



**UNIVERSITÉ EVRY VAL D'ESSONNE**

---

Science et Ingénierie

LAMBE – équipe Matériaux Polymères aux Interfaces

NNT : 2015EVRY0005

# **THESE**

pour l'obtention du grade de

## **DOCTEUR**

*Spécialité : Chimie et physicochimie des polymères*

présentée par

**Guillaume PEREIRA**

---

### **Synthèse de nouveaux polymères en étoile à cœur cyclodextrine**

---

Soutenue publiquement le 20 Avril 2015

#### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Mme TORTAJADA Jeanine.      Professeur, Université d'Evry  
Rapporteur : Mme DELAITE Christelle.      Professeur, Université de Haute Alsace  
Rapporteur : Mme BONNET Véronique.      Maître de Conférences, Université de Picardie  
Examineur : M. GUEGAN Philippe.      Professeur, Université Pierre et Marie Curie  
Examineur : Mme BENNEVAULT Véronique.      Maître de Conférences, Université d'Evry



# Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université d'Evry Val d'Essonne au sein de l'équipe Matériaux Polymères aux Interfaces du Laboratoire d'Analyse et de Modélisation pour la Biologie et l'Environnement, dirigé par la Pr. Jeanine Tortajada puis le Dr. Jean-Yves Salpin, à qui j'exprime ma profonde reconnaissance.

Je remercie sincèrement Philippe Guégan, instigateur de ce projet de recherche, pour la confiance qu'il m'a accordé, ses conseils et idées judicieuses pour mener à bien ce travail.

Je tiens à exprimer ma grande gratitude à Véronique Bennevault, de m'avoir aidé au quotidien, d'avoir toujours été là pour moi. Son expertise en polymérisation a été très bénéfique.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon travail. Je remercie de nouveau Mme Jeanine Tortajada d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury. Je la remercie également pour son soutien sans faille à mon égard. Je remercie Mme Christelle Delaite et Mme Véronique Bonnet qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de mon travail.

Mes remerciements vont également à ceux que j'ai côtoyé durant mes années au laboratoire. Je remercie Nathalie Jarroux pour sa bonne humeur, Christine Guis pour ses discussions souvent animées, Hervé Chéradame pour son expérience, et Jérôme Mathé. Je n'oublie pas Olek le pro de la RMN qui nous a si souvent démêlé des problèmes, Laurent Bacri pour ses discussions diverses. Un mot pour Cécile Huin, qui a une place si particulière pour moi et qui ne lâche jamais. Son sourire est bénéfique.

Je tiens à remercier mon ex-collègue de bureau Elodie, que j'ai côtoyé durant plusieurs mois et qui m'a toujours apporté son soutien. Un remerciement aussi pour Aziz, toujours souriant et de bonne humeur. Un mot pour Ibrahima, merci à lui de m'avoir soutenu, conseillé et de ne m'avoir jamais lâché. Je remercie aussi Lisday, ma 2<sup>ème</sup> ex-collègue de bureau d'avoir été là et Ruddy qui était le gardien du labo. Des remerciements aussi pour Jean-Philippe, Sondra, Pierre-Edouard, Afef, Hassen, Sneha, Hajar Alan et Jean les 3 petits nouveaux... avec qui j'ai

toujours eu plaisir à discuter. Un grand merci pour Caroline Cannizzo pour son aide précieuse pour les enseignements.

Un grand merci pour les techniciens de TP que j'ai pu côtoyer durant mon passage au laboratoire. Jean François Barthe pour les discussions sportives avec enthousiasme, Myriam Chevalier pour son rire si particulier, Rodica Starinski pour son sourire et bienveillance à mon égard. Et aussi à Julia ma voisine de bureau pour son expérience, sa bonne humeur et son soutien précieux.

Je remercie aussi particulièrement les personnes que j'ai côtoyées au laboratoire de Chimie des Polymères à Ivry. Notamment Romain Besso et Gaëlle Pembouong pour leur expertise en SEC, Soumassoudrane Rassou pour nos discussions et son aide au laboratoire comme pour Bazoly Rasolonjatovo. Un remerciement également pour Nicolas Illy.

Je dédie d'abord cette thèse à mon père qui me soutient et veille sur moi de là où il est. Puis à ma famille, mes amis proches et à mon amour Anne-Victoire, qui ont toujours cru en moi. Je les remercie d'être toujours là pour moi, je leur dois beaucoup.

## Résumé

Les cycles 1,2,3 triazoles sont facilement obtenus par réaction entre un azidure et un dérivé portant un alcyne mono ou disubstitué. Cette chimie click, issue d'une catalyse au cuivre permet d'accéder à la famille des 4-chlorométhyl-1-(alkyl)-1H-1,2,3-triazoles susceptible de générer une espèce nucléophile permettant une réaction d'amorçage en polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines. Trois types d'amorceurs ont été synthétisés afin d'obtenir différentes architectures de polymère tels les homopolymères à partir d'un amorceur modèle, un copolymère PEG-PMeOx et un polymère en étoile à cœur cyclodextrine avec 7 branches en PMeOx. Les polymérisations avec l'amorceur modèle ont mis en évidence la réaction d'amorçage de polymérisation des 2-alkyl-2-oxazoline, sans pouvoir éviter des réactions de transfert spontanées ou au monomère. L'ajout de DTBP a permis d'améliorer le contrôle. La synthèse de copolymères PEG-PMeOx a été montrée par RMN DOSY et SEC. La synthèse de polymère en étoile a été conduite selon différentes méthodes. L'utilisation de dérivés de cyclodextrines portant des fonctions triazole s'est révélé un outil intéressant, mais n'a pas permis l'obtention de hautes masses molaires de polymères en étoile. D'autres méthodes ont permis d'atteindre cet objectif.

*mots-clés : PMeOx, amorceurs, « click chemistry », transfert, polymère en étoile, cyclodextrine*

## Abstract

The 1,2,3-triazole cycles are easily synthesized by the reaction between an azidure and a compound carrying an alkyne group mono- or disubstituted. This click chemistry, with a copper catalysis leads to a family of 4-chloromethyl-1-(alkyl)-1H-1,2,3-triazole, susceptible to generate a nucleophilic specie. That allows an initiation reaction in cationic polymerization of 2-alkyl-2-oxazolines. Three kinds of initiators have been synthesized in order to obtain different architectures, as homopolymers from a model initiator, a PEG-PMeOx copolymer and a star polymer with cyclodextrin core and seven arms PMeOx. Polymerizations with model initiator highlighted initiation reaction of 2-alkyl-2-oxazolines polymerization, without being able to avoid reaction of spontaneous or monomer transfer. Addition of DTBP improves control. Synthesis of PEG-PMeOx has been proved by DOSY NMR and SEC. Synthesis of star polymer has been conducted according to different methods. The utilization of cyclodextrine derivatives with triazole functions is an interesting tool, but actually, we don't obtained high molar masses of star polymer. Other methods have been realized to reach this aim.

*key-words: PMeOx, initiators, click chemistry, transfer, star polymer, cyclodextrine core*

## Abréviations

AcN : acétonitrile

Ac<sub>2</sub>O : anhydride acétique

AcO-β-CD-N<sub>3</sub> : per-6-(azido)per-2,3-di-O-acétyl-bêta-cyclodextrine

AscNa : ascorbate de sodium

β-CD : bêta-cyclodextrine

CaH<sub>2</sub> : hydrure de calcium

SEC ou CES : chromatographie d'exclusion stérique

CH<sub>3</sub>I : iodométhane

CHCl<sub>3</sub> : chloroforme

CH<sub>3</sub>O-PEG-OH : poly(éthylène glycol) monométhyléther

CH<sub>3</sub>O-PEG-OMs : poly(éthylène glycol) mésyle

CH<sub>3</sub>O-PEG-N<sub>3</sub> : poly(éthylène glycol) azide

CuAAC : cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azide catalysée par Cu(I)

CuSO<sub>4</sub>, 5 H<sub>2</sub>O : sulfate de cuivre pentahydraté

D : indice de polymolécularité

DCM : dichlorométhane

DMF : N,N'-diméthylformamide

DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine

DMSO : diméthylsulfoxyde

DP<sub>n</sub> : degré de polymérisation moyen en nombre

Eq : équivalent

Et<sub>2</sub>O : diéthyl éther

ESI-MS : spectrométrie de masse par électrospray

EtOx : 2-éthyl-2-oxazoline

Exp : expérience

Fct, f, Fonct : fonctionnalité

Ip : indice de polymolécularité

k<sub>a</sub> : constante de vitesse d'amorçage

k<sub>p</sub> : constante de vitesse de propagation

LPEI : poly(éthylèneimine) linéaire

MeOH : méthanol

MeOx : 2-méthyl-2-oxazoline  
mmol : millimol  
Mn : masse molaire moyenne en nombre  
MsCl : chlorure de mesyle  
Mw : masse molaire moyenne en poids  
n : nombre de moles  
N(Et)<sub>3</sub> : triéthylamine  
NaN<sub>3</sub> : azoture de sodium  
PEG : poly(éthylène glycol)  
PEI : polyéthylèneimine  
PEtOx : poly(2-éthyl-2-oxazoline)  
PMeOx : poly(2-méthyl-2-oxazoline)  
POx : polyoxazoline  
PPh<sub>3</sub> : triphényl phosphine  
Rdt : rendement  
Ref : référence  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
SOCl<sub>2</sub> : chlorure de thionyle  
T<sub>amb</sub> : température ambiante  
Th : théorique  
Tps : temps

## Sommaire

<b>Abréviations</b> .....	- 6 -
<b>Introduction générale</b> .....	- 16 -
<b>CHAPITRE I :</b> .....	- 19 -
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	- 19 -
<b>I) La chimie clic par CuAAC</b>	
<b>I-a) Introduction</b>	<b>20</b>
I-b) Les différents systèmes catalytiques.....	21
I-b.1) Réduction « in-situ » des sels de Cu(II).....	22
I-b.2) Oxydation du cuivre métallique.....	22
I-b.4) Utilisation directe des sels de cuivre (I).....	23
I-c) L'influence du solvant .....	23
I-d) Mécanisme de la CuAAC .....	24
I-f) Propriétés et applications des [1,2,3]-triazoles.....	27
I-f.1) Propriétés physico-chimiques .....	27
I-g.2) Applications des dérivés triazoles.....	28
<b>II) Les cyclodextrines</b>	<b>29</b>
II-a) Aspects généraux.....	29
II-a.1) Structure et propriétés .....	29
II-a.2) Applications des cyclodextrines.....	31
II-b) Les modifications des cyclodextrines.....	31
II-b.1) Les modifications de la face primaire .....	32
II-b.2) Les modifications de la face secondaire .....	33
II-b.3) Les phénomènes limitants.....	33
<b>III) Polymérisation des 2-oxazolines</b>	<b>34</b>
III-a) Les poly(2-oxazoline)s.....	34
III-a.1) Généralités .....	34
III-a.2) Propriétés des POx.....	35
III-b) Mécanisme de polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines .....	38
III-b.1) Généralités.....	38
III-b.2) Mécanismes de polymérisation.....	38

III-b.3) Nature des réactifs.....	40
III-c) Aspects mécanistiques.....	42
III-c.1) Influence de la nature du contre-ion .....	42
III-c.2) Influence de la nature du monomère .....	46
III-c.3) Influence du solvant.....	47
III-c.4) Influence de la température .....	47
III-c.5) Conclusion .....	47
III-d) Etude du caractère vivant de la polymérisation .....	48
Conclusion 51	
III-e) Synthèse de polyéthylèneimine linéaire.....	52
<b>IV) Synthèse de polymères en étoile à cœur cyclodextrine</b>	<b>54</b>
IV-a) L'approche « core-first ».....	54
IV-a.1) Polymérisation radicalaire .....	54
IV-a.2) Polymérisation ionique.....	61
IV-b) L'approche « arm-first » .....	64
<b>Références bibliographiques du chapitre 1</b>	<b>67</b>
<b>Sommaire des figures du chapitre 1</b>	<b>- 84 -</b>
<b>CHAPITRE II :</b> .....	<b>- 86 -</b>
<b>Synthèse et caractérisation des amorceurs.....</b>	<b>- 86 -</b>
<b>Introduction</b>	<b>- 87 -</b>
<b>I) Synthèse d'un amorceur modèle</b>	<b>- 88 -</b>
I-1) Synthèse du précurseur azide.....	- 88 -
I-1.1) Mesylation du 3-phénylpropan-1-ol.....	- 88 -
I-1.2) Synthèse du 1-azido-3-phénylpropane.....	- 89 -
I-2) Synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 91 -
I-2.1 Stratégie en 1 étape : .....	- 91 -
I-2.2 Stratégie en 2 étapes : .....	- 93 -
I-2.2.1) Réaction de « Chimie clic » avec l'alcool propargylique.....	- 93 -
I-2.2.2) Chloration de la fonction hydroxyle .....	- 97 -

I-3) Synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole .....	- 99 -
<b>II) Synthèse de macroamorceurs à base de poly(éthylène glycol) .....</b>	<b>- 103 -</b>
II-1) Synthèse de l'α-methoxy-ω-azido poly(éthylène glycol).....	- 104 -
II-1.1) Mesylation de l'α-methoxy-ω-hydroxy poly(éthylène glycol).....	- 104 -
II-1.2) Azidation de l'α-methoxy-ω-mésyl poly(éthylène glycol) .....	- 106 -
II-2) Synthèse du 4-chlorométhyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole .....	- 108 -
II-2.1) Stratégie en 1 étape.....	- 108 -
II-2.2) Stratégie en 2 étapes : .....	- 111 -
II-2.2.1 « Chimie clic » par CuAAC avec l'alcool propargylique.....	- 111 -
II-2.2.2) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole ....	- 113 -
II-3) Synthèse du 4-chloroformiate de methyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 116 -
II-4) Synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-(α-méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole .....	- 120 -
II-5) Synthèse du 4-chlorométhyl-1-(α-méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole .....	- 122 -
II-5-1) Quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 122 -
II-5-2) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 125 -
<b>III) Synthèse d'amorceurs heptafonctionnels à base de β-CD .....</b>	<b>- 128 -</b>
<b>III-1) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl-β-cyclodextrine .....</b>	<b>- 128 -</b>
<b>III-1.1) Synthèse du précurseur pour la « chimie clic » .....</b>	<b>- 128 -</b>
a) Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo-β-cyclodextrine.....	- 129 -
b) Synthèse de la per-6-deoxy-6-azido-β-cyclodextrine .....	- 131 -
c) Acétylation de la per-6-deoxy-6-azido-β-cyclodextrine.....	- 133 -
III-1.2) « Chimie clic » avec l'alcool propargylique .....	- 135 -
III.1.3) Chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl-β-cyclodextrine .....	- 139 -
III-2) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo-β-cyclodextrine.....	- 141 -
<b>Conclusion :</b>	<b>- 144 -</b>
<b>Références Bibliographiques du chapitre 2 .....</b>	<b>- 146 -</b>
<b>Sommaire des figures du chapitre 2.....</b>	<b>- 147 -</b>

<b>CHAPITRE III :</b> .....	<b>- 155 -</b>
<b>Synthèse de polymères en étoile</b> .....	<b>- 155 -</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>- 156 -</b>
<b>I) Synthèse de poly(2-méthyl-2-oxazoline)s en étoile par voie convergente</b> .....	<b>- 157 -</b>
<b>II) Synthèse de poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en étoile par voie divergente</b> -	<b>162 -</b>
II-1) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 162 -
I-1.1) Etude cinétique et détermination des constantes cinétiques de vitesse.....	- 163 -
I-1.2) Discussion sur les constantes de vitesse et comparaison avec la littérature. -	173
-	
I-1.3) Etude des propriétés physico-chimiques des polymères .....	- 174 -
II-2) Polymérisation de MeOx et EtOx amorcée par un ou des groupes CH <sub>2</sub> X situé(s) sur un cycle [1,2,3]-triazole.....	- 180 -
II-2.1) Etude préliminaire .....	- 180 -
II-2.2) Polymérisations amorcées par une molécule modèle .....	- 182 -
II-2.2.a) Le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole .....	- 182 -
II-2.2.b) Le 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole .....	- 188 -
II-2.2.c) Etude cinétique .....	- 192 -
<b>II-2-3) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par des macroamorceurs à base de PEG..</b>	<b>- 196 -</b>
a) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole .....	- 196 -
b) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole.....	- 199 -
c) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole .....	- 202 -
d) Expériences cinétiques .....	- 205 -
e) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 207 -
<b>II-2.4) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl-<math>\beta</math>-cyclodextrine</b>	<b>- 210 -</b>
<b>Références bibliographiques du chapitre 3</b>	<b>- 218 -</b>
<b>Sommaire des figures du chapitre 3</b>	<b>- 220 -</b>

<b>CHAPITRE IV : .....</b>	<b>- 229 -</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>- 229 -</b>
<b>I) Techniques d'analyse</b>	<b>- 230 -</b>
I-1) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	- 230 -
I-2) La RMN DOSY .....	- 230 -
I-3) Spectrométrie de masse (ESI/MS).....	- 231 -
I-4) Chromatographie d'exclusion stérique (SEC) .....	- 231 -
<b>II) Synthèse des amorceurs de polymérisation</b>	<b>- 232 -</b>
II-1) Caractéristiques des produits utilisés.....	- 232 -
II-1.1) Les solvants .....	- 232 -
II-1.2) Les réactifs .....	- 233 -
II-2) Synthèse des amorceurs de polymérisation par « chimie click » .....	- 234 -
II-2.1.1) Synthèse d'un amorceur modèle : 4-chlorométhyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole .....	- 234 -
a) Méthylation du 3-phénylpropan-1-ol.....	- 234 -
b) Azidation du méthanesulfonate de (3-phényl)propyle.....	- 234 -
c) Synthèse par couplage 1,3 dipolaire du 4-chlorométhyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole .....	- 235 -
e) Synthèse par CuAAC du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole -	235 -
f) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole.....	- 236 -
II-2.1.2) Synthèse par CuAAC du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phényl-propyl)-[1,2,3]triazole .....	- 236 -
II-2.1.3) Synthèse par CuAAC du 4-chloroformiate de méthyl-1-(3-phényl-propyl)-[1,2,3]triazole .....	- 237 -
II-2.2) Synthèse d'un macroamorceur : PEG-triazole.....	- 238 -
a) Synthèse du $\alpha$ -méthoxy- $\omega$ -méthyl-PEG.....	- 238 -
b) Synthèse du $\alpha$ -méthoxy- $\omega$ -azido-PEG.....	- 238 -

c) Synthèse par click chemistry du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole.....	- 239 -
d) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole.....	- 239 -
e) Synthèse par click chemistry du 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole.....	- 240 -
f) Synthèse par click chemistry du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole.....	- 241 -
g) Synthèse par click chemistry du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole .....	- 241 -
h) Quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (7) ..	- 242 -
i) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole quaternisé .....	- 242 -
II-2.3) Synthèse des amorceurs heptafunctionnels à base de $\beta$ -cyclodextrine .....	- 243 -
II-2.3.1) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 243 -
a) Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 243 -
b) Synthèse de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 243 -
c) Acétylation de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 244 -
d) Synthèse par CuAAC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 245 -
e) Chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine.....	- 245 -
II-2.3.2) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine.....	- 246 -
a) Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine (4) .....	- 246 -

b) Acétylation de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine (6) .....	- 246 -
<b>III) Polymérisation cationique des oxazolines</b>	<b>- 247 -</b>
III-1) Caractéristiques des produits utilisés .....	- 247 -
III-2) Séchage des réactifs et du matériel utilisés .....	- 247 -
III-2.1) Lavage et séchage du matériel .....	- 247 -
III-2.2) Séchage du solvant et des réactifs.....	- 247 -
III-3) Réactions de polymérisations cationiques des oxazolines .....	- 248 -
III-3.1) Schéma du montage .....	- 248 -
III-3.2) Détails du protocole expérimental de polymérisation.....	- 248 -
<b>Références bibliographiques du Chapitre 4</b>	<b>- 250 -</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>- 251 -</b>



## **Introduction générale**

## Introduction générale

L'introduction de la chimie clic par Sharpless et *al.* en 2001 représente une rupture dans la chimie de synthèse organique. Ses fondements principaux ont été rapidement adoptés et ont servi d'inspiration pour les chimistes dans de nombreux domaines. La chimie clic constitue une approche de construction moléculaire. La chimie clic est considérée comme « ayant de hauts rendements, générant des produits secondaires inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non-chromatographiques, être stéréospécifique, mettant en œuvre des conditions opératoires simples avec un système insensible à l'oxygène et à l'eau, permettant des réactions rapides avec la formation de produits stables dans des conditions physiologiques ». Au départ, l'application principale de la chimie clic envisagée par Sharpless était la synthèse de molécules bioactives mais au fil du temps elle a gagné en importance dans le domaine des polymères. La pratique de la chimie clic s'est intensifiée pour le design et la synthèse des architectures macromoléculaires. Dans cette thèse nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la chimie clic entre un azide et un alcyne, appelé également couplage 1,3-dipolaire de Huisgens. Nous avons utilisé le couplage 1,3 dipolaire entre une fonction azide et différentes molécules possédant une fonction alcyne afin de synthétiser une famille de composés possédant des fonctions [1,2,3]-triazoles dont la réactivité, que nous souhaitons spécifique, nous permettra l'amorçage de 2-alkyl-2-oxazolines. L'application finale étant la synthèse de poly(2-alkyl-2-oxazoline)s (POx). Nous avons initialement étudié la catalyse au cuivre qui génère de manière stéréospécifique l'isomère 1,4 sur des cycles [1,2,3]-triazoles. Il s'agit d'une méthode de couplage efficace donnant lieu à peu de réactions secondaires avec un système de purification simple. Les familles de cycles [1,2,3]-triazole générées nous a permis d'envisager leur utilisation en tant qu'amorceurs de polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines grâce à l'introduction d'une fonction amorçante de type  $\text{CH}_2\text{X}$  (avec  $\text{X} = \text{Cl}$ , chloroformiate). A ce jour, aucun travail de recherche ne mentionne l'utilisation des cycles [1,2,3]-triazoles substitués par un groupement  $\text{CH}_2\text{X}$  en position 4 comme amorceur de polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines.. La grande variété de molécules biologiques possédant une fonction azide disponible permet d'envisager l'utilisation d'une très large gamme de composés pour amorcer les polymérisations des alkyl-2-oxazolines, précurseurs de conjugués polymères hydrosolubles-molécule biologique. L'objectif ultime des ces synthèses est l'accession à des polymérisations vivantes et contrôlées. Nous avons choisis les oxazolines pour leurs propriétés de polymérisation contrôlée, leurs propriétés physico-chimiques (dérivé éthyle et méthyle) et surtout leurs biocompatibilités. D'un point de vue structural, le caractère tertiaire des fonctions amides des POx leur confèrent une grande stabilité en milieu physiologique en raison de la non reconnaissance de ces fonctions par les

## Introduction générale

enzymes. De plus leurs utilisations et efficacité en thérapie génique a été prouvée lorsqu'ils sont hydrolysés en poly(éthylène imine). Le second objectif de ce travail consistera à synthétiser des polymères en étoile à cœur  $\beta$ -cyclodextrine et branches poly(2-alkyl-2-oxazoline)s, à l'aide d'un amorçage par les cycles [1,2,3]-triazoles. Différents moyens seront mis en œuvre pour accéder aux polymères escomptés. Premièrement des modèles de polymères en étoile seront synthétisés de manière convergente puis divergente afin de procéder à l'analyse comparative des deux approches. Ensuite, l'étude de l'amorçage de la polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines sera conduite sur une famille de petites molécules, sur des macroamorceurs et enfin la cyclodextrine, portant différentes fonctions [1,2,3]-triazoles. L'éventualité de l'amorçage de la polymérisation de la 2-alkyl-2-oxazoline par les [1,2,3]-triazoles a été menée en utilisant des composés de faible masse molaire pour caractériser au mieux ces systèmes. Ensuite ces résultats ont été appliqués pour la synthèse de copolymères PEG-PMeOx, doubles hydrophiles possédant des propriétés physicochimiques intéressantes. Enfin la synthèse de nouveaux polymères en étoile sera conduite à l'aide d'un amorceur heptafonctionnel issu de la chimie clic.

Le premier chapitre présente un aperçu sur la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgens ainsi qu'une étude bibliographique sur les polyoxazolines, précurseurs de polyéthylèneimine. Le second chapitre traite de la synthèse des différents amorceurs portant des fonctions [1,2,3]-triazoles pour la polymérisation cationique par ouverture de cycle des 2-alkyl-2-oxazolines. Le troisième chapitre est premièrement dédié à une comparaison de deux méthodes standards pour la synthèses de polymères en étoile possédant un cœur cyclodextrine et des branches poly(2-alkyl-2-oxazoline)s. Les limites des deux approches seront discutées, puis l'étude des polymérisations réalisées à l'aide des amorceurs synthétisés dans le chapitre 2 pour la synthèse de polymères linéaires, de copolymères à blocs et de polymères en étoile en étoile sera détaillée. Les limites de cette nouvelle approche d'amorçage de la polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines seront discutées. Ce travail sera alors conclu en mettant en exergue les perspectives que l'on peut tirer aujourd'hui à l'issue de ce travail, précurseur dans le domaine de l'amorçage des polymérisations des 2-alkyl-2oxazolines.

**CHAPITRE I :**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

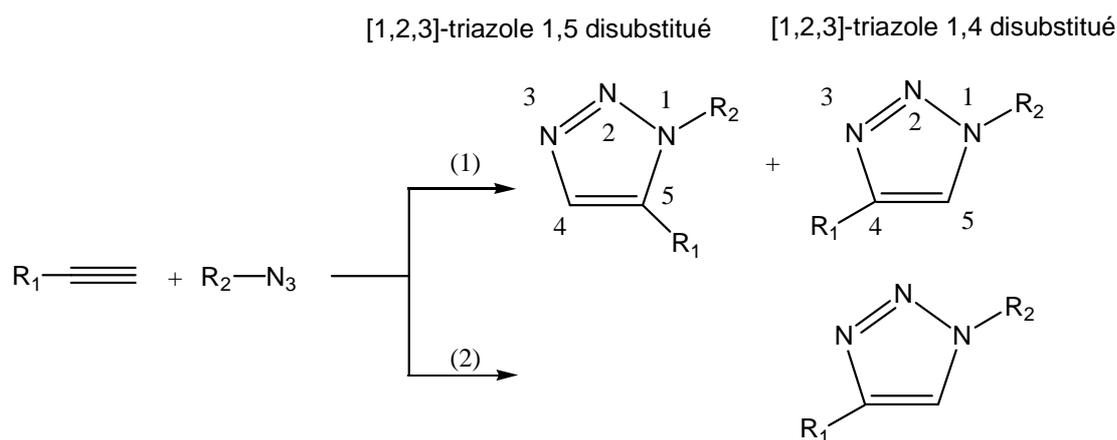
## ***I) La chimie clic par CuAAC***

### *I-a) Introduction*

La click chemistry ou azide/alcyne click réaction a été introduit par Sharpless et *al* **(1)** en 2001. Ce terme décrit plusieurs réactions permettant de coupler facilement et rapidement 2 entités différentes. Selon Sharpless, plusieurs types de réactions chimiques peuvent être considérés comme de la click chemistry comme par exemple les cycloadditions d'espèces insaturées (Diels-Alder, 1,3-dipolaire), certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles) ou les additions sur des liaisons carbone-carbone (addition de Michael, époxydation...) **(1)**. La réaction la plus connue dans ce sens est la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen. A l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire était une façon de lier chimiquement 2 composés insaturés pour conduire à une grande variété d'hétérocycles contenant 5-6 atomes. La cycloaddition de Huisgen est une cycloaddition [4+2] entre un azide et un alcyne, qui ressemble à la réaction de Diels Alder. En y ajoutant une catalyse à base de cuivre, la réaction devient régiosélective et permet d'obtenir uniquement le régioisomère 1,4. La click chemistry possède de nombreux avantages. Les conditions opératoires sont simples, les solvants peu dangereux et la réaction génère rarement des produits secondaires. Enfin, elle peut être appliquée à de nombreux domaines.

C'est avec la découverte simultanée en 2002 de Rovtostev *et al.* **(3)** et de Tornøe *et al.* **(2)** sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur que le potentiel de la cycloaddition 1,3-dipolaire s'est considérablement développé.

Dans le cas d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un triazole disubstitué. Cependant, en l'absence de système catalytique, par simple chauffage la réaction génère deux isomères: le [1,2,3]-triazole 1,4-disubstitué et le [1,2,3]-triazole 1,5-disubstitué (Fig. 1). L'isomère 1,5 est minoritaire **(4,5)**, probablement pour des raisons de gêne stérique. Selon l'alcyne utilisé, l'isomère 1,5 est obtenu à hauteur de 17-45%. L'utilisation d'un catalyseur permet de contrôler la régiosélectivité de la réaction. Ainsi, seul le triazole 1,4-disubstitué est alors obtenu (Fig. 1). De plus, l'utilisation de catalyseur permet très souvent de réduire la température de réaction.



(1) voie thermique

(2) voie avec système catalytique à base de cuivre

**Figure 1: Cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne de Huisgen**

Peu d'articles mentionnent des réactions de cycloaddition entre un azide et un alcyne disubstitué. Roehri-Stoeckel et *al* (6) ont effectué une réaction de click chemistry entre une heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-6-azido)- $\beta$ -CD et un alcyne symétrique, le 2-butyne diméthylester, dans le toluène à 110°C pendant 17h. Les analyses par HPLC et RMN ont révélé une fonctionnalisation quantitative des groupements azido en groupements triazoles, résultats en accord avec la disparition en IR de la bande azide vers 2100  $\text{cm}^{-1}$ . Un seul exemple dans la littérature décrit une réaction avec un alcyne dissymétrique. Il s'agit des travaux de Srivastava et *al* (7) qui ont fonctionnalisé une surface d'or avec un groupement azido, puis ont réalisé une réaction de click chemistry sans cuivre avec du phenylacétylèneéthoxycarbène pentacarbonyl tungstène. Les auteurs ne discutent pas de la formation éventuelle des 2 isomères.

### I-b) Les différents systèmes catalytiques

Dans la littérature, la majorité des cycloadditions de Huisgen utilise une catalyse à base de cuivre ; ces réactions sont notées CuAAC, acronyme qui signifie « cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (I). Il existe différentes méthodes pour obtenir du Cu au degré d'oxydation (I) dans le milieu réactionnel. Nous allons les détailler.

### I-b.1) Réduction « in-situ » des sels de Cu(II)

La réduction in-situ des sels de Cu(II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydraté ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) ou d'acétate de cuivre ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ) est la méthode la plus couramment employée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (AscNa) (Figure 2).

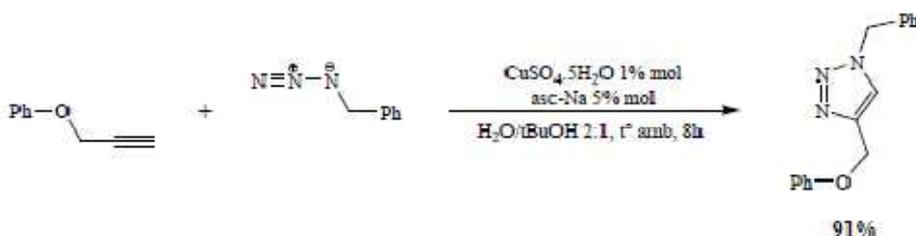


Figure 2: Exemple de CuAAC par réduction in-situ de sels de Cu(II) (3)

### I-b.2) Oxydation du cuivre métallique

L'oxydation du cuivre métallique Cu(0) est une autre méthode pour générer du Cu(I) dans le milieu réactionnel. La réaction de CuAAC se fait en ajoutant par exemple un large excès de copeaux de cuivre au milieu réactionnel contenant l'azide et l'alcyne. Cependant, cette méthode présente le désavantage de nécessiter des temps de réaction longs et un excès de cuivre important (8,9). Le cuivre (0) peut être utilisé aussi sous forme de poudre, en présence de chlorhydrate de triéthylamine qui permet de catalyser l'oxydation du Cu(0) en Cu(I) (10). Le défaut principal de ce protocole est qu'il est nécessaire de réaliser la réaction en milieu légèrement acide pour dissoudre les particules de cuivre, ce qui limite les applications. Bien que le prix de ces particules soit 7 fois plus élevé que les autres formes du cuivre, cette méthode est une alternative pour le couplage de composés ne supportant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium. Le schéma réactionnel ci-dessous présente un exemple de CuAAC utilisant du Cu(0).

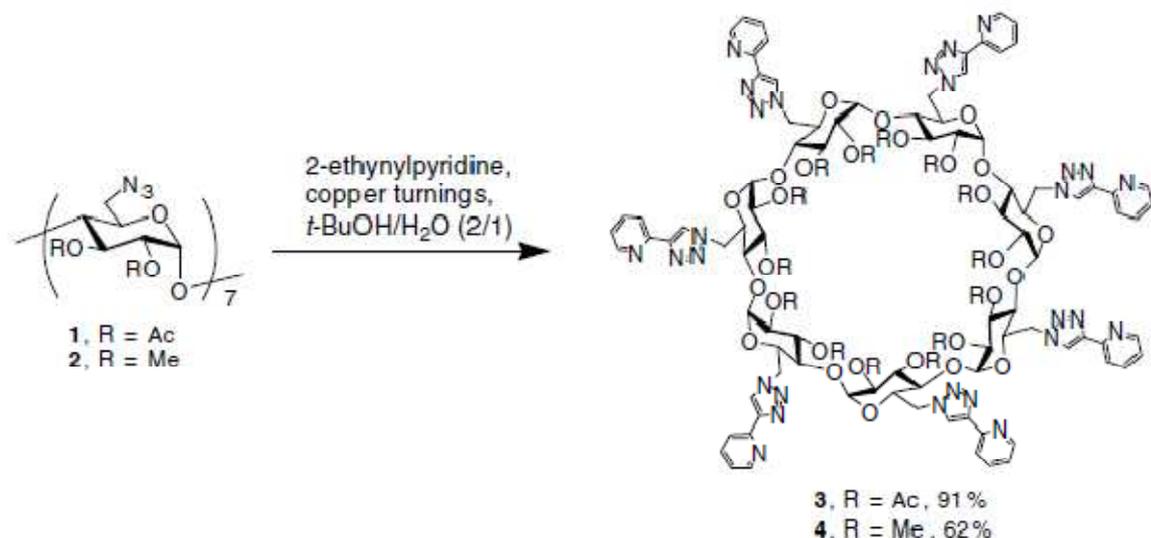


Figure 3: Exemple de CuAAC catalysée par le cuivre métallique selon David et *al* (11)

#### I-b.4) Utilisation directe des sels de cuivre (I)

L'utilisation directe des sels de cuivre (I) est une méthode sensible aux conditions opératoires. En effet, Duxbury et *al* (12) ont mis en évidence des réactions secondaires. Ces réactions feront l'objet d'un paragraphe ultérieur.

Généralement, le cuivre(I) est apporté sous forme d'halogénures de cuivre (I) (CuI, CuBr, CuCl...) ou de complexes comme par exemple [Cu(OTf)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)], [Cu(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Br](13) ou [Cu(NCCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>][PF<sub>6</sub>]. Cette méthode nécessite l'utilisation d'une base azotée comme par exemple la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine ou la 2,6-lutidine. Un exemple est présenté à la Figure 4.

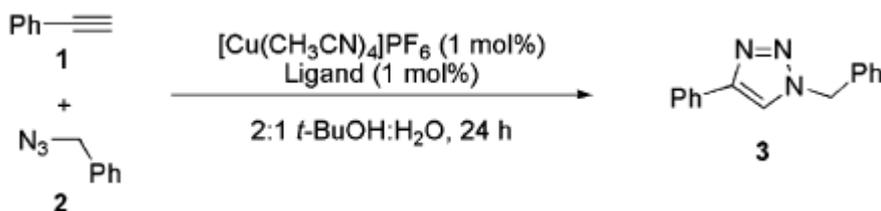


Figure 4: Exemple de CuAAC catalysée par un sel de Cu(I) selon Chan et *al* (14)

#### I-c) L'influence du solvant

La chimie clic par CuAAC offre l'opportunité d'utiliser une large gamme de solvants, polaires ou apolaires, indépendamment de la nature de l'alcyne, de l'azide et de l'origine du cuivre. Le mélange eau/*t*BuOH est couramment rapporté dans la littérature, bien que d'autres

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

solvants soient également mentionnés (seuls ou en co-solvants avec l'eau), comme le toluène, le DMF, DMSO, THF, acétonitrile, acétone, chloroforme ou uniquement l'eau. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les réactions de CuAAC peuvent avoir lieu dans l'eau, même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits de synthèse sont insolubles dans ce milieu (1,15).

Le tableau 1 regroupe les principaux systèmes catalytiques à base de cuivre décrits dans la littérature. Par ailleurs, Meldal *et al.* ont établi une liste exhaustive des systèmes catalytiques à base de cuivre utilisés entre 2001 et 2008. Les conditions expérimentales correspondantes sont également précisées (16).

D.O* du Cu	Catalyseurs (0.25-2 mol%)	Réducteur ou oxydant	T°C	Bases additionnelles	Solvants	Ref
Cu(II)	CuSO <sub>4</sub> , 5H <sub>2</sub> O	AscNa	23 23	aucune	H <sub>2</sub> O/t-BuOH (2:1) H <sub>2</sub> O/EtOH (2:1)	3 17
Cu(I)	CuI, CuBr, [Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Br]	aucun	23 à 80	Triéthylamine, 2,6-lutidine, DIPEA, PMDETA	DMF, THF, toluène, AcN	13
Cu(0)	Cuivre métallique (poudre/nanoparticules)	Sel d'ammonium	23	aucune	H <sub>2</sub> O/t-BuOH (1:2)	11

Tableau 1: Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques utilisés en CuAAC

\*D.O = degré d'oxydation

Certains auteurs combinent du Cu(I) avec un agent réducteur comme AscNa (18), ICl (19) ou RX (20) car l'oxygène de l'air pourrait oxyder le Cu(I) en Cu(II).

### I-d) Mécanisme de la CuAAC

Grâce à l'utilisation de catalyseur à base de cuivre, un des objectifs de la chimie clic a pu être atteint. Rappelons que la philosophie de la chimie clic vise des réactions efficaces à haut rendement et hautement sélectives, où aucune technique séparative est nécessaire pour s'affranchir d'éventuels produits minoritaires (21)

Himo *et al.* (10) a proposé un mécanisme permettant d'expliquer le contrôle de la régiosélectivité de la réaction, lorsque la cycloaddition est réalisée entre un alcyne vrai et un azide en présence de Cu(I). L'obtention exclusive de l'isomère 1,4-disubstitué est détaillée sur la Figure 5.

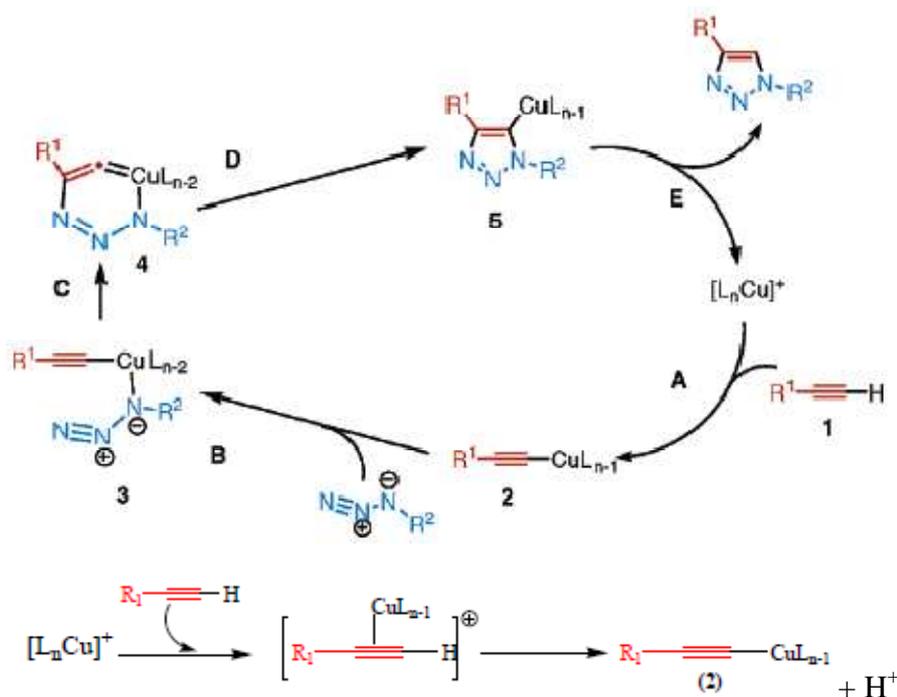


Figure 5: Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire par CuAAC proposé par Himo *et al.* (10)

Comme le montre la Figure 5, le mécanisme comporte 5 étapes distinctes. L'étape A correspond à la formation d'un complexe entre l'alkyne et le cuivre. Cette étape requiert des ligands labiles autour de l'atome de cuivre.

Dans l'étape B, le cuivre va activer la fonction azide, qui se substitue à un ligand, générant ainsi l'intermédiaire (3). Cet intermédiaire permet aux deux parties réactives de se trouver face à face. Le carbone-2 de l'acétylide attaque alors l'azote-3 de l'azide, conduisant à la formation d'un métallacycle à 6 chaînons (4), avec le Cu au degré d'oxydation III (étape C). Le métallacycle (4) évolue ensuite pour donner un dérivé cuivre-triazole (5) (étape D), qui se protone pour générer au final le [1,2,3]-triazole disubstitué (étape E). Lors de cette dernière étape le Cu(I) est régénéré, permettant de catalyser une autre cycloaddition.

### I-e) Réactions secondaires

Il a été montré que la réaction de CuAAC est une méthode de synthèse simple, efficace et fiable. Cependant, dans une faible proportion, des sous-produits peuvent se former et limiter le rendement de la réaction. En pratique, des bases telles que la DIPEA et la 2,6-lutidine permettent de réduire la formation de sous-produits. Cependant l'absence d'études minutieuses des conditions opératoires rend difficile l'analyse des résultats publiés (8). Apparemment, un excès de base est bénéfique, probablement grâce à la stabilisation du cuivre sous un degré d'oxydation 1. Des composés azotés, incluant des bases et certains solvants

comme l'acétonitrile, permettent d'empêcher la dégradation du Cu(I) par oxydation ou dismutation (8).

Une des réactions secondaires possibles est l'homocouplage de deux fonctions alcyne terminales (Figure 6). Cette réaction, appelée couplage de Glaser (12, 22), est catalysée par le cuivre. D. Bock *et al.* indique que l'utilisation de bases stériquement encombrées limiterait la stabilisation des intermédiaires (1) et (2) et donc ralentirait ce processus parasite (8).

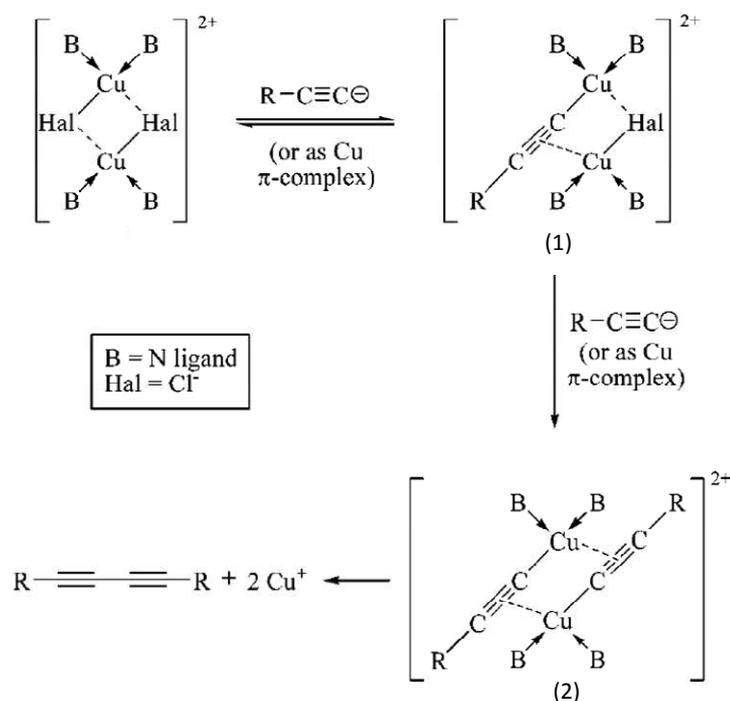


Figure 6: Mécanisme possible de l'homocouplage entre 2 fonctions alcyne (Couplage de Glaser)

Une autre réaction secondaire proviendrait de la saturation du catalyseur Cu(I) dans le cas de polyacétylènes. La proximité des alcynes saturerait l'atome de Cu(I) par action chélatante. La complexation du cuivre avec les différentes fonctions alcynes empêche alors la réaction avec l'azide (8).

D'une manière générale, il est rarement fait mention dans la littérature de ces deux réactions secondaires, qui doivent être, dans la majorité des cas, absentes ou négligeables et/ou éliminées lors de purifications (12). Cependant, certaines conditions opératoires peuvent favoriser la présence de ces réactions. Bien qu'il y ait toujours débat sur l'exactitude du mécanisme du couplage de Glaser, il semblerait que l'oxygène ou une base adaptée soit nécessaire pour oxyder le Cu(I) et régénérer le Cu(II) durant la réaction. Cette réaction est également favorisée lors de réactions macromoléculaires ou de réactions de surface (12).

## I-f) Propriétés et applications des [1,2,3]-triazoles

### I-f.1) Propriétés physico-chimiques

Elguero *et al.* se sont intéressés aux propriétés acido-basiques et à la tautomérisation de différents [1,2,3]-triazoles : différents substituants à différentes positions sur le cycle (1,2,4 et 5) ont été examinés. Ces caractéristiques sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques, que ces composés soient sous leur forme neutre ou protonnée (23).

Les [1,2,3]-triazoles présentent deux formes tautomères (23). En phase gazeuse, le tautomère 2*H*-[1,2,3]-triazole est toujours prédominant, alors qu'en phase solide et liquide les tautomères 1*H* et 2*H* sont présents (Figure 7).

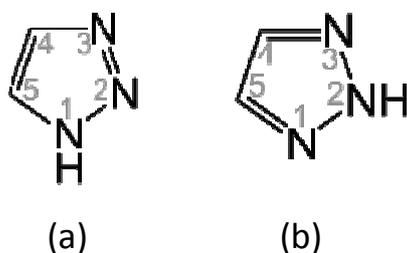


Figure 7: (a) tautomère 1*H*-[1,2,3]-triazole (b) tautomère 2*H*-[1,2,3]-triazole

T <sub>f</sub> (°C)	T <sub>eb</sub> (°C)	ΔH <sub>f</sub> (kJ/kg)	pKa	Moment dipolaire
23	203	2690	9,26	3,23

Tableau 2: Propriétés physico-chimiques du 1*H*- 1,2,3-triazole (23,25)

La valeur du pKa du 1*H*-[1,2,3]-triazole est de 9.26 (26) (déterminée par titrage potentiométrique) ce qui en fait une base conjuguée plutôt forte. L'ajout d'un groupe phényle en position 4 ou 5 diminue le pKa à 6.25 ce qui conduit à une base conjuguée faible. Enfin, en mettant un groupe nitro en position 4 ou 5, la force de la base conjuguée diminue encore (pKa = 4.8). Les [1,2,3]-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π («π-stacking»), un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène (23-25). Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction.

### I-g.2) Applications des dérivés triazoles

Les dérivés triazoles possèdent de nombreuses caractéristiques leur permettant d'être utilisés dans le domaine de la biologie. Isloor et *al* (27) ont modifié des [1,2,4]-triazoles pour en faire des bases de Mannich. Ils ont ensuite prouvé par la méthode MIC (minimum inhibitory concentration) que ces bases de Mannich avaient une activité antibactérienne assez importante contre les micro-organismes *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* et *P. aeruginosa*, ainsi qu'une activité anti-fongicide contre les micro-organismes *C. albicans*.

Chabchoub et *al* (28) ont montré, quant à eux, une activité antigénotoxique des [1,2,4]-triazoles envers *E. coli* par la méthode SOS chromotest. Ces triazoles sont appelés des dérivés triazolopyrimidines. Ils sont synthétisés par réaction entre des iminoethers et des hydrazides.

Une des autres applications biologiques des dérivés triazoles est leur activité anti-inflammatoire et analgésique. Savini et *al* (29) ont utilisé ces dérivés de [1,2,4]-triazoles à base de quinoline sur des souris pour tester leurs propriétés analgésiques. Cependant, les auteurs admettent qu'ils doivent développer leurs résultats afin d'établir une relation structure-activité de leurs dérivés triazoles en changeant les substituants sur la quinoline et le cycle triazole.

Des unités triazoles sont également utilisées dans certains cas pour remplacer des liaisons inter-peptidiques tout en conservant l'activité biologique initiale. Ils sont notamment utilisés en tant qu'analogues d'acides aminés (30)

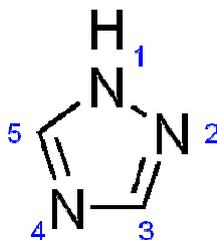


Figure 8: Structure du 1H-[1,2,4]-triazole

## II) Les cyclodextrines

### II-a) Aspects généraux

#### II-a.1) Structure et propriétés

Les cyclodextrines (CDs) ou cycloamyloses sont des *molécules-cages* d'origine naturelle qui permettent d'encapsuler diverses molécules (31). Ce sont des molécules issues de la dégradation enzymatique de l'amidon par la bactérie *Bacillus macerans*, découverte par Villiers en 1891 (32). Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides cycliques constitués d'unités glucopyranoses liées en  $\alpha$ -(1,4). Les cyclodextrines les plus connues et les plus étudiées sont les  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrines qui comportent respectivement 6, 7, 8 unités glucopyranoses. La représentation des cyclodextrines peut se faire de différentes manières (Figure 9).

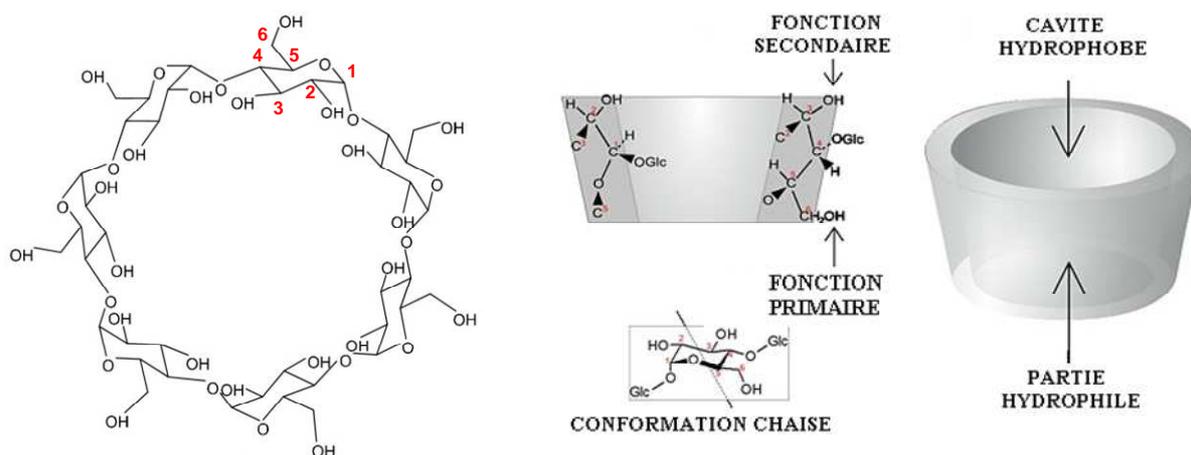


Figure 9: Représentations de la  $\beta$ -cyclodextrine

Comme le montre la Figure 9, les cyclodextrines adoptent une structure en forme de cône tronqué avec une cavité présentant un environnement carboné apolaire et plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles. L'extérieur de la cyclodextrine constituant le tore présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité (mais fortement variable selon les dérivés) des cyclodextrines en milieu aqueux.

Chaque unité glucopyranose possède 3 fonctions hydroxyles : 2 fonctions hydroxyles portées par les carbones 2 et 3 qui sont secondaires, et une fonction hydroxyle primaire portée par le carbone 6. Les fonctions hydroxyles secondaires sont situées sur la face secondaire de la cyclodextrine (face large du cône), alors que les fonctions hydroxyles primaires sont situées

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

sur la face primaire (face étroite du cône). Les fonctions hydroxyles en position 2 sont les plus acides, alors que les fonctions hydroxyles en position 3 sont les moins accessibles.

L'hydrophobicité de la cavité permet aux cyclodextrines de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec des composés hydrophobes (33). Par l'intermédiaire des cyclodextrines, on peut solubiliser des molécules hydrophobes très insolubles dans la phase aqueuse. L'emprisonnement de la molécule dans la cavité de la CD permet de créer des interactions sans former des liaisons covalentes et de favoriser ainsi sa libération ultérieure. D'autres molécules cycliques, comme les éthers-couronnes, les calixarènes, les fullerènes, sont capables de ce type d'interaction.

Les cyclodextrines  $\alpha, \beta, \gamma$  contiennent un nombre d'unités glucopyranoses différent. Elles possèdent donc des propriétés chimiques et physico-chimiques différentes telles que la taille de la cavité, la solubilité dans l'eau, la température de fusion... (34). Quelques caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans la Figure 10 et le Tableau 3.

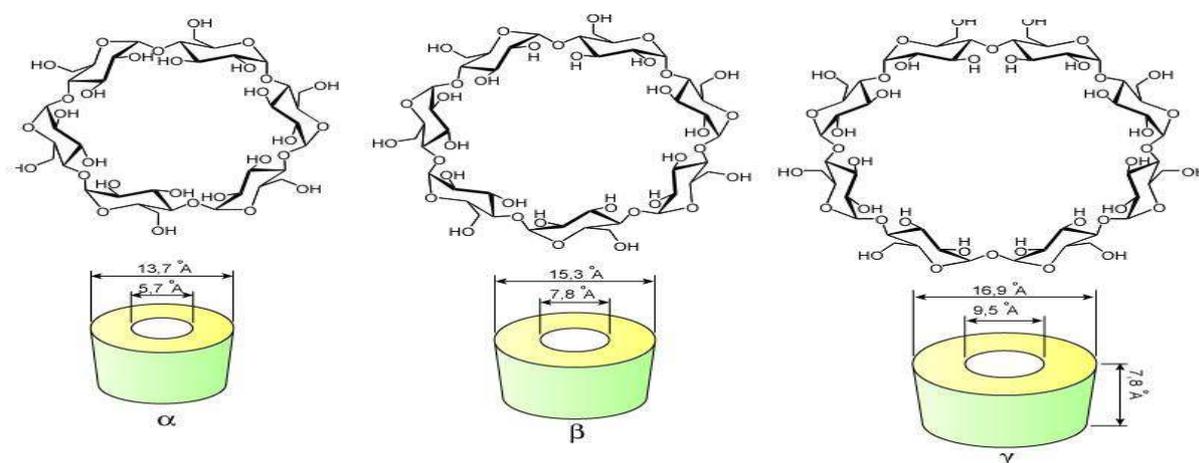


Figure 10: Structure des 3 cyclodextrines  $\alpha, \beta, \gamma$

Caractéristiques	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	972	1135	1297
Diamètre de la cavité (Å)	4.7-5.2	6.0-6.4	7.5-8.3
Hauteur du tore (Å)	7.9-8.0	7.9-8.0	7.9-8.0
Diamètre de la périphérie (Å)	14.2-15.0	15.0-15.8	17.1-17.9
Volume approximatif cavité (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
Solubilité dans eau à 25°C (g/100mL)	14.5	1.85	23.2

Nombre de molécules d'eau retenues dans cavité	6-7.6	11-12	13.3-17
Température de Fusion (°C)	275	280	275

Tableau 3: Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines (36)

### II-a.2) Applications des cyclodextrines

Comme on a vu précédemment, les CDs se comportent comme des molécules hôtes capables de complexer dans leur cavité, de façon réversible, des molécules et donner ainsi des complexes d'inclusion. L'inclusion d'une molécule invitée dans une molécule de CD constitue donc une encapsulation moléculaire susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques, voire biologiques, du substrat.

Les avantages qui en découlent sont multiples : la molécule invitée peut bénéficier d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, et aussi d'une amélioration de la biodisponibilité des principes actifs et de leur relargage (35). Ainsi grâce à son pouvoir d'encapsulation des molécules, la CD conduit à de nombreuses applications dans divers domaines (alimentation, agrochimie, cosmétique et pharmaceutique).

L'introduction de la CD dans la chimie pharmaceutique a permis de spectaculaires progrès, à tel point que l'industrie pharmaceutique est la première industrie utilisatrice de CD. Les CDs sont susceptibles d'« héberger » dans leur cavité une autre molécule permettant d'utiliser la CD comme un « véhicule » capable de transporter dans un organisme vivant une molécule donnée (35,37,38).

Bien qu'il y ait de nombreuses applications de la CD dans divers domaines, la CD est toujours un sujet d'actualité. La période actuelle est caractérisée par la seconde génération des CDs, qui sont des CDs modifiées, ce qui permet de s'ouvrir à de nombreux horizons, comme par exemple la chimie supramoléculaire (34,39), la synthèse de nanotubes (40,41) et de polyrotaxanes (42,43).

### II-b) Les modifications des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives sont généralement modifiées chimiquement au niveau des fonctions hydroxyles primaires et secondaires qui les constituent. Ces modifications permettent d'envisager de multiples applications. L'objectif est par exemple d'améliorer les propriétés d'inclusion, d'induire des fonctions biomimétiques (44-48) ou tout simplement d'accroître leur solubilité dans un solvant donné (48).

## II-b.1) Les modifications de la face primaire

La face primaire d'une cyclodextrine contient les fonctions OH-6 qui sont les plus réactives, les plus accessibles, les plus basiques et également les plus nucléophiles (48). Il est important de signaler que pour modifier exclusivement les OH-6, il faut utiliser des agents peu réactifs car les réactifs les plus électrophiles attaqueront toutes les fonctions hydroxyles. Un agent comme le tert-butyldiméthylchlorosilane (TBDMSCI), qui n'est pas très réactif, peut ainsi modifier sélectivement la face primaire de la CD (49).

La per-alkylation de la face primaire de la CD est facile à entreprendre, puisque les OH-6 sont les plus réactifs. La réaction se fait en présence d'halogénure d'alkyle, à l'aide d'une base forte ou d'un solvant basique (pyridine) afin de neutraliser l'acide formé durant la réaction, la CD n'étant pas stable en milieu acide.

Des exemples de modification de la face primaire sont donnés dans la figure ci-dessous (48).

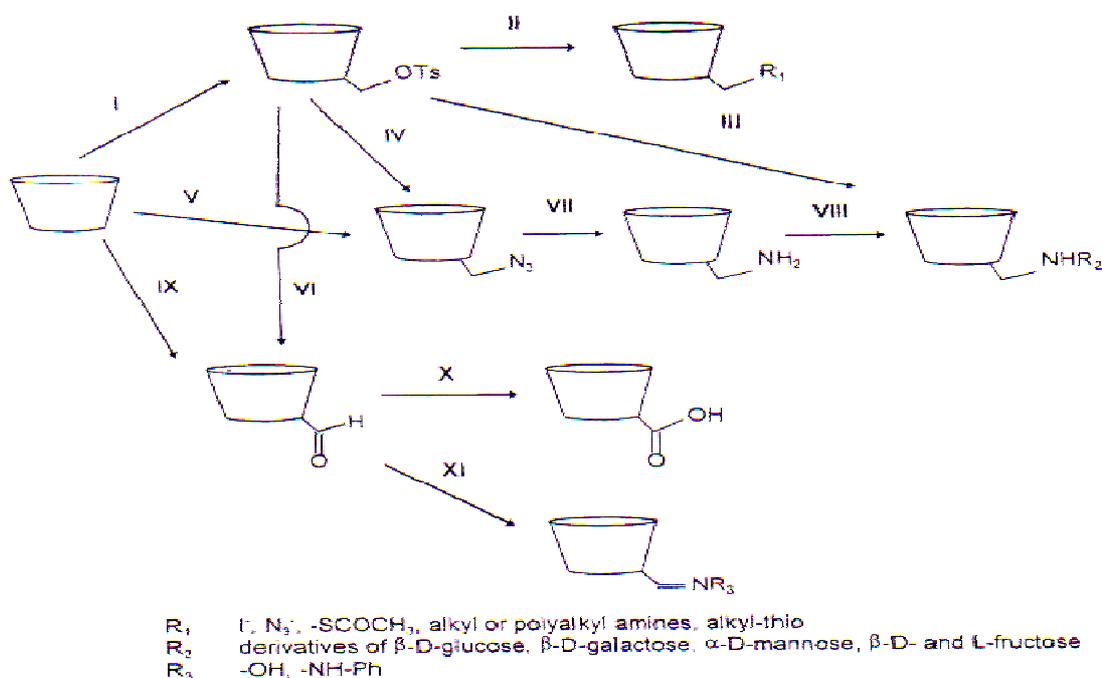


Figure 11: Exemples de per-modifications de la face primaire (48)

La réaction peut se faire après une synthèse multi-étapes pour éviter un début de modification de la face secondaire et par conséquent des étapes de purifications lourdes. La 1<sup>ère</sup> étape consiste à protéger les OH-6 avec le TBDMSCI dans la pyridine à température ambiante (50). Cette réaction conduit à des produits aisément purifiés par recristallisation, avec des rendements proches de 90% (51). La face secondaire est ensuite modifiée par exemple par des groupements méthyle ou acétyle, puis la face primaire est déprotégée et modifiée (52). L'ajout de groupements méthyles sur la face secondaire est parfois problématique, ces derniers étant difficiles à ôter. L'acétylation est une meilleure stratégie, car les acétyles sont facilement

hydrolysables (53). Les inconvénients d'une synthèse multi-étapes sont les faibles rendements à cause de la géométrie de la CD (48), la formation de complexe d'inclusion (54), l'encombrement stérique (48)...

### II-b.2) Les modifications de la face secondaire

Les fonctions hydroxyles les plus acides (OH-2) présentes sur la face secondaire sont par conséquent les 1<sup>ères</sup> à se déprotoner (48). Les alcoolates formés sont alors plus réactifs que les OH-6. L'attaque d'une base forte va donc privilégier la position 2. Cependant, la possibilité d'une attaque de la position 6 n'est pas à exclure, ce qui risque de conduire à des mélanges complexes. La face secondaire contient également les fonctions hydroxyles les plus inaccessibles (OH-3). Cette face est la partie de la CD la plus encombrée, du fait d'une quantité 2 fois plus importante de fonctions hydroxyles. Plus la face sera substituée, plus ce phénomène d'encombrement stérique s'amplifiera. Par ailleurs, les liaisons hydrogènes intramoléculaires entre les fonctions hydroxyles en 2 et 3, rendent ces groupements moins flexibles que ceux en position 6. En conclusion, ces facteurs rendent la face secondaire de la CD moins réactive et plus difficile à modifier. La per-modification de la face secondaire de la CD par des chaînes alkyles, benzyle... fonctionne sur le même principe que celui de la face primaire. Il est nécessaire de protéger les OH-6 par des groupements TBDMS (50) afin de procéder à l'alkylation, par exemple, de la face secondaire. Cette étape utilise un halogénure d'alkyle en présence d'une base forte. La position 6 est ensuite déprotégée, TBDMS étant un bon groupe partant. Par cette méthode, seuls les OH-2 et OH-3 sont modifiés. Fügedi (50) a décrit en 1989 cette voie de synthèse efficace pour modifier la face secondaire des CDs. Depuis, cette méthode a été reprise par de nombreux auteurs (55-57).

### II-b.3) Les phénomènes limitants

Du fait du grand nombre de fonctions hydroxyles présents sur la CD (18 pour l' $\alpha$ -CD, 21 pour la  $\beta$ -CD et 28 pour la  $\gamma$ -CD) et de la non équi-réactivité de ces fonctions, les modifications chimiques sont parfois difficiles à mettre en œuvre (48). En effet, les fonctions hydroxyles en position 2,3 et 6 sont en compétition. Les OH-3 sont les moins accessibles car elles sont à l'intérieur de la cavité. Les OH-6, primaires, sont les plus faciles à modifier car plus réactives. Ces différences de réactivité donnent souvent lieu à des mélanges de produits (58). Les hauts rendements et les produits purs sont par conséquent difficiles à obtenir. De plus, la cavité de la CD peut encapsuler des impuretés en formant des complexes d'inclusion. L'eau y est

facilement piégée, et par conséquent, difficile à enlever. Ce phénomène peut réduire l'efficacité des réactions de modification des CDs en désactivant une partie des réactifs. La formation d'un complexe avec un réactif électrophile risque également d'influer sur le produit final formé selon l'orientation du réactif dans la cavité. Il faudra éventuellement protéger certaines fonctions hydroxyles afin de s'affranchir de ce problème.

Khan et *al.* (48) ont fait un schéma réactionnel des différentes stratégies employées lors des modifications sélectives des CDs (Figure 12).

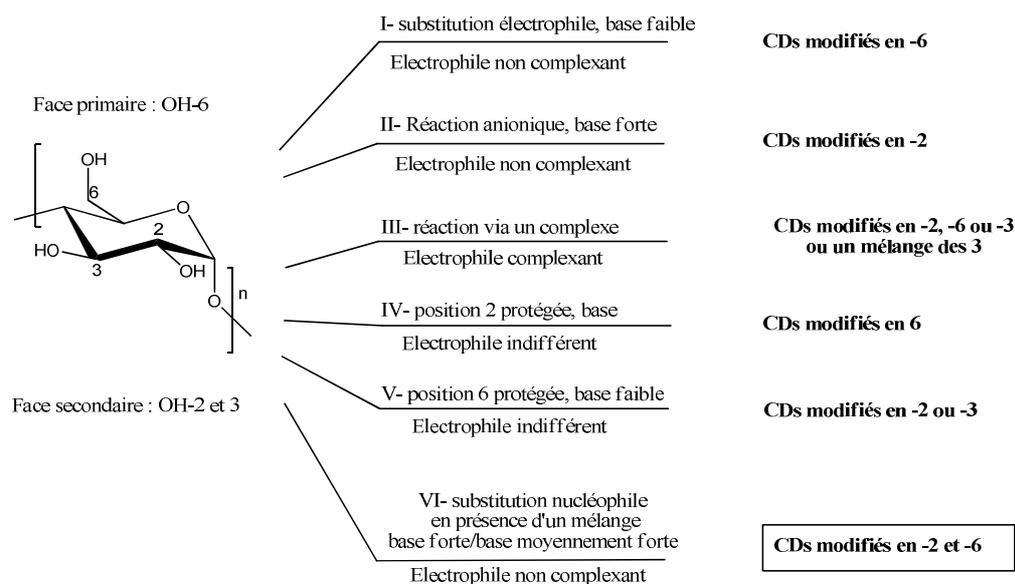


Figure 12: Stratégies de modification des CDs natives (48)

D'une manière générale, les fonctions hydroxyles des CDs natives sont modifiées en fonction de l'application visée. Ainsi, l'introduction de fonctions éther (58) ester (O-CO-R) (59), O-SO<sub>2</sub>-R (60), aldéhyde (61) halogène (52), amine (52), amide (62), thiol (63), époxyde (64), triazole (11) est décrite dans la littérature.

### III) Polymérisation des 2-oxazolines

#### III-a) Les poly(2-oxazoline)s

##### III-a.1) Généralités

Les poly(2-oxazoline)s ou POx, appelées également poly(N-acyléthylèneimine), sont obtenues par polymérisation cationique par ouverture de cycle (CROP en anglais) de monomère 2-oxazoline. Ces monomères sont connus depuis 1884 (65). Ce sont des imino-éthers cycliques (66). Il s'agit d'hétérocycles insaturés contenant 5 atomes dont un atome

d'oxygène et un atome d'azote en position  $\beta$  l'un de l'autre (Figure 13). Ces cycles sont très souvent substitués en position 2.

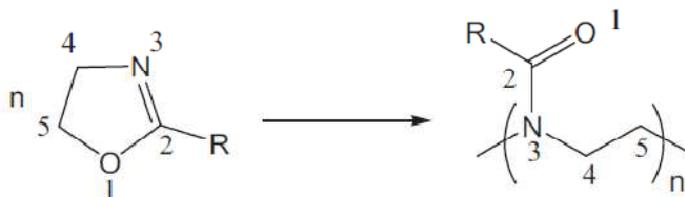


Figure 13: Synthèse des PROx

La POx présente une structure polyamide isomère des polyacrylamides, des polypeptides et des poly(N-acylglycines) (67). Cependant, contrairement aux polypeptides et aux polyacrylamides, le caractère tertiaire des fonctions amides des POx leur confère une grande stabilité en milieu physiologique en raison de la non reconnaissance de ces fonctions par les enzymes. Cette caractéristique permet de les rendre furtives, c'est-à-dire invisibles par le système immunitaire.

### III-a.2) Propriétés des POx

Les propriétés physico-chimiques des POx peuvent être modulées par la nature chimique du groupement R présent sur les groupements latéraux de la chaîne polymère.

Différents chercheurs se sont intéressés aux propriétés de nombreux POx possédant des groupements de type alkyle ou phényle.

#### - Comportement en solution et en température

Luxenhofer *et al.* (68) ont étudié, dans l'eau, le comportement de POx différemment substitués en faisant varier la température. La Figure 14 montre que ces polymères présentent des propriétés thermosensibles, qui peuvent être exploitées dans le domaine biomédical.

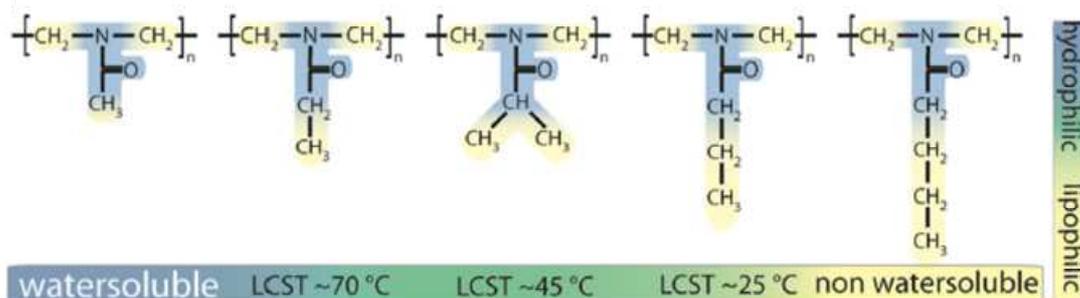


Figure 14: Comportement de différents POx en solution et en température (68)

Les poly(2-méthyl-2-oxazoline)s sont hydrosolubles, quelle que soit la température utilisée (69). En revanche, quand R est un groupement phényle, butyle ou nonyle, le polymère est toujours hydrophobe et donc insoluble dans l'eau (70,71). Enfin, si R est un groupement éthyle, propyle ou isopropyle, le polymère est soluble ou insoluble selon la température utilisée. La température limite de solubilité, appelée LCST (low critical solution temperature), est alors gouvernée par la balance hydrophyle/hydrophobe du motif oxazoline. Ainsi, la LCST du polymère diminue lorsque la longueur de la chaîne alkyle du groupement R croît. Par exemple, elle est égale à 70°C, 45°C et 36°C respectivement pour les groupements éthyle, isopropyle et propyle (72,73).

#### **- Propriétés thermiques des POx**

La nature du groupement R influence également le comportement du polymère à l'état solide, et en particulier, la valeur de sa transition vitreuse. Comme le montre le Tableau 4, plus R est volumineux, plus la transition vitreuse du polymère est faible. Ce résultat résulte du volume libre qu'apportent les substituants R, qui confèrent de la mobilité aux chaînes polymères. La transition vitreuse la plus élevée est observée dans le cas du phényle et s'explique par la rigidité du substituant. Contrairement à la Tg, la température de fusion des polymères est indépendante de la nature de R. Lorsque R contient entre 4 et 9 carbones, elle est de l'ordre de 150°C. Les polymères possédant des substituants méthyle, éthyle et propyle sont, quant à eux, totalement amorphes (75). Ce résultat s'explique par le fait que la cristallisation concerne uniquement les groupements latéraux des POx et nécessite une taille minimale de ces derniers. Par ailleurs, la valeur de Tg des POx peut être impactée à partir d'une fraction volumique minimale de la phase cristalline (76,77).

**Tableau 4: Influence de la nature chimique du substituant R sur la Tg de poly(2-R-2-oxazoline)s**

Nature du substituant R <sup>a)</sup>	Phényl	Méthyl	Ethyl	Propyl	Butyl	Pentyl	Hexyl
Tg en °C	105	80	60	40	25	0	-10

a)R= substituant aromatique ou alkyle linéaire

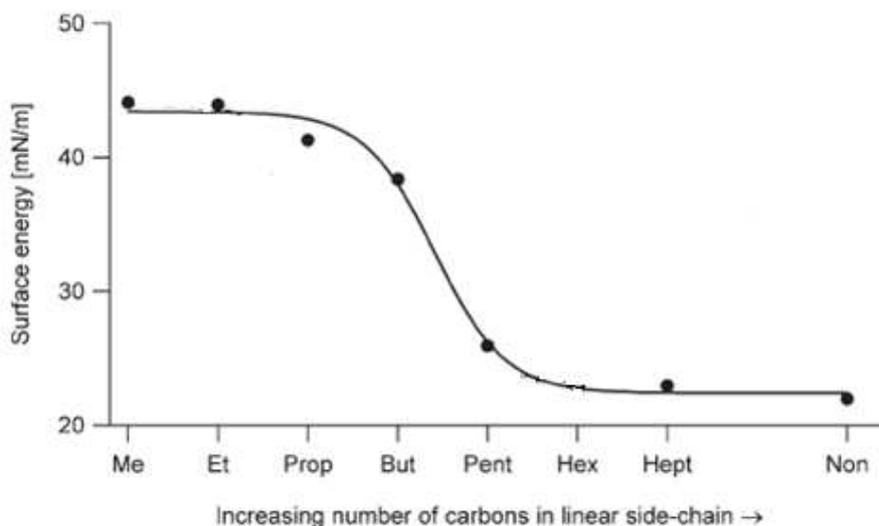
#### **- Propriétés mécaniques à l'état solide**

Rettler *et al.*(75) ont déterminé le module d'Young E d'une série de POx possédant des substituants alkyles linéaires de taille variable (C1 à C9) afin de déterminer la rigidité des chaînes polymères. Lorsque R passe d'un groupement méthyle à butyle, E diminue de façon

drastique (7.5 à 1 GPa), alors qu'il ne varie pas pour les substituants de taille supérieure (75,78). Ce résultat est à corrélérer à la valeur de  $T_g$  et à l'état amorphe ou semi-cristallin des polymères. Dans le cas des substituants contenant à 5 à 9 carbones, le polymère est dans l'état vitreux lors de la mesure du module d'Young, à l'inverse des autres polymères qui sont dans l'état caoutchoutique.

### **-Energie de surface des POx**

Schubert et coll. (75,79-81) ont déterminé les énergies de surface de différents POx possédant des substituants alkyles linéaires R de taille variable. Lorsque R possède 1 à 3 carbones, l'énergie de surface des polymères est de l'ordre de  $40 \text{ mN.m}^{-1}$ , alors qu'elle chute à  $25 \text{ mN.m}^{-1}$  dès que le substituant contient 5 carbones et diminue encore légèrement dans le cas de substituants plus grands. Les valeurs élevées des énergies de surface des POx traduit une surface hydrophile, et inversement les valeurs plus faibles indiquent que la surface des POx est devenue hydrophobe.



**Figure 15: Tension de surface selon la nature du groupement R (75,80)**

En conclusion, selon la nature du groupement R et la température utilisée, les propriétés physico-chimiques des POx en solution évoluent de façon significative. Le PMeOx est hydrophile, alors que le poly(2-nonyl-2-oxazoline) est hydrophobe. La majorité des polymères présentent des propriétés thermosensibles, dont la valeur de la LCST est à corrélérer à la longueur du groupement R. A l'état solide, un groupement alkyle de petite taille ou un phényle apportera de la rigidité à la chaîne polymère. Le caractère hydrophile ou hydrophobe des chaînes polymères se traduit au niveau des énergies de surface.

### III-b) Mécanisme de polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines

#### III-b.1) Généralités

La polymérisation cationique par ouverture de cycle des 2-R-2-oxazolines a été mise en évidence au milieu des années 1960 par 4 quatre groupes de chercheurs indépendants : Seeliger, Tomalia, Bassiri et Kagiya (**82-85**). Il a été mis en évidence que la polymérisation est uniquement possible avec des oxazolines substituées sur le carbone 2. Dans le cas des monomères possédant des substituants sur le carbone 4 ou 5, une gêne stérique empêche l'ouverture des cycles (**86**).

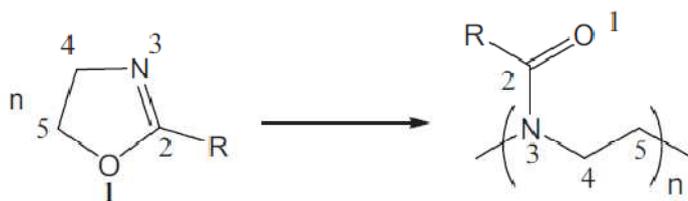


Figure 16: Synthèse des POx

Ces polymérisations ont été très étudiées dans les années 60-70, puis le nombre de publications a fortement décliné durant les années 80-90. Ce n'est qu'en 2004 que Schubert et coll. suscite une nouvelle impulsion à cette recherche, en utilisant les micro-ondes. En effet, l'amorçage initié par micro-onde permet de réduire considérablement la durée des polymérisations (**87**).

#### III-b.2) Mécanismes de polymérisation

La CROP des 2-alkyl-2-oxazolines se fait selon 3 étapes : l'amorçage, la propagation et la terminaison (**88**). Deux mécanismes peuvent se produire lors de l'amorçage et la propagation: un mécanisme covalent et un mécanisme ionique (**88-89**). La nature du mécanisme est corrélée à la nucléophilie du contre-ion (issu de l'amorçage) par rapport à celle du monomère.

##### - l'amorçage

La première étape de la polymérisation correspond à l'attaque nucléophile du monomère sur l'amorceur (Figure 15). Il se forme un adduit ionique (sel d'oxazolinium), dont la stabilité dépend de la nature du contre-ion  $X^-$  provenant de l'amorceur. Si  $X^-$  est moins nucléophile que le monomère, alors le mécanisme est ionique. Dans le cas contraire, l'adduit formé se transforme en une espèce covalente selon un processus équilibré ou irréversible. Dans les deux cas, l'attaque nucléophile de  $X^-$  et du monomère se fait sur le carbone en  $\alpha$  de l'oxygène (carbone 5), entraînant un clivage de la liaison C-O du cycle (liaison 1-5).

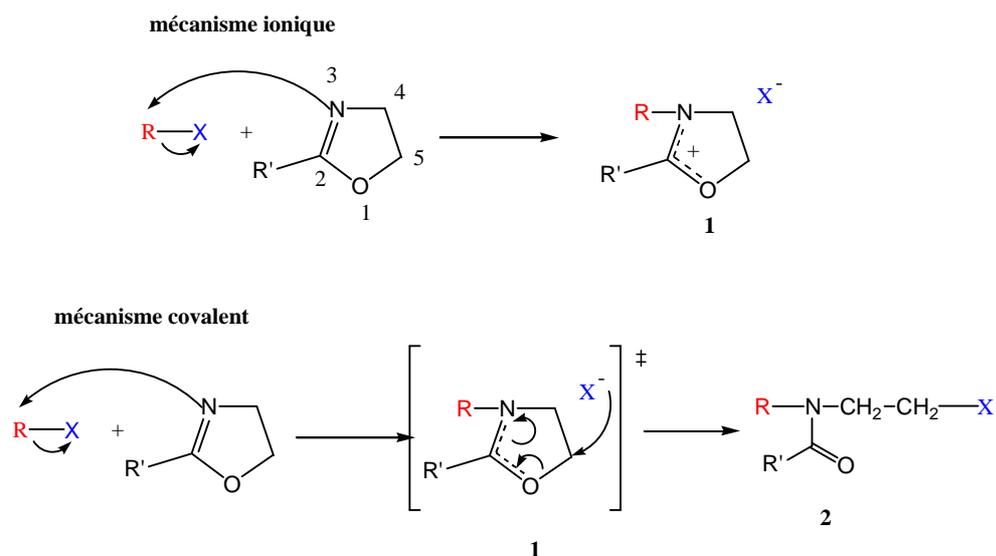


Figure 17: Mécanismes d'amorçage par CROP des 2-R-2-oxazolines

**- la propagation**

L'étape de propagation démarre par l'attaque nucléophile du monomère sur l'adduit formé à l'amorçage : le sel d'oxazolinium (1) ou l'espèce covalente acyléthylèneimine (2). Comme précédemment, la stabilité de l'extrémité ionique formée va alors gouverner la nature ionique ou covalente de la propagation. Les attaques nucléophiles se font perpétuellement sur le carbone 5 du cycle, induisant la rupture de la liaison C-O du cycle. Le mécanisme est détaillé à la Figure 16.

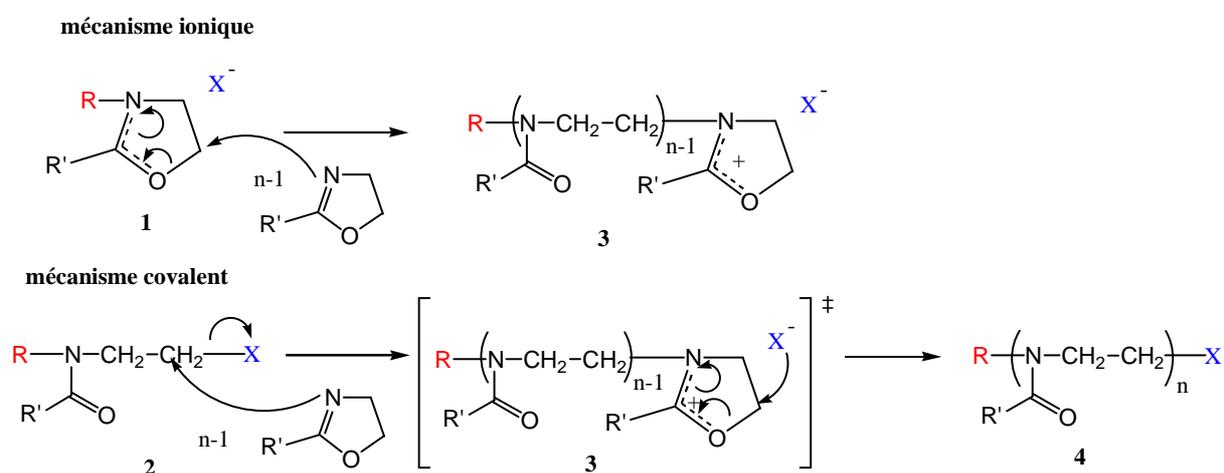


Figure 18: Mécanismes de propagation par voie ionique ou covalente des 2-R-2-oxazolines

**- la terminaison**

Dans la dernière étape de la polymérisation, les espèces actives sont désactivées par l'ajout d'un excès d'agents nucléophiles. Quelle que soit la nature de la propagation (ionique ou

covalente), l'attaque nucléophile de l'agent désactivant conduit à des chaînes polymères de même structure (Figure 17).

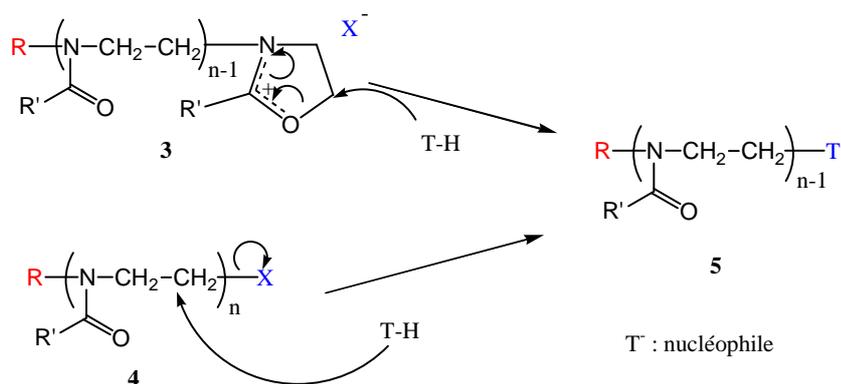


Figure 19: Mécanismes de terminaison des 2-R-2-oxazolines par ajout d'un agent de terminaison

### III-b.3) Nature des réactifs

#### - Les amorceurs

Un grand nombre d'amorceurs a été utilisé pour polymériser les 2-R-2-oxazolines dans la littérature. Nous pouvons les regrouper en 5 catégories :

- Les acides de Lewis
- Les acides de Brönsted
- Les amorceurs trifliques (esters fluorosulfonés)
- Les amorceurs tosylés (esters sulfonés)
- Les amorceurs halogénés :
  - o les amorceurs R-X
  - o les amorceurs Si-X
  - o les chloroformiates d'alkyle
  - o les halogénures d'acyle

Le tableau 5 rassemble les différents amorceurs mentionnés dans la littérature, qui sont utilisés dans le cas de la polymérisation de la 2-méthyl-2-oxazoline ou la 2-éthyl-2-oxazoline. Il est à noter que certains amorceurs sont utilisés en présence d'additif (I<sub>2</sub>, NaI, KI...).

Type d'amorceur	monomère	Référence
[H(OEt) <sub>2</sub> ][Al(OC(CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] acide de Brönsted	EtOx	<b>Rudolph (95)</b>
MeOTf (triflate de méthyle)	MeOx	<b>Luxenhofer (68)</b>
MeOTs (tosylate de méthyle)	MeOx, EtOx	<b>Wiesbrock(74)</b>
BF <sub>3</sub> (trifluorure de bore)	MeOx	<b>Tomalia (84)</b>
Iodure de triméthylsilyle	MeOx	<b>Hrkach (90)</b>

Trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle		
R-I avec R= alkyle linéaire	MeOx	<b>Volet (91)</b>
Bromure de propargyle, 1,4-dibromo-2-butyne, 1,6-dibromo-2,4-hexadiyne	MeOx, EtOx	<b>Kobayashi (92)</b>
Chloroformiate de 2,2-bis(hydroxyméthyl)-1-butanol, PEG-chloroformiate	MeOx	<b>Dworak (93)</b>
Chlorure, bromure et iodure d'acétyle	EtOx	<b>Paulus (94)</b>

Tableau 5: Les différents types d'amorceurs décrits dans la littérature

- *Les monomères*

Les 2-oxazolines peuvent avoir différents groupes fonctionnels sur leur carbone 2, conduisant à une grande diversité de polymères selon la nature de la chaîne pendante. Les substituants R les plus communs sont des chaînes alkyles (linéaire ou ramifiée). R peut également contenir des cycles saturés et insaturés (phényle...), des hétéroatomes (azote, phosphore, oxygène, silice...) et des hétérocycles (morpholine, pipéridine...).

- *Les agents désactivants*

Une grande variété d'agents désactivants a été utilisée dans la littérature pour désactiver les polymérisations des 2-oxazolines selon l'application visée. La terminaison la plus usuelle est celle consistant à introduire un groupe hydroxyle en fin de chaîne. Pour cela, le milieu réactionnel est désactivé par l'ajout de potasse méthanolique (91), ou de carbonate de sodium (96) ou de soude (97). En présence d'eau (96) une fonction ester est obtenue en fin de chaîne avec une fonctionnalisation totale (Figure 20).

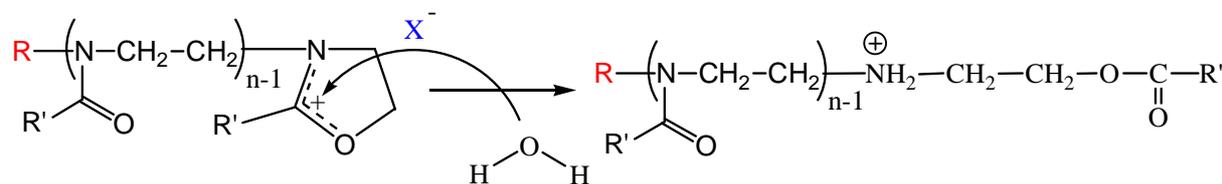


Figure 20: Mécanisme de fonctionnalisation de poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en présence d'eau

La désactivation des centres actifs par des amines primaires, secondaires ou tertiaires est aussi une méthode classique. Nous pouvons citer la morpholine (amine secondaire) (98), et l'aniline comme amine primaire (99). L'aniline permet d'introduire un cycle aromatique en fin de chaîne polymère, facilitant ainsi la caractérisation du polymère par RMN. Les amines

tertiaires sont également utilisées afin d'induire une charge cationique en fin de chaîne via la formation d'un ammonium quaternaire (**100**).

Enfin, citons les acides carboxyliques qui permettent d'obtenir une fonction ester en fin de chaîne polymère. Par exemple, David *et al* (**101**) ont désactivé des chaînes PMeOx avec de l'acide maléique en présence d'un « piège à protons » comme la triéthylamine. De cette manière, ils obtiennent une liaison ester et une fonction acide carboxylique terminale.

### III-c) Aspects mécanistiques

#### III-c.1) Influence de la nature du contre-ion

Lors de la polymérisation de différents monomères oxazolines, la nature des espèces actives a été examinée pour différents types d'amorceur. Un classement de la nucléophilie de quelques monomères et de contre-ions a été établi par Aoi *et al.* (**89**) (Figure 21). Il s'agit des contre-ions les plus couramment rencontrés dans la littérature (halogène, tosylate (TsO) et triflate (TfO)). Ce classement permet d'expliquer le caractère ionique ou covalent des étapes d'amorçage et de propagation ou la coexistence des 2 mécanismes. Evidemment, la nature du solvant, et plus précisément sa polarité, influe sur la présence d'espèces ioniques ou covalentes.

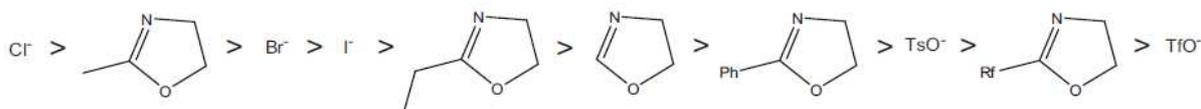


Figure 21: ordre de nucléophilie de quelques monomères et de contre-ions

La polymérisation des 2-oxazolines a été effectuée dans de nombreux solvants tels que l'acétonitrile (AcN), le *o*-dichlorobenzène et le nitrobenzène. Cependant, l'AcN reste le solvant le plus communément utilisé.

Le Tableau 6 met ainsi en évidence la corrélation entre la nucléophilie relative contre-ion/monomère et la nature du mécanisme CROP (**88,89**).

← nucléophilie croissante

nucléophilie croissante ↑

monomère	Contre-ion				
	Cl	Br	I	TsO	TfO
MeOx	covalent	ionique	ionique	ionique	ionique
EtOx	covalent	ionique et covalent	ionique et covalent	ionique	ionique
Ox	covalent	covalent	ionique et covalent	ionique	ionique
PhOx		covalent	ionique et covalent	ionique	ionique
R <sub>f</sub> Ox			covalent	covalent	ionique

R<sub>f</sub> = chaîne fluorocarbonée

Tableau 6: Nature du mécanisme CROP selon la nucléophilie du monomère et du contre-ion généré (88,89)

#### - Mesures de constantes cinétiques de vitesse

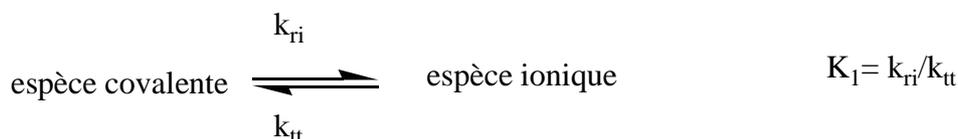
Saegusa *et al.* (102) ont déterminé les constantes cinétiques de vitesse d'amorçage ( $k_i$ ) pour différentes polymérisations de la 2-méthyl-2-oxazoline (MeOx) réalisées à 40°C dans l'acétonitrile (AcN). (Tableau 7). Nous remarquons que la vitesse d'amorçage est 130 fois plus rapide, lorsque la polymérisation est amorcée par le bromure de benzyle que dans le cas du chlorure de benzyle. Ainsi, la vitesse de cette réaction croît avec l'augmentation de la réactivité du dérivé halogéné. Cette différence de réactivité a également été mise en évidence par Miyamoto (103), qui a effectué la polymérisation de MeOx soit en présence de tosylate de méthyle (MeOTs), soit en présence de mésylate de triéthylène glycol (MsTEG) (Tableau 7). Il a remarqué que la vitesse d'amorçage pour le MeOTs est environ 80 fois plus élevée que celle obtenue avec le MsTEG. La plus faible réactivité du MsTEG est attribuée à la fois à l'encombrement stérique et à l'effet attracteur du groupement alkoxy. L'étude de Liu (104) sur la polymérisation de la 2-éthyl-2-oxazoline (EtOx) dans le chlorobenzène à 80°C a confirmé la dépendance de la vitesse d'amorçage avec la réactivité de l'amorceur :  $k_i$  est 30 fois plus élevée pour l'iodure de benzyle que pour le 1-iodobutane.

Amorceur	Monomère	Solvant	T°C	$k_i \times 10^4$ (L.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	Ref
Ph-CH <sub>2</sub> Cl	MeOx	AcN	40	0.01	102
Ph-CH <sub>2</sub> Br	MeOx	AcN	40	1.3	102
MsTEG	MeOx	AcN	80	0.25	103
MeOTs	MeOx	AcN	80	21	103
MeOTs	MeOx	AcN	40	1.82	105

Ph-CH <sub>2</sub> I	EtOx	Ph-Cl	80	3.26	104
1-iodobutane	EtOx	Ph-Cl	80	0.095	104

Tableau 7: Constantes de vitesse d'amorçage déterminées pour plusieurs systèmes

Le sel d'oxazolinium ou l'espèce covalente acyléthylèneimine issu de l'amorçage n'ont pas la même réactivité vis-à-vis du monomère, entraînant des différences sur les constantes cinétiques de propagation. Les travaux de Dworak (**106**) ont montré que les centres actifs ioniques et covalents pouvaient être en équilibre. Dans le cadre d'une étude cinétique sur la polymérisation de MeOx amorcée par le bromure de benzyle dans le nitrobenzène, il a pu déterminer la constante d'équilibre  $K_1$ , définie par le rapport des constantes de vitesse de réionisation ( $k_{ri}$ ) et de terminaison temporaire ( $k_{tt}$ ), ainsi que le pourcentage de centre actif ionique.

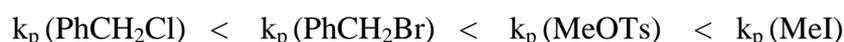


A 25°C,  $K_1$  est égale à 1,62. Ce résultat signifie que  $k_{ri}$  est supérieure à  $k_{tt}$  et que les extrémités de chaîne ioniques sont majoritaires et seules à propager, les extrémités covalentes constituant alors des espèces dormantes pour ce système. Dworak (**84**) a également mesuré la constante apparente de propagation de la polymérisation de la MeOx amorcée par différents amorceurs dans le nitrobenzène à 25°C. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 8.

	Pourcentage d'espèces ioniques	$k_p^{app}(\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$
Iodure de méthyle	97	$4.7 \cdot 10^{-5}$
Tosylate de méthyle	95	$3.8 \cdot 10^{-5}$
Bromure de benzyle	62	$2.8 \cdot 10^{-5}$
Chlorure de benzyle	$\approx 0$	$5.4 \cdot 10^{-7}$

Tableau 8: Constantes de vitesse de propagation et pourcentage d'espèces ioniques (MeOx, nitrobenzène, 25°C)

Nous pouvons constater que les centres actifs ioniques propagent plus rapidement que les extrémités covalentes, puisque  $k_p^{app}$  augmente avec le pourcentage d'espèces ioniques. Ces résultats sont confirmés par Saegusa (**102**), qui a réalisé une étude cinétique de la polymérisation de MeOx dans AcN à 40°C. Les constantes de vitesse de propagation obtenues avec différents amorceurs augmentent de PhCH<sub>2</sub>Cl à MeI :



Ce classement est en accord avec la nucléophilie des contre-ions.

Pour accélérer la polymérisation, il est possible d'échanger l'ion chlorure par l'ion iodure en ajoutant de l'iodure de potassium au milieu réactionnel. Ce principe a été appliqué par Dworak (107) dans le cadre de la polymérisation de MeOx amorcée par CH<sub>3</sub>COCl dans le nitrométhane à 140°C. En présence de KI, la constante apparente a été multipliée par 3,7. En effet, le mécanisme de CROP initialement covalent devient ionique après l'ajout de KI. Enfin, Dworak (106) a mis en évidence que même si le pourcentage de centres actifs est faible dans le milieu, les ions oxazolinium contribuent à la propagation de la chaîne.

Miyamoto *et al.* (103) dans leurs travaux sur la polymérisation de MeOx amorcée par MeOTs ou MsTEG ont déterminé les valeurs des constantes de vitesse de propagation.  $k_p$  est respectivement égale à  $2.9 \cdot 10^{-3}$  et  $2.1 \cdot 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  à 80°C dans l'acétonitrile. Les vitesses de propagation très voisines obtenues confirment que les espèces propageantes sont de même nature et de nature ionique.

### **- Différences entre le mécanisme covalent et le mécanisme ionique**

Dans le cadre d'études cinétiques, des différences ont pu être observées entre le mécanisme covalent et le mécanisme ionique. Si les centres actifs sont covalents, il n'y a pas de période d'induction pendant la polymérisation (105). Les courbes cinétiques  $\ln([M_0]/[M_t])$  en fonction du temps sont des droites, indiquant que  $k_{p \text{ app}}$  est constant durant la polymérisation. A contrario, lorsque les centres actifs sont ioniques, les travaux de Saegusa (105) sur la polymérisation de MeOx amorcée par MeOTs (AcN, 40°C) ont mis en évidence 2 périodes distinctes durant la polymérisation, qui sont définies par des constantes de propagation différentes ( $k_{p1}$  et  $k_{pn}$ ). Ainsi, Saegusa *et al.* ont observé une variation de la constante de vitesse entre la 1<sup>ère</sup> étape de la propagation et les suivantes :  $k_{p1} = 0,77 \cdot 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  et  $k_{pn} = 1,17 \cdot 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ . La chaîne en croissance réagit donc plus vite que l'adduit avec le monomère, comme en témoignent ces valeurs. Il y aurait une stabilisation de l'espèce active lors de la formation de l'adduit, grâce à des interactions entre les groupes carbonyle de l'amide et l'oxazolinium. Ces interactions peuvent être intra ou intermoléculaires. Elles sont représentées à la Figure 22.

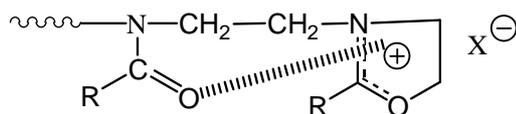


Figure 22: Interaction intramoléculaire stabilisant le centre actif

Cette période d'induction a également été observée par Liu (104) lors de la polymérisation de EtOx amorcée par l'iodure de benzyle dans le chlorobenzène. De plus, l'auteur a remarqué un changement de la nature du centre actif au cours de la polymérisation. La réaction d'amorçage conduit en effet à un adduit covalent, puis le centre actif devient ionique lors de la propagation.

### III-c.2) Influence de la nature du monomère

La nature du monomère va influencer sur la cinétique de polymérisation. Cela dépendra de la nature du substituant R porté par le carbone 2 de l'hétérocycle. Dans les 3 systèmes du tableau 10, le mécanisme de CROP est ionique. A l'inverse de la propagation, nous observons que l'amorçage est plus rapide pour MeOx que pour HOx. Ce résultat a été attribué à la plus grande nucléophilie de MeOx. Saegusa a alors expliqué l'écart des  $k_p$  par la grande réactivité de l'ion oxazolinium issu du monomère non substitué. Ce dernier est moins stable que l'ion méthyloxazolinium, qui est stabilisé par effet inductif donneur du groupement méthyle.

	$k_i \times 10^4 \text{ (L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}\text{)}$	$k_p \times 10^4 \text{ (L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}\text{)}$
MeOx	1,82	1,17
HOx	0,98	19
PhOx	0,16	0,02

Tableau 10: Constantes de vitesse d'amorçage et de propagation pour 3 polymérisations amorcées par MeOTs (AcN, 40°C)

Pour conclure, la nature du monomère influe sur la vitesse de polymérisation, soit par le biais de sa nucléophilie par rapport à celle du contre-ion (définissant ainsi le caractère ionique ou covalent du mécanisme de polymérisation), ou soit par l'intermédiaire de la réactivité de l'ion oxazolinium formé.

### III-c.3) Influence du solvant

Le solvant et la température de polymérisation sont également 2 paramètres déterminants pour la polymérisation.

Certains solvants sont à proscrire, car ils induisent des réactions de transfert (c'est le cas des cétones), ou des réactions de terminaison comme par exemple les acides (110). Les 1<sup>ères</sup> études de Saegusa (111) menées sur la polymérisation de l'oxazoline ont montré que la réaction devait se faire dans des solvants polaires aprotiques et ayant une constante diélectrique élevée tels que le DMF ou AcN. Plus cette polarité diminue, plus le rendement en polymère diminue, les autres paramètres étant constants (température, temps de réaction, concentration en réactifs). Des polymérisations ainsi réalisées dans l'heptane et le toluène ont conduit à des rendements faibles. Saegusa a aussi prouvé que les bases comme la pyridine inhibent la polymérisation. De même, le DMSO conduit à la formation d'oligomères. Ce point a été confirmé par les travaux de Lévy (110), qui a mis en avant des réactions de transfert induites par les sulfoxides.

D'autre part, les solvants peu polaires favorisent la formation des centres actifs covalents (104). Dans le cas où les 2 types de centre actifs coexistent, la polarité du solvant va alors influencer sur la proportion entre les espèces ioniques et les espèces covalentes (104,106).

### III-c.4) Influence de la température

La température est un paramètre important dans la polymérisation des oxazolines. Dworak (106) a montré que, dans la polymérisation de MeOx amorcée par le bromure de benzyle dans le nitrobenzène, la proportion d'espèces ioniques bromées diminuait lorsque la température augmentait. Saegusa (102) a confirmé cette tendance (bromure de benzyle, MeOx, AcN) par mesure des constantes d'ionisation des centres actifs. En effet, à 35°C dans AcN, 9% des espèces sont covalentes, contre 24% à 80°C. Ainsi une élévation de température favorise la formation d'espèces covalentes. Elle entraîne par conséquent une diminution de  $k_p$ . Parallèlement,  $k_i$ ,  $k_{p1}$  et  $k_{pn}$  suivent une loi d'Arrhénius. En conclusion, elles augmentent quand la température augmente (104,105,109), quelque soit la nature de l'amorceur.

### III-c.5) Conclusion

En conclusion, les mécanismes de polymérisation des oxazolines dépendent de plusieurs paramètres, tels que la nature de l'amorceur, du monomère, du solvant, de la température... La nucléophilie relative du contre-ion libéré lors de l'amorçage et du monomère gouverne le

caractère ionique ou covalent du mécanisme de CROP, bien que le solvant et la température influe aussi sur la proportion entre les 2 types d'extrémités de chaîne.

### III-d) Etude du caractère vivant de la polymérisation

#### - Définition

Le terme de « polymérisation vivante » a été défini en 1956 par Szwarc dans le cadre de la polymérisation anionique (112). Il appelle « polymérisation vivante » une polymérisation où la propagation s'effectue sans réaction de transfert et de terminaison. Cette définition a été par la suite complétée par Szwarc en 1992 (113), et plus récemment par Matyjaszewski en 1996 (114), afin de distinguer les polymérisations contrôlées des polymérisations « vivantes ».

Ainsi, une polymérisation « vivante » se définit par l'absence de transfert et de terminaison, un amorçage lent ou rapide, et un équilibre lent ou rapide entre les espèces actives et les espèces dormantes. Dans le cas d'une polymérisation contrôlée, les réactions de transfert et de terminaison sont possibles, mais restent négligeables ; l'amorçage est rapide, ainsi que l'équilibre entre les différentes espèces. Il en ressort que, dans les polymérisations contrôlées, les masses molaires des chaînes polymères sont contrôlées et les indices de polymolécularité étroits, ce qui n'est pas obligatoirement le cas pour une polymérisation « vivante ».

D'une façon pragmatique, une polymérisation est dite contrôlée si elle vérifie les 4 points suivants (115) :

- Le graphe  $\ln[M]_0/[M]_t$  en fonction du temps doit être linéaire,  $[M]_0$  et  $[M]_t$  représentant la concentration en monomère à  $t=0$  et à l'instant  $t$ . La linéarité du graphe est le témoin d'une concentration constante en chaîne en croissance. Par contre, une inflexion de la courbe vers le bas indique traduit un amorçage lent, alors qu'une inflexion vers le haut indique la présence de réactions de terminaison irréversibles.
- La masse molaire du polymère doit croître linéairement avec la conversion en monomère.
- La masse molaire expérimentale doit être égale à la masse molaire théorique définie par la relation suivante :  $M_n = DP_n \times M_0 = ([M]_0 - [M]_t) \times M_0 / [\text{amorceur}]_0$  où  $M_0$  désigne la masse molaire du motif. Notons que les réactions de transfert conduisent à des masses molaires expérimentales inférieures aux valeurs théoriques.

- Et, enfin, la distribution moléculaire des chaînes polymères doit être unimodale et l'indice de polymolécularité doit diminuer avec la conversion selon une loi de Poisson ( $\bar{D} = 1 + 1/DP_n$ )

Le tableau 11 mentionne différents travaux où le caractère contrôlé de la polymérisation a été mis en évidence

monomère	amorceur	T°C	solvant	Ref
EtOx	Iodure de benzyle	80	Chlorobenzène	<b>Liu et al. (104)</b>
MeOx	Bromure de benzyle	80	acétonitrile	<b>Guis et al. (116)</b>
EtOx, MeOx	MsTEG	100	acétonitrile	<b>Miyamoto et al. (103)</b>
EtOx	Halogénure d'acétyle	80-220	acétonitrile	<b>Paulus et al. (94)</b>
MeOx, EtOx	Tosylate de méthyle	80-220	acétonitrile	<b>Wiesbrock et al. (116)</b>

**Tableau 11: Etude du caractère contrôlé de différentes polymérisations**

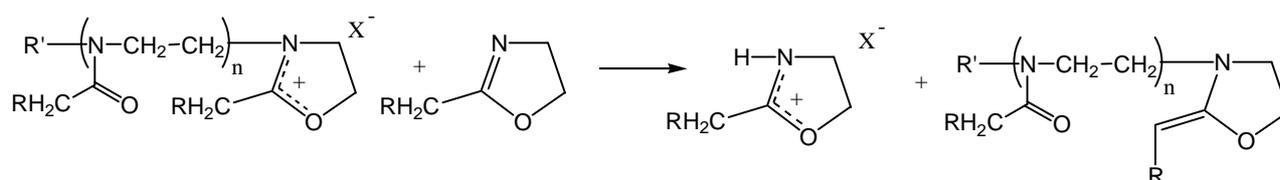
#### **- Facteurs influant**

La nature du contre-ion issu de l'amorçage, étant un paramètre déterminant dans la formation des espèces ioniques, influe sur le contrôle de la polymérisation des oxazolines. Par exemple, Hoogenboom *et al.* (118) ont mis en évidence que la polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines amorcée par ROTs ou ROTf s'accompagne souvent d'une perte de contrôle des masses molaires. A cause de la faible nucléophilie des contre-ions TsO<sup>-</sup> et TfO<sup>-</sup> qui favorise la formation de centres actifs ioniques, les réactions de terminaison ou de transfert sont favorisées. Par comparaison, les polymérisations amorcées par l'iodure de méthyle ou le bromure de benzyle présentent très souvent un caractère contrôlé grâce à la présence de centres actifs covalents. Il faut cependant faire attention, car les amorceurs générant des centres actifs covalents, se caractérisent par un amorçage lent, et donc peuvent conduire à des I<sub>p</sub> plus larges. (89)

La concentration en monomère joue également un rôle dans le caractère vivant des polymérisations. Wiesbrock *et al.* (117), Wang *et al.* (119) ont montré que la polymérisation de EtOx et MeOx nécessitent une concentration en monomère comprise entre 4 et 7 mol/L afin de s'affranchir des réactions de transfert.

Les réactions de transfert sont très peu étudiées dans la littérature. Toutefois, Litt et *al* (120) ont proposé un mécanisme de réaction de transfert dans le cas particulier des 2-oxazolines substituées par des groupements du type CH<sub>2</sub>-R (Figure 23). Le proton porté par le carbone en α d'un cycle oxazolinium possédant un caractère acide peut être arraché par une molécule d'oxazoline. Il se forme un adduit cationique, qui amorce ensuite une nouvelle chaîne macromoléculaire. La chaîne désactivée porte, quant à elle, une extrémité insaturée qui peut rentrer en compétition avec le monomère et conduire, après réaction avec une chaîne en croissance, à la formation de chaînes branchées. Si cette réaction se produit en cours de polymérisation, elle peut conduire à un grafting from par reprise de la polymérisation. Dans le cas contraire, il se produit seulement un couplage entre chaînes. Notons que l'encombrement stérique du cycle oxazolinium formé limite très probablement sa réactivité par rapport à un cycle oxazolinium habituel.

**Transfert au monomère**



**Couplage**

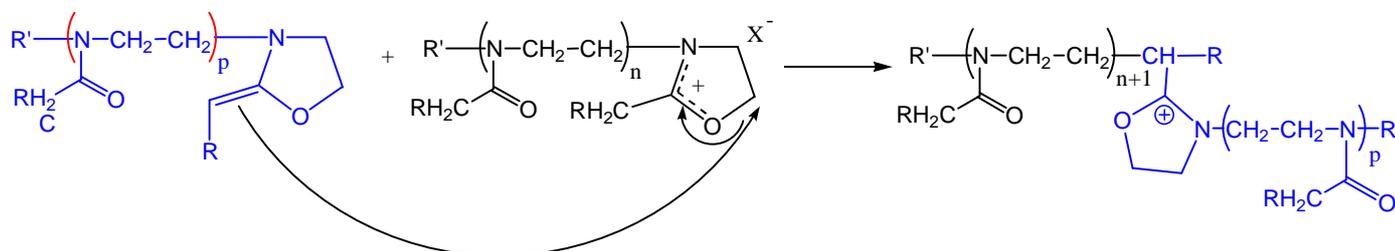


Figure 23: Réactions de transfert au monomère et couplage de chaînes

Ces réactions de transfert conduisent à des polymères possédant des indices de polymolécularité élevés et des masses molaires non contrôlées.

**- limitations des masses molaires**

La littérature montre que la polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines conduit difficilement à des polymères de masses molaires élevées, témoignant d'un contrôle difficile. D'une manière générale, les valeurs publiées pour des homopolymères ne dépassent pas 60 000 g.mol<sup>-1</sup> (Tableau 12). Notons que Schubert et coll. ont réussi à obtenir les degrés de polymérisation les plus élevés en développant une polymérisation sous activation par micro-ondes à des

températures élevées (140°C) (**117**). Il est possible par cette méthode d'obtenir un PEtOx de DP<sub>n</sub> égal à 400 et un poly(2-phényl-2-oxazoline) possédant un DP<sub>n</sub> de 375. Cependant, dans le cas de la 2-nonyl-2-oxazoline et la MeOx, le DP<sub>n</sub> maximal ne dépasse pas 100.

Lorsque des grands DP<sub>n</sub> sont visés, des réactions de transfert sont visibles, comme en témoigne un épaulement visible en chromatographie d'exclusion stérique (SEC).

Guis et *al* ont réussi à synthétiser des copolymères PMeOx-*stat*-PEtOx possédant un DP<sub>n</sub> en MeOx égal à 430 et un DP<sub>n</sub> en EtOx égal à 250, ce qui conduit à une masse molaire totale d'environ 60 000 g.mol<sup>-1</sup> (**121**).

R	DP <sub>n th</sub> <sup>f</sup>	DP <sub>n exp</sub>	M <sub>n th</sub> <sup>f</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n exp</sub> (g.mol <sup>-1</sup> )	Rdt (%)	Đ	Référence
Me	100	96	8500	8740 <sup>a</sup>	95	1,09 <sup>a</sup>	Waschinski ( <b>100</b> )
Et	60	58,5	6000	6000 <sup>a</sup>	100		Schubert ( <b>117</b> )
Pr	90	106	10200	12000 <sup>b</sup>	94	1,04 <sup>b</sup>	Park ( <b>122</b> )
<i>i</i> Pr	88	86	10000	9700 <sup>c</sup>	100	1,02 <sup>c</sup>	Winnik ( <b>123</b> )
Bu	20	27,5	2500	3500 <sup>a</sup>	72	1,35 <sup>a</sup>	Kobayashi ( <b>124</b> )
Ph	60	61	8800	9400 <sup>a</sup>	100		Schubert ( <b>117</b> )
Non	80	71	15800	14000 <sup>a</sup>	90	1,55 <sup>a</sup>	Hoogenboom ( <b>96</b> )

Tableau 12: Masses molaires maximales obtenues pour différents monomères 2-R-2-oxazoline

a : déterminé par SEC étalon polystyrène b : déterminé par SEC étalon poly-(2-isopropyl-2-oxazoline) c : déterminé par SEC étalon poly(éthylène glycol) f : à 100% de rendement

## Conclusion

Depuis leur découverte vers les années 60, la polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines a été amplement étudiée. Il a été ainsi mis en évidence que le mécanisme de la polymérisation est de nature ionique ou covalent selon la balance nucléophile entre le monomère et le contre-ion généré durant l'étape d'amorçage. La littérature montre que la polymérisation peut être amorcée par de nombreux amorceurs (halogénés, tosylates, triflates...) dans des solvants polaires. Le caractère contrôlé a été étudié et observé de nombreuses fois, permettant de synthétiser de nombreuses architectures variées de structure contrôlée, comme par exemple, des copolymères à blocs (**103,121**), des homopolymères linéaires (**104,105,106**) des polymères en étoile (**96**), ....

Contrairement à la polymérisation cationique des oléfines qui sont polymérisées principalement à basse température en raison de l'instabilité du carbocation, les 2-alkyl-2-

oxazolines sont polymérisées par chauffage du milieu de polymérisation entre 40°C (méthode de chauffage classique) (123) et 200 °C (micro-ondes) (117). Ce point constitue un avantage notable d'un point de vue industriel.

L'architecture et la fonctionnalité variées des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s font que ces polymères sont présents dans un large domaine d'applications, allant des peintures aux dispersants de pigments (125, 126). De plus, la solubilité dans l'eau ou le caractère amphiphile et relativement non toxique de certaines polyoxazolines font que ces polymères peuvent être utilisés comme biomatériau (125,126). Ceci inclut les systèmes nanométriques, tels que les membranes, les nanoparticules, les applications de relargage de médicaments et de gènes, ainsi que des systèmes répondant à des stimuli. (123,125,127)

Il faut cependant mentionner l'existence de réactions de transfert pour certains monomères, qui limite parfois l'obtention de polymères de masses molaires élevées.

### III-e) Synthèse de polyéthylèneimine linéaire

Saegusa et *al* (111) ont été les premiers à réaliser en 1972 l'hydrolyse basique de la POx. L'objectif de cette étude était de confirmer la structure du polymère et de valider le mécanisme de CROP. Le polymère résultant est une polyéthylèneimine linéaire (IPEI), dont la structure a été confirmée par RX (128).

Aujourd'hui, cette réaction est très utilisée pour synthétiser la IPEI (121,129). En effet, la polymérisation de l'aziridine par catalyse acide conduit à la formation de chaînes PEI linéaires et branchées. Ces dernières résultent de réactions secondaires (réactions de branchement) se produisant durant la polymérisation (129). Polymériser un monomère oxazoline, puis l'hydrolyser, est donc une stratégie astucieuse pour s'affranchir de ce problème. Guis et *al* (121) ont hydrolysé simultanément les blocs PEtOx et PMeOx d'un copolymère triblocs poly(éthylène glycol-b-(éthylloxazoline-co-méthylloxazoline) ([polymère]= 0.0013 M) à l'aide de NaOH, à reflux de l'eau pendant 53h. Ils ont obtenu un rendement d'hydrolyse de 93%.

Il est possible d'hydrolyser partiellement le polymère en contrôlant la quantité de base ajoutée (127). L'intérêt est d'obtenir des copolymères PMeOx (ou PEtOx)-PEI.

L'hydrolyse peut aussi se faire en milieu acide, celle-ci étant plus rapide que l'hydrolyse basique (131). Brissault (131) a ainsi obtenu sur des PEtOx un taux d'hydrolyse de 98% pour une concentration en HCl de 4,76 mol/L et une concentration en motif de 0,52 mol/L en 16h (reflux).

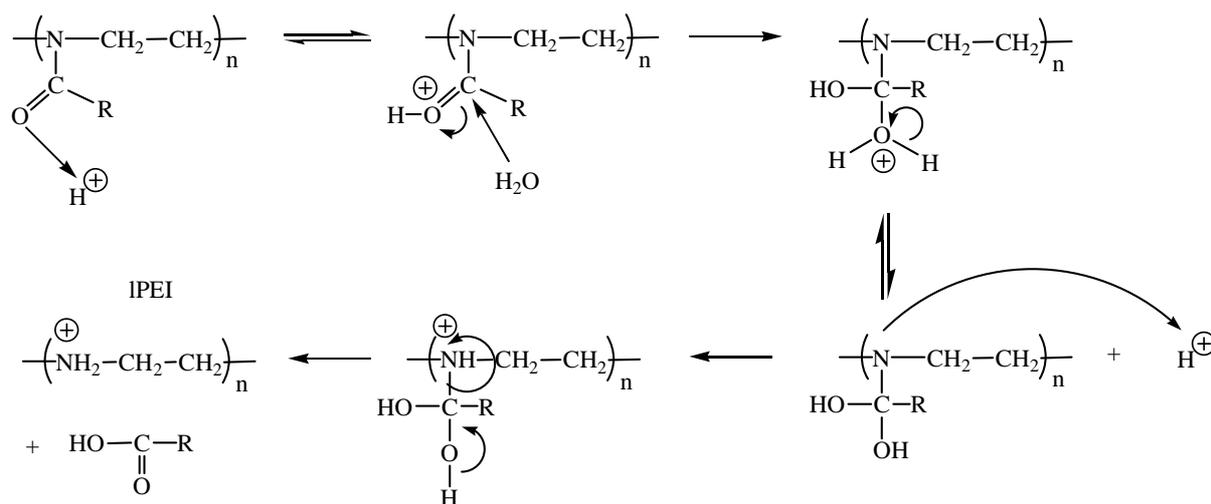


Figure 24: Mécanisme d'hydrolyse des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en milieu acide

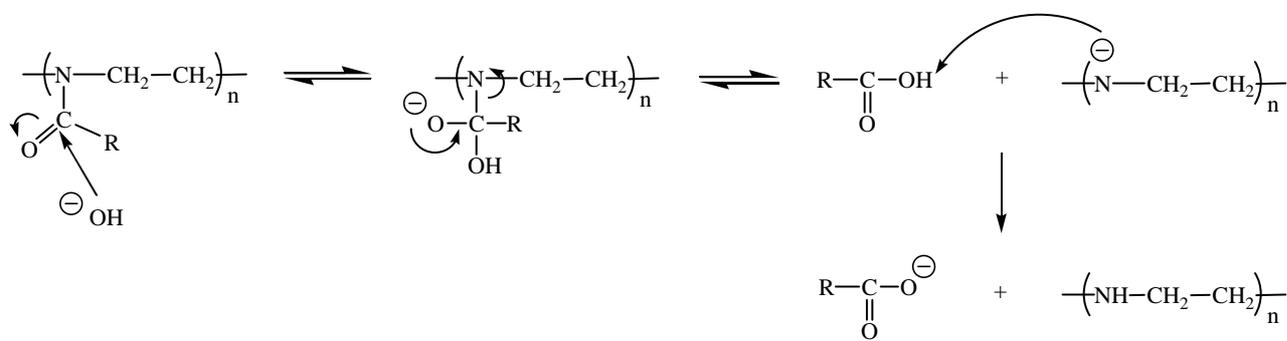


Figure 25: Mécanisme d'hydrolyse des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en milieu basique

L'hydrolyse de la PMeOx se fait très bien en milieu acide et basique tandis que l'hydrolyse de la PEtOx se fait uniquement en milieu acide. En milieu basique, le taux d'hydrolyse atteint seulement 20% (131).

L'équipe de Tanaka (130) s'est intéressée en 1983 à l'hydrolyse de la poly(2-phényl-2-oxazoline). Contrairement à la PMeOx et la PEtOx, ce polymère ne subit pas de réaction de transfert au cours de la polymérisation (absence de H acide sur le carbone en  $\alpha$  du cycle), ce qui permet d'obtenir des masses molaires élevées ( $DP_n \approx 2400$ ). L'hydrolyse basique en présence de NaOH fut un échec, cependant l'hydrolyse acide a permis la synthèse de IPEI (130). Les travaux de Tanaka ont montré que l'hydrolyse acide n'entraînait pas de dégradation du polymère, grâce à des mesures viscosimétriques (130). Par cette méthode, Goethals a obtenu des IPEI de hautes masses molaires, de l'ordre de  $100\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  (66).

Pour conclure, il est possible d'hydrolyser les poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en milieu acide ou basique. L'hydrolyse peut être totale ou partielle selon la quantité de base et d'acide ajouté

(131). L'hydrolyse des POx permet de changer les propriétés physico-chimiques des chaînes polymères, comme par exemple leur solubilité dans l'eau. Notons qu'une hydrolyse partielle conduit à des copolymères statistiques, dont l'intérêt peut-être de moduler les propriétés désirées.

#### IV) Synthèse de polymères en étoile à cœur cyclodextrine

Les polymères en étoile à cœur cyclodextrine peuvent être synthétisés par 2 méthodes bien distinctes. La 1<sup>ère</sup> stratégie, appelée méthode « core-first » ou méthode divergente, consiste à amorcer la polymérisation à partir des fonctions alcools de la CD ou à partir de groupements fonctionnels préalablement introduits sur la CD. Le nombre de fonctions amorçantes fixe alors le nombre de branches de l'étoile. Dans la seconde stratégie, appelée méthode « arm-first » ou convergente, des chaînes polymères sont au préalable synthétisées puis greffées au niveau de sites d'ancrage sur la CD. Le nombre de sites gouverne le nombre de branches de l'étoile.

Nous nous intéresserons en 1<sup>er</sup> lieu à la méthode divergente mettant en jeu différents types de polymérisation, puis nous décrirons différents exemples de méthodes convergentes.

#### IV-a) L'approche « core-first »

##### IV-a.1) Polymérisation radicalaire

Différents systèmes de polymérisation radicalaire contrôlée ont été utilisés dans la littérature pour synthétiser des polymères en étoile de structure définie. Nous allons en donner quelques exemples.

##### Synthèse par ATRP

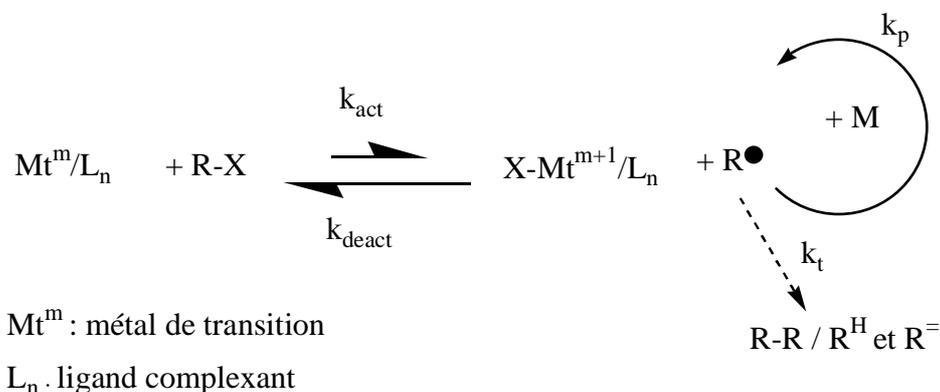


Figure 26: Schéma réactionnel d'une polymérisation par ATRP

La Polymérisation Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRP) est la polymérisation radicalaire contrôlée la plus ancienne (**132,133**). Les radicaux sont générés par une réaction réversible d'oxydo-réduction, catalysée par un complexe d'un métal de transition. Comme le montre la Figure 26, l'oxydation du métal de transition se produit par le biais d'un transfert d'un atome d'halogène entre l'espèce dormante (RX) et l'espèce active ( $R^\circ$ ). L'équilibre étant fortement déplacé vers les espèces dormantes, la concentration instantanée en centres actifs est faible, limitant fortement les réactions secondaires. Dans cette procédure, un ligand est utilisé afin de solubiliser le sel métallique dans le milieu de polymérisation.

Un des intérêts des cyclodextrines est leur haute fonctionnalité (18 à 24 fonctions hydroxyles). L'idée d'utiliser les cyclodextrines comme amorceur a été introduite en 2001 par Haddleton *et coll.* (**134**) en utilisant la  $\beta$ -cyclodextrine. Ces chercheurs ont ainsi synthétisé des polymères en étoile à 21 branches possédant des bras polyméthacrylate de méthyle ou polystyrène. Pour cela, ils ont amorcé les polymérisations avec l'heptakis[2,3,6-tri-*O*-(2-bromo-2-méthylpropionyl)]- $\beta$ -cyclodextrine, en utilisant CuBr comme catalyseur et la *N*-propyl-2-pyridylméthanimine comme ligand. Des polymères de structure contrôlée avec des indices de polymolécularité faibles ont pu être obtenus (PPMA :  $M_n=118000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\bar{D}=1.06$  ; PS :  $M_n=37100 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\bar{D}=1.15$ ). Cependant, dans le cas du styrène, la synthèse de polymères de fortes masses molaires a mis en évidence l'existence de réactions secondaires, comme du couplage entre étoiles et de polymérisation thermique spontanée.

L'équipe de Stenzel-Rosenbaum *et al.* (**135**) a utilisé l' $\alpha$ -cyclodextrine après modification des 18 fonctions hydroxyles par du bromure de 2-bromo-2-méthylpropanoyle, puis en substituant les atomes de brome du dérivé CD par des atomes d'iode. Un polystyrène en étoile à 18 branches a été ainsi synthétisé dans le toluène en amorçant la polymérisation par l' $\alpha$ -cyclodextrine modifiée avec un complexe de fer [FeCp(CO)<sub>2</sub>I] et de l'isopropoxyde de titane(IV) [Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>]. La structure en étoile et le contrôle de la polymérisation ont été confirmés en déconnectant les branches polymères de la CD par hydrolyse basique, puis en analysant les chaînes linéaires par chromatographie d'exclusion stérique (SEC). Par cette méthode, le polymère en étoile possède un  $\bar{D}$  égal à 1.08 à 20% de conversion et vérifie l'équation de Flory ( $\bar{D}=1+(1/f)$ , *f* étant la fonctionnalité du dérivé CD, soit 18).

Des travaux similaires ont été réalisés par T. He *et al.* (**136**) à partir d'un dérivé  $\alpha$ -cyclodextrine de fonctionnalité de l'ordre de 13. Le méthacrylate de 6-(4-méthoxy-4-oxo-azobenzène)hexyle a été polymérisé dans le tétrahydrofurane en utilisant CuBr comme catalyseur. Les analyses SEC ont conduit à des indices de polymolécularité de l'ordre de 1.5 et des masses molaires inférieures aux masses molaires théoriques, en particulier pour les

polymères synthétisés en utilisant un rapport monomère/amorceur élevé. Ce résultat a été attribué aux volumes hydrodynamiques différents entre les polymères en étoile et les étalons PS linéaires utilisés.

Xiao et *al* (138) ont également synthétisé par ATRP des PMMA en étoile à 18 branches avec un cœur  $\alpha$ -cyclodextrine en utilisant comme système catalytique CuCl et la 4,4'-bipyridine.

#### - Synthèse par NMP

Une autre méthode de polymérisation radicalaire contrôlée est la polymérisation amorcée par un radical nitroxyde (NMP : nitroxide-mediated polymerization) (139, 140). Comme l'ATRP, elle repose sur un équilibre réversible entre des espèces actives et dormantes, l'équilibre étant fortement déplacé vers les espèces dormantes.

L'équipe de Miura et *al* (137) a utilisé une stratégie combinant l'ATRP et la NMP pour synthétiser un copolymère en étoile à 21 branches, dont 1 branche est du polystyrène, les 20 branches restantes étant du polyméthacrylate de méthyle ou du polyacrylate de tertio-butyle (Figure 28). La procédure utilisée par Miura et *al*. a consisté à synthétiser, dans un premier temps, une  $\beta$ -CD monofonctionnalisée en face primaire comme amorceur de la polymérisation du styrène. Le PS résultant, terminé par la  $\beta$ -CD, possède une  $M_n$  de 11700 g.mol<sup>-1</sup> et un  $I_p$  de 1.17. Selon le protocole indiqué à la Figure 27, les 20 fonctions acétyles du résidu  $\beta$ -CD sont ensuite modifiées, pour introduire 20 nouvelles fonctions capables d'amorcer par ATRP la polymérisation du monomère acrylate. La polymérisation est catalysée par CuBr en présence de 1,1,4,7,10,10-hexaméthyltriéthylentetramine. Les masses molaires ( $M_w$ ) des polymères finaux sont comprises entre 13500 et 65300 g.mol<sup>-1</sup> avec un  $\bar{D}$  d'environ 1.27. La structure contrôlée du polymère en étoile a été démontrée en clivant les bras polymères du cœur CD, puis en les analysant par SEC.

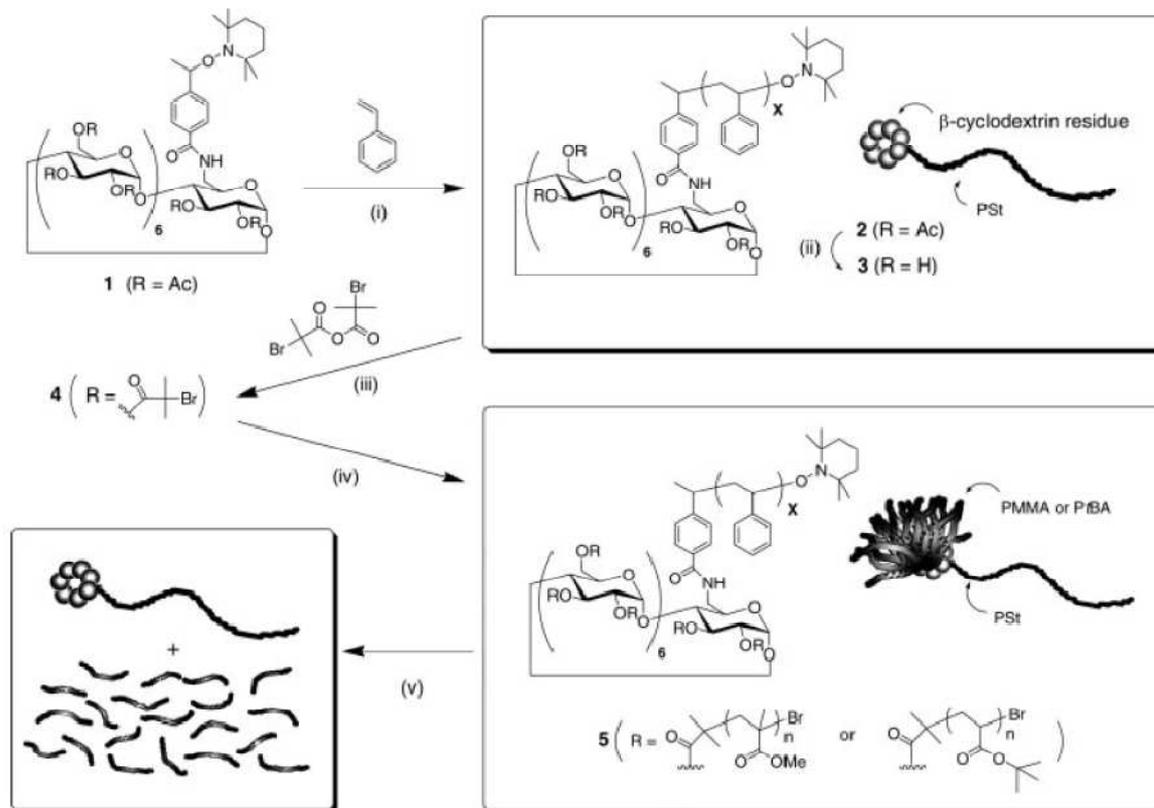


Figure 27: Schéma général de synthèse par NMP et ATRP d'un copolymère en étoile à 21 branches (137)

Dans les travaux de T. Kakuchi et *al.* (142), une  $\beta$ -CD heptafunctionnelle synthétisée par modification sélective des fonctions alcools de la face primaire (Figure 28) a été utilisée pour polymériser le styrène par NMP. L'analyse SEC des polymères synthétisés a malheureusement mis en évidence une distribution trimodale. Les 3 populations ont été séparées puis analysées. Elles correspondent au polymère en étoile attendu et à des sous-produits de masse molaire plus faible et plus élevée, les sous-produits de petites tailles étant des chaînes PS terminées par du TEMPO et les sous-produits de fortes masses correspondant à du couplage entre étoiles.

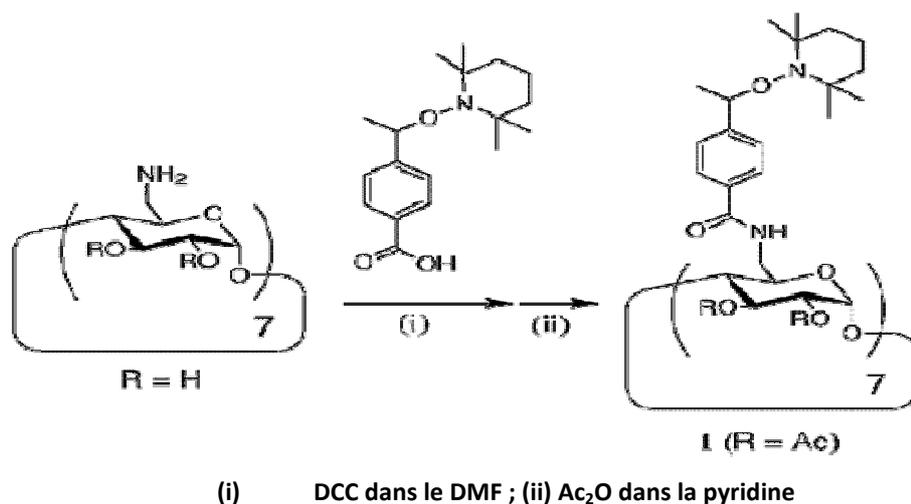


Figure 28: Schéma réactionnel de la synthèse d'un amorceur à coeur cyclodextrine pour la NMP (142)

### - Synthèse par RAFT

La polymérisation par transfert de chaîne réversible par addition/fragmentation (RAFT) repose sur un mécanisme de transfert de chaîne par addition-fragmentation réversible, mettant en jeu un agent de transfert thiocarbonylthio (**143,144**). L'amorçage ainsi que la terminaison entre radicaux sont les mêmes qu'en polymérisation radicalaire classique (Figure 29). La nature des groupements R et Z dans le composé thiocarbonylthio dépend du type de monomère à polymériser.

C'est la technique la plus récente parmi les méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée.

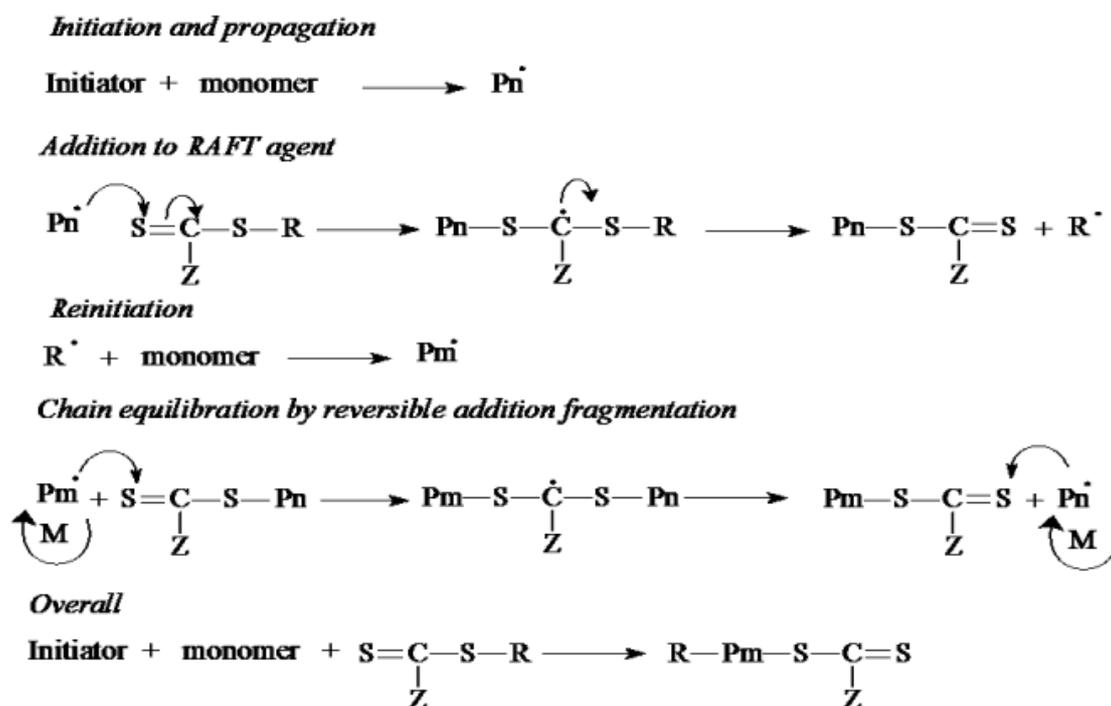


Figure 29: Schéma réactionnel d'une polymérisation par RAFT (141)

Stenzel et Davis ont synthétisé une trithiocarbonate  $\beta$ -cyclodextrine heptafunctionnelle en position 6 (agent RAFT), qui a été utilisée pour contrôler la polymérisation du styrène (141). Pour cela, ils ont fait réagir dans un mélange pyridine/DMF la  $\beta$ -cyclodextrine avec l'acide 3-benzylsulfanylthiocarbonylsufanyle propanoïque (synthétisé au préalable). Ils ont ensuite protégé les OH secondaires en les acétylant en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium (NaOAc) (Figure 30). Au final, la polymérisation du styrène est effectuée avec ce nouvel agent RAFT à 100 ou 120°C dans le N,N-diméthylacétamide.

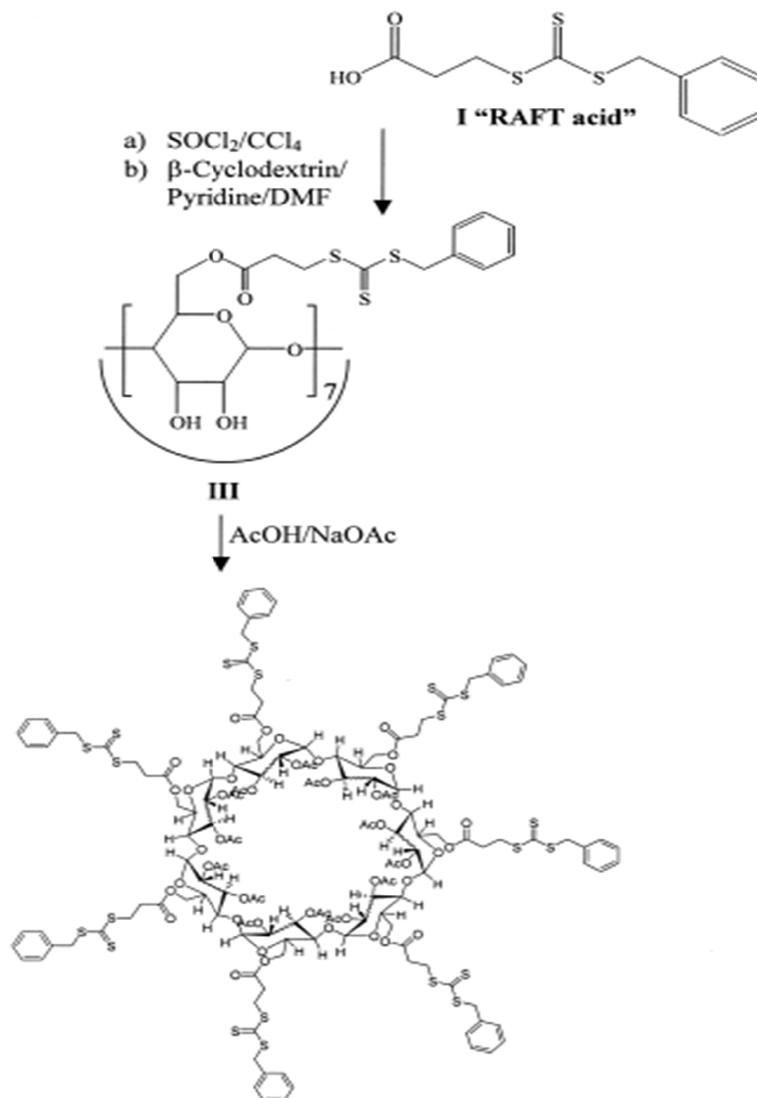


Figure 30: Synthèse d'un agent RAFT selon le protocole de Stenzel et *al* (141)

Les analyses SEC des chaînes polymères ont mis en évidence des écarts entre les masses molaires moyennes obtenues par SEC et les valeurs théoriques calculées en se basant sur le rapport monomère/groupe trithiocarbonate. Ce résultat ne serait pas dû uniquement à des différences de volumes hydrodynamiques entre les différentes architectures de polymères. Stenzel et Davis ont montré que cet écart dépend de plusieurs paramètres tels que la température de polymérisation, la concentration en agent RAFT et la conversion. Les bras polystyrènes des polymères en étoile ont été séparés du cœur cyclodextrine par un traitement avec du méthanolate de sodium puis analysés par SEC. Les auteurs ont ainsi montré à faible conversion une réaction incomplète des groupements trithiocarbonates, conduisant à des étoiles avec un nombre de branches inférieures à 7. Par contre, à conversion élevée avec des rapports monomère/groupements trithiocarbonate élevés, il se produit des réactions de terminaison par recombinaison dû à un problème d'accessibilité aux fonctions

trithiocarbonates par les chaînes en croissance. Cette méthode de synthèse a été malgré tout transposée à la synthèse de polymères en étoile ayant des bras polypolystyrène-blocs-polyacrylate d'éthyle. Il faut noter que la polymérisation de l'acrylate d'éthyle est plus contrôlée.

### IV-a.2) Polymérisation ionique

Différents auteurs ont utilisé la polymérisation ionique pour synthétiser des polymères en étoile.

#### - *Polymérisation par ouverture de cycle*

La polymérisation par ouverture de cycle permet d'obtenir des polymères de différente nature comme des polyamides, polyesters, polyéthers... à partir des monomères suivants : l' $\epsilon$ -caprolactone, le lactide, EtOx, l'oxyde d'éthylène...

P.F Gou *et al.* (**145**) se sont intéressés à la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone (CL) amorcée par une  $\beta$ -cyclodextrine heptafonctionnelle en face primaire. Pour cela, les OH-6 de la  $\beta$ -CD native ont été protégés par du TBDMSCl, puis les OH secondaires acétylés. Après déprotection des OH-6 par du  $\text{BF}_3$ , la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone est effectuée à  $120^\circ\text{C}$  en présence d'un catalyseur, l'octanoate d'étain ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  des polymères synthétisés a confirmé la structure attendue (étoile à 7 branches) et a montré une parfaite concordance entre les masses molaires théoriques et celles obtenues en RMN. Enfin, l'analyse SEC des polymères a mis en évidence des distributions étroites ( $M_n=10000$  à  $57000$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ;  $D=1.04$  à  $1.15$ ), démontrant l'absence de PCL linéaires, et donc, le contrôle de la polymérisation. P.F Gou *et al.* ont aussi synthétisé de nouveaux polymères en étoile amphiphiles ayant des chaînes poly( $\epsilon$ -caprolactone-*b*-PEG)s comme bras, en effectuant une réaction de couplage entre du PEG et les extrémités de chaînes PCL des polymères en étoile précédents.

Dans les travaux d'Osaki (**146**) concernant la polymérisation de différentes lactones ( $\beta$ -butyrolactone,  $\delta$ -valérolactone) amorcée par différentes CDs ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD et  $\gamma$ -CD), il a été montré que le rendement de polymérisation dépend de la taille de la cyclodextrine et de la structure du monomère. Ces résultats ont été expliqués par la formation d'un complexe d'inclusion entre la lactone et la cavité de la CD (liaison hydrogène entre les OH de la CD et l'oxygène de la fonction carbonyle du monomère) entraînant une activation du monomère à

l'étape d'amorçage. Les polymères obtenus sont linéaires, avec une liaison sur un des sucres de la CD via le carbone 2. Il s'agit d'une liaison ester.

Une autre alternative est de polymériser les lactones par voie anionique. Guo et *al.* ont ainsi amorcé la polymérisation de la CL en déprotonant de 7 à 21 fonctions alcool de la  $\beta$ -CD par l'ajout d'hydrure de sodium (le nombre de bras est contrôlé par le nombre de moles d'hydrure de sodium). Malheureusement, les polymères en étoile obtenus possèdent des indices de polymolécularité larges, dû à la présence de réactions de transestérification (**147**). Le nombre de bras obtenu est inférieur à celui qu'ils auraient du avoir en théorie à cause de ces réactions de transfert.

Par voie anionique, N. Badi et *al.* (**148**) ont synthétisé des polymères en étoile avec des branches polyoxyde d'éthylène (POE). Pour cela, ils ont protégé les OH-6 d'une  $\beta$ -CD native par du chlorure de tert-butyldimethylsilyle, puis substitué les OH secondaires par un groupement éther (OMe ou OC<sub>7</sub>H<sub>15</sub>). Les OH-6 sont ensuite déprotégés et déprotonés par du diphenylmethylpotassium (DPMK), la polymérisation anionique par ouverture de cycle de l'oxyde d'éthylène se faisant grâce à la formation d'alcoolates. Il a été montré que la polymérisation se produit dans des conditions « vivantes ».

Huin et *al.* (**149**) ont également synthétisé par voie anionique des polyoxydes d'éthylène en étoile à cœur cyclodextrine. 3 types d'amorceurs ont été utilisés : la  $\beta$ -CD native, la per(2,3,6-tri-*O*-(3-hydroxypropyl))- $\beta$ -CD et la per(2,6-di-*O*-(3-hydroxypropyl)-3-*O*-méthyl)- $\beta$ -CD (Figure 31). Les polymérisations sont réalisées dans le DMF afin de favoriser la solubilité de l'amorceur dans le milieu réactionnel. A cause de la différence de réactivité des différentes fonctions hydroxyles, l'amorçage par la  $\beta$ -CD native conduit à des structures en étoile mal définies. C'est pour cette raison que les 2 autres dérivés CD ont été synthétisés en substituant les fonctions OH initiales par des groupements hydroxypropyles. Les composés synthétisés possèdent ainsi 14 ou 21 fonctions alcools de réactivité équivalente. Huin et *al.* ont montré que les polymères en étoile résultants (étoile à 14 ou 21 branches) sont alors de structure contrôlée.

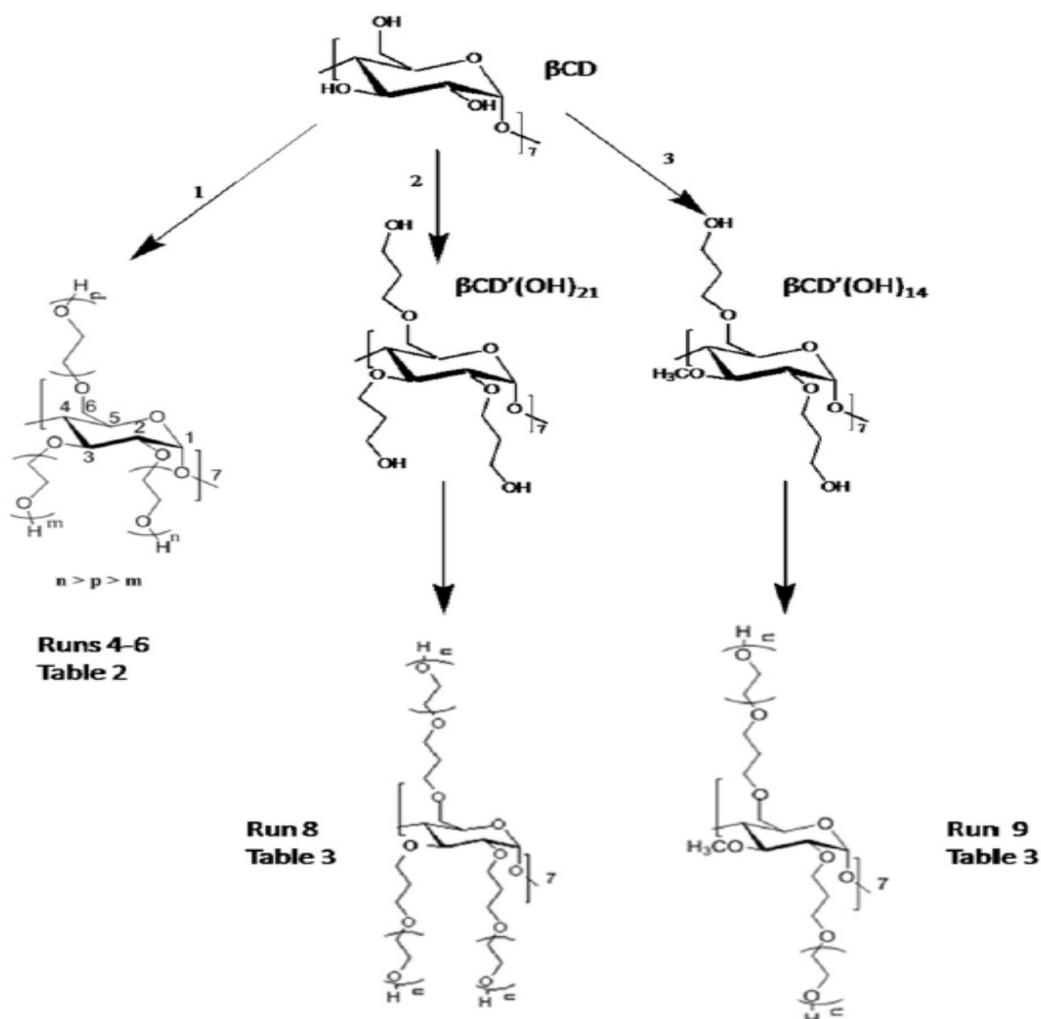


Figure 31: Structures des différents polymères en étoile synthétisés par Huin et *al.* (149)

Saindane et *al.* (150) ont polymérisé l'oxyde de propylène par catalyse basique (NaOH) en utilisant la  $\beta$ -CD native. Différents polymères de masse molaire variable ont été synthétisés. La masse molaire des polymères a été déterminée par un titrage en retour avec l'anhydride acétique et par SEC. La SEC a révélé une seule population et l'absence d'homopolymère. La nature amphiphile des polymères a été évaluée par la mesure de la solubilité dans différents solvants et le potentiel de ces polymères comme vecteurs de médicaments a été estimé. Il a été montré que la capacité d'encapsulation de l'ibuprofène augmentait avec la taille du polymère en étoile.

2 exemples dans la littérature décrit la synthèse de polymères en étoile possédant des chaînes polyoxazoline. Il s'agit des travaux de M. Adeli et *al.* (99). Deux stratégies ont été examinées pour synthétiser des polymères amphiphiles PLA- $\beta$ -CD-POx à partir d'une  $\beta$ -CD per-tosylées en face primaire. Dans la 1<sup>ère</sup> stratégie, le lactide est polymérisé en 1<sup>er</sup> à partir des OH secondaires de la  $\beta$ -CD en présence de 2-éthyl-hexanoate d'étain (Sn(Oct)<sub>2</sub>), puis la

polymérisation de EtOx est amorcée grâce aux fonctions tosyles situées sur la face primaire de la CD. Dans la 2<sup>ème</sup> stratégie, l'ordre de polymérisation des monomères est inversé. M. Adeli et *al.* privilégient la 1<sup>ère</sup> méthode, car dans la 2<sup>ème</sup> méthode des complexations entre le catalyseur Sn(Oct)<sub>2</sub> et les atomes d'azote des branches PEtOx seraient responsables de la couleur des polymères. Aucun commentaire n'est mentionné concernant le contrôle éventuel de la polymérisation. Les auteurs se sont intéressés aux capacités de complexation et de relargage d'un colorant par ces polymères amphiphiles. G. Pereira et *al.* (151) ont utilisé une bêta-cyclodextrine iodée en face primaire avec une protection par acétylation de la face secondaire. Le but étant de synthétiser des polymères en étoile à branches PMeOx. Les mesures des constantes cinétiques d'amorçage et de propagation ont révélé un contrôle peu important, donc un  $k_p/k_t$  élevé. Cependant, l'ajout d'un co-amorceur le diiode, a permis de diminuer le rapport  $k_p/k_t$  et donc d'améliorer le contrôle de la polymérisation.

### **- polymérisation de monomères insaturés**

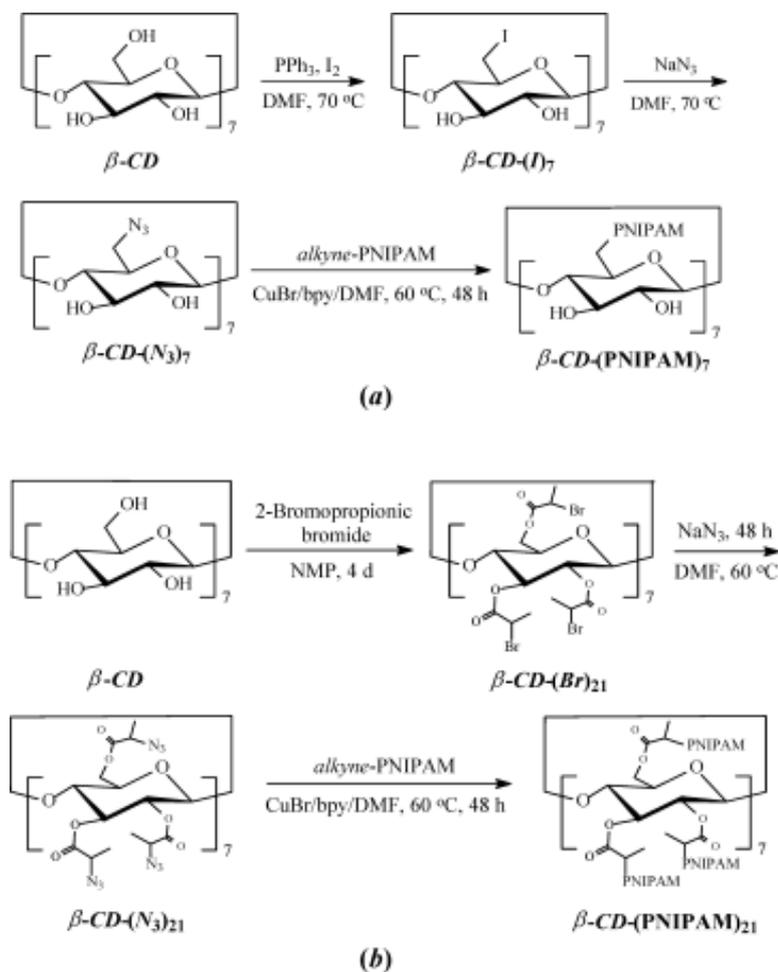
Y Jiang et *al.* (152) se sont intéressés à la polymérisation anionique de l'acrylonitrile à partir d'une  $\beta$ -CD native. L'amorçage est réalisé en déprotonant tous les OH de la CD par du sodium. Les auteurs ont caractérisé le polymère par IR, sans toutefois mettre en évidence une liaison covalente entre les branches polymères et la CD. Des analyses par SEC, UV, DSC et XPS sont également mentionnées, mais aucune preuve directe de la structure en étoile n'est proposée. Néanmoins, les polymères présentent en SEC des indices de polymolécularité faibles ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n \approx 1.10$ ), ce qui suggérerait une polymérisation anionique contrôlée. Les masses molaires SEC sont très inférieures aux valeurs théoriques.

### **IV-b) L'approche « arm-first »**

Une des méthodes de synthèse les plus utilisées pour l'approche arm-first est la « click chemistry ». La stratégie utilisée consiste à faire réagir des groupements azides portés par la CD avec des extrémités alcynes de chaînes polymères afin d'obtenir la formation de groupements triazoles. La synthèse se déroule dans des conditions douces en présence d'un catalyseur à base de cuivre. J. Xu et *al.* (153) ont obtenu des polymères en étoile à 7 et 21 branches en utilisant respectivement l'heptakis(6-deoxy-6-azido)- $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD-(N<sub>3</sub>)<sub>7</sub>) et l'heptakis[2,3,6-tri-O-(2-azidopropionyl)]- $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD-(N<sub>3</sub>)<sub>21</sub>) (Figure 32). Le poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) à extrémité alcyne utilisé dans cette

procédure a été synthétisé par ATRP en utilisant le 2-chloropropanoate de propargyle comme amorceur.

L'analyse SEC des polymères a révélé une distribution étroite des masses molaires ( $M_n = 33300 \text{ g.mol}^{-1}$  et  $D = 1.02$  pour le polymère en étoile à 7 branches et  $M_n = 56400 \text{ g.mol}^{-1}$  et  $D = 1.03$  pour le polymère en étoile à 21 branches) mettant en évidence un couplage efficace entre la CD et les chaînes polymères.



(a)= étoile à 7 branches, (b)= étoile à 21 branches

Figure 32: Stratégies de synthèse des polymères en étoile selon Xu et al (153)

Hoogenboom et al. (155) ont utilisé la click chemistry sous irradiations micro-ondes pour réaliser le greffage entre le cœur cyclodextrine et les chaînes polymères. Dans un premier temps, ils ont amorcé la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone à partir d'un alcool possédant une extrémité alcyne. Le polymère synthétisé est ensuite greffé par « click chemistry » à l'aide de  $\text{CuSO}_4$  pentahydraté et de l'ascorbate de sodium sur la 6-per-azido- $\beta$ -cyclodextrine. La SEC a

mis en évidence un shift du pic vers les hautes masses molaires après la réaction de greffage et la RMN a montré une fonctionnalisation quantitative de la CD.

C. Yang *et al.* (154) ont utilisé l' $\alpha$ -CD pour greffer des oligo-éthylèneimine (OEI). Les 6 OH-6 de la CD ont été au préalable modifiés par du carbonyldiimidazole (CDI) en vue d'obtenir une étoile à 6 branches (Figure 33). Différents oligo-éthylèneimine ont été greffés ( $M_w$  comprise entre 420 et 25000 g.mol<sup>-1</sup>). Pour éviter la présence de réactions secondaires intra ou intermoléculaires, le ratio molaire utilisé CDI ou OEI/ $\alpha$ -CD est de l'ordre de 100. Les produits résultants sont purifiés par précipitation et par SEC préparative afin de s'affranchir de l'excès des réactifs initiaux. Chaque polymère en étoile synthétisé a révélé en SEC un pic unimodal mettant en évidence l'absence de produits secondaires.

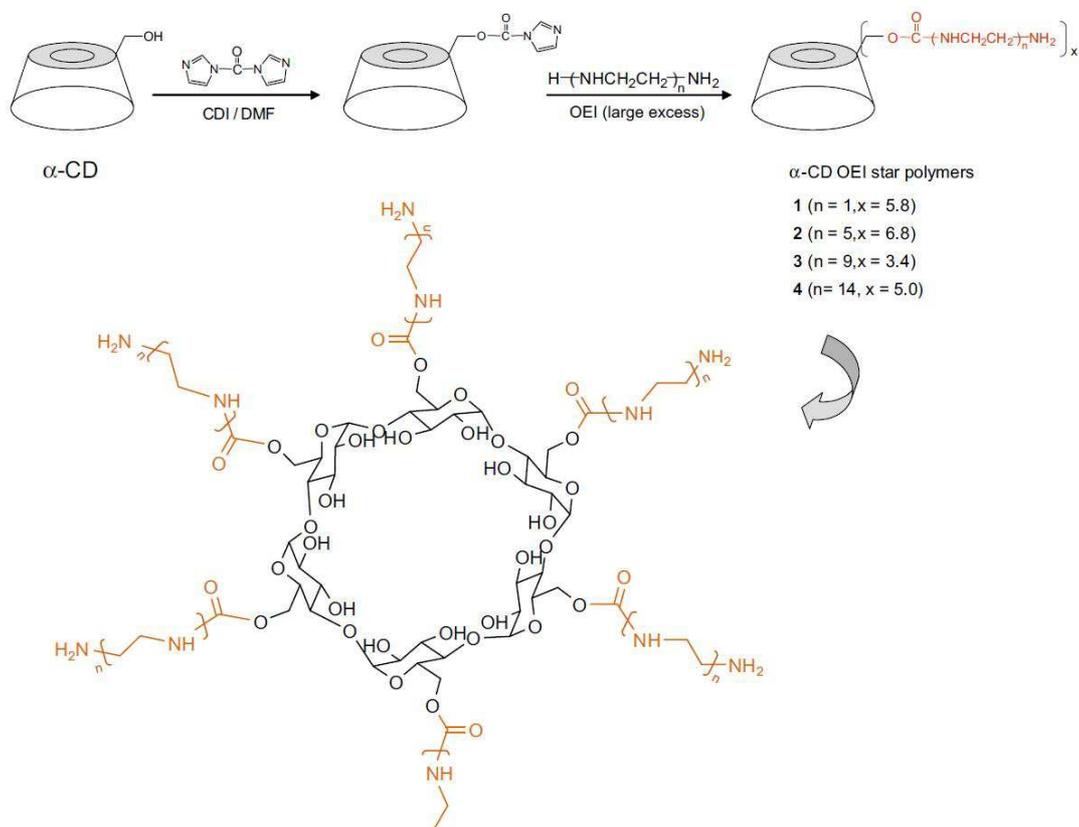


Figure 33: Greffage de branches OEI sur un dérivé de l' $\alpha$ -cyclodextrine selon Xu *et al.* (155)

## ***Références bibliographiques du chapitre 1***

- (1) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021.  
Click Chemistry: Diverse Chemical Function from Few Good Reactions
- (2) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064.  
Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-triazole by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azide.
- (3) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2002**, 41, 2569-2599. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes.
- (4) Molteni, G.; Del Buttero, P.; *Tetrahedron.* **2005**, 61, 4983-4987. 1,3-dipolar cycloadditions of MeOPEG-bounded azides
- (5) Garanti, L.; Molteni, G.; *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 1133-1135, MeOPEG-bounded azide cycloadditions to alkynyl dipolarophiles
- (6) Roehri-Stoeckel, C.; Dangles, O.; Brouillard, R.; *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 1551-1554, A simple synthesis of a highly water soluble symmetrical  $\beta$ -cyclodextrin derivative
- (7) Srivastava, P.; Sarkar, A.; Sawoo, S.; Chakraborty, A.; Dutta, P.; Bouloussa, O.; Methivier, C.; Pradier C-M.; Boujday, S.; Salmann, M.; *Journal of organometallic chem.*, **2011**, 696, 1102-1107, A versatile approach for the immobilization of amines via copper-free "click" reaction between azido self-assembled monolayer and alkynyl Fischer carbene complex. Application to the detection of staphylococcal enterotoxin A antibody
- (8) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur.j.org.chem.* **2006**, 51-68. Cu(I)-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic perspective

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

- (9) Rodinov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G. *Ang.chem.int.ed.* **2005**, 44, 2210-2215.  
Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction.
- (10) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J.am.chem.soc.* **2005**, 127, 210-216. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates.
- (11) David,O.; Maisonneuve,S.; Xie,J.; *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 6527-6530, Generation of new fluorophore by Click chemistry: synthesis and properties of  $\beta$ -cyclodextrin substituted by 2-pyridyl triazole
- (12) Duxbury,C.J.; Cummins,D.; Heise,A. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry.***2009**, 47, 3795-3802. Glaser Coupling of Polymers: Side-Reaction in Huisgens“Click” Coupling Reaction and Opportunity for Polymers with Focal Diacetylene Units in Combination with ATRP
- (13) Gujadhur, R.; Venkataramand, D.; Kintigh, J.T. *Tetra.lett.* **2001**, 42, 4791-4793.  
Formation of aryl-nitrogen bonds using a soluble copper(I) catalyst.
- (14) Chan,T.R.; Hilgraf,R.; Sharpless,K.B.; Fokin,V.V.; *Organic Letters* **2004**, 6, 2853-2855  
Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis
- (15) Kolb, H.C.; Sharpless, K.B.; *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-1137. The growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery.
- (16) Meldal, M.; Tornoe, C. W. *Reviews* **2008**, 108, 2952-3015. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, Chemical
- (17) Guo,Z.; Lei,A.; Liang,X.; Xu,Q. ; *Chem Comm* **2006**, 4512-4514, Click chemistry: a new facile and efficient strategy for preparation of functionalized HPLC packings
- (18) Marik,J.; Sutcliffe,J.L.; *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 6681-6684, Click for PET: rapid preparation of [<sup>18</sup>F]fluoropeptides using CuI catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

(19) Wu, Y.M.; Deng, J.; Chen, Q.Y.; *Synlett*, **2006**, 645, Studies on New Strategies for the Synthesis of Oligomeric 1,2,3-Triazoles

(20) Wu, Y.M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q.Y.; **2005**, 1314, Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt

(21) Ledroumagnet, B.; Velonia, K.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 1073–1089, Click Chemistry: A Powerful Tool to Create Polymer-Based Macromolecular Chimeras

(22) Siemsen, P.; Livingston, R.C.; Diederich, F.; *Angew Chem Int Ed*, **2000**, 39, 2632-2657, Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction

(23) Abboud, J. –L. M.; Foces-Foces, C.; Natorio, R.; Trifonov, R. E.; Volovodenko, A. P.; Ostrovskii, V. A.; Alkorta, I.; Elguero, J. B. *Eur.j.org.chem.* **2001**, 3013-3024. Basicity of *N*-H- and *N*-methyl-1,2,3-triazoles in the gas phase, in solution and in solid State- an Experimental and Theoretical study.

(24) Li, C.; Finn, M. G. *J.polym. sci Part A: Polym.chem* **2006**, 44, 5513-5518. Click Chemistry in material synthesis. II. Acid-Swellable Crosslinked Polymers made by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition.

(25) Schofield, K.; Grimmet, M. R.; Keene, B. R. T. Hetero-Atomic Nitrogen Compounds: The Azoles, **1976**, 437p.

(26) Catalàn, J.; Abboud, J.L.M.; Elguero, J.; *Adv Heterocycl Chem* **1987**, 41; 187-274, Basicity and Acidity of Azoles

(27) Isloor, M.; Kalluraya, B.; Shetty, P. *Eur.j.med.chem.* **2009**, 44, 3784-3787. Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles.

(28) Chabchoub, F.; Messaâd, M.; Ben Mansour, H.; Ghdira, L.; Salem, M. *Eur.j.med.chem.* **2007**, 42, 715-718. Synthesis and antigenotoxic activity of some naphtho[2,1-*b*]pyrano[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives.

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

- (29) Savini, L.; Chiasserini, L. ; Pellerano, C. ; Filippelli, W. ; Falcone, G. *Il Farmaco*, **2001**, 56, 939-945. Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinolines
- (30) Demko, Z. P.; Sharpless K. B. *Org.lett.* **2002**, 4, 2525-2527. An Expedient Route to tetrazole Analogue of Alfa-Amino Acids
- (31) Auzely-Velty, Djedaini-Pilard F.; Désert S.; Perly Zemb T.; *Langmuir*,**2000**, 16, 3727-3734, Micellization of hydrophobically modified cyclodextrins. 1. Micellar Structure
- (32) Villiers, A., , *C.R.A.S*, **1891**, 112, 536-538, Sur le monde d'action du ferment butyrique dans la transformation de la fécule en dextrine
- (33) Huang, C.; Tonelli, A. E. ; *J.M.S.Rev. Macromol Chem. Phys.* **1998** (3814), 781-837, Polymer Inclusion Compounds
- (34) Tharin, M. ; *Synthèse de polyéthers linéaires et cycliques substitués par des cyclodextrines. Applications en chromatographie gazeuse et électrophorèse capillaire*, Thèse de doctorat de l'Université de Neuchâtel, **2002**
- (35) Crini, G., Morcellet, M., Morin, N. ; *Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat*, L'actualité Chimique, 20-22, **Novembre 2001**
- (36) <http://www.clubcyclodextrines.fr/les-cyclodextrines/>
- (37) Uekama,K.; Hirayma,F.; Irie,T.; *Chem.Rev.* **1998**, 98, 2045-2076, Cyclodextrin Drug Carrier Systems
- (38) Van de Manakker,F.; Vermonden,T.; F van Nostrum,C.; Hennink,W.E.; *Biomacromolecules* **2009**, 10, 3157-3175, Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, Properties and Pharmaceutical/Biomedical Applications
- (39) Kretschmann,O.; Choi,S.W.; Miyauchi,M.; Tomatsu,I. ; Harada,A. ; Ritter,H. ; *Angew.Chem.Int.Ed*, **2006**, 45, 4361-4365, Switchable Hydrogels Obtained by Supramolecular Cross-Linking of Adamantyl-Containing LCST Copolymers with Cyclodextrin Dimers.

(40) Wu,A.; Shen,X.; He,Y.; *Journal of Colloid and Interface Science*, **2006**, 302, 87-94, Micrometer-sized rodlike structure formed by the secondary assembly of cyclodextrin nanotube.

(41) Gao,Y.; Ma,R.; Xiong,D.; Wang,X. ; An,Y. ; Shi,L.; *Carbohydrate Polymers*, **2011**,83, 1611-1616, Hollow spheres with  $\alpha$ -cyclodextrin nanotube assembled shells.

(42) Farcas,A.; Ghosh,I.; Jarroux,N.; Harabagiu,V.; Guégan,P.; Nau,W.M.; *Chemical Physics Letters*, **2008**, 465, 96-101, Morphology and properties of a polyrotaxane based on  $\gamma$ -cyclodextrin and a polyfluorene copolymer.

(43) Jarroux,N.; Guégan,P.; Cheradame,H.; Auvray,L. ; *J. Phys. Chem. B*, **2005**, 109, 23816-23822, High Conversion Synthesis of Pyrene End Functionalized Polyrotaxane Based on Poly(ethylene oxide) and  $\alpha$ -Cyclodextrins.

(44) Harata,K.; *Chem.Rev*, **1998**, 98, 1803-1827, Structural aspects of stereodifferentiation in the solide state

(45) Chacko,K.K.; Saenger,W.; *JACS*, **1981**, 103, 1708-1715, Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 15. Crystal and molecular structure of the cyclohexamylose-7.57 Water complex, Form III. Four and six membered circular hydrogen bonds.

(46) Harata,K.; *Chem.Lett*, **1984**, 641-644, Crystal structure of  $\gamma$ -cyclodextrin at room temperature

.

(47) Breslow,R.; Dong,S.D.; *Chem.Rev*, **1998**, 98, 1997-2011, Biomimetic reaction catalysed by cyclodextrins and their derivatives.

(48) Khan,A.R.; Forgo,P.; Stine,K.J.; D'Souza,V.T.; *Chem.Rev*, **1998**, 98, 1977-1996, Methods for selective modification of cyclodextrins.

(49) Takeo,K.; Uemura,K.; Mitoh,H.; *J.Carbohydrate.Chem*, **1988**, 7, 293-308, Derivatives of  $\alpha$ -cyclodextrin and the synthesis of 6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl- $\alpha$ -cyclodextrin

(50) Fügedi,P.; *Carbohydrate Research*, **1989**, 192, 366-369, Synthesis of heptakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl)cyclomaltoheptaose and octakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl)cyclomaltooctaose

(51) Zhang,P.; Ling,C-C.; Coleman,A.W.; Parrot-Lopez,H.; Galons,H.; *Tetrahedron Letters*,**1991** 32, 2769-2770, Formation of amphiphilic cyclodextrins via hydrophobic esterification at the secondary hydroxyl face.

(52) Asthon,P.R.; Königer,R.; Stoddart,J.F. ; *J.Org.Chem* **1996**, 61, 903-908 Amino Acid Derivatives of  $\beta$ -Cyclodextrin

(53) Garcia-Lopez,J.J.; Hernandez-Mateo,F. ; Isac-Garcia,J. ; Kim,J.M. ; Roy,R. ; Santoyo-Gonzalez,F.S.; Vargas-Berenguel,A.; *J.Org.Chem* **1999**, 64, 522-531, Synthesis of per-glycosylated  $\beta$ -cyclodextrins having enhanced lectin binding affinity

(54) Rekharsky,M.V.; Inoue,Y.; *Chem.Rev* **1998**, 98, 1875-1917, Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins

(55) Gadelle,A.; Defaye,J.; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl*, **1991**, 30, 78, Selective halogenations at primary positions cyclomaltooligosaccharides and a synthesis of per-3,6-anhydro cyclomaltooligosaccharide

(56) Zhang,P.; Coleman,A.W.; *Supramolecular chemistry*, **1993**, 2, 255-263, Synthetic route for selective modification of the secondary hydroxyl face of cyclodextrin

(57) Pregel,M.J.; Buncl,E.; *Can.J.Chem*, **1991**, 69, 130-137, Cyclodextrin-based enzyme models. Part 1. Synthesis of a tosylate and an epoxide derived from heptakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin and their characterization using 2D NMR techniques. An improved route to cyclodextrins functionalized on the secondary face

(58) Jaquet,R.; Favette,P.; Elfakir,C.; Lafosse,M. ; *J.Chromat.A*, **2005**, 1083, 106-112, Characterization of a new methylated  $\beta$ -cyclodextrin with a low degree of substitution by

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry and liquid chromatography using evaporative light scattering detection

(59) Cao,F.; Ren,Y.; Hua,W.; *Carbohydrate Research*, **2009**, 344, 526-530, Cyclomaltoheptaose mixed esters of anti-inflammatory drugs and short-chain fatty acids and study of their enzymatic hydrolysis in vitro

(60) Yamamura,H.; Fujita,K.; *Chem Pharm Bull* **1991**, 39, 2505-2508, Preparation of Heptakis(6-O-(p-tosyl))- $\beta$ -cyclodextrin and Heptakis(6-O-(p-tosyl))-2-O-(p-tosyl)- $\beta$ -cyclodextrin and Their Conversion to Heptakis(3, 6-anhydro)- $\beta$ -cyclodextrin

(61) Martin, K.A.; Czarnik,A.W.; *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 6781-6782, Facile preparation of the  $\beta$ -cyclodextrinyl aldehyde

(62) Bellanger,N.; Perly,B.; *J.Mol.Struct* **1992**, 273, 215-223, NMR investigations of the conformation of new cyclodextrin-based amphiphilic transporters for hydrophobic drugs: molecular lollipops

(63) Rojas,M.T.; Königer,R.; Stoddart,J.F.; Kaifer,A.E.; *JACS* **1995**, 117, 336-343, Supported monolayers containing Preformed binding sites. Synthesis and interfacial binding properties of a thiolated  $\beta$ -cyclodextrin derivative

(64) Gidwani,B.; Vyas,A.; *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2014**, 114, 130-137, Synthesis, characterization and application of Epichlorohydrin- $\beta$ -cyclodextrin polymer

(65) Frump,J.A.; *Chemical Reviews*, **1971**, 71, 483-505, Oxazoline. Their preparation, reactions and applications

(66) Goethals,E.J.; De Clercq,R.R.; *W.J Mijs Plenum Press New York*, **1992**, New methods for polymer synthesis

(67) Schlaad,H.; Diehl,C.; Gress,A.; Meyer,M.; Demirel,A.L.; Nur,Y.; Bertin,A.; *Macromol Rapid Commun* **2010**, 31, 511-525 Poly(2-oxazoline)s as smart bioinspired polymers\*

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

(68) Luxenhofer,R.; Schulz,A.; Roques,C.; Li,S. ; Bronich,T.K. ; Batrakova,E.V. ; Jordan,R. ; Kabanov,A.; *Biomaterials*, **2010**, 31, 4972-4979 Doubly amphiphilic poly(2-oxazoline)s as high-capacity delivery systems for hydrophobic drugs

(69) Malz,H.; Komber,H.; Voigt,D.; Hopfe,I. ; Pionteck,J. ; *Macromol Chem and Physics*, **1999**, 200, 642-651 Synthesis of functional polymers by atom transfer radical polymerization

(70) Malz,H.; Pionteck,J.; Potschke,,P.; Komber,H.; Voigt,D.; Luston,J.; Böhme,F.; *Macromol Chem and Physics* **2001**, 202, 2148-2154

2-Oxazoline-Terminated Polystyrene by Atom-Transfer Radical Polymerization

(71) Cai,G.; Litt,M.H.; *Macromolecules*, **1992**, 25, 2277-2279 New crystalline conformer in poly(N-acylethylenimine) copolymers containing pendant pentamethyldisiloxanyl groups

(72) Baumert,M. ; Zimmermann,J. ; Scherble,J. ; Mülhaupt,R. ; Kressler,J. ; *Macromolecules*, **1999**, 32, 2503

Synthesis of Oxazoline-Terminated Polystyrene via Controlled-Radical Polymerization

(73) Saegusa,T.; Ikeda,H.; Fujii,H.; *Polymer Journal*, **1973**, 4, 87-92 Isomerization Polymerization of 2-Oxazoline. III. Reactivities of Unsubstituted and 2-Substituted 2-Oxazoline Monomers

(74) Wiesbrock,F.; Hoogenboom,R.; Leenen,M.; Van Nispen, S.F.G.M.; Van der Loop,M.; Abeln,C.H.; Van der Berg,A.M.J.; Schubert,U.S.; *Macromolecules* **2005**, 38, 7957-7966 Microwave-Assisted Synthesis of a 4<sup>2</sup>-Membered Library of Diblock Copoly(2-oxazoline)s and Chain-Extended Homo Poly(2-oxazoline)s and Their Thermal Characterization

(75) Rettler,E.F.J.; Kranenburg,J.M.; Lambermont-Thijs,H.M.L.; Hoogenboom,R.; Schubert,U.S; *Macromol Chem and Physics*, **2010**, 211, 2443-2448 Thermal, Mechanical, and Surface Properties of Poly(2-N-alkyl-2-oxazoline)s

(76) Struik,L.C.E.; *Polymer* **1987**, 28, 1521-1533, The mechanical and physical ageing of semicrystalline polymers: 1

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

(77) Mizuno,A.; Mitsuiki,M.; Motoki,M.; *J. Agric. Food Chem* **1998**, 46, 98-103, Effect of Crystallinity on the Glass Transition Temperature of Starch

(78) Fijten,M.W.M.; Kranenburg,J.M.; Thijs,H.M.L.; Paulus,R.M.; Van Lankvelt,B.M.; De Hullu,J.; Springintveld,M.; Thielen,D.J.G.; Tweedie,C.A.; Hoogenboom,R.; Van Vliet,K.J.; Schubert,U.S.; *Macromolecules* **2007**, 40, 5879-5886, Synthesis and Structure-Property Relationships of Random and Block Copolymers: A Direct Comparison for Copoly(2-oxazoline)s

(79) Hoogenboom,R.; Fijten,M.W.M.; Hanneke,M.L.T.; Van Lankvelt,B.M.; Schubert,U.S.; *Designed Monomers and Polymers* **2005** 8, 659-671, Microwave-assisted synthesis and properties of a series of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s

(80) Wijnans,S.; De Gans,B-J.; Wiesbrock,F.; Hoogenboom,R.; Van Vliet,K.J.; Schubert,U.S.; *Macromol Rapid Commun* **2004**, 25, 1958-1962 Characterization of Poly(2-oxazoline) Library by High-Throughput, Automated Contact-Angle Measurements and Surface-Energy Calculations

(81) Kranenburg,J.M.; Thijs,H.M.L.; Tweedie,C.A.; Hoepfener,S.; Wiesbrock,F.; Hoogenboom,R.; Van Vliet,K.J.; Schubert,U.S.; *Journal of Materials Chemistry* **2009**, 19, 222-229 Correlating the mechanical and surface properties with the composition of triblock copoly(2-oxazoline)s

(82) Bassiri,T.G; Levy,A.; Litt,M.; *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters* **1967**, 5,871-879 Polymerization of cyclic imino ethers I.Oxazolines

(83) Seeliger,W.; Aufderhaar,E.; Diepers,W.; Feinauer,R.; Nehring,R.; Their,W.; Hellmann,H.; *Angewandte Chemie* **1966**, 78, 913-927 Neuere Synthesen und Reaktionen cyclischer Imidsäureester

(84) Tomalia,D.A.; Sheetz,D.P.; *Journal of Polymer Science Part A-1 Polymer Chemistry* **1966**, 4, 2253-2265 Homopolymerization of 2-alkyl- and 2-aryl-2-oxazolines

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

(85) Kagiya,T.; Narisawa,S.; Maeda,T.; Fukui,K.; *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters* **1966**, 4, 441-445 Ring-opening polymerization of 2-substitued 2-oxazolines

(86) Miyamoto,M.; Shimakura,M.; Tsutsui,K.; Hasegawa,K.; Aoi,K.; Yamaga,S.; Saegusa,T.; *Macromolecules* **1993**, 26, 7116-7124 Double isomerization polymerization of 2-amino-2-oxazolines having four- to eight-membered cyclic imino substituents

(87) Wiesbrock,F.; Hoogenboom,R.; Schubert,U.S.; *Macromol Rapid Comm* **2004**, 25, 1739-1764 Microwave-Assisted Polymer Synthesis: State-of-The-Art and Future Perspectives

(88) Dubois,P.; Coulembier,O.; Raquez,J-M.; *Handbook of Ring-Opening Polymerization*, **2009**

(89) Aoi,K.; Okada,M.; *Progress in Polymer Science*, **1996**, 21, 151-208 Polymerization of oxazolines

(90) Hrkach,J.S.; Matyjaszewski,K.; *Macromolecules* **1992**, 25, 2070-2075, Research Article Reaction of 2-methyl-2-oxazoline with trimethylsilyl initiators: an unusual mode of ring opening

(91) Volet,G.; Chanthavong,V.; Wintgens,V.; Amiel,C.; *Macromolecules* **2005**, 38, 5190-5197, Synthesis of monoalkyl end-capped Poly(2-methyl-2-oxazoline) and its micelle formation in aqueous solution

(92) Kobayashi,S.; Uyama,H.; Mori,T.; Narita,Y. ; *Chemistry Letters* **1991**, 1771-1774, Novel initiators having acetylene group for polymerization of 2-oxazolines

(93) Dworak,A.; Schulz,R.C.; *Makromol.Chem* **1991**, 192, 437-445 Star polymers and block copolymers of 2-oxazolines using chloroformates as initiators

(94) Paulus,R.M.; Becer,C.R.; Hoogenboom,R.; Schubert,U.S.; *Macromol Chem Phys* **2008**, 209, 794-800 Acetyl halide initiator screening for the cationic ring-opening polymerization of 2-ethyl-2-oxazoline

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

- (95) Rudolph,T.; Kempe,K.; Crotty,S.; Paulus,R.M.; Schubert,U.S.; Krossing,I.; Schacher,F.H.; *Polym Chem* **2013**, 4, 495-505, A strong cationic Bronsted acid, [H(OEt<sub>2</sub>)(2)]-[Al{OC(CF<sub>3</sub>)(3)}(4)], as an efficient initiator for the cationic ring-opening polymerization of 2-alkyl-2-oxazolines
- (96) Hoogenboom,R.; Fijten,M.W.M.; Schubert,U.S.; *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2004**, 42, 1830-1840 Parallel kinetic investigation of 2-oxazoline polymerizations with different initiators as basis for designed copolymer synthesis
- (97) Park, J-S.; Katuoka,K.; *Macromolecules* **2006**, 39, 6622-6630 Precise control of lower critical solution temperature of thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) via gradient copolymerization with 2-ethyl-2-oxazoline as a hydrophilic comonomer
- (98) Van Caeter,P.; Goethals,E.J.; Gancheva,V.; Velichkova,R.; *Polym Bull* **1997**, 39, 589-596, Synthesis and bulk properties of poly(tetrahydrofuran)-poly(2-methyl-2-oxazoline) ABA triblock copolymers
- (99) Adeli,M.; Zarnegar,Z.; Kabiri,R.; *Eur Polym Journal* **2008**, 44, 1921-1930 Amphiphilic star copolymers containing cyclodextrin core and their application as nanocarrier
- (100) Waschinski,C.J.; Tiller,J.C.; *Biomacromolecules* **2005**, 6, 235-243, Poly(oxazoline)s with Telechelic Antimicrobial Functions
- (101) David,G.; Alupeii,V.; Simionescu,B.C.; *Eur Polym Journal* **2001**, 37, 1353-1358, End-capping of living poly(2-methyl-2-oxazoline) with maleic acid
- (102) Saegusa,T.; Kobayashi,S.; Yamada,A.; *Makromol Chem* **1976**, 177, 2271-2283, Kinetics and mechanism of isomerization polymerization of 2-methyl-2-oxazoline by benzyl and bromide initiators. Effect of halogen counteranions
- (103) Miyamoto,M.; Sano,Y.; Saegusa,T.; Kobayashi,S.; *Eur Polymer Journal*, **1983**, 19, 955-961, Synthesis of poly[(N-acylethylenimine)-b-(ethylene oxide)] and its anti-electrostatic property

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

- (104) Liu,Q.; Konas,M.; Riffle,J.S.; *Macromolecules*, **1993**, 26, 5572-5576, Investigations of 2-ethyl-2-oxazoline polymerizations in chlorobenzene
- (105) Saegusa,T.; Ikeda,H.; Fujii,H.; *Macromolecules*, **1972**, 4, 359-362, Isomerization polymerization of 2-oxazoline. IV. Kinetic study of 2-methyl-2-oxazoline polymerization
- (106) Dworak,A.; *Macromol Chem Phys*, **1998**, 199, 1843-1849, The role of cationic and covalent active centers in the polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated with benzyl bromide
- (107) Dworak,A.; *Polymer Bulletin*, **1997**, 38, 7-13, Polymerization of methyl and phenyl oxazoline initiated with carboxylic acid chlorides
- (108) Saegusa,T.; Ikeda,H.; Fujii,H.; *Macromolecules*, **1973**, 6, 315-319, Isomerization polymerization of 2-oxazoline. IV. Kinetic studies on the polymerization of 2- oxazoline
- (109) Kobayashi,S.; Tokuzawa,T.; Saegusa,T.; *Macromolecules*, **1982**, 15, 707-710, Cationic ring-opening polymerization of 2-[p-(substitued)phenyl]-2-oxazoline. Effects on the substituent on the reactivities
- (110) Levy,A.; Litt,M.; *Journal of polymer science*, **1968**, 6, 63-72, Polymerization of cyclic iminoethers. IV. Oxazoline polymerization in solvents containing different functional groups
- (111) Saegusa,T.; Ikeda,H.; Fujii,H.; *Polymer Journal*, **1972**, 3, 35-39, Isomerization polymerization of 2-oxazoline. I. Preparation of unsubstitued 2-oxazoline polymer
- (112) Szwarc,M.; *Nature* **1956**, 178, 1168, "Living" Polymers
- (113) Szwarc,M.; *Macromol Rapid Comm* **1992**, 13, 141-145, Shelftime of living polymers. Some comments on living cationic polymerization of vinyl monomers
- (114) Matyjaszewski, *Cationic Polymérisation: mechanisms, synthesis and applications* **1996**
- (115) Odian,G.; *Principles of Polymerization* **2004**

(116) Guis,C. ; Cheradame,H. ; *Eur Polym J* **2000**, 36, 2581-2590 Synthesis of polymers containing pseudohalide groups by cationic polymerization

(117) Wiesbrock,F.; Hoogenboom,R.; Leenen,M.A.M.; Meier,M.A.R.; Schubert,U.S.; *Macromolecules*, **2005**, 38, 5025-5034 Investigation of the Living Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Nonyl-, and 2-Phenyl-2-oxazoline in a Single-Mode Microwave Reactor

(118) Hoogenboom,R.; Fijten,M.W.M.; Schubert,U.S.; *Journal of polymer science Part A: Polymer Chemistry* **2004**, 42, 1830-1840 Parallel Kinetic Investigation of 2-Oxazoline Polymerizations with Different Initiators as Basis for Designed Copolymer Synthesis

(119) Wang,C-H.; Hsiue,G-H.; *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 1487-1490 New Amphiphilic Poly(2-ethyl-2-oxazoline)/ Poly(l-lactide) Triblock Copolymers

(94) Litt,M.; Levy,A.; Herz,J.; *Journal of Macromolecular Science Part A: Chemistry*, **1975**, 9, 703-727 Polymerization of Cyclic Imino Ethers. X. Kinetics, Chain Transfer, and Repolymerization

(120) Litt,M.; Levy,A.; Herz,J.; *Journal of Macromolecular Science Part A: Chemistry*, **1975**, 9, 703-727 Polymerization of Cyclic Imino Ethers. X. Kinetics, Chain Transfer, and Repolymerization

(121) Brissault,B.; Kichler,A.; Leborgne,C.; Danos,O. ;Cheradame,H. ; Gau,J. ; Auvray,L. ; Guis,C. ; *Biomacromolecules* **2006** 7, 2863-2870 Synthesis, Characterization, and Gene Transfer Application of Poly(ethylene glycol-b-ethylenimine) with High Molar Mass Polyamine Block

(122) Park,J-S.; Kataoka,K.; *Macromolecules* **2007**,40, 3599-3609 Comprehensive and Accurate Control of Thermosensitivity of Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s via Well-Defined Gradient or Random Copolymerization

## Chapitre 1 : Partie bibliographique

- (123) Park,J-S.; Akiyama,Y.; Winnik,F.M.; Kataoka,K.; *Macromolecules* **2004**, 37, 6786-6792 Versatile Synthesis of End-Functionalized Thermosensitive Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)
- (124) Kobayashi,S.; Masuda,E.; Shoda,S.; Shimano,Y.; *Macromolecules* **1989**, 22, 2878-2884 Synthesis of acryl- and methacryl-type macromonomers and telechelics by utilizing living polymerization of 2-oxazolines
- (125) Adams,N.; Schubert,U.S.; *Adv Drug Delivery Rev* **2007**, 59, 1504-1520 Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts
- (126) Giardi,C.; Lapinte,V.; Charnay,C.; Robin,J-J. ; *Reactive and Functional Polymers*, **2009**, 69, 643-649, Nonionic polyoxazoline surfactants based on renewable source: Synthesis, surface and bulk properties
- (127) Luxenhofer,R.; Schulz,A.; Roques,C.; Li,S. ; Bronich,T.K. ; Batrakova,E.V. ; Jordan,R. ; Kabanov,A.V.; *Biomaterials* **2010**, 31, 4972-4979 Doubly amphiphilic poly(2-oxazoline)s as high-capacity delivery systems for hydrophobic drugs
- (128) Saegusa,T.; Kobayashi,S.; *Pergamon* **1980** Linear polyalkylenimines
- (129) Kobayashi,S.; **1990**, 15, 751-823, Ethyleneimine Polymers
- (130) Tanaka,R.; Ueoka,I.; Takaki,Y.; Kataoka,K.; Saito,S.; *Macromolecules* **1983**, 16, 849-853 High molecular weight linear poly(ethyleneimine) and poly(N-methylethyleneimine)
- (131) Thèse de B.Brissault **2003** Université Evry Val d'Essonne, Synthèse de nouveaux vecteurs polyamines-Applications au transfert de gene
- (132) Braunecker,W.A. ; Matyjaszewski,K. ; *Progress in Polymer Science*, **2007**, 32, 93-146 Controlled/living radical polymerization: Features, developments and perspectives
- (133) Satoh,K.; Kamigaito,M.; Sawamoto,M.; *Polymer Science*, **2012**, 3, 429-461, Transition metal complexes for metal-catalyzed atom transfer controlled/living radical polymerization

(134) Ohno,K.; Wong,B.; Haddleton,D.M; *J.Polym Sci Part A: Polym Chem* **2001**, 39, 2206-2214 Synthesis of well-defined cyclodextrin-core star polymers

(135) Stenzel-Rosenbaum,M-H.; Davis,T.P.; Chen,V.; Fane,A-G.; *Macromolecules* **2001**, 34, 5433-5438 Synthesis of Poly(styrene) Star Polymers Grown from Sucrose, Glucose, and Cyclodextrin Cores via Living Radical Polymerization Mediated by a Half-Metallocene Iron Carbonyl Complex

(136) He,T.; Hu,T.; Zhang,X.; Zhong,G.; Zhang,H.; *J.Appl Polym Macromolecules* **1983**, 16, 849-853 *Sci* **2009**, 112, 2120-2126 Synthesis and characterization of a novel liquid crystalline star-shaped polymer based on  $\alpha$ -CD core via ATRP

(137) Miura,Y.; Narumi,A.; Matsuya,S.; Satoh,T. ; Duan,Q. ; Kaga,H. ; Kakuchi,T. ; *J.Polym Sci Part A: Polym Chem* **2005**, 43, 4271-4279 Synthesis of Well-Defined AB 20-Type Star Polymers with Cyclodextrin-Core by Combination of NMP and ATRP

(138) Xiao,Q.; Li,Z.; Gao,D.; He,T.; Zhang,H.; *J.Appl Electrochem* **2009**, 39, 247-251 Preparation and electrochemical performance of gel polymer electrolytes with a novel star network

(139) Solomon,D.H.; Rizzardo,E.; Cacioli,P.; **1986**, Polymerization process and polymers produced thereby. US Patent Number 4,581,429

(140) Georges,M.K.; Veregin,R.P.N.; Kazmaier,P.M.; Hamer,G.K.; *Macromolecules* **1993**, 26, 2987-2988 Narrow molecular weights resins by a free-radical polymerization process

(141) Stenzel,M.H.; Davis,T.P.; *J.Polym Sci Part A: Polym Chem* **2002**, 40, 4498-4512 Star polymer synthesis using trithiocarbonate functional  $\beta$ -cyclodextrin cores (reversible addition–fragmentation chain-transfer polymerization)

(142) Kakuchi,T.; Narumi,A.; Matsuda,T.; Miura,Y. ; Sugimoto,M. ; Satoh,T. ; Kaga,H. ; *Macromolecules* **2003**, 36, 3914-3920 Glycoconjugated Polymer. 5. Synthesis and Characterization of a Seven-Arm Star Polystyrene with a  $\beta$ -Cyclodextrin Core Based on TEMPO-Mediated Living Radical Polymerization

- (143) Chiefari, J.; Chong, Y.K.; Ercoles, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T.P.T.; Mayadunne, R.T.A.; Meijs, G.F.; Moad, C.L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S.H.; *Macromolecules* **1998**, 31, 5559-5562 Living free-radical polymerization by reversible addition-fragmentation chain transfer: The RAFT process
- (144) Charmot, D.; Corpart, P.; Adam, H.; Zard, S.Z.; Biadatti, T.; Bouhadir, G.; *Macromol Symp* **2000**, 150, 23-32 Controlled radical polymerization in dispersed media
- (145) Gou, P-F.; Zhu, W-P.; Xu, N.; Shen, Z-Q.; *Journal of Polym Sci Part A: Polym Chem* **2008**, 46, 6455-6465 Synthesis and Characterization of well-defined cyclodextrin-centered seven-arm star poly( $\epsilon$ -caprolactone)s and amphiphilic star poly( $\epsilon$ -caprolactone-*b*-ethylene glycol)s
- (146) Osaki, M.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A.; *Macromolecules* **2007**, 40, 3154-3158 Polymerization of lactones initiated by cyclodextrins: effects of cyclodextrins on the initiation and propagation reactions
- (147) Guo, Y.; Zu, C.; Gu, Z.; *e-Polymer* **2008**, 8, 1428-1440 Synthesis and characterization of novel  $\beta$ -cyclodextrin cored poly( $\alpha$ -caprolactone)s by anionic ring opening polymerization
- (148) Badi, N.; Guégan, P.; Legrand, F-X.; Leclercq, L.; Tilloy, S.; Monflier, E.; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**, 318, 8-14  $\beta$ -Cyclodextrins modified by alkyl and poly(ethylene oxide) chains: A novel class of mass transfer additives for aqueous organometallic catalysis
- (149) Huin, C.; Eskandani, Z.; Badi, N.; Farcas, A.; Bennevault-Celton, V.; Guégan, P.; *Carbohydrate Polymers* **2013**, 94, 323-331 Anionic ring-opening polymerization of ethylene oxide in DMF with cyclodextrin derivatives as new initiators
- (150) Saindane, N.S.; Bramhane, D.M.; Vavia, P.R.; *J.Incl Phenom Macrocycl Chem* **2011**, 69, 383-392 Synthesis and characterization of amphiphilic star copolymer of  $\beta$ -cyclodextrin and polypropylene oxide and their application as nanocarriers

(151) Pereira,G.; Huin,C.; Morariu,S.; Bennevault-Celton,V.; Guégan,P.; *Australian Journal of Chemistry* **2012**, 65, 1145-1155 Synthesis of Poly(2-methyl-2-oxazoline) Star Polymers with a  $\beta$ -Cyclodextrin Core

(152) Jiang,Y.; Zhang,H.; Du,L.; Zhang,K. ; Wang,J. ; *Journal of applied polymer science* **2007**, 106, 28-33 Synthesis and characterization of novel star polymer with  $\beta$ -cyclodextrin core and its metal complexes

(153) Xu,J.; Liu,S.; *Journal of Polymer science Part A: Polymer Chemistry*, **2009**, 47, 404-419 Synthesis of well-defined 7-arm and 21-arm poly(N-isopropylacrylamide) star polymers with  $\beta$ -cyclodextrin cores via click chemistry and their thermal phase transition behavior in aqueous solution

(154) Yang,C.; Li,H.; Go,S-H.; Li,J.; *Biomaterials* **2007**, 28, 3245-3254 Cationic star polymers consisting of  $\alpha$ -cyclodextrin core and oligoethylenimine arms as nonviral gene delivery vectors

(155) Hoogenboom,R.; Moore,B.C.; Schubert,U.S.; *Chem Comm* **2006**, 4010-4012 Synthesis of star-shaped poly( $\epsilon$ -caprolactone) via 'click' chemistry and 'supramolecular click' chemistry

## ***Sommaire des figures du chapitre 1***

Figure 1: Cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne.....	21
Figure 2: Exemple de CuAAC par réduction in-situ de sels de Cu(II) (3) .....	22
Figure 3: Exemple de CuAAC catalysée par le cuivre métallique selon David et <i>al</i> (11).....	23
Figure 4: Exemple de CuAAC catalysée par un sel de Cu(I) selon Chan et <i>al</i> (14) .....	23
Figure 5: Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire par CuAAC proposé par Himo <i>et al.</i> (10)25	
Figure 6: Mécanisme possible de l'homocouplage entre 2 fonctions alcyne (Couplage de Glaser) .....	26
Figure 7:(a) tautomère 1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazole (b) tautomère 2 <i>H</i> -[1,2,3]-triazole .....	27
Figure 8: Structure du 1 <i>H</i> -[1,2,4]-triazole .....	28
Figure 9: Représentations de la $\beta$ -cyclodextrine .....	29
Figure 10: Structure des 3 cyclodextrines $\alpha,\beta,\gamma$ .....	30
Figure 11: Exemples de per-modifications de la face primaire (48) .....	32
Figure 12: Stratégies de modification des CDs natives (48).....	34
Figure 13: Synthèse des PROx .....	35
Figure 14: Comportement des POx en solution et en température (68).....	35
Figure 15: Tension de surface selon la nature du groupement R (75,80) .....	37
Figure 16: Synthèse des POx .....	38
Figure 17: Mécanismes d'amorçage par CROP des 2-R-2-oxazolines.....	39
Figure 18: Mécanismes de propagation par voie ionique ou covalente des 2-R-2-oxazolines	39
Figure 19: Mécanismes de terminaison des 2-R-2-oxazolines par ajout d'un agent de terminaison .....	40

## Chapitre I : Etude bibliographique

Figure 20: Mécanisme de fonctionnalisation de poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en présence d'eau .....	41
Figure 21: ordre de nucléophilie de quelques monomères et de contre-ions .....	42
Figure 22: Interaction intramoléculaire stabilisant le centre actif .....	46
Figure 23: Réactions de transfert au monomère et couplage de chaînes .....	50
Figure 24: Mécanisme d'hydrolyse des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en milieu acide .....	53
Figure 25: Mécanisme d'hydrolyse des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en milieu basique .....	53
Figure 26: Schéma réactionnel d'une polymérisation par ATRP .....	54
Figure 27: Schéma général de synthèse par NMP et ATRP d'un copolymère en étoile à 21 branches (137) .....	57
(i) DCC dans le DMF ; (ii) Ac <sub>2</sub> O dans la pyridine .....	58
Figure 28: Schéma réactionnel de la synthèse d'un amorceur à coeur cyclodextrine pour la NMP (142) .....	58
Figure 29: Schéma réactionnel d'une polymérisation par RAFT (141) .....	59
Figure 30: Synthèse d'un agent RAFT selon le protocole de Stenzel et <i>al</i> (141) .....	60
Figure 31: Structures des différents polymères en étoile synthétisés par Huin et <i>al</i> . (149) ...	63
(a)= étoile à 7 branches, (b)= étoile à 21 branches .....	65
Figure 32: Stratégies de synthèse des polymères en étoile selon Xu et <i>al</i> (154) .....	65
Figure 33: Greffage de branches OEI sur un dérivé de l' $\alpha$ -cyclodextrine selon Xu et <i>al</i> . (155)	66

**CHAPITRE II :**  
**Synthèse et caractérisation des amorceurs**

### ***Introduction***

A ce jour, aucun travail de recherche ne mentionne l'utilisation des cycles [1,2,3]-triazoles substitués par un groupement  $\text{CH}_2\text{X}$  en position 4 comme amorceur de polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines. Leur synthèse se fait par chimie clic en couplant une fonction azide avec un alcyne à l'aide d'un catalyseur à base de cuivre. Les composés azidés sont très répandus en tant que composés commerciaux ou sont également simples à synthétiser. Grâce à eux, nous avons accès à plusieurs architectures différentes lorsque nous les couplons par chimie clic. Les composés azidés peuvent être mono ou multi-fonctionnels. Il est donc intéressant de les utiliser et de les exploiter. Du fait de la pseudo aromaticité (**I**) des cycles [1,2,3]-triazoles, ces composés pourraient s'apparenter à des amorceurs du type halogénure de benzyle, qui sont des amorceurs classiques pour amorcer des polymérisations contrôlées des 2-alkyl-2-oxazolines (**2,3**). Les [1,2,3]-triazoles sont également décrits dans la littérature comme des composés extrêmement stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques (**I**) et résistants à des températures élevées (**I,4**). Ceci devrait permettre d'envisager une grande variété de modifications chimiques sans altérer la structure du cycle triazole et d'initier la polymérisation d'oxazolines sans générer de réaction secondaire. Les triazoles possèdent des propriétés acido-basique du fait de leur capacité de protonation (le pKa du 1H-[1,2,3]-triazole est de 9,26). De plus du fait de leur aromaticité, nous pouvons les utiliser en tant que marqueur UV pour une molécule qui n'a pas de signature UV au départ.

Ce chapitre est consacré à la synthèse de différents amorceurs contenant un (ou des) cycle(s) [1,2,3]-triazole(s). Dans un premier temps, nous reportons la synthèse d'un amorceur modèle à partir du 3-phénylpropan-1-ol, qui nous permettra d'étudier le potentiel des cycles [1,2,3]-triazoles substitués par des groupements  $\text{CH}_2\text{X}$  en position 4 comme nouveaux amorceurs des 2-alkyl-2-oxazolines.

Dans une deuxième partie, la synthèse d'un macroamorceur à base de poly(éthylène glycol) a été entreprise dans le but de synthétiser un copolymère à blocs PEG-POx, pour ensuite conduire à un copolymère PEG-PEI après hydrolyse. Ce copolymère pourrait éventuellement avoir des applications en thérapie génique.

Enfin, nous présentons la synthèse de  $\beta$ -cyclodextrines heptafonctionnelles dans l'objectif d'obtenir des structures macromoléculaires en étoile à 7 branches en face primaire, avec des bras PMeOx ou PEtOx. Deux types de  $\beta$ -cyclodextrines ont été synthétisées, l'une possédant 7 cycles [1,2,3]-triazoles substitués en position 4 par  $\text{CH}_2\text{X}$ , et l'autre possédant 7 groupements  $\text{CH}_2\text{I}$ .

## I) Synthèse d'un amorceur modèle

Nous avons décidé de synthétiser une molécule modèle de masse molaire peu élevée, nous permettant de mieux identifier par RMN les extrémités de chaîne des polymères synthétisés et d'éliminer facilement l'amorceur triazole qui, éventuellement, n'amorcerait pas. Ainsi, le 1-azido-3-phénylpropane a été synthétisé à partir du 3-phénylpropan-1-ol. Différentes « chimie clic » avec différents alcynes ont été envisagées. Notons que grâce à la présence du groupement phényle, les polymères pourront être également caractérisés par UV lors des analyses par chromatographie d'exclusion stérique. La synthèse consiste en 1<sup>er</sup> lieu à réaliser un précurseur de la chimie clic par CuAAC : la fonction azide, destinée ensuite à être couplée avec une fonction alcyne. Un intermédiaire réactionnel est préalablement synthétisé, la fonction mésylate, considérée comme un très bon groupe partant. L'architecture des amorceurs modèles synthétisés nous permettront de valider l'hypothèse d'un amorçage des oxazolines via les cycles 1,2,3-triazoles.

### I-1) Synthèse du précurseur azide

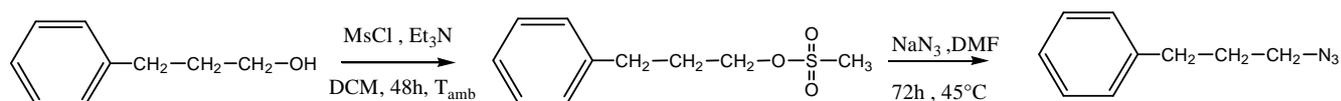


Figure 1: Stratégie de synthèse du précurseur azide

#### I-1.1) Mesylation du 3-phénylpropan-1-ol

Les esters mésylates peuvent être préparés en faisant réagir un alcool avec le chlorure de méthanesulfonyle en présence d'une base, souvent une amine comme la triéthylamine ou la pyridine (5). Dans notre cas, la base utilisée est la triéthylamine, car elle est moins toxique et facilement éliminée. Lors de la purification, une extraction à l'eau est utilisée pour éliminer l'acide chlorhydrique formé, les sels d'ammonium, la triéthylamine résiduelle ainsi que les sels de mésylates introduits en excès.

La réaction de mésylation est présentée à la Figure 2:

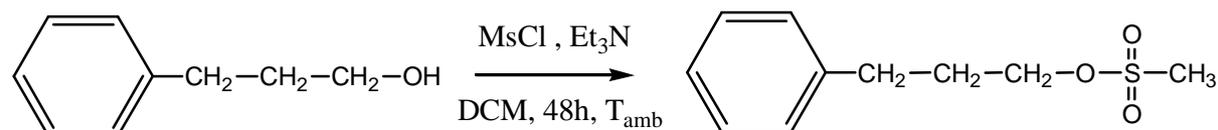


Figure 2: Mésylation du 3-phénylpropan-1-ol

Nous pouvons observer sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit purifié les protons aromatiques vers 7.25 ppm, un triplet à 4.23 ppm correspondant aux protons précédant le groupement mésyle

(3), un singulet à 2.99 ppm représentant le CH<sub>3</sub> terminal (4), et enfin les protons (1) et (2), respectivement à 2.76 ppm et 2.08 ppm, correspondant aux 2 autres CH<sub>2</sub> de la chaîne alkyle (Figure 3). La fonctionnalité du produit est déterminée en comparant l'intensité du groupement CH<sub>3</sub> terminal à celle des protons du segment propyle. Nous pouvons voir ici que cette fonctionnalité atteint 100%. Cette expérience est reproductible et les rendements sont de l'ordre de 90%.

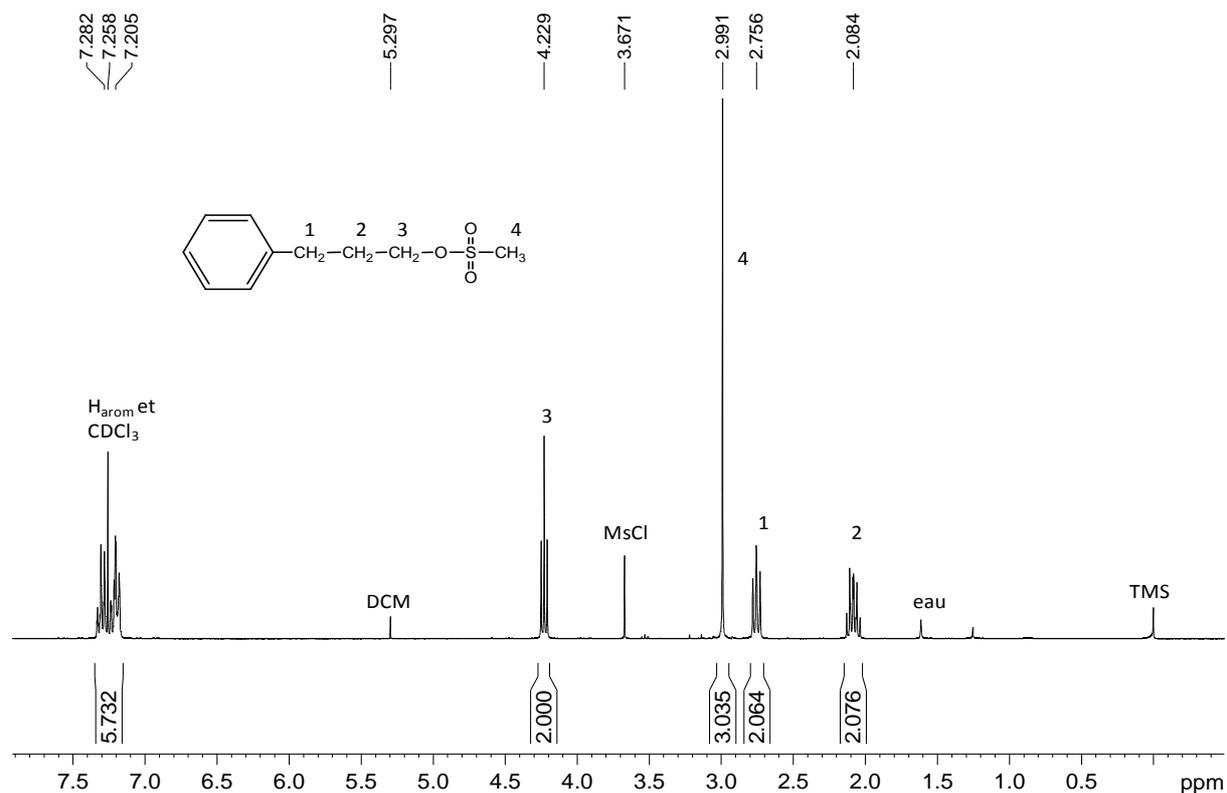


Figure 3: Spectre RMN <sup>1</sup>H du méthanesulfonate de (3-phényl)propyle (GP159) dans CDCl<sub>3</sub> à 20°C

### I-1.2) Synthèse du 1-azido-3-phénylpropane

Une analyse comparative de la littérature montre que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un cycle [1,2,3]-triazole, est l'exemple le plus rencontré de *chimie clic*. Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme de conditions réactionnelles ainsi que dans les conditions biologiques. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible. Toutefois, probablement en raison de la mauvaise réputation des dérivés azidés (M.Peer, *Spec.Chem*, 1998, 18, 256-263) (azides métalliques sensibles aux chocs, voire explosifs pour certains azides organiques), les chimistes se sont détournés de ce groupement organique et n'ont que

peu exploité ses potentialités jusqu'à une période récente. La réaction d'azidation est conduite selon le schéma suivant:

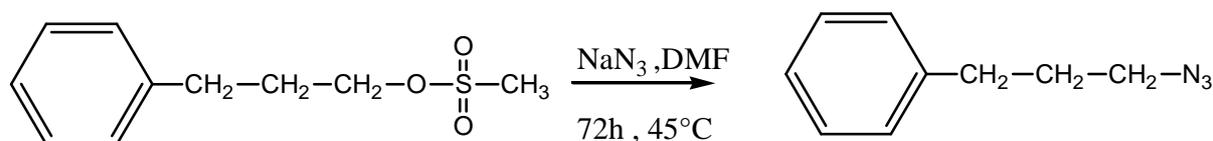


Figure 4: Réaction d'azidation du méthanesulfonate de (3-phényl)propyle (GP159)

Un protocole en 2 étapes (5) pour synthétiser le 1-azido-3-phénylpropane en passant par un ester sulfonate a été délibérément choisi. L'étape de méthylation a été privilégiée au profit d'une halogénéation directe de la fonction hydroxyle à cause de la difficulté à éliminer l'oxyde de PPh<sub>3</sub> et de PPh<sub>3</sub>. L'azidation consiste en une substitution nucléophile du groupe mésylate (bon groupe partant) par le nucléophile N<sub>3</sub><sup>-</sup> (ion azoture). La caractérisation RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu est présentée ci-dessous.

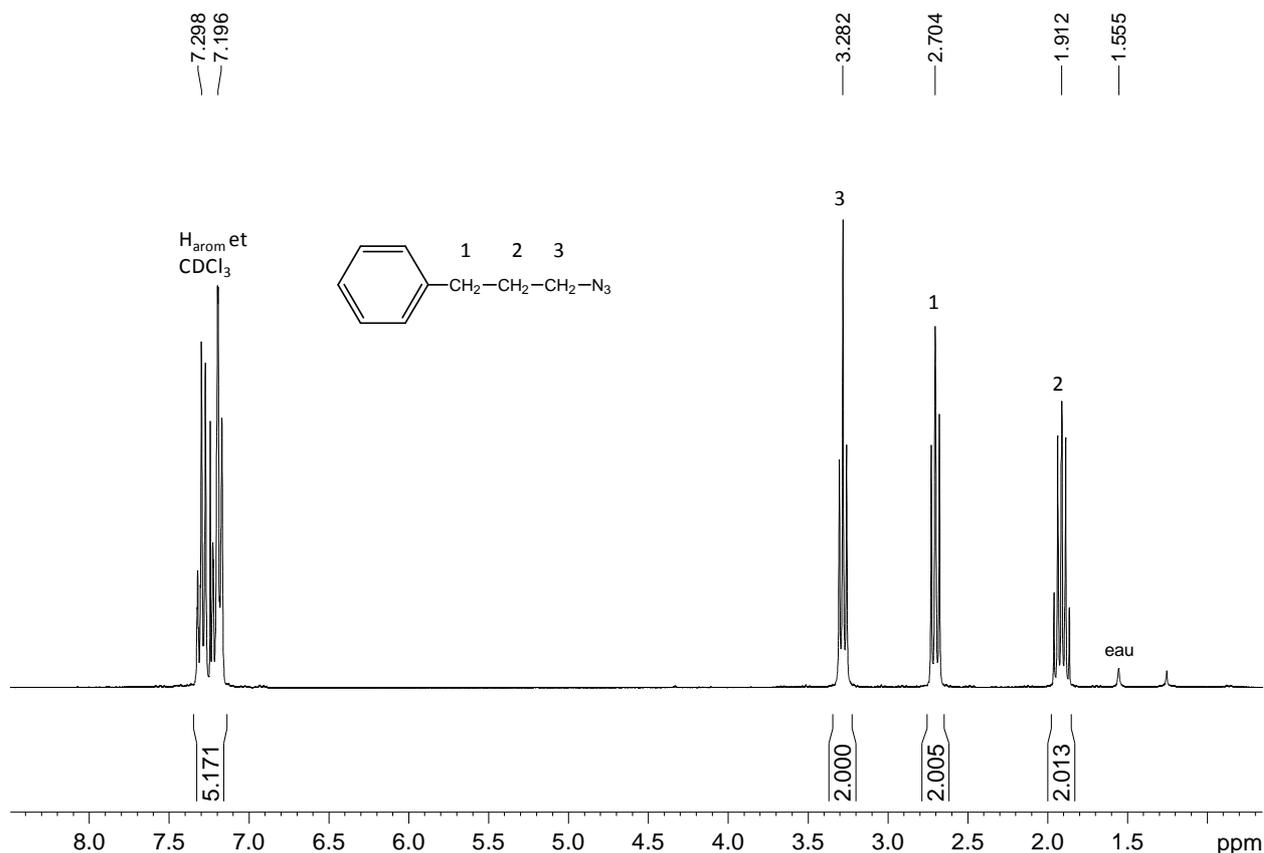


Figure 5: Spectre RMN <sup>1</sup>H du 1-azido-3-phénylpropane (GP160) dans CDCl<sub>3</sub> à 20°C

Si nous comparons les spectres proton des Figures 3 et 5, nous pouvons remarquer la disparition du pic à 2.99 ppm, correspondant au CH<sub>3</sub> terminal du groupement mésylate, ainsi qu'un shift important du proton (3), passant de 4.23 ppm à 3.28 ppm. Concernant les protons 1,2 et les protons aromatiques, le shift est faible ou inexistant compte tenu de leur

éloignement par rapport au groupement azoture. Les proportions entre les différentes intégrales sont en accord avec la structure attendue du composé. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  donné à la Figure 6 met en évidence un pic à 50,63 ppm, dont le déplacement chimique est caractéristique d'un groupement méthylène en  $\alpha$  d'une fonction azide.

En se basant sur les intégrales du spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 5), nous obtenons une fonctionnalité de 100%. Le rendement de la réaction est de l'ordre de 80%.

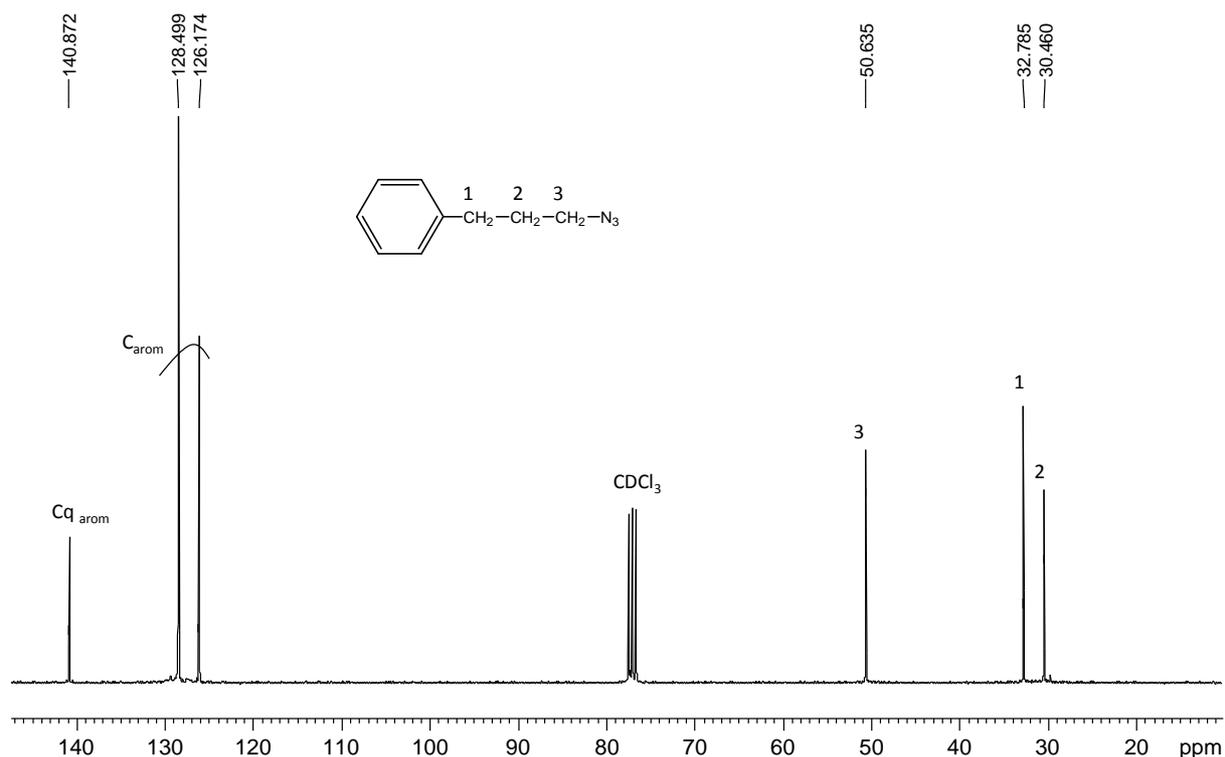


Figure 6: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 1-azido-3-phénylpropane (GP160) dans  $\text{CDCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$

Certains groupements azido attachés directement à des groupements oléfines, aromatiques ou carbonyles sont moins stables et plus dangereux que leurs homologues aliphatiques. Dans notre cas, ils sont plutôt stables dans le temps, donc un stockage est possible à l'abri de la lumière. Cependant la cinétique de dégradation est plutôt lente.

## I-2) Synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole

### I-2.1 Stratégie en 1 étape :

L'objectif de cette synthèse est d'introduire en une seule étape un groupe  $\text{CH}_2\text{Cl}$  en réalisant un couplage 1,3-dipolaire entre le 1-azido-3-phénylpropane et le chlorure de propargyle (Figure 7). Ce type de couplage 1,3-dipolaire, réalisé uniquement par chauffage et sans catalyseur, donne lieu à la formation de 2 isomères (1,4 et 1,5).

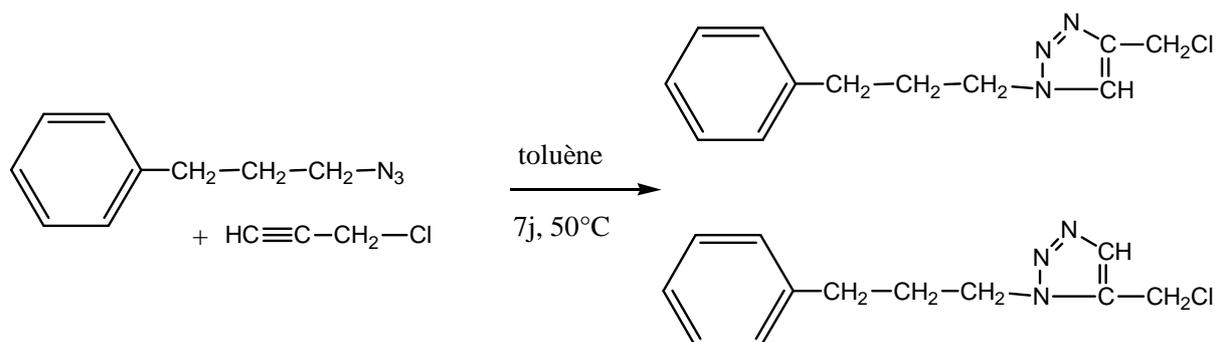


Figure 7: Synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole

Deux essais ont été réalisés sans catalyse (par simple chauffage) en utilisant différents excès de chlorure de propargyle. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1. L'expérience GP168 a été réalisée en se basant sur les travaux de Garanti et *al.* (8) (réalisation d'un macro-précurseur de cycloaddition 1,3-dipolaire à base de PEG-N<sub>3</sub> et essais avec différents propargyles), alors que l'expérience GP166 a été réalisée en utilisant le propargyle comme solvant avec le toluène.

Exp	[azide] (mol.L <sup>-1</sup> )	[propargyle] (mol.L <sup>-1</sup> )	Rdt
GP168	0,1035	1,035	0%
GP166	0,1035	6,91	20%

Tableau 2: Expériences de chimie clic avec le chlorure de propargyle (Tps= 168h, T°C= 50°C)

Après analyse par RMN <sup>1</sup>H des produits de réaction, nous avons observé une fonctionnalisation uniquement dans la 2<sup>ème</sup> expérience, qui est malgré tout partielle. L'absence de catalyse conduit à la formation de 2 isomères 1,4 et 1,5-disubstitués, comme le montrent les pics (3), (3') et (4), (4'). A la figure 8, le spectre RMN met également en évidence la présence de nombreux pics parasites ainsi qu'une multiplicité surprenante pour les pics (1), (2) et (3), témoignant très probablement de réactions secondaires. Ces résultats ont été confirmés en réalisant des expériences similaires sur l' $\alpha$ -méthoxy- $\omega$ -azido-poly(éthylène glycol) et le chlorure de propargyle (cf § II-2.1). Il est envisageable que les 2 isomères 1,4 et 1,5 aient une réactivité différente de part la position différente du groupement CH<sub>2</sub>X sur le cycle [1,2,3]-triazole.

Ainsi, aucune autre expérience n'a été réalisée, mais nous nous sommes orientés vers une nouvelle stratégie, consistant à réaliser une cycloaddition 1,3-dipolaire entre le 1-azido-3-phénylpropane et l'alcool propargylique à l'aide d'une catalyse au cuivre dans le but d'obtenir un seul isomère. Ensuite une chloration du groupement hydroxyle sera réalisée.

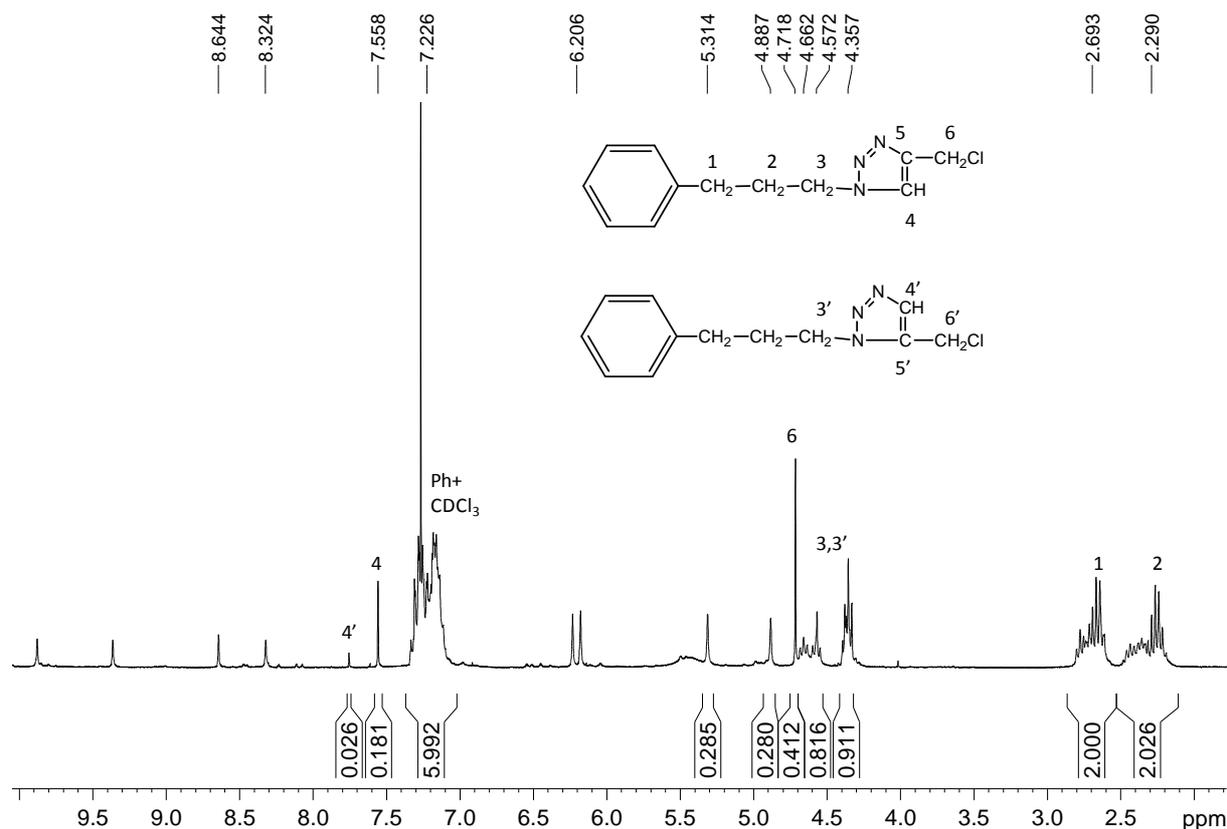


Figure 8: Spectre RMN <sup>1</sup>H du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP166) dans CDCl<sub>3</sub> à 20°C

## I-2.2 Stratégie en 2 étapes :

### I-2.2.1) Réaction de « Chimie clic » avec l'alcool propargylique

La réaction par « chimie clic » a été réalisée par CuAAC. Le système catalytique utilisé est du CuSO<sub>4</sub> pentahydraté en présence d'AscNa (respectivement 1,1 et 2,3 équivalents par fonction azide). La réaction se fait dans des conditions douces, à température ambiante pendant 48h avec un léger excès d'alcyne (4 éq./1-azido-3-phénylpropane). Le choix de l'alcool propargylique se justifie par sa facilité de modification chimique, notamment des halogénations. Le schéma de la réaction est présenté à la figure 9. La réaction a été répétée 4 fois au cours de ma thèse. Le résultat présenté dans le tableau 2 montre un rendement de synthèse élevé. Toutefois, nous avons observé sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit, la présence de 2 pics d'égale intensité à 8.1 et 10.1 ppm, en plus des signaux relatifs au composé (Figure 10a). L'intensité de ces pics varie selon le lot synthétisé : l'intensité d'un pic parasite représente entre 0.9 % et 5 % de l'intensité du proton (2). Ces pics n'ont pas été attribués et leur origine n'a pas été expliquée.

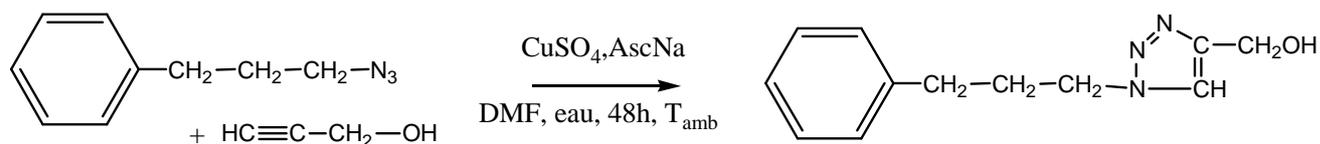


Figure 9: Synthèse du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole

Exp	[azide] (mol.L <sup>-1</sup> )	[CuSO <sub>4</sub> ,5 H <sub>2</sub> O] (mol.L <sup>-1</sup> )	[AscNa] (mol.L <sup>-1</sup> )	[propargyle] (mol.L <sup>-1</sup> )	Tps	T°C	Rdt
GP227	0,0918	0,100	0,212	0,378	48h	20°C	94%

Tableau 3: Expérience de "chimie clic" avec l'alcool propargylique

Une colonne chromatographique sur gel de silice a été nécessaire pour s'affranchir de ces pics parasites. La colonne chromatographique a été réalisée dans le dichlorométhane avec un gradient en AcOEt, puis dans AcOEt avec un gradient en MeOH, le produit éluant dans l'éluant AcOEt/MeOH avec un ratio 75:25. Le spectre RMN <sup>1</sup>H obtenu après purification est donné à la Figure 11b. Le rendement de la colonne est de l'ordre de 60%.

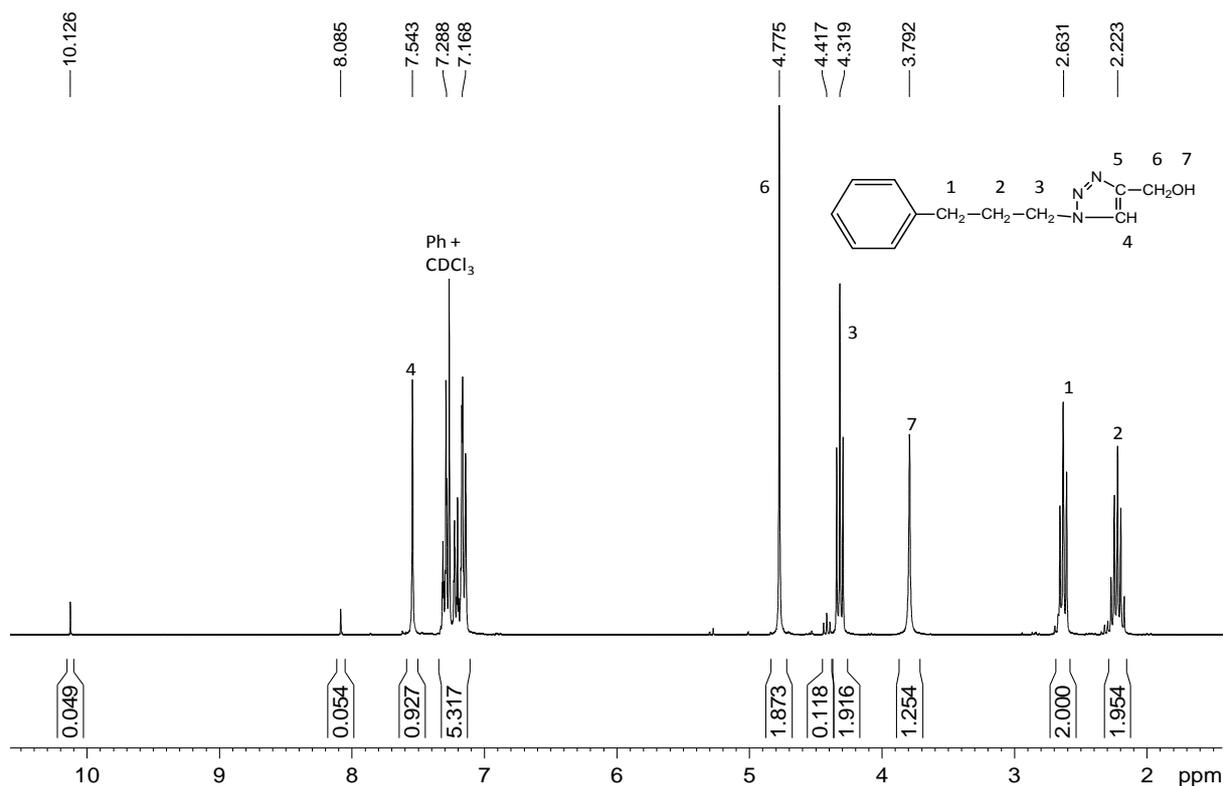


Figure 10a: Spectre RMN <sup>1</sup>H du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) avant colonne chromatographique dans CDCl<sub>3</sub> à 20°C

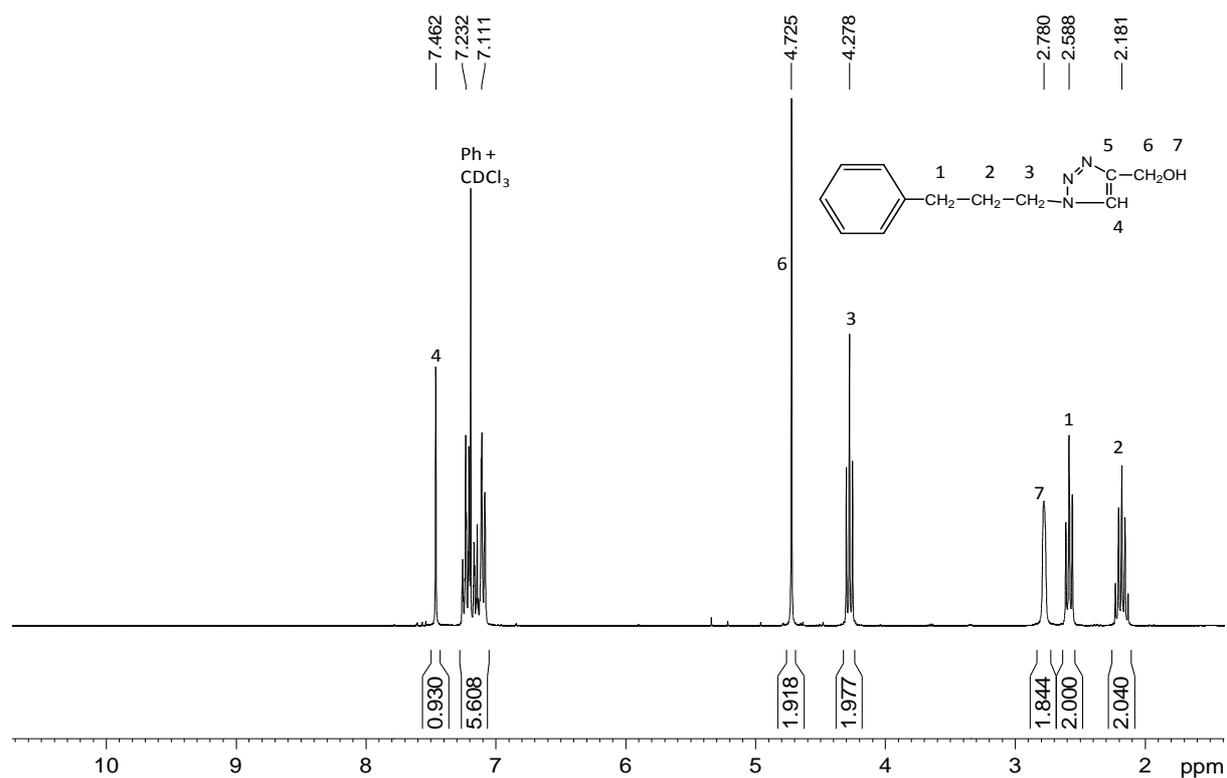


Figure 10b: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) après colonne chromatographique dans  $\text{CDCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$

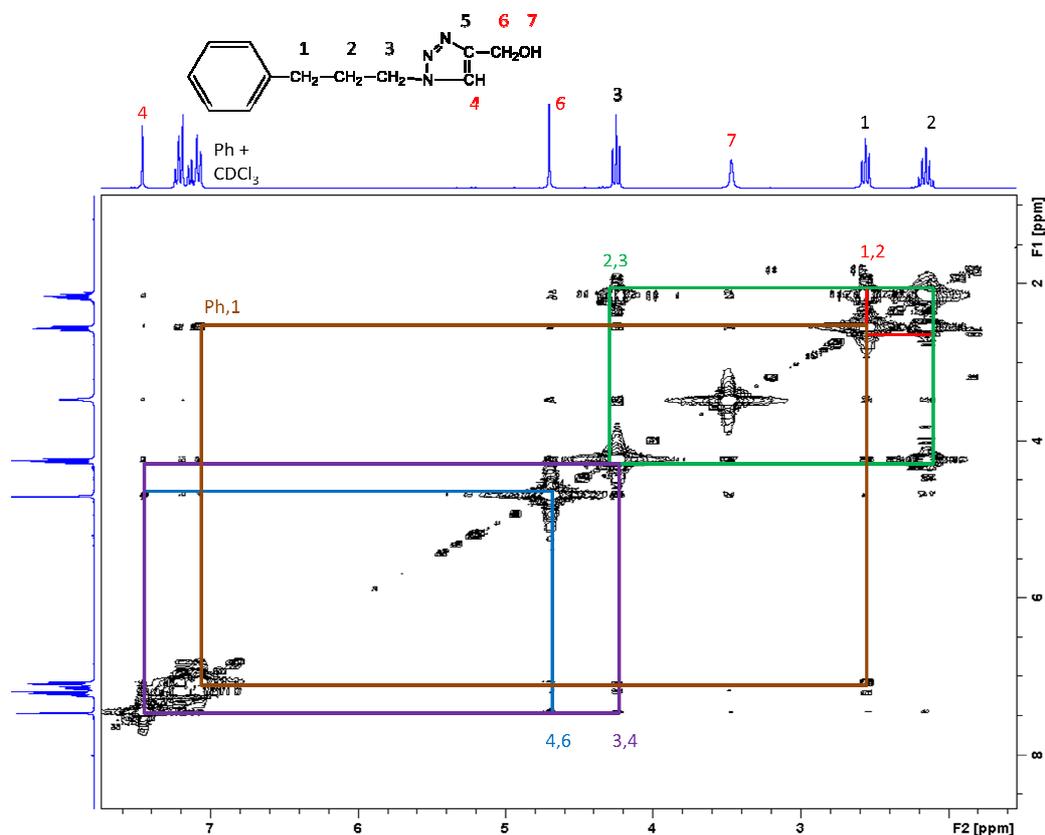


Figure 10c: Spectre RMN COSY du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) après colonne chromatographique dans  $\text{CDCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$

Par rapport au spectre RMN  $^1\text{H}$  du 1-azido-3-phénylpropane (Figure 5), le proton (2) subi un léger shift de 0.3 ppm, alors que le proton (3) précédant le cycle triazole subi un shift important, ce dernier passant de 3.28 ppm à 4.28 ppm (Figure 10b). Nous observons également l'apparition de 3 nouveaux pics, un 1<sup>er</sup> pic à 7.46 ppm, caractéristique du proton triazole (intégrale proche de 1), le 2<sup>ème</sup> à 4.72 ppm correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de la fonction hydroxyle, et enfin, un pic large à 2.78 ppm correspondant à la fonction OH. L'attribution du spectre a été confirmée à l'aide d'une expérience RMN COSY (figure 10c). Pour le calcul de la fonctionnalité, le proton (1) est pris comme référence (intégrale fixée à 2), puis la fonctionnalité est déterminée en se basant sur l'intégrale du proton (6) ou (4). Les différents lots synthétisés présentent tous une fonctionnalité d'environ 95%.

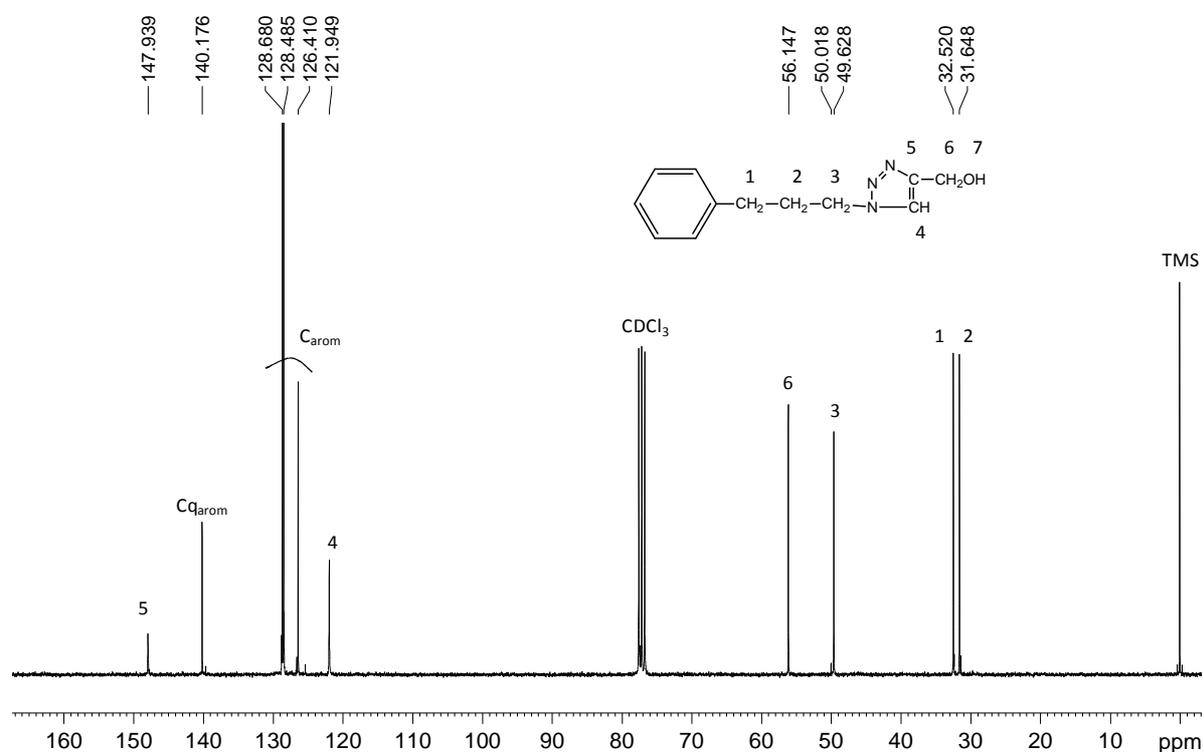


Figure 11: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) dans  $\text{CDCl}_3$  à 20°C

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (Figure 11), nous observons que le déplacement chimique du carbone (3) varie très peu après la réaction de chimie clic (50.63 ppm à 49,63 ppm). Les principaux changements sont l'apparition du carbone (6) à 56,15 ppm correspondant à  $\text{CH}_2\text{-OH}$ , ainsi que les carbones (4) et (5) respectivement à 121,95 ppm et 147,94 ppm qui correspondent aux carbones insaturés du cycle triazole. L'interprétation du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  a été réalisée à l'aide d'une expérience RMN HMQC.

Après la vérification de la pureté du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , la chloration de la fonction hydroxyle du cycle triazole a été entreprise.

Pour la suite, il est important que la modification de la fonction hydroxyle soit totale car ce groupement peut engendrer des réactions secondaires en polymérisation cationique comme une terminaison des chaînes polymères et donc l'obtention de faibles masses molaires.

### 1-2.2.2) Chloration de la fonction hydroxyle

La chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole a été réalisée selon un protocole décrit par T.P. Kogan (Tableau 3) (12), excepté au niveau de la purification où nous avons opté uniquement pour une évaporation à sec du milieu réactionnel, suivi d'un séchage en étuve à 75°C durant une nuit, étant donné que tous les réactifs sont volatiles. Cette méthode de chloration est plus attractive que celles mettant en jeu le triphénylphosphine grâce à la facilité de purification engendrée et le faible coût des réactifs. Une autre méthode de chloration mettant en jeu le MsCl associé au DIPEA a été répertoriée (12) mais nous avons choisi celle avec le chlorure de thionyle de part sa simplicité de mise en œuvre et de traitement. La réaction est réalisée à 0°C pendant 45 minutes dans du dichlorométhane anhydre, avec 5 équivalents de SOCl<sub>2</sub> par fonction hydroxyle (Figure 12). Cette réaction a été répétée 5 fois au cours de la thèse et a mis en évidence sa reproductibilité.

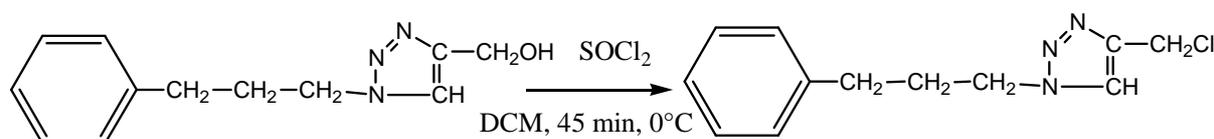


Figure 12: Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole

Exp	[hydroxyle] (mol.L <sup>-1</sup> )	[SOCl <sub>2</sub> ] (mol.L <sup>-1</sup> )	Tps	T°C	Rdt
GP223	0,094	0,470	0,75h	0°C	100%

Tableau 4: Expérience de chloration avec le chlorure de thionyle

La structure du produit synthétisé a pu être confirmée par RMN. Cependant, sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut, nous avons constaté la présence occasionnelle de pics parasites en plus des pics attendus. L'importance de ces pics parasites dépend du lot synthétisé. Certains lots en étaient exempts. Ces impuretés sont éliminées en réalisant une colonne chromatographique sur silice dans le dichlorométhane avec un gradient en AcOEt. Le produit pur est recueilli lorsque l'éluant est uniquement constitué d'acétate d'éthyle. Le rendement après colonne est de 25%.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié est donné Figure 13. Par rapport au spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit avant chloration (Figure 10b), nous remarquons le shift des protons (6) de 4,73 à 4,63 ppm après réaction. Les déplacements des autres signaux ont, quant à eux, très peu varié. La proportion entre les différentes intégrales est en accord avec la structure du composé et donne une fonctionnalité de l'ordre de 100%. De plus nous n'observons plus le signal relatif à la fonction hydroxyle de la molécule précédente.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé a également été réalisé (Figure 14). En comparant ce spectre à celui du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (Figure 11), nous observons un shift très important du carbone (6), de 56,1 ppm à 36,3 ppm, bien supérieur à celui des protons (6). Enfin, les carbones insaturés (4) et (5) subissent un léger shift, respectivement de 3 et 1 ppm.

En conclusion, les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  confirment la pureté du 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole. Le produit est apte à être utilisé en tant qu'amorceur de polymérisation cationique de MeOx et EtOx. De plus un unique isomère a été obtenu, ce qui facilite la compréhension des futures polymérisations.

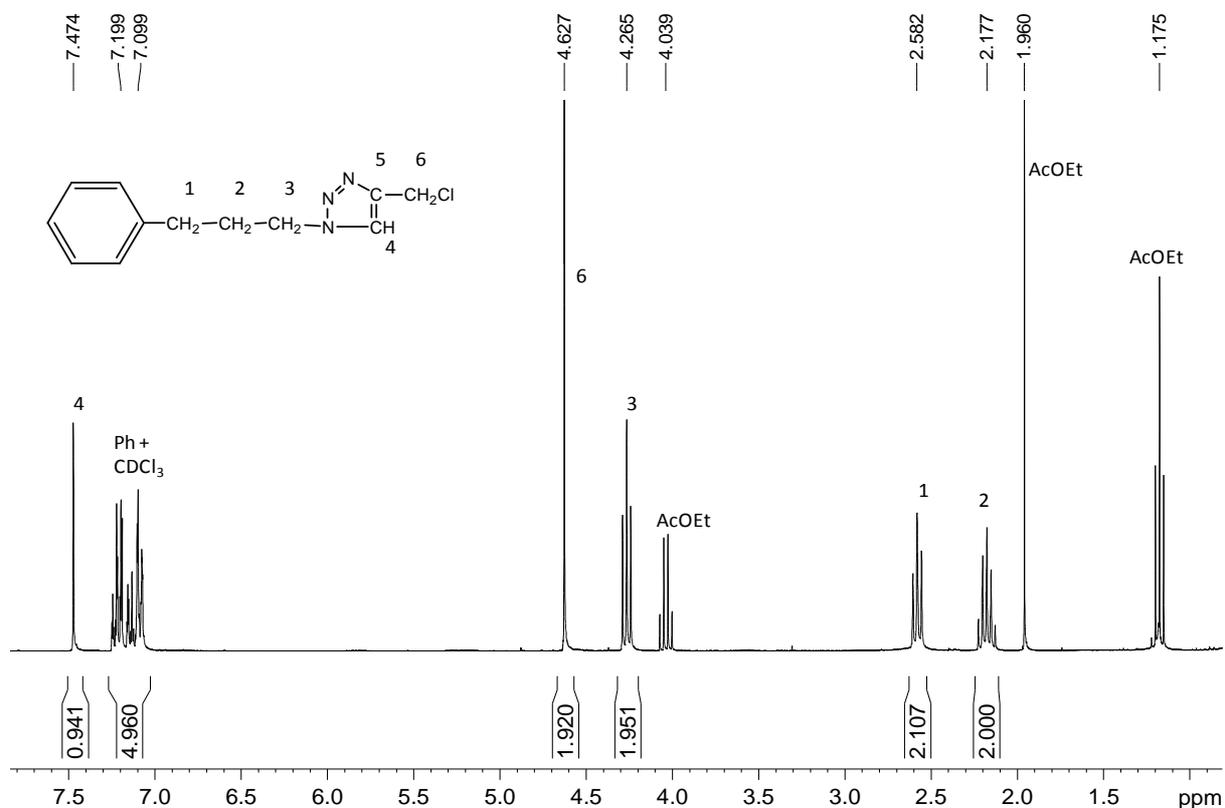


Figure 13: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP223) dans  $\text{CDCl}_3$  à 20°C après purification

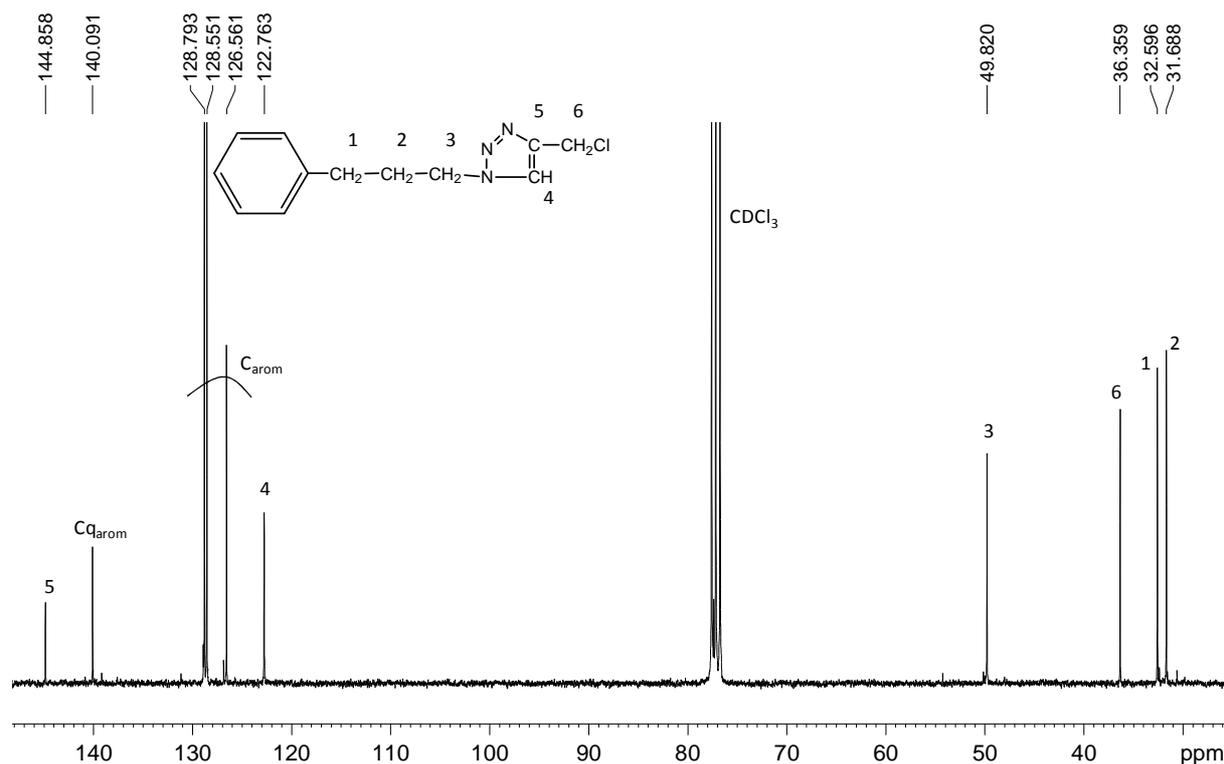


Figure 14: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP223) dans  $\text{CDCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$  après purification

### I-3) Synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole

Contrairement aux 2 alcynes utilisés précédemment (alcool propargylique, chlorure de propargyle), le 1,4-dichlorobut-2-yne n'est pas un alcyne vrai. Il s'agit d'un alcyne symétrique. Ainsi, l'utilisation de cet alcyne pour les réactions de cycloaddition permet de générer un seul isomère en l'absence de catalyse. Le choix de cet alcyne permet de s'affranchir d'une étape de synthèse (la chloration).

La cycloaddition de Huisgen entre le 1-azido-3-phénylpropane et le 1,4-dichlorobut-2-yne a été entreprise dans l'objectif de synthétiser un composé [1,2,3]-triazole possédant 2 groupements  $\text{CH}_2\text{-Cl}$  (position 4 et 5), pouvant éventuellement conduire à 2 sites de croissance de chaîne lors de la polymérisation. La réaction ainsi que les conditions opératoires utilisées sont présentées à la Figure 15 et dans le Tableau 4. Les réactions sont catalysées par CuAAC, en utilisant le sulfate de cuivre en présence d'ascorbate de sodium comme système catalytique. Le LiCl a pour rôle d'éviter la complexation du cuivre par le composé azido.

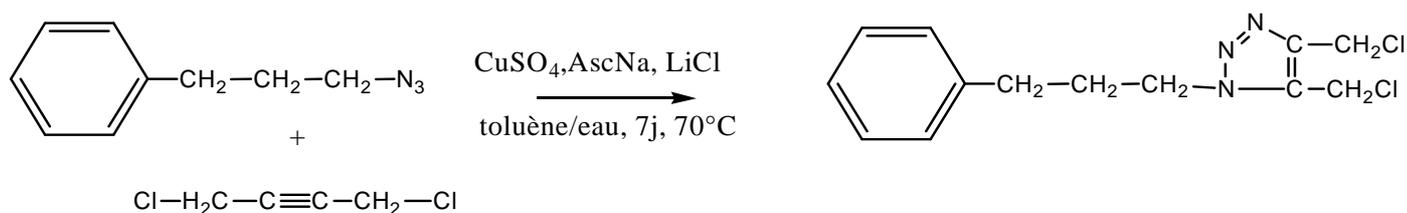


Figure 15: Réaction "chimie clic" entre le 1,4-dichlorobut-2-yne et le 1-azido-3-phénylpropane

Exp	[azide] (mol.L <sup>-1</sup> )	[propargyle] (mol.L <sup>-1</sup> )	[CuSO <sub>4</sub> , 5 H <sub>2</sub> O] (mol.L <sup>-1</sup> )	[AscNa] (mol.L <sup>-1</sup> )	[LiCl] (mol.L <sup>-1</sup> )	Tps	T°C	Rdt
GP 171	0,1035	6,90	0,124	0,2238	1,16	168h	70°C (8)	50%

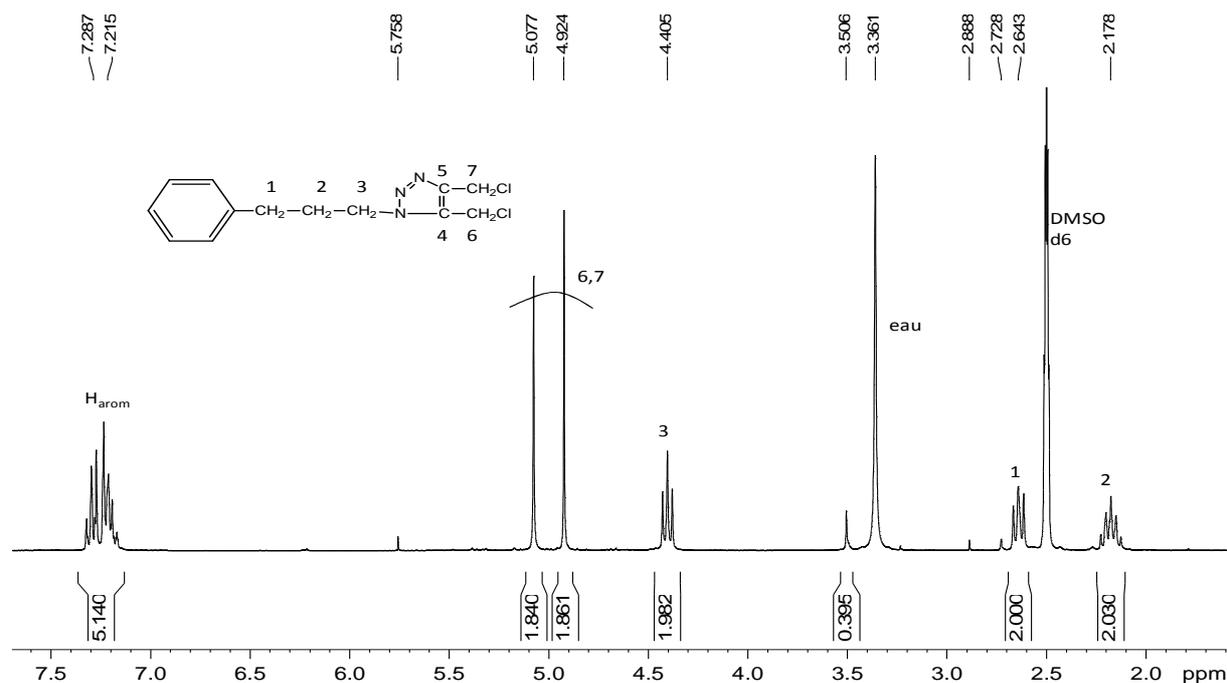
Solvant : toluène / eau

Tableau 5: Expériences de "chimie clic" réalisées avec le 1,4-dichloro-2-butyne

Cette expérience a été répétée 3 fois afin de vérifier sa reproductibilité. Cependant, la modification chimique des composés n'est que partielle, de l'ordre de 50%, malgré l'utilisation d'un très large excès d'alcyne (67 eq / par rapport au composé azidé), la catalyse au cuivre ainsi qu'un chauffage du milieu réactionnel (70°C). Il aurait été judicieux de vérifier l'efficacité de la réaction à température ambiante car les complexes Cu-acétylide sont moins stables à haute température, ce qui défavorise la réaction de chimie clic.

Le composé GP171 a été purifié en effectuant une colonne chromatographique sur silice. A l'issue de la colonne, nous obtenons une fonctionnalité d'environ 95%. Cependant, une très faible quantité de produit a été recueillie (5mg), correspondant à un rendement de 3%. Sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit purifié, présenté ci-dessous, nous observons un shift du proton (3) de 3.28 ppm à 4.40 ppm après réaction, ainsi que l'apparition de 2 pics d'égale intensité à 5.08 ppm et 4.92 ppm correspondant aux 2 groupes méthylène CH<sub>2</sub>-Cl. La fonctionnalité du composé a été calculée en se basant sur l'intensité des protons CH<sub>2</sub>-Cl par rapport à l'intensité du proton (3).

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs



**Figure 16: Spectre RMN <sup>1</sup>H du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole (GP171) après purification dans DMSO d<sub>6</sub> à 20°C**

Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C du composé purifié (Figure 17), nous observons 2 nouveaux pics dans la zone 120-140 ppm, en plus des carbones aromatiques. Ce sont les carbones (4) et (5) correspondant aux carbones du cycle triazole. Les carbones (6) et (7) résonnent, quant à eux, entre 30 et 35 ppm. Cette analyse confirme la pureté du produit.

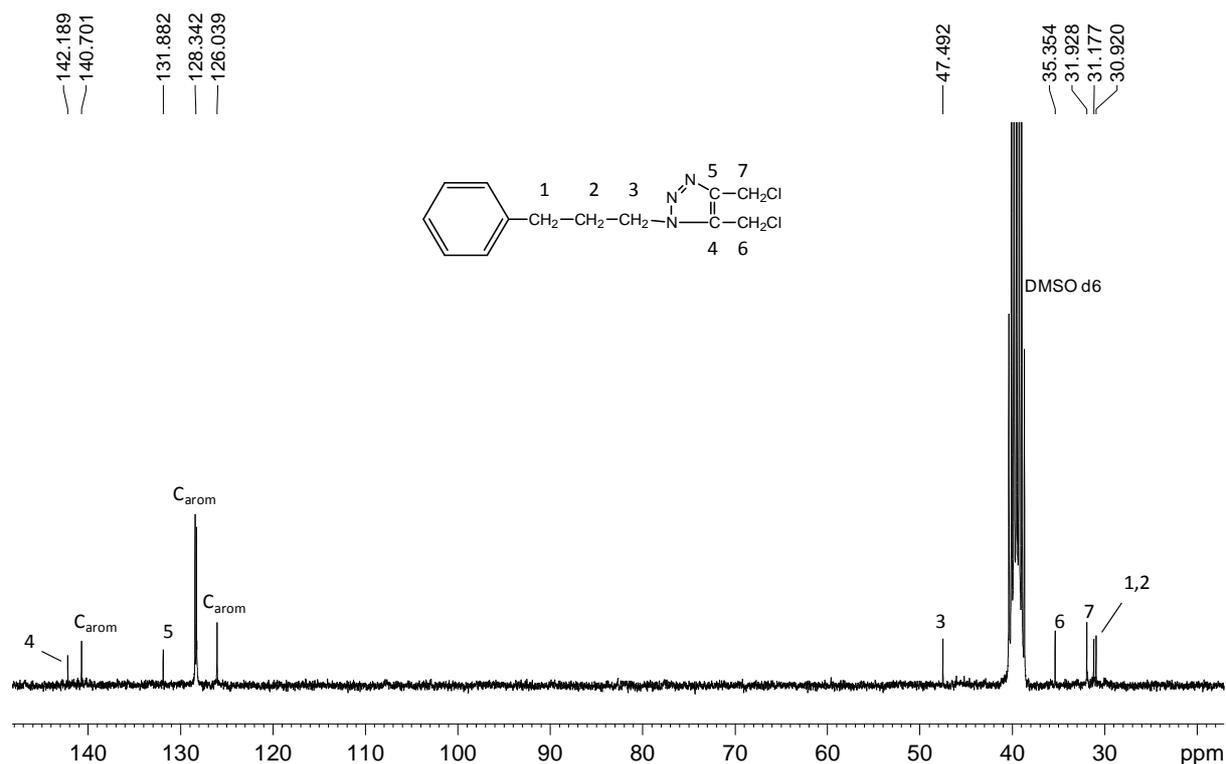


Figure 17: Spectre RMN <sup>13</sup>C du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole (GP171) dans DMSO d<sub>6</sub> à 20°C

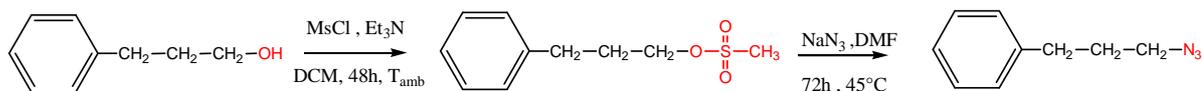
## CONCLUSION

A l'issue de cette 1<sup>ère</sup> partie, nous pouvons conclure que la synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole peut être réalisée en 4 étapes distinctes (méthylation, azidation, « chimie clic » puis chloration) avec des rendements élevés et des fonctionnalités proches de 100%. Les méthodes de synthèse sont simples et faciles à mettre en œuvre.

La synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]triazole s'avère plus difficile dans la mesure où la fonctionnalité du composé n'excède pas 50 % en fin de réaction, malgré des conditions opératoires plus drastiques (excès de réactif, chauffage du milieu réactionnel). Il est possible d'obtenir un produit pur en réalisant une purification sur colonne chromatographique, mais cette étape de purification entraîne une perte considérable de produit.

Ces différents amorceurs seront utilisés pour polymériser la MeOx et EtOx.

Synthèse du précurseur : 3-azido-1-phénylpropane



Synthèse des amorceurs par « click chemistry »

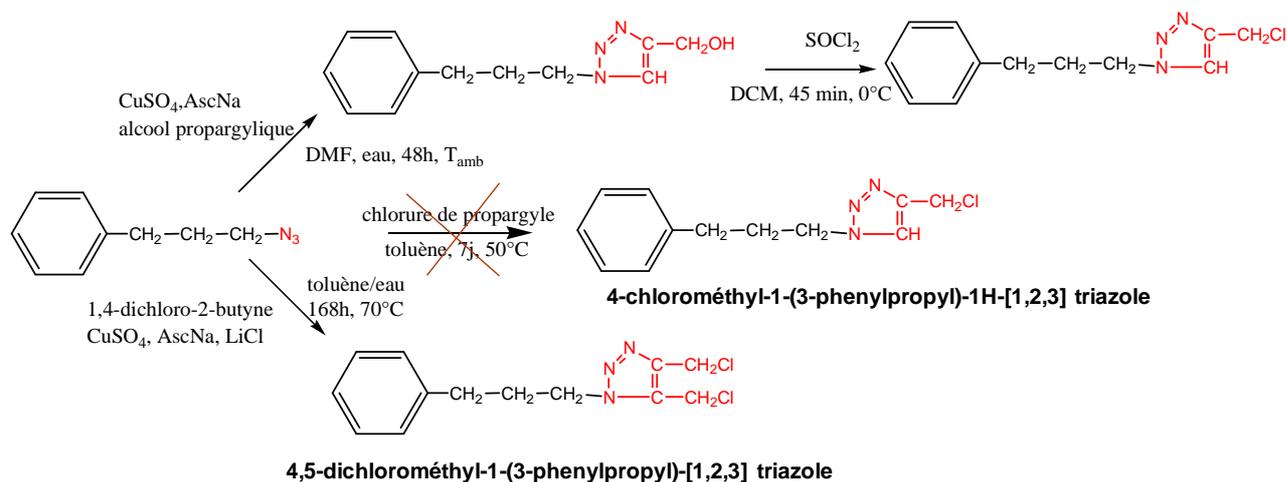


Schéma 1: Récapitulatif des synthèses sur la molécule modèle le 3-phényl-1-propan-1-ol

## II) Synthèse de macroamorceurs à base de poly(éthylène glycol)

La synthèse de copolymères diblocs PEG-PMeOx est intéressante dans le cadre de la thérapie génique, par leur efficacité de complexation de l'ADN notamment lorsque le segment PMeOx est hydrolysé en PEI de manière contrôlée. Le segment POE dans cette application permet d'augmenter la solubilité dans l'eau et de diminuer l'agrégation des complexes à la neutralité de charges. Dans notre procédé de synthèse, il est nécessaire de fonctionnaliser le PEG par un groupement susceptible d'amorcer le MeOx. Auparavant, un précurseur de cycloaddition 1,3-dipolaire a été synthétisé, le PEG-N<sub>3</sub> puis une série d'expériences de cycloadditions est réalisée (avec catalyse au cuivre ou simplement par chauffage) avec différents propargyles. Toutes ces réactions ont pour but de donner un caractère électrophile aux extrémités du macroamorceur, avec pour objectif final l'amorçage de MeOx via les cycles [1,2,3]-triazoles.

## II-1) Synthèse de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol)

Au vu de la bibliographie relatant l'existence de nombreuses réactions secondaires engendrées par l'utilisation du chlorure de tosylo (dégradation de chaînes, chloration du PEG), nous avons préféré modifier l'extrémité du PEG par un groupe mésylate qui est un bon groupe partant. Nous proposons dans cette partie de réaliser la synthèse d'un macro-précurseur pour la cycloaddition 1,3-dipolaire.

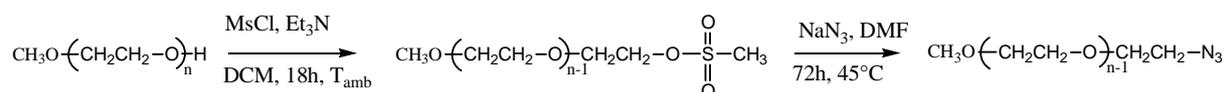


Figure 18: Stratégie de synthèse du PEG azide

### II-1.1) Mesylation de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -hydroxy poly(éthylène glycol)

Le protocole utilisé pour mésyler le PEG (Figure 19) est identique à celui présenté précédemment dans le cas de l'amorceur modèle.

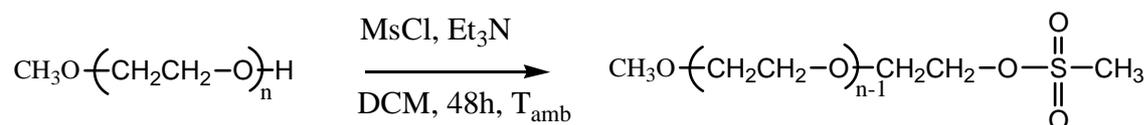


Figure 19: Synthèse du  $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -mésyl poly(éthylène glycol)

La caractérisation RMN  $^1\text{H}$  du polymère mésylé (Figure 20) met en évidence la disparition du signal triplet des fonctions hydroxyles initialement à 4.62 ppm, ainsi que l'apparition d'un singulet à 3.28 ppm correspondant aux groupements méthyles  $\text{CH}_3\text{S}$  et d'un triplet à 4.35 ppm attribué aux groupements méthylènes en  $\alpha$  des groupements mésylates. L'intensité relative des pics est en accord avec la structure attendue. Le PEG utilisé dans cette synthèse possède une masse molaire de  $2000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

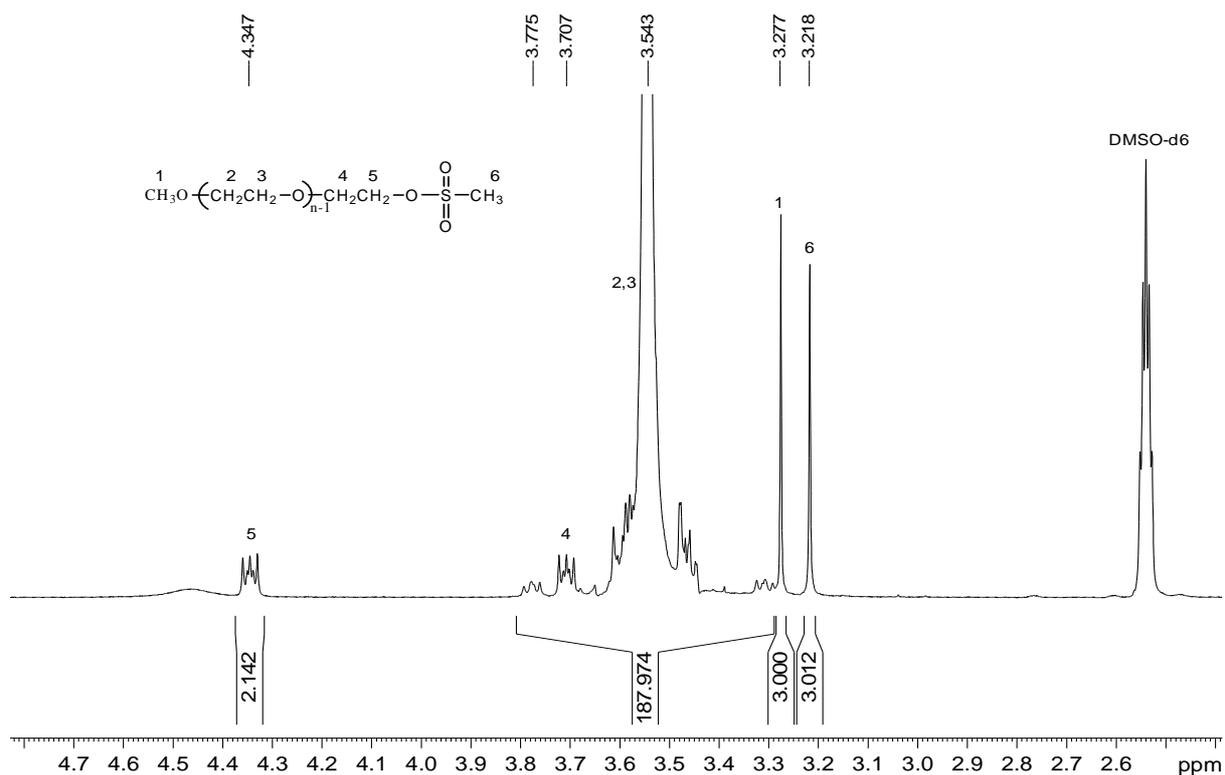


Figure 20: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du PEG mésylate (GP58) dans le DMSO-d6 à 20°C

En comparant le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du PEG 2000 initial et celui du PEG mésylate (Figure 20), nous observons des différences. En effet, nous observons la disparition du signal correspondant à  $\text{CH}_2\text{-OH}$  à 61.17 ppm ainsi que l'apparition d'un nouveau pic à 37.86 ppm. Ce dernier pic correspond aux groupements  $\text{CH}_3\text{S}$ . Les groupements méthylènes précédant les groupements mésylates ne sont pas spécifiquement identifiables : ils résonnent très probablement dans le massif du polymère vers 70.7 ppm. La comparaison des intégrales des carbones (1) et (6) démontre la quantitativité de la réaction.

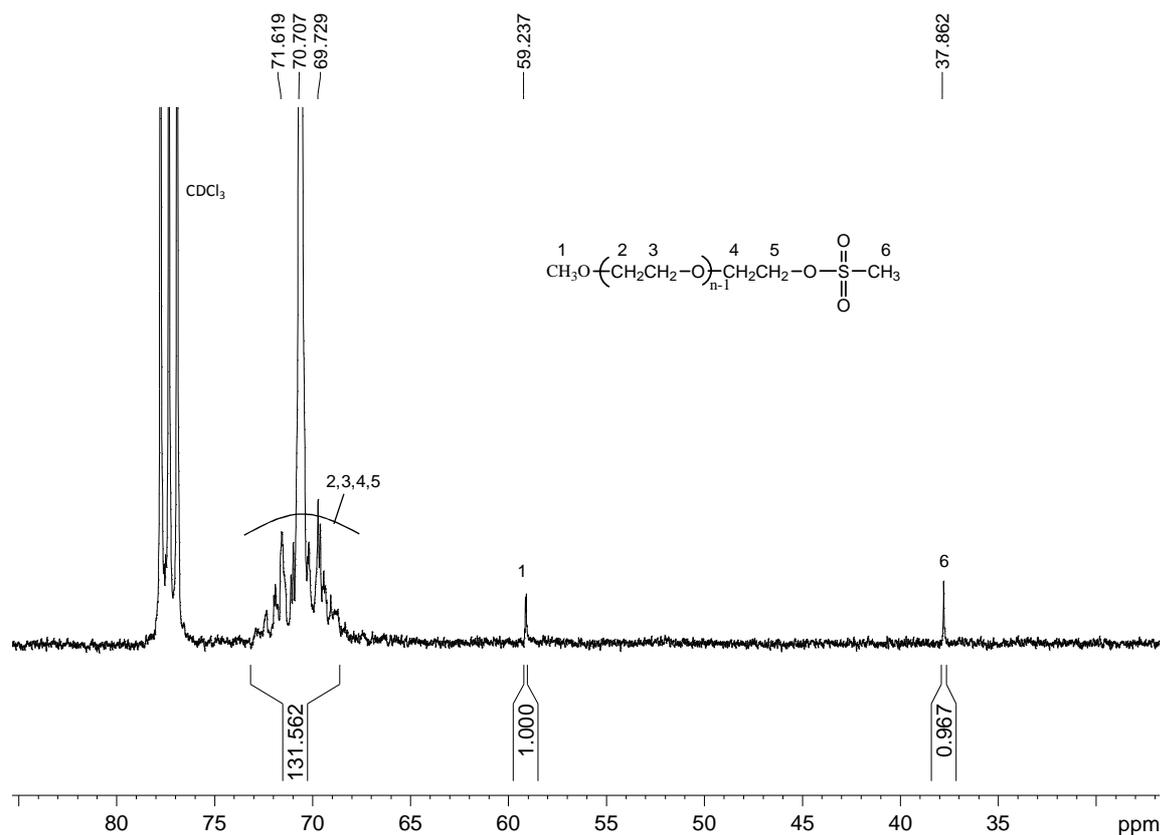


Figure 21: Spectre RMN <sup>13</sup>C quantitatif du PEG mésylate (GP58) dans le CDCl<sub>3</sub> à 20°C

En conclusion, les résultats obtenus en RMN proton et carbone 13 mettent en évidence une fonctionnalisation totale du PEG ainsi que sa pureté (absence de pics parasites). Il était important que la modification soit totale car la présence de fonctions hydroxyles pour la polymérisation serait rédhibitoire pour l'obtention de hautes masses molaires

### II-1.2) Azidation de l'α-methoxy-ω-mésyl poly(éthylène glycol)

L'azidation du PEG mésylate constitue la 2<sup>ème</sup> étape de modification du PEG. Le schéma de la réaction est présenté Figure 22.

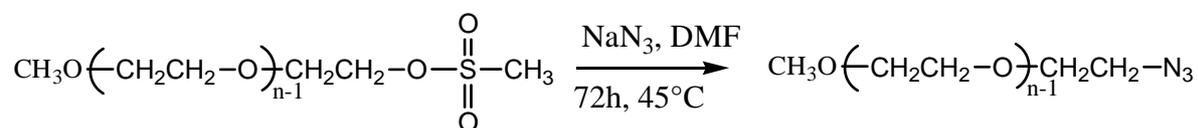


Figure 22: Synthèse de l'α-methoxy-ω-azido poly(éthylène glycol)

Les caractérisations RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du PEG azidé sont données ci-dessous. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du polymère met en évidence la disparition des signaux caractéristiques des groupements mésylates à 4.35 ppm et 3.28 ppm, suggérant une modification totale du PEG. Ce résultat est confirmé par RMN <sup>13</sup>C, où l'on observe clairement la disparition du pic du CH<sub>3</sub>S à 37.86

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs

ppm au profit d'un nouveau pic à 50.98 ppm. Ce déplacement chimique est caractéristique d'un groupement méthylène en  $\alpha$  d'une fonction azide. La valeur relative des intégrales des carbones (1) et (5) corrobore la structure du polymère.

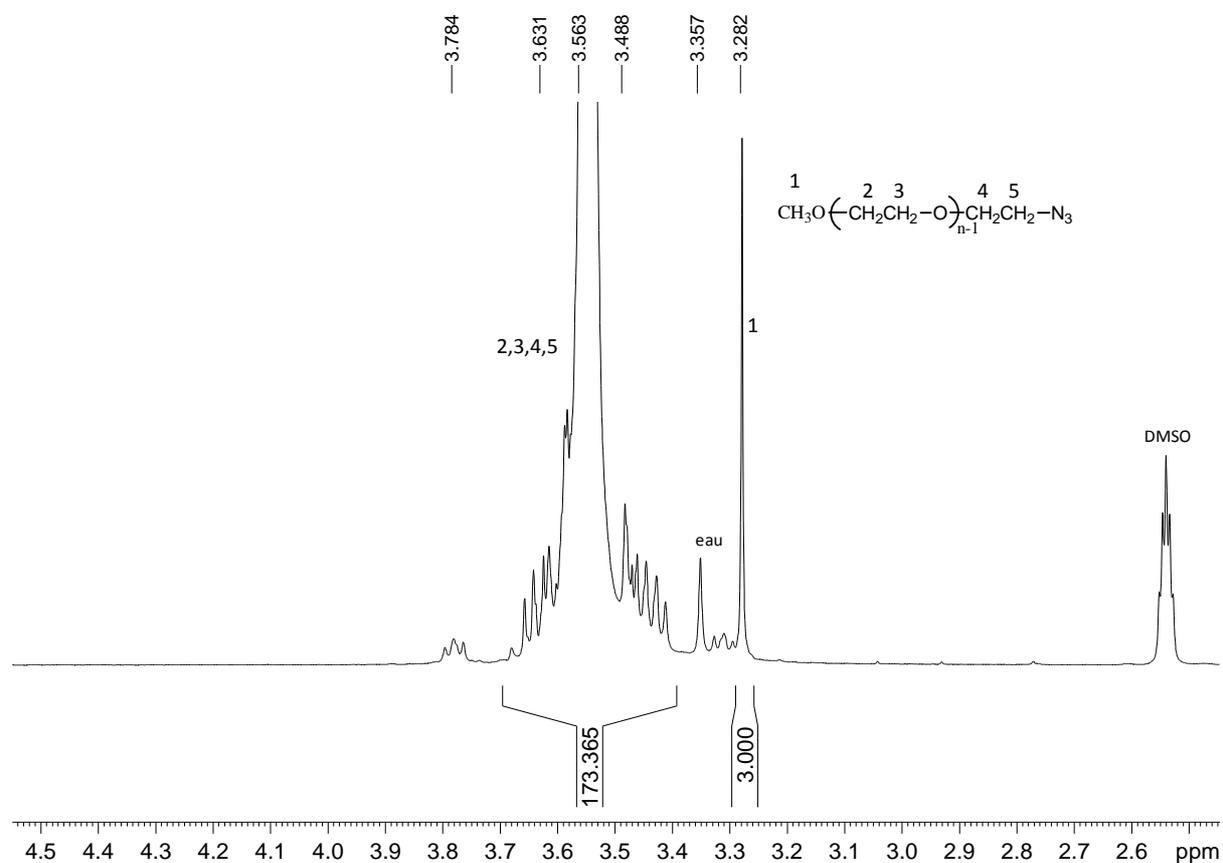
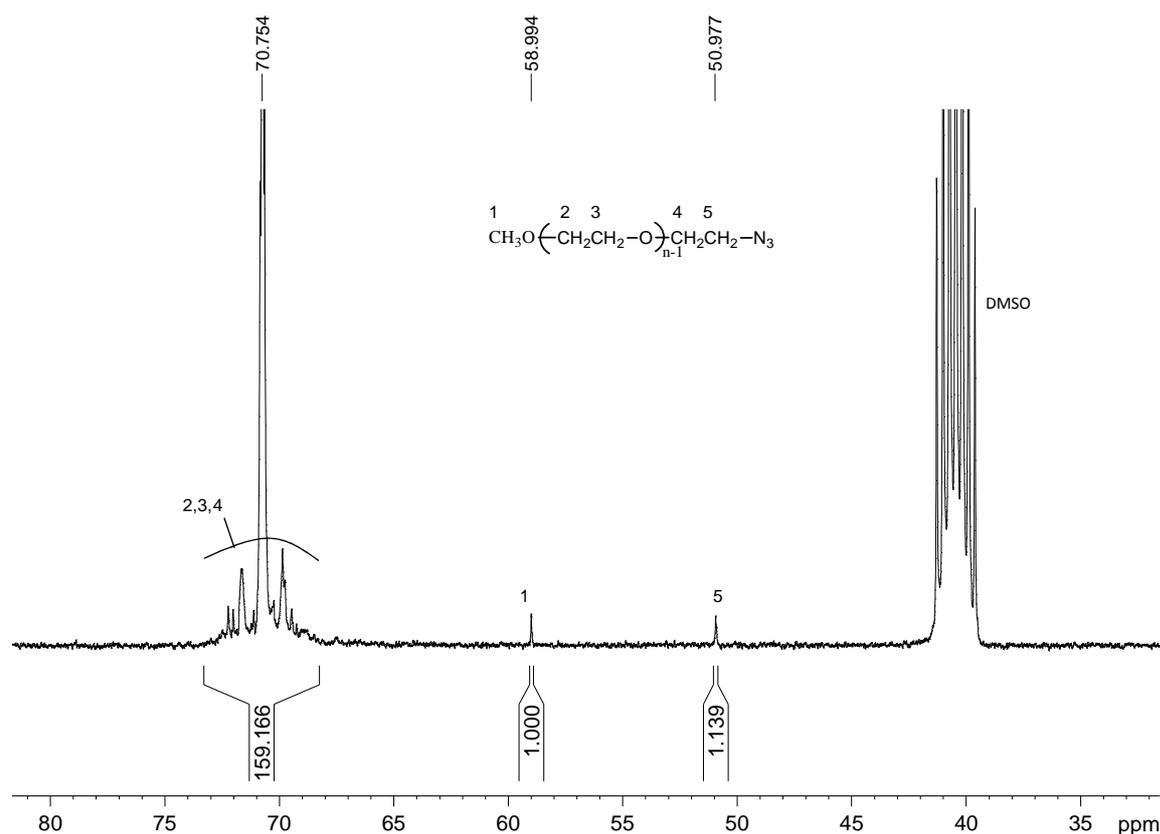


Figure 23: spectre RMN  $^1\text{H}$  de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) (GP60) dans le DMSO- $d_6$  à 20°C



**Figure 24:** spectre RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) (GP60) dans le DMSO- $d_6$  à 20°C

L'analyse des spectres RMN proton et carbone 13 du PEG azidé met en évidence une fonctionnalisation totale de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -méthyl poly(éthylène glycol) ainsi que la pureté du polymère obtenu (absence de pics parasites). Le rendement de la réaction est de l'ordre de 85%.

## II-2) Synthèse du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

### II-2.1) Stratégie en 1 étape

L'objectif de cette synthèse en une étape est d'introduire directement un groupement triazole- $\text{CH}_2\text{Cl}$  en réalisant une cycloaddition 1,3-dipolaire entre l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) et le chlorure de propargyle, (Figure 25). Cette synthèse permettra d'obtenir un macromamorceur linéaire. Le choix d'un PEG de grande taille ( $M_n = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) permet de le purifier par précipitation et d'obtenir un copolymère de plus grande masse molaire. Différentes conditions opératoires ont été essayées. Elles sont reportées dans le tableau ci-dessous.

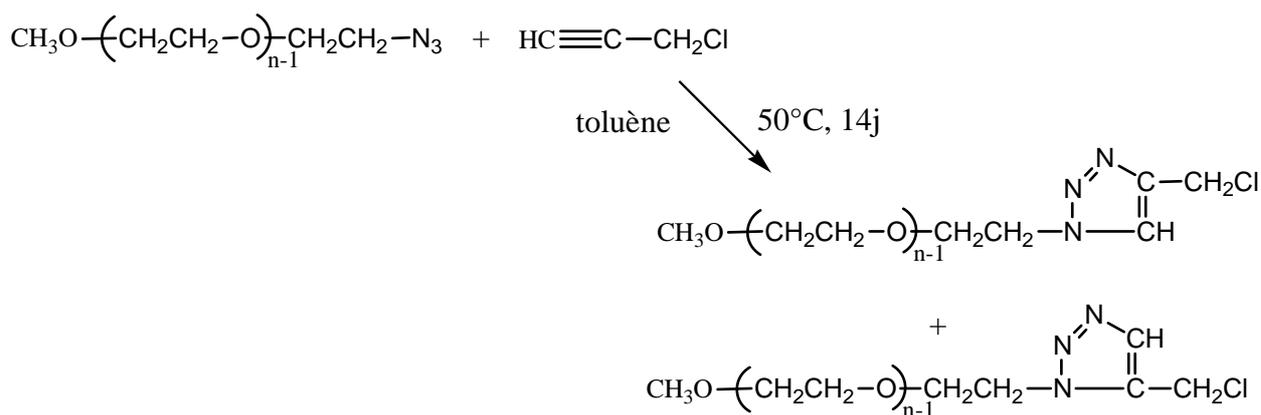


Figure 25: Réaction entre le PEG azidé et le chlorure de propargyle

exp	[azide] (M)	[propargyle] (M)	[CuSO <sub>4</sub> ] (M)	[AscNa] (M)	[CuI] (M)	[DIPEA] (M)	solvant	Tps (h)	T°C consigne	Rdt	Fct
GP86	0,0885	0,365	0,100	0,211			DMF/eau	48	20°C	84%	0%
GP92	0,0928	0,365	0,108	0,219			DMF/eau	96	20°C	100%	0%
GP99	0,0474	0,2632			0,2644	0,168	AcN	192	20°C	100%	0%
GP87	0,0240	0,244					toluène	68	70°C	99%	0%
GP90	0,0243	0,244					toluène	96	70°C	90%	0%
GP124	0,0247	6,91					toluène	96	50°C	100%	65%
GP167	0,0246	6,91					toluène	336	50°C	100%	90%

Tableau 6: Expériences de "chimie clic" avec le chlorure de propargyle

Si nous comparons les 2 expériences GP86 et GP92 catalysées par le système CuSO<sub>4</sub>, 5 H<sub>2</sub>O/AscNa, nous constatons que nous n'arrivons pas à coupler le chlorure de propargyle avec le PEG malgré un temps de réaction élevé. Une autre expérience réalisée avec du CuI et une base aminée (DIPEA) a également été tentée (GP99) en s'inspirant des travaux de Hotha (10). L'ajout de base devrait favoriser la formation du complexe cuivre-acétylide, ce qui aurait permis d'accélérer la cinétique de couplage. Mais cela a conduit au même résultat.

Les expériences suivantes ont été menées sans catalyse, par simple chauffage, en variant l'excès de chlorure de propargyle, le temps de réaction et la température du milieu réactionnel. Concernant les expériences GP87 et GP90 réalisées avec 10 équivalents de propargyle, nous obtenons malheureusement aucune fonctionnalisation, même au bout de 96h de réaction. Afin de s'approcher d'une fonctionnalité proche de 100%, l'expérience GP124 a été conduite à 50°C, en augmentant l'excès de chlorure de propargyle. Nous voyons que le nombre d'équivalents de propargyle par rapport au PEG est un paramètre important car nous

obtenons ainsi une fonctionnalité de 65%. En réalisant la réaction sur 14 jours au lieu de 4 jours, la fonctionnalité du composé a pu être améliorée (GP167). Le spectre résultant de cette expérience est présenté Figure 26.

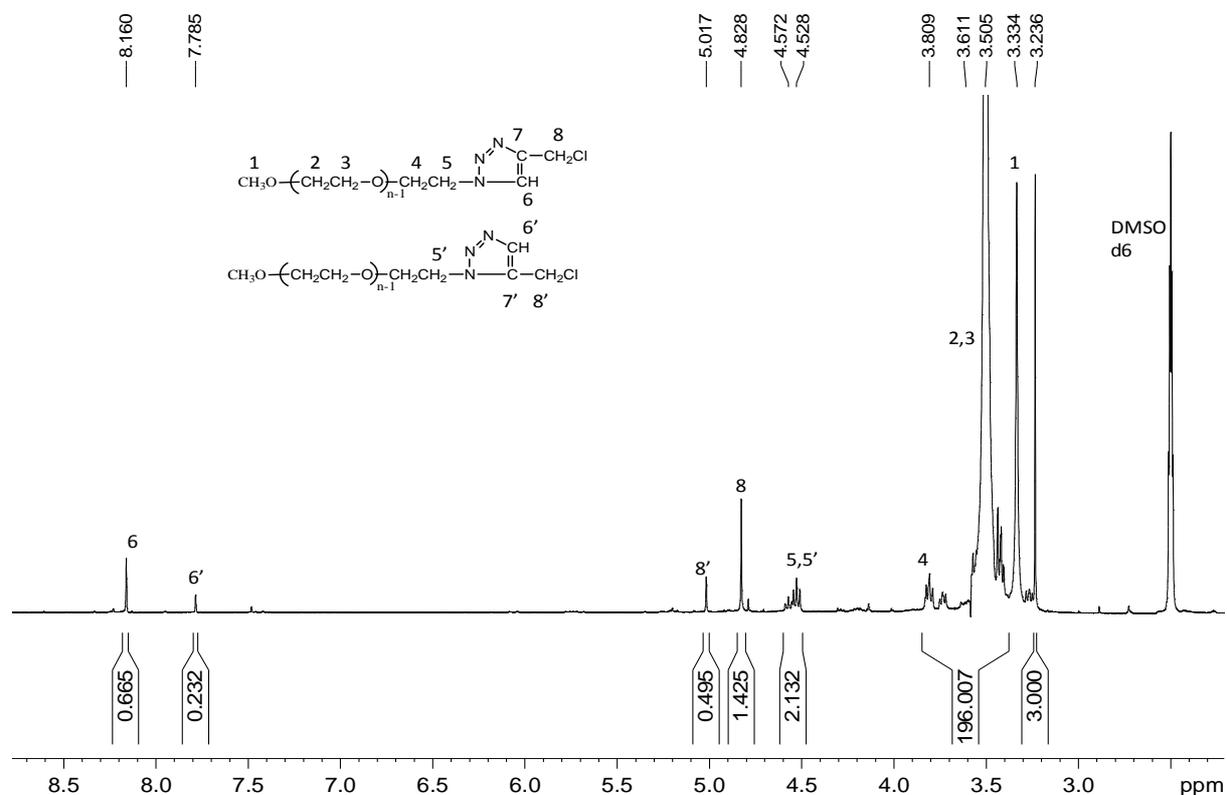


Figure 26: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP167) dans le DMSO- $\text{d}_6$  à 20°C

Nous remarquons dans la zone des 8 ppm, la présence de 2 singulets correspondant aux protons (6) et (6') des 2 régioisomères 1,4 et 1,5 formés lors de la réaction. Si nous additionnons leurs 2 intégrales respectives, nous obtenons une fonctionnalisation de l'ordre de 90% en prenant comme référence les protons méthoxy. Cependant si nous calculons le taux de fonctionnalisation en considérant les protons (8)+(8'), la fonctionnalité du PEG est alors de 96%.

Pour conclure, nous avons réussi à améliorer les conditions opératoires permettant de synthétiser le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole, cependant avec une fonctionnalité partielle, de l'ordre de 90%. Cette synthèse conduit à la formation de 2 isomères, dont on peut imaginer qu'ils n'auront pas la même réactivité lors de la polymérisation du monomère 2-alkyl-2-oxazoline. D'autre part, cette synthèse a nécessité des temps de réaction élevés (15j) avec l'utilisation d'un très large excès de chlorure de propargyle ( $\approx 280$  eq). On peut également observer la présence de petits pics parasites sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du polymère (Figure 26).

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs

Dans les synthèses de chimie clic que nous avons reporté, il est nécessaire d'utiliser un fort excès de chlorure de propargyle et un temps long pour obtenir une fonctionnalisation conséquente. Or, lorsque nous avons utilisé l'alcool propargylique sur le 3-azido-1-phénylpropane, cette synthèse n'a nécessité que 4 équivalents d'alcool propargylique. Ensuite l'étape de chloration s'est faite en seulement 1h avec 5 équivalents de chlorure de thionyle (voir paragraphe II-2.2.2)

Pour ces différentes raisons, cette stratégie en 2 étapes a été transposée à la synthèse du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole. Cette stratégie est présentée dans le paragraphe suivant.

### II-2.2) Stratégie en 2 étapes :

L'intérêt de cette stratégie consiste à améliorer la « pureté » du macroamorceur en introduisant la notion de régiosélectivité via la catalyse au cuivre, ce qui engendre la formation d'un seul isomère, le 1,4. Il faut pour cela introduire une nouvelle étape de synthèse qui consiste à coupler le PEG azidé avec l'alcool propargylique par CuAAC. Cette étape de synthèse fut bien maîtrisée lorsqu'elle a été faite sur la molécule modèle. Elle a donc été transposée sur le PEG.

#### II-2.2.1 « Chimie clic » par CuAAC avec l'alcool propargylique

La réaction de couplage 1,3-dipolaire entre l'alcool propargylique et l' $\alpha$ -méthoxy- $\omega$ -azido-PEG, représentant la 1<sup>ère</sup> étape, est présentée à la Figure 27. Les conditions opératoires sont précisées dans le Tableau 6. Cette expérience a été répétée 5 fois. Les rendements massiques obtenus sont variables entre 42% et 96% (selon la qualité de l'extraction), cependant la fonctionnalisation est totale à chaque fois.

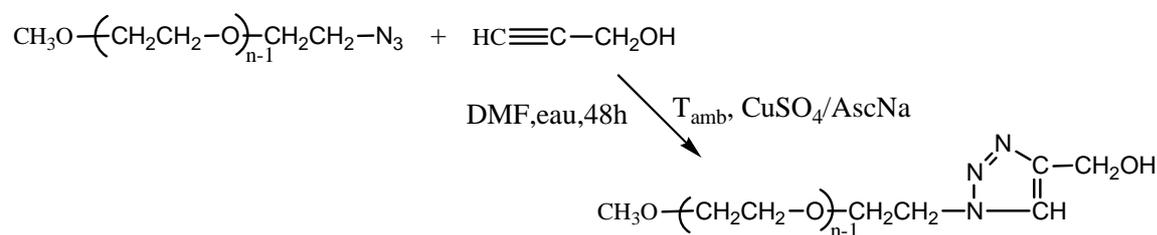
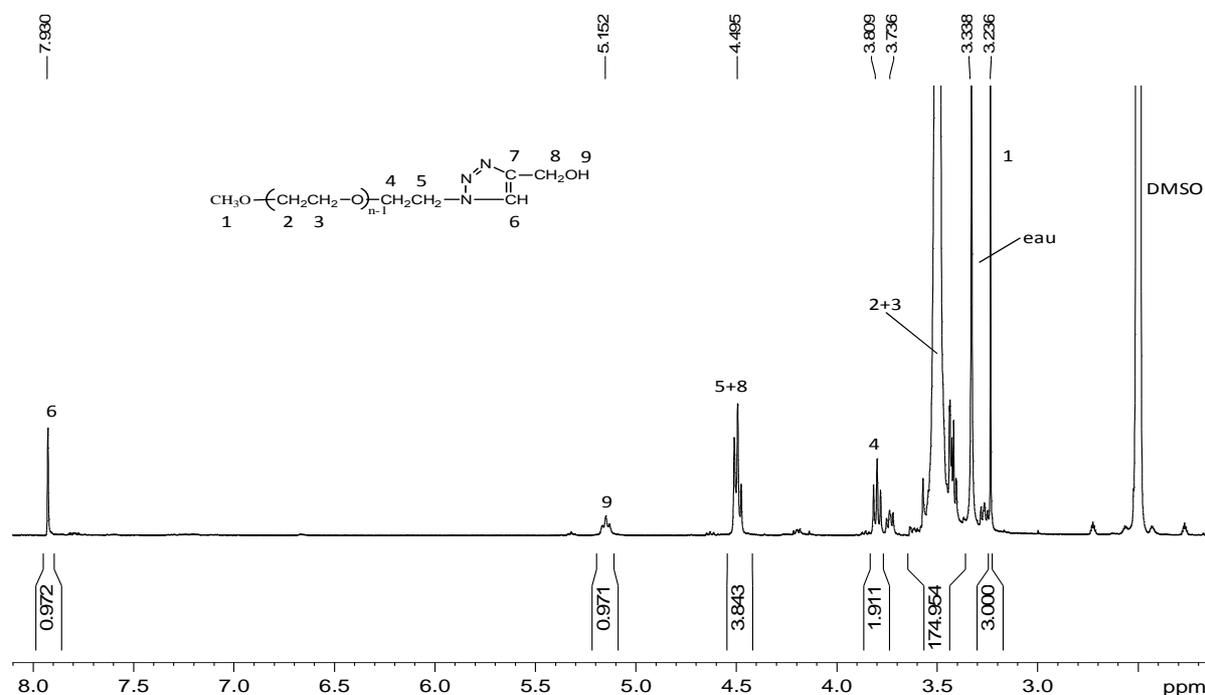


Figure 27: Réaction entre le PEG azidé et l'alcool propargylique

exp	[azide] (mol.L <sup>-1</sup> )	[propargyle] (mol.L <sup>-1</sup> )	[CuSO <sub>4</sub> , 5 H <sub>2</sub> O] (mol.L <sup>-1</sup> )	[AscNa] (mol.L <sup>-1</sup> )	Tps	T°C	Rdt	Fonct
GP83	0,0918	0,378	0,100	0,212	48h	amb	70%	100%

**Tableau 7: Conditions opératoires et résultats des clics chemistry réalisées avec l'alcool propargylique et l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido-poly(éthylène glycol) 2000**

Un exemple d'un spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un PEG obtenu après la réaction de chimie clic est donné sur la Figure 28.



**Figure 28: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP83) dans le DMSO- $d_6$  à 20°C**

Par rapport au PEG azidé, nous observons un nouveau pic à 7.93 ppm correspondant au proton du cycle triazole. Ce pic possède une intensité de l'ordre de 1, lorsque l'intensité des protons (1) du groupe méthoxy du PEG est normalisée à 3, indiquant une modification totale du PEG. Ce résultat est confirmé par l'intensité du signal correspondant à la fonction hydroxyle. Nous pouvons remarquer que les protons (5) et (8) ont des déplacements chimiques très similaires et ne sont donc pas distinguables.

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du polymère (Figure 29), nous constatons un blindage important du carbone (5), celui-ci subissant un shift d'environ 1 ppm (50.98 ppm à 49.21 ppm). De plus, nous observons la présence de nouveaux signaux à 147.89 ppm, 123.01 ppm et 55.09 ppm, témoignant de la présence du cycle triazole. La fonctionnalisation totale du polymère est confirmée par la disparition du carbone (5) à 50.98 ppm et par la pureté du produit.

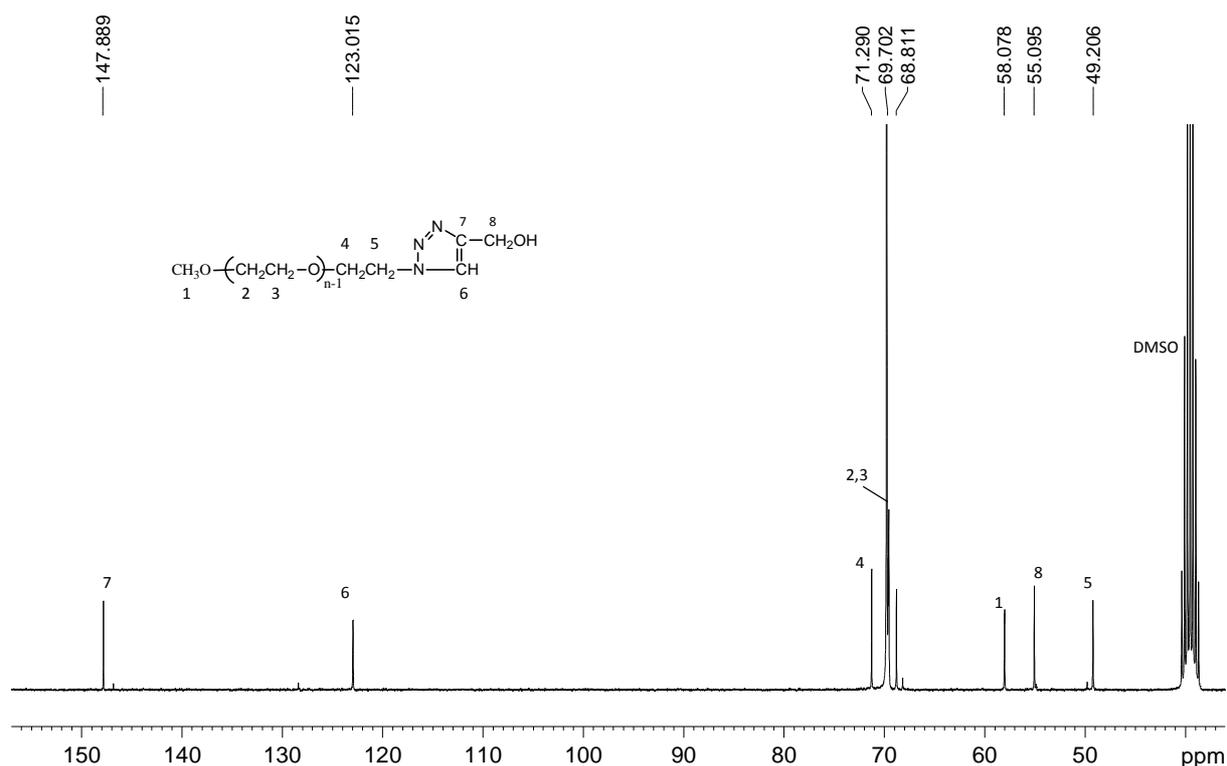


Figure 29: spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP83) dans le DMSO- $d_6$  à 20°C

### II-2.2.2) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

Dans un premier temps, nous avons choisi de chlorer la fonction alcool du groupement méthylène situé en position 4 du cycle triazole du PEG, en utilisant le tétrachlorure de carbone en présence de triphénylphosphine (**17**). Il s'agit d'une méthode versatile, applicable à de nombreux composés. Plusieurs méthodes de chloration des alcools primaires sont décrites dans la littérature, mettant en jeu des trialkylphosphines ou des sels de triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3\text{Br}_2$ ) (**15,16**). Plusieurs essais ont été tentés, mais ce sont révélés infructueux du fait d'une chloration partielle et de la difficulté à s'affranchir de  $\text{PPh}_3$  et de l'oxyde de  $\text{PPh}_3$  en fin de réaction (tableau 7). De plus cette réaction nécessite un fort excès d'agent chlorant, une forte température et un temps long pour des fonctionnalisations insuffisantes. C'est pour ces différentes raisons que nous avons décidé d'utiliser le protocole de chloration avec le chlorure de thionyle.

La chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole s'effectue dans des conditions opératoires douces, à 0°C pendant 45 min dans le DCM (figure 30). La purification n'entraîne pas de perte de produit.

Le schéma de la réaction est présenté ci-dessous. En moyenne, un taux de fonctionnalisation de l'ordre de 95% est obtenu avec un rendement toujours égal à 100% après séchage (Tableau 7).

Exp	[hydroxyle] (mol.L <sup>-1</sup> )	[PPh <sub>3</sub> ] (mol.L <sup>-1</sup> )	[CCl <sub>4</sub> ] (mol.L <sup>-1</sup> )	[SOCl <sub>2</sub> ] (mol.L <sup>-1</sup> )	Tps	T°C	Rdt	Fonct
GP257	0,094			0,470	0,75h	0°C	100%	99%
GP85	0,046	0,1402	0,460		72h	20°C	≈100%	30%
GP109	0,01	0,30	solvant (1078 eq)		144h	75°C	≈100%	75%

Tableau 8: Conditions opératoires et résultats des chlorations réalisées avec le chlorure de thionyle et PPh<sub>3</sub> sur 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

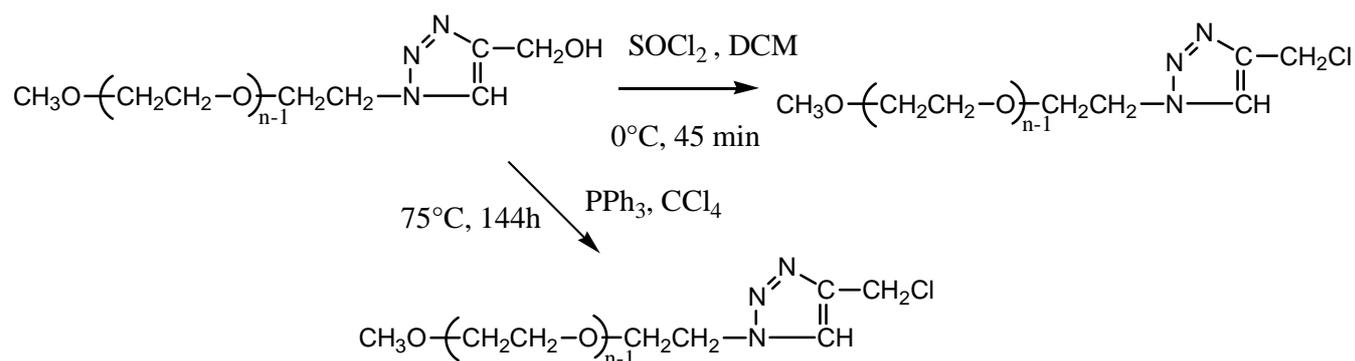


Figure 30: Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

Un spectre RMN <sup>1</sup>H d'un PEG modifié est donné en Figure 31. Si nous comparons ce spectre à celui de la Figure 28 (PEG avant chloration), nous remarquons le shift du proton (6) vers les champs faibles (de 7,93 ppm à 8,16 ppm), ainsi qu'un déblindage des protons (8), nous permettant de différencier son signal de celui du proton (5) (signaux initialement superposés lors de l'étape précédente). Il est alors possible de contrôler la multiplicité de chaque signal : un singulet pour les protons (8) et un triplet pour les protons (5). L'intensité de ces 2 protons rapportée à celle des protons méthoxy de la chaîne PEG indique une fonctionnalisation totale des chaînes polymères, alors que l'intensité du proton triazole est curieusement légèrement plus faible que la valeur théorique. Cependant, l'absence de la fonction hydroxyle initialement

à 5,15 ppm est en accord avec une modification quantitative des fonctions hydroxyles terminales des chaînes PEG.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  confirme ce résultat notamment par le déplacement extrêmement important du carbone (8) portant la fonction chlorure (55.09 ppm à 36.90 ppm). Ce shift de l'ordre de 20 ppm avait également observé lors de la chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole. L'absence de pic parasite confirme par ailleurs la pureté du produit.

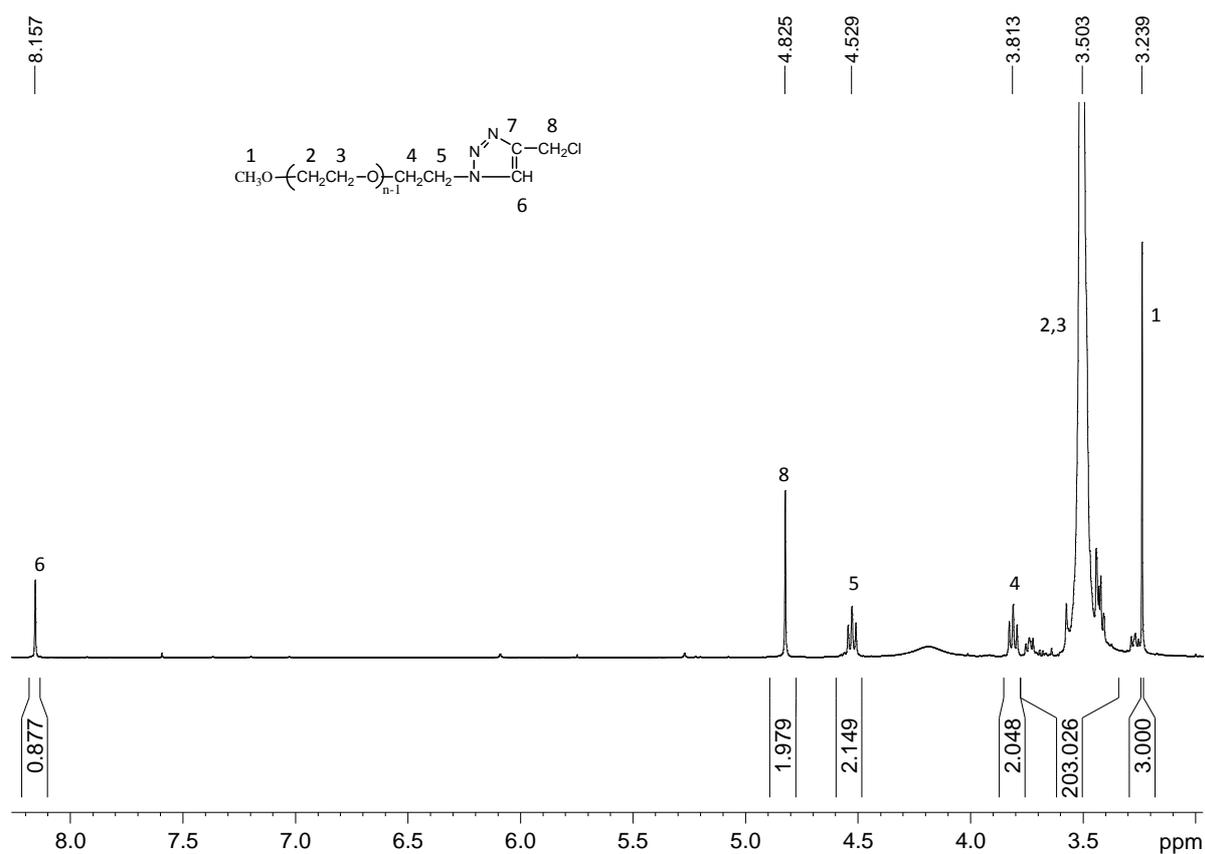


Figure 31: spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP257) dans le DMSO  $d_6$  à 20°C

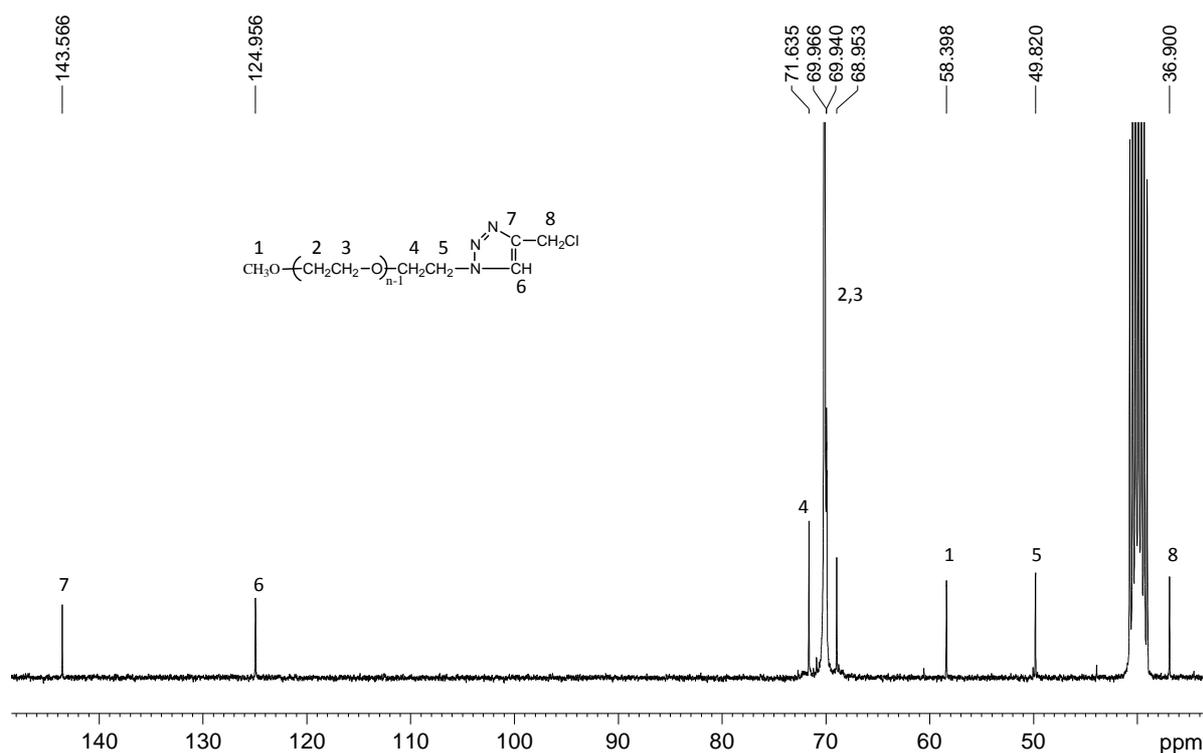


Figure 32: spectre RMN <sup>13</sup>C du 4-chlorométhyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP257) dans le DMSO d<sub>6</sub> à 20°C

Comme précédemment, il est primordial qu'il n'y ait plus de fonctions hydroxyles. Les caractérisations faites sur cette synthèse nous l'ont prouvé.

### II-3) Synthèse du 4-chloroformiate de méthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

Selon la littérature, la fonction chloroformiate permet d'amorcer la polymérisation des 2-alkyl-2-oxazoline (6,7). De plus, un échange de contre-ions est possible avec les anions iodures et triflates pour améliorer les cinétiques d'amorçage et de propagation avec en plus le caractère vivant. Nous avons donc décidé de synthétiser un nouveau macroamorceur en réalisant une réaction de chimie clic entre l'α-méthoxy-ω-azido-PEG et le chloroformiate de propargyle. La réaction présentée à la Figure 33 permet ainsi d'introduire une fonction chloroformiate sur le groupement méthylène en position 4 du cycle triazole du PEG.

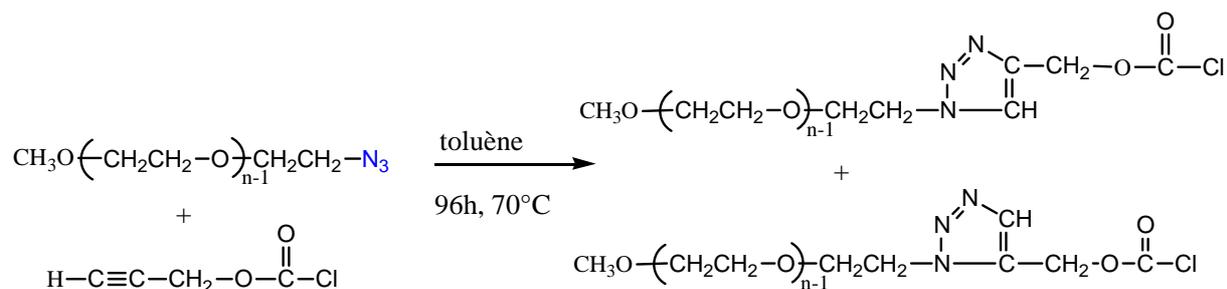


Figure 33: Réaction de "chimie clic" réalisée avec le chloroformiate de propargyle

Deux systèmes catalytiques ont été utilisés, l'un en se basant sur les travaux de F. Himo (9) et l'autre en se basant sur les travaux de S. Hotha (10). Les systèmes utilisés sont respectivement le cuivre (0) pour l'expérience GP118 (modèle référence 9) et CuI/DTBP pour l'expérience GP121 (modèle référence 10). L'intérêt de l'utilisation du Cu(0) réside dans son élimination aisée (filtration). Le système catalytique à base de  $\text{CuSO}_4$  et d'ascorbate de sodium (solution dans l'eau) ne peut être utilisé dans le cas présent, l'eau entraînant une hydrolyse des groupements chloroformiates. Enfin, une expérience a été conduite sans catalyseur, par simple chauffage, en utilisant le propargyle comme co-solvant avec le toluène. Cette expérience a été réalisée en s'inspirant des travaux de L. Garanti (8).

Les résultats des différentes expériences sont présentés dans le Tableau 8. Concernant les expériences réalisées avec catalyse, nous n'avons pas observé de signal caractéristique d'un cycle triazole sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit de réaction, ce dernier étant quasiment identique à celui du PEG azidé, ce qui démontre l'absence de réaction. Les résultats les plus encourageants ont été obtenus dans le cas de l'expérience réalisée sans catalyse. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du polymère obtenu à l'issue de cette réaction est donné Figure 34.

Exp	[Cu] (mg.mL <sup>-1</sup> )	[CuI] (mol.L <sup>-1</sup> )	[DTBP]* (mol.L <sup>-1</sup> )	Rdt	Fonct
GP116	0	0	0	100%	100%
GP118	50	0	0	100%	0%
GP121	0	0,063	0,0741	100%	0%

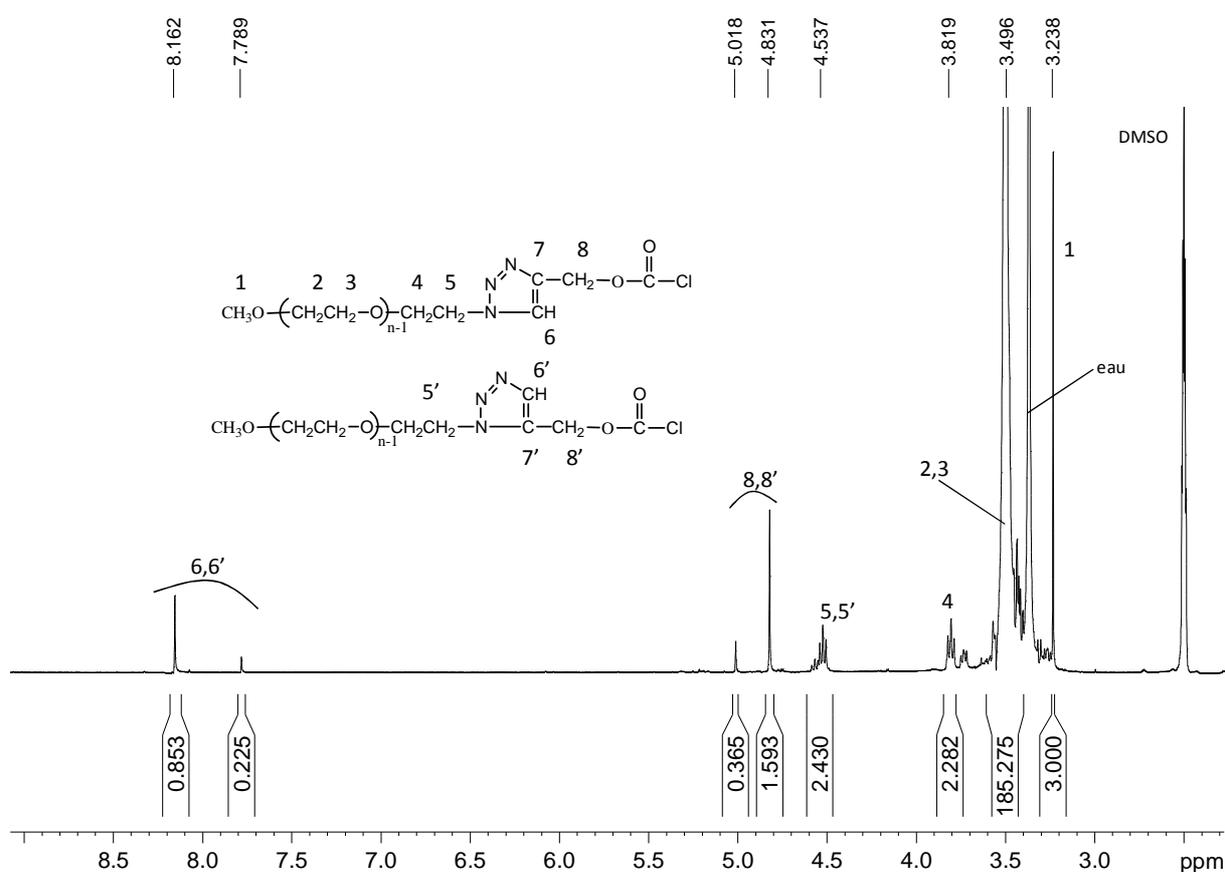
GP60 représente l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido-PEG \* DTBP = 2,6-ditertiobutylpyridine

**Tableau 9: Expériences de "chimie clic" réalisées avec le chloroformiate de propargyle (96h, 70°C, [azide]= 0,0247 mol.L<sup>-1</sup>, [propargyle]= 5,1 mol.L<sup>-1</sup>)**

En se basant sur les spectres RMN <sup>1</sup>H du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (Figure 28) et du 4-chlorométhyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (Figure 31), les différents signaux RMN ont pu être attribués. Dans la zone de déplacement chimique allant de 7.7 ppm à 8.2 ppm, nous observons la formation de 2 pics correspondant à des protons appartenant à 2 cycles triazoles différents.

En effet, en l'absence de catalyseur, 2 régioisomères se forment lors de la cycloaddition : le [1,2,3]-triazole 1,4-disubstitué et le [1,2,3]-triazole 1,5-disubstitué. L'intensité totale de ces signaux étant de l'ordre de 1 met en évidence une fonctionnalisation totale du polymère. La présence des 2 isomères se manifeste également au niveau des protons des groupements méthylènes en α des groupements chloroformiates, qui résonnent sous la forme de 2 singulets à 5.02 ppm et 4.83 ppm. De nouveau, l'intensité totale est de l'ordre de 1.

Dans cette expérience, nous obtenons 79% de [1,2,3]-triazole 1,4-disubstitué et 21% de [1,2,3]-triazole 1,5-disubstitué.



**Figure 34: Spectre RMN <sup>1</sup>H du 4-chloroformiate de methyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP116) dans le DMSO d6 à 20°C**

La structure du polymère a également été confirmée par RMN  $^{13}\text{C}$ . La présence des 2 isomères est particulièrement visible au niveau des signaux des carbones des groupements méthylènes accrochés au cycle triazole, c'est-à-dire pour les carbones (5) et (5') et carbones (8) et (8'). Ainsi, les carbones (5) et (5') résonnent respectivement à 49.50 ppm et 47.88 ppm et les carbones (8) et (8') à 36.60 ppm et 32.78 ppm. Ce spectre met également en évidence la pureté du produit.

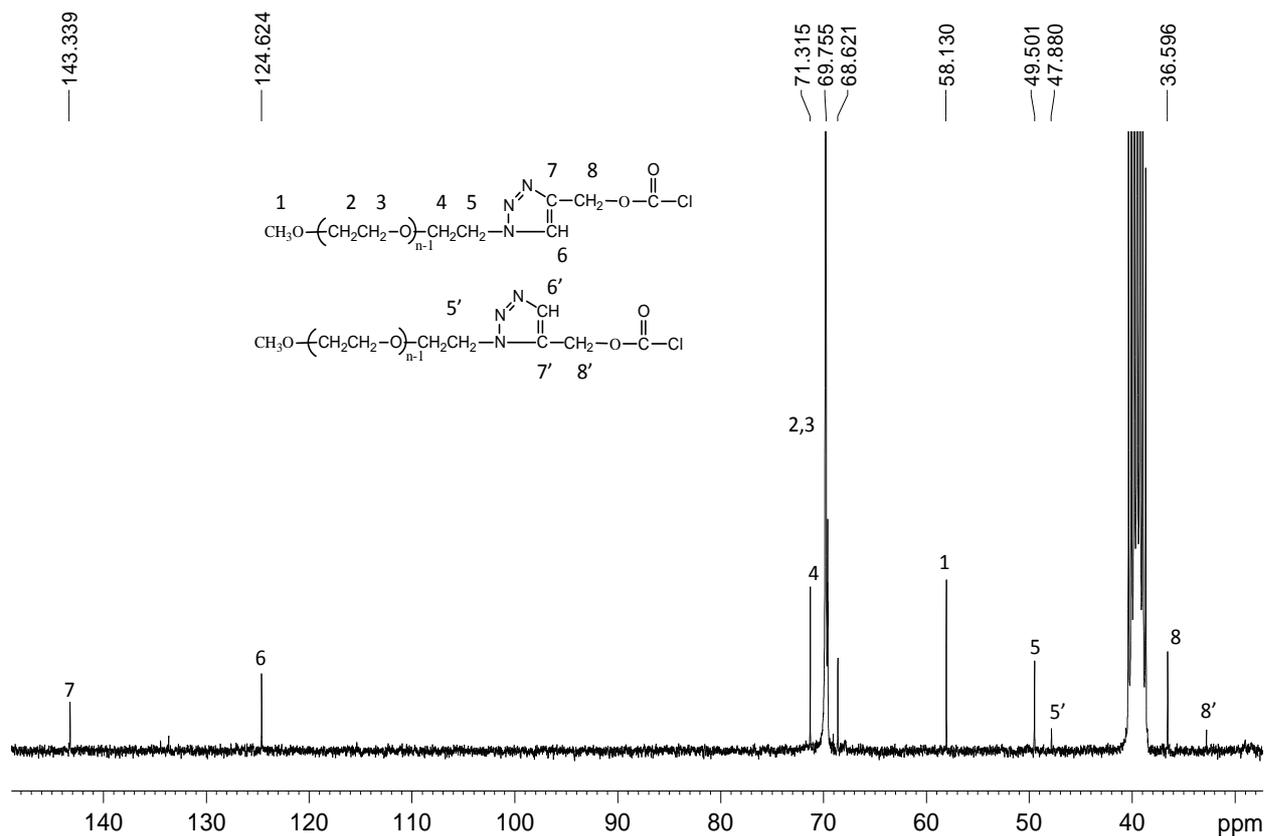


Figure 35 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 4-chloroformate de méthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP116) dans le DMSO  $\text{d}_6$  à 20°C

Les fonctions chloroformiates sont très peu stables dans le temps à cause de la faculté d'hydrolyse de cette fonction de part la présence d'eau résiduelle. Donc il conviendrait de ne pas stocker ces macroamorceurs sur le long terme et de les utiliser rapidement avec un séchage nécessaire d'autant plus important. De plus nous pouvons ajouter que la synthèse aurait pu se faire en 2 étapes comme pour la synthèse du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole. C'est-à-dire une cycloaddition avec l'alcool propargylique puis une modification de la fonction hydroxyle avec du phosgène. Cependant cette synthèse est dangereuse, peut provoquer de nombreuses réactions secondaires et le phosgène est très facilement hydrolysable.

#### II-4) Synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole

Le 1,4-dichlorobut-2-yne permet d'introduire deux sites amorceurs  $\text{CH}_2\text{Cl}$  et, donc, de conduire à des structures macromoléculaires en étoile à trois branches du type « Mikto » après polymérisation du monomère 2-alkyl-2-oxazoline (**18**).

Les différents essais de couplage entre le PEG azide et le 1,4-dichlorobut-2-yne sont présentés dans le Tableau 9. Différentes conditions opératoires ont été testées.

Exp	[azide] (M)	[alcyne] (M)	[Cu] g.L <sup>-1</sup>	[CuI] (M)	[Et <sub>3</sub> N] (M)	[CuSO <sub>4</sub> ] (M)	[AscNa] (M)	[LiCl] (M)	Tps (j)	T°C	Rdt (%)	Fct (%)
GP68	0,0247	0,256							2	70	97,50	0
GP72	0,0238	0,256	47,58						2	70	88,60	50
GP80	0,0945	0,197		0,20	0,148				2	20	100	0
GP134	0,0236	4,87				0,028	0,053		7	100	100	0
GP147	0,0234	4,87				0,030	0,0557	0,264	7	70	69	100
GP148	0,0234	4,87				0,030	0,331		7	70	85	100

**Tableau 10: Expériences de "chimie clic" réalisées avec le 1,4-dichlorobut-2-yne**

L'expérience GP68 réalisée sans catalyse selon travaux de L. Garanti (**8**) n'a donné lieu à aucune fonctionnalisation. Cette expérience a été réitérée en présence de Cu(0) et a permis d'obtenir une fonctionnalisation de l'ordre de 50% (expérience GP72). Dans cette expérience, le cuivre a été éliminé en fin de réaction par filtration sur celite 545.

L'expérience GP80 a été réalisée à l'aide d'un sel de cuivre (I) accompagné d'une base, la triéthylamine. Celle-ci permet de favoriser la formation du complexe Cuivre(I)-acetylide, sachant que c'est le cuivre (I) qui est l'espèce active en catalyse dans la « chimie clic » (**10**). Aucune fonctionnalisation n'a été observée.

Les 3 dernières expériences (GP134, GP147, GP148) ont été effectuées à l'aide d'une catalyse au sulfate de cuivre pentahydraté associé à AscNa en tant que réducteur du cuivre. Ces synthèses ont été faites sur des temps longs (7 jours) et dans un mélange de solvants binaire, toluène/eau (9 :1). Nous envisageons que ce système catalytique associé au PEG et au système de solvants binaires constitue une catalyse par transfert de phase (**21**). Les conditions opératoires de l'expérience GP134 n'ont pas induit de réaction de cycloaddition. Ce résultat

semble être dû à l'utilisation d'une quantité insuffisante d'ascorbate de sodium, si l'on compare cette expérience à l'expérience GP148. 100% de fonctionnalisation ont été obtenus en utilisant les conditions opératoires des 2 dernières expériences. Du LiCl avait été ajouté afin que le cation  $\text{Li}^+$  soit complexé à la place du  $\text{Cu}^{2+}$  par la chaîne PEG.

La structure du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (Figures 34 et 35). Nous observons l'apparition de nouveaux signaux correspondant aux 3 groupements méthylènes accrochés sur le cycle triazole. Par contre, le 1,4-dichlorobut-2-yne n'étant pas un alcyne vrai, la signature du cycle triazole n'est visible qu'en RMN  $^{13}\text{C}$  vers 130-145 ppm (carbones (6) et (7)). Le taux de fonctionnalisation a été déterminé en se basant sur l'intensité des protons (8) et (8') par rapport à l'intensité des protons méthoxy du PEG. La quantitativité de la réaction est confirmée par la disparition du signal du groupement méthylène qui précédait la fonction azide en RMN  $^{13}\text{C}$ .

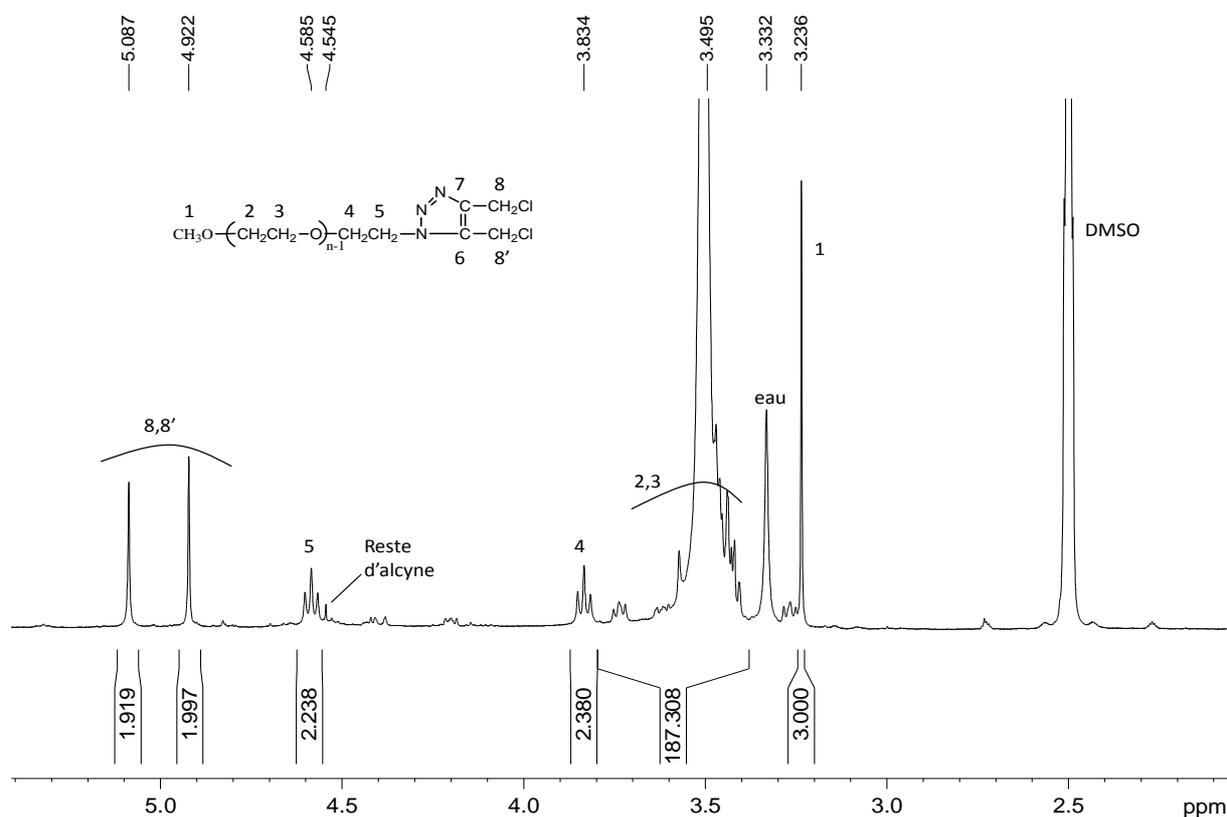


Figure 36 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole (GP147) dans le DMSO  $\text{d}_6$  à  $20^\circ\text{C}$

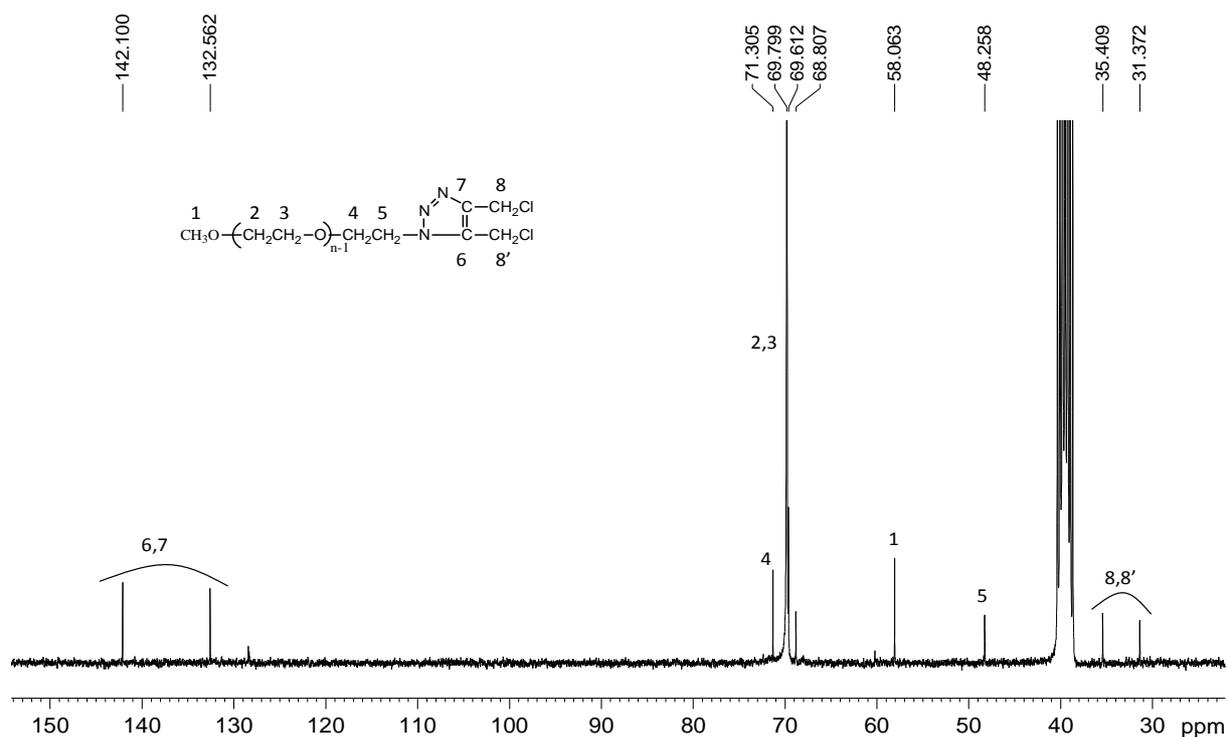


Figure 37 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3] triazole (GP147) dans le DMSO d<sub>6</sub> à 20°C

## II-5) Synthèse du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole

### II-5-1) Quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

Nous nous sommes intéressés à la quaternisation du cycle triazole du macroamorceur dans l'objectif d'éliminer tout site potentiellement nucléophile sur ce cycle, afin d'éviter ou limiter les réactions secondaires pouvant intervenir lors de la polymérisation cationique des 2-alkyl-2-oxazolines. Drockenmuller et coll (**11,19**) ont étudié la quaternisation de cycles [1,2,3]-triazoles par différents halogénures d'alkyle. Le protocole est extrêmement simple. La molécule à quaterniser est solubilisée dans le chloroforme, puis un fort excès de CH<sub>3</sub>I (par exemple) par rapport au cycle triazole est ajouté. Il n'y a aucune purification à effectuer du fait de la volatilité des réactifs, hormis un séchage à l'étuve.

En se basant sur les travaux de Drockenmuller (**11**), le méthyle provenant du iodométhane va réagir préférentiellement avec l'azote numéro 3 du cycle, très probablement du fait d'une réactivité induite par le doublet non-liant de l'azote du cycle [1,2,3]-triazole plus importante à cet endroit-là.

La réaction est présentée à la Figure 38.

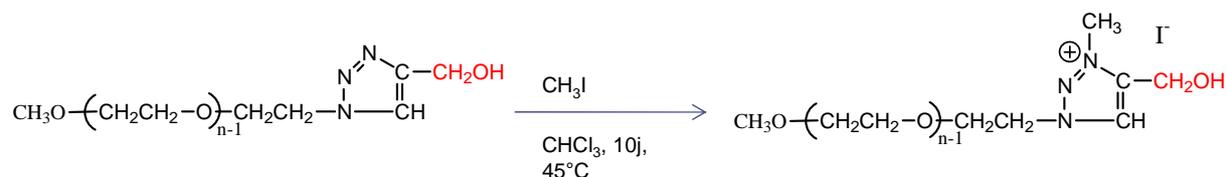


Figure 38: Quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole par l'iodométhane

Le tableau des différents essais de quaternisation est présenté ci-dessous.

exp	[CH <sub>3</sub> I] (mol.L <sup>-1</sup> )	Rdt brut	f	Tps
GP280	1	100%	21%	16h
GP293 (reprise de GP280)	1	100%	45%	16h
GP297	1	100%	67%	72h
GP300	1	100%	84%	120h
GP302 (reprise de GP300)	1	100%	94.5%	96h
GP304	2	100%	99%	240h
GP308	2	100%	98%	240h

Tableau 11: Récapitulatif des réactions de quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole ([PEG]= 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, 45°C)

L'expérience GP280 a été réalisée en utilisant des conditions opératoires publiées par Drockenmuller et coll. (7). Cependant, nous avons obtenu dans ce cas là une fonctionnalité partielle de l'ordre de 20%. Le produit de réaction a alors été remis en solution dans le chloroforme en présence d'iodométhane dans les mêmes conditions que la réaction précédente. Cela a permis d'augmenter la fonctionnalité ( $f \approx 45\%$ ). Mais cela reste insuffisant. Dans les expériences GP297 et GP300, nous avons étudié l'influence du temps de réaction, les autres conditions opératoires restant identiques. Un temps supplémentaire de 104h permet d'augmenter la fonctionnalité de 21% à 84%. De nouveau, une reprise du produit de réaction de l'expérience GP300 a entraîné une augmentation de la fonctionnalité de l'ordre de 10% (expérience GP302).

Dans les 2 dernières expériences, nous avons changé 2 paramètres par rapport à l'expérience initiale GP280 : le temps (240h au lieu de 16h) et l'excès de iodométhane par rapport au cycle [1,2,3]-triazole (20 équivalents au lieu de 10). Après analyse du polymère par RMN  $^1\text{H}$ , il s'est avéré que le taux de fonctionnalisation était de l'ordre de 100% (Figure 39). Le déplacement chimique des protons (1),(2),(3) et (4) est inchangé par rapport à l'étape précédente (Figure 26). Par contre, après réaction, nous observons un important shift vers les champs faibles du proton OH (de 5,15 ppm à 6,04 ppm) et du proton (6) du cycle triazole (de 7,93 à 8,78 ppm). Les protons (5) et (8) sont, quant à eux, plus légèrement déblindés. Suite à la réaction de quaternisation, un nouveau signal RMN est apparu à 4,25 ppm correspondant aux groupements méthyles situés sur l'azote numéro 3 des cycles triazoles. Le taux de fonctionnalisation a été calculé en se basant sur ce pic. L'intensité relative des différents signaux corrobore la structure du polymère.

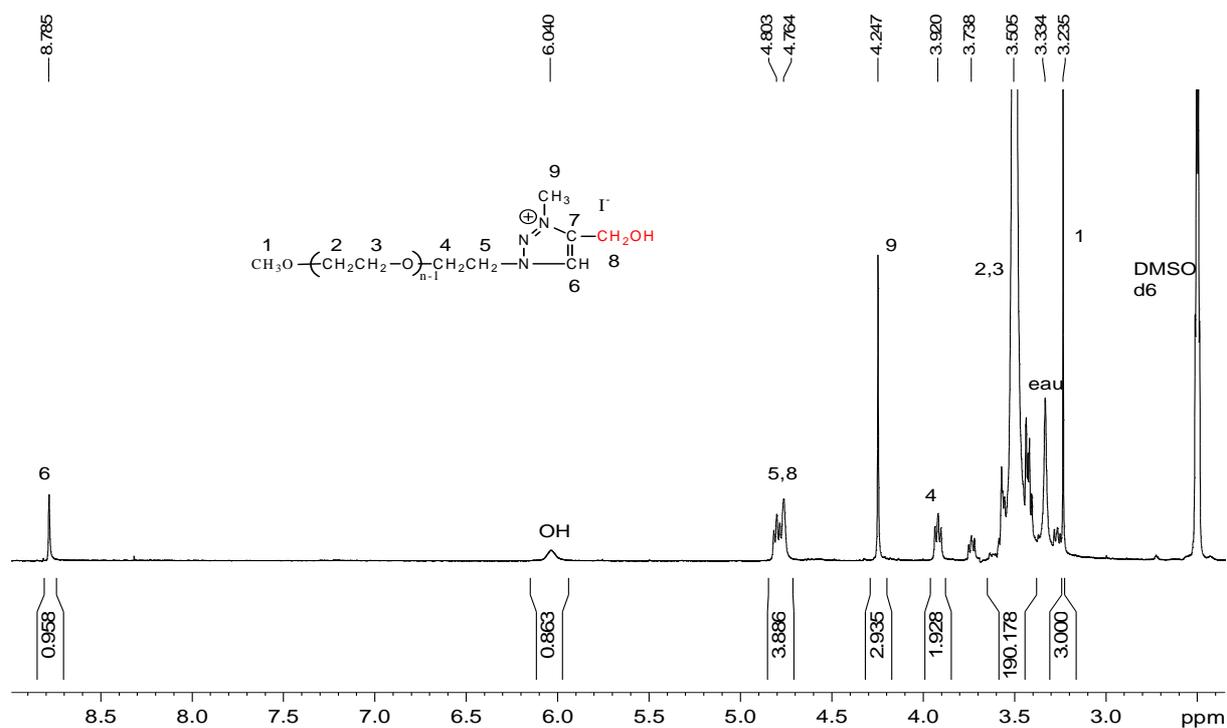
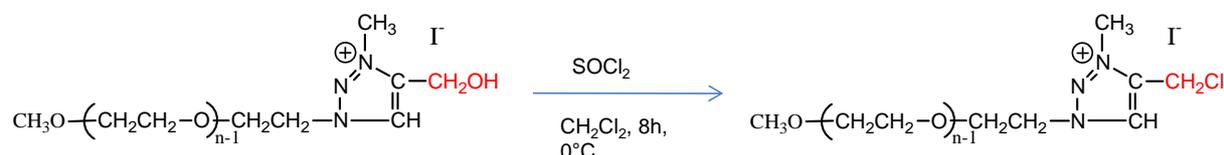


Figure 39: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3] triazole (GP308) dans le DMSO  $\text{d}_6$  à  $20^\circ\text{C}$

Notons que le proton 6 est très sensible au niveau des déplacements chimiques lors de chaque étape de modification du PEG. La fonction hydroxyle a une intensité inférieure à 1 à cause de la facilité d'échange du proton hydroxyle avec un deutérium.

**II-5-2) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole**

La réaction de chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole s'effectue exactement dans les mêmes conditions que dans le paragraphe II-2.2), à l'exception d'un temps de réaction plus important. Les différents essais de chloration sont récapitulés dans le Tableau 11.



**Figure 40: Réaction de chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole**

Exp	Tps	Temp(°C)	Rdt	Fonct
GP306	1h	0°C	100%	35%
GP306bis (reprise de GP306)	8h	0°C	100%	80%
GP311	8h	0°C	100%	95%

**Tableau 12: Récapitulatif des essais de chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole ([PEG]= 0,094 mol.L<sup>-1</sup>, [SOCl<sub>2</sub>]= 0,47 mol.L<sup>-1</sup>)**

L'expérience GP306 a été réalisée en se basant sur les travaux de Kogan et *al* (12). Les conditions opératoires utilisées ne sont pas optimales, puisque nous obtenons seulement 35% de fonctionnalité. C'est pour cette raison que le produit de réaction a été repris dans des conditions identiques, mais en augmentant le temps de réaction (GP306bis). La fonctionnalité a pu être améliorée à hauteur de 80% au bout de 9h de réaction (1h+8h).

Une nouvelle expérience avec les mêmes concentrations et un temps de 9h a été ensuite conduite en une seule fois. Il s'agit de l'expérience GP311. Ces nouvelles conditions opératoires ont permis d'obtenir une fonctionnalité de l'ordre de 95%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du polymère issu de cette expérience est présenté à la Figure 41.

Comme précédemment lors de la chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole, la réaction de chloration du polymère quaternisé induit un déblindage important du proton (8). Initialement les protons (8) et (5) possédaient des déplacements chimiques très proches, rendant indissociables leurs signaux. Après réaction, nous observons aisément un singulet pour le proton (8) et un triplet pour le proton (5). Le déplacement

chimique du proton (6) est légèrement modifié après réaction. Le taux de fonctionnalisation est estimé en se basant sur l'intensité du groupement  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . Nous remarquons que l'intensité relative des signaux est en accord avec la structure attendue.

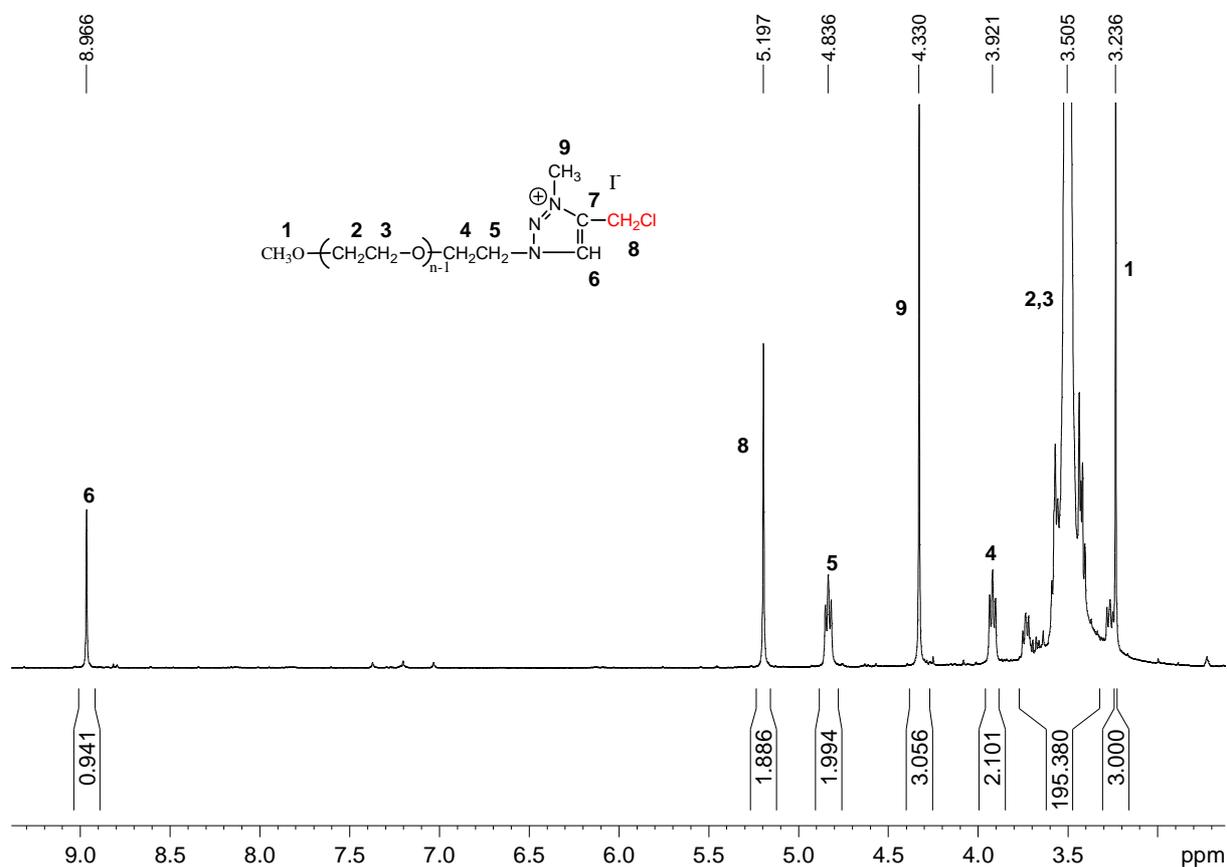


Figure 41: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'expérience GP311 dans le DMSO  $d_6$  à  $20^\circ\text{C}$

Notons que le chlorure de thionyle possède un caractère acide, pouvant entraîner des coupures de chaînes sur le PEG. Or d'après l'intégrale du massif du PEG, nous n'observons pas ce phénomène. La quantité de  $\text{SOCl}_2$  et sa concentration n'entraîne pas de coupures de chaînes.

## CONCLUSION :

A l'aide de réactions de couplage 1,3 dipolaire et après optimisation des conditions opératoires, nous avons réussi à synthétiser différents macromamorceurs PEG portant un ou 2 groupements  $\text{CH}_2\text{X}$  sur le cycle triazole terminal, X représentant un chlore ou un groupement chloroformiate. Un protocole en 2 étapes a du être utilisé pour synthétiser le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole, alors que le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-



### III) Synthèse d'amorceurs heptafonctionnels à base de $\beta$ -CD

Le but est ici la synthèse d'un amorceur à cœur cyclodextrine possédant 7 cycles [1,2,3]-triazoles en face primaire de la CD, possédant eux-mêmes une fonction amorçante  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , pouvant conduire à la synthèse de polymères en étoile à 7 branches  $\text{PMeOx}$ . Le second amorceur à cœur cyclodextrine possèdera 7 fonctions  $\text{CH}_2\text{I}$  en face primaire, permettant l'amorçage et la propagation de  $\text{MeOx}$  via des centres actifs ioniques (voir chapitre 1 bibliographique), favorisant la vitesse de propagation du système. Chacun des 2 amorceurs seront protégés en face secondaire pour éviter la terminaison des chaînes via les fonctions hydroxyles. L'introduction de 7 cycles [1,2,3]-triazoles permet d'intégrer au polymère en étoile une signature UV ainsi qu'une large gamme d'application biologique. Une étude du  $\text{pK}_a$  de cet amorceur est également possible via la protonation de ces cycles.

#### III-1) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

De façon similaire aux protocoles précédents, la synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine est réalisée en utilisant la stratégie en 2 étapes : une première réaction de « chimie clic » entre l'alcool propargylique et la per-(2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-azido)- $\beta$ -cyclodextrine, suivie d'une étape de chloration avec le chlorure de thionyle.

Dans un premier temps, nous allons décrire la synthèse de la per-(2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-azido)- $\beta$ -CD, qui est obtenue en 3 étapes. Le protocole des 2 premières étapes correspond à celui publié par Ashton *et al.* (13), alors que l'acétylation a été réalisées selon les travaux de Cao *et al.* (14).

##### III-1.1) Synthèse du précurseur pour la « chimie clic »

Ici, il s'agit d'introduire un très bon groupe partant, l'atome d'iode afin de favoriser la réaction de substitution nucléophile lors de l'étape d'azidation. De plus cette synthèse est simple à mettre en œuvre et est très courante dans la littérature.

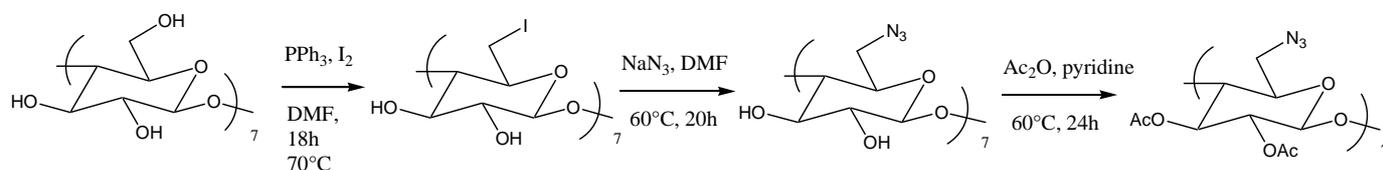
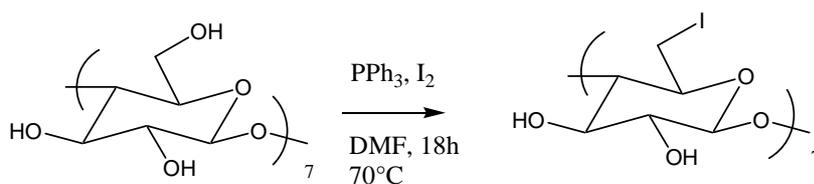


Schéma 3: Stratégie de synthèse du précurseur de chimie clic

**a) Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine**



**Figure 42: Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine**

La 1<sup>ère</sup> étape de la synthèse du précurseur pour « la chimie clic » consiste à « ioder » la face primaire de la  $\beta$ -CD native afin d'y introduire un bon groupe partant lors de l'étape d'azidation. L'étape d'iodation est réalisée avec un excès de diiode (2.86 eq/OH-6) en présence de triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub> : 2.86 eq/OH-6). La réaction est effectuée à 70°C dans le DMF pendant 18h. En fin de réaction, l'excès de diiode est désactivé par l'ajout d'une solution de NaOMe dans du MeOH. La per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine, notée  $\beta$ -CD-I, est alors récupérée par précipitation dans le méthanol.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé issu de cette réaction est présenté en Figure 43a. Les protons vers 6 ppm correspondent aux OH-2 et OH-3 de la CD. A 5.0 ppm, nous observons le H anomérique de la CD (H1), alors que le massif entre 3.2 et 4.0 ppm correspond aux protons (2) à (6) de la CD. Nous constatons ainsi l'absence totale à 4.5 ppm des protons OH-6 de la  $\beta$ -CD native, mettant en évidence la quantitativité de la réaction. A titre de comparaison, les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont donnés en figures 43b et 44b.

Un spectre RMN <sup>13</sup>C a également été réalisé (Figure 44a). Sur ce spectre, nous observons le carbone anomérique à 104.0 ppm, le C4 à 87.8 ppm et les carbones C2, C3, C5 vers 73 ppm. Le pic résonnant à 10 ppm correspond aux carbones des groupements CH<sub>2</sub>-I. Nous pouvons noter l'absence du carbone C6 de la CD native à 60 ppm. Une expérience HMQC a montré que les deux protons CH<sub>2</sub>-I n'étaient pas équivalents et présentaient par conséquent des déplacements chimiques différents (3.90 et 3.50 ppm). Une expérience par ESI-MS a été tentée afin de confirmer la structure du produit. Cependant suite à des difficultés d'ionisation du produit, le spectre de masse n'était pas exploitable.

Pour conclure, l'analyse des déplacements et des intégrales des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de la  $\beta$ -CD-I met en évidence la pureté du produit synthétisé.

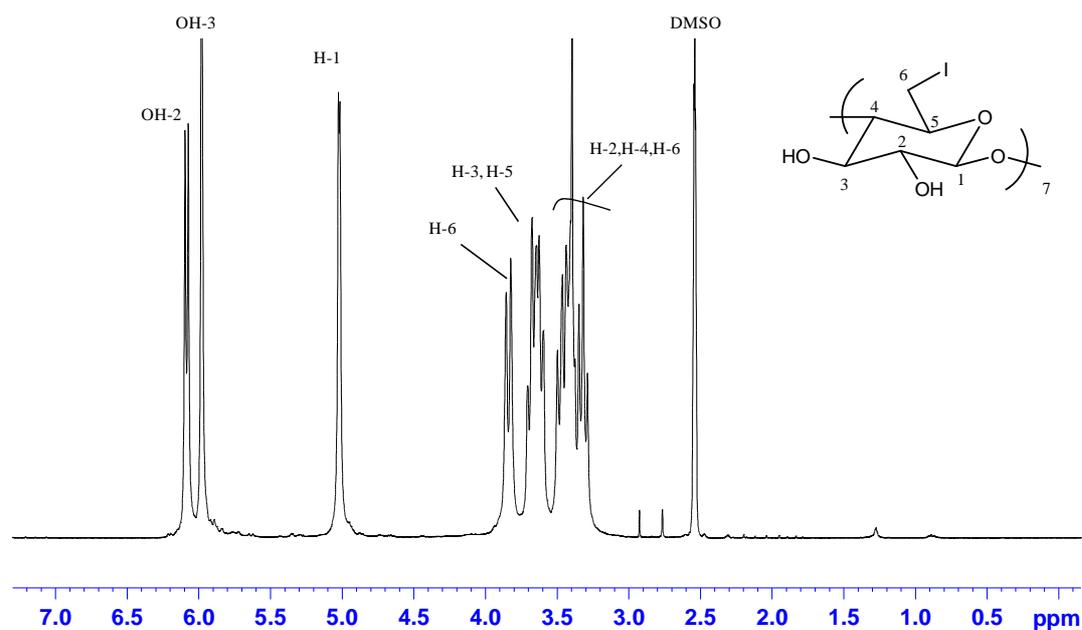


Figure 43a: spectre RMN  $^1\text{H}$  de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à  $20^\circ\text{C}$

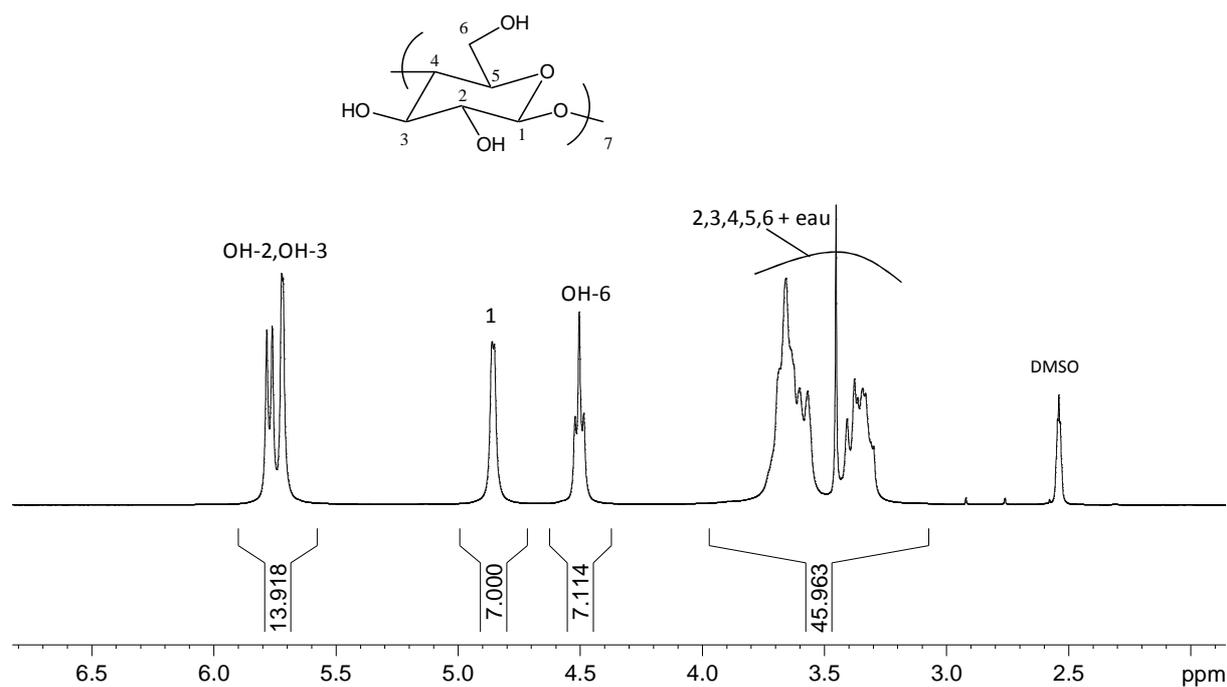


Figure 43b : spectre RMN  $^1\text{H}$  de la  $\beta$ -cyclodextrine native dans le DMSO d6 à  $20^\circ\text{C}$

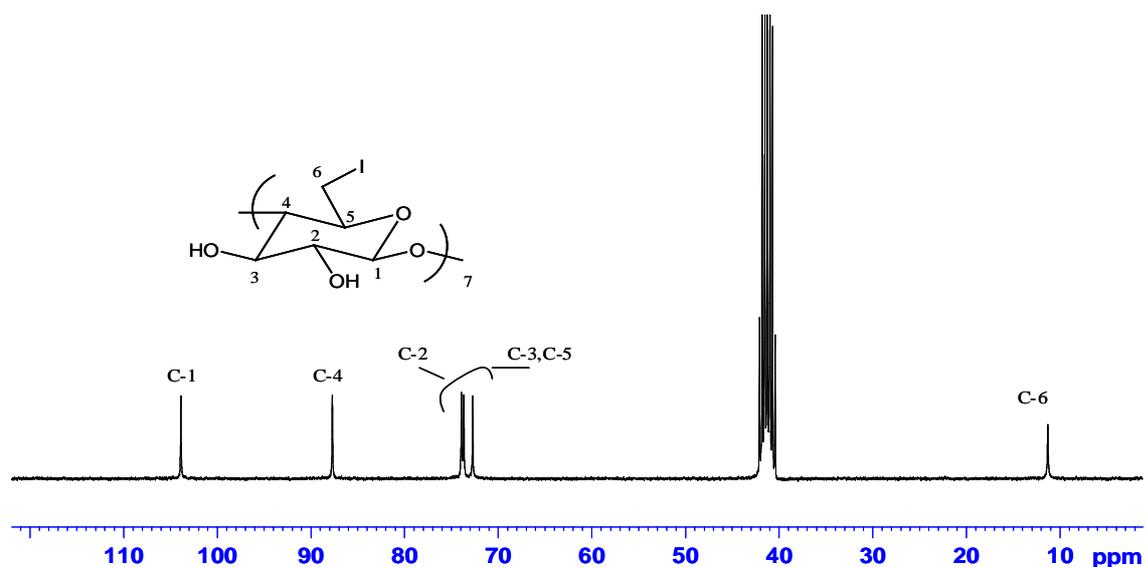


Figure 44a: spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C

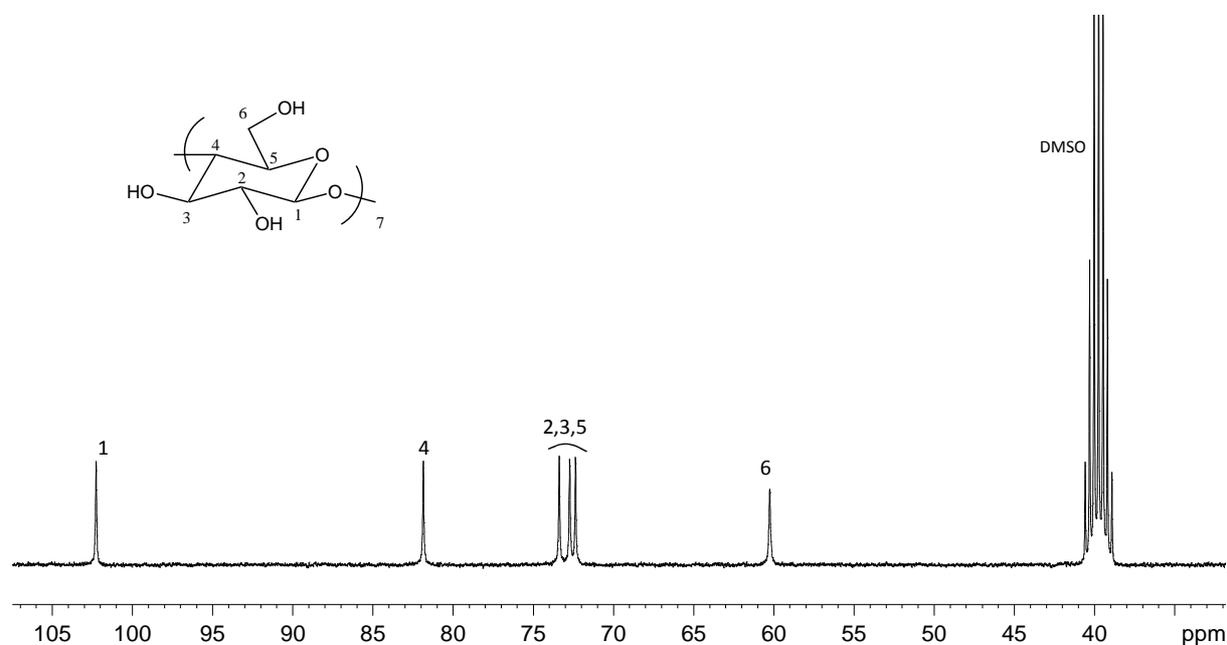


Figure 44b : spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la  $\beta$ -cyclodextrine native dans le DMSO d6 à 20°C

### b) Synthèse de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine

L'objectif de cette étape est l'introduction des fonctions azides qui permettront de réaliser les réactions de « chimie clic » catalysées par CuAAC. Dans cette étape, la  $\beta$ -CD-I en solution dans le DMF subit une réaction de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium. La réaction est réalisée à 60°C pendant 20h.

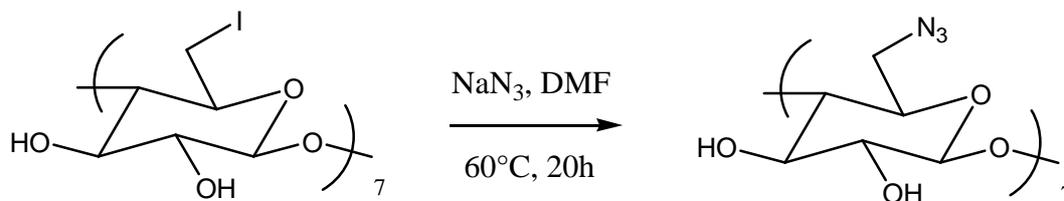


Figure 45: Azidation de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif de la  $\beta$ -CD modifiée est présenté Figure 46. Si nous comparons ce spectre à celui de la Figure 44, nous remarquons la disparition des carbones  $\text{CH}_2\text{I}$  à 10 ppm ainsi que l'apparition d'un nouveau signal à 52,3 ppm attribué aux  $\text{CH}_2\text{-N}_3$ . La valeur des intégrales démontre la quantitativité de la réaction. La pureté de la cyclodextrine a été confirmée par une analyse RMN  $^1\text{H}$ . Le spectre étant très similaire à celui de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine n'est pas donné ici.

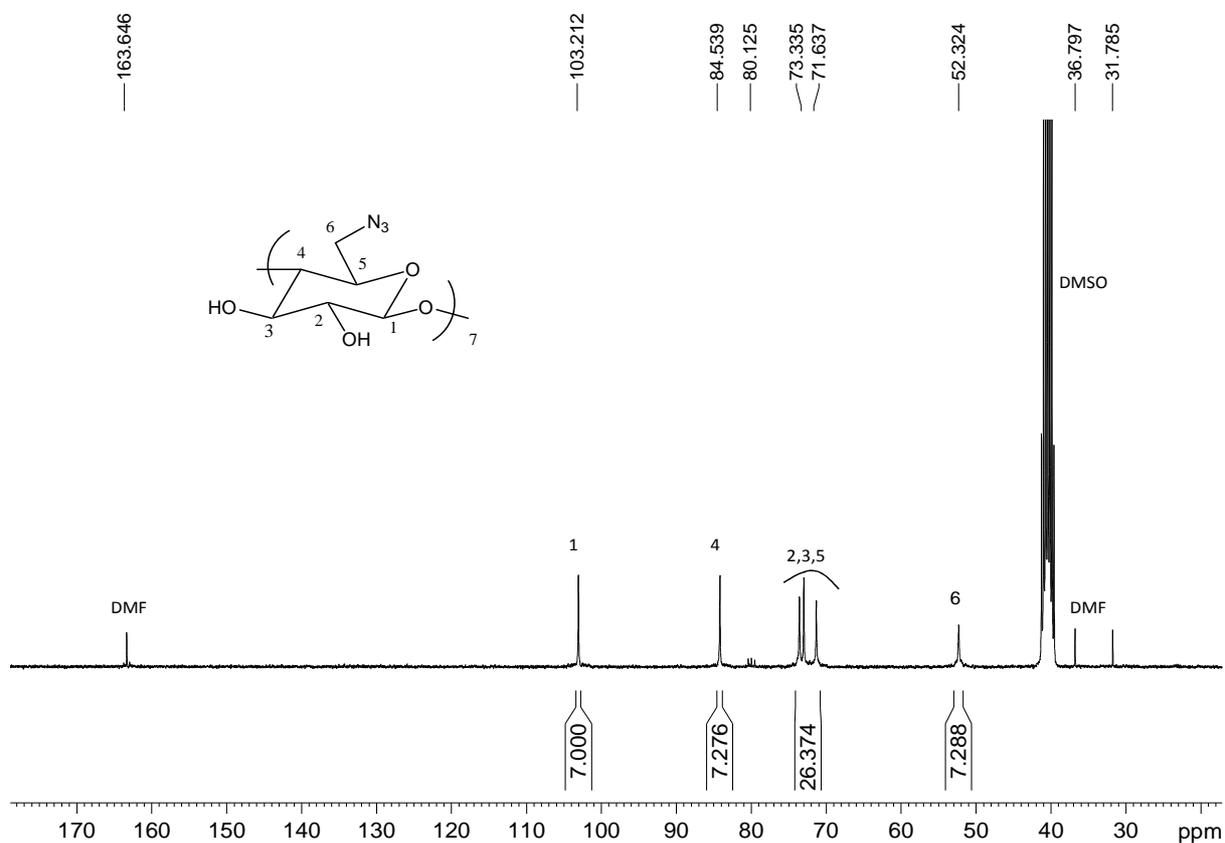


Figure 46: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO  $\text{d}_6$  à 20°C

La structure du produit a été également confirmée par ESI-MS (Figure 47). Nous observons ainsi 2 pics correspondant au composé associé à 2 cations différents.

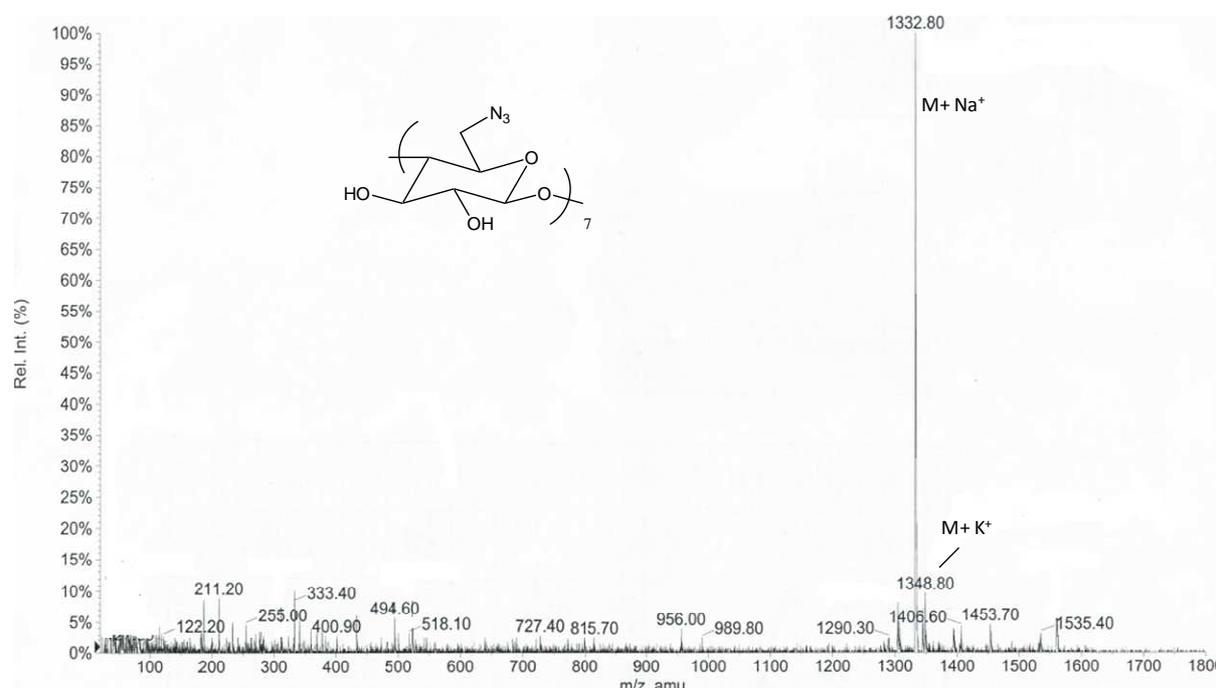


Figure 47: Spectre ESI-MS de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine

L'ESI-MS de ce produit nous confirme la pureté du produit ainsi que celui de l'étape précédente.

### c) Acétylation de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine

La dernière étape de la synthèse du précurseur  $\beta$ -CD azidé consiste à acétyler les fonctions hydroxyles de la face secondaire de la  $\beta$ -CD. L'objectif de cette réaction est de masquer les fonctions hydroxyles afin d'éviter d'éventuelles réactions secondaires lors de la polymérisation du monomère 2-alkyl-2-oxazoline. Elle facilitera également la purification de la  $\beta$ -CD après les réactions de cycloaddition catalysées au cuivre, ce dernier étant dans le cas contraire fortement complexé par les fonctions hydroxyles secondaires de la CD.

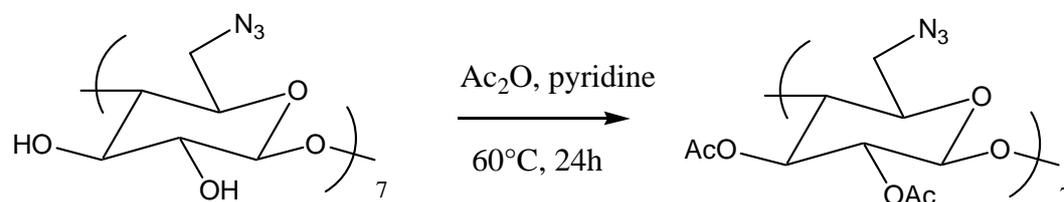


Figure 48: Acétylation de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine

L'acétylation est une réaction d'estérification permettant l'introduction d'un groupement acétyle  $\text{CH}_3\text{-CO}$  à la place de l'hydrogène de la fonction hydroxyle. Pour cela, de l'anhydride acétique est utilisé dans de la pyridine anhydre. L'absence d'eau est importante car elle hydrolyserait l'anhydride acétique en acide acétique, beaucoup moins réactif.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de la per-(2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-6-azido)- $\beta$ -CD synthétisée sont présentés aux Figures 49 et 50.

La comparaison des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de la  $\beta$ -CD avant et après réaction met en évidence l'apparition de 2 nouveaux signaux correspondant aux carbones des groupements acétyles en position 2 et 3 vers 170 ppm. Les déplacements chimiques diffèrent légèrement car les carbonyles en position 3 sont orientés vers l'intérieur de la cavité alors que ceux en position 2 sont dirigés vers l'extérieur (**20**). Les  $\text{CH}_3$  des groupements acétyles, plus éloignés, donnent un seul signal à 21.03 ppm. Nous pouvons remarquer un shift vers les champs forts de 7 ppm environ pour les carbones (1) et (4), de 1 ppm pour le carbone (6) et environ de 3 ppm pour les carbones (2), (3), (5). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 50) confirme la structure de la CD. Nous remarquons notamment sur ce spectre la disparition des OH2 et OH3 initialement à 5.96 ppm et 5.81 ppm, ainsi qu'un très fort déblindage des protons (2) et (3) en raison de leur proximité vis-à-vis des groupements acétyles.

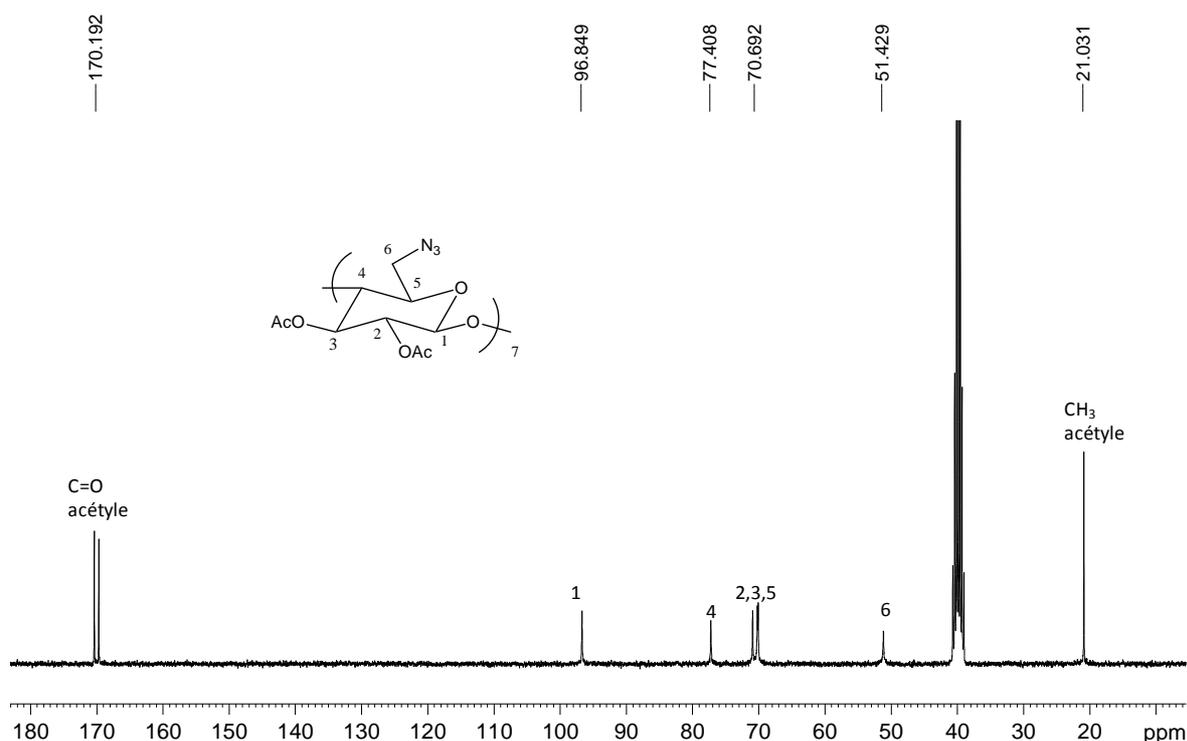


Figure 49: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la per-(2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-6-azido)- $\beta$ -CD dans le DMSO  $d_6$  à 20°C

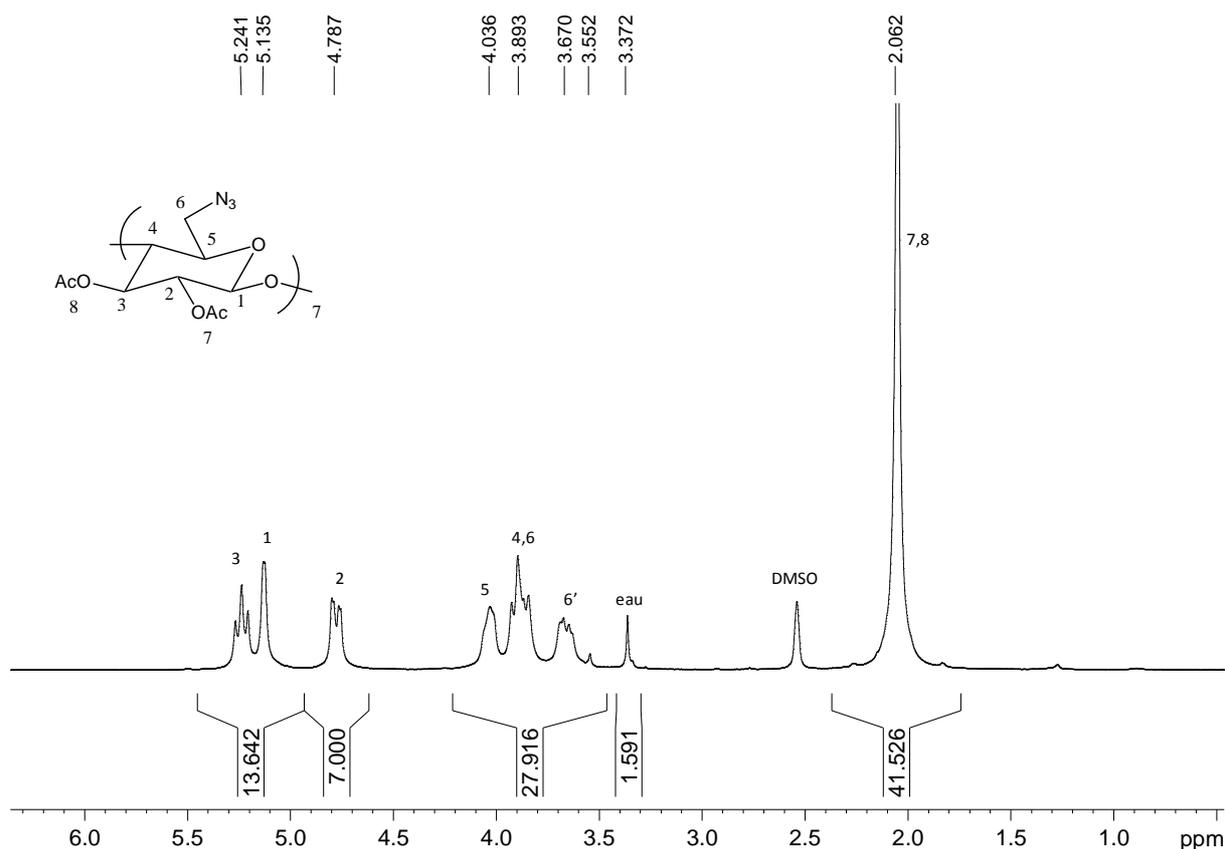


Figure 50: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la per-(2,3-di-O-acetyl-6-déoxy-6-azido)- $\beta$ -CD dans le DMSO  $\text{d}_6$  à  $20^\circ\text{C}$

En conclusion, à l'issue de 3 étapes, nous avons obtenu la per-(2,3-di-O-acetyl-6-déoxy-6-azido)- $\beta$ -CD avec une très grande pureté. Ce précurseur de couplage 1,3 dipolaire va permettre de synthétiser les dérivés  $\beta$ -CD triazoles.

### III-1.2) « Chimie clic » avec l'alcool propargylique

La « chimie clic » catalysée par CuAAC entre la per-(2,3-di-O-acetyl-6-déoxy-6-azido)- $\beta$ -CD et l'alcool propargylique est conduite en utilisant un léger excès d'alcool (1,17 eq/ $\text{N}_3$ ). Le système catalytique utilisé est le sulfate de cuivre pentahydraté (1,1 eq/ $\text{N}_3$ ) associé à de l'ascorbate de sodium (2,33 eq/ $\text{N}_3$ ).

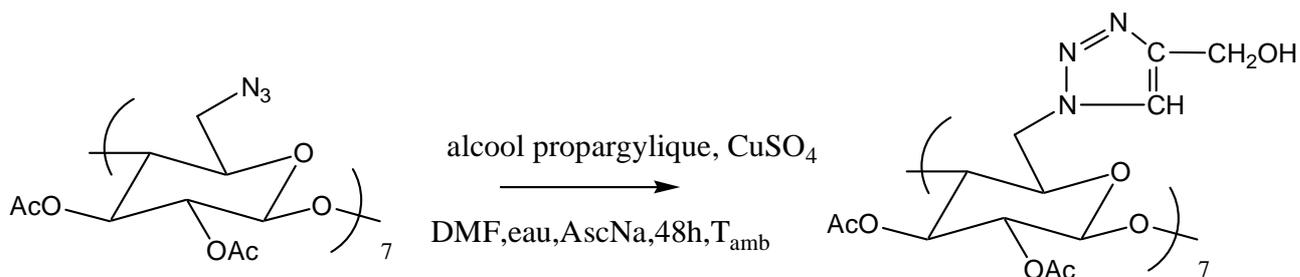


Figure 51: Synthèse par CuAAC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

Pour cette synthèse, nous nous sommes appuyés sur les résultats précédents qui avaient été concluants

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  issu de cette expérience est présenté Figure 52.

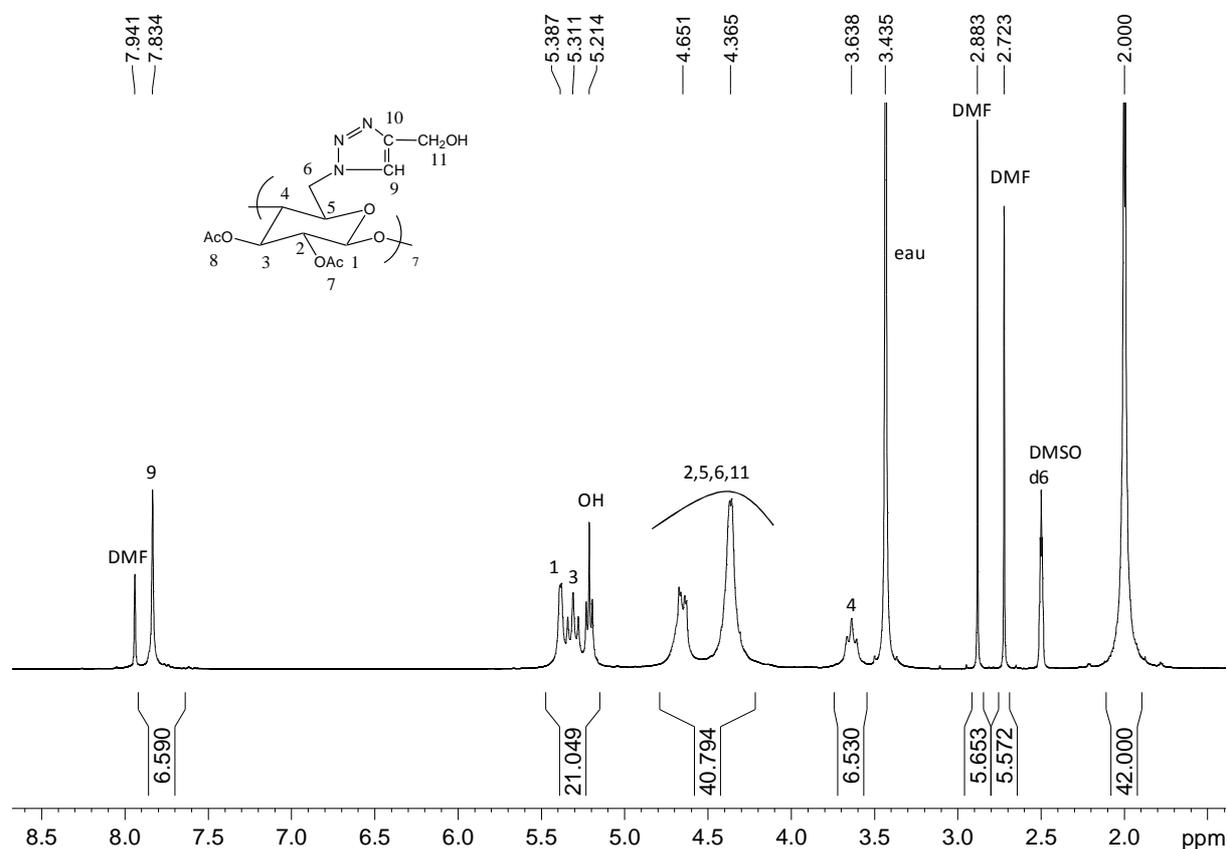
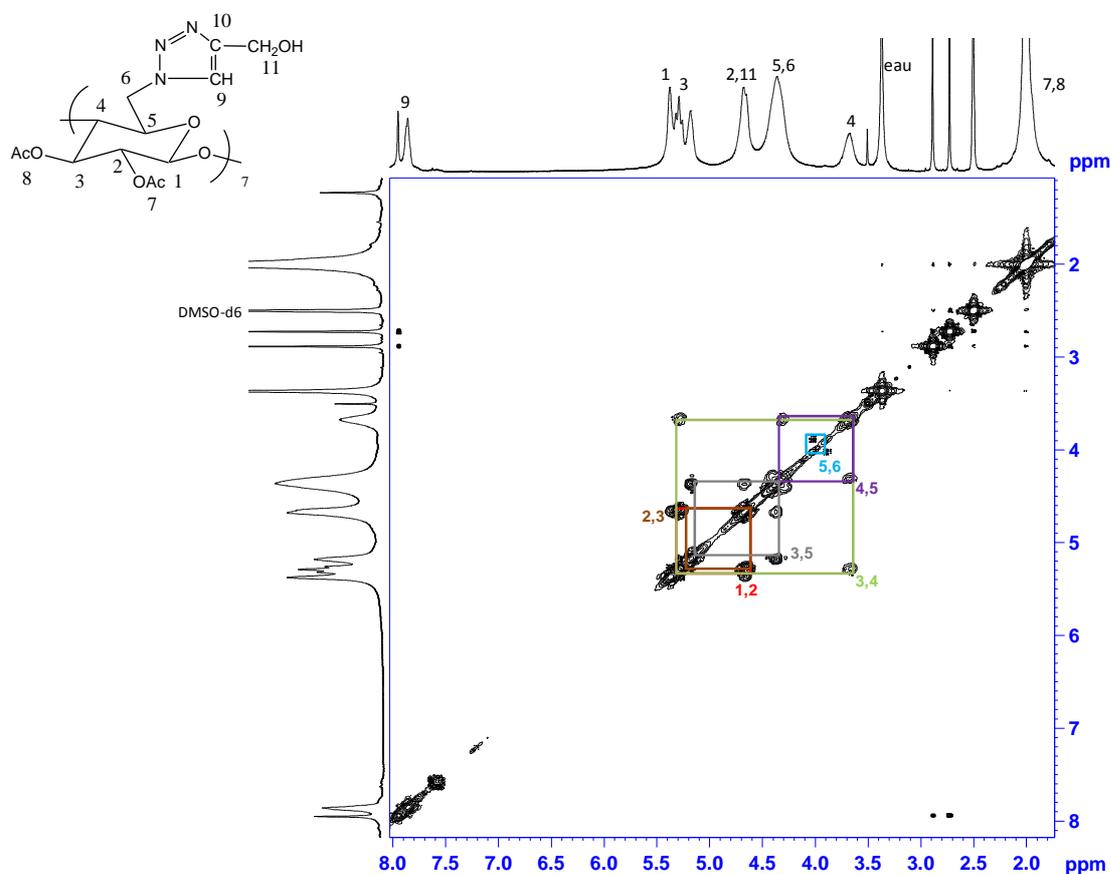


Figure 52: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO  $d_6$  à 20°C

A 7,83 ppm, nous observons un singulet correspondant aux protons (9) des cycles [1,2,3]-triazoles. En prenant en compte l'intégrale de 6,59 au lieu de 7 pour les protons triazoles nous obtenons une fonctionnalité de 94,1 %, en prenant comme référence les protons méthyliques des fonctions acétyles de la CD. Nous pouvons donc raisonnablement dire que nous obtenons une fonctionnalisation quantitative. Les protons (11) représentatifs de la cycloaddition, ne sont pas identifiables sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  car leur déplacement chimique se superpose malheureusement au massif des protons (2), (5) et (6) entre 4,2 et 4,7 ppm. A titre de comparaison, dans le cas du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole, les protons du groupement méthylène  $\text{CH}_2\text{-OH}$  résonnent à 4.49 ppm et le proton hydroxyle à

5.15 ppm. Par ailleurs, une expérience RMN COSY (Figure 53) a été réalisée et a permis d'attribuer précisément les protons (1) à (6).



**Figure 53: Spectre RMN COSY de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl-β-cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C**

La 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl-β-cyclodextrine a également été caractérisée par RMN <sup>13</sup>C (Figure 54). L'attribution de ce dernier a été réalisée à l'aide d'une expérience RMN 2D hétéronucléaire (HMQC) non fournie, en se basant sur l'interprétation du spectre RMN <sup>1</sup>H. Le pic à 49.30 ppm n'a pas été attribué. Il est à noter qu'il ne donne pas de tâche dans l'expérience HMQC.

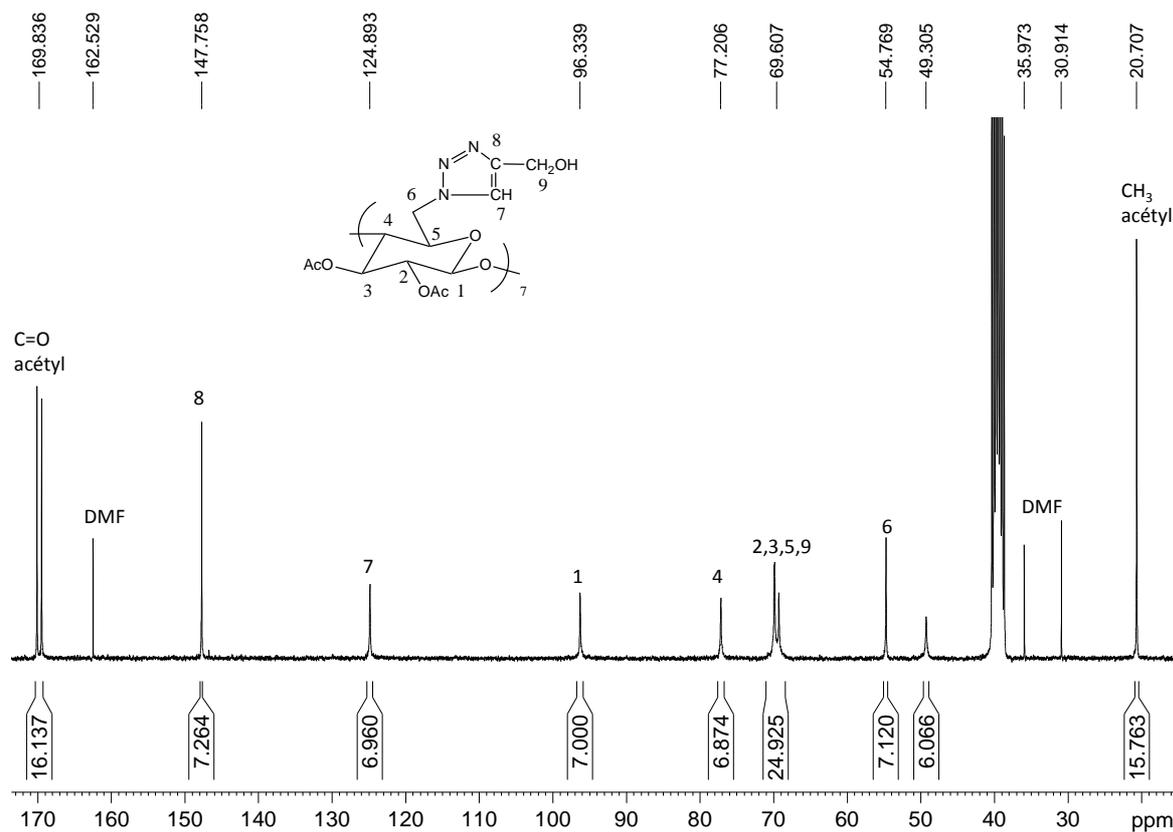


Figure 54: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO  $\text{d}_6$  à  $20^\circ\text{C}$

La 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine a également été caractérisée par ESI-MS (Figure 55). Cette analyse confirme la structure chimique de la CD, le pic à  $1167.9\text{ m/z}$  correspondant à  $\text{M}+2\text{Na}^+$  (masse théorique =  $1167,86\text{ m/z}$ ). Les autres pics (intensité inférieure à 25%) n'ont pas été attribués. Ils ne correspondent pas à une fonctionnalisation partielle de la molécule.

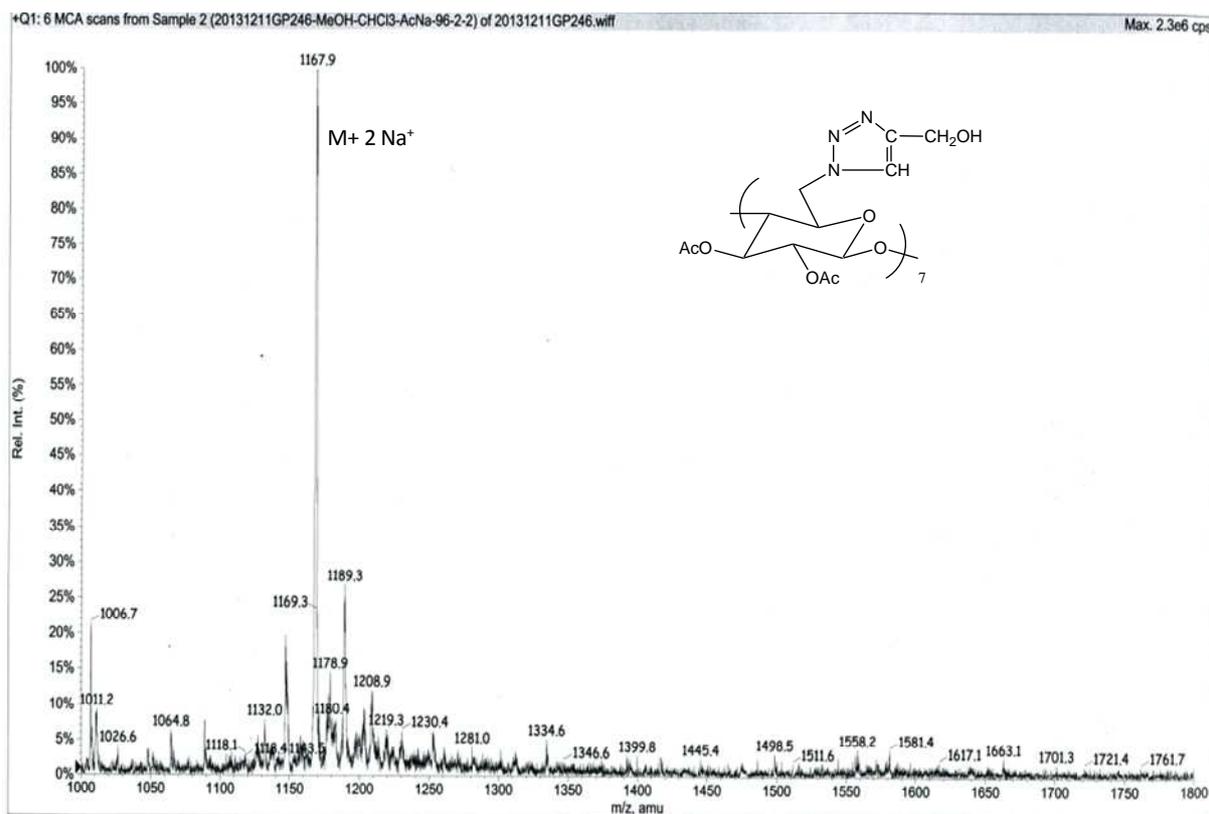


Figure 55: Spectre ESI-MS de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

En conclusion, les analyses RMN et ESI-MS mettent en évidence la formation quantitative de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine. L'étape de synthèse suivante est l'halogénéation des fonctions hydroxyles accrochées aux cycles [1,2,3]-triazoles.

### III.1.3) Chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

La chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine a été réalisée en utilisant le chlorure de thionyle. La substitution nucléophile est réalisée dans le dichlorométhane à 0°C. Par rapport aux travaux de Kogan et *al* (**12**), le temps de réaction a été légèrement augmenté (1h contre 45 min) du fait de la géométrie particulière de la cyclodextrine. Notons aussi que la cyclodextrine est sensible aux acides, provoquant une coupure des liaisons glucopyranoses. Néanmoins, les quantités de réactif ne sont pas suffisantes pour permettre ce phénomène.

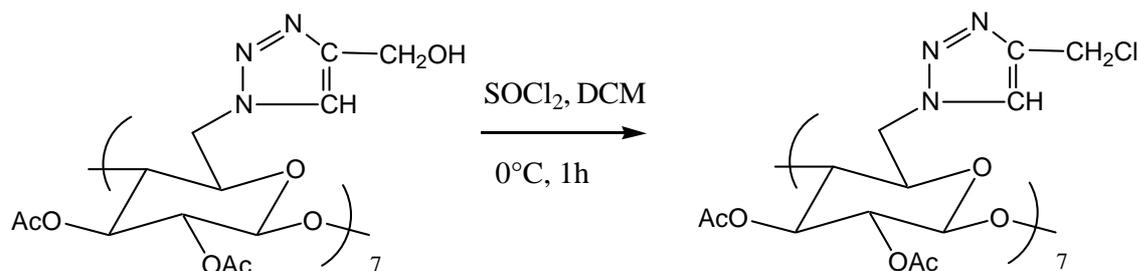


Figure 56 : Chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de la cyclodextrine modifiée est présenté Figure 57.

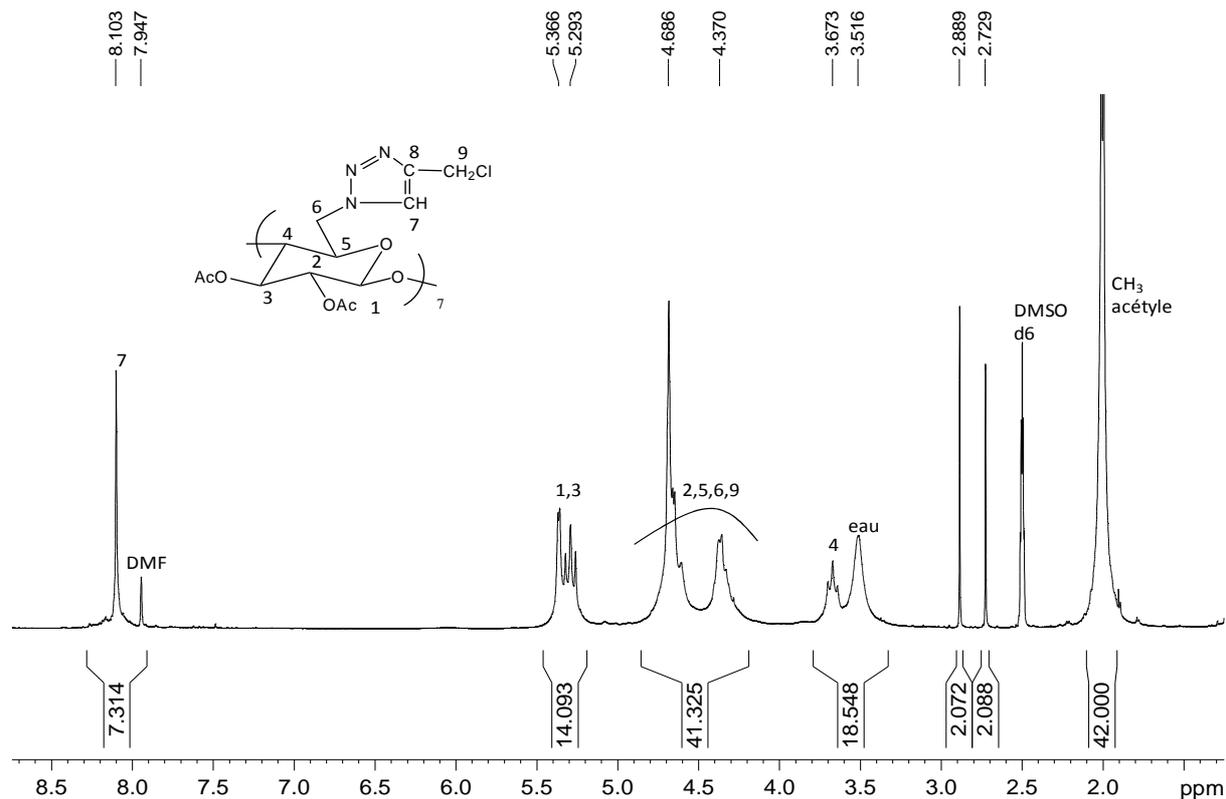


Figure 57: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO  $d_6$  à 20°C

En comparant le spectre RMN  $^1\text{H}$  de la  $\beta$ -CD avant et après chloration (respectivement Figures 52 et 57), nous pouvons remarquer un shift de 0,3 ppm du proton (7) du cycle [1,2,3]-triazole (de 7,83 ppm à 8,10 ppm), ainsi qu'une modification de l'intensité et de la forme des signaux présents vers 5.3 ppm. En effet, avant réaction le massif correspond aux protons (1), (3) et aux protons hydroxyles et possède une intensité corrélée à 21H. Après chloration, les protons OH disparaissant, l'intensité du massif ne représente plus que 14 H. Aucun autre changement du spectre n'est à signaler. Le taux de fonctionnalisation peut être calculé en faisant le même type de calcul que dans le paragraphe précédent. Nous obtenons ainsi une

fonctionnalité de 95%. En conclusion, ce spectre RMN confirme la quantitativité de la réaction.

La structure de la molécule a été confirmée par RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 58), notamment par le shift très important des carbones portant les chlores (de  $\approx 69$  ppm à 36.54 ppm).

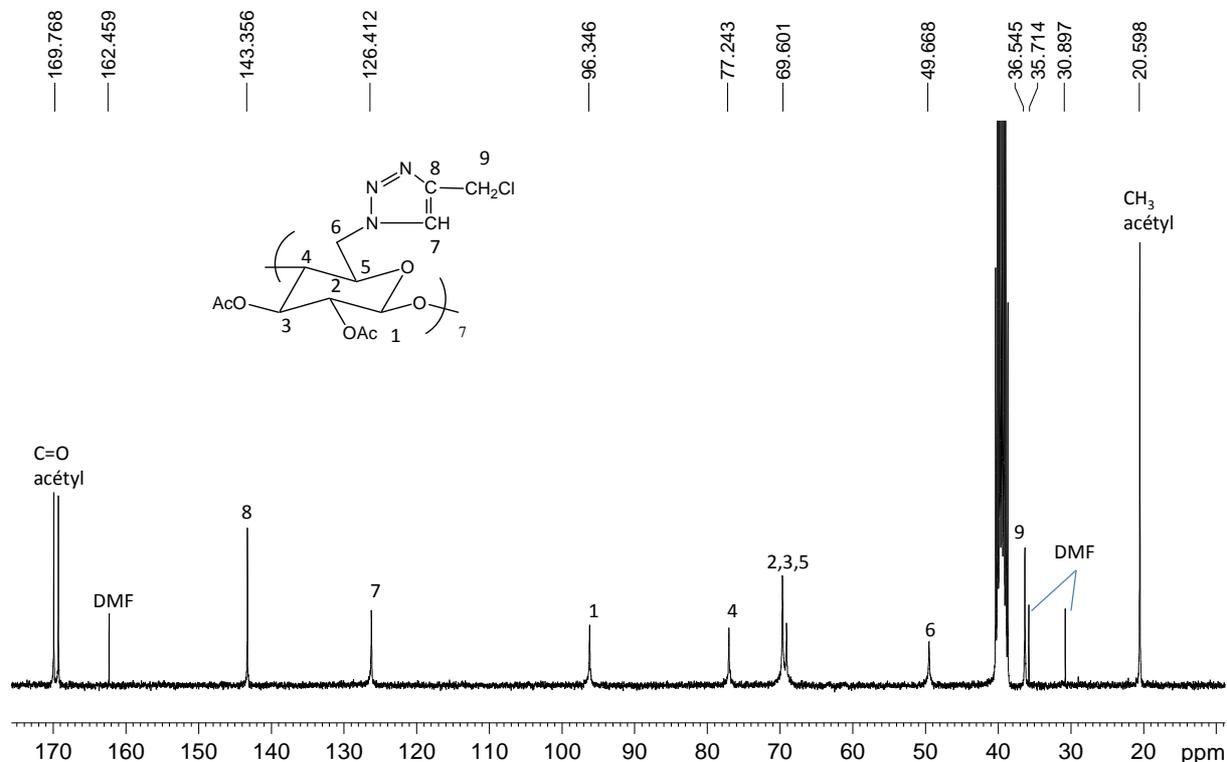


Figure 58: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine (GP272) dans le DMSO d6 à 20°C

### III-2) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'une autre  $\beta$ -cyclodextrine heptafunctionnelle contenant 7 groupements  $\text{CH}_2\text{I}$ , puisqu'il a été montré que les amorceurs du type iodoalcane étaient capables d'amorcer la polymérisation de monomères 2-alkyl-2-oxazoline de manière contrôlée. La  $\beta$ -cyclodextrine iodée est synthétisée selon un protocole simple, en 2 étapes. La 1<sup>ère</sup> étape consiste à ioder les fonctions hydroxyles de la face primaire puis à acétyler les fonctions hydroxyles secondaires pour les raisons évoquées précédemment (sites nucléophiles).

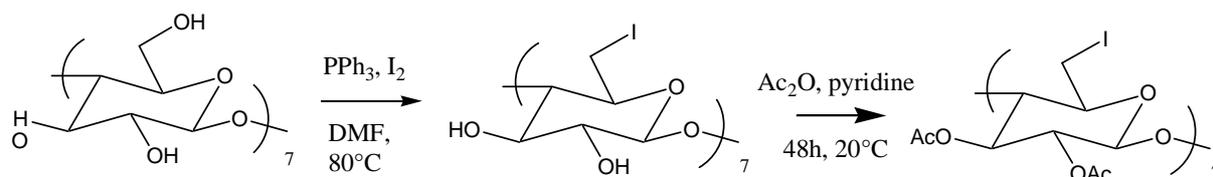


Schéma 4: stratégie de synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo-β-cyclodextrine

La 1<sup>ère</sup> étape étant déjà décrite dans le paragraphe (III-1.1.a), seule la 2<sup>ème</sup> étape est abordée ici, bien que cette réaction ait été précédemment réalisée sur la per-6-deoxy-6-azido-β-cyclodextrine (**14**). La réaction est conduite dans la pyridine à 20°C pendant 48h en présence d'un excès d'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$  : 10.78 éq./OH secondaires) et de quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP : 0.015 éq./OH secondaires).

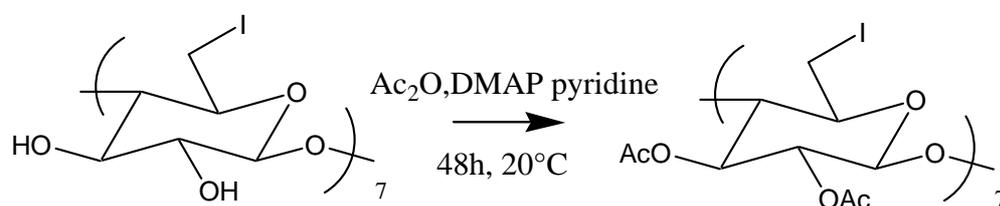


Figure 59: Acétylation de la per-6-deoxy-6-iodo-bêta-cyclodextrine

La Figure 60 présente le spectre RMN 2D hétéronucléaire de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo-β-cyclodextrine.

L'attribution des différents pics a été faite en se basant sur la référence (**14**). Nous pouvons ainsi noter sur la dimension proton la disparition à 5.7 ppm des pics correspondant aux OH-2 et OH-3 et l'apparition d'un nouveau pic à 2.0 ppm correspondant au  $\text{CH}_3$  des groupements acétyles ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ). Les pics situés vers à 170.0 ppm sur la dimension carbone confirme la présence des groupes carbonyles. En proton, le pic à 5.2 ppm, regroupe les protons H1 et H3, ceci est confirmé par la présence d'une tâche de corrélation avec le C1 et avec le massif des C2, C3, C5. Le nouveau pic en  $^{13}\text{C}$  à 21.2 ppm appartient au  $\text{CH}_3$  des groupes acétyles car celui-ci est corrélé avec le pic à 2.0 ppm en  $^1\text{H}$ . Le pic à 70.9 ppm en  $^{13}\text{C}$  représente bien 3 carbones, puisqu'on constate 3 tâches de corrélation avec le spectre  $^1\text{H}$ . Donc le massif vers 3,7 ppm, ne contient plus que les protons H4, H5, H6. La présence du proton H6 est confirmée par une tâche de corrélation avec C6. Enfin, la présence du C6 à 8.6 ppm montre que les groupes  $\text{CH}_2\text{-I}$  n'ont pas été altérés par la réaction d'acétylation.

Nous pouvons donc conclure que l'acétylation de la β-CD-I en position 2 et 3 a été quantitative.

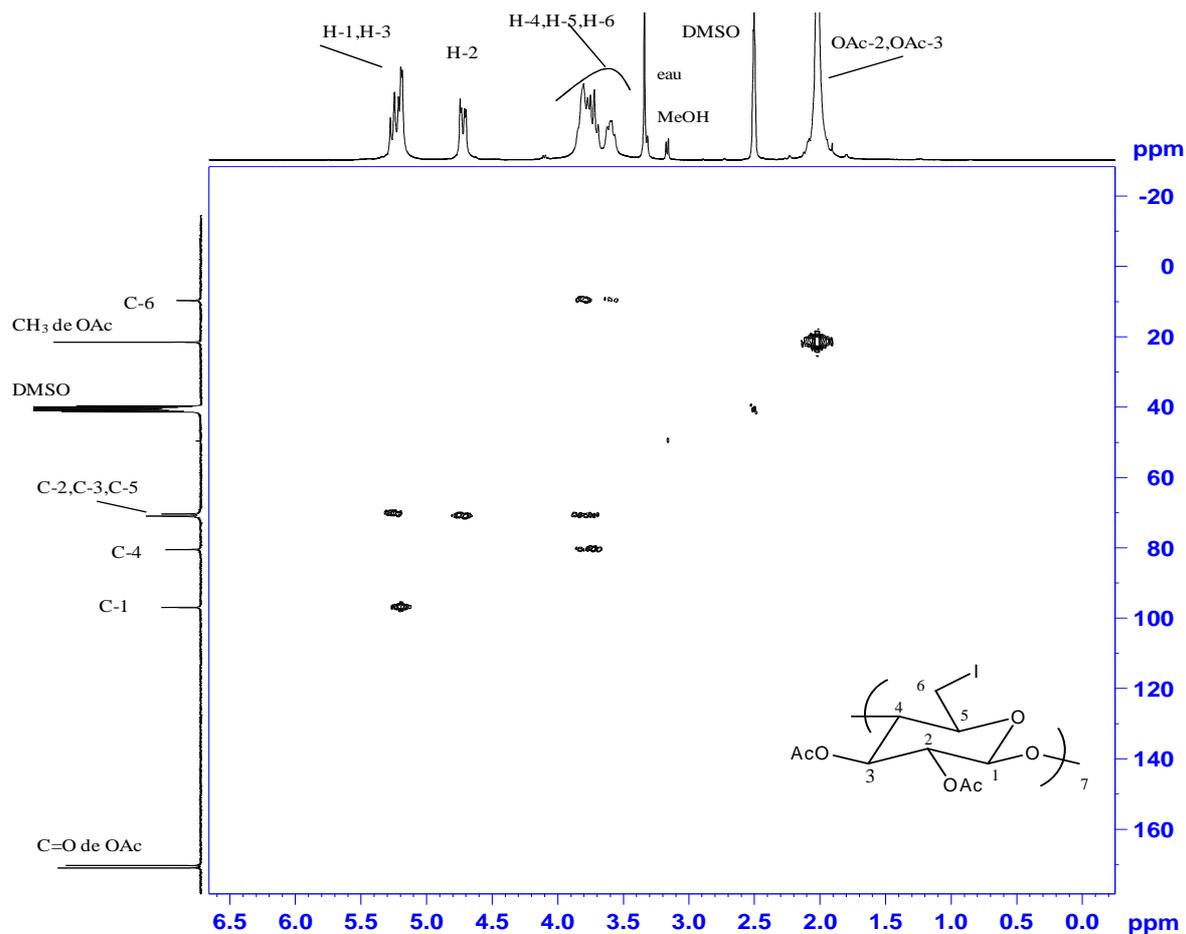


Figure 60: Spectre RMN HMQC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo-β-cyclodextrine dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 20°C

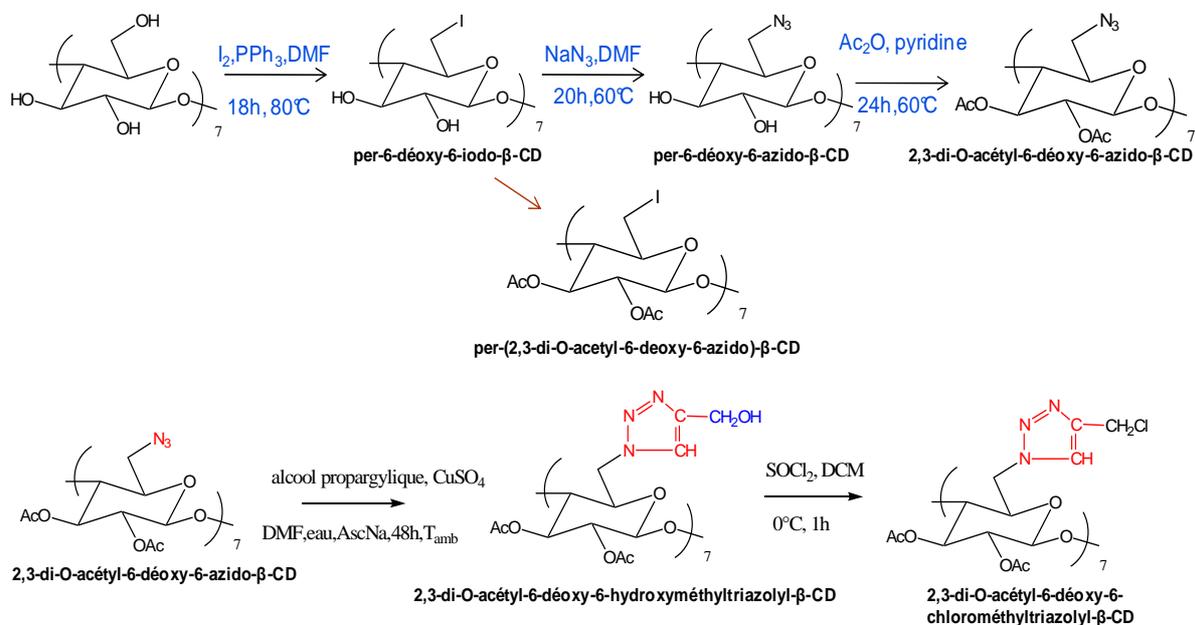


Schéma 5: Récapitulatif des synthèses réalisées sur la cyclodextrine

## **Conclusion :**

La synthèse des amorceurs a exigé beaucoup d'étapes de synthèse et d'optimisation des conditions opératoires, notamment pour les réactions de « chimie clic ».

Nous avons ainsi réussi à synthétiser 2 amorceurs de faible masse molaire possédant un cycle [1,2,3]-triazole substitué par 1 ou 2 groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . La synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole est réalisée en 4 étapes avec des rendements élevés et des fonctionnalités proches de 100%. La synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]triazole est, quant à elle, plus difficile dans la mesure où elle nécessite une purification sur colonne chromatographique pour accéder à un produit pur, mais qui induit une grande perte de matière. Il serait donc nécessaire d'améliorer les conditions de synthèse de ce composé.

Beaucoup d'essais de « chimie clic » et d'optimisations ont été menés avec différents propargyles et l' $\alpha$ -méthoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol). 4 macroamorceurs différents ont pu être synthétisés avec des taux de fonctionnalisation proches de 100% :

le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

le 4-chloroformiate de méthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole

le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole

le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole.

Le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole possède 2 groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$  sur le cycle triazole et permettra d'envisager la synthèse de polymères en étoile de type Mikto, alors que les trois autres conduiront à des copolymères di-blocs après polymérisation de 2-alkyl-2-oxazoline. Nous nous sommes également intéressés à la quaternisation par l'iodométhane du cycle triazole du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole, dans le but de supprimer tout site nucléophile qui pourrait s'avérer être incompatible avec la polymérisation des oxazolines.

Ces macromarceurs ont été synthétisés par CuAAC, à l'exception du 4-chloroformiate de méthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole où la cycloaddition a été obtenue par simple chauffage. Ainsi, à l'exception de ce cas là, les synthèses ont conduit à un seul l'isomère.

Enfin, deux  $\beta$ -CD heptafonctionnelles ont été synthétisées dans l'objectif d'obtenir des structures macromoléculaires en étoile à 7 branches en face primaire, avec des bras poly(2-alkyl-2-oxazolines). La 1<sup>ère</sup>  $\beta$ -cyclodextrine possède 7 cycles [1,2,3]-triazoles substitués en position 4 par  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , alors que la seconde possède 7 groupements  $\text{CH}_2\text{I}$ . Ces synthèses d'amorceurs heptafonctionnels ont donné des résultats concluants, avec des fonctionnalités

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs

quantitatives, permettant leur utilisation en polymérisation cationique par ouverture de cycle de MeOx.

## **Références Bibliographiques du chapitre 2**

- (1) Li,C. ; Finn,M.G. ; *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2006**, 44, 5513-5518 Chimie clic in materials synthesis. II. Acid-swellable crosslinked polymers made by copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition
- (2) Saegusa,T.; Kobayashi,S.; Yamada,A.; *Makromol Chem* **1976**, 177, 2271-2283, Kinetics and mechanism of isomerization polymerization of 2-methyl-2-oxazoline by benzyl and bromide initiators. Effect of halogen counteranions
- (3) Liu,Q.; Konas,M.; Riffle,J.S.; *Macromolecules*, **1993**, 26, 5572-5576, Investigations of 2-ethyl-2-oxazoline polymerizations in chlorobenzene
- (4) Luo,Z.G.; Zhao,Y.; Xu,F.; Ma,C.; Xu,X.M. ; Zhang,X.M. ; *Chinese Chemical Letters* **2014**, 25, 1346-1348 Synthesis and thermal properties of novel calix[4]arene derivatives containing 1,2,3-triazole moiety via K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction
- (5) Hiki,S. ; Kataoka,K. ; *Bioconjugate Chem* **2010**, 248-254 Versatile and Selective Synthesis of “Chimie clic” Compatible Heterobifunctional Poly(ethylene glycol)s Possessing Azide and Alkyne Functionalities
- (6) Dworak,A. ; Schulz,R.C. ; *Makromol Chem* **1991**, 192, 437-445, Star polymers and block copolymers of 2-oxazolines using chloroformates as initiators
- (7) Dworak,A. ; Schulz,R.C. ; *Bull Soc Chim Belg* **1990**, 99, 881-887, Polymerization of methyl and phenyl oxazoline initiated with alkyl chloroformates
- (8) Garanti,L.; Molteni,G.; *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 1133-1135, MeOPEG-bounded azide cycloadditions to alkynyl dipolarophiles
- (9) Himo,F.; Lovell,T.; Hilgraf,R.; Rostovtsev,V.V.; Noodleman,L.; Sharpless,K.B.; Fokin,V.V.; *JACS* **2005**, 127, 210-216 Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates
- (10) Hotha,S.; Kashyap,S.; *J.Org.Chem* **2006**, 71, 364-367, “Chimie clic” Inspired Synthesis of *pseudo*-Oligosaccharides and Amino Acid Glycoconjugates
- (11) Dimitrov-Raytchev,P.; Beghdadi,S.; Serghei,A.; Drockenmuller,E.; *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2012**, 51, 34-38 Main-chain 1,2,3-triazolium-based poly(ionic liquid)s issued from AB + AB chimie clic polyaddition
- (12) Raju,B.; Kogan,T.P. *Tetrahedron Letters*. **1997**, 38, 4965-4968 Use of Halomethyl Resins to Immobilize Amines: An Efficient Method for Synthesis of Sulfonamides and Amides on a Solid Support

- (13) Asthon,P.R.; Königer,R.; Stoddart,J.F. ; *J.Org.Chem* **1996**, 61, 903-908 Amino Acid Derivatives of  $\beta$ -Cyclodextrin
- (14) Cao,F.; Ren,Y.; Hua,W.; *Carbohydrate Research*, **2009**, 344, 526-530, Cyclomaltoheptaose mixed esters of anti-inflammatory drugs and short-chain fatty acids and study of their enzymatic hydrolysis in vitro
- (15) Hooz,J.; Gilani,S.S.H ; *Canadian Journal of Chemistry* **1968**, 46, 86-87 A rapid, mild procedure for the preparation of alkyl chlorides and bromides
- (16) Ngu,K.; Patel,D.V.; *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 973-976 Preparation of Acid-labile Resins with Halide Linkers and their Utility in Solid Phase Organic Synthesis
- (17) Appel,R.; *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, 14, 801-811 Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage
- (18) Khanna,K.; Varshney,S.; Kakkar,A.; *Polym Chem.* **2010**, 1, 1171-1185 Miktoarm star polymers: advances in synthesis, self-assembly, and applications
- (19) Mudraboyina,B.P.; Obadia,M.M.; Abdelhedi-Miladi,I.; Allaoua,I.; Drockenmuller,E.; *Eur.Polym.J* **2014**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.08.025> Versatile click functionalization of poly(1,2,3-triazolium ionic liquid)s
- (20) Khan,A.R.; Forgo,P.; Stine,K.J.; D'Souza,V.T.; *Chem.Rev.* **1998**, 98, 1977-1996, Methods for selective modification of cyclodextrins.
- (21) Grosz, M.; Boileau, S.; Guegan, P.; Cheradame, H.; Deshayes, A. ; *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **1997**, 38, 612-613

## Sommaire des figures du chapitre 2

Figure 1: Stratégie de synthèse du précurseur azide..... - 88 -

Figure 2: Méthylation du 3-phénylpropan-1-ol ..... - 88 -

Figure 3: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du méthanesulfonate de (3-phényl)propyle (GP159) dans  $\text{CDCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$  ..... - 89 -

Figure 4: Réaction d'azidation du méthanesulfonate de (3-phényl)propyle (GP159)..... - 90 -

Figure 5: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 1-azido-3-phénylpropane (GP160) dans  $\text{CDCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$  ..... - 90 -

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs

Figure 6: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du 1-azido-3-phénylpropane (GP160) dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 91 -
Figure 7: Synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 92 -
Figure 8: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP166) dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 93 -
Figure 9: Synthèse du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 94 -
Figure 10a: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) avant colonne chromatographique dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 94 -
Figure 10b: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) après colonne chromatographique dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 95 -
Figure 10c: Spectre RMN COSY du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) après colonne chromatographique dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ .....	-95-
Figure 11: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP227) dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 96 -
Figure 12: Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 97 -
Figure 13: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP223) dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ après purification.....	- 98 -
Figure 14: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole (GP223) dans $\text{CDCl}_3$ à $20^\circ\text{C}$ après purification.....	- 99 -
Figure 15: Réaction "chimie clic" entre le 1,4-dichlorobut-2-yne et le 1-azido-3-phénylpropane .....	- 100 -
Figure 16: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole (GP171) après purification dans $\text{DMSO } d_6$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 101 -
Figure 17: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole (GP171) dans $\text{DMSO } d_6$ à $20^\circ\text{C}$ .....	- 102 -

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs

Schéma 1: Récapitulatif des synthèses sur la molécule modèle le 3-phényl-1-propan-1-ol..... - 103 -

Figure 18: Stratégie de synthèse du PEG azide ..... - 104 -

Figure 19: Synthèse du  $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -mésyl poly(éthylène glycol)..... - 104 -

Figure 20: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du PEG mésylate (GP58) dans le DMSO-d $_6$  à 20°C ..... - 105 -

Figure 21: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif du PEG mésylate (GP58) dans le CDCl $_3$  à 20°C .... - 106 -

Figure 22: Synthèse de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) ..... - 106 -

Figure 23: spectre RMN  $^1\text{H}$  de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) (GP60) dans le DMSO-d $_6$  à 20°C ..... - 107 -

Figure 24: spectre RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif de l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) (GP60) dans le DMSO-d $_6$  à 20°C..... - 108 -

Figure 25: Réaction entre le PEG azidé et le chlorure de propargyle ..... - 109 -

Figure 26: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP167) dans le DMSO-d $_6$  à 20°C..... - 110 -

Figure 27: Réaction entre le PEG azidé et l'alcool propargylique ..... - 111 -

Figure 28: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP83) dans le DMSO-d $_6$  à 20°C..... - 112 -

Figure 29: spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP83) dans le DMSO-d $_6$  à 20°C..... - 113 -

Figure 30: Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole..... - 114 -

Figure 31: spectre RMN  $^1\text{H}$  du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP257) dans le DMSO d $_6$  à 20°C..... - 115 -

Figure 32: spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP257) dans le DMSO d $_6$  à 20°C..... - 116 -

## Chapitre II : Synthèse et caractérisation des amorceurs

Figure 33: Réaction de "chimie clic" réalisée avec le chloroformiate de propargyle .....	- 117 -
Figure 34: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4-chloroformiate de methyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP116) dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 118 -
Figure 35 : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du 4-chloroformiate de methyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (GP116) dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 119 -
Figure 36 : Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole (GP147) dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 121 -
Figure 37 : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3] triazole (GP147) dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 122 -
Figure 38: Quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole par l'iodométhane .....	- 123 -
Figure 39: Spectre RMN $^1\text{H}$ du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3] triazole (GP308) dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 124 -
Figure 40: Réaction de chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole .....	- 125 -
Figure 41: Spectre RMN $^1\text{H}$ de l'expérience GP311 dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 126 -
Schéma 2: Récapitulatif des synthèses réalisées sur le PEG.....	- 127 -
Schéma 3: Stratégie de synthèse du précurseur de chimie clic.....	- 128 -
Figure 42: Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine.....	- 129 -
Figure 43a: spectre RMN $^1\text{H}$ de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 130 -
Figure 43b: spectre RMN $^1\text{H}$ de la $\beta$ -cyclodextrine native dans le DMSO d6 à 20°C.....	-130-
Figure 44a: spectre RMN $^{13}\text{C}$ de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 131 -
Figure 44b: spectre RMN $^1\text{H}$ de la $\beta$ -cyclodextrine native dans le DMSO d6 à 20°C.....	-131-

Figure 45: Azidation de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 132 -
Figure 46: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 132 -
Figure 47: Spectre ESI-MS de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine.....	- 133 -
Figure 48: Acétylation de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine.....	- 133 -
Figure 49: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de la per-(2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-6-azido)- $\beta$ -CD dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 134 -
Figure 50: Spectre RMN $^1\text{H}$ de la per-(2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-6-azido)- $\beta$ -CD dans le DMSO d6 à 20°C.....	- 135 -
Figure 51: Synthèse par CuAAC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 135 -
Figure 52: Spectre RMN $^1\text{H}$ de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 136 -
Figure 53: Spectre RMN COSY de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 137 -
Figure 54: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 138 -
Figure 55: Spectre ESI-MS de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 139 -
Figure 56 : Chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine .....	- 140 -
Figure 57: Spectre RMN $^1\text{H}$ de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 140 -
Figure 58: Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine (GP272) dans le DMSO d6 à 20°C .....	- 141 -

Schéma 4: stratégie de synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine.. - 142 -

Figure 59: Acétylation de la per-6-deoxy-6-iodo-bêta-cyclodextrine..... - 142 -

Figure 60: Spectre RMN HMQC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine dans le DMSO-d6 à 20°C..... - 143 -

Schéma 5: Récapitulatif des synthèses réalisées sur la cyclodextrine..... - 143 -

### ***Sommaire des tableaux du chapitre 2***

Tableau 1: Expériences de chimie clic avec le chlorure de propargyle (Tps= 168h, T°C= 50°C) ..... 87

Tableau 2: Expérience de "chimie clic" avec l'alcool propargylique..... 89

Tableau 3: Expérience de chloration avec le chlorure de thionyle..... 92

Tableau 4: Expériences de "chimie clic" réalisées avec le 1,4-dichloro-2-butyne..... 95

Tableau 5: Expériences de "chimie clic" avec le chlorure de propargyle ..... 104

Tableau 6: Conditions opératoires et résultats des clicks chemistry réalisées avec l'alcool propargylique et l' $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido-poly(éthylène glycol) 2000 ..... 106

Tableau 7: Conditions opératoires et résultats des chlurations réalisées avec le chlorure de thionyle sur 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole..... 109

Tableau 8: Expériences de "chimie clic" réalisées avec le chloroformiate de propargyle (96h, 70°C, [azide]= 0,0247 mol.L<sup>-1</sup>, [propargyle]= 5,1 mol.L<sup>-1</sup>) ..... 112

Tableau 9: Expériences de "chimie clic" réalisées avec le 1,4-dichlorobut-2-yne..... 115

Tableau 10: Récapitulatif des réactions de quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole ([PEG]= 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, 45°C)..... 118

Tableau 11: Récapitulatif des essais de chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole ([PEG]= 0,094 mol.L<sup>-1</sup>, [SOCl<sub>2</sub>]= 0,47 mol.L<sup>-1</sup>)..... 119





**CHAPITRE III :**  
**Synthèse de polymères en étoile**

## ***Introduction***

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit la synthèse d'amorceurs modèles, de macromamorceurs à base de PEG et d'amorceurs heptafonctionnels à cœur cyclodextrine, possédant chacun un ou plusieurs cycles [1,2,3]-triazoles. Ces composés vont servir d'amorceurs de polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines. La méthodologie employée a consisté à étudier l'éventualité de l'amorçage de la polymérisation de 2-alkyl-2-oxazoline par les [1,2,3]-triazoles en utilisant des composés de faible masse molaire pour nous permettre de nous familiariser avec ce type de polymérisation et de les caractériser au mieux. Ensuite ces résultats ont été appliqués pour la synthèse de copolymères PEG-PMeOx. Enfin, au vu des résultats précédents, cette méthodologie sera ajustée et appliquée à la synthèse de polymères en étoile à cœur cyclodextrine selon la stratégie divergente. La méthode divergente appliquée aux cyclodextrines sera comparée avec la méthode convergente en terme d'efficacité et de caractéristiques des polymères.

La première partie de ce chapitre décrit une réaction de couplage entre la per-6-deoxy-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine et des chaînes  $\alpha$ -bromopoly(2-méthyl-2-oxazoline)s à terminaison  $\text{CH}_2\text{Br}$  selon une stratégie convergente.

Dans la 2<sup>ème</sup> partie du chapitre, le potentiel de différentes fonctions organiques a été étudié pour polymériser les 2-alkyl-2-oxazolines de façon à générer des polymères en étoile selon une voie divergente. Dans un premier temps, l'amorçage de la polymérisation de MeOx à partir de groupements  $\text{CH}_2\text{-I}$  situés en position 6 de la  $\beta$ -CD a été étudié, notamment à travers une étude cinétique. Les constantes de vitesse de propagation et d'amorçage ont alors été déterminées pour caractériser ce système. Les propriétés physico-chimiques des polymères synthétisés sont également présentées.

Nous avons ensuite examiné si des groupements  $\text{CH}_2\text{-X}$  situés en position 4 de cycles [1,2,3]-triazoles pouvaient amorcer la polymérisation de MeOx ou EtOx. Afin d'étudier aisément ces systèmes, une première étude a été réalisée sur des molécules [1,2,3]-triazoles, de faible poids moléculaire, substituées en position 4 ou en positions 4 et 5 par des groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . Cette stratégie a alors été transposée à des PEG [1,2,3]-triazoles substitués en position 4 et 5 dans le but d'obtenir des polymères en étoile de type Mikto (étoile à 3 branches). Le PEG [1,2,3]-triazole mono-substitué en position 4 a ensuite été utilisé comme amorceur modèle de polymérisation, dans le but de synthétiser des copolymères à blocs double hydrophiles. Enfin la  $\beta$ -CD possédant 7 groupements triazoles a été utilisée dans le but de générer un polymère en étoile à 7 branches.

Les MeOx et EtOx ont été choisies comme monomère car ce sont les plus réactifs des 2-alkyl-2-oxazolines. De plus leur polymérisation se fait de manière simple et classique dans de l'acétonitrile à une température modérée de 80°C.

### I) Synthèse de poly(2-méthyl-2-oxazoline)s en étoile par voie convergente

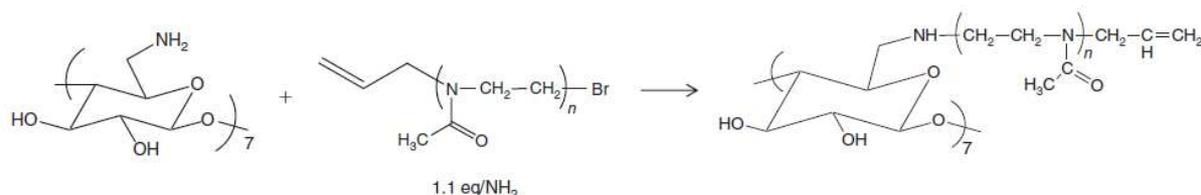


Figure 1: Synthèse de poly(2-méthyl-2-oxazoline)s en étoile par voie convergente dans le DMSO

La méthode convergente consiste à coupler un polymère de structure parfaitement contrôllée, avec un agent désactivant multifonctionnel.

La méthode convergente requiert l'utilisation d'un polymère préformé de structure contrôlée en terme de fonctionnalité. Un poly(2-méthyl-2-oxazoline) a donc été synthétisé en amorçant la polymérisation de MeOx (3,0 mol.L<sup>-1</sup>) par le bromure d'allyle (0,2 mol.L<sup>-1</sup>) dans l'acétonitrile à 80°C (Figure 2). La MeOx a été choisie car c'est un monomère assez réactif et nous avons opté pour le bromure d'allyle car il nous permettait d'identifier avec précision les protons allyliques en RMN témoignant de l'implication du dérivé bromé dans la réaction d'amorçage. Après 24h de réaction, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, sans ajout d'agent désactivant, afin d'obtenir des extrémités de chaîne CH<sub>2</sub>-Br.

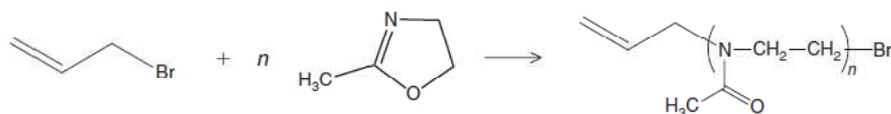


Figure 2: Polymérisation de MeOx amorcée par le bromure d'allyle

Exp	[M] mol.L <sup>-1</sup>	[A] mol.L <sup>-1</sup>	Tps (h)	T°C	Rdt (%)	$\overline{DP}_n$ th	$\overline{DP}_n$ RMN
GP8	3	0,2	24	80	100	15	15,2
GP9B	3	0,6	24	80	100	5	5,6

Tableau 13: Polymérisations de MeOx avec le bromure d'allyle dans AcN

La RMN COSY du polymère synthétisé, obtenu après précipitation dans le diéthyléther, est donnée en Figure 3. En plus des protons CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> des unités polymères à 3,4 et 2,1 ppm,

nous observons à 5,2 ppm, 5,7 ppm et 3,8 ppm les protons (1), (2) et (3) correspondant aux extrémités de chaîne allyles. Les protons relatifs aux extrémités bromées résonnent à 3,3 et 4,4 ppm (protons (8) et (9)).

Ces attributions sont confirmées par l'intensité relative des pics respectifs. Il est également observé à 4,7 ppm une très faible fraction d'espèces bromées ioniques (< 5%). En se basant sur les unités polymères et l'intensité du groupement allyle, un degré moyen de polymérisation en nombre a pu être déterminé. La valeur expérimentale est de 15,2, qui est très proche de la valeur théorique ( $DP_{n,th} = 15,0$ ). Nous observons un parfait accord entre l'intensité des fins de chaîne allyles et l'intensité des fins de chaîne bromées (ioniques + covalentes), mettant en évidence le contrôle de la polymérisation.

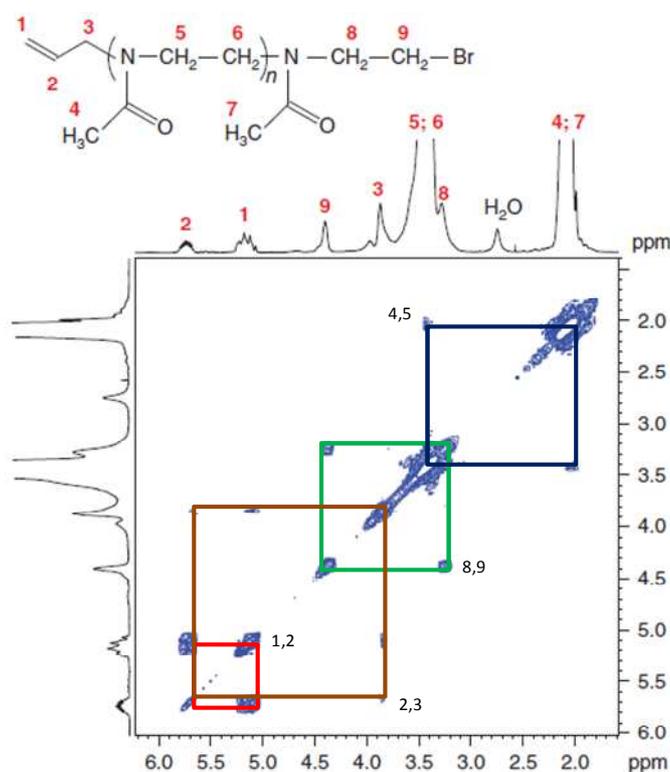


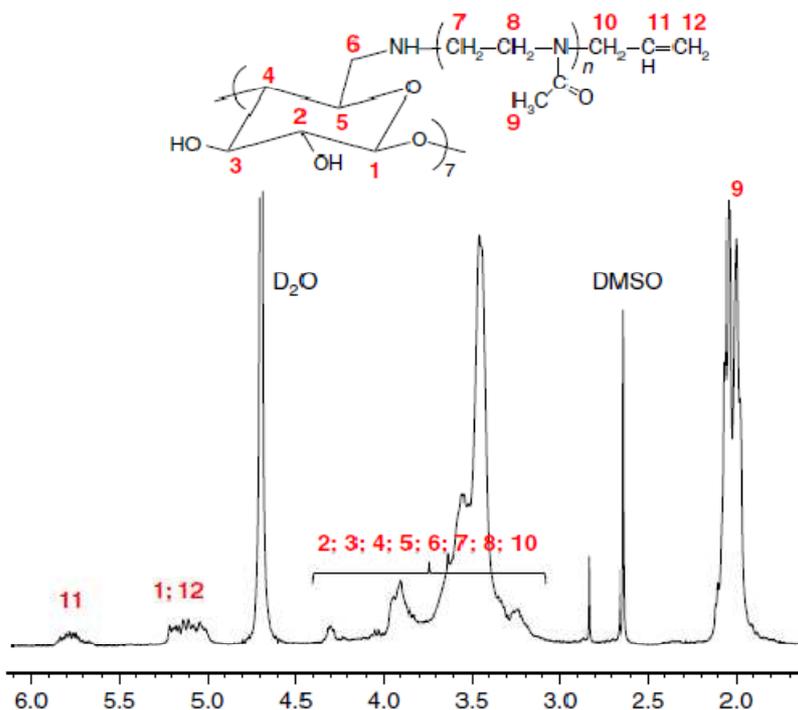
Figure 3: RMN COSY d'un PMeOx linéaire après précipitation dans Et<sub>2</sub>O (CDCl<sub>3</sub>, 25°C)

Cette polymérisation a été répétée (voir tableau 1) en utilisant un faible ratio monomère/amorceur ( $[MeOx]/[bromure\ d'allyle] = 5,0$ ), afin de faciliter par la suite la caractérisation du polymère en étoile. En fin de polymérisation, une fraction a été prélevée, avant couplage, dans le but d'analyser la masse molaire des chaînes polymères par RMN <sup>1</sup>H (GP9B).

Exp	[GP9A] mol.L <sup>-1</sup>	[NH <sub>2</sub> ] mol.L <sup>-1</sup>	Tps	T°C	Rdt	Fct
GP9A	0,146	0,133	96h	80	100%	100%

**Tableau 14: Réaction de désactivation des chaînes PMeOx par la CD-NH<sub>2</sub>**

L'autre partie du milieu réactionnel est désactivée par l'ajout d'une solution d'heptakis(6-deoxy-6-amino) $\beta$ -CD (NH<sub>2</sub>- $\beta$ -CD) dans le DMSO (Figure 1 et tableau 2). La solution est agitée pendant 4 jours à 80°C afin d'obtenir un haut rendement de greffage. Nous avons utilisé un léger excès de chaînes PMeOx par rapport aux fonctions amines de la  $\beta$ -CD (1,1 chaînes polymères/NH<sub>2</sub>), afin d'obtenir un polymère en étoile à sept branches. En fin de réaction, le polymère en étoile est précipité dans Et<sub>2</sub>O et récupéré par filtration puis séché. L'excès de polymère linéaire est éliminé en réalisant une dialyse contre l'eau. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du polymère en étoile purifié montre que le proton anomérique (1) de la  $\beta$ -CD possède un déplacement chimique très proche de celui des protons insaturés CH<sub>2</sub> des extrémités de chaîne allyliques à 5,1 ppm (12), l'intensité de ces signaux étant égale à 3 si nous considérons une intensité de 1 pour l'autre proton insaturé situé à 5,7 ppm (11) (Figure 4). Ce résultat suggère que le polymère en étoile possède effectivement les 7 branches escomptées.


**Figure 4: RMN <sup>1</sup>H du PMeOx en étoile dans D<sub>2</sub>O à 25°C**

L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  des chaînes linéaires (prélèvement) donne un  $\overline{\text{DP}}_n$  expérimental égal à 5,6, ce qui est en accord avec la valeur théorique. Nous en déduisons que le PMeOx en étoile possède une masse molaire de l'ordre de  $4700 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du polymère en étoile (Figure 5) montre que le signal des carbones C6 de l'heptakis(6-deoxy-6-amino) $\beta$ -CD initialement à 42,7 ppm (Figure 6) a totalement disparu, alors que nous observons clairement les signaux des carbones C1 à C5. Le signal relatif aux C6 du polymère en étoile pourrait avoir été déplacé sous le massif des unités  $\text{CH}_2$  du polymère. Par ailleurs, l'obtention d'un singulet étroit pour le carbone anomérique suggère que des additions multiples de chaînes PMeOx par groupement amine n'ont pas eu lieu, mais seulement une réaction de couplage par unité glucopyranose (Figure 5).

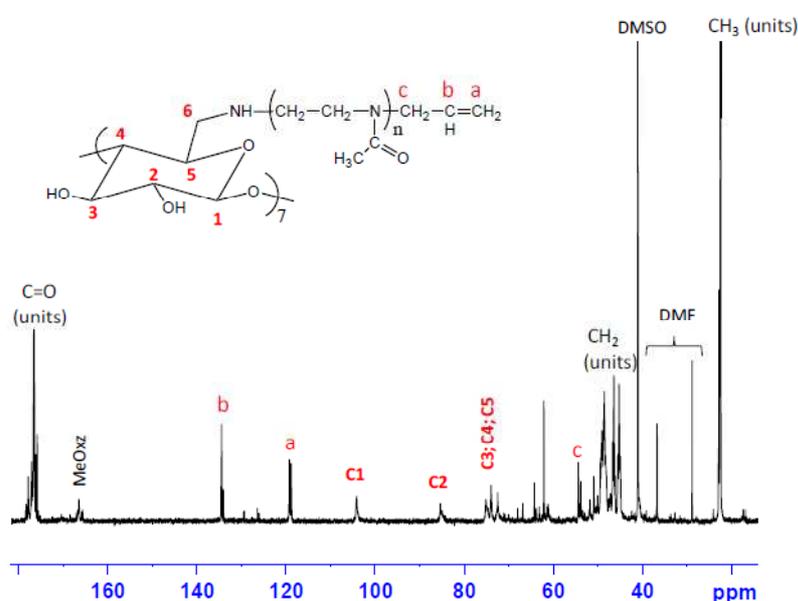


Figure 5: RMN  $^{13}\text{C}$  du PMeOx en étoile (après dialyse) dans  $\text{D}_2\text{O}$  à  $25^\circ\text{C}$

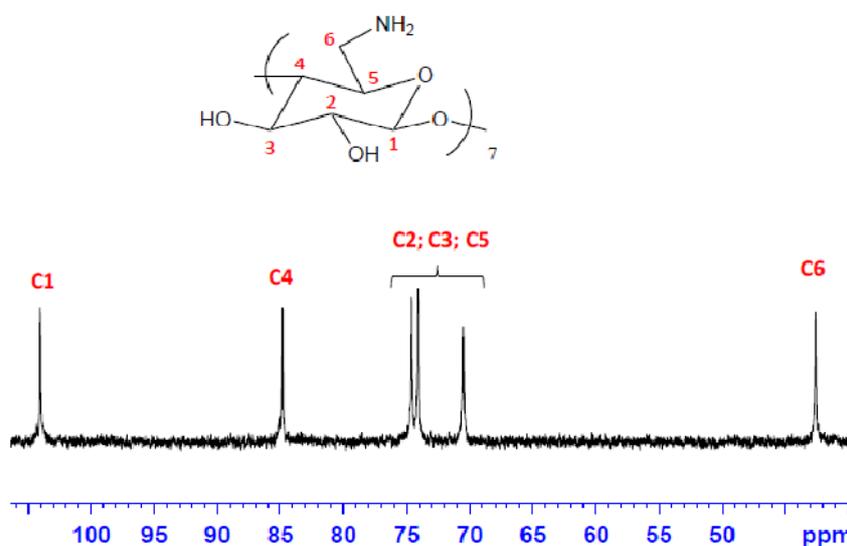


Figure 6: RMN  $^{13}\text{C}$  de l'heptakis(6-deoxy-6-amino) $\beta$ -CD ( $\text{NH}_2$ - $\beta$ -CD) dans  $\text{D}_2\text{O}$  à  $25^\circ\text{C}$

Dans le but de caractériser le polymère en étoile, des expériences RMN DOSY ont été conduites sur le PMeOx linéaire et en étoile, ainsi que sur le dérivé  $\beta$ -cyclodextrine utilisé lors du quench. La RMN DOSY a été inventée par Morris et Johnson (1) et permet la mesure de coefficient de diffusion de molécules en solution. Elle est souvent utilisée pour analyser des mélanges ou pour caractériser la structure de molécules (2-4). Les coefficients de diffusion des différents polymères synthétisés dans cette étude sont reportés dans le Tableau 3. Toutes les expériences ont été réalisées dans  $D_2O$  à  $25^\circ C$  à une concentration inférieure à la concentration critique  $c^*$  des polymères. Ces résultats montrent clairement que les chaînes polymères linéaires ont un volume hydrodynamique inférieur à celui du polymère en étoile et celui de  $NH_2$ - $\beta$ -CD, celle-ci ayant un volume hydrodynamique intermédiaire en accord avec leurs masses molaires respectives. En conclusion, ces mesures confirment que, dans l'expérience 3, les chaînes PMeOx sont greffées à la  $\beta$ -cyclodextrine.

Exp	Structure	$D \times 10^{10} (m^2.s^{-1})$	Masse molaire <sup>A</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )
1	$NH_2$ - $\beta$ -CD	$2,45 \pm 0,01$	1128
2	PMeOx linéaire	$3,27 \pm 0,10$	600
3	PMeOx en étoile	$1,86 \pm 0,10$	4700

Tableau 15: Coefficients de diffusion des molécules déterminés dans  $D_2O$  à  $25^\circ C$  (A : masse molaire déterminée par RMN)

A titre d'exemple, la pseudo 2D du polymère en étoile est donnée en Figure 7. Une dimension correspond au spectre RMN  $^1H$  du polymère, alors que la 2<sup>ème</sup> dimension indique les coefficients de diffusion. Cette figure met en évidence que tous les signaux des protons du polymère possèdent le même coefficient de diffusion, mettant en évidence le greffage des chaînes PMeOx sur la CD. De plus, l'obtention de 7 branches est avérée car en figure 5, nous n'observons plus le carbone en  $\alpha$  la fonction  $NH_2$ .

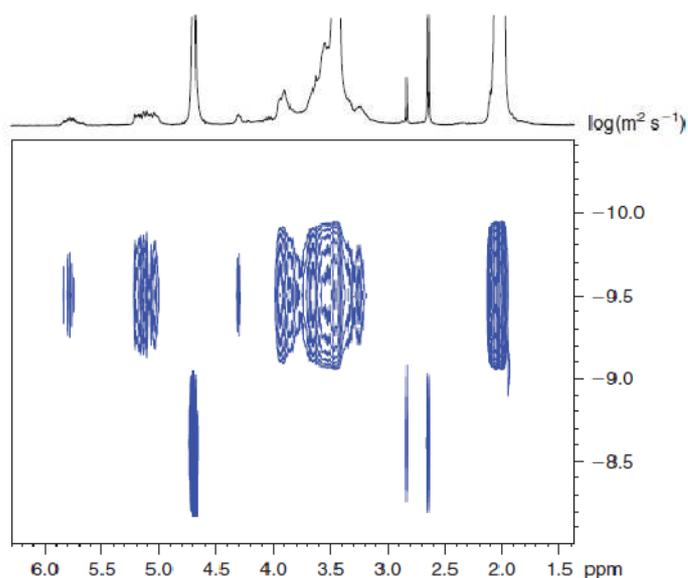


Figure 7: RMN DOSY du polymère en étoile (après dialyse) dans D<sub>2</sub>O à 25°C

Pour conclure cette étude, la synthèse convergente présentée ici a permis de synthétiser un polymère en étoile de structure contrôlée ayant un cœur  $\beta$ -CD et 7 branches PMeOx, démontré par RMN DOSY et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Toutefois, cette synthèse a été réalisée en utilisant des chaînes polymères de faible masse molaire de façon à garantir un couplage quantitatif entre les chaînes PMeOx et la  $\beta$ -CD. Effectivement, le rendement de greffage diminue avec la masse molaire des chaînes polymères. Cette stratégie est donc limitée à la synthèse de polymère en étoile de masse molaire modérée. D'autre part, cette stratégie nécessite toujours une étape de purification dès lors qu'un excès de chaînes linéaires est utilisé par rapport aux sites réactionnels de la molécule coeur.

Pour ces différentes raisons, il nous a paru judicieux de synthétiser des polymères en étoile par méthode divergente, qui permet de contourner les 2 inconvénients précédents.

## ***II) Synthèse de poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en étoile par voie divergente***

### **II-1) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine**

Les 2-alkyl-2-oxazolines peuvent être polymérisées en utilisant des iodoalcanes comme amorceurs ; le contrôle de la polymérisation a été décrit dans la littérature par différents

chercheurs (5-7). En se basant sur ces résultats, la polymérisation de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine a été étudiée pour synthétiser des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s en étoile. Un des intérêts des dérivés iodés est qu'ils favorisent la formation d'espèces ioniques et permettent des cinétiques de polymérisation élevées. Les fonctions OH de la face secondaire de la  $\beta$ -CD ont été protégées par précaution, la polymérisation cationique étant sensible aux attaques nucléophiles. Il est à noter que Adeli et al. (8) ont amorcé la polymérisation de EtOx par la 6-déoxy-6-tosyl- $\beta$ -cyclodextrine, sans analyser l'éventualité de réactions secondaires, induites par les fonctions OH de la face secondaire de la  $\beta$ -CD.

La stratégie divergente entreprise dans cette étude est présentée à la Figure 8.

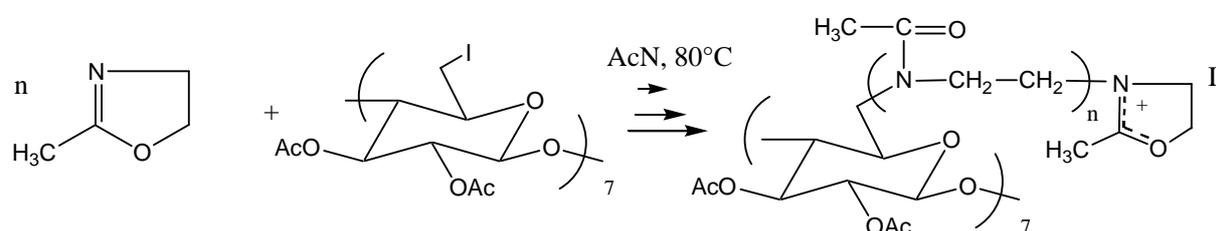


Figure 8: Polymérisation de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine

### I-1.1) Etude cinétique et détermination des constantes cinétiques de vitesse

Une étude cinétique a été réalisée dans l'objectif de déterminer les constantes de vitesse d'amorçage ( $k_i$ ) et de propagation ( $k_p$ ) de ce système (amorçage de MeOx avec la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine dans AcN à 80°C). Les polymérisations ont été conduites dans AcN à 80°C, en effectuant régulièrement des prélèvements au cours du temps. L'évolution du rendement de polymérisation au cours du temps, présentée à la Figure 9, montre que le système est extrêmement lent. Seulement 86% de rendement sont obtenus après 90h de réaction.

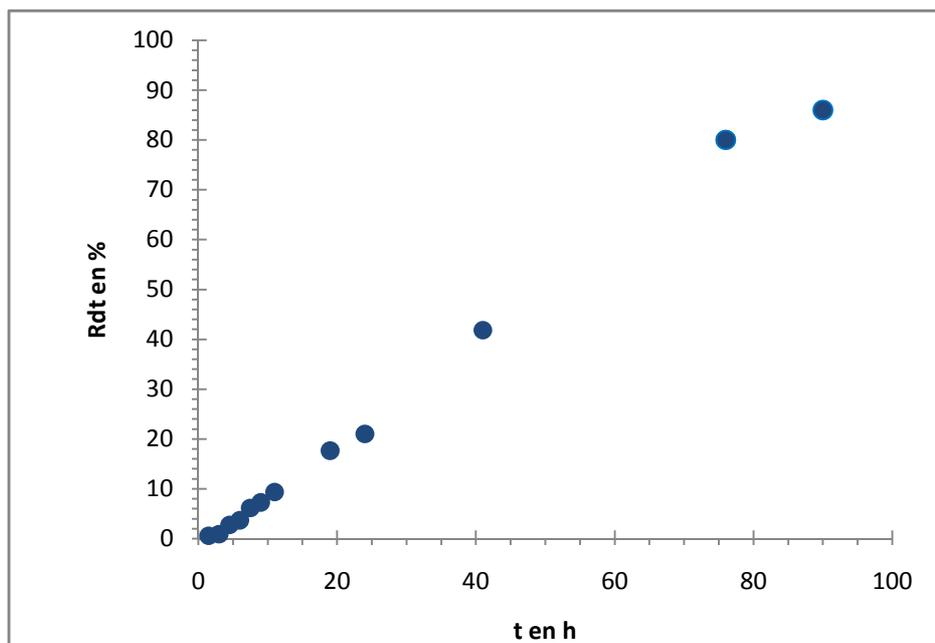


Figure 9: Evolution du rendement de polymérisation au cours du temps ;  $[MeOx] = 3,28 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  
 $[AcO-\beta-CD-I] = 9,20 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$

Les constantes cinétiques ont été déterminées en considérant les équations suivantes :

- pour l'étape d'amorçage :

$$-d[CH_2I]/dt = k_i [CH_2I][M] \quad (i)$$

où  $[CH_2I]$  et  $[M]$  représentent respectivement les concentrations en groupements iodures et en monomère à l'instant  $t$ . En intégrant cette équation, nous obtenons :

$$\ln [CH_2I]_0/[CH_2I] = k_i \int_0^t [M] dt \quad (ii)$$

Cette équation sera utilisée pour déterminer graphiquement  $k_i$ .

- pour l'étape de propagation :

En supposant que  $k_{p1}$  (1<sup>ère</sup> étape de propagation) soit égale à  $k_{pn}$  (n<sup>ième</sup> étape de propagation), l'équation différentielle correspondant à la propagation est :

$$-d[M]/dt = k_i[CH_2I][M] + k_p[P^*][M] \quad (iii)$$

où  $[P^*]$  représente la concentration en centres actifs à un temps  $t$  et  $k_{p1} = k_{pn} = k_p$ .

Nous avons ensuite considéré que  $[P^*]$  est égal à  $[CH_2I]_0 - [CH_2I]$ . Ainsi, l'intégration de l'équation (iii) conduit à l'équation suivante :

$$\frac{\ln [M]_0/[M]}{\int_0^t [\text{CH}_2\text{I}] dt} = (k_i - k_p) + k_p \frac{[\text{CH}_2\text{I}]_0 t}{\int_0^t [\text{CH}_2\text{I}] dt} \quad (\text{iv})$$

où  $[\text{CH}_2\text{I}]_0$  représente la concentration initiale en  $\text{CH}_2\text{I}$ .

Nous utiliserons l'équation (iv) pour déterminer graphiquement  $k_p$ .

La concentration en  $\text{CH}_2\text{-I}$  au cours du temps a été déterminée par RMN  $^{13}\text{C}$  quantitative, en se basant sur l'intégrale du carbone C6 de la  $\beta$ -CD (Figure 10). Ainsi, seuls les prélèvements réalisés à des temps de réaction inférieurs à 11h ont pu être considérés. La concentration en monomère a été calculée à partir des rendements de polymérisation. Les Figures 11 et 12 montrent l'évolution de  $[\text{CH}_2\text{-I}]$  et de  $[\text{M}]$  au cours du temps.

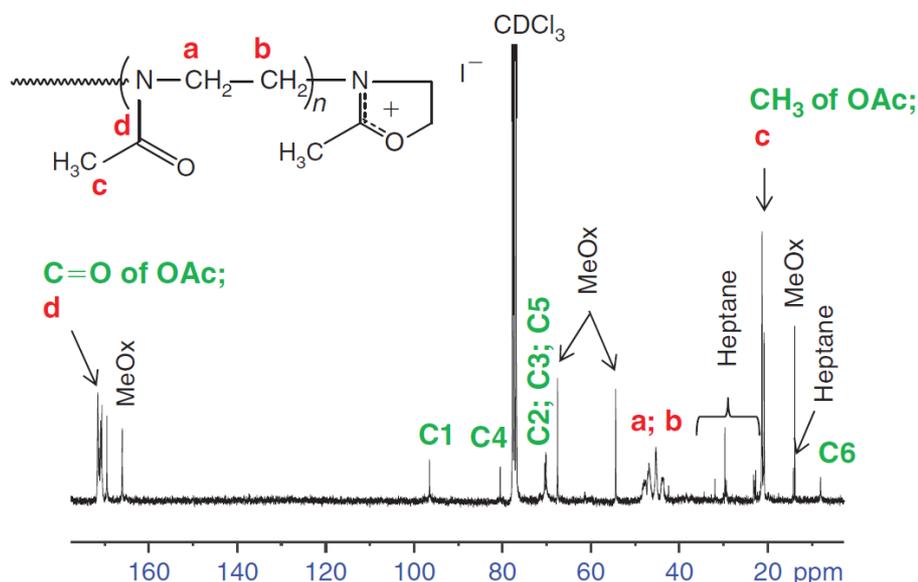


Figure 10: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif de PMeOx amorcé par AcO- $\beta$ -CD-I dans  $\text{CDCl}_3$

Les carbones C1 à C6 correspondent aux carbones du cœur cyclodextrine.

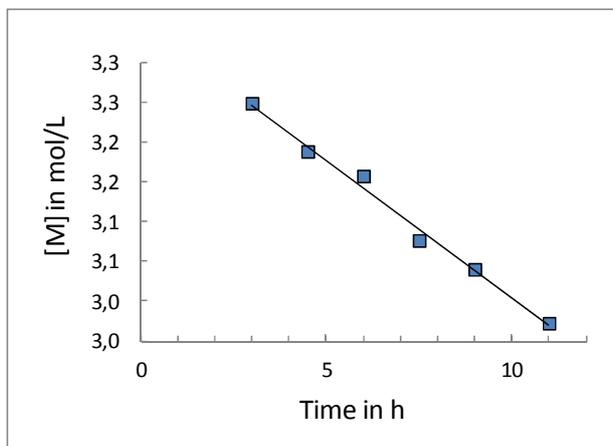


Figure 11: Evolution de la concentration en monomère en fonction du temps de polymérisation

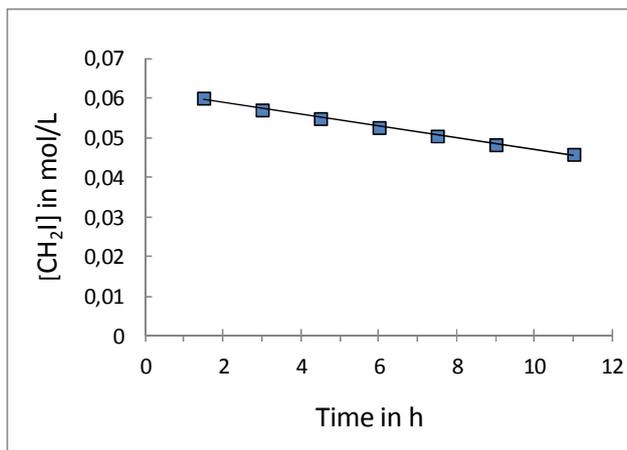


Figure 12: Evolution de la concentration en CH<sub>2</sub>I en fonction du temps de polymérisation

La représentation graphique de l'équation (ii) met en évidence une droite, dont la pente représente la constante d'amorçage (Figure 13) :  $k_i = 2,5 \cdot 10^{-6} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ . Selon l'équation (iv), la constante de propagation peut être déterminée en considérant la pente de la Figure 14 ( $k_p = 2 \cdot 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ), mais peut également être calculée en considérant l'ordonnée à l'origine de la droite. Une valeur de  $1,9 \cdot 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  a été obtenue dans ce cas-là. Les 2 valeurs sont donc très proches.

Cette étude cinétique montre que la constante de vitesse de propagation est beaucoup plus élevée que celle de l'amorçage (facteur multiplicatif  $\approx 80$ ), ce qui est évidemment défavorable à l'obtention d'une polymérisation contrôlée.

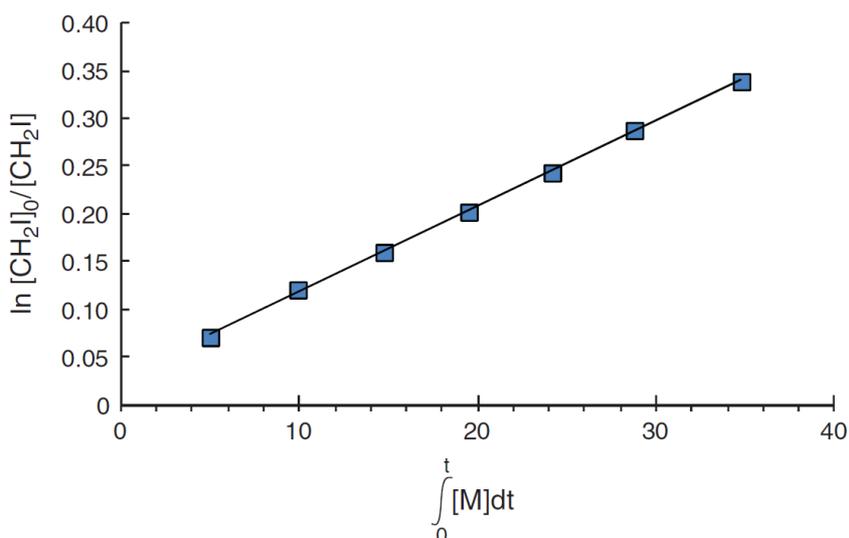


Figure 13: Détermination de la constante d'amorçage

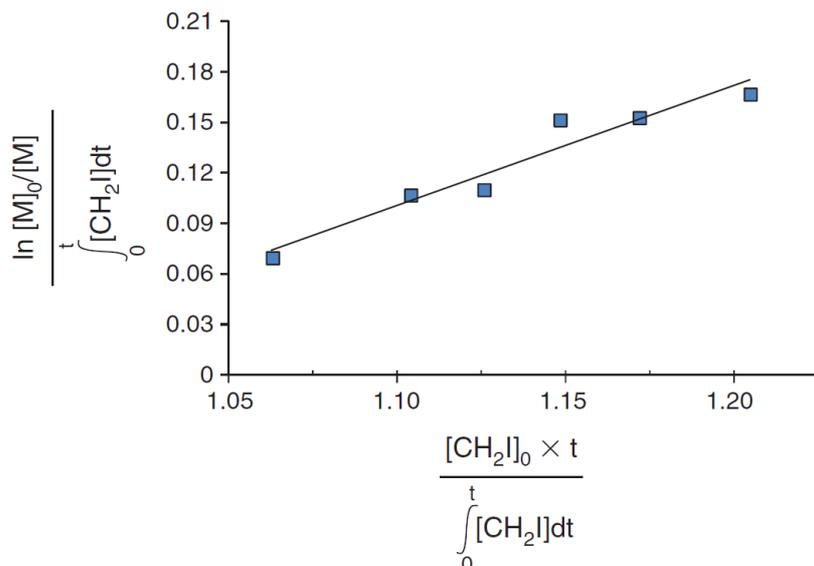


Figure 14: Détermination de la constante de propagation

Afin de mieux comprendre ces résultats cinétiques, une polymérisation modèle a été conduite en utilisant le 1-iodo-2-méthylpropane comme amorceur dans les mêmes conditions opératoires que précédemment (Figure 15). Cet amorceur monofonctionnel (nommé RI) possède une structure chimique aliphatique similaire à celle du segment  $CH_2-I$  de la  $\beta$ -CD, sans toutefois présenter la gêne stérique. Contrairement aux polymérisations amorcées par la  $\beta$ -CD, la quantité d'amorceur résiduel a été déterminée en analysant par RMN  $^1H$  le cryodistillat de chaque prélèvement. Ce dernier contient les produits de faible poids moléculaires, à savoir, le solvant, le monomère et l'amorceur RI. Un exemple de spectre RMN  $^1H$  est donné Figure 16.

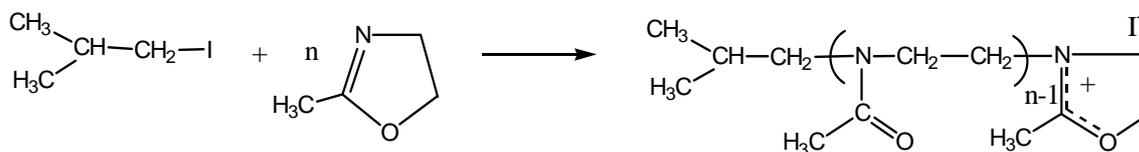


Figure 15: Polymérisation de MeOx amorcée par le 1-iodo-2-méthylpropane dans AcN; T=80°C, [MeOx]= 3,28 mol.L<sup>-1</sup>, [CH<sub>2</sub>I]= 0,0644 mol.L<sup>-1</sup>

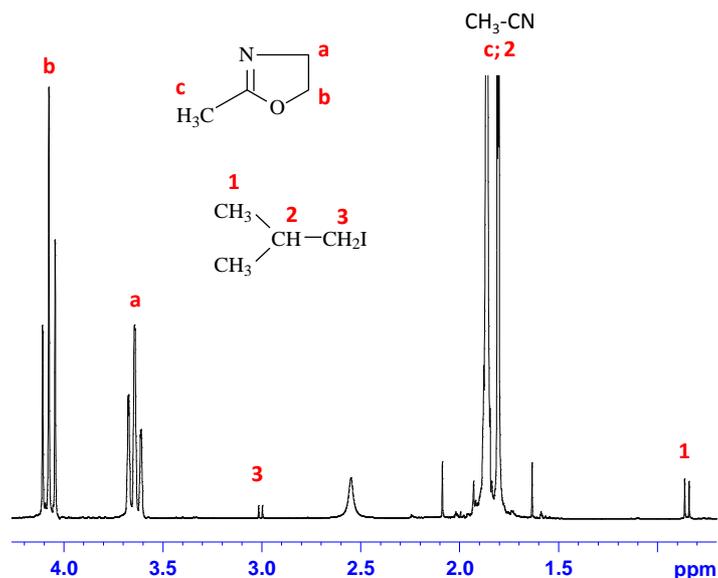


Figure 16: Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un cryodistillat dans  $\text{CDCl}_3$ , polymérisation de MeOx amorcée par RI dans AcN à  $80^\circ\text{C}$ ,  $[\text{MeOx}]=3.28 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{RI}]=6.44 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$

Exp	$[\text{M}] \text{ mol.L}^{-1}$	$[\text{A}] \text{ mol.L}^{-1}$	Tps (h)	$T^\circ\text{C}$	Rdt (%)	$\overline{\text{DP}}_n \text{ th}$	$\overline{\text{DP}}_n \text{ RMN}$
GP25	3,28	0,0644	11	80	100	51	86

Tableau 16: Polymérisation de MeOx amorcée par le 1-iodo-2-methylpropane dans AcN à  $80^\circ\text{C}$

Comme le montre la Figure 17, la polymérisation amorcée par l'amorceur monofonctionnel RI est beaucoup plus rapide que celle amorcée par AcO- $\beta$ -CD-I. Les constantes cinétiques, calculées en utilisant les équations (ii) et (iv), sont reportées dans le Tableau 6. Nous remarquons que la valeur de  $k_i$  obtenue dans l'expérience 3 est environ 20 fois plus grande que celle obtenue dans la polymérisation précédente sans ajout de diiode (exp 1). Ce résultat met en évidence un amorçage plus rapide, probablement dû à une plus grande accessibilité des centres actifs. Cependant,  $k_i$  reste inférieure à  $k_p$ . Comme le montre la figure 16, une partie de l'amorceur n'a pas réagi, en conséquence le  $\overline{\text{DP}}_n$  expérimental est supérieur au  $\overline{\text{DP}}_n$  théorique (tableaux 4 et 5)

Exp	$[\text{M}] \text{ mol.L}^{-1}$	$[\text{A}] \text{ mol.L}^{-1}$	$[\text{I}_2] \text{ mol.L}^{-1}$	Tps (h)	$T^\circ\text{C}$	Rdt (%)	$\overline{\text{DP}}_n \text{ th}$	$\overline{\text{DP}}_n \text{ RMN}$
	1							
GP26	3,28	0,0644	0,01288	6	80	100	51	112
GP29	3,28	0,0644	0,0644	1	80	100	51	

Tableau 17: Polymérisation de MeOx amorcée par le 1-iodo-2-methylpropane avec ajout de diiode, dans AcN à  $80^\circ\text{C}$

Afin d'activer les groupes  $\text{CH}_2\text{I}$ , nous avons décidé d'introduire du diiode dans le milieu réactionnel. Différentes quantités de diiode ont été utilisées : 20% ou 100% par rapport à la quantité de  $\text{CH}_2\text{I}$  (tableau 6). Le diiode est ajouté en même que les autres réactifs (monomère, solvant, amorceur) et l'activation s'opère durant la période de chauffage du milieu réactionnel jusqu'à  $80^\circ\text{C}$  et durant la polymérisation (exp 4 et 6), à l'exception de l'expérience 5, où la solution est agitée pendant 1 nuit à température ambiante avant l'étape de chauffage. Les valeurs des constantes cinétiques correspondantes sont données dans le Tableau 6 et les rendements en Figure 17. Il apparaît que la polymérisation est accélérée en présence de diiode et qu'il n'y a pas de différence majeure entre les 2 expériences réalisées avec des temps d'activation différents (exp 4 et 5). Dans le cas de l'expérience 6, la polymérisation est trop rapide pour permettre une détermination des constantes cinétiques.

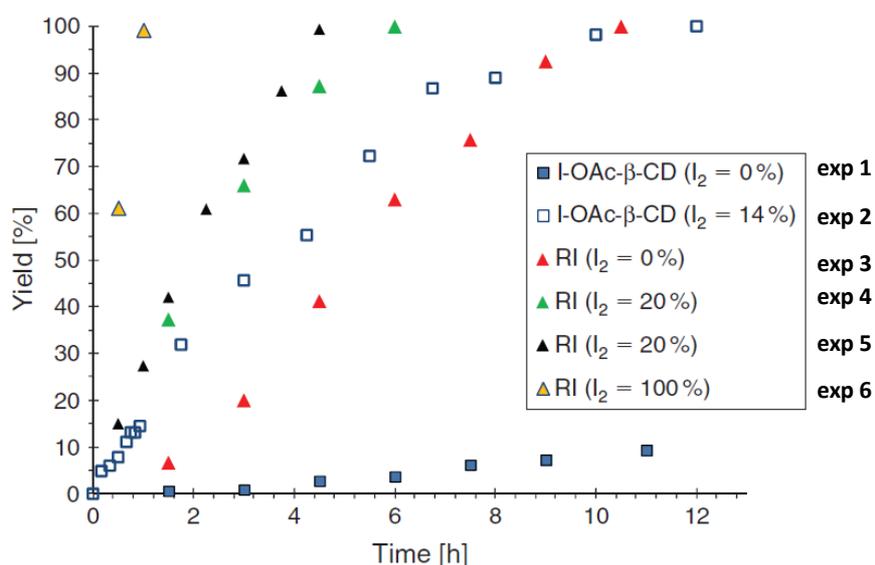


Figure 17: Evolution des rendements de polymérisation au cours du temps ; polymérisations de MeOx amorcées par AcO- $\beta$ -CD-I (carré) ou par RI (triangle) à  $80^\circ\text{C}$  dans AcN avec ou sans  $\text{I}_2$ ;  $[\text{MeOx}] = 3,28 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{CH}_2\text{I}] = 0,0644 \text{ mol.L}^{-1}$

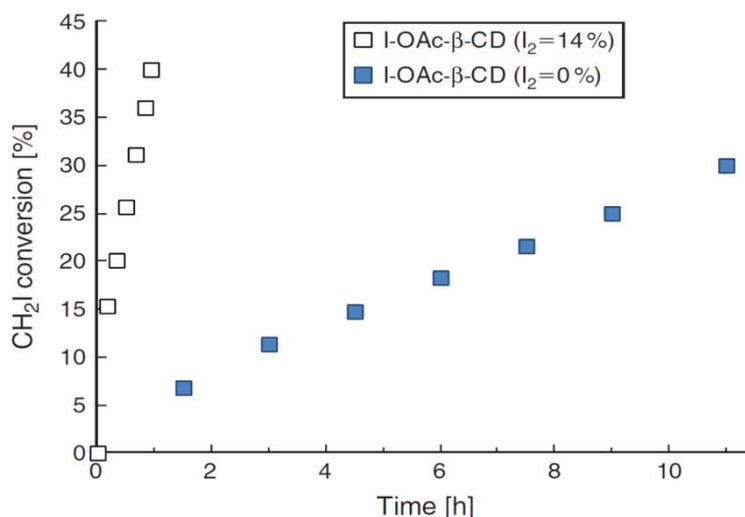
Exp	amorceur	$\text{I}_2(\%)$	$k_i \times 10^5$ ( $\text{L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ )	$k_p \times 10^3$ ( $\text{L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ )	$k_p/k_i$
1	AcO- $\beta$ -CD-	0	0,25	0,2	79
2	AcO- $\beta$ -CD-	14	4,0	0,3	7,5
3	RI	0	4,6	1,6	34
4	RI	20	5,8	3,9	67

5*	RI	20	6,1	3,6	60
6	RI	100	nd	nd	nd

\* : activation de l'amorceur par diiode pendant 1 nuit

**Tableau 6: Valeurs des constantes cinétiques des expériences 1 à 6**

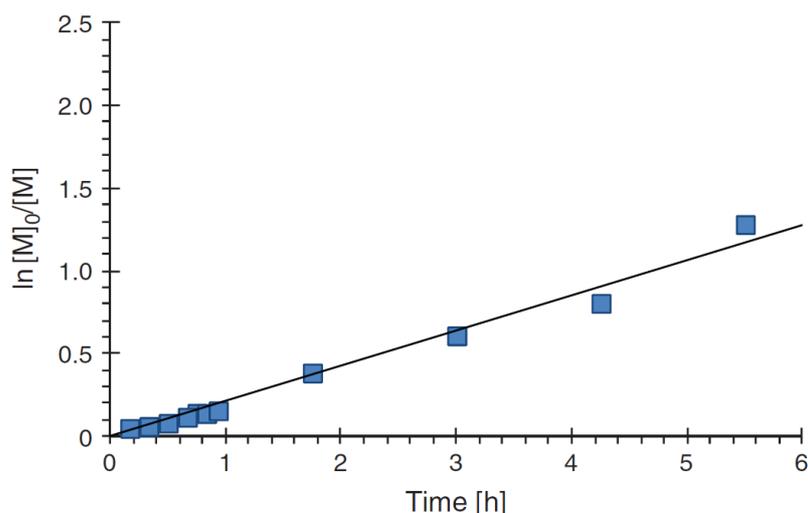
L'ajout de co-amorceur dans le milieu réactionnel induit en même temps une augmentation des constantes d'amorçage et de propagation, avec un facteur égal à environ 1,3 pour  $k_i$  et 2,3 pour  $k_p$  pour les expériences réalisées avec 20% de diiode. Considérant ces résultats, un nouveau pourcentage de diiode a été testé dans le cas de la polymérisation amorcée par AcO- $\beta$ -CD-I. En effet, il a été publié que l'ion triiodure peut former un complexe d'inclusion avec la  $\beta$ -CD (9). Ainsi, si un ratio molaire 1/1 entre le diiode et AcO- $\beta$ -CD-I est utilisé (ce ratio correspond à un pourcentage en diiode de 14% par  $\text{CH}_2\text{I}$ ), nous pouvons espérer que l'amorçage soit préférentiellement activé par rapport à la propagation. Cette étude cinétique a conduit à une constante d'amorçage égale à  $4,0 \cdot 10^{-5} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  et une constante de propagation de  $3,1 \cdot 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , ce qui donne un ratio  $k_p/k_i$  égal à 7,5 (Tableau 6). Par conséquent, en présence de diiode, la polymérisation de MeOx est fortement accélérée (Figure 17) et le ratio  $k_p/k_i$  diminue de façon drastique. Cela signifie que ces conditions expérimentales favorisent fortement l'étape d'amorçage. Néanmoins, l'étape de propagation reste l'étape la plus rapide.



**Figure 18: Conversion de  $\text{CH}_2\text{I}$  en fonction du temps pour les polymérisations amorcées par AcO- $\beta$ -CD-I avec ou sans  $\text{I}_2$  dans AcN à  $80^\circ\text{C}$  ;  $[\text{MeOx}] = 3,28 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $[\text{CH}_2\text{I}] = 0,0644 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$**

La Figure 18 présente la conversion des groupements  $\text{CH}_2\text{I}$  en extrémités oxazoliniums et montre que les groupements  $\text{CH}_2\text{I}$  disparaissent plus rapidement en présence de diiode. Étonnamment, la courbe  $\ln[\text{M}]_0/[\text{M}]$  en fonction du temps est linéaire (Figure 19), suggérant

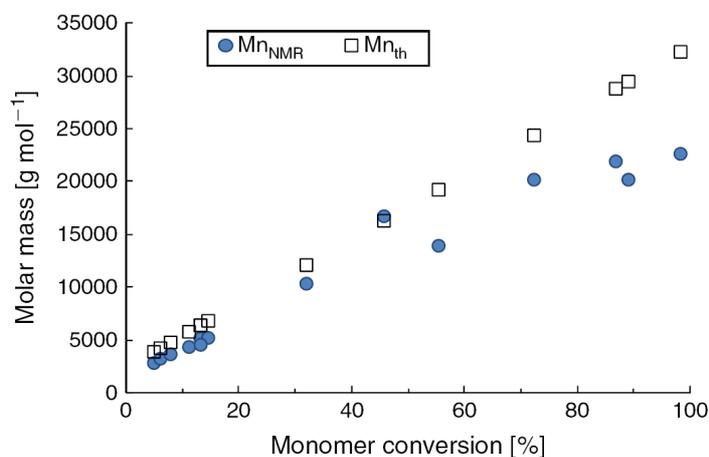
une concentration constante en centres actifs dès le début de la polymérisation. Dès le 1<sup>er</sup> point de la cinétique (t=10 min), 15% des extrémités iodoalkyles sont converties en oxazolinium en présence de I<sub>2</sub>. Cela indique qu'un site d'amorçage CH<sub>2</sub>I a amorcé la polymérisation de MeOx. Ces résultats montrent que la croissance des chaînes résulte d'un équilibre rapide entre des espèces covalentes (en faible concentration (7,10)), et les extrémités oxazolinium iodure et les extrémités oxazolinium triiodure. En prenant en compte les résultats cinétiques obtenus avec et sans diiode, il apparaît que l'oxazolinium triiodure est l'espèce la plus réactive. En comparant les expériences 2 et 4 réalisées avec AcO-β-CD-I ou RI, nous constatons que les valeurs de k<sub>i</sub> sont assez proches, ce qui suggère que la cavité de la cyclodextrine joue un rôle négligeable dans l'étape d'amorçage. Cependant, la cinétique d'amorçage de AcO-β-CD-I est fortement améliorée en présence de diiode (comparaison des expériences 1 et 2), alors que l'influence de I<sub>2</sub> est relativement faible dans le cas de RI (exp 3 et 4). Cette observation peut s'expliquer par un effet coopératif au niveau de l'interaction entre les 7 extrémités iodées de la β-CD et une molécule de diiode.



**Figure 19: Evolution de  $\ln[M]_0/[M]$  en fonction du temps pour la polymérisation amorcée par AcO-β-CD-I en présence de 14% de diiode dans AcN à 80°C;  $[MeOx] = 3,28 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[CH_2I] = 0,0644 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[I_2] = 0,0092 \text{ mol.L}^{-1}$ .**

La masse molaire des polymères calculée par RMN <sup>1</sup>H augmente linéairement avec la conversion en monomère jusqu'à un rendement de l'ordre de 50%, avec des valeurs proches des valeurs théoriques (Figure 20). La faible différence pourrait s'expliquer par la forte hygroscopicité du polymère, qui génère une surestimation du rendement lorsque le polymère est pesé. L'ordonnée à l'origine représente la masse molaire du cœur de l'étoile. Au-delà des 50% de rendement, les valeurs obtenues par RMN sont légèrement plus faibles que les valeurs théoriques. Cet écart pourrait venir de l'imprécision de la RMN pour l'analyse des polymères

de forte masse molaire. A l'incertitude de la RMN près, nous pouvons conclure que le polymère en étoile possède 7 branches PMeOx en fin de polymérisation . Cette information est tirée de l'exploitation des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  quantitative en intégrant le pic du carbone 6. Comme précédemment indiqué, cette mesure ne peut être faite pour des rendements élevés.



**Figure 20: Evolution de la masse molaire des polymères (Exp 2) en fonction de la conversion en monomère pour les polymérisations amorcées par AcO- $\beta$ -CD-I avec 14% de diiode dans AcN à 80°C; [MeOx]= 3,28 mol.L $^{-1}$ , [CH $_2$ I]= 0,0644 mol.L $^{-1}$ , [I $_2$ ]= 0,0092 mol.L $^{-1}$ ,  $Mn_{RMN}$  et  $Mn_{th}$  représentent respectivement la masse molaire calculée par RMN et la valeur théorique.  $Mn_{th} = M_{\text{coeur CD}} + ([M] \times Rdt \times M_{\text{motif}}) / [CH_2I]$**

La Figure 21 présente le chromatogramme d'un polymère obtenu sur le modèle de l'expérience 2 (tableau 6) en chromatographie d'exclusion stérique dans le chloroforme. Le pic est unimodal avec un indice de polydispersité étroit, ce qui témoigne d'un relatif contrôle de la polymérisation grâce à l'ajout de diiode dans le milieu de polymérisation:  $M_n = 1450 \text{ g.mol}^{-1}$ .

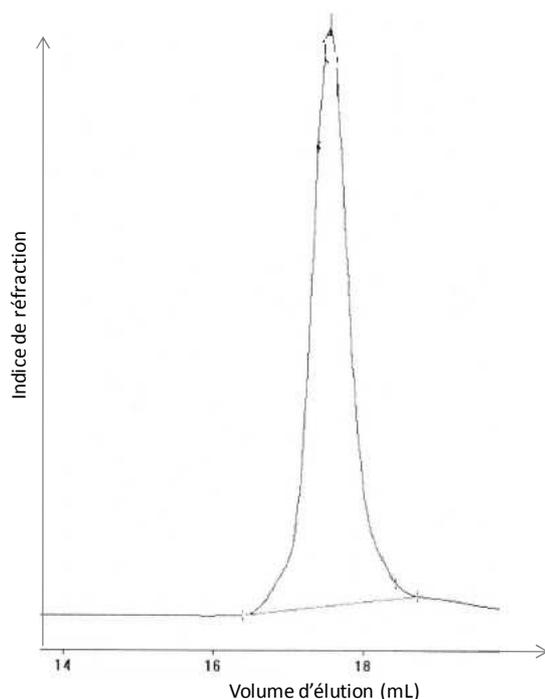


Figure 21: Chromatogramme SEC d'un polymère en étoile réalisé sur le modèle de l'expérience 2 à 25% de conversion (étalon PS dans chloroforme)  $\bar{D} = 1,09$

### I-1.2) Discussion sur les constantes de vitesse et comparaison avec la littérature

Différents chercheurs ont déterminé les constantes de vitesse  $k_p$  et  $k_i$  de polymérisations amorcées par des iodures d'aryle ou d'alkyle. Ils nous a alors semblé important de comparer nos valeurs aux valeurs publiées. Le Tableau 7 regroupe ces données et précise les conditions opératoires utilisées (nature du monomère, du solvant et valeur de la température). Seules les polymérisations amorcées par  $\text{CH}_3\text{I}$  permettent d'obtenir une constante de propagation inférieure à celle de l'amorçage, bien que les températures étudiées par Saegusa et *al.* (7) soient différentes de la notre. A partir de la température et des constantes de vitesse publiées, il est possible de calculer l'énergie d'activation des étapes d'amorçage et de propagation et les constantes de vitesse correspondantes à  $80^\circ\text{C}$ . Nous obtenons ainsi :  $k_i = 848.10^{-5} \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et  $k_p = 2,85.10^{-3} \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ , soit un ratio  $k_p/k_i \approx 0,3$ . Volet et *al.* (6) ont polymérisé MeOx dans AcN à  $80^\circ\text{C}$  en utilisant 2 types d'iodures d'alkyles  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{I}$  avec  $n=11$  ou  $17$ . Ils ont démontré le contrôle de la polymérisation amorcée par l'iodooctadécane, en mettant en évidence la linéarité de la courbe  $\ln[M]_0/[M]=f(t)$  et des masses molaires expérimentales en fonction de la conversion. De plus, les masses molaires expérimentales sont très proches des valeurs théoriques. Liu et *al.* (5) ont étudié la polymérisation de EtOx amorcée par l'iodure de benzyle et le 1-iodobutane dans le chlorobenzène à  $80^\circ\text{C}$ . Les expériences cinétiques ont

révélées un ratio  $k_p/k_i$  de 2,4 pour l'iodure d'aryle et de 27,6 pour l'iodure d'alkyle. De plus, ils mentionnent dans le cas du 1-iodobutane une période d'induction en début de polymérisation et une fraction résiduelle de l'amorceur qui n'a pas réagi.

Amorceur	Solvant	Monomère	T°C	$k_i \times 10^5$ (L.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	$k_p \times 10^3$ (L.mol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	$k_p/k_i$	Ref
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> I	AcN	MeOx	80	nd	1.33		(6)
MeI	AcN	MeOx	30	9.8	0.047	0.5	(7)
MeI	AcN	MeOx	40	26.8	0.114	0.4	(7)
MeI	AcN	MeOx	50	nd	0.285		(7)
BuI	PhCl	EtOx	80	0.95	0.262	27.6	(5)
PhCH <sub>2</sub> I	PhCl	EtOx	80	32.6	0.788	2.4	(5)
PhCH <sub>2</sub> I	PhCl	EtOx	110	374	6.33	1.7	(5)

**Tableau 7: Constantes de vitesse mentionnées dans la littérature pour des polymérisations amorcées par des iodures d'alkyle et aryle**

Pour conclure, les constantes cinétiques de vitesse d'amorçage obtenues dans le cas des polymérisations amorcées par AcO-β-CD-I sont plus faibles que celles obtenues avec les amorceurs monofonctionnels. Ceci peut s'expliquer par un effet thermodynamique défavorable suite à la formation d'espèces multi-chargées positivement en même temps sur la face primaire de la CD. En effet, en faisant réagir simultanément chaque CH<sub>2</sub>I de la β-CD avec une molécule d'oxazoline, cela conduit à la formation d'un dérivé cyclodextrine possédant une charge nette de +7, ce qui est thermodynamiquement défavorable.

### I-1.3) Etude des propriétés physico-chimiques des polymères

Afin d'étudier les propriétés physico-chimiques des polymères, une série de PMeOx en étoile a été synthétisée en utilisant les conditions expérimentales précédentes, c'est-à-dire 14% de diiode par rapport aux groupements CH<sub>2</sub>I de la β-CD. Des PMeOx linéaires ont également été synthétisés pour comparaison. Les masses molaires des polymères en étoile varient de 5200 à 39400 g.mol<sup>-1</sup> et les masses molaires des polymères linéaires varient de 2100 à 5400 g.mol<sup>-1</sup> (Tableau 8).

Echantillon	$D \times 10^{11} \text{ (m}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	$M_n^a \text{ (g} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$	Structure
AcO- $\beta$ -CD-I	$16,3 \pm 0,1$	2493	amorceur
S0	$10,4 \pm 0,03$	5200	étoile
S1	$7,5 \pm 0,3$	6700	étoile
S2	$6,5 \pm 0,2$	8400	étoile
S3	$6,1 \pm 0,03$	11600	étoile
S4	$5,4 \pm 0,08$	13500	étoile
S5	$4,9 \pm 0,07$	16600	étoile
S6	$4,1 \pm 0,06$	21700	étoile
S7	$3,0 \pm 0,05$	39400	étoile
L1	$8,7 \pm 0,1$	2100	linéaire
L2	$7,2 \pm 0,08$	4100	linéaire
L3	$4,1 \pm 0,03$	5400	linéaire

a : Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 25°C

Tableau 8: Coefficients de diffusion déterminés par RMN DOSY dans le DMSO à 25°C à une concentration de 16 mg.mL<sup>-1</sup>

Chaque échantillon a été caractérisé par RMN DOSY afin de déterminer leur coefficient de diffusion respectif. Les expériences RMN ont été réalisées dans le DMSO-d<sub>6</sub>, qui est un solvant commun aux polymères linéaires, en étoile et à l'amorceur. Les valeurs des coefficients de diffusion sont listées dans le tableau 8 ci-dessus. Nous constatons que l'amorceur AcO- $\beta$ -CD-I possède le coefficient de diffusion le plus élevé, soit le volume hydrodynamique le plus petit, ce qui est en accord avec sa masse molaire. Si nous comparons maintenant un polymère linéaire et un polymère en étoile de même masse molaire (échantillons S0 et L3), la valeur de D du polymère en étoile est clairement plus élevée que celle du polymère linéaire. Effectivement, le volume hydrodynamique d'un polymère en étoile est plus petit que celui de son homologue linéaire de même masse molaire (**13**). En considérant uniquement une structure donnée (polymère en étoile ou polymère linéaire), nous observons que le coefficient de diffusion diminue lorsque la masse molaire du polymère augmente. Ce résultat est en accord avec le fait que le volume hydrodynamique du polymère augmente avec sa masse molaire. Nous pouvons aussi noter l'obtention d'un même coefficient de diffusion ( $4,1 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) pour un polymère linéaire de 5400 g.mol<sup>-1</sup> et pour un polymère en étoile de 21700 g.mol<sup>-1</sup>.

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

La masse molaire des polymères en étoile a également été déterminée par chromatographie d'exclusion stérique. Les valeurs de  $M_n$  et  $\bar{D}$  sont reportées dans le Tableau 9. Ces valeurs sont indicatives à cause de la forme en étoile des polymères et de la calibration utilisée (étalonnage polystyrène). Cependant, nous remarquons que les dispersités des polymères sont étroites.

Echantillon	$M_n$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{D}$
S1	1380	1,07
S2	1450	1,09
S4	4250	1,03
S5	4560	1,03
S6	5330	1,05
S7	8270	1,19

**Tableau 9 : Détermination des masses molaires et de la dispersité par SEC dans le chloroforme à 25°C, étalonnage PS**

Des mesures de viscosimétrie ont été réalisées dans le chloroforme, excepté pour les échantillons S0 et S2 qui ont été obtenus en quantité insuffisante. La viscosité intrinsèque  $[\eta]$  est habituellement évaluée en extrapolant à dilution infinie des mesures viscosimétriques réalisées à des concentrations en polymère variables. Les viscosités intrinsèques des PMeOx linéaires et en étoile ont ainsi été déterminées à 25°C en utilisant la méthode de Huggins, qui extrapole la viscosité réduite à concentration nulle selon l'équation suivante :

$$\eta_{\text{réduite}} = \eta_{\text{sp}}/c = [\eta] + k_H \cdot [\eta]^2 \cdot c$$

$k_H$ ,  $c$  et  $\eta_{\text{sp}}$  représentent respectivement la constante de Huggins, la concentration en polymère et la viscosité spécifique.

$k_H$  donne des informations sur la qualité des interactions entre les chaînes polymères et le solvant. La viscosité spécifique est égale à  $(\eta_{\text{rel}} - 1)$  ; elle reflète un changement de viscosité par l'addition d'un soluté.  $\eta_{\text{rel}}$  est la viscosité relative ; elle est définie comme le rapport de la viscosité du polymère sur la viscosité du solvant.

La Figure 22 présente l'évolution de  $\eta_{\text{sp}}/c$  en fonction de  $c$  pour chaque polymère en étoile ou linéaire. Les valeurs de  $[\eta]$  calculées à partir de l'équation de Huggins ont été listées dans le Tableau 10. La représentation de la viscosité intrinsèque expérimentale en fonction de la masse molaire des polymères permet alors de déterminer l'équation de Mark-Houwink ( $[\eta]$

=K.  $M_n^a$ ) pour chaque structure de polymère (Figure 23). Nous avons ainsi obtenu les 2 relations suivantes :

$$[\eta] = 2.10^{-4}.M_n^{0,718}(\text{dL.g}^{-1}) \text{ pour les polymères linéaires}$$

$$[\eta] = 2.10^{-4}.M_n^{0,693}(\text{dL.g}^{-1}) \text{ pour les polymères en étoile}$$

Les valeurs des coefficients a sont de l'ordre de 0.7, ce qui nous indique que le chloroforme est un bon solvant des chaînes PMeOx et que les chaînes sont flexibles. Par ailleurs, les valeurs de a et K obtenues pour les polymères linéaires ou en étoile sont en accord avec les valeurs de la littérature (6).

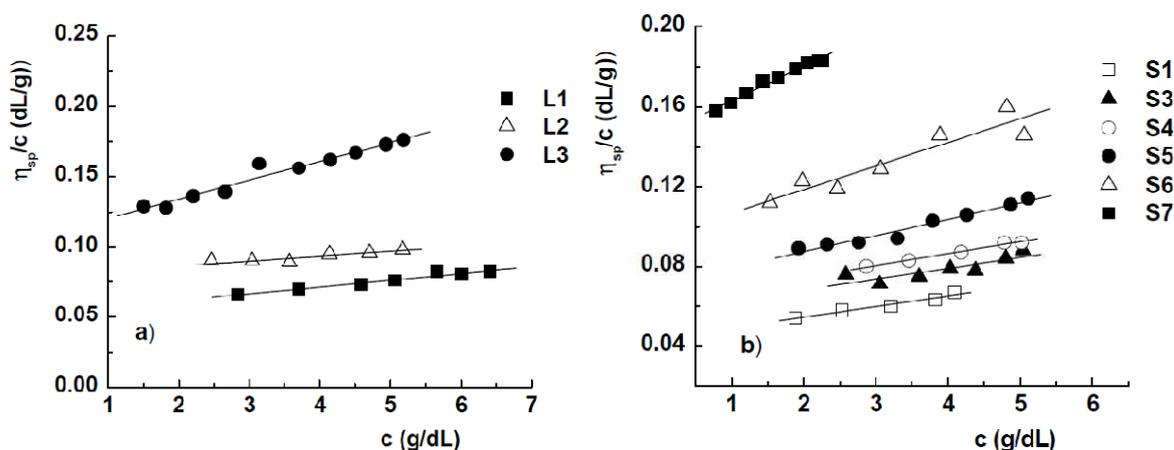


Figure 22: Evolution de  $\eta_{sp}/c$  en fonction de la concentration en PMeOx dans le chloroforme à 25°C ; L1 à L3 : polymères linéaires ; S1 à S7 : polymères en étoile

Echantillon	$M_n^a$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$[\eta]$ (dL.g <sup>-1</sup> )	$c^*$ (g.dL <sup>-1</sup> )
L1	2100	0,053	19,01
L2	4100	0,080	12,45
L3	5400	0,107	9,38
S1	6400	0,044	22,83
S3	11600	0,059	17,09
S4	13500	0,063	15,92
S5	16600	0,072	13,93
S6	21700	0,095	10,54
S7	39400	0,146	6,86

a : déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 10: Masses molaires et paramètres viscosimétriques pour les PMeOx linéaires et en étoile, déterminés dans le chloroforme à 25°C

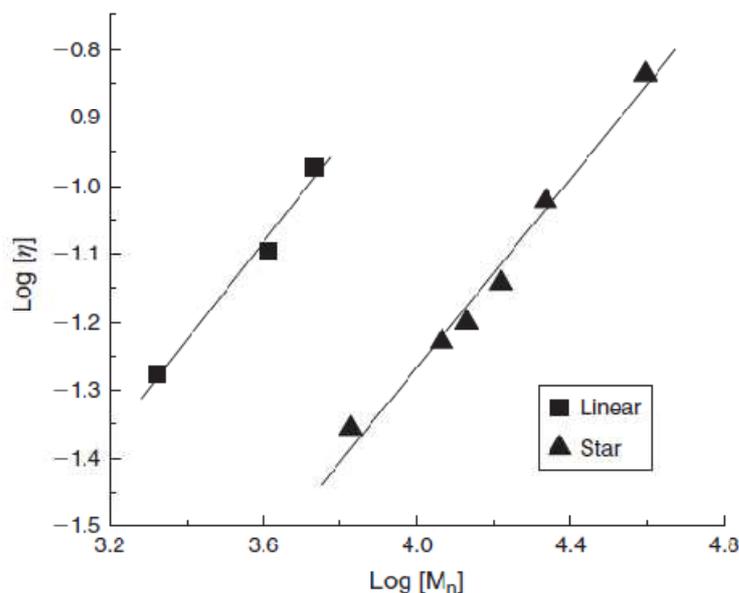


Figure 23: Log [η] en fonction de Log[M<sub>n</sub>] pour les PMeOx linéaires et en étoile dans chloroforme à 25°C

Généralement, les solutions de polymère peuvent être classées en 3 domaines : diluée, semi-diluée et concentrée (14). Dans les solutions diluées, la concentration en polymère est suffisamment faible pour que les chaînes polymères conservent leurs individualités et que les interactions intermoléculaires soient négligeables. Quand la concentration augmente, les interactions intermoléculaires deviennent progressivement prédominantes et à une certaine concentration  $c^*$ , les pelotes statistiques commencent à se superposer, conduisant éventuellement à des enchevêtrements.  $c^*$  est la concentration qui sépare le régime dilué du régime semi-dilué. Dans les solutions concentrées, le degré d'enchevêtrement est élevé ; les macromolécules perdent leur individualité à cause de la formation d'un réseau infini d'enchevêtrements de chaînes.  $c^*$  est définie comme le rapport entre la masse molaire de la macromolécule et le volume qu'elle occupe en solution (15,16) :

$$c^* = \frac{M}{N_A \cdot V_M}$$

où  $M$  et  $V_M$  sont respectivement la masse molaire et le volume de la particule.  $N_A$  représente le nombre d'Avogadro.

Le volume peut être estimé à partir de l'équation suivante qui définit la viscosité intrinsèque :

$$[\eta] = \frac{N_A \cdot V}{M}$$

A partir de ces 2 dernières équations, il en résulte que  $c^*$  est égale à l'inverse de la viscosité intrinsèque :

$$c^* = \frac{1}{[\eta]}$$

Les concentrations critiques des polymères en étoile et linéaire synthétisés dans cette étude ont été alors calculées et reportées dans le Tableau 10. Nous observons que les valeurs de  $c^*$  pour les PMeOx en étoile sont plus élevées que celles des PMeOx linéaires à masse molaire identique. Quel que soit la structure du polymère, une augmentation de  $M_n$  se traduit par une baisse de  $c^*$ . Généralement,  $c^*$  varie comme  $M^a$  où  $a$  est l'exposant de Mark Houwink (17-19).

L'effet du branchement sur la viscosité intrinsèque d'un polymère en étoile peut être décrit par  $g'_\eta$  qui est défini comme le rapport de la viscosité intrinsèque d'un polymère branché sur la viscosité de son homologue linéaire de même masse molaire (15,20) :

$$g'_\eta = \frac{[\eta]_{\text{star}}}{[\eta]_{\text{linear}}}$$

Les valeurs de  $g'_\eta$  estimées à partir des données viscosimétriques des PMeOx en étoile sont comprises entre 0,38 et 0,49. La fonctionnalité du polymère en étoile (nombre de branches),  $f$ , peut être indirectement déterminée en comparant  $g'_\eta$  expérimental avec la valeur théorique définie par (20) :

$$g'_\eta = (3f - 2) / f^2$$

Cette relation est habituellement valable pour des polymères en étoile ayant les mêmes tailles de branches en conditions  $\theta$  et est utilisée ici uniquement pour prouver le nombre de branches. Ainsi, ici considérant un nombre de branches égal à 7, nous obtenons pour  $g'_\eta$  0.39. Les valeurs expérimentales sont très proches de cette valeur théorique, ce qui suggère que les polymères en étoile synthétisés possèdent 7 branches.

En conclusion, cette étude a mis en évidence qu'il est possible de synthétiser des PMeOx en étoile par voie divergente en amorçant la polymérisation avec la AcO- $\beta$ -CD-I. Toutefois, afin d'obtenir des structures relativement bien contrôlées, il est nécessaire d'ajouter dans le milieu réactionnel du diiode, qui a pour rôle d'activer les groupements  $\text{CH}_2\text{I}$  de la  $\beta$ -CD lors de l'étape d'amorçage. Les polymères obtenus à des rendements élevés possèdent alors la structure désirée, c'est-à-dire, une structure en étoile avec 7 branches et un cœur cyclodextrine.

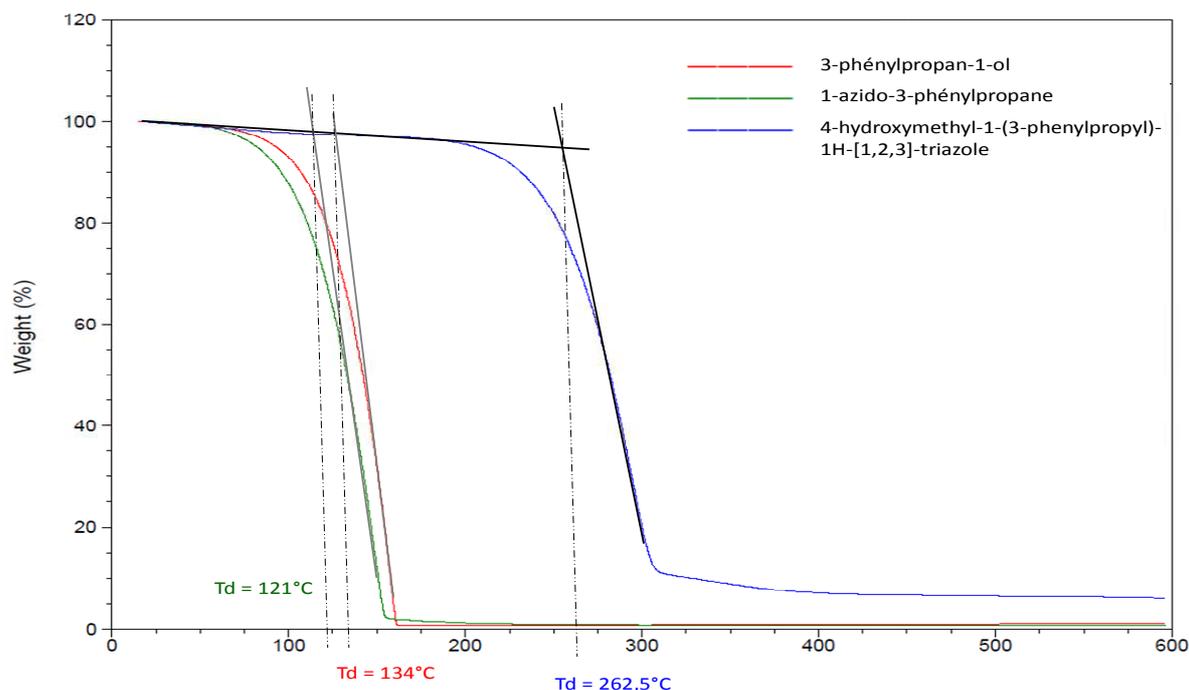
## **II-2) Polymérisation de MeOx et EtOx amorcée par un ou des groupes CH<sub>2</sub>X situé(s) sur un cycle [1,2,3]-triazole**

Avant d'étudier la polymérisation de EtOx ou MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine dans l'objectif de synthétiser des polymères en étoile, la réactivité des cycles [1,2,3]-triazoles substitués par des groupes CH<sub>2</sub>X a tout d'abord été estimée, en réalisant des essais préliminaires sur des molécules triazoles de faibles poids moléculaires. L'objectif est de montrer que ce type de structure est capable d'amorcer une polymérisation.

### **II-2.1) Etude préliminaire**

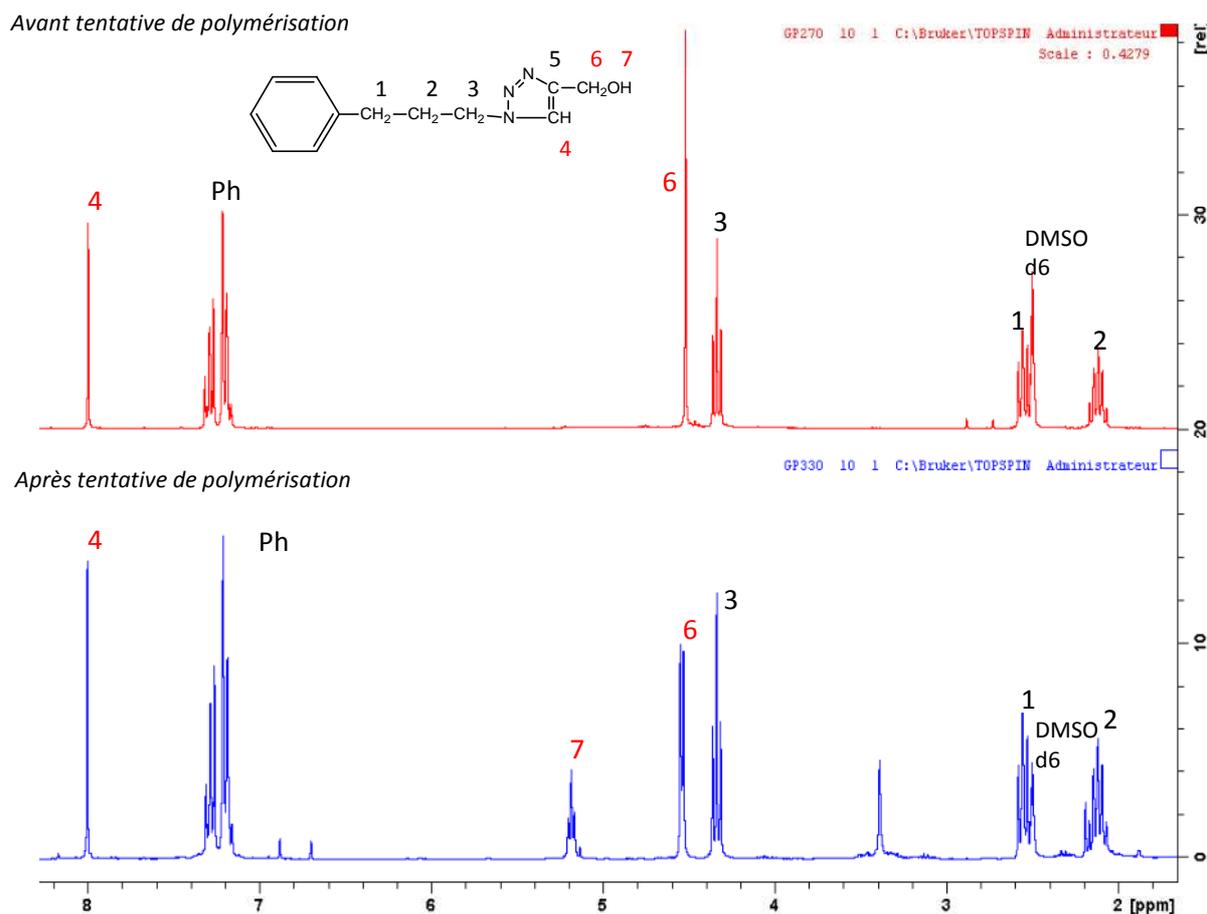
Le but de cette étude préliminaire est d'étudier par analyse thermogravimétrique la stabilité thermique du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole et de ses précurseurs, pour connaître leur aptitude à résister au chauffage lors de la polymérisation. Les courbes sont présentées à la Figure 24. Il apparaît que le 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole possède une température onset de dégradation de 262.5°C. Nous observons à la fin du cycle de chauffage un poids résiduel de l'ordre de 6-7%. Dans le cas des 2 autres molécules, les températures onset sont égales à 121°C et 134°C. Cependant, ces molécules, ayant une masse molaire inférieure ( $M=136 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  et  $161 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) à celle de la molécule triazole ( $M=217 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), s'évaporent au cours de l'analyse. Par conséquent, les températures déterminées dans ce cas-là ne correspondent pas exactement à une dégradation des molécules.

Ces analyses mettent en évidence la grande stabilité du cycle [1,2,3]-triazole dans une large gamme de température, compatible avec celle utilisée pour la polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines. Nous faisons donc l'hypothèse que la structure de l'amorceur ne devrait pas s'altérer durant les polymérisations.



**Figure 24. Analyses thermogravimétrique du 3-phénylpropan-1-ol, du 1-azido-3-phénylpropane et du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole**

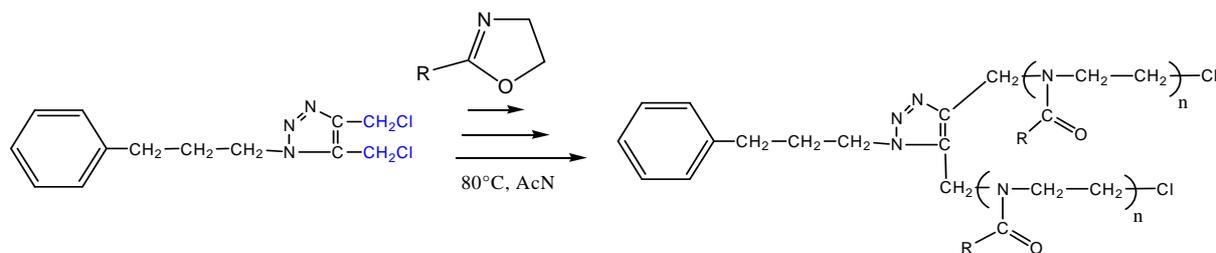
Afin de montrer que le cycle [1,2,3]-triazole est inactif vis-à-vis de la polymérisation, le 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole a été dissout dans l'acétonitrile et chauffé à 80°C en présence de 2-méthyl-2-oxazoline. Les concentrations en réactifs, température et temps de réaction correspondent à des conditions opératoires utilisées dans le cas de polymérisation :  $[\text{triazole}] = 7,29 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{M}] = 2,23 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $T = 80^\circ\text{C}$ ,  $t = 10\text{j}$ . A la fin de la période de chauffage, le milieu réactionnel a été amené à sec. Nous observons ainsi par RMN  $^1\text{H}$  l'absence de polymère et la structure intacte de la molécule triazole (Figure 25). Pour conclure, en vue d'amorcer une polymérisation, il est nécessaire de remplacer la fonction alcool par un halogène.



## II-2.2) Polymérisations amorcées par une molécule modèle

### II-2.2.a) Le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole

Les premiers essais de polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines ont été réalisés avec le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole. Cette molécule possède 2 groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$  en position 4 et 5 du cycle triazole. Ces 2 sites peuvent potentiellement amorcer une chaîne macromoléculaire comme indiqué à la Figure 26. Cet amorceur constitue un modèle du macroamorceur, le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3] triazole, que nous projetons d'utiliser pour synthétiser un polymère en étoile de type Mikto (étoile à 3 branches).



**Figure 26: Polymérisation d'une 2-alkyl-2-oxazoline amorcée par le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole**

Les conditions opératoires utilisées dans cette étude sont indiquées dans le Tableau 11. Les polymérisations ont été réalisées avec EtOx. En fin de polymérisation, le milieu réactionnel est concentré, puis séché à l'étuve sous vide dynamique pendant 1 nuit à 75°C.

exp	f	[M] mol.L <sup>-1</sup>	[Cl] mol.L <sup>-1</sup>	Tps (j)	Rdt <sup>(1)</sup> (%)	M <sub>n th</sub> <sup>(2)</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n RMN</sub> <sup>(3)</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	M <sub>n SEC</sub> <sup>(4)</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	D
GP192	2	2,41	4,82.10 <sup>-2</sup>	21	28	3060	1200	160	1,67
GP200*	1	3,62	3,64.10 <sup>-2</sup>	10	97	9800	17000	5100	2,08

\* ajout de KI avec [KI]= 0,144 mol.L<sup>-1</sup> dans le milieu réactionnel

$$^{(1)} \text{Rdt} = (m_{\text{polymère}} - m_{\text{amorceur}} - m_{\text{KI}}) / (V_{\text{monomère}} * d_{\text{monomère}}) * 100$$

<sup>(2)</sup>  $M_{n \text{ th}} = ((f[M] \times \text{Rdt} \times M_0) / [\text{Cl}]) + M_{\text{extrémités}}$  ;  $M_0$  et  $f$  représentent respectivement la masse molaire du motif et la fonctionnalité de l'amorceur,  $[M]$  et  $[\text{Cl}]$  correspondent à la concentration en monomère et en atome de chlore de l'amorceur.

<sup>(3)</sup>  $M_{n \text{ RMN}}$  calculée en prenant comme référence les protons aromatiques situés entre 7,1 ppm et 7,4 ppm

<sup>(4)</sup> Déterminée par SEC dans le DMF à 60°C, étalonnage PMMA

**Tableau 11: Polymérisations de EtOx amorcées par le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole dans AcN à 80°C**

L'expérience GP192 a mis en évidence une polymérisation extrêmement lente, puisque seulement 28 % de rendement sont obtenus au bout de 21j, conduisant à la formation d'oligomères dont la masse molaire est estimée à 1200 g.mol<sup>-1</sup> en RMN <sup>1</sup>H. Une seconde expérience a été conduite, en utilisant des concentrations plus élevées en monomère et en amorceur. Nous avons également introduit du iodure de potassium dans le milieu réactionnel (2 eq / Cl), de façon à induire des réactions d'échange entre les extrémités Cl de l'amorceur et KI (réaction de Finkelstein (**21**)). Ceci a pour objectif de générer des extrémités ioniques (Figure 27), qui sont plus réactives (cf chapitre 1). Ne disposant plus d'amorceur parfaitement

difonctionnel après l'expérience GP192, nous avons malgré tout lancé une 2<sup>nd</sup>e polymérisation avec un lot de 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole, dont la fonctionnalité était partielle afin de valider le concept. Cette fonctionnalité partielle a été prise en compte dans le calcul de la masse molaire théorique du polymère. Dans cette expérience, nous avons obtenu un rendement de l'ordre de 100% au bout de 10j. Ce résultat montre que la cinétique de la polymérisation a été augmentée en utilisant les nouvelles conditions opératoires.

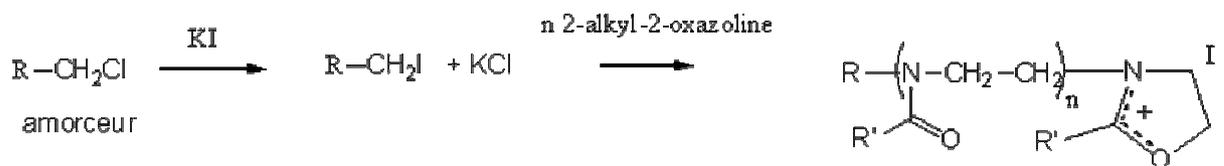
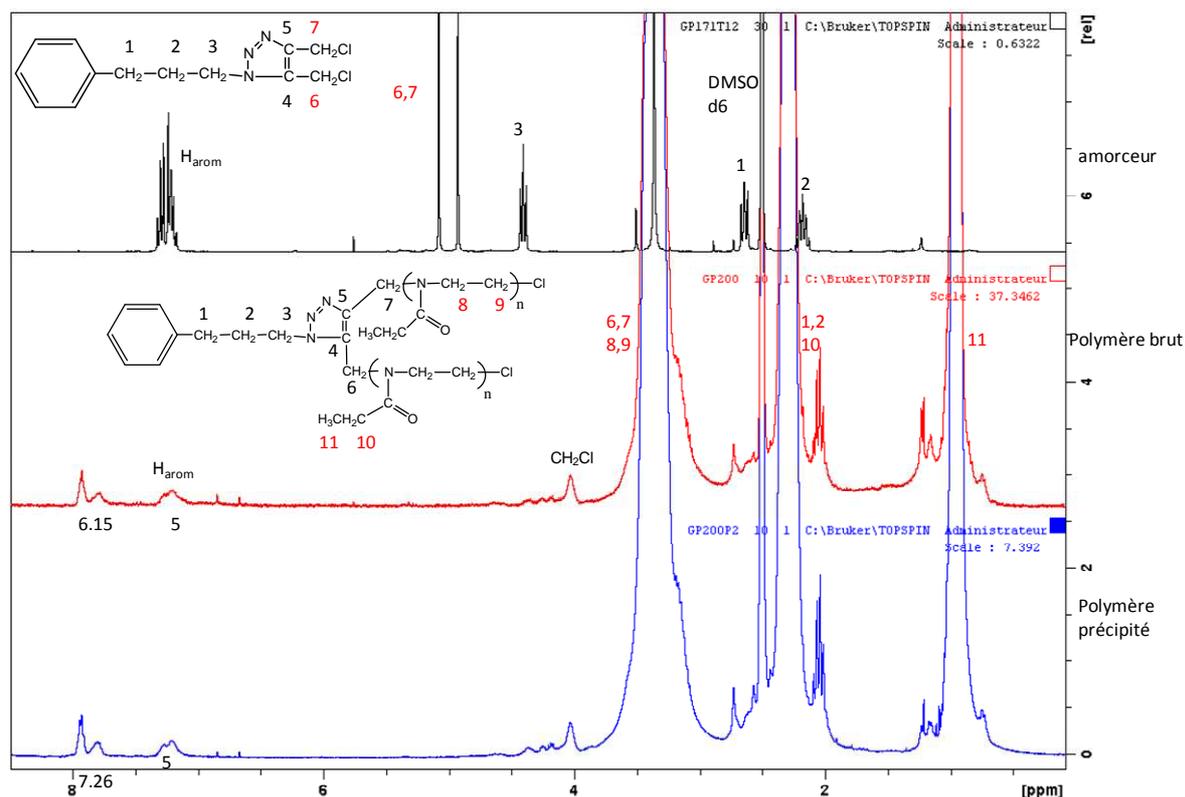


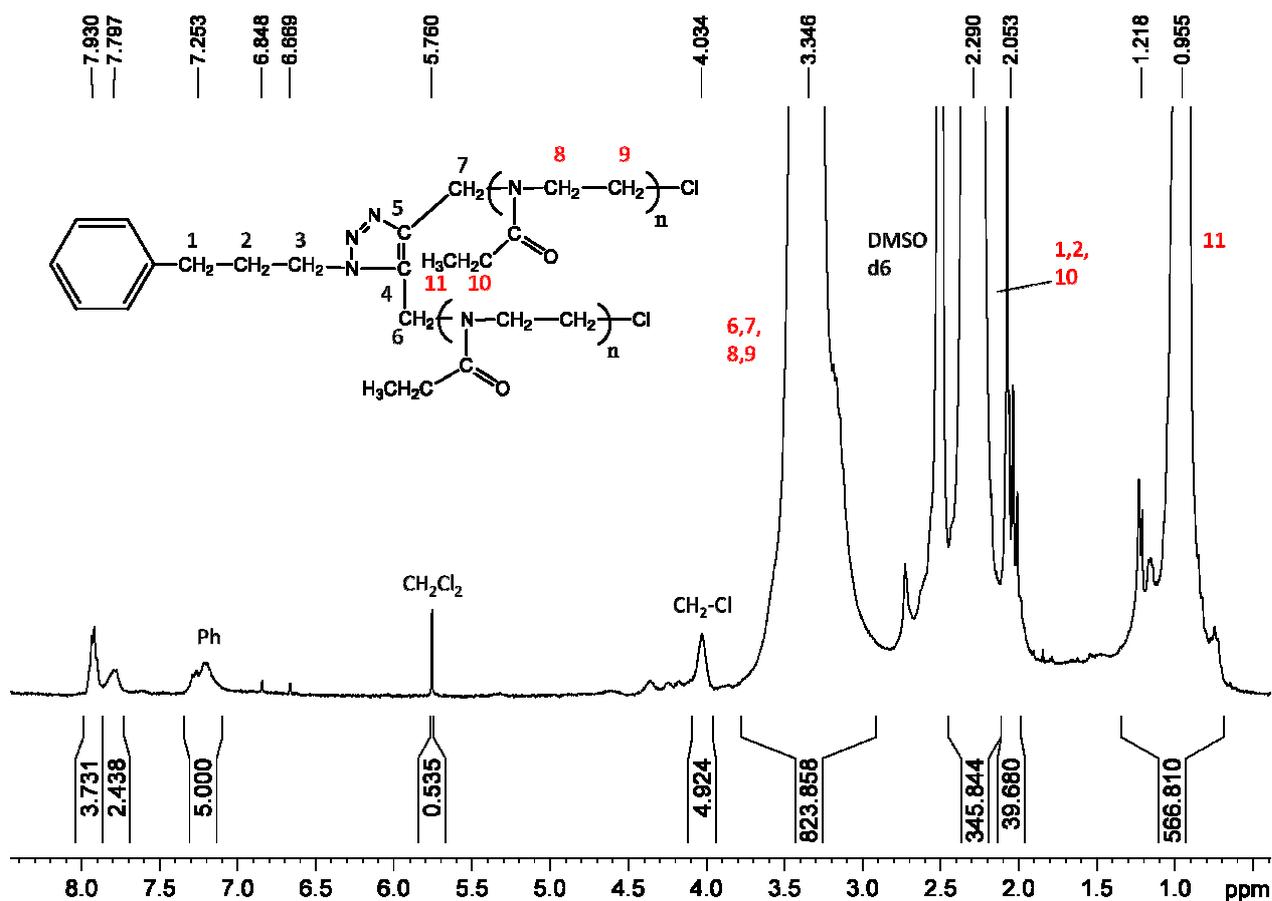
Figure 27: Réaction d'échange entre l'extrémité chlorée de l'amorceur et KI

Une partie du polymère brut a été précipitée 2 fois dans l'éther pour éventuellement s'affranchir du monomère résiduel et des molécules amorceurs qui n'auraient pas réagi (ces 2 composés sont solubles dans Et<sub>2</sub>O). Les spectres RMN <sup>1</sup>H du polymère GP200, avant et après précipitation dans l'éther, sont présentés à la Figure 28. Pour comparaison, le spectre de l'amorceur a été ajouté. La persistance des signaux des protons aromatiques entre 7,1-7,4 ppm sur le spectre RMN du polymère purifié montre que ce fragment fait parti du polymère et donc que le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole a amorcé la polymérisation de EtOx. Nous observons sur ce spectre les signaux caractéristiques du polymère à 3,35 ppm, 2,29 ppm et 0,96 ppm, qui correspondent aux protons méthylènes (8)-(9), (10) et aux protons méthyles (11) des unités monomères. Le résidu de la fraction éther contient une légère fraction d'oligomère de très petite taille. En accord avec cette observation, le  $\overline{\text{DP}}_n$  du polymère calculé par RMN <sup>1</sup>H augmente légèrement après les 2 précipitations. Nous n'avons pas trouvé l'origine des signaux observés à 7,93 ppm et 7,80 ppm. En se basant sur une simulation RMN, nous avons placé le CH<sub>2</sub>Cl à 4,03 ppm.



**Figure 28:** Superposition des spectres RMN  $^1\text{H}$  du PETOx avant et après précipitations et de l'amorceur et du résidu issu de la fraction éther dans le DMSO  $\text{d}_6$  (Expérience GP200)

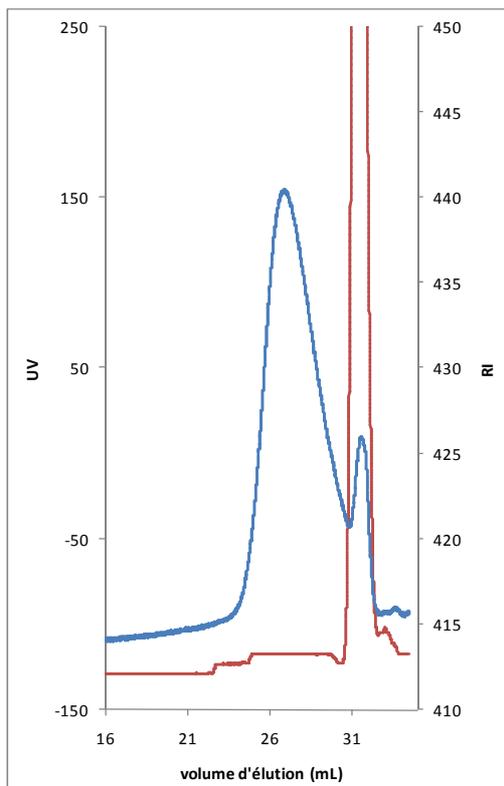
L'autre partie du polymère brute GP200 a été purifiée par dialyse. La dialyse a été effectuée dans le chloroforme, solvant commun au polymère et à l'amorceur, pendant 24h avec une membrane de dialyse en cellulose régénérée ( $\text{MWCO}=1000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). La solution à l'intérieur du boudin a été évaporée, puis séchée à l'étuve durant 1 nuit à  $75^\circ\text{C}$ . Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du polymère dialysé est présenté ci-dessous. Nous observons toujours les protons aromatiques à 7.25 ppm, confirmant la liaison covalente entre le fragment de l'amorceur et les chaînes polymères. Le  $\overline{\text{DP}}_n$  du polymère augmente légèrement après dialyse, comme nous l'avons observé après précipitation. Les signaux à 7.93 ppm et 7.80 ppm sont toujours présents après dialyse. Ce résultat confirme que ces signaux font partie intégrante du polymère.



Les chromatogrammes SEC RI et UV du polymère GP200 dialysé sont donnés à la Figure 30. Sur le chromatogramme RI, nous observons clairement 2 populations : une population de très faible masse molaire avec une masse molaire égale à 800 g.mol<sup>-1</sup> (volume d'éluion ≈ 31,7 mL) et une population de plus forte masse molaire (volume d'éluion ≈ 26,8 mL). Cette dernière fraction correspond à des chaînes polymères ayant une masse molaire égale à 5900 g.mol<sup>-1</sup> avec une dispersité de 1,53. Pour comparaison, l'amorceur a également été injecté en SEC et a donné un pic à un volume d'éluion de 34,5 mL.

Si nous comparons les chromatogrammes RI et UV du polymère, nous observons un fort signal UV pour les chaînes de petite taille, témoignant d'une teneur importante en groupements chromophores (les phényles). Par contre, le signal UV correspondant au signal RI des chaînes de Mn égale à 5900 g.mol<sup>-1</sup> est extrêmement faible. Ces 2 populations, particulièrement distinctes en RI, indiquent que le faible signal UV résulte d'une diminution de la proportion de groupes chromophores. Ce résultat pourrait indiquer la présence de réactions de transfert au cours de la polymérisation (10). Notons que ces analyses confirment

l'incorporation de l'amorceur dans les chaînes polymères, car nous observons un faible signal UV pour les chaînes macromoléculaires de fortes masses molaires.



**Figure 30: Chromatogrammes SEC RI et UV de GP200 purifié par dialyse (détection RI en bleu et détection UV à 254 nm en rouge) obtenus dans le DMF à 60°C**

Afin de compléter nos analyses, le polymère dialysé a été analysé par RMN DOSY dans le DMSO à 25°C. En se basant sur les pics caractéristiques des unités polymères, nous avons trouvé un coefficient de diffusion égal à  $4,7 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Nous avons également déterminé un coefficient de diffusion en considérant, d'une part, le pic à 7,25 ppm, et d'autre part, les pics compris entre 7,7 ppm et 8,0 ppm. Les valeurs obtenues sont respectivement  $7,1 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  et  $6,3 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Pour comparaison, le coefficient de diffusion du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole obtenu dans les mêmes conditions est de  $2,6 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1} (\pm 0,1)$ . Cette comparaison indique que les signaux aromatiques à 7,25 ppm présents sur le spectre de GP200 appartiennent à un objet dont le volume hydrodynamique est supérieur à celui de l'amorceur, ce qui confirme nos conclusions précédentes. Les valeurs de D des pics à 7,25 ppm et à 7,7-8,0 ppm sont toutefois inférieures à  $4,7 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Ainsi le polymère posséderait globalement une masse molaire plus élevée que les chaînes possédant les fragments correspondants aux pics de déplacement chimique supérieur à 7 ppm. Il est à noter

que les calculs réalisés sur ces pics, dont l'intensité est très faible par rapport à celle des unités polymères, sont par conséquent moins précis.

En conclusion, l'ajout de KI a permis d'obtenir une cinétique de polymérisation plus élevée et l'analyse par SEC nous a appris que l'amorceur était bien incorporé au polymère. Nous avons donc obtenu l'amorçage escompté. Cependant, à la vue de l'allure du chromatogramme SEC, plusieurs populations distinctes sont visibles, dont une pourrait être principalement issue du transfert. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les signaux à 8 ppm pourraient appartenir à la population issue du transfert.

### II-2.2.b) Le 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole

Afin de mieux comprendre ces nouveaux systèmes à base de [1,2,3]-triazole, nous avons décidé de simplifier la structure de l'amorceur triazole et la cinétique d'amorçage en travaillant avec un amorceur monofonctionnel. L'existence d'un seul site amorçant supprime la question d'une éventuelle différence de réactivité des 2 groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , et permet ici de limiter le nombre de variables dans ces systèmes. Nous pouvons ainsi étudier plus précisément les caractéristiques des groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$  situés en position 4 de cycles [1,2,3]-triazoles pour amorcer la polymérisation de MeOx et EtOx. L'amorceur utilisé dans cette étude est le 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole. La Figure 31 présente la structure attendue du polymère.

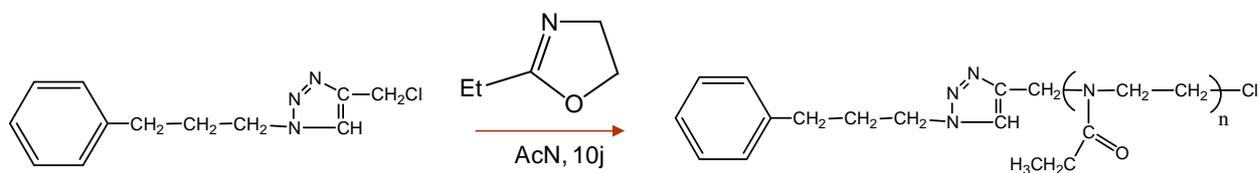


Figure 31: Polymérisation de EtOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole

Les conditions expérimentales utilisées dans cette partie, ainsi que les résultats expérimentaux sont résumés dans le Tableau 12. Compte tenu des résultats précédents qui ont montré l'extrême lenteur de la polymérisation, les essais réalisés ici ont été conduits en présence de KI (2 eq de KI /  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

exp	[M] mol.L <sup>-1</sup>	additif	T°C	Rdt <sup>a</sup> (%)	$\overline{M}_{n \text{ th}}^*$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\overline{M}_{n \text{ RMN}}^{**}$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\overline{M}_{n \text{ SEC}}^{***}$ (g.mol <sup>-1</sup> )	D
GP237	3,62	KI	65	75	3950	2512	920	1,86
GP238	3,62	KI	80	100	5200	4294	2 100	2,12
GP226	2,19	KI	80	48	1660	1225	290	1,8
GP271	2,19	KI DTBP*	80	100	3200	2337	2 000	1,75

[Cl]=7,29.10<sup>-2</sup> mol.L<sup>-1</sup>, temps : 10 jours

\* 2 équivalents / Cl

\* $\overline{M}_{n \text{ th}} = (([M] \times \text{Rdt} \times M_0) / ([Cl])) + M_{\text{extrémités}}$  ;  $M_0$ , [M] et [Cl] représentent respectivement la masse molaire du motif, la concentration en monomère et la concentration en atome de chlore.

\*\* $\overline{M}_{n \text{ RMN}}$  calculée en prenant comme référence les protons aromatiques situés entre 7,1 ppm et 7.4 ppm

\*\*\* : étalonnage PMMA, éluant DMF à 60°C

<sup>a</sup>  $\text{Rdt} = ((m_{\text{« polymère »}} - m_{\text{amorceur}} - m_{\text{KI}} - m_{\text{DTBP}}) / (V_{\text{monomère}} \times d_{\text{monomère}})) \times 100$

**Tableau 12: Polymérisations amorcées par le 4-chlorométhyl-1-(3-phenyl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole dans AcN à 80°C**

Les expériences GP237 et GP238 montrent que la température de polymérisation a une influence sur la vitesse de polymérisation ainsi que sur les masses molaires des polymères. En effet, nous obtenons un rendement et des masses molaires plus élevées pour GP238 que pour GP237. Cependant, cela a induit une légère augmentation de la dispersité. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du polymère GP238 précipité 3 fois dans Et<sub>2</sub>O est présenté à la Figure 32.

Comme précédemment, malgré les précipitations, nous observons les signaux des protons aromatiques entre 7,1-7,4 ppm sur le spectre RMN du polymère purifié. Ce résultat confirme que le 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole amorce la polymérisation de EtOx. En plus des signaux correspondants aux unités polymères, nous observons les protons méthylènes des extrémités oxazoliniums à 4,36 ppm et 4,59 ppm, ainsi que les extrémités Cl du polymère à 4,03 ppm. Enfin, les signaux RMN inexplicés entre 8,0 ppm et 7,70 ppm sont de nouveau présents. Ils appartiennent au polymère.

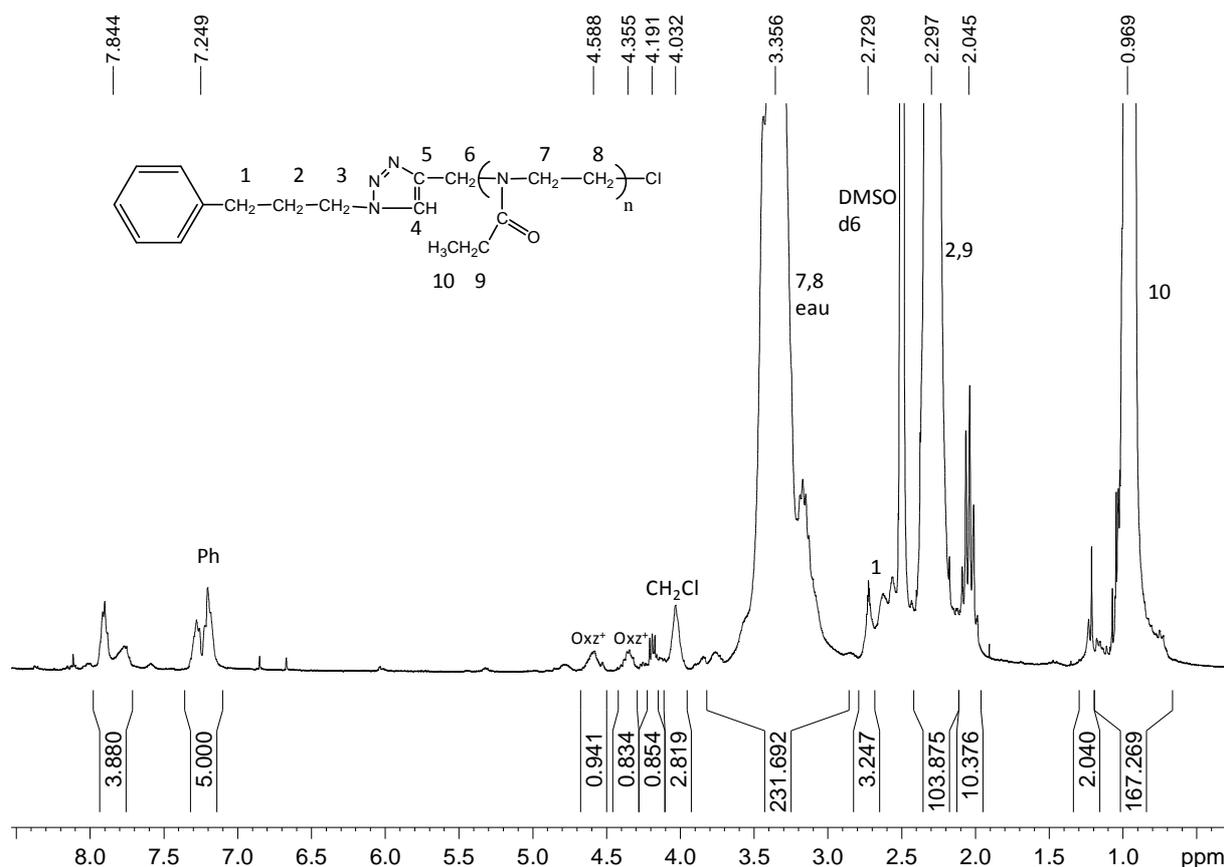


Figure 32: Spectre RMN 1H de GP238 précipité dans DMSO-d6 à 25°C

Dans les expériences GP226 et GP271, la concentration en monomère a été diminuée par rapport à celle utilisée dans les 2 expériences précédentes. Les autres conditions expérimentales sont identiques, à l'exception de l'ajout de 2,6-ditertbutylpyridine (DTBP) dans l'expérience GP271. La DtBP est une base encombrée, non nucléophile, utilisée comme piège à protons en polymérisation cationique. Elle a pour but de capter les protons issus des réactions de transfert au monomère et d'empêcher la formation de nouvelles chaînes polymères comme indiquée à la Figure 33. La DTBP permet d'éliminer le transfert spontané mais pas celui au monomère

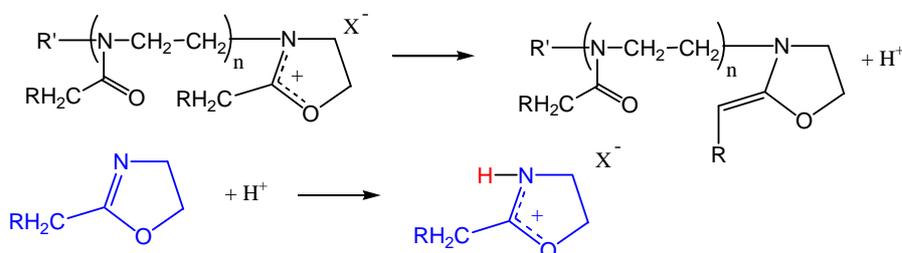


Figure 33: Réaction de transfert spontané en l'absence de DtBP

La présence de réactions de transfert a été mise en évidence en analysant par ESI-MS le résidu de polymérisation GP226 après précipitation du produit dans l'éther diéthylique. La Figure 34 présente le spectre ESI-MS de GP226 réalisé dans MeOH.

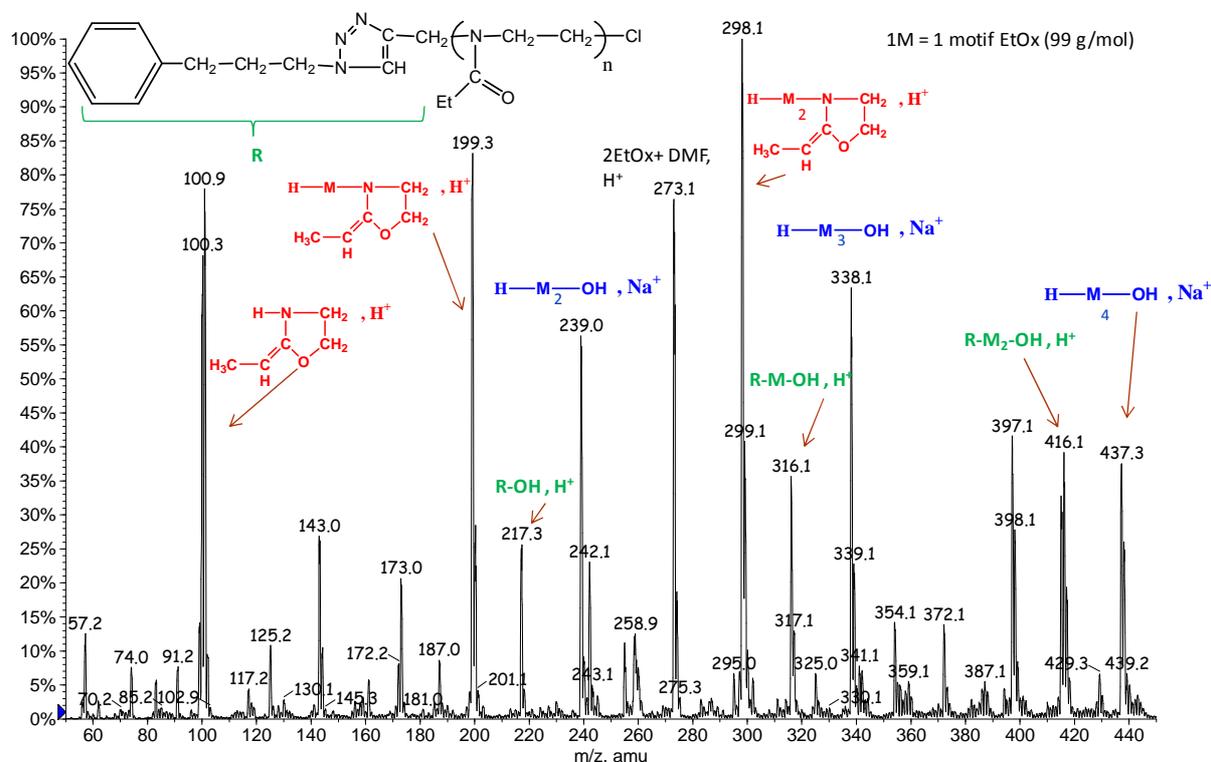


Figure 34: Spectre ESI-MS de l'expérience GP226 (PEtOx, amorçage avec 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole, AcN, 80°C)

Sur le spectre ESI (figure 34), nous avons constaté la présence de 3 types de population. Une 1<sup>ère</sup> population correspond au polymère attendu terminé par une fonction OH (structures en vert). Bien que le spectre ne soit pas présenté ici dans sa globalité, nous avons observé des composés possédant jusqu'à 6 motifs EtOx pour cette population. Les 2 autres populations (rouge et bleu) sont issues des réactions de transfert. Elles se différencient uniquement par la nature des extrémités de chaîne. La population en bleue possède des extrémités OH, alors que la population en rouge possède des extrémités hétérocycliques substituées par des fragments insaturés résultant du départ de protons lors du transfert. Les extrémités alcool proviennent très probablement d'une désactivation par l'eau lors de la préparation des échantillons dans le méthanol, car aucun quench n'a été effectué à l'issue de la polymérisation.

Grâce à l'ajout de DTBP dans l'expérience GP271, nous avons pu augmenter les masses molaires RMN et SEC.

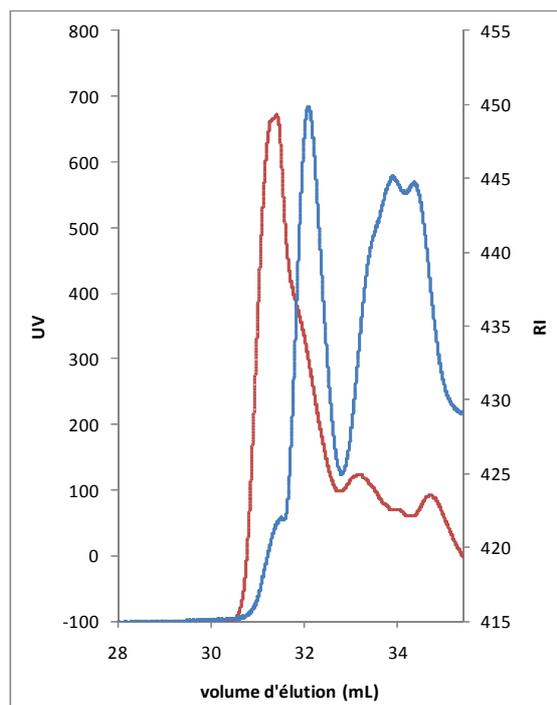


Figure 35: Chromatogramme SEC de l'expérience GP226 dans le DMF à 60°C, étalonnage PMMA (signal RI en bleu ; signal UV en rouge)

Sur la Figure 35, nous observons une superposition du signal UV et du signal RI de l'expérience GP226, confirmant la présence des groupes chromophores sur les chaînes oligomères.

En conclusion, l'analyse par ESI-MS a mis en évidence l'amorçage de la polymérisation de EtOx par le triazole. L'ESI-MS a aussi montré l'existence de réactions de transfert au cours de la polymérisation. La DTBP a permis de limiter le transfert spontané, mais n'agit pas sur le transfert au monomère. La question d'une quantité suffisante de DTBP se pose. La température reste un facteur déterminant pour la vitesse de polymérisation.

### II-2.2.c) Etude cinétique

Une étude cinétique a été réalisée dans les mêmes conditions que l'expérience GP238 (cf Tableau 12). Les conditions opératoires sont rappelées dans le Tableau 13.

exp	[M] mol.L <sup>-1</sup>	[Cl] mol.L <sup>-1</sup>	additif	T°C
GP333	3,64	0,0729	KI (2 eq/Cl)	80

Tableau 13: Conditions opératoires de la cinétique GP333 (AcN, 80°C, DP<sub>n<sup>th</sup></sub> = 50)

Sept prélèvements ont été effectués, le 1<sup>er</sup> ayant lieu après 2h de polymérisation et le 7<sup>ème</sup> après 24h. Tous les prélèvements sont séchés une nuit à l'étuve à 70°C. La Figure 36 montre

l'évolution du spectre RMN  $^1\text{H}$  entre le 1<sup>er</sup> et le dernier prélèvement. Nous observons la formation progressive des massifs polymères avec le temps de polymérisation. De plus, si nous fixons l'intensité des signaux des protons aromatiques situés vers 7,2 ppm à 5 (signaux noté Ph), nous constatons que l'intensité des signaux compris entre 7.7 ppm et 8.0 ppm croît linéairement avec le temps. Il semblerait qu'une réaction secondaire se produisant en parallèle de la polymérisation soit à l'origine de ces signaux. Ces signaux pourraient être issus du transfert puisqu'ils croissent avec le temps.

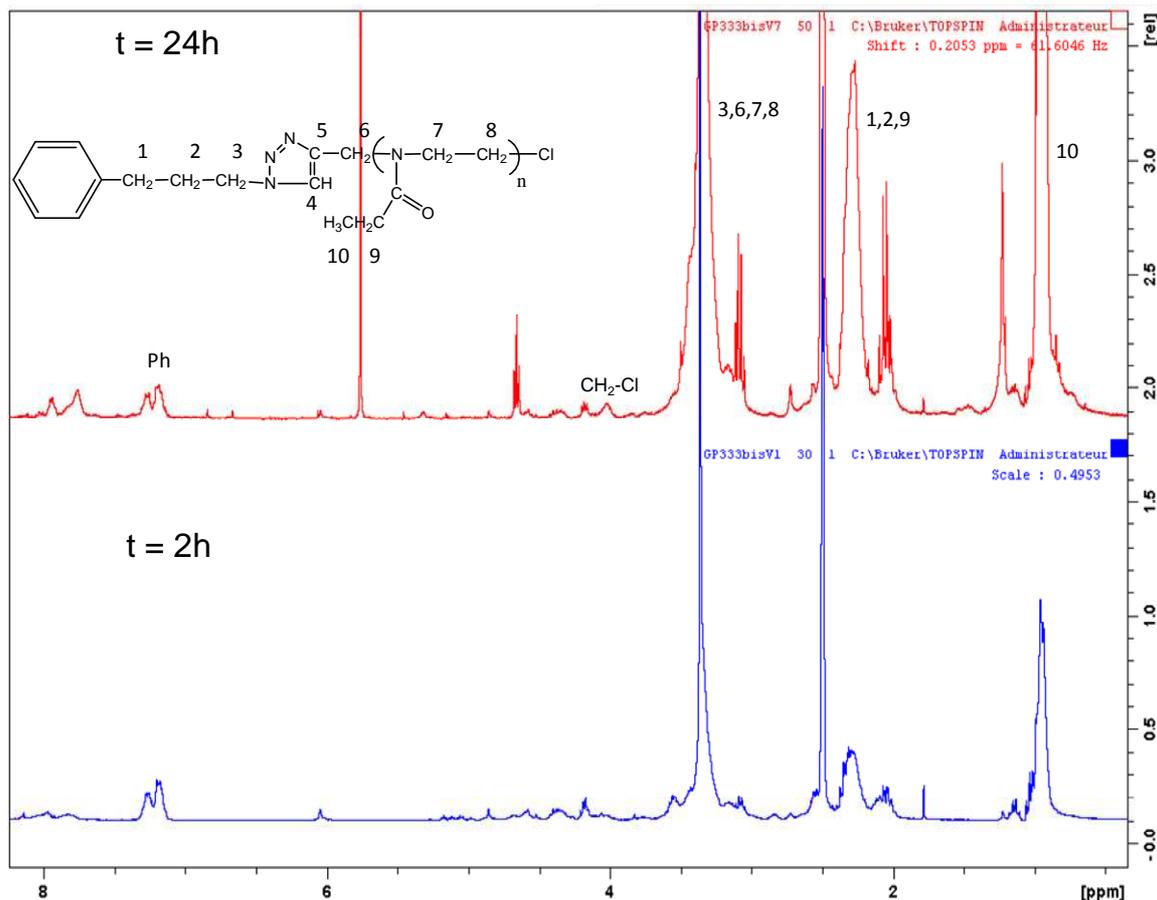


Figure 36: Spectres RMN  $^1\text{H}$  du 1<sup>er</sup> prélèvement (2h) et du dernier prélèvement (24h) dans le DMSO- $d_6$  à 25°C

Comme le montre la Figure 37, la polymérisation est quasiment quantitative au bout de 15h (95 % de rendement).

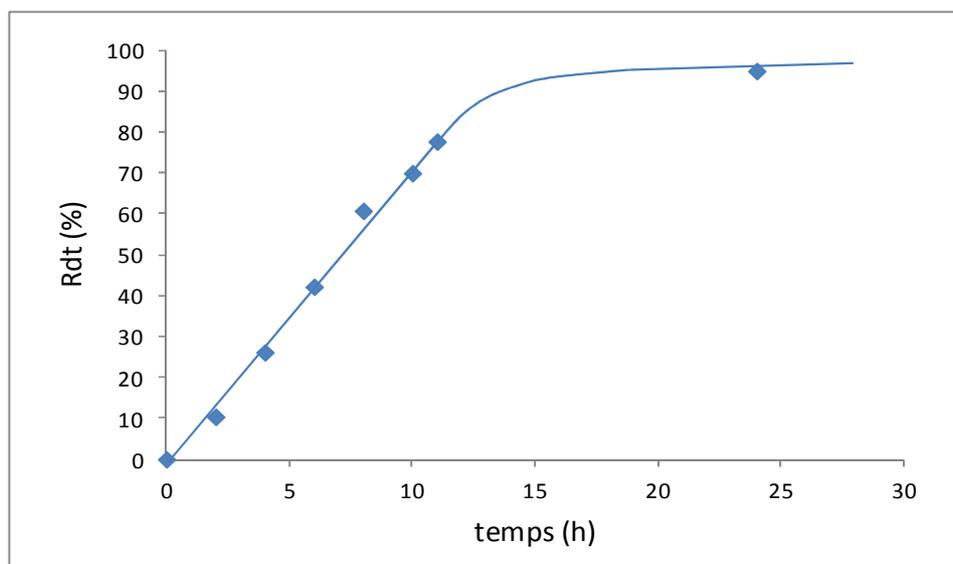


Figure 37: Evolution du rendement au cours du temps pour la cinétique GP333

A partir du rendement de polymérisation, nous avons calculé la concentration instantanée en monomère afin de tracer le graphe  $\ln[M]_0/[M]_t$  en fonction du temps. La droite présentée à la Figure 38 est linéaire, ce qui indique que la concentration en centres actifs est constante au cours de la polymérisation. En supposant cette concentration égale à la concentration initiale en amorceur, nous avons pu déterminer la constante de vitesse de propagation :  $k_p=5,00.10^{-4}$  L.mol<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>.

L'équation utilisée ici est  $-d[M]_t/dt = k_p[M^*][M]_t$  où  $[M^*]$  et  $[M]_t$  représentent respectivement la concentration en centres actifs et en monomère à l'instant t.

Bien que les conditions opératoires ne soient pas strictement identiques, Liu et *al.* (5) ont obtenu pour  $k_p$  une valeur de  $7,88.10^{-4}$  L.mol<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> lorsque la polymérisation de EtOx est amorcée par l'iodure de benzyle dans le chlorobenzène à 80° ( $[M] = 2$  mol.L<sup>-1</sup>). Dans notre cas, la vitesse de propagation est inférieure, mais reste dans le même ordre de grandeur.

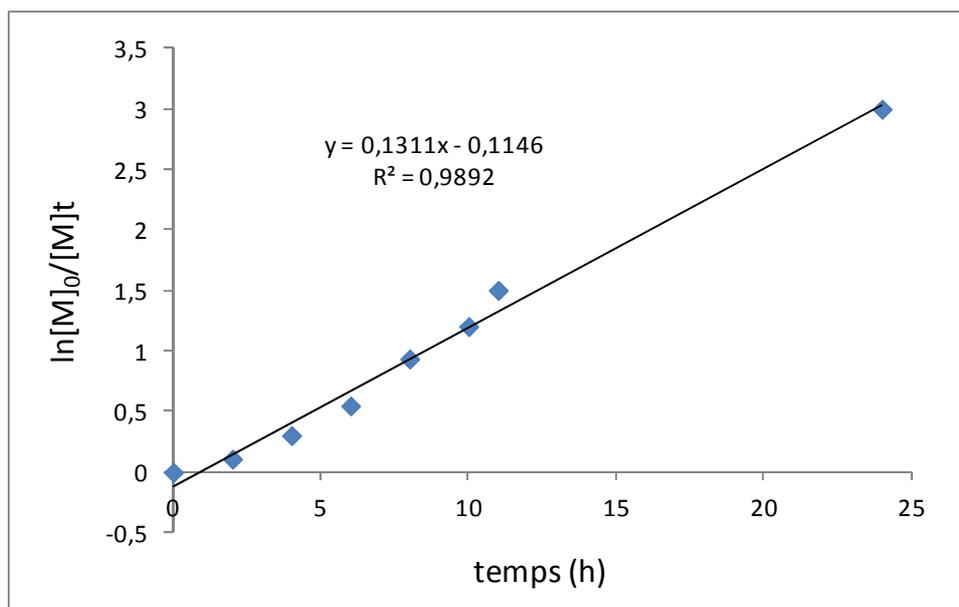


Figure 38: Détermination de la constante cinétique de propagation

La constante de vitesse d'amorçage n'a pu être déterminée car nous n'avons pas réussi à suivre au cours du temps les extrémités halogénées de l'amorceur. Initialement le signal correspondant au  $\text{CH}_2\text{-Cl}$  de l'amorceur (proton 6) sort à 4,83 ppm dans le DMSO- $d_6$ . Le système est ici complexifié par la présence de KI.

La Figure 39 montre l'évolution des masses molaires SEC et des masses théoriques en fonction du rendement de polymérisation. Nous observons ainsi une augmentation des masses molaires expérimentales avec le rendement. Néanmoins, les masses molaires SEC sont inférieures aux valeurs théoriques, témoignant des réactions de transfert.

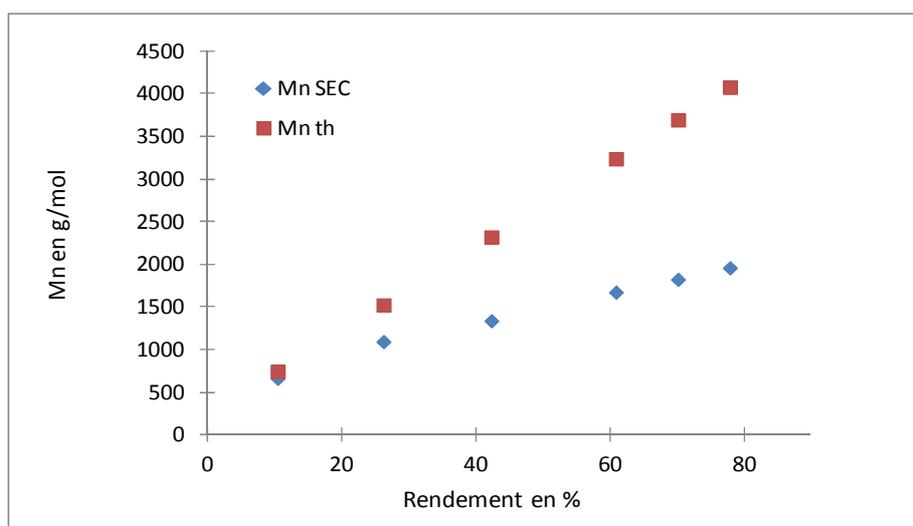


Figure 39: Evolution de  $M_{n\text{ SEC}}$  et  $M_{n\text{ théorique}}$  en fonction du rendement pour la cinétique GP333

Pour conclure sur cette partie, grâce à l'ESI-MS et à la SEC, nous avons mis en évidence l'amorçage escompté de EtOx par les cycles triazoles, avec la présence de quelques

motifs. L'UV montre la présence de chromophores sur les chaînes oligomères. Par ailleurs, la température et l'ajout de KI ont permis d'améliorer la cinétique de polymérisation. L'étude cinétique nous a permis de calculer une constante de vitesse de propagation qui présente un ordre de grandeur comparable avec les valeurs de la littérature. L'ESI-MS a aussi montré l'existence de transfert, néanmoins la DTBP permet d'éliminer le transfert spontané.

### **II-2-3) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par des macroamorceurs à base de PEG**

L'objectif de ce paragraphe est de synthétiser des polymères en étoile de type Mikto à partir de PEG possédant en fin de chaîne des cycles [1,2,3]-triazoles substitués par des groupements CH<sub>2</sub>X en position 4 et 5. Les polymères synthétisés étant destinés à être hydrolysés pour générer des copolymères doubles hydrophiles neutre-cationique, seul le MeOx a été utilisé dans cette étude. Ce choix est justifié car MeOx est plus réactif que EtOx. De plus, il a été montré qu'il est plus facile d'hydrolyser en milieu basique des chaînes PMeOx que des chaînes PEtOx. Une hydrolyse en milieu acide risquerait d'endommager les chaînes PEG, en provoquant des coupures de chaînes.

#### **a) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole**

Le Tableau 14 résume les 2 expériences réalisées avec le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole en tant qu'amorceur. Le macroamorceur PEG utilisé dans cette étude a une masse molaire de l'ordre de 2150 g.mol<sup>-1</sup>.

<b>Exp</b>	<b>additif</b>	<b>Rdt (%)</b>	$\bar{M}_{n \text{ th}}^*$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_{n \text{ RMN}}^{**}$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_{n \text{ SEC}}^{***}$ (g.mol <sup>-1</sup> )	<b>D</b>
GP152		37	4000	3360	600	5,75
GP153	KI (2 eq/Cl)	78	6000	4600	1300	3,67

\*  $\bar{M}_{n \text{ th}} = \bar{M}_{n \text{ PEG triazole}} + (2([M] \times Rdt \times M_0) / ([PEG]))$ ; M<sub>0</sub>, [M] et [PEG] représentent respectivement la masse molaire du motif, la concentration en monomère et la concentration en PEG.

\*\*\*  $\bar{M}_{n \text{ SEC}}$  : éluant DMF à 60°C, étalonnage PMMA

\*\*  $\bar{M}_{n \text{ RMN}}$  déterminée à partir du massif des CH<sub>3</sub> des unités monomères et du pic des méthoxy de la chaîne PEG

**Tableau 14 : Polymérisation de MeOx amorcée par le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (AcN, 6 jours, 80°C, [M]= 3,62 mol.L<sup>-1</sup>, [Cl]= 0,0729 mol.L<sup>-1</sup>, DP<sub>n total</sub> = 100 pour un Rdt=100%)**

Comme le montre le tableau ci-dessus, l'ajout de KI a permis de doubler le rendement au bout de 6 jours de réaction. Ce dernier est calculé en retirant la masse du macroamorceur et de KI utilisés à la masse recueillie après séchage.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du polymère GP153 est donné à titre d'exemple à la Figure 40. Nous observons à 2,00 ppm le massif des CH<sub>3</sub> des unités oxazolines, l'autre massif correspondant aux groupements méthylène du polymère qui se superpose au massif du PEG. Le calcul du  $\overline{DP}_n$  en motifs oxazolines est réalisé en considérant le signal des protons méthoxy de la chaîne PEG et le massif PMeOx à 2,00 ppm. Cependant, dans le cas de l'expérience GP153, ce calcul est plus délicat car le signal méthoxy est mal séparé du massif des CH<sub>2</sub>, qui est plus intense dans cette expérience que dans l'expérience GP152. Malgré tout, le  $\overline{DP}_n$  a été calculé, la valeur étant peut être sous-estimée. Sur les 2 spectres, nous n'avons pas observé les pics correspondant aux CH<sub>2</sub> précédents le chlore (protons 8 et 8') initialement présents à 4,92 ppm et 5,09 ppm dans le DMSO-d<sub>6</sub> pour le macroamorceur PEG.

Le chromatogramme SEC du polymère GP153 est présenté à la Figure 41 et a été superposé à celui d'un PEG précurseur (PEG-N<sub>3</sub>). Nous observons ainsi la formation de chaînes de masse molaire plus élevée mais aussi la formation de chaînes de masse molaire plus faible que celle du PEG. Un pic à volume d'éluion de 28,5 mL peut être attribué au PEG ayant amorcé la polymérisation de la MeOx, et différents pics entre 30 et 34 mL témoignent de nombreuses réactions de transfert. La distribution de GP153 est large et multimodale. Bien qu'un problème d'adsorption sur la colonne chromatographique ne puisse être exclu, ce résultat peut également traduire la présence de réaction de transfert (dont la conséquence serait la formation de chaînes de petite taille) et la formation de chaînes issues de la polymérisation de MeOx à partir du macromorceur PEG. A ce stade, il est impossible de dire s'il y a eu amorçage sur les 2 groupes CH<sub>2</sub>Cl ou sur un seul groupe.

Les mêmes observations ont été faites pour l'expérience GP152.

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

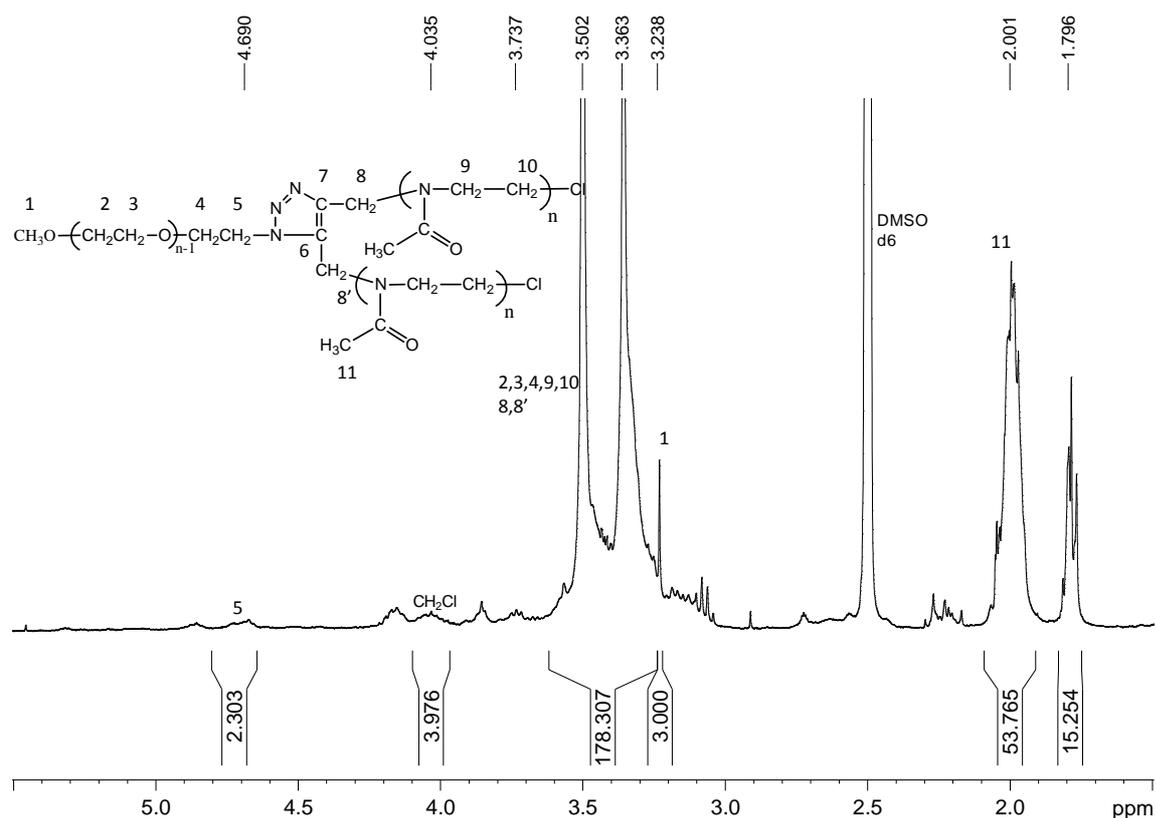


Figure 40: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de GP153 dans le  $\text{DMSO-d}_6$  à  $25^\circ\text{C}$

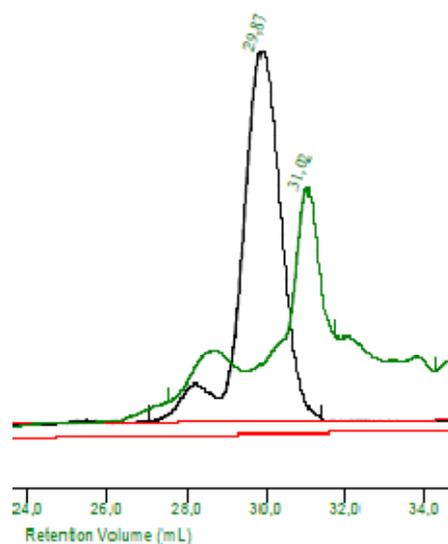


Figure 41: Superposition des chromatogrammes SEC de GP153 (vert) et d'un PEG précurseur (PEG- $\text{N}_3$  : GP158) (noir)

Pour conclure ce paragraphe, les analyses montrent que nous avons bien l'amorçage escompté de MeOx par les triazoles et que le KI permet encore une fois d'augmenter la cinétique de

polymérisation mais que des réactions de transfert se produisent très probablement au cours de la polymérisation.

### b) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

Contrairement au paragraphe précédent où le cycle [1,2,3]-triazole possédait 2 fonctions amorçantes  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , nous avons ici simplifié le système de polymérisation en utilisant un macroamorceur PEG ne portant qu'une seule fonction amorçante  $\text{CH}_2\text{Cl}$  sur le cycle triazole. Le Tableau 15 présente les différentes polymérisations amorcées par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole. La synthèse du polymère correspondant est présentée sur la Figure 42

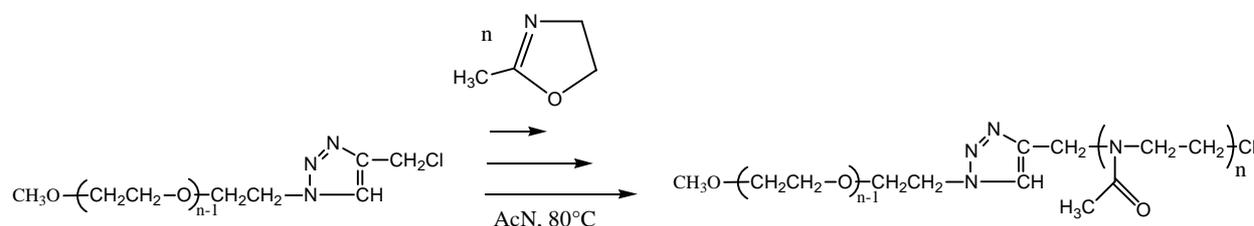


Figure 42: Polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl -1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

Exp	[M] (mol.L <sup>-1</sup> )	[PEG] (mol.L <sup>-1</sup> )	Tps (j)	T (°C)	Rdt (%)	$\bar{M}_n$ th * (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_n$ RMN ** (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_n$ SEC *** (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{D}$
GP141	0,792	0,0792	23	65	76	2750	2700	2400	4,66
GP286	3,64	0,0729	6	80	100	6350	3800	1000	3,81
*									

\* ajout de  $\text{ZnCl}_2$  (1eq)

$$M_{\text{PEG triazole}} = 2100 \text{ g.mol}^{-1}$$

\*  $\bar{M}_n$  th =  $M_{\text{PEG triazole}} + (([M] \times \text{Rdt} \times M_0) / ([\text{PEG}]))$ ;  $M_0$ , [M] et [PEG] représentent respectivement la masse molaire du motif, la concentration en monomère et la concentration en PEG.

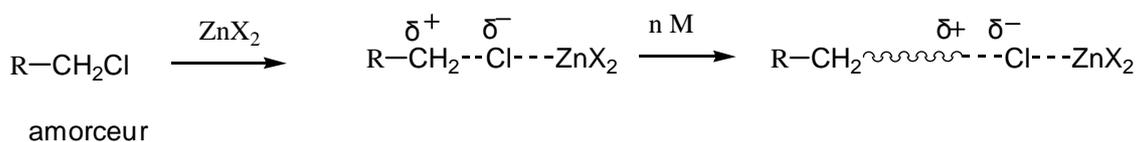
\*\*  $\bar{M}_n$  RMN déterminée à partir du massif des  $\text{CH}_3$  des unités monomères et du pic des méthoxy de la chaîne PEG

\*\*\*  $\bar{M}_n$  SEC : éluant DMF à 60°C, étalonnage PMMA

Tableau 15: Expériences de polymérisation de MeOx amorcées par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (AcN, [A]= 0,0729 mol.L<sup>-1</sup>)

Une cinétique a été réalisée sur l'expérience GP141. La polymérisation a été conduite directement dans un tube RMN à 65°C. Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus ne concernent que le dernier point de la cinétique; la cinétique sera présentée dans le paragraphe II-2.3) d) . L'expérience GP286 a été réalisée, quant à elle, à 80°C dans un réacteur de polymérisation classique, avec une concentration plus élevée en monomère.

Concernant l'expérience GP141, nous observons un très bon accord entre la masse molaire obtenue par RMN et la valeur théorique. Cependant, l'obtention en SEC d'une masse molaire plus faible et un indice de polymolécularité large ( $\bar{D}=4,66$ ) suggère que la polymérisation est peu contrôlée. Ce contrôle pourrait être amélioré en ajoutant un coamorceur ( $ZnCl_2$ ) dans le milieu de polymérisation. En effet, le sel de zinc permet une activation de la liaison C-X, ce qui accroît sa réactivité pour la réaction de polymérisation. L'activation de la liaison est présentée à la Figure 43.



**Figure 43: Activation de la liaison CX par  $ZnCl_2$  (11)**

Le polymère synthétisé en présence de  $ZnCl_2$  présente une dispersité égale à 3,81. Il serait cependant imprudent de tirer des conclusions sur l'influence du co-amorceur sur la polymérisation, compte tenu du fait que les 2 expériences ont été réalisées dans des conditions très différentes (température, temps, concentrations différentes...). Nous constatons que, dans ces nouvelles conditions, la masse molaire SEC est inférieure à la masse molaire théorique, témoignant très probablement de réactions de transfert.

La Figure 44 présente le chromatogramme SEC du polymère GP141 superposé à celui du PEG- $N_3$ . Nous voyons clairement un décalage du pic du PEG vers les hautes masses molaires après polymérisation, ce qui signifie qu'il y a eu polymérisation des monomères MeOx à partir des chaînes PEG. Nous observons la même chose pour GP286. De plus, l'obtention d'un pic large en SEC pourrait également indiquer un amorçage lent en plus des réactions de transfert.

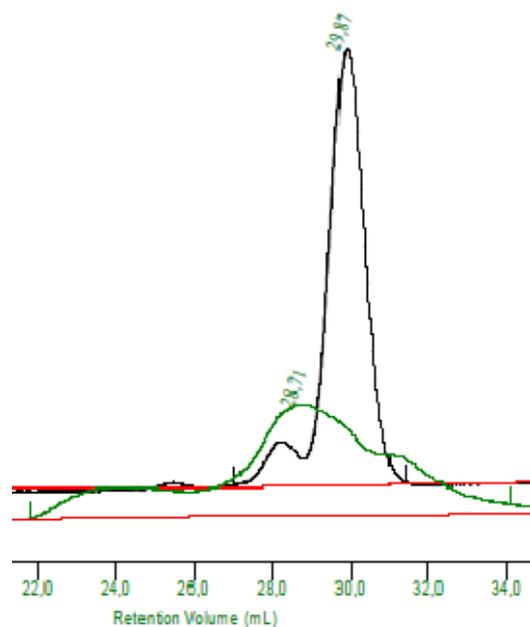


Figure 44: Superposition des chromatogrammes SEC de GP141 (copolymère PEG-PMeOx) (vert) et de l'amorceur (noir)

Le spectre RMN de GP141 est donné à la Figure 45 à titre d'exemple.

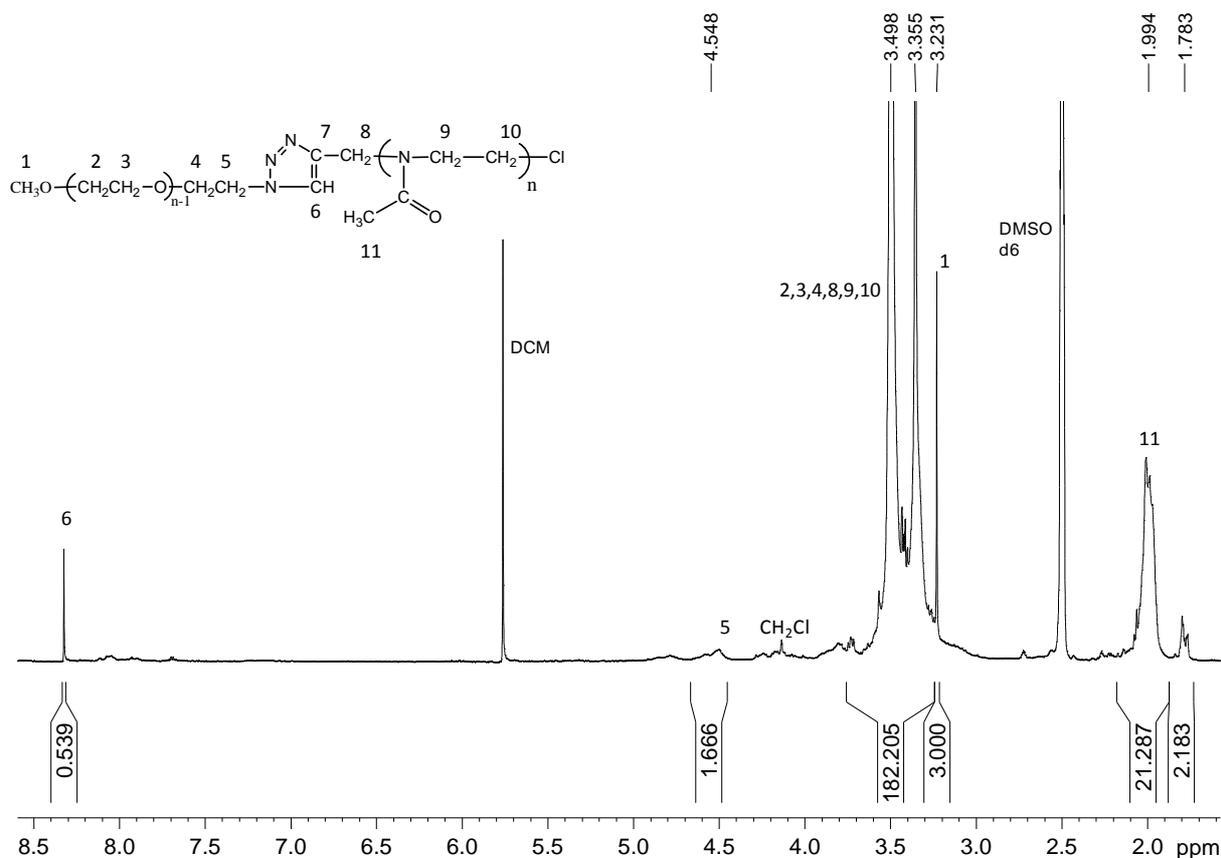


Figure 45: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'expérience GP141 dans DMSO-d6

En conclusion, lors de l'étude montrée dans ce paragraphe, nous avons démontré l'amorçage de MeOx par les cycles triazoles portés par le PEG. De plus, l'utilisation de ZnCl<sub>2</sub> a permis d'augmenter la masse molaire et d'améliorer légèrement l'indice de polymolécularité. Nous avons montré que nous avons peu de contrôle comme l'ont indiqué les indices de polymolécularité. De plus, l'épaulement du chromatogramme SEC vers les basses masses molaires montrerait l'existence de réaction de transfert.

### c) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

Les fonctions chloroformiates sont connues pour amorcer la polymérisation des 2-alkyl-2-oxazolines comme l'ont démontré Dworak et coll. (23,24). Les chloroformiates sont facilement synthétisables à partir d'alcools en présence de phosgène, diphosgène... Le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole a donc été utilisé pour amorcer la polymérisation de MeOx. De plus sa synthèse par chimie clic a été plus aisée que pour le 4-chlorométhyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] Dans les expériences suivantes, le macroamorceur utilisé est composé d'un mélange d'isomères : 79% d'isomère [1,2,3]-triazole 1,4 disubstitué et 21% d'isomère [1,2,3]-triazole 1,5 disubstitué (cf chapitre 2 p37). Les différentes expériences réalisées sont présentées dans le Tableau 16.

Exp	[M] (mol.L <sup>-1</sup> )	[PEG] (mol.L <sup>-1</sup> )	T (°C)	Tps (j)	Rdt (%)	$\bar{M}_{n\ th}^*$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_n$ RMN** (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_n$ SEC*** (g.mol <sup>-1</sup> )	D
GP142	0,777	0,0777	65	23	75	2800	2600	1900	2,73
GP149	3,66	0,0729	80	11	46	4100	3200	500	4,94
GP150*	3,66	0,0729	80	11	86	5800			
GP162*	3,66	0,0729	80	6	74	5300	3200	600	4,57

\* ajout de KI (2eq)

$$M_{\text{PEG triazole}} = 2130 \text{ g.mol}^{-1}$$

\* $\bar{M}_{n\ th} = M_{\text{PEG triazole}} + (([M] \times \text{Rdt} \times M_0) / ([\text{PEG}]))$ ;  $M_0$ , [M] et [PEG] représentent respectivement la masse molaire du motif, la concentration en monomère et la concentration en PEG.

\*\* $\bar{M}_n$  RMN déterminée à partir du massif des CH<sub>3</sub> des unités monomères et du pic des méthoxy de la chaîne PEG

\*\*\* $\bar{M}_n$  SEC : éluant DMF à 60°C, étalonnage PMMA

**Tableau 16: Expériences de polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole dans AcN**

L'expérience GP142 a été réalisée à 65°C dans un tube RMN dans de l'AcN deutéré. Une étude cinétique a été réalisée sur cette expérience et sera présentée dans le paragraphe suivant. Comme précédemment, seules les analyses du dernier point de la cinétique sont présentées dans le tableau ci-dessus. Les autres expériences, quant à elles, sont réalisées à 80°C dans un réacteur de polymérisation classique, avec une concentration en monomère plus élevée.

Pour l'expérience GP142, nous notons un bon accord entre la masse molaire théorique et la masse molaire déterminée par RMN. La masse obtenue par SEC est légèrement plus faible, avec un indice de polymolécularité de 2,73. La polymérisation est lente, puisqu'il faut 23 jours pour obtenir un rendement de 75%. Le spectre RMN du polymère est présenté sur la Figure 46. De nouveau, nous observons les massifs des unités PMeOx.

Si nous comparons les expériences GP149 et GP150, nous constatons que l'ajout de KI (2 eq/ fonction chloroformiate) dans le milieu réactionnel permet d'augmenter le rendement de l'ordre de 87% pour un temps de polymérisation identique, suggérant une augmentation de la vitesse de polymérisation. La masse molaire du polymère GP150 n'a pu être déterminée, car le polymère s'est avéré insoluble dans les solvants deutérés tels que CDCl<sub>3</sub>, DMSO, D<sub>2</sub>O... Ce problème a déjà été observé pour des polymérisations correspondant à des temps de polymérisation élevés et présentant un rendement total.

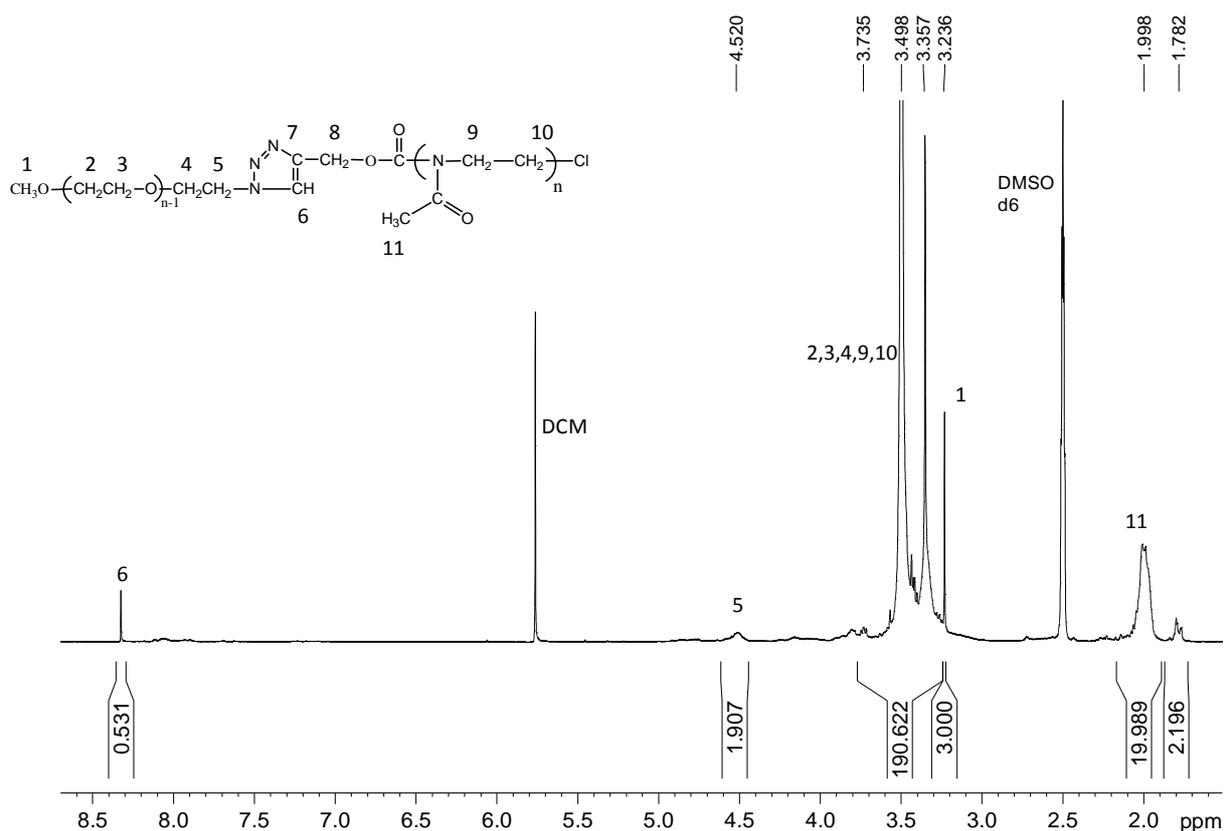


Figure 46: Spectre RMN de GP142 (amorçage de MeOx par dans DMSO-d6 à 25°C

Sur les spectres RMN des différents polymères, notons que les pics des protons méthylène en  $\alpha$  des fonctions chloroformiates initialement à 4.83 ppm et 5.02 ppm n'apparaissent pas. Ces signaux sont déplacés très probablement après insertion d'unités monomères. Par contre, un des 2 pics des protons triazoles des 2 isomères a curieusement disparu. On peut se demander si ces protons ne s'échangent pas avec les deutériums du solvant avec le temps.

La Figure 47 présente la superposition des chromatogrammes SEC de GP142 et du précurseur PEG-N<sub>3</sub>. Nous observons clairement un décalage du pic du PEG vers les hautes masses molaires, bien qu'il y ait une faible proportion de chaînes de masse molaire légèrement inférieure. Ce résultat suggère qu'il y a eu amorçage à partir des chaînes PEG, parallèlement à des réactions de transfert intervenant avec une faible fréquence. Par contre, la fréquence des réactions de transfert est fortement accentuée lors de l'utilisation d'une température de polymérisation et d'une concentration en monomère plus élevées, entraînant l'obtention de masses molaires extrêmement faibles, avec des dispersités larges.

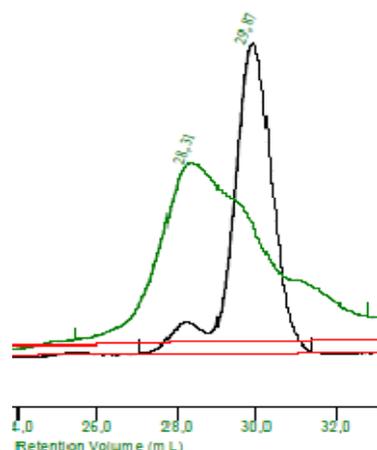


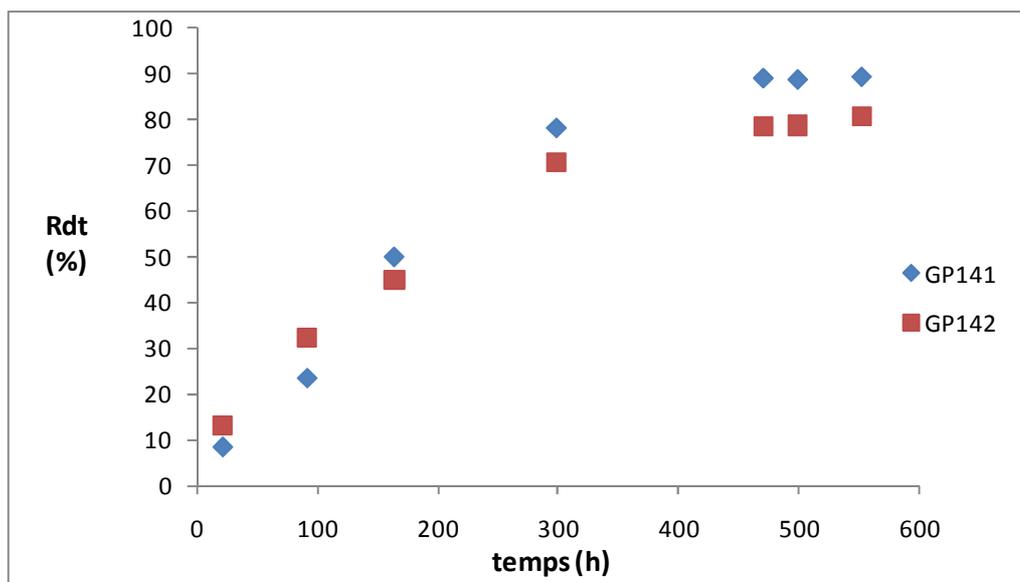
Figure 47: Superposition des chromatogrammes SEC du polymère GP142 (amorçage MeOx par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]) (vert) et du précurseur PEG-N<sub>3</sub> (noir)

En conclusion, les caractérisations effectuées montrent que l'amorçage escompté a eu lieu avec des masses molaires intéressantes obtenues lors de l'expérience GP142. La comparaison des différentes expériences réalisées montre que, de nouveau, le KI accélère la polymérisation, mais réaliser les polymérisations à 80°C et à une concentration en monomère égale à 3,66 mol.L<sup>-1</sup> génère de nombreuses réactions de transfert qui induisent la formation de chaînes homopolymères PMeOx de faible masse molaire.

#### d) Expériences cinétiques

Un suivi cinétique des polymérisations amorcées par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole et le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole a été effectué dans l'acétonitrile deutéré dans des tubes RMN, en réalisant à différents temps un spectre proton. La préparation des tubes RMN a été faite en boîte à gants sous atmosphère d'argon. Compte-tenu de la température d'ébullition du solvant, nous avons dû effectuer les polymérisations à une température inférieure à 80°C ; nous avons décidé de réaliser les expériences à 65°C. Par ailleurs, les expériences ont été effectuées sans KI.

La conversion en monomère a été calculée sur le spectre RMN à partir de l'intégrale d'un groupement méthylène du MeOx résiduel à 4,15 ppm en prenant comme référence l'intégrale du groupement methoxy du PEG. Les courbes de la Figure 48 montrent une cinétique de polymérisation similaire pour les 2 expériences.



GP141 : polymérisation amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

GP142 : polymérisation amorcée par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

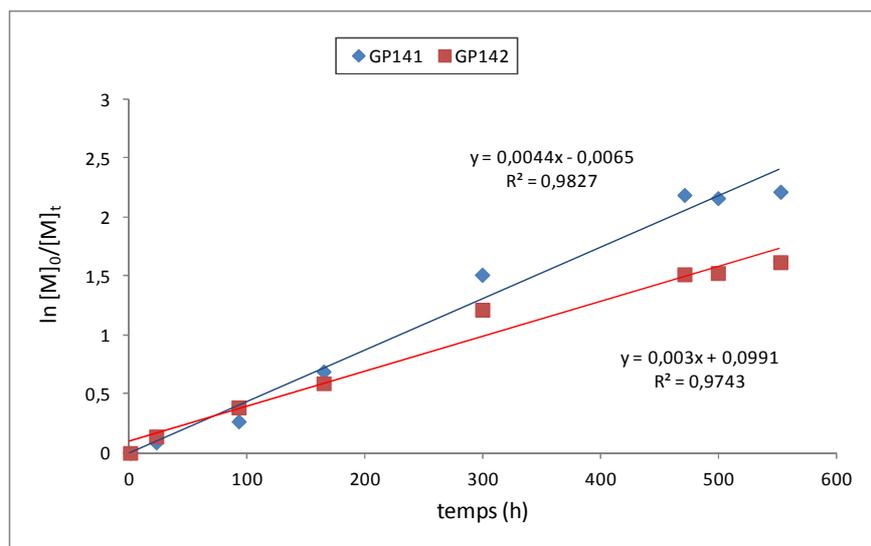
GP141 : [PEG]= 0,0792 mol.L<sup>-1</sup>, [M]=0,792 mol.L<sup>-1</sup>

GP142 : [PEG]= 0,0777 mol.L<sup>-1</sup>, [M]=0,777 mol.L<sup>-1</sup>

**Figure 48: Evolution du rendement de polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP141) ou le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP142) au cours du temps**

Les constantes de vitesse de propagation ont été ensuite calculées en traçant les courbes  $\ln([M]_0/[M]_t)$  en fonction du temps. Leurs tracés sont présentés à la Figure 49. La variation linéaire de  $\ln([M]_0/[M]_t)$  en fonction du temps (à la précision des mesures) suggère une concentration en centres actifs constante au cours de temps. En considérant les pentes des courbes, nous obtenons pour les constantes de vitesse de propagation les valeurs suivantes :

- $k_p = 1,54 \cdot 10^{-5} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  pour GP141,
- $k_p = 1,07 \cdot 10^{-5} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  pour GP142.



GP141 : polymérisation amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

GP142 : polymérisation amorcée par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole

**Figure 49: Courbes de  $\ln([M]_0/[M]_t)$  en fonction du temps pour GP141 et GP142**

Si nous comparons la cinétique GP141 à la cinétique GP333 (cf § II-2.2-c)) pour laquelle  $k_p = 5,00 \cdot 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , les valeurs de  $k_p$  des 2 expériences diffèrent d'un facteur de l'ordre de 30. La valeur plus faible de  $k_p$  de GP141 s'explique par l'absence d'additif et par l'utilisation d'une température de polymérisation plus faible ( $T_{\text{GP141}} = 65^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{GP333}} = 80^\circ\text{C}$ ). Les 2 cinétiques ont également été réalisées avec 2 monomères différents, la 2-éthyl-2-oxazoline pour GP333 et la 2-méthyl-2-oxazoline pour GP141. Rappelons que MeOx est plus réactive que EtOx, entraînant une comparaison des plus difficile.

Dans la littérature, la constante de vitesse de propagation correspondant à la polymérisation de MeOx dans l'acétonitrile à  $85^\circ\text{C}$  avec le chlorure de benzyle comme amorceur est de  $5,9 \cdot 10^{-5} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  (25)). Ce sont les conditions expérimentales qui s'approchent un peu de notre système. Nos valeurs de l'ordre de  $1 \cdot 10^{-5} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  sont légèrement inférieures, mais peuvent être attribuées au fait que les polymérisations aient été réalisées à  $65^\circ\text{C}$  et non à  $85^\circ\text{C}$ . Nos résultats sont donc cohérents avec les résultats de la littérature.

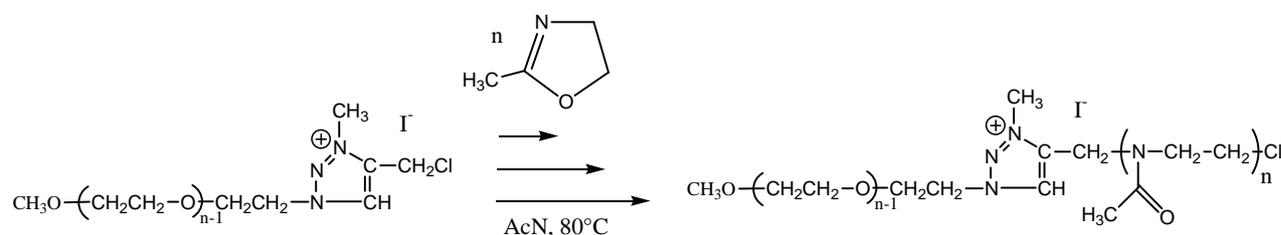
### **e) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole**

Ce paragraphe concerne les polymérisations de MeOx amorcées par un PEG possédant un cycle [1,2,3]-triazole substitué par un  $\text{CH}_2\text{Cl}$  en position 4, pour le lequel la position 3 du

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

cycle triazole (azote 3) a été quaternisée. L'objectif est d'éliminer tout site potentiellement nucléophile sur le cycle, afin d'éviter ou limiter toutes réactions secondaires pouvant intervenir lors de la polymérisation cationique, en particulier les réactions de transfert évoquées précédemment.

La structure attendue du polymère résultant est présentée à la Figure 50.



**Figure 50: Polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole**

Les expériences qui ont été réalisées sont décrites dans le Tableau 17.

Exp	Additif(s)	Tps (j)	Rdt (%)	$\bar{M}_n$ th * (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_n$ RMN ** (g.mol <sup>-1</sup> )	$\bar{M}_n$ SEC *** (g.mol <sup>-1</sup> )	D
GP312	KI (2 eq/Cl)	6	90	6000	3600	600	3,51
GP316	KI (2 eq/Cl) I <sub>2</sub> (1 eq/Cl)	6	100	6400	4400	1850	1,76

\* $\bar{M}_n$  th =  $M_{\text{PEG triazole}} + (([M] \times \text{Rdt} \times M_0) / ([\text{PEG}]))$ ;  $M_0$ ,  $[M]$  et  $[\text{PEG}]$  représentent respectivement la masse molaire du motif, la concentration en monomère et la concentration en PEG.

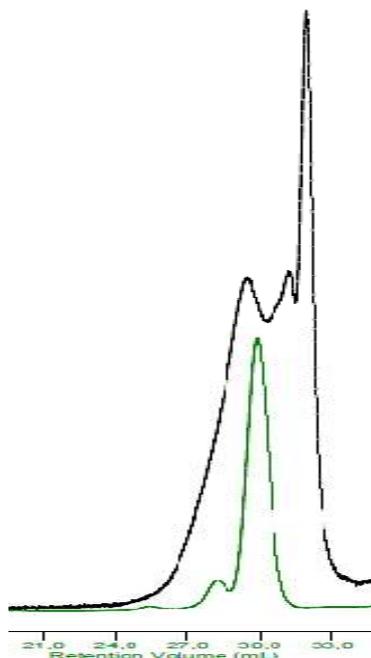
\*\* $\bar{M}_n$  RMN déterminée à partir du massif des CH<sub>3</sub> des unités monomères et du pic des méthoxy de la chaîne PEG

\*\*\* $\bar{M}_n$  SEC : éluant DMF à 60°C, étalonnage PMMA

**Tableau 17: Expériences de polymérisation de MeOx amorcées par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3] triazole,  $M_{\text{PEG triazole}} = 2115 \text{ g.mol}^{-1}$  (AcN, 80°C,  $[\text{PEG}] = 0,0729 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M] = 3,64 \text{ mol.L}^{-1}$ )**

Les expériences GP312 et GP316 ont été réalisées sur 6 jours. La différence entre les 2 polymérisations repose sur le système d'additifs utilisé (KI pour GP312 et KI/I<sub>2</sub> pour GP316). Le diiode joue le rôle de co-amorceur et doit activer les extrémités de chaîne. Effectivement, nous observons une augmentation de rendement suite à l'ajout de diiode, ainsi qu'une augmentation de la masse molaire des chaînes polymères.

Cependant, la superposition du chromatogramme SEC de GP316 et de celui de PEG-N<sub>3</sub> (Figure 51) montre qu'il y a toujours formation de chaînes de masse molaire inférieure à 2000 g/mol (homopolymère), parallèle à la formation de chaînes amorcées à partir du macroamorceur PEG (copolymère). Ainsi la présence d'un groupe méthyle sur l'azote 3 du cycle triazole ne semble pas supprimer les réactions de transfert.



**Figure 51: Superposition des chromatogrammes SEC de GP316 (en vert) et de PEG-N<sub>3</sub> (en noir) dans le DMF à 60°C**

La Figure 52 présente le spectre RMN <sup>1</sup>H du polymère GP316 après 2 précipitations dans Et<sub>2</sub>O. Nous observons comme pour les expériences précédentes les massifs correspondants aux unités PMeOx vers 2,0 ppm et 3,4 ppm. Cependant, en plus du signal du proton (6) du cycle triazole à 8,79 ppm, 3 nouveaux signaux sont apparus sur le spectre RMN à 8,55 ppm, 8,00 ppm et 7,88 ppm. Leur origine n'a pas été clairement identifiée. Néanmoins, les pics à 8,00 et 7,88 ppm rappellent étrangement ceux que nous observions dans cette plage de déplacements chimiques pour les polymérisations de EtOx amorcées par le 4-chlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole ou par le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole (amorceurs modèles, cf § II-2.2)). Il serait donc possible qu'il se produise le même type de réactions secondaires.

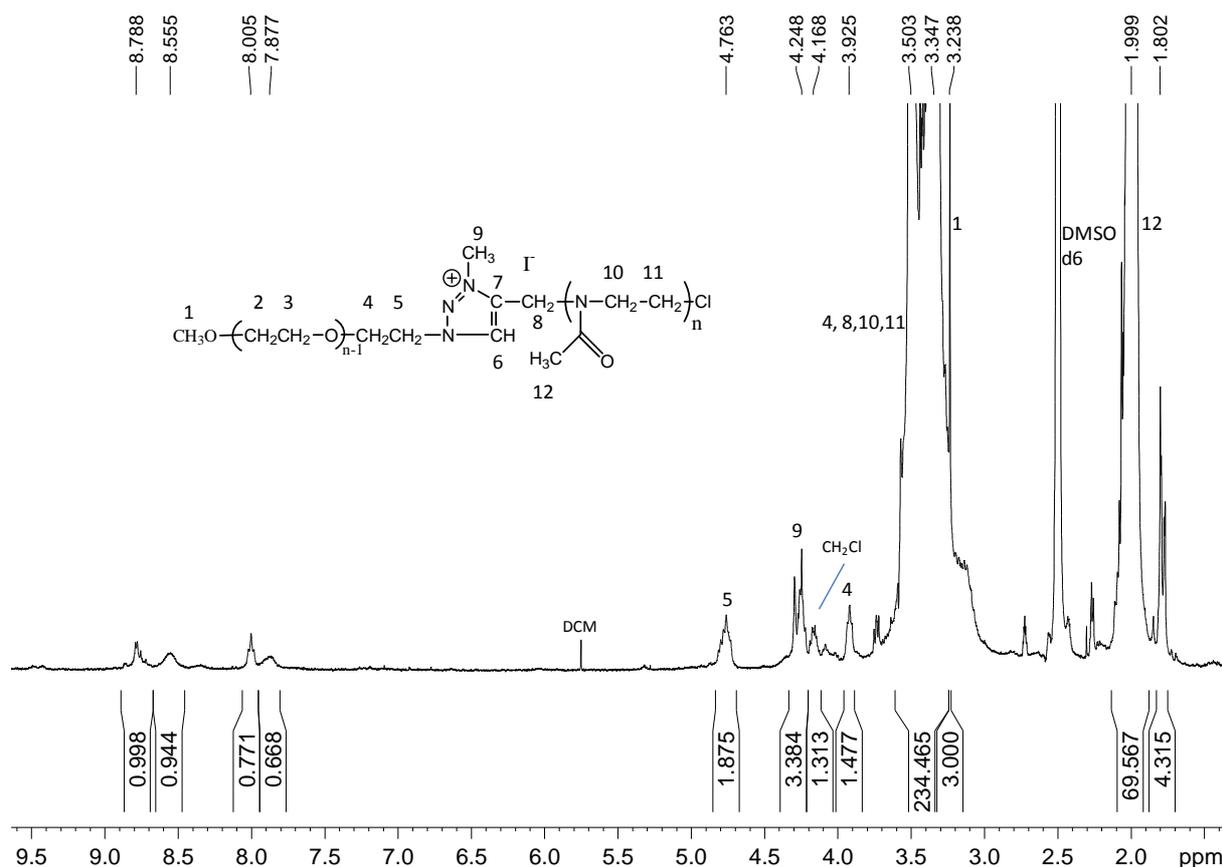


Figure 52: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de GP316 dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 25°C

Le signal des groupes méthyles situés sur le cycle triazole semble toujours présent sur le spectre RMN vers 4,25 ppm. Cependant, compte tenu de la présence de différents signaux dans cette zone, il est difficile de donner avec exactitude la valeur de l'intégrale de ce signal. Nous ne savons pas si une fraction du triazolium s'est dégradée pour générer un carbocation susceptible d'amorcer de nouvelles chaînes macromoléculaires.

En conclusion, la quaternisation du cycle triazole ne semble pas une solution efficace pour obtenir une polymérisation de MeOx (amorcé par 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3] triazole) contrôlée. Les meilleurs résultats sont obtenus sans la quaternisation.

#### ***II-2.4) Polymérisation cationique de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine***

Le travail présenté dans ce paragraphe a consisté à amorcer la polymérisation de MeOx à partir de 7 cycles [1,2,3]-triazoles présents sur la face primaire de la  $\beta$ -CD afin d'obtenir un polymère en étoile à 7 branches par voie divergente avec des masses molaires contrôlées et

des indices de polymolécularité faibles. Nous avons donc utilisé dans cette étude la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine comme amorceur. Pour les raisons évoquées au paragraphe II-1), les fonctions alcools de la face secondaire ont été protégées en groupements acétyles.

Il est évidemment plus difficile d'amorcer 7 sites  $\text{CH}_2\text{Cl}$  de la  $\beta$ -CD qu'une seule fonction, comme nous avons essayé de le faire avec les molécules modèles ou les macroamorceurs. Cependant, ce type de polymères est prometteur en vue d'une application en biologie comme la thérapie génique ou la vectorisation de médicaments.

La structure du polymère en étoile attendu est présentée à la Figure 53.

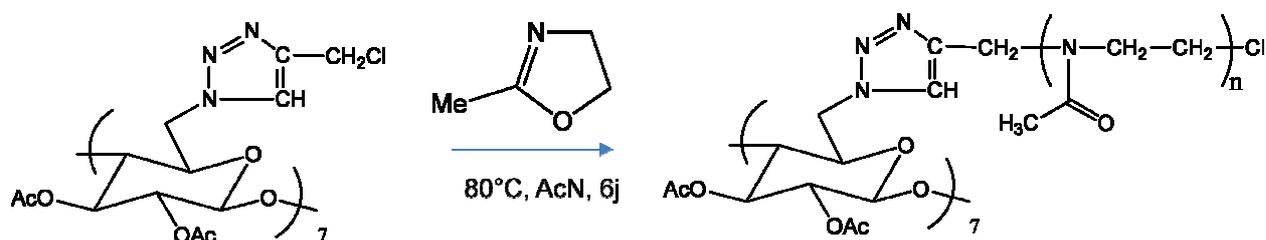


Figure 53: Polymérisation de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

Les polymérisations ont été réalisées avec MeOx, dans l'AcN à 80°C, pendant 6 jours. Différents paramètres ont été étudiés, à savoir, la nature de l'additif utilisé (KI,  $\text{ZnCl}_2$  et  $\text{ZnI}_2$ ) et la concentration en monomère. Le Tableau 18 récapitule les différentes conditions opératoires.

Exp	[M] $\text{mol.L}^{-1}$	$[\text{CH}_2\text{Cl}]$ $\text{mol.L}^{-1}$	additif	Rdt	$\overline{M}_n$ th* $(\text{g.mol}^{-1})$	$\overline{M}_n$ RMN ** $(\text{g.mol}^{-1})$	$\overline{M}_n$ SEC*** $(\text{g.mol}^{-1})$	$\overline{D}$
GP277	3,28	0,0644	KI (2 eq/Cl)	100%	32700	56000	2 600	8,2
GP291	0,638	0,0644	KI (2 eq/Cl)	100%	8300	10800	1 000	1,6
GP295	0,2576	0,0644	KI (2 eq/Cl)	100%	4800	5730	900	1,25
GP287	0,638	0,0644	$\text{ZnCl}_2$ ( 1 eq/Cl)	100%	8300	3440	800	4,3
GP292	0,638	0,0644	$\text{ZnI}_2$ ( 1 eq/Cl)	100%	8300	7440	600	2,1

Temps : 6 jours, à 80°C dans AcN

$M_{\beta\text{-CD triazole}} = 2420 \text{ g.mol}^{-1}$

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

\* $M_{n\ th} = M_{\beta\text{-CD triazole}} + 7 \times (([M] \times Rdt \times M_0) / ([CH_2Cl]))$ ;  $M_0$ ,  $[M]$  et  $[CH_2Cl]$  représentent respectivement la masse molaire du motif, la concentration en monomère et la concentration en groupement  $CH_2Cl$  appartenant à la  $\beta$ -CD.

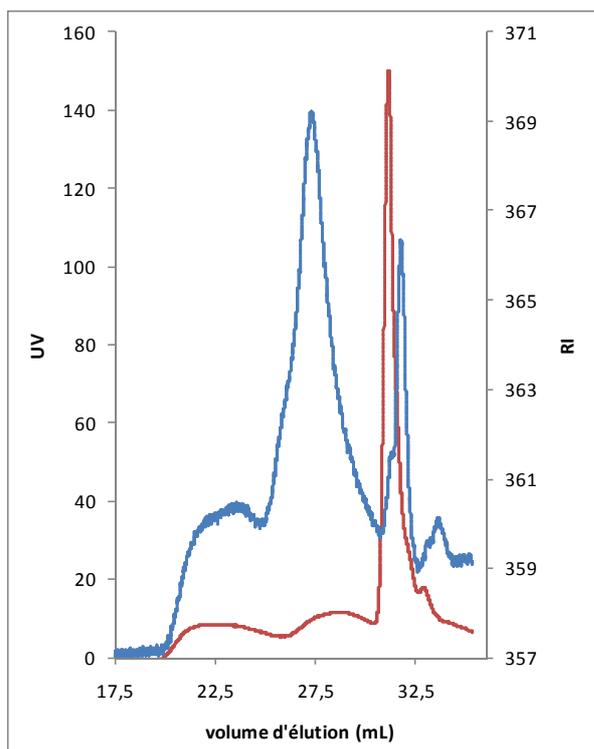
\*\* $M_{n\ RMN}$  déterminée à partir du massif des  $CH_2$  des unités monomères et du pic (7) du cycle triazole à 8.04 ppm

\*\*\* $M_{n\ SEC}$  : éluant DMF à 60°C, étalonnage PMMA

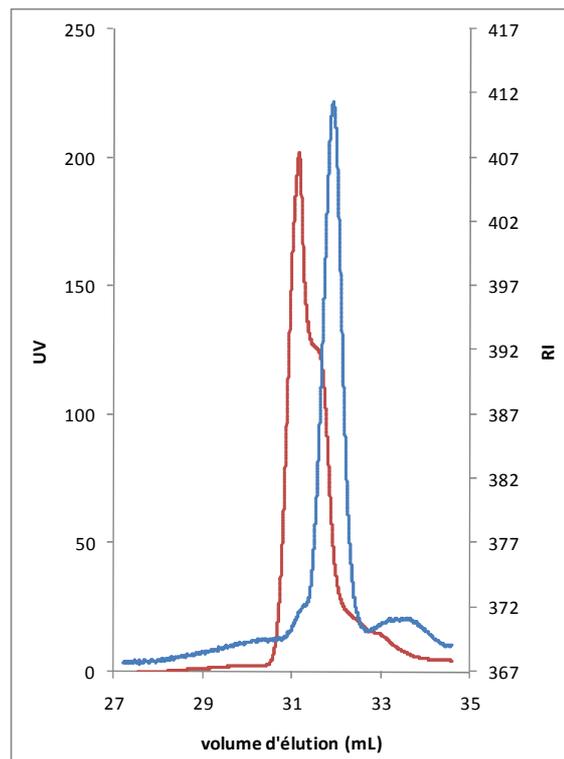
#### **Tableau 18: Expériences de polymérisation de MeOx amorcées par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine**

Les expériences GP277, GP291 et GP295 ont été réalisées en présence de KI ( 2eq/Cl) et avec la même concentration en  $CH_2Cl$ , la seule différence est la concentration en monomère. Ce paramètre a une influence très nette sur la masse molaire des polymères. En effet, plus la concentration en monomère est élevée, plus la masse molaire déterminée par SEC est élevée. Néanmoins, la dispersité augmente également.

Les chromatogrammes SEC des expériences GP295 et GP277 sont donnés aux Figures 54 et 55. Dans les 2 cas, nous avons une superposition du signal RI et du signal UV. Ce résultat montre que les chaînes PMeOx sont accrochées aux groupes chromophores de l'amorceur, c'est-à-dire, aux cycles [1,2,3]-triazoles et donc à la cyclodextrine. Au regard des valeurs des masses molaires, nous pouvons affirmer que des réactions de transfert se produisent. Par ailleurs, nous constatons que la majorité des polymères a une masse molaire SEC inférieure à celle de l'amorceur. Cela confirme que du transfert se produit avec une fréquence élevée. Par ailleurs, l'analyse SEC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine donne une masse molaire inférieure ( $\approx 1700\text{ g.mol}^{-1}$ ) à la masse molaire réelle du composé ( $2420\text{ g.mol}^{-1}$ ).



**Figure 54:**  
Chromatogramme SEC de l'expérience GP277 (UV en rouge, RI en bleu)\*



**Figure 55:**  
Chromatogramme SEC de l'expérience GP295 (UV en rouge, RI en bleu) \*

\* : amorçage de MeOx avec la la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

La superposition du chromatogramme SEC de GP277 et de celui de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine (GP296) est donnée à la Figure 56. Cette figure met en évidence l'augmentation de la masse molaire de cyclodextrine après polymérisation et confirme ainsi qu'il est possible d'amorcer la polymérisation de MeOx à partir des groupes  $\text{CH}_2\text{Cl}$  des cycles triazoles. Par contre, elle fait apparaître l'absence de contrôle de la polymérisation (distribution multimodale large). Notons que le signal UV provient uniquement du triazole dans ce cas là. Donc nous avons un mélange de populations, une issue du transfert et l'autre ayant l'architecture désirée.

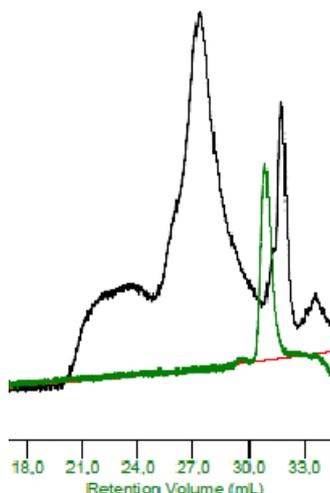


Figure 56 : Superposition des chromatogrammes SEC de GP277 (en noir) et de celui de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl-β-cyclodextrine (en vert).

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'expérience GP291 est présenté en Figure 57. Les protons issus de la cyclodextrine sont mal définis et certains pics peuvent se superposer avec des signaux des chaînes PMeOx. Cependant, le proton (7) du cycle triazole est suffisamment visible pour être pris comme référence afin de calculer la masse molaire des polymères. Nous nous sommes donc basés sur ce pic ainsi que sur les massifs des protons méthylènes des chaînes PMeOx car le signal des groupes méthyles des unités polymères se superpose avec le signal des résidus acétyles de la CD. De nouveau, nous obtenons un signal vers 7,9 ppm, qui reste inexpliqué.

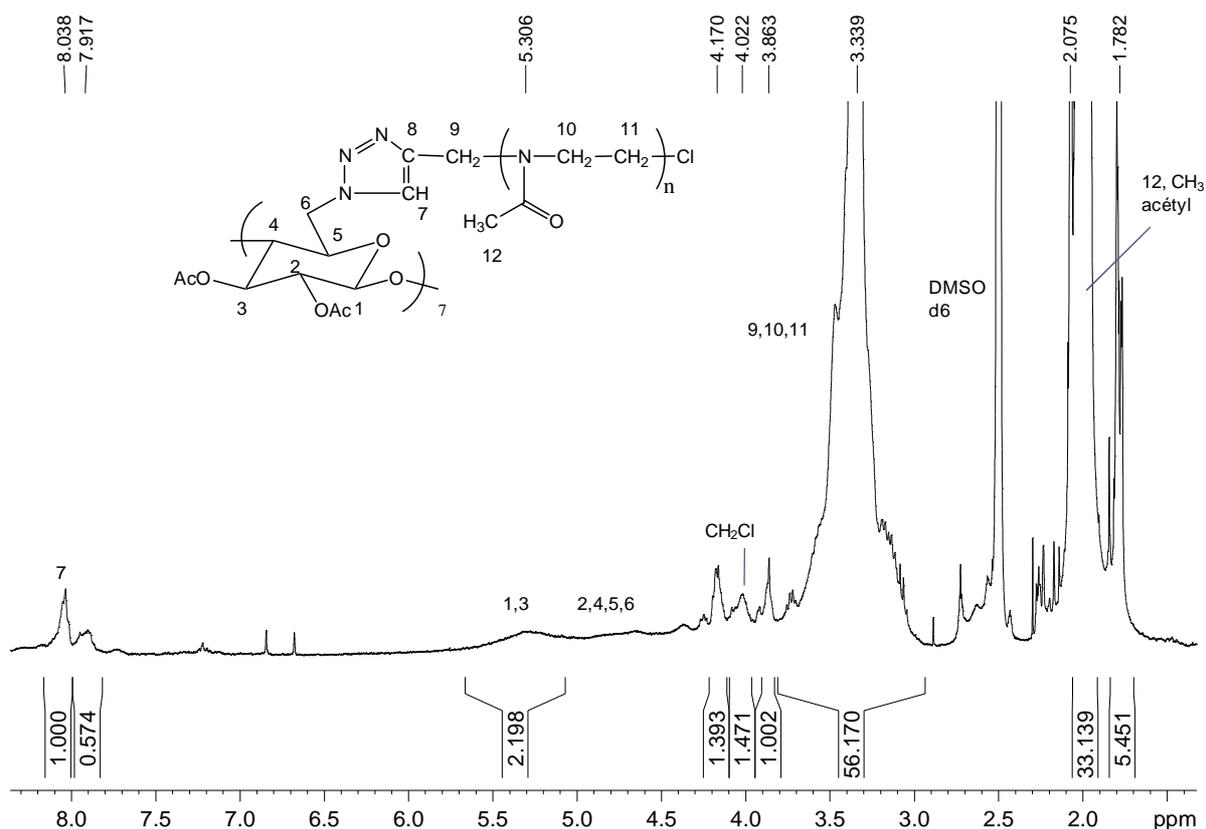


Figure 57: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'expérience GP291 (amorçage de MeOx avec la la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine) dans le DMSO d6 à 25°C

Les expériences GP287, GP291 et GP292 ont été réalisées en utilisant la même concentration en monomère, mais en faisant varier la nature de l'additif utilisé (KI,  $\text{ZnI}_2$  et  $\text{ZnCl}_2$ ). Nous avons utilisé 2 eq. de KI /Cl pour GP291, alors qu'un seul équivalent par chlore de  $\text{ZnI}_2$  et  $\text{ZnCl}_2$  a été ajouté dans le cas des expériences GP287 et GP292. C'est dans le cas de l'utilisation de KI, que nous obtenons la plus haute masse molaire et l'indice de polymolécularité le plus faible.

Pour conclure sur cette partie, nous pouvons dire que les masses molaires des polymères en étoile obtenues sont très inférieures aux masses molaires théoriques. La masse molaire maximale atteinte est de  $2600 \text{ g.mol}^{-1}$  malgré une forte concentration en monomère et l'ajout de KI. Bien que ces masses molaires soient peut être sous estimées par un phénomène d'adsorption du PMeOx sur les colonnes et par le fait de la structure en étoile des polymères, les réactions de transfert au monomère semblent être importantes. En effet, le système de calibration à base de PMMA linéaire n'est pas adapté à ce type de structure.

L'analyse des chromatogrammes SEC montre que des chaînes PMeOx sont liées aux cycles 1,2,3-triazoles et donc à la  $\beta$ -CD et que nous avons l'amorçage escompté grâce à la présence

de chromophores sur les hautes masses molaires. Néanmoins, la polymérisation n'est pas contrôlée et nous ne pouvons déterminer le nombre de branches des polymères en étoile. Il existe certainement des réactions de transferts, notamment du transfert au monomère et le transfert spontané. Pour s'affranchir du transfert spontané, il aurait été judicieux d'utiliser un capteur de protons tel que la DTBP... Le système de polymérisation est prometteur mais demande encore d'être optimisé afin d'obtenir des masses molaires plus élevées et des indices de polymolécularité plus faibles .

## CONCLUSIONS

La synthèse de polymères en étoile a été réalisée par 2 méthodes : convergente et divergente. La 1<sup>ère</sup> méthode convergente a consisté au greffage de chaînes polymères linéaires PMeOx comportant une extrémité CH<sub>2</sub>Br sur la CD-NH<sub>2</sub>. Par cette méthode, nous sommes limités par les masses molaires à cause d'une capacité de greffage décroissante avec l'augmentation des masses molaires des branches. Néanmoins les analyses par RMN DOSY et RMN <sup>1</sup>H ont montré un greffage quantitatif des chaînes polymères pour des masses molaires des branches PMeOx de 500 g.mol<sup>-1</sup>. La seconde voie de synthèse est la polymérisation de MeOx avec AcO-β-CD-I via la méthode divergente. Les polymères obtenus à des rendements élevés possèdent la structure désirée, c'est-à-dire, une structure en étoile avec 7 branches et un cœur cyclodextrine comme l'ont montré les analyses faites (DOSY, SEC, viscosimétrie et RMN). Ensuite nous avons étudié l'amorçage des 2-alkyl-2-oxazoline via les fonctions chlorométhyl, et chloroformiate, situés en position 4 sur un cycle [1,2,3]-triazole. Pour cela, en 1<sup>er</sup> lieu, 2 amorceurs modèles ont été choisis afin d'entreprendre un travail de compréhension de l'amorçage via ce nouveau type de fonctions amorçantes. Le 1<sup>er</sup> modèle (4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenylpropyl)-[1,2,3]-triazole) a montré l'influence de l'ajout de KI sur la cinétique de polymérisation mais nous ne pouvions pas montrer si les 2 fonctions CH<sub>2</sub>Cl avaient la même réactivité. De plus la SEC montre distinctement plusieurs populations dont une pourraient être issue du transfert. Cependant les analyses SEC ont confirmé l'amorçage de EtOx via les triazoles. Dans la suite, nous avons utilisé un amorceur plus simple, ne possédant qu'un seul groupe CH<sub>2</sub>Cl, pour mieux comprendre la polymérisation. Une analyse par ESI-MS a confirmé l'amorçage escompté. L'existence de réactions de transfert a été démontré par la même technique, néanmoins le transfert spontané peut être limité par l'ajout de DTBP.

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

L'étude cinétique sur cet amorceur nous a permis de déterminer une constante de vitesse de propagation qui présente un ordre de grandeur comparable avec les valeurs de la littérature.

La synthèse de copolymère à blocs PEG-PMeOx a été ensuite entreprise à l'aide de macroamorceurs à base de PEG possédant différentes fonctions amorçantes, toujours greffées sur les cycles [1,2,3]-triazole. La synthèse du polymère de type mikto a montré un système peu contrôlé, de plus la taille des bras PMeOx n'est certainement pas la même. Cependant l'ajout de KI a permis d'augmenter les masses molaires et les analyses montrent clairement un amorçage de MeOx car un shift vers les hautes masses molaires est observé. Les polymérisations à 80°C et à une concentration en monomère égale à 3,66 mol.L<sup>-1</sup> génère de nombreuses réactions de transfert qui induisent la formation de chaînes homopolymères PMeOx de faible masse molaire comme l'ont montré les synthèses avec les macroamorceurs suivants. Ensuite une étude cinétique en tube RMN à 65°C a été réalisée et a montré que nos résultats étaient cohérents avec la littérature malgré des températures de polymérisation différentes. Nous pouvons ajouter que dans le cas de l'amorçage avec une fonction chloroformiate, nous observons moins de transfert car les masses molaires par RMN et SEC sont assez proches de la masse molaire théorique. Le résultat est donc prometteur. Enfin une polymérisation a été conduite avec un macroamorceur quaternisé afin d'éliminer le site nucléophile des cycles triazoles. Mais cela n'a pas semblé efficace pour obtenir une polymérisation contrôlée.

La synthèse de polymères en étoile a été réalisée à l'aide d'un amorceur heptafonctionnel à cœur cyclodextrine, possédant 7 fonctions triazole-CH<sub>2</sub>Cl. Le MeOx a été choisi de part sa forte réactivité par rapport à EtOx. Ces synthèses ont montré que nous obtenions de faibles masses molaires. Plusieurs hypothèses sont envisageables pour expliquer ce résultat : l'existence de réactions de transfert, la calibration inadapté pour la SEC... Cependant les résultats en SEC indiquent un accrochage des chaînes polymères sur les cycles [1,2,3]-triazoles et valident ainsi l'amorçage de MeOx envisagé, mais le nombre de bras effectif de l'étoile est à déterminer.

### ***Références bibliographiques du chapitre 3***

- (1) Morris, K.F.; Johnson, C.S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4291-4299 Resolution of discrete and continuous molecular size distributions by means of diffusion-ordered 2D NMR spectroscopy
- (2) Huo, R.; Wehrens, R.; Van Duynhoven, J.; Buydens, L.M.C.; *Anal. Chim. Acta* **2003**, 490, 231 Assessment of techniques for DOSY NMR data processing
- (3) Oda, Y.; Matsuda, S.; Yamanoi, T.; Murota, A.; Katsuraya, K.; *Supramol. Chem.* **2009**, 21, 638 Identification of the inclusion complexation between phenyl  $\beta$ -D-(13C6)glucopyranoside and  $\alpha$ -cyclodextrin using 2D  $^1\text{H}$  or  $^{13}\text{C}$  DOSY spectrum
- (4) Viel, S.; Mazarin, M.; Giordanengo, R.; Phan, T.N.T.; Charles, L.; Caldarelli, S.; Bertin, D.; *Anal. Chim. Acta* **2009**, 654, 45 Improved compositional analysis of block copolymers using diffusion ordered NMR spectroscopy.
- (5) Liu, Q.; Konas, M.; Riffle, J.S.; *Macromolecules*, **1993**, 26, 5572-5576, Investigations of 2-ethyl-2-oxazoline polymerizations in chlorobenzene
- (6) Volet, G.; Chanthavong, V.; Wintgens, V.; Amiel, C.; *Macromolecules* **2005**, 38, 5190-5197, Synthesis of monoalkyl end-capped Poly(2-methyl-2-oxazoline) and its micelle formation in aqueous solution
- (7) Saegusa, T.; Ikeda, T.; *Macromolecules* **1973**, 6, 808-811 Isomerization Polymerization of 2-Oxazoline. VI. Kinetic Study on the Polymerization of 2-Methyl-2-oxazoline Initiated by Methyl Iodide
- (8) Adeli, M.; Zarnegar, Z.; Kabiri, R.; *Eur Polym Journal* **2008**, 44, 1921-1930 Amphiphilic star copolymers containing cyclodextrin core and their application as nanocarrier
- (9) Takeo, K.; Kuge, T.; *Starch* **1972**, 24, 331-336 Complexes of Starch and its Related Materials with Organic Compounds. Part VIII. Measurement of the Heats of Complex Formation of Cyclodextrins in Aqueous Solutions by Microcalorimeter
- (10) Litt, M.; Levy, A.; Herz, J.; *Journal of Macromolecular Science Part A: Chemistry*, **1975**, 9, 703-727 Polymerization of Cyclic Imino Ethers. X. Kinetics, Chain Transfer, and Repolymerization
- (11) Kahveci, M.U.; Oytun, F.; Yagci, Y.; *Polymer* **2013**, 54, 4798-4801 Influence of type of zinc salts on photoinitiated living cationic polymerization of vinyl ethers
- (12) Rueda, J.C.; Komber, H.; Voit, B.; *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **2005**, 43, 122-128 Synthesis of New Amphiphilic and Lyophilic Polymer Networks Containing 2-Methyl- and 2-Nonyl-2-oxazoline by the Macroinitiator Method
- (13) Fazeli, N.; Mohammadi, N.; Afshar Taromi, F.; *Polym Test* **2004**, 23, 431-435, A relationship between hydrodynamic and static properties of star-shaped polymers

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

(14) Morariu,S.; Brunchi,C.E.; Ghimci,L.; Bercea,M.; *Polymeric Materials Designed for high Tech applications* **2010**, 85-107, Viscosimetric Behaviour of Polymer Solutions

(15) Burchard,W.; *Adv Polym Sci* **1999**, 143, 113-194 Solution Properties of Branched Macromolecules

(16) Aberle,T.; Burchard,W.; *Starch* **1997**, 49, 215-224, Starches in Semidilute Aqueous Solution

(17) Morariu,S.; Bercea,M.; Ioan,S.; Ioan,C.; *Eur Polym J.* **1999**, 35, 377-383 Conformational characteristics of oligo- and polyacrylonitrile in dilute solution

(18) Bercea,M.; Ioan,S.; Ioan,C.; Simionescu,B.C.; Simionescu,C.I.; *Prog Polym Sci.* **1999**, 24, 379-424, Ultrahigh molecular weight polymers in dilute solutions

(19) Gupta,P.; Elkin,C.; Long,T.E.; Wilkes,G.L.; *Polymer* **2005**, 46, 4799-4810, Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate): exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent

(20) Zimm,B.H.; Stockmayer,W.H.; *J.Chem.Phys* **1949**, 17, 1301, The Dimensions of Chain Molecules Containing Branches and Rings

(21) Finkelstein,H.; *Journal of inorganic chemistry*, **1910**, 43, 1528-1532 Darstellung organischer Jodide aus den entsprechenden Bromiden und Chloriden

(22) Nuyken,O.; Sanchez,J.R.; Voit,B.; *Macromol Rapid Comm.* **1997**,18, 125-131, Synthesis of amphiphilic graft copolymers by ring-opening polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated by poly[isobutene-co-(p,m-chloromethylstyrene)] macroinitiators

(23) Dworak,A. ; Schulz,R.C. ; *Makromol Chem* **1991**, 192, 437-445, Star polymers and block copolymers of 2-oxazolines using chloroformates as initiators

(24) Dworak,A. ; Schulz,R.C. ; *Bull Soc Chim Belg* **1990**, 99, 881-887, Polymerization of methyl and phenyl oxazoline initiated with alkyl chloroformates

(25) Saegusa,T.; Kobayashi,S.; Yamada,A.; *Makromol.Chem* **1976**, 177, 2271-2283, Kinetics and mechanism of the isomerization polymerization of 2-methyl-2-oxazoline by benzyl chloride and bromide initiators. Effect of halogen counteranions

### ***Sommaire des figures du chapitre 3***

Figure 1: Synthèse de poly(2-méthyl-2-oxazoline)s en étoile par voie convergente dans le DMSO.....	- 157 -
Figure 2: Polymérisation de MeOx amorcée par le bromure d'allyle .....	- 157 -
Tableau 1: Polymérisation de MeOx avec le bromure d'allyle dans AcN .....	- 157 -
Figure 3: RMN COSY d'un PMeOx linéaire après précipitation dans Et <sub>2</sub> O (CDCl <sub>3</sub> , 25°C) ...	- 158 -
Tableau 2: Réaction de désactivation des chaînes PMeOx par la CD-NH <sub>2</sub> .....	- 159 -
Figure 4: RMN <sup>1</sup> H du PMeOx en étoile dans D <sub>2</sub> O à 25°C.....	- 159 -
Figure 5: RMN <sup>13</sup> C du PMeOx en étoile (après dialyse) dans D <sub>2</sub> O à 25°C .....	- 160 -
Figure 6: RMN <sup>13</sup> C de l'heptakis(6-déoxy-6-amino)β-CD (NH <sub>2</sub> -β-CD) dans D <sub>2</sub> O à 25°C .....	- 160 -
Tableau 3: Coefficients de diffusion des molécules déterminés dans D <sub>2</sub> O à 25°C (A : masse molaire déterminée par RMN) .....	- 161 -
Figure 7: RMN DOSY du polymère en étoile (après dialyse) dans D <sub>2</sub> O à 25°C.....	- 162 -
Figure 8: Polymérisation de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo-β-cyclodextrine .....	- 163 -
Figure 9: Evolution du rendement de polymérisation au cours du temps ; [MeOx]= 3,28 mol.L <sup>-1</sup> , .....	- 164 -
[AcO-β-CD-I]= 9,20.10 <sup>-3</sup> mol.L <sup>-1</sup> .....	- 164 -
Figure 10: Spectre RMN <sup>13</sup> C quantitatif de PMeOx amorcé par AcO-β-CD-I dans CDCl <sub>3</sub> ...	- 165 -
Figure 11: Evolution de la concentration en monomère en fonction du temps de polymérisation.....	- 165 -
Figure 12: Evolution de la concentration en CH <sub>2</sub> I en fonction du temps de polymérisation .....	- 166 -
Figure 13: Détermination de la constante d'amorçage .....	- 166 -

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

Figure 14: Détermination de la constante de propagation ..... - 167 -

Figure 15: Polymérisation de MeOx amorcée par le 1-iodo-2-methylpropane dans AcN;  
T=80°C, [MeOx]= 3,28 mol.L<sup>-1</sup>, [CH<sub>2</sub>I]= 0,0644 mol.L<sup>-1</sup> ..... - 167 -

Figure 16: Spectre RMN <sup>1</sup>H d'un cryodistillat dans CDCl<sub>3</sub>, polymérisation de MeOx amorcée  
par RI dans AcN à 80°C, [MeOxz]=3.28 mol.L<sup>-1</sup>, [RI]= 6.44 ×10<sup>-2</sup> mol.L<sup>-1</sup> ..... - 168 -

Tableau 4: Polymérisation de MeOx amorcée par le 1-iodo-2-methylpropane dans AcN à  
80°C ..... - 168 -

Tableau 5: Polymérisation de MeOx amorcée par le 1-iodo-2-methylpropane avec ajout de  
diiodo, dans AcN à 80°C ..... - 168 -

Figure 17: Evolution des rendements de polymérisation au cours du temps ; polymérisations  
de MeOx amorcées par AcO-β-CD-I (carré) ou par RI (triangle) à 80°C dans AcN avec ou sans  
I<sub>2</sub>; [MeOx]= 3,28 mol.L<sup>-1</sup>, [CH<sub>2</sub>I]= 0,0644 mol.L<sup>-1</sup> ..... - 169 -

Tableau 6: Valeurs des constantes cinétiques des expériences 1 à 6..... - 170 -

Figure 18: Conversion de CH<sub>2</sub>I en fonction du temps pour les polymérisations amorcées par  
AcO-β-CD-I avec ou sans I<sub>2</sub> dans AcN à 80°C ; [MeOx]= 3,28 mol.L<sup>-1</sup>, [CH<sub>2</sub>I]= 0,0644 mol.L<sup>-1</sup> 170

-

Figure 19: Evolution de ln[M]<sub>0</sub>/[M] en fonction du temps pour la polymérisation amorcée par  
AcO-β-CD-I en présence de 14% de diiode dans AcN à 80°C; [MeOx]= 3,28 mol.L<sup>-1</sup>, [CH<sub>2</sub>I]=  
0,0644 mol.L<sup>-1</sup>, [I<sub>2</sub>]= 0,0092 mol.L<sup>-1</sup> ..... - 171 -

Figure 20: Evolution de la masse molaire des polymères (Exp 2) en fonction de la conversion  
en monomère pour les polymérisations amorcées par AcO-β-CD-I avec 14% de diiode dans  
AcN à 80°C; [MeOx]= 3,28 mol.L<sup>-1</sup>, [CH<sub>2</sub>I]= 0,0644 mol.L<sup>-1</sup>, [I<sub>2</sub>]= 0,0092 mol.L<sup>-1</sup>, Mn<sub>RMN</sub> et Mn<sub>th</sub>  
représentent respectivement la masse molaire calculée par RMN et la valeur théorique.  
Mn<sub>th</sub>= M<sub>coeur CD</sub> + ([M] x Rdt x M<sub>motif</sub>)/[CH<sub>2</sub>I] ..... - 172 -

Figure 21: Chromatogramme SEC d'un polymère en étoile réalisé sur le modèle de  
l'expérience 2 à 100% de conversion (étalon PS dans chloroforme) Đ = 1,09 ..... - 173 -

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

Tableau 7: Constantes de vitesse mentionnées dans la littérature pour des polymérisations amorcées par des iodures d'alkyle et aryle..... - 174 -

Tableau 8: Coefficients de diffusion déterminés par RMN DOSY dans le DMSO à 25°C à une concentration de 16 mg.mL<sup>-1</sup> ..... - 175 -

Tableau 9 : Détermination des masses molaires et des indices de polymolécularité par SEC dans le chloroforme à 25°C, étalonnage PS ..... - 176 -

Figure 22: Evolution de  $\eta_{sp}/c$  en fonction de la concentration en PMeOx dans le chloroforme à 25°C ; L1 à L3 : polymères linéaires ; S1 à S7 : polymères en étoile..... - 177 -

Tableau 10: Masses molaires et paramètres viscosimétriques pour les PMeOx linéaires et en étoile, déterminés dans le chloroforme à 25°C ..... - 177 -

Figure 23: Log  $[\eta]$  en fonction de Log $[M_n]$  pour les PMeOx linéaires et en étoile dans chloroforme à 25°C ..... - 178 -

Figure 24. Analyses thermogravimétrique du 3-phénylpropan-1-ol, du 1-azido-3-phénylpropane et du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole..... - 181 -

Figure 25. Spectre RMN <sup>1</sup>H du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole dans DMSO d6 à 25°C ..... - 182 -

Figure 26: Polymérisation d'une 2-alkyl-2-oxazoline amorcée par le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole ..... - 183 -

Tableau 11: Polymérisations de EtOx amorcées par le 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]-triazole dans AcN à 80°C..... - 183 -

Figure 27: Réaction d'échange entre l'extrémité chlorée de l'amorceur et KI..... - 184 -

Figure 28: Superposition des spectres RMN 1H du PETOx avant et après précipitations et de l'amorceur et du résidu issu de la fraction éther dans le DMSO d6 (Expérience GP200) . - 185 -

Figure 29: Spectre RMN <sup>1</sup>H de GP200 dialysé dans DMSO d6 ((intérieur du boudin de dialyse) ..... - 186 -

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

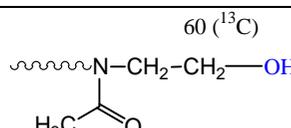
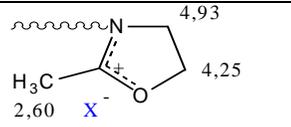
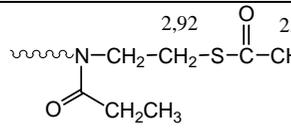
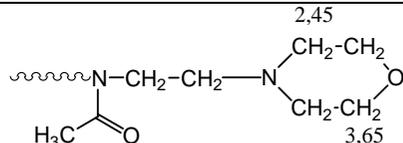
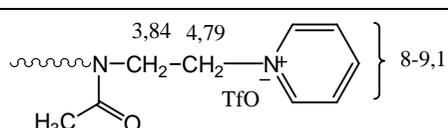
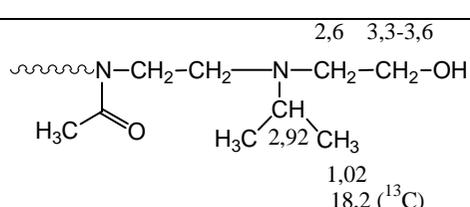
Figure 30: Chromatogrammes SEC RI et UV de GP200 purifié par dialyse (détection RI en bleu et détection UV à 254 nm en rouge) obtenus dans le DMF à 60°C .....	- 187 -
Figure 31: Polymérisation de EtOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole .....	- 188 -
Tableau 12: Polymérisations amorcées par le 4-chlorométhyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole dans AcN à 80°C.....	- 189 -
Figure 32: Spectre RMN 1H de GP238 précipité dans DMSO-d6 à 25°C.....	- 190 -
Figure 33: Réaction de transfert spontané en l'absence de DtBP .....	- 190 -
Figure 34: Spectre ESI-MS de l'expérience GP226 (PEtOx, amorçage avec 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole, AcN, 80°C).....	- 191 -
Figure 35: Chromatogramme SEC de l'expérience GP226 dans le DMF à 60°C, étalonnage PMMA (signal RI en bleu ; signal UV en rouge).....	- 192 -
Tableau 13: Conditions opératoires de la cinétique GP333 (AcN, 80°C, DP <sub>n th</sub> = 50).....	- 192 -
Figure 36: Spectres RMN <sup>1</sup> H du 1 <sup>er</sup> prélèvement (2h) et du dernier prélèvement (24h) dans le DMSO-d6 à 25°C.....	- 193 -
Figure 37: Evolution du rendement au cours du temps pour la cinétique GP333 .....	- 194 -
Figure 38: Détermination de la constante cinétique de propagation .....	- 195 -
Figure 39: Evolution de M <sub>n SEC</sub> et M <sub>n théorique</sub> en fonction du rendement pour la cinétique GP333 .....	- 195 -
Tableau 14 : Polymérisation de MeOx amorcée par le 4,5-dichlorométhyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (AcN, 6 jours, 80°C, [M]= 3,62 mol.L <sup>-1</sup> , [Cl]= 0,0729 mol.L <sup>-1</sup> , DP <sub>n total</sub> = 100 pour un Rdt=100%) .....	- 197 -
Figure 40: Spectre RMN <sup>1</sup> H de GP153 dans le DMSO-d6 à 25°C.....	- 198 -
Figure 41: Superposition des chromatogrammes SEC de GP153 (vert) et d'un PEG précurseur (PEG-N <sub>3</sub> : GP158) (noir) .....	- 198 -

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

Figure 42: Polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole .....	- 199 -
Tableau 15: Expériences de polymérisation de MeOx amorcées par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (AcN, [A]= 0,0729 mol.L <sup>-1</sup> ) .....	- 199 -
Figure 43: Activation de la liaison CX par ZnCl <sub>2</sub> (11).....	- 200 -
Figure 44: Superposition des chromatogrammes SEC de GP141 (copolymère PEG-PMeOx) (vert) et de l'amorceur (noir) .....	- 201 -
Figure 45: Spectre RMN <sup>1</sup> H de l'expérience GP141 dans DMSO-d <sub>6</sub> .....	- 201 -
Tableau 16: Expériences de polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole dans AcN .....	- 203 -
Figure 46: Spectre RMN de GP142 (amorçage de MeOx par dans DMSO-d <sub>6</sub> à 25°C .....	- 204 -
Figure 47: Superposition des chromatogrammes SEC du polymère GP142 (amorçage MeOx par le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]) (vert) et du précurseur PEG-N <sub>3</sub> (noir) .....	- 205 -
Figure 48: Evolution du rendement de polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP141) ou le 4-chloroformiate de méthyle-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (GP142) au cours du temps.....	- 206 -
Figure 49: Courbes de ln([M] <sub>0</sub> /[M] <sub>t</sub> ) en fonction du temps pour GP141 et GP142 .....	- 207 -
Figure 50: Polymérisation de MeOx amorcée par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3]-triazole.....	- 208 -
Tableau 17: Expériences de polymérisation de MeOx amorcées par le 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-3-méthyl-1H-[1,2,3] triazole, M <sub>PEG triazole</sub> = 2115 g.mol <sup>-1</sup> (AcN, 80°C, [PEG]= 0,0729 mol.L <sup>-1</sup> , [M]= 3,64 mol.L <sup>-1</sup> ) .....	- 208 -
Figure 51: Superposition des chromatogrammes SEC de GP316 (en vert) et de PEG-N <sub>3</sub> (en noir) dans le DMF à 60°C.....	- 209 -
Figure 52: Spectre RMN <sup>1</sup> H de GP316 dans le DMSO-d <sub>6</sub> à 25°C.....	- 210 -

### Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile

Figure 53: Polymérisation de MeOx amorcée par la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy- chlorométhyltriazolyl-β-cyclodextrine .....	- 211 -
Tableau 18: Expériences de polymérisation de MeOx amorcées par la 2,3-di-O-acétyl-6- déoxy-6-chlorométhyltriazolyl-β-cyclodextrine .....	- 212 -
Figure 54:.....	- 213 -
Chromatogramme SEC de l'expérience GP277 (UV en rouge, RI en bleu)* .....	- 213 -
Figure 55:.....	- 213 -
Chromatogramme SEC de l'expérience GP295 (UV en rouge, RI en bleu) * .....	- 213 -
Figure 56 : Superposition des chromatogrammes SEC de GP277 (en noir) et de celui de la 2,3- di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl-β-cyclodextrine (en vert).....	- 214 -
Figure 57: Spectre RMN <sup>1</sup> H de l'expérience GP291 (amorçage de MeOx avec la la 2,3-di-O- acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl-β-cyclodextrine) dans le DMSO d6 à 25°C .....	- 215 -

polymère	Chapitre III : Synthèse de polymères en étoile amorceur	Nature du désactivant	Structure extrémité + $\delta^1\text{H}$ (ppm)	Solvant RMN	Ref
PMeOx	1-iodooctadecane	KOH dans MeOH	$60 (^{13}\text{C})$  Extrémité hydroxyle	D <sub>2</sub> O	Volet.G. ; Chanthavong,V. ; Wintgens,V. ; Amiel,C. ; <i>Macromolecules</i> <b>2005</b> , 38, 5190-5197
PMeOx	diiodo		 Extrémité oxazolinium	CDCl <sub>3</sub>	Guillerm,B. ; Monge,S. ; Lapinte,V. ; Robin,J-J. ; <i>Macromolecules</i> , <b>2010</b> , 43, 5964-5970
PEtOx	p-toluenesulfonate de methyle	Thioacétate de potassium	 Extrémité thioacétate	CDCl <sub>3</sub>	Hsiue,G-H. ; Chiang,H-Z. ; Wang,C-H. ; Juang,T-M. ; <i>Bioconjugate Chem</i> <b>2006</b> , 17, 781-786
PMeOx	p-THF	morpholine	 Extrémité morpholine	CDCl <sub>3</sub>	Van Caeter,P. ; Goethals,E.J. ; Gancheva,V. ; Velichkova,R. ; <i>Polym Bull</i> <b>1997</b> , 39, 589-596
PMeOx	2,2-Dimethyl-(4-trifluoromethyl sulfonyloxymethyl)-1,3-dioxolane	pyridine	 Extrémité pyridine	CDCl <sub>3</sub>	Einzmann,M. ; Binder,W.H. ; <i>J.Polym.Sci Part A: Polym Chem</i> <b>2001</b> , 39, 2821-2831
PMeOx		2-(isopropylamino)ethanol	 Extrémité 2-(isopropylamino)ethanol	CDCl <sub>3</sub>	Stadermann,J. ; Komber,H. ; Erber,M. ; Däbritz,F. ; Ritter,H. ; Voit,B. ; <i>Macromolecules</i> <b>2011</b> , 44, 3250-3259

polymère	amorceur	Nature désactivant	Structure extrémité + $\delta^1\text{H}$ (ppm)	Solvant RMN	Ref
PMeOx	1,4-dibromo-2-butène	Acide acrylique	<p>Extrémité acide acrylique</p>	CDCl <sub>3</sub>	Christova,D.; Velichkova,R.; Goethals,E.J.; <i>Macromol Rapid Commun.</i> <b>1997</b> , 18, 1067-1073
PMeOx	Bromure de benzyle	Acide cinnamique	<p>Extrémité acide cinnamique</p>	CDCl <sub>3</sub>	David,G.; Ioanid,A.; <i>Journal of Appl Polym Sci</i> <b>2001</b> , 80, 2191-2199
PMeOx	triflate de méthyle	anhydride glutarique	<p>extrémité acide glutarique</p>	D <sub>2</sub> O	Konradi,R.; Pidhatika,D.; Mühlebach,A. ; Textor,M.; <i>Langmuir</i> <b>2008</b> , 24, 613-616
PEtOx	triflate de méthyle	piperidine		D <sub>2</sub> O	Celebi O, et al., prepolymers, <i>Polymer</i> <b>2014</b> <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2014.11.005">http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2014.11.005</a>
PEtOx	triflate de méthyle	piperazine		D <sub>2</sub> O	Celebi O, et al., prepolymers, <i>Polymer</i> <b>2014</b> <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2014.11.005">http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2014.11.005</a>



**CHAPITRE IV :**  
**MATERIELS ET METHODES**

Dans ce chapitre, les différentes techniques de caractérisation employées seront présentées ainsi que les outils permettant les diverses applications étudiées. De même, les conditions opératoires utilisées lors de la synthèse des amorceurs et des polymérisations seront décrites.

## ***I) Techniques d'analyse***

### **I-1) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les analyses par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été faites sur un spectromètre Bruker Avance 300 MHz, sachant que la fréquence pour la RMN  $^{13}\text{C}$  est de 75 MHz. Les spectres ont été retraités grâce au logiciel Top Spin. Les solvants deutérés utilisés, suivant la solubilité des produits à analyser sont le chloroforme, le DMSO et parfois l'eau. La nature du solvant sera précisée pour chaque spectre présenté. Le solvant servira de référence pour calibrer le spectre. Dans le cas où le pic du solvant deutéré ne serait pas assez visible du TMS (tétraméthylsilane) sera ajouté afin de remédier à ce problème.

	H <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	DMSO	TMS
$^1\text{H}$ (ppm)	4,79	7,26	2,50	0
$^{13}\text{C}$ (ppm)		77,16	39,52	0

**Tableau 18: Déplacements chimiques des solvants RMN utilisés**

Pour la RMN  $^1\text{H}$  la concentration des échantillons est typiquement de 20 à 60 mg/mL de solvant, tandis que pour la RMN  $^{13}\text{C}$ , elle est de 140 à 180 mg/mL. Le nombre de scans des spectres  $^1\text{H}$  est compris entre 16 et 258 scans, et de 1024 scans pour les  $^{13}\text{C}$  non quantitatifs. Concernant les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatifs, nous utilisons de 1500 à 6000 scans selon la masse molaire du composé. Le D1 utilisé pour cette expérience est de 30 secondes.

### **I-2) La RMN DOSY**

Les expériences RMN DOSY (Diffusion Ordered SpectroscopY) ont été réalisées sur un spectromètre Avance 300 MHz Bruker dans le DMSO d<sub>6</sub> à 25°C. La calibration en température du spectromètre a été réalisée entre 298K et 313K à l'aide d'un échantillon 100% CH<sub>3</sub>OH, la différence de déplacement chimique entre les 2 pics du méthanol étant linéaire dans cette gamme de température. La force des gradients a été déterminée en utilisant un insert en plexiglass dont la taille a été mesurée avec précision (8mm ± 0,01 de long, diamètre extérieur de l'insert égal au diamètre intérieur du tube RMN) et en utilisant la séquence RMN calibgp. Une valeur de 56,8 G/cm a été trouvée.

Afin de vérifier la précision de la calibration en température et des gradients, une expérience DOSY a été réalisée sur un tube RMN contenant un mélange H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O (10%/90% en moles) dont le coefficient de diffusion a été publié par Weingärtner et *al.* (1) ( $1,935 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ). Notre mesure de coefficient de diffusion sur ce tube a donné une valeur de  $1,934 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Le parfait accord entre les 2 valeurs a confirmé la précision des réglages du spectromètre RMN. Les expériences DOSY ont été réalisées en utilisant la séquence *stepp1s* avec 16 expériences et en faisant varier le pourcentage de gradient entre 5% et 95%. Avant chaque expérience, les temps de relaxation ont été mesurés puis les temps de gradient et de diffusion ont été optimisés.

### I-3) Spectrométrie de masse (ESI/MS)

L'appareil utilisé pour les mesures de spectrométrie de masse en ionisation électrospray est un API 2000. Les solutions mères des composés sont faites à une concentration de 10 mg/mL dans le chloroforme, l'acétonitrile ou le méthanol. 100 µL de ces solutions sont ensuite prélevés dans un tube de type Eppendorf et 900 µL de méthanol sont ajoutés. Parfois 20 µL d'une solution d'acétate de sodium à 1M dans MeOH est ajoutée afin de favoriser l'ionisation des molécules par les ions Na<sup>+</sup>. Cette nouvelle solution fille est introduite dans une seringue de 1 mL et injectée dans l'appareil de mesure à l'aide d'un pousse-seringue à un débit de 10 µL/min.

### I-4) Chromatographie d'exclusion stérique (SEC)

La chromatographie d'exclusion stérique a été réalisée sur 2 colonnes PSS GRAM 1000 Å (8\*300 mm, limite de séparation de  $1 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) et une colonne PSS GRAM 300 Å (8\*300 mm, limite de séparation de  $0,1 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) couplées avec 3 détecteurs (Viscotek TDA 305) : indice de réfraction différentiel (RI), viscosimétrie et diffusion dynamique de la lumière (laser  $\lambda = 670 \text{ nm}$  à 7° and 90°). Les polymères sont analysés dans le DMF (+ LiBr à  $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ). Les analyses se déroulent à 60°C avec un débit d'éluent de  $0,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . Les polymères sont injectés à une concentration de  $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  après filtration à travers des pores de  $0,22 \text{ µm}$  de diamètre. L'exploitation des résultats se fait grâce au logiciel OmniSEC.

## ***II) Synthèse des amorceurs de polymérisation***

### **II-1) Caractéristiques des produits utilisés**

#### **II-1.1) Les solvants**

<b>Solvants</b>	<b>provenance</b>	<b>pureté</b>	<b>Densité à 20°C</b>	<b>Température d'ébullition °C</b>
DMF	SDS	99,9%	0,944	153
chloroforme	SDS	99%	1,489	62
Dichlorométhane (anhydre)	SDS	99,95%	1,3	40
toluène	Sigma aldrich	99,8%	0,865	110-111
Acétate d'éthyle	SDS	99,9%	0,924	77
méthanol	SDS	99%	0,791	65
Pyridine (anhydre)	Sigma aldrich	99,8%	0,978	115

**Tableau 19: Caractéristiques des solvants utilisés lors des synthèses des amorceurs de polymérisation**

Tous les solvants cités ci-dessus sont utilisés sans purification supplémentaire

## II-1.2) Les réactifs

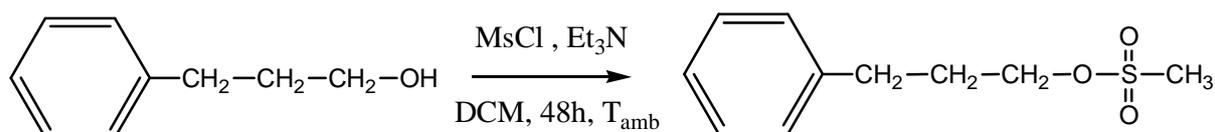
Réactifs	provenance	Pureté	Densité à 20°C	T <sub>eb</sub> °C
β-cyclodextrine	roquette	99,8%		
diode	Sigma aldrich	99,8%	4,93	
anhydride acétique	Aldrich	99%	1,082	139
Diméthylamino pyridine	Aldrich	99%		
triphénylphosphine	Fluka	98,5%	1,1	
méthanolate de sodium	Fluka	97%	1,3	
α-methoxy PEG 500	Acros			
α-methoxy PEG 2000	Aldrich			
azoture de sodium	Sigma aldrich	99,5%	1,85	
alcool propargylique	Aldrich	99%	0,9715	114,5
Sulfate de cuivre (II) pentahydraté	Fluka	99%	2,3	
ascorbate de sodium	Fluka	99%		
triéthylamine	Acros	99%	0,72	89
chlorure de mésyle	Sigma aldrich	99,7%	1,48	162
1,4-dichloro-2-butyne	Aldrich	99%	1,258	165-168
3-phenyl-1-propanol	Aldrich	98%	1,001	250
chlorure de thionyle	Fluka	99%	1,64	79
Chloroformate de propargyle	Aldrich	96%	1,215	118-122
Chlorure de propargyle	Aldrich	98%	1,03	58
Chlorure de lithium	Aldrich	99%	2,068	
iodométhane	Aldrich	99%	2,28	41-43
Ethylènediaminetétraacétate de sodium	Aldrich	99%		
hydroxyde d'ammonium	Fluka	5 mol.L <sup>-1</sup> dans eau	0,9	

Tableau 20: caractéristiques des réactifs utilisés lors des synthèses des amorceurs de polymérisation

## II-2) Synthèse des amorceurs de polymérisation par « chimie click »

### II-2.1.1) Synthèse d'un amorceur modèle : 4-chlorométhyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole

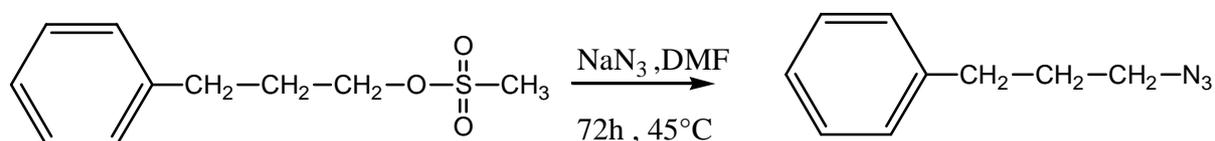
#### a) Méthylation du 3-phénylpropan-1-ol (2)



Dans un ballon de 500 mL muni d'un barreau aimanté, nous ajoutons 10.00 g de 3-phényl-1-propanol (73.4 mmol) que l'on dissout ensuite dans 254 mL de DCM anhydre. Ensuite, le milieu réactionnel est alors placé dans un bain de glace puis sont introduits successivement au goutte à goutte 15.36 mL de Et<sub>3</sub>N (113.77 mmol, 1.55 eq/OH) et 8.8 mL de MsCl (113.77 mmol, 1.55 eq/OH). Enfin, le milieu réactionnel est remis à température ambiante et mis sous atmosphère inerte. La réaction durera 48h.

Afin d'éliminer l'excès de MsCl et de Et<sub>3</sub>N, le milieu réactionnel est purifié par une extraction DCM/eau (2\*100mL) puis DCM/eau salée (2\*100mL) et enfin DCM/eau (2\*100mL). A la fin, la phase organique est récupérée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et filtrée à l'aide d'un papier filtre. Enfin, le DCM est évaporé à l'évaporateur rotatif et le produit est séché à l'air libre sous la ventilation d'une hotte aspirante. La structure du produit est déterminée par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans le CDCl<sub>3</sub>. Le rendement calculé est de 100%.

#### b) Azidation du méthanesulfonate de (3-phényl)propyle (2)

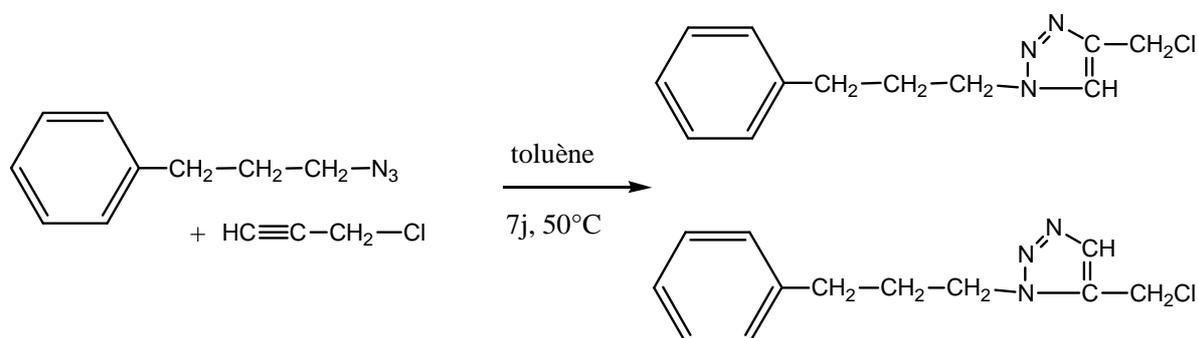


Dans un ballon de 500 mL muni d'un barreau aimanté, 7.85 g de 3-phényl-1-propanol méthylié (36.65 mmol) et 200 mL de DMF sont ajoutés successivement. Enfin, 9.53 g de NaN<sub>3</sub> (146.6 mmol, 4eq/mesyle) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le ballon surmonté d'un réfrigérant, est chauffé à 45°C et mis sous atmosphère inerte durant 3 jours.

A la fin de la réaction, le DMF est évaporé à l'aide d'une pompe primaire par cryodistillation. Ensuite, le milieu réactionnel est purifié par une extraction DCM/eau (2\*100mL) puis

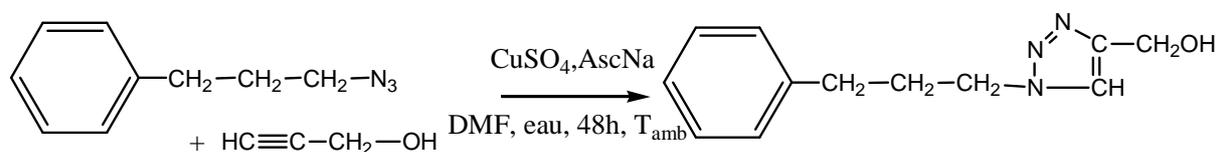
DCM /eau salée (2\*100mL) et enfin DCM/eau (2\*100mL) afin d'éliminer l'excès de NaN<sub>3</sub> ainsi que les sels de methanesulfonate de sodium. A la fin, la phase organique est récupérée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et filtrée à l'aide d'un papier filtre. Enfin, le DCM est évaporé à l'évaporateur rotatif puis le produit est séché à l'étuve en vide dynamique durant une nuit à 50°C. Le produit sera analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans CDCl<sub>3</sub> puis en ESI/MS dans MeOH. Le rendement de la réaction est de 100%.

**c) Synthèse par couplage 1,3 dipolaire du 4-chlorométhyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole**



Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté, 0.200 g de 3-azido-1-phénylpropane (1.242 mmol) sont solubilisés dans 6 mL de toluène. Puis 6 mL de chlorure de propargyle (82,94 mmol, 67 eq/N<sub>3</sub>) sont ajoutés au milieu réactionnel. La réaction dure 1 semaine à 50°C. En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré puis séché à l'étuve en vide dynamique durant une nuit à 80°C. Le produit sera analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans CDCl<sub>3</sub>. Le rendement de la réaction est de 20%.

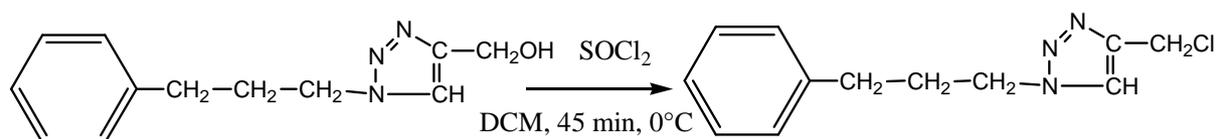
**e) Synthèse par CuAAC du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phényl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole**



Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté, 0.200 g de 3-azido-1-phénylpropane (1.242 mmol) sont solubilisés dans 6.7 mL de DMF. Puis 0.342 g de CuSO<sub>4</sub> pentahydraté (1.372 mmol, 1.1 eq/N<sub>3</sub>) et 0.567 g d'ascorbate de sodium (2.866 mmol, 2.3 eq/N<sub>3</sub>) en solution dans un mélange eau/DMF (1 :1) sont ajoutés au milieu réactionnel. Enfin, 0.09 mL d'alcool propargylique (1.57 mmol, 1.26eq/N<sub>3</sub>) sont introduits au milieu réactionnel. La réaction dure 48h à température ambiante.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré à l'aide d'une pompe primaire. Ensuite, le résidu est solubilisé dans 100 mL de chloroforme et la phase organique est extraite avec successivement 50 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5M), 50 mL d'EDTA,  $4 \text{ Na}^+$  (0.1M) puis 50 mL d'eau distillée afin de s'affranchir de l'excès de cuivre et d'ascorbate de sodium. La phase organique est isolée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Enfin le produit est séché à l'étuve durant une nuit sous vide dynamique à  $80^\circ\text{C}$ . Une colonne chromatographique sur gel de silice 60A est alors réalisée dans DCM avec un gradient en AcOEt puis dans AcOEt avec un gradient en MeOH. Le produit sort de la colonne lorsque l'éluant est composé de 75% AcOEt et 25% MeOH. Ce mélange de solvant est également utilisé pour mettre en évidence le produit par CCM sous UV ( $R_f = 0.27$ ). Le produit sera analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans  $\text{CDCl}_3$  puis en ESI/MS dans MeOH. Le rendement calculé est de 95%.

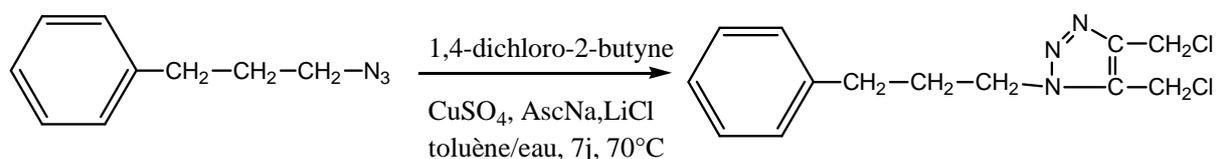
**f) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenyl-propyl)-1H-[1,2,3]triazole (3)**



Dans un ballon de 50 mL, 0.100 g de 4-hydroxyméthyl-1-(3-phenyl-propyl)-1H-[1,2,3]-triazole (0.461 mmol) sont solubilisés dans 4.83 mL de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est placé à  $0^\circ\text{C}$  et 0.17 mL de chlorure de thionyle (2.304 mmol, 5 eq/OH) sont ajoutés goutte à goutte. La réaction dure 45min.

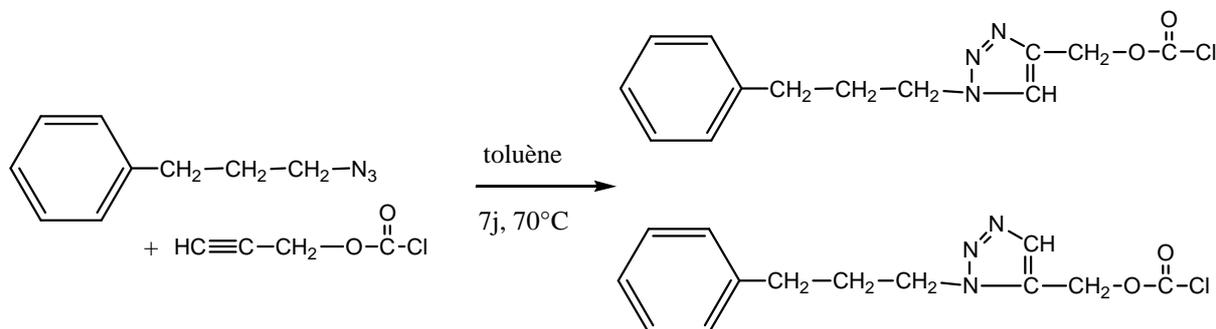
En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré, puis séché à l'étuve pendant une nuit en vide dynamique à  $45^\circ\text{C}$ . Le produit est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de silice dans le dichlorométhane avec un gradient en AcOEt, le produit pur sortant dans l'AcOEt seul. Le produit est analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans  $\text{CDCl}_3$ . Le rendement est de 95%.

**II-2.1.2) Synthèse par CuAAC du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phenyl-propyl)-[1,2,3]triazole**



Dans un ballon de 50 mL, 0.200 g de 3-azido-1-phénylpropane (1.242 mmol) sont solubilisés dans 3,3 mL de toluène. Puis 0.342 g de  $\text{CuSO}_4$  pentahydraté (1.372 mmol, 1.1 eq/ $\text{N}_3$ ) et 0.567 g d'ascorbate de sodium (2.866 mmol, 2.3 eq/ $\text{N}_3$ ) dans 0,6 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel. Enfin, 8,1 mL de 1,4-dichloro-2-butyne (82,85 mmol, 67 eq/ $\text{N}_3$ ) et 0,592 g de LiCl (11,25 eq/ $\text{N}_3$ ) sont introduits au milieu réactionnel. La réaction dure 1 semaine à 70°C. En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré à l'aide d'une pompe primaire. Ensuite, le résidu est solubilisé dans 100 mL de chloroforme et la phase organique est extraite avec successivement 50 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5M), 50 mL d'EDTA, 4  $\text{Na}^+$  (0.1M) puis 50 mL d'eau distillée afin de s'affranchir de l'excès de cuivre, de LiCl et d'ascorbate de sodium. La phase organique est isolée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Enfin le produit est séché à l'étuve durant une nuit sous vide dynamique à 80°C. Le produit est ensuite purifié par chromatographie flash sur colonne de silice dans un mélange DCM/AcOEt (50/50). Le produit est analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans  $\text{CDCl}_3$ . Le rendement est de 95%.

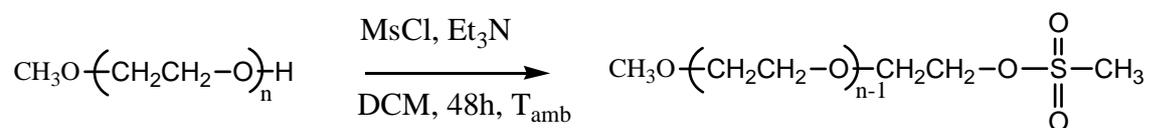
### II-2.1.3) Synthèse par CuAAC du 4-chlorformiate de méthyl-1-(3-phényl-propyl)-[1,2,3]triazole



Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté, 0.230 g de 3-azido-1-phénylpropane (1.428 mmol) sont solubilisés dans 6,9 mL de toluène. Puis 6,9 mL de chlorure de propargyle (70,70 mmol, 50 eq/ $\text{N}_3$ ) sont ajoutés au milieu réactionnel. La réaction dure 1 semaine à 70°C. En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré puis séché à l'étuve en vide dynamique durant une nuit à 80°C. Le produit sera analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans  $\text{CDCl}_3$ . Le rendement de la réaction est de 20%

## II-2.2) Synthèse d'un macroamorceur : PEG-triazole

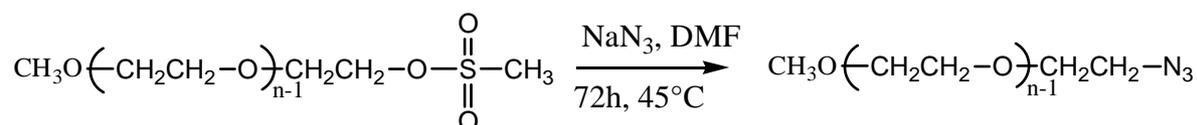
### a) Synthèse du $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -mesyl-PEG



Dans un ballon de 250 mL muni d'un barreau aimanté, nous introduisons 40,00 g de PEG ( $M_w=2000$ , 20.00 mmol) que l'on dissous ensuite dans 55 mL de DCM sec. Le milieu réactionnel est placé dans un bain de glace puis est ajouté goutte à goutte successivement 4.4 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (31.3 mmol, 1.55 eq/PEG) et 2.4 mL de MsCl (31 mmol, 1.55 eq/PEG). Enfin, le milieu réactionnel est remis à température ambiante et mis sous atmosphère inerte. La réaction dure 48h.

Le milieu réactionnel est purifié par une extraction DCM /eau (2\*100mL) puis DCM /eau salée (2\*100mL) et enfin DCM/eau (2\*100mL). A la fin, la phase organique est récupérée puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et filtrée à l'aide d'un papier filtre. Enfin, le DCM est évaporé au rotavap et le produit est séché à l'étuve sous vide dynamique à 40°C pendant 1 nuit. Le produit est analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO  $d_6$ . Le rendement est de 85% avec une fonctionnalité de 100%.

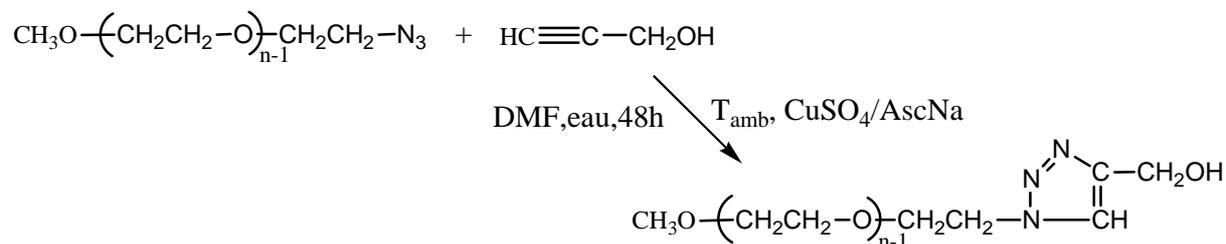
### b) Synthèse du $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido-PEG



Dans un ballon de 500 mL muni d'un barreau aimanté, 12.7 g de PEG<sub>2000</sub>-OMs (6.113 mmol) et 210 mL de DMF sont ajoutés successivement. 3.9894 g de  $\text{NaN}_3$  (61.36 mmol, 10.0 eq/mesyle) sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant, chauffé à 45°C et mis sous atmosphère inerte durant 3 jours.

Le DMF est évaporé à l'aide d'une pompe primaire. Puis, le milieu réactionnel est purifié par une extraction DCM /eau (2\*100mL) puis DCM /eau salée (2\*100mL) et enfin DCM/eau (2\*100mL). A la fin, la phase organique est récupérée puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et filtrée à l'aide d'un papier filtre. Enfin, le DCM est évaporé au rotavap et le produit est séché à l'étuve sous vide dynamique à 40°C pendant 1 nuit. Le produit est analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO  $d_6$ . Le rendement est de 70% avec une fonctionnalité de 100%

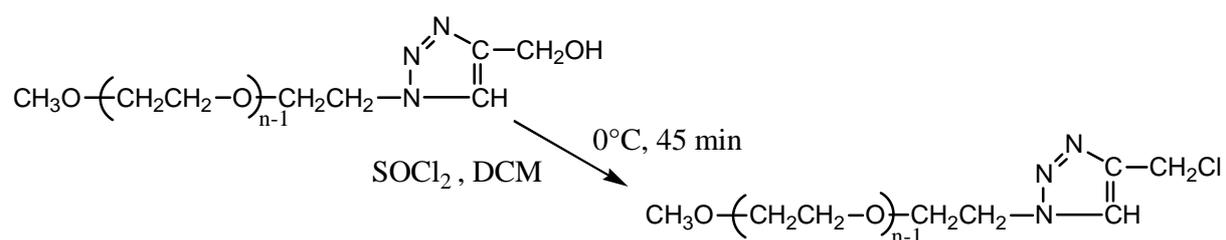
**c) Synthèse par click chemistry du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole**



Dans un ballon de 10 mL muni d'un barreau aimanté, 0.2g de CH<sub>3</sub>O-PEG-N<sub>3</sub> (0.09876 mmol M=2025 g/mol) sont solubilisés dans 0.544 mL de DMF. Ensuite, sont introduits successivement au milieu réactionnel 0.0285g de CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O (0.114 mmol, 1.15 eq/N<sub>3</sub>) et une solution de AscNa (0.04625 g, 0.233 mmol, 2.36 eq/N<sub>3</sub>) dans un mélange 50/50 eau-DMF (0.272 mL chacun). Enfin, 0.024 mL d'alcool propargylique (0.416 mmol, 6 eq/N<sub>3</sub>) sont introduits. Le milieu réactionnel est agité à T<sub>amb</sub> pendant 48h sous atmosphère de N<sub>2</sub>.

Au bout de 48, une partie du DMF et l'eau du milieu réactionnel sont éliminés avec une pompe primaire, puis du DCM est ajouté pour solubiliser le produit alors est effectuée une extraction avec NH<sub>4</sub>OH (5M) puis une fois avec EDTA quadrisodique (0.1M) et enfin une fois avec de l'eau distillée. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis filtrée, évaporée et séchée à l'étuve sous vide dynamique pendant 1 nuit à 75°C. Le produit est analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans DMSO d<sub>6</sub>. Le rendement est de 70% avec une fonctionnalité de 96%.

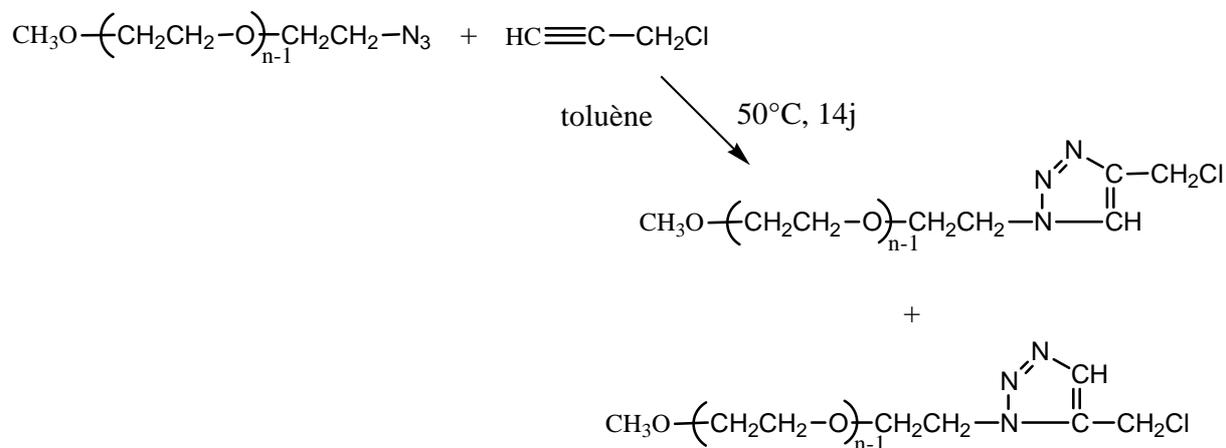
**d) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole**



Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté, 0.200 g de 4-hydroxyméthyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (0.0961 mmol) sont solubilisés dans 1 mL de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est mis à 0°C et 35  $\mu$ L de chlorure de thionyle (0.4805 mmol, 5 eq/OH) sont ajoutés goutte à goutte. La réaction dure 45min.



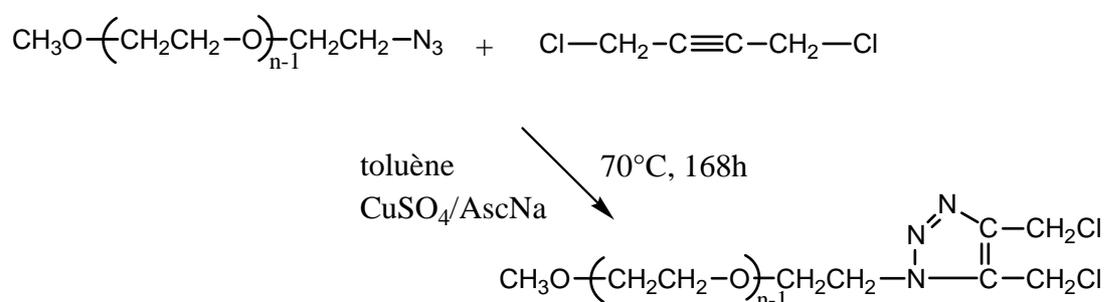
**f) Synthèse par click chemistry du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole**



Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté, 0.2g de CH<sub>3</sub>O-PEG-N<sub>3</sub> (0.09876 mmol M=2025 g/mol) sont solubilisés dans 2mL de toluène anhydre puis 2 mL de chlorure de propargyle (2,77 mmol, 28 eq/N<sub>3</sub>) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le ballon est ensuite surmonté d'un réfrigérant puis mis à chauffer à 50°C. La réaction dure 14 jours sous atmosphère d'azote.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est évaporé à sec puis séché une nuit sous vide dynamique à 70°C. Le produit est analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans DMSO d<sub>6</sub>. Le rendement est de 100% avec une fonctionnalité de 94%.

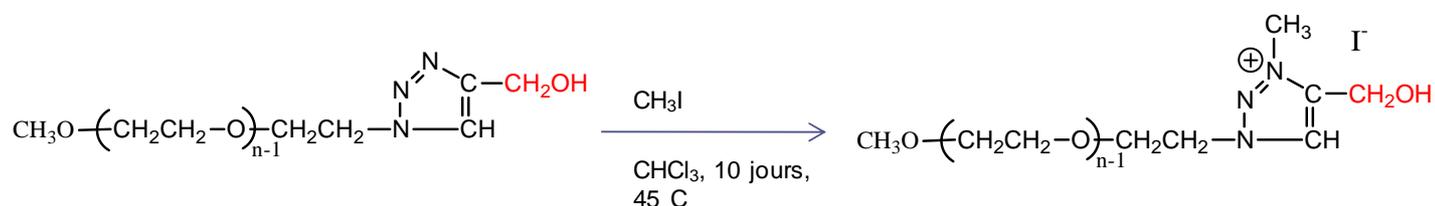
**g) Synthèse par click chemistry du 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole**



Dans un ballon de 50 mL, 0.200 g de du  $\alpha$ -methoxy- $\omega$ -azido-PEG (0,1 mmol) sont solubilisés dans 2 mL de toluène. Puis 0.0312 g de CuSO<sub>4</sub> pentahydraté (0.125 mmol, 1.25 eq/N<sub>3</sub>) et 0.248 g d'ascorbate de sodium (1,40 mmol, 14 eq/N<sub>3</sub>) dans 0,2 mL d'eau sont ajoutés au

milieu réactionnel. Enfin, 2 mL de 1,4-dichloro-2-butyne (20.45 mmol, 204 eq/N<sub>3</sub>) sont introduits au milieu réactionnel. La réaction dure 1 semaine à 70°C. En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré à l'aide d'une pompe primaire. Ensuite, le résidu est solubilisé dans 100 mL de chloroforme et la phase organique est extraite avec successivement 50 mL de NH<sub>4</sub>OH (5M), 50 mL d'EDTA, 4 Na<sup>+</sup> (0.1M) puis 50 mL d'eau distillée afin de s'affranchir de l'excès de cuivre et d'ascorbate de sodium. La phase organique est isolée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Enfin le produit est séché à l'étuve durant une nuit sous vide dynamique à 80°C. Le produit est analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans DMSO d<sub>6</sub>. Le rendement est de 69% avec une fonctionnalité de 100%.

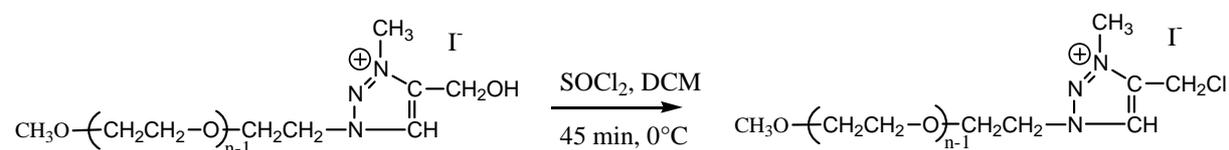
#### **h) Quaternisation du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole (7)**



Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté et muni d'un réfrigérant, 0,200g de 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3]-triazole (0.0961 mmol) sont introduits puis solubilisés dans 0,96 mL de chloroforme. Enfin 0,120 mL de CH<sub>3</sub>I (1.922 mmol, 20 eq/triazole) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé à 45°C. La réaction est arrêtée au bout de 10 jours.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré puis séché à l'étuve pendant une nuit en vide dynamique à 45°C. Le produit sera analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans DMSO d<sub>6</sub>. Le rendement est de 100% avec une fonctionnalité de 98%

#### **i) Chloration du 4-hydroxyméthyl-1-(α-méthoxy-PEG)-1H-[1,2,3] triazole quaternisé**

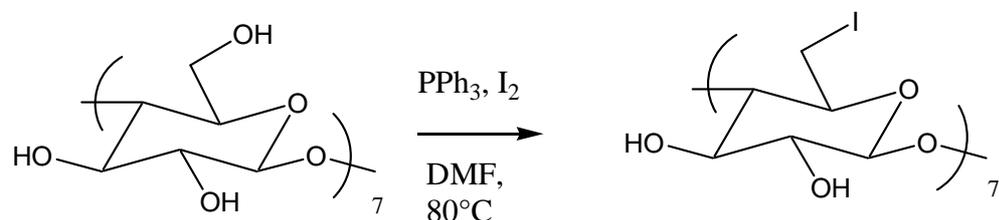


Le protocole de chloration est identique à celui décrit dans le paragraphe d). Le produit sera analysé en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C dans DMSO d<sub>6</sub>. Le rendement est de 100% avec une fonctionnalité de 95%

## II-2.3) Synthèse des amorceurs heptafonctionnels à base de $\beta$ -cyclodextrine

### II-2.3.1) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-chlorométhyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine

#### a) Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine (4)

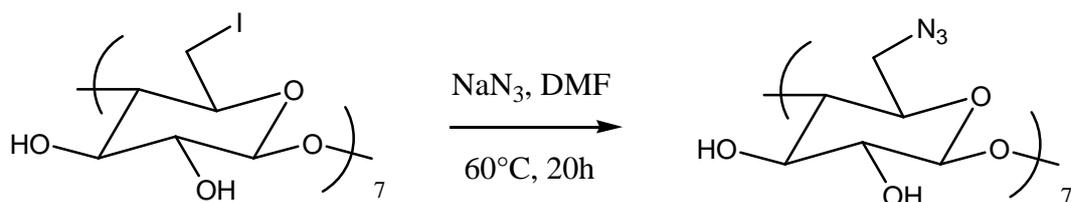


Dans un ballon de 250 mL équipé d'un réfrigérant surmonté d'un ballon de baudruche rempli d'argon, 23.08 g de triphénylphosphine  $\text{PPh}_3$  (88 mmol, 20 éq/ $\beta$ -CD) puis 90 mL de N,N-diméthylformamide (DMF) sont introduits. 22.34 g de diiode (88 mmol, 20eq/ $\beta$ -CD) sont ensuite ajoutés. L'ajout de  $\text{I}_2$  se fait pendant la montée en température du bain d'huile thermostaté à  $50^\circ\text{C}$ . Enfin 5g de  $\beta$ -CD recristallisée (4.4 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à  $70^\circ\text{C}$  pendant 18h sous atmosphère d'azote.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est refroidi pendant 30 min à température ambiante.

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté, 5.6 g de NaOMe (solide) sont mis sous balayage d'argon à l'aide d'un ballon et d'une seringue. Puis 80 mL de MeOH sont introduits dans le ballon à l'aide d'une autre seringue. La préparation de la solution de NaOMe/MeOH se fait dans un bain de glace sous agitation. La solution de NaOMe est ensuite introduite petit à petit dans le milieu réactionnel refroidi dans un bain de glace (désactivation de l'excès de diiode). Après quelques minutes d'agitation, le mélange réactionnel est précipité dans 600 mL de méthanol. Le précipité jaune obtenu est filtré sous vide, puis lavé avec du méthanol jusqu'à une décoloration du solvant de lavage, le  $\text{I}_2$  étant soluble dans le méthanol. Enfin, la  $\beta$ -CD-I est séchée dans une étuve sous vide dynamique à  $80^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Le produit est analysé en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO  $d_6$ . Le rendement de la réaction est de 80% avec une fonctionnalité de 100%

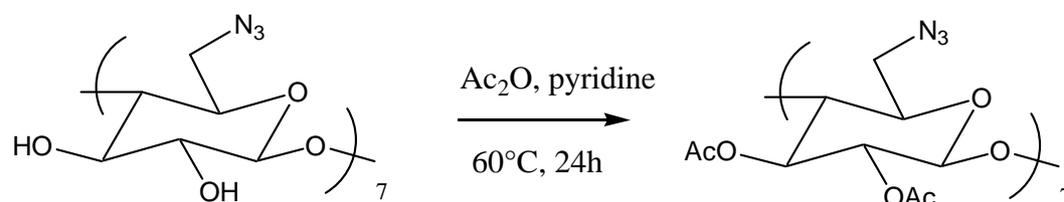
#### b) Synthèse de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine (4)



Dans un ballon de 250 mL muni d'un barreau aimanté, nous introduisons 6.3947g de  $\beta$ -CD-I (3.3585 mmol) solubilisés dans 107 mL de DMF. Ensuite, au milieu réactionnel est ajouté 2.1570g de  $\text{NaN}_3$  (33.18 mmol, 1.41eq/ $\text{CH}_2$ -I). La réaction est ensuite chauffée à 60°C puis le ballon surmonté d'un réfrigérant. La réaction dure 20h sous atmosphère d'azote.

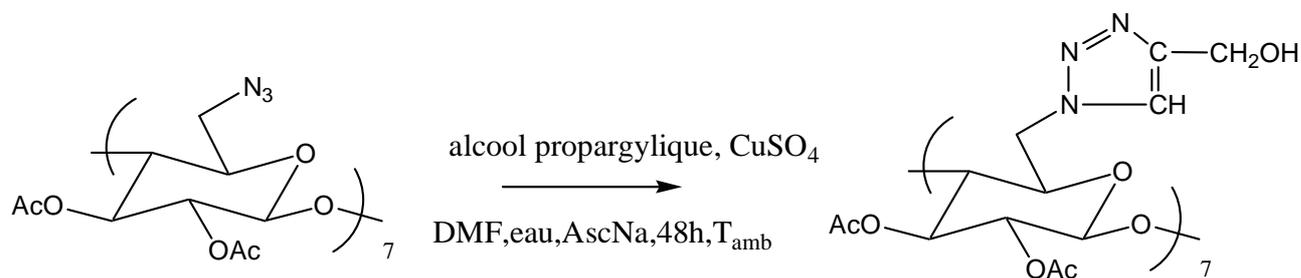
En fin de réaction, une grande partie du DMF est évaporé sur pompe primaire. Puis le milieu réactionnel est précipité dans un large excès d'eau distillée pour éliminer le DMF et le  $\text{NaN}_3$  en excès. Le produit est récupéré par filtration sous vide, puis lavé avec de l'eau distillée. Enfin, le produit est séché à l'étuve sous vide dynamique à 75°C durant 1 nuit. Le produit final est analysé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO d6 puis par ESI/MS dans MeOH. Le rendement est de 96% avec une fonctionnalité de 100%.

**c) Acétylation de la per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine (5)**



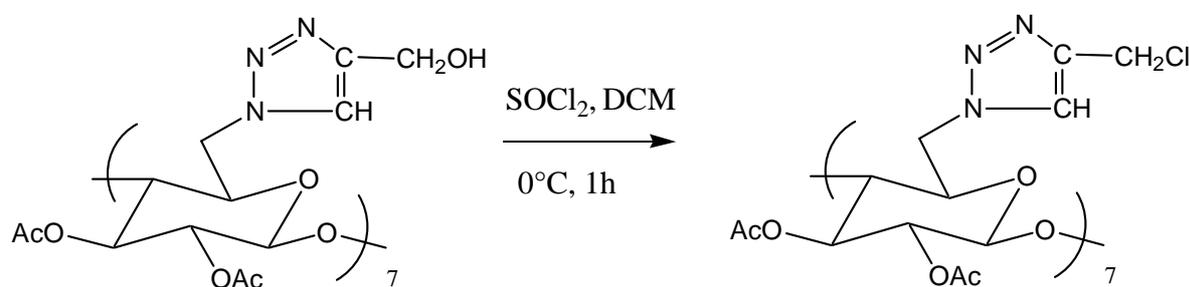
Dans un ballon de 250 mL muni d'un barreau aimanté, 4.1145 g (3.14 mmol) de per-6-deoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine sont ajoutés. Ensuite, la CD est solubilisée dans 71.4 mL de pyridine anhydre. Enfin après solubilisation complète, nous ajoutons 47.4 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (504.6 mmol, 11.47 eq/OH secondaire). Le milieu réactionnel est alors chauffé à 60°C sous atmosphère inerte durant 24h. En fin de réaction, le milieu réactionnel est précipité dans un large excès d'eau distillée froide (1.4 L) dans le but d'éliminer la pyridine et l'acide acétique formés durant la réaction. Le milieu est ensuite filtré sous vide puis le produit est lavé avec de l'eau froide. Le produit final est séché une nuit à l'étuve sous vide dynamique à 60°C. La 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-azido- $\beta$ -cyclodextrine est analysée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO d6. Le rendement est de 87% avec une fonctionnalité de 100%

**d) Synthèse par CuAAC de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl-β-cyclodextrine**



Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté, 1g (0.527 mmol) de 2,3 di-O-Acetylper-6-deoxy-6-azido-β-cyclodextrine sont introduits puis 20 mL de DMF pour solubiliser le milieu réactionnel. Ensuite, nous ajoutons successivement 1.0162g de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (4.07 mmol, 1.103 eq/ $\text{N}_3$ ), une solution de AscNa (1.698g, 8.57 mmol, 2.304 eq/ $\text{N}_3$ ) dans 20 mL eau/DMF (50/50 v/v) préparée fraîchement. Enfin, 0.25 mL d'alcool propargylique (4.33 mmol, 1.17 eq/ $\text{N}_3$ ). Le milieu réactionnel est mis sous agitation à  $T_{\text{amb}}$  sous atmosphère d'azote pendant 48h. En fin de réaction, le milieu réactionnel est concentré sur une pompe primaire. Ensuite, le résidu est solubilisé dans 100 mL de chloroforme et la phase organique est extraite avec successivement 50 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5M), 50 mL d'EDTA, 4  $\text{Na}^+$  (0.1M) puis 50 mL d'eau distillée afin de s'affranchir de l'excès de cuivre et d'ascorbate de sodium. La phase organique est isolée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. Enfin le produit est séché à l'étuve durant une nuit sous vide dynamique à  $80^\circ\text{C}$ . Le produit final est analysé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO  $d_6$  puis par ESI/MS dans MeOH. Le rendement est de 50% avec une fonctionnalité de 94%.

**e) Chloration de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl-β-cyclodextrine**



Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté, 0,2131 g de 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl-β-cyclodextrine (0,0931 mmol) sont introduits puis solubilisés dans 6,6 mL de DCM sec. Le milieu réactionnel est refroidit à  $0^\circ\text{C}$  à l'aide d'un cryostat. Ensuite

0,24 mL de chlorure de thionyle (3,26 mmol, 5 eq/OH) sont ajoutés. La réaction est arrêtée au bout d'1h.

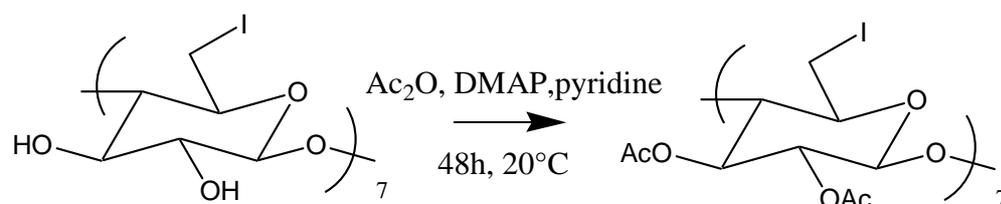
Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis le produit est séché à l'étuve pendant une nuit à 75°C. Le produit final sera analysé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans DMSO d6 puis par ESI/MS dans MeOH. Le rendement est de 100% avec une fonctionnalité de 94%.

### II-2.3.2) Synthèse de la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine

#### a) Synthèse de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine (4)

Voir paragraphe II-2.3.1) a)

#### b) Acétylation de la per-6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine (6)



Dans un ballon de 100 mL équipé d'un ballon de baudruche rempli d'azote, 1g de 6-deoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine (0.525 mmol), 7.5 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (79.23 mmol, 10.78 équivalents par rapport aux fonctions OH secondaires) et 5 mL de pyridine (62 mmol, 8.42 équivalents par rapport aux fonctions OH secondaires) sont successivement introduits. Ensuite 6.8 mg (0.11 mmol, 0.015 équivalent par rapport aux fonctions OH secondaires) de DMAP sont introduits dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel résultant est agité à température ambiante, sous atmosphère de  $\text{N}_2$  durant 48h.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est versé dans 40 ml d'eau glacée. La partie insoluble dans l'eau obtenue est filtrée sous vide et recristallisée à l'aide de MeOH froid. Ensuite le ballon contenant le méthanol et le produit est mis au frigo durant quelques minutes. Après, une filtration est effectuée pour récupérer le produit. Enfin la 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine est mise dans une étuve sous vide dynamique pendant une nuit à 70°C.

### **III) Polymérisation cationique des oxazolines**

En polymérisation, un grand soin doit être apporté au séchage des réactifs et des solvants. La présence d'impuretés dans le système comme par exemple l'eau peut provoquer par exemple des réactions de transfert non voulues.

#### **III-1) Caractéristiques des produits utilisés**

<b>Produits</b>	<b>provenance</b>	<b>pureté</b>	<b>Densité à 20°C</b>	<b>T<sub>eb</sub>°C</b>
2-éthyl-2-oxazoline	Aldrich	99%	0,982	128
2-méthyl-2-oxazoline	Sigma Aldrich	98%	1,005	110
AcN	SDS	99,8%	0,786	77
Hydruure de calcium	Sigma Aldrich	96%	1,70	
Bromure d'allyle	Aldrich	98%	1,398	71
Iodure de potassium	Lancaster	98%	3,12	

**Tableau 21: caractéristiques des produits utilisés lors des réactions de polymérisation**

#### **III-2) Séchage des réactifs et du matériel utilisés**

##### **III-2.1) Lavage et séchage du matériel**

Tout le matériel utilisé (réacteur, burettes) est lavé à l'acétone, à éthanol puis au dichlorométhane successivement puis sont entreposés dans une étuve à 70°C durant une nuit.

##### **III-2.2) Séchage du solvant et des réactifs**

L'AcN est mis à reflux sur CaH<sub>2</sub> durant 1h sous atmosphère d'azote puis distillé et recueilli dans une burette placée sous vide primaire avant la polymérisation. Le MeOx, EtOx et bromure d'allyle sont mis sous vide et agitation durant une nuit sur CaH<sub>2</sub> et recueillis le lendemain dans une burette par cryodistillation. Les amorceurs à base de PEG et de CD sont, quant à eux, séchés une nuit à l'étuve en vide dynamique à 75°C la veille de la polymérisation.

### III-3) Réactions de polymérisations cationiques des oxazolines

#### III-3.1) Schéma du montage



Figure 2: préparation des réactions de polymérisation sous atmosphère contrôlée



Figure 3: Photographie du montage des réactions de polymérisation

#### III-3.2) Détails du protocole expérimental de polymérisation

Les burettes contenant le monomère (MeOx ou EtOx) et le solvant fraîchement séchés sur  $\text{CaH}_2$ , le réacteur contenant un barreau aimanté et la quantité souhaitée d'amorceur ( $\beta$ -CD modifiée ou PEG modifié ou l'amorceur modèle) et de KI (2-3 équivalents par fonction amorceuse) sont introduits en boîte à gants (Figure 1) (seules les burettes sont sous vide lors de l'introduction). L'amorceur et le KI sont alors solubilisés en ajoutant l'AcN à l'aide d'une seringue Hamilton. Enfin, le volume souhaité de monomère est ajouté au milieu réactionnel de manière identique. Le réacteur est fermé puis sorti de la boîte à gants. Enfin, le système est chauffé à  $80^\circ\text{C}$  durant le temps souhaité. A l'issue de ce temps, la réaction est ramenée à température ambiante et le solvant évaporé. Le polymère est recueilli après 3 précipitations successives dans  $\text{Et}_2\text{O}$  à température ambiante. Le polymère précipité est filtré et séché dans une étuve à vide à  $80^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Sa structure et sa masse molaire sont déterminées

## Chapitre IV : Matériel et méthodes

par SEC, RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) ainsi que par spectrométrie de masse ESI/MS dans le cas où la masse molaire du polymère est inférieure ou égale à 2000 g/mol.

## ***Références bibliographiques du Chapitre 4***

- (1) Holz, M. ; Weingärtner, H. *Journal of Magnetic Resonance*. **1991**, 92, 115-125 Calibration in accurate spin-echo self-diffusion measurements using <sup>1</sup>H and less-common nuclei
- (2) Hiki, S. ; Kataoka, K. *Bioconjugate Chem.* **2010**, 21, 248-254 Versatile and Selective Synthesis of “Click Chemistry” Compatible Heterobifunctional Poly(ethylene glycol)s Possessing Azide and Alkyne Functionalities
- (3) Raju, B.; Kogan, T.P. *Tetrahedron Letters*. **1997**, 38, 4965-4968 Use of Halomethyl Resins to Immobilize Amines: An Efficient Method for Synthesis of Sulfonamides and Amides on a Solid Support
- (4) Ashton, P.R.; Königer, R.; Fraser Stoddart, J.; Alker, D.; Harding, V.D. *Journal of Org Chem.* **1996**, 61, 903-908 Amino Acid Derivatives of  $\beta$ -cyclodextrin
- (5) Cao, F.; Ren, Y.; Hua, W. *Carbohydrate Research*. **2009**, 344, 526-530 Cyclomaltoheptaose mixed esters of anti-inflammatory drugs and short-chain fatty acids and study of their enzymatic hydrolysis in vitro
- (6) Baer, H.H.; Berenguel, V.; Shu, Y. Y.; Defaye, J.; Gadelle, A.; Gonzalez, F.S.; *Carbohydrate Research* **1992**, 228, 307-214
- (7) Dimitrov-Raytchev, P.; Beghdadi, S.; Serghei, A.; Drockenmüller, E.; *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2012**, 51, 34-38 Main-chain 1,2,3-triazolium-based poly(ionic liquid)s issued from AB + AB click chemistry polyaddition



## **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Nous nous étions fixés comme objectif de synthétiser des polymères en étoile à cœur cyclodextrine possédant des bras poly(2-alkyl-2-oxazoline)s via des méthodes standards (convergentes et divergentes). Nous avons en premier synthétisé des polymères en étoile en réalisant des réactions de couplage entre des chaînes PMeOx et une  $\beta$ -CD permodifiée en face primaire, mais aussi en amorçant la polymérisation de la MeOx à partir d'une 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine. Les avantages et limites des deux méthodes ont été discutés, et les propriétés physicochimiques de ces composés ont été déterminées. Les limites de ces 2 approches, et en particulier, la cinétique lente d'amorçage, nous ont conduits à envisager une nouvelle chimie d'amorçage. Nous avons envisagé l'utilisation de cycles [1,2,3]-triazoles, issues de couplage 1,3 dipolaire entre une fonction azide et un alcyne, pour amorcer la polymérisation cationique par ouverture de cycles des 2-alkyl-2-oxazolines. Des modèles ont tout d'abord été synthétisés pour mettre en évidence la possibilité d'un amorçage de MeOx et EtOx via les cycles [1,2,3]-triazoles substitués par 1 ou 2 groupements  $\text{CH}_2\text{X}$ . Cette synthèse macromoléculaire a ensuite été appliquée pour la synthèse de copolymères PEG-PMeOx à l'aide de macroamorceurs. Enfin, les résultats de ces travaux préliminaires ont été transposés à la synthèse de polymères en étoile possédant 7 fonctions triazoles.

Deux amorceurs modèles ont pu être synthétisés, chacun possédant une ou deux fonctions  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . La synthèse du 4-chlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-1H-[1,2,3]-triazole est réalisée en 4 étapes avec des rendements élevés et des fonctionnalités proches de 100%. La synthèse du 4,5-dichlorométhyl-1-(3-phénylpropyl)-[1,2,3]triazole est, quant à elle, plus difficile et nécessite une purification sur colonne chromatographique. Le couplage entre l' $\alpha$ -méthoxy- $\omega$ -azido poly(éthylène glycol) et différents composés possédant un résidu propargyle a été réalisé. Quatre macroamorceurs différents ont pu être synthétisés avec des taux de fonctionnalisation proches de 100%. Le 4,5-dichlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole possède 2 groupements  $\text{CH}_2\text{Cl}$  sur le cycle triazole et nous permettait d'envisager la synthèse de polymères en étoile de type Mikto, alors que les trois autres devaient conduire à des copolymères di-blocs après polymérisation de 2-alkyl-2-oxazolines. La quaternisation du site nucléophile du cycle triazole du 4-chlorométhyl-1-( $\alpha$ -méthoxy-PEG)-[1,2,3]-triazole a été conduite et il est apparu que la présence de ce site n'améliorait pas les polymérisations cationiques des 2-alkyl-2-oxazolines. Enfin, deux cyclodextrines heptafunctionnelles ont été synthétisées dans l'objectif d'obtenir des structures macromoléculaires en étoile à 7 branches

## Conclusion générale

en face primaire avec des bras polyoxazolines. La 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-iodo- $\beta$ -cyclodextrine possédant 7 fonctions  $\text{CH}_2\text{I}$  a nécessité 2 étapes de synthèse, dont une afin de masquer les fonctions hydroxyles de la face secondaire. La 2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-hydroxyméthyltriazolyl- $\beta$ -cyclodextrine, synthétisée par « click chemistry » a nécessité 5 étapes de synthèse, dont une étape de protection comme précédemment. Au final, les amorces obtenus sont purs et présentent des taux de fonctionnalisation élevés.

Les 2 amorces modèles ont été choisis afin d'entreprendre un travail de compréhension et de méthodologie sur ces nouvelles fonctions amorçantes basées sur les cycles [1,2,3]-triazoles et d'étudier la possibilité d'un amorçage par ces triazoles. Le 1<sup>er</sup> modèle possédant 2 fonctions  $\text{CH}_2\text{Cl}$  a montré l'influence positive du KI sur la vitesse de polymérisation. Son utilisation est donc indispensable. Néanmoins, nous pouvons supposer que les 2 fonctions  $\text{CH}_2\text{Cl}$  n'ont pas la même réactivité. Les caractérisations par SEC montrent plusieurs populations et la présence de transfert hypothétique. L'ajout de KI a été favorable à l'obtention de plus hautes masses molaires. Le résultat obtenu est prometteur et valide l'amorçage escompté. Un deuxième modèle a été étudié afin d'améliorer la compréhension de ce transfert en supprimant une fonction  $\text{CH}_2\text{Cl}$ . L'ESI-MS a confirmé le transfert ainsi que l'amorçage envisagé. Nous pouvons dire, à la vu de ce résultat positif, que les fonctions triazoles génèrent une réaction d'amorçage. La DTBP permet de limiter le transfert spontané, mais pas celui au monomère. La synthèse de copolymères à blocs PEG-PMeOx, intéressants comme outil biologique, a ensuite été entreprise à l'aide de macroamorces à base de PEG possédants différentes fonctions amorçantes. La synthèse du polymère de type Mikto a montré que le système est peu contrôlé et que la dispersité en masse molaire des bras PMeOx est large, même si l'ajout de KI a permis d'améliorer la vitesse de polymérisation et que l'amorçage envisagé a eu lieu. En dépit d'un faible contrôle, les polymères de type Mikto possèdent une architecture avec un fort potentiel car les propriétés sont modulables et dépendent de la nature et longueur des bras. Pour les polymérisations réalisées de manière classique, la forte concentration en monomère ( $3,66 \text{ mol.L}^{-1}$ ) et la température de  $80^\circ\text{C}$  semblent être des facteurs favorables aux réactions de transfert. Une étude cinétique sur deux macromamorces a été entreprise à  $65^\circ\text{C}$  en tube RMN et a montré une cohérence avec la littérature après le calcul des constantes cinétiques de vitesse de propagation. Le système est intéressant car la cinétique montre que le système n'est pas lent. Enfin, une polymérisation a été conduite en utilisant un macroamorceur quaternisé, afin d'éliminer le site nucléophile du cycle triazole. Cependant, cela n'a pas permis d'obtenir une polymérisation contrôlée. Deux hypothèses peuvent être émises. La première hypothèse est que le site nucléophile des unités [1,2,3]-triazoles n'est pas

## Conclusion générale

responsable des réactions de transfert, via la capture d'un proton ou par l'intermédiaire d'une interaction. Cependant, nous pouvons également envisager que, malgré la réduction des réactions du transfert spontané par la suppression de ce site nucléophile, une partie des groupes méthyles des cycles triazoles se libère générant des espèces  $\text{CH}_3^+$  responsables de la formation de nouvelles chaînes macromoléculaires.

La synthèse de polymères en étoile a été réalisée à l'aide d'un amorceur heptafonctionnel à cœur cyclodextrine, possédant 7 fonctions triazole- $\text{CH}_2\text{Cl}$ . Les analyses nous ont montré que nous obtenions des polymères en étoile en amorçant à partir des groupes triazoles. Les signaux UV sur les SEC nous confirment cette observation. L'utilisation de ces dérivés cyclodextrine se révèle comme un outil intéressant d'un point de vue de l'architecture macromoléculaire. Néanmoins, les masses molaires obtenues sont bien en deçà de celles prévues. Les réactions de transfert seraient en partie responsables de ce phénomène. L'obtention de plus hautes masses molaires est une piste à optimiser avec soin, car il y a ensuite un enjeu important en biologie.

Dans les perspectives, il convient d'améliorer le contrôle de nos systèmes de polymérisation en essayant d'obtenir une dispersité étroite et de limiter au maximum les réactions de transfert. Dans chaque cas, nous obtenions de faibles masses molaires, il serait donc judicieux de changer certaines conditions opératoires afin d'obtenir des masses molaires plus élevées en vue d'applications ultérieures. L'obtention d'une polymérisation vivante paraît nécessaire. Ces polymères en étoile possédant 7 cycles [1,2,3]-triazoles paraissent prometteurs, car ils n'avaient jamais été étudiés. Après l'hydrolyse des branches POx en PEI, il serait intéressant d'étudier leur efficacité pour transférer des acides nucléiques. Une application en tant que nanopore pourrait être intéressante. Une exploitation plus approfondie de ces systèmes devrait être menée afin d'optimiser le potentiel d'amorçage des 2-alkyl-2-oxazolines via les triazoles.



