydrures est efficace seulement pour les petites molécules : le rendement baisse rapidement à mesure que le nombre de fonctions terminales augmente. La réduction par dihydrogène nécessite l'application de haute pression que nous ne pouvons pas réaliser au laboratoire. Une autre méthode consiste à effectuer l'hydrolyse des fonctions nitriles en acide ou ester.

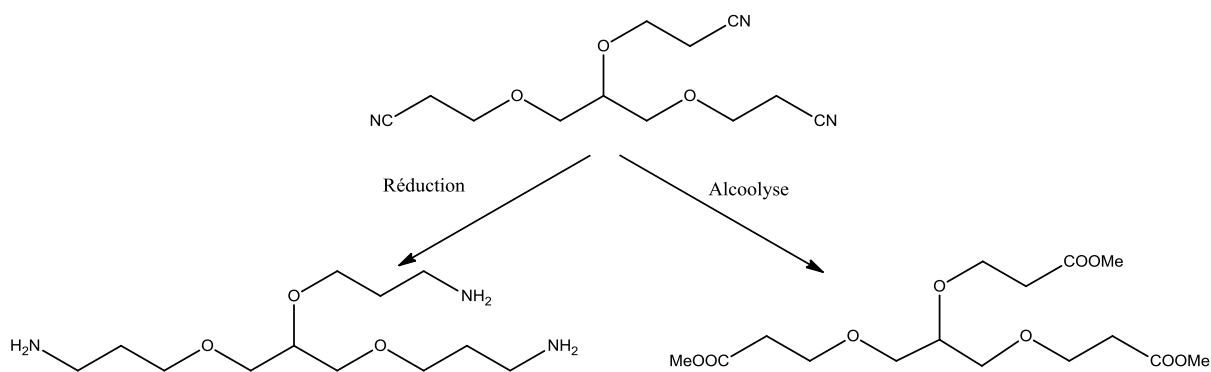


Schéma 64 : Modification des fonctions nitriles du TCEG

I. Alcoolyse des fonctions nitriles du TCEG

L'alcoolyse des fonctions nitriles en esters méthyliques du TCEG est décrite dans 2 brevets de 1945 et de 2012 [152, 153]. Nous nous sommes inspirés du protocole du brevet le plus récent,

réalisé par Suzuki *et al.* Ils effectuent la réaction en deux étapes (Schéma 65), la première étape consiste à réaliser l'hydrolyse des fonctions nitriles par un excès d'acide chlorhydrique concentrée (37%) suivi de l'estérification *in situ* par action du méthanol catalysée par l'acide sulfurique [152].

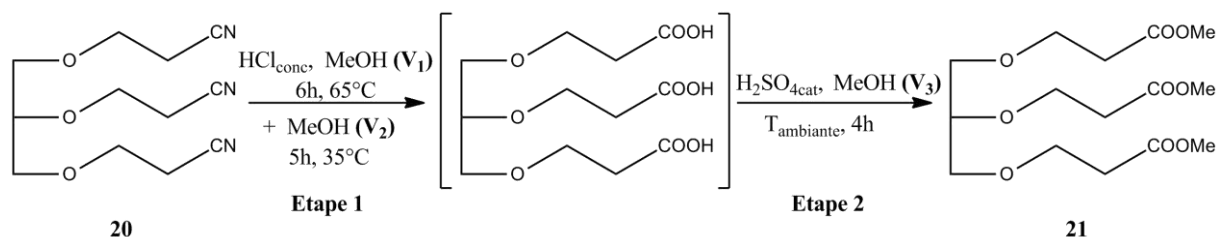


Schéma 65 : Voie de synthèse de l'alcoolse du TCEG proposée par Suzuki *et al.* [152]

Essai	V ₁ méthanol	HCl (%massique)	V ₂ méthanol	V ₃ méthanol	Conversion TCEG (20)	Rendement 21
1	0,1 mL	8 mL (37%)	5,5 mL	3 mL	100%	48% ^d
2	0,3 mL	8 mL (37%)	5 mL	/	100%	45% ^a
3	0,6 mL	8 mL (20%)	11 mL	/	0%	-
4	20 mL	8 mL (37%)	/	/	35%	- ^b
5	0 mL	20 mL (37%)	20 mL	/	100%	80% ^c
6	20 mL	40 mL (37%)	30 mL	/	100%	58% ^d

Condition expérimentales : 2,51 g (10 mmol) TCEG, V₁ méthanol, x mL HCl à 65°C pendant 6h ; puis V₂ méthanol à 35°C pendant 5h. ^a calculé à partir du spectre GC, ^b Rdt=20% de dicyanoéthyléther de glycérol (**24**), ^c purifié par colonne chromatographique (éluant Acétate d'éthyle:hexane 1:3), ^d produit isolé, non purifié (pureté 95% calculé par RMN ¹H).

Tableau 15 : Etude de l'alcoolse du TCEG par du méthanol et de l'acide chlorhydrique

Dans ces conditions (Tableau 15, essai 1), le tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (**21**) est obtenu avec un rendement de 48%. En l'absence d'ajout du troisième volume de méthanol et d'acide sulfurique, la conversion reste de 100% mais le composé **21** n'est obtenu qu'à hauteur de 45% en mélange avec le (carboxyéthyl)di(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (**22**) et le dérivé carbamoylé (**23**), indiquant que la première étape n'est déjà pas complète.

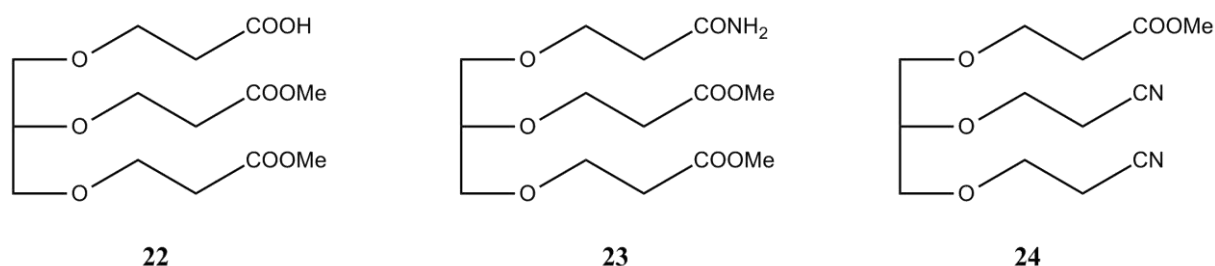


Schéma 66 : Sous-produits obtenus lors de l'hydrolyse du TCEG (20)

La diminution de la quantité d'acide chlorhydrique de 37% à 20% provoque l'absence de réaction (essai **3**). L'augmentation du volume V_1 de méthanol à 20 mL (essai **4**) afin de se passer du second ajout limite la conversion du TCEG à 35% et seul le monoester, le di(cyanoéthyl)mono(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (**24**) est détecté à hauteur de 20%.

Nous avons pu isoler le triester (**21**) avec 80% de rendement (essai **5**) selon le mode opératoire suivant : ajout de 20 mL de HCl 37% et agitation pendant 6 heures à 65°C puis ajout de 20 mL de méthanol et agitation à 35°C pendant 5 heures. Le produit obtenu nécessite une étape de purification par colonne chromatographique afin d'obtenir le produit pur. L'essai **6** et dans une moindre mesure l'essai **4** montrent que l'ajout de méthanol en début de réaction ne favorise pas la réactivité. Néanmoins, une plus grande quantité de réactifs de départ (essai **6**) limite le nombre de produits secondaires.

II. Synthèse des différentes générations selon la séquence acrylate de méthyle / éthylènediamine

A partir du composé **21**, nous avons cherché à synthétiser un dendrimère type PAMAM. Le schéma 67 illustre la synthèse multi-étape envisagée du dendrimère PAMAM à base glycérol jusqu'à la génération 2,5 ($G_{2,5}$) à partir de la séquence : amidation avec l'éthylènediamine puis addition nucléophile avec l'acrylate de méthyle. Les réactions décrites sont nommées étapes 1 et 2 suivies de la génération du dendrimère obtenue (étape- G_1 par exemple) selon le schéma 67.

La synthèse de dendrimères PAMAM est très étudiée dans la littérature et présente moins de problèmes au niveau synthèse et purification du produit que pour les dendrimères polyester. Néanmoins, la synthèse divergente de dendrimère PAMAM présente quelques difficultés. Notamment, des défauts de structure peuvent apparaître lors de la croissance du dendrimère (Schéma 68) [82, 154]. De grandes quantités d'éthylènediamine doivent être utilisées pour éviter la conversion incomplète des fonctions esters (Schéma 68 B) lors de l'étape d'amidation, ou encore des réactions de rétro-Michael au cours de la réaction d'addition de Michael avec l'acrylate de méthyle (Schéma 68 D) [82]. De plus, l'addition du dendrimère est effectuée goutte à goutte dans le mélange avec un temps d'addition long et le ballon est toujours placé dans un bain de glace afin d'éviter la formation de dendrimère possédant une structure incomplète. Lorsque l'addition du dendrimère est trop rapide lors de l'étape d'amidation ou que l'excès d'éthylènediamine est insuffisant, une double réaction d'amidation peut être réalisée et des pontages inter-moléculaire (formation de dimère) ou intra-moléculaire peuvent apparaître (Schéma 68 C). Le mélange est également placé sous atmosphère inerte pour éviter la formation de carbamate et/ou la carbonatation par le dioxyde de carbone [155].

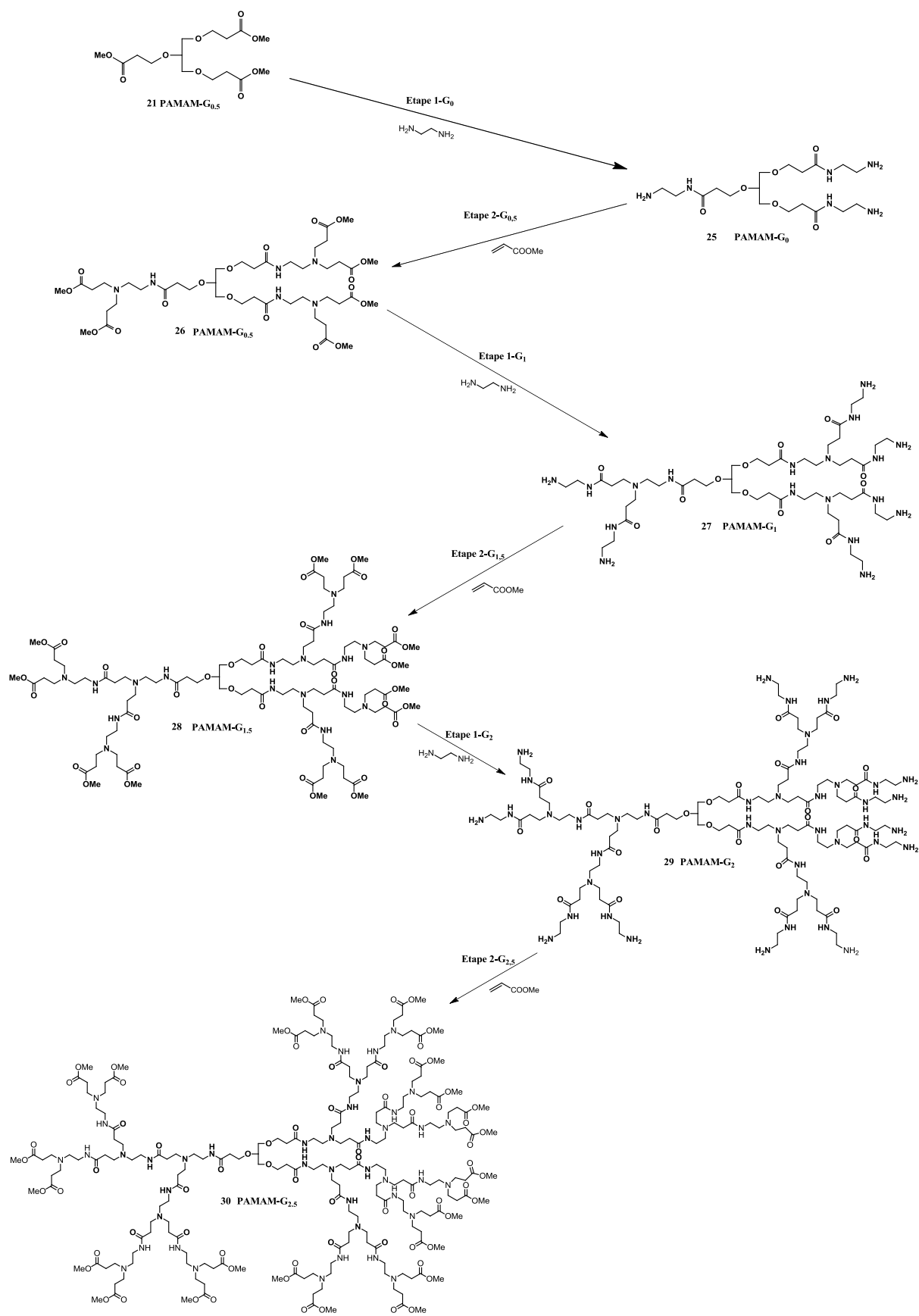
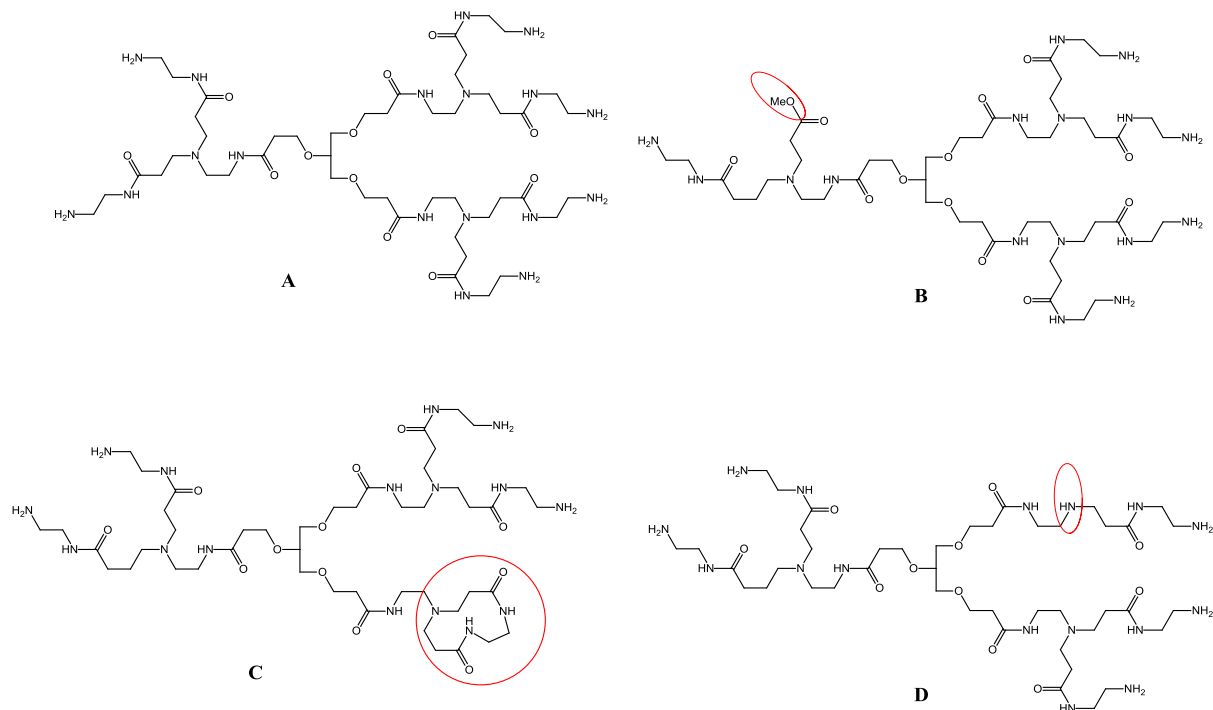


Schéma 67 : Synthèse de dendrimère poly(amidoamine) à cœur de glycérol jusqu'à la G_{2.5} [82, 154]

Notons enfin qu'un avantage de la synthèse de dendrimère PAMAM se situe dans le traitement réactionnel du produit, la réaction est effectuée en excès d'un des réactifs à température ambiante qui, à l'issue de la réaction est éliminé par simple évaporation sous pression réduite.

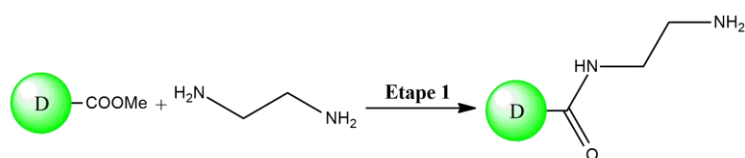


(A) dendrimère PAMAM G_1 normal ; (B) dendrimère incomplet; (C) réaction intramoléculaire ; (D) réaction de rétro-Michael.

Schéma 68 : Exemple de possibles défauts lors de la croissance du dendrimère

II.1. Amidation des fonctions esters du dendrimère PAMAM multi-amine par l'éthylènediamine

Afin de réaliser la réaction d'aminolyse des esters (amidation), nous nous sommes inspirés des protocoles de Peterson [82] et Tomalia [21] qui utilisent respectivement un excès d'éthylènediamine (EDA) de 40 équiv et 25 équiv respectivement par fonction ester méthylique.



D = Dendrimère PAMAM à base de glycérol

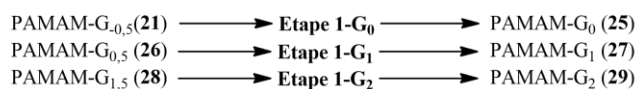


Schéma 69 : Amidation entre le dendrimère multi-ester et l'éthylènediamine

Les conditions opératoires sont : à une solution composée d'éthylènediamine et de méthanol, le dendrimère en croissance est ajouté goutte à goutte lentement à 0°C sous atmosphère d'azote puis le mélange est agité 7 jours à température ambiante. A la fin de la réaction, les réactifs et le solvant sont évaporés sous pression réduite.

Afin d'éliminer les traces d'EDA, un azéotrope binaire EDA:toluène ou EDA:butanol est mis en œuvre en additionnant les mélanges soit butanol:méthanol (9:1) soit toluène:méthanol (9:1). Le second mélange est préféré du fait que le butanol est difficile à éliminer. L'opération est répétée autant de fois que nécessaire jusqu'à élimination complète de l'EDA qui est vérifiée par la disparition du signal à 2,72 ppm en RMN ^1H (D_2O) (Figure 13). Une confirmation en RMN ^{13}C est également vérifiée par l'absence de signal à 44 ppm (D_2O). Les générations PAMAM- G_0 , G_1 et G_2 ainsi obtenues ont été engagées dans la seconde étape sans purification supplémentaire.

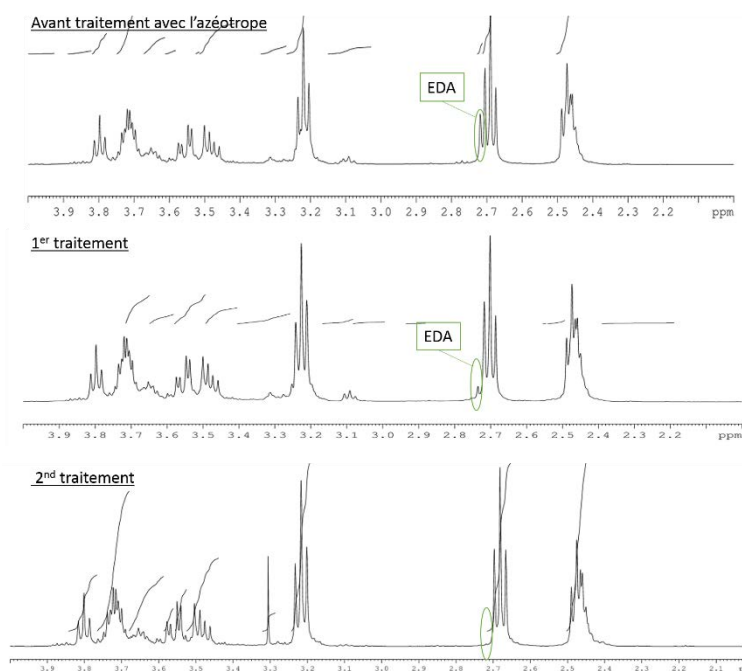


Figure 13 : Spectres RMN ^1H du traitement par l'azéotrope toluène:méthanol du dendrimère PAMAM- G_0

Les dendrimères PAMAM- G_0 (**25**), PAMAM- G_1 (**27**) et PAMAM- G_2 (**29**) sont obtenus quantitativement pour les essais réalisés avec le protocole étudié en utilisant respectivement 120, 300 et 500 équivalent d'EDA. La quantité d'EDA augmente au fur et à mesure que la génération augmente pour s'assurer une conversion totale des fonctions terminales du dendrimère.

II.2. Addition de Michael avec l'acrylate de méthyle sur le dendrimère multi-amine

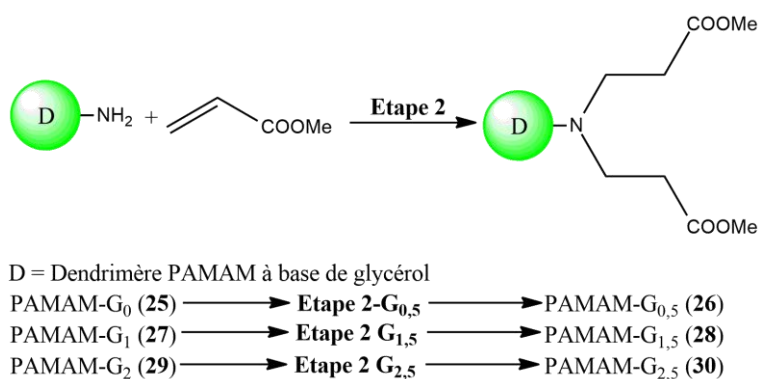


Schéma 70 : Addition nucléophile du dendrimère multi-amine avec l'acrylate de méthyle

L'addition d'aza-Michael sur l'acrylate de méthyle en excès est réalisée selon deux méthodes (Tableau 16). La comparaison d'une part des essais 1 et 2 et d'autre part, des essais 4 et 5 indiquent qu'il est préférable d'ajouter le dendrimère sur l'acrylate de méthyle et non l'inverse. On améliore ainsi le rendement de plus de 10 points. Par ailleurs, nous n'observons pas d'augmentation significative (seulement 2%) lorsque l'excès d'acrylate de méthyle évolue de 10% à 300% (comparaison des essais 2 et 3 ainsi que 5 et 6). Le temps de réaction de 48 heures est augmenté à 96 heures pour les générations G_{1,5} et G_{2,5}. Les générations G_{0,5}, G_{1,5} et G_{2,5} sont respectivement obtenues avec des rendements de 78%, 68% et 37%. Après purification sur colonne. La diminution du rendement pour la génération G_{2,5} est principalement due à la phase de purification : il serait préférable d'utiliser une colonne sephadex plutôt que de la silice.

Essai	Etape	Quantité d'acrylate (équiv.)	Méthode ¹	Temps de réaction	Produits	
					Dendrimère	Rdt après purification
1	2-G _{0,5}	6,6	A	48h	26 [PAMAM-G _{0,5}]	67%
2	2-G _{0,5}	6,6	B	48h	26 [PAMAM-G _{0,5}]	78%
3	2-G _{0,5}	18	B	48h	26 [PAMAM-G _{0,5}]	79%
4	2-G _{1,5}	13,2	A	96h	28 [PAMAM-G _{1,5}]	55%
5	2-G _{1,5}	13,2	B	96h	28 [PAMAM-G _{1,5}]	68%
6	2-G _{1,5}	32,2	B	96h	28 [PAMAM-G _{1,5}]	70%
7	2-G _{2,5}	72	B	96h	30 [PAMAM-G _{2,5}]	37%

Conditions expérimentales : 1 équiv. dendrimère, x équiv. acrylate de méthyle, MeOH, N₂, 25°C, 48 h pour réaction 2 et 96h pour réaction 4 et 6 ; ¹A : ajout d'acrylate de méthyle sur le dendrimère en solution dans MeOH et B : ajout du dendrimère dissous dans le MeOH sur l'acrylate de méthyle en solution dans MeOH.

Tableau 16 : Addition nucléophile de l'acrylate de méthyle sur le dendrimère en croissance

II.3. Caractérisation des dendrimères PAMAM à base glycérol par RMN et spectrométrie de masse

Les dendrimères PAMAM à base glycérol G_{0,5} à G_{2,5} ont été caractérisés par RMN ¹H et ¹³C et spectrométrie de masse. Les analyses élémentaires effectuées n'ont pas donné de résultat exploitable en raison de la présence de solvant dans les générations G₁ et supérieures.

II.3.a. Spectres RMN ¹H, ¹³C et 2D

Les spectres APT et les spectres HSQC G_{0,5} (Figure 14) et G₁ (Figure 16) indiquent que les branches du dendrimère en position 1,3 et 2 sont distinguables jusqu'aux carbonyles marqués en position 7 et 8. Sur les spectres COSY (Figure 15 et Figure 17), on distingue aisément les corrélations des enchainements CH₂-CH₂ 3-5, 4-6, 9-10, 11-12, 14-15 pour les dendrimères PAMAM-G_{0,5} et G₁. La diastéréotopie entre les protons 2a et 2b est plus marquée pour la génération G₁ que G_{0,5}. La comparaison de ces spectres avec ceux des générations inférieures ou supérieures permet d'attribuer les signaux en RMN ¹H et ¹³C.

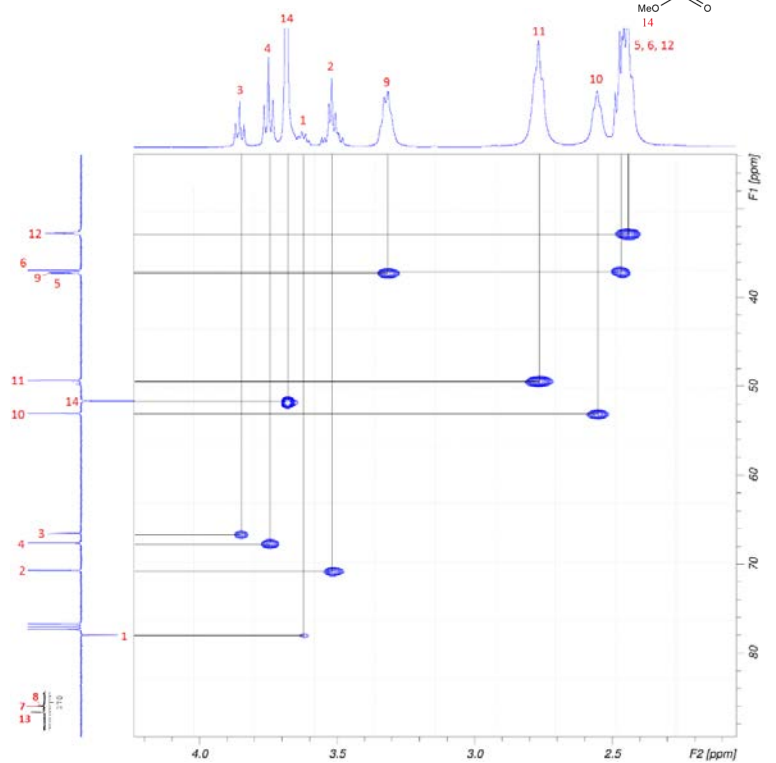
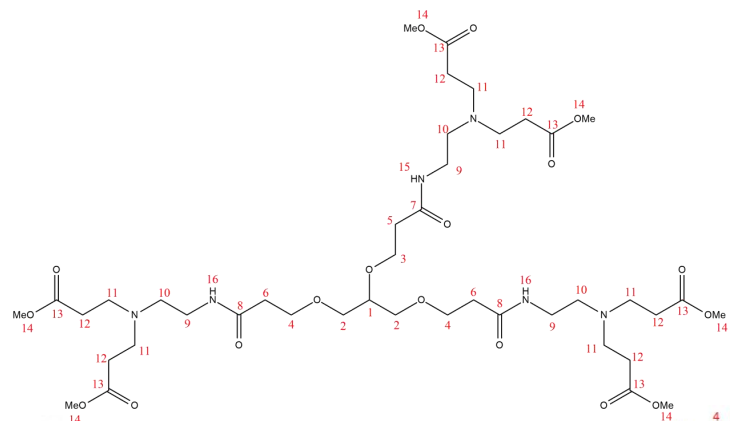


Figure 14 : Spectre HSQC du dendrimère PAMAM-G_{0,5}

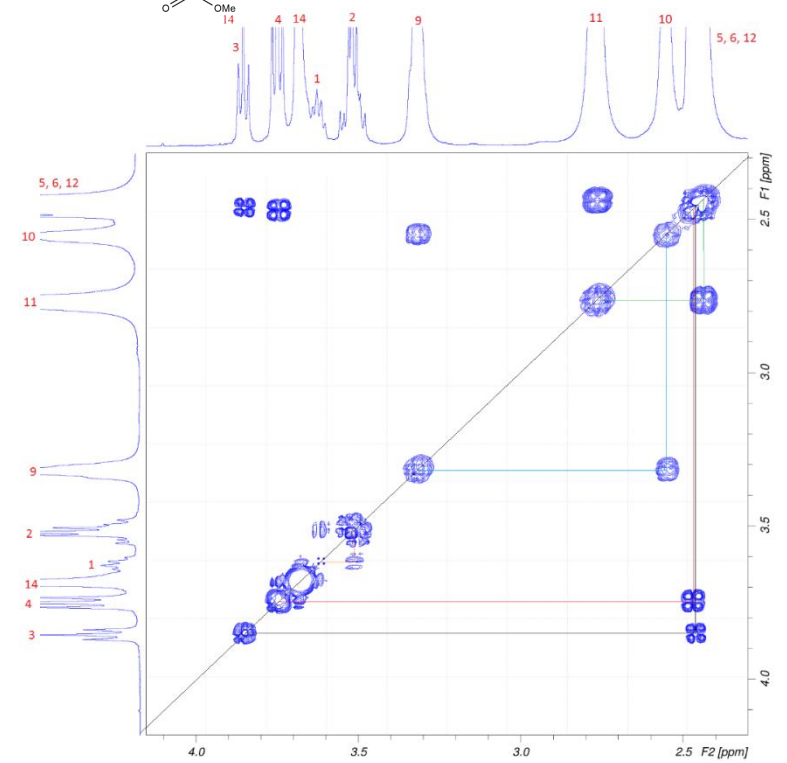


Figure 15 : spectre COSY du dendrimère PAMAM-G_{0,5}

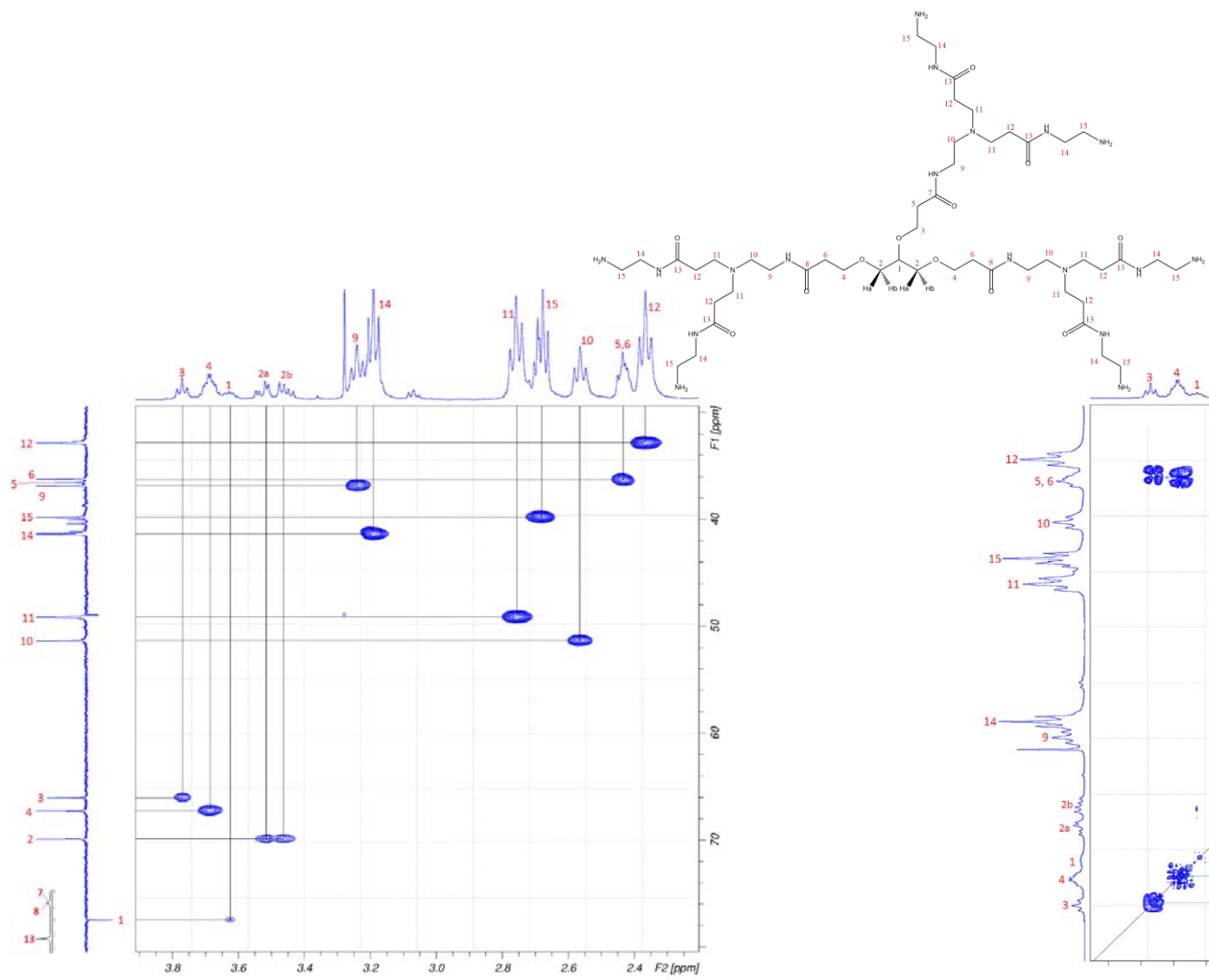


Figure 16 : Spectre HSQC du dendrimère PAMAM-G₁

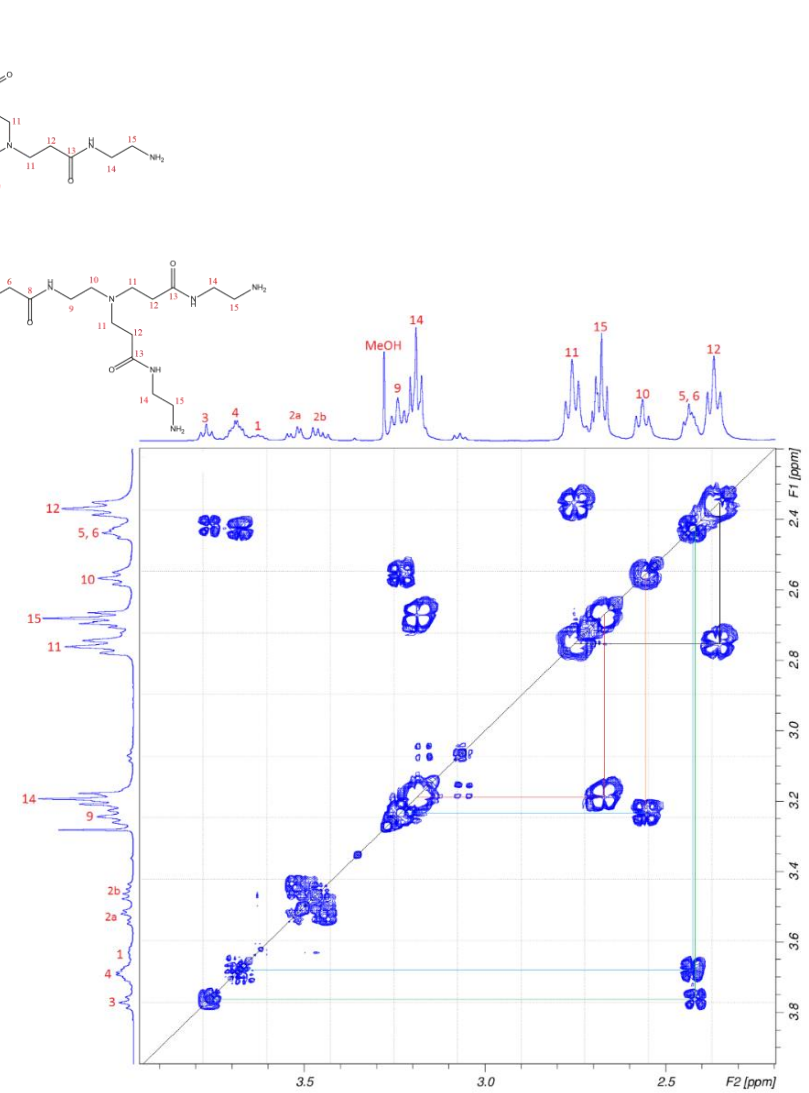


Figure 17 : Spectre COSY du dendrimère PAMAM-G₁

II.3.b. Spectrométrie de masse des dendrimères PAMAM

Le tableau 17 regroupe pour chaque génération les données HRMS des ions moléculaires des générations G_0 à $G_{2,5}$ où il apparait une bonne concordance entre les masses calculées et mesurées.

Dendrimère	Ion	Calculées	Mesurées
25 PAMAM- G_0	$[M+H]^+$	435,2931	435,2916
26 PAMAM- $G_{0,5}$	$[M+H]^+$	951,5132	951,5134
27 PAMAM- G_1	$[M+H]^+$	1119,769	1119,766
28 PAMAM- $G_{1,5}$	$[M+H]^+$	2153, 2137	2153,2145
29 PAMAM- G_2	$[M+H+Na]^{2+}$	1255,8552	1255,8547
30 PAMAM- $G_{2,5}$	$[M+2Na]^{2+}$	2299,2871	2299,286

Tableau 17 : Résultats obtenus en FTICRMS pour les dendrimères PAMAM de $G_{0,5}$ à $G_{2,5}$

Le spectre MS/MS du dendrimère $G_{0,5}$ confirme la structure des dendrimères par des pertes caractéristiques (Figure 18).

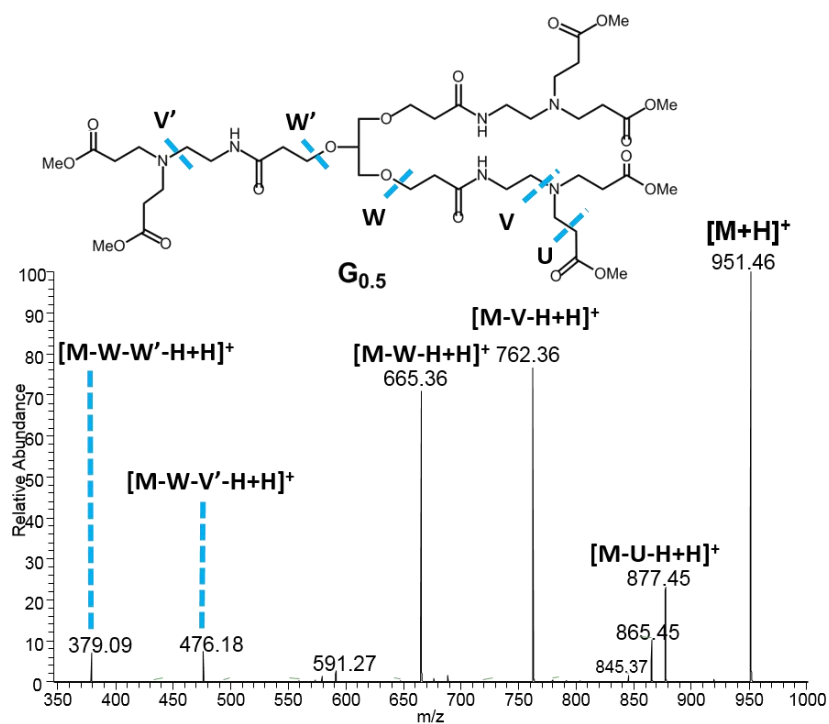


Figure 18 : Spectre MS/MS du dendrimère PAMAM- $G_{0,5}$

Afin de vérifier la pureté des dendrimères synthétisés, nous les avons analysés par LC/MS (Figure 19). Pour ce qui concerne les dendrimères de générations entière G_0 , G_1 et G_2 (non purifiées), nous avons pu mettre en évidence la présence des structures **2**, **7** et **14** qui correspondent à une cyclisation intramoléculaire, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de la littérature sur les dendrimères PAMAM [82, 154]. Pour autant la purification à ce niveau est très délicate pour les dendrimères poly(amidoamine) multi-amine. Dans le cas du dendrimère G_2 , la présence de $G_{1,5}$ est due à une pollution au niveau de la boucle d'injection (pas de présence de COOMe en RMN de G_2). Pour les générations demi-entières $G_{0,5}$ et $G_{1,5}$, seule la structure attendue apparaît. La présence des structures **9**, **10** et **11** est due à l'hydrolyse partielle du dendrimère en LC, le solvant étant le méthanol avec 1% mmol d'acide trifluoroacétique (dendrimère introduit à 1% mmol). De plus, en milieu éthanol, il a été démontré que les dendrimères PAMAM subissaient des réactions de rétro-Michael fortement accélérée avec une élévation de température [160]. Ces hydrolyses partielles ont été aussi obtenues mais en plus faibles proportions pour le PAMAM- $G_{0,5}$ dont les différentes structures ont notamment été caractérisées par leurs ions moléculaires polychargés (Tableau 18).

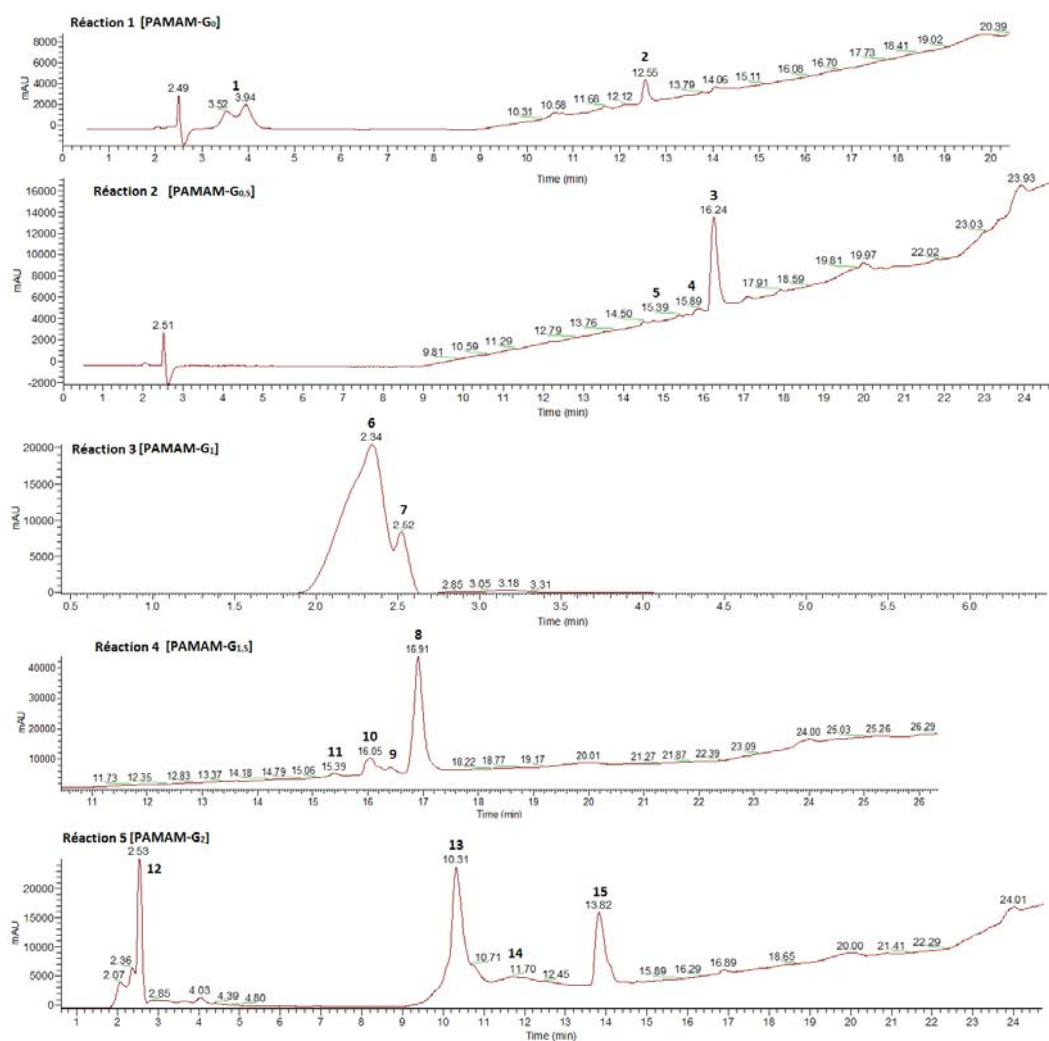


Figure 19 : Chromatogrammes LC/UV des dendrimères PAMAM

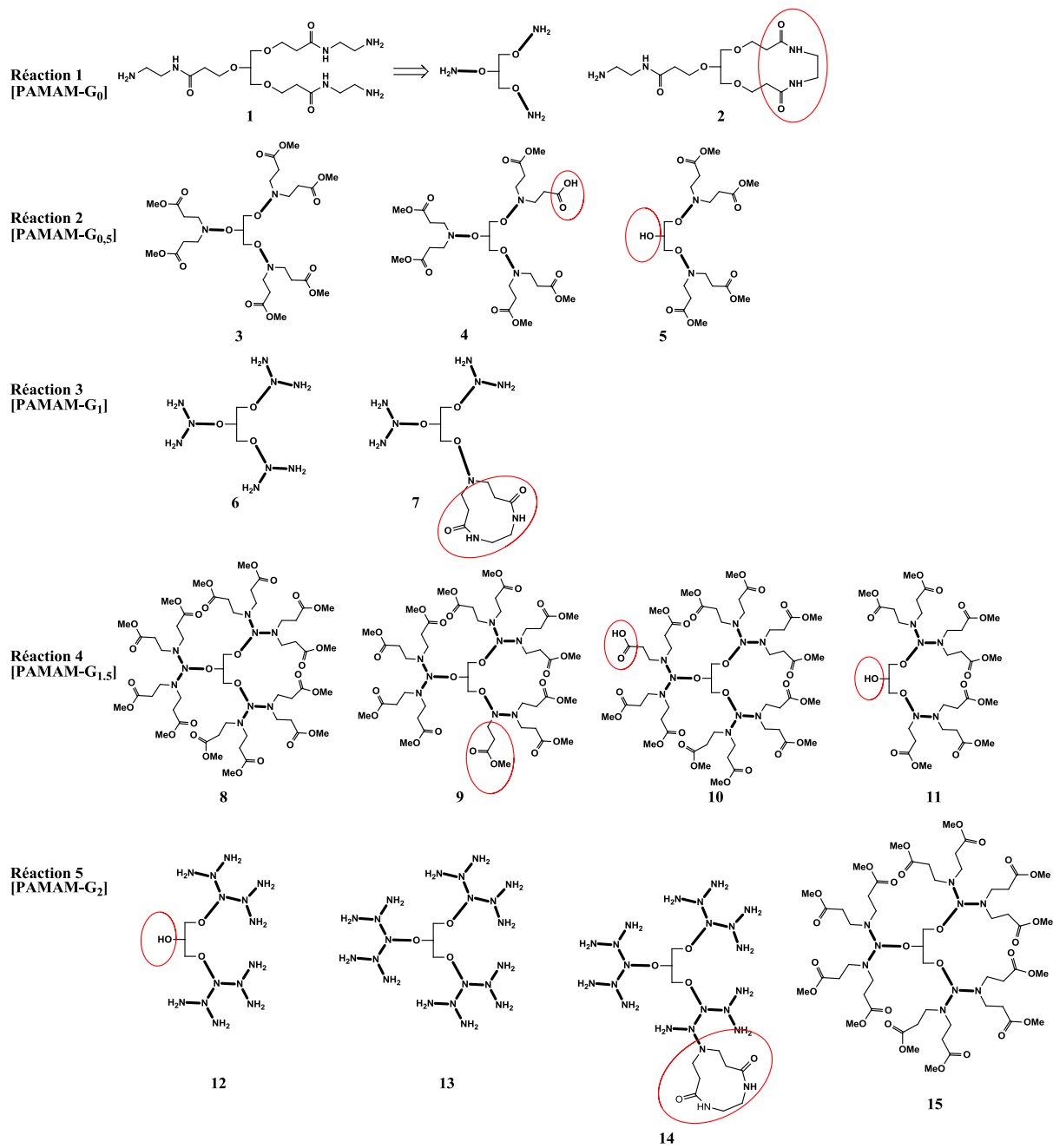


Figure 20 : Produits détectés par LC/MS pour les dendrimères PAMAM-G₀ à PAMAM-G₂

Les masses calculées sont en accord avec les masses mesurées sur les spectres de masses pour les molécules identifiées (Tableau 18).

Pdt	Ion	Masse calculée	Masse mesurée	Pdt	Ion	Masse calculée	Masse mesurée
1	[M+H] ⁺	435,29	435,28 (91%)	10	[M+2H] ²⁺	1070,10	1070,08 (6%)
	[M+Na] ⁺	457,58	457,28 (100%)		[M+3H] ³⁺	713,74	713,8 (80%)
	[M+2H] ²⁺	218,15	218,18 (80%)		[M+4H] ⁴⁺	535,56	535,53 (100%)
2	[M+H] ⁺	375,22	375,27 (100%)		[M+5H] ⁵⁺	428,65	428,61 (71%)
	[M+Na] ⁺	397,21	397,19 (58%)		[M+6H] ⁶⁺	357,37	357,35 (26%)
3	[M+H] ⁺	951,51	951,49 (5%)		11	[M+2H] ²⁺	733,42
	[M+Na] ⁺	973,50	973,49 (7%)	[M+3H] ³⁺		489,28	489,28 (100%)
	[M+2H] ²⁺	476,26	476,28 (100%)	[M+4H] ⁴⁺		367,21	367,27 (90%)
	[M+3H] ³⁺	317,84	317,85 (72%)	12	[M+2H] ²⁺	845,59	845,56 (21%)
4	[M+2H] ²⁺	469,25	469,36 (100%)		[M+3H] ³⁺	564,06	564,37 (71%)
	[M+3H] ³⁺	313,17	313,18 (70%)		[M+4H] ⁴⁺	423,30	423,36 (23%)
5	[M+Na] ⁺	687,34	687,30 (45%)		[M+5H] ⁵⁺	338,84	339,02 (16%)
	[M+2H] ²⁺	333,18	333,19 (100%)		[M+6H] ⁶⁺	282,53	282,60 (100%)
6	[M+H] ⁺	1119,77	1119,75 (12%)		13	[M+2H] ²⁺	1245,37
	[M+2H] ²⁺	560,39	560,45 (100%)	[M+3H] ³⁺		830,58	830,56 (28%)
	[M+3H] ³⁺	373,93	373,94 (75%)	[M+4H] ⁴⁺		623,19	623,21 (94%)
	[M+4H] ⁴⁺	280,70	280,68 (82%)	[M+5H] ⁵⁺		498,75	498,78 (18%)
7	[M+H] ⁺	1059,70	1059,66 (2%)	[M+6H] ⁶⁺		415,79	415,78 (24%)
	[M+2H] ²⁺	530,36	530,37 (90%)	[M+7H] ⁷⁺		356,54	356,60 (100%)
	[M+3H] ³⁺	353,91	353,94 (47%)	[M+8H] ⁸⁺		312,34	312,10 (45%)
	[M+4H] ⁴⁺	265,68	265,68 (43%)	[M+3H] ³⁺		810,56	810,56 (39%)
8	[M+2H] ²⁺	1077,11	1077,08 (27%)	14	[M+4H] ⁴⁺	608,17	608,17 (96%)
	[M+3H] ³⁺	718,41	718,47 (80%)		[M+5H] ⁵⁺	486,74	486,70 (16%)
	[M+4H] ⁴⁺	539,06	539,12 (100%)		[M+6H] ⁶⁺	405,78	405,77 (37%)
	[M+5H] ⁵⁺	431,45	431,44 (59%)		[M+7H] ⁷⁺	347,96	347,94 (100%)
	[M+6H] ⁶⁺	359,71	359,69 (29%)		15	[M+3H] ³⁺	718,41
9	[M+3H] ³⁺	651,37	651,71 (92%)	[M+4H] ⁴⁺		539,06	539,04 (100%)
	[M+4H] ⁴⁺	488,77	489,03 (100%)	[M+5H] ⁵⁺		431,45	431,44 (52%)
	[M+5H] ⁵⁺	391,23	391,36 (65%)	[M+6H] ⁶⁺		359,71	359,69 (22%)

Tableau 18 : Masses calculées et masses identifiées des ions moléculaires pour les produits des dendrimères PAMAM

B. Exploration des voies de synthèse d'un dendrimère PAMAM à termini imidazolium

Les générations G_0 , G_1 et G_2 présentant de légers défauts de structure, dus principalement à une réaction de cyclisation intramoléculaire, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à fonctionnaliser les générations demi-entières par une réaction d'amidation.

I. 1^{ère} stratégie de synthèse : introduction de groupement imidazolium par amidation

Cette stratégie de synthèse nécessite 3 étapes : la première est la préparation d'un substrat aminé contenant le groupement imidazole ; la seconde étape est de réaliser la réaction d'amidation des fonctions esters du dendrimère de demi-génération puis la quaternisation de l'imidazole avec un halogénure d'alkyle constitue la dernière étape (Schéma 71). Un avantage de cette stratégie est que, lors de l'étape 2, il n'est pas possible d'engendrer des réactions de cyclisation ou des dimères, ce qui limite les possibles défauts de structure.

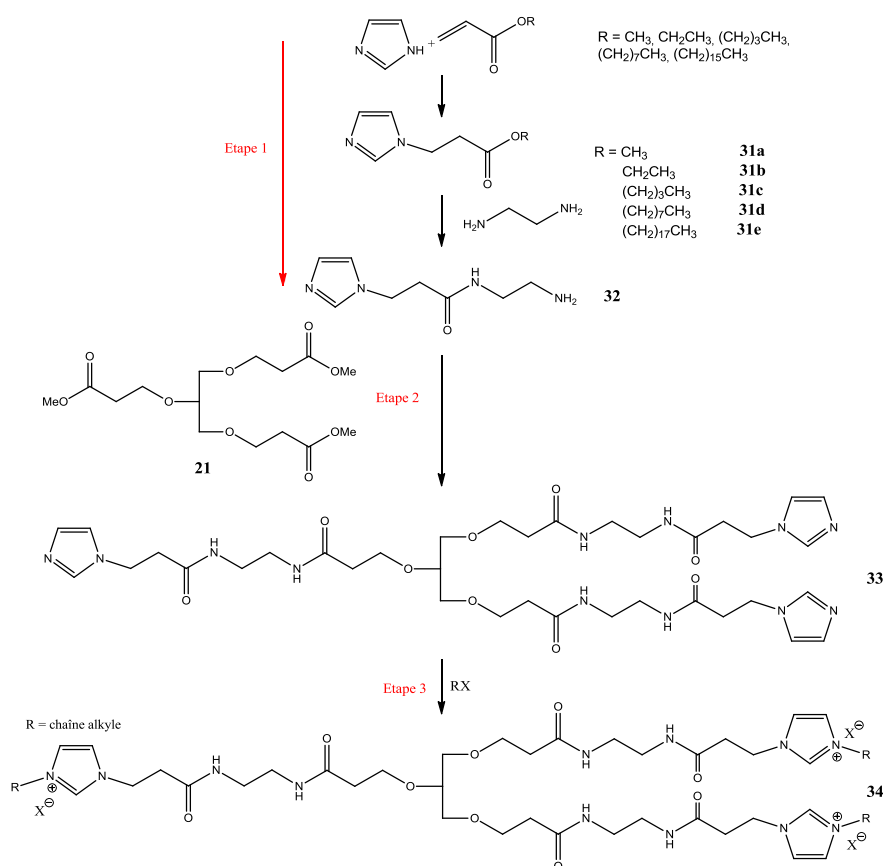


Schéma 71 : 1^{ère} voie de synthèse envisagée du dendrimère liquide ionique

Pour la première étape, la synthèse du 3-(N-imidazole)propanoate de méthyle (**31a**) est réalisé par addition d'imidazole sur l'acrylate de méthyle (équimolaire), sans solvant, en présence d'EMHQ (Tableau 19). Après 24h à 50°C (essai **1**), le composé **31a** est obtenu avec un rendement de 56%. Une activation ultrasonore 20kHz (essai **2**) permet de diminuer fortement le temps de la réaction à 1h30 et augmenter le rendement à 68%. Cette méthode peut être généralisée à d'autres acrylates pour obtenir les composés **31b-31e** (essai **3** à **10**).

Essai	Acrylate d'alkyle	Méthode ¹	Quantité d'imidazole	Temps	Produit	Rendement (%)
1	CH ₃	A	1 équiv.	1h30	31a	64%
2	CH ₃	B	1 équiv.	24h	31a	56%
3	CH ₂ CH ₃	A	1 équiv.	3h	31b	83%
4	CH ₂ CH ₃	B	1 équiv.	24h	31b	80%
5	(CH ₂) ₃ CH ₃	A	1,2 équiv.	3h	31c	82%
6	(CH ₂) ₃ CH ₃	B	1 équiv.	32h	31c	77%
7	(CH ₂) ₇ CH ₃	A	1,2 équiv.	4h	31d	81%
8	(CH ₂) ₇ CH ₃	B	1 équiv.	72h	31d	79%
9	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	A	2 équiv.	2h	31e	94%
10	(CH ₂) ₁₇ CH ₃	B	1 équiv.	56h	31e	84%

Conditions expérimentales : 30 mmol (1 équiv.) d'acrylate, x équiv. d'imidazole, EMHQ, ¹ A : ultrason et B : chauffage thermique à 50°C

Tableau 19 : Influence de différentes méthodes d'activation sur l'addition de Michael de l'imidazole sur l'acrylate de méthyle

Une première réaction d'amidation entre la molécule **31a** et l'éthylènediamine en large excès dans le méthanol, sous atmosphère inerte d'azote, à 25°C pendant 7 jours, conduit au composé **32**, le N-(2-aminoéthyl)-3-(N'-imidazole)propanamide, avec un rendement de 99%. Le tableau 20 indique que l'excès d'EDA peut être aisément diminué à 25 équivalents sans que le rendement ne soit affecté et que nous ayons observé des dimères.

Essai	Quantité EDA (équiv.)	Rendement 32 (%)
1	120	97
2	50	99
3	40	98
4	25	99

Conditions expérimentales : 20 mmol (1 équiv.) de 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle, x équiv. d'éthylènediamine, 15 mL MeOH, N₂, 25°C, 7 jours

Tableau 20 : Amidation du 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle avec l'EDA

La seconde étape consiste à greffer le synthon (composé **32**) obtenu précédemment sur le dendrimère. Une seconde réaction d'amidation entre le composé **32** et les dendrimères de générations demi-entières a été réalisée dans un premier temps avec le PAMAM-G_{0,5} (**21**). Les réactifs sont placés en quantité stœchiométrique et en fin de réaction, un échantillon du mélange réactionnel est prélevé pour analyse RMN (Tableau 21).

Essai	Solvant	Catalyseur	Temp.	Temps	Conversion ^a
1	MeOH	/	25°C	7 jours	0%
2	MeOH	/	45°C	7 jours	0% - ^b
3	MeOH	MeONa 3,3 équiv.	Reflux	24h	0% - ^b
4	sans	/	45°C	24h	0%
5	DMF	/	75°C	7h	0% - ^b

Conditions expérimentales : 4 mmol (1 équiv.) de produit **21** (PAMAM-G_{0,5}), 12 mmol (3 équiv.) de N-(2-aminoéthyl)-3-(N'-imidazole)propanamide (**32**), 10 mL de solvant, N₂. a : taux de conversion de **32** déterminé par RMN ¹H. b : présence de produits de dégradation

Tableau 21 : Etude de l'amidation du PAMAM G_{0,5} (**21**) avec le N-(2-aminoéthyl)-3-(N'-imidazole)propanamide (**32**)

Le premier essai est réalisé dans les mêmes conditions opératoires (hors l'excès) que pour l'amidation des dendrimères PAMAM, la réaction est effectuée à 25°C pendant 7 jours (essai **1**). L'analyse des spectres RMN ¹³C et ¹H indique que la réaction n'a pas eu lieu et que nous retrouvons les réactifs. Une augmentation de la température à 45°C (essai **2**) ou l'ajout de méthylate de sodium (essai **3**), ne permet pas d'amélioration. Par ailleurs, en plus de retrouver les réactifs, des produits de dégradation sont observés notamment issus de la réaction de rétro-Michael au niveau du motif glycéryl. De plus, l'addition d'acrylate de méthyle sur le composé **32** permet d'étayer cette hypothèse (Schéma 74 pour le mécanisme).

Sans solvant (essai **4**), nous ne retrouvons que les réactifs et dans le DMF (essai **5**), des produits de dégradation apparaissent également. Lors de ces essais, nous n'avons donc pas pu détecter le produit **33** souhaité. L'apparition de produits de dégradation a déjà été rapportée par Peterson qui a observé des produits de décomposition thermique lorsque les réactifs sont placés en solution dans le méthanol à des températures élevées [160].

Ce résultat nous a demandé de revoir la voie de synthèse, à partir de la génération G_0 et du 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle **31a** (Schéma 72). Une nouvelle fois, dans les conditions similaires que précédemment, le produit **33** n'a pas été observé et une élévation de température conduit à des produits de dégradation.

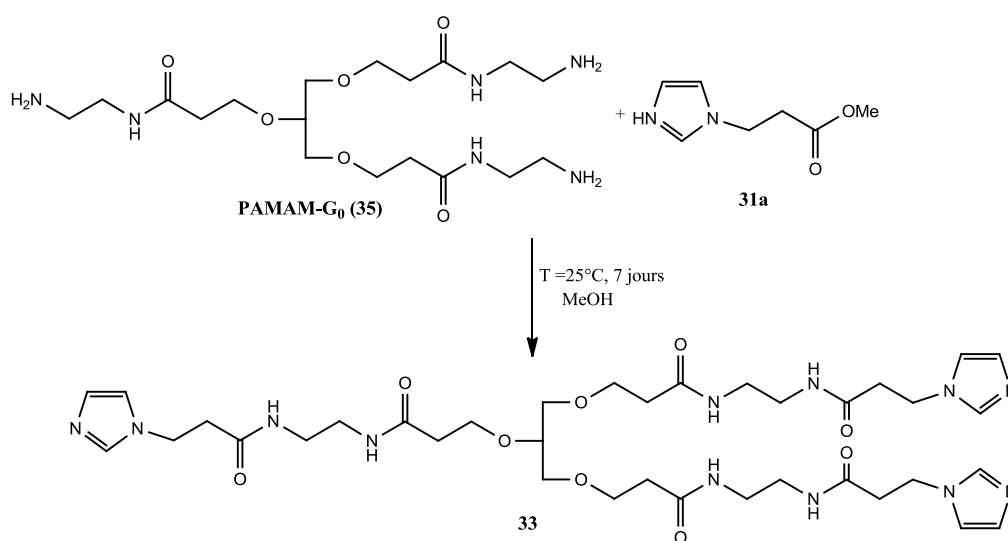


Schéma 72 : Réaction entre le dendrimère PAMAM- G_0 et le 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle

Nous avons alors cherché à faire réagir les générations PAMAM- $G_{0,5}$ et PAMAM- G_0 avec respectivement le N-(2-aminoéthyl)pentanamide (**35**) et le pentanoate de méthyle en proportions stœchiométriques (Schéma 73). Là encore, à température ambiante ou à plus haute température, le produit souhaité n'a pas été détecté.

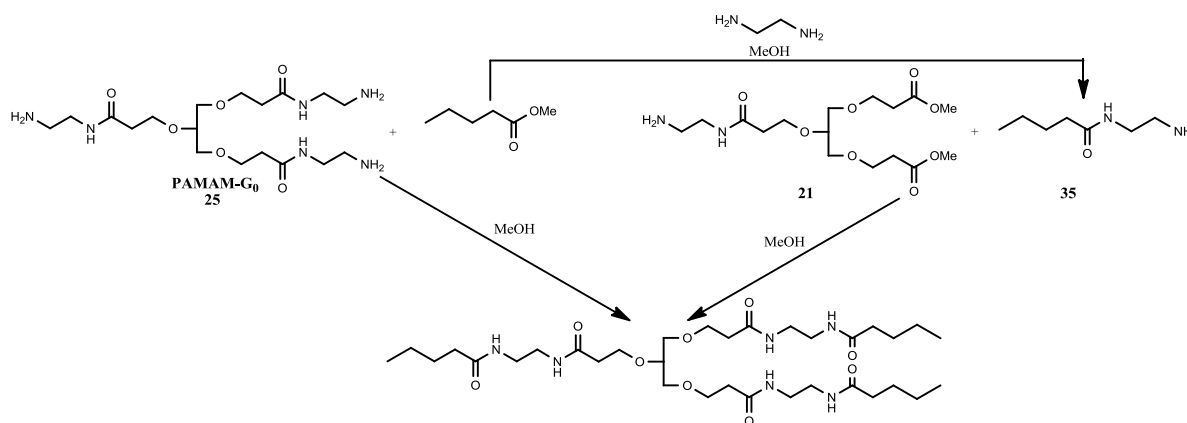


Schéma 73 : Réaction d'amidation avec les molécules modèles

Lorsque la réaction entre le PAMAM-G_{0,5} (**21**) et le composé **35** est effectuée dans le DMSO en présence de Na₂CO₃, nous obtenons quasi exclusivement un nouveau composé **36** issu d'une réaction de rétro-Michael et de l'addition du composé **35** sur l'acrylate de méthyle (Schéma 74). Cette réaction démontre une forte tendance de la génération PAMAM-G_{0,5} à subir des réactions de rétro-Michael en milieu basique.

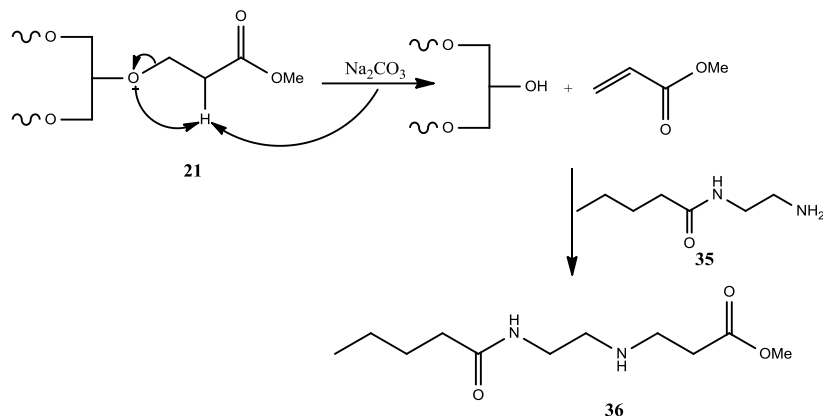


Schéma 74 : Synthèse du composé **36** par réaction de rétro-Michael suivie de l'addition du composé **35** sur l'acrylate de méthyle

II. 2^{ème} voie de synthèse : fonctionnalisation d'un PAMAM Gn par un acrylate imidazolium

Compte tenu des résultats négatifs de la première voie de synthèse, nous avons cherché à faire réagir un acrylate présentant un groupe imidazolium avec un dendrimère PAMAM de génération entière (Schéma 75). Nous pourrions ainsi profiter de la propriété liquide ionique de l'acrylate et/ou du DLI formé pour activer la réaction.

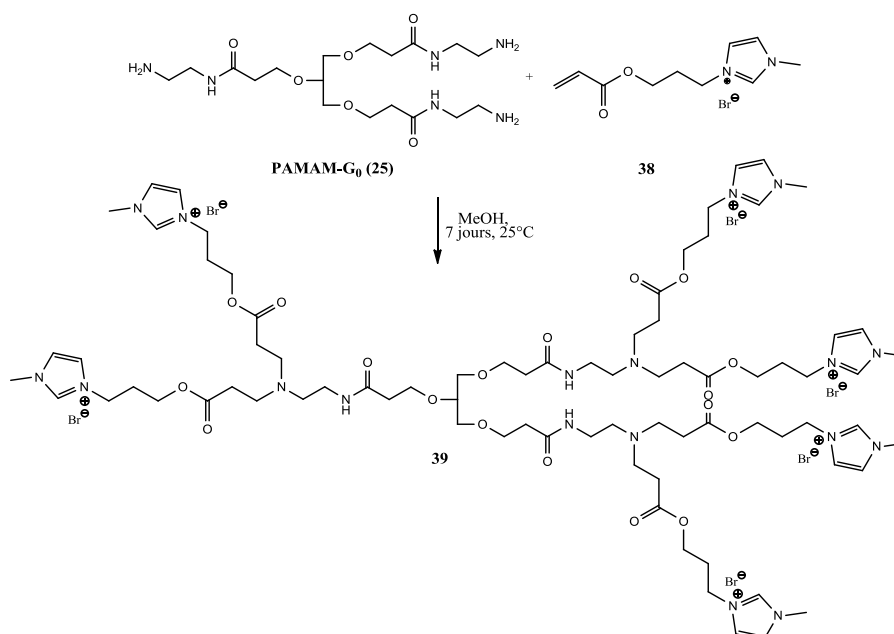


Schéma 75 : Addition nucléophile de l'acrylate liquide ionique sur le dendrimère PAMAM G₀ à base de glycérol

La synthèse de l'acrylate LI a été réalisée selon le protocole de J. Harmand [5] en deux étapes. Une réaction d'estérification entre l'acide acrylique et un halogénoalcool permet de conduire au composé **37a** avec un rendement de 74%. Ce dernier mis en présence de N-méthylimidazole (24h, RT, sans solvant) permet d'obtenir après purification l'acrylate LI **38** avec un rendement de 88% (Schéma 76).

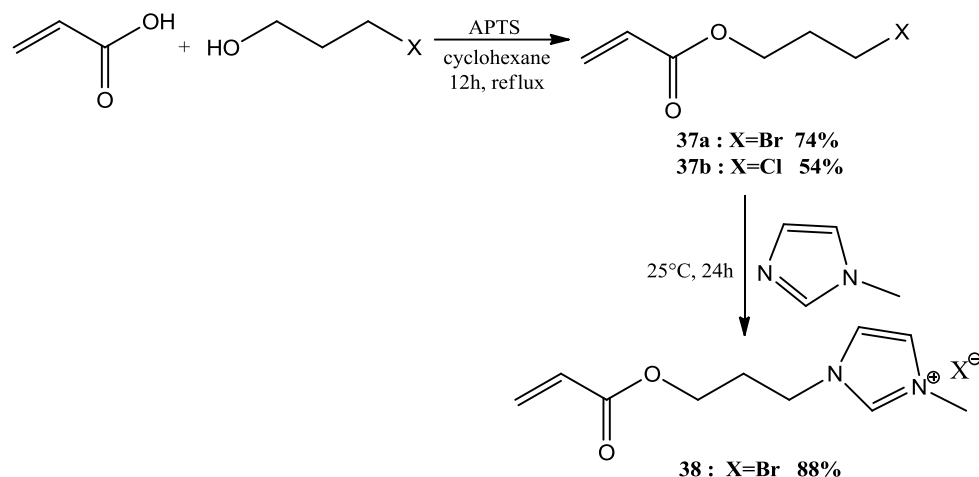


Schéma 76 : Synthèse des composés **37** et **38** par estérification d'un halogénoalcool avec l'acide acrylique puis quaternisation avec le 1-méthylimidazole

Nous avons étudié la réaction entre l'acrylate liquide ionique (**38**) et le dendrimère PAMAM-G₀. Nous avons mélangé 1 équivalent de dendrimère G₀ avec 6 équivalents d'acrylate dans le méthanol à température ambiante pendant 7 jours. Les essais réalisés pour cette étude sont illustrés dans le tableau 22.

Essai	Dendrimère multi-amine	Nbre fonction amine	Quantité dendrimère (mmol)	Conversion Acrylate LI	Quantité méthanol	Ratio Imidazolium fonctionnalisé:imidazolium libre ¹
1	PAMAM-G ₀	3	1,2	100%	15mL	14:86
2	PAMAM-G ₀	3	1	100%	10mL	26:74
3	PAMAM-G ₁	6	0,8	100%	5mL	28:72

Conditions expérimentales : 1 équiv. dendrimère multi amine, 6 équiv. de **29** pour le dendrimère G₀ et 12 équiv. pour le dendrimère G₁, x mL MeOH, N₂, 25°C, 7 jours ; ¹ déterminé par RMN ¹H

Tableau 22 : Addition nucléophile du dendrimère PAMAM sur l'acrylate liquide ionique

L'analyse RMN ^1H du brut de réaction indique clairement la disparition des signaux éthyléniques de la fonction acrylique confirmant que l'addition nucléophile a bien eu lieu. Cependant deux quintuplets à 2,0 ppm et 2,2 ppm sont observés (caractéristiques de méthylènes en β de l'imidazolium), ce qui indique que nous avons deux composés imidazoliums en présence. La transestérification du composé **38** avec le méthanol conduit au bout de 7 jours à un mélange composé de 57% de 1-(3-hydroxypropyl)-3-méthylimidazolium (**40**) et 43% de N-acryloyloxypropyle-N'-méthylimidazolium (**38**) qui tous deux présentent respectivement des déplacements chimiques ^1H à 1,97 et 2,19 ppm (Schéma 77).

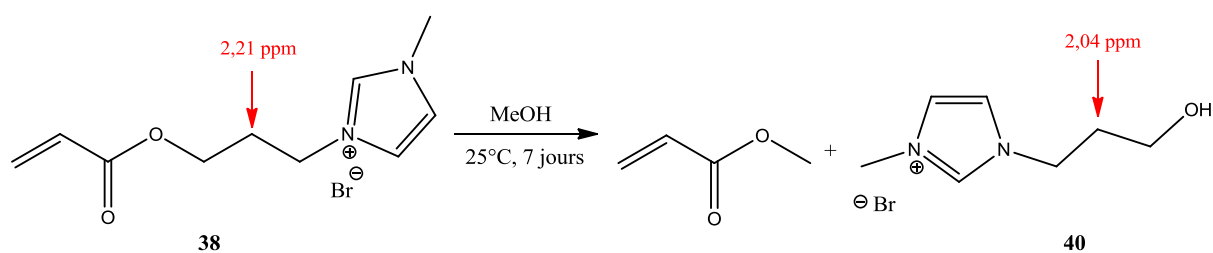


Schéma 77 : Transestérification de l'acrylate liquide ionique **38** avec le méthanol

Dans ces conditions, concernant la réaction avec les générations PAMAM- G_0 et G_1 , le tableau 22 reporte le ratio de motif imidazolium fonctionnalisé au dendrimère par rapport au motif libre (composé **40**). Quel que soit l'essai, la réaction de transestérification est très majoritaire. On détecte également les signaux de COOMe.

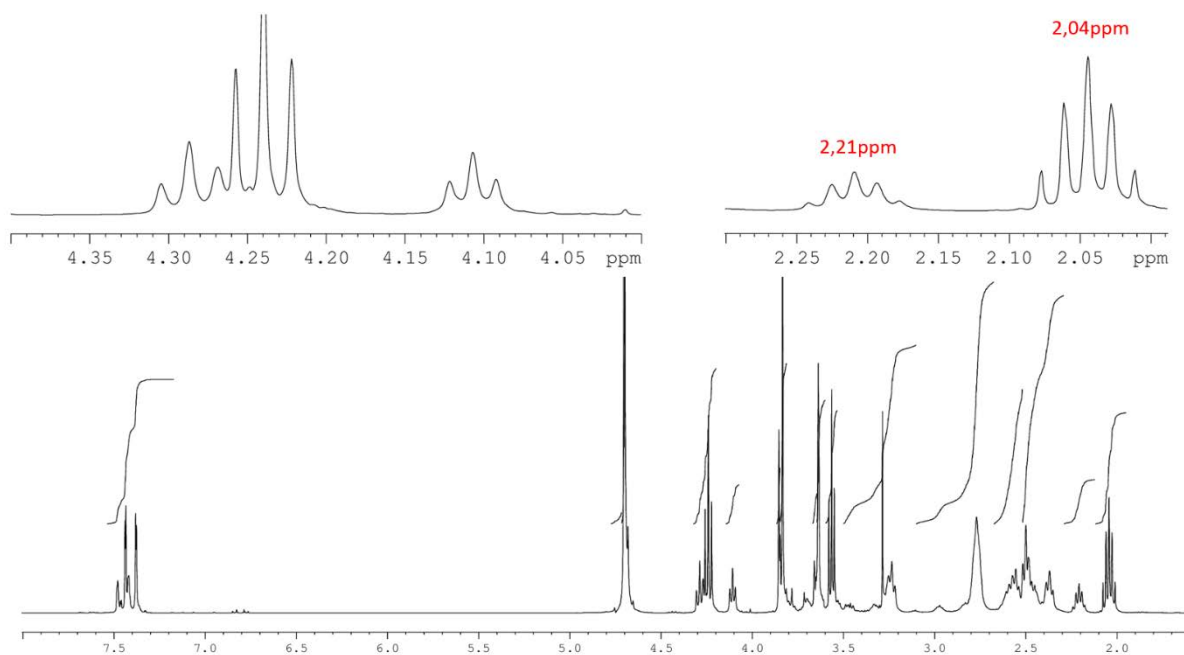


Figure 21 : Spectre RMN ^1H du produit brut de l'addition nucléophile du dendrimère PAMAM- G_1 (**27**) sur l'acrylate liquide ionique (**38**)

Les essais de recristallisation dans différents solvants (acétonitrile éthanol, méthanol, acétate d'éthyle, dichlorométhane, cyclohexane ou mélange de ces solvants) du dendrimère à termini imidazolium n'ont pas permis de l'isoler. Nous nous sommes donc orientés vers d'autres voies de synthèse.

III. Autres voies de synthèse pour accéder à un PAMAM imidazolium

Deux autres voies ont également été testées à partir d'un dendrimère de génération entière et d'acrylates (Schéma 78). La première consiste à utiliser un acrylate halogénoalkyle et sur le dendrimère obtenu faire réagir le N-méthylimidazole (voie envisageable que s'il n'y a pas substitution nucléophile de l'halogénure). La seconde met en œuvre un acrylate ω -hydroxyalkyle afin d'obtenir un dendrimère à termini hydroxy, et effectuer leur tosylation puis faire réagir le N-méthylimidazole.

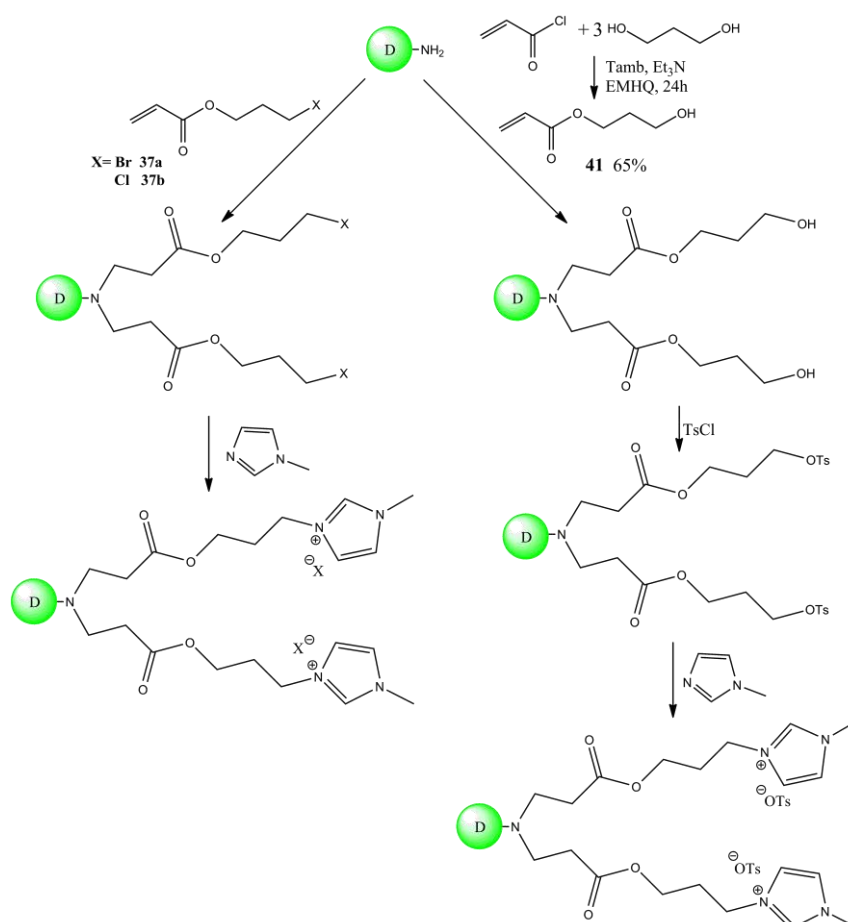


Schéma 78 : Troisième et quatrième voies de synthèse envisagées pour la fonctionnalisation du dendrimère PAMAM

L'addition d'un équivalent de dendrimère G₀ à 6 équivalents d'acrylate halogénoalkyle est menée dans le méthanol à température ambiante pendant 7 jours (Tableau 23). De façon surprenante,

l'étude des spectres RMN ^1H et ^{13}C du brut de réaction indique que des fonctions acrylates sont toujours présentes ; le signal RMN ^1H à 4,31 ppm confirme la présence des réactifs acrylates **37a** et **37b**. En plus des signaux attendus pour le produit d'addition nucléophile à 4,23 ppm en RMN ^1H , on observe également la substitution nucléophile (SN) de l'atome d'halogène (brome ou chlore) par les fonctions amines du dendrimère G_0 (intégration du CH_2X inférieure à celle attendue) et apparition d'un quintuplet supplémentaire plus blindé relatif à $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCOCH}=\text{CH}_2$) (Tableau 23). Ceci confirme qu'il y a compétition entre les réactions AN et SN ce qui implique d'abandonner cette voie.

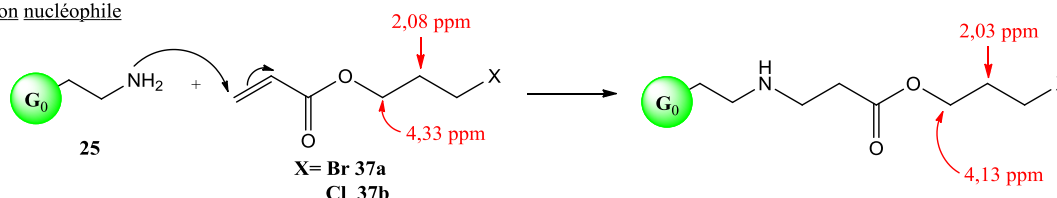
Essai	Acrylate d'halogénopropyle	Ratio AN:SN
1	X=Br	77:23
2	X=Cl	60:40

Conditions expérimentales : 4mmol (1 équiv.) dendrimère produit **25** (PAMAM- G_0), 24 mmol (6 équiv.) d'acrylate d'halogénoalkyle, 10 mL MeOH, N_2 , 25°C, 7 jours

Tableau 23 : Addition nucléophile entre le dendrimère PAMAM- G_0 et l'acrylate d'halogénoalkyle

Par ailleurs, à l'issue de cette réaction SN, la fonction acrylique reste disponible pour éventuellement réagir avec une fonction amine du dendrimère G_0 de façon soit intramoléculaire, soit intermoléculaire pour donner d'autres sous-produits. Ainsi, s'il nous a été possible de caractériser via la RMN des signaux types des réactions SN et AN, nous ne sommes pas parvenus à séparer le mélange obtenu. Le ratio SN:AN indique que les produits d'addition nucléophile sont majoritaires comparés à ceux dus aux réactions de substitutions nucléophiles (Schéma 79).

Addition nucléophile



G_0 = dendrimère PAMAM- G_0

Substitution nucléophile

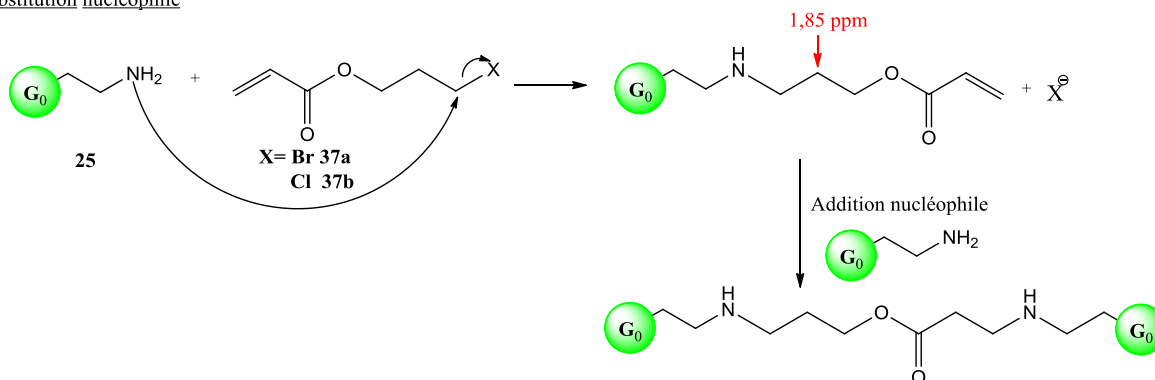


Schéma 79 : Réaction nucléophile entre le dendrimère PAMAM- G_0 (**25**) et l'acrylate d'halogénoalkyle (**37**) ; valeur pour RMN ^1H du composé **37b** dans le DMSO

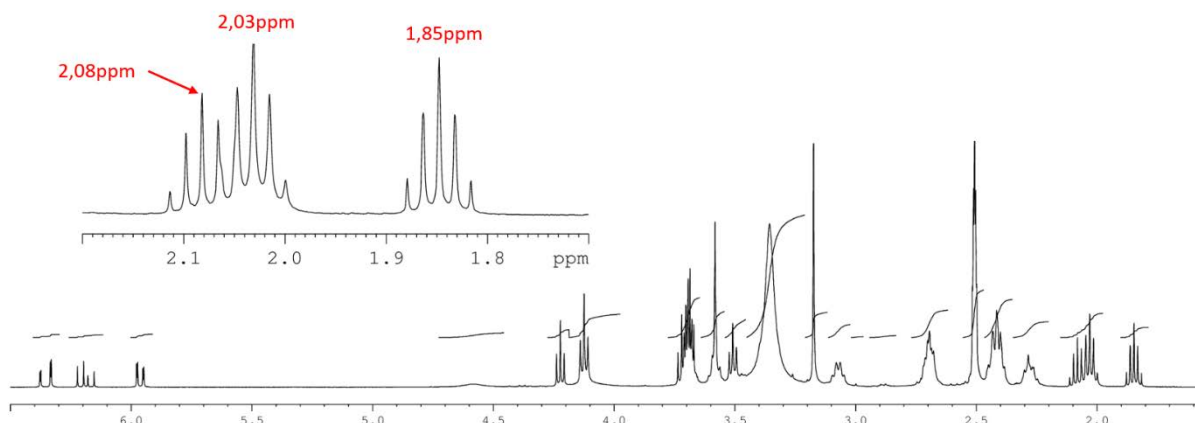


Figure 22 : Spectre RMN du mélange brut pour la réaction entre le dendrimère PAMAM- G_0 (**25**) et l'acrylate 3-chloropropyle (**37b**)

Afin de remédier à une possible substitution nucléophile, nous avons synthétisé un acrylate possédant une fonction alcool en position ω sur la chaîne estérifiante. Les travaux menés précédemment au laboratoire [3a] montrent qu'il est nécessaire de se placer en excès de 1,4-butanediol par rapport au chlorure d'acryloyle. Après purification sur colonne chromatographique afin d'éliminer le diacrylate formé (6%, **42**), l'acrylate de 4-hydroxybutyle (**41**) est obtenu avec un rendement de 65%.

6 équivalents de cet acrylate **41** ont été mis à réagir avec 1 équivalent de dendrimère G_0 dans le méthanol à température ambiante pendant 7 jours (Tableau 24). L'étude des spectres RMN du brut de réaction indique une nouvelle fois, que l'addition nucléophile n'est pas totale (on observe toujours les signaux caractéristiques de la fonction acrylate). Pour les différents essais (essais **1** à **3**), la conversion de l'acrylate est similaire ($\approx 65\%$), même après augmentation de la température (essai **2**) ou avec l'ajout d'un catalyseur fortement basique pour favoriser la réaction (essai **3**). En revanche, nous ne sommes pas parvenus à obtenir le composé pur pour engager la suite réactionnelle.

Essai	Catalyseur	Température	Conversion Acrylate
1	sans	25°C	68%
2	sans	45°C	67%
3	MeONa 4%	45°C	63%

Conditions expérimentales : 4mmol (1 équiv.) dendrimère produit **25** (PAMAM- G_0), 24 mmol (6 équiv.) d'acrylate d'hydroxybutyle, 10 mL MeOH, N_2 , 7 jours

Tableau 24 : Addition nucléophile entre le dendrimère PAMAM- G_0 et l'acrylate d'hydroxybutyle

IV. Conclusion

Pour conclure ce chapitre, la synthèse de dendrimère PAMAM à cœur glycéryl a été effectuée de la génération G_0 à $G_{2.5}$. Cette synthèse nécessite de larges excès de réactifs et des temps de réaction longs pour fonctionnaliser toutes les fonctions du dendrimère en croissance. De plus, les dendrimères multi-esters de génération G_{n+5} (n entier) ont été purifiés contrairement à ceux des générations entières G_n . La présence de défaut pour les générations G_n a été démontrée par spectrométrie de masse.

L'introduction de motif imidazolium pour obtenir un dendrimère liquide ionique s'est avéré complexe. Il n'est pas envisageable d'utiliser de larges excès de réactifs comme pour la synthèse de dendrimère PAMAM car d'une part, il serait très difficile d'éliminer l'excès de réactifs utilisés et d'autre part, le coût de leur synthèse rendrait cette voie peu intéressante. Quatre voies de synthèses ont été envisagées mais dans chaque cas, la réaction n'est pas réalisée de manière univoque ou bien la conversion n'est pas totale, ce qui donne lieu à des mélanges complexes issus de plusieurs produits inséparables.

Le dendrimère PAMAM à cœur glycéryl s'est révélé fragile vis-à-vis des réactions et a tendance à donner des produits de dégradation, notamment par réaction de type rétro-Michael.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En raison de leurs propriétés et de leurs applications avérées ou potentielles, les dendrimères font l'objet de nombreuses études. Dans ce contexte, l'objectif de mes travaux était la synthèse de dendrimères liquide ioniques (DLI), à cœur de glycérol et à terminus imidazolium.

La fonctionnalisation du glycérol a été réalisée soit par acylation au chlorure d'acryloyle soit par réaction d'oxa-Michael sur un dérivé acrylique. Après synthèse du triacrylate de glycérol (TAG), il a été possible d'obtenir un dendrimère poly(estersulfure) de génération G_1 pur en utilisant la séquence acylation par le chlorure d'acryloyle/addition du thioglycérol. Cependant, au cours de cette étude, nous avons montré une tendance du triglycéride à s'hydrolyser assez facilement. L'addition nucléophile du glycérol sur les dérivés acryliques a donc été menée. L'addition sur l'acroléine conduit à la polymérisation tandis que l'acrylamide n'est pas réactif. Avec les acrylates, la réaction d'addition nucléophile est en compétition avec la réaction de transestérification, à l'exception de l'acrylate de *t*-butyle résistant en milieu basique.

La synthèse du tricyanoéthylglycéryléther (TCEG) a pu être menée sans solvant, en 5 heures à température ambiante, en présence d'un catalyseur peu coûteux (la soude 4 mol%). Une simple extraction conduit au produit pur à 99% avec un rendement de 88%. Une pureté supérieure, jusqu'à 99,99% peut être obtenue par purification sur colonne chromatographique. Nous avons également pu caractériser et suivre les intermédiaires de réaction mono- et di-cyanoéthylglycéryléthers.

A partir du TCEG, après méthanolyse, nous avons synthétisé les générations G_0 à $G_{2,5}$ de dendrimères de type PAMAM selon la séquence acrylate de méthyle/éthylènediamine. La purification a lieu sur les générations demi-entières ($G_{-0,5}$, $G_{0,5}$, $G_{1,5}$, $G_{2,5}$). Les dendrimères ont été caractérisés par analyses RMN et Spectrométrie de Masse, notamment en très haute résolution. Des défauts de structure ont pu ainsi être mis en évidence pour les générations entières (G_0 , G_1 , G_2).

En revanche, malgré les différentes voies de synthèses envisagées, il ne nous a pas été possible de synthétiser un DLI imidazolium. D'une part, nous nous sommes confrontés à des temps de réaction (très) longs qui ont limité les essais et à des problèmes de purification de mélanges complexes. D'autre part, nous avons noté une légère tendance du dendrimère $G_{-0,5}$ à conduire des réactions de rétro-Michael dans les conditions de réaction menées. En revanche, avec les générations supérieures, il s'agit plus d'un manque de réactivité, de compétition AN/SN ou encore de réaction de transestérification. L'utilisation d'un acrylate imidazolium n'a pas non plus permis d'accéder à un DLI.

Pour autant, des perspectives peuvent être envisagées concernant l'obtention d'un DIL imidazolium à partir des générations de dendrimère synthétisées :

- la recherche d'un solvant ou mélange de solvants limitant les réactions de transestérification afin de pouvoir faire réagir un acrylate imidazolium qui reste la voie de synthèse la plus directe ;
- tout en recherchant la propriété souhaitée, n'introduire le motif imidazolium, donc fonctionnaliser le dendrimère PAMAM, qu'à hauteur de 20-50%, la multiplication des motifs imidazoliums pouvant conduire à un composé polyionique insoluble et difficilement purifiable ;
- afin de pouvoir isoler le DLI imidazolium, une métathèse du contre-anion pourrait être menée facilitant ainsi son extraction ou sa séparation du milieu [55] ;
- requérir à une réaction de type click pour introduire le motif imidazolium [55, 56].

Par ailleurs, le TCEG très facile d'accès, présente avec les générations G_0 et G_1 obtenues de fortes potentialités. En effet,

- le TCEG peut constituer le cœur de dendrimère poly(propylèneimine) (PPI) ;
- le motif glycéryl est prochiral et des interactions avec des molécules chirales peuvent être attendues ;
- les générations G_0 et G_1 présentent de nombreuses fonctions complexantes (amine, amide, éther) ce qui en font des ligands incontestables, potentiellement fonctionnalisables, et ouvre ainsi tout un champ d'études.

CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE

I. Appareillage et réactifs utilisés

Les produits sont disponibles commercialement et sont purifiés si nécessaire par distillation. Les solvants organiques ainsi que l'éthylènediamine et la triéthylamine utilisés pour les réactions, extractions et chromatographies sont préalablement distillés avant utilisation. L'acide acrylique est également purifié avant utilisation. Les solvants et produits ont été achetés aux catalogues Aldrich, Merck, Acros, Fluka, Roth, Carlos Erba et AlfaAesar.

Les chromatographies sur colonne sont effectuées à l'aide de gel de silice VWR Prolabo de taille 0,040-0,063 mm. Les chromatographies sur couches minces sont réalisées sur des feuilles d'aluminium recouvertes de 0,2 mm de gel de silice 60 avec indicateur de fluorescence UV₂₅₄ de la marque Macherey-Nagel.

Les expériences en présence d'ultrasons ont été réalisées avec une microsonde Sonics 3 mm bicylindrique en alliage de titane. Les expériences effectuées sous agitation sont réalisées grâce à une plaque magnétique et un barreau aimanté déposé dans le ballon.

Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C ont été réalisés sur un appareil BRUKER Avance 400. Les analyses RMN ¹H et ¹³C sont effectuées respectivement à 400,130000 MHz et 100,612769 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm. Les constantes de couplage sont rapportées en hertz (Hz). Le solvant utilisé est le chloroforme deutéré (CDCl₃), l'eau lourde (D₂O) ou le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO d₆). La multiplicité des signaux est caractérisée par les abréviations suivantes :

-s : singulet	-q : quadruplet
-sl : singulet large	-qi : quintuplet
-d : doublet	-m : multiplet
-t : triplet	-sx : sextuplet

Les spectres IR sont obtenus sur un spectromètre PERKIN-ELMER IRTF Spectrum One avec un diamant de ZnSe. Les nombres d'ondes sont donnés en cm⁻¹.

Les analyses GC (Chromatographie Gazeuse) sont réalisées avec deux appareils Perkin Elmer ; un chromatographe en phase gazeuse GC Clarus 500 couplé à un spectromètre de masse MS Clarus 500 et un chromatographe en phase gazeuse GC Autosystem XL couplé à un détecteur FID, toutes deux équipées d'une colonne Elite-5MS (longueur : 30 m, diamètre : 0.25 mm, épaisseur de film : 0.25 μ m).

Deux programmes de température sont utilisés pour l'analyse des produits : (1) température initiale à 60°C pendant 2.5 min, puis 10 °C/min jusqu'à 300°C et 300°C pendant 2.5min. (2) : température initiale à 100°C pendant 1 min, puis 20 °C/min jusqu'à 300°C et 300°C pendant 3min.

Les analyses HRMS ont été réalisés sur un spectromètre de masse QFTMS IonSpec (Varian) doté d'un aimant supraconducteur de 9,4 T et d'une source d'ionisation électrospray (ESI) Micromass Z-spray. Le débit est fixé à 2 µL/min. Les paramètres de la source sont : Potentiel capillaire : $V_{\text{probe}} = 3.3$ kV, Tension de cône : $V_c = 20$ V (sans gaz de désolvatation). L'analyse est réalisée sur une gamme de masse compris entre 600 - 6000 m/z (acquisition spectre : 16s).

Les analyses LC sont réalisées sur une HPLC Dionex Ultimate 3000, équipée d'une colonne Thermo Scientific : Acclaim^(TM) 120, phase inverse C18 de dimensions 2,1 mm x 150 mm. La phase mobile est composée d'acétonitrile avec 1mmol/L d'acide trifluoroacétique (TFA) (solvant "A") et d'eau avec 1mmol/L d'acide trifluoroacétique (TFA) (solvant "B"). Un gradient linéaire a été programmé comme suit : 0-5min 2%A+98%B ; 21min 60%A+40%B ; 33min 60%A+40%B ; 38min 2%A+98%B. Le débit est fixé à 200 µL/min.

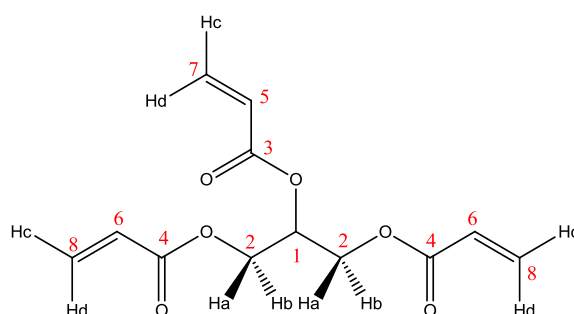
L'appareil HPLC est couplé à un détecteur UV réglée sur 218 nm ainsi qu'à un spectromètre de masse à analyseur à piège ionique de modèle Velos Pro (ThermoScientific) associée à une source d'ionisation à électrospray (ESI), capable de détecter des ions entre 150 et 2000 Da. Les paramètres de la source sont : température de la sonde : 250 °C, tension du capillaire : 3,5 kV, température du capillaire : 380 °C, gaz de désolvatation : diazote.

II. Le Glycérol, base structurale d'un dendrimère, et étude de sa réactivité avec des dérivés acryliques

II.A. Acylation du glycérol et synthèse de dendrimère à partir d'un cœur de triester

II.A.I. Préparation du triacrylate de glycérol (TAG)

Dans un tricol de 100 mL muni d'un bulleur, d'une arrivée d'azote et d'un agitateur magnétique, 2 g (21,7 mmol) de glycérol et 30 mL de dichlorométhane sont placés sous atmosphère d'azote (N₂) puis le mélange est agité en présence d'un bain de glace. 8,84 g (97,7 mmol) de chlorure d'acryloyle sont ajoutés dans le mélange et 17,6 mL (130,2 mmol) de triéthylamine sont additionnés goutte à goutte très lentement par le col vertical du ballon. Après chaque ajout, un nuage blanc se forme, il faut attendre que le nuage se dissipe grâce au balayage d'azote et vérifier que le mélange est toujours sous agitation pour continuer l'ajout. Le mélange est agité à 0°C pendant 3 heures puis à température ambiante pendant 14 heures. Ensuite, le mélange brut est dissous dans 50 mL d'éluant (cyclohexane:acétate d'éthyle 1:1) et filtré sur fritté contenant un tampon de 2 cm de silice puis de nouveau élué avec 50 mL d'éluant. Le filtrat est récupéré puis séché sur sulfate de magnésium (MgSO₄). Une pointe de spatule d'EMHQ est ajoutée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit de réaction est ensuite purifié par colonne chromatographique pour obtenir le triacrylate de glycérol pur (éluant cyclohexane:acétate d'éthyle 3:1).



Produit 1 : Triacrylate de glycérol (TAG) (liquide incolore, Rdt= 74%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH_1 : 5,45 ppm (1H, tt) ; δH_{2a} : 4,35 ppm (2H, dd, $J_{aa} = 6$ Hz, $J_{ab} = 12$ Hz) ; δH_{2b} : 4,45 ppm (2H, dd, $J_{bb} = 4$ Hz, $J_{ab} = 12$ Hz) ; δH_5 : 6,15 ppm (1H, dd, $J_{5-7d} = 17,2$ Hz $J_{5-7a} = 11,4$ Hz) ; δH_6 : 6,13 ppm (2H, dd, $J_{5-7d} = 17,2$ Hz $J_{5-7a} = 11,4$ Hz) ; δH_{7c} : 5,90 ppm (1H, dd, $J_{c-5} = 17,4$ Hz, $J_{c-d} = 1,2$ Hz) ; δH_{8c} : 5,89 ppm (2H, dd, $J_{c-5} = 17,4$ Hz, $J_{c-d} = 1,2$ Hz) ; δH_{7d} : 6,45 ppm (1H, dd, $J_{d-5} = 17,4$ Hz $J_{d-c} = 1,2$ Hz) ; δH_{8d} : 6,45 ppm (2H, dd, $J_{d-5} = 17,4$ Hz $J_{d-c} = 1,2$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC_1 : 69,2 ppm ; δC_2 : 62,3 ppm ; δC_3 : 165,1 ppm ; δC_4 : 165,5 ppm ; δC_5 : 127,8 ppm ; δC_6 : 127,7 ppm ; δC_7 : 131,9 ppm ; δC_8 : 131,7 ppm

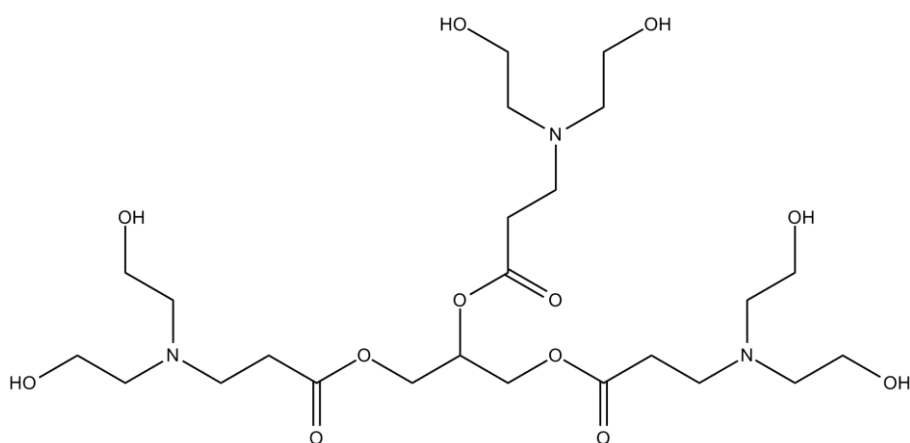
GC-MS (EI, 70eV) : (2) t_{R} = 6,77 min, m/z (%) : 127 (10), 110 (3), 82 (10), 68 (3), 55 (100)

IR : ν = 1723, 1406, 1167, 805 cm^{-1}

CCM : R_f = 0,6 (gel de silice 60, éluant cyclohexane:acétate d'éthyle 3:1)

II.A.II. Réactivité du triacrylate de glycérol (TAG) avec la diéthanolamine

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'une arrivée d'azote et d'un agitateur magnétique, 1 g (3,9 mmol) de TAG est dissous dans 10 mL de solvant. Le mélange est ensuite placé dans un bain de glace sous atmosphère inerte. La quantité de x g de diéthanolamine est ajoutée et le mélange est agité à la température et au temps donnés. Une fois l'agitation terminée, le solvant est évaporé sous pression réduite et un prélèvement RMN est effectué.



Produit **2** : [Glycérol\[1,2,3\]:{4-aza-1-oxo-butyl} \$^{\text{G1}}\$ \$_{3x}\$:2-hydroxyéthyl \$_6\$ -cascadane \[poly\(aminoester\)- \$\text{G}_1\$ \]](#)

II.A.III. Réactivité du TAG avec le thioglycérol

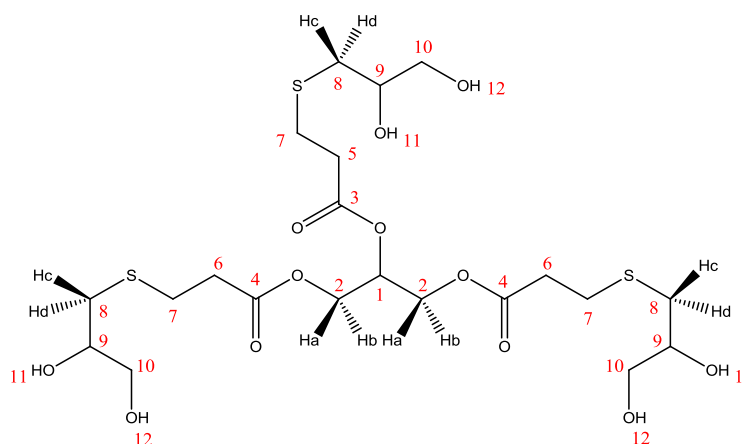
- Avec NaHCO_3

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, d'un agitateur magnétique et d'une arrivée de N_2 , 0,15 g d'hydrogénocarbonate de sodium sont mélangés avec 150 mL d'eau, puis la solution est dégazée par bullage d'azote (N_2) pendant 10 minutes. 1 g (TAG 3,9 mmol) de triacrylate de glycérol et 10,65 g (98 mmol) de thioglycérol sont ajoutés puis le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures, toujours sous barbotage d'azote. Le mélange réactionnel est ensuite saturé en

chlorure de sodium puis le produit est extrait avec 3x20 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.

- Avec catalyseur Triton B/Et₃N

Dans un ballon de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 2 g (TAG 7,9 mmol) de triacrylate de glycérol et 2,64 g de thioglycérol (24,4 mmol) sont dissous dans 10 mL d'acétonitrile. Le mélange est placé dans un bain de glace puis 0,03 g (0,2 mmol) de Triton B ou 0,8 g (7,9 mmol) de triéthylamine sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. A la fin de l'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite.



Produit **3** : Glycérol[1,2,3]:{6,7-dihydroxy-1-oxo-4-thioheptyl(6,7)}^{G1}_{3x}:hydroxy₆₋cascadane [Poly(estersulfure)-G₁] (huile jaune, Rdt= 99%)

RMN ¹H (DMSO) : δH₁ : 5,2 ppm (1H, tt) ; δH_{2a} : 4,21 ppm (2H, dd, J_{aa} = 6 Hz, J_{ab} = 12 Hz) ; δH_{2b} ; 4,25 ppm (2H, dd, J_{bb} = 4 Hz, J_{ab} = 12 Hz) ; δH_{5 et 6} : 2,62 ppm (6H, t) ; δH₇ : 2,75 ppm (6H, m) ; δH_{8c} : 2,48 ppm (3H, m) ; δH_{8d} : 2,62 ppm (3H, m) ; δH₉ : 3,56 ppm (3H, sx) ; δH₁₀ : 3,33 ppm (6H, m) ; δH₁₁ : 4,77 ppm (3H, d) ; δH₁₂ : 4,58 ppm (3H, t)

RMN ¹³C (DMSO) : δC₁ : 68,9 ppm ; δC₂ : 61,9 ppm ; δC₃ : 170,9 ppm ; δC₄ : 171,2 ppm ; δC₅ : 34,4 ppm ; δC₆ : 34,3 ppm ; δC₇ : 27 ppm ; δC₈ : 35,1 ppm ; δC₉ : 71,5 ppm ; δC₁₀ : 64,4 ppm

HRMS (ESI) : C₂₁H₃₈O₁₂S₃Na (M + Na)⁺: calculée 601,1423; Trouvée 601,1424

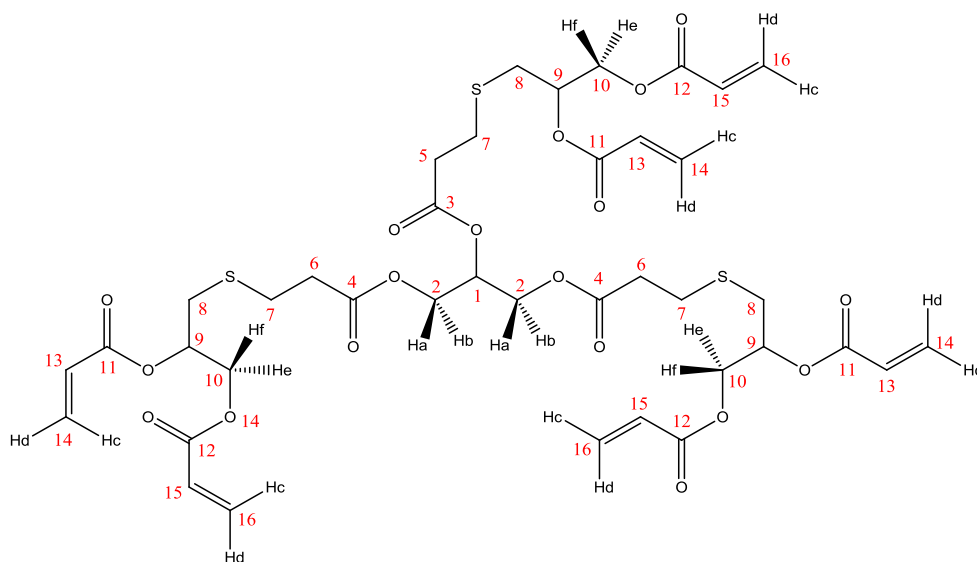
IR : ν = 3360, 2294, 1728, 1139, 1025 cm⁻¹

CCM : R_f = 0,1 (gel de silice 60, éluant méthanol dichlorométhane 1:10)

II.A.IV. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure) $G_{1,5}$ à base de glycérol : Acylation avec le chlorure d'acryloyle

II.A.IV.a. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure) $G_{1,5}$ à base de glycérol (4)

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un bulleur, d'une arrivée d'azote et d'un agitateur magnétique, 1 g (1,73 mmol) de dendrimère poly(estersulfure)- G_1 (**3**), 1,49 g (14,7 mmol) de triéthylamine dissous dans 30 mL de dichlorométhane sont placés dans un bain de glace et sous atmosphère d'azote, puis le mélange est agité. 0,94 g de chlorure d'acryloyle (10,4 mmol) dissous dans 20 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte très lentement. Il faut attendre que le nuage blanc formé se dissipe après chaque ajout. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 24 heures, toujours sous atmosphère d'azote. A la fin de la réaction, le mélange est filtré et le filtrat est lavé avec 25 mL d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium à 10% (NaHCO_3 10%) et 25 mL d'une solution de sel saturée (NaCl). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium puis quelques ppm d'EMHQ sont ajoutés pour éviter la polymérisation du produit. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit de réaction est ensuite purifié par colonne chromatographique (éluant cyclohexane:acétate d'éthyle 2:1).



Produit 4 : Glycérol[1,2,3];{6,7-dihydroxy-1-oxo-4-thioheptyl(6,7)} $G_{1,5}$:prop-2-énoate $G_{1,5}$ -cascadane [Poly(estersulfure)- $G_{1,5}$] (huile incolore, Rdt <1 %)

RMN ^1H (CDCl_3) δH_1 : 5,45 ppm (1H, m) ; δH_{2a} : 4,22 ppm (2H, dd, $J_{aa} = 4,8$ Hz, $J_{ab} = 12$ Hz) ; δH_{2b} : 4,3 ppm (2H, dd, $J_{bb} = 4$ Hz, $J_{ab} = 12$ Hz) ; $\delta\text{H}_{5,6}$: 2,65 ppm (6H, t) ; $\delta\text{H}_{7,8}$: 2,8-2,9 ppm (12H, m) ; δH_9 : 5,28 ppm (3H, m) ; δH_{10f} : 4,37 ppm (6H, m, $J = 6$ Hz, $J = 12$ Hz) ; δH_{10e} :

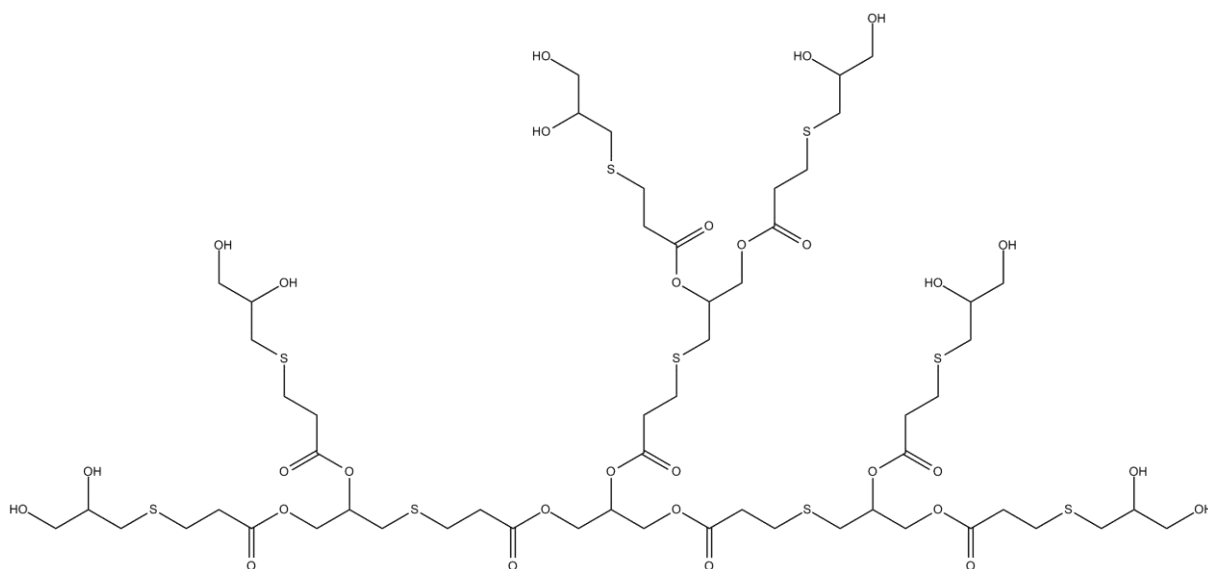
4,49 ppm (6H, dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 12$ Hz) ; δH_{13} : 6,14 ppm (3H, dd, $J_{13-14d} = 17,4$ Hz $J_{13-14c} = 10,4$ Hz) ; δH_{15} : 6,14 ppm (3H, dd, $J_{15-16d} = 17,4$ Hz $J_{15-16c} = 10,4$ Hz) ; δH_{14c} : 5,90 ppm (3H, dd, $J_{14c-14d} = 1,6$ Hz, $J_{14c-13} = 10,4$ Hz) ; δH_{16c} : 5,88 ppm (3H, dd, $J_{16c-16d} = 1,4$ Hz, $J_{16c-15} = 10,4$ Hz) ; δH_{14d} : 6,46 ppm (3H, dd, $J_{14d-14d} = 1,7$ Hz, $J_{14d-13} = 17,4$ Hz) ; δH_{16d} : 6,45 ppm (3H, dd, $J_{16d-16c} = 1,4$ Hz, $J_{16d-15} = 17,4$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl₃) : δC_1 : 69,3 ppm ; δC_2 : 62,4 ppm ; δC_3 : 170,8 ppm ; δC_4 : 171,1 ppm ; δC_5 : 34,6 ppm ; δC_6 : 34,4 ppm ; δC_7 : 27,4 ppm ; δC_8 : 32,3 ppm ; δC_9 : 70,8 ppm ; δC_{10} : 63,7 ppm ; δC_{11} : 165,3 ppm ; δC_{12} : 165,6 ppm ; δC_{13} : 131,7 ppm ; δC_{14} : 128 ppm ; δC_{15} : 131,5 ppm ; δC_{16} : 127,8 ppm

CCM : $R_f = 0.1$ (gel de silice 60, éluant cyclohexane:acétate d'éthyle 2:1)

II.A.IV.b. Synthèse de dendrimère poly(estersulfure)-G₂ à base de glycérol (5)

Dans un tricol muni d'une arrivée d'azote et d'un agitateur magnétique, 2 g (3,46 mmol) de dendrimère poly(estersulfure)-G₁ (**3**) et 30 mL de dichlorométhane sont placés sous atmosphère d'azote puis le mélange est agité en présence d'un bain de glace. Une quantité de 2,82 g (31,1 mmol) de chlorure d'acryloyle sont ajoutés et 4,7 mL (34,6 mmol) de triéthylamine sont additionnés goutte à goutte très lentement par le col vertical du ballon. Le mélange est agité à 0°C pendant 3 heures puis à température ambiante pendant 24 heures. Ensuite, 3,36 g (31,1 mmol) de thioglycérol sont ajoutés lentement dans le mélange, refroidi grâce à un bain de glace, et le mélange est de nouveau agité à température ambiante pendant 3 heures. A la fin de l'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite.



Produit **5** : Glycérol[1,2,3]:{6,7-dihydroxy-1-oxo-4-thioheptyl(6,7)}^{G₁}_{3x}^{G₂}_{6x} : hydroxy₁₂-cascadane [Poly(estersulfure)-G₂]

HRMS (ESI) : C₅₇H₉₈O₃₀S₉Na (M + Na)⁺ : calculée 1573,3527; Trouvée 1573,3525

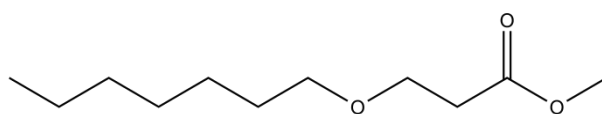
II.B. Addition nucléophile du glycérol sur différents composés acryliques : synthèse de triéther de glycérol

II.B.I. Screening de catalyseurs pour l'addition de Michael du glycérol

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 1,15 g (12,5 mmol) de glycérol est chauffé rapidement à 65°C, puis 0,04 mmol de catalyseur est ajouté. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante, puis 37,5 mmol de composés acryliques sont ajoutés goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures. A la fin de l'agitation, 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés et la phase organique est lavée 2x50 mL d'eau, La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.

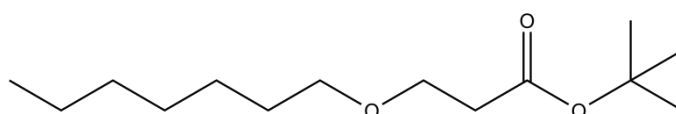
II.B.II. Etude complémentaires avec les molécules modèles

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 12,5 mmol d'alcool (1-heptanol, 4-heptanol et/ou *t*-butanol) sont chauffés rapidement à 65°C, puis 0,2 g (0,04 mmol) de NaOH est ajouté. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante, puis 37,5 mmol de composés acryliques (acrylate de méthyle, acrylate de butyle et/ou acrylate de *t*-butyle) sont ajoutés goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures. La réaction est suivie par GC/MS et/ou GC/FID. A la fin de l'agitation, 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés et la phase organique est lavée 2x50 mL d'eau. La phase organique est ensuite séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.



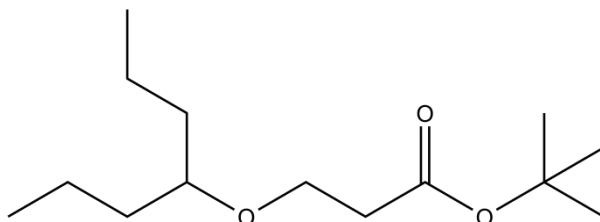
Produit **6** ($R^1 = C_7H_{15}$, $R^2 = Me$) : **3-(heptyloxy)propanoate de méthyle**

GC-MS (EI, 70eV) : (1) $t_R = 12,93$ min: m/z (%) : 117(20), 105(20), 103(60), 88(100), 87(65), 71(30), 57(70), 45(60)



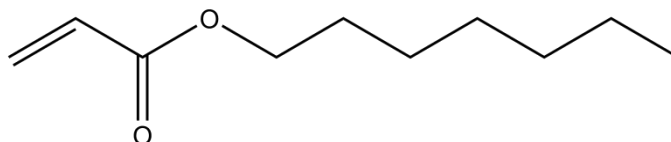
Produit **6** ($R^1 = C_7H_{15}$, $R^2 = t\text{-Bu}$) : **(3-heptyloxy)propanoate de *t*-butyle**

GC-MS (EI, 70eV): (1) $t_R=14,80$ min: m/z (%) : 115(5), 97(20), 89(20), 73(35), 57(100), 41(35)



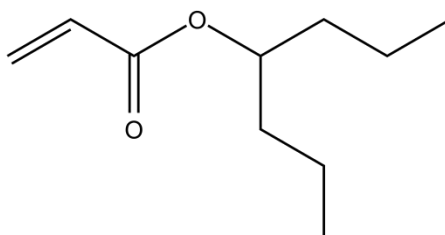
Produit 6 ($R^1=CH(C_6H_{14})$, $R^2=t-Bu$) : **3-(1-propylbutoxy)propanoate de t-butyle**

GC-MS (EI, 70eV): (1) $t_R=13,63$ min : m/z (%) : 145(100), 73(95), 57(70), 55(35), 41(35)



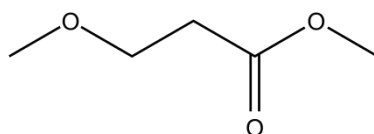
Produit 7 ($R^1=C_7H_{15}$) : **acrylate d'heptyle**

GC-MS (EI, 70eV): (1) $t_R=10,20$ min: m/z (%) : 98(20), 73(30), 70(35), 56(40), 55(100), 41(35)



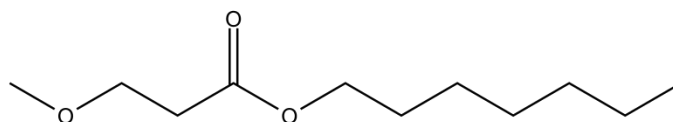
Produit 7 ($R^2=Me$) : **acrylate de 1-propylbutyle**

GC-MS (EI, 70eV): (1) $t_R=8,59$ min, m/z (%) : 127(15), 98(10), 69(10), 56(15), 55(100), 41(15)



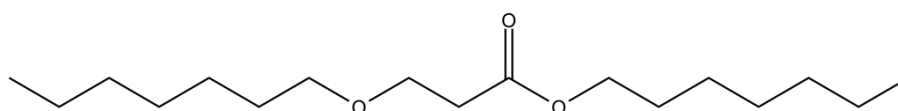
Produit 8 : 3-méthoxypropanoate de méthyle

GC-MS (EI, 70eV) : (1) $t_R = 4,31$ min: m/z (%): 103(30), 87(30), 71(20), 58(20), 45(100), 43(20)



Produit 9 : 3-méthoxypropanoate d'heptyle

GC-MS (EI, 70eV) : (1) $t_R = 13,12$ min, m/z (%) : 105(25), 89(20), 87(100), 74(20), 57(60), 45(100); 41(50)



Produit 10 : 3-(heptyloxy)propanoate d'heptyle

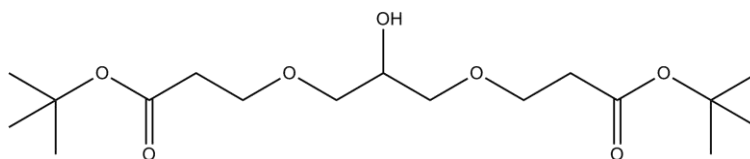
GC-MS (EI, 70eV) : (1) $t_R = 19,21$ min, m/z (%) : 103(20), 89(40), 73(35), 57(100), 55(40); 41(40)

II.B.III. Addition nucléophile du glycérol sur différents acrylates

Synthèse du 1,2,3-tri-(*t*-butoxycarbonyléthyl)glycéryléther

Dans un ballon tricol de 100 mL muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote et d'un agitateur magnétique, 1,84 g (20 mmol) de glycérol est dissous dans 16 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 40% (NaOH 40%). Le mélange est ensuite placé sous atmosphère d'azote et agité pendant 1 heure à température ambiante. Ensuite, 3,23 g (10 mmol) de tribromure de tétrabutylammonium (TBAB) dissous préalablement dans 8 mL d'eau distillée sont ajoutés. Le ballon est placé dans un bain de glace et 7,95 g (62 mmol) d'acrylate de *t*-butyle sont additionnés goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 18 heures, toujours sous atmosphère inerte (N₂). 20 mL d'eau glacé sont ajoutés puis le produit est extrait de la phase aqueuse avec 3×25 mL d'éther. La phase organique est récupérée et est ensuite lavée avec 2×25 mL d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium à 10% (NaHCO₃ 10%), puis avec 2×25 mL d'une solution de sel saturée (NaCl). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé

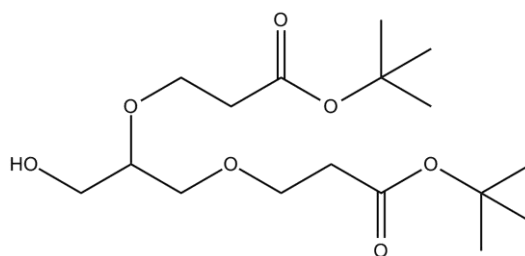
sous pression réduite. Le produit de réaction est ensuite purifié par colonne chromatographique (hexane: acétate d'éthyle 3:1, gel de silice, R_f = 0,80)



Produit **11a** : 1,3-di(2-*t*-Butoxycarbonyléthoxy)propan-2-ol

GC-MS (EI, 70eV) : (2) t_R= 9,44 min, m/z (%): 219(15), 133(100), 129(35), 115(35), 103(40), 73(100), 57(100), 41(35)

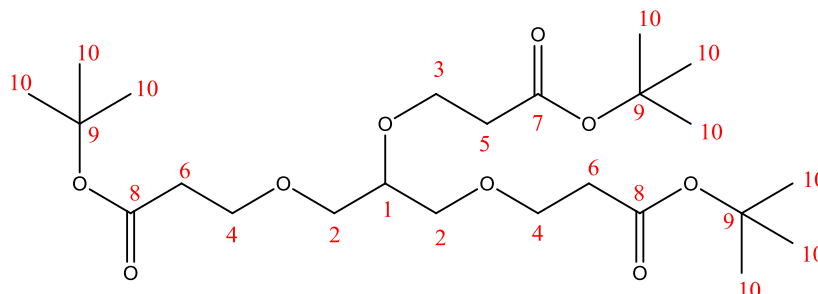
CCM : R_f= 0.6 (gel de silice 60, éluant Hexane:Acétate d'éthyle 3:1)



Produit **11b** : 1,2-di(2-*t*-Butoxycarbonyléthoxy)propan-3-ol

GC-MS (EI, 70eV) : (2) t_R= 9.44 min, m/z (%): 219(15), 133(100), 129(35), 115(35), 103(40), 73(100), 57(100), 41(35)

CCM : R_f= 0.6 (gel de silice 60, éluant Hexane:Acétate d'éthyle 3:1)



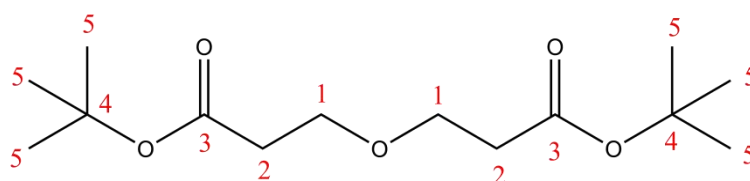
Produit **12** : 1,2,3-tri-(*t*-butoxycarbonyléthyl)glycériléther (huile incolore, R_{dt}= 16%)

RMN ¹H (CDCl₃): δH₁ : 3,59 ppm (1H, qi), δH₂ : 3,58 ppm (4H, m), δH₃ : 3,82 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,69 ppm (6H, t) ; δH_{5,6} : 2,49 ppm (6H, t) ; δH₁₀ : 1,46 ppm (27H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 78 ppm ; δC₂ : 71 ppm ; δC₃ : 66,2 ppm ; δC₄ : 67,1 ppm ; δC₅ : 36,6 ppm ; δC₆ : 36,3 ppm ; δC₇ : 171 ppm ; δC₈ : 170,9 ppm ; δC₉ : 80,4 ppm ; δC₁₀ : 28,1 ppm
IR : ν = 2978, 1727, 1366, 1155, 1111 cm⁻¹

HRMS (ESI) : C₂₄H₄₄O₉ (M + Na)⁺ : calculée 499,2878; Trouvée 499,2877

CCM : R_f = 0.8 (gel de silice 60, éluant Hexane:Acétate d'éthyle 3:1)



Produit **13** : 3,3'-oxydipropanoate de t-butyle (liquide incolore, jaunâtre)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,69 ppm (4H, t), δH₂ : 2,48 ppm (4H, t), δH₅ : 1,45 ppm (18H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 66,6 ppm ; δC₂ : 36,2 ppm ; δC₃ : 170,9 ppm ; δC₄ : 80,4 ppm ; δC₅ : 28,1 ppm

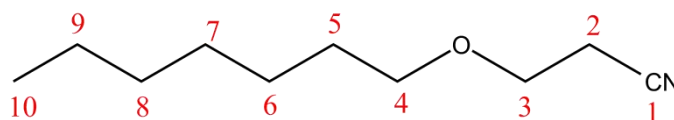
GC-MS (EI, 70eV) : (2) t_R = 6,80 min, m/z (%): 200(10), 162(35), 145(17), 127(45), 116(30), 73(45), 57(100), 41(55)

IR : 2978, 2932, 2874, 1727, 1366, 1154, 1111 cm⁻¹

CCM : R_f = 0,85 (gel de silice 60, éluant Hexane:Acétate d'éthyle 3:1)

II.B.IV. Réaction avec les molécules modèles sur l'acrylonitrile

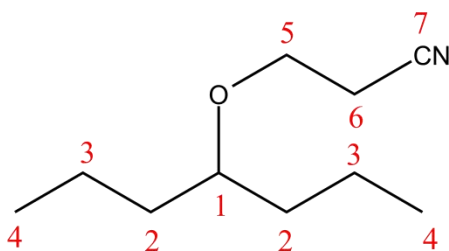
Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, une quantité de x mmol d'alcool(s) (1-heptanol, 4-heptanol et/ou t-butanol) sont chauffés rapidement à 65°C, puis y mmol de NaOH (4 mol%) est ajouté. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante et une quantité de z mmol d'acrylonitrile sont ajoutés goutte à goutte et le mélange est agité à température ambiante le temps désiré. La réaction est suivie par GC/MS et/ou GC/FID.



Produit **14** : 3-(Heptyloxy)propanenitrile (liquide incolore)

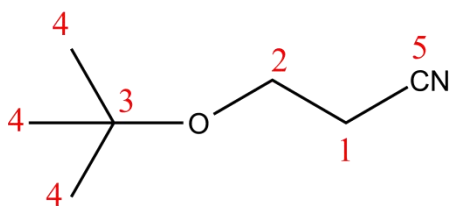
RMN ¹H (CDCl₃) : δH₂ : 2,6 ppm (2H, t) ; δH₃ : 3,64 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,49 ppm (2H, t) ; δH₅ : 1,59 ppm (2H, qi) ; δH_{6,7,8,9} : 1,33 ppm (8H, m) ; δH₁₀ : 0,9 ppm (2H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 117,9 ppm ; δC₂ : 18,9 ppm ; δC₃ : 65,2 ppm ; δC₄ : 71,5 ppm ; δC₅ : 29,5 ppm ; δC₆ : 25,8 ppm ; δC₇ : 29,1 ppm ; δC₈ : 31,8 ppm ; δC₉ : 22,6 ppm ; δC₁₀ : 14 ppm
GC-MS (EI, 70eV) : (1) t_R= 12,58 min, m/z (%): 168(2), 154(3), 140(5), 126(7), 112(7), 98(12), 84(25), 70(100), 57(65), 54(75), 41(63)
IR : ν= 2927, 2858, 2251, 1112 cm⁻¹



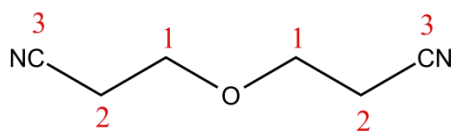
Produit **15** : 3-(1-propylbutoxy)propanenitrile (liquide incolore)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,33 ppm (1H, qi) ; δH₂₋₃ : 1,3-1,55 ppm (8H, m) ; δH₄ : 0,93 ppm (4H, t) ; δH₅ : 3,66 ppm (2H, t) ; δH₆ : 2,57 ppm (2H, t)
RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 80,2 ppm ; δC₂ : 36,1 ppm ; δC₃ : 18,5 ppm ; δC₄ : 14,2 ppm ; δC₅ : 63,5 ppm ; δC₆ : 19,3 ppm ; δC₇ : 118 ppm
GC-MS (EI, 70eV) : (1) t_R= 11,38 min, m/z (%): 169(2), 126(100), 84(60), 72(30), 57(25), 55(80), 54(70), 43(30), 41(40)
IR : ν= 2933, 2872, 2558, 2252, 1100 cm⁻¹



Produit **16** : 3-*t*-Butoxypropanenitrile

RMN ¹H (DMSO) : δH₁ : 2,65 ppm (2H, t) ; δH₂ : 3,49 ppm (2H, t) ; δH₄ : 1,16 ppm (9H, s)
RMN ¹³C (DMSO) : δC₁ : 19 ppm ; δC₂ : 56,7 ppm ; δC₃ : 73 ppm ; δC₄ : 27,2 ppm ; δC₅ : 119,4 ppm
GC-MS (EI, 70eV) : (1) t_R= 6,57 min, m/z (%): 112(80), 84(15), 59(100), 57(70), 54(15), 43(20), 41(50)



Produit **17** : 3,3'-Oxydipropenenitrile

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,75 ppm (4H, t) ; δH₂: 2,65 ppm (4H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 65,9 ppm ; δC₂ : 18,8 ppm ; δC₃ : 117,6 ppm

GC-MS (EI, 70eV) : (1) t_R= 11.41 min, m/z (%): 97(5), 84(40), 54(100), 41(5), 31(18)

IR : ν= 2251, 1113 cm⁻¹

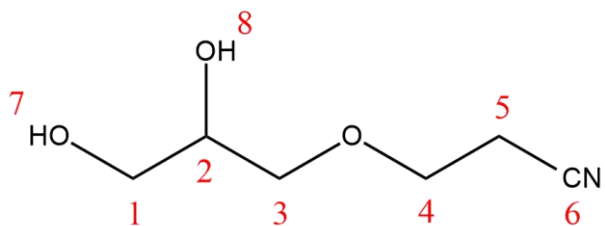
II.B.V. Cyanoéthylation du glycérol

Protocole optimal pour la synthèse du TCEG

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 1,15 g (12,5 mmol) de glycérol et 0,2g (0,5 mmol) de NaOH fraîchement préparés, réduits préalablement en une fine poudre, sont placés puis le mélange est agité. 2,26 g (42,5 mmol) d'acrylonitrile sont ajoutés goutte à goutte lentement (pendant 10-15 min environ) et le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures. À la fin de l'agitation, 25 mL de dichlorométhane sont ajoutés. 2 work-up peuvent être utilisés. (i) la phase organique est lavée avec 25 mL d'eau distillé, puis la phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) et le solvant est évaporé sous pression réduite (ii) le produit brut est purifié par chromatographie flash (2 cm de silice sur un fritté) ou colonne chromatographique, (éluant : Acétate d'éthyle ou Acétate d'éthyle:hexane 3:1), le filtrat est récupéré et séché avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Protocole pour la synthèse du MCEG 18a

Dans un ballon tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 1,15 g (12,5 mmol) de glycérol et 0,2g (0,5 mmol) de NaOH fraîchement préparés, réduits préalablement en une fine poudre, sont placés puis le mélange est agité. 0,66 g (12,5 mmol) d'acrylonitrile sont ajoutés goutte à goutte très lentement et le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. À la fin d'agitation, le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique, (gel de silice 60, éluant Acétonitrile acétate d'éthyle : 5:1).

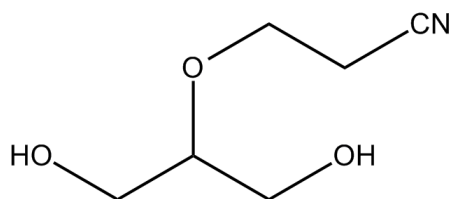


Produit **18a** : 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propanenitrile (MCEG) (liquide incolore, Rdt= 28%)

RMN ¹H (DMSO) : δH_1 : 3,31 ppm (2H, m) ; δH_2 : 3,57 ppm (1H, m) ; δH_{3a} : 3,45 ppm (1H, dd, J= 4,8 Hz, J= 10Hz) ; δH_{3b} : 3,34 ppm (1H, m) ; δH_4 : 3,59 ppm (2H, t) ; δH_5 : 2,71 ppm (2H, t) ; δH_7 : 4,52 ppm (1H, t) ; δH_8 : 4,69 ppm (1H, d)

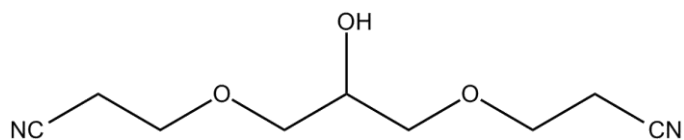
RMN ¹³C (DMSO) : δC_1 : 63 ppm ; δC_2 : 70,5 ppm ; δC_3 : 72,4 ppm ; δC_4 : 65,5 ppm ; δC_5 : 18,1 ppm ; δC_6 : 119,3 ppm

MS (EI, 70eV): (1) t_R = 13,05 min, m/z (%): 114(12), 86(30), 85(45), 72(20), 54(100), 43(55), 31(37)



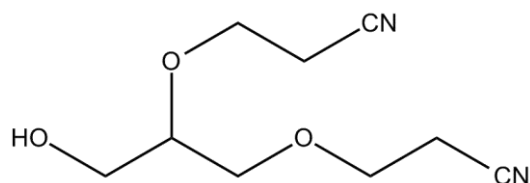
Produit **18b** : 3-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]propanenitrile (MCEG)

MS (EI, 70eV): (1) t_R = 13,40 min, m/z (%): 114(12), 97(25), 86(30), 73(10), 54(100), 43(55), 31(40)



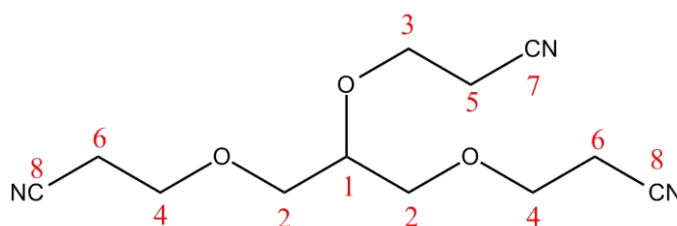
Produit **19a** : 1,3-di(cyanoéthoxy)propan-2-ol (DCEG 1-3)

MS (EI, 70eV): (1) t_R = 17,56 min, m/z (%): 114(22), 86(45), 54(100), 31(20)



Produit **19b** : 1,2-di(cyanoéthoxy)propan-3-ol (DCEG 1-2)

MS (EI, 70eV): (1) t_R = 17,82 min, m/z (%): 167(10), 114(15), 97(30), 86(20), 54(100), 31(20)



Produit **20** : tri(cyanoéthyl)glycéryléther (TCEG) (huile jaune pâle, Rdt= 88%)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH_1 : 3,70 ppm (1H, m) ; δH_2 : 3,62 ppm (4H, m) δH_3 : 3,88 ppm (2H, t) ; δH_4 : 3,72 ppm (4H, t) ; $\delta\text{H}_{5 \text{ et } 6}$: 2,63 ppm (6H, t)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC_1 : 78,8 ppm ; δC_2 : 71,1 ppm ; δC_3 : 65,6 ppm ; δC_4 : 66,3 ppm ; δC_5 : 19,4 ppm ; δC_6 : 18,8 ppm ; δC_7 : 118 ppm ; δC_8 : 117,5 ppm

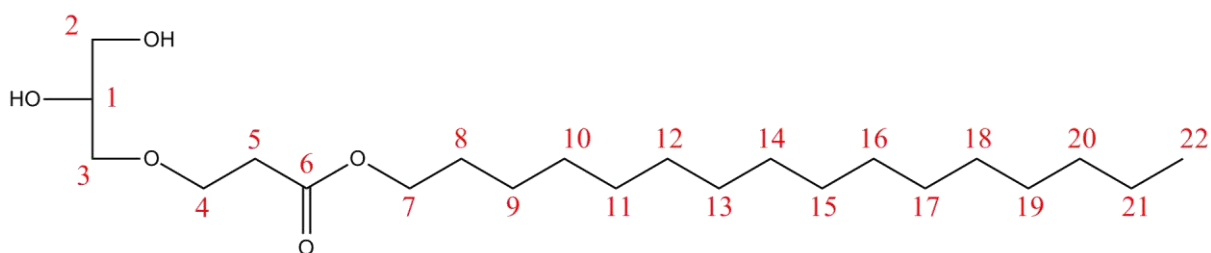
MS (EI, 70eV): (1) t_R = 21,83 min, m/z (%): 167 (30), 113 (20), 84 (30), 57 (10), 54 (100), 31 (20)

HRMS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: calculée 252,1343; Trouvée : 252,1343

IR : ν = 2882, 2250, 1414, 1329, 1106, 842 cm^{-1}

Protocole pour la synthèse du : 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propanoate d'hexadecyle

Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 0,5 g (3,5 mmol) de produit **18a** (MCEG), 3 mL d'acide chlorhydrique concentré et 8,5 g (35 mmol) de 1-hexadecanol sont ajoutés. Le mélange est agité puis chauffé à 75°C pendant 48 heures. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante et 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est ensuite lavée avec 15 mL d'eau et la phase organique est évaporée sous pression réduite afin de récupérer un mélange sous forme solide à température ambiante. 50 mL d'acétonitrile sont ajoutés et le mélange est filtré. Le filtrat est récupéré, séché avec du sulfate de magnésium (MgSO_4) et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit final est purifié par colonne chromatographique (gel de silice, gradient d'élution Acétate d'éthyle:cyclohexane 1:1 puis acétate d'éthyle pur)



Produit **18c**: 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propanoate d'hexadecyle (solide blanc, Rdt= 8%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,81 ppm (1H, qi) ; δH₂₋₄ : 3,45-3,70 ppm (6H, m) ; δH₅ : 2,52 ppm (2H, t) ; δH₇ : 4,03 ppm (2H, t) ; δH₈ : 1,55 ppm (2H, qi) ; δH₉₋₂₁ : 1,23 ppm (26H, t) ; δH₂₂ : 0,81 ppm (3H, t) δH₂₃ : 2,08 ppm (2H, sl) ;

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 70,3 ppm ; δC₂ : 63,9 ppm ; δC₃ : 72,5 ppm ; δC₄ : 66,7 ppm ; δC₅ : 34,9 ppm ; δC₆ : 172 ppm ; δC₇ : 65 ppm ; δC₈ : 28,6 ppm ; δC₉ : 25,9 ppm ; δC₁₀ : 29,2 ppm ; δC₁₁ : 29,5 ppm ; δC₁₂₋₁₇ : 29,6-29,7 ppm ; δC₁₈ : 29,3 ppm ; δC₁₉ : 29,8 ppm ; δC₂₀ : 22,7 ppm ; δC₂₁ : 31,9 ppm ; δC₂₂ : 14,1 ppm ;

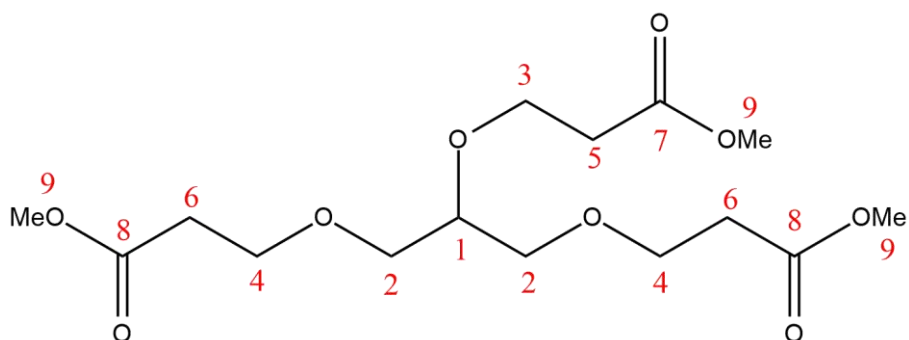
HRMS (ESI) : C₂₂H₄₄O₅Na (M + Na)⁺: calculée 411,3086 ; Trouvée 411,3081

III. Dendrimères PAMAM à cœur glycéryl et termini imidazolium : exploration des voies de synthèse

III.A. Synthèse des générations PAMAM à cœur glycéryl G₀ à G_{2,5}

III.A.1. Alcoolyse des fonctions nitriles du TCEG

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, 2,51 g (10 mmol) de TCEG et 20 mL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés. Le mélange est agité puis chauffé pendant 6 heures à 65 °C. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante et 20 mL de méthanol absolu sont ajoutés. Le mélange est de nouveau chauffé à 35°C pendant 5 heures. Une fois le chauffage terminé, le mélange est repris par 3x25 mL de dichlorométhane et la phase organique est ensuite lavée avec 25 mL d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10% (NaHCO₃ 10%). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium (MgSO₄) et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit final est purifié par colonne chromatographique (gel de silice, éluant Acétate d'éthyle:hexane 3:1).



Produit **21** : tri(méthoxycarboxyéthyl)glycériléthér (huile incolore, Rdt = 80%)

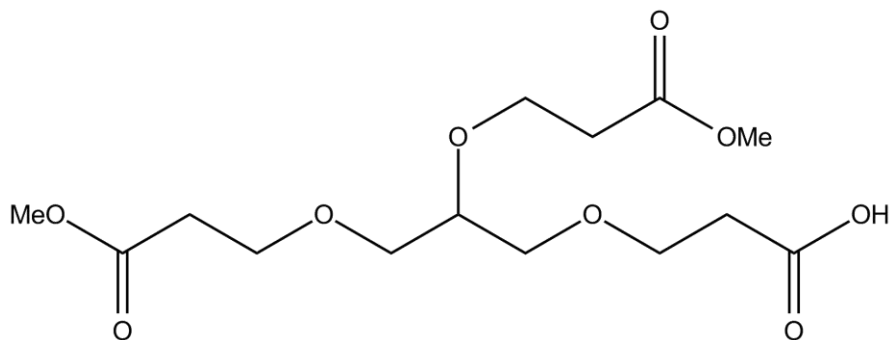
RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,58 ppm (1H, m) ; δH₂ : 3,50 ppm (4H, m) ; δH₃ : 3,87 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,73 ppm (4H, t) ; δH_{5 et 6} : 2,58 ppm (6H, t) ; δH₉ : 3,69 ppm (9H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 78,1 ppm ; δC₂ : 70,9 ppm ; δC₃ : 65,9 ppm ; δC₄ : 66,8 ppm ; δC₅ : 35,2 ppm ; δC₆ : 34,9 ppm ; δC₇ : 172 ppm ; δC₈ : 171,9 ppm ; δC₉ : 51,7 ppm

MS (EI, 70eV) : (2) t_R = 9,96 min m/z (%) = 45 (50%) ; 55 (60%) ; 59 (60%) ; 87 (100%) ; 169 (40%)

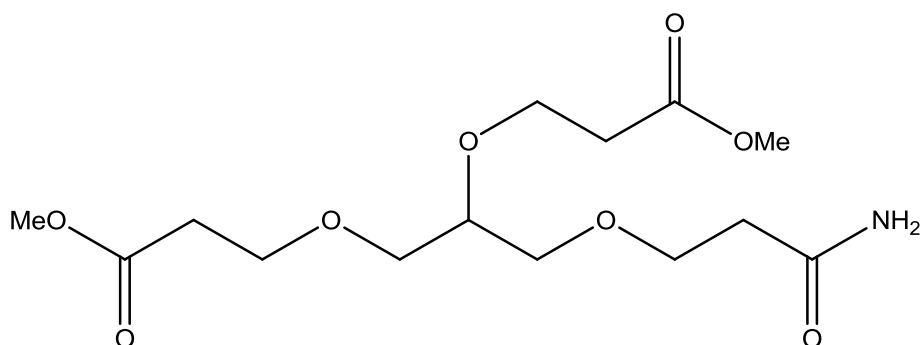
HRMS (ESI) : C₁₉H₄₀N₆O₆ (M + H)⁺ : calculée 351.1651 ; Trouvée 351.1650

IR ν = 1733, 1194, 1176, 1110, 1067 cm⁻¹



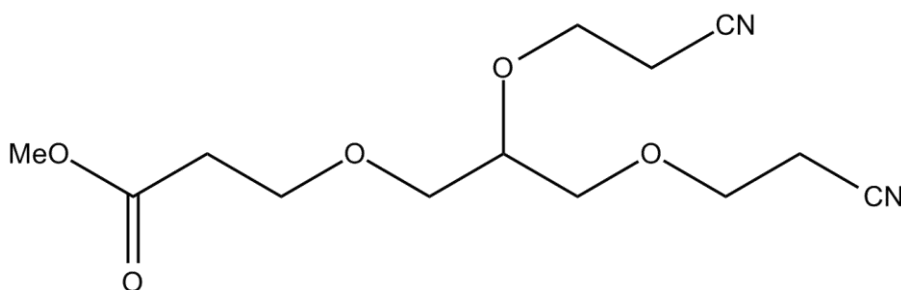
Produit **22** : di(méthoxycarboxyéthyl)mono(carboxyéthyl)glycériléthér

MS (EI, 70eV) : (2) t_R = 10.16 min m/z (%) = 45 (50%) ; 55 (60%) ; 59 (60%) ; 87 (100%) ; 169 (40%) ; 115 (15%) ; 129 (15%) ; 201 (15%)



Produit **23** : di(méthoxycarboxyéthyl)mono(carbamoyléthyl)glycéryléther

MS (EI, 70eV) : (2) $t_R = 11$ min m/z (%) = 44 (38%) ; 45 (40%) ; 55 (95%) ; 59 (50%) ; 72 (60%) ; 87 (100%) ; 102 (15%) ; 114 (35%) ; 146 (15%) ; 159 (25%) ; 169 (35%) ; 218 (15%)



Produit **24** : di(cyanoéthyl)mono(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther

MS (EI, 70eV) : (2) $t_R = 9.96$ min m/z (%) = 43 (20%) ; 44 (50%) ; 54 (70%) ; 55 (50%) ; 59 (60%) ; 84 (35%) ; 87 (100%) ; 110 (20%) ; 117 (60%) ; 168 (30%) ; 182 (15%) ; 200 (30%)

III.A.2. Synthèse des différentes générations selon la séquence acrylate de méthyle /EDA

Protocole général pour l'addition de Michael pour les dendrimères PAMAM (I)

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N_2) et d'une agitation magnétique, l'acrylate de méthyle et le méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le tricol est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N_2). Le dendrimère, dissous dans le méthanol, est ajouté goutte à goutte pendant 2 heures dans le

mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité pendant le temps désiré à température ambiante. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C. Le produit brut est ensuite purifié par colonne chromatographique (gel de silice).

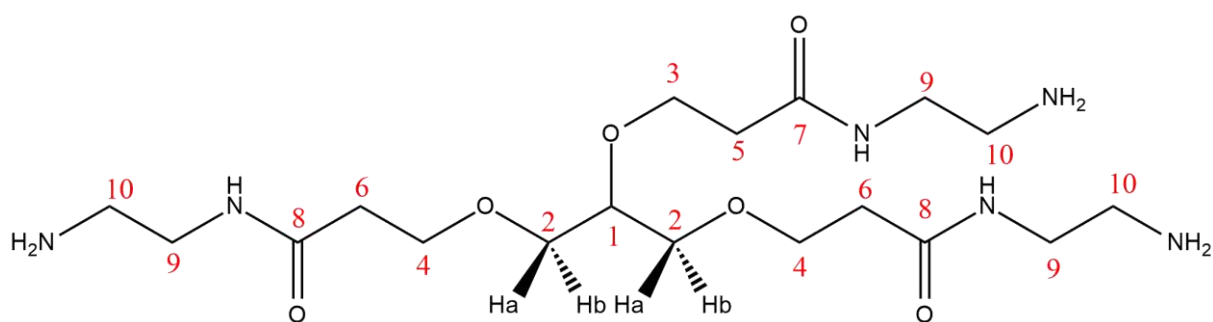
Protocole général pour l'amidation pour les dendrimères PAMAM (II)

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N₂) et d'une agitation magnétique, l'éthylènediamine et le méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le tricol est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N₂). Le dendrimère, dissous dans le méthanol, est ajouté goutte à goutte pendant 2 heures dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité le temps désiré à température ambiante. La solution est ensuite évaporée à l'aide d'un évaporateur rotatif en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C. Un azéotrope toluène:méthanol (10:1) est ensuite ajouté au produit, 20 mL de ce mélange est introduit pour 1 g de produit. Le produit brut est dissous complètement dans le mélange et est de nouveau évaporé sous pression réduite en maintenant le bain marie de l'évaporateur rotatif à 40°C. L'opération est répétée plusieurs fois jusqu'à observer la disparition totale de l'éthylènediamine en RMN ¹H (D₂O) vers 2.7 ppm. Le produit est ensuite dissous dans du méthanol pur et évaporé plusieurs fois pour éliminer le toluène restant dans le dendrimère. Le produit obtenu peut également être séché sur la rampe à vide entre 40 et 50°C.

Les dendrimères de différentes générations sont conservés sous atmosphère inerte (N₂) à l'abri de la lumière afin d'éviter la dégradation du produit.

III.A.2.a. Etape 1-G₀ : Synthèse du dendrimère PAMAM-G₀ (25)

La synthèse est réalisée suivant le protocole (II) pour l'amidation. 36 g (600 mmol; 120 équiv.) d'éthylènediamine et 25 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 2,17 g (5 mmol, 1 équiv.) de tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (**21**) dissous dans 5 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours).



Produit **25** : Dendrimère 1,2,3-tri(N-(2-aminoéthyl)propanamide)glycéryl éther [PAMAM-G₀] (huile ambrée)

RMN ¹H (D₂O) : δH₁ : 3,61 ppm (1H, m) ; δH_{2a} : 3,44 ppm (2H, dd, J_{aa} = 6 Hz, J_{ab} = 11 Hz) ; δH_{2b} : 3,52 ppm (2H, dd, J_{bb} = 4 Hz, J_{ab} = 11 Hz) ; δH₃ : 3,76 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,69 ppm (4H, m) ; δH_{5 et 6} : 2,44 ppm (6H, t) ; δH₉ : 3,18 ppm (6H, t) ; δH₁₀ : 2,65 ppm (6H, t)

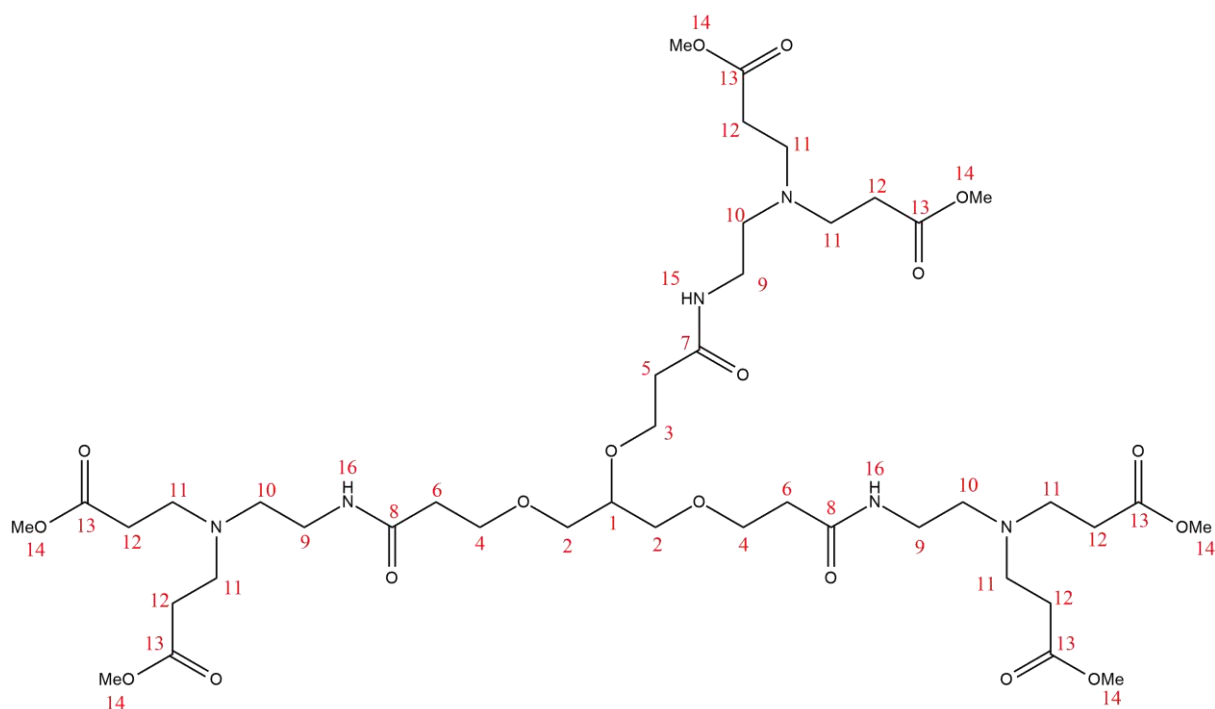
RMN ¹³C (D₂O) : δC₁ : 77,5 ppm ; δC₂ : 69,9 ppm ; δC₃ : 66,0 ppm ; δC₄ : 67,1 ppm ; δC₅ : 36,5 ppm ; δC₆ : 36,2 ppm ; δC₇ : 174,3 ppm ; δC₈ : 174,4 ppm ; δC₉ : 41,7 ppm ; δC₁₀ : 39,9 ppm

HRMS (ESI) : C₁₉H₃₉N₆O₆ (M + H)⁺ : calculée 435,2931 ; Trouvée 435,2916

IR ν = 3288, 2926, 2869, 1644, 1548, 1108 cm⁻¹

III.A.2.b. Etape 2-G_{0,5} : Synthèse du dendrimère PAMAM-G_{0,5} (26)

La synthèse est réalisée suivant le protocole (I) pour l'addition de Michael. 7,74 g (90 mmol; 18 équiv.) d'acrylate de méthyle et 10 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 1,75 g (5 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G₀ (**25**) dissous dans 5 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 48 heures. Le rendement est de 79% après purification par colonne chromatographique (éluant méthanol:dichlorométhane 1:10).



Produit **26** : dendrimère 1,2,3-tri(N-(2-aminoéthyl)propanamide)glycériléther[N, N, N', N', N'', N''']:méthoxycarboxyéthyl₆-cascadane [PAMAM-G_{0,5}] (huile jaun, Rdt=79%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,62 ppm (1H, m) ; δH₂ : 3,52 ppm (4H, t) ; δH₃ : 3,85 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,75 ppm (4H, t) ; δH_{5, 6 et 12} : 2,45 ppm (18H, t) ; δH₉ : 3,32 ppm (6H, m) ; δH₁₀ : 2,55 ppm (6H, t) ; δH₁₁ : 2,77 ppm (12H, t) ; δH₁₄ : 3,68 ppm (18H, s) ; δH₁₅ : 6,81 ppm (1H, sl) ; δH₁₆ : 6,76 ppm (2H, sl)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 77,9 ppm ; δC₂ : 70,7 ppm ; δC₃ : 66,5 ppm ; δC₄ : 67,6 ppm ; δC₅ : 37,3 ppm ; δC₆ : 36,9 ppm ; δC₇ : 171,1 ppm ; δC₈ : 170,9 ppm ; δC₉ : 37 ppm ; δC₁₀ : 53 ppm ; δC₁₁ : 49,3 ppm ; δC₁₂ : 32,7 ppm ; δC₁₃ : 173 ppm ; δC₁₄ : 51,6 ppm

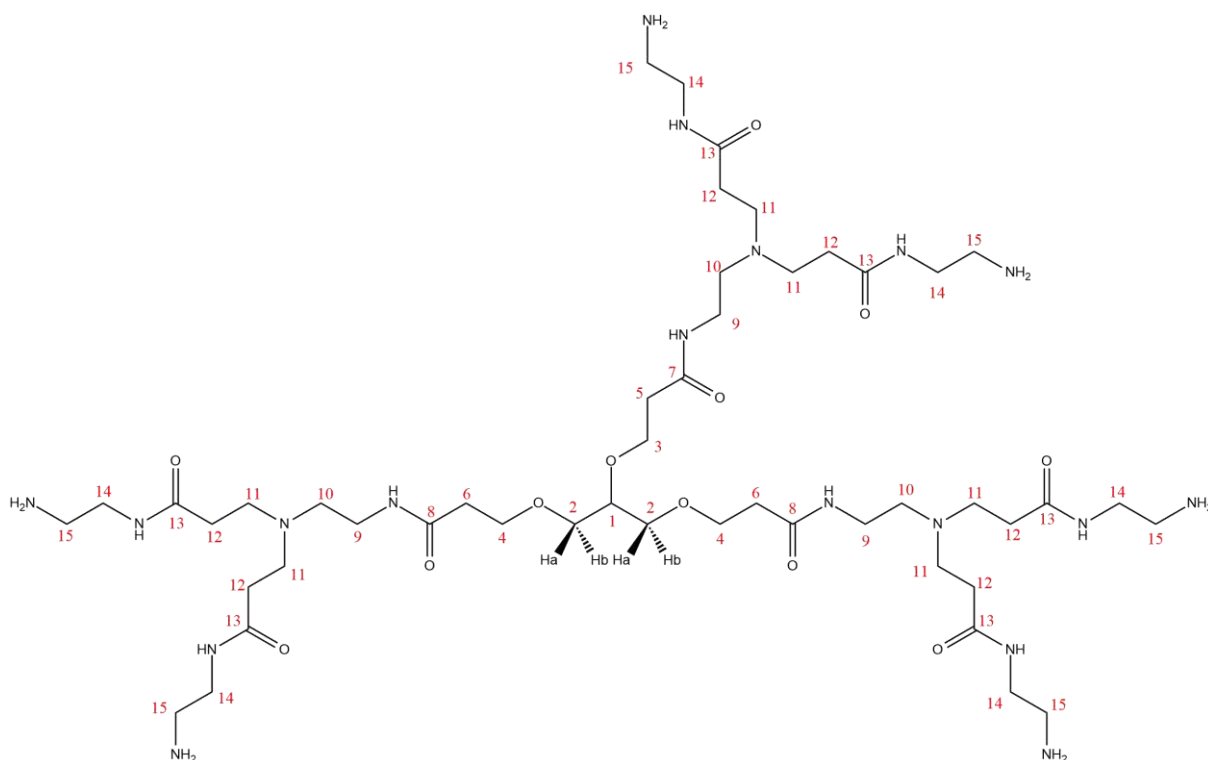
HRMS (ESI) : C₄₂H₇₄N₆O₁₈ (M + H)⁺ : calculée 951.5132; Trouvée 951.5134

IR : 3366, 1728, 1645, 1197 cm⁻¹

CCM : R_f = 0.8 (gel de silice 60, éluant méthanol:dichlorométhane 1:10)

III.A.2.c. Etape 1-G₁ : Synthèse du dendrimère PAMAM-G₁ (27)

La synthèse est réalisée suivant le protocole (II) pour l'amidation. 90,15 g (1,5 mol; 300 équiv.) d'éthylènediamine et 75 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 4,76 g (5 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G_{0,5} (**26**) dissous dans 10 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours).



Produit **27** : dendrimère 1,2,3-tri(N-(2-aminoéthyl)propanamide)glycéryléther[N, N, N', N', N'', N'''];{4,7-diaza-3-oxo-heptyl(7,7)}^{G1}_{6x}:3-aminoéthyl₆-cascadane [PAMAM-G₁] (huile jaune ambre)

RMN ¹H (D₂O) : δH₁ : 3,63 ppm (1H, m) ; δH_{2a} : 3,45 ppm (2H, dd, J_{aa} = 6 Hz, J_{ab} = 11 Hz) ; δH_{2b} : 3,53 ppm (2H, dd, J_{bb} = 4 Hz, J_{ab} = 11 Hz) ; δH₃ : 3,77 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,69 ppm (4H, m) ; δH_{5 et 6} : 2,44 ppm (6H, t) ; δH₉ : 3,24 ppm (6H, t) ; δH₁₀ : 2,56 ppm (6H, t) ; δH₁₁ : 2,76 ppm (12H, t) ; δH₁₂ : 2,37 ppm (12H, t) ; δH₁₄ : 3,19 ppm (12H, t) ; δH₁₅ : 2,66 ppm (12H, t)

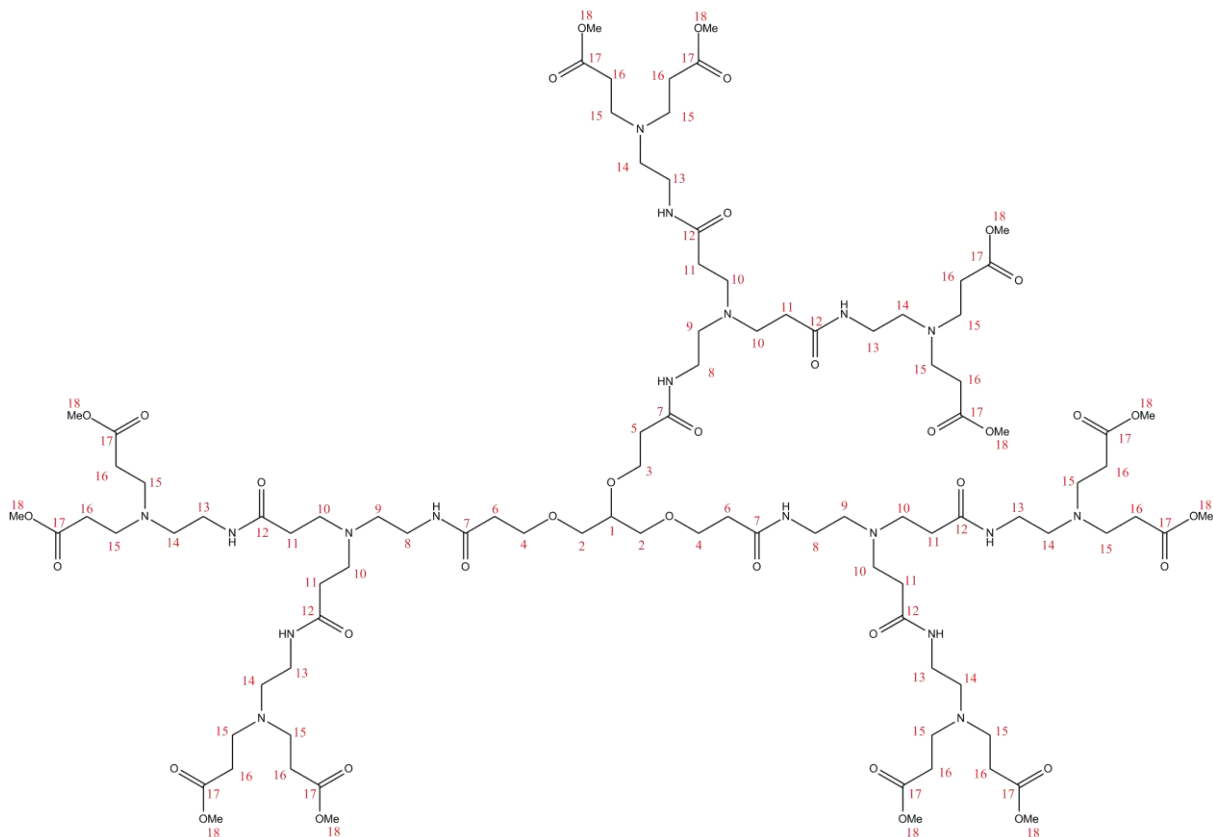
RMN ¹³C (D₂O) : δC₁ : 77,4 ppm ; δC₂ : 69,9 ppm ; δC₃ : 66 ppm ; δC₄ : 67,2 ppm ; δC₅ : 36,5 ppm ; δC₆ : 36,2 ppm ; δC₇ : 173,9 ppm ; δC₈ : 174 ppm ; δC₉ : 36,8 ppm ; δC₁₀ : 51,3 ppm ; δC₁₁ : 49,1 ppm ; δC₁₂ : 32,8 ppm ; δC₁₃ : 175,1 ppm ; δC₁₄ : 41,4 ppm ; δC₁₅ : 39,8 ppm

HRMS (ESI) : C₄₈H₉₉N₁₈O₁₂ (M + H)⁺ : calculée 1119,7691; Trouvée 1119,766

IR ν = 3285, 2927, 1636, 1548, 1031 cm⁻¹

III.A.2.d. Etape 2-G_{1,5} : Synthèse du dendrimère PAMAM-G_{1,5} (28)

La synthèse est réalisée suivant le protocole (I) pour l'addition de Michael. 13,86 g (161 mmol ; 32,2 équiv.) d'acrylate de méthyle et 20 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 5,59 g (5 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G₁ (**27**) dissous dans 10 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 96 heures (4 jours). Le rendement est de 70% après purification par colonne chromatographique (gradient d'éluant : éluant méthanol:dichlorométhane 1:10 à 1:1).



Produit **28** : dendrimer 1,2,3-tri(N-(2-aminoéthyl)propanamide)glycériléther[N, N, N', N', N'', N''']:{4,7-diaza-3-oxo-héptyl(7,7)}^{G₁}_{6x}:méthoxycarboxyéthyl₁₂-cascadane [PAMAM-G_{1.5}] (huile jaune, Rdt= 70%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,63 ppm (1H, m) ; δH₂ : 3,50 ppm (4H, t) ; δH₃ : 3,83 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,74 ppm (4H, t) ; δH_{5, 6 et 16} : 2,45 ppm (28H, t) ; δH_{8 et 13} : 3,29 ppm (18H, m) ; δH₉ : 2,60 ppm (6H, m) ; δH₁₀ : 2,82 ppm (12H, m) ; δH₁₁ : 2,38 ppm (12H, m) ; δH₁₄ : 2,56 ppm (12H, t) ; δH₁₅ : 2,77 ppm (24H, t) ; δH₁₈ : 3,68 ppm (36H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 77,9 ppm ; δC₂ : 70,6 ppm ; δC₃ : 66,5 ppm ; δC₄ : 67,6 ppm ; δC_{5 et 6} : 37,6 ppm ; δC₇ : 171,2 ppm ; δC₈ : 33,8 ppm ; δC₉ : 52,7 ppm ; δC₁₀ : 49,9 ppm ; δC₁₁ : 36,8 ppm ; δC₁₂ : 172,3 ppm ; δC₁₃ : 37,2 ppm ; δC₁₄ : 53 ppm ; δC₁₅ : 49,3 ppm ; δC₁₆ : 32,7 ppm ; δC₁₇ : 173 ppm ; δC₁₈ : 51,62 ppm

HRMS (ESI) : C₉₆H₁₇₁N₁₈O₃₆ (M + H)⁺: calculée 2152,2103; Trouvée 2153,2145

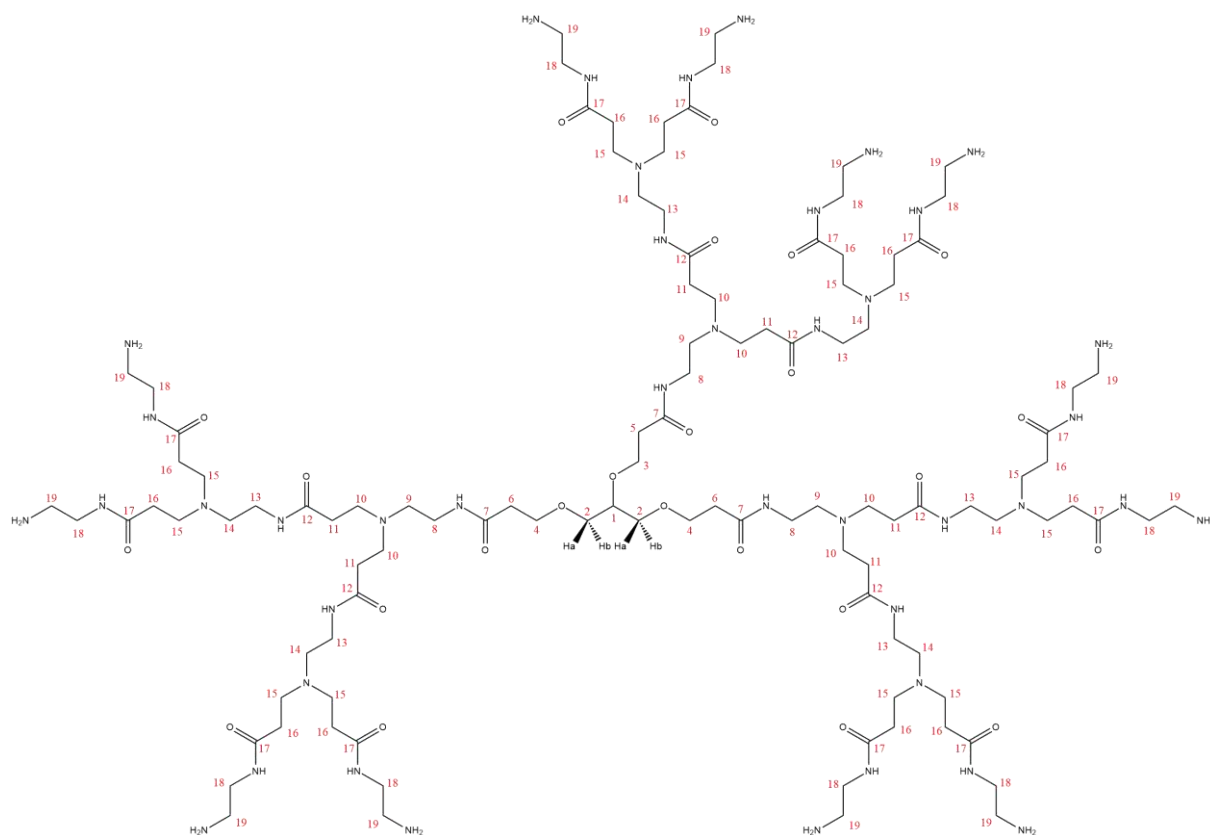
IR : 3304, 2951, 2827, 1731, 1645, 1533, 1436, 1196 cm⁻¹

CCM : R_f = 0.65 (gel de silice 60, éluant méthanol:dichlorométhane 1:1)

III.A.2.e. Etape 1-G₂ : Synthèse du dendrimer PAMAM-G₂ (29)

La synthèse est réalisée suivant le protocole (II) pour l'amidation. 90,15 g (1,25 mol; 500 équiv.) d'éthylènediamine et 60 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 5,38 g (2,5 mmol, 1

équiv.) de dendrimère PAMAM-G_{1,5} (**28**) dissous dans 10 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours).



Produit **29** : dendrimère 1,2,3-tri(N-(2-aminoéthyl)propanamide)glycéryléther[N, N, N', N', N'', N''']:{4,7-diaza-3-oxo-heptyl(7,7)}^{G₁_{6x}, G₂_{12x}}:3-aminoéthyl₆-cascadane [PAMAM-G₂] (huile ambrée)

RMN ¹H (D₂O) : δH₁ : 3,7 ppm (1H, m) ; δH_{2a} : 3,53 ppm (2H, dd, J_{aa} = 6 Hz, J_{ab} = 11 Hz) ; δH_{2b} : 3,6 ppm (2H, dd, J_{bb} = 4 Hz, J_{ab} = 11 Hz) ; δH₃ : 3,85 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,77 ppm (4H, m) ; δH_{5,6} : 2,52 ppm (6H, m) ; δH_{8 et 13} : 3,29 ppm (18H, t) ; δH_{9 et 14} : 2,64 ppm (18H, t) ; δH_{10 et 15} : 2,83 ppm (36H, t) ; δH_{11 et 16} : 2,44 ppm (36H, t) ; δH₁₈ : 3,26 ppm (24H, t) ; δH₁₉ : 2,74 ppm (24H, t)

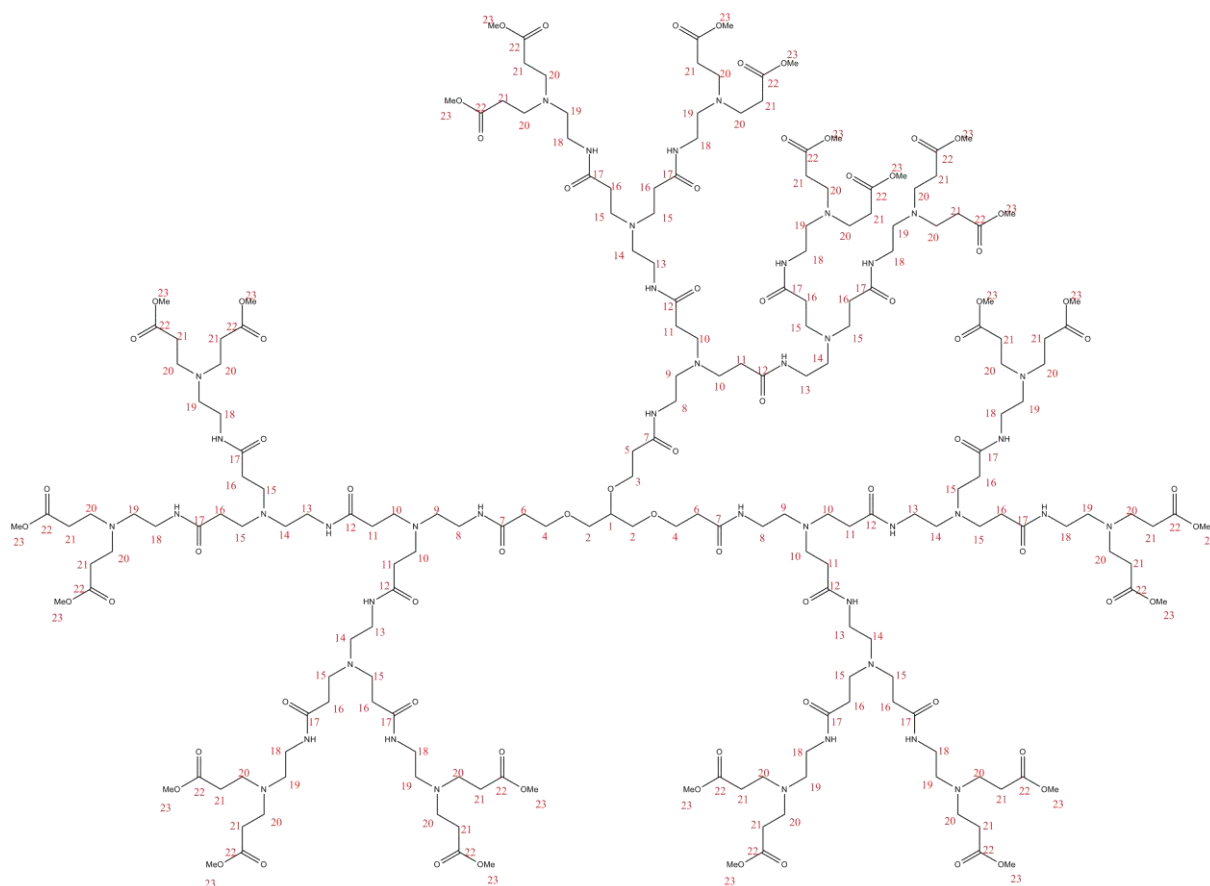
RMN ¹³C (D₂O) : δC₁ : 77,5 ppm ; δC₂ : 70 ppm ; δC₃ : 66 ppm ; δC₄ : 67,3 ppm ; δC₅ : 36,5 ppm ; δC₆ : 36,2 ppm ; δC₇ : 173,9 ppm ; δC₈ : 48,9 ppm ; δC₉ : 44,1 ppm ; δC₁₀ : 41,9 ppm ; δC₁₁ : 32,8 ppm ; δC₁₂ : 174,7 ppm ; δC₁₃ : 36,8 ppm ; δC₁₄ : 51,3 ppm ; δC₁₅ : 49,1 ppm ; δC₁₆ : 32,9 ppm ; δC₁₇ : 175,1 ppm ; δC₁₈ : 41,6 ppm ; δC₁₉ : 39,8 ppm

HRMS (ESI) : C₁₀₈H₂₁₉N₄₂O₂₄Na (M + Na + H)²⁺ : calculée : 1255,8552 ; Trouvée : 1255,8547

IR ν = 3281, 2933, 1631, 1540, 1463, 1435, 1357, 1199 cm⁻¹

III.A.2.f. Etape 2-G_{2,5} : Synthèse du dendrimère PAMAM-G_{2,5} (30)

La synthèse est réalisée suivant le protocole (I) pour l'addition de Michael. 12,40 g (144 mmol ; 72 équiv.) d'acrylate de méthyle et 20 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 4,98 g (2 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G₂ (**29**) dissous dans 10 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 96 heures (4 jours). Le rendement du produit isolé est de 37% après purification par colonne chromatographique (éluant : méthanol).



Produit 30 : dendrimère 1,2,3-tri(N-(2-aminoéthyl)propanamide)glycéryléther[N, N, N', N', N'', N'''];{4,7-diaza-3-oxo-heptyl(7,7)}^{G₁_{6x}, G₂_{12x}:3-aminoéthyl₆-cascadane [PAMAM-G_{2,5}] (huile ambrée, Rdt= 37%)}

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 3,56 ppm (1H, m) ; δH₂ : 3,43 ppm (4H, m) ; δH₃ : 3,76 ppm (2H, t) ; δH₄ : 3,67 ppm (4H, t) ; δH_{5, 6 et 21} : 2,37 ppm (54H, t) ; δH_{8, 13 et 18} : 3,21 ppm (42H, m) ; δH_{9, 14 et 19} : 2,49 ppm (42H, m) ; δH_{10 et 15} : 2,72 ppm (36H, m) ; δH_{11, 16} : 2,30 ppm (36H, t) ; δH₂₀ : 2,70 ppm (48H, t) ; δH₂₃ : 3,61 ppm (72H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 77,8 ppm ; δC₂ : 70,6 ppm ; δC₃ : 67,6 ppm ; δC₄ : 66,5 ppm ; δC_{5 et 6} : 36,7 ppm ; δC₇ : 171,1 ppm ; δC₈ : 37,7 ppm ; δC₉ : 52,5 ppm ; δC₁₀ : 50,1 ppm ; δC₁₁ : 33,9 ppm ; δC₁₂ : 172,3 ppm ; δC₁₃ : 37,6 ppm ; δC₁₄ : 52,5 ppm ; δC₁₅ : 49,8 ppm ; δC₁₆ : 32,8 ppm ; δC₁₇ : 172 ppm ; δC₁₈ : 37,2 ppm ; δC₁₉ : 52,9 ppm ; δC₂₀ : 49,2 ppm ; δC₂₁ : 32,7 ppm ; δC₂₂ : 173 ppm ; δC₂₃ : 51,5 ppm

HRMS (ESI) : C₂₀₄H₃₆₂N₄₂O₇₂Na₂ (M + 2Na)²⁺ : calculée : 2299,2871 ; Trouvée : 2299,286

IR $\nu = 3309, 2960, 1730, 1644, 1196, 1043 \text{ cm}^{-1}$

CCM: $R_f = 0.07$ (gel de silice 60, éluant : méthanol)

III.B. Exploration des voies de synthèse d'un dendrimère PAMAM à cœur glycéryl imidazolium

III.B.1 1^{ère} stratégie de synthèse : introduction de groupement imidazolium par amidation

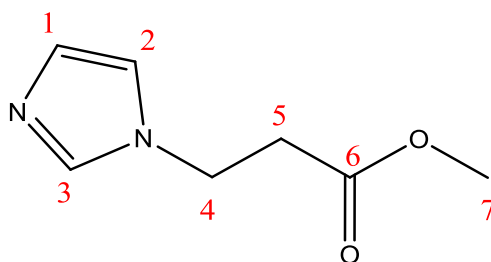
III.B.1.a. Préparation du 3-(N'-imidazole)propanoate d'alkyle

- **Par chauffage thermique**

Dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, 2,04 g (30 mmol) d'imidazole, une quantité de x g (30 mmol) d'acrylate ainsi qu'une pointe de spatule d'EMHQ sont introduits. Le mélange est ensuite agité et chauffé à 50°C pendant 24 heures. Une fois le chauffage terminé, 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés dans le mélange et la phase organique est lavée successivement avec 50 mL d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3) à 10%, 50 mL d'eau saturée en sel (NaCl) et 50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.

- **Par sonochimie**

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un bouchon et d'une sonde ultrasonique, 2,04 g (30 mmol) d'imidazole, une quantité de x g (30 mmol) d'acrylate ainsi qu'une pointe de spatule d'EMHQ sont introduits. Le mélange réactionnel est ensuite irradié grâce à une sonde à ultrasons. La sonde est immergée dans le liquide, en prenant garde qu'elle ne touche pas les parois du tricol, et délivre des ondes d'une amplitude de 40% pendant le temps désiré. Une fois la réaction terminée, 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés dans le mélange et la phase organique est lavée successivement avec 50 mL d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3) à 10%, 50 mL d'eau saturée en sel (NaCl) et 50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.



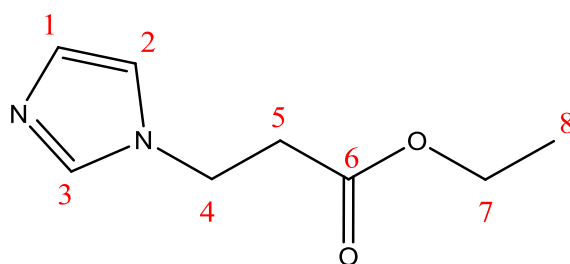
Produit **31a**: 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle (liquide jaune orangé, Rdt = 64%)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH_1 : 7,06 ppm (1H, s) ; δH_2 : 6,95 ppm (1H, s) ; δH_3 : 7,53 ppm (1H, s) ; δH_4 : 4,27 ppm (2H, t) ; δH_5 : 2,79 ppm (2H, t) ; δH_7 : 3,7 ppm (3H, s)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC_1 : 129,6 ppm ; δC_2 : 118,8 ppm ; δC_3 : 137,3 ppm ; δC_4 : 42,3 ppm ; δC_5 : 35,8 ppm ; δC_6 : 170,9 ppm ; δC_7 : 52,1 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_{R} = 13.06 min m/z (%) = 154(60), 122(55), 95(65), 81(100), 68(20), 54(44), 41(30), 40(20)

IR ν = 2954, 1730, 1506, 1438, 1205, 1167, 1078, 906, 741, 662 cm^{-1}



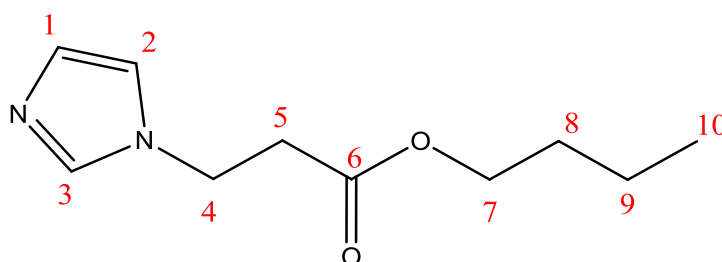
Produit **31b**: 3-(N'-imidazole)propanoate d'éthyle (liquide jaune orangé, Rdt = 83%)

RMN ^1H (CDCl_3) : δH_1 : 7,06 ppm (1H, s) ; δH_2 : 6,95 ppm (1H, s) ; δH_3 : 7,53 ppm (1H, s) ; δH_4 : 4,28 ppm (2H, t) ; δH_5 : 2,78 ppm (2H, t) ; δH_7 : 4,15 ppm (2H, q) ; δH_8 : 1,25 ppm (3H, t)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δC_1 : 129,6 ppm ; δC_2 : 118,8 ppm ; δC_3 : 137,3 ppm ; δC_4 : 42,3 ppm ; δC_5 : 36 ppm ; δC_6 : 170,5 ppm ; δC_7 : 61,1 ppm ; δC_8 : 14,1 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_{R} = 13,94 min m/z (%) = 168(50), 122(35), 96(55), 95(90), 81(100), 68(40), 54(35), 41(30)

IR ν = 2983, 1726, 1506, 1193, 1162, 1019, 817, 740, 662 cm^{-1}



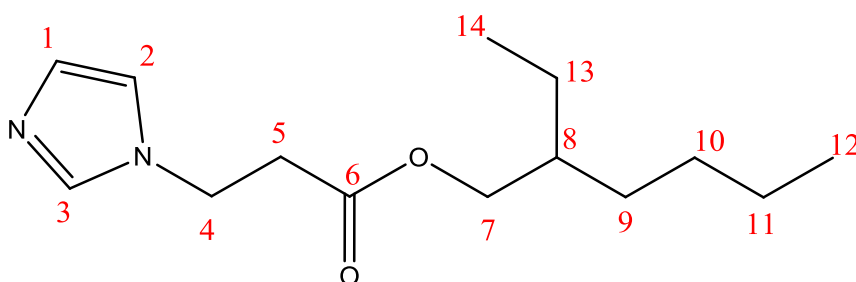
Produit **31c**: 3-(N'-imidazole)propanoate de butyle (liquide jaune orangé, Rdt = 82%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 7,06 ppm (1H, s) ; δH₂ : 6,95 ppm (1H, s) ; δH₃ : 7,55 ppm (1H, s) ; δH₄ : 4,28 ppm (2H, t) ; δH₅ : 2,79 ppm (2H, t) ; δH₇ : 4,11 ppm (2H, t) ; δH₈ : 1,61 ppm (2H, qi) ; δH₉ : 1,35 ppm (2H, sx) ; δH₁₀ : 0,93 ppm (3H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 129,5 ppm ; δC₂ : 118,8 ppm ; δC₃ : 137,2 ppm ; δC₄ : 42,4 ppm ; δC₅ : 36 ppm ; δC₆ : 170,5 ppm ; δC₇ : 65,1 ppm ; δC₈ : 30,5 ppm ; δC₉ : 19 ppm ; δC₁₀ : 13,6 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_R = 16.31 min m/z (%) = 196(20), 154(25), 140(13), 122(08), 96(100), 95(65), 81(60), 68(4), 54(20), 41(40)

IR ν = 2959, 1728, 1505, 1186, 1166, 1076, 1066, 906, 816, 737, 662 cm⁻¹



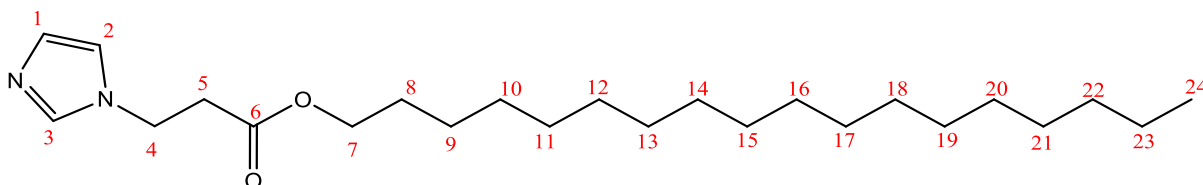
Produit **31d**: 3-(N'-imidazole)propanoate de 2-éthylhexyle (liquide jaune orangé, Rdt = 81%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 7,06 ppm (1H, s) ; δH₂ : 6,95 ppm (1H, s) ; δH₃ : 7,54 ppm (1H, s) ; δH₄ : 4,28 ppm (2H, t) ; δH₅ : 2,79 ppm (2H, t) ; δH₇ : 4,02 ppm (2H, m) ; δH₈ : 1,55 ppm (2H, m) ; δH_{9,10,11,13} : 1,2-1,4 ppm (8H, m) ; δH_{12,14} : 0,88 ppm (6H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 129,6 ppm ; δC₂ : 118,8 ppm ; δC₃ : 137,2 ppm ; δC₄ : 42,4 ppm ; δC₅ : 36 ppm ; δC₆ : 170,6 ppm ; δC₇ : 67,6 ppm ; δC₈ : 38,7 ppm ; δC₉ : 30,3 ppm ; δC₁₀ : 28,9 ppm ; δC₁₁ : 22,9 ppm ; δC₁₂ : 14 ppm ; δC₁₃ : 23,7 ppm ; δC₁₄ : 10,9 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_R = 19,79 min m/z (%) = 223(12), 195(13), 181(12), 141(60), 96(100), 95(25), 81(40), 68(28), 55(20), 41(35)

IR ν = 2958, 2929, 1731, 1505, 1200, 1167, 1077, 905, 814, 729, 661 cm⁻¹



Produit **31e**: 3-(N'-imidazole)propanoate d'octadécyle (solide blanc, Rdt = 94%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 7,04 ppm (1H, s) ; δH₂ : 6,93 ppm (1H, s) ; δH₃ : 7,51 ppm (1H, s) ; δH₄ : 4,26 ppm (2H, t) ; δH₅ : 2,76 ppm (2H, t) ; δH₇ : 4,07 ppm (2H, t) ; δH₈ : 1,55 ppm (2H, m) ; δH₉₋₂₁ : 1,2-1,35 ppm (26H, sl) ; δH₂₂ : 0,87 ppm (3H, t)

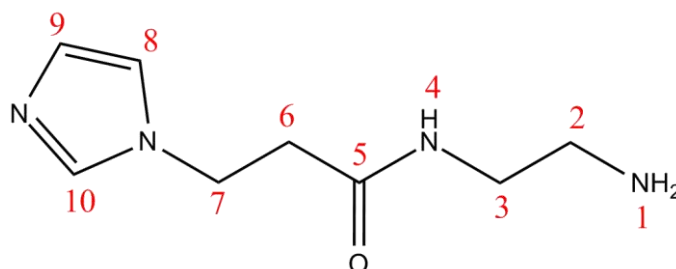
RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 129,6 ppm ; δC₂ : 118,8 ppm ; δC₃ : 137,2 ppm ; δC₄ : 42,3 ppm ; δC₅ : 36 ppm ; δC₆ : 170,5 ppm ; δC₇ : 65,3 ppm ; δC₈ : 28,5 ppm ; δC₉ : 25,8 ppm ; δC₁₀ : 29,2 ppm ; δC₁₁ : 29,4 ppm ; δC₁₂₋₁₉ : 29,7 ppm ; δC₂₀ : 29,5 ppm ; δC₂₁ : 29,3 ppm ; δC₂₂ : 31,9 ppm ; δC₂₃ : 22,7 ppm ; δC₂₄ : 14,1 ppm

IR ν= 2917, 2849, 1730, 1508, 1464, 1362, 1234, 1199, 1166, 1063, 937, 909, 835, 722, 660 cm⁻¹

HRMS (ESI) : C₂₄H₄₄N₂O₂K (M + K)⁺: calculée 431,3040 ; Trouvée 431,3035

III.B.1.b. Synthèse du N-(2-aminoéthyle)-3-(N'-imidazole)propanamide

La synthèse est réalisée suivant le protocole (II) pour l'amidation décrite dans la partie III.A.2. 30,05 g (500 mmol; 25 équiv.) d'éthylènediamine et 10 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 1,54 g (20 mmol, 1 équiv.) de 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle (**31a**) dissous dans 5 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours).



Produit **32** : N-(2-aminoéthyle)-3-(N'-imidazole)propanamide (Huile jaune, Rdt = 99%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 1,92 ppm (2H, s) ; δH₂ : 2,73 ppm (2H, t) ; δH₃ : 3,23 ppm (2H, q) ; δH₄ : 7,09 ppm (1H, s) ; δH₆ : 2,60 ppm (2H, t) ; δH₇ : 4,28 ppm (2H, t) ; δH₈ : 6,93 ppm (1H, s) ; δH₉ : 6,96 ppm (1H, s) ; δH₁₀ : 7,42 ppm (1H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₂ : 41,1 ppm ; δC₃ : 42,1 ppm ; δC₅ : 169,8 ppm ; δC₆ : 38 ppm ; δC₇ : 43,11 ppm ; δC₈ : 119,3 ppm ; δC₉ : 129,1 ppm ; δC₁₀ : 137,2 ppm

MS (EI, 70eV) : (2) t_R= 8.99 min m/z (%)= 153(80), 140(20), 96(95), 95(80), 81(40), 69(40), 68(100), 41(35)

IR ν= 3255, 2930, 1652, 1558, 1229, 1077, 662 cm⁻¹

III.B.1.c. Amidation de la molécule 32 avec le tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (21 PAMAM-G_{0.5})

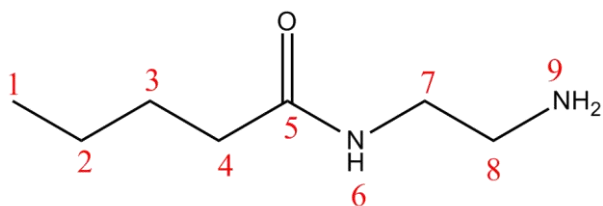
Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N₂) et d'une agitation magnétique, 2,19 g (12 mmol, 3 équiv.) de N-(2-aminoéthyl)-3-(N'-imidazole)propanamide (**32**) et 10 mL de méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N₂). Une quantité de 1,4 g (4 mmol, 1 équiv.) de tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (**21**), dissous dans 5 mL méthanol, est ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité le temps désiré à la température souhaitée. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.

III.B.1.d. Amidation de la molécule 25 avec le dendrimère de PAMAM-G₀

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N₂) et d'une agitation magnétique, 1,74 g (4 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G₀ (**25**) et 5 mL de méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N₂). Une quantité de 1,85 g (12 mmol, 3 équiv.) de 3-(N'-imidazole)propanoate de méthyle (**31a**), dissous dans 5 mL méthanol, est ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité le temps désiré à la température souhaitée. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.

III.B.1.e. Synthèse du N-(2-aminoéthyl)pentanamide

La synthèse est réalisée suivant le protocole (II) pour l'amidation décrite dans la partie III.A.2. 30,05 g (500 mmol; 25 équiv.) d'éthylènediamine et 10 mL de méthanol sont introduits dans le ballon. 3,08 g (20 mmol, 1 équiv.) de pentanoate de méthyle dissous dans 5 mL de méthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours).



Produit 35 : N-(2-aminoéthyl)pentanamide (Huile ambrée, Rdt = 99%)

RMN ¹H (DMSO) : δH_1 : 0,88 ppm (3H, t) ; δH_2 : 1,25 ppm (2H, sx) ; δH_3 : 1,46 ppm (2H, qi) ; δH_4 : 2,05 ppm (2H, t) ; δH_6 : 7,71 ppm (1H,sl) ; δH_7 : 3,02 ppm (2H, q) ; δH_8 : 2,51 ppm (2H, t) ; δH_9 : 2,5 ppm (2H, s)

RMN ¹³C (DMSO) : δC_1 : 13,7 ppm ; δC_2 : 21,8 ppm ; δC_3 : 27,4 ppm ; δC_4 : 35,1 ppm ; δC_5 : 172,1 ppm ; δC_7 : 42,3 ppm ; δC_8 : 41,4 ppm

MS (EI, 70eV) : (2) t_R = 5.49 min m/z (%) = 115(35), 86(60), 73(85), 57(40), 43(100),

IR ν = 3291, 1640, 1547 cm^{-1}

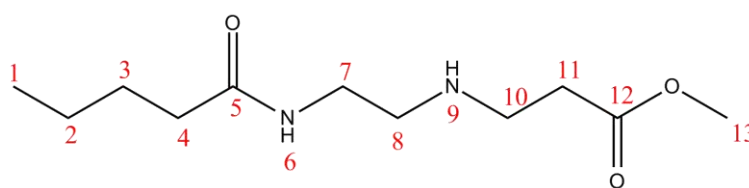
III.B.1.f. Etude de la réaction d'amidation avec des molécules modèles

- Réaction entre le tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (PAMAM-G_{0,5}) et le N-(2-aminoéthyl)pentanamide

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N₂) et d'une agitation magnétique, 1,73 g (12 mmol, 3 équiv.) de N-(2-aminoéthyl)pentanamide (**35**) et 5 mL de méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N₂). Une quantité de 1,4 g (4 mmol, 1 équiv.) de tri(méthoxycarboxyéthyl)glycéryléther (**21**), dissous dans 5 mL méthanol, est ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité pendant 168 heures (7 jours) à la température souhaitée. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.

- Réaction entre le dendrimère PAMAM-G₀ (**25**) et le pentanoate de méthyle

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N₂) et d'une agitation magnétique, 1,74g (4 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G₀ (**25**) et 5 mL de méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N₂). Une quantité de 1,4 g (12 mmol, 3 équiv.) de pentanoate de méthyle, dissous dans 5 mL méthanol, est ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité pendant 7 jours à la température souhaitée. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.



Produit 36 : 3-((2-pentanamidoéthyl)amino)propanoate de méthyle

RMN ¹H (CDCl₃) : δH₁ : 0,87 ppm (3H, t) ; δH₂ : 1,30 ppm (2H, sx) ; δH₃ : 1,56 ppm (2H, qi) ; δH₄ : 2.15 ppm (2H, t) ; δH₆ : 6,47 ppm (1H,s) ; δH₇ : 3,31 ppm (2H, q) ; δH₈ : 2,75 ppm (2H, m) ; δH₉ : 2,4 ppm (1H, sl) ; δH₁₀ : 2,87 ppm (2H, t) ; δH₁₁ : 2,55 ppm (2H, t) ; δH₁₃ : 3,65 ppm (3H, s)

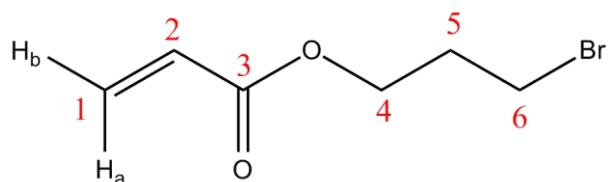
RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ :13,7 ppm ; δC₂ : 22,4 ppm ; δC₃ : 27,8 ppm ; δC₄ : 34 ppm ; δC₅ :172,9 ppm ; δC₇ : 38,5 ppm ; δC₈ : 48,3 ppm ; δC₁₀ : 44,3 ppm ; δC₁₁ : 36,4 ppm ; δC₁₂ :172,9 ppm ; δC₁₃ : 51,7 ppm ;

MS (EI, 70eV) : (2) t_R= 8,49 min m/z (%)= 157(18), 129(55), 116(100), 84(95), 56(30), 42(40)

III.B.2. 2^{ème} voie de synthèse : fonctionnalisation d'un PAMAM G_n par un acrylate imidazolium

III.B.2.a.: Préparation de l'acrylate d'halogénoalkyle

Dans un tricol muni d'un appareil de type Dean-Starck, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 100 mmol d'halogénoalcool, 1,72 g (10 mmol) d'acide paratoluènesulfonique (APTS), quelques ppm d'éther monoéthylique de l'hydroquinone (EMHQ) et 150 mL de cyclohexane sont introduits. Le mélange est porté à reflux pendant environ 1 heure et 8,64 g (120 mmol) d'acide acrylique dissous dans 30 mL de cyclohexane sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures. Ensuite, le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante, puis lavé avec 3x50 mL de solution de soude (NaOH) à 10%. La phase organique est récupérée et séchée sur sulfate de magnésium ; quelques ppm d'EMHQ sont ajoutées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est ensuite purifié par colonne chromatographique (gel de silice, acétate d'éthyle:cyclohexane 1:5)



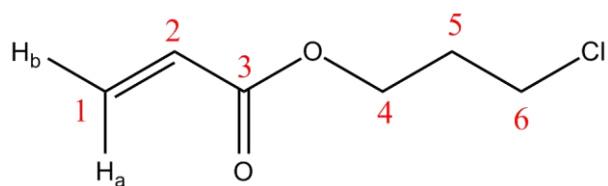
Produit **37a** : Acrylate de 3-bromopropyle (liquide incolore, Rdt = 74%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH_{1a} : 6,42 ppm (1H, dd, J_{a2} = 16 Hz, J_{ab} = 2 Hz) ; δH_{1b} : 5,86 ppm (1H, dd, J_{b2} = 10 Hz, J_{ab} = 2 Hz) ; δH₂ : 6,13 ppm (1H, dd, J_{2b} = 10 Hz, J_{2a} = 16 Hz) ; δH₄ : 4,31 ppm (2H, t) ; δH₅ : 2,24 ppm (2H, t) ; δH₆ : 3, 50 ppm (2H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ :131 ppm ; δC₂ : 128,2 ppm ; δC₃ : 166 ppm ; δC₄ :62,3 ppm ; δC₅ : 29,3 ppm ; δC₆ : 31,7 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_R= 9.09 min m/z (%)= 122(30), 120(30), 95(15), 85(00), 73(20), 122(30),71(30), 55(100), 41(80), 39(25)

IR ν= 2964, 1722, 1407, 1181 cm⁻¹



Produit **37b** : Acrylate de 3-chloropropyle (liquide incolore, Rdt = 54%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH_{1a} : 6,43 ppm (1H, dd, J_{a2} = 17 Hz, J_{ab} = 1 Hz) ; δH_{1b} : 5,86 ppm (1H, dd, J_{b2} = 10 Hz, J_{ab} = 1 Hz) ; δH₂ : 6,13 ppm (1H, dd, J_{2b} = 10 Hz, J_{2a} = 17 Hz) ; δH₄ : 4,33 ppm (2H, t) ; δH₅ : 2,13 ppm (2H, t) ; δH₆ : 3,65 ppm (2H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ :131 ppm ; δC₂ : 128,2 ppm ; δC₃ : 166 ppm ; δC₄ :62,3 ppm ; δC₅ : 29,3 ppm ; δC₆ : 40,5 ppm

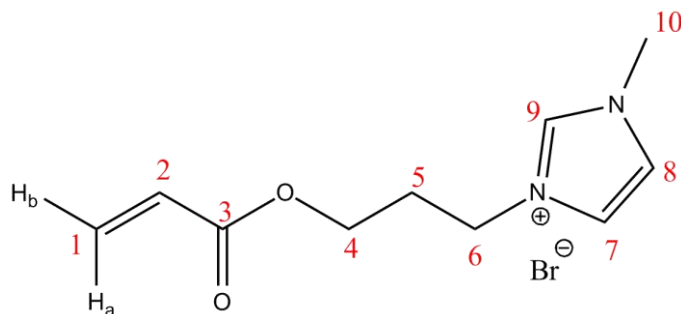
MS (EI, 70eV) : (1) t_R= 7,71 min m/z (%)= 113(20), 99(10), 85(30), 76(35) 73(90), 55(100), 41(60)

IR ν= 2967, 1721, 1266, 1182, 1057, 984, 809 cm⁻¹

III.B.2.b. Préparation du bromure de N-acryloyloxypropyle-N'-méthylimidazolium

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, 9,65 g (50 mmol) d'acrylate de bromopropyle, 4,52 g (55 mmol) de N-méthylimidazole et quelques ppm d'EMHQ sont placés. Le mélange est ensuite agité et chauffé à 50°C pendant 24 heures. Le brut réactionnel se présente sous la forme d'une huile incolore visqueuse. Le mélange est versé goutte à goutte dans 50 mL d'éther sous agitation. Le produit se

retrouve au fond du bécher, l'éther est changé plusieurs fois (2x50mL) afin d'éliminer les traces éventuelles de réactifs. Le produit de réaction est placé dans un ballon unicol avec quelques ppm d'EMHQ (si nécessaire dissoudre le produit restant au fond du bécher dans un peu de méthanol) puis le solvant est évaporé sous pression réduite.



Produit **38**: Bromure de N-acryloyloxypropyle-N'-méthylimidazolium (huile incolore, Rdt = 50%)

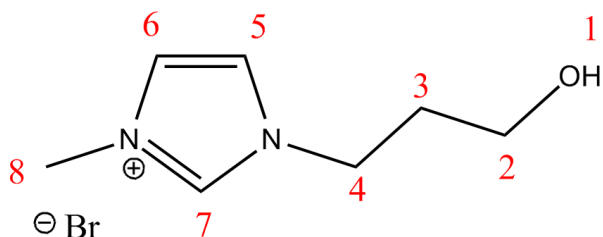
RMN ^1H (DMSO) : δH_{1a} : 6,28 ppm (1H, dd, $J_{a2} = 17$ Hz, $J_{ab} = 1$ Hz) ; δH_{1b} : 5,94 ppm (1H, dd, $J_{b2} = 11$ Hz, $J_{ab} = 1$ Hz) ; δH_2 : 6,10 ppm (1H, dd, $J_{2b} = 11$ Hz, $J_{2a} = 17$ Hz) ; δH_4 : 4,30 ppm (2H, t) ; δH_5 : 2,15 ppm (2H, qi) ; δH_6 : 4,14 ppm (2H, t) ; δH_7 : 7,83 ppm (1H, d) ; δH_8 : 7,74 ppm (1H, d) ; δH_9 : 9,25 ppm (1H, s) ; δH_{10} : 3,88 ppm (3H, s)

RMN ^{13}C (DMSO) : δC_1 : 131,7 ppm ; δC_2 : 128 ppm ; δC_3 : 165,3 ppm ; δC_4 : 61,2 ppm ; δC_5 : 28,5 ppm ; δC_6 : 46 ppm ; δC_7 : 123,5 ppm ; δC_8 : 122,3 ppm ; δC_9 : 136,7 ppm ; δC_{10} : 35,8 ppm

IR $\nu = 3072, 1715, 1635, 1572, 1188, 1166$ cm^{-1}

III.B.2.c. Addition nucléophile de l'acrylate liquide ionique sur le dendrimère PAMAM- G_0

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N_2) et d'une agitation magnétique, x mmol (1 équiv.) de dendrimère multi-amine sont dissous dans du méthanol et agités. Le tricol est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N_2). Une quantité de x mmol de bromure de N-acryloyloxypropyle-N'-méthylimidazolium est dissous dans un peu de méthanol, et le tout est ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours). La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.



Produit 40: 1-(3-hydroxypropyl)-3-méthylimidazolium

RMN ^1H (DMSO) : δH_1 : 4,73 ppm (1H, t) ; δH_2 : 3,42 ppm (2H, q) ; δH_3 : 1,97 ppm (2H, qi) ; δH_4 : 4,24 ppm (2H, t) ; δH_5 : 7,82 ppm (1H,s) ; δH_6 : 7,73 ppm (1H, s) ; δH_7 : 9,21 ppm (1H, s) ; δH_8 : 3,86 ppm (3H, s)

RMN ^{13}C (DMSO) : δC_2 : 57 ppm ; δC_3 : 32,3 ppm ; δC_4 : 48,5 ppm ; δC_5 : 123,5 ppm ; δC_6 : 122,3 ppm ; δC_7 : 136,7 ppm ; δC_8 : 35,7 ppm

III.B.3. Autres voies de synthèse pour accéder à un PAMAM imidazolium

III.B.3.a. Addition nucléophile des acrylates d'halogénoalkyle sur le dendrimère G_0

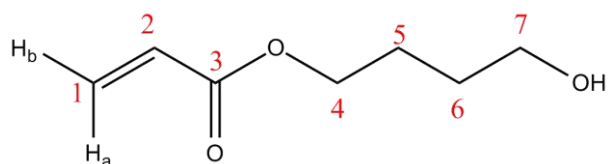
Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N_2) et d'une agitation magnétique, 1,74g (4 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM- G_0 (**25**) et 5 mL de méthanol sont introduits et le mélange est agité. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N_2). Une quantité de 24 mmol (6 équiv.) d'acrylate d'halogénoalkyle est dissous dans 5 mL méthanol, et ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité à température ambiante pendant 168 heures (7 jours). La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.

III.B.3.b. Préparation de l'acrylate d'hydroxyalkyle

- **Avec le chlorure d'acryloyle**

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, 13,52 g (150 mmol) de 1,4-butanediol, 5,06 g (50 mmol) de triéthylamine, 100 mL de dichlorométhane et quelques ppm d'EMHQ sont introduits et agités. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée. 4,53 g (50mmol) de chlorure d'acryloyle dissous dans 10ml de dichlorométhane sont alors additionnés goutte à goutte en veillant à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 10°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est acidifié à avec 50mL d'acide chlorhydrique à 10% (HCl 10%), puis le produit est extrait avec 2x30 mL d'éther. La phase organique est lavée successivement avec 50 mL d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3) à 10%, 50 mL d'eau saturée en sel (NaCl) et

50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄). Quelques ppm d'EMHQ sont ajoutées et le solvant est évaporé sous pression réduite.



Produit 41 : Acrylate de 4-hydroxybutyle (liquide incolore, Rdt = 65%)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH_{1a} : 6,4 ppm (1H, dd, J_{a2} = 17 Hz, J_{ab} = 1 Hz) ; δH_{1b} : 5,83 ppm (1H, dd, J_{b2} = 10 Hz, J_{ab} = 1 Hz) ; δH₂ : 6,12 ppm (1H, dd, J_{2b} = 10 Hz, J_{2a} = 17 Hz) ; δH₄ : 4,2 ppm (2H, t) ; δH₅ : 1,8 ppm (2H, qi) ; δH₆ : 1,67 ppm (2H, qi) ; δH₇ : 3,70 ppm (2H, t)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 130,7 ppm ; δC₂ : 128,5 ppm ; δC₃ : 166,3 ppm ; δC₄ : 64,3 ppm ; δC₅ : 29,1 ppm ; δC₆ : 25,1 ppm ; δC₇ : 62,3 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_R = 9,83 min m/z (%) = 113(5), 73(80), 71(40), 55(100), 54(25), 44 (20), 43(32), 42(35), 41(22), 31(25),

IR ν = 3387, 2945, 1720, 1186 cm⁻¹



Produit 42 : 1,4-diacrylate de butyle (liquide incolore)

RMN ¹H (CDCl₃) : δH_{1a} : 6,4 ppm (2H, dd, J_{a2} = 17.5 Hz, J_{ab} = 1 Hz) ; δH_{1b} : 5,84 ppm (2H, dd, J_{b2} = 11 Hz, J_{ab} = 1 Hz) ; δH₂ : 6,12 ppm (2H, dd, J_{2b} = 11 Hz, J_{2a} = 17.5 Hz) ; δH₄ : 4,2 ppm (4H, t) ; δH₅ : 1,8 ppm (4H, qi)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δC₁ : 130,5 ppm ; δC₂ : 128,5 ppm ; δC₃ : 166,2 ppm ; δC₄ : 64 ppm ; δC₅ : 25,4 ppm

MS (EI, 70eV) : (1) t_R = 12.84 min m/z (%) = 126(10), 113(5), 85(20), 71(50), 55(100), 54(95), 41(10), 39(7), 31(5)

IR ν = 2958, 1719, 1267, 1180, 968, 809 cm⁻¹

III.3.B.c. Addition nucléophile de l'acrylate de 4-hydroxybutyle sur le dendrimère PAMAM-G₀

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote (N₂) et d'une agitation magnétique, 1,74 g (4 mmol, 1 équiv.) de dendrimère PAMAM-G₀ (**25**) et 5 mL de méthanol sont introduits et le tout est agité. Le mélange est ensuite déposé dans un bain d'eau glacée et la solution est placée sous atmosphère inerte d'azote (N₂). Une quantité de 3,46g (24 mmol, 6 équiv.) d'acrylate de 4-hydroxybutyle est dissous dans 5 mL méthanol, et ajouté goutte à goutte dans le mélange. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le mélange est agité à la température désirée pendant le temps voulu. La solution est ensuite évaporée sous pression réduite en s'assurant que la température du bain marie de l'évaporateur rotatif ne dépasse pas 45°C.

REFERENCES

- [1] Thèse Melwig, J-Y., Étude de la synthèse de composés acryliques via une réaction de protection-déprotection de la fonction polymérisable, Université Paul Verlaine de Metz (1995).
- [2] a) Thèse Jury, D., Synthèse de monomères acryliques. Évaluation et modélisation de leurs propriétés optiques, Université Paul Verlaine de Metz (1997), b) Thèse Caye, F., Synthèse et étude de la réactivité de monomères méthacryliques comportant un hétéroatome. Étude de leurs propriétés optiques, Université Paul Verlaine de Metz (1997).
- [3] a) Thèse Chaudron, P., Synthèse de monomères méthacryliques phosphorés, application à l'ignifugation, Université Paul Verlaine de Metz (1999), b) Thèse Gentilhomme, A., Synthèse et caractérisation de polymères méthacryliques phosphorés à propriétés retardatrices de flamme, Université Paul Verlaine de Metz (2003),
- [4] Thèse Pees, B., Synthèse et polymérisation de monomères acryliques perfluorés. Caractérisations physico-chimiques de leurs polymères, Université Paul Verlaine de Metz (2000).
- [5] Thèse Harmand, J., Utilisation de la fonction (méth)acrylique pour accéder à de nouveaux liquides ioniques, Université Paul Verlaine de Metz (2008).
- [6] a) Thèse Zimmermann, F., Synthèse d'acide azelaïque à partir d'huile végétale pour la précipitation sélective de cations métalliques, Université Paul Verlaine de Metz (2005), b) Thèse Rup, S., Oxydation catalytique de l'acide oléique sous ultrasons par le tétraoxyde de ruthénium : valorisation de l'acide pélagonique pour la précipitation sélective de cations métalliques, Université Paul Verlaine de Metz (2009)
- [7] a) Thèse Bertrand, C., Synthèse de dithiophosphates fonctionnalisés. Etude des relations structure-propriétés par analyse en composantes principales, Université Paul Verlaine de Metz (2001), b) Thèse Desforges, E., Synthèse d'additifs phosphosoufrés–Tribologie–Analyse des mécanismes de la corrosion, Université Paul Verlaine de Metz (2000).
- [8] Anastas, P. T. & Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, (1998).
- [9] a) Corma, A., Iborra, S. & Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **107**, 2411–2502 (2007). b) Frey, H. & Haag, R. Dendritic polyglycerol: a new versatile biocompatible material. *Rev. Mol. Biotechnol.* **90**, 257–267 (2002).
- [10] Site web : <http://www.chimieduvegetal.com/>, consulté le 10/07/2017.
- [11] HB International SAS, *Glycerine Market Report*, Décembre 2012.
- [12] Luque, R., Lovett, J. C., Datta, P., Clancy, J., Campelo, J. M. & Romero, A. A. Biodiesel as feasible petrol fuel replacement: a multidisciplinary overview. *Energy Environ. Sci.* **3**, 1706–1721 (2010).
- [13] Behr, A., Eilting, J., Irawadi, K., Leschinski, J. & Lindner, F. Improved utilization of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* **10**, 13–30 (2008).
- [14] Zhou, C.-H. (Clayton), Beltramini, J. N., Fan, Y.-X. & Lu, G. Q. (Max). Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 527–549 (2008).
- [15] Vandeputte J. Le glycérol, «building blocks» majeur de la bioraffinerie oléagineuse. *OCL.* **19**(1), 16-21 (2012).
- [16] Caminade, A.-M., Yan, D. & Smith D. K. Dendrimers and hyperbranched polymers. *Chem. Soc. Rev.* **44**, 3870-3873 (2015).
- [17] Carlmark, A., Hawker, C., Hult, A. & Malkoch, M. New methodologies in the construction of dendritic materials. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 352–362 (2009).
- [18] a) Durand, I., Hillion, G. & Stern, R., Procédé pour l'obtention de polyglycérols et d'esters de polyglycérols. EP 0719752A1 (1996), b) Lemke, D. W., Processes for preparing linear

- polyglycerols and polyglycerol esters. US 6620904 (2003), c) Seiden, P. & Martin, B., Process for preparing polyglycerol. US 3968169 (1976).
- [19] a) Sunder, A., Hanselmann, R., Frey, H. & Mülhaupt, R. Controlled Synthesis of Hyperbranched Polyglycerols by Ring-Opening Multibranching Polymerization. *Macromolecules* **32**, 4240–4246 (1999). b) Sunder, A., Mülhaupt, R., Haag, R. & Frey, H. Chiral Hyperbranched Dendron Analogues. *Macromolecules* **33**, 253–254 (2000).
- [20] Haag, R., Sunder, A. & Stumbé, J.-F. An Approach to Glycerol Dendrimers and Pseudo-Dendritic Polyglycerols. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 2954–2955 (2000).
- [21] Tomalia, D. A. & Fréchet, J. M. J. *Dendrimers and Other Dendritic*, John Wiley & Sons, Ltd (2001).
- [22] Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J., Smith, P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym J.* **17**, 117–132 (1985).
- [23] Grayson, S. M. & Fréchet, J. M. J. Convergent Dendrons and Dendrimers: from Synthesis to Applications. *Chem. Rev.* **101**, 3819–3868 (2001).
- [24] Newkome, G. R., Baker, G. R., Young, J. K. & Traynham, J. G. A systematic nomenclature for cascade polymers. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **31**, 641–651 (1993).
- [25] Friedhofen, J. H. & Vögtle, F. Detailed nomenclature for dendritic molecules. *New J. Chem.* **30**, 32–43 (2006).
- [26] Fradet, A., Chen, J., Hellwich, K.-H., Horie, K., Kahovec, J., Mormann, W., Stepto, R. F. T., Vohlidal, J. & Wilks, E. S. Nomenclature and Terminology for Dendrimers with Regular, Dendrons and for Hyperbranched Polymers, *Pure and Applied Chemistry*, Rec-16-12-17 (2016).
- [27] Boas, U. & Heegaard, P. M. H. Dendrimers in drug research. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 43–63 (2004).
- [28] Vögtle, F., Richardt, G., Werner, N. *Dendrimer Chemistry Concepts, Syntheses, Properties, Applications*, Wiley-VCH Verlag (2009).
- [29] Kumar, A. S. P., Latha, S. & Selvamani, P., Dendrimers : multifunctional drug delivery carriers. *Int. J. Technol. Res. Engine.* **2**, 1569-1575 (2015).
- [30] Tomalia, D. A., Naylor, A. M. & Goddard, W. A. Starburst Dendrimers: Molecular-Level Control of Size, Shape, Surface Chemistry, Topology, and Flexibility from Atoms to Macroscopic Matter. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**, 138–175 (1990).
- [31] Thèse Ribourdouille, Y., Utilisation des dendrimères en catalyse, étude de l'impact du dendrimère sur les catalyseurs greffés à sa surface, Université Louis Pasteur de Strasbourg (2004).
- [32] a) Caminade, A.-M., Ouali, A., Laurent, R., Turrin, C.-O. & Majoral, J.-P. Coordination chemistry with phosphorus dendrimers. Applications as catalysts, for materials, and in biology. *Coord. Chem. Rev.* **308, Part 2**, 478–497 (2016). b) Newkome, G. R. & Shreiner, C. Dendrimers Derived from 1 → 3 Branching Motifs. *Chem. Rev.* **110**, 6338–6442 (2010). c) Inoue, K. Functional dendrimers, hyperbranched and star polymers. *Prog. Polym. Sci.* **25**, 453–571 (2000).
- [33] Astruc, D., Boisselier, E. & Ornelas, C. Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics, Photonics, and Nanomedicine. *Chem. Rev.* **110**, 1857–1959 (2010).
- [34] a) Twyman, L. J., King, A. S. H. & Martin, I. K. Catalysis inside dendrimers. *Chem. Soc. Rev.* **31**, 69–82 (2002). b) Astruc, D. & Chardac, F. Dendritic Catalysts and Dendrimers in Catalysis. *Chem. Rev.* **101**, 2991–3024 (2001). c) Méry, D. & Astruc, D. Dendritic catalysis: Major concepts and recent progress. *Coord. Chem. Rev.* **250**, 1965–1979 (2006). d) Caminade, A.-M., Ouali, A., Keller, M. & Majoral, J.-P. Organocatalysis with dendrimers. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 4113–4125 (2012). e) Bagul, R. S. & Jayaraman, N. Multivalent dendritic catalysts in organometallic catalysis. *Inorg. Chim. Acta.* **409, Part A**, 34–52 (2014).
- [35] a) Balzani, V. & Vögtle, F. Dendrimers as luminescent hosts for metal cations and organic molecules. *C. R. Chim.* **6**, 867–872 (2003). b) Ceroni, P., Vinicelli, V., Maestri, M., Balzani, V., Lee, S.-K., Heyst, J., Gorka, M., Vögtle, F., Luminescent dendrimers as ligands for metal ions. *J. Organomet. Chem.* **689**, 4375–4383 (2004). c) Caminade, A.-M., Delavaux-Nicot, B., Laurent, R. & Majoral, J.-P. Sensitive Sensors Based on Phosphorus Dendrimers. *Curr. Org. Chem.* **14**,

- 500–515 (2010). d) Fu, C. & Li, J.-P. Application of Dendrimers in Analytical Chemistry. *Chin. J. Anal. Chem.* **41**, 1762–1772 (2013). e) Soršak, E., Valh, J. V., Urek, Š. K. & Lobnik, A. Application of PAMAM dendrimers in optical sensing. *Analyst* **140**, 976–989 (2015). f) Satija, J., Sai, V. V. R. & Mukherji, S. Dendrimers in biosensors: Concept and applications. *J. Mater. Chem.* **21**, 14367–14386 (2011).
- [36] Donnio, B., Buathong, S., Bury, I. & Guillon, D. Liquid crystalline dendrimers. *Chem. Soc. Rev.* **36**, 1495–1513 (2007).
- [37] a) Thelakkat, M. Star-Shaped, Dendrimeric and Polymeric Triarylamines as Photoconductors and Hole Transport Materials for Electro-Optical Applications. *Macromol. Mater. Eng.* **287**, 442–461 (2002). b) Burn, P. L., Lo, S.-C. & Samuel, I. D. W. The Development of Light-Emitting Dendrimers for Displays. *Adv. Mater.* **19**, 1675–1688 (2007). c) Li, J. & Liu, D. Dendrimers for organic light-emitting diodes. *J. Mater. Chem.* **19**, 7584–7591 (2009).
- [38] Lo, S.-C. & Burn, P. L. Development of Dendrimers: Macromolecules for Use in Organic Light-Emitting Diodes and Solar Cells. *Chem. Rev.* **107**, 1097–1116 (2007).
- [39] Astruc, D., Ornelas, C. & Ruiz, J. Dendritic Molecular Electrochromic Batteries Based on Redox-Robust Metallocenes. *Chem. Eur. J.* **15**, 8936–8944 (2009).
- [40] a) Zeng, F. & Zimmerman, S. C. Dendrimers in Supramolecular Chemistry: From Molecular Recognition to Self-Assembly. *Chem. Rev.* **97**, 1681–1712 (1997). b) Tsukruk, V. V. Dendritic Macromolecules at Interfaces. *Adv. Mater.* **10**, 253–257 (1998). c) Tully, D. C. & Fréchet, J. M. J. Dendrimers at surfaces and interfaces: chemistry and applications. *Chem. Commun.* 1229–1239 (2001).
- [41] a) Savage, N. & Diallo, M. S. Nanomaterials and Water Purification: Opportunities and Challenges. *J. Nanopart. Res.* **7**, 331–342 (2005). b) Tiwari, D. K., Behari, J. & Sen, P. Application of Nanoparticles in Waste Water Treatment. *World. Appl. Sci. J.* **3**, 417–433 (2008).
- [42] Xu, W., Ledin, P. A., Shevchenko, V. V. & Tsukruk, V. V. Architecture, Assembly, and Emerging Applications of Branched Functional Polyelectrolytes and Poly(ionic liquid)s. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **7**, 12570–12596 (2015).
- [43] a) Lee, C. C., MacKay, J. A., Fréchet, J. M. J. & Szoka, F. C. Designing dendrimers for biological applications. *Nat Biotech* **23**, 1517–1526 (2005). b) Svenson, S. & Tomalia, D. A. Dendrimers in biomedical applications—reflections on the field. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **57**, 2106–2129 (2005). c) Mintzer, M. A. & Grinstaff, M. W. Biomedical applications of dendrimers: a tutorial. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 173–190 (2011). d) Abbasi, E., Aval, S. F., Akbarzadeh, A., Milani, M., Nasrabadi, H. T., Joo, S. W., Hanifehpour, Y., Nejati-Koshki, K. & Pashaei-Asl, R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Res. Lett.* **9**, 1–10 (2014).
- [44] Gillies, E. R. & Fréchet, J. M. J. Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discov. Today* **10**, 35–43 (2005).
- [45] Dufès, C., Uchegbu, I. F. & Schätzlein, A. G. Dendrimers in gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **57**, 2177–2202 (2005).
- [46] a) Wiener, E. C., Brechbiel, M. W., Brothers, H., Magin, R. L., Gansow, O. A., Tomalia, D. A. & Lauterbur, P. C. Dendrimer-based metal chelates: A new class of magnetic resonance imaging contrast agents. *Magn. Reson. Med.* **31**, 1–8 (1994). b) Menjoge, A. R., Kannan, R. M. & Tomalia, D. A. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications. *Drug Discov. Today* **15**, 171–185 (2010).
- [47] Klajnert, B., Rozanek, M. & Bryszewska, M. Dendrimers in Photodynamic Therapy. *Curr. Med. Chem.* **19**, 4903–4912 (2012).
- [48] Gajbhiye, V., Palanirajan, V. K., Tekade, R. K. & Jain, N. K. Dendrimers as therapeutic agents: a systematic review. *J. Pharm. and Pharmacol.* **61**, 989–1003 (2009).
- [49] Söntjens, S. H. M., Nettles, D. L., Carnahan, M. A., Setton, L. A. & Grinstaff, M. W. Biodendrimer-Based Hydrogel Scaffolds for Cartilage Tissue Repair. *Biomacromolecules* **7**, 310–316 (2006).
- [50] Fedeli, E., Hernandez-Ainza, S., Lancelot, A., González-Pastor, R., Calvo, P., Sierra, T. & Serrano, J. L., Nanoobjects formed by ionic PAMAM dendrimers: hydrophilic/lipophilic modulation and encapsulation properties. *Soft Matter* **11**, 6009–6017 (2015).

- [51] a) Martín-Rapún, R., Marco, M., Omenat, A., Barberá, J., Romero, P. & Serrano, J. L., Ionic Thermotropic Liquid Crystal Dendrimers. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 7397–7403 (2005). b) Marcos, M., Martín-Rapún, R., Omenat, A., Barberá, J. & Serrano, J. L. Ionic Liquid Crystal Dendrimers with Mono-, Di- and Trisubstituted Benzoic Acids. *Chem. Mater.* **18**, 1206–1212 (2006) c) Marcos, M., Alcalá, R., Barberá, J., Romero, P., Sánchez, S. & Serrano, J. L., Photosensitive Ionic Nematic Liquid Crystalline Complexes Based on Dendrimers and Hyperbranched Polymers and a Cyanoazobenzene Carboxylic Acid. *Chem. Mater.* **20**, 5209–5217 (2008). d) Antharjanam, P. K. S., Jaseer, M., Ragi, K. N. & Prasad, E. Intrinsic luminescence properties of ionic liquid crystals based on PAMAM and PPI dendrimers. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **203**, 50–55 (2009). e) Vergara, J., Gimeno, N., Cano, M., Barberà, J., Romero, P., Serrano, J. L. & Ros B. Mesomorphism from Bent-Core Based Ionic Dendritic Macromolecules. *Chem. Mater.* **23**, 4931–4940 (2011). f) Richter, T. V., Bühler, C. & Ludwigs, S. Water- and Ionic-Liquid-Soluble Branched Polythiophenes Bearing Anionic and Cationic Moieties. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 43–46 (2012). g) Schadt, K., Kerscher, B., Thomann, R. & Mülhaupt, R. Structured Semifluorinated Polymer Ionic Liquids for Metal Nanoparticle Preparation and Dispersion in Fluorous Compartments. *Macromolecules* **46**, 4799–4804 (2013). h) Hernández-Ainsa, S., Fedeli, E., Barberà, J., Marcos, M., Sierra, T. & Serrano, J. L., Self-assembly modulation in ionic PAMAM derivatives. *Soft Matter* **10**, 281–289 (2013).
- [52] Imam, M. R., Peterca, M., Edlund, U., Balagurusamy, V. S. K. & Percec, V. Dendronized supramolecular polymers self-assembled from dendritic ionic liquids. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **47**, 4165–4193 (2009).
- [53] Huang, J.-F. Luo, H., Liang, C., Sun, I.-W., Baker, G. A., Dai, S., Hydrophobic Brønsted Acid–Base Ionic Liquids Based on PAMAM Dendrimers with High Proton Conductivity and Blue Photoluminescence. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 12784–12785 (2005).
- [54] a) Naka, K., Shinke, R., Yamada, M., Belkada, F. D., Aijo, Y., Irie, Y., Shankar, S. R., Smaran, K.S., Matsumi, N., Tomita, S. & Sakurai, S., Synthesis of imidazolium salt-terminated poly(amidoamine)-typed POSS-core dendrimers and their solution and bulk properties. *Polym J.* **46**, 42–51 (2014). b) Naka, K., Masuoka, S., Shinke, R. & Yamada, M. Synthesis of first- and second-generation imidazole terminated POSS-core dendrimers and their pH responsive and coordination properties. *Polym J* **44**, 353–359 (2012). c) Irie, Y. & Naka, K. Synthesis of imidazole-terminated hyperbranched polymers with POSS-branching points and their pH responsive and coordination properties. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **51**, 2695–2701 (2013).
- [55] Qin, T., Li, X., Chen, J., Zeng, Y., Yu, T., Yang, G. & Li, Y., Dendritic Ionic Liquids Based on Imidazolium-Modified Poly(aryl ether) Dendrimers. *Chem. Asian J.* **9**, 3641–3649 (2014).
- [56] Deraedt, C., Halluin, M., Lesturgez, S., Salmon, L., Goglio, G., Ruiz, J. & Astruc, D., Alkynyl-Functionalized Imidazolium for ‘Click’ Dendrimer Functionalisation and Palladium Nanoparticle Stabilization. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 1345–1350 (2015).
- [57] a) Stoddart, J.-F. Molecular lego. *Chem. Brit.* **24**, 1203–1208 (1988). b) Maraval, V., Pyzowski, J., Caminade, A.-M. & Majoral J.-P. “Lego” Chemistry for the Straightforward Synthesis of Dendrimers. *J. Org. Chem.*, **68**, 6043–6046 (2003).
- [58] Buhleier, E., Wehner, W. & Vögtle, F. ‘Cascade’- and ‘Nonskid-Chain-like’ Syntheses of Molecular Cavity Topologies. *Synthesis* **1978**, 155–158 (1978).
- [59] Newkome, G. R. & Shreiner, C. D. Poly(amidoamine), polypropylenimine, and related dendrimers and dendrons possessing different 1 → 2 branching motifs: An overview of the divergent procedures. *Polymer* **49**, 1–173 (2008).
- [60] Newkome, G. R., Yao, Z., Baker, G. R. & Gupta, V. K. Micelles. Part 1. Cascade molecules: a new approach to micelles. *A arborol. J. Org. Chem.* **50**, 2003–2004 (1985).
- [61] Sowinska, M. & Urbanczyk-Lipkowska, Z. Advances in the chemistry of dendrimers. *New J. Chem.* **38**, 2168–2203 (2014).

- [62] Hawker, C. J. & Frechet, J. M. J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7638–7647 (1990).
- [63] Ruiz, J., Lafuente, G., Marcen, S., Ornelas, C., Lazare, S., Cloutet, E., Blais, J.-C. & Astruc, D., Construction of Giant Dendrimers Using a Tripodal Building Block. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 7250–7257 (2003).
- [64] Mather, B. D., Viswanathan, K., Miller, K. M. & Long, T. E. Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Prog. Polym. Sci.* **31**, 487–531 (2006).
- [65] a) Quéléver, G., Bouillon, C., Moreno, P., Tintaru, A., Charles, L., Pricl, S. & Peng, L., Poly(Aminoester) Dendrimers: Design, Synthesis and Characterization, *Dendrimers in Biomedical Applications*, 167-178 (2013). b) Wang, Y., Quelever, G. & Peng, L. The Seemingly Trivial Yet Challenging Synthesis of Poly(aminoester) Dendrimers. *Curr. Med. Chem.* **19**, 5011–5028 (2012).
- [66] Sha, Y., Shen, L. & Hong, X. A divergent synthesis of new aliphatic poly(ester-amine) dendrimers bearing peripheral hydroxyl or acrylate groups. *Tetrahedron Lett.* **43**, 9417–9419 (2002).
- [67] Didehban, K., Namazi, H. & Entezami, A. A. Synthesis and characterization of liquid crystalline diethanolamine-based dendrimers. *Polym. Adv. Technol.* **20**, 1127–1135 (2009).
- [68] Han, W., Lin, B., Yang, H. & Zhang, X. Synthesis of novel poly(ester amine) dendrimers by Michael addition and acrylate esterification. *Des. Monomers Polym.* **16**, 67–71 (2013).
- [69] Khoei, S. & Hemati, K. Synthesis of magnetite/polyamino-ester dendrimer based on PCL/PEG amphiphilic copolymers via convergent approach for targeted diagnosis and therapy. *Polymer* **54**, 5574–5585 (2013).
- [70] Dayyani, N., Khoei, S. & Ramazani, A. Design and synthesis of pH-sensitive polyamino-ester magneto-dendrimers: Surface functional groups effect on viability of human prostate carcinoma cell lines DU145. *Eur. J. Med. Chem.* **98**, 190–202 (2015).
- [71] Li, M., Xu, L. Q., Wang, L., Wu, Y. P., Li, J., Neoh, K.-G. & Kang E.-T. Clickable poly(ester amine) dendrimer-grafted Fe₃O₄ nanoparticles prepared via successive Michael addition and alkyne–azide click chemistry, *Polym. Chem.*, **2**, 1312-1321 (2011).
- [72] a) Xu, D. M., Zhang, K. D. & Zhu, X. L. Synthesis and Characterization of Dendrimers from Ethylene Diamine and Trimethylolpropane Triacrylate. *J. Macromol. Sci., Part A* **42**, 211–219 (2005). b) Xu, D., Zhang, K. & Zhu, X. Fast growing dendritic poly(ester–amines) from alternate reaction of EDA and TMPTA. *Tetrahedron Lett.* **46**, 2503–2505 (2005).
- [73] Barbey, R. & Perrier, S. *CHAPITRE 7: Dendritic Polymers from Thiol–Yne Reactions*, livre : Thiol-X Chemistries in Polymer and Materials Science, The Royal Society of Chemistry (2013).
- [74] Fury, J. J., Altenhofer, E. F. & Sedaghat-Herati, R. Synthesis of new poly(ethylene glycol)-block-poly(ester sulfide) dendrimers. *Tetrahedron Lett.* **50**, 4205–4207 (2009).
- [75] Shen, Y., Ma, Y. & Li, Z. Facile synthesis of dendrimers combining aza-Michael addition with Thiol-yne click chemistry. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **51**, 708–715 (2013).
- [76] a) Ma, X., Tang, J., Shen, Y., Fan, M., Tang, H. & Radosz, M., Facile Synthesis of Polyester Dendrimers from Sequential Click Coupling of Asymmetrical Monomers. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 14795–14803 (2009). b) Ye, M., Qian, Y., Shen, Y., Hu, H., Sui, M. & Tang, J., Facile synthesis and in vivo evaluation of biodegradable dendritic MRI contrast agents. *J. Mater. Chem.* **22**, 14369–14377 (2012).
- [77] Ma, X., Zhou, Z., Jin, E., Sun, Q., Zhang, B., Tang, J. & Shen, Y., Facile Synthesis of Polyester Dendrimers as Drug Delivery Carriers. *Macromolecules* **46**, 37–42 (2013).
- [78] Ihre, H., Hult, A. & Söderlind, E. Synthesis, Characterization, and ¹H NMR Self-Diffusion Studies of Dendritic Aliphatic Polyesters Based on 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionic Acid and 1,1,1-Tris(hydroxyphenyl)ethane. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 6388–6395 (1996).
- [79] Newkome, G. R. & Lin, X. Symmetrical, four-directional, poly(ether-amide) cascade polymers. *Macromolecules* **24**, 1443–1444 (1991).

- [80] Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J. & Smith, P., Dendritic macromolecules: synthesis of starburst dendrimers. *Macromolecules* **19**, 2466–2468 (1986).
- [81] Site web : <http://www.dendritech.com>, consulté le 18/05/2017.
- [82] a) Peterson, J., Ebber A., Allikmaa V. & Lopp M. Synthesis and CZE analysis of PAMAM dendrimers with an ethylenediamine core. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **50**, 156–166 (2001).
b) Peterson, J., Allikmaa, V., Subbi, J., Pehk, T. & Lopp, M. Structural deviations in poly(amidoamine) dendrimers: a MALDI-TOF MS analysis. *Eur. Polym. J.* **39**, 33–42 (2003).
- [83] a) Ertürk, A. S., Tülü, M., Bozdoğan, A. E. & Parali, T. Microwave assisted synthesis of Jeffamine cored PAMAM dendrimers. *Eur. Polym. J.* **52**, 218–226 (2014). b) Tulu, M., Aghatabay, N. M., Senel, M., Dizman, C., Parali, T. & Dulger, B., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of water soluble dendritic macromolecules. *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 1093–1099 (2009).
- [84] Lee, J. W., Kim, J. H., Kim, B-K., Kim, J. H., Shin, W. S. & Jin, S-H., Convergent synthesis of PAMAM dendrimers using click chemistry of azide-functionalized PAMAM dendrons. *Tetrahedron* **62**, 9193–9200 (2006).
- [85] Wang, Y., Kong, W., Song, Y., Duan, Y., Wang, L., Steinhoff, G., Kong, D. & Yu, Y., Polyamidoamine Dendrimers with a Modified Pentaerythritol Core Having High Efficiency and Low Cytotoxicity as Gene Carriers. *Biomacromolecules* **10**, 617–622 (2009).
- [86] Petersen, J. F., Tortzen, C. G., Pittelkow, M. & Christensen, J. B. Synthesis and properties of chiral internally branched PAMAM-dendrimers. *Tetrahedron* **71**, 1109–1116 (2015).
- [87] Froimowicz, P., Gandini, A. & Strumia, M. New polyfunctional dendritic linear hybrids from terminal amine polyether oligomers (Jeffamine®): synthesis and characterization. *Tetrahedron Lett.* **46**, 2653–2657 (2005).
- [88] Froehling, P. & Brackman, J. Properties and applications of poly(propylene imine) dendrimers and poly(esteramide) hyperbranched polymers. *Macromol. Symp.* **151**, 581–589 (2000).
- [89] a) Krishna, T. R. & Jayaraman, N. Synthesis of Poly(propyl ether imine) Dendrimers and Evaluation of Their Cytotoxic Properties. *J. Org. Chem.* **68**, 9694–9704 (2003). b) Krishna, T. R., Jain, S., Tatu, U. S. & Jayaraman, N. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-propan-1-ol based poly(ether imine) dendrimers. *Tetrahedron* **61**, 4281–4288 (2005).
- [90] Jayamurugan, G. & Jayaraman, N. Synthesis of large generation poly(propyl ether imine) (PETIM) dendrimers. *Tetrahedron* **62**, 9582–9588 (2006).
- [91] Thèse Sutter, M., Nouvelles méthodes d'accès aux éthers de glycérol, Université Claude Bernard de Lyon (2013).
- [92] Heravi, M. M. & Hajiabbasi, P. Recent advances in C-heteroatom bond forming by asymmetric Michael addition. *Mol Divers* **18**, 411–439 (2014).
- [93] a) Nising, C. F. & Bräse, S. The oxa-Michael reaction: from recent developments to applications in natural product synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 1218–1228 (2008). b) Nising, C. F. & Bräse, S. Recent developments in the field of oxa-Michael reactions. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 988–999 (2012).
- [94] Purdie, T. & Marshall, W. XLVI.—The addition of the elements of alcohol to the ethereal salts of unsaturated acids. *J. Chem. Soc., Trans.* **59**, 468–483 (1891).
- [95] Koelsch, C. F. A Study of Some Michael Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 437–439 (1943).
- [96] MacGregor, J. H. & Pugh, C. 137. The reaction of acrylonitrile with aliphatic alcohols. *J. Chem. Soc.* 535–536 (1945).
- [97] Utermohlen, W. P. Preparation of γ -Alkoxy-n-propylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1505–1506 (1945).
- [98] Gaiffe, A., & Arbelet, J. Obtention de cyanoéthers par action de l'acrylonitrile sur les alcools terpéniques en présence de triton B. *C. R. Acad. Sc. Paris. Série C*, **269**, 989–991 (1969).
- [99] a) Jianu, C., Butnariu, M., Cocan, I., Rinovetz, A., Bujancă, G. & Jianu, I. Hydrolysis of β -alkyl ($C_{12}H_{25}/C_{18}H_{37}$) polyethyleneoxy (n = 3–20) propionitriles in micellar catalysis conditions (I). *J. Agro. Proc. Techno.* **15**, 72–78 (2009), b) Jianu, C. Synthesis of nonionic-anionic colloidal systems based on alkaline and ammonium β -nonylphenol polyethyleneoxy (n = 3–20)

- propionates/dodecylbenzenesulfonates with prospects for food hygiene. *Chem. Cent. J.* **6**:95 (2012).
- [100] Hauptmann, H., Paulus, B., Kaiser, T. & Lupp, P. B. Concepts for the Syntheses of Biotinylated Steroids. Part II: 17 β -Estradiol Derivatives as Immunochemical Probes. *Bioconjugate Chem.* **11**, 537–548 (2000).
- [101] Rehberg, C. E., Dixon, M. B. & Fisher, C. H. β -Alkoxypropionates. Addition of Alcohols to the Olefinic Linkage of Alkyl Acrylates. *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 544–546 (1946).
- [102] Simonot, B. & Rousseau, G. Preparation of 3-(n-Alkenoxy)propanoic Acids. *Synth. Commun.* **23**, 549–560 (1993).
- [103] Gopi Krishna Reddy, A., Krishna, J. & Satyanarayana, G. An efficient sequential one-pot base mediated C–O and Pd-mediated C–C bond formation: synthesis of functionalized cinnamates and isochromenes. *Tetrahedron Lett.* **53**, 5635–5640 (2012).
- [104] Guo, S.-H., Xing, S.-Z., Mao, S., Gao, Y.-R., Chen, W.-L. & Wang, Y.-Q., Oxa-Michael addition promoted by the aqueous sodium carbonate. *Tetrahedron Lett.* **55**, 6718–6720 (2014).
- [105] Wang, F., Yang, H., Fu, H. & Pei, Z. Efficient copper-catalyzed Michael addition of acrylic derivatives with primary alcohols in the presence of base. *Chem. Commun.* **49**, 517–519 (2012).
- [106] Kabashima, H. & Hattori, H. Cyanoethylation of alcohols over solid base catalysts. *Catal. Today* **44**, 277–283 (1998).
- [107] Prabhakar, P., Suryakiran, N., Narasimhulu, M. & Venkateswarlu, Y. A mild and efficient 1,4-addition of thiols and phenols to α,β -unsaturated carbonyl compounds using La(NO₃)₃·6H₂O as a catalyst under solvent-free conditions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **274**, 72–77 (2007).
- [108] Yang, L., Xu, L.-W. & Xia, C.-G. Highly efficient KF/Al₂O₃-catalyzed versatile hetero-Michael addition of nitrogen, oxygen, and sulfur nucleophiles to α,β -ethylenic compounds. *Tetrahedron Lett.* **46**, 3279–3282 (2005).
- [109] Zhang, S., Wei, Y., Yin, S. & Au, C. Solid sodium stannate as a high-efficiency superbase catalyst for anti-Markovnikov hydroamination and hydroalkoxylation of electron-deficient olefins under mild conditions. *Catal. Commun.* **12**, 712–716 (2011).
- [110] Faltin, C., Fleming, E. M. & Connon, S. J. Acrylamide in the Baylis–Hillman Reaction: Expanded Reaction Scope and the Unexpected Superiority of DABCO over More Basic Tertiary Amine Catalysts. *J. Org. Chem.* **69**, 6496–6499 (2004).
- [111] Stewart, I. C., Bergman, R. G. & Toste, F. D. Phosphine-Catalyzed Hydration and Hydroalkoxylation of Activated Olefins: Use of a Strong Nucleophile to Generate a Strong Base. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 8696–8697 (2003).
- [112] Liu, H.-L., Jiang, H.-F. & Wang, Y.-G. Triphenylphosphine-Catalyzed Michael Addition of Alcohols to Acrylic Compounds. *Chin. J. Chem.* **25**, 1023–1026 (2007).
- [113] a) Jenner, G. Effect of pressure on sterically congested cyanoalkylation reactions of alcohols. *Tetrahedron* **58**, 4311–4317 (2002). b) Jenner, G. Synthesis of hindered functionalized ethers via high-pressure addition of alcohols to acrylic compounds. *Tetrahedron Lett.* **42**, 4807–4810 (2001).
- [114] Murtagh, J. E., McCooney, S. H. & Connon, S. J. Novel amine-catalysed hydroalkoxylation reactions of activated alkenes and alkynes. *Chem. Commun.* 227–229 (2005).
- [115] Barbero, M., Cadamuro, S. & Dughera, S. O-Benzenedisulfonimide as a Reusable Brønsted Acid Catalyst for Hetero-Michael Reactions. *Synth. Commun.* **43**, 758–767 (2013).
- [116] Yi, C. S., Yun, S. Y. & He, Z. Conjugate Addition of Alcohols to Acrylic Compounds Catalyzed by a Bifunctional Ruthenium–Acetamido Complex. *Organometallics* **22**, 3031–3033 (2003).
- [117] Perdriau, S., Zijlstra, D. S., Heeres, H. J., de Vries, J. G. & Otten, E. A Metal–Ligand Cooperative Pathway for Intermolecular Oxa-Michael Additions to Unsaturated Nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 4236–4240 (2015).
- [118] Munro-Leighton, C., Delp, S. A., Blue, E. D. & Gunnoe, T. B. Addition of N–H and O–H Bonds of Amines and Alcohols to Electron-Deficient Olefins Catalyzed by Monomeric Copper(II) Systems: Reaction Scope, Mechanistic Details, and Comparison of Catalyst Efficiency. *Organometallics* **26**, 1483–1493 (2007).

- [119] Munro-Leighton, C., Blue, E. D. & Gunnoe, T. B. Anti-Markovnikov N–H and O–H Additions to Electron-Deficient Olefins Catalyzed by Well-Defined Cu(I) Anilido, Ethoxide, and Phenoxide Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 1446–1447 (2006).
- [120] Corberán, R., Marrot, S., Dellus, N., Merceron-Saffon, N., Kato, T., Peris, E. & Baceiredo, A., First Cyclic Carbodiphosphoranes of Copper(I) and Gold(I) and Their Application in the Catalytic Cleavage of X–H Bonds (X = N and O). *Organometallics* **28**, 326–330 (2009).
- [121] Salah, A. B., Offenstein, C. & Zargarian, D. Hydroamination and Alcoholysis of Acrylonitrile Promoted by the Pincer Complex $\{k^P, k^C, k^P\text{-}2,6\text{-}(\text{Ph}_2\text{PO})_2\text{C}_6\text{H}_3\}\text{Ni}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)$. *Organometallics* **30**, 5352–5364 (2011).
- [122] Lefèvre, X., Durieux, G., Lesturgez, S. & Zargarian, D. Addition of amines and phenols to acrylonitrile derivatives catalyzed by the POCOP-type pincer complex $\{[k^P, k^C, k^P\text{-}2,6\text{-}(\text{i-Pr}_2\text{PO})_2\text{C}_6\text{H}_3\}\text{Ni}(\text{NCMe})\}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]$. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **335**, 1–7 (2011).
- [123] Zamanian, S. & Kharat, A. N. Cyanoethylation of alcohols and amines by cesium-modified zeolite Y. *Chin. J. Catal.* **35**, 264–269 (2014).
- [124] Zamanian, S. & Kharat, A. N. Catalytic Olefin Hydroalkoxylation by Nano Particles of Pollucite. *Aust. J. Chem.* **68**, 981–986 (2015).
- [125] Kumbhar, P. S., Sanchez-Valente, J. & Figueras, F. Modified Mg–Al hydrotalcite: a highly active heterogeneous base catalyst for cyanoethylation of alcohols. *Chem. Commun.* 1091–1092 (1998).
- [126] Teodorescu, F., Deaconu, M., Bartha, E., Zăvoianu, R. & Pavel, O. D. Addition of Alcohols to Acrylic Compounds Catalyzed by Mg–Al LDH. *Catal Lett* **144**, 117–122 (2014).
- [127] Choudary, B. M., Kantam, M. L. & Kavita, B. Mg–Al–O–But–Hydrotalcite: a mild and ecofriendly catalyst for the cyanoethylation of alcohols and thiols. *Green Chem.* **1**, 289–292 (1999).
- [128] Angelescu, E., Pavel, O. D., Che, M., Bîrjega, R. & Constantin, G. Cyanoethylation of ethanol on Mg–Al hydrotalcites promoted by Y^{3+} and La^{3+} . *Catal. Commun.* **5**, 647–651 (2004).
- [129] Hattori, H. Solid base catalysts: generation of basic sites and application to organic synthesis. *Appl. Catal., A*, **222**, 247–259 (2001).
- [130] Valente, J. S., Pfeiffer, H., Lima, E., Prince, J. & Flores, J. Cyanoethylation of alcohols by activated Mg–Al layered double hydroxides: Influence of rehydration conditions and Mg/Al molar ratio on Brønsted basicity. *J. Catal.* **279**, 196–204 (2011).
- [131] a) Astle, M. J. & Etherington R. W. Reactions Catalyzed by Anion Exchange Resins - Cyanoethylation of Alcohols. *Ind. Eng. Chem.* **44**, 2871–2872 (1952) b) Schmidle, C. J. & Mansfield, R. C. Catalysis by Anion Exchange Resins. *Ind. Eng. Chem.* **44**, 1388–1390 (1952).
- [132] Chaphekar, S. S. & Samant, S. D. Cyanoethylation of alcohols catalyzed by a novel aqueous agar gel-entrapped NaOH catalyst. *Appl. Catal. A: Gen.* **242**, 11–15 (2003).
- [133] Sharma, Y. O. & Degani, M. S. Green and mild protocol for hetero-Michael addition of sulfur and nitrogen nucleophiles in ionic liquid. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **277**, 215–220 (2007).
- [134] Guo, H., Li, X., Wang, J.-L., Jin, X.-H. & Lin, X.-F. Acidic ionic liquid $[\text{NMP}]\text{H}_2\text{PO}_4$ as dual solvent-catalyst for synthesis of β -alkoxyketones by the oxa-Michael addition reactions. *Tetrahedron* **66**, 8300–8303 (2010).
- [135] a) Frost, L. W. Cyanoethylation of polyvinyl alcohol. US 3194798 51965. b) Li, X., Goh, S. H., Lai, Y. H. & Deng, S.-M. Synthesis and hydrolysis of β -cyanoethyl ether of poly(vinyl alcohol). *J. Appl. Polym. Sci.* **73**, 2771–2777 (1999).
- [136] Pokatilov, F. A. & Kizhnyayev, V. N. Properties of new polyelectrolytes based on cellulose and poly(vinyl alcohol). *Polym. Sci. Ser. A* **54**, 894–899 (2012).
- [137] Bazin, H., Bouchu, A. & Descotes, G. Hydrolysis of Cyanoethylated Carbohydrates: Synthesis of New Carboxylic Derivatives of Sucrose, d-Glucose and d-Fructose. *J. Carbohydr. Chem.* **14**, 1187–1207 (1995).
- [138] a) Zhong, W., Skwarczynski, M., Simerska, P., Good, M. F. & Toth, I. Development of highly pure α -helical lipoglycopeptides as self-adjuvanting vaccines. *Tetrahedron* **65**, 3459–3464 (2009). .b) Simerska, P. et al. Synthesis and in vivo studies of carbohydrate-based vaccines against group A Streptococcus. *Biopolymers* **90**, 611–616 (2008).

- [139] Ghosh, R., Bhowmick, M., Zhang, P. & Ling, C.-C. Cyanoethylation of cyclodextrin derivatives. *Can. J. Chem.* **94**, 436–443 (2015).
- [140] Chen, C. S. H. Catalysis by Ion Exchange Resins. Improved Cyanoethylation and Carbamylethylation of Diols. *J. Org. Chem.* **27**, 1920–1921 (1962).
- [141] Van Court Carr, R., Johnson, T. A., Galaton, S. M. & Albanese, T. A., Process for the preparation of bis(aminopropyl)aliphatic glycols. EP 0353599A2 (1991).
- [142] Dayan, I., Libman, J., Shanzer, A., Felder, C. E. & Lifson, S. Regulation of molecular conformation of chiral tripodal structures by calcium-cation binding. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 3431–3439 (1991).
- [143] Weizman, H., Ardon, O., Mester, B., Libman, J., Dwir, O., Hadar, Y., Chen, Y. & Shanzer, A., Fluorescently-Labeled Ferrichrome Analogs as Probes for Receptor-Mediated, Microbial Iron Uptake. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 12368–12375 (1996).
- [144] Dupraz, A., Guy, P. & Dupuy, C. Polyalkylation of primary polyols by 1,4-addition to tert-butyl acrylate and acrylonitrile. *Tetrahedron Lett.* **37**, 1237–1240 (1996).
- [145] Katsumata, T., Ito, T. & Harada, M., Production Process of Cyanoethyl Ether. US 20090143623 (2009).
- [146] Wörl, R. & Köster, H. Synthesis of new liquid phase carriers for use in large scale oligonucleotide synthesis in solution. *Tetrahedron* **55**, 2941–2956 (1999).
- [147] Landeros, J. M., Silvestre, H. A. & Guadarrama, P. Synthesis of branched cores by poly-O-alkylation reaction under phase transfer conditions. A systematic study. *J. Mol. Struct.* **1037**, 412–419 (2013).
- [148] Bruson, H. A. & Riener, T., W., The Chemistry of Acrylonitrile. IV. Cyanoethylation of Active Hydrogen Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 23–27 (1943).
- [149] Bruson, H. A., Cyanoalkyl ethers of polyhydric alcohols. US 2437905 (1948).
- [150] Trinadh, M., Rajasekhar, T., Bhadrhu, B., Gopinath, J., Santoth, V., Subba Reddy B. V. & Sessa Sainath, A. V. Solvent-free cyanoethylation of selected alcohols using amberlyst A-21 polymer resin. *J. Appl. Polym. Sci.* **128**, 795–801 (2013).
- [151] a) Mondal, P., Hazarika, K. K. & Deka, R. C. Reactivity of α,β -unsaturated carbonyl compounds towards nucleophilic addition reaction: a local hard–soft acid–base approach. *PhysChemComm* **6**, 24–27 (2003). b) Ring, R. N., Tesoro, G. C. & Moore, D. R. Kinetics of the addition of alcohols to activated vinyl compounds. *J. Org. Chem.* **32**, 1091–1094 (1967).
- [152] Suzuki, M., Takada, K., Yoneyama, H., Antistatic laminate, optical film, polarizing plate, image display device, and production method of antistatic laminate. US2012/0003467 A1. (2012).
- [153] Bruson, H. A. Esters of Poly- β -carboxyalkyl ethers of polyhydric alcohols. US 2372808. (1945).
- [154] Thèse Arseneault, M., Nouvelles méthodologies pour le design et la synthèse de nano-objets dendritiques, Université Laval du Québec (2012).
- [155] a) Kovvali, A. S. & Sirkar, K. K. Dendrimer Liquid Membranes: CO₂ Separation from Gas Mixtures. *Ind. Eng. Chem. Res.* **40**, 2502–2511 (2001). b) Weiland, R. H. & Trass, O. Absorption of carbon dioxide in ethylenediamine solutions i. absorption kinetics and equilibrium. *Can. J. Chem. Eng.* **49**, 767–772 (1971).
- [156] Feo, R. J. D. & Strickler, P. D. An Improved Method of Synthesis of Secondary Amides from Carboxylic Esters. *J. Org. Chem.* **28**, 2915–2917 (1963).
- [157] De Espinosa, L. M. & Meier, M. A. R. Synthesis of star- and block-copolymers using ADMET: head-to-tail selectivity during step-growth polymerization. *Chem. Commun.* **47**, 1908–1910 (2011).
- [158] Mulliner, D., Wondrousch, D. & Schüürmann, G. Predicting Michael-acceptor reactivity and toxicity through quantum chemical transition-state calculations. *Org. & Biomol. Chem.*, **9**, 8400–8412 (2011).
- [159] Zlatanov, S. N., Sagredos, A. N. & Papageorgiou, V. P. High yield monoglycerides preparation from glycidol and carboxylic acids. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **62**, 1575–1577 (1985).
- [160] Peterson, J., Allikmaa, V., Subbi, J., Pehk, T. & Lopp, M. Fragmentation of PAMAM dendrimers in methanol. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, **50**, 167–172 (2001).

Résumé

Le glycérol est une molécule bio-sourcée, abondamment disponible, issue de la saponification des corps gras et de la transestérification des huiles végétales. Les travaux portent sur l'utilisation du glycérol comme base structurale de cœurs de dendrimère, en particulier par addition d'oxa-Michael sur des dérivés acryliques. La fonctionnalisation en surface de dendrimères par des motifs imidazolium est explorée afin d'obtenir un dendrimère liquide ionique (DLI) aux propriétés thermosensibles.

Le chapitre bibliographique est consacré dans une première partie, aux méthodes de synthèse de dendrimère mettant en jeu des dérivés acryliques et à leurs applications et dans une seconde partie, aux travaux consacrés à l'addition oxa-Michael d'alcools sur des dérivés acryliques.

Le deuxième chapitre porte sur les synthèses, à partir du glycérol, de la base structurale du cœur de dendrimère. La réaction d'acylation du glycérol par le chlorure d'acryloyle est présentée ainsi que les différentes constructions de dendrimères poly(estersulfure) à partir du triacrylate de glycérol. L'addition nucléophile du glycérol sur l'acroléine, l'acrylamide, des acrylates et l'acrylonitrile a été étudiée. Avec les acrylates, la réaction d'addition nucléophile est en compétition avec la réaction de transestérification, à l'exception de l'acrylate de t-butyle résistant en milieu basique. Avec l'acrylonitrile, la synthèse du 1,2,3-tricyanoéthylglycéryléther a pu être menée sans solvant, en 5 heures à température ambiante, en présence d'un catalyseur peu coûteux (la soude 4 mol %) avec un rendement de 88% et une pureté de 99% sans méthode de purification. Les intermédiaires de réaction mono- et di-cyanoéthylglycéryléther ont été caractérisés et ont permis un suivi cinétique de la réaction.

La synthèse de dendrimères poly(amidoamine) à partir du 1,2,3-tricyanoéthylglycéryl éther fait l'objet du troisième chapitre : synthèse des générations G_0 à $G_{2,5}$, caractérisation des dendrimères. Des défauts de structure dus à une cyclisation intramoléculaire ont été mis en évidence par HRMS pour les générations entières et les dendrimères de demi-génération G_{n+5} (n entier) sont purifiés par colonne chromatographique. Différentes voies de synthèse pour l'obtention d'un DLI à termini imidazolium sont présentées.

Abstract

Glycerol is a bio-based molecule, abundantly available, from the saponification of triglyceride and the transesterification of vegetable oils. The work described in this PhD thesis concerns the use of glycerol as structural base of dendrimer's core, in particular by oxa-Michael addition on acrylic derivatives. The surface functionalization of dendrimers by imidazolium units is explored in order to obtain an ionic liquid dendrimer (DLI) with thermosensitive properties.

In the first part, the bibliographic chapter presents the methods of dendrimers synthesis involving acrylic derivatives and their applications and, in a second part, the work introduces the oxa-Michael addition of alcohols to acrylic derivatives.

The second chapter deals with the synthesis of the structural base of the dendrimer core from glycerol. The reaction of acylation of glycerol with acryloyl chloride is presented as well as the various constructions of poly(estersulfide) dendrimers from glycerol triacrylate. The nucleophilic addition of glycerol to acrolein, acrylamide, acrylates and acrylonitrile has been studied. With the acrylates, the nucleophilic addition reaction is in competition with the transesterification reaction, with the exception of t-butyl acrylate, resistant in basic medium. With acrylonitrile, the synthesis of 1,2,3-tricyanoethylglycerylether was carried out without solvent in 5 hours at room temperature in the presence of an inexpensive catalyst (4 mol% sodium hydroxide) in a yield of 88% and purity of 99%

without purification method. The mono- and di-cyanoethylglycerylether reaction intermediates were characterized and allowed kinetic monitoring of the reaction.

The synthesis of poly(amidoamine) dendrimers from 1,2,3-tricyanoethylglycerylether is the subject of the third chapter: synthesis of generations G_0 to $G_{2,5}$ and characterization of dendrimers. The defects in the structure due to intramolecular cyclization have been demonstrated by HRMS for generations G_n and the half-generation dendrimers $G_{n+0.5}$ ($n=0, 1, 2$) were purified by chromatographic column. Several routes of synthesis for the synthesis of DLI with imidazolium termini are presented.