

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE ET AUTO-ASSEMBLAGE DE DENDRIMÈRES JANUS AMPHIPHILES AVEC LA PROPRIÉTÉ
D'ÉMISSION INDUITE PAR AGRÉGATION (AIE) POUR DES APPLICATIONS POTENTIELLES EN
NANOMÉDECINE

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ(E)

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

HOSSEIN RASOULMOAEDI

JUIN 2024

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers mon directeur de recherche, le Professeur Ali Nazemi pour la confiance qu'il m'a accordé de faire partie de son équipe. Je le remercie pour ses conseils précieux et pratiques, sa disponibilité et son soutien constant. Dans ce groupe de recherche, j'ai pu me familiariser avec le monde des macromolécules, des polymères, des dendrimères, et apprendre à les synthétiser ou à modifier leur structure pour optimiser leur application.

Sa confiance, sa compréhension et sa patience m'ont donné la possibilité particulière de mener à bien mon projet et de pouvoir surmonter facilement tous les problèmes et enjeux auxquels j'ai été confronté de cette manière.

Je voudrais remercier ma femme et ma fille pour leur patience et leur soutien tout au long du chemin, ainsi que mes parents, mes beaux-parents et mes bons amis, car ils m'ont toujours donné de l'espoir et ont gardé mon esprit vivant.

Je voudrais également remercier sincèrement mes collègues Marilyne Bélanger-Bouliga, Diep-Thi Hong Nguyen, Nesrine Khitas, Loveline Domingue et Hicham Gamraoui pour leur collaboration exemplaire. Leur travail d'équipe exceptionnel, qui ont tous été réalisés sous l'ombre de la présence du professeur Nazemi et ont eu un impact positif sur mes recherches. Merci à tous ceux qui ont rendu mes journées calmes et agréables.

Je tiens également à remercier tous les membres du Département de Chimie de l'UQAM, notamment la direction, mes professeurs, et je tiens également à remercier tous mes professeurs du premier cycle dans mon pays d'origine, l'Iran, ainsi que les techniciennes Jacqueline Hue Tien, Marie-Claude Giguère et Isabelle Cloutier, ainsi que les gérants du magasin de chimie Luc Arsenault et Chantal Soucy.

Je veux remercier le Pr Alexandru Mateescu et la Pre Daniella Quaglia qui ont accepté de corriger mon mémoire.

Et enfin, je voudrais remercier Dieu d'avoir gardé la lumière de l'espoir dans mon cœur chaque fois que j'étais découragé et fatigué, afin que je puisse mener à bien ce projet.

DÉDICACE

À ma famille "Mahsa et Aysa"

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
DÉDICACE	ii
LISTE DES FIGURES.....	v
LISTE DES SCHÉMAS	vii
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	viii
RÉSUMÉ	x
ABSTRACT	xi
CHAPITRE 1 [SYNTHÈSE ET CARACTÉRISTIQUES DES MACROMOLÉCULES POLYMÉRIQUES ET DENDRITIQUES]	1
1.1 Macromolécules.....	1
1.2 Polymères.....	2
1.2.1 Composition et topologie des polymères.....	2
1.3 Dendrimères.....	5
1.3.1 L'approche de croissance divergente des dendrimères	8
1.3.2 L'approche de croissance convergente des dendrimères	9
1.3.3 Chimie du « clic »	10
1.3.4 Cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre	12
1.3.5 Dendrières asymétriques (Janus)	14
1.3.6 Méthodes de synthèse des dendrimères Janus.....	15
1.3.7 Dendrimères développés par réaction du « clic »	17
1.4 Auto-assemblage de dendrimères amphiphiles Janus.....	18
1.4.1 Interactions majeures dans l'auto-assemblage	20
1.4.2 Applications de l'auto-assemblage: Livraison de médicaments	23
1.4.3 Émission induite par l'agrégation (AIE).....	25
CHAPITRE 2 [SYNTHÈSE ET AUTO-ASSEMBLAGE DE DENDRIMÈRES JANUS AMPHIPHILES AVEC PROPRIÉTÉ D'ÉMISSION INDUITE PAR L'AGREGATION POTENTIELLEMENT DÉGRADABLE DANS DES CONDITIONS ACIDES]	27
2.1 Résultats et discussion	31
2.1.1 Synthèse de dendrons hydrophobes à base d'aryl éther	31
2.1.2 Synthèse du tétraphényléthylène fonctionnalisé avec azoture (TPE-N3)	32
2.1.3 Synthèse d'oligo(éthylèneglycol)-gallate décoré à fonction alcyne hydrophile.....	35
2.1.4 Synthèse et caractérisation des dendrimères Janus amphiphiles	37

2.1.5	Caractérisation des dendrimères amphiphiles Janus	40
2.2	Matériels et méthodes.....	47
2.3	Expérimental	47
2.3.1	Synthèse de benzoate.....	47
2.3.2	Synthèse d'alcyne de première génération	48
2.3.3	Synthèse de l'alcyne bromé de première génération.....	49
2.3.4	Synthèse d'alcyne de deuxième génération	49
2.3.5	Synthèse de PIN-Ben-OH	50
2.3.6	Synthèse de AIE-Br.....	50
2.3.7	Synthèse de TPE-OH.....	51
2.3.8	Synthèse de TPE-Br	51
2.3.9	Synthèse de TPR-N ₃	52
2.3.10	Synthèse de TPE-Et-OH	53
2.3.11	Synthèse de gallate de méthyle.....	53
2.3.12	Synthèse de TEG tosylé.....	54
2.3.13	Synthèse de gallate fonctionnalisé par un oligo	54
2.3.14	Synthèse de phényl méthanol fonctionnalisée par un oligo	55
2.3.15	Synthèse de chlorométhyle fonctionnalisée par un oligo	55
2.3.16	Synthèse de gallate d'oligo éthylèneglycol hydrophile fonctionnalisé par un alcyne	56
2.3.17	Synthèse de dendron conjugué au TPE de première génération	57
2.3.18	Synthèse de dendron conjugué au TPE de deuxième génération	57
2.3.19	Synthèse du dendrimère Janus amphiphile de zéroième génération	58
2.3.20	Synthèse du dendrimère Janus amphiphile de première génération	59
2.3.21	Synthèse du dendrimère Janus amphiphile de deuxième génération	59
2.3.22	Méthode d'auto-assemblage des dendrimères Janus.....	60
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	61
	ANNEXE A	62
	BIBLIOGRAPHIE.....	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Représentation schématique de divers copolymères et homopolymère	3
Figure 1.2 Représentation schématique de de topologie des polymères	4
Figure 1.3 Représentation schématique l'architecture dendritique.....	6
Figure 1.4 Structure générale de monomère et dendron, dendrimères	7
Figure 1.5 Représentation de la « limite starburst ».....	8
Figure 1.6 Synthèse de dendron selon la méthode divergente	9
Figure 1.7 Synthèse de dendron selon la méthode convergente	10
Figure 1.8 Différence dans la structure des dendrimères et hyperramifiés	10
Figure 1.9 Représentation schématique de trois réactions « Clic ».....	12
Figure 1.10 Mécanisme du clic à base de cuivre pour CuAAC.....	13
Figure 1.11 Représentant Janus, le Dieu aux deux visages	14
Figure 1.12 Représentation schématique d'un dendrimère Janus	15
Figure 1.13 Représentation schématique d'une double croissance exponentielle hétérogène	16
Figure 1.14 Représentation schématique d'un couplage chimio sélectif	16
Figure 1.15 Représentation schématique d'une approche modulaire mixte	17
Figure 1.16 Structure générale d'une molécule tensioactive	18
Figure 1.17 Représentation schématique des dendrimères	22
Figure 1.18 Illustration schématique des plateformes nanothérapeutiques	24
Figure 2.1 ¹ H-RMN du dendrimère amphiphile Janus de zéroième génération	39
Figure 2.2 ¹ H-RMN du dendrimère amphiphile Janus de deuxième génération	40
Figure 2.3 Spectres d'absorption UV-Vis des AJDs (18), (19), (20).....	41
Figure 2.4 Emission de fluorescence de DJA -G0 (18)	42
Figure 2.5 Emission de fluorescence de DJA -G1 (19)	43
Figure 2.6 Emission de fluorescence de DJA -G2 (20)	43

Figure 2.7 Images en TEM additionnelles présentent des assemblages.....	45
---	----

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1. Approche synthétique de deux générations de dendrons hydrophobes à base d'éther arylique	32
Schéma 2. Approche synthétique du dérivé de TPE-N ₃	34
Schéma 3. Approche synthétique du dérivé de TPE-Et-OH.....	35
Schéma 4. Méthode de synthèse pour le gallate décoré d'oligo(éthylène glycol) fonctionnalisé par un alcyne hydrophile (15).....	36
Schéma 5. Synthèse de dendrimères Janus amphiphiles et de dendrons fonctionnalisés TPE	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Aperçu des données DLS pour l'auto-assemblage de dendrimères amphiphiles Janus dans deux états : avant et après le retrait du DMSO.....	44
--	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

AFM	Microscopie à force atomique
AIE	Émission induite par l'agrégation
AIEgens	Luminogènes à émission induite par agrégation
AJD	Dendrimère Janus amphiphile
ATRP	Polymérisation radicalaire par transfert d'atomes
BCP	Copolymère bloc
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CuAAC	Cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DLS	Diffusion de lumière dynamique
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
DNA	Acide désoxyribonucléique
DSC	Calorimétrie à balayage différentiel
EtOAc	Acétate d'éthyle
HR-MS	Spectrométrie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
M _n	Nombre Poids moléculaire moyen
M _w	Poids moléculaire moyen

NMP	Polymérisation médiée par le nitroxyde
NMR	Résonance Magnétique Nucléaire
PEG	Polyéthylène glycol
PL	Photoluminescence
RAFT	Transfert de chaîne de fragmentation par addition réversible
RNA	Acide ribonucléique
TPE	Tétraphényléthylène

RÉSUMÉ

Grâce aux progrès des nanotechnologies dans le domaine de la nanomédecine, le développement de dendrimères fluorescents joue un rôle très important et influent dans ces connaissances. Ce qui inclut la capacité de charger des médicaments, des gènes ainsi que l'imagerie cellulaire. Mais ces nanoporteurs souffrent souvent d'une extinction causée par l'agrégation, limitant leur champ d'application. En utilisant des luminogènes, qui auront une propriété fluorescente élevée dans l'état d'émission induite par l'agrégation (AIE), ce défaut peut être résolu.^{1, 2}

D'autre part, ces nanocomposites intelligents à base de dendrimères amphiphiles Janus en réponse à des stimuli endogènes, notamment des environnements acides dans les tissus et les cellules cancéreuses, sont des candidats prometteurs comme vecteurs de médicaments pour cibler les cellules cancéreuses.³

Nous présentons ici une approche pour le développement de ces nanoporteurs, des dendrimersomes fluorescents de l'auto-assemblage de dendrimères amphiphiles Janus décorés de tétraphényléthylène (TPE) synthétisés jusqu'à la deuxième génération. De plus, on a utilisé un point focal vinyle éther avec la capacité de se décomposer par le démembrement des deux dendrons dans des environnements acides et de libérer le médicament anticancéreux.

Mots clés : nanomédecine, dendrimères Janus amphiphiles, fluorescents, AIE, TPE

ABSTRACT

With the advancement of nanotechnology in the field of nanomedicine, the development of fluorescent dendrimers plays a very important and influential role in this knowledge. Which includes the ability to load drugs, genes as well as cellular imaging. But these nanocarriers often suffer from quenching caused by aggregation limiting their scope of application. By using luminogens, which will have a high fluorescent property in the aggregation-induced emission (AIE) state, this defect can be resolved.^{1, 2}

On the other hand, these smart nanocomposites based on amphiphilic Janus dendrimers in response to endogenous stimuli, including acidic environments in tissues and cancer cells, are promising candidates as drug carriers to target cancer cells.³

Here we present an approach for the development of these nanocarriers, fluorescent dendrimersomes from the self-assembly of amphiphilic Janus dendrimers decorated with tetraphenylethylene (TPE) synthesized up to the second generation. Additionally, a vinyl ether focal point was used with the ability to decompose through the dismemberment of both dendrons in acidic environments and release the anticancer drug.

Keywords : nanomedicine, amphiphilic Janus dendrimers, fluorescent, AIE, TPE

CHAPITRE I

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISTIQUES DES MACROMOLÉCULES POLYMÉRIQUES ET DENDRITIQUES

1.1 Macromolécules

Que sont les macromolécules? Ce sont des molécules de haut poids moléculaire, dont la structure est constituée d'un certain nombre d'unités répétitives dérivées de monomères de faible poids moléculaire.⁴ Ils sont fondamentaux en biologie et en chimie et se répartissent en quatre catégories principales : les protéines, les acides nucléiques, les polysaccharides et les polymères. La protéine est une macromolécule constituée d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. Ils jouent un rôle important dans la structure, la fonction et la régulation des tissus et des organes. Par exemple, l'insuline est une protéine importante pour réguler le métabolisme du glucose.⁵ Les acides nucléiques tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN), sont des macromolécules essentielles au stockage, à la transmission et à l'expression de l'information génétique. Ils sont constitués de nucléotides et jouent un rôle important et constructif dans la synthèse des protéines et la transmission des caractéristiques génétiques.⁶ Les polysaccharides sont des macromolécules composées de sous-unités monosaccharides liées entre elles par des liaisons glycosidiques. Ils servent de réserves d'énergie (comme l'amidon), de composants structurels (comme la cellulose) et de composants de surface pour la reconnaissance cellulaire (comme les glycoprotéines).⁷ Les polymères sont de grosses molécules constituées de répétitions de petites sous-unités appelées monomères. Ils jouent un rôle essentiel dans de nombreux domaines, de la plasturgie à la chimie des matériaux en passant par les biomatériaux.⁸ Les chaînes macromoléculaires ont une flexibilité qui se traduit par une géométrie spatiale, notamment (i) le repliement de la chaîne, dans lequel une longue macromolécule se replie sur elle-même pour former un petit cristal, (ii) le superenroulement interchaîne, dans lequel deux macromolécules ou plus s'enroulent les unes autour des autres pour former un petit cristal.⁹

Les protéines ont une structure primaire (chaîne d'acides aminés), une structure secondaire (hélice alpha, feuillet bêta), une structure tertiaire (configuration globale tridimensionnelle) et éventuellement une structure quaternaire se réfère à l'organisation des sous-unités entre elles

lorsque la protéine est composée de plusieurs sous-unités distinctes (comme l'hémoglobine par exemple). La configuration des protéines est essentielle à leur fonction.¹⁰ Les acides nucléiques, tels que l'ADN et l'ARN, utilisent soit des structures à double hélice (pour l'ADN), soit des structures tridimensionnelles spécifiques pour diverses fonctions biologiques.¹¹ Les polysaccharides peuvent avoir une structure linéaire ou ramifiée selon la nature des liaisons entre les monomères sucres.¹² La structure des polysaccharides affecte leurs propriétés physiques et leurs fonctions biologiques. Les polymères synthétiques peuvent avoir des structures différentes selon leur composition chimique et leurs conditions de polymérisation. La structure des polymères peut influencer leurs propriétés mécaniques, thermiques et chimiques.¹³ En général, les macromolécules polymères peuvent être divisées en deux types : les polymères et les dendrimères.^{13, 14}

1.2 Polymères

Les polymères sont constitués de longues chaînes d'un ou plusieurs types d'atomes ou groupes d'atomes liés entre eux par des liaisons covalentes. Ils existent depuis la "création du monde" sous des formes naturelles telles que ADN, ARN, les protéines et les polysaccharides. La chimie des polymères étudie la synthèse, les réactions et les propriétés des polymères. Les polymères peuvent être synthétisés à l'aide de méthodes telles que la polymérisation en chaîne et la polymérisation par étapes.^{12,15} Selon le procédé utilisé, les groupes réactifs du polymère fonctionnel peuvent être incorporés dans la chaîne principale, sous forme de groupes pendants, voire aux extrémités de la chaîne.^{12,16} Les polymères fonctionnels sont des macromolécules qui possèdent des groupes réactifs spécifiques tout au long de leurs chaînes principales ou latérales. Ces groupes réactifs leur confèrent des fonctionnalités uniques qui peuvent être exploitées dans divers domaines, tels que la catalyse, les matériaux avancés, la chimie des surfaces et les applications biomédicales. Les polymères fonctionnels sont utilisés dans une grande variété d'applications, depuis les revêtements de surface et les matériaux intelligents jusqu'à la formulation de médicaments et la bio-ingénierie. Leurs fonctions spécifiques permettent le développement de matériaux adaptés aux besoins spécifiques de divers domaines industriels et de recherche.¹⁷

1.2.1 Composition et topologie des polymères

La composition des polymères peut être différente selon les besoins spécifiques de toute application industrielle ou médicale. Les polymères haute performance sont conçus et fabriqués pour répondre

à des besoins essentiels et à des exigences spécialisées telles que la résistance thermique, la résistance chimique, la résistance mécanique et la stabilité dimensionnelle. Ils sont souvent utilisés dans des applications telles que l'aérospatiale, l'automobile et l'ingénierie.¹⁸

Les homopolymères sont des polymères synthétisés à partir d'un seul type de monomère répété tout au long de la chaîne. Ils présentent des propriétés constantes et sont souvent utilisés dans des applications spéciales nécessitant des propriétés uniformes. Les copolymères sont des polymères composés de deux ou plusieurs types différents de monomères. Ils peuvent être classés en copolymères aléatoire, à bloc, alterné ou progressif, selon la manière dont les différents monomères sont disposés le long de la chaîne polymère (**Figure 1.1**).¹⁹

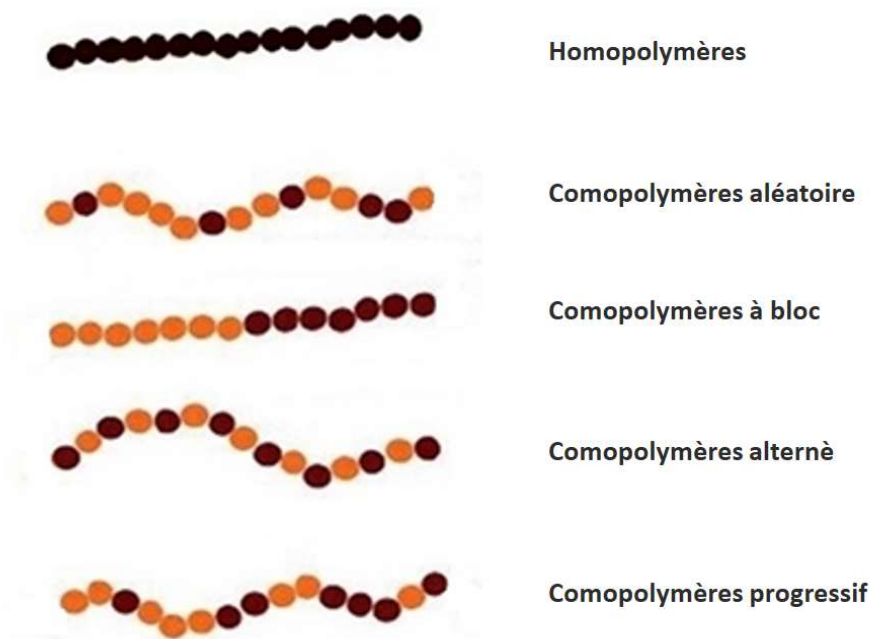


Figure 1.1. Représentation schématique de divers copolymères et homopolymère.

Les copolymères alternés sont formés par la polymérisation de deux monomères différents placés alternativement le long de la chaîne polymère. Ce motif répétitif régulier confère aux copolymères alternés des propriétés spéciales et différentes qui les distinguent des autres types de copolymères. Les copolymères aléatoires sont produits à partir de la polymérisation simultanée de deux ou plusieurs monomères différents et ces monomères sont répartis de manière aléatoire le long de la chaîne polymère et présenteront différentes propriétés telles que des propriétés de surface, une résistance chimique ou des propriétés adhésives.¹⁹

Un autre groupe de polymères est celui des copolymères séquencés, constitués de blocs de deux ou plusieurs types de monomères. Ces polymères sont importants car leurs propriétés uniques résultent de la séparation et de la libération de différents blocs dans la structure moléculaire. Ces polymères sont composés de différents blocs monomères disposés sur toute la longueur de la chaîne polymère. Les copolymères à deux blocs sont constitués de deux types de polymères liés entre eux.²⁰

La topologie fait référence à la structure tridimensionnelle du polymère, tandis que la composition fait référence à la nature des monomères et des groupes fonctionnels impliqués dans la formation du polymère. Les propriétés des polymères sont directement liées à leur taille et à leur forme. La forme du polymère est également directement liée à la taille des différentes forces de liaison primaires et secondaires présentes à l'intérieur et entre les chaînes (**Figure 1.2**).²¹

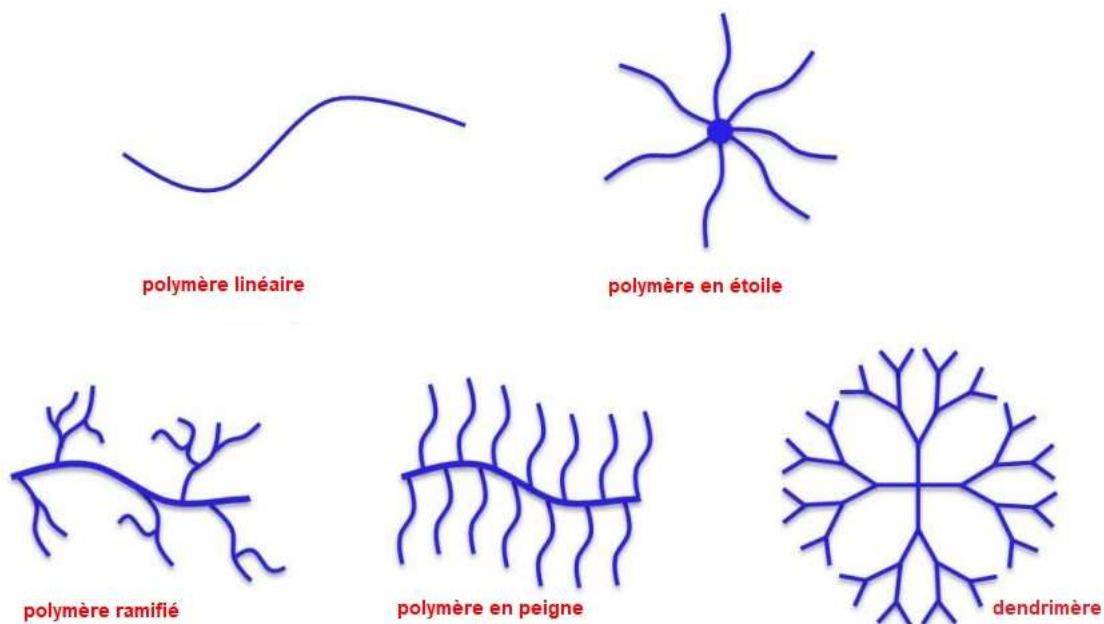


Figure 1.2. Représentation schématique de topologie des polymères.

L'absence de groupes fonctionnels en fin de chaîne dans les polymères cycliques présente des propriétés différentes de celles des autres polymères linéaires. En d'autres termes, les polymères linéaires ont une chaîne principale continue sans branches significatives. À partir de ces topologies de base, des sous-sections topologiques plus complexes peuvent surgir. Un exemple est celui des

polymères ramifiés, dont la complexité peut conduire à des polymères en forme d'étoile. Les polymères réticulés sont des réseaux tridimensionnels de chaînes polymères liées entre elles.²²

Les dendrimères sont des macromolécules hautement ramifiées qui ont une structure arborescente. Ils sont caractérisés par un noyau central, plusieurs couches d'unités répétitives (générations) et des groupes fonctionnels terminaux. En raison de leurs propriétés uniques telles que la monodispersité, les performances de surface élevées et la taille ajustable, les dendrimères ont attiré une attention considérable dans divers domaines tels que l'administration de médicaments, la catalyse, l'optique et la nanotechnologie. Dans la section suivante, je mentionnerai des informations supplémentaires dans ce domaine.²²

1.3 Dendrimères

Le développement de l'architecture macromoléculaire et ses améliorations en termes de diversité structurale constituent des premières étapes essentielles vers la création de matériaux hautes performances dans le futur.²³ Les macromolécules aux structures bien définies sont très recherchées car elles peuvent (a) introduire des groupes fonctionnels de manière régulée, (b) insérer des monomères à l'intérieur de la chaîne principale sous un contrôle de séquence strict et (c) répondre à des stimuli externes avec une efficacité remarquable.²³ Depuis la fin du 20^e siècle, les polymères sont classés en quatre grands groupes en fonction de leurs caractéristiques structurales : les dendritiques, les polymères ramifiés, les polymères réticulés et les polymères linéaires. Trois types de polymères dendritiques sont identifiés : les dendrigreffes, les dendrimères et les polymères ramifiés à branches aléatoires.²³

Les dendrimères sont extrêmement ramifiés, ont des architectures distinctes et une densité de groupes terminaux élevée.²⁴ Ces macromolécules sont composées d'une molécule centrale, de points de ramification, de cavités et de groupes fonctionnels périphériques.²⁵ Leur architecture est sphérique et pseudo-monodispersée.²⁶

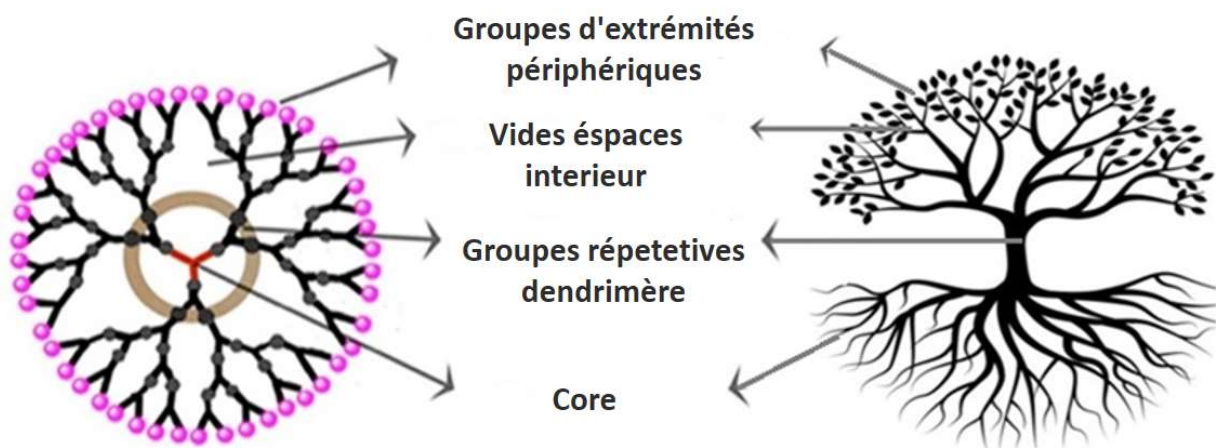


Figure 1.3. Représentation de l'architecture dendritique.

Le mot dendrimère vient du mot grec « dendra » qui signifie « arbre » (**Figure 1.3**). Par rapport aux polymères normaux, les dendrimères ont des caractéristiques complètement distinctes et une technique de synthèse différente. Contrairement aux polymères, les dendrimères sont synthétisés dans des circonstances soigneusement gérées qui aboutissent à des composés monodispersés avec des poids moléculaires précis et des structures de ramification régulées en forme d'arbres. Les dendrimères sont uniques parmi les polymères traditionnels sous deux aspects très importants. Premièrement, au lieu d'être construits à partir de monomères AB ordinaires donnant lieu à des polymères linéaires, ils sont construits à partir de monomères AB_n (n souvent 2 ou 3), qui contiennent des structures hyperramifiées.²⁴ Deuxièmement, ils sont synthétisés à plusieurs reprises. Ces deux caractéristiques fonctionnent ensemble pour produire une croissance synthétique non linéaire et par étapes dans laquelle le nombre d'unités monomères intégrées double généralement (AB_2) ou triple (AB_3) après chaque répétition.²⁷ Les dendrimères sont uniques en ce sens qu'ils possèdent un grand nombre de groupes terminaux qui influencent leurs applications possibles, de faibles viscosités intrinsèques en solution et la capacité de piéger de minuscules molécules dans leur zone centrale.²⁷ En conséquence, des échafaudages extrêmement ramifiés sont produits et le nombre de générations (G) dans lesquelles le noyau d'utilisation est identifié comme G_0 et chaque ensemble complet de monomères ajoutés au noyau est désigné par G_1 , G_2 et G_3 détermine la taille de l'échafaudage (**Figure 1.4**).²³

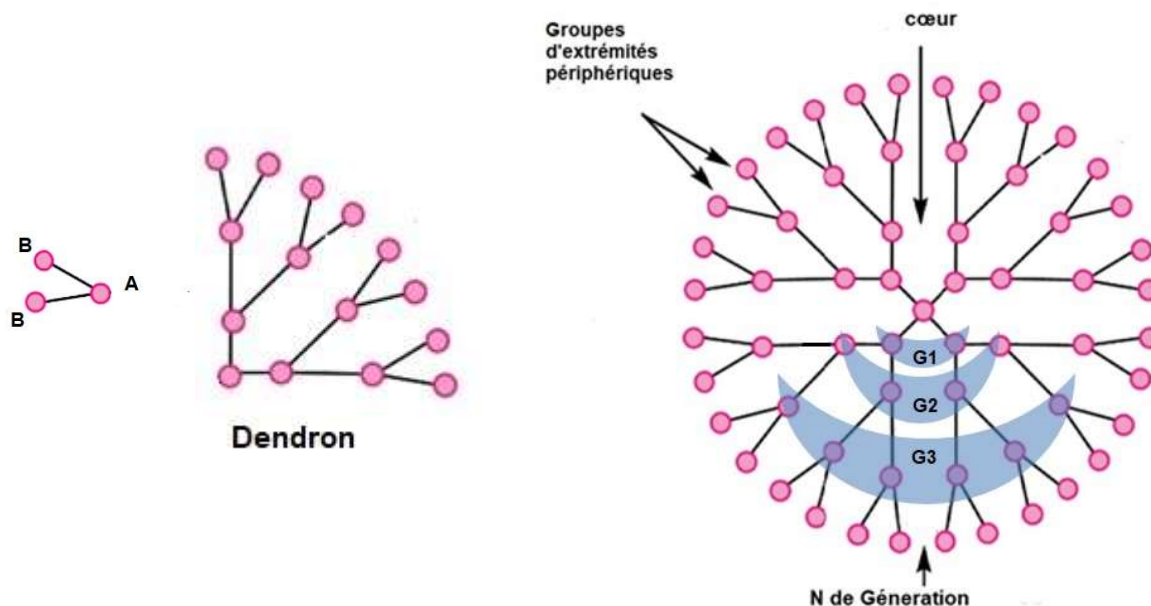


Figure 1.4. Structure générale de monomère et dendron, dendrimères.

Même avec l'utilisation de réactions extrêmement sélectives, il existe plusieurs inconvénients : (i) de faibles rendements de production au final ; (ii) une synthèse coûteuse ; (iii) produire des dendrimères de haute génération présentant des défauts structurels ; et (iv) le nombre de groupes terminaux augmentant plus rapidement que le rayon du dendrimère.²⁷ De plus, le processus de développement des dendrimères a une limite connue sous le nom de « limite d'étoile ». Ceci suggère que le nombre de ramifications croît de façon exponentielle avec le nombre d'étapes de synthèse. La surface est multipliée par deux et le volume par trois à chaque nouvelle génération de succursales. Il existe une limite à la densité de la surface avant que des monomères ne puissent plus être ajoutés aux extrémités des branches (**Figure 1.5**).²⁷

Une série d'étapes récurrentes de croissance et d'activation sont couramment utilisées dans la synthèse des dendrons et des dendrimères. Compte tenu de leur perfection structurale, de fortes réactions organiques opérant efficacement au niveau macromoléculaire sont essentielles à la bonne synthèse de ces structures.²⁷ Il existe deux principales techniques de synthèse disponibles pour la création de dendrimères : (a) une approche divergente et (b) une approche convergente.²⁷

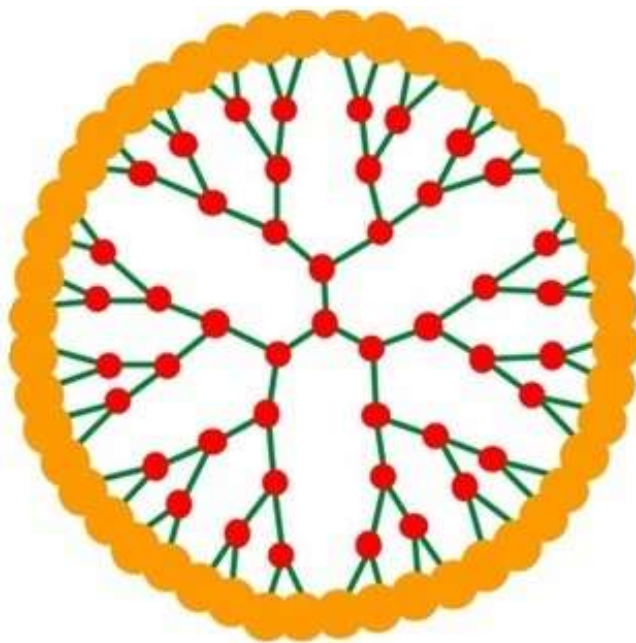


Figure 1.5. Représentation de la « limite starburst ».

1.3.1 L'approche de croissance divergente des dendrimères

La technique de croissance divergente a été utilisée dans les premières études concernant la synthèse de dendrimères.²⁸ Cette technique pour les dendrimères est similaire à l'approche dite « à l'envers », dans laquelle le dendrimère se développe à partir d'un noyau B_n , où n n'est pas généralement égal à deux ou plus.²⁹ Le type de monomère utilisé est AB_n ($n \geq 2$), où A est un groupe fonctionnel actif et B est dormant/protégé. Cela permet un attachement covalent contrôlé par les fonctions actives présentées dans le noyau.²⁸ Un excès de monomère est essentiel à la réaction complète du noyau, et une fois le remplacement terminé, le dendrimère G1 est isolé et sécurisé à l'aide des procédures de purification requises.²⁸ Des dendrimères de génération supérieure avec un plus grand nombre de groupes terminaux fonctionnels sont produits par des procédures itératives de croissance et d'activation (**Figure 1.6**).

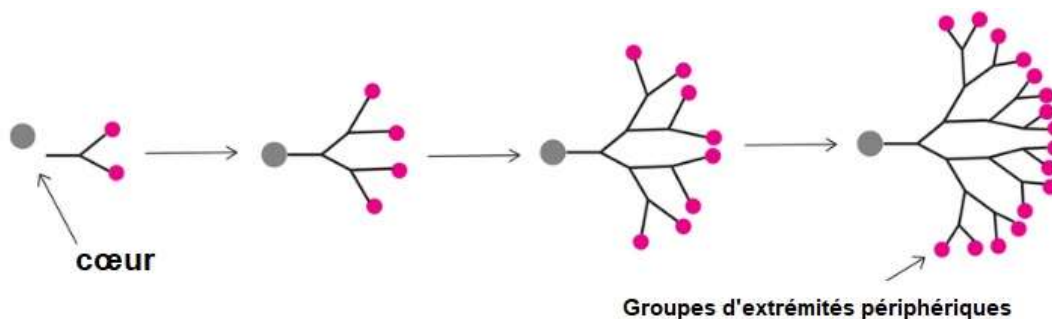


Figure 1.6. Synthèse de dendron selon la méthode divergente.

Un noyau multifonctionnel est nécessaire pour l'approche divergente, dans laquelle le dendrimère se propage avec la branche se développant vers l'extérieur en employant les méthodes de synthèse appropriées.³⁰ L'inconvénient de cette méthode réside dans la qualité moindre du produit final, du fait du nombre accru de réactions menées sur la même molécule et réalisées de manière répétée sur des générations successives.³⁰ Les processus doivent être effectués quantitativement à chaque étape de couplage et d'activation afin de produire sans défauts le dendrimère requis. Il convient de mentionner que la méthode de synthèse des dendrimères à l'envers est l'approche la plus pratique car elle nécessite simplement un excès de monomères et de réactifs bon marché.³¹

1.3.2 L'approche de croissance convergente des dendrimères

Hawken et Fréchet ont introduit l'approche de croissance convergente dans les années 1990 comme stratégie de croissance alternative pour construire des dendrimères.³¹ En synthèse de dendrimères, l'approche convergente est une méthode efficace, particulièrement adaptée pour obtenir des dendrimères de faible poids moléculaire. Cette méthode se distingue par le contrôle précis de la topologie moléculaire, la pureté élevée du produit final, et le nombre réduit d'étapes réactives nécessaires. La synthèse convergente progresse de la périphérie vers le noyau de la molécule, en commençant par le couplage des fonctionnalités de surface aux unités monomères. Chaque monomère comprend un groupe fonctionnel protégé et deux sites réactifs. Après chaque couplage, le groupe fonctionnel protégé est activé puis transformé en groupe fonctionnel réactif. Ces étapes sont répétées, formant ainsi des segments dendritiques appelés dendrons, qui possèdent un groupe

fonctionnel réactif, jusqu'à l'achèvement de la structure dendrimérique souhaitée (**Figure 1.7**).²⁷ Étant donné que les dendrons sont beaucoup plus petits et structurellement plus simples que les dendrimères, le suivi de la croissance des dendrons à l'aide de cette procédure est plus facile qu'avec l'approche de croissance divergente des dendrimères.²⁷

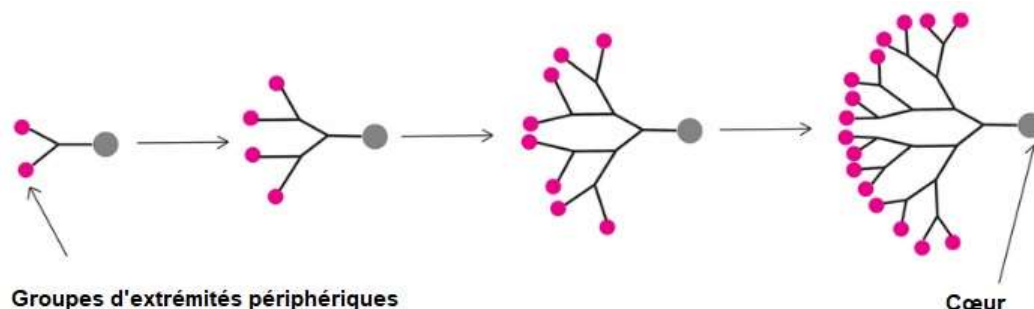


Figure 1.7. Synthèse de dendron selon la méthode convergente.

Les approches divergentes et convergentes peuvent être combinées pour appliquer leurs avantages et minimiser leurs inconvénients. Un certain nombre de nouvelles techniques de synthèse ont été développées dans le but d'améliorer l'efficacité des processus.³⁰ Les macromolécules dendritiques comprennent à la fois des dendrimères monodispersés de forme régulière. Ils comprennent également des systèmes hyperramifiés polydispersés. Ils comprennent également des systèmes multibranchés polydispersés. La différence entre cette structure et la structure des dendrimères est visible dans la figure ci-dessous (**Figure 1.8**).

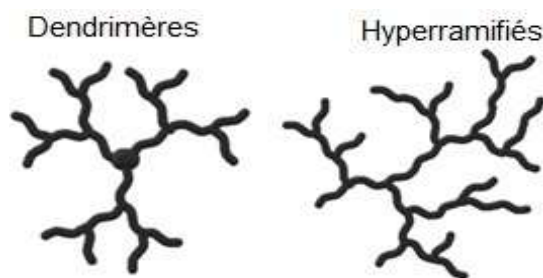


Figure 1.8. La différence entre la structure des dendrimères et des polymères hyperramifiés

1.3.3 Chimie du « clic »

Dans le domaine de la synthèse de macromolécules, la notion de « réaction clic » est devenue essentielle, permettant ainsi de créer rapidement et efficacement des architectures moléculaires

complexes. Au départ, le mot « chimie clic » a été introduit par K. Barry Sharpless et ses collègues en 2001 et désigne un ensemble de réactions hautement sélectives qui se distinguent par leur rendement élevé, leur simplicité et leur polyvalence. En chimie des polymères, les réactions clic sont devenues des outils essentiels, facilitant ainsi la synthèse d'une variété de macromolécules fonctionnelles pour diverses applications telles que la science des matériaux, l'administration de médicaments et l'ingénierie biomédicale.³²

La réaction de cycloaddition azide-alcyne (CuAAC), qui est largement employée dans la production de macromolécules, est catalysée par le cuivre I (Cu^+). En présence d'un catalyseur au cuivre (I) et d'un agent réducteur, cette réaction consiste à combiner un groupe azoture ($-\text{N}_3$) avec un groupe alcyne ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) afin de créer un cycle triazole. Sa grande efficacité, sa sélectivité et sa compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels font de la réaction CuAAC une option particulière pour la synthèse modulaire de structures macromoléculaires complexes.³³ **(Figure 1.9)**

La réaction CuAAC se produit selon un processus étape par étape qui consiste à créer un intermédiaire cuivre (I) -acétylure, qui est ensuite soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'azoture afin de produire le triazole. Dans des conditions douces, la réaction est extrêmement efficace, habituellement effectuée avec des solvants organiques à température ambiante ou à des températures légèrement plus élevées. En outre, grâce à sa compatibilité avec les milieux aqueux, la réaction CuAAC a été largement utilisée dans la bioconjugaison et la production de biomatériaux, ce qui facilite la fabrication de polymères fonctionnalisés et d'assemblages macromoléculaires pour des applications biologiques.³³ Parmi ces réactions c'est la cycloaddition de Huisgen, la réaction de Sharpless ou d'autres réactions de couplage rapides, efficaces et conduisant à des taux de rendement élevés.³²

En général, la chimie clic, notamment avec la réaction CuAAC, a révolutionné le domaine de la synthèse des macromolécules en fournissant un ensemble d'outils puissant pour la création rapide et précise d'architectures moléculaires complexes.³⁴ La chimie click a été propulsée à l'avant-garde de la chimie des polymères et de la science des biomatériaux grâce à sa simplicité, son efficacité et sa polyvalence, offrant ainsi des possibilités inédites pour concevoir et ingénier des matériaux fonctionnels avec des propriétés et des applications personnalisées. De plus, étant donné que les azotures et les alcynes présentent des niveaux d'énergie HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Occupied Molecular Orbital) similaires, les voies contrôlées par le

dipôle-HOMO et le dipôle-LUMO sont utilisées dans ces cycloadditions.³⁴ Par conséquent, il est courant de créer un mélange de produits régioisomères 1,2,3-triazole lorsque l'alcyne est substitué de manière asymétrique. En général, la cycloaddition thermique des azotures et des alcynes requiert une longue période de chauffage et produit des mélanges de régioisomères 1,4 et 1,5 (**Figure 1.9A**), tandis que la cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) (**Figure 1.9B**) ne produit que des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à température ambiante. Les alcynes terminaux et internes participent à la réaction, Ruthenium catalyzed azido-alkyne cycloaddition ou bien RuAAC (**Figure 1.9C**), ce qui produit des 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués (**Figure 1.9**).³⁵

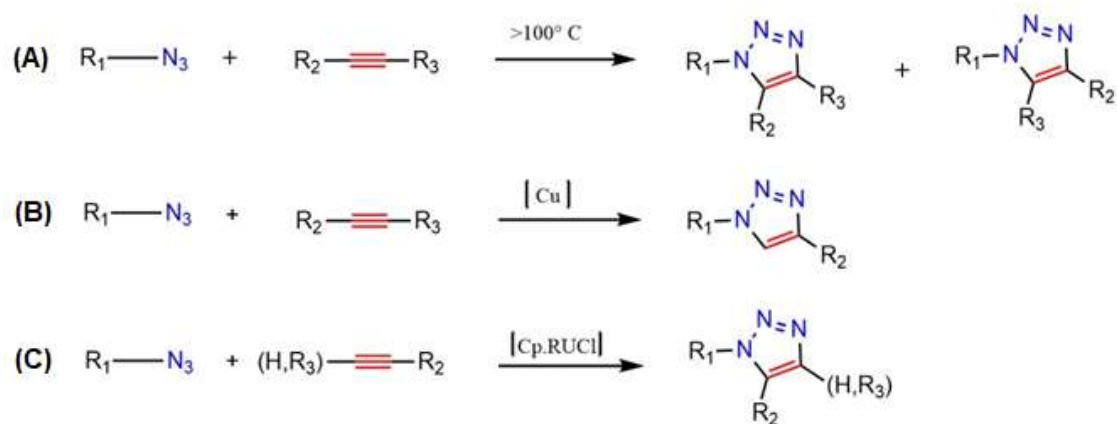


Figure 1.9. Représentation schématique de trois réactions « Clic ». (A) longue période de chauffage avec produit des mélanges de régioisomères, (B) cycloaddition catalysée par Cu^+ , (C) cycloaddition catalysée par Ru^+

1.3.4 Cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC)

La puissance du CuAAC réside dans sa capacité à produire des polymères dotés de multiples fonctionnalités réactives difficiles à obtenir avec les méthodes de polymérisation traditionnelles.³⁵ La réaction clic, également connue sous le nom de cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC), est un moyen de synthèse efficace pour la création de 1,2,3-triazoles, un motif structural fréquemment présent dans les composés biologiquement actifs, les matériaux, la science et la recherche médicale. Barry Sharpless et son équipe ont découvert cette réaction pour la première fois en 2002.³⁶ Elle se produit lorsque l'azoture organique réagit avec un alcyne terminal en présence d'un catalyseur au cuivre (I). Le processus se déroule de manière rapide dans des conditions douces, habituellement à température ambiante, et est extrêmement sélectif, avec la production uniquement de triazoles. Dans Chemical Society Reviews (2010), l'article de synthèse

de Hein et Fokin examine en détail les aspects mécanistiques, la portée et les utilisations de CuAAC et de ses extensions.³⁷

Un catalyseur au cuivre favorise la création d'un 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué à partir d'un azoture et d'un alcyne lors de cette réaction. Le mécanisme de la réaction CuAAC est organisé en différentes étapes, avec la première étape étant l'addition oxydante. Au cours de cette phase, le catalyseur au cuivre (I) travaille en collaboration avec l'alcyne terminal afin de créer un complexe acétylure de cuivre. La cycloaddition se produit lors de la deuxième étape, c'est-à-dire que l'azoture réagit avec le complexe acétylure de cuivre par une réaction, ce qui entraîne la formation d'un intermédiaire triazole de cuivre instable. Au cours de la troisième étape, il y a une réorganisation, c'est-à-dire que l'intermédiaire triazole de cuivre instable subit une réorganisation rapide, généralement facilitée par le cuivre, afin de produire le produit 1,4-triazole 1,2,3-disubstitué plus stable. Dans l'étape finale ou élimination réductrice, le catalyseur au cuivre est régénéré via un processus d'élimination réductrice, libérant le produit triazole et complétant le cycle catalytique (**Figure 1.10**).³² Cette méthode offre une solution polyvalente et performante pour la fabrication de différents composés contenant des triazoles. En outre, on a étendu la réaction CuAAC à différents substrats et conditions, ce qui lui permet d'être utilisée dans différents domaines au-delà de la synthèse organique traditionnelle, comme la bioconjugaison et la science des matériaux.³²

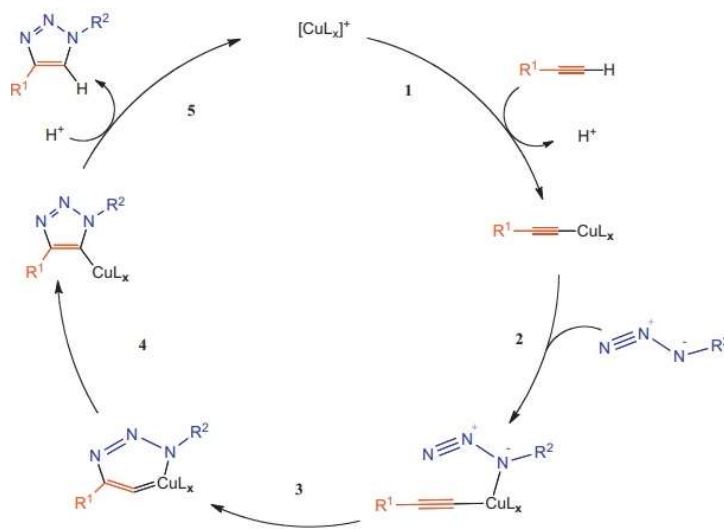


Figure 1.10. Mécanisme du clic à base de cuivre pour CuAAC sur les calculs DFT. (L = H₂O in DFT calculations).

Cette méthode permet de concevoir une solution versatile et performante pour la fabrication de divers composés contenant des triazoles. De surcroît, la réaction CuAAC s'est étendue à divers substrats et conditions, ouvrant ainsi la voie à son utilisation potentielle dans divers domaines au-delà de la synthèse organique, notamment dans les domaines des macromolécules tels que les polymères et les dendrimères, ainsi que dans des applications comme la bioconjugaison et la science des matériaux.

1.3.5 Dendrimères asymétriques (Janus)

Au cours des trois dernières décennies, les dendrimères ont suscité l'intérêt des scientifiques en raison de leur caractère multifonctionnel largement répandu.³⁸ En plus de leurs avantages, les dendrimères présentent des inconvénients, notamment des architectures homogènes, une mauvaise charge de médicament, des problèmes toxicologiques avec les dendrimères cationiques.³⁹ Park et al. ont ajouté différents groupes à la surface, tels que des groupes hydroxyle, acétyle ou carboxyle chargés négativement, pour améliorer la fonctionnalité et réduire la toxicité.⁴⁰ Un seul type de groupe terminal est présent dans la majorité des dendrimères en raison de sa facilité de synthèse. Pour intégrer de nombreuses fonctionnalités dans une seule molécule, il est très souhaitable d'avoir deux types ou plus de groupes terminaux.⁴¹ De manière générale, une structure dendritique se compose de deux moitiés, chacune possédant une variété de groupes terminaux et de tailles.⁴² Le résultat est l'avènement de la classe des dendrimères Janus. Les dendrimères Janus sont nommés en référence à l'ancien Dieu des débuts et des transitions, généralement représenté avec une tête à double face, avec des directions opposées (**Figure 1.11**).⁴²



Figure 1.11. Janus, Dieu aux deux visages.

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Janus_%28mythologie%29

De Gennes, lauréat du prix Nobel 1992, a créé des particules Janus, constituées de deux parties distinctes, chacune ayant des structures et des caractéristiques uniques, sur une particule.⁴³ Les co-dendrimères à bloc, les dendrimères « blocs de surface », les dendrimères diblocs, les co-dendrimères diblocs et les dendrimères asymétriques ou bow-tie sont d'autres noms pour les dendrimères Janus.⁴² En conclusion, les dendrimères Janus possédant des groupes périphériques multifonctionnels et des architectures de branches potentiellement distinctes au sein d'une seule molécule sont considérablement plus avantageux pour diverses applications (**Figure 1.12**).⁴⁴

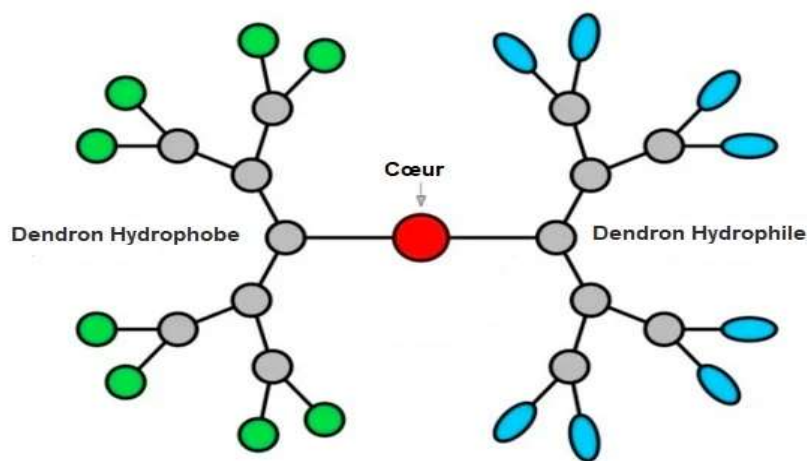


Figure 1.12. Représentation schématique d'un dendrimère Janus.

1.3.6 Méthodes de synthèse des dendrimères Janus

Bien que les processus de synthèse des dendrimères soient en grande partie les mêmes que ceux de synthèse des dendrimères ordinaires,⁴⁴ Il existe certaines variations qui permettent l'émergence de deux ou plusieurs propriétés distinctes sur une molécule de dendrimère. Pour générer synthétiquement des dendrimères Janus, il existe trois méthodes principales : (i) croissance double exponentielle hétérogène, (ii) couplage chimio-sélectif et (iii) approche modulaire mixte.⁴⁴

Selon la méthode double croissance exponentielle hétérogène, un premier dendron avec un noyau multifonctionnel réagit, puis un deuxième dendron se greffe sur la ou les fonctions résiduelles du noyau (**Figure 1.13**).⁴⁵ Cette méthode présente les avantages de conditions de réaction simples et d'une réduction significative des défauts structuraux. Les principaux inconvénients de l'approche de croissance hétérogène à double exponentielle sont une faible pureté et la présence de dendrimères

conventionnels. Le développement de générations supérieures est interdit en raison de l'obstruction spatiale de la réaction entre les dendrons et le noyau.⁴⁴

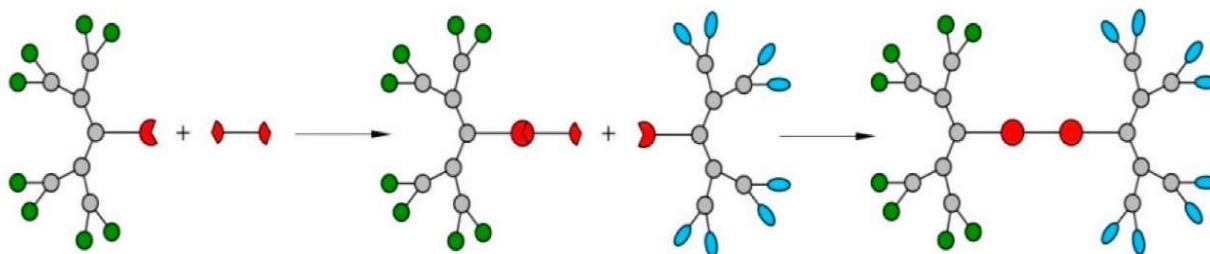


Figure 1.13. Représentation schématique d'une double croissance exponentielle hétérogène.

Selon la méthode couplage chimio-sélectif, deux dendrons pré-synthétisés aux rôles complémentaires sont attachés l'un à l'autre à la jonction. La première approche synthétique proposée pour la synthèse des dendrimères Janus est la technique divergente.⁴⁵

Selon ce procédé, le premier dendron est créé à partir d'un noyau multifonctionnel, et le deuxième dendron est greffé à partir du noyau activé du premier dendron.⁴⁶ De plus, un double agent de liaison peut être utilisé dans cette procédure pour activer les dendrons et leur permettre de se greffer ensemble (**Figure 1.14**).⁴⁷ Les dendrimères de poids moléculaire élevé, la modification et l'altération des groupes de surface et un taux de polymérisation élevé sont quelques-uns des avantages de cette méthode. Les inconvénients de cette méthode incluent l'inclusion de dendrimères conventionnels, une faible pureté et des réactions secondaires qui entraînent des défauts structurels.

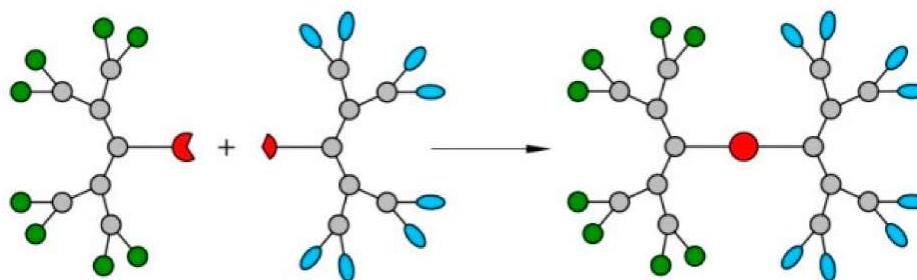


Figure 1.14. Représentation schématique d'un couplage chimio sélectif.

Dans l'approche modulaire mixte, la méthode divergente consiste à faire de nouvelles branches à partir du point focal d'un dendron. Les dendrimères de basse génération par exemple, G0 ou bien

G1, sont produits via une croissance double exponentielle hétérogène et un couplage chimio-sélectif, tandis que les dendrimères purs de génération supérieure (G4-G7) sont plus difficiles à créer.⁴⁴ Étant donné que chaque étape de l'approche modulaire mixte impliquerait la purification de minuscules monomères, on pense qu'elle est plus flexible et capable de produire des dendrimères de génération supérieure avec un rendement et une purification suffisante (**Figure 1.15**).⁴⁴ Le principal défi de cette méthode est l'existence de dendrimères traditionnels.⁴⁴

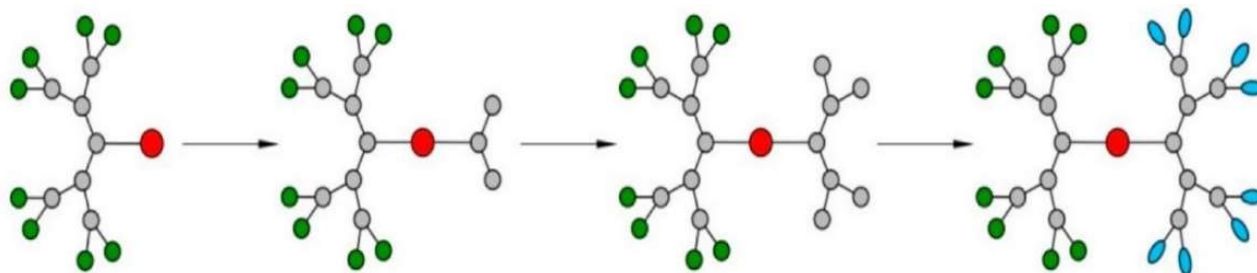


Figure 1.15. Représentation schématique d'une approche modulaire mixte.

La chimie « clic » est devenue une méthode très appréciée pour créer différents dendrimères grâce aux trois méthodes de synthèse mentionnées précédemment, en raison de son rendement élevé, de son efficacité élevée, de sa grande économie d'atomes, de son temps de réaction rapide et de ses conditions de réaction douces.³¹

1.3.7 Dendrimères développés par réaction du « clic »

Idéalement, la synthèse des dendrimères devrait être rapide, efficace et reposée uniquement sur des techniques de purification simples. Cependant, ces caractéristiques font souvent défaut dans les procédures traditionnelles, qu'elles soient divergentes ou convergentes. Plusieurs méthodes ont été développées pour remédier à cette lacune, notamment l'approche du monomère ramifié AB₄ et la stratégie de couplage orthogonal, visant à accélérer la synthèse des dendrimères.⁴⁸ Une méthode très efficace basée sur la fusion de deux réactions orthogonales de « clic » a été introduite pour dissiper la croyance de longue date selon laquelle la synthèse des dendrimères prend du temps, est coûteuse et laborieuse.⁴⁸ En utilisant des approches divergentes, convergentes ou combinées divergentes/convergentes, la chimie du « clic » a été appliquée avec succès dans la synthèse des dendrimères. Des progrès significatifs ont également été réalisés dans la chimie « clic » pour

fournir une synthèse de dendrimères rationalisée et accélérée tout en conservant une variété de complexité structurale.³³ Toutes les étapes de la séquence synthétique ont été utilisées pour générer le dendrimère car ni les groupes fonctionnels azoture ni alcyne n'ont besoin d'être protégés lors de réactions ultérieures car ils peuvent se produire en présence de nucléophiles et d'électrophiles non protégés.⁴⁹ Le grand nombre de groupes fonctionnels que présentent les dendrimères à leur périmètre influence grandement leur solubilité et leurs caractéristiques biologiques.⁴⁹

1.4 Auto-assemblage de dendrimères amphiphiles Janus

L'auto-assemblage est une méthode utilisée pour créer des nanomatériaux mous. Les amphiphiles, qui sont des substances contenant à la fois des composants hydrophiles (qui aiment l'eau) et hydrophobes (qui aiment la graisse), sont impliqués dans le processus d'auto-assemblage (**Figure 1.16**).⁵⁰

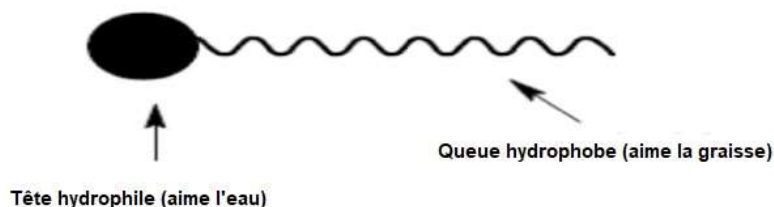


Figure 1.16. Structure générale d'une molécule tensioactive.

En raison de son amphiphilicité, ou activité de surface, la chaîne lipophile apolaire migrera au-dessus de l'interface (soit dans l'air, soit dans un liquide non polaire), permettant au groupe de tête polaire des amphiphiles d'interagir avec l'eau.⁵⁰ Parce que ces composés amphiphiles peuvent abaisser la tension interfaciale, ils sont fréquemment appelés tensioactifs ou agents tensioactifs. Les caractéristiques du groupe qui constitue la tête polaire sont ce qui distingue les tensioactifs en groupes tels que les tensioactifs cationiques, anioniques et neutres.⁵⁰ Les propriétés du groupe de tête polaire sont responsables de la différenciation des tensioactifs en catégories telles que les tensioactifs neutres, cationiques et anioniques.⁵¹ La température, le pH, les contre-ions et la force ionique affectent tous les caractéristiques des tensioactifs.⁵¹ La liaison hydrogène, les effets hydrophobes, le contact électrostatique et les faibles forces de Van der Waals sont les principales forces impliquées dans l'auto-assemblage des amphiphiles.⁵⁰ L'hydratation des groupes de tête hydrophiles et l'insertion de la ou des queues hydrophobes dans le solvant assurent la stabilité en

solution des amphiphiles au sein des agrégats.⁵⁰ Un gain enthalpique de solvation dû à la création de liaisons hydrogène est la principale cause de stabilité en solution ; le second, connu sous le nom d'effet hydrophobe, est un gain d'entropie de l'eau en vrac.⁵⁰ La présence d'un matériau hydrophobe détruit les liaisons H dans l'eau, ce qui provoque la réorganisation des molécules d'eau autour des molécules non polaires. Des trous plus grands pouvant accueillir un assemblage de molécules non polaires (solutés) se forment à la suite de la dissolution de différentes molécules non polaires dans l'eau, ce qui brise liaisons H dans la solution.⁵² La rupture de la liaison H de l'eau provoquée par l'introduction d'une substance hydrophobe favorise un réarrangement des molécules d'eau autour des molécules non polaires. La rupture de la liaison H dans l'eau provoquée par la dissolution de diverses molécules non polaires favorise la formation de trous plus grands pouvant contenir un assemblage de molécules non polaires (soluté).⁵² En raison de la distorsion des structures des molécules d'eau par les molécules hydrophobes, de nouvelles liaisons hydrogène se forment, encerclant les molécules hydrophobes dans une cage semblable à de la glace. Pour réduire la perturbation de la structure de l'eau, des structures agrégées entropiquement plus favorables sont créées au cours de ce processus, ce qui équivaut à une attraction mutuelle efficace entre les molécules non polaires de l'eau.⁵²

Les composés connus sous le nom de dendrimères Janus sont constitués de composants de construction non polaires (hydrophobes) et polaires (hydrophiles).⁵⁴ La capacité des dendrimères Janus à s'auto-assembler en structures moléculaires complexes dans l'eau est en grande partie due à cette propriété.⁵⁴ Schenning et coll. ont créé une nouvelle classe de tensioactifs en 1998 en synthétisant des amphiphiles dendritiques à base de poly(propylène imine) PPI à chaînes hydrophobes étendues.⁵⁵ Selon les tests de Langmuir, ces molécules s'autorégulent comme une seule couche à l'interface air-eau. Les chaînes alkyles étaient entraînées dans l'air pour former une couche hydrophobe, tandis que la partie dendrimère était en contact avec les molécules d'eau. Les résultats ont démontré que la protonation du dendrimère PPI provoquait le développement de minuscules grains sphériques lorsque les dendrimères amphiphiles étaient dissous dans des environnements acides.⁵⁶ L'arrangement moléculaire spontané de molécules désorganisées en structures ordonnées résultant d'interactions locales particulières entre les éléments constitutifs est connu sous le nom d'auto-assemblage.⁵⁷ La majorité des nanostructures biologiques, y compris les membranes cellulaires formées par l'assemblage de bicouches phospholipidiques, les structures hélicoïdales d'ADN, le repliement de chaînes polypeptidiques, etc. sont formées par auto-

assemblage. On pense également que l'auto-assemblage est responsable de l'interaction d'un ligand avec son récepteur.⁵⁸ Comprendre comment les polymères et les dendrimères se comportent avec d'autres molécules, y compris comment ils interagissent avec des solvants et d'autres espèces et se comportent à l'état global et en solution, est un élément crucial de la chimie des matériaux.

1.4.1 Interactions majeures dans l'auto-assemblage

Comprendre les interactions hydrophobes est crucial pour comprendre le processus d'auto-assemblage. Les fractions hydrophobes étant difficilement dispersables, ces interactions ont lieu dans l'eau. L'énergie libre, l'entropie, l'enthalpie et la capacité thermique peuvent toutes être modifiées en raison de facteurs thermodynamiques, qui aident à expliquer comment une fraction hydrophobe interagit avec l'eau.⁵⁹

$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, le principe thermodynamique, peut être utilisé pour étudier ces changements. Lorsqu'un matériau hydrophobe entre en contact avec de l'eau, la structure environnante de l'eau change en fonction des dimensions du matériau. Le réseau qui se produit autour du matériau hydrophobe est appelé formation d'iceberg ou amas d'icebergs.⁶⁰ En raison des interactions de Van der Waals, il a été démontré que les substances hydrophobes présentent des interactions remarquablement plus fortes dans la phase aqueuse par rapport aux interactions à l'état gazeux. Étant donné que les fractions hydrophobes sont peu dispersables dans l'eau, elles ont par conséquent tendance à s'agréger et éventuellement à s'auto-assembler pour produire des bicouches et des micelles lipidiques.⁵⁹ L'auto-assemblage des dendrimères est actuellement un sujet en pleine expansion en raison de l'abondance des recherches.⁶¹ Le type de liaison le plus souhaitable pour réguler les orientations intra- ou intermoléculaires lors de l'auto-assemblage est la liaison hydrogène. Cela aide également à comprendre la gamme d'activités qui se produisent dans les systèmes biologiques.⁶⁰ La liaison H a une force qui varie entre 10 et 50 kJmol⁻¹, ce qui suggère qu'elle peut donner suffisamment de stabilité aux clusters auto-assemblés. Fondamentalement, l'attraction dipôle-dipôle entre un atome électronégatif avec une paire d'électrons non liants à proximité et un atome H attaché à un atome électronégatif provoque une liaison H.^{59, 60} Généralement, cela se produit entre H et O, F et N. La force de la liaison H est également affectée par le milieu environnant, c'est-à-dire le solvant. Une caractéristique supplémentaire du collage en H est qu'il confère stabilité ainsi que directionnalité à l'auto-assemblage. Cette propriété permet

aux structures auto-assemblées d'obtenir diverses morphologies utiles pour diverses applications biomédicales.⁵⁹ Le processus d'auto-assemblage implique de trouver un équilibre entre la force d'opposition répulsive, la force directionnelle et la force motrice attractive.⁶¹ Plus précisément, un équilibre délicat entre les forces attractives et répulsives déclenche le processus aléatoire de formation d'agrégats d'auto-assemblage, présentant des structures non hiérarchiques.⁵⁹ La majorité des systèmes colloïdaux et micellaires sont compatibles avec des structures d'auto-assemblage non hiérarchiques. Lorsqu'une force dirigée s'ajoute aux autres forces, les processus impliqués dans l'auto-assemblage deviennent dirigés. De plus, dans ces situations, les agrégats auto-assemblés présentent généralement des structures hiérarchiques impliquant des systèmes biologiques et biomimétiques (**Figure 1.17**).⁵⁹

Lorsque les molécules de tensioactif forment des micelles, les forces d'attraction et de répulsion les rapprochent jusqu'à ce qu'elles soient suffisamment proches pour former une structure ordonnée.⁵³ Les forces de répulsion ionique et/ou de solvation fonctionnent comme des forces opposées, tandis que l'attraction hydrophobe est la force motrice derrière la formation du système micellaire. En raison de cette configuration, les forces attractives et répulsives s'équilibrent en un point précis, provoquant la formation de micelles.⁵³

Les vésicules sont des structures lamellaires en forme de sphères à noyau creux aqueux.⁵³ La création de vésicules peut être comprise comme un processus d'auto-assemblage en deux étapes, au cours duquel les amphiphiles forment d'abord une bicouche, qui se ferme pour former une vésicule. De nombreux composés organiques amphiphiles présentent une formation de vésicules ; ces composés vont du synthétique au naturel.⁵⁹ Les polymérosomes, les liposomes et les peptosomes sont respectivement des phospholipides naturels, des polymères amphiphiles et des polypeptides qui peuvent former des vésicules.⁵³ Des vésicules, qui possèdent un intérieur hydrophile et une membrane hydrophobe, peuvent être utilisées pour piéger simultanément des médicaments hydrophiles et hydrophobes. Il a été démontré que de nombreux composés médicaux sont transportés par des vésicules liposomales, et certaines de ces molécules sont actuellement utilisées dans des applications cliniques. Des recherches récentes mettent en évidence la nécessité d'un meilleur contrôle des paramètres des vésicules pour les applications d'administration thérapeutique et se concentrent sur la modification de la taille, de la forme, des

caractéristiques physiques et de la biodistribution des vésicules pour les applications d'administration de médicaments (**Figure 1.17**).⁶²

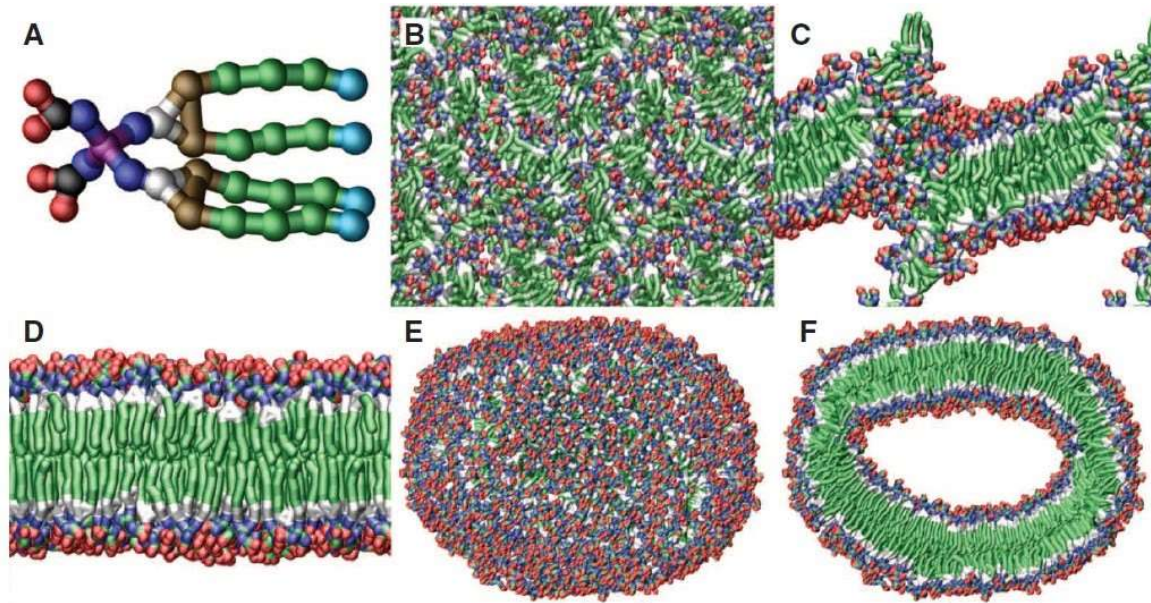


Figure 1.17. Représentation schématique des dendrimères : (A) le modèle moléculaire du dendrimer Janus, (B) les potentiels d'interaction obtenus en s'adaptant à une simulation de tous les atomes de la bicouche du dendrimer, (C) un moment dans le temps de la synthèse en cours de la bicouche du dendrimer, (D) une image de la bicouche après sa formation complète, (E) formation spontanée de vésicules et (F) vue complète du dendrimerosome. Copyright de (Percec, et al. Science, 2010, 328, 1009-1014.)

1.4.2 Applications de l'auto-assemblage : livraison de médicament

Les nanomatériaux auto-assemblés ont trouvé des applications remarquables dans les domaines des sciences de la santé, des technologies de l'information et des sciences de l'environnement, allant de la recherche fondamentale à la recherche appliquée.⁶²

Les nanostructures présentent une réactivité chimique et une résistance accrue car elles ont un rapport surface/volume plus élevé que leurs formes traditionnelles. Les caractéristiques qui émergent à l'échelle nanométrique pourraient avoir des effets plus significatifs dans les applications biomédicales. Il pourrait être possible de créer de nouveaux dispositifs et technologies souhaitables en modifiant de manière appropriée les caractéristiques et le comportement des nanostructures.⁶³ Les technologies d'auto-assemblage moléculaire facilitent la production plus facile et plus rentable de nouveaux nanomatériaux. Le principal avantage de ce schéma pour la création de structures à l'échelle nanométrique est sa capacité à contrôler structurellement les nanostructures finales auto-assemblées. Cela peut être réalisé en ajustant la chimie, la composition et la température du monomère, en modifiant l'environnement (solvants, température, pH et molécules de co-assemblage) et en ajustant la vitesse à laquelle le processus d'auto-assemblage se produit.⁶³ L'auto-assemblage un domaine important pour résoudre les problèmes liés à la médecine et aux soins de santé est la prestation thérapeutique. En utilisant les transporteurs de médicaments appropriés, certains problèmes liés à l'utilisation de médicaments traditionnelle peuvent être réduits. Ces problèmes incluent la courte demi-vie, l'insolubilité dans les environnements aqueux, les anomalies de biodistribution et la pharmacocinétique des médicaments délivrés.⁶⁴ Puisqu'elle traite de l'identification, de la gestion et de la prévention des maladies ainsi que des interventions médicales moléculaires spécialisées, la nanomédecine constitue un domaine important au sein de la nanotechnologie.⁶⁵

Le développement de dispositifs d'administration de médicaments spécifiques à un site constitue l'un des domaines les plus importants de la nanomédecine. L'administration ciblée, dans laquelle des porteurs se conjuguent et/ou se combinent avec des médicaments pour les transporter exclusivement vers des cellules présélectionnées et/ou cibles d'une certaine manière, est l'idée qui sous-tend la construction de systèmes d'administration de médicaments spécifiques au site.⁶⁵ Lorsqu'elles sont utilisées comme véhicules d'administration de médicaments, les nanoparticules présentent les avantages comme, (i) Pour cibler des médicaments, les caractéristiques de surface et

la taille des nanoparticules peuvent être modifiées, (ii) En raison de leur rapport surface/masse élevé, les nanoparticules sont capables de lier, d'absorber et de transporter de grandes quantités de molécules médicamenteuses, (iii) Les nanoparticules servent à réduire la toxicité et les effets indésirables des médicaments en contrôlant de manière pratique la libération du médicament au site prévu et tout au long des processus d'internalisation et d'absorption, (iv) Il est possible de contrôler à la fois le taux de libération du médicament et le taux de dégradation du support en choisissant les bons constituants de la matrice, (v) On peut cibler des zones particulières en se

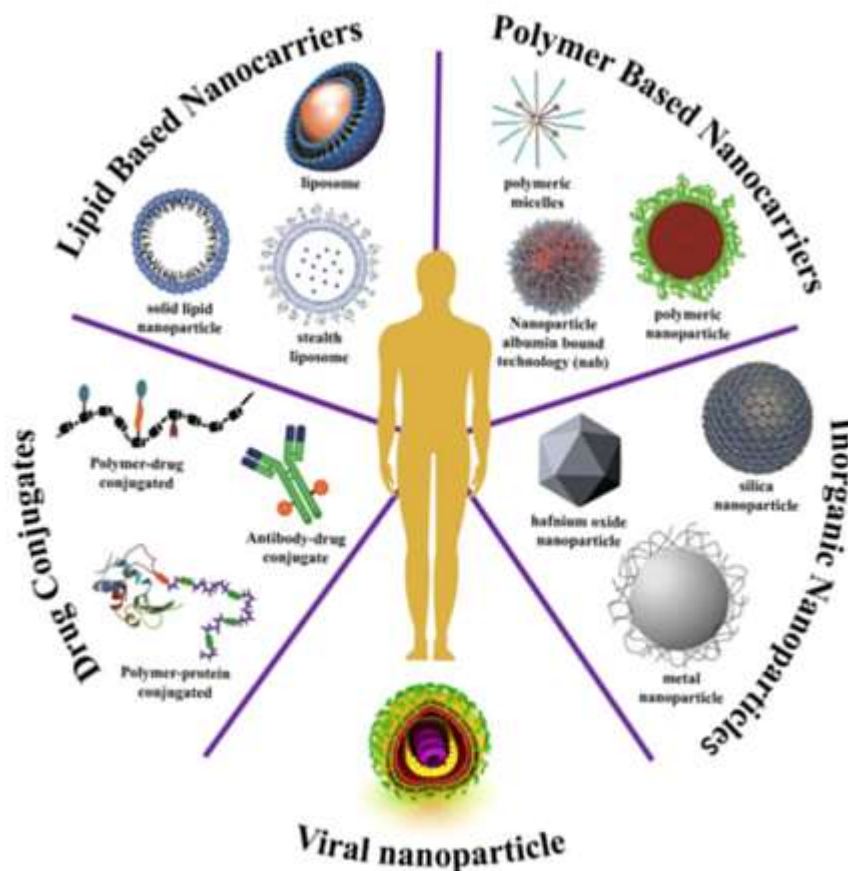


Figure 1.18- Illustration schématique des plateformes nanothérapeutiques établies.

Droit d'auteur de (Journal Cellular Physiology, 2019, 235, 1962-1972)

1.4.3 Émission induite par l'agrégation (AIE):

L'AIE est un phénomène luminescent qui se produit lorsque des molécules se rassemblent ou s'agrègent dans certaines conditions, telles que la solubilité, la concentration ou l'environnement chimique. Contrairement à la fluorescence traditionnelle, où l'émission de lumière est provoquée par l'excitation de molécules individuelles, l'AIE se produit lorsque les molécules sont rassemblées et l'émission de lumière est amplifiée. Émission induite par l'agrégation a suscité une fascination dans le domaine de la science des matériaux et de la photonique. À la différence des fluorophores classiques qui s'éteignent lors de l'agrégation, les luminogènes AIE ont une émission améliorée à l'état agrégé, ce qui révolutionne les principes de conception pour différentes applications, telles que la bioimagerie et la détection, l'optoélectronique et bien d'autres encore.⁶⁶ L'origine de l'AIE remonte au début des années 2000, lorsque Tang et ses collaborateurs ont par hasard fait la découverte du comportement inattendu de certains luminogènes. Ils ont constaté que bien que ces molécules ne produisent pas d'émissions dans les solutions diluées, leur intensité d'émission augmentait considérablement lors de l'agrégation. Ce comportement spécifique a remis en cause les croyances traditionnelles sur la fluorescence des molécules organiques et a ouvert de nouvelles perspectives de recherche.⁶⁶

La caractéristique clé de l'AIE est son comportement non linéaire en ce qui concerne la concentration du matériau émetteur.⁶⁶ La fluorescence a été largement utilisée comme méthode très sensible et non invasive pour visualiser le processus d'auto-assemblage supramoléculaire. La fluorescence et l'auto-assemblage supramoléculaire peuvent offrir de nouvelles perspectives sur la compréhension des mécanismes de la chimie supramoléculaire.⁶⁷ On peut l'utiliser de manière extrêmement bénéfique pour concevoir des matériaux luminescents intelligents en combinant les propriétés améliorées d'émission de fluorescence avec la création de structures hautement organisées qui permettent aux luminogènes actifs AIE ou bien luminogènes à émission induite par agrégation (AIEgens) de se regrouper. Les luminogènes AIE, en raison de leur capacité à accepter l'agrégation plutôt que de l'éviter, sont intrinsèquement adaptés aux applications dans les systèmes biologiques, où les AIEgens sont agrégés.¹ Nous nous demandons si les AIEgens, avec leurs avantages inhérents, pourraient se mélanger aux amphiphiles dendritiques pour créer un nouveau type d'amphiphile dendritique possédant des caractéristiques AIE. Dans cette perspective, de nouvelles substances appelées AIEgens ont été (re)découvertes et élaborées. Le tétraphényléthène (TPE) est un AIEgen de première génération qui a intégré la famille des siloles en 2006. Les dérivés

du TPE, comme TPE di(ortho-méthyl)-substitué (DMTPE) et TPE tétra(ortho-méthyl)-substitué (TMTPE), un AIEgen typique couramment étudié, offrent une option différente en raison de leur synthèse bon marché, de leur forte intensité d'émission et de leur fonctionnalisation simple.⁶⁸ La création de nouvelles classes de dendrimères Janus amphiphiles AJDs dotés de propriétés d'émission induites par l'agrégation est l'objectif de ce mémoire. Afin de créer des nanomatériaux ayant des utilisations possibles en nanomédecine, le comportement préliminaire d'auto-assemblage de cette classe de macromolécules sera étudiée.

CHAPITRE 2

SYNTHÈSE ET AUTO-ASSEMBLAGE DE DENDRIMÈRES JANUS AMPHIPHILES AVEC PROPRIÉTÉ D'ÉMISSION INDUITE PAR L'AGRÉGATION POTENTIELLEMENT DÉGRADABLE DANS DES CONDITIONS ACIDES

Résumé :

Ce chapitre décrit comment des dendrimères Janus amphiphiles dotés de caractéristiques d'AIE ont été créés en attachant des fragments de Tétraphényléthylène (TPE), un produit chimique connu pour effectuer efficacement l'AIE, au squelette dendritique. Nous utilisons des dérivés de TPE pour créer des dendrimères Janus amphiphiles dotés de propriétés d'AIE d'une manière claire et facile à réaliser. Ces amphiphiles dendritiques peuvent s'auto-assembler en structures bien définies. Nous parlerons du comportement de ces dendrimères Janus (JD) lorsqu'ils s'auto-assemblent sous des formes différentes. En raison de la nature amphiphile de nos dendrimères Janus et de leurs caractéristiques AIE, il serait possible d'étudier l'application potentielle en nanomédecine sous la forme d'un système théranostique en utilisant leurs qualités diagnostiques inhérentes.

Introduction :

De nombreuses substances médicamenteuses rencontrent des limitations, telles qu'une durée d'action courte et une faible capacité à se dissoudre dans l'eau. Ainsi, le développement d'un système de distribution efficace pour l'administration des médicaments est impératif. Bien que les approches conventionnelles puissent partiellement atténuer ces obstacles, leur efficacité reste limitée pour un grand nombre de médicaments.⁷² La technologie des nanoparticules révolutionne la manière dont les médicaments sont administrés, offrant une plate-forme innovante pour modifier les propriétés clés des molécules thérapeutiques. Grâce à cette approche, il est possible d'améliorer la solubilité, la durée de vie en circulation, la compatibilité biologique et les profils de libération des médicaments. De nombreux produits pharmaceutiques exploitant cette technologie sont déjà disponibles sur le marché, tandis que d'autres font l'objet d'investigations précliniques et cliniques prometteuses.⁷² Une plate-forme d'administration de médicaments unique et extrêmement efficace

a été rendue possible grâce à la découverte par Vogtle en 1978 de polymères architecturaux moléculaires hautement ramifiés et bien définis, ou dendrimères.²⁸

Des molécules de diagnostic, des vecteurs de thérapie génique et des systèmes de délivrance de médicaments ont été expérimentés avec des macromolécules de nature aussi bien naturelle que synthétique. Parmi les innovations prometteuses dans le domaine des supports de médicaments se trouvent les dendrimères amphiphiles de type Janus. Leur particularité réside dans leur asymétrie, qui leur permet, contrairement aux dendrimères classiques, de présenter une diversité chimique et/ou physique au sein d'une même entité moléculaire. Les dendrimères amphiphiles de type Janus sont des éléments fondamentaux pour la formation de structures auto-assemblées telles que les vésicules, grâce à leur nature amphiphile. Leur flexibilité synthétique permet aisément de régler le ratio hydrophile-hydrophobe afin d'obtenir la forme adaptée à chaque application.^{44,74} Les blocs dendritiques non polaires (hydrophobes) et polaires (hydrophiles) qui constituent la symétrie brisée sont à l'origine de l'auto-assemblage spontané des dendrimères Janus dans l'eau pour former des structures complexes qui sont actuellement impossibles pour les dendrimères conventionnels. Ceux-ci sont constitués de rubans hélicoïdaux, de cubosomes, de vésicules tubulaires et de vésicules bilayées, également appelées dendrimersomes.⁷⁵ Selon Yang et al. un JD basé sur un poly (benzyléther) et un polyéther a produit des vésicules dans un solvant organique.⁴¹ La plupart des efforts de recherche sur les JDs ont été menés sur la synthèse de vésicules à partir de JD amphiphiles dans des liquides aqueux, la raison étant que les vésicules ont une utilisation et une efficacité limitées dans les solvants organiques. Percec et ses associés ont réalisé des progrès significatifs à cet égard. Ils ont observé le comportement d'auto-assemblage de 108 JD amphiphiles en vrac et en solution aqueuse, et a documenté leur synthèse dans un ouvrage important.⁵²

Un nouveau domaine de la médecine appelé « théranostique » combine traitement et diagnostic en une seule procédure. Cela permet de traiter les maladies de manière plus précise et individualisée.^{69,}

⁷⁰ Le théranostique personnalise les thérapies en combinant des méthodes de diagnostic de pointe avec des approches thérapeutiques ciblées. À l'heure actuelle, plusieurs techniques d'imagerie médicale sont employées pour détecter le cancer, notamment la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie (TDM) et l'échographie. Cependant, ces méthodes peuvent présenter des limitations, telles que la résolution limitée, les risques potentiels de radiation et le coût élevé de l'équipement.⁷⁷ L'imagerie par fluorescence est une méthode alternative viable aux méthodes mentionnées ci-dessus, qui est

également moins chère et plus polyvalente. Dans le contexte de macromolécules dendritiques fluorescentes qui pourraient être utilisées comme agents d'imagerie potentiels, généralement on distingue deux types de dendrimères fluorescents : ceux qui sont totalement conjugués et ceux qui ne le sont pas, mais qui sont fonctionnalisés avec des chromophores. Un avantage des dendrimères de la première catégorie réside dans leur capacité à établir une structure précise qui facilite la compréhension des relations entre la structure et les propriétés. La mauvaise organisation des molécules et la diminution de leurs caractéristiques lumineuses sont souvent le résultat de géométries planes ou non sphériques dans ces systèmes. Quant à la deuxième catégorie de dendrimères, elle se compose de branches flexibles et d'unités photo- et/ou électroactives situées dans différentes parties structurales, où ces unités peuvent être liées de façon covalente ou non covalente.^{77, 78} En raison de leur facilité de synthèse, de leur intensité d'émission élevée et de leur fonctionnalisation simple, les dérivés du TPE, l'un des AIEgènes courants qui ont fait l'objet de recherches approfondies, offrent une possibilité alternative. Les progrès récents dans le domaine des nanomatériaux ont permis l'émergence d'applications novatrices en médecine et technologique. Les nanoparticules polymères dégradables, notamment, suscitent de plus en plus d'intérêt en raison de leur aptitude à réguler la libération de médicaments en réponse à des stimuli externes. Grâce à cette capacité, il est possible de cibler précisément les thérapies et de diminuer les effets secondaires liés à la diffusion incontrôlée des médicaments dans le corps. Les propriétés physico-chimiques des nanoparticules polymères dégradables peuvent être modulées pour répondre à différents types de stimuli. Par exemple, des variations de pH dans l'environnement peuvent déclencher la dégradation des polymères et la libération des médicaments qu'ils contiennent. Cette sensibilité au pH trouve des applications prometteuses dans le ciblage de tumeurs, qui présentent souvent un microenvironnement acide distinct de celui des tissus sains. L'ajustement du niveau d'acidité, également connu sous le terme de pH, représente un facteur crucial et fascinant dans la création de nanomatériaux réactifs et écologiquement compatibles. À un pH physiologique situé entre 7,2 et 7,4, les dendrimères étaient quasiment étanches, ce qui entraînait une libération négligeable de médicament. Néanmoins, en milieu acide, avec un pH compris entre 5,2 et 5,4, les dendrimères libéraient le médicament en raison de la rupture des liaisons esters aromatiques-aliphatiques.⁷⁹ L'interaction des dendrimères avec les endosomes et les lysosomes est cruciale pour leur efficacité en tant que vecteurs de médicaments. Lorsque ces nanoporteurs pénètrent dans les cellules par endocytose, ils sont acheminés vers les endosomes où le pH commence à diminuer,

atteignant des valeurs autour de 5,5-6,0. Ensuite, les dendrimères sont transportés vers les lysosomes, où le pH est encore plus acide, se situant entre 4,5 et 5,0. Cette variation de pH déclenche la dégradation des dendrimères et la libération contrôlée de leur contenu, offrant ainsi une méthode précise et efficace pour délivrer des médicaments directement aux cellules malignes tout en réduisant les effets secondaires sur les cellules saines.⁸¹ Dans le groupe de recherche du professeur Nazemi et al. déjà ont explorés une méthode novatrice pour la synthèse de dendrimères fluorescents de tailles ajustables, exploitant le phénomène d'émission induite par agrégation. Les dendrimères sont structurés en dendrimèresomes, des vésicules bicouche lipidique, offrant ainsi une plate-forme versatile pour des applications en nanomédecine et en bioimagerie. La taille des dendrimèresomes varie de manière contrôlable de 60 à 200 nanomètres, et une d'absorption UV-visible similaires avec leur absorption maximale à 318 nm, offrant une gamme étendue pour des applications spécifiques, tandis que leurs propriétés fluorescentes sont ajustables en fonction de leur taille et de leur composition. Cette approche offre un contrôle précis sur la taille et les propriétés optiques des dendrimèresomes, en ouvrant de nouvelles perspectives dans le domaine de la nanotechnologie et de la biologie cellulaire. Les dendrimèresomes de taille plus petite présentent une meilleure pénétration cellulaire, tandis que les plus grands offrent une capacité de chargement de médicaments accrue. De plus, la fluorescence ajustable des dendrimèresomes en fonction de leur taille les rend particulièrement attrayants pour des applications de suivi et d'imagerie en temps réel dans des environnements biologiques complexes.²

Ici, nous présentons une nouvelle approche en remplacement des techniques actuelles. Elle consiste à synthétiser trois générations de dendrimères Janus amphiphiles conjugués au TPE, qui sont améliorés en termes de degré de conjugaison. Cela permet leur excitation avec un laser de 405 nm utilisé en microscopie confocale pour l'imagerie cellulaire. Avec un point focal d'éther vinylique, ces dendrimères doivent se décomposer dans un environnement acide en raison de leur sensibilité à cet environnement, ce qui en fait une nouvelle génération de matériaux theranostiques. Les caractéristiques de l'AIE permis à ces dendrimères amphiphiles Janus d'augmenter leur intensité de fluorescence à chaque génération. Le potentiel de ce matériau est considérable dans le domaine de la nanomédecine.

2.1 Résultats et discussion

2.1.1 Synthèse de dendrons hydrophobes à base d'aryl éther

Les éléments fondamentaux de la fabrication des dendrimères amphiphiles Janus sont les dendrons à base d'éther aryle dans notre rapport. (**Schéma 1**). Étant donné que ces dendrons ont déjà été synthétisés et détaillés dans la littérature antérieure, la caractérisation des composés sera effectuée uniquement par résonance magnétique nucléaire du proton ^1H -RMN.⁴⁷ La première étape consiste à réduire le méthyl-3,5-dihydroxybenzoate est réduit en son produit, l'alcool benzylique (**1**), à l'aide d'hydroxyde de lithium et d'aluminium. L'analyse par ^1H -RMN montre que les principaux pics méthoxy à 3,76 ppm disparaissent après la réduction, tandis qu'un pic singulet apparaît à 4,40 ppm, correspondant au groupe hydroxy benzyle. Cette observation est cohérente avec la présence du groupe méthylène adjacent au groupe hydroxy benzyle (**Annexe A, Figure A1**). La première génération du dendron hydrophobe a été synthétisée en réagissant le bromure de propargyle avec les groupes hydroxy phénoliques de (**1**) dans des conditions basiques. Après la fabrication de ce dendron (**2**) et la substitution des groupes hydroxy par des alcynes, des signaux caractéristiques ont été détectés en ^1H -RMN, notamment un double pic à 4,68 ppm correspondant aux groupes voisins des alcynes, ainsi qu'un triple pic à 2,52 ppm attribuable au proton terminal de l'alcynes (**Annexe A, Figure A2**). En utilisant du tétrabromure de carbone avec de la triphénylphosphine, une réaction de bromation a été effectuée sur le dendron hydroxyle benzylique (**2**) pour produire le dendron benzylique bromé (**3**). L'analyse par spectroscopie RMN du proton montre une confirmation de la présence du bromure au point focal, indiquée par la disparition du pic à 4,66 ppm attribué au groupe hydroxyle benzyle et l'apparition d'un pic à 4,42 ppm correspondant au point focal du bromure de benzyle (**Annexe A, Figure A3**). La fabrication du dendron de deuxième génération (**4**) a été réalisée en faisant réagir les composés synthétisés (**3**) avec (**1**) sous des conditions basiques modérées, utilisant du carbonate de potassium comme base et un catalyseur 18-crown-6 éther dans de l'acétone comme solvant à température de reflux. L'analyse par RMN du proton révèle deux pics de doublets et triplets dans la plage aromatique entre 6,67 et 6,49 ppm, avec la disparition du pic correspondant au bromure benzylique. Un pic singulet attribué à l'hydroxyle benzylique central apparaît à 4,61 ppm, tandis qu'un pic correspondant aux groupes méthylènes benzyliques internes est observé à 4,98 ppm (**Annexe A, Figure A4**).

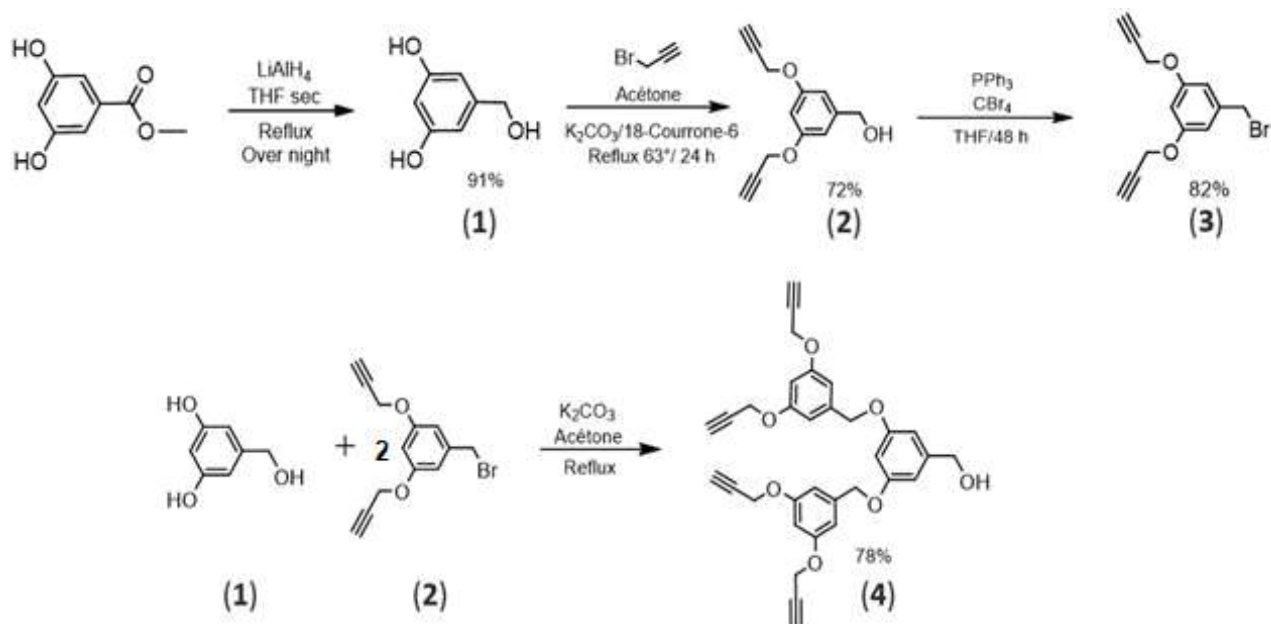


Schéma 1. Approche synthétique de deux générations de dendrons hydrophobes à base d'éther arylique.

2.1.2 Synthèse du tétraphényléthylène fonctionnalisé avec azoture (TPE-N₃)

Le 4-hydroxyphényl (phényl) méthanonone a été liée au TPE afin d'améliorer la conjugaison de cette partie hydrophobe. Cette modification était nécessaire car nous avons l'intention d'utiliser ces matériaux à des fins théranostiques, nécessitant ainsi leur visualisation dans les cellules grâce à un laser de 405 nm. La présence de π -conjugaison étendue dans notre dérivé TPE visait à permettre l'excitation des dendrimères et de leurs agencements finaux avec un laser de 405 nm, couramment utilisé dans les microscopes confocaux pour les études d'absorption cellulaire.

Les composés TPE- OH (7) ont déjà été établis et décrits en détail dans la littérature. La résonance magnétique nucléaire du proton ^1H -RMN sera la seule méthode utilisée pour caractériser ces composés (**Schéma 2**).⁸³ Pour la synthèse du composé souhaité, plusieurs étapes de synthèse doivent être réalisées au préalable, qui seront mentionnées dans l'ordre. Le composé PIN-Ben-OH (5) a été synthétisé selon la méthode rapportée précédemment. Bis(pinacolato)dibore (B_2Pin_2) et 4-chloro-4-hydroxybenzophénone. Dans la zone aromatique entre 6,88 et 7,92 ppm, la ^1H -RMN

relevé des quatre pics de doublets correspondant aux groupes aromatiques au voisinage du groupe carbonyle et aussi nous observons un pic intense dans la région de 1.37, qui est lié aux méthylènes de B₂Pin₂ (**Annexe A, Figure A5**). Le composé AIE-Br (**6**) a été synthétisé dans des conditions basiques en utilisant de la bis (4-méthoxyphényl) méthanone, et 4-bromo-benzophénone, L'analyse par ¹H-RMN a révélé un doublet à 3,73 ppm, attribué aux groupes méthoxybenzéniques, ainsi qu'une série de doublets et de multiplets dans la plage aromatique de 6,61 ppm à 7,23 ppm, correspondant aux protons aromatiques (**Annexe A, Figure A6**).

Pour la synthèse du composé TPE-OH (**7**), le composé synthétisé PIN-Ben-OH (**5**) a été mis en réaction avec AIE-Br (**6**) dans des conditions basiques avec un précatalyseur Pd(PPh₃)₄. Selon ¹H-RMN, dans le déplacement chimique de 3,74 ppm, un seul pic lié aux groupes méthoxybenzliques apparaît et dans la zone aromatique entre 6,63 et 7,82 ppm, on observe un certain nombre de pics doubles, triples et multiples liés aux groupes méthylène des cycles aromatiques. (**Annexe A, Figure A7**).

La synthèse du produit TPE-Br (**8**) impliquera la réaction entre le dibromoéthane et le TPE-OH (**7**). Les signaux les plus significatifs dans la ¹H-RMN pour indiquer la réussite de l'addition du dibromoéthane au composé (**7**) sont deux triplets observés à 3,36 ppm et 4,36 ppm, attribués respectivement au méthylène proche du bromure et de l'oxygène (**Annexe A, Figure A8**).

En utilisant l'azoture de sodium dans une solution organique de DMF, nous avons réussi à remplacer le brome par l'azoture, décorant ainsi notre produit avec ce dernier. À présent, nous avons synthétisé le produit TPE-N₃ (**9**) qui, une fois vérifié et caractérisé, servira comme l'un des principaux réactifs de la réaction clic. Les principaux déplacements de pics d'intérêt dans la ¹H-RMN pour confirmer la fixation réussie du groupe d'azoture sont observés à 4,22 ppm pour le triplet précédemment à 4,36 ppm, et à 3,64 ppm pour le triplet précédemment à 3,66 ppm (**Annexe A, Figure A9**).

Les nouveaux produits (**8**) et (**9**) n'ont pas été signalés précédemment. Afin de les caractériser de manière exhaustive, nous avons utilisé la spectrométrie de masse à haute résolution (HR-MS), les spectroscopies UV-Vis et de fluorescence, ainsi que les spectroscopies ¹³C-RMN et infrarouge (IR).

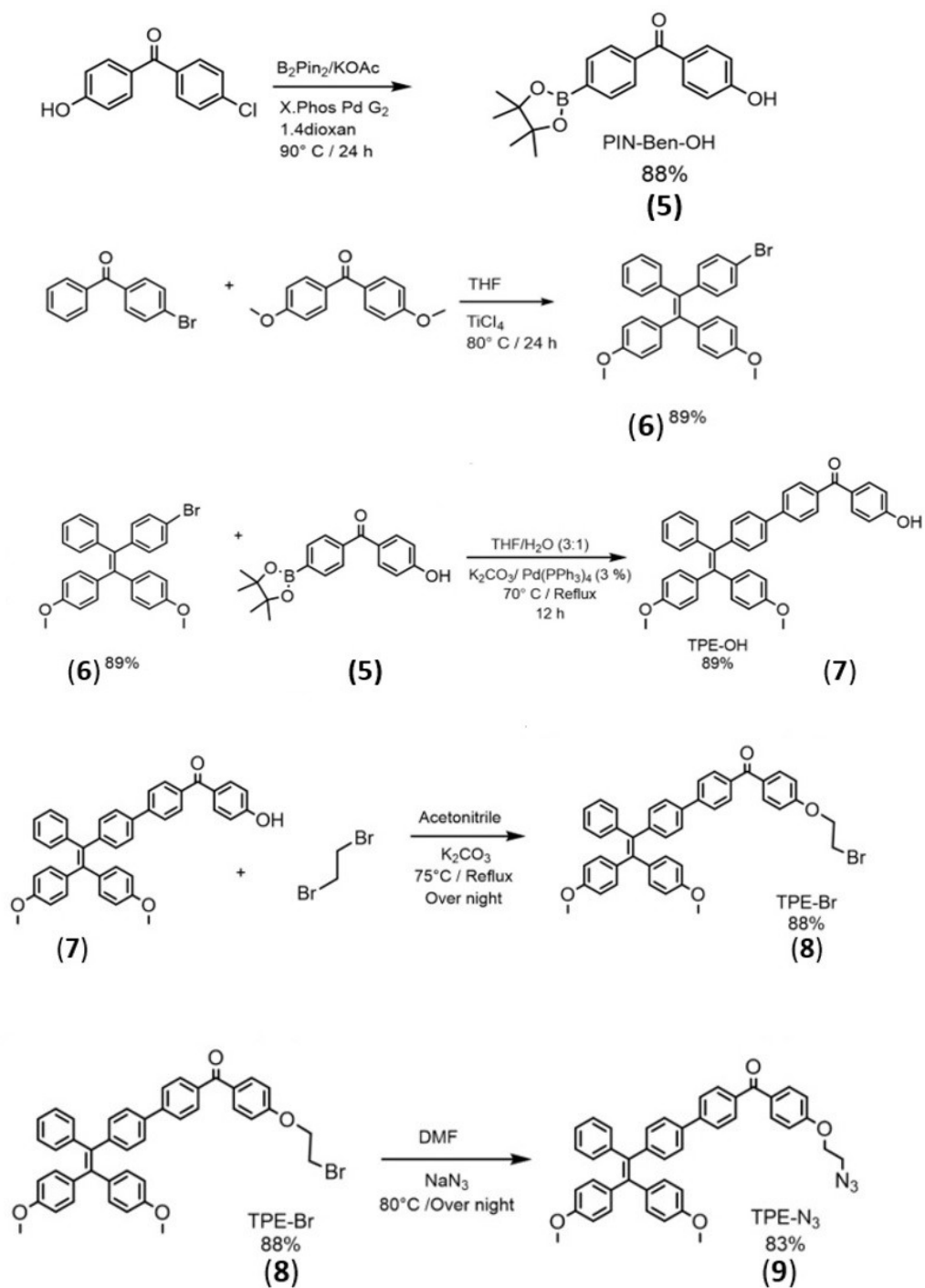


Schéma 2. Approche synthétique du dérivé de TPE-N₃.

La génération zéro du dendrimère amphiphile Janus a été synthétisée en utilisant la réaction entre un alcyne activé hydrophile et un alcool hydrophobe pour former le point focal de l'éther vinylique au cœur de cette génération de dendrimère Janus. La synthèse du TPE-Et-OH (9A) (Schéma 3) a été réalisée en faisant réagir le 2-bromoéthanol avec le TPE-OH (7). L'analyse par RMN du proton

a montré que l'ajout réussi de bromoéthanol au composé (7) était caractérisé par deux triples pics à ppm 4,00 et ppm 4,16 correspondant aux pics de méthylène près de l'hydroxyle et de l'oxygène attaché au cycle aromatique (**Annexe A, Figure 9A**).

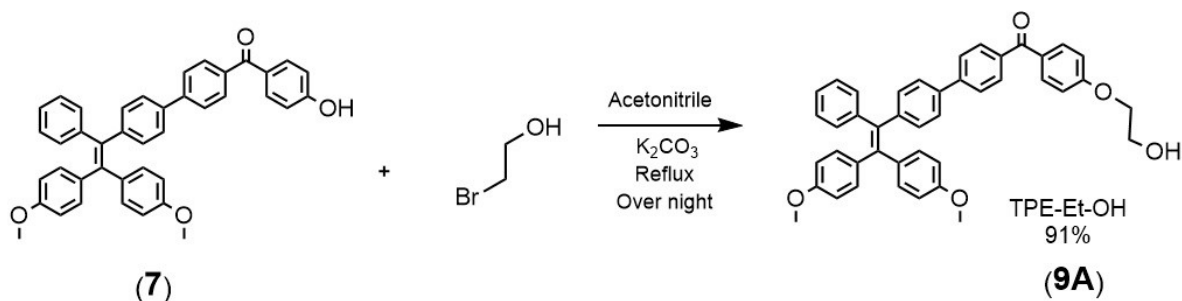


Schéma 3. Approche synthétique du dérivé de TPE-Et-OH.

2.1.3 Synthèse d'oligo(éthylèneglycol)-gallate hydrophile décoré à fonction alcyne :

Nous avons opté pour la création d'un oligo (éthylène glycol) gallate comme composé hydrophile supplémentaire dans le but de disperser les dendrimères finaux et leurs agencements correspondants dans des environnements aqueux. Les produits l'oligo (éthylène glycol) gallate hydrophile fonctionnalisé par l'alcyne requis (**15**) n'ont pas été signalés précédemment. Afin de les caractériser de manière exhaustive, nous avons utilisé la spectrométrie de masse à haute résolution (HR-MS), les spectroscopies UV-Vis et de fluorescence, ainsi que les spectroscopies ^{13}C -RMN et infrarouge (IR). La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H -RMN sera exclusivement utilisée pour caractériser ces composés. Dans notre processus expérimental (**Schéma 4**), nous entamons l'estérification de l'acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque en utilisant du méthanol et de l'acide sulfurique pour obtenir le produit 3,4,5-trihydroxybenzoate (**10**). Le principal pic d'intérêt dans la ^1H -RMN, confirmant ainsi l'estérification, se manifeste par l'émergence d'un pic singulet à 3,75 ppm, un pic singulet dans la région aromatique à 6,94 ppm, ainsi que deux pics singulets larges à 8,96 et 9,29 ppm (**Annexe A, Figure A10**). Dans des conditions simples, le chlorure de tosyle et l'éther monométhylque du triéthylène glycol (TEG) ont réagi pour former du TEG tosylé (**11**). Selon les données de la RMN du proton, les signaux doublets à 7,73 ppm et 7,26 ppm correspondant au noyau aromatique ainsi que les signaux singulets à 2,40 ppm attribués au groupe méthyle indiquent la présence d'un groupe tosylé (**Annexe A, Figure A11**).

Le gallate de polyéthylène glycol (**12**) a été préparé par une réaction basique entre le 3,4,5-trihydroxybenzoate (**10**) et (**11**). Les analyses par spectroscopie RMN du proton ont révélé des pics significatifs à 3,87 ppm attribués aux groupes méthoxy, ainsi qu'un singulet à 7,28 ppm correspondant aux protons aromatiques des gallates. Les signaux des groupes tosyloxy et méthyle ont été supprimés dans le spectre (**Annexe A, Figure A12**). La prochaine étape implique la réduction du gallate d'oligoéthylène glycol pour obtenir son produit, l'alcool benzylique d'oligoéthylène glycol (**13**), en utilisant de l'hydroxyde de lithium et de l'aluminium. Selon l'analyse par ^1H -RMN, les principaux pics d'intérêt sont observés à 4,55 ppm pour le pic singulet du méthoxy et à 3,87 ppm pour l'élimination d'un pic singulet correspondant aux protons du groupe méthoxy lié à l'ester méthoxy du composé (**12**) (**Annexe A, Figure A13**).

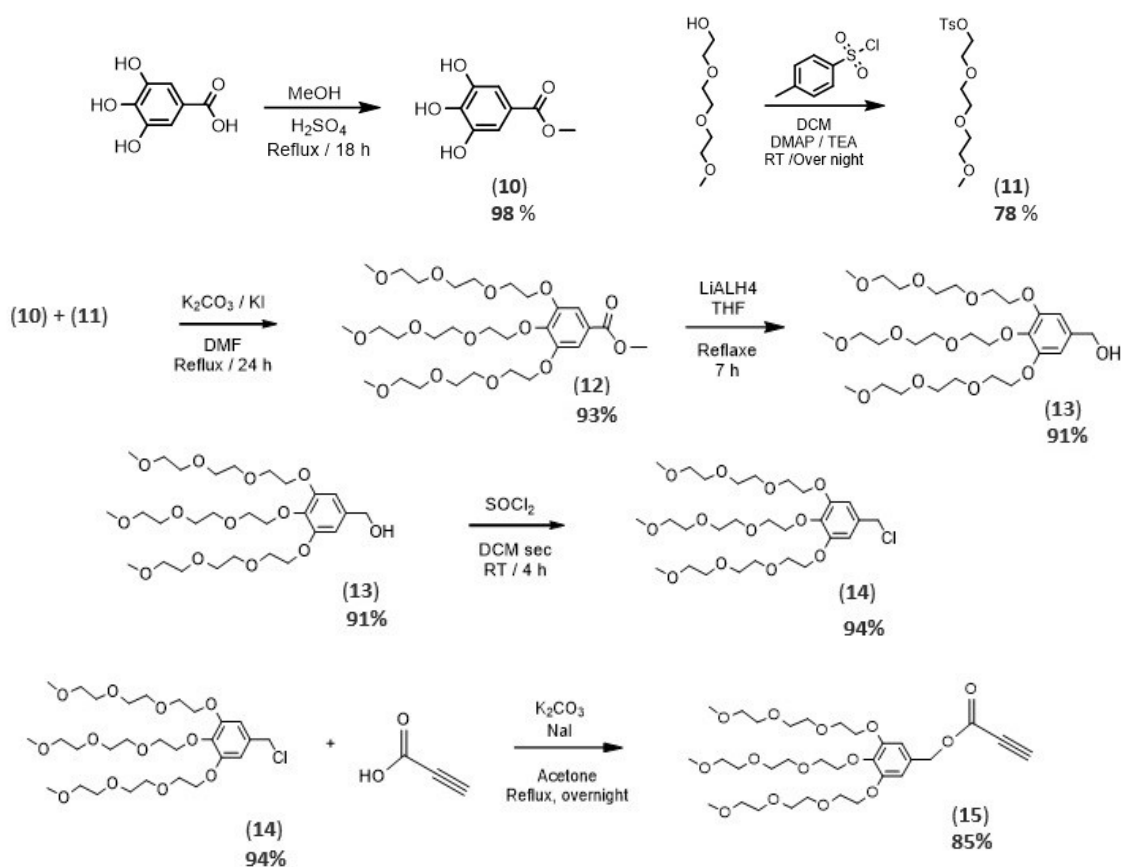


Schéma 4. Méthode de synthèse pour le gallate décoré d'oligo (éthylène glycol) fonctionnalisé par un alcyne hydrophile **15**.

Le composé (**13**) subit une transformation où le groupe hydroxy fonctionnel est substitué par un groupe chlorure, utilisant du chlorure de thionyle dans une solution organique de dichlorométhane anhydre, aboutissant à l'introduction du groupe chlorure (**14**). L'analyse par RMN du proton révèle un déplacement significatif des pics, notamment celui du proton aromatique de 6,60 ppm à 6,62 ppm et celui du méthylène de 4,55 ppm à 4,48 ppm, ce qui confirme le succès de la substitution du groupe hydroxy par un groupe chlorure (**Annexe A, Figure A14**).

En dernier lieu, afin de produire le gallate d'oligo (éthylène glycol) hydrophile fonctionnalisé par l'alcyne nécessaire, nous avons fait réagir le composé (**14**) avec de l'acide propiolique dans un environnement basique. L'analyse par ¹H-RMN a révélé un pic singulet à 2,92 ppm, caractéristique du groupe alcyne, ainsi qu'un déplacement du pic singulet du méthylène de 4,48 ppm à 5,08 ppm, correspondant aux résultats anticipés. Ces observations semblent confirmer le succès de la réaction et la formation des produits escomptés (**Annexe A, Figure A15**).

2.1.4 Synthèse et caractérisation des dendrimères Janus amphiphiles :

En premier lieu, nous avons lié le TPE azoture-propoxy (**9**) aux extrémités de chaque dendron constitué d'éther arylique hydrophobe (**2**), (**4**) via une réaction de CuAAC. Pour la synthèse de (**16**) et (**17**), nous avons utilisé l'ascorbate de sodium et le sulfate de cuivre (II) dans une réaction CuAAC efficiente. Les résidus triazoles ont été identifiés à 7,76 ppm en ¹H-RMN pour chaque dendron conjugué au TPE, avec une augmentation proportionnelle des protons à chaque génération. De plus, un singulet à 5,16 ppm a été observé, associé au groupe méthylène voisin des cycles triazoles et à l'oxygène présent dans l'éther arylique (**Annexe A, Figure A16 et 17**).

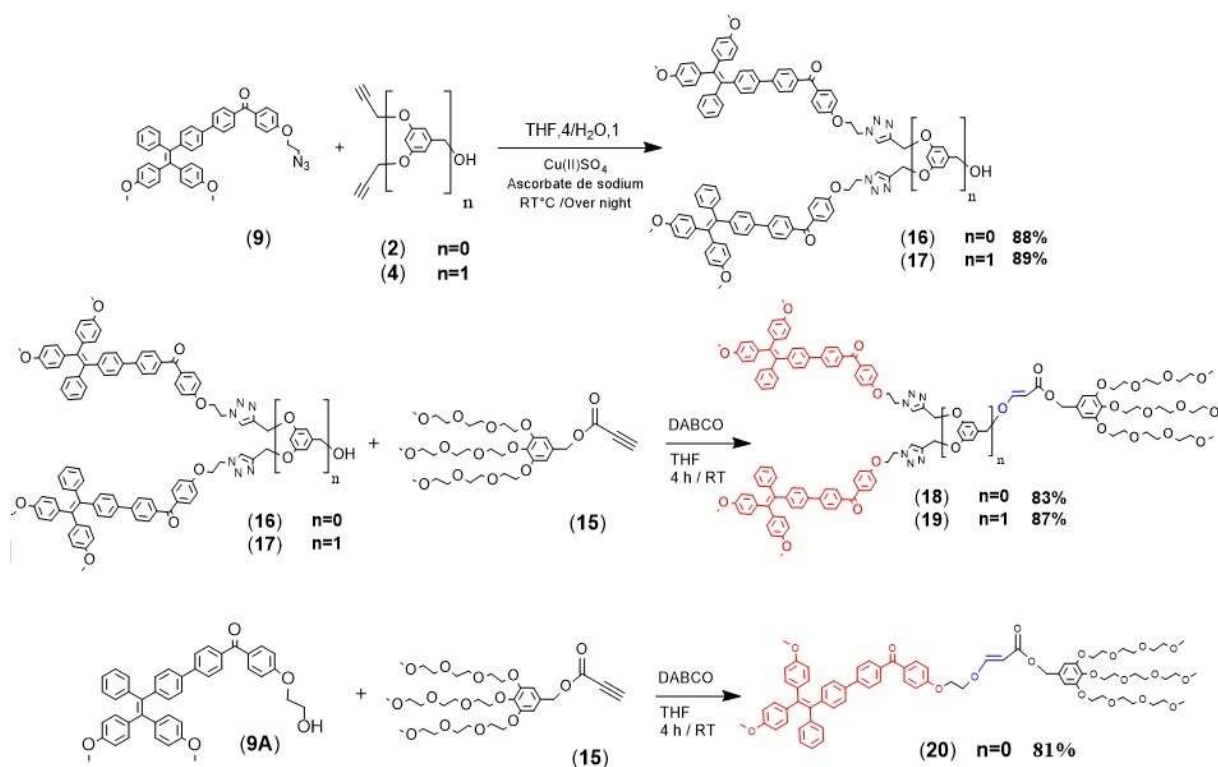


Schéma 5. Synthèse de dendrimères Janus amphiphiles et de dendrons fonctionnalisés TPE.

Étant donné que ces dendrons n'avaient pas été décrits précédemment, nous avons employé la (HR-MS), ainsi que les spectroscopies UV-Vis, de fluorescence, ^{13}C -RMN et (IR) pour les caractériser de manière exhaustive.

Ici on propose une nouvelle méthode de synthèse de dendrimères Janus amphiphiles conjugués au TPE, améliorant leur degré de conjugaison pour une excitation efficace par laser de 405 nm en microscopie confocale pour l'imagerie cellulaire. Ces dendrimères, dotés d'un point focal d'éther vinylique, se dégradent dans un environnement acide, offrant ainsi des matériaux theranostiques de nouvelle génération. Leur caractéristique AIE permet une intensification de la fluorescence à chaque génération. La réaction entre l'alcool de segment dendritique hydrophobes et l'alcyne des dendrons hydrophile contenant du TPE, avec le base 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) agissant comme catalyseur, amènera alors à produire de l'éther vinylique au point central (**Schéma**

5). Pour la synthèse de la génération zéro de ces dendrimères amphiphiles Janus, l'éther vinylique est produit au point central par une réaction entre l'alcool du groupe dendritique hydrophobes contenant du TPE et l'alcyne des dendrons hydrophiles, et la base DABCO servant de catalyseur (**Schéma 5**). La fonctionnalité éther vinylique formée à la jonction des deux blocs assure leur dégradabilité acide pour leur potentielle application future. Le dendrimère amphiphile Janus (**18**) a été entièrement caractérisé par spectroscopie ^1H -RMN et ^{13}C -RMN, HR-MS, IR, analyse et spectroscopies UV-Vis et fluorescence. Sur la base de la ^1H -RMN (**Figure-2.1**), deux doubles pics à 5,31 ppm et 7,66 ppm confirment les protons de l'éther vinylique et également la disparition du pic alcyne correspondant à la partie hydrophile à 2,92 ppm est une autre raison pour confirmer cette synthèse.

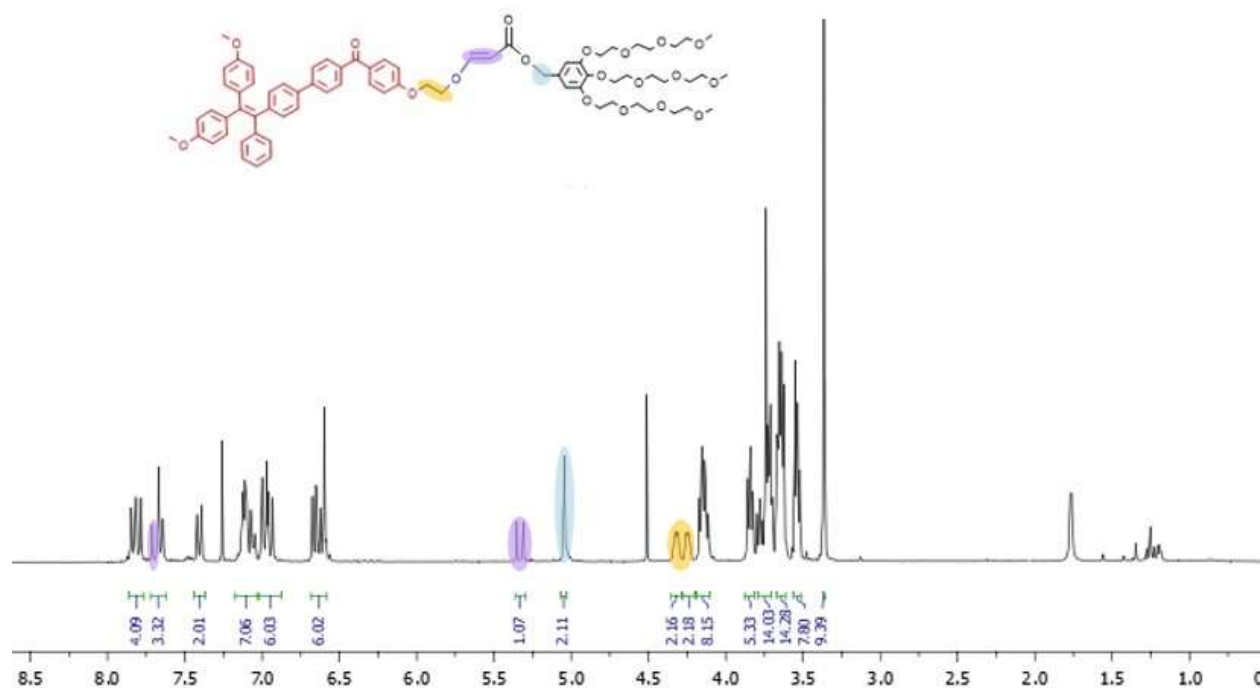


Figure 2.1- ^1H -RMN du dendrimère amphiphile Janus de zéroième génération (**18**). Les groupes méthylène à proximité de l'éther vinylique et TPE sont représentés en jaune, les protons de l'éther vinylique sont représentés en violet et les groupes méthylène benzyle sont représentés en vert.

Le dendrimère amphiphile Janus (**20**) a été entièrement caractérisé par spectroscopie ^1H -RMN et ^{13}C , HR-MS, IR, analyse et spectroscopies UV-Vis et fluorescence. Sur la base de la ^1H -RMN, comme le montre la (**Figure-2.2**) deux doubles pics représentés en violet à 5,31 ppm et 7,66 ppm

confirment les protons de l'éther vinylique et également la disparition du pic alcyne correspondant à la partie hydrophile à 2,92 ppm est une autre raison pour confirmer cette synthèse.

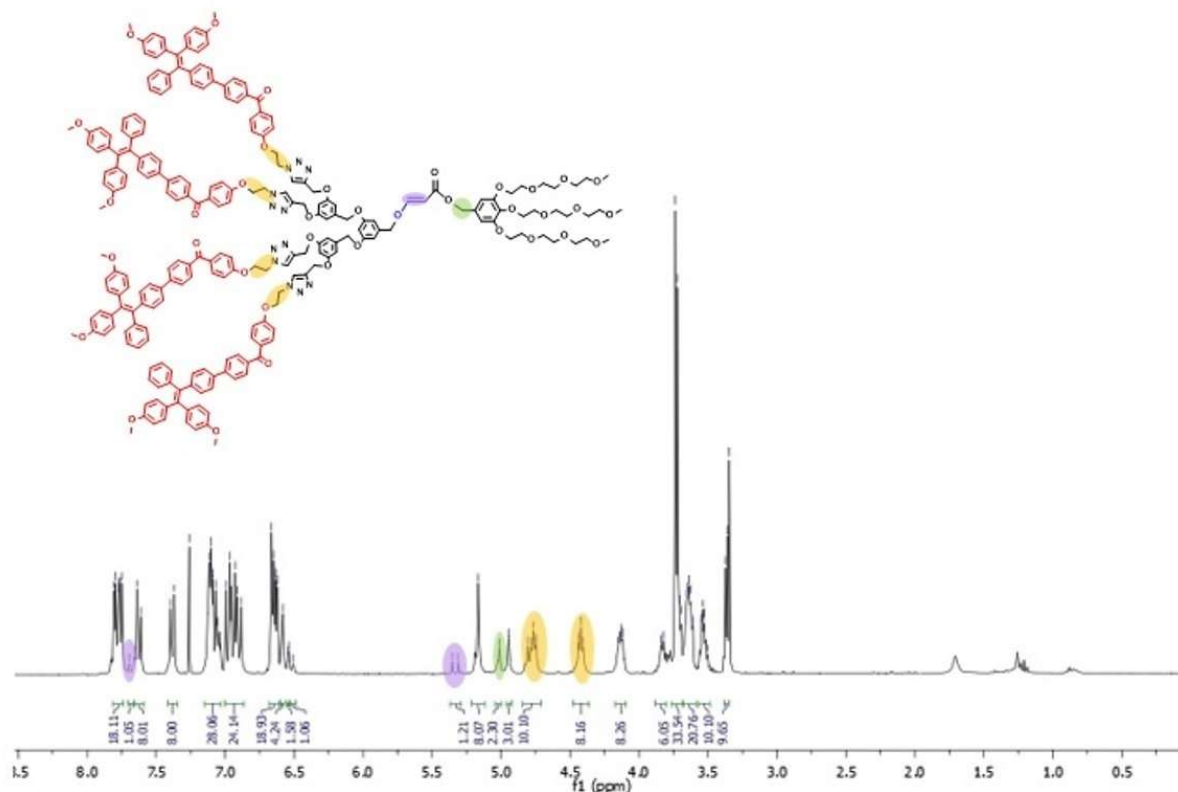


Figure 2.2- ^1H -RMN du dendrimère amphiphile Janus de deuxième génération (20). Les groupes méthylène à proximité du cycle triazole sont représentés en jaune, les protons hydrogénés de l'éther de Witsel sont représentés en violet et les groupes méthylène benzyle sont représentés en vert.

2.1.5 Caractérisation optique des dendrimères amphiphiles Janus :

Les propriétés optiques de chaque dendrimère conjugué au TPE à une concentration de 17 μM dans le DMSO ont été étudiées à l'aide de spectroscopies d'absorption UV-Vis et d'émission de fluorescence. Une tendance dans les spectres d'absorption UV-Vis a été observée, révélant des caractéristiques spécifiques pour chaque dendrimère Janus amphiphile.

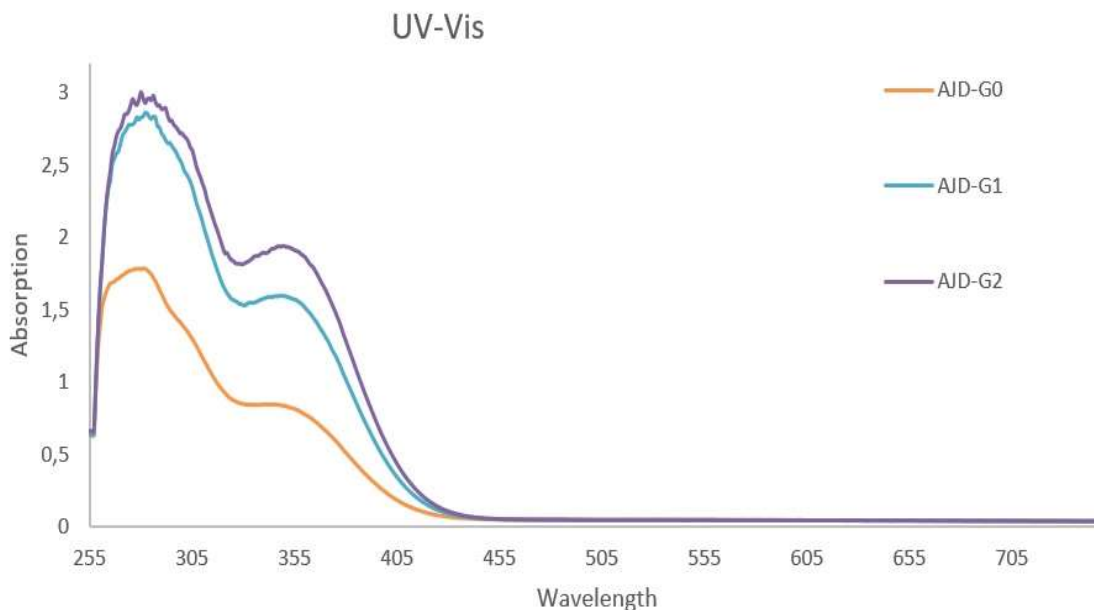


Figure 2.3. Spectres d'absorption UV-Vis des AJDs (18), (19), et (20).

À chaque nouvelle génération, l'absorption s'accroît. En effet, en incorporant un segment hydrophile dans les dendrons conjugués au TPE, la solubilité du dendrimère est améliorée, ce qui permet d'éloigner davantage les molécules de TPE et d'augmenter ainsi l'intensité de l'absorption.⁴⁴

À partir des spectres obtenus, nous avons réussi à déterminer la longueur d'onde d'excitation, qui est de 360 nm, une donnée cruciale pour étudier le comportement d'agrégation des dendrimères amphiphiles Janus. Notre intérêt se concentre donc particulièrement sur l'absorption à 360 nm. Notamment, une bande visible avec une structure vibrationnelle peu définie a été identifiée pour les trois générations, centrée à 278 nm, correspondant aux transitions π - π de TPE (**Figure 2.3**). De plus, comme évoqué précédemment, notre objectif principal est d'exciter ces matériaux avec un laser de 405 nm utilisé en microscopie confocale pour l'imagerie cellulaire. La (**Figure 2.3**) illustre une absorption minimale à 405 nm, indiquant qu'un laser de 405 nm est adéquat pour l'excitation des matériaux étudiés, comme en témoigne la détection d'un signal satisfaisant dans leur spectre de fluorescence. Ainsi, en ajoutant de l'eau nanopure filtrée aux solutions DMSO de chaque génération, nous avons pu observer le comportement AIE des dendrimères via la spectroscopie de fluorescence. Les spectres de fluorescence de chaque génération ont été examinés à différentes teneurs en eau (0 à 100 % en volume).

Le spectre de fluorescence du dendrimère (18) (**Figure 2.4**) révèle qu'aucune émission lumineuse n'a été détectée en l'absence d'eau. Une faible intensité d'émission a été observée à une longueur d'onde de 520 nm lorsque la proportion d'eau a augmenté jusqu'à 30 %. Des concentrations d'eau comprises entre 60 % et 90 % ont engendré une amélioration de l'intensité lumineuse, avec peu ou pas de différence notable entre elles. Finalement, l'intensité lumineuse maximale a été observée à une teneur en eau de 100 %. En somme, ces résultats indiquent que l'émission de fluorescence du dendrimère (18), résultant de l'empilement intermoléculaire auto-assemblé de type $\pi\pi$ à partir du TPE, commence à être significative à partir d'une teneur minimale en eau de 30 % et atteint son maximum à 100 %.

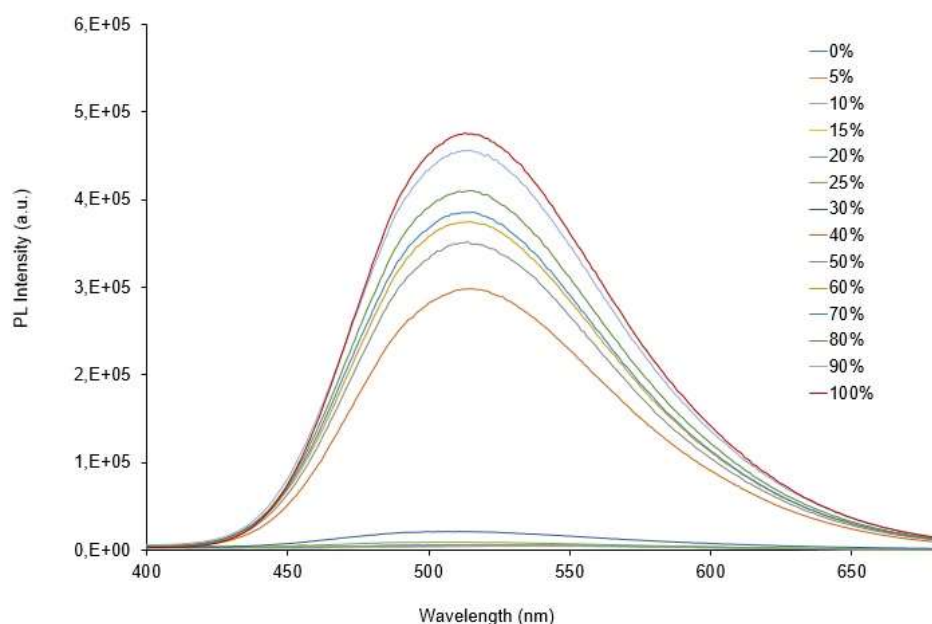


Figure 2.4. Émission de fluorescence de AJD-G0 (18).

Le spectre de fluorescence du dendrimère (19) montre une évolution similaire avec l'augmentation de la teneur en eau, atteignant son maximum d'émission à 520 nm. À 30 % d'eau, une intensité de fluorescence était déjà détectable. Cette intensité a progressivement augmenté jusqu'à 60 % et 90 %, avec peu ou pas de variation entre elles. Même avec une augmentation de la teneur en eau de 30 % à 99 %, des différences subtiles persistaient entre chaque niveau de teneur en eau. Cette variation est attribuable au développement de l'empilement intermoléculaire $\pi\pi$ auto-assemblé à partir de

TPE, ce qui se traduit par une augmentation de l'émission de fluorescence de 30 % à 99 % (**Figure 2.5**).

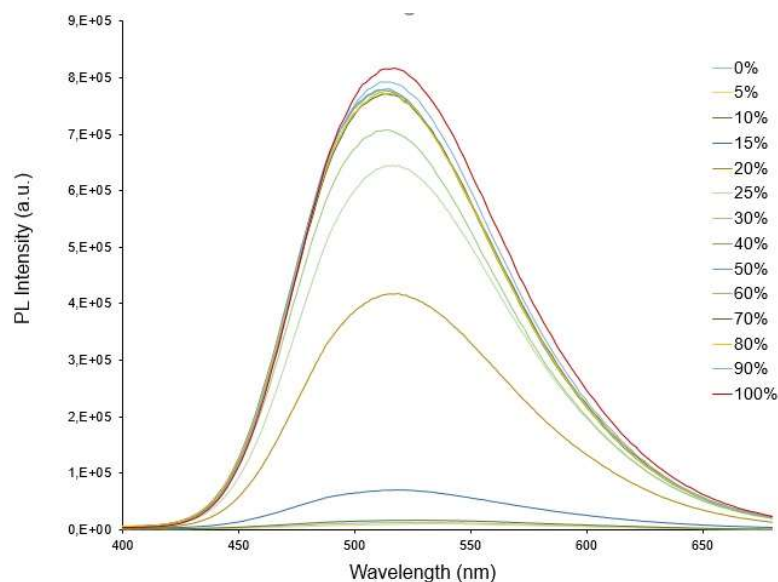


Figure 2.5. Émission de fluorescence de AJD-G1 (**19**).

Le spectre de fluorescence du dendrimère (**20**) est similaire à celui du dendrimère (**18**), à l'exception d'une émission maximale à 520 nm, où l'intensité de fluorescence est comparable à 60 %, 90 % et 99 % de teneur en eau. La teneur en eau présentait une variation évidente, passant de 30 % à 60 %, 90 % à 99 %. D'après l'évolution d'un empilement intermoléculaire $\pi\pi$ auto-assemblé à partir de TPE, l'émission a augmenté d'un minimum de 30 % jusqu'à 99% (**Figure 2.6**).

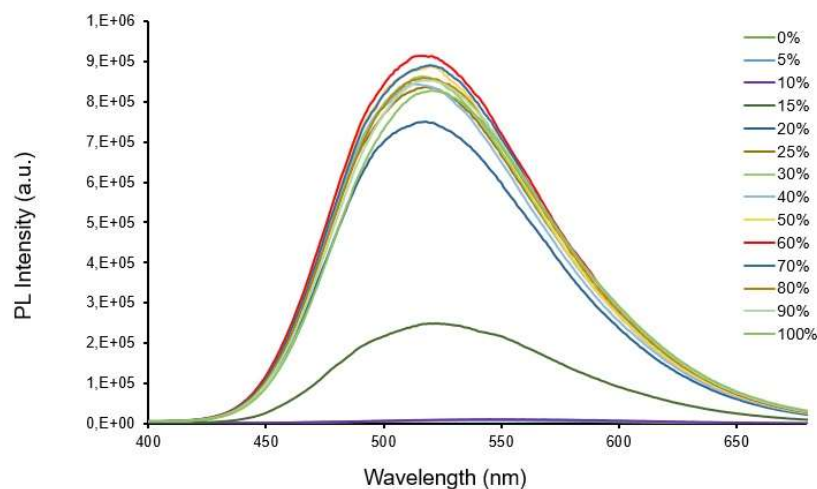


Figure 2.6. Émission de fluorescence de AJD-G2 (**20**).

On a examiné l'auto-assemblage des dendrimères **(18)**, **(19)** et **(20)** en utilisant la méthode d'eau dans le DMSO. Chaque dendrimère a été dissous dans du DMSO, auquel de l'eau nanopure filtrée (2,75 mL) a été ajoutée goutte à goutte. La concentration finale des nano-assemblages était de 30 μ M, permettant d'étudier leur auto-assemblage sous contrôle thermodynamique. Les solutions d'auto-assemblage ont été laissées à agiter pendant 24 heures à température ambiante. Ensuite, elles ont été dialysées à l'aide d'une membrane avec un MWCO de 12-14k contre de l'eau nanopure, avec trois changements de dialysat pour éliminer le solvant organique. À l'origine, des recherches utilisant la technique de diffusion dynamique de la lumière (DLS) ont été entreprises afin d'évaluer les dimensions des nanoparticules. Le (**Tableau 2.1**) illustre que le dendrimère **G0** génère des particules de petite taille, avec une moyenne de 43 nm. Les dendrimères **G1** et **G2** se distinguent nettement l'un de l'autre ; après élimination du DMSO, deux ensembles de tailles distincts ont été observés. Le diamètre moyen des particules **G1** était de 91 nm, tandis que celui des particules **G2** était de 105 nm. Lorsque le solvant organique est retiré des particules stabilisées, leur taille diminue, ce qui suggère un phénomène de rétrécissement. Dans certains cas, la présence de diverses morphologies peut être indiquée par des particules de taille plus importante après dialyse. Les données DLS sous contrôle thermodynamique ont révélé la présence de particules de taille plus large, avec une moyenne allant de 43 à 105 nm.

Auto-assemblage	DMSO dans l'eau	
DJAs	Avant la dialyse	Après la dialyse
G0	43 nm	43 nm
G1	122 nm	91 nm
G2	92 nm	105nm

Tableau 2.1: Aperçu des données DLS pour l'auto-assemblage de dendrimères amphiphiles Janus dans deux états : avant et après le retrait du DMSO.

La microscopie électronique à transmission (TEM) (**Figure 2.7a**) illustre que AJD-G0 a formé des micelles d'un diamètre moyen de 44 nm, ce qui correspond à un type de micelle. L'analyse de ces dendrimères en solution a été effectuée à l'aide de la diffusion dynamique de la lumière (DLS), comme indiqué précédemment. En revanche, AJD-G1 et AJD-G2 ont formé des structures de type vésicule qu'on appelle les dendrimersomes (**Figure 2.7b,c**). Ces structures présentent une membrane transparente avec un contraste électronique plus élevé. Le processus d'auto-assemblage contrôlé thermodynamiquement est très lent, permettant aux éléments constitutifs de former des structures stables au fil du temps.

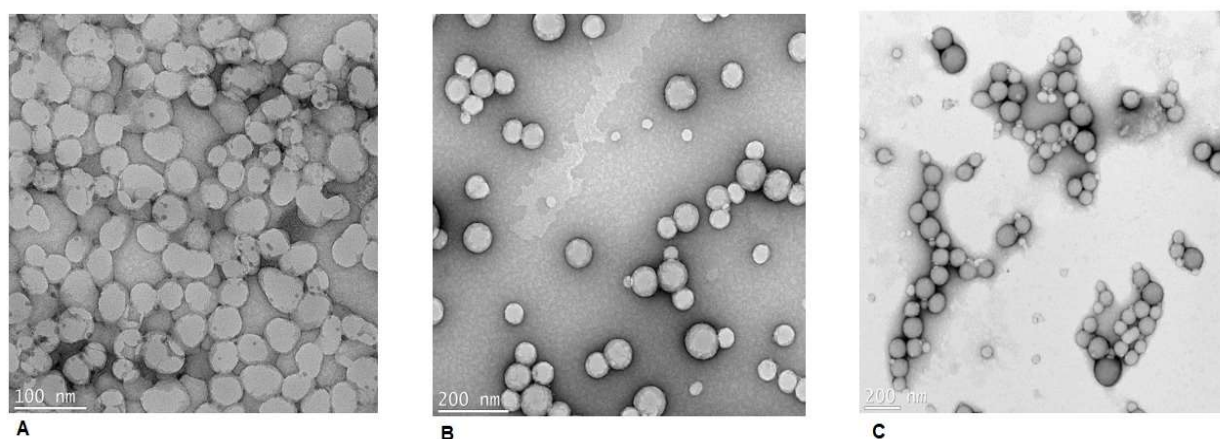


Figure 2.7. Images en TEM additionnelles présentent des assemblages engendrés par (a) AJD-G0, (b) AJD-G1, et (c) AJD-G2 dans des conditions thermodynamiques contrôlées.

Comme mentionné antérieurement, les dendrimères amphiphiles Janus sont en réalité des agents tensioactifs synthétiques qui ont la capacité de s'agréger aisément en structures bicouches telles que des vésicules ou d'autres architectures complexes lorsqu'ils sont introduits à partir de solutions organiques diluées dans des milieux aqueux ou biologiques. En raison de leurs propriétés singulières, les vésicules et les micelles sont des nanostructures largement utilisées dans les systèmes d'administration de médicaments. Les vésicules et les micelles assurent une encapsulation efficace des médicaments hydrophobes et hydrophiles, améliorant ainsi la biodisponibilité et le ciblage des tissus. Leur capacité à encapsuler des agents thérapeutiques et à les délivrer de manière ciblée en fait des outils essentiels dans le développement de thérapies

innovantes. En comparant les images de TEM des dendrimères générés, comme le montre la **Figure 2.7**, nous observons clairement la différence de taille et de morphologie. Pour AJD-G0 micelles et pour AJD-G1 et AJD-G2 nous avons pu synthétiser et auto-assembler des vésicules bicouches. Sur la base de ces résultats, il est envisageable de suggérer que si ces nanomatériaux peuvent être employées dans les systèmes d'administration de médicaments pour encapsuler des médicaments hydrophobes/hydrophiles, elles pourraient également jouer un rôle crucial en tant que nouvelle génération de matériaux théranostiques dans le domaine émergent de la nanomédecine. Leur potentiel théranostique ainsi que leur comportement de dégradation en milieu acide font l'objet de travaux en cours au sein de notre groupe.

2.1 Matériels et méthodes

Tous les produits chimiques ont été obtenus auprès d'Alfa Aesar ou Sigma-Aldrich et ont été utilisés sans aucune autre purification. Sauf indication contraire. En utilisant des colonnes d'oxyde d'aluminium dans un système de purification de solvant, du dichlorométhane anhydre (CH_2Cl_2) et du tétrahydrofurane anhydre (THF) ont été obtenus. La plupart des réactions ont été réalisées sous argon en utilisant les techniques THF/ CH_2Cl_2 anhydre. CD_3OD et $\text{DMSO}-d_6$ ont été utilisés comme solvants pour enregistrer les spectres ^1H -RMN et ^{13}C -RMN à 300 MHz et 75 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) et rapportés en unités delta (δ). L'unité d'expression des constantes de couplage est le Hz (hertz). Un analyseur de masse de spectrométrie de masse de chromatographie liquide (LC-MS TOF) en mode électrospray a été utilisé pour effectuer une spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS). L'équipement Zetasizer Nano ZS de Malvern Instruments (Malvern, Royaume-Uni) a été utilisé pour recueillir des données de diffusion dynamique de la lumière (DLS) à une concentration de dendrimère de 0,05 mg/mL. Un spectrofluorimètre LS45 de Perkin Elmer (Waltham, MA, USA) a été utilisé pour la spectroscopie de fluorescence. 5×10^{-5} M de dendrimères ont été utilisés dans l'analyse des échantillons. Une longueur d'onde de 317 nm a été utilisée comme excitation pour obtenir les spectres d'émission.

Les échantillons pour la microscopie électronique en transmission ont été préparés en déposant 5,0 μL de chaque solution sur une grille spécifique maintenue par une pince à épiler. Ensuite, les échantillons ont été laissés à sécher à l'air pendant une période variant entre 45 et 60 minutes. Par la suite, une solution de coloration contenant du formiate d'uranyle, également à 5,0 μL , a été appliquée sur la grille. Après une incubation de 60 secondes, un buvardage délicat a été réalisé à l'aide de papier filtre. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide d'un microscope électronique de marque Joel JEM-2100F (Tokyo, Japon), fonctionnant à une tension de 80 kV.

2.3 Expérimental

2.3.1 Synthèse de benzoate, 5-(hydroxyméthyl) benzène-1,3-diol (1) :

Dans un ballon sec (3x cycle vide-Argon), dans un bain de glace, LiAlH_4 (5,2 g, 0,14 mol, 5 équivalents) a été dissous dans 200 mL de tétrahydrofurane sec (THF). Méthyl-3,5-dihydroxybenzoate (5,0 g, 27 mmol, 1,0 équivalent) dissous dans 150 mL THF sec a été ajouté lentement à la solution agitée en l'espace d'une heure. La solution a ensuite été chauffée au reflux sous argon pendant sept heures, après quoi 15 à 20 mL de THF ont été ajoutés pour diluer le mélange réactionnel. Après refroidissement à température ambiante, du méthanol a été ajouté pour éteindre lentement la solution jusqu'à ce que les bulles cessent de se former, puis du HCl 2,0 M a été ajouté jusqu'à ce que l'acidité soit dans la plage de pH (2). La solution a ensuite été filtrée sous vide avec de l'acétate d'éthyle, le filtrat a été soumis à une évaporation rotative pour éliminer le THF, et la couche organique accumulée a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL) et de l'eau (50 à 100 mL) et séchée avec du sulfate de magnésium filtré et évaporé par rotation. La synthèse fonctionne cependant, le produit pur était un solide blanc (3,5 g, rendement = 91 %). ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 6,29 (d, 2H), 6,15 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H).

2.3.2 Synthèse d'alcyne de première génération, (3,5-bis(prop-2-yn-1-yloxy) phényl) méthanol (2) :

100 mL d'acétone ont été utilisés pour dissoudre **1** (2,0 g, 14 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, du carbonate de potassium (7,9 g, 57 mmol, 4,0 équivalents) et du 18-couronne-6 éther (7,5 mg, 2,9 μmol , 0,002 équivalents) ont été ajoutés lentement. Du bromure de propargyle (8,5 mL, 57 mmol, 4,0 équivalents) a été ajouté à la solution après avoir agité pendant dix minutes, et il a été maintenu au reflux pendant vingt-quatre heures. Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire l'acétone de la solution une fois qu'il avait refroidi. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), dissous, puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (1 : 1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune

clair (2.5 g, rendement = 72 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 4,68 (s, 2H), 2,5 (t, J = 2,4 Hz, 2H).

2.3.3 Synthèse de l'alcyne bromé de première génération, 1-(bromométhyl) -3,5-bis(prop-2-yn-1-yloxy) benzène (3) :

Un volume de 100 mL de THF anhydre a été utilisé pour dissoudre **2** (2,5 g, 11 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond sec ayant subi trois cycles sous vide-argon. La solution était sous agitation, puis du tétrabromure de carbone (4,7 g, 0,14 mol, 1,25 équivalents) et de la triphénylphosphine (3,7 g, 0,14 mmol, 1,25 équivalents) ont été ajoutés lentement. Après 24 heures, la solution a été agitée à température ambiante et 1,25 équivalents supplémentaires (deuxième partie) de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone ont été ajoutés. Une chromatographie sur couche mince (CCM) a été utilisée pour surveiller la solution et elle s'est terminée au bout de 48 heures. De l'eau a été utilisée pour tremper la solution, puis une évaporation rotative a été utilisée pour éliminer le THF. Le produit a été extrait avec du CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) après avoir été dissous dans un mélange eau/ CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Une colonne (3 :1, Hexane : EtOAc) a été utilisée pour purifier le produit brut. Le solide brun clair était le produit pur. (2,6 g, rendement = 82 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 4,42 (s, 2H), 2,53 (t, J = 2,4 Hz, 2H).

2.3.4 Synthèse d'alcyne de deuxième génération, (3,5-bis((3,5-bis(prop-2-yn-1-yloxy) benzyl)oxy)phényl)méthanol (4) :

100 mL d'acétone ont été utilisés pour dissoudre **1** (0,50 g, 3,6 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, du carbonate de potassium (1,9 g, 11 mmol, 3,0 équivalents) et du 18-couronne-6 éther (19 μL , 0,071 mmol, 0,02 équivalents) ont été ajoutés lentement. **3** (2,5 g, 8,9 mmol, 2,5 équivalents) a été ajouté à la solution après avoir agité pendant

dix minutes, et il a été maintenu au reflux pendant vingt-quatre heures. Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire l'acétone de la solution une fois qu'elle avait refroidi. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (1 :1, Hexane : EtOAc) Le produit pur était un solide jaune clair (1,4 g, rendement = 78%). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 6,59 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 6,491 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 4H), 4,67 (d, J = 2,4 Hz, 8H), 4,61 (s, 2H), 2,51 (t, J =2,4 Hz, 4H).

2.3.5 Synthèse de PIN-Ben-OH, (4-hydroxyphényl) (4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phényl) méthanone (5) :

150 mL de dioxane sec dans un ballon à fond rond de 250 mL ont été utilisés pour dissoudre du précatayseur X-Phos Pd G2 (0,98 g, 1,2 mmol, 0,05 équivalents), bis(pinacolato)dibore (B_2Pin_2) (25 g, 99 mmol, 4,0 équivalents), acétate de potassium (15 g, 0,15 mol, 6,0 équivalents) et 4-chloro-4-hydroxybenzophénone (5,8 g, 25 mmol, 1,0 équivalents). Après dégazage, le mélange réactionnel a été maintenu à 100 °C pendant 2 jours, puis refroidi à température ambiante. Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire le dioxane sec et le solide résiduel a été dissous dans du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un blanc solide. (7,2 g, rendement = 88 %). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H).

2.3.6 Synthèse de AIE-Br, 4,4'-(2-(4-bromophényl) -2-phényléthène-1,1-diyl) bis(méthoxybenzène) (6) :

500 mL de THF sec pré-refroidi sur un bain (500 mL) sous atmosphère d'argon dans un ballon à fond rond de 1000 mL ont été utilisés pour dissoudre de la bis(4-méthoxyphényl) méthanone (10 g, 41 mmol, 1,0 équivalents), de la 4-bromo-benzophénone (14 g, 54 mmol, 1,3 équivalents) et de la poudre de Zn (11 g, 0,16 mol, 4,0 équivalents). Tout en agitant, du tétrachlorure de titane (10 mL, 95 mmol, 2,3 équivalents) a été lentement ajouté au mélange réactionnel. Ensuite, le mélange a été chauffé à 80 °C. Après 24h, le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ambiante. Ensuite, la réaction a été stoppée par l'ajout de 250 mL de K₂CO₃ aqueux à 10 % et le mélange a été filtré pour éliminer les matériaux insolubles. Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire le THF sec et le solide résiduel a été dissous dans du dichlorométhane (CH₂Cl₂), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH₂Cl₂. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un jaune clair. (9,0 g, rendement = 89 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) : 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 3H), 7,01 – 6,98 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 6H), 6,67 – 6,61 (m, 4H), 3,73 (d, J = 3,75 Hz, 6H)

2.3.7 Synthèse de TPE-OH, (4'-(2,2-bis(4-méthoxyphényl) -1-phénylvinyl) -[1,1'-biphényl] -4-yl) (4-hydroxyphényl) méthanone (7) :

THF (600 mL) /eau (200 mL) dans un ballon à fond rond de 1000 mL ont été utilisés pour dissoudre du **5** (6,0 g, 18 mmol, 1,0 équivalents), **6** (9,6 g, 20 mmol, 1,1 équivalents), carbonate de potassium (20 mg, 0.15 mmol, 8,0 équivalents), après dégazage et chargés avec de l'azote. Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à reflux à 70° C sous argon pendant 12 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante, une évaporation rotative a été utilisée pour extraire le THF sec et le mélange a été dissous dans du dichlorométhane (CH₂Cl₂), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH₂Cl₂. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (1 :1, Hexane : DCM). Le produit pur était un jaune clair. (9,7 g, rendement = 89 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) : 7,82 – 7,77 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,43 Hz, 2H), 7,13 – 6,94 (m, 7H), 7,91 – 6,88 (m, 6H), 6,67 – 6,62 (m, 4H), 3,74 (s, 6H).

2.3.8 Synthèse de TPE-Br (4'-(2,2-bis(4-méthoxyphényl) -1-phénylvinyl) -[1,1'-biphényl] -4-yl) (4-(2-bromoéthoxy) phényl) méthadone (8)) :

600 mL d'acétonitrile ont été utilisés pour dissoudre **7** (8,0 g, 14 mmol, 1,0 équivalents) dans un ballon à fond rond de 1000 mL. Au mélange agité, du carbonate de potassium (11 g, 82 mmol, 6,0 équivalents) a été ajouté lentement du dibromo d'éthane (12 mL, 0,14 mol, 10 équivalents) et il a été maintenu à reflux pendant vingt-quatre heures. Une fois le mélange refroidi à température ambiante, la réaction a été stoppée avec de l'eau (30 mL). Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire l'acétonitrile de la solution. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH₂Cl₂), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH₂Cl₂. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune clair. (8,8 g, rendement = 88 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) : 7,86 – 7,80 (m, 4H), 7,65 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,43 Hz, 2H), 7,14 – 6,98 (m, 7H), 6,97 – 6,88 (m, 6H), 6,66 – 6,63 (m, 4H), 4,36 (t, J = 4,41 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,66 (t, J = 3,71 Hz, 2H), ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 195.13, 161.66, 158.33, 158.25, 136.34, 132.74, 132.72, 132.61, 132.12, 131.56, 131.12, 130.53, 127.90, 126.65, 126.52, 126.35, 114.28, 113.25, 113.12, 67.99, 55.21, 55.20, 53.56, 28.79

HRMS (EI, m/z) : [M+H]⁺ calculé pour C₄₃ H₃₅ Br O₄, 694,169 trouvé 694,171.

2.3.9 Synthèse de TPR-N3, (4-(2-azidoéthoxy) phényl) (4'-(2,2-bis(4-méthoxyphényl) -1-phénylvinyl) -[1,1'-biphényl] -4-yl) méthanone (**9**) :

100 mL de DMF ont été utilisés pour dissoudre **8** (1,0 g, 1,4 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, de l'azoture de sodium (6,4 g, 7,2 mmol, 5,0 équivalents) et le mélange a été chauffé à 80° C pendant vingt-quatre heures. Une fois le mélange refroidi à température ambiante, une évaporation rotative a été utilisée pour extraire le DMF. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH₂Cl₂), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH₂Cl₂. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié

par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune clair. (6,3 g, rendement = 83 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7,86 – 7,80 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 7,67$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 7,43$ Hz, 2H), 7,14 – 6,98 (m, 7H), 6,97 – 6,88 (m, 6H), 6,66 – 6,63 (m, 4H), 4,22 (t, $J = 4,41$ Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,64 (t, $J = 3,71$ Hz, 2H), $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 195,56, 159,12, 162,60, 161,82, 161,75, 158,28, 158,20, 157,82, 132,69, 132,65, 132,55, 132,09, 131,52, 130,49, 129,83, 128,31, 127,86, 126,61, 126,49, 114,29, 113,20, 113,07, 77,59, 77,16, 76,74, 69,04, 67,19, 55,15, 53,54, 50,09

HRMS (EI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$, 657,2617, trouvé 657,2628.

2.3.10 Synthèse de TPE-Et-OH (4'-(2,2-bis(4-methoxyphenyl) -1-phenylvinyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl) (4-(2-hydroxyethoxy) phenyl) methanone (**9A**) :

40 mL d'acétonitrile ont été utilisés pour dissoudre **7** (0,40 g, 0,68 mmol, 1,0 équivalents) dans un ballon à fond rond de 250 ml. Au mélange agité, du carbonate de potassium (0,57 g, 4,1 mmol, 6,0 équivalents) et du 2-bromo d'éthanol (0,49 mL, 6,8 mmol, 10 équivalents) ont été ajoutés lentement, et ils ont été maintenus au reflux pendant vingt-quatre heures. Une fois le mélange refroidi à température ambiante, la réaction a été stoppée avec de l'eau (30 mL). Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire l'acétonitrile de la solution. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune clair. (8,8 g, rendement = 88 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7,85 – 7,79 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 7,67$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 7,43$ Hz, 2H), 7,13 – 6,98 (m, 7H), 6,98 – 6,88 (m, 6H), 6,66 – 6,63 (m, 4H), 4,16 (t, $J = 4,18$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 4,01$ Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 195,05, 162,34, 158,05, 157,96, 155,63, 138,38, 136,02, 132,55, 132,27, 131,82, 131,24, 130,21, 127,64, 126,36, 126,22, 126,09, 114,02, 112,97, 112,83, 77,59, 77,16, 76,73, 69,45, 60,88, 54,97.

HRMS (EI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{O}_5$, 632.2572, trouvé 632.2563.

2.3.11 Synthèse de gallate de méthyle, 3,4,5-trihydroxybenzoate de méthyle (10) :

80 mL de méthanol ont été utilisés pour dissoudre l'acide gallique (3,0 g, 17 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, H_2SO_4 (0,14 mL, 2,6 mmol 0,45 équivalents) a été ajouté et il a été maintenu à reflux pendant dix-huit heures. Une fois le mélange refroidi à température ambiante, la réaction a été stoppée avec de l'eau (25 mL). Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire le méthanol. Le produit a été dissous avec de l'eau et du d'acétate d'éthyle (EtOAc), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL d'EtOAc. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Sans avoir recours à la purification. Le produit pur était une poudre solide blanche. (3,2 g, rendement = 98 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , δ): 9,29 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

2.3.12 Synthèse de TEG tosylé, 2-(2-(2-méthoxyéthoxy) éthoxy) éthyle-4-méthylbenzènesulfonate (11):

50 mL de CH_2Cl_2 ont été utilisés pour dissoudre de l'éther monométhylique de triéthylène glycol (5,2 mL, 49 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, de la triéthylamine (4,0 mL, 54 mmol, 1,1 équivalent), de la 4-diméthylaminopyridine (3,0 g, 25 mmol, 0,50 équivalent) et du chlorure de p-toluènesulfonyl (10 g, 54 mmol, 1,1 équivalent) ont été ajoutés et la réaction est agitée à température ambiante pour vingt-quatre heures. Une fois la réaction a été complète, la solution a été lavée et extraite en utilisant trois volumes séparés de 50 mL d' HCl 4,0 M. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative, sans avoir recours à la purification. Le produit pur était un liquide jaune clair (12 g, rendement = 78 %). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7,73 (d, $J = 7,74$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,1 (t, $J = 4,11$ Hz, 2H), 3,65 -3,47 (m, 10H), 3,32 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

2.3.13 Synthèse de gallate fonctionnalisé par un oligo, (éthylène glycol) 3,4,5-tris(2-(2-(2-méthoxyéthoxy) éthoxy) éthoxy) benzoate de méthyle (12) :

125 mL du DMF sec ont été utilisés pour dissoudre **10** (1,5 g, 8,2 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, du KI (1,1 g, 6,5 mmol, 0,80 équivalent) et du carbonate de potassium (11 g, 81 mmol, 10 équivalents) a été ajouté lentement du **11** (6,0 g, 32 mmol, 4,0 équivalents). Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé au reflux sous argon pendant vingt-quatre heures. Une fois le mélange refroidi à température ambiante une évaporation rotative a été utilisée pour extraire du DMF de la solution. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH₂Cl₂), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH₂Cl₂. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (30 :1, CH₂Cl₂ : MeOH). Le produit pur était un liquide incolore. (4,7 g, rendement = 93 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,28 (s, 2H), 4,17 (m, 6H), 3,84 (m, 7H), 3,78 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 21H), 3,53 (m, 6H), 3,36 (s, 9H).

2.3.14 Synthèse de phényl méthanol fonctionnalisée par un oligo, (3,4,5-tris(2-(2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy)éthoxy)phényl)méthanol (13) :

Dans un ballon sec (3x cycle vide-Argon), dans un bain de glace, LiAlH₄ (1.5 g, 40 mmol, 5,0 équivalents) a été dissous dans 100 mL de tétrahydrofurane anhydre (THF). (5,0 g, 8.0 mmol, 1,0 équivalents) de **12** dissous dans 50 mL THF a été ajouté lentement à la solution agitée en l'espace d'une heure. La solution a ensuite été agitée à température ambiante pendant sept heures. Une fois la réaction a été complète, 8 à 10 mL de THF ont été ajoutés pour diluer le mélange réactionnel. Du méthanol a été ajouté pour éteindre lentement la solution jusqu'à ce que les bulles cessent de se former, puis la solution a ensuite été filtrée sous vide avec de l'acétate d'éthyle, le filtrat a été soumis à une évaporation rotative pour éliminer le THF, et la couche organique accumulée a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL) et de l'eau (50 à 100 mL) et séchée avec du sulfate de magnésium filtré et évaporé par rotation. La synthèse fonctionne cependant, le produit pur était un liquide incolore. (4,4 g, rendement = 91 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,6 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (m, 6H), 3,80 (m, 4H), 3,72-3,60 (m, 20H), 3,51 (m, 6H), 3,35 (s, 9H).

2.3.15 Synthèse de chlorométhyle fonctionnalisée par un oligo, (5-(chlorométhyl) -1,2,3-tris(2-(2-méthoxyéthoxy) éthoxy) éthoxy) benzène (14) :

50 mL de DCM sec ont été utilisés pour dissoudre **13** (4,0 g, 6,7 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 100 mL. Au mélange agité, le chlorure de thionyle (5,0 mL, 67 mmol, 10,0 équivalents) a été ajouté et le mélange été agitée à température ambiante pendant quatre heures. Une fois la réaction a été complète, le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune clair. Le produit pur était un solide jaune clair. (3,9 g, rendement = 94 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 6,62 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (m, 6H), 3,82 (m, 4H), 3,72-3,62 (m, 20H), 3,52 (m, 6H), 3,37 (s, 9H).

2.3.16 Synthèse de gallate d'oligo éthylèneglycol hydrophile fonctionnalisé par un alcyne, Propiolate de 3,4,5-tris(2-(2-(2-méthoxyéthoxy) éthoxy)éthoxy)benzyle (15) :

100 ml de l'Acétone ont été utilisés pour dissoudre **14** (1,5 g, 2,5 mmol, 1,0 équivalent) dans un ballon à fond rond de 250 mL. Au mélange agité, du carbonate de potassium (1,8 g, 13 mmol, 5,3 équivalents) a été ajouté lentement de l'acide propiolique (0,75 mL, 12 mmol, 5,0 équivalents). Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à reflux sous argon pendant vingt-quatre heures. Une fois le mélange refroidi à température ambiante. Une évaporation rotative a été utilisée pour extraire l'acétone de la solution. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (30 :1, CH_2Cl_2 : MeOH) Le produit pur était un liquide incolore. (1,3 g, rendement = 85 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 6,59 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,11 (m, 6H), 3,81 (m, 4H), 3,72-3,61 (m, 20H), 3,51 (m, 6H), 3,35 (s, 9H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.25, 152.05, 138.18, 129.49, 136.34, 107.82, 77.59, 77.16, 76.73, 75.91, 74.06, 72.13, 71.83, 71.43, 70.85, 7.31, 70.18, 70.03, 69.82, 69.33, 69.21, 68.43, 67.43, 66.09, 63.62, 58.47.

HRMS (EI, m/z) : $[M+H]^+$ calculé pour $C_{31}H_{50}O_{14}$, 646.3202, trouvé 646.3201.

2.3.17 Synthèse de dendron conjugué au TPE de première génération (**16**) :

1,5 mL du THF ont été utilisés pour dissoudre **2** (50 mg, 0,23 mmol, 1,0 équivalents), **9** (0,36 g, 0,55 mmol, 2,4 équivalents), a été ajouté à la solution agitée après avoir été dissous dans 1 mL THF, dans un vial. Séparément, après avoir dissous l'ascorbate de sodium (0,18 g, 0,92 mmol, 4,0 équivalents) dans 0,5 millilitres d'eau, la solution a été ajoutée à la solution agitée. Enfin, du sulfate de cuivre (0,12 g, 0,46 mmol, 2,0 équivalents) a été ajouté à la même solution après avoir été dissous séparément dans 0.5 mL l'eau. (La couleur du mélange réactionnel a été changée du jaune au vert foncé, puis du vert à l'orange foncé). Le mélange a été agité à température ambiante pendant quatre heures, Une fois la réaction a été complète, le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2:1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune. (0,31 g, rendement = 88 %). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7,83-7,76 (m, 10H), 7,62 (d, J = 7,64 Hz, 4H), 7,38 (d, J = 7,39 Hz, 4H), 7,13-7,05 (m, 14H), 7,00-6,89 (m, 12H), 6,67-6,62 (m, 10H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (s, 4H), 4,77 (t, J = 4,78 Hz, 4H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (t, J = 4,44 Hz, 4H), 3,74 (s, 12H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 195.04, 161.23, 159.45, 158.25, 158.17, 144.16, 136.24, 132.65, 132.49, 132.06, 131.47, 130.47, 127.85, 126.58, 126.44, 126.30, 114.15, 113.20, 113.07, 105.86, 101.00, 66.43, 64.67, 61.79, 55.13, 49.68.

HRMS (EI, m/z) : $[M+H]^+$ calculé pour $C_{99}H_{82}N_6O_{11}$, 1530.6038, trouvé 1530.6042.

2.3.18 Synthèse de dendron conjugué au TPE de deuxième génération (**17**) :

1,5 mL du THF utilisés pour dissoudre **4** (90 mg, 0,17 mmol, 1,0 équivalents), **9** (0,53 g, 0,81 mmol, 4,8 équivalents), a été ajouté à la solution agitée après avoir été dissous dans 1 mL de THF, dans

un flacon. Séparément, après avoir dissous l'ascorbate de sodium (0,27 g, 1,3 mmol, 8,0 équivalents) dans 0,5 mL d'eau, la solution a été ajoutée à la solution agitée. Enfin, du sulfate de cuivre (0,17 g, 0,67 mmol, 4,0 équivalents) a été ajouté à la même solution après avoir été dissous séparément dans 0,5 mL l'eau. (La couleur du mélange réactionnel a été changé du jaune au vert foncé, puis du vert à l'orange foncé). Le mélange a été agité à température ambiante pendant quatre heures. Une fois la réaction a été complète, le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (1:1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune. (0,31 g, rendement = 88 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7,78-7,74 (m, 20H), 7,61 (d, J = 7,62 Hz, 8H), 7,37 (d, J = 7,38 Hz, 8H), 7,11-7,04 (m, 28H), 6,99-6,86 (m, 24H), 6,66-6,62 (m, 20H), 6,56 (s, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,15 (s, 8H), 4,92 (s, 4H), 4,75 (s, 8H), 4,58 (m, 2H), 4,4 (s, 8H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.02, 161.24, 159.77, 159.51, 158.26, 158.18, 144.17, 140.77, 136.25, 136.26, 132.66, 132.50, 132.07, 131.49, 130.47, 127.86, 126.58, 126.45, 126.30, 114.14, 113.22, 113.07, 106.51, 105.83, 101.52, 69.61, 66.39, 61.81, 55.13, 49.65, 36.57. HRMS (EI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ + calculé pour $\text{C}_{265}\text{H}_{168}\text{N}_{12}\text{O}_{23}$, 3165,2345 trouvé 3165,2384.

2.3.19 Synthèse du dendrimère Janus amphiphile de zéroième génération (**18**) :

1 mL du THF a été utilisé pour dissoudre **16** (85 mg, 60 μmol , 1,2 équivalent) dans un vial. Au mélange agité, du DABCO (28 mg, 20 μmol , 0,50 équivalent) a été ajouté lentement, puis **15** (30 mg, 50 μmol , 1.0 équivalent) a été ajouté. Le mélange réactionnel a ensuite été ajouté pendant vingt-quatre heures. Une fois la réaction a été complète, le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2:1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune. (84 mg, rendement = 83 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 7,84-7,77 (m, 10H), 7,64 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,64 Hz, 4H), 7,38 (d, J = 7,39 Hz, 4H), 7,12-7,04 (m, 14H), 7,00-6,91 (m, 12H), 6,67-6,62 (m, 8H), 6,59 (s, 4H), 5,31 (d, J = 5,53 Hz, 1H), 5,19 (s, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,79 (t, J = 4,82 Hz, 6H), 4,42 (t, J = 4,46 Hz, 4H), 4,11 (m, 6H),

3,82 (m, 4H), 3,74 (d, J= 3,74 Hz, 12H), 3,7 (m, 6H), 3,63 (m, 14H), 3,51 (m, 6H), 3,36 (d, J= 5,53 Hz, 9H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 195.01, 161.20, 159.69, 158.27, 158.19, 152.69, 144.53, 136.127, 132.67, 132.55, 132.08, 131.50, 130.49, 127.86, 126.63, 126.47, 114.11, 113.19, 113.06, 107.92, 77.58, 77.16, 76.73, 72.55, 72.33, 71.97, 70.83, 70.72, 70.59, 69.74, 68.87, 66.47, 59.10, 55.16.

HRMS (EI, m/z) : [M+H]⁺ calculé pour C₇₄H₈₆O₁₉, 1296,6078 trouvé 1296,6102.

2.3.20 Synthèse du dendrimère Janus amphiphile de première génération (**19**) :

1 mL du THF a été utilisé pour dissoudre **16** (85 mg, 60 μmol, 1,2 équivalent) dans un vial. Au mélange agité, du DABCO (28 mg, 20 μmol, 0,50 équivalent) a été agité lentement, puis **15** (30 mg, 50 μmol, 1,0 équivalent) a été ajouté. Le mélange réactionnel a ensuite été ajouté pendant vingt-quatre heures. Une fois la réaction a été complète, le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH₂Cl₂), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH₂Cl₂. La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2:1, Hexane : EtOAc) Le produit pur était un solide jaune. (84 mg, rendement = 83 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,84-7,77 (m, 10H), 7,64 (d, J= 7,64 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 7,64 Hz, 4H), 7,38 (d, J= 7,39 Hz, 4H), 7,12-7,04 (m, 14H), 7,00-6,91 (m, 12H), 6,67-6,62 (m, 8H), 6,59 (s, 4H), 5,31 (d, J= 5,53 Hz, 1H), 5,19 (s, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,79 (t, J = 4,82 Hz, 6H), 4,42 (t, J = 4,46 Hz, 4H), 4,11 (m, 6H), 3,82 (m, 4H), 3,74 (d, J = 3,74 Hz, 12H), 3,7 (m, 6H), 3,63 (m, 14H), 3,51 (m, 6H), 3,36 (d, J= 5,53 Hz, 9H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 195.00, 167.19, 162.46, 161.72, 158.13, 158.04, 155.51, 152.56, 136.12, 132.52, 132.38, 131.92, 131.67, 131.35, 130.33, 127.72, 126.47, 126.32, 114.06, 113.05, 112.92, 107.67, 96.91, 66.43, 77.58, 77.16, 76.73, 72.42, 71.81, 71.23, 70.68, 70.56, 70.43, 70.37, 69.71, 69.61, 69.16, 68.72, 66.53, 66.08, 65.71, 64.65, 58.92, 55.02.

HRMS (EI, m/z) : [M+H]⁺ calculé pour C₁₃₀H₁₃₂N₆O₂₅, 1097,9818 trouvé 1097,9827.

2.3.21 Synthèse du dendrimère Janus amphiphile de deuxième génération (**20**) :

1 mL du THF ont été utilisés pour dissoudre **17** (0.16 g, 50 μ mol, 1,2 équivalent) dans un vial. Au mélange agité, du DABCO (2,3 mg, 20 μ mol, 0,50 équivalent) a été ajouté lentement, puis **15** (27 mg, 40 μ mol, 1,0 équivalent) a été ajouté. Le mélange réactionnel a ensuite été agité pendant vingt-quatre heures. Une fois la réaction a été complète. Le produit a été dissous avec de l'eau et du dichlorométhane (CH_2Cl_2), puis extrait en utilisant trois volumes séparés de 50 mL de CH_2Cl_2 . La couche organique résultante a ensuite été séchée en utilisant du sulfate de magnésium, filtrée et soumise à une évaporation rotative. Le produit brut a été purifié par colonne (2 :1, Hexane : EtOAc). Le produit pur était un solide jaune. (0,14 g, rendement = 88 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7,83-7,75 (m, 20H), 7,65 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,64 Hz, 8H), 7,37 (d, J = 7,38 Hz, 8H), 7,13-7,04 (m, 28H), 6,99-6,88 (m, 24H), 6,67-6,62 (m, 20H), 6,58 (s, 4H), 6,58 (d, J = 6,51 Hz, 3H), 5,31 (d, J = 5,33 Hz, 1H), 5,16 (s, 8H), 5,01 (s, 2H), 4,95 (s, 4H), 4,75 (m, 10H), 4,40 (t, J = 4,42 Hz, 8H), 4,10 (m, 6H), 3,82 (m, 4H), 3,72 (d, J = 3,73 Hz, 24H), 3,61 (m, 20H), 3,35 (d, J = 5,53 Hz, 9H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.90, 167.36, 162.37, 161.20, 160.01, 159.60, 158.25, 158.17, 152.64, 136.23, 132.63, 132.47, 132.04, 131.45, 130.43, 127.83, 126.56, 126.42, 117.38, 114.10, 113.18, 113.04, 107.90, 106.51, 102.03, 101.54, 97.22, 66.43, 77.58, 77.16, 76.74, 72.29, 71.92, 70.77, 70.66, 70.53, 69.69, 68.85, 66.43, 65.78, 61.96, 59.04, 55.11, 49.60.

HRMS (EI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{235}\text{H}_{212}\text{N}_{12}\text{O}_{36}$, 3777,5074 trouvé 3777,5127.

2.3.22 Méthode d'auto-assemblage des dendrimères Janus (**18,19,20**) :

L'eau nanopure et le diméthylsulfoxyde (DMSO) ont d'abord été filtrés à l'aide de filtres de taille de 0,2 μm (filtres PTFE et TF, respectivement) avant d'être utilisés pour l'auto-assemblage. Une solution mère de dendrimère amphiphile de type Janus (**18,19,20**) a été préparée à une concentration de 360 μM dans du DMSO (250 μL). De l'eau nanopure (2,75 mL) a ensuite été ajoutée goutte à goutte à la solutions d'AJD dans le DMSO tout en agitant vigoureusement. La concentration finale des nano-assemblages est de 30 μM . La solution d'auto-assemblage a ensuite été laissée sous agitation pendant 24 h à température ambiante. Finalement, la solution d'auto-assemblage a été dialysée à l'aide d'une membrane avec un MWCO de 12-14k contre de l'eau nanopure avec trois changements de dialysat pour éliminer le solvant organique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En résumé, nous avons montré la synthèse d'AJD contenant du TPE pour trois générations 0, 1 et 2. Bien que ces dendrimères restent non émissifs dans les solvants organiques polaires, comme le DMSO, ils subissent un auto-assemblage et présentent une AIE en milieu aqueux. Leur comportement d'auto-organisation a été étudié.

Dans ces trois générations, en augmentant le degré de conjugaison dans leur partie dendritique hydrophobe, nous avons augmenté les longueurs d'onde d'excitation et d'émission et amélioré sa spécificité pour l'imagerie cellulaire en milieu aqueux grâce aux propriétés d'émission induite par l'agrégation (AIE). Nous avons observé une absorption minimale à une longueur d'onde de 405 nm, ce qui est d'ailleurs, comme mentionné précédemment, notre principal objectif pour exciter ces matériaux avec un laser à 405 nm, utilisé en microscopie confocale pour l'imagerie cellulaire.

L'éther vinylique, qui est sensible aux environnements acides et potentiellement dégradable par les acides, est créé lorsque les deux blocs dendritiques, hydrophiles et hydrophobes du dendrimère se connectent en son point central.

De plus, nos résultats indiquent que ces dendrimères amphiphiles Janus peuvent s'auto-assembler dans un mélange DMSO/H₂O, en particulier lorsqu'un contrôle thermodynamique est appliqué, pour générer des dendrimères fluorescents d'un diamètre moyen de 43 à 110 nm pour chacune des trois générations. En raison de la difficulté à contrôler la taille des nanoparticules et de l'exigence qu'elles soient inférieures à 300 nm pour les utilisations biomédicales, cette méthode est très recherchée car elle pourrait avoir des applications en théranostique.⁸⁴ Les utilisations potentielles de ces dendrimères sont actuellement étudiées.

Des recherches sur l'encapsulation des médicaments, les propriétés de dégradation, l'administration et l'imagerie cellulaires des médicaments ainsi que leurs applications en tant que théranostic sont actuellement en cours dans notre laboratoire.

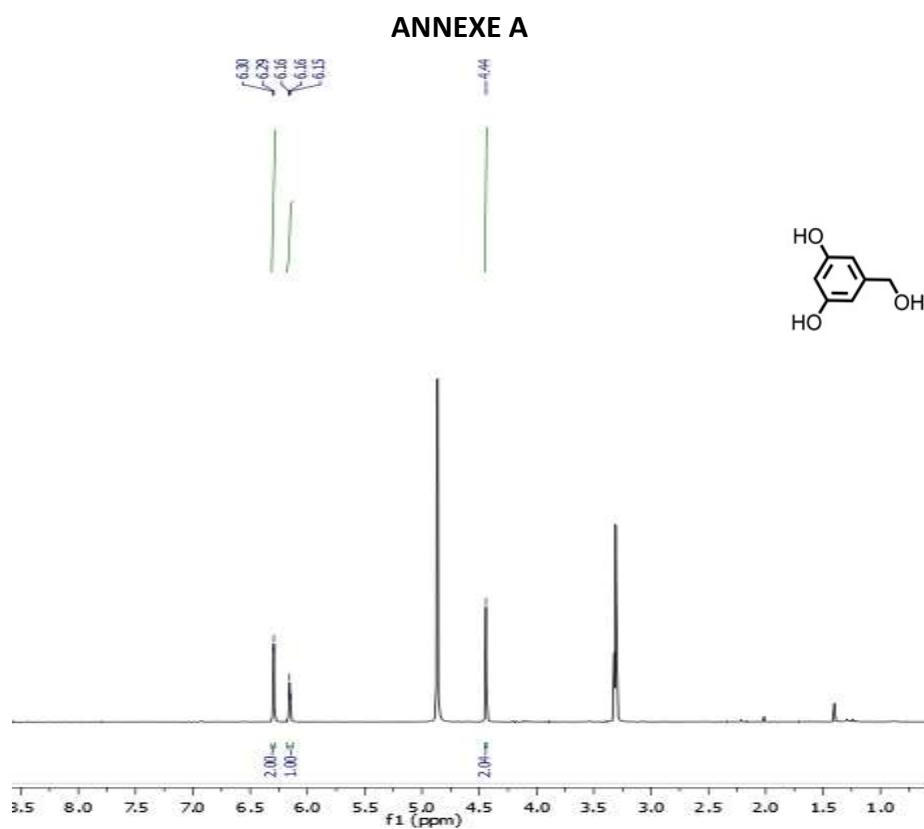


Figure A1. ¹H-RMN de **1** dans CD₃OD (300 MHz).

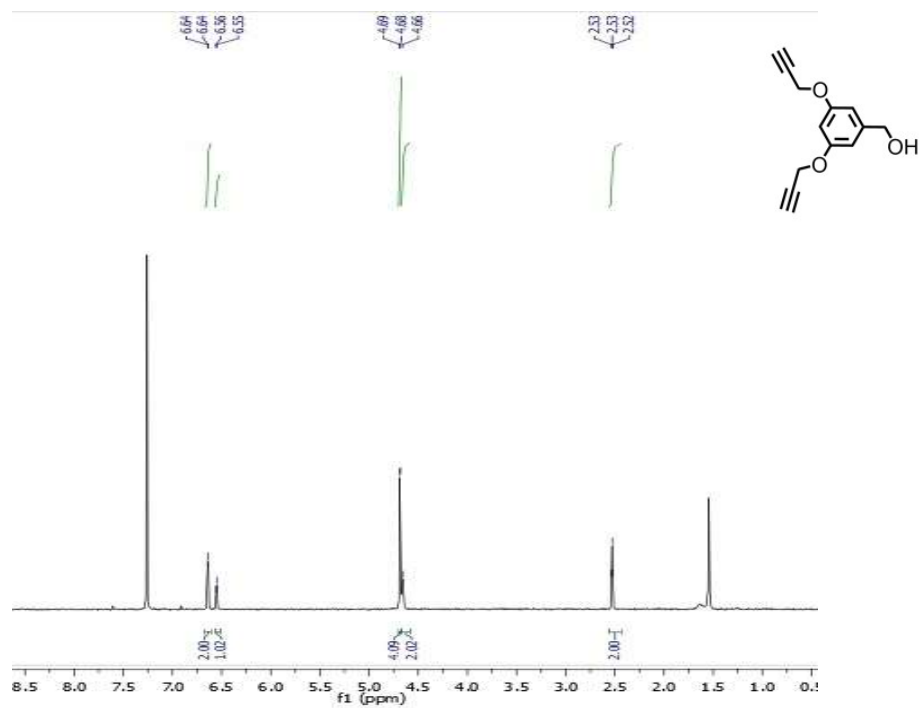


Figure A2. ^1H -RMN de **2** dans CDCl_3 (300 MHz).

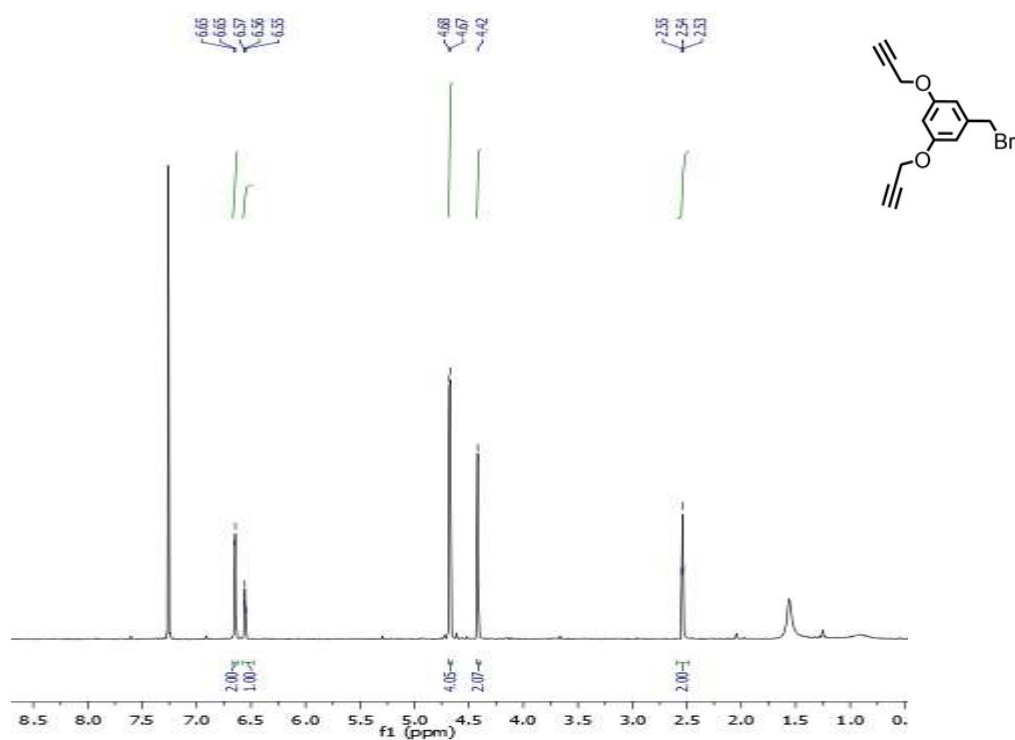


Figure A3. ¹H-RMN de **3** dans CDCl₃ (300 MHz).

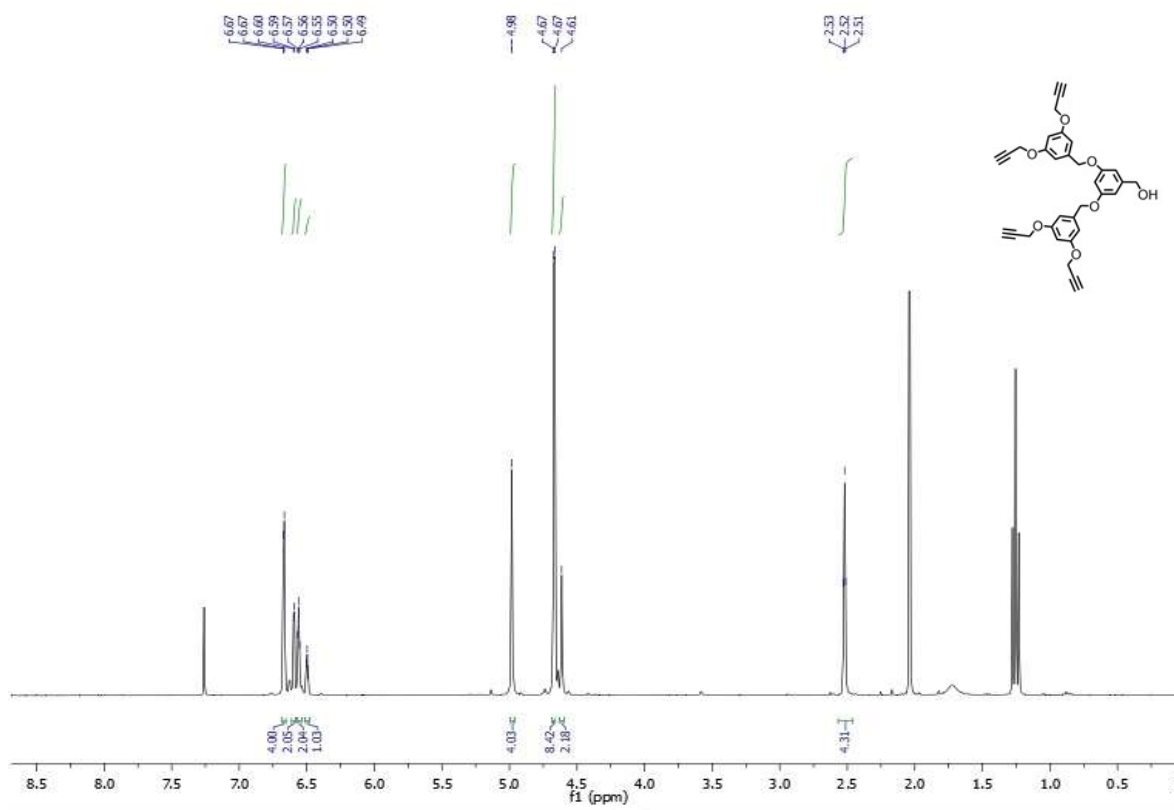


Figure A4. ¹H-RMN de **4** dans CDCl₃ (300 MHz).

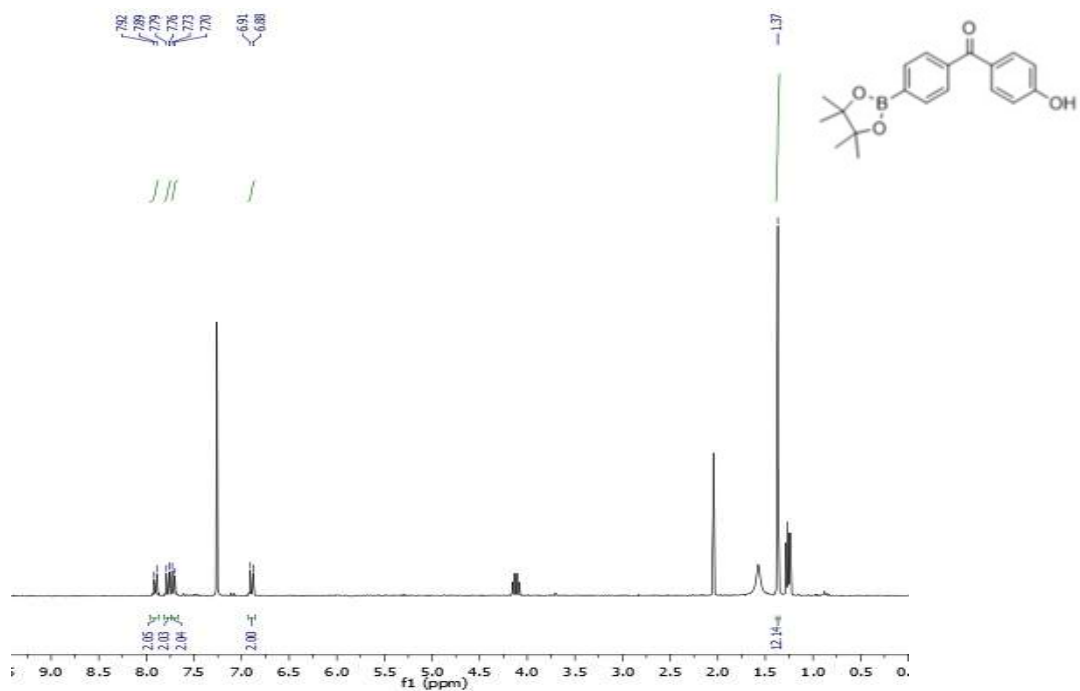


Figure A5. ¹H-RMN de **5** dans CDCl₃ (300 MHz).

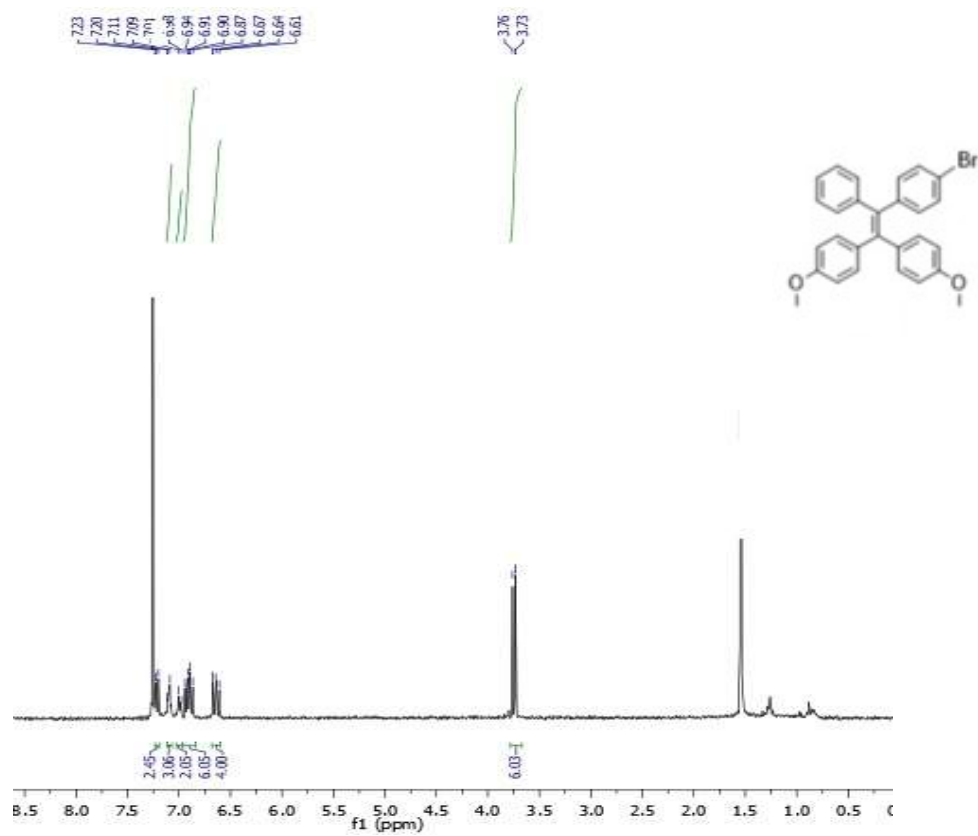


Figure A6. ¹H-RMN de **6** dans CDCl₃ (300 MHz).

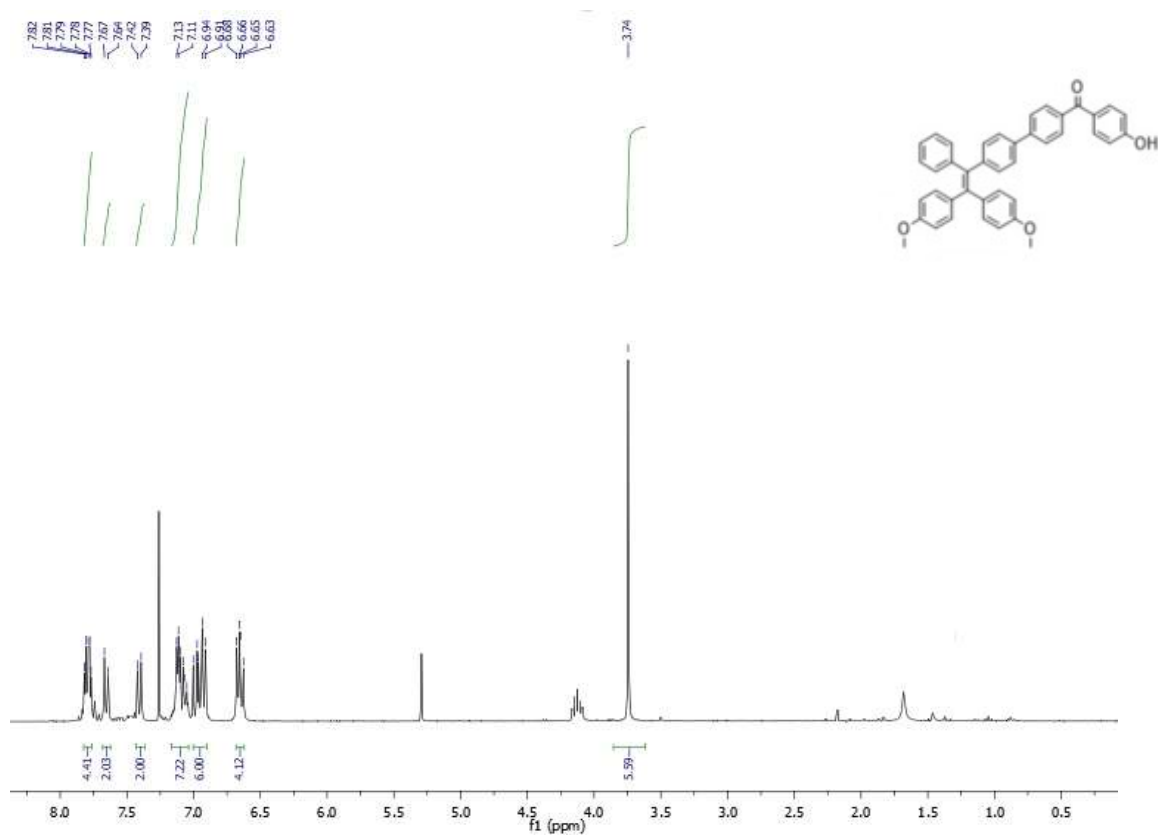


Figure A7. ¹H-RMN de **7** dans CDCl₃ (300 MHz).

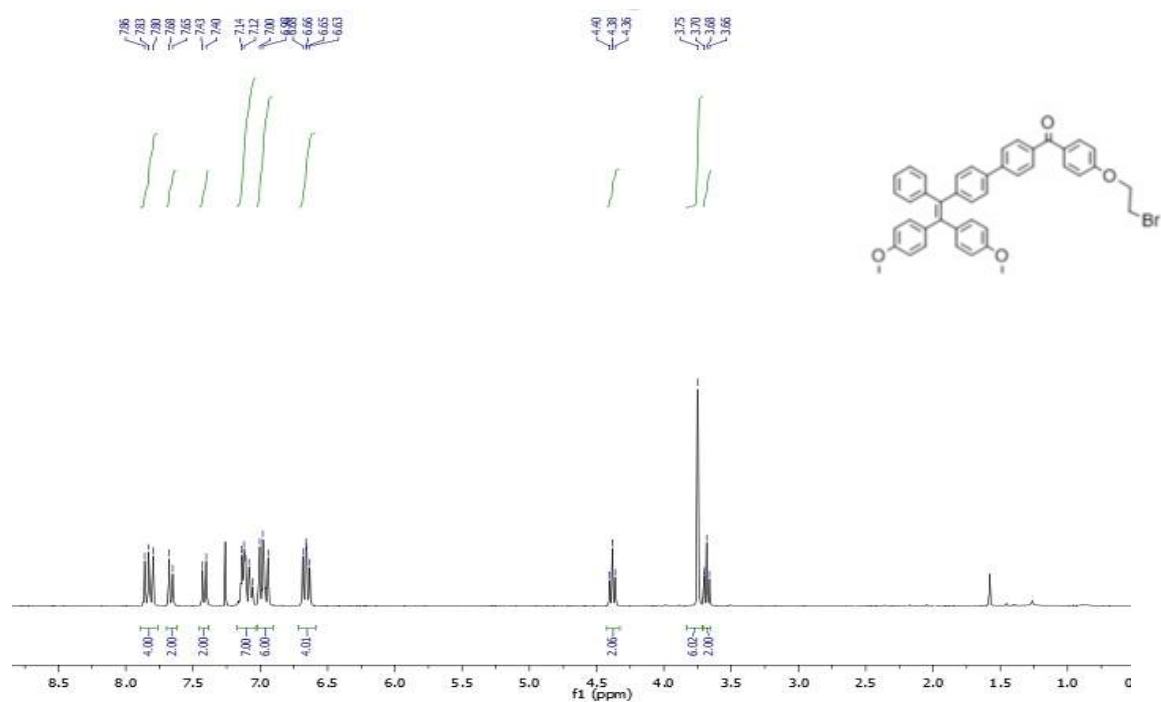


Figure A8. ¹H-RMN de **8** dans CDCl₃ (300 MHz).

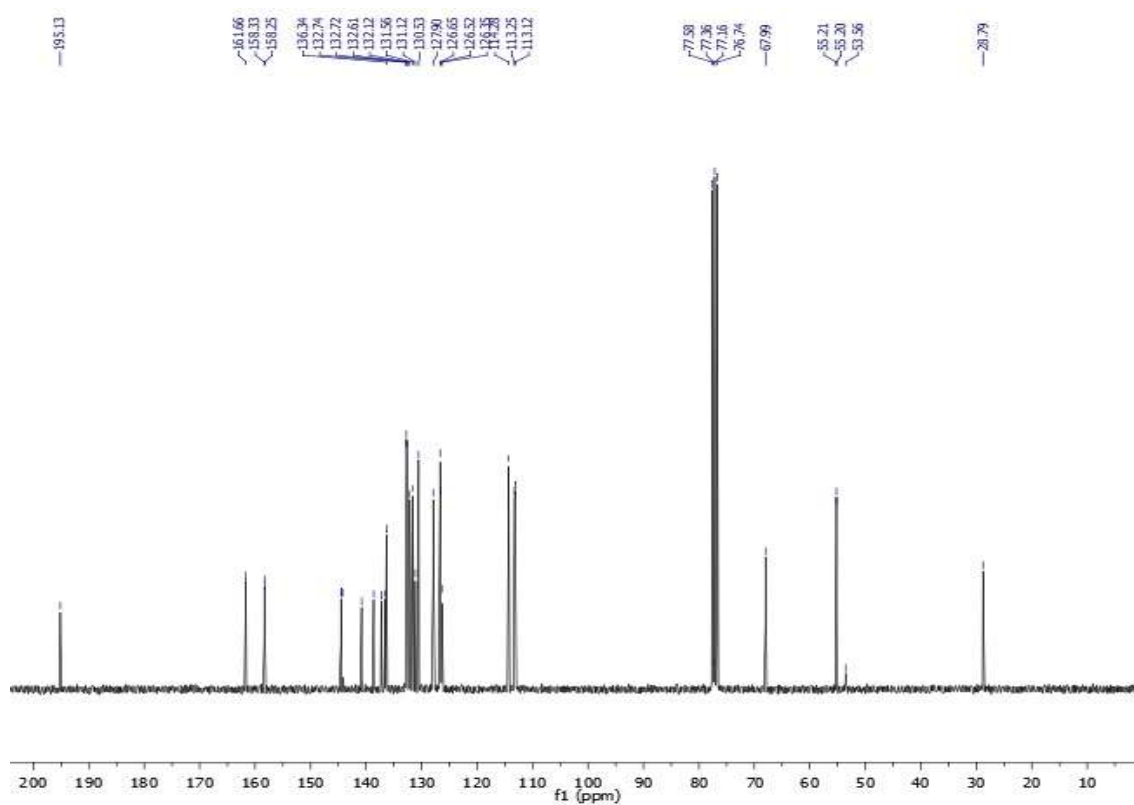


Figure A8. ^{13}C -RMN de **8** dans CDCl_3 (75 MHz).

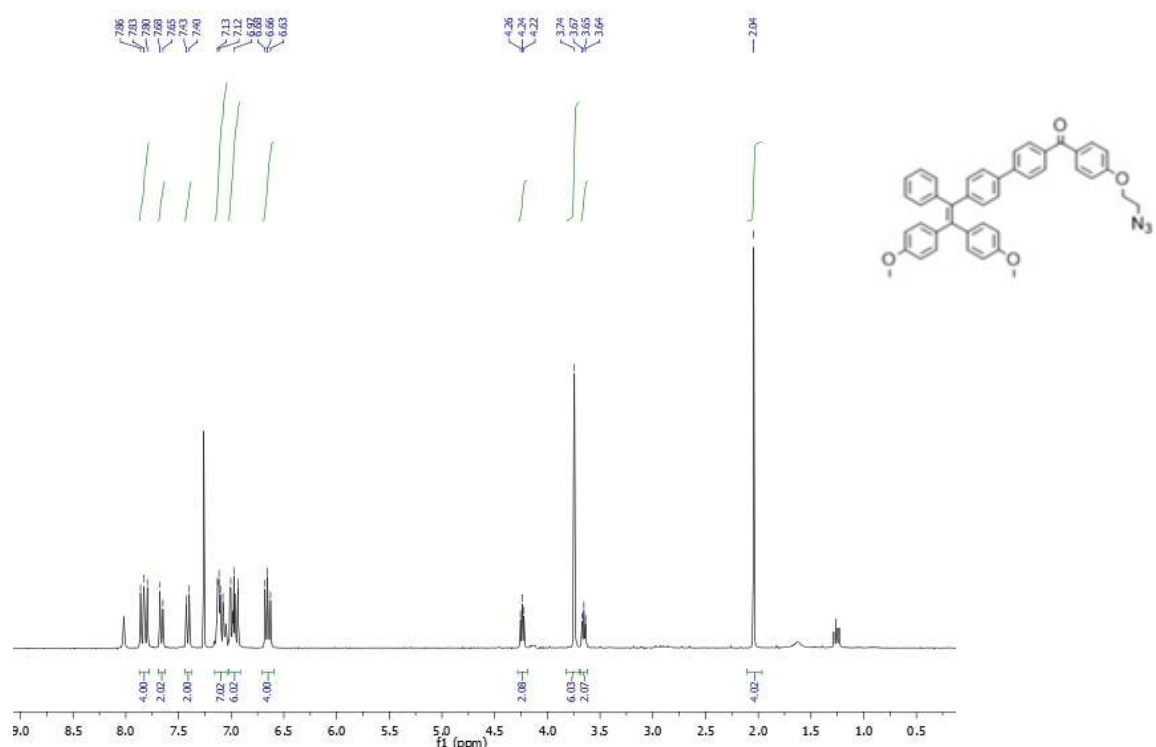


Figure A9. ^1H -RMN de **9** dans CDCl_3 (300 MHz).

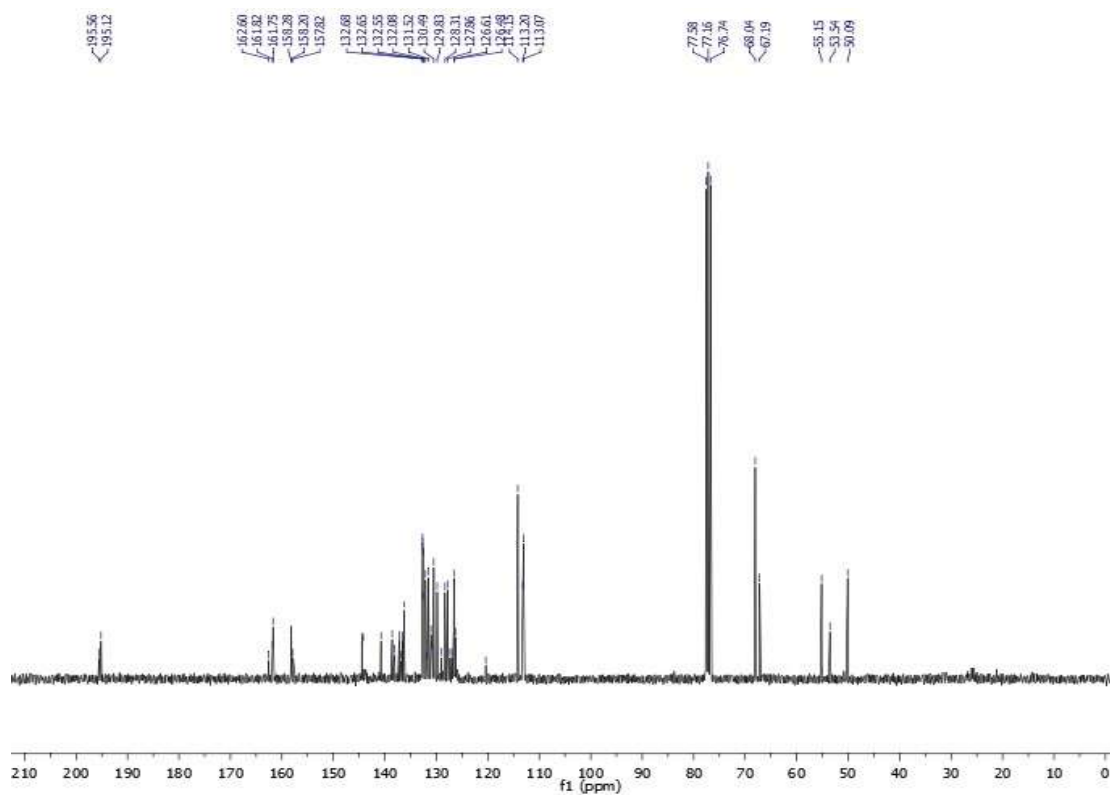


Figure A9. ¹³C-RMN de 9 dans CDCl₃ (75 MHz).

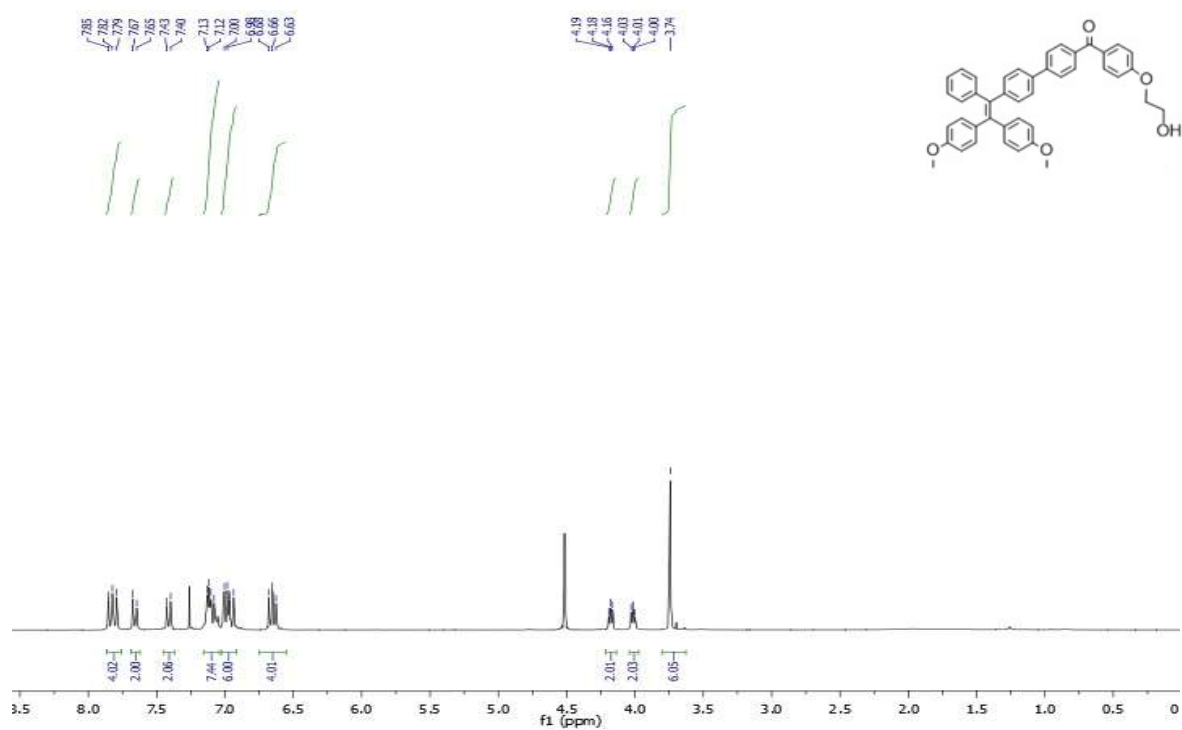


Figure A9-A. ¹H-RMN de 9-A dans CDCl₃ (300 MHz).

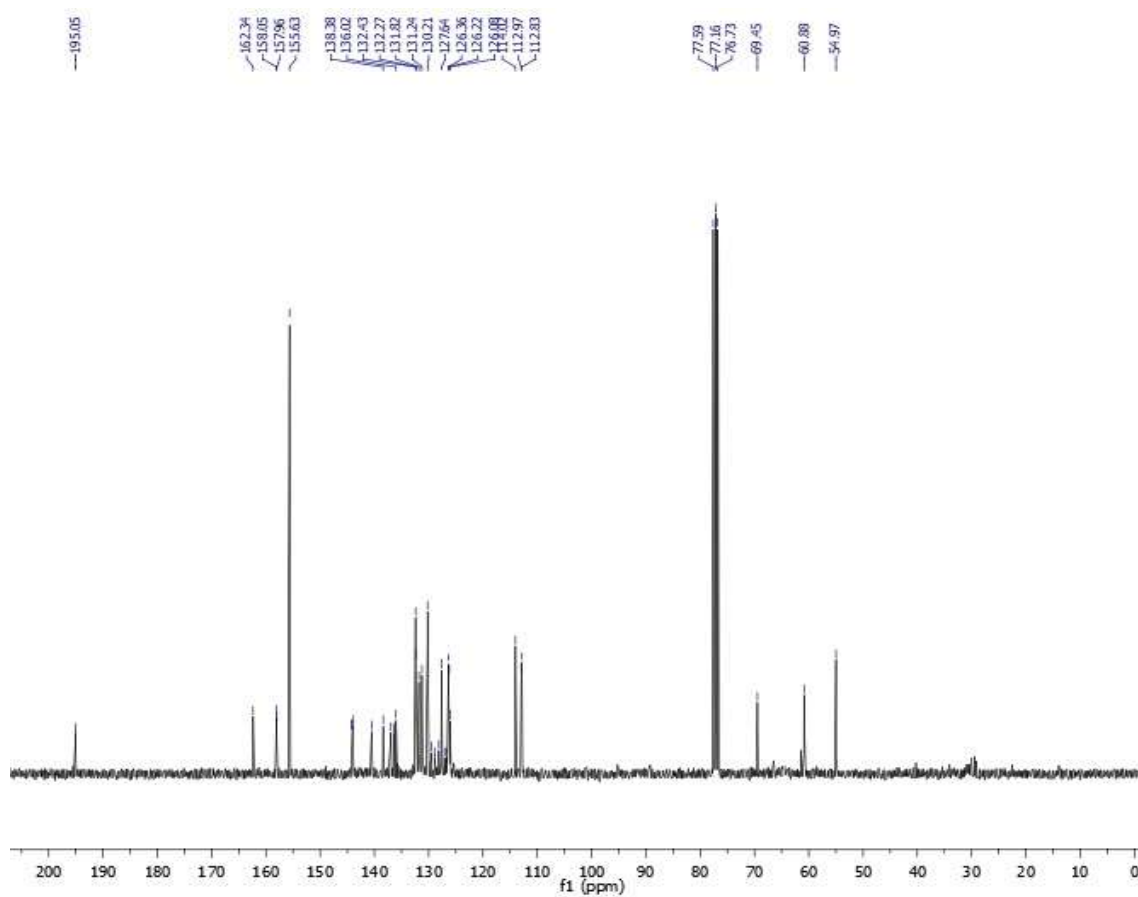


Figure A9-A. ¹³C-RMN de 9A dans CDCl₃ (75 MHz).

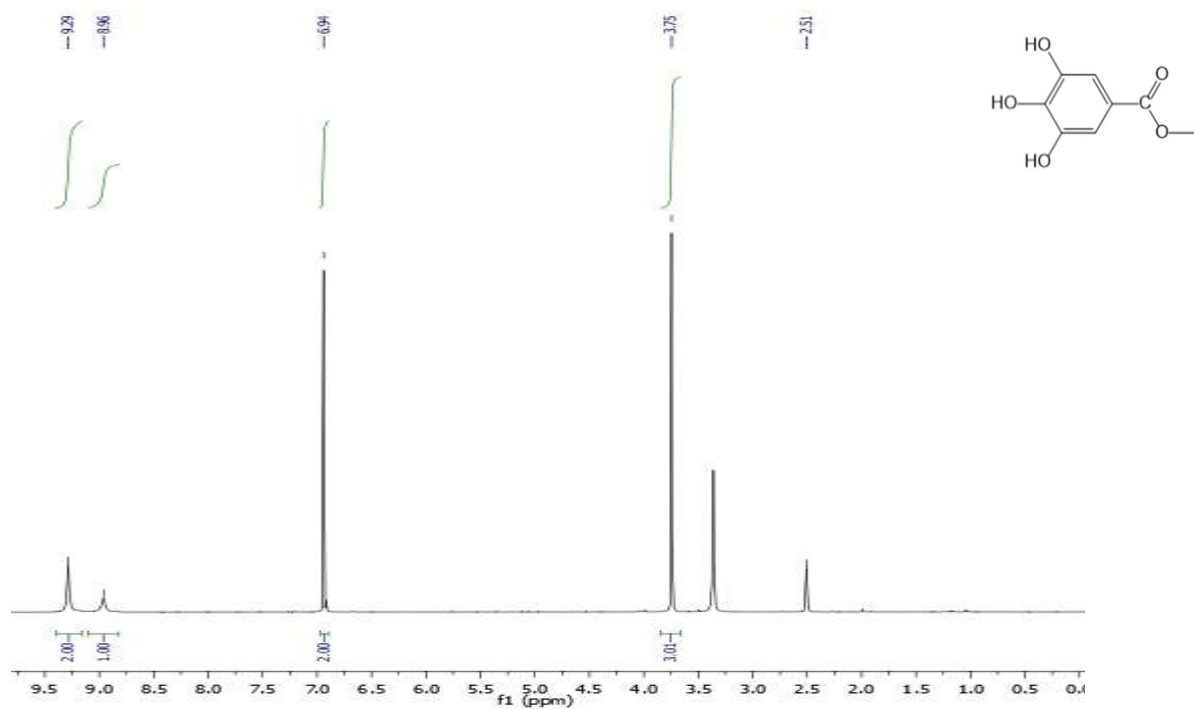


Figure A10. ¹H-RMN de 10 dans CDCl₃ (300 MHz).

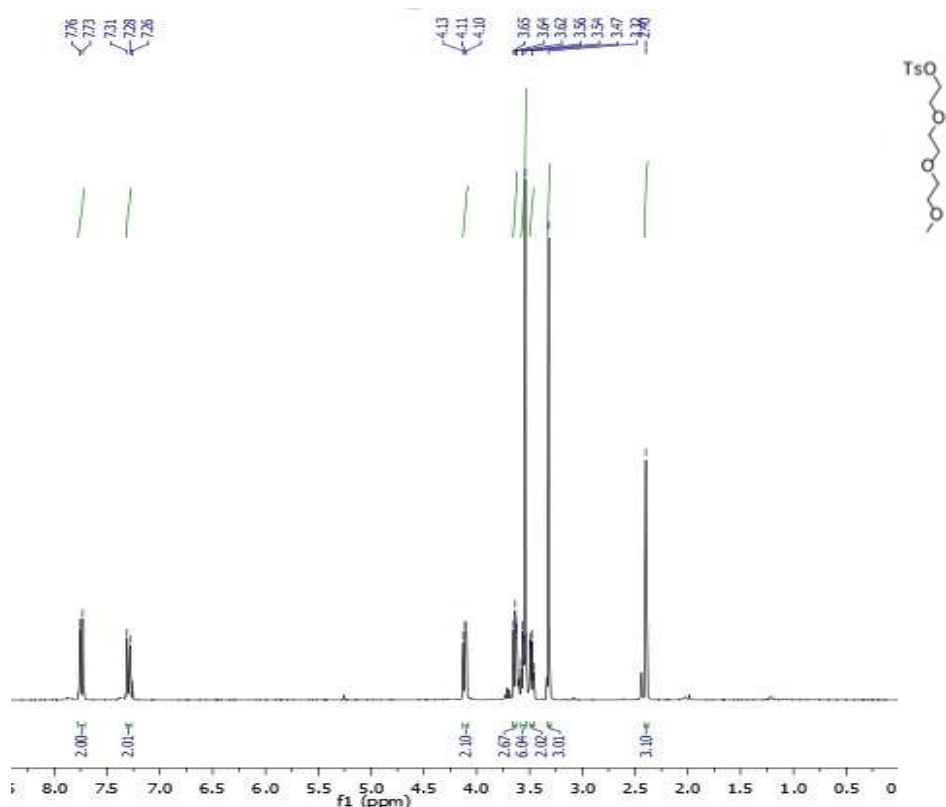


Figure A11. ¹H-RMN de 11 dans CDCl₃ (300 MHz).

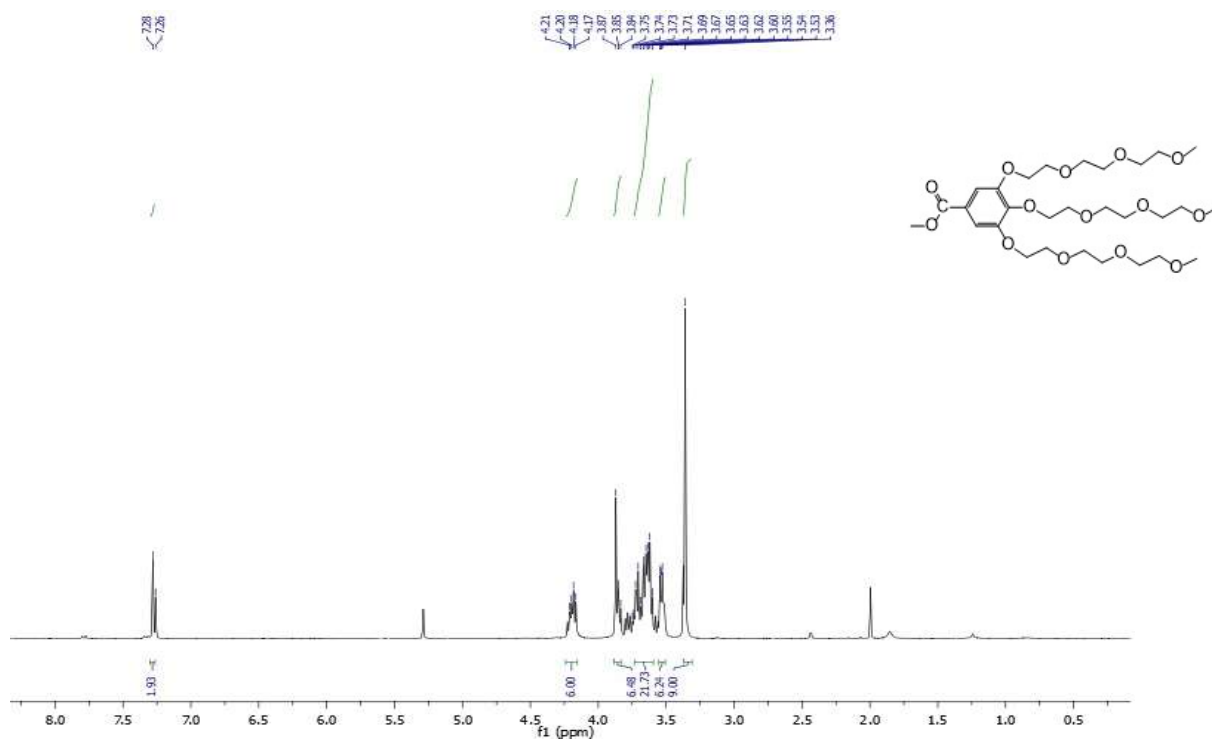
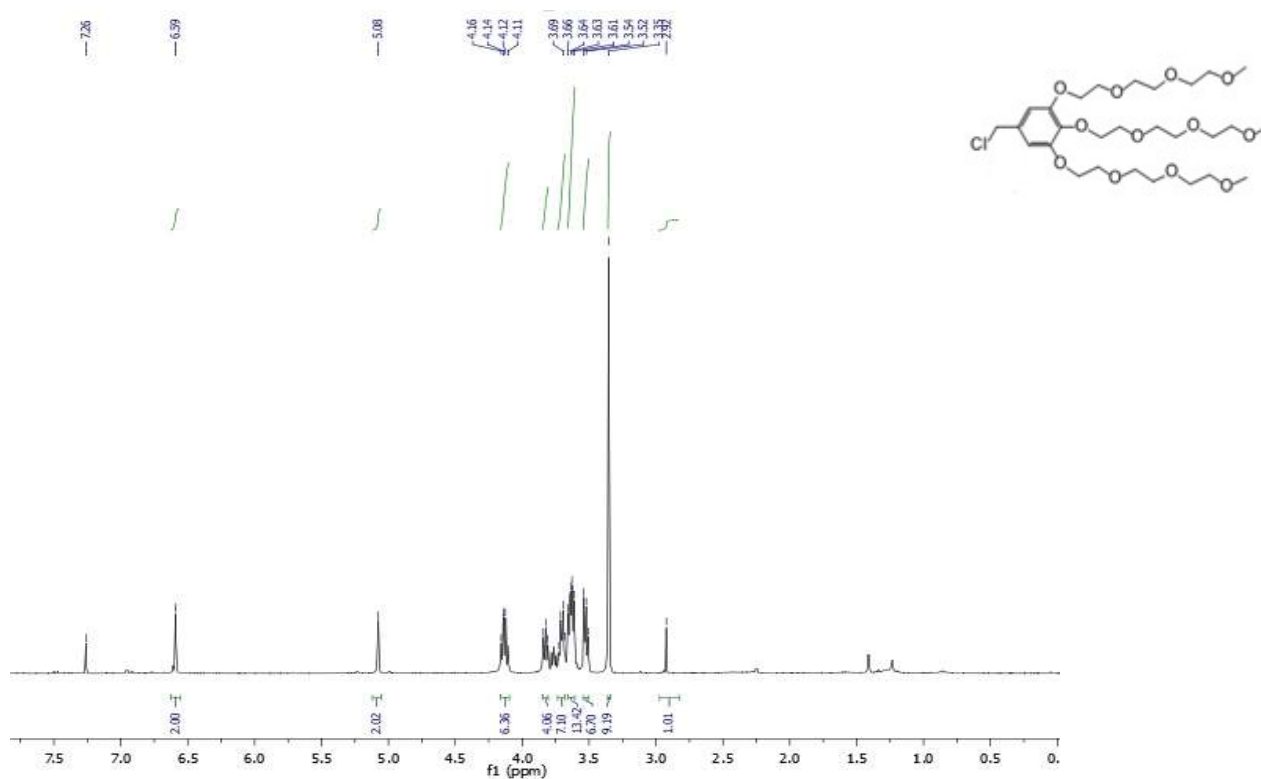
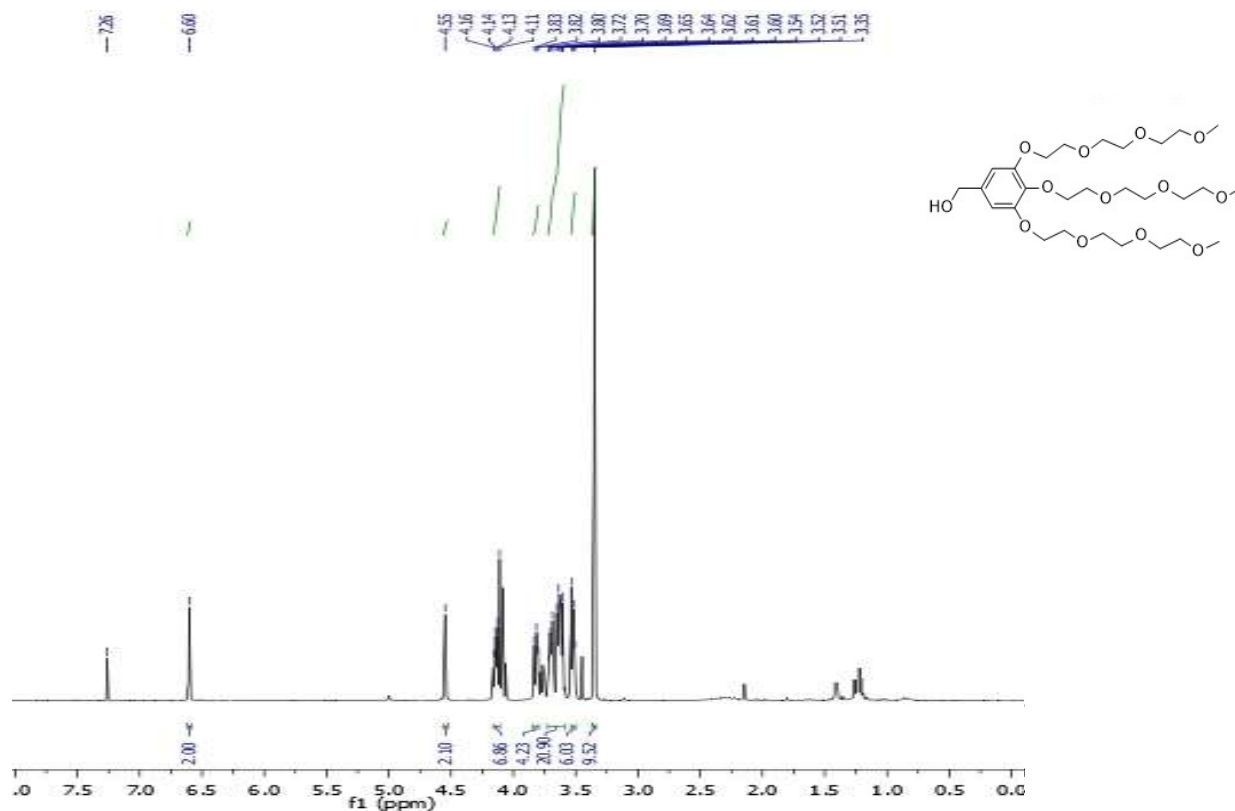
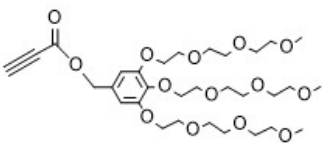
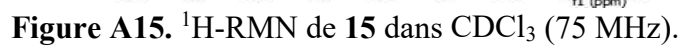


Figure A12. ¹H-RMN de 12 dans CDCl₃ (300 MHz).





Age Group	Number of People
0-14	152.25
15-24	152.05
25-34	138.18
35-44	129.49
45-54	107.82
55-64	77.59
65+	77.16
70-74	76.73
75-79	75.91
80-84	74.06
85-89	72.13
90-94	71.83
95-99	71.43
100-104	70.85
105-109	70.31
110-114	70.18
115-119	70.03
120-124	69.82
125-129	69.33
130-134	69.21
135-139	68.43
140-144	67.43
145-149	66.09
150-154	63.62
155-159	58.47



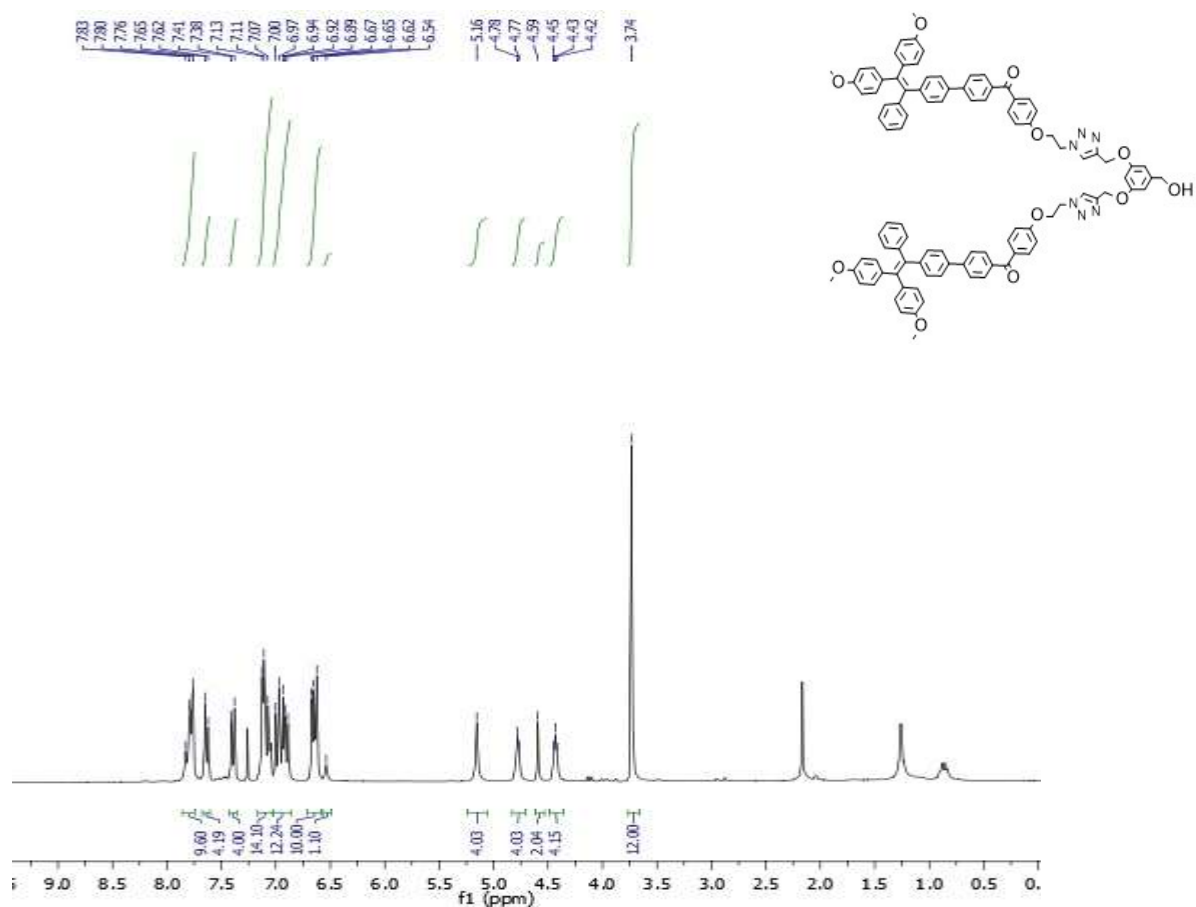


Figure A16. ¹H-RMN de **16** dans CDCl₃ (300 MHz).

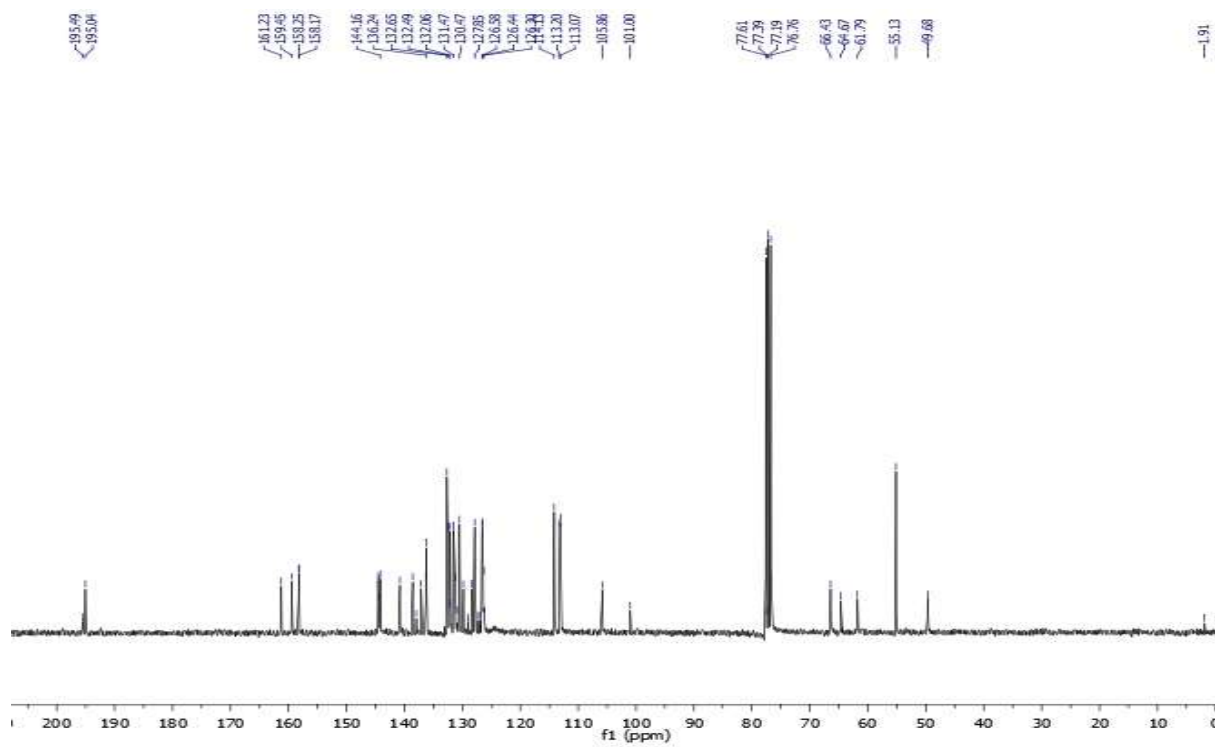
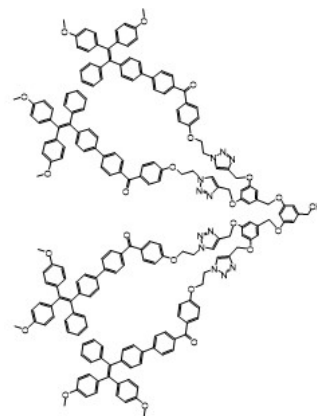


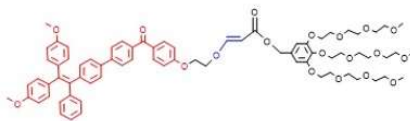
Figure A16. ¹³C-RMN de **16** dans CDCl₃ (75 MHz).



13C NMR spectrum of compound 10. The x-axis is labeled 'f1 (ppm)' and ranges from 10 to 210. The spectrum shows several peaks, with the most prominent ones between 110 and 140 ppm. A list of chemical shifts is provided above the spectrum:

- 195.02
- 161.24
- 159.77
- 159.51
- 158.26
- 158.18
- 144.17
- 140.77
- 136.25
- 132.66
- 132.50
- 132.07
- 131.49
- 130.47
- 127.86
- 126.58
- 126.44
- 113.22
- 113.07
- 106.51
- 105.83
- 101.52
- 77.62
- 77.40
- 77.20
- 76.77
- 69.61
- 66.39
- 61.81
- 55.13
- 49.65
- 36.57
- 31.51

Figure A17. ^{13}C -RMN de **17** dans CDCl_3 (75 MHz).



Chemical shifts (ppm): 195.00, 167.19, 162.46, 161.72, 158.13, 158.04, 155.53, 152.56, 136.12, 132.52, 132.38, 131.92, 131.67, 131.35, 130.33, 127.72, 126.47, 117.88, 117.86, 113.05, 112.92, 107.67, 77.38, 77.16, 76.73, 72.42, 72.20, 71.81, 71.23, 70.68, 70.56, 70.43, 70.37, 69.71, 69.61, 69.16, 69.72, 66.53, 66.08, 65.71, 64.65, 58.92, 55.02.

Figure A18. ^{13}C -RMN de **18** dans CDCl_3 (75 MHz).

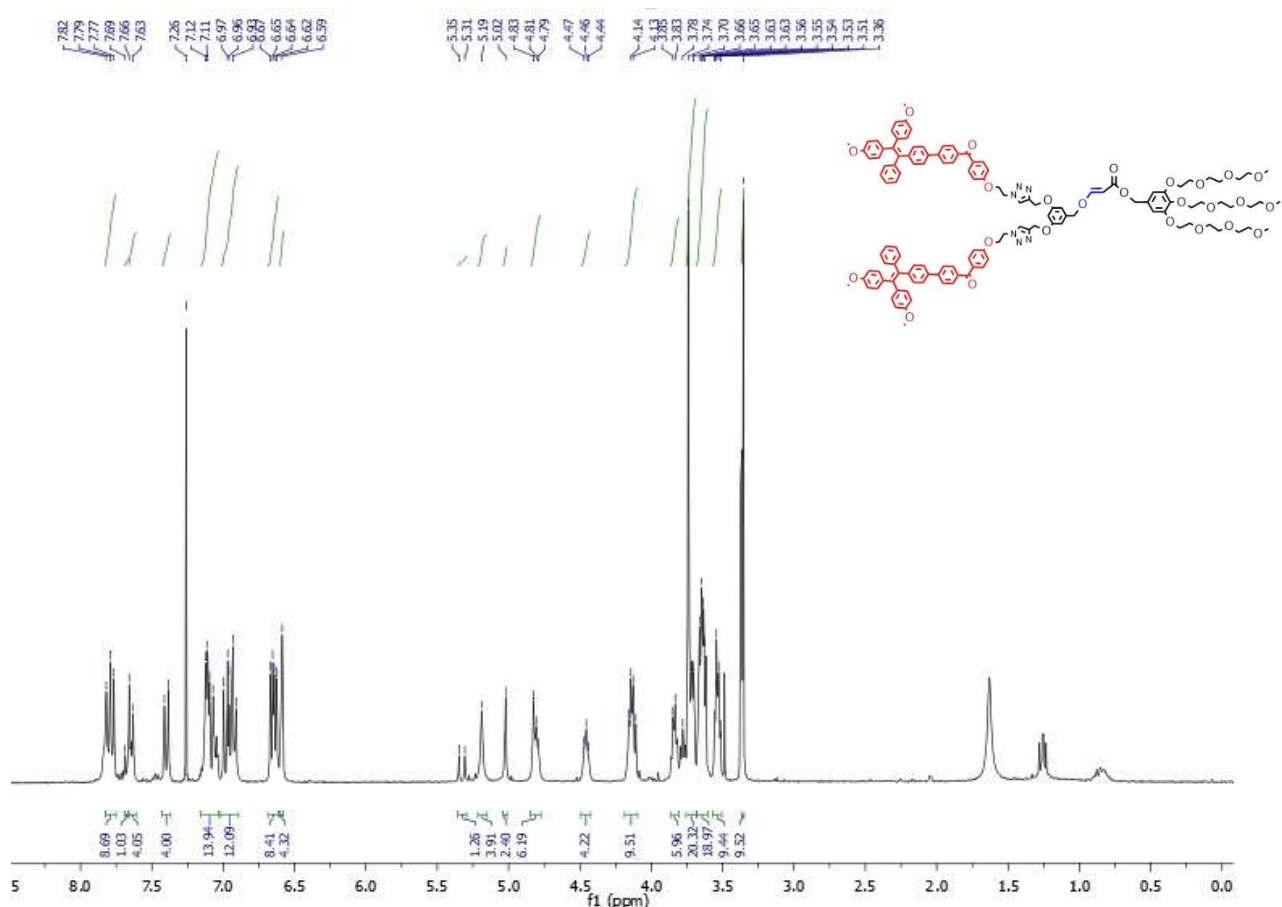


Figure A19. ¹H-RMN de **19** dans CDCl₃ (300 MHz).

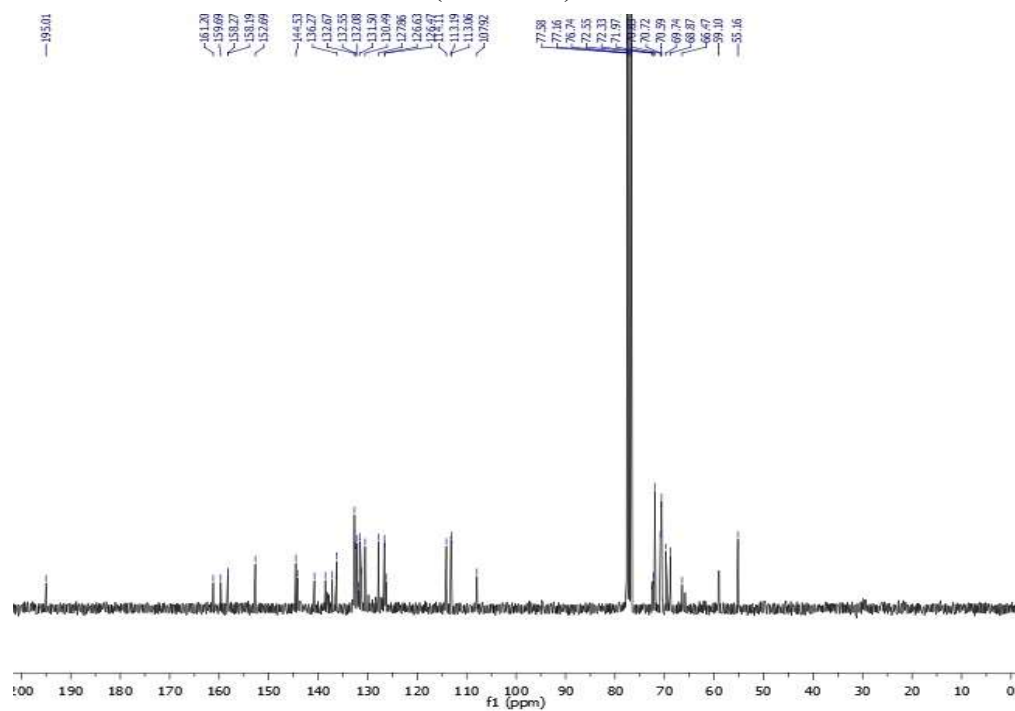


Figure A19. ¹³C-RMN de **19** dans CDCl₃ (75 MHz).

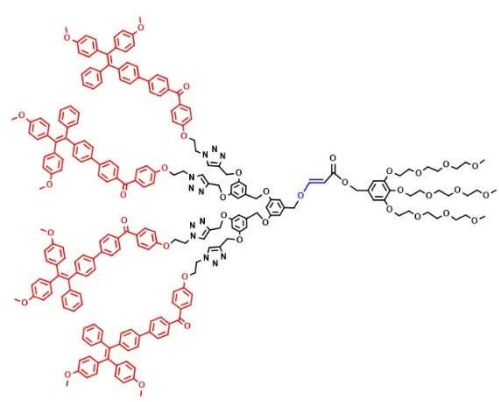


Figure A20. ^1H -RMN de **20** dans CDCl_3 (300 MHz).

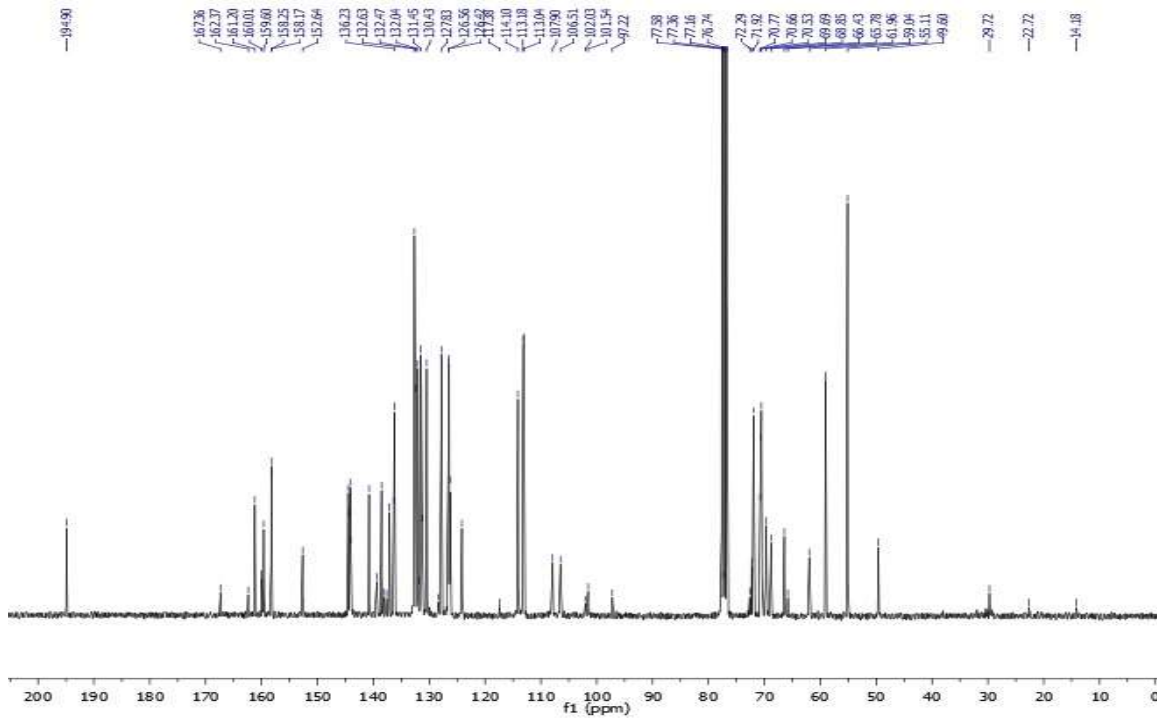


Figure A20. ^{13}C -RMN de **20** dans CDCl_3 (75 MHz).

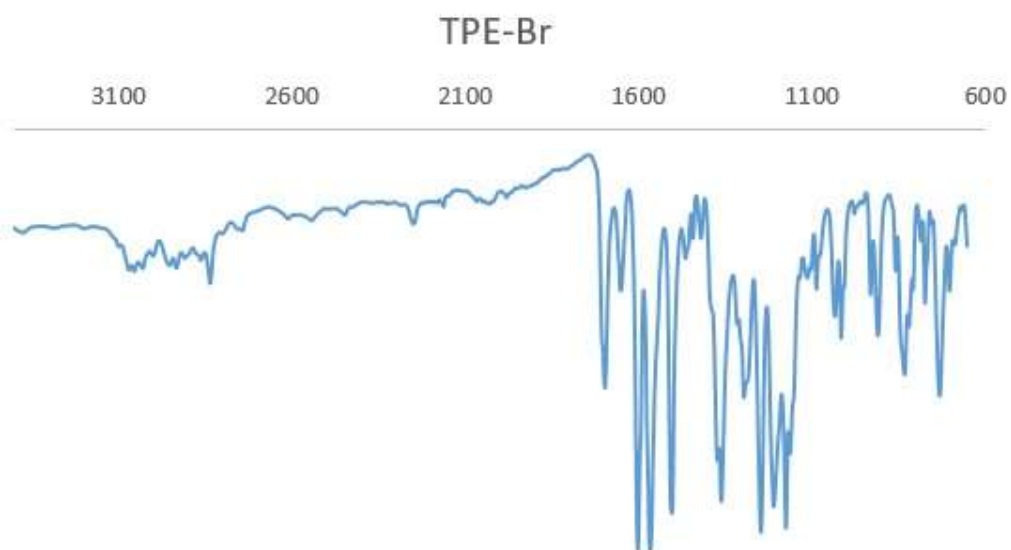
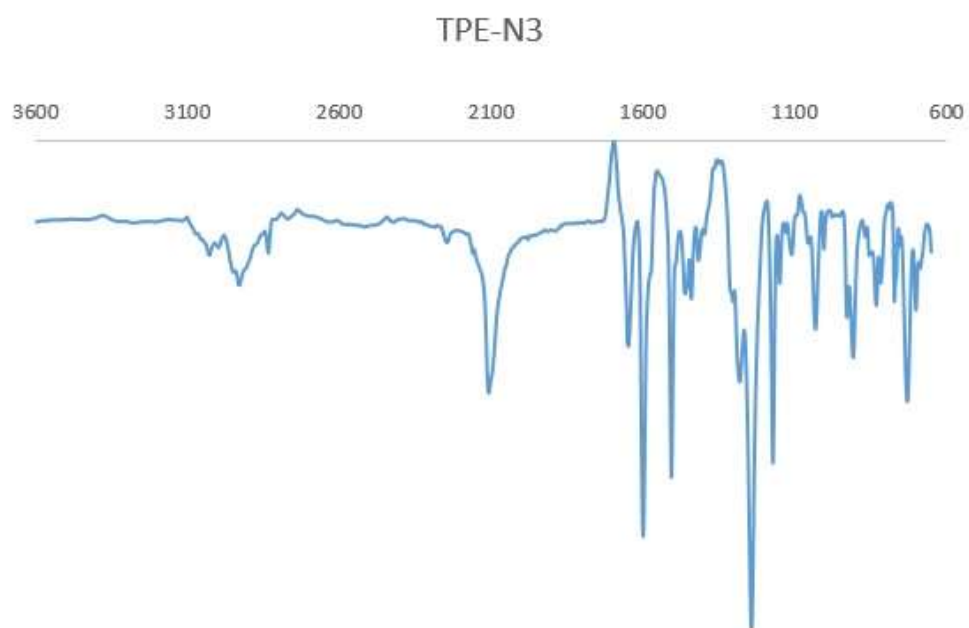


Figure A21. Spectre IR du TPE-Br.



FigureA22.Spectre IR du TPE-N₃

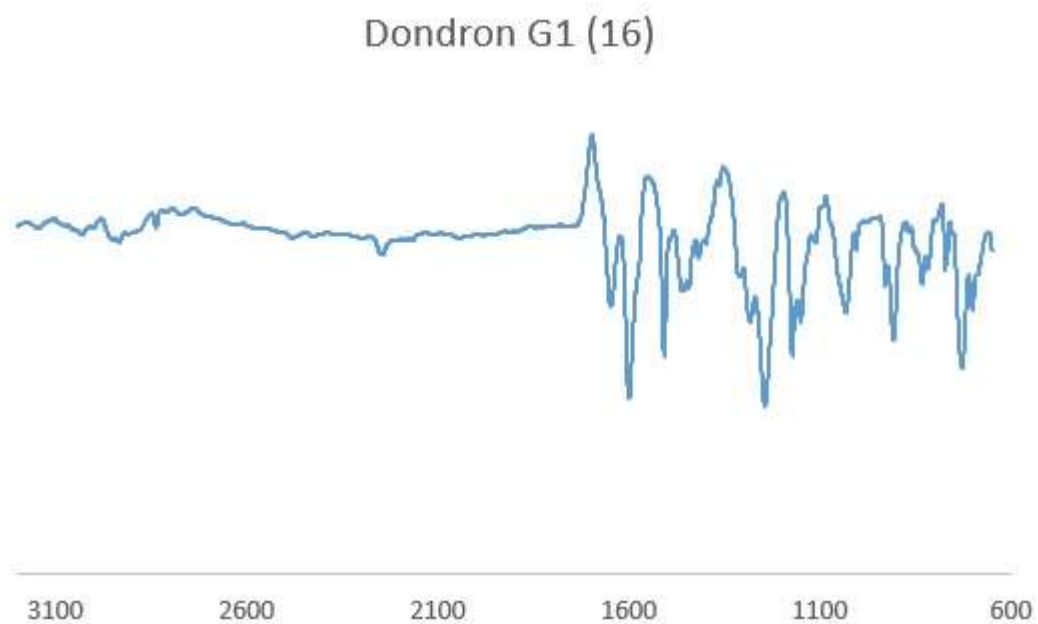


Figure A23. Spectre IR du dendron (16).

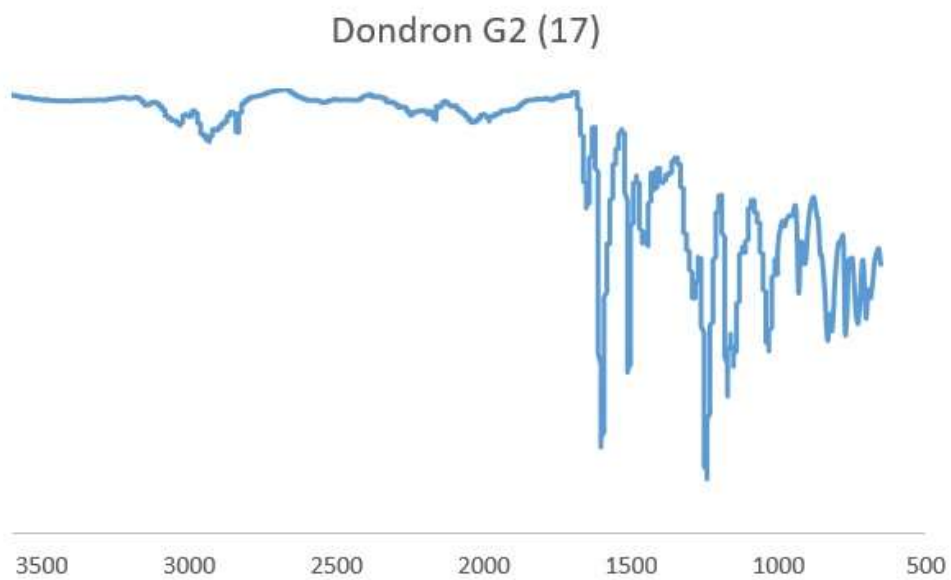


Figure A24. Spectre IR du dendron (17).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Liu, Q.; Xia, Q.; Wang, S.; Li, B. S.; Tang, B. Z. In situ visualizable self-assembly, aggregation-induced emission and circularly polarized luminescence of tetraphenylethene and alanine-based chiral polytriazole. *Journal of Materials Chemistry C* **2018**, 6 (17), 4807-4816.
- (2) Bélanger-Bouliga, M.; Andrade-Gagnon, B.; Nguyen, D. T. H.; Nazemi, A. Size-tunable fluorescent dendrimersomes via aggregation-induced emission. *Chemical Communications* **2022**, 58 (6), 803-806.
- (3) Schmaljohann, D. Thermo-and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews* **2006**, 58 (15), 1655-1670.
- (4) Elias, H.-G. *Macromolecules 1: Volume 1: Structure and Properties*; Springer Science & Business Media, **2012**.
- (5) Uzman, A. Molecular biology of the cell: Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. John Wiley & Sons Inc. USA: **2003**.
- (6) Tropp, B. E. *Principles of molecular biology*; Jones & Bartlett Publishers, **2012**.
- (7) Dumitriu, S. *Polysaccharides: structural diversity and functional versatility*; CRC press, USA, 2004.
- (8) Cowie, J. M. G.; Arrighi, V. *Polymers: chemistry and physics of modern materials*; CRC press, USA, **2007**.
- (9) Hopfinger, A. Conformational properties of macromolecules; *Elsevier*, **2012**.
- (10) Branden, C. I.; Tooze, J. Introduction to protein structure; *Garland Science*, **2012**.
- (11) Saenger, W.; Saenger, W. Defining terms for the nucleic acids. *Principles of nucleic acid structure* **1984**, 9-28.
- (12) Wiederschain, G. Introduction to glycobiology and human diseases. In *Glycobiology and Human Diseases*, CRC Press, **2016**; pp 11-37.
- (13) Young, R. J.; Lovell, P. A. Introduction to polymers; *CRC press*, **2011**.
- (14) Olivetti, E. A.; Ceder, G.; Gaustad, G. G.; Fu, X. Lithium-ion battery supply chain considerations: analysis of potential bottlenecks in critical metals. *Joule* **2017**, 1 (2), 229-243.
- (15) Hiemenz, P. C.; Lodge, T. P. Polymer chemistry; *CRC press*, **2007**.
- (16) Frechet, J. M. Functional polymers and dendrimers: reactivity, molecular architecture, and interfacial energy. *Science* **1994**, 263 (5154), 1710-1715.
- (17) Sperling, L. H. Introduction to physical polymer science; *John Wiley & Sons*, **2005**.
- (18) Fried, J. R. Polymer science and technology; *Pearson Education*, 2014.
- (19) Hu, Y.; Daoud, W. A.; Cheuk, K. K. L.; Lin, C. S. K. Newly developed techniques on polycondensation, ring-opening polymerization and polymer modification: Focus on poly (lactic acid). *Materials* **2016**, 9 (3), 133.
- (20) Bates, F. S.; Fredrickson, G. H. Block copolymers—designer soft materials. *Physics today* **1999**, 52 (2), 32-38.
- (21) Carraher Jr, C. E. *Introduction to polymer chemistry*; CRC press, **2017**.
- (22) Flory, P. J. Principles of polymer chemistry; *Cornell university press*, **1953**.
- (23) Grubbs, R. B. Nitroxide-mediated radical polymerization: limitations and versatility. *Polymer Reviews* **2011**, 51 (2), 104-137.
- (24) Svenson, S.; Tomalia, D. A. Dendrimers in biomedical applications—reflections on

the field. *Advanced drug delivery reviews* **2012**, 64, 102-115.

(25) Hawker, C. J.; Frechet, J. M. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112 (21), 7638-7647.

(26) Singh, S. K.; Sharma, V. K. Dendrimers: A class of polymer in the nanotechnology for drug delivery. *Nanomedicine for Drug Delivery and Therapeutics* **2013**, 373-409.

(27) Malkoch, M.; Garcia-Gallego, S. Introduction to dendrimers and other dendritic polymers. **2020**.

(28) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. " Cascade"-and" nonskid-chain-like" syntheses of molecular cavity topologies. *Synthesis* **1978**, (02), 155-158.

(29) Newkome, G. R.; Yao, Z.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. Micelles. Part 1. Cascade molecules: a new approach to micelles. A [27]-arborol. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50 (11), 2003-2004.

(30) Deng, X.-X.; Du, F.-S.; Li, Z.-C. Combination of orthogonal ABB and ABC multicomponent reactions toward efficient divergent synthesis of dendrimers with structural diversity. *ACS Macro Letters* **2014**, 3 (7), 667-670.

(31) Lyu, Z.; Ding, L.; Huang, A.-T.; Kao, C.-L.; Peng, L. Poly (amidoamine) dendrimers: Covalent and supramolecular synthesis. *Materials Today Chemistry* **2019**, 13, 34-48.

(32) Kolb, H. C.; Finn, M.; Sharpless, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40 (11), 2004-2021.

(33) Liang, L.; Astruc, D. The copper (I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, 255 (23-24), 2933-2945.

(34) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. 'Click'chemistry in polymer and materials science. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, 28 (1), 15-54.

(35) Donnelly, P. S.; Zanatta, S. D.; Zammit, S. C.; White, J. M.; Williams, S. J. 'Click'cycloaddition catalysts: copper (i) and copper (ii) tris (triazolylmethyl) amine complexes. *Chemical communications* **2008**, (21), 2459-2461.

(36) Bernard, J.; Drockenmüller, É.; Fleury, É.; Pascault, J.-P.; Fontaine, L.; Daniel, J.-C. La «chimie click». *L'actualité chimique* **2010**, (344), 51.

(37) Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (4), 1302-1315.

(38) Kesharwani, P.; Tekade, R. K.; Jain, N. K. Generation dependent cancer targeting potential of poly (propyleneimine) dendrimer. *Biomaterials* **2014**, 35 (21), 5539-5548.

(39) Banaei, M.; Salami-Kalajahi, M. A "grafting to" approach to synthesize low cytotoxic poly (aminoamide)-dendrimer-grafted Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. *Advances in Polymer Technology* **2018**, 37 (3), 943-948.

(40) Kim, H.-R.; Jang, J.-W.; Park, J.-W. Carboxymethyl chitosan-modified magnetic-cored dendrimer as an amphoteric adsorbent. *Journal of hazardous materials* **2016**, 317, 608-616.

(41) Sikwal, D. R.; Kalhapure, R. S.; Govender, T. An emerging class of amphiphilic dendrimers for pharmaceutical and biomedical applications: Janus amphiphilic dendrimers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2017**, 97, 113-134.

(42) Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Delavaux-Nicot, B.; Majoral, J.-P. "Janus" dendrimers: syntheses and properties. *New Journal of Chemistry* **2012**, 36 (2), 217-226.

- (43) de Gennes, P. G. Soft matter (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* **1992**, 31 (7), 842-845.
- (44) Taabache, S.; Bertin, A. Vesicles from amphiphilic dumbbells and janus dendrimers: Bioinspired self-assembled structures for biomedical applications. *Polymers* **2017**, 9 (7), 280.
- (45) Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. Multivalent, bifunctional dendrimers prepared by click chemistry. *Chemical communications* **2005**, (46), 5775-5777.
- (46) Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. a. G. Analysis and optimization of copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition for bioconjugation. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2009**, 48 (52), 9879.
- (47) Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. Structurally diverse dendritic libraries: A highly efficient functionalization approach using click chemistry. *Macromolecules* **2005**, 38 (9), 3663-3678.
- (48) Antoni, P.; Robb, M. J.; Campos, L.; Montanez, M.; Hult, A.; Malmstrom, E.; Malkoch, M.; Hawker, C. J. Pushing the limits for thiol–ene and CuAAC reactions: Synthesis of a 6th generation dendrimer in a single day. *Macromolecules* **2010**, 43 (16), 6625-6631.
- (49) Lallana, E.; Fernandez-Trillo, F.; Sousa-Herves, A.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. Click chemistry with polymers, dendrimers, and hydrogels for drug delivery. *Pharmaceutical research* **2012**, 29, 902-921.
- (50) Lombardo, D.; Kiselev, M. A.; Magazù, S.; Calandra, P. Amphiphiles self-assembly: basic concepts and future perspectives of supramolecular approaches. *Advances in Condensed Matter Physics* **2015**, 2015.
- (51) Goddard, E. D.; Gruber, J. V. *Principles of polymer science and technology in cosmetics and personal care*; CRC press, **1999**.
- (52) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S. Self-assembly of Janus dendrimers into uniform dendrimersomes and other complex architectures. *Science* **2010**, 328 (5981), 1009-1014.
- (53) Xing, P.; Zhao, Y. Multifunctional nanoparticles self-assembled from small organic building blocks for biomedicine. *Advanced Materials* **2016**, 28 (34), 7304-7339.
- (54) Kalhapure, R. S.; Kathiravan, M. K.; Akamanchi, K. G.; Govender, T. Dendrimers—from organic synthesis to pharmaceutical applications: an update. *Pharmaceutical Development and Technology* **2015**, 20 (1), 22-40.
- (55) Schenning, A. P.; Elissen-Roman, C.; Weener, J.-W.; Baars, M. W.; van der Gaast, S. J.; Meijer, E. Amphiphilic dendrimers as building blocks in supramolecular assemblies. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120 (32), 8199-8208.
- (56) Percec, V.; Glodde, M.; Johansson, G.; Balagurusamy, V. S.; Heiney, P. A. Transformation of a spherical supramolecular dendrimer into a pyramidal columnar supramolecular dendrimer mediated by the fluorophobic effect. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 42 (36), 4338-4342.
- (57) Mendes, A. C.; Baran, E. T.; Reis, R. L.; Azevedo, H. S. Self-assembly in nature: using the principles of nature to create complex nanobiomaterials. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* **2013**, 5 (6), 582-612.
- (58) Haburcak, R.; Shi, J.; Du, X.; Yuan, D.; Xu, B. Ligand–receptor interaction modulates the energy landscape of enzyme-instructed self-assembly of small molecules. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138 (47), 15397-15404.

- (59) Yadav, S.; Sharma, A. K.; Kumar, P. Nanoscale self-assembly for therapeutic delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2020**, *8*, 127.
- (60) Lee, Y. S. Self-assembly and nanotechnology: a force balance approach; *John Wiley & Sons*, **2008**.
- (61) Zeng, F.; Zimmerman, S. C. Dendrimers in supramolecular chemistry: from molecular recognition to self-assembly. *Chemical reviews* **1997**, *97* (5), 1681-1712.
- (62) Zhao, Y.; Li, X.; Zhao, X.; Yang, Y.; Li, H.; Zhou, X.; Yuan, W. Asymmetrical polymer vesicles for drug delivery and other applications. *Frontiers in Pharmacology* **2017**, *8*, 226362.
- (63) Dahman, Y. *Nanotechnology and functional materials for engineers*; Elsevier, 2017.
- (64) Mohanraj, V.; Chen, Y. Nanoparticles-a review. *Tropical journal of pharmaceutical research* **2006**, *5* (1), 561-573.
- (65) Jain, V.; Jain, S.; Mahajan, S. Nanomedicines based drug delivery systems for anti-cancer targeting and treatment. *Current drug delivery* **2015**, *12* (2), 177-191.
- (66) Mei, J.; Leung, N. L.; Kwok, R. T.; Lam, J. W.; Tang, B. Z. Aggregation-induced emission: together we shine, united we soar! *Chemical reviews* **2015**, *115* (21), 11718-11940.
- (67) Yagai, S.; Kinoshita, T.; Higashi, M.; Kishikawa, K.; Nakanishi, T.; Karatsu, T.; Kitamura, A. Diversification of self-organized architectures in supramolecular dye assemblies. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (43), 13277-13287.
- (68) Zhao, Z.; Lam, J. W.; Tang, B. Z. Tetraphenylethene: a versatile AIE building block for the construction of efficient luminescent materials for organic light-emitting diodes. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22* (45), 23726-23740.
- (69) Gambhir, S. S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nature Reviews Cancer* **2002**, *2* (9), 683-693.
- (70) Weissleder, R.; Mahmood, U. Molecular imaging. *Radiology* **2001**, *219* (2), 316-333.
- (71) Abedi-Gaballu, F.; Dehghan, G.; Ghaffari, M.; Yekta, R.; Abbaspour-Ravasjani, S.; Baradaran, B.; Dolatabadi, J. E. N.; Hamblin, M. R. PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy. *Applied materials today* **2018**, *12*, 177-190.
- (72) Madaan, K.; Kumar, S.; Poonia, N.; Lather, V.; Pandita, D. Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* **2014**, *6* (3), 139-150.
- (73) Brannon-Peppas, L.; Blanchette, J. O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Advanced drug delivery reviews* **2004**, *56* (11), 1649-1659.
- (74) Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Baker, G. R.; Johnson, A. L.; Behera, R. K. Alkane cascade polymers possessing micellar topology: micellanoic acid derivatives. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1991**, *30* (9), 1176-1178.
- (75) Elizondo-García, M. E.; Márquez-Miranda, V.; Araya-Durán, I.; Valencia-Gallegos, J. A.; González-Nilo, F. D. Self-Assembly Behavior of Amphiphilic Janus Dendrimers in Water: A Combined Experimental and Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation Approach. *Molecules* **2018**, *23* (4), 969.
- (76) Leiro, V.; Garcia, J. P.; Tomás, H.; Pêgo, A. P. The present and the future of degradable dendrimers and derivatives in theranostics. *Bioconjugate chemistry* **2015**, *26* (7), 1182-1197.
- (77) Xiong, H.; Liu, S.; Wei, T.; Cheng, Q.; Siegwart, D. J. Theranostic dendrimer-based lipid nanoparticles containing PEGylated BODIPY dyes for tumor imaging and systemic

- mRNA delivery in vivo. *Journal of controlled release* **2020**, 325, 198-205.
- (78) Crossley, S. W.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. Mn-, Fe-, and Co-catalyzed radical hydrofunctionalizations of olefins. *Chemical reviews* **2016**, 116 (15), 8912-9000.
- (79) Klajnert-Maculewicz, B.; Janaszewska, A.; Majecka, A. Dendrimersomes: Biomedical applications. *Chemical Communications* **2023**, 59 (99), 14611-14625.
- (80) Deirram, N.; Zhang, C.; Kermaniyan, S. S.; Johnston, A. P.; Such, G. K. pH-responsive polymer nanoparticles for drug delivery. *Macromolecular rapid communications* **2019**, 40 (10), 1800917.
- (81) Makhseed, S.; McKeown, N. B. Novel spiro-polymers with enhanced solubility. *Chemical Communications* **1999**, (3), 255-256.
- (82) Gerweck, L. E.; Seetharaman, K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer research* **1996**, 56 (6), 1194-1198.
- (83) Bose, T.; Latawiec, D.; Mondal, P. P.; Mandal, S. Overview of nano-drugs characteristics for clinical application: the journey from the entry to the exit point. *Journal of nanoparticle research* **2014**, 16, 1-25.
- (84) Krishnan, N.; Perumal, D.; Atchimnaidu, S.; Harikrishnan, K. S.; Golla, M.; Kumar, N. M.; Kalathil, J.; Krishna, J.; Vijayan, D. K.; Varghese, R. Galactose-Grafted 2D Nanosheets from the Self-Assembly of Amphiphilic Janus Dendrimers for the Capture and Agglutination of Escherichia coli. *Chemistry–A European Journal* **2020**, 26 (5), 1037-1041.