

# UNIVERSITE PARIS EST

Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie et Environnement

**Doctorat**

Spécialité : **Chimie et Sciences des Matériaux**

**Nicolas Illy**

**Activation non-métallique de la polymérisation anionique par  
ouverture de cycle des cyclopropane-1,1-dicarboxylates :  
Application à la synthèse de transporteurs transmembranaires**

Thèse dirigée par M. Jacques Penelle

Soutenue le 10 décembre 2009 (date prévisionnelle)

**Jury :**

Mlle. Valessa BARBIER	Maître de conférences Université Paris 12	Co-encadrant
Mlle. Sylvie BOILEAU	Directeur de recherche CNRS Thiais	Membre invité
M. Henri CRAMAIL	Professeur Université de Bordeaux 1	Examineur
M. François GANACHAUD	Chargé de recherche CNRS Montpellier	Rapporteur
M. Jacques PENELLE	Directeur de recherche CNRS Thiais	Directeur de thèse
M. Christophe TRIBET	Directeur de recherche CNRS Paris	Rapporteur
M. Holger SCHMALZ	Université de Bayreuth	Examineur



*Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe Systèmes Polymères Complexes de l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est (UMR 7182).*

*Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Jacques Penelle et le Pr Patrick Hémerly qui se sont succédé à la direction de l'ICMPE pour m'avoir accueilli dans leur institut. Je remercie également le Pr Catherine Amiel, le Pr Valérie Langlois et le Dr Daniel Grande, directeurs du SPC, pour m'avoir permis de réaliser ma thèse dans leur laboratoire.*

*Je tiens à exprimer ma plus sincère reconnaissance au Dr Jacques Penelle et au Dr Valessa Barbier pour avoir dirigé et encadré cette thèse. Je les remercie de m'avoir guidé et conseillé tout au long de ce travail et pour le soutien qu'ils m'ont apporté.*

*Je tiens tout particulièrement à remercier le Dr Sylvie Boileau avec qui j'ai eu de fructueuses discussions, qui a apporté de nombreuses idées à ce travail et qui a effectué une relecture attentive de ce manuscrit.*

*J'adresse également mes remerciements aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail : le Professeur Henri Cramail de l'université de Bordeaux I, le Docteur Christophe Tribet, directeur de recherche à l'ESPCI, le Dr François Ganachaud, chargé de recherche à l'ENSCM et le Docteur Holger Schmalz de l'université de Bayreuth.*

*Je remercie le Dr Blandine Brissault pour ses nombreux et pertinents conseils et pour avoir su cohabiter avec moi pendant ces trois années.*

*Merci au Dr Loic Auvray et au Dr. Laurent Bacri de m'avoir accueilli dans leur laboratoire et de m'avoir initié aux techniques de mesure de conductance sur des membranes planes.*

*Je remercie chaleureusement le Pr Pavol Balgavy, le Dr Karol Ondrias et le Dr Janka Karlovska pour leur accueil en Slovaquie, pour leur aide précieuse et pour tout ce qu'ils m'ont appris.*

*Un merci tout particulier à Julien Babinot et Xavier Samain, qui ont été bien plus que des collègues et qui m'ont toujours soutenu.*

*Je remercie vivement Nicole Thuaud pour toutes les analyses SEC, « maître Solo » pour sa gentillesse et pour m'avoir transmis une partie de son immense savoir concernant les techniques de manipulation en milieu anhydre, Nelly Lacoudre pour les analyses de DSC, Christine Gaillet pour tout ce qui concerne la RMN, Véronique Wintgens dite « Ginette » et Armelle Sécheresse.*

*Merci aussi à tous les doctorants, post-doctorants et stagiaires : Amani, David, Deo, Dior, Domitille, Elzbieta, Gwenaëlle, Hoi-Kuan, Julien B, Julien dit « Spirou », Justyna, Laetitia, Marieka, Nassima, Petra, Sandrine, Sophie, Tanh-Xuan, Tarek, Rim...*

*Un grand merci à l'ensemble des membres du SPC !*

*Enfin je remercie mes parents, mon frère et mes grands-parents pour tout le soutien qu'ils m'ont toujours apporté.*

# Table des matières

Liste des figures	xi
Liste des schémas	xx
Liste des tableaux	xxiii
Principales abréviations	xxv
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I : Bibliographie générale</b>	<b>3</b>
<b>Chapitre 1 : Canaux ioniques artificiels : les différentes stratégies employées</b>	<b>5</b>
1.1 Les canaux ioniques naturels	5
1.2 Biomimétisme et conception de canaux ioniques artificiels	6
1.2.1 Assemblages supramoléculaires	7
1.2.2 Canaux unimoléculaires	7
1.2.2.a Canaux unimoléculaires non polymères	7
1.2.2.b Canaux polymères	10
1.3 Objectif général de la thèse	13
<b>Chapitre 2 : Polymérisation des dérivés de cyclopropanes</b>	<b>17</b>
2.1 Généralités sur la polymérisation des dérivés de cyclopropanes	19
2.1.1 Aspects théoriques et énergétiques	19
2.1.2 Etat de l'art	19
2.2 Polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates	21
2.2.1 Méthode de synthèse traditionnellement utilisée	21
2.2.1.a Amorçage	22
2.2.1.b Propagation	23
2.2.1.c Terminaison	26
2.2.2 Propriétés des poly(triméthylène-1,1-dicarboxylates)	28
2.3 Conclusions	29

<b>PARTIE II : Activation de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates par une base phosphazène</b>	<b>33</b>
<b>Chapitre 1 : Les bases phosphazène, application à la polymérisation</b>	<b>34</b>
1.1 Les bases phosphazène	34
1.1.1 Propriétés	34
1.1.2 Utilisations principales	35
1.2 Utilisation dans les polymérisations anioniques	38
1.2.1 Bases phosphazène : agents complexants du cation lithium	38
1.2.2 Bases phosphazène utilisées comme agents déprotonants	42
1.2.2.a Polymérisation de monomères vinyliques	42
1.2.2.b Polymérisations par ouverture d'hétérocycles	43
1.2.2.b.α Cyclosiloxanes	43
1.2.2.b.β Oxyde d'éthylène	44
1.2.2.b.γ Lactames et esters cycliques	45
1.2.2.c Conclusion	46
<b>Chapitre 2 : Etude de la réaction de polymérisation du monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-<i>n</i>-propyle (1)</b>	<b>56</b>
2.1 Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di- <i>n</i> -propyle	56
2.2 Synthèse du poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de di- <i>n</i> -propyle)	57
2.3 Etude cinétique : évidences expérimentales pour une polymérisation vivante	62
2.3.1 Dans le tétrahydrofurane	62
2.3.2 Dans le toluène	65
2.3.2.a Une polymérisation contrôlée	65
2.3.2.b Expériences de cinétique : conservation du caractère vivant	66
2.3.2.c Obtention de polymères avec une masse molaire plus importante	70
2.3.3 Conclusions	70
2.4 Obtention de polymères téléchéliques	71
2.4.1 Etude de l'amorçage	71
2.4.1.a Fonctions thiol	73

2.4.1.a.α Amorceur monofonctionnel	73
2.4.1.a.β Amorceur bifonctionnel	73
2.4.1.b Phénol	75
2.4.1.c Carbazole	77
2.4.1.d Malonate de di- <i>n</i> -propyle	80
2.4.1.e Conclusions sur l'étape d'amorçage	81
2.4.2 Influence de l'agent de terminaison : introduction de fins de chaîne fonctionnels	82
2.4.2.a Terminaison par le bromure d'allyle	82
2.4.2.b Terminaison par le bromure de propargyle	84
2.4.2.c Terminaison par le bromure de benzyle	85
2.4.2.e Conclusions sur l'étape de terminaison	87
Conclusion	87
<b>Chapitre 3 : Généralisation de la polymérisation induite par le système thiophénol / phosphazène à d'autres fonctions sur les esters de cyclopropane-1,1-dicarboxylates</b>	<b>90</b>
3.1 Polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthoxyéthyle ( <b>2</b> ) : vers des groupements latéraux plus polaires	90
3.1.1 Synthèse du monomère	90
3.1.2 Polymérisation de ( <b>2</b> ) : conservation du caractère vivant	90
3.1.3 Influence du substituant sur la réactivité	92
3.1.4 Caractérisations physico-chimiques du polymère	94
3.1.5 Conclusions	94
3.2 Polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diallyle ( <b>3</b> ) : introduction de fonctions aisément modifiables par « Click Chemistry »	94
3.3 Conclusion	96
<b>Chapitre 4 : Copolymérisation de cyclopropane-1,1-dicarboxylates par le système Phosphazène / thiophénol</b>	<b>98</b>
4.1 Synthèse de copolymères statistiques propyle-allyle	98
4.2 Synthèse d'un copolymère triblocs ABA par copolymérisation séquentielle	99
4.3 Synthèse d'un copolymère diblocs à partir d'un macroamorceur poly( <b>1</b> )	103
4.4 Conclusion	105

## **Partie III : Développement de perméabilisants membranaires à base d'oligomères fonctionnalisés** **108**

### **Chapitre 1 : Oligomères contenant des segments de type glyme** **109**

- 1.1 Synthèse d'un polymère peigne porteur de substituants poly(oxyde d'éthylène) :  
polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de méthoxypoly(oxyde d'éthylène) 109
- 1.2 Obtention d'un nouveau type de poly(éther-ester) 114
  - 1.2.1 Synthèse du monomère (5) 115
  - 1.2.2 Polymérisation de (5) : obtention d'un nouveau type de poly(éther-ester) 116
- 1.3 Polymérisation de (6) 126
- 1.4 Conclusions 129

### **Chapitre 2 : Synthèse de canaux ioniques** **132**

- 2.1 Une famille de monomères éther-couronne 132
- 2.2 Obtention de poly(éthers-couronne) 137
  - 2.2.1 Analyse de la structure moléculaire des polymères 137
  - 2.2.2 Stéréochimie 138
  - 2.2.3 Masses molaires 142
- 2.3 Conclusion et perspectives 142

## **Partie IV : Interactions d'oligomères de type « glyme » avec des membranes bilipidiques naturelles et artificielles** **144**

### **Chapitre 1 : Interactions du poly(éther-ester) poly(5) avec des membranes bilipidiques planes : étude par mesure de conductance** **145**

- 1.1 Mesures de conductance ionique sur les membranes bilipidiques planes : principe  
de l'expérience 145
- 1.2 Un poly(éther-ester) comme nouveau perméabilisant membranaire 147
  - 1.2.1 Etude préliminaire 147

1.2.2 Observations de canaux ioniques uniques	152
1.3 Conclusions	158
<b>Chapitre 2 : Etudes spectroscopiques du transport transmembranaire après l'insertion d'oligomères dans des vésicules bilipidiques</b>	<b>160</b>
1.1 Fabrication de vésicules unilamellaires de diamètre défini	161
1.1.1 Les vésicules	161
1.1.2 Obtention de vésicules unilamellaires par extrusion	162
1.2 Etude du transport d'ions praséodyme à travers une membrane phospholipidique par RMN <sup>31</sup> P	164
1.2.1 Description de la technique	164
1.2.2 Etalonnage de la méthode	165
1.2.2.a Choix de la concentration en PrCl <sub>3</sub>	165
1.2.2.b Evolution d'une solution de vésicules en présence de Pr <sup>3+</sup>	166
1.2.3 Influence de transporteurs transmembranaires amphiphiles sur la perméabilité des vésicules	167
1.2.3.a Mise en œuvre	167
1.2.3.b En présence d'un ionophore de type éther-couronne	168
1.2.3.c Essais préliminaires en présence de poly(éther-ester)	169
1.3 Etude du transport de sodium au travers d'une membrane phospholipidique par RMN <sup>23</sup> Na en présence de poly(5)	173
<b>Chapitre 3 : Interactions du poly(éther-ester) poly(5) avec des cellules mammaliennes : Etude de la cytotoxicité</b>	<b>180</b>
<b>Partie V : Partie expérimentale</b>	<b>184</b>
V.1 Matériel	185
V.2 Caractérisations	186
V.3 Synthèse des amorceurs	187
V.4 Synthèses des monomères	188
V.4.1 Synthèses des précurseurs	188

V.4.2 Synthèses des monomères	194
V.5 Polymérisations	200
V.6 Expériences de biophysique	206
V.6.1 Mesures de conductance en BLM	206
V.6.2 Fabrication de vésicules	207
V.6.3 Expériences de cytotoxicité	209
<b>Conclusion générale</b>	<b>212</b>
<b>Annexes</b>	<b>214</b>

# Liste des figures

## Partie I

**Figure I.1 :** Représentation schématique d'un poly(cyclopropane-1,1-dicarbonitrile).

**Figure I.2 :** Deux vues orthogonales (perpendiculaires à l'axe des carbones) de la chaîne alkyle principale en conformation *two-fold helix*. La longueur d'une unité de répétition est de 0,585 nm. Les « éclairs » représentent les groupements latéraux (-X). Les liaisons centrales diméthylène CX<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CX<sub>2</sub>- (flèches) sont en conformation trans.

## Partie II

**Figure II.1 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 60°C dans le THF ([I]<sub>0</sub> = 0.046 mol.L<sup>-1</sup>, [M]<sub>0</sub> = 2.3 mol.L<sup>-1</sup>, PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:(**1**) = 1:1:50) : cinétique du premier ordre : pente = 0.0961 h<sup>-1</sup>, R<sup>2</sup> = 0.97.

**Figure II.2 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 60°C dans le THF ([I]<sub>0</sub> = 0.046 mol.L<sup>-1</sup>, [M]<sub>0</sub> = 2.3 mol.L<sup>-1</sup>, PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:(**1**) = 1:1:50) : masses molaires moyennes en nombre mesurées par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion du monomère.

**Figure II.3 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 60°C dans le toluène ([I]<sub>0</sub> = 0.046 mol.L<sup>-1</sup>, [M]<sub>0</sub> = 2.3 mol.L<sup>-1</sup>, PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:(**1**) = 1:1:50) : a) Ordre interne en monomère égal à 1 : pente = 0.0988 h<sup>-1</sup>, R<sup>2</sup> = 0.99 ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion du monomère.

**Figure II.4 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 30°C dans le toluène ([I]<sub>0</sub> = 0.046 mol.L<sup>-1</sup>, [M]<sub>0</sub> = 2.3 mol.L<sup>-1</sup>, PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:(**1**) = 1:1:50) : a) Ordre interne en monomère égal à 1 au cours des 100 premières heures : pente = 0.0051 h<sup>-1</sup>, R<sup>2</sup> = 0.99 ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion en monomère.

**Figure II.5 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 100°C dans le toluène ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.3 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $\text{PhSH:Bu}^t\text{P}_4\text{:}(1) = 1:1:50$ ) : a) Cinétique du premier ordre : pente =  $0.6856 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.99$  ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion en monomère.

**Figure II.6 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le thiophénolate de  $\text{Bu}^t\text{P}_4\text{H}^+$  et terminé par un groupement allyle (expérience 1, tableau II. 6) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure II.7 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le bis(2-mercaptoéthyl éther) et terminé par HCl (expérience 7, tableau II. 6) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure II.8 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système phénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 3, tableau II. 6) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure II.9 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(**1**) amorcé par le système phénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 3, tableau II. 6) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.10 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système carbazole /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 4, tableau II. 6) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure II.11 :** Spectre d'absorption dans l'UV et le visible d'une solution de carbazole à  $2,87 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$  dans le THF (courbe bleue) et de cette même solution après l'ajout de 1,4 équivalents de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ .

**Figure II.12 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système di-*n*-propyl malonate /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 5, tableau II. 6) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.13 :** Spectre MALDI-ToF du poly(**1**) amorcé par le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par le bromure d'allyle (expérience 3, tableau II. 4). La simulation isotopique est présentée en bas à droite.

**Figure II.14 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par un groupement propargyle (expérience 4, tableau II. 4) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure II.15 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système bis(2-mercaptoéthyl) éther /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par le bromure de benzyle (expérience 7, tableau II. 6) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.16 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**2**) (essai 1, tableau II.7) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.17 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(**2**) (essai 1, tableau II.7) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.18 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(2)** à 60°C dans le THF ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.05 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $\text{PhSH:Bu}^t\text{P}_4\text{:}(1) = 1:1:50$ ) : a) Cinétique du premier ordre : pente =  $0.0329 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.93$  ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les

valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion en monomère.

**Figure II.19 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(3) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à température ambiante.

**Figure II.20 :** RMN  $^1\text{H}$  du copolymère statistique propyle-s-allyle amorcé par le système thiophénol –  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par l'acide chlorhydrique dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.21 :** RMN  $^1\text{H}$  du copolymère à blocs ABA allyle-*b*-propyle-*b*-allyle amorcé par le système éther de bis(2-mercaptoéthyle) /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par le bromure d'allyle, dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.22 :** Chromatogramme SEC du copolymère à blocs ABA dans le chloroforme.

**Figure II.23 :** RMN  $^1\text{H}$  du copolymère à blocs AB propyle-*b*-allyle amorcé par un macro-amorceur poly(1) (expérience 5, tableau II.4) et terminé par de l'acide chlorhydrique dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure II.24 :** Superposition des chromatogrammes en SEC-RI du copolymère propyle-*b*-méthoxyPEG (courbe rouge) et du macro-amorceur de départ (poly(1), courbe noire).

## Partie III

**Figure III.1 :** Chromatogramme d'exclusion stérique (signal du détecteur à indice de réfraction) dans le chloroforme d'un poly(4) (essai 2, tableau III.1).

**Figure III.2 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(4) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure III.3 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(4) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.4 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(5) (essai 3, tableau III.2) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

Au dessus du spectre : structure moléculaire du gel obtenu.

**Figure III.5 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel lors de la synthèse du poly(5) (essai 2, tableau III.3) juste avant la terminaison par ajout d'acide chlorhydrique, dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.6 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du poly(5) (expérience 4, tableau III.3) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.7 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(5) (expérience 4, tableau III.3) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.8 :** Chromatogrammes d'exclusion stérique (signal du détecteur à indice de réfraction) dans le chloroforme des poly(**4**) du tableau III.3.

**Figure III.9 :** Spectre IR du monomère (**5**) (courbe verte) ; d'un poly(**5**) (essai 4, tableau III.3 ; courbe rouge) et d'un gel de (**5**) (courbe bleue).

**Figure III.10 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du poly(**6**) (expérience 2, tableau III.4) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure III.11 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(**6**) (expérience 2, tableau III.4) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure III.12 :** RMN  $^1\text{H}$  de (**8p**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.13 :** RMN  $^{13}\text{C}$  de (**8p**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.14 :** RMN  $^1\text{H}$  de (**8**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.15 :** RMN  $^{13}\text{C}$  de (**8**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.16 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**8**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante. \* représente le signal correspondant au cyclopropyle du monomère de départ.

**Figure III.17 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(**8**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

**Figure III.18 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**9**) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure III.19 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(**9**) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

**Figure III.20 :** Spectre IR du monomère (**8**) (courbe bleue) et du poly(**8**) (courbe rouge).

**Figure III.21 :** Spectre IR du monomère (**9**) (courbe bleue) et du poly(**9**) (courbe rouge).

## Partie IV

**Figure IV.1 :** Représentation schématique d'un montage pour l'étude de la conductivité ionique à travers une « Black Lipid Membrane ».

**Figure IV.2 :** a) Expérience de contrôle réalisée sur une membrane sans aucun ajout ; b) Expérience réalisée après ajout de 20  $\mu\text{L}$  d'une solution de monomère (**5**) à 1% dans du  $\text{KCl}$  à 1,0  $\text{mol.L}^{-1}$  dans chaque compartiment, soit une concentration en monomère dans le milieu de 80  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ .

**Figure IV.3 :** Expériences de conductance sur une membrane plane bilipidique d'épaisseur égale à environ 6 nm ; enregistrements de l'intensité du courant qui traverse la membrane pour un voltage

appliqué de 100 mV en présence d'oligomère (poly(**5**),  $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ,  $IP = 1,5$ ) à la concentration  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$ . Les durées approximatives des temps de vie des signaux sont indiquées en dessous de chaque enregistrement.

**Figure IV.4 :** Expérience de conductance sur une membrane plane bilipidique d'épaisseur égale à environ 6 nm ; enregistrement de l'intensité du courant qui traverse la membrane pour un voltage appliqué de 100 mV en présence d'oligomère (poly(**5**),  $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ,  $IP = 1,5$ ) à la concentration de  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$ .

**Figure IV.5 :** **a)** Expérience de conductance sur une membrane plane bilipidique d'épaisseur égale à environ 6 nm ; enregistrement de l'intensité du courant qui traverse la membrane pour un voltage appliqué de 100 mV en présence d'oligomère (poly(**5**),  $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ,  $IP = 1,5$ ) à la concentration de  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$  ; **b)** Histogramme de la fréquence d'apparition des différents niveaux de conduction d'un canal ionique distinct.

**Figure IV.6 :** Courant unitaire en fonction du voltage appliqué entre les deux électrodes ; la pente de la droite de régression correspond à la conductance du canal.

**Figure IV.7 :** Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(**5**) ( $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique. La ligne en pointillés représente un courant de 0 pA.

**Figure IV.8 :** Courbe intensité-potentiel caractéristique du canal ionique observé lors de l'ajout d'un poly(éther-ester) de masse  $6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  (cercles pleins), et courbe intensité-potentiel obtenue avec la membrane phospholipidique avant ajout de polymère (triangles).  $[\text{KCl}]_{\text{Trans}} = 50 \text{ mmol.L}^{-1}$  ;  $[\text{KCl}]_{\text{Cis}} = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$ .

**Figure IV.9 :** Courbe intensité-potentiel caractéristique du canal ionique observé en présence d'un poly(éther-ester) de masse  $6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  (cercles pleins).  $[\text{KCl}]_{\text{Trans}} = [\text{KCl}]_{\text{Cis}} = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$ .

**Figure IV.10 :** **a)** Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(**5**) ( $M_n = 11,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique. La ligne en pointillés représente un courant de 0 pA. **b)** Agrandissement d'une partie de l'enregistrement pour un voltage imposé de -10 mV.

**Figure IV.11 :** Courbes intensité-potentiel caractéristiques des canaux ioniques observés en présence d'un poly(éther-ester) de masse  $12,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ .  $[\text{KCl}]_{\text{Cis}} = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$  ;  $[\text{KCl}]_{\text{Trans}} = 50 \text{ mmol.L}^{-1}$ .

**Figure IV.12 :** Agrandissement d'une partie de l'enregistrement de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(**5**) ( $M_n = 11,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique pour un voltage imposé de -10 mV.

**Figure IV.13 :** Représentation schématique d'une vésicule et d'un phospholipide avec sa partie hydrophile (tête polaire) et sa queue hydrophobe.

**Figure IV.14 :** Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  d'une solution d'EYPC après 51 extrusions sur une membrane de porosité 50 nm.

**Figure IV.15 :** Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  d'une solution de vésicules bilipidiques ( $d \approx 50$  nm) en présence de  $\text{PrCl}_3$ . Le pic correspondant aux atomes de phosphore sur la face interne de la membrane se situe aux alentours de 0 ppm. Le déplacement du signal RMN correspondant aux phosphores situés sur la face externe des vésicules est proportionnel à la quantité de  $\text{PrCl}_3$  ajoutée au milieu.

**Figure IV.16 :** a) Courbe représentant l'écart en ppm entre le pic RMN correspondant aux atomes de phosphore de la surface interne des vésicules et le pic des phosphores de la surface externe en fonction de la quantité de  $\text{PrCl}_3$  ajoutée. b) Spectre d'une solution de vésicules sans  $\text{PrCl}_3$  (en haut), avec un rapport  $[\text{PrCl}_3] / [\text{EYPC}] = 0,5$  (au milieu) et avec un rapport  $[\text{PrCl}_3] / [\text{EYPC}] = 1,9$  (en bas).

**Figure IV.17 :** Distance entre les sommets des pics de phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  en fonction du temps pour une solution de vésicules unilamellaires en présence de (5) ; Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01865 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[(5)] = 0,1578 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[(5)] / [\text{EYPC}] = 8,4$  ; Essai 2 :  $[\text{EYPC}] = 0,02073 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[(5)] = 0,1678 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[(5)] / [\text{EYPC}] = 8,1$ .

**Figure IV.18 :** Distance entre les sommets des pics de phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  en fonction du temps pour une solution de vésicules unilamellaires.

En présence d'un poly(5) ( $M_n = 6000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) : Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] = 0,003194 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] / [\text{EYPC}] = 0,16$  ; Essai 2 :  $[\text{EYPC}] = 0,01817 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] = 0,002776 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] / [\text{EYPC}] = 0,15$ .

En présence d'un poly(5) ( $M_n = 12000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ;  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] = 0,00128 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] / [\text{EYPC}] = 0,065$ .

En présence d'un poly(6) ( $M_n = 6300 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ; Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(6)] = 0,00232 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(6)] / [\text{EYPC}] = 0,12$ .

**Figure IV.19 :** Distance entre les sommets des pics de phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  en fonction du temps pour une solution de vésicules unilamellaires en présence d'un poly(4) ( $M_n = 6000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ; Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] = 0,006172 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] / [\text{EYPC}] = 0,31$  ; Essai 2 :  $[\text{EYPC}] = 0,01817 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] = 0,002500 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] / [\text{EYPC}] = 0,14$ .

**Figure IV.20 :** Spectres RMN  $^{23}\text{Na}$  d'une solution de vésicules fabriquées en présence de poly(5) et de  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$  puis dialysée (de gauche à droite : 1h, 3h, 6h30, 28h30 et 104h30 après dialyse).

**Figure IV.21 :** Pourcentage des ions sodium extra vésiculaire en fonction du temps pour une solution de vésicules fabriquées en présence de poly(5) et de  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$  puis dialysée.

**Figure IV.22 :** Expériences de coloration avec du cristal violet sur des cellules fibroblastiques murines ; mesures effectuées après 3 jours d'incubation en présence de poly(**5**), de monomère (**5**) ou de DMSO. Les étoiles correspondent aux valeurs obtenues par le test de Student : \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Figure IV.23 :** Effet d'un poly(**5**) (P) sur la prolifération de cellules MDA-MB 231. La barre « témoin » correspond à un milieu cellulaire dans lequel il n'y a pas eu d'ajout de sérum de veau fœtal (SVF). La barre «N6L» correspond à une expérience à une molécule anti-tumorale développée au CRRET.

## Partie V

**Figure V.1 :** Photographie d'un tube de polymérisation.

**Figure V.2 :** Photographie d'un dispositif d'extrusion : monté (en haut) et démonté (en bas) ; a) seringues Hamilton, b) corps métallique de serrage, c) parties en plastique permettant le maintien de la membrane, d) membrane poreuse. Les parties en plastique sont traversées de part en part par un canal métallique central (cf. flèches).

## Annexes

**Figure A.1 :** Polymérisation de (**1**) à 130°C amorcée par le thiophénolate de sodium.  $[M_0] = 6,54$  mmol ; 1,4 mL de DMSO ; 2,0 mol % de thiophénolate.

**Figure A.2 :** Spectre RMN COSY d'un poly(**1**) dans le  $CDCl_3$  à la température ambiante. Amorçage = phénol / ButP4 ; terminaison = acide chlorhydrique.

**Figure A.3 :** Spectres RMN COSY d'un poly(**1**) dans le  $CDCl_3$  à la température ambiante. Amorçage = carbazole / Bu'P<sub>4</sub> ; terminaison = acide chlorhydrique.

**Figure A.4 :** Spectre d'absorption dans l'UV et le visible d'une solution de carbazyl potassium à  $1,73 \cdot 10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup> dans le THF (courbe en trait plein) et de cette même solution après l'ajout de 1,4 équivalents de [222] (courbe en trait pointillés).

**Figure A.5 :** Spectres RMN COSY d'un poly(**1**) dans le  $CDCl_3$  à la température ambiante. Amorçage = malonate de di-*n*-propyle / Bu'P<sub>4</sub> ; terminaison = acide chlorhydrique.

**Figure A.6 :** Spectre MALDI-ToF du poly(**1**) amorcé par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et terminé par le bromure de propargyle.

**Figure A.7 :** Spectres RMN COSY d'un poly(**1**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante. Amorçage = bismercaptoéthyléther / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> ; terminaison = bromure de benzyle.

**Figure A.8 :** Spectre RMN <sup>1</sup>H du monomère (**4**) dans CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.9 :** Spectre RMN <sup>13</sup>C du monomère (**4**) dans CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.10 :** Spectre RMN <sup>13</sup>C du milieu réactionnel lors de la synthèse du poly(**5**) (expérience 2, tableau III.3) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.11 :** Spectre RMN COSY d'un poly(**5**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante

**Figure A.12 :** Spectre RMN HSQC d'un poly(**5**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante

**Figure A.13 :** RMN <sup>1</sup>H de (**9p**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.14 :** RMN <sup>13</sup>C de (**9p**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.15 :** RMN <sup>1</sup>H de (**10p**) dans l'acétone-d<sub>6</sub> à la température ambiante.

**Figure A.16 :** RMN <sup>13</sup>C de (**10p**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.17 :** RMN <sup>1</sup>H de (**11p**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.18 :** RMN <sup>13</sup>C de (**11p**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.19 :** RMN <sup>1</sup>H de (**9**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.20 :** RMN <sup>13</sup>C de (**9**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.21 :** RMN <sup>1</sup>H de (**10**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.22 :** RMN <sup>13</sup>C de (**10**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.23 :** RMN <sup>1</sup>H de (**11**) non purifié dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.24 :** RMN <sup>13</sup>C de (**11**) non purifié dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.25 :** Spectres RMN COSY et HSQC du poly(**9**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.26 :** Spectres RMN COSY et HSQC du poly(**8**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

**Figure A.27 :** Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(**5**) (M<sub>n</sub> = 6 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup>) dans une membrane bilipidique.

**Figure A.28 :** Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(**5**) (M<sub>n</sub> = 6 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup>) dans une membrane bilipidique.

**Figure A.29 :** Evolution au cours du temps du spectre RMN <sup>31</sup>P d'une suspension de vésicules fabriquée en présence de (**5**). Une solution de praseodyme a été rajoutée après extrusion ([PrCl<sub>3</sub>]/[EYPC] = 2).

# Liste des schémas

## Partie I

**Schéma I.1 :** Molécule bouquet de J-M. Lehn : formule chimique et représentation schématique.

**Schéma I.2 :** Exemples d' « hydrophiles » de Gokel.

**Schéma I.3 :** Structure hélicoïdale d'un polyisonitrile substitué latéralement par des éthers-couronne, projection parallèle à l'axe de l'hélice.

**Schéma I.4 :** Polypeptides de N. Voyer substitués latéralement par des éthers-couronne.

**Schéma I.5 :** Oligo(p-phénylène) substitué par des éthers-couronne.

**Schéma I.6 :** Polymère porteur de substituants éther-couronne proposé par D. Pasini.

**Schéma I.7 :** Représentations latérale et axiale des polymères qui seraient obtenus lors de la polymérisation de différents monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates porteurs de groupement éther-couronne.

**Schéma I.8 :** Cyclopropane substitué sur le même carbone par deux groupements électro-attracteurs (EWG) et sur un carbone vicinal par un groupement électro-donneur (EDG).

**Schéma I.9 :** Ordre de réactivité de différents monomères dérivés de cyclopropanes.

**Schéma I.10 :** Polymérisation de cyclopropane-1,1-dicarboxylates amorcée par le thiophénolate de sodium dans le DMSO.

**Schéma I.11 :** Synthèse des cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

**Schéma I.12 :** Délocalisation de la charge négative sur le carbanion en propagation lors de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

## Partie II

**Schéma II.1 :** Etats de transitions dans le cas d'une déprotonation directe par une base phosphazène et dans le cas d'une déprotonation catalysée par une molécule d'eau.

**Schéma II.2 :** Synthèse de POE  $\alpha$ - $\omega$ -hétérobifonctionnels : a) polymérisation de l'oxyde d'éthylène amorcée par le système  $\alpha$ -méthylphénylacétonitrile / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et réduction de la fonction nitrile en

amine primaire par  $\text{LiAlH}_4$ ; b) polymérisation de l'oxyde d'éthylène amorcée par le système p-crésol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et bromation du groupe terminal aromatique.

**Schéma II.3 :** Mécanisme de la polymérisation des lactames en présence de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et de *n*-acétylcaprolactame.

**Schéma II.3' :** a) Synthèse du précurseur malonate de di-*n*-propyle ; b) Synthèse du monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle (**1**).

**Schéma II.4 :** Mécanisme réactionnel postulé de la polymérisation par ouverture de cycle du monomère (**1**) avec le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  ; a) formation de l'amorceur ; b) amorçage ; c) propagation et terminaison.

**Schéma II.5 :** Réactions secondaires envisageables au cours de la polymérisation de (**1**).

**Schéma II.6 :** Réaction de transfert entre les différentes chaînes de poly(**1**).

**Schéma II.7 :** Schéma réactionnel de la synthèse du copolymère ABA poly(**3**)-b-poly(**1**)-b-poly(**3**).

**Schéma II.8 :** Schéma réactionnel de la synthèse du copolymère AB poly(**1**)-b-poly(**4**) à 60°C dans le THF.

## Partie III

**Schéma III.1 :** a) Synthèse du précurseur (**4p**) ; b) Synthèse du monomère (**4**).

**Schéma III.2 :** Structure initialement attendue par la polymérisation par ouverture de cycle de (**5**).

**Schéma III.3 :** a) Synthèse du précurseur (**5p**) ; b) Synthèse du monomère (**5**).

**Schéma III.4 :** Proposition de mécanisme pour l'étape de propagation dans la polymérisation anionique par ouverture de cycle du monomère (**5**). P- représente une chaîne de polymère en croissance.

**Schéma III.5 :** Polymérisation de (**6**) amorcée par le thiophénolate de sodium dans le DMSO à 80°C.

**Schéma III.6 :** Formules des monomères (**8**), (**9**), (**10**) et (**11**).

**Schéma III.7 :** Représentation schématique du poly(**8**).

## Partie IV

**Schéma IV.1 :** Structure générale des phosphatidylcholines,  $R_1$  et  $R_2$  sont des groupements alkyle saturés ou insaturés.

**Schéma IV.2 :** Structures des molécules employées lors des tests sur les vésicules.

**Schéma IV.3 :** Formule chimique de l'agent de chélation, tripolyphosphate de dysprosium (III).

# Liste des tableaux

## Partie I

**Tableau I.1 :** Liste exhaustive des cyclopropane-1,1-dicarboxylates qui ont été polymérisés avec succès.

## Partie II

**Tableau II.1 :** Bases phosphazène utilisées dans des réactions de polymérisation.

**Tableau II.2 :** Polymérisations anioniques utilisant les bases phosphazène comme agent complexant du cation lithium.

**Tableau II.3 :** Polymérisations anioniques utilisant les bases phosphazène comme agent déprotonant.

**Tableau II.4 :** Polymérisations du monomère (1) amorcées par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> dans le THF.

**Tableau II.5 :** Polymérisations du monomère (1) dans le toluène amorcées par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et terminées par ajout d'acide chlorhydrique.

**Tableau II.6 :** Polymérisations du monomère (1) amorcées par différents amorceurs RH dans le THF à 60°C.

**Tableau II.7 :** Polymérisation par ouverture de cycle du monomère (2) à 60°C dans le THF.

**Tableau II.8 :** Polymérisation par ouverture de cycle du monomère (3) à 60°C dans le THF.

## Partie III

**Tableau III.1 :** Polymérisations du monomère (4) amorcée par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> dans le THF à 60°C (1 mL de THF par g de (4)).

**Tableau III.2 :** Polymérisations de 1 g de **(5)** amorcées par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> dans 1 mL de THF (expériences 1 à 3) ou 1 mL de toluène (expérience 4).

**Tableau III.3 :** Polymérisations du monomère **(5)** amorcées par le thiophénolate de sodium dans le DMSO à 80°C.

**Tableau III.4 :** Polymérisations de **(6)** dans le DMSO amorcées par le thiophénolate de sodium.

**Tableau III.5 :** Polymérisations de **(6)** dans le toluène (1 g de **(6)** pour 1 mL de toluène) à 100°C amorcées par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>.

**Tableau III.6 :** Polymérisations de **(8)** et **(9)** dans le THF à 60°C. (1 mL de THF par gramme de monomère).

## **Annexes**

**Tableau A.1 :** Polymérisation de **(1)** amorcée par le thiophénolate de sodium dans le DMSO.

## Liste des abréviations

BEMP = 2-tert—butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine

BLM = *Black Lipid Membrane*

Bu<sup>t</sup>P<sub>2</sub> = 1-tert-butyl-2,2,4,4,4-pentakis(diméthylamino)-2 $\Lambda^5$ ,4 $\Lambda^5$ -caténadi(phosphazène)

Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> = 3-(tert-Butylimino)-1,1,1,5,5,5-hexakis(diméthylamino)-3-

{[tris(diméthylamino)phosphoranylidène]amino}-1 $\lambda^5$ ,3 $\lambda^5$ ,5 $\lambda^5$ -1,4-triphosphazadiene]

COSY = Spectroscopie de corrélation

DBU = Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undécane

DMF = Diméthylformamide

DMSO = Diméthylsulfoxyde

DP = Degré de polymérisation

D3 = Hexaméthylcyclotrisiloxane

D4 = Octaméthylcyclotétrasiloxane

D5 = Décaméthylcyclopentasiloxane

EtP<sub>2</sub> = 1-Ethyl-2,2,4,4,4-pentakis(diméthylamino)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -caténadi(phosphazène),

Tétraméthyl(tris(diméthylamino)phosphoranylidène)phosphorictriamid-Et-imine

EYPC = Phosphatidylcholine extrait de jaunes d'oeuf

HCl = Acide chlorhydrique

HSQC = Heteronuclear Single Quantum Coherence

IP = Indice de polymolécularité

IR-TF = Infrarouge à transformée de Fourier

KOH = Hydroxyde de potassium

MALDI ToF = *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-of-Flight*

MDH = 1,1,3,3,3-pentaméthyl disiloxane-1-ol

MD2H = 1,1,3,3,5,5,5-heptaméthyl trisiloxane-1-ol

M<sub>n</sub> = Masse molaire en nombre

MeCN = Acétonitrile

PB = Polybutadiène

PEVA = Poly[éthylène-co-(vinyl alcohol)]

PEG = Poly(éthylène glycol)

PhSNa = Thiophénolate de sodium

PI = Polyisoprène

PMMA = Polyméthacrylate de méthyle

POE = PEO = Poly(oxyde d'éthylène)

PS = Polystyrène

PB = Polybutadiène

P<sub>5</sub>OH = Hydroxyde de tétrakis[tris(diméthylamino)phosphoranylidènamino]phosphonium

P<sub>2</sub>Pyr<sub>6</sub><sup>+</sup>OH<sup>-</sup> = hydroxyde d'hexapyrrolidinediphosphazénium

RMN <sup>1</sup>H = Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN <sup>13</sup>C = Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13

RMN 31P = Résonance Magnétique Nucléaire du phosphore 31

RT = Température ambiante (*Room Temperature*)

SEC = Chromatographie d'exclusion stérique (*Size Exclusion Chromatography*)

SEC-MALLS = Chromatographie d'exclusion stérique couplée à la diffusion de la lumière à trois angles

SEC-RI = Chromatographie d'exclusion stérique couplée à une détection par mesure d'indice de réfraction

SN2 = Substitution nucléophile d'ordre 2

THF = Tétrahydrofurane

UV = Ultraviolet

[2.1.1] = 4,7, 13,18-tétraoxa-1,10-diazabicyclo[8.5.5]icosane

[2.2.2] = 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane

# Introduction générale

Le transport d'ions à travers les membranes cellulaires est un mécanisme biologique essentiel qui est impliqué dans de nombreux processus vitaux comme le métabolisme énergétique ou la transmission de l'influx nerveux. Dans la nature ce transport est rendu possible par des protéines transmembranaires : les canaux ioniques. Ces canaux ioniques naturels font l'objet de nombreuses études et de nombreux articles de la littérature traitent du développement de structures artificielles afin de mimer le comportement des canaux naturels. Le développement de nouvelles macromolécules capables de modifier les propriétés des membranes et en particulier de les perméabiliser a une importance considérable tant du point de vue fondamental, afin de mieux comprendre les mécanismes de transport transmembranaire et en particulier les relations structure / propriétés qui les sous-tendent, que du point de vue pratique avec des applications dans le domaine pharmaceutique ou de la chimie analytique.

Notre objectif est donc de synthétiser de telles macromolécules en utilisant la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates qui a été développée par notre groupe. Cette polymérisation conduit à des polymères présentant une architecture originale. Ceux-ci sont constitués d'une chaîne alkyle substituée tous les trois atomes de carbone par deux esters géminés qui se placent alternativement au-dessus et en-dessous de la chaîne principale.

La structure en hélice ainsi que les distances originales rencontrées dans ce type de polymères permettent d'envisager l'utilisation de ce type de squelette polymère dans des applications biologiques. En particulier la polymérisation de monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates porteurs de groupements éther-couronne fournirait des architectures dans lesquelles les macrocycles s'aligneraient pour donner des structures tubulaires particulièrement intéressantes pour l'obtention de canaux ioniques artificiels.

Néanmoins certaines caractéristiques de la polymérisation par ouverture de cycle (*ring-opening polymerization*, ROP) des cyclopropane-1,1-dicarboxylates restreignent son utilisation. Elle nécessite en particulier des températures de réaction élevées qui pourraient favoriser les réactions secondaires avec des substituants latéraux fragiles. De plus la cinétique de polymérisation limite son application à des groupements peu volumineux. L'objectif de ce travail a donc été tout d'abord d'améliorer cette technique de polymérisation afin qu'elle puisse se dérouler dans des conditions plus douces et afin d'étendre son champ d'application à

une gamme plus étendue de monomères. Pour ce faire un nouveau système d'amorçage combinant une base phosphazène avec une espèce protique a été examiné.

La première partie de ce manuscrit est une étude bibliographique. Dans le premier chapitre les différentes stratégies fondées sur l'utilisation d'éthers-couronne pour mimer des canaux ioniques artificiels seront présentées. Un second chapitre sera consacré aux différents travaux qui ont été réalisés en vue de polymériser par ouverture de cycle des monomères dérivés de cyclopropanes.

Dans une deuxième partie consacrée à l'activation par une base phosphazène de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates, un point bibliographique sur l'utilisation des bases phosphazène en chimie des polymères sera présenté (chapitre 1). Puis les résultats obtenus avec la base  $\text{Bu}'\text{P}_4$  lors de la polymérisation par ouverture de cycle d'un monomère modèle, le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle, seront exposés dans un deuxième chapitre. Nous montrerons ensuite qu'il est possible d'étendre les résultats obtenus avec le monomère modèle à des monomères porteur d'autres types de substituants. Enfin la synthèse de copolymères statistiques et à blocs sera décrite.

La troisième partie traitera de la synthèse de deux types d'oligomères fonctionnalisés qui à terme pourraient jouer le rôle de perméabilisants membranaires : des oligomères contenant des segments de type glyme et des polymères porteurs de substituants latéraux éther-couronne dans le but d'obtenir des structures tubulaires favorables à l'obtention de propriétés de canaux ioniques artificiels.

La quatrième partie de ce travail sera consacrée à l'étude des capacités de transport ionique des perméabilisants membranaires à base de segments glyme synthétisés dans la partie III. On présentera successivement des résultats obtenus avec ces polymères sur des membranes planes dans des expériences de type « *voltage clamp* », des études spectroscopiques réalisées sur des vésicules phospholipidiques et des résultats préliminaires sur des cellules mammaliennes.

La cinquième et dernière partie est la section expérimentale dans laquelle sont résumés les techniques de caractérisations employées ainsi que les protocoles de synthèse et les caractérisations de l'ensemble des molécules présentées dans ce manuscrit.

# **PARTIE I**

## **CONTEXTE ET OBJECTIFS**



# Chapitre 1 : Conception de canaux ioniques artificiels : les différentes stratégies employées

## 1.1 Les canaux ioniques naturels

Les milieux intracellulaires sont isolés du milieu extérieur par des membranes phospholipidiques fermées. Ces membranes semi-perméables jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement des cellules : elles sont à la fois des frontières infranchissables pour certains éléments constitutifs des cellules et des lieux de passage. En particulier, les membranes bilipidiques doivent pouvoir être franchies par l'ensemble des ingrédients essentiels au travail de la cellule comme certains ions, des sucres ou des acides aminés. Dans la nature, le transport des ions métalliques au travers des membranes se produit grâce aux canaux ioniques, aux transporteurs (*carriers*) et aux pompes à ions.<sup>1</sup> Ceux-ci permettent de réguler avec une extrême précision les gradients de concentrations ioniques entre le cytoplasme et le milieu extérieur. Le transport d'ions au travers des membranes cellulaires est essentiel à la vie et est impliqué dans de nombreux processus biologiques comme par exemple le métabolisme énergétique, la sécrétion des hormones, les battements cardiaques ou la transmission de l'influx nerveux.<sup>2,3</sup>

On ne s'intéressera ici qu'aux canaux ioniques qui permettent un transport passif par des phénomènes de diffusion. La force motrice du passage des ions dans ces canaux est soit un gradient de concentration, soit un gradient électrochimique.<sup>4</sup> Dans la plupart des cas, ces canaux présentent une très grande sélectivité vis-à-vis d'un seul type d'ions. Cette sélectivité dérive de principes faisant appel à la chimie supramoléculaire. Ils permettent à des flux parfois très importants, pouvant aller jusqu'à  $10^8$  ions par seconde<sup>4,5</sup>, de traverser les membranes cellulaires.

Les canaux ioniques naturels sont de grandes protéines complexes composées d'un canal central qui traverse de part en part la membrane et de deux parties additionnelles aux points d'accès du canal dont le rôle est de discriminer et réguler l'accès à ce dernier. Si certains de ces canaux ont déjà été bien étudiés et caractérisés (canal KcsA sélectif aux ions  $K^+$ , canaux

sélectifs pour les ions chlorure de type CIC,  $\alpha$ -hémolysine), le fonctionnement et la structure de la majorité d'entre eux restent encore mal connus.<sup>1,2</sup>

## **1.2 Biomimétisme et conception de canaux ioniques artificiels**

Le biomimétisme est un domaine de recherche dans lequel de nombreux défis sont à relever à la fois par les biologistes, les physiciens et les chimistes. Depuis longtemps ces derniers ont cherché à reproduire les propriétés de transport d'ions et à synthétiser des canaux ioniques artificiels à partir de molécules chimiques relativement simples par comparaison avec les protéines transmembranaires naturelles. Ces efforts ont pour but d'obtenir des systèmes possédant des architectures simples dont l'étude des relations structure / propriété sera plus facile afin d'identifier les étapes et les mécanismes de transport élémentaires. Ces études permettront à terme de mieux comprendre les modes de fonctionnement de molécules bien plus complexes telles que les protéines. Mais au-delà de cette visée théorique, il existe aussi la volonté de réussir à utiliser les propriétés de ces canaux dans des applications technologiques comme la fabrication de capteurs (*sensor*)<sup>6,7</sup> ou dans des applications pharmaceutiques comme la délivrance retardée de médicaments.<sup>8</sup>

Des architectures très variées de canaux ioniques artificiels ont été proposées dans la littérature. Certaines caractéristiques, comme l'amphiphilie, semblent être prérequis dans l'obtention de canaux ioniques : le caractère hydrophobe permet l'incorporation dans la membrane phospholipidique tandis que l'orientation et l'ancrage du canal sont facilités par des extrémités hydrophiles. Le cœur du canal doit être polaire et suffisamment large pour permettre le passage des ions.

Compte tenu de ces quelques prérequis, plusieurs voies ont été étudiées pour mettre au point des canaux ioniques transmembranaires artificiels. Les nombreuses stratégies adoptées ont conduit à l'élaboration de divers types de canaux synthétiques. Il n'est pas possible de toutes les énumérer ici mais de nombreuses revues ont été écrites sur le sujet.<sup>9-14</sup>

## 1.2.1 Assemblages supramoléculaires

Une première stratégie est l'utilisation d'**auto-assemblages supramoléculaires** pour permettre le transport transmembranaire. L'auto-assemblage est d'ailleurs couramment utilisé par la nature pour construire de grandes structures à partir de sous-unités plus petites comme c'est d'ailleurs le cas lors de la formation de canaux ioniques naturels : par exemple le dimère de gramicidine A ou les canaux ioniques spécifiques à  $K^+$  (KcsA  $K^+$ ) formés de 4 sous-unités identiques.<sup>5</sup>

Des canaux ioniques peuvent se former par l'association spontanée de molécules individuelles comme c'est notamment le cas avec des peptides<sup>15</sup>, des empilements d'architectures peptidiques cycliques<sup>16</sup> mais aussi des molécules non-peptidiques<sup>17</sup>, des oligo(p-phénylène)s substitués<sup>18</sup> ou des empilements de molécules macrocycliques (mésophases tubulaires)<sup>19</sup>... Diverses autres molécules amphiphiles ont également été utilisées et semblent former de tels assemblages.<sup>20,21</sup>

## 1.2.2 Canaux unimoléculaires

La seconde approche en vue d'obtenir des propriétés de transport ionique utilise des **canaux unimoléculaires**. La conception de beaucoup de ces canaux repose sur l'utilisation de macrocycles éther-couronne qui sont capables de complexer sélectivement les cations alcalins. Plusieurs canaux de ce type ont permis de réaliser efficacement le transport de ces cations à travers des membranes phospholipidiques par des mécanismes de flux ou de sauts de site en site.<sup>19</sup> Il est encore possible de diviser les canaux ioniques unimoléculaires en deux sous-ensembles : les macromolécules non polymères et les polymères.

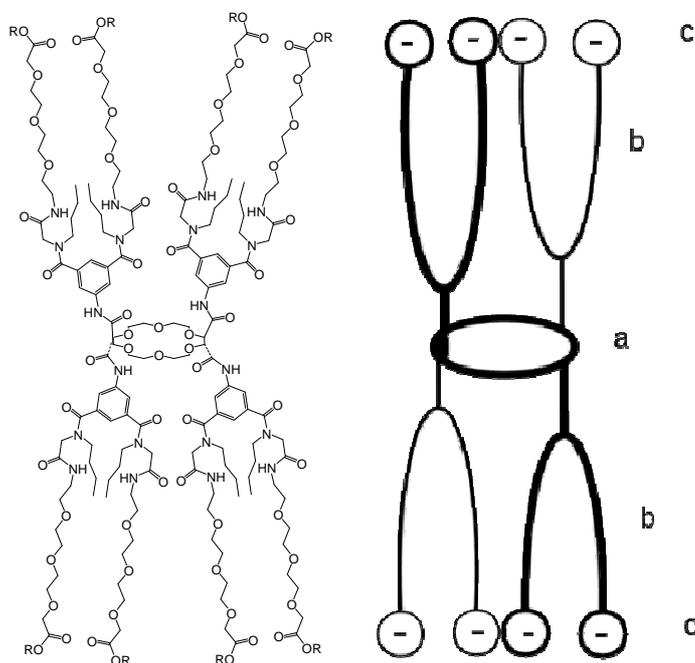
### 1.2.2.a Canaux unimoléculaires non polymères

Concernant les **macromolécules non polymères**, on peut citer comme exemples les résultats encourageants obtenus avec les molécules « bouquet » de J-M. Lehn<sup>22,23</sup> et avec les « hydrophiles » de Gokel.<sup>24,25</sup>

Les molécules « bouquet »<sup>22</sup> (schéma I.1) sont un bon exemple d'une « architecture réfléchie » ; chaque élément constitutif de ces canaux ioniques a été pensé pour remplir un rôle précis. On peut diviser ces molécules en trois sous-parties ayant chacune une fonction différente<sup>19</sup> :

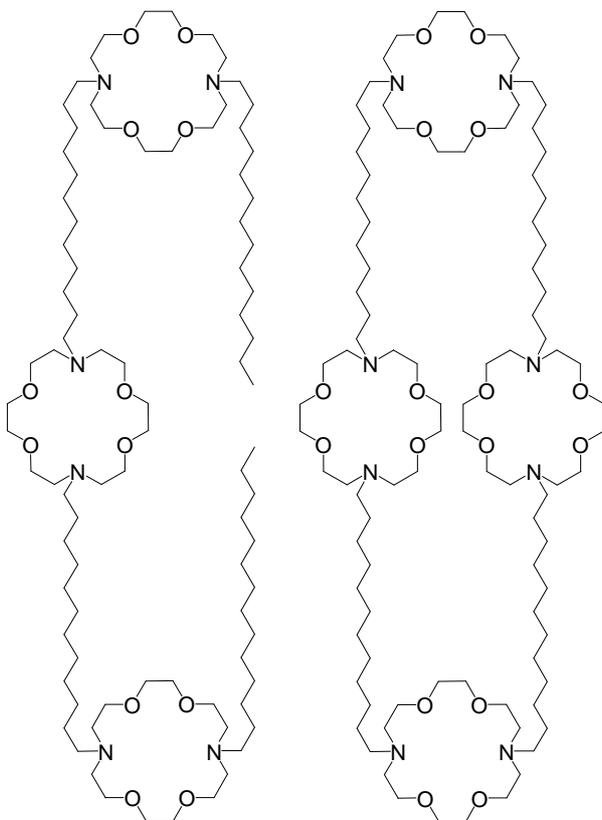
- un anneau central macrocyclique (schéma I.1 a) qui est à la fois le support d'un faisceau de chaînes et un élément discriminateur capable de sélectionner les ions qui pourront passer au travers du canal ionique. Cet anneau central peut être un éther-couronne<sup>26</sup> ou une cyclodextrine.<sup>27</sup>
- des faisceaux de chaînes (schéma I.1 b) dont la longueur est égale à environ la moitié de l'épaisseur d'une membrane phospholipidique et qui sont accrochés de chaque côté de l'anneau central. Ils ont pour rôle de permettre à la molécule de traverser de part en part la bicouche lipidique.
- les extrémités des faisceaux (schéma I.1 c) sont des « ancrs » polaires dont le but est de s'accrocher aux têtes hydrophiles de la membrane.

Des études RMN <sup>7</sup>Li et <sup>23</sup>Na ont montré que les molécules « bouquet » avaient de bonnes capacités de transport des ions alcalins.<sup>28</sup>



**Schéma I.1** : Molécule « bouquet » de J-M. Lehn : à gauche la formule chimique et à droite la représentation schématique : a) anneau central ; b) faisceau de chaînes ; c) « ancrs » polaires.<sup>22,23</sup>

Les « hydrophiles » de Gokel (schéma I.2) font partie des canaux ioniques synthétiques dont les relations structure / mécanisme de transport sont les mieux comprises et qui ont obtenu d'excellents résultats lors de tests biophysiques de transport transmembranaire.<sup>4</sup> Dans leur conception initiale, ces canaux sont constitués de trois macrocycles aza-couronne reliés entre eux par des bras espaceurs alkyle. Dans ce concept original, les trois macrocycles devaient se positionner parallèlement les uns aux autres afin de créer une structure tubulaire capable de laisser passer les ions au travers d'une membrane. Dans les faits si les éthers-couronne situés aux deux extrémités sont bien parallèles et alignés, le macrocycle central se positionne perpendiculairement à ceux-ci. La structure résultante n'en est pas moins active en tant que canal ionique<sup>24</sup>, le macrocycle central ayant un rôle de stabilisant pour les cations en transit. De nombreuses architectures, obtenues en faisant varier la taille des bras espaceurs ou la structure du macrocycle central, dérivent de ces « hydrophiles » originaux et présentent des activités de transport transmembranaire variables.<sup>29</sup> En particulier, au cours d'expériences de « patch clamp », il a été montré que certains « hydrophiles » pouvaient s'incorporer dans la membrane de cellules naturelles et augmentaient significativement la conductance de celle-ci.<sup>25</sup>



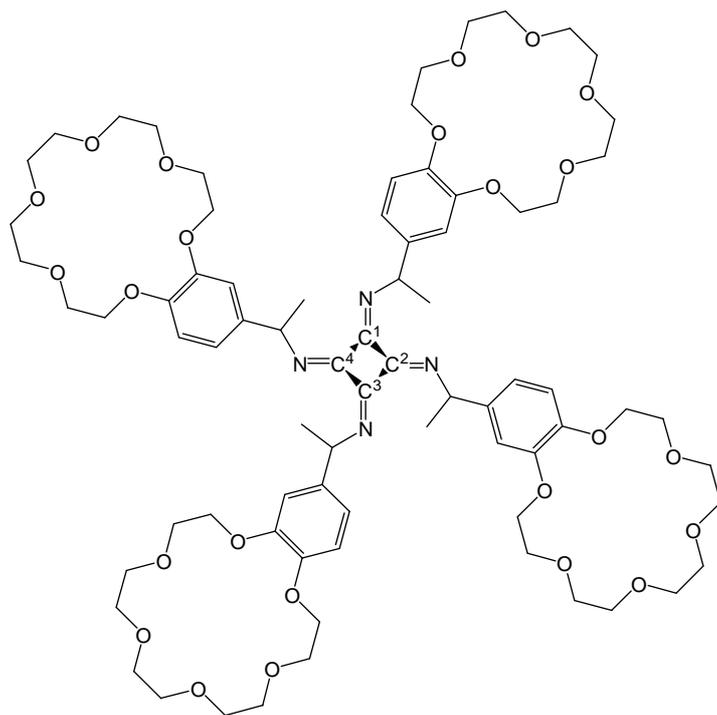
**Schéma 1.2 :** Exemples d' « hydrophiles » de Gokel.<sup>24,25</sup>

### 1.2.2.b Canaux polymères

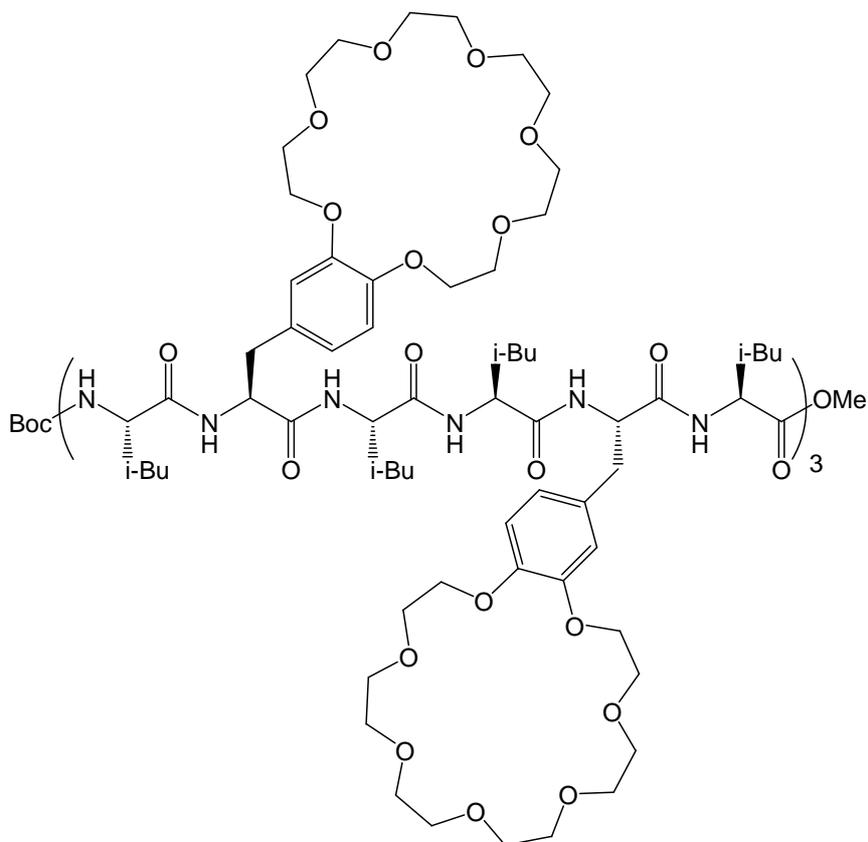
Les molécules précédentes ont montré la possibilité de synthétiser des canaux ioniques artificiels. Néanmoins du fait de la flexibilité de leurs structures, leurs modes d'action restent mal définis. L'emploi de **polymères** doit permettre l'obtention de canaux ioniques artificiels plus rigides dont les mécanismes de transport seront plus faciles à élucider.

Concernant les polymères, la littérature rassemble un petit nombre de macromolécules amphiphiles capables de perméabiliser une membrane bilipidique telles que : des dérivés du polynorbornène,<sup>30</sup> des polyméthacrylates,<sup>31</sup> les « amphiphiles »<sup>32</sup>...

Dans le contexte de ce travail, nous nous intéressons particulièrement aux cas des **polymères porteurs de substituants éther-couronne**. Ceux-ci sont en effet capables de complexer les cations alcalins  $K^+$  et  $Na^+$ , les plus communs dans les milieux biologiques, et peuvent jouer le rôle de filtres sélectifs. Enfin ils sont amphiphiles et permettent d'envisager l'obtention de structures tubulaires. Il existe relativement peu d'exemples de tels polymères dont les capacités de transport transmembranaire aient été testées. Parmi ceux-ci, on peut citer les polyisonitriles développés par R. Nolte.<sup>33,34</sup> Ces polymères sont préparés par polymérisation, en présence de sels de nickel, d'isonitriles substitués par des éthers-couronne. Ils adoptent une conformation hélicoïdale rigide  $4_1$  qui entraîne un alignement cofacial des éthers-couronne et aboutit à l'obtention de quatre canaux parallèles à l'axe de l'hélice (Schéma I.3). Ces molécules présentent une efficacité dans le transport des ions cobalt, mais malheureusement le mode de polymérisation employé conduit à de larges distributions de masses ( $2 < M_w/M_n < 6$ ).



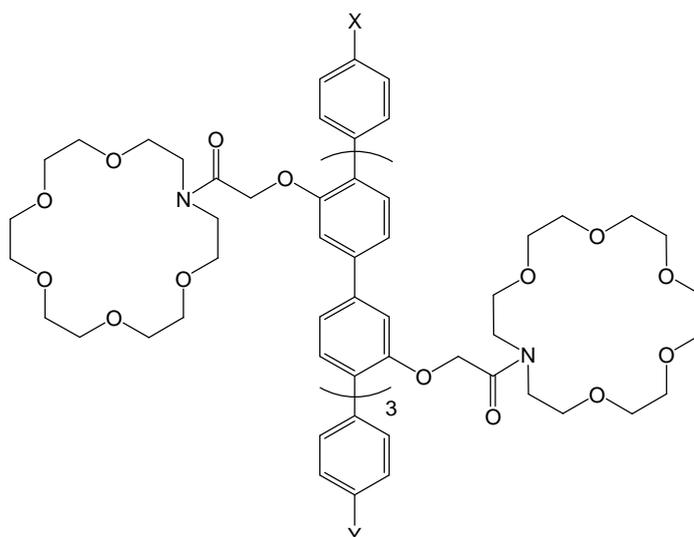
**Schéma I.3 :** Structure hélicoïdale d'un polyisonitrile substitué latéralement par des éthers-couronne, projection parallèle à l'axe de l'hélice. <sup>33,34</sup>



**Schéma I.4 :** Polypeptides de N. Voyer <sup>35-38</sup> substitués latéralement par des éthers-couronne 21-couronne-7. Des substituants 18-couronne-6 ou 15-couronne-5 ont également été employés.

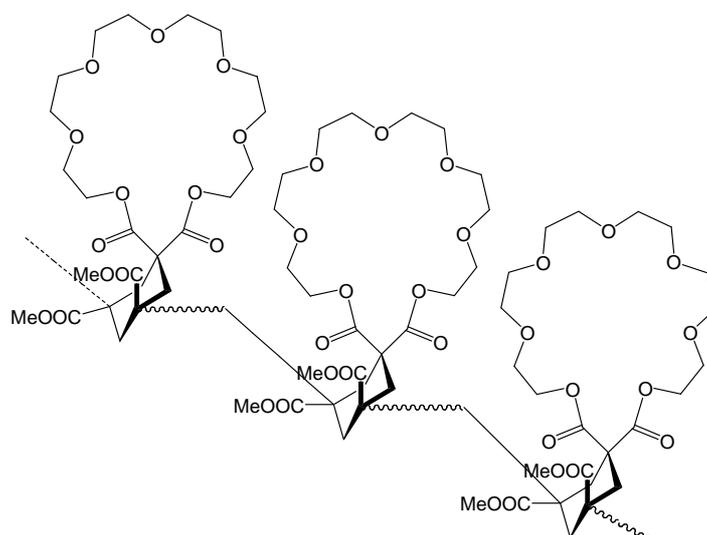
N. Voyer a synthétisé en phase solide des polymères peptidiques en utilisant la propension des oligo-leucines à former des hélices et en intégrant toutes les quatre unités une phénylalanine porteuse d'un groupement éther-couronne (schéma I.4).<sup>39</sup> L'oligomère obtenu est une hélice amphiphile qui montre une activité de canal ionique quand elle est insérée dans des membranes planes ou dans des vésicules. Ces polymères sont particulièrement intéressants car, outre leur aptitude vis-à-vis du transport transmembranaire, ils sont biodégradables, ce qui les rend particulièrement adaptés aux applications biomédicales.<sup>35-38</sup> Récemment N. Voyer et al. ont montré que ce canal synthétique pouvait être utilisé comme agent cytotoxique capable de détruire sélectivement des cellules cancéreuses.<sup>40</sup>

S. Matile a développé un polymère porteur de substituants éther-couronne dont la chaîne centrale est constituée d'octaphényyles (schéma I.5).<sup>41,42</sup> Le squelette, particulièrement rigide, permet un bon contrôle de la longueur de la macromolécule. Néanmoins rien dans la structure de ce polymère n'oblige les éthers-couronne à se positionner face à face. L'activité des canaux ainsi synthétisés vis-à-vis du transport transmembranaire est fortement liée aux deux extrémités X et Y (schéma I.5). Lorsque celles-ci sont neutres, le polymère est très peu actif tandis que lorsque l'une des extrémités est chargée positivement sa capacité de transport ionique augmente fortement.<sup>10</sup>



**Schéma I.5** : Oligo(p-phénylène) substitué par des éthers-couronne.<sup>41,42</sup>

Enfin, D. Pasini a réussi la synthèse de polymères présentant des motifs hétérocycliques dont la structure originale<sup>43</sup> est indiquée ci-dessous (schéma I.6). Des analyses préliminaires sur des vésicules, ont montré des propriétés de transport transmembranaire vis-à-vis de cations alcalins. Les auteurs ont attribué ce comportement à des phénomènes de type *carrier* mais sans le démontrer.



**Schéma I.6** : Polymère porteur de substituants éther-couronne proposé par D. Pasini.<sup>43</sup>

### **1.3 Objectif général de la thèse**

L'objectif principal de cette thèse sera le développement de polymères éther-couronne originaux en vue de les employer comme canaux ioniques artificiels. Ces polymères devront présenter plusieurs caractéristiques essentielles : une taille et des extrémités de chaîne bien contrôlées, une conformation hélicoïdale permettant l'alignement de substituants éther-couronne, ainsi que la possibilité de faire varier la taille de ces macrocycles afin d'obtenir des sélectivités différentes selon les cations.

Afin de réaliser cet objectif, l'utilisation de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates, présentée dans le chapitre suivant, semble prometteuse.

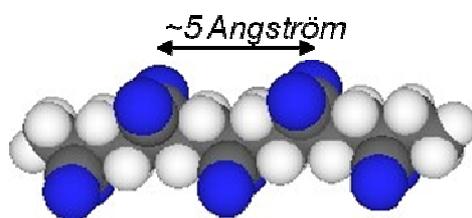
- (1) Gouaux, E.; MacKinnon, R. *Science* **2005**, *310*, 1461-1465.
- (2) *Biological Membrane Ion Channels*; Chung, S.-H.; Andersen, O. S.; Krishnamurthy, V., Eds.; Springer: New York, 2007.
- (3) Kinoshita, T. *Progress in Polymer Science* **1995**, *20*, 527-583.
- (4) Fyles, T. M. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36*, 335-347.
- (5) Doyle, D. A.; Cabral, J. M.; Pfuetzner, R. A.; Kuo, A. L.; Gulbis, J. M.; Cohen, S. L.; Chait, B. T.; MacKinnon, R. *Science* **1998**, *280*, 69-77.
- (6) Sugawara, M.; Hirano, A.; Buhlmann, P.; Umezawa, Y. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2002**, *75*, 187-201.
- (7) Husaru, L.; Schulze, R.; Steiner, G.; Wolff, T.; Habicher, W. D.; Salzer, R. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2005**, *382*, 1882-1888.
- (8) Langer, R. *Science* **1990**, *249*, 1527-1533.
- (9) Gokel, G. W.; Mukhopadhyay, A. *Chemical Society Reviews* **2001**, *30*, 274-286.
- (10) Matile, S.; Som, A.; Sorde, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6405-6435.
- (11) Cragg, P. J. *Science Progress* **2002**, 219-242.
- (12) Koert, U.; Al-Momani, L.; Pfeifer, J. R. *Synthesis-Stuttgart* **2004**, 1129-1146.
- (13) Sisson, A. L.; Shah, M. R.; Bhosale, S.; Matile, S. *Chemical Society Reviews* **2006**, *35*, 1269-1286.
- (14) Bhosale, R.; Bhosale, S.; Bollot, G.; Gorteau, V.; Julliard, M. D.; Litvinchuk, S.; Mareda, J.; Matile, S.; Miyatake, T.; Mora, F.; Perez-Velasco, A.; Sakai, N.; Sisson, A. L.; Tanaka, H.; Tran, D. H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2007**, *80*, 1044-1057.
- (15) Lear, J. D.; Wasserman, Z. R.; Degrado, W. F. *Science* **1988**, *240*, 1177-1181.
- (16) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324-327.
- (17) Kobuke, Y.; Ueda, K.; Sokabe, M. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 7618-7622.
- (18) Sakai, N.; Brennan, K. C.; Weiss, L. A.; Matile, S. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 8726-8727.
- (19) Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1995.
- (20) Fyles, T. M.; James, T. D.; Kaye, K. C. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 12315-12321.

- (21) Fyles, T. M.; James, T. D.; Pryhitka, A.; Zojaji, M. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 7456-7468.
- (22) Jullien, L.; Lehn, J. M. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 3803-3806.
- (23) Pregel, M. J.; Jullien, L.; Canceill, J.; Lacombe, L.; Lehn, J. M. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2* **1995**, 417-426.
- (24) Nakano, A.; Xie, Q. S.; Mallen, J. V.; Echegoyen, L.; Gokel, G. W. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 1287-1289.
- (25) Leevy, W. M.; Huettner, J. E.; Pajewski, R.; Schlesinger, P. H.; Gokel, G. W. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15747-15753.
- (26) Jullien, L.; Lehn, J. M. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **1992**, *12*, 55-74.
- (27) Canceill, J.; Jullien, L.; Lacombe, L.; Lehn, J. M. *Helvetica Chimica Acta* **1992**, *75*, 791-812.
- (28) Pregel, M. J.; Jullien, L.; Lehn, J. M. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1992**, *31*, 1637-1640.
- (29) Gokel, G. W.; Daschbach, M. M. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252*, 886-902.
- (30) Ilker, M. F.; Nusslein, K.; Tew, G. N.; Coughlin, E. B. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15870-15875.
- (31) Kuroda, K.; DeGrado, W. F. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 4128-4129.
- (32) Vial, F.; Oukhaled, A. G.; Auvray, L.; Tribet, C. *Soft Matter* **2007**, *3*, 75-78.
- (33) Roks, M. F. M.; Nolte, R. J. M. *Macromolecules* **1992**, *25*, 5398-5407.
- (34) Kragten, U. F.; Roks, M. F. M.; Nolte, R. J. M. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1985**, 1275-1276.
- (35) Voyer, N.; Robitaille, M. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 6599-6600.
- (36) Meillon, J. C.; Voyer, N. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1997**, *36*, 967-969.
- (37) Biron, E.; Voyer, N.; Meillon, J. C.; Cormier, M. E.; Auger, M. *Biopolymers* **2000**, *55*, 364-372.
- (38) Biron, E.; Otis, F.; Meillon, J. C.; Robitaille, M.; Lamothe, J.; Van Hove, P.; Cormier, M. E.; Voyer, N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 1279-1290.
- (39) Voyer, N. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 1818-1821.

- (40) Boudreault, P. L.; Arseneault, M.; Otis, F.; Voyer, N. *Chemical Communications* **2008**, 2118-2120.
- (41) Winum, J. Y.; Matile, S. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 7961-7962.
- (42) Sakai, N.; Gerard, D.; Matile, S. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 2517-2524.
- (43) Cagnoni, E.; Pasini, D.; Galbiati, A.; Ricci, M.; Righetti, P. P. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8894-8897.

## Chapitre 2 : Polymérisation des dérivés de cyclopropanes

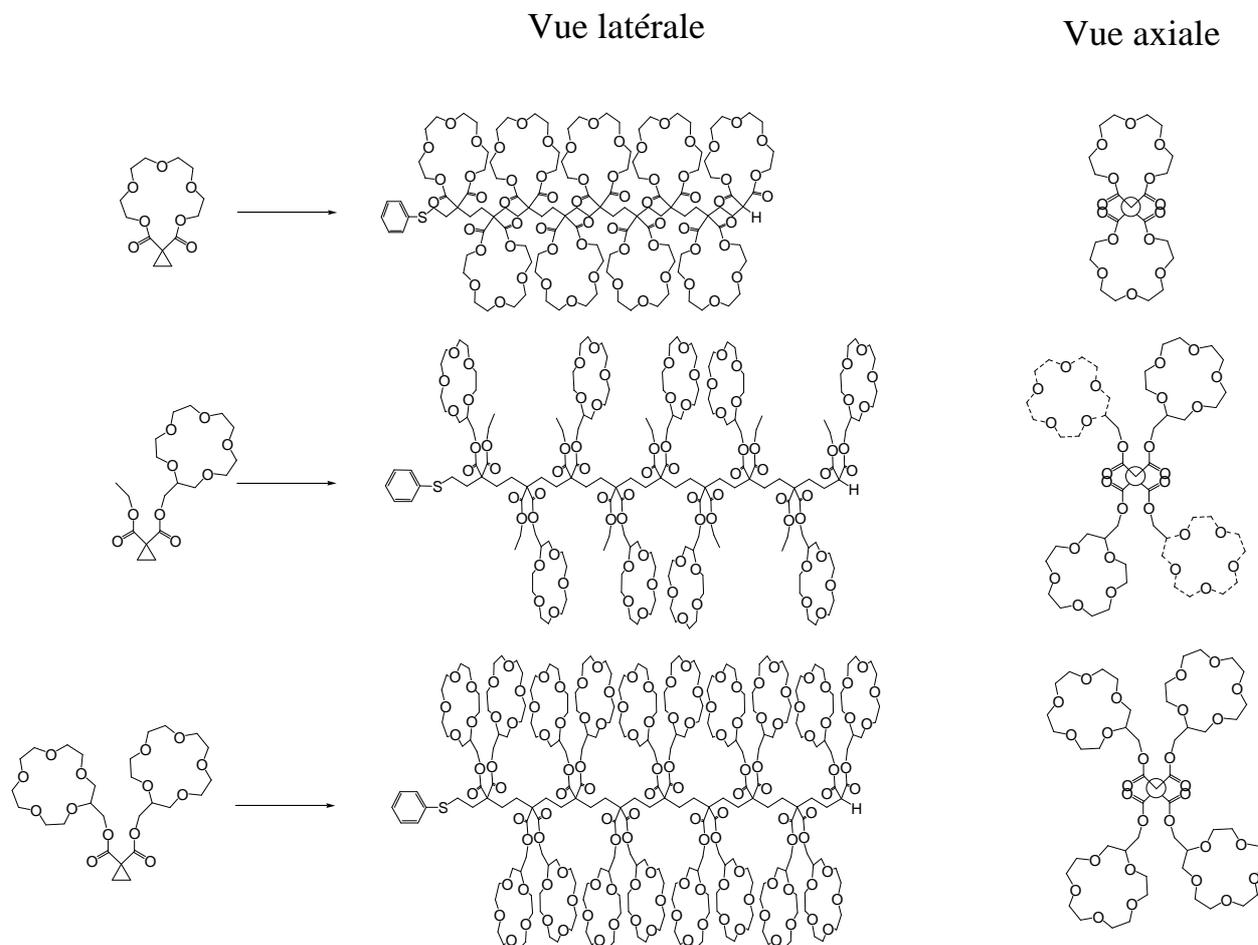
Notre groupe a montré au cours des dix dernières années qu'il était possible d'effectuer la polymérisation anionique par ouverture de cycle des cyclopropane-1,1-dicarboxylates de dialkyle (par exemple, voir schéma I.10).<sup>1-9</sup> Avec certains groupements alkyle, cette polymérisation est vivante si elle s'effectue dans des conditions spécifiques. Ce type de polymérisation donne naissance à une nouvelle classe de polymères à chaînes carbonées possédant deux substituants ester géminés positionnés tous les trois atomes de carbone au lieu de tous les deux atomes de carbone comme c'est le cas pour les polymères vinyliques. La structure de ces polymères fonctionnels (figure I.1, représentation avec des groupements nitrile au lieu de groupements ester afin de favoriser la visualisation des distances entre substituants), leur rigidité et une distance inter-substituants originale (0,5 nm)<sup>8</sup> permet d'entrevoir des applications dans différents domaines des nanotechnologies. Ces polymères porteurs de groupements fonctionnels possèdent une architecture contrôlée et pourraient à terme présenter une grande variété de substituants.



**Figure I.1 :** Représentation schématique d'un poly(cyclopropane-1,1-dicarbonitrile)<sup>8</sup>

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, il y a actuellement une forte demande pour des polymères avec des fonctionnalités qui s'inspirent des modes d'action de la nature et en particulier de la capacité des biomacromolécules à contrôler finement l'agencement de groupements fonctionnels dans l'espace tridimensionnel. Un des objectifs de cette thèse sera d'utiliser les caractéristiques de ces polymérisations et d'en optimiser les conditions expérimentales afin de synthétiser de nouveaux polymères fonctionnalisés. En particulier le placement des substituants, alternativement au-dessus et en-dessous de la chaîne carbonée, permet d'obtenir une substitution latérale tous les six atomes de carbone de chaque côté du squelette carboné.<sup>8</sup> L'espace ainsi obtenu entre deux groupements successifs est donc suffisamment important pour introduire des groupements latéraux volumineux. Notamment,

afin d'obtenir des polymères pouvant jouer le rôle de canaux ioniques, une stratégie consiste à polymériser des monomères porteurs de groupements éther-couronne (schéma I.7).



**Schéma I.7 :** Représentations latérale et axiale des polymères qui seraient obtenus lors de la polymérisation de différents monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates porteurs de groupements éther-couronne.

Dans cette section bibliographique, nous allons examiner les conditions nécessaires à la polymérisation d'un monomère cyclopropanique puis nous étudierons de manière plus approfondie les résultats obtenus lors de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates qui sera approfondie au cours de cette thèse.

## **2.1 Généralités sur la polymérisation des dérivés de cyclopropanes**

### **2.1.1 Aspects théoriques et énergétiques**

Une stratégie pour synthétiser des polytriméthylènes substitués passe par la polymérisation de cyclopropanes porteurs de substituants par analogie avec la polymérisation des hétérocycles tels que les oxiranes ou les épisulfures. Pour cela on s'attend à ce que l'importante tension de cycle de ces cycloalcanes soit la force motrice de la polymérisation par ouverture de cycle. En effet un cyclopropane non substitué a une énergie libre de polymérisation négative particulièrement forte ( $\Delta G^{298} = -92,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ )<sup>3,10</sup> et, d'après des calculs *ab initio*, il semble qu'il en soit de même pour les cyclopropanes fonctionnalisés.<sup>2</sup> Néanmoins, malgré ces valeurs thermodynamiques favorables, la polymérisation des monomères cyclopropaniques reste difficile à cause de la forte énergie d'activation nécessaire à la coupure d'une liaison C-C. En effet les liaisons carbone-carbone ne réagissent pas avec les radicaux libres et ne sont pas polarisées ce qui les rend très peu réactives vis-à-vis des électrophiles et des nucléophiles.<sup>11</sup> Sans modification structurelle, de tels monomères ne peuvent être polymérisés que dans des conditions drastiques.<sup>12</sup>

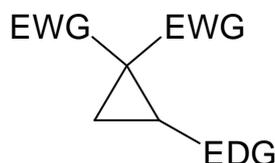
La réactivité de ces monomères peut être augmentée de deux façons différentes : soit par l'introduction de contraintes géométriques qui empêcheraient un recouvrement optimal des orbitales atomiques, soit par l'introduction de substituants sur au moins un des deux atomes de carbone afin d'augmenter la polarité de la liaison C-C et de stabiliser l'état de transition lors de l'ouverture du cycle.<sup>11</sup>

### **2.1.2 Etat de l'art**

Il n'a jamais pu être prouvé qu'un radical pouvait ouvrir un cyclopropane et amorcer ainsi la polymérisation radicalaire par ouverture de cycle de dérivés de cyclopropanes.<sup>3</sup> Les exemples de polymérisation cationique de ces cycles restent rares<sup>13-16</sup> et conduisent la plupart du temps à des oligomères possédant des structures complexes dues à la capacité des groupements cyclopropyle à stabiliser les ions carbénium sur les atomes adjacents et à favoriser ainsi les réactions secondaires.<sup>3,17</sup> Une revue est très récemment parue sur la polymérisation par

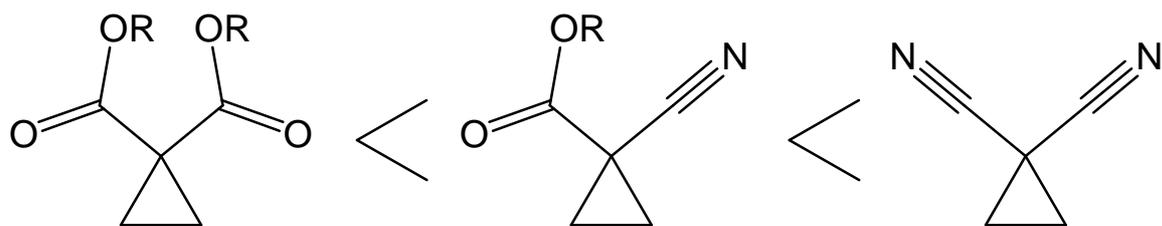
ouverture de cycle des cycloalcanes qui donne la liste exhaustive de toutes les polymérisations effectuées avec des monomères dérivés de cyclopropanes.<sup>3</sup>

Les meilleurs résultats de polymérisation de cyclopropanes ont été obtenus lors de la polymérisation anionique par ouverture de cycle dans laquelle l'activation par des substituants latéraux joue un rôle clé. De manière empirique, il a été constaté que deux substituants électro-attracteurs placés sur le même atome de carbone permettaient d'obtenir les meilleurs résultats.<sup>18,19</sup> Néanmoins même ainsi, les cyclopropanes sont beaucoup moins réactifs que les monomères vinyliques correspondants.<sup>1</sup> L'ajout d'un groupement donneur d'électrons sur le carbone vicinal (schéma I.8) peut encore augmenter la réactivité en augmentant la polarité de la liaison mais la gêne stérique introduite peut également empêcher l'approche de l'espèce en propagation.<sup>18,20</sup>



**Schéma I.8 :** Cyclopropane substitué sur le même carbone par deux groupements électro-attracteurs (EWG) et sur un carbone vicinal par un groupement électro-donneur (EDG)

Il ressort des premières études que les monomères dont la polymérisation est la plus favorisée sont ceux dont le cycle cyclopropane est activé par la présence de deux substituants électro-attracteurs ester ou nitrile sur le même atome de carbone. Parmi ceux-ci, le monomère 1,1-dicyanocyclopropane est le plus réactif : sa polymérisation amorcée par des thiophénolates ou d'autres nucléophiles, comme la N-méthyl pyrrolidine, a lieu à la température ambiante dans le DMSO.<sup>1,21</sup> Les spectres IR et <sup>13</sup>C-RMN à l'état solide des polymères obtenus prouvent que la polymérisation se produit bien par ouverture de cycle même si les caractérisations restent limitées du fait du manque de solubilité des polymères. Néanmoins, même si les esters sont des groupements électro-attracteurs plus faibles que les nitriles, la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates est possible. Des monomères mixtes ester/nitrile ont également été polymérisés, leur réactivité est intermédiaire entre celles des deux monomères précédents (schéma I.9).<sup>1,2</sup> Ces monomères mixtes présentent l'inconvénient de ne pas être symétriques et les conditions de polymérisation sont non-stéréosélectives, ce qui crée un manque de stéréorégularité (tacticité) à longue distance dans le polymère.



**Schéma I.9** : Ordre de réactivité de différents monomères dérivés de cyclopropanes.

Même si les monomères substitués avec des nitriles ont des vitesses de polymérisation plus importantes et bien qu'ils puissent être polymérisés à plus basse température que les monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates, ils présentent un certain nombre d'inconvénients. Les rendements de polymérisation sont soit faibles (de l'ordre de 20 % pour les disubstitués), soit moyens (compris entre 30 et 60 % pour les monosubstitués). De plus les polymères avec deux substituants nitrile sont insolubles dans les solvants organiques et les polymères nitrile / ester sont solubles uniquement dans les solvants organiques très polaires comme le DMSO.<sup>1</sup>

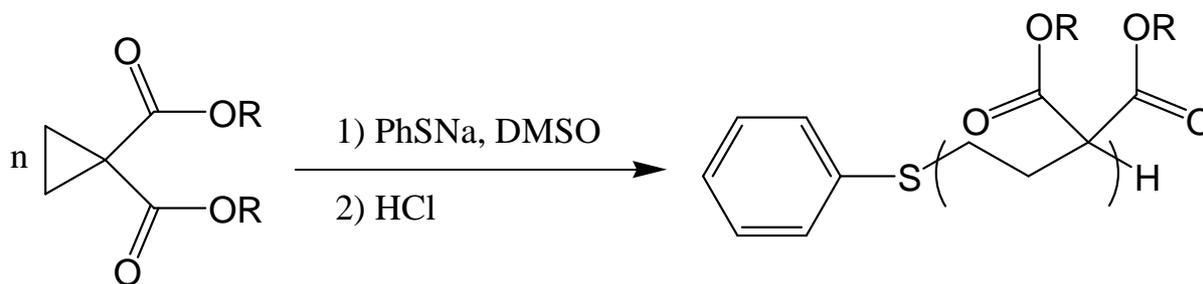
Parmi les différents polymères obtenus, les poly(cyclopropane-1,1-dicarboxylates) présentent les résultats les plus prometteurs en particulier en raison de la grande polyvalence de la fonction ester.

## **2.2 Polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates**

### **2.2.1 Méthode de synthèse traditionnellement utilisée**

La première polymérisation d'un cyclopropane date de 1895, avec la polymérisation probable d'un cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle.<sup>22</sup> Puis il a fallu attendre les années 1990 et les travaux de notre groupe qui ont montré que la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates donnait de bons résultats lorsqu'elle était amorcée par un thiophénolate alcalin dans le DMSO (schéma I.10).<sup>5-7,19</sup> Dans de bonnes conditions, des polymérisations anioniques vivantes par ouverture de cycle ont été obtenues avec un contrôle total de la nature des groupements terminaux aux deux extrémités, du degré de polymérisation et une distribution étroite des masses molaires.

Nous allons maintenant analyser étape par étape les différents facteurs influençant ce type de polymérisation.



**Schéma I.10 :** Polymérisation de cyclopropane-1,1-dicarboxylates amorcée par le thiophénolate de sodium dans le DMSO.

### 2.2.1.a Amorçage

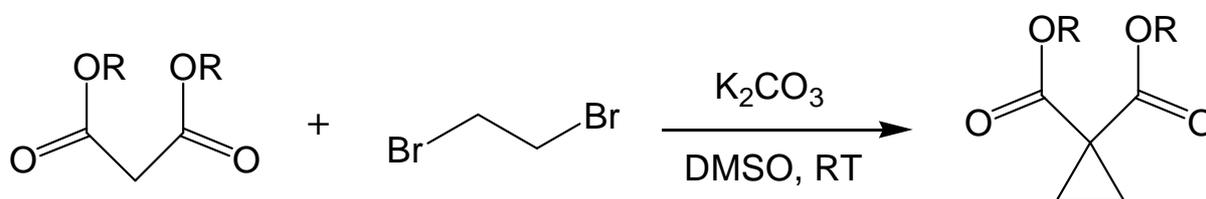
La plupart des polymérisations ont été réalisées avec des thiophénolates alcalins (sodium et potassium principalement). Cette utilisation est due à leur capacité à réagir quantitativement avec les cyclopropane-1,1-dicarboxylates en formant sélectivement les adduits provenant de l'ouverture du cycle,<sup>23</sup> à la facilité de leur synthèse, aux différents contre-ions possibles, à leur conservation facile (au réfrigérateur en l'absence d'oxygène) et à leur stabilité thermique ce qui facilite le séchage et les polymérisations à température élevée.<sup>19</sup>

Néanmoins d'autres amorceurs ont également été utilisés (tableau I.1) ou pourraient l'être. En particulier il a été montré par S. Danishefsky<sup>23</sup> que divers réactifs nucléophiles « mous » (malonates, énamines, amines, thiolates, azotures, organocuprates...) permettaient des réactions d'ouverture de cycle des diéthylcyclopropane-1,1-dicarboxylates.

En revanche, il est impossible d'utiliser les nucléophiles durs (organolithiens, réactifs de Grignard...) comme amorceurs. En effet, ceux-ci attaquaient les esters préférentiellement au cyclopropane.<sup>24</sup>

### 2.2.1.b Propagation

Comme pour toute polymérisation anionique, il est important de travailler avec des monomères extrêmement purs. Les cyclopropane-1,1-dicarboxylates sont obtenus par réaction entre un dérivé malonique et du dibromoéthane (schéma I.11), il est donc nécessaire de vérifier qu'ils ne contiennent plus de traces de dérivés maloniques. En effet, ceux-ci peuvent jouer le rôle d'agent de transfert de chaîne ce qui aurait pour conséquence de limiter les masses molaires atteignables et d'augmenter l'indice de polymolécularité. De façon générale, comme pour toute polymérisation anionique, il est essentiel de travailler en l'absence de toutes impuretés protiques.



**Schéma I.11** : Synthèse des cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

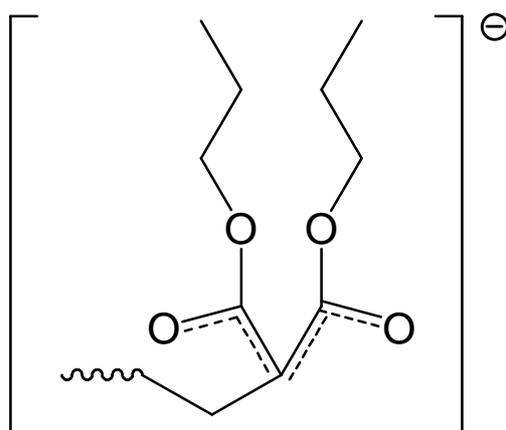
Différents facteurs ont une grande influence sur l'étape de propagation. Ils sont listés ci-dessous.

#### Solubilité du polymère

Un des paramètres importants est la solubilité dans le solvant de réaction (DMSO) du polymère synthétisé. La solubilité du polymère au cours de la polymérisation est en effet une condition *sine qua non* pour obtenir des taux de conversion du monomère importants.<sup>2</sup> Il est possible de jouer sur ce paramètre en modifiant la nature des substituants R des fonctions ester. Par exemple quelle que soit la température de polymérisation on observe la précipitation du polymère pour les cyclopropane-1,1-dicarboxylates de diméthyle, de diéthyle et de *tert*-butyle ce qui limite respectivement les rendements à environ 30, 70 et 33%. Ceci n'est absolument pas le cas pour le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diisopropyle<sup>6</sup> ou pour le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle qui sont solubles tout au long des polymérisations.<sup>7,19</sup>

## Température de réaction

On constate que les températures de polymérisation de ces monomères sont nettement plus élevées que les températures que l'on retrouve habituellement pour des polymérisations anioniques. En effet, il est habituel de préférer des températures faibles en polymérisation anionique afin de limiter les réactions secondaires pouvant se produire avec un carbanion. Or ici, malgré les températures élevées utilisées, l'analyse des polymères synthétisés à des températures inférieures ou égales à 190°C n'a pas permis d'identifier de réactions secondaires.<sup>5,6,19</sup> En effet la stabilisation du carbanion (schéma I.12) propageant due à la présence des deux groupements électro-attracteurs ester défavorise les réactions secondaires. La réactivité du carbanion malonate reste suffisamment importante pour permettre la propagation mais est suffisamment faible pour éviter les réactions parasites. Avec la polymérisation du monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diisopropyle, il faut monter à des températures supérieures à 190°C pour observer l'apparition de réactions secondaires dont la nature exacte n'a néanmoins pas pu être identifiée.<sup>7</sup>



**Schéma I.12 :** Délocalisation de la charge négative sur le carbanion en propagation lors de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

Dans le cas des cyclopropane-1,1-dicarboxylates de diéthyle la polymérisation est possible à partir de 80°C même si la vitesse de polymérisation est très faible.<sup>19</sup> Mais à cette température des périodes d'induction importantes ont été observées, ce qui n'est plus le cas à 130°C.<sup>5</sup> A une seule exception près, quel que soit le monomère, aucune polymérisation n'a jamais été observée à des températures inférieures à 80°C.<sup>5</sup> Seule la polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate dérivé de l'acide de Meldrum (dernière ligne du tableau I.1) a pu être

réalisée à la température ambiante, ce qui découle de l'exceptionnelle stabilité de son anion malonique ( $^{\text{DMSO}}\text{pKa} = 7,3$ ).<sup>25</sup>

Différentes études cinétiques ont été réalisées. Les valeurs de  $k_p$  obtenues pour les monomères dérivés de cyclopropanes sont bien plus faibles que celles rencontrées habituellement en polymérisation anionique. Par exemple pour le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diisopropyle à 140°C,  $k_p$  est égal à  $4,6 \times 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ .<sup>6</sup> Cette valeur est très faible comparée aux valeurs de  $k_p$  pour les polymérisations anioniques d'autres types de monomères : par exemple à 50°C dans le DMSO avec un amorçage par le *tert*-butylate de potassium, un  $k_p$  de  $2,0\text{-}3,0 \times 10^{-1} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  est observé lors de la polymérisation de l'oxyde d'éthylène.<sup>26</sup> Cette étude montre en outre le caractère vivant de la polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diisopropyle à cette température.<sup>6</sup>

### **Rôles du contre-ion et de l'ajout d'agents complexants**

Il est connu que le contre-ion a un rôle prépondérant dans une polymérisation anionique et qu'il affecte la cinétique de polymérisation. En principe, plus le contre-ion est gros et mou, plus la polymérisation anionique sera rapide, la distance entre le carbanion propageant et son contre-ion devient plus importante créant ainsi des paires d'ions plus lâches. C'est effectivement le cas ici puisque les polymérisations effectuées avec un thiophénolate de potassium sont environ 2 fois plus rapides que celles effectuées avec le thiophénolate de sodium.<sup>6</sup> Il faut également noter que la constante diélectrique du solvant employé joue également un rôle important dans la dissociation des paires d'ions.

L'ajout d'un agent de complexation dans le milieu réactionnel (kryptofix [2.2.2]) conduit à une importante augmentation de la vitesse de polymérisation dans le cas des cyclopropane-1,1-dicarboxylates de diisopropyle. Ceci est dû à l'augmentation de la proportion d'ions libres. Malheureusement cette augmentation de vitesse s'accompagne aussi d'une perte du caractère vivant de la polymérisation.<sup>6</sup>

### **Conditions anhydres mais non drastiques**

Ce type de polymérisation ne requiert pas des conditions anhydres extrêmes au contraire d'autres types de polymérisations anioniques.<sup>2</sup> Ceci est dû à la très bonne stabilisation du carbanion propageant, le pKa d'un alkylmalonate dans le DMSO est donc très faible (environ

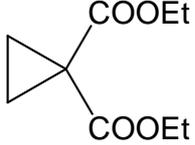
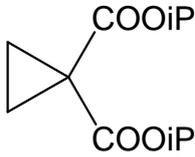
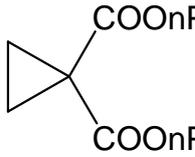
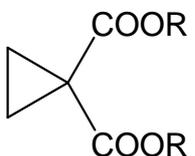
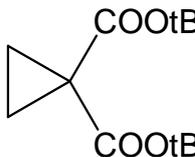
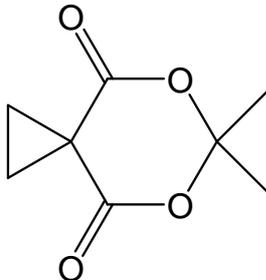
18,0-18,5)<sup>27</sup> alors que l'eau est peu acide dans le DMSO ( ${}^{\text{DMSO}}\text{pK}_a = 31,4$ ).<sup>28</sup> Le carbanion est donc plus favorisé que les ions OH<sup>-</sup> et la présence de traces d'eau ne perturbe pas la polymérisation.

### 2.2.1.c Terminaison

Le caractère vivant de la polymérisation, dans les conditions et pour les monomères évoqués précédemment, rend possible la fonctionnalisation de l'extrémité terminale des polymères. En effet les carbanions malonate sont connus pour réagir quantitativement avec des agents alkylants comme des dérivés bromés, iodés ou tosylés.<sup>29</sup> Si quelques essais ont été effectués avec succès notamment avec le 1,2-dibromoéthane,<sup>6</sup> peu d'exemples de fonctionnalisation sont disponibles dans la littérature et la majorité des polymères ont été « terminés » par ajout d'acide chlorhydrique.

Le tableau I.1 résume l'ensemble des polymérisations qui ont été effectuées avant cette thèse avec les cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

**Tableau I.1 :** Liste exhaustive des cyclopropane-1,1-dicarboxylates qui ont été polymérisés avec succès.

Structure	Conditions expérimentales	Polymérisabilité	Références
	a) CH <sub>3</sub> CH(COOEt) <sub>2</sub> ou CH <sub>2</sub> (COOEt) <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ONa, de 80 à 100°C, 8h.	Polymérisation observée	Bone et Perkin <sup>22</sup> Kierstead et al. <sup>30</sup>
	b) Na/CH <sub>2</sub> (COOEt) <sub>2</sub>	Polymérisation observée	Penelle et al. <sup>4</sup>
	c) PhSNa, de 80 à 130°C ; d) CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(COOEt) <sub>2</sub> /Na, 130°C	Possible polymérisation vivante	Penelle et al. <sup>5,31</sup>
	PhSNa, DMSO, de 130 à 200°C	Polymérisation vivante observée	Penelle et al. <sup>6,9,31,32</sup>
	PhSNa, DMSO, 130°C	Polymérisation vivante observée	Xie et al. <sup>7</sup>
 R = Me, Et, nPr, nHex, Bz	PhSNa, DMSO, de 80 à 200°C	Polymérisation observée	Penelle et al. <sup>32</sup>
	PhSK, 18-couronne-6, DMSO, 140°C	Polymérisation observée	Xie <sup>19</sup>
	PhSNa, DMSO, T° ambiante	Oligomérisation	Penelle et al. <sup>32</sup>

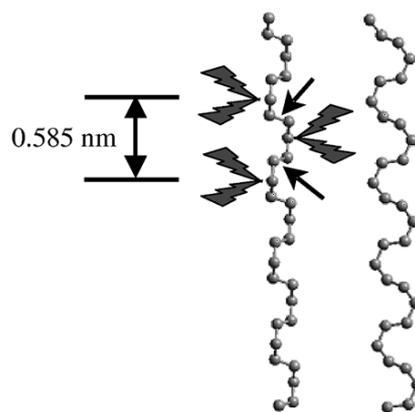
## 2.2.2 Propriétés

La structure générale des polymères obtenus est  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{COOR})_2)_n$ . Ils possèdent deux substituants ester situés tous les trois atomes de carbone le long de la chaîne alkyle. Cette position inhabituelle des substituants le long de la chaîne carbonée et la forte densité de substitution influent sur la conformation du polymère et sa rigidité par la minimisation des interactions répulsives entre les substituants. Les polymères présentent des structures très symétriques ce qui leur confère une forte inclination à la cristallisation. Ce comportement est dû à la très grande tendance de ces systèmes à adopter une conformation *trans* pour le squelette afin de minimiser les interactions entre les carbones quaternaires substitués dans la chaîne et les substituants le long de la chaîne ; ceci aide la chaîne à se pré-organiser dans la bonne conformation pour cristalliser.<sup>2</sup> Les polymères obtenus jusqu'ici sont donc tous semi-cristallins avec un fort taux de cristallinité.<sup>2,19</sup>

Selon les groupes ester, les polymères présentent des solubilités très variées. Par exemple, les poly(triméthylène-1,1-dicarboxylates de dipropyle) sont solubles dans de nombreux solvants organiques (chlorobenzène, toluène, benzène, THF, acétone, chloroforme, dichlorométhane...),<sup>6,7</sup> le poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de diéthyle) est à peine soluble<sup>5</sup> tandis que le poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de diméthyle) et le poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de tert-butyle) sont totalement insolubles dans tous les solvants testés.<sup>19</sup>

A l'exception du poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de tert-butyle), tous les polymères de ce type sont thermiquement stables jusqu'à 260°C.<sup>5,6,19</sup> Le squelette composé uniquement de carbones explique cette grande résistance thermique ainsi qu'aux UV.

Des analyses de microscopie électronique et de diffraction des rayons X ont permis de montrer que les cristaux de poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de diéthyle) adoptent une conformation « hélice à deux plis » (*two-fold helix*) avec un pas de 0,585 nm (figure I.2).<sup>8</sup> Si l'on émet l'hypothèse que cette conformation reste valable pour les autres polymères alors il existe un espace suffisant, sans être trop important, entre deux substituants consécutifs pour introduire des groupements volumineux.



**Figure I.2 :** Deux vues orthogonales (perpendiculaires à l'axe des carbonnes) de la chaîne alkyle principale en conformation *two-fold helix*. La longueur d'une unité de répétition est de 0,585 nm. Les « éclairs » représentent les groupements latéraux (-X). Les liaisons centrales diméthylène  $CX_2-CH_2-CH_2-CX_2-$  (flèches) sont en conformation *trans*.<sup>8</sup>

## 2.3 Conclusions

La polymérisation anionique des cyclopropanes requiert la présence de substituants judicieusement positionnés. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec des substituants latéraux géminés de type ester. En effet, la polymérisation des monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates est contrôlée et vivante sous certaines conditions. Cela permet d'obtenir un contrôle strict sur la taille des polymères, avec des indices de polymolécularité très faibles, et sur la nature de leurs extrémités. De plus, la structure obtenue est particulièrement originale et du type hélicoïdale. Les cyclopropane-1,1-dicarboxylates peuvent être synthétisés relativement facilement ce qui permet d'envisager la synthèse de toute une gamme de polymères fonctionnalisés en jouant sur le choix des substituants ester.<sup>5</sup>

Néanmoins s'il est possible dans certaines conditions d'obtenir des polymérisations vivantes, les vitesses de propagation sont faibles même à températures élevées, ce qui constitue un facteur très limitant en vue d'obtenir des degrés de polymérisation plus importants. De plus l'introduction de substituants volumineux sur les monomères va s'accompagner d'une augmentation très conséquente de la gêne stérique et par conséquent il y aura de très fortes chances que les vitesses de polymérisation chutent drastiquement. Il est donc nécessaire d'augmenter la réactivité des centres actifs mis en jeu afin d'obtenir des polymères de masses

molaires élevées dans des temps raisonnables. De plus si l'on introduit des fonctions fragiles sur les esters, il est nécessaire de réduire la température de réaction afin de limiter les réactions secondaires. Enfin l'utilisation des sels de thiophénol comme amorceurs limite fortement le choix du solvant de polymérisation puisqu'ils ne sont solubles que dans le DMSO. Si l'on veut utiliser d'autres solvants afin d'augmenter la solubilité des polymères au cours de la réaction, il est donc nécessaire d'explorer un nouveau système d'amorçage. Pour toutes ces raisons, nous avons décidé de tester les superbases phosphazène qui avaient déjà donné de bons résultats lors de la polymérisation de monomères hétérocycliques comme l'oxyde d'éthylène qui possède une réactivité similaire à celle des cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

- (1) Kagumba, L. C.; Penelle, J. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4588-4594.
- (2) Penelle, J. In *Transition Metal Catalysis in Macromolecular Design*; American Chemical Society, W., DC, Ed. 2000, p 59-76.
- (3) Penelle, J. In *Handbook of Ring-Opening Polymerization*; Dubois, P., Coulembier, O., Raquez, J.-M., Eds.; Wiley: 2009.
- (4) Penelle, J.; Clarebout, G.; Balikdjian, I. *Polymer Bulletin* **1994**, *32*, 395-401.
- (5) Penelle, J.; Herion, H.; Xie, T.; Gorissen, P. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1998**, *199*, 1329-1336.
- (6) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4667-4672.
- (7) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* **2001**, *34*, 5083-5089.
- (8) Sikorski, P.; Atkins, E. D. T.; Kagumba, L. C.; Penelle, J. *Macromolecules* **2002**, *35*, 6975-6984.
- (9) Xie, T.; Penelle, J.; Verraver, M. *Polymer* **2002**, *43*, 3973-3977.
- (10) Sawada, H. *Thermodynamics of Polymerization*; Marcel Dekker: New York, 1976.
- (11) Mitsuhashi, T.; Wiley-VCH: Weinheim, 1989; Vol. 7, p 179-230.
- (12) Hall, H. K. J.; Snow, L. G. In *Ring-Opening Polymerization*; Ivin, K. J., Saegusa, T., Eds.; Elsevier: London, 1984; Vol. 1, p 83.
- (13) Aoki, S.; Harita, Y.; Otsu, T.; Imoto, M. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1966**, *39*, 889-&.
- (14) Pines, H.; Huntsman, W. D.; Ipatieff, V. N. *Journal of the American Chemical Society* **1953**, *75*, 2315-2317.
- (15) Soga, K.; Hattori, I.; Ikeda, S.; Kambara, S. *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics* **1978**, *179*, 2559-2563.
- (16) Tipper, C. F. H.; Walker, D. A. *Journal of the Chemical Society* **1959**, 1352-1359.
- (17) Overberger, C. G.; Borchert, A. E.; Katchman, A. *Journal of Polymer Science* **1960**, *44*, 491-504.
- (18) Cho, I.; Kim, J. B. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry* **1980**, *18*, 3053-3057.
- (19) Xie, T. PhD Thesis, University of Massachusetts, Amherst, 2001.
- (20) Cho, I.; Ahn, K. D. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry* **1979**, *17*, 3183-3191.

- (21) Kagumba, L.; Penelle, J. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2000**, 220, 151-POLY.
- (22) Bone, W. A.; Perkin, W. H. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1895**, 67, 108.
- (23) Danishefsky, S. *Accounts of Chemical Research* **1979**, 12, 66-72.
- (24) Stewart, J. M.; Westberg, H. H. *Journal of Organic Chemistry* **1965**, 30, 1951.
- (25) Bordwell, F. G. *Accounts of Chemical Research* **1988**, 21, 456-463.
- (26) Bawn, C. E. H.; Ledwith, A.; McFarlan, N. *Polymer* **1969**, 10, 653-&.
- (27) Arnett, E. M.; Maroldo, S. G.; Schilling, S. L.; Harrelson, J. A. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 6759-6767.
- (28) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45, 3295-3299.
- (29) Cope, A. C.; Holmes, H. L.; House, H. O. In *Organic Reactions*; Adams, R., Buchmann, W. E., Fieser, L. F., Eds.; Wiley: New York, 1957; Vol. 9, p 108.
- (30) Kierstead, R. W.; Linstead, R. P.; Weedon, B. C. L. *Journal of the Chemical Society* **1952**, 3616-3621.
- (31) Xie, T.; Penelle, J. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **1998**, 39, 502-503.
- (32) Penelle, J.; Xie, T.; Kagumba, L.; Schmelzeisen, M.; Tibi, M.; Menges, G. *Polymer Materials Science and Engineering Preprints* **1999**, 80, 437-438.

## **PARTIE II**

# **ACTIVATION NON-METALLIQUE DE LA POLYMERISATION DES CYCLOPROPANE- 1,1-DICARBOXYLATES PAR UNE BASE PHOSPHAZENE**

Dans cette partie, nous ferons d'abord un point bibliographique sur les bases phosphazène et leur utilisation dans des systèmes d'amorçage de polymérisation anionique. Dans un second chapitre, nous étudierons pour la première fois la polymérisation d'un monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate modèle amorcée par des systèmes « espèce à proton labile » / base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>. Puis dans le chapitre 3, nous étendrons leur utilisation à d'autres monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates. Enfin nous verrons que ces nouveaux systèmes d'amorçage sont particulièrement bien adaptés à la synthèse de copolymères.

## **Chapitre 1 : Bases phosphazène, applications à la polymérisation**

### **1.1 Les bases phosphazène**

Les bases phosphazène constituent une famille de bases azotées non ioniques extrêmement fortes, qui contiennent au moins un motif phosphazène dans lequel un atome de phosphore est lié par une double liaison à un atome d'azote et par liaisons simples à trois autres atomes ou radicaux (tableau II.1). Même si les premiers systèmes de triaminoiminophosphoranes peralkylés étaient déjà connus auparavant,<sup>1-3</sup> c'est R. Schwesinger<sup>4-7</sup> qui a synthétisé la plupart des bases phosphazène et en a étudié les propriétés. Ces bases, dites de Schwesinger, ont pour structure générale : (R<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>P=N-R.<sup>4,5</sup> Selon le nombre de motifs phosphazène contenus dans une molécule, on parle de bases monomères (P1), dimères (P2), tétramères (P4) ou pentamères (P5).<sup>6</sup> Les bases phosphazène les plus couramment employées dans le cadre de réactions de polymérisation anionique sont présentées dans le tableau II.1.

#### **1.1.1 Propriétés**

La principale caractéristique des bases phosphazène est leur très forte basicité (tableau II.1). Cette basicité augmente très significativement avec l'oligomérisation d'une unité triaminoiminophosphorane peralkylée dans la limite de 5 unités.<sup>6</sup> Cette augmentation de

basicité est due à une meilleure délocalisation de la charge sur le cation phosphazénium conjugué (le nombre de sites de délocalisation augmentant avec l'oligomérisation). Les bases monomères (P1) ont une basicité supérieure de 2 à 3 unités à celle de la DBU (Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undécane ;  $^{\text{MeCN}}\text{pK}_{\text{BH}^+} = 24,3$ ) tandis que les bases tétramères ont des  $^{\text{MeCN}}\text{pK}_{\text{BH}^+}$  supérieurs à 40, de l'ordre de ceux que l'on trouve pour des composés organométalliques.<sup>6,8</sup>

Les bases phosphazène sont donc capables de produire, par déprotonation, des anions extrêmement réactifs à partir de composés possédant des protons labiles même si ceux-ci sont faiblement acides.<sup>6,8</sup> Par exemple elles génèrent très rapidement des alcoolates ou des énolates avec de très bons rendements. Lors des réactions de déprotonation, les bases phosphazène forment des cations phosphazénium très « mous » et très stables<sup>5</sup> qui donnent des paires d'ions dans lesquelles les distances interioniques sont très grandes. Ces acides conjugués phosphazénium sont peu électrophiles<sup>9</sup> et présentent une acidité de Lewis très faible. Par exemple, le cation phosphazénium de  $\text{Bu}^1\text{P}_4$  voit sa charge délocalisée sur 17 positions différentes et adopte une forme globulaire<sup>10</sup> possédant un volume de  $500 \text{ \AA}^3$  environ,<sup>11</sup> soit un rayon de  $4,9 \text{ \AA}$ .

De plus, les bases phosphazène sont solubles dans les solvants organiques non polaires ainsi que dans les solvants modérément polaires.<sup>5,7</sup> Elles sont capables de solubiliser par transfert de phase dans ces solvants des espèces à protons labiles.<sup>6</sup>

Les bases phosphazène possèdent de très bonnes stabilités chimiques et thermiques.<sup>6,7</sup> Elles sont stables vis-à-vis des attaques électrophiles, des hydrolyses<sup>5</sup> et de l'oxygène.<sup>12</sup> Enfin elles sont facilement éliminables par précipitation ou filtration sur silice ou alumine.

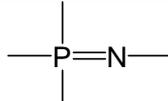
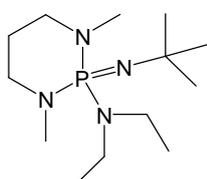
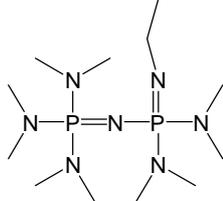
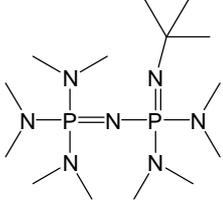
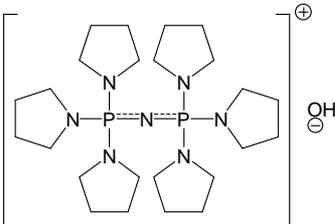
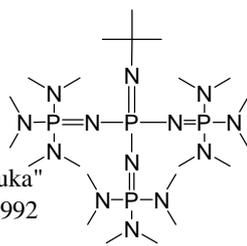
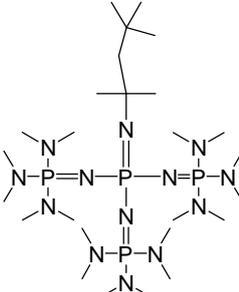
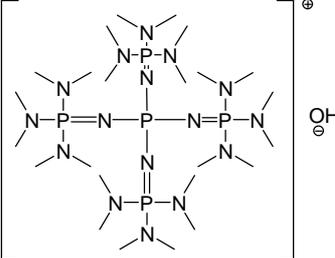
On peut quand même noter deux inconvénients. Tout d'abord, ce sont des molécules très hygroscopiques et ensuite leur coût est relativement élevé : la base  $\text{Bu}^1\text{P}_4$  est disponible uniquement chez Aldrich (catalogue 2009) au prix de 195 euros pour 5 mL de  $\text{Bu}^1\text{P}_4$  à  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$  dans l'hexane.

## 1.1.2 Utilisations principales

Les bases phosphazène sont très utilisées en synthèse organique<sup>13</sup> pour leur capacité à déprotoner de nombreuses molécules en générant *in situ* un anion extrêmement réactif,<sup>8</sup> ce qui explique qu'elles aient été employées notamment dans des réactions d'alkylation. Elles sont également utilisées là où les bases inorganiques ne sont pas solubles ou lorsque celles-ci pourraient subir des réactions d'oxydation. Elles ont pris une place importante en biochimie (synthèse peptidique<sup>14,15</sup>, dans la chimie des acides aminés<sup>16</sup>...), en chimie organique (réactions d'alkylation,<sup>17</sup> élimination E2 en particulier avec les bases P2,<sup>6,18</sup> β-éliminations,<sup>19</sup> additions de Michael,<sup>20,21</sup> ...) ou en chimie en phase solide.<sup>22</sup>

Dans le domaine de la chimie des polymères, les bases phosphazène ont également pris une grande importance pour les polymérisations anioniques.

**Tableau II.1 : Bases phosphazène utilisées dans des réactions de polymérisation.**

Motif		
<p><b>P<sub>1</sub><sup>6,7</sup></b></p>	<p>Bu'<sup>1</sup>P<sub>1</sub>            MeCN pK<sub>BH+</sub> = 26,88            DMSO pK<sub>BH+</sub> = 15,7            Liquide</p>	<p>BEMP            MeCN pK<sub>BH+</sub> = 27,63            Liquide</p> 
<p><b>P<sub>2</sub><sup>5,6</sup></b></p>	<p>EtP<sub>2</sub>            MeCN pK<sub>BH+</sub> = 32,94            DMSO pK<sub>BH+</sub> = 21,1            liquide</p> 	<p>Bu'<sup>2</sup>P<sub>2</sub>            MeCN pK<sub>BH+</sub> = 33,42            DMSO pK<sub>BH+</sub> = 21,5            Solide</p>   <p style="text-align: center;">P<sub>2</sub>Pyr<sub>6</sub><sup>+</sup>OH<sup>-</sup></p>
<p><b>P<sub>4</sub><sup>6,8</sup></b></p>	<p>Bu'<sup>4</sup>P<sub>4</sub>            MeCN pK<sub>BH+</sub> = 42,6            DMSO pK<sub>BH+</sub> = 30,2            Solide cristallin            Vainqueur du "Prix Fluka"            du réactif de l'année 1992</p> 	<p>Oct'<sup>4</sup>P<sub>4</sub>            MeCN pK<sub>BH+</sub> = 42,6            DMSO pK<sub>BH+</sub> = 29,4            Solide</p> 
<p><b>P<sub>5</sub></b></p>	 <p style="text-align: center;">P<sub>5</sub>OH</p>	

## **1.2 Utilisation dans les polymérisations anioniques**

Outre leurs applications dans les réactions classiques de synthèse organique, les bases phosphazène représentent la dernière génération d'amorceurs pour les réactions de polymérisation anionique.<sup>23</sup> En 1993, D. Seebach<sup>24</sup> employa pour la première fois la base phosphazène, Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>, pour « catalyser » la polymérisation anionique du méthacrylate de méthyle.

Il existe deux types d'emploi des bases phosphazène dans les réactions de polymérisation anionique : soit elles complexent le contre-ion Li<sup>+</sup> et l'éloignent de l'extrémité réactive du polymère favorisant ainsi la réaction de propagation (section 1.2.1), soit elles jouent le rôle d'agent déprotonant, capable de former *in situ* un anion extrêmement réactif qui amorcera la polymérisation, l'ion phosphazénium devenant le contre-ion (section 1.2.2).

### **1.2.1 Bases phosphazène : agents complexants du cation lithium**

A l'exception d'une unique publication de M. Rausch<sup>25</sup> rapportant la polymérisation de l'oxyde d'éthylène avec des ions Li<sup>+</sup> comme contre-ions en présence de tétraméthyléthylènediamine (dans l'hexane à -78°C), il avait toujours été impossible d'effectuer la polymérisation de l'oxyde d'éthylène avec un alkyllithium ou un alcoolate de lithium comme amorceur. En effet les alcoolates de lithium sont les moins réactifs parmi les alcoolates de métaux alcalins vis-à-vis de la polymérisation de l'oxyde d'éthylène.<sup>26</sup> Ce manque de réactivité est dû à la forte propension des organolithiens à former des agrégats non-réactifs du fait de la forte densité de charge du cation Li<sup>+</sup>.<sup>27</sup> Si l'amorçage s'effectue, aucune véritable réaction de propagation n'a jamais été observée même en présence du cryptand [2.1.1]<sup>28</sup> ou de sphérands<sup>10</sup>. Néanmoins, R. Quirk et al.<sup>29</sup> ont pu récemment observer la formation de dimères et de trimères après plusieurs semaines de réaction dans le benzène à la température ambiante lors de la fonctionnalisation terminale d'un polystyryllithium, ou même après quelques heures lors de la fonctionnalisation d'un polybutadiényllithium<sup>30</sup>.

L'application principale des bases phosphazène en tant qu'agents de complexation a été de permettre la polymérisation de l'oxyde d'éthylène en utilisant un alkyllithium comme

amorceur. B. Eßwein et M. Möller<sup>10</sup> ont montré la possibilité d'utiliser le *sec*-butyllithium ou le *n*-butyllithium en présence de la base phosphazène Bu'P<sub>4</sub> pour polymériser l'oxyde d'éthylène. Bu'P<sub>4</sub> forme un complexe avec le cation Li<sup>+</sup> (ce qui a été confirmé par RMN <sup>7</sup>Li<sup>10</sup>), supprime l'agrégation des organolithiens - augmentant ainsi la nucléophilie des alcoolates terminaux - et les rend ainsi plus réactifs. L'amorçage est quantitatif, de bons rendements sont obtenus, les valeurs de M<sub>n</sub> mesurées sont cohérentes avec les valeurs théoriques et les indices de polymolécularité sont relativement faibles (< 1,3).

Cette polymérisation de l'oxyde d'éthylène, en présence du contre-ion Li<sup>+</sup>, est extrêmement intéressante car elle a ouvert la voie à la synthèse de copolymères à blocs par voie anionique séquentielle. Cette stratégie a été utilisée à plusieurs reprises. Des copolymères polybutadiène-co-poly(oxyde d'éthylène),<sup>31,32</sup> et polyisoprène-co-poly(oxyde d'éthylène)<sup>31,33</sup> ont été synthétisés par simple ajout d'oxyde d'éthylène sur les extrémités réactives des chaînes à la fin de la synthèse du premier bloc (la base phosphazène est soit déjà présente lors de la synthèse du premier bloc<sup>31,32</sup> soit elle est introduite après l'ajout d'oxyde d'éthylène<sup>33-35</sup>). Les polymérisations sont contrôlées et les copolymères à blocs obtenus ont d'excellents indices de polymolécularité (<1,1). Il s'agit réellement d'un progrès dans la synthèse de ce type de copolymères car auparavant celle-ci se déroulait obligatoirement en deux étapes : le polybutadiène (PB) ou le polyisoprène (PI) étaient polymérisés avec le contre-ion Li<sup>+</sup>, puis le polymère était terminé, purifié et réamorcé par un composé organo-potassé pour permettre la polymérisation de l'oxyde d'éthylène. On peut noter par ailleurs que Förster et Krämer<sup>31</sup> ont, lors de la synthèse de ces copolymères, été les premiers à effectuer la polymérisation du butadiène et de l'isoprène en présence de base phosphazène. Des copolymères polystyrène-b-poly(oxyde d'éthylène)<sup>35,36</sup>, polybutadiène-b-polystyrène-b-poly(oxyde d'éthylène)<sup>37</sup> et polystyrène-b-poly(oxyde d'éthylène)-b-poly(éthoxyéthyl glycidyl éther)<sup>38</sup> ont également été synthétisés en une seule étape, sans changement de contre-ion alcalin, avec le butyllithium comme amorceur.

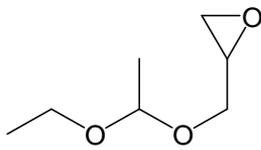
La polymérisation d'un dérivé de l'oxyde d'éthylène, l'éther glycidique d'éthoxyéthyle, a également été réalisée par H. Schmalz en 2007 (lors de la synthèse de copolymères)<sup>38</sup> et par M. Möller en 2009 (en tant qu'homopolymère)<sup>39</sup> et a permis d'obtenir des polymères bien définis mais avec des masses molaires limitées à environ 30 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup>.

Hormis l'oxyde d'éthylène et ses dérivés, seuls les cyclosiloxanes ont également été polymérisés en utilisant les capacités de complexation des bases phosphazène envers les ions

lithium. A. Molenberg et M. Möller<sup>40</sup> ont ainsi réussi la polymérisation de l'hexaméthylcyclotrisiloxane et de l'hexaéthylcyclotrisiloxane. Néanmoins la vitesse de polymérisation avec le système  $\text{Li}^+ / \text{EtP}_2$  est inférieure à celle obtenue précédemment pour le système  $\text{Li}^+ / [2.1.1]$ <sup>41</sup> et le contrôle de la polymérisation, même s'il reste correct, se dégrade peu à peu avec la conversion.

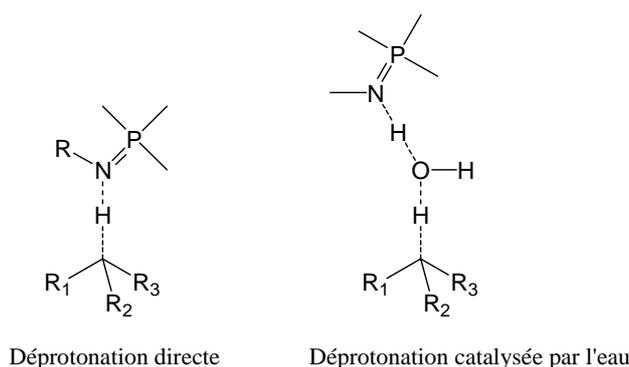
Le tableau II.2 montre tous les types de polymères qui ont été synthétisés avec succès en utilisant une base phosphazène comme agent complexant. On constate que cette technique reste limitée à  $\text{Li}^+$  et aux bases  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et  $\text{EtP}_2$ .

**Tableau II.2 :** Polymérisations anioniques utilisant les bases phosphazène comme agent complexant du cation lithium.

Monomères	Amorceur	Base Phosphazène	Références
Oxyde d'éthylène	n-BuLi	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Eßwein, Möller <sup>10</sup>
Oxyde d'éthylène	sec-BuLi ou Bu <sup>t</sup> OLi ou DPHLi	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Schmalz et al. <sup>36</sup>
Ether glycidique d'éthoxyéthyle 	sec-BuLi	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Toy et al. <sup>38</sup> Hans et al. <sup>39</sup>
Hexaméthylcyclotrisiloxane	sec-BuLi	EtP <sub>2</sub>	Molenberg, Möller <sup>40</sup>
Hexaéthylcyclotrisiloxane	sec-BuLi	EtP <sub>2</sub>	Molenberg, Möller <sup>40</sup>
Butadiène ou isoprène puis oxyde d'éthylène	sec-BuLi	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Förster et Krämer <sup>31</sup>
Oxyde d'éthylène	PILi <sup>+</sup>	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Floudas et al. <sup>33</sup>
Oxyde d'éthylène	PS <sup>-</sup> Li <sup>+</sup>	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Zhu et al. <sup>35</sup>
Oxyde d'éthylène puis Ether glycidique d'éthoxyéthyle	PS <sup>-</sup> Li <sup>+</sup>	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Toy et al. <sup>38</sup>
Oxyde d'éthylène	PB-b-PI Li <sup>+</sup>	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Schmalz et al. <sup>34</sup>
Oxyde d'éthylène	PB-b-PS <sup>-</sup> Li <sup>+</sup>	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Boschetti-de-Fierro et al. <sup>37</sup>

## 1.2.2 Bases phosphazène utilisées comme agents déprotonants

Les bases phosphazène sont des agents de déprotonation idéaux : ce sont des bases très fortes, capables de déprotoner *in situ* les composés C-H acides dans des solvants non polaires et leurs formes protonées sont d'excellents contre-ions (volumineux, possédant une charge délocalisée et interagissant donc faiblement avec les anions). Ces déprotonations peuvent s'effectuer soit directement soit par l'intermédiaire d'une molécule d'eau (schéma II.1).<sup>6</sup>



**Schéma II.1 :** Etats de transitions dans le cas d'une déprotonation directe par une base phosphazène et dans le cas d'une déprotonation catalysée par une molécule d'eau.

### 1.2.2.a Polymérisation de monomères vinyliques

La polymérisation anionique du méthacrylate de méthyle est la première à avoir été effectuée en utilisant une base phosphazène ( $\text{Bu}^t\text{P}_4$ ) comme agent déprotonant. T. Pietzonka et D. Seebach ont traité de l'acétate d'éthyle avec la base phosphazène  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  afin de générer un énolate. Le système énolate / phosphazène protoné mis en présence de méthacrylate de méthyle amorce la polymérisation anionique de celui-ci.<sup>24</sup> Les solvants moyennement polaires, tels que le THF, permettent l'obtention de meilleurs résultats que les solvants apolaires tels que l'hexane. Les polymérisations, réalisées dans le THF à 60°C, donnent des  $M_n$  expérimentaux identiques aux  $M_n$  théoriques et des indices de polymolécularité faibles. Néanmoins le caractère vivant de cette polymérisation s'il est affirmé n'a pas été prouvé. Hormis deux brevets<sup>42,43</sup> et un article de N. Miyamoto et al.<sup>44</sup> dans lequel la base phosphazène se trouve en quantité catalytique, aucune autre publication scientifique n'a rapporté la polymérisation de méthacrylate de méthyle à l'aide d'une base phosphazène.<sup>45</sup>

Un seul exemple de polymérisation d'acrylates a été rapporté dans la littérature.<sup>46</sup> En 1998, H. G. Börner et W. Heitz ont tenté d'utiliser la base phosphazène ( $\text{Bu}^t\text{P}_4$ ) pour déprotoner l'isobutyrate de méthyle et amorcer la polymérisation de l'acrylate de butyle.<sup>47</sup> La polymérisation a été extrêmement rapide, aucune période d'induction n'a été observée, la conversion en monomère a été totale et les  $M_n$  expérimentaux correspondent aux  $M_n$  théoriques mais les indices de polymolécularité, compris entre 2,0 et 3,2, sont plus élevés qu'attendus pour une polymérisation anionique vivante. Les auteurs ont alors montré que l'amorçage n'était pas le fait de l'isobutyrate de méthyle déprotoné mais d'une réaction secondaire entre la base phosphazène et l'acrylate de butyle pour donner un butanolate qui a amorcé la polymérisation. Les indices de polymolécularité sont élevés car cette réaction secondaire n'est pas plus rapide que la réaction de propagation. Néanmoins même si une polymérisation anionique vivante est exclue, des copolymère à blocs acrylate / méthacrylate ont pu être synthétisés.<sup>47</sup>

## **1.2.2.b Polymérisations par ouverture d'hétérocycles**

### **1.2.2.b.a Cyclosiloxanes**

La première polymérisation par ouverture de cycle utilisant une base phosphazène comme agent déprotonant a été réalisée par M. Möller et al.<sup>48</sup> en 1995 avec l'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4) en présence du système méthanol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ . Cette polymérisation est extrêmement rapide (environ 1 minute à la température ambiante) si on la compare au cas d'un amorçage classique par des hydroxydes de métaux alcalins.<sup>9</sup> Dans la polymérisation anionique par ouverture de cycle des cyclosiloxanes, plus le contre-ion est volumineux, plus la réaction de polymérisation est rapide du fait d'une dissociation plus importante des paires d'ions aux extrémités des chaînes en croissance. De plus cette polymérisation est homogène tout au long de la réaction ce qui n'était pas le cas pour l'amorçage par les hydroxydes de métaux alcalins. D'autres cyclosiloxanes ont été polymérisés, comme le tétraphényltétraméthylcyclotétrasiloxane avec le méthanol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  à la température ambiante alors qu'aucune polymérisation n'est observée dans les mêmes conditions avec  $\text{KOH}$ <sup>49,50</sup> ou encore le décaméthylcyclopentasiloxane (D5) en présence de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et de  $\text{Oct}^t\text{P}_4$  avec l'eau contenue dans le monomère, entre 90° et 130°C, en masse.<sup>51</sup>

En 2004, A. Grzelka et al.<sup>52</sup> ont étudié la cinétique de polymérisation de D4 et de D3 dans le toluène, amorcée par l'hydroxyde d'hexapyrrolidinediphosphazénium ( $P_2Pyr_6^+OH^-$ , tableau II.1). Il en ressort que la cinétique est du premier ordre en monomère et en amorceur et la conformation de l'espèce propageante est défavorable aux réactions secondaires de rétroscission (*back-biting*). L'emploi de cet amorceur phosphazénium présente à la fois l'avantage de ne pas nécessiter l'intervention d'un composé possédant un proton labile mais comme il est moins basique que la base phosphazène  $Bu^+P_4$ , la cinétique de propagation est plus lente et peut donc être suivie par prélèvements. Enfin l'utilisation d'un monomère fonctionnalisé, le 2,2,4,4,6,6-hexaméthyl-8,8-divinylcyclotétrasiloxane, a permis l'obtention de copolymères (diméthylsiloxane/divinylsiloxane).<sup>53</sup>

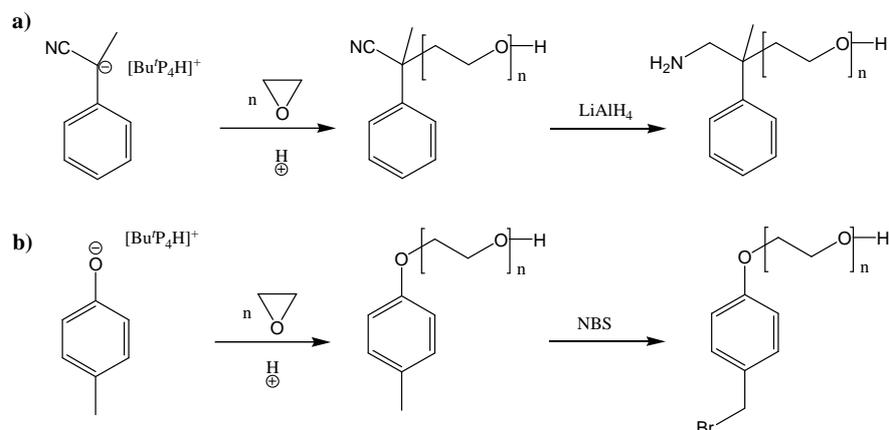
L'amorçage de la polymérisation des cyclosiloxanes par les bases phosphazène a suscité un grand engouement et a donné lieu au dépôt de plusieurs brevets.<sup>54-60</sup>

### 1.2.2.b.β Oxyde d'éthylène

L'oxyde d'éthylène a tout d'abord été polymérisé par M. Möller<sup>61</sup> en utilisant la base phosphazène  $Bu^+P_4$  combinée avec un alcool (tableau III.3). D'excellents taux de conversion et des indices de polymolécularité faibles ( $\approx 1,1$ ) ont été obtenus en particulier lors de l'utilisation du méthanol dans le système d'amorçage. Les masses molaires expérimentales correspondent aux masses molaires théoriques. Cette méthode de polymérisation, en particulier par son caractère non métallique, présente une alternative intéressante aux méthodes classiques faisant appel à des composés organo-potassiques. Il faut également noter que M. Möller<sup>9</sup> évoque une possible dégradation du contre-ion phosphazène (à partir de 50 h de réaction à 25°C) dans le cas de l'amorçage à partir de l'octanol mais que cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

Plus récemment H. Schlaad et al.<sup>62</sup> ont réussi à obtenir des polyoxydes d'éthylène (POE) hétérotéléchéliques par polymérisation anionique vivante contrôlée de l'oxyde d'éthylène en utilisant comme amorceurs les systèmes  $\alpha$ -méthylphénylacétonitrile /  $Bu^+P_4$  et p-crésol /  $Bu^+P_4$  conduisant respectivement et quantitativement après traitement à des fonctions amine primaire (schéma II.2.a) et bromées (schéma II.2.b) en fin de chaîne. De plus les chaînes sont

terminées par l'ajout d'une espèce protique d'où la présence d'une fonction –OH sur l'autre extrémité.



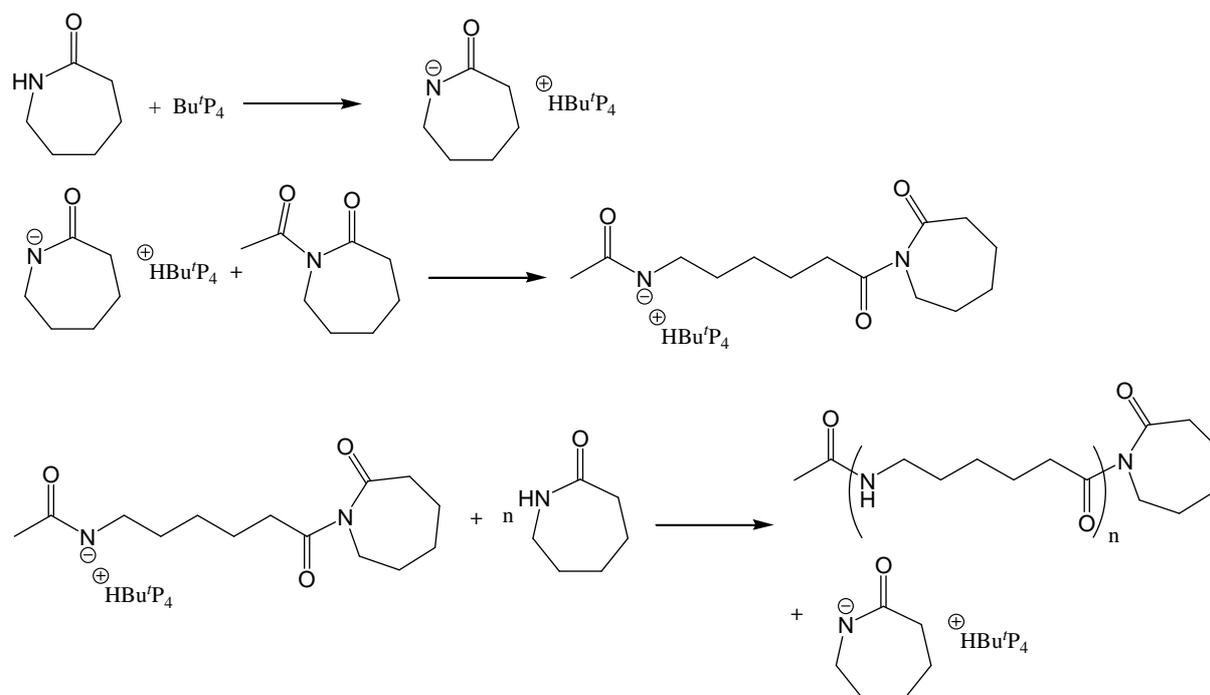
**Schéma II.2 :** Synthèse de POE  $\alpha$ - $\omega$ -hétérotéléchéliques : a) polymérisation de l'oxyde d'éthylène amorcée par le système  $\alpha$ -méthylphénylacétonitrile / Bu'P<sub>4</sub> et réduction de la fonction nitrile en amine primaire par LiAlH<sub>4</sub>; b) polymérisation de l'oxyde d'éthylène amorcée par le système p-crésol / Bu'P<sub>4</sub> et bromation du groupe terminal aromatique.

Les POE téléchéliques présentent des intérêts majeurs dans de nombreux domaines clés de la chimie actuelle : par exemple dans la chimie des colloïdes ou dans l'obtention de polymères bioconjugués. En particulier, une chaîne POE terminée par une fonction amine primaire permet d'amorcer la polymérisation anionique par ouverture de cycle des N-carboxyanhydrides d'acides aminés protégés et d'obtenir ainsi des copolymères à blocs contenant un bloc polypeptide.<sup>63</sup>

### 1.2.2.b.γ Lactames et esters cycliques

Une seule publication relate la polymérisation de lactames en présence de base phosphazène.<sup>64</sup> W. Memeger et al. ont effectué la polymérisation du caprolactame, de l'azocan-2-one et de la 1,8-diazacyclotétradécane-2,7-dione, conduisant respectivement au nylon 6, nylon 7 et nylon 6,6, en présence de différentes bases phosphazène (tableau II.3). Ces polymérisations sont amorcées par le système monomère / base phosphazène en présence la plupart du temps la présence d'un co-amorceur : le *n*-acétylcaprolactame selon le procédé classique de polymérisation par ouverture de cycle des lactames (schéma II.3).<sup>65</sup> Le

mécanisme postulé et démontré en partie par les auteurs implique la déprotonation du lactame par la base phosphazène. Les polymères obtenus présentent des masses molaires élevées mais aussi des indices de polymolécularité élevés ( $> 2,5$ ). Un des avantages de cette méthode est la possibilité de travailler avec un monomère présentant des traces d'humidité ( $< 1\%$ ). Un brevet sur ce procédé de polymérisation a été déposé.<sup>66</sup>



**Schéma II.3 :** Mécanisme de la polymérisation des lactames en présence de  $\text{Bu}'\text{P}_4$  et de  $n$ -acétylcaprolactame.

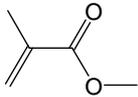
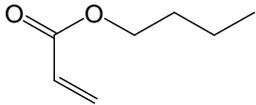
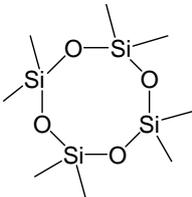
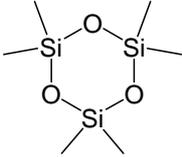
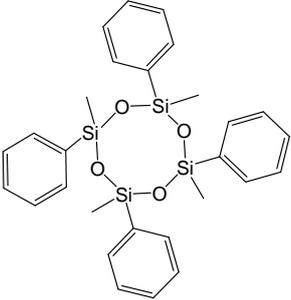
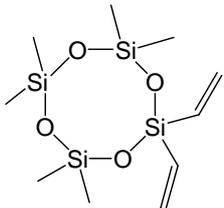
La polymérisation des esters cycliques à l'aide de bases phosphazène et d'un alcool semble très prometteuse. Le L-lactide a par exemple pu être polymérisé à l'aide de quatre bases phosphazène différentes BEMP,  $\text{Bu}'\text{P}_1$ ,  $\text{Bu}'\text{P}_2$  et  $\text{Bu}'\text{P}_4$  (formules dans le tableau II.1), en présence de 4-pyrène-1-butanol.<sup>23,67</sup> Des polymères de masses molaires variées (de  $6 \times 10^3$  à  $48 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) et avec des IP faibles (compris entre 1,1 et 1,2) ont été obtenus. La polymérisation de ces esters cycliques, qui s'effectue dans des conditions douces, est contrôlée et vivante. De plus, l'activité catalytique de la base phosphazène est comparable à celles des catalyseurs métalliques et non-métalliques les plus actifs.<sup>68,69</sup> Elle permet le contrôle des extrémités de chaînes et présente l'avantage de s'effectuer sans l'intervention de cations métalliques. Les polymères biodégradables ainsi obtenus ne contiennent pas de métaux piégés issus de l'amorceur et peuvent donc être utilisés dans le domaine biomédical (par exemple dans des implants résorbables) ou dans celui de la microélectronique.

### 1.2.2.c Conclusion

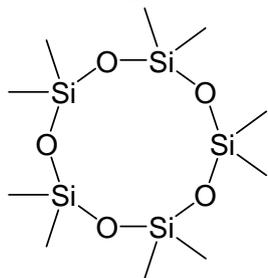
La déprotonation *in situ* par une base phosphazène d'un composé jouant le rôle d'amorceur permet la polymérisation d'une gamme variée de monomères. Si *a priori* le nombre des composés acides utilisables en tant qu'amorceurs est important, la variété des composés testés avec succès est très limitée : les alcools sont les plus couramment employés, quelques énolates et un cyanure ont été utilisés. L'amorçage par les énolates est par ailleurs remis en question par les travaux de H. G. Börner.<sup>47</sup> Plusieurs polymérisations sans ajout d'amorceur ont été observées<sup>24,52</sup> : les bases phosphazène étant très basiques, toute impureté protique risque d'amorcer également la polymérisation. C'est d'ailleurs ce qui est utilisé pour l'amorçage de la polymérisation de cyclosiloxanes où ce sont l'eau ou le silanol contenu dans le monomère qui sont déprotonés et amorcent la polymérisation. Plusieurs copolymères à blocs ont pu être synthétisés à partir d'un macroamorceur polymère terminé par un groupe –OH qui a été réactivé par une base phosphazène (tableau III.3)<sup>70</sup> ou par simple addition séquentielle.<sup>47</sup> Un poly[éthylène-co-(alcool vinylique)] et un poly(dipentylsilylène) greffés par des poly(oxydes d'éthylène) ont également été obtenus par réamorçage de fonctions OH pendantes.<sup>61,71</sup>

Pour la première fois, la base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> a été employée avec succès comme agent déprotonant dans la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates. Les résultats obtenus sont présentés dans les chapitres suivants.

**Tableau II.3 :** Polymérisations anioniques utilisant les bases phosphazène comme agents déprotonants.

Monomère	Amorceur	Base Phosphazène	Références
Méthacrylate de méthyle 	Acétate d'éthyle	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Seebach <sup>24</sup>
Acrylate de butyle 	Acrylate de butyle	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Heitz <sup>47</sup>
Octaméthylcyclotétrasiloxane (D <sub>4</sub> )  D <sub>4</sub>	Méthanol	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Molenberg et al. <sup>48</sup>
D <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O / Silanol H <sub>3</sub> Si—OH	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub> ou P <sub>5</sub> OH	Hupfield et al. <sup>72</sup>
D <sub>4</sub>	-	P <sub>2</sub> Pyr <sub>6</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	Hupfield et al. <sup>72</sup> Grzelka et al. <sup>52</sup>
Hexaméthylcyclotrisiloxane (D <sub>3</sub> ) 	-	P <sub>2</sub> Pyr <sub>6</sub> <sup>+</sup> OH <sup>-</sup>	Grzelka et al. <sup>52</sup>
Tétraphényltétraméthylcyclotétrasiloxane 	Méthanol	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Van Dyke et al. <sup>49,50</sup>
2,2,4,4,6,6-Hexaméthyl-8,8-divinylcyclotétrasiloxane 	?	Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Teng et al. <sup>53</sup>

Décaméthylcyclopentasiloxane (D<sub>5</sub>)



H<sub>2</sub>O

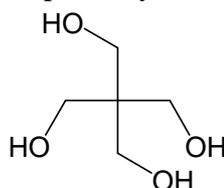
Bu<sup>t</sup>P<sub>2</sub>  
ou Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>  
ou Oct<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Pibre et al.<sup>51</sup>

Oxyde d'éthylène



1-octanol  
ou méthanol  
ou pentaérythritol



Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Esswein et al.<sup>61</sup>

Oxyde d'éthylène

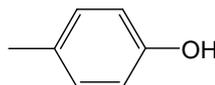
PEVA

Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Esswein et al.<sup>61</sup>

Oxyde d'éthylène

*p*-crésol

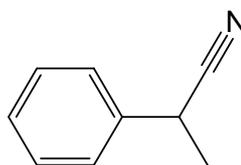


Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Schlaad et al.<sup>62</sup>

Oxyde d'éthylène

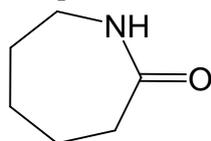
$\alpha$ -méthylphénylacétonitrile



Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Schlaad et al.<sup>62</sup>

Caprolactame



Caprolactame

EtP<sub>2</sub>

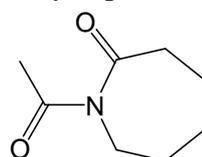
Memeger<sup>64</sup>

Caprolactame

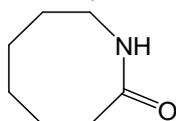
Caprolactame  
avec ou sans  
N-acétylcaprolactame

Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Memeger<sup>64</sup>



Azocan-2-one (CAS 673-66-5)



Azocan-2-one  
+ N-Acétylcaprolactame

Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

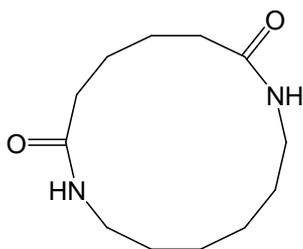
Memeger<sup>64</sup>

1,8-Diazacyclotétradécane-2,7-dione

?

Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Memeger<sup>64</sup>



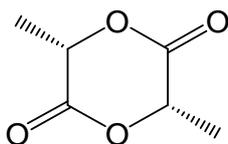
Caprolactame

Caprolactame  
+ N-Acétylcaprolactame

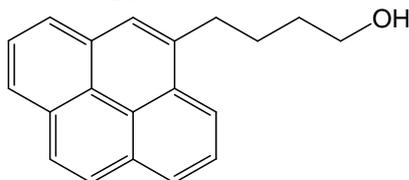
Oct<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Memeger<sup>64</sup>

L-Lactide



4-pyrène-1-butanol



BEMP

Zhang et al.<sup>70</sup>

L-Lactide

4-pyrène-1-butanol

Bu<sup>t</sup>P<sub>1</sub>

Zhang et al.<sup>70</sup>

L-Lactide

4-pyrène-1-butanol

Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>

Kester et al.<sup>23</sup>

L-Lactide  
rac-Lactide

4-pyrène-1-butanol

Bu<sup>t</sup>P<sub>2</sub>

Zhang et al.<sup>67</sup>

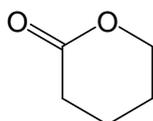
rac-Lactide

Alcool benzylique  
ou PEO<sub>120</sub>-OH  
ou PS<sub>100</sub>-OH  
ou PMMA<sub>200</sub>-OH

BEMP

Zhang et al.<sup>70</sup>

δ-Valérolactone



4-pyrène-1-butanol  
ou alcool benzylique

BEMP

Zhang et al.<sup>70</sup>

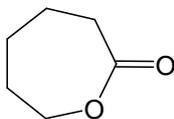
δ-Valérolactone

4-pyrène-1-butanol

Bu<sup>t</sup>P<sub>1</sub>

Zhang et al.<sup>70</sup>

ε-Caprolactone



4-pyrène-1-butanol

BEMP

Zhang et al.<sup>70</sup>

- (1) Issleib, K.; Lischewski, M. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* **1973**, 3, 255.
- (2) Appel, R.; Halstenberg, M. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1977**, 16, 263-264.
- (3) Haaseman, P.; Goubeau, J. *Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie* **1974**, 408, 293-303.
- (4) Schwesinger, R. *Chimia* **1985**, 39, 269-272.
- (5) Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1987**, 26, 1167-1169.
- (6) Schwesinger, R.; Schlemper, H.; Hasenfratz, C.; Willaredt, J.; Dambacher, T.; Breuer, T.; Ottaway, C.; Fletschinger, M.; Boele, J.; Fritz, H.; Putzas, D.; Rotter, H. W.; Bordwell, F. G.; Satish, A. V.; Ji, G. Z.; Peters, E. M.; Peters, K.; vonSchnering, H. G.; Walz, L. *Liebigs Annalen* **1996**, 1055-1081.
- (7) Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmitt, D.; Fritz, H. *Chemische Berichte* **1994**, 127, 2435-2454.
- (8) Schwesinger, R.; Hasenfratz, C.; Schlemper, H.; Walz, L.; Peters, E. M.; Peters, K.; Vonschnering, H. G. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1993**, 32, 1361-1363.
- (9) Esswein, B.; Molenberg, A.; Moller, M. *Macromolecular Symposia* **1996**, 107, 331-340.
- (10) Esswein, B.; Möller, M. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1996**, 35, 623-625.
- (11) Fruchart, J. S.; Lippens, G.; Kuhn, C.; Gras-Masse, H.; Melnyk, O. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 526-532.
- (12) D'après ce qu'affirme le fabricant Fluka sur son catalogue 2009.
- (13) Kondo, Y. In *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*; Ishikawa, T., Ed.; Wiley: New York, 2009, p 145-181.
- (14) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Dominguez, E.; de Blas, J.; Scott, W. L. *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, 12, 821-828.
- (15) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Najera, C. *Tetrahedron-Asymmetry* **1999**, 10, 821-825.
- (16) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 8775-8778.

- (17) Falkheppner, M.; Keller, M.; Prinzbach, H. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1989**, *28*, 1253-1255.
- (18) Fletschinger, M.; Zipperer, B.; Fritz, H.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 2517-2520.
- (19) Guillam, A.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 5110-5122.
- (20) Uno, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Ono, N. *Synthesis-Stuttgart* **1999**, 471-474.
- (21) Costa, A.; Najera, C.; Sansano, J. M. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 5216-5225.
- (22) Brill, W. K. D.; De Mesmaeker, A.; Wendeborn, S. *Synlett* **1998**, 1085.
- (23) Kester, B. S.; Logan, J. W.; Nederberg, F.; Pratt, R. C.; Wade, C. G.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **2008**, *49*, 1132-1133.
- (24) Pietzonka, T.; Seebach, D. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1993**, *32*, 716-717.
- (25) Gonsalves, K.; Rausch, M. D. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry* **1986**, *24*, 1419-1421.
- (26) Boileau, S. In *Comprehensive polymer science. Chain polymerization.*; Eastmond, G., Ledwith, A., Russo, S., Sigwalt, P., Eds. 1989; Vol. 3, p 467.
- (27) Halaska, V.; Lochmann, L.; Lim, D. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1968**, *33*, 3245-&.
- (28) S. Hubert, S. Boileau, résultats non publiés.
- (29) Quirk, R. P.; Mathers, R. T.; Wesdemiotis, C.; Arnould, M. A. *Macromolecules* **2002**, *35*, 2912-2918.
- (30) Quirk, R. P.; Guo, Y.; Wesdemiotis, C.; Arnould, M. A. *Polymer* **2004**, *45*, 3423-3428.
- (31) Foerster, S.; Kraemer, E. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2783-2785.
- (32) Justynska, J.; Schlaad, H. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, *25*, 1478-1481.
- (33) Floudas, G.; Vazaiou, B.; Schipper, F.; Ulrich, R.; Wiesner, U.; Iatrou, H.; Hadjichristidis, N. *Macromolecules* **2001**, *34*, 2947-2957.
- (34) Schmalz, H.; Knoll, A.; Muller, A. J.; Abetz, V. *Macromolecules* **2002**, *35*, 10004-10013.

- (35) Zhu, L.; Cheng, S. Z. D.; Calhoun, B. H.; Ge, Q.; Quirk, R. P.; Thomas, E. L.; Hsiao, B. S.; Yeh, F.; Lotz, B. *Polymer* **2001**, *42*, 5829-5839.
- (36) Schmalz, H.; Lanzendorfer, M. G.; Abetz, V.; Muller, A. H. E. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2003**, *204*, 1056-1071.
- (37) Boschetti-De-Fierro, A.; Muller, A. J.; Abetz, V. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1290-1298.
- (38) Toy, A. A.; Reinicke, S.; Mueller, A. H. E.; Schmalz, H. *Macromolecules* **2007**, *40*, 5241-5244.
- (39) Hans, M.; Keul, H.; Möller, M. *Polymer* **2009**, *50*, 1103-1108.
- (40) Molenberg, A.; Möller, M. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1997**, *198*, 717-726.
- (41) Boileau, S. *ACS Symp. Ser.* **1985**, 286.
- (42) Nobori, T.; Kouno, M.; Suzuki, T.; Mizutani, K.; Kiyono, S.; Sonobe, Y.; Takaki, U. Mitsui Chemicals, Inc. 1999, US Patent 5 990 352
- (43) Nobori, T.; Funaki, K.; Shibahara, A.; Suzuki, M.; Mizutani, K.; Jouyama, H.; Hara, I.; Hayashi, T.; Kiyono, S.; Fujiyoshi, S.; Sakayama, H.; Mizoguchi, M.; Matsumoto, T.; Hirose, Y. Mitsui Chemicals, Inc. 2004, US Patent 6 762 259
- (44) Miyamoto, N.; Inoue, Y.; Koizumi, S.; Hashimoto, T. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, s568-s572.
- (45) D'après une recherche effectuée sur ISI Web of Knowledge en juillet 2009.
- (46) D'après une recherche effectuée sur ISI Web of Knowledge en juillet 2009.
- (47) Boerner, H. G.; Heitz, W. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1998**, *199*, 1815-1820.
- (48) Molenberg, A.; Möller, M. *Macromolecular Rapid Communications* **1995**, *16*, 449-53.
- (49) Van Dyke, M. E.; Clarson, S. J. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **1996**, *37*, 668-669.
- (50) Van Dyke, M. E.; Clarson, S. J. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers* **1998**, *8*, 111-117.
- (51) Pibre, G.; Chaumont, P.; Fleury, E.; Cassagnau, P. *Polymer* **2008**, *49*, 234-240.
- (52) Grzelka, A.; Chojnowski, J.; Fortuniak, W.; Taylor, R. G.; Hupfield, P. C. *Journal of Inorganic And Organometallic Polymers* **2004**, *14*, 85-99.
- (53) Teng, C. J.; Weber, W. P.; Cai, G. *Macromolecules* **2003**, *36*, 5126-5130.

- (54) Bischoff, R.; Currie, J.; Herron, W.; Taylor, R. (*Dow Corning Ltd., UK*). **1998**, *US Patent 5883215 (A)*.
- (55) Currie, J.; Griffith, P.; Herron, W.; Taylor, R. (*Dow Corning Corporation, USA*). **2000**, *US Patent 6054548 (A)*
- (56) Currie, J.; Griffith, P.; Herron, W.; Taylor, R. (*Dow Corning Corporation, USA*). **2000**, *US Patent 6221993 (B1)*
- (57) Eglin, D.; Habimana, J. d. I. C.; Hupfield, P.; Surgenor, A.; Taylor, R. (*Dow Corning Corporation, USA*). **2002**, *US Patent 6448196 (B1)*
- (58) Hupfield, P.; Surgenor, A.; Taylor, R. (*Dow Corning Corporation, USA*). **2000**, *KR 20000048035 (A)*
- (59) Moloney, G.; Hupfield, P.; Surgenor, A.; Taylor, R. (*Dow Corning Corporation, USA*). **2001**, *EP 1008612 (A3)*
- (60) Taylor, R.; Surgenor, A.; Hupfield, P. (*Dow Corning Corporation, USA*). **2000**, *EP 1008611 (A2)*
- (61) Esswein, B.; Steidl, N. M.; Möller, M. *Macromolecular Rapid Communications* **1996**, *17*, 143-148.
- (62) Schlaad, H.; Kukula, H.; Rudloff, J.; Below, I. *Macromolecules* **2001**, *34*, 4302-4304.
- (63) Harada, A.; Kataoka, K. *Macromolecules* **1995**, *28*, 5294-5299.
- (64) Memeger, W.; Campbell, G. C.; Davidson, F. *Macromolecules* **1996**, *29*, 6475-6480.
- (65) Udipi, K.; Davé, R. S.; Kruse, R. L.; Stebbins, L. R. *Polymer* **1997**, *38*, 927-938.
- (66) Memeger, W., Jr. (*du Pont de Nemours, E. I., and Co., USA*). **1995**, *US Patent 5399662 (A)*
- (67) Zhang, L.; Nederberg, F.; Messman, J. M.; Pratt, R. C.; Hedrick, J. L.; Wade, C. G. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 12610-12611.
- (68) Nyce, G. W.; Glauser, T.; Connor, E. F.; Mock, A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3046-3056.
- (69) Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 4556-4557.
- (70) Zhang, L.; Nederberg, F.; Pratt, R. C.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L.; Wade, C. G. *Macromolecules* **2007**, *40*, 4154-4158.

(71) Schwegler, L. A.; Meyer-Pundsack, C.; Moller, M. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry* **2000**, *38*, 2306-2318.

(72) Hupfield, P. C.; Taylor, R. G. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers* **1999**, *9*, 17-34.

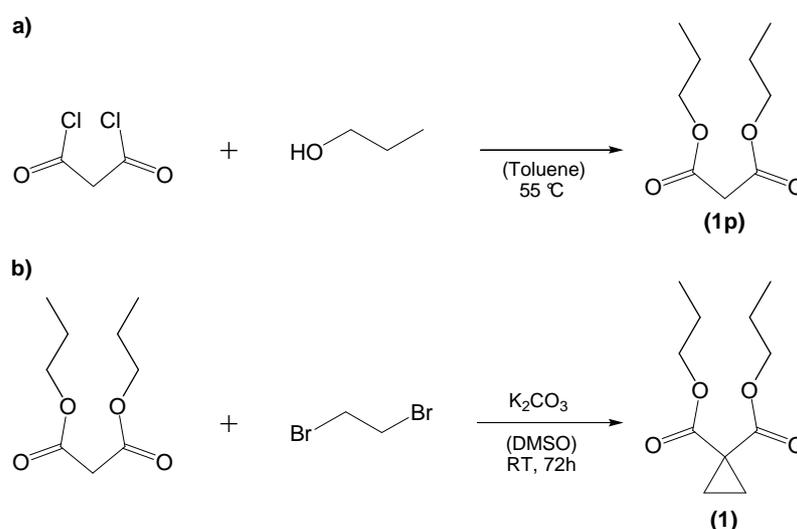


## Chapitre 2 : Etude de la réaction de polymérisation du monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle

Ce chapitre présente la synthèse du monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle (**1**) puis sa polymérisation amorcée par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>. Des études cinétiques dans le but de déterminer si cette polymérisation anionique par ouverture de cycle est vivante ont été réalisées dans le THF puis dans le toluène à trois températures différentes. Différents systèmes d'amorçage et différents agents de terminaison ont également été employés dans le but de synthétiser des polymères téléchéliques.

### 2.1 Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle

Le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle (**1**) est obtenu à partir de réactifs commerciaux en deux étapes (schéma II.3') avec un très bon rendement (rendement global = 74 %). L'étape de cyclopropanation du précurseur est essentielle car il ne doit plus rester de traces de protons maloniques dans le monomère final qui pourraient jouer le rôle d'agent de transfert au cours de la polymérisation. Le protocole utilisé ici a été développé il y a quelques années par notre groupe et permet d'atteindre la pureté requise.<sup>1-3</sup> Les spectres RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et IR-TF confirment la structure du monomère (**1**). En particulier l'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H ne permet pas de détecter la présence des protons maloniques.

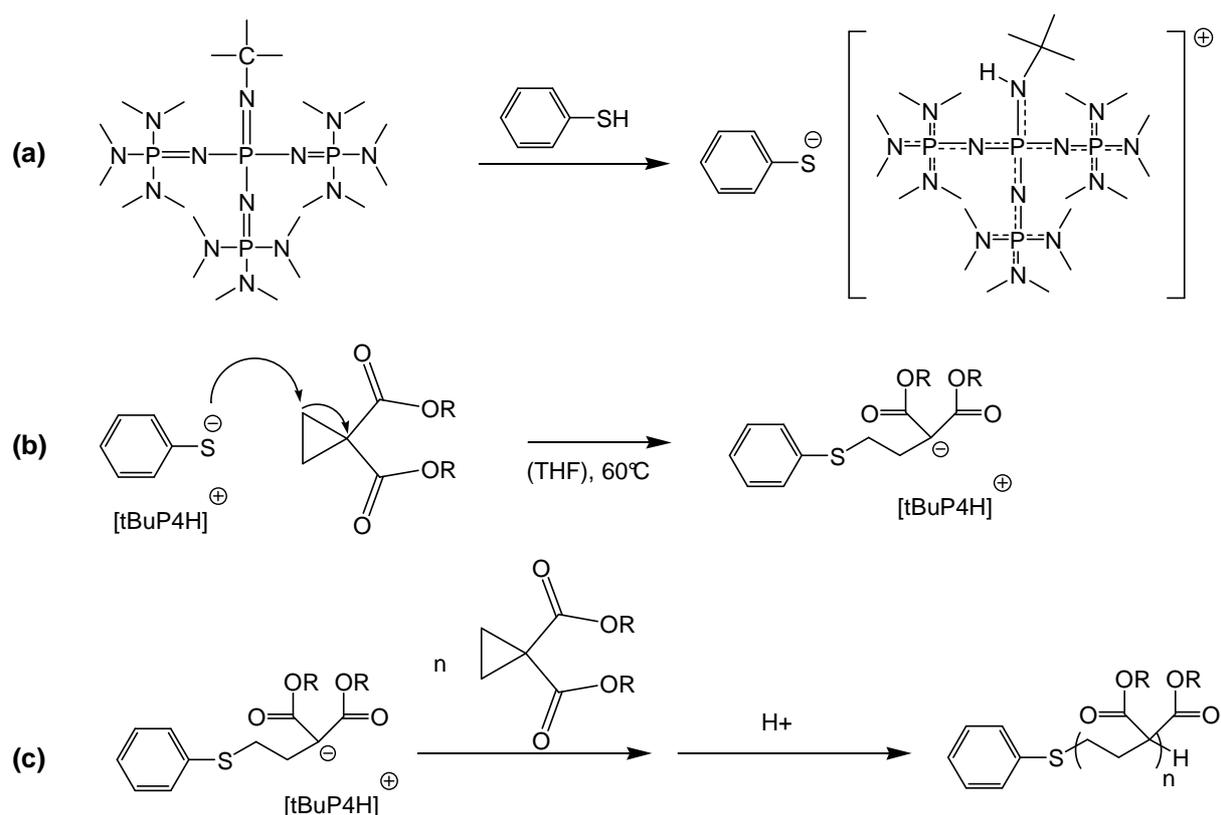


**Schéma II.3'** : a) Synthèse du précurseur malonate de di-*n*-propyle ; b) Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle (**1**).

## 2.2 Synthèse du poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle) (poly(1)).

Notre groupe a montré précédemment la possibilité de polymériser le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle (**1**) dans le DMSO à des températures élevées (typiquement 130°C ou plus) avec le thiophénolate de sodium comme amorceur.<sup>4</sup>

Lors de cette thèse le monomère (**1**) a été polymérisé avec succès à plus basse température en utilisant le thiophénol associé à la base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (tableau II. 4). A l'instar de la polymérisation de l'oxyde d'éthylène, on peut postuler que la base phosphazène agit comme un agent déprotonant pour former le thiophénolate responsable de l'attaque nucléophile sur le cyclopropane. L'étape de propagation passe par un carbanion malonate comme cela a été précédemment établi pour la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates amorcée par le thiophénolate de sodium (schéma II.4).



**Schéma II.4 :** Mécanisme réactionnel postulé de la polymérisation par ouverture de cycle du monomère (**1**) avec le système d'amorçage thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> ; a) formation de l'amorceur ; b) amorçage ; c) propagation et terminaison.

La majorité des expériences (de 2 à 11, tableau II.4) a été conduite à 60°C et de très bons taux de conversion en polymère ont été obtenus. Ceux-ci ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H en examinant la disparition du signal correspondant au CH<sub>2</sub> du groupement cyclopropyle de (1). Les expériences 5 et 6 ont été réalisées dans des conditions similaires et montrent une très bonne reproductibilité ainsi qu'une conversion totale du monomère après 40 h de réaction. Les masses molaires ont été déterminées par trois techniques : deux méthodes absolues (la RMN <sup>1</sup>H en comparant les protons aromatiques du groupement amorceur PhS- et les protons du CH<sub>2</sub> en alpha de l'ester et la SEC couplée à la diffusion de la lumière à trois angles) et une méthode relative (SEC avec étalonnage polystyrène et détection par mesure d'indice de réfraction). Pour des degrés de polymérisation inférieurs à 60 (expériences 2 à 7), les masses molaires expérimentales sont en très bon accord avec les masses molaires théoriques. Ceci prouve que l'amorçage est quantitatif et que chaque molécule d'amorceur génère une macromolécule. Des expériences ont également été conduites en augmentant le rapport [monomère] / [amorceur] afin d'obtenir des masses molaires plus élevées. En cas d'utilisation de thiophénol et de Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> avec un rapport molaire 1 / 1, des prélèvements au cours de la réaction ont montré que la propagation s'arrête avant d'atteindre une conversion totale et les masses molaires expérimentales sont inférieures aux masses molaires théoriques, l'indice de polymolécularité demeurant quant à lui excellent. Ceci suggère l'existence d'une réaction de terminaison lente avec une espèce acide sans transfert. Néanmoins si le Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> est mis en excès par rapport au thiophénol (expériences 9 et 10), il est possible d'atteindre des conversions quasi totales et d'obtenir des masses molaires expérimentales voisines des masses molaires théoriques. Lors de l'expérience 10, une masse molaire de l'ordre de 35,0 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup> a pu être atteinte. Ces résultats sont très prometteurs lorsque l'on considère que les masses molaires obtenues par amorçage avec des thiophénolates alcalins n'excédaient pas 10,0 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup>.

Une tentative de polymérisation a également été réalisée à 30°C (expérience 1). Il n'y a pas eu, comme pour les réactions menées à 60°C, de coloration jaune immédiate du milieu réactionnel lors de l'ajout de la base phosphazène mais une coloration progressive du milieu sur environ 24 h. Après 20 h de réaction, le taux de conversion du monomère est seulement de 13 %. La polymérisation est donc possible à des températures proches de l'ambiante, néanmoins la vitesse de polymérisation est logiquement très inférieure à celle obtenue à 60°C et des temps de réactions longs sont alors nécessaires. Lorsque la polymérisation a été terminée par de l'acide chlorhydrique après 137 h, le taux de conversion du monomère est de

41%. Le polymère purifié a été analysé par SEC dans le chloroforme. Une masse molaire de  $3,5 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  a été déterminée. Aux erreurs expérimentales près, elle correspond à la masse molaire théorique ( $4,3 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) calculée à partir du taux de conversion. Le polymère présente une distribution des masses molaires très étroite (cf. tableau II. 4). Il semble donc que malgré l'importance du temps de réaction, aucune réaction de transfert ou de terminaison n'a eu lieu. Il s'agit de la première observation de la polymérisation d'un monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate à si faible température. En effet, avant l'utilisation de la base phosphazène  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ , aucune polymérisation à des températures inférieures à  $80^\circ\text{C}$  n'avait pu être réalisée.<sup>5</sup> Néanmoins, même si la polymérisation à la température ambiante est possible, tant qu'aucune réaction secondaire n'est observée, il est souhaitable de travailler à plus haute température afin de conserver des temps de réaction raisonnables.

**Tableau II. 4 :** Polymérisations du monomère (1) amorcées par le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  dans le THF.

Exp	PhSH: $\text{Bu}^t\text{P}_4$ :M	T (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Mn th $\times 10^{-3}$	Mn $\times 10^{-3}$			Mw/Mn	
						SEC-RI	SEC-MALLS	RMN $^1\text{H}$	SEC-RI	SEC-MALLS
1 <sup>a</sup>	1:1,2:50	30	137	42	4,3	3,5	-	3,9	1,07	-
2 <sup>b</sup>	1:1:15	60	15	100	3,2	2,6	5,8	3,4	1,07	-
3 <sup>c</sup>	1:1:15	60	15	100	3,2	2,9	5,0	3,9	1,07	-
4 <sup>b</sup>	1:1:25	60	17	99	5,3	4,2	5,6	5,8	1,07	1,11
5 <sup>a</sup>	1:1:50	60	50	97	10,4	9,0	10,1	11,7	1,08	1,03
6 <sup>a</sup>	1:1:50	60	32	97	10,4	11,3	9,7	12,0	1,05	1,15
7 <sup>a</sup>	1:1:58	60	72	96	12,1	10,5	10,5	12,8	1,07	1,15
8 <sup>a</sup>	1:1:150	60	24	80	25,7	15,3	14,8	21,4	1,10	1,09
9 <sup>a</sup>	1:1,2:150	60	72	96	30,8	17,5	24,0	21,4	1,10	1,15
10 <sup>a</sup>	1:2:150	60	72	94	30,2	22,0	34,3	42,8	1,17	1,08
11 <sup>a</sup>	1:1:250	60	48	80	42,8	20,3	19,5	30,0	1,09	1,07
12 <sup>a</sup>	0:1:50	60	24	93	-	17,0	-	-	1,09	-

<sup>a</sup> réaction terminée par ajout d'acide chlorhydrique aqueux.

<sup>b</sup> réaction terminée par ajout de bromure de propargyle.

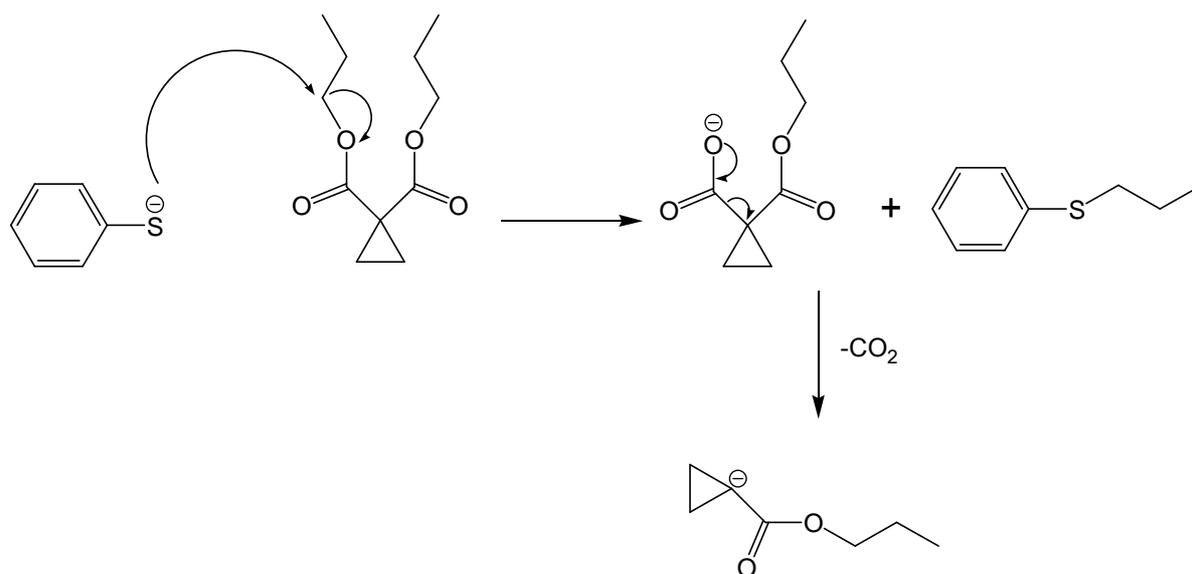
<sup>c</sup> réaction terminée par ajout de bromure d'allyle.

De manière surprenante, une réaction sans thiophénol (expérience 12) a conduit à l'obtention d'un polymère ; celui-ci possède une distribution de masses étroite (1,09). La masse molaire

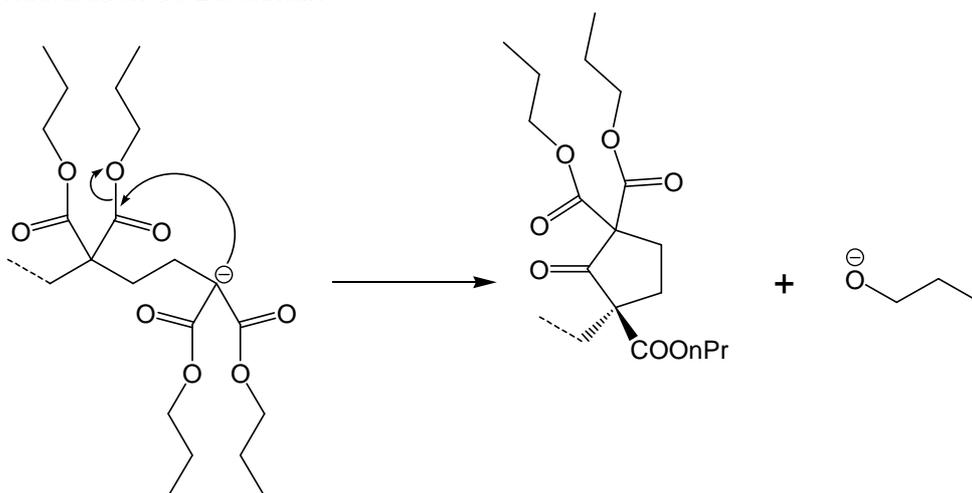
obtenue par SEC est supérieure à celle qui serait obtenue si chaque molécule de phosphazène avait conduit à l'amorçage d'une chaîne de polymère. De tels cas ont déjà été reportés dans la littérature pour la polymérisation du méthacrylate de méthyle<sup>6</sup> et de l'acrylate de butyle<sup>7</sup>. Néanmoins jusqu'à présent aucune réelle explication ne peut être fournie si ce n'est la présence d'une faible quantité d'impureté protique dont la quantité peut être calculée à partir du degré de polymérisation obtenu et en supposant un amorçage quantitatif et rapide : la valeur obtenue est d'environ ~1,2 % mol.

Les polymères obtenus ont été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et IR-TF. Les spectres sont pleinement compatibles avec la structure attendue (voir la partie expérimentale pour les attributions des pics). Les rapports d'intégrations de pics en RMN <sup>1</sup>H (4, 4, 4, 6) et les multiplicités des signaux (triplet, triplet, sextuplet, triplet) sont bien ceux attendus. L'étude des signaux correspondant aux extrémités de chaînes est décrite dans les paragraphes « étude de l'amorçage » et « terminaison ». L'analyse détaillée des spectres ne permet pas de mettre en évidence la présence de réactions secondaires (réaction de Krapcho, condensation de Dieckmann, formation d'un thioester). De telles réactions secondaires (schéma II.5) sont d'ailleurs peu probables car les conditions employées ici sont bien plus douces (températures plus faibles, solvant beaucoup moins polaire) que celles utilisées précédemment avec le thiophénolate de sodium dans le DMSO à 130°C.

### Réaction de Krapcho



### Condensation de Dieckman



### Formation d'un thioester

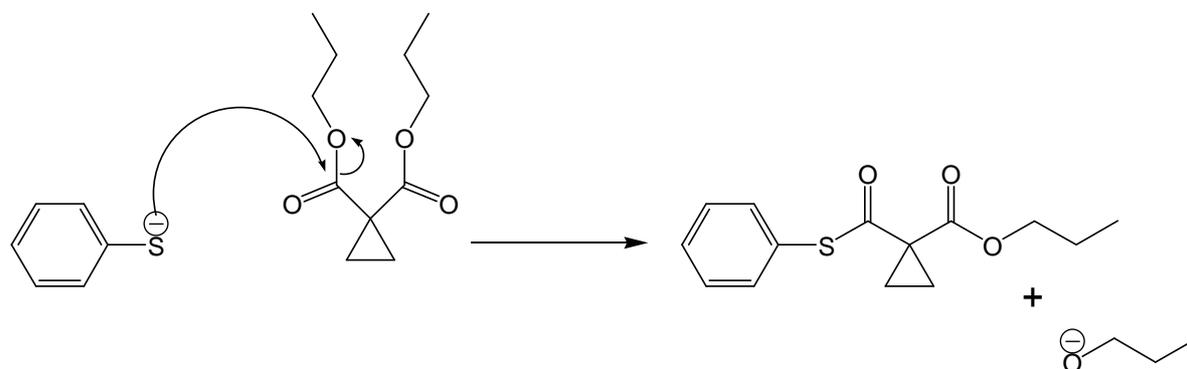


Schéma II.5 : Réactions secondaires envisageables au cours de la polymérisation de (1).

## 2.3 Etude cinétique : évidences expérimentales pour une polymérisation vivante

### 2.3.1 Dans le tétrahydrofurane

Une étude cinétique a été réalisée tout d'abord dans le tétrahydrofurane et les données expérimentales ont été traitées en utilisant l'équation suivante :

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]}\right) = f \cdot k_p \cdot [I]_0 \cdot t \quad (1)$$

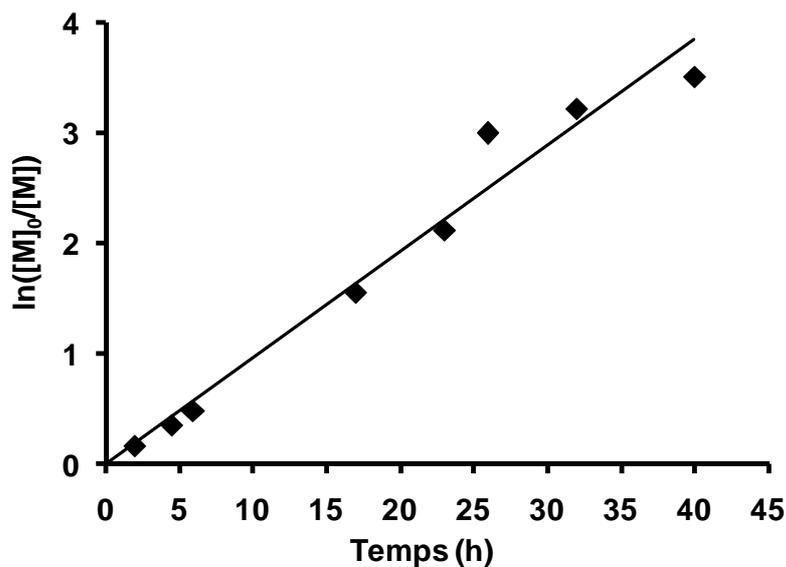
Dans cette équation,  $[M]_0$  et  $[I]_0$  sont les concentrations initiales en monomère et en amorceur,  $[M]$  est la concentration en monomère au temps  $t$  et  $f$  est l'efficacité de l'amorceur définie par  $f = \overline{M}_{n,th} / \overline{M}_{n,exp}$ . Elle permet de vérifier que la cinétique de polymérisation est d'ordre 1 pour les concentrations  $[M]_0$  et  $[I]_0$  (on parlera alors d'ordre interne 1 en monomère) et donc que la concentration en espèces actives reste constante quelle que soit la conversion ( $k_p \cdot [P^-] = \text{cst}$  dans l'équation cinétique globale  $R_p = k_p \cdot [P^-] \cdot [M]$ ), ce qui signifie qu'il n'y a pas de réactions de terminaison.

A partir de la courbe de la figure II.1, on peut conclure que la réaction est du premier ordre par rapport au monomère tout au long de la réaction.

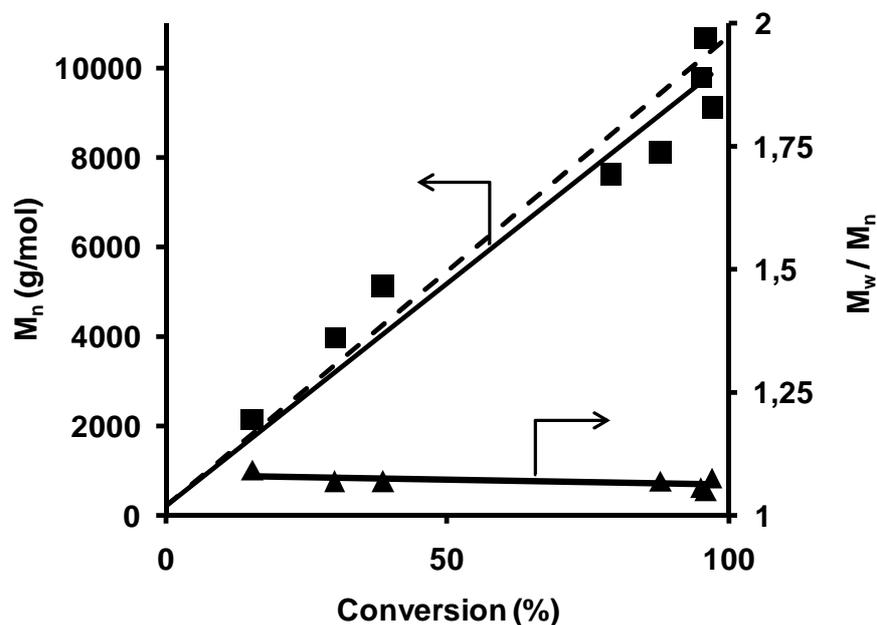
La courbe de la figure II.2 montre que le degré de polymérisation augmente linéairement avec le taux de conversion ce qui indique qu'il n'y a pas de transfert de chaîne. Ces résultats cinétiques, corroborés par le fait que les distributions des masses molaires observées sont des distributions très étroites pour l'ensemble des polymères synthétisés, supporte totalement un **mécanisme vivant** (pas de terminaison et pas de transfert) pour cette polymérisation anionique dans les conditions expérimentales testées.

A 60°C, une valeur de  $k_p$  égale à  $5.8 \cdot 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  a été calculée à partir de la pente de la droite de régression de la courbe de la figure II.1. Lorsque le thiophénolate de sodium est utilisé comme amorceur, aucune polymérisation n'est observée à cette température dans le DMSO. Néanmoins, comme cela avait été préalablement montré et confirmé dans une étude précédente, l'amorçage par le thiophénolate de sodium dans le DMSO est possible à plus

haute température.<sup>3-5</sup> Une étude cinétique (cf. annexe II.1) de la polymérisation anionique vivante avec le thiophénolate de sodium comme amorceur a donc été réalisée à 130°C pour obtenir un point de comparaison. Une valeur de  $2.0 \times 10^{-4} \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$  a été obtenue pour la constante de polymérisation  $k_p$  à cette température, soit une valeur à peu près similaire à celle obtenue pour la polymérisation à 60°C avec le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ . L'importante augmentation de température nécessaire pour obtenir avec le thiophénolate de sodium une valeur de  $k_p$  du même ordre de grandeur qu'avec le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  montre très clairement **la plus grande réactivité du nouveau système d'amorçage par rapport à un amorçage « conventionnel »**. Si une telle augmentation de réactivité en présence de base phosphazène peut paraître surprenante, il ne s'agit pas d'un cas isolé et un tel phénomène a déjà été observé pour la polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques<sup>8</sup>, des cyclosiloxanes<sup>9</sup> et de l'oxyde d'éthylène.<sup>9,10</sup> Il est maintenant accepté que l'utilisation d'un cation très mou et volumineux comme l'ion phosphazénium  $[\text{Bu}^t\text{P}_4\text{H}]^+$  à la place d'un contre-ion alcalin plus petit peut conduire à une augmentation considérable de la vitesse de polymérisation.<sup>10</sup>



**Figure II.1** : Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 60°C dans le THF ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.3 \text{ mol.L}^{-1}$ , PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:**(1)** = 1:1:50) : cinétique du premier ordre : pente =  $0.0961 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.97$ .



**Figure II.2** : Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 60°C dans le THF ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.3 \text{ mol.L}^{-1}$ , PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:**(1)** = 1:1:50) : masses molaires moyennes en nombre mesurées par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion du monomère.

## 2.3.2 Dans le toluène

Afin d'étendre la gamme des solvants utilisables et également afin de pouvoir travailler à plus haute température, notre nouveau système d'amorçage a été testé à plusieurs températures dans le toluène. Les résultats sont reportés dans le tableau II. 5.

### 2.3.2.a Une polymérisation contrôlée

**Tableau II.5 :** Polymérisations du monomère (**1**) dans le toluène amorcées par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et terminées par ajout d'acide chlorhydrique.

N°	PhSH:ButP <sub>4</sub> :M	T° (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Mn th x10 <sup>-3</sup>	Mn (x10 <sup>-3</sup> )			Mw/Mn	
						SEC-RI	SEC-MALLS	RMN <sup>1</sup> H	SEC-RI	SEC-MALLS
1	1:1:50	30	172	48	5,1	3,8	-	4,4	1,10	-
2	1:1:50	60	89	100	10,7	6,8	8,7	9,8	1,07	1,08
3	1:1:50	60	100	100	10,7	7,8	13,9		1,09	1,36
4	1:1:50	100	4,5	100	10,7	7,6	9,6	10,7	1,08	1,09
5	1:1:50	100	7	100	10,7	8,6	11,6	11,1	1,07	1,18
6	1:1:200	100	32	99	42,4	33,0	42,0	43,0	1,14	1,10

La polymérisation du monomère (**1**) a été réalisée à trois températures dans le toluène : 30, 60 et 100°C. Quelle que soit la température, le polymère reste soluble dans le toluène tout au long de la polymérisation, ce qui permet de réaliser une étude cinétique. Comme précédemment les taux de conversion sont obtenus en effectuant un spectre RMN <sup>1</sup>H de prélèvements du milieu réactionnel et en comparant les aires des signaux méthylène correspondant au cyclopropane du monomère (**1**) à celles des CH<sub>2</sub> de la chaîne alkyle du poly(**1**).

Excepté pour l'expérience 1 qui a été stoppée avant son terme, dans toutes les expériences, les conversions en monomère sont totales et les distributions des masses molaires sont étroites. Les analyses RMN de l'ensemble de ces polymères ne révèlent aucune trace de réactions secondaires.

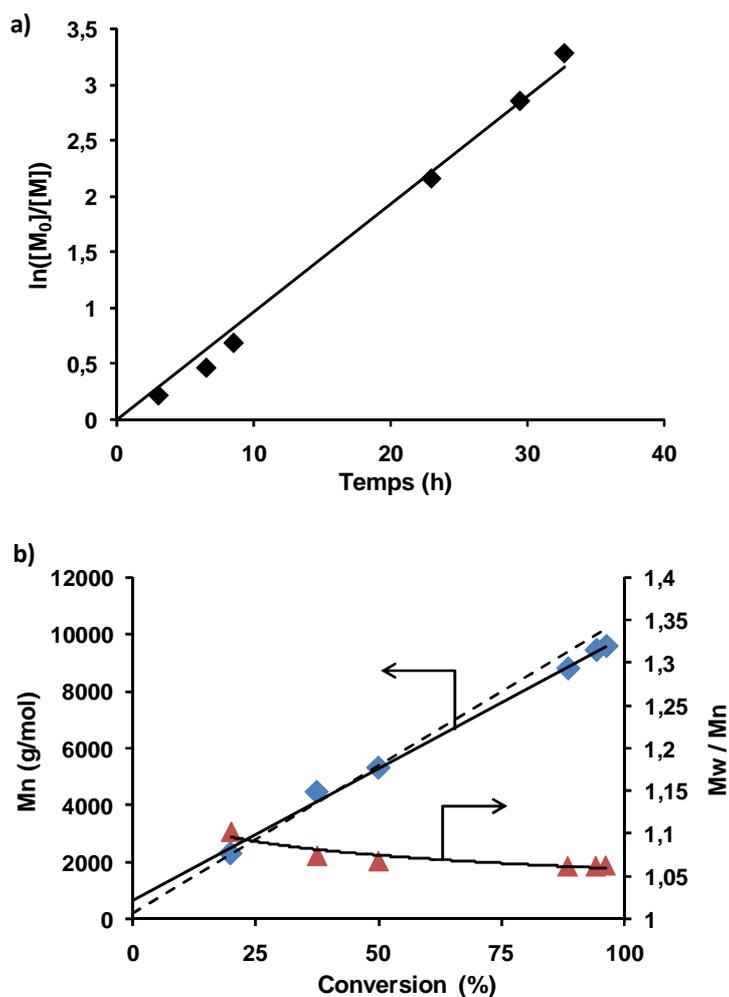
Les masses molaires expérimentales déterminées par les deux méthodes absolues SEC-MALLS et RMN  $^1\text{H}$  sont en bon accord avec les valeurs théoriques. Les masses molaires mesurées par la méthode relative SEC-RI, étalonnée avec des étalons polystyrènes, sont systématiquement plus faibles. Le rapport entre le  $M_n$  obtenu par les méthodes absolues et par la SEC-RI est quasiment constant et sa moyenne sur l'ensemble des mesures est égale à 1,3. Les cinétiques ayant été suivies par SEC-RI, un coefficient correcteur de 1,3 sera appliqué à l'ensemble des  $M_n$ .

### 2.3.2.b Expériences de cinétique : conservation du caractère vivant

Des études cinétiques ont été réalisées en utilisant un rapport  $[\text{thiophénolate}] / [\text{Bu}^t\text{P}_4] / [\text{monomère}] = 1 / 1 / 50$  à 3 températures (30, 60 et 100°C). Comme précédemment dans le THF, le système thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  amorce efficacement la polymérisation de (**1**).

La figure II.3.a présente les résultats de la cinétique à 60°C dans le toluène (expérience 3 tableau II.5), chaque point correspondant à un prélèvement du milieu réactionnel au cours du temps. On utilise la même méthode de traitement des données que précédemment pour les cinétiques dans le THF. On constate sur la figure II.3, que lors de la polymérisation dans le toluène, l'ordre interne en monomère est égal à 1 tout au long de la réaction. On obtient par régression linéaire une valeur de  $5,7 \times 10^{-4} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  pour la constante de propagation  $k_p$ . Cette valeur est identique à celle du  $k_p$  obtenue dans les mêmes conditions dans le THF ( $[\text{I}_0]$ ,  $[\text{M}_0]$  et température identiques). Ce résultat est surprenant puisque le THF est un solvant plus polaire et plus dissociant que le toluène (à 25°C,  $\epsilon_{\text{THF}} = 7,39^{11}$  et  $\epsilon_{\text{Toluène}} = 2,408^{12}$ ; à 60°C,  $\epsilon_{\text{THF}} = 6,49^{11}$  et  $\epsilon_{\text{Toluène}} = 2,31^{13}$ ) et que théoriquement les ions libres sont les espèces les plus réactives lors des polymérisations anioniques. Une explication possible dans notre cas serait que les paires d'ions « lâches » (avec de grandes distances interioniques) possèdent la même réactivité que les ions libres et donc qu'une plus grande proportion d'ions libres dans le THF n'influe pas sur la cinétique de polymérisation.

Sur la figure II.3.b, on constate que la masse molaire du polymère augmente linéairement avec la conversion et que, dans le même temps, l'indice de polymolécularité est faible sur toute la gamme des conversions. Ces résultats confirment le caractère vivant de cette polymérisation anionique vivante.

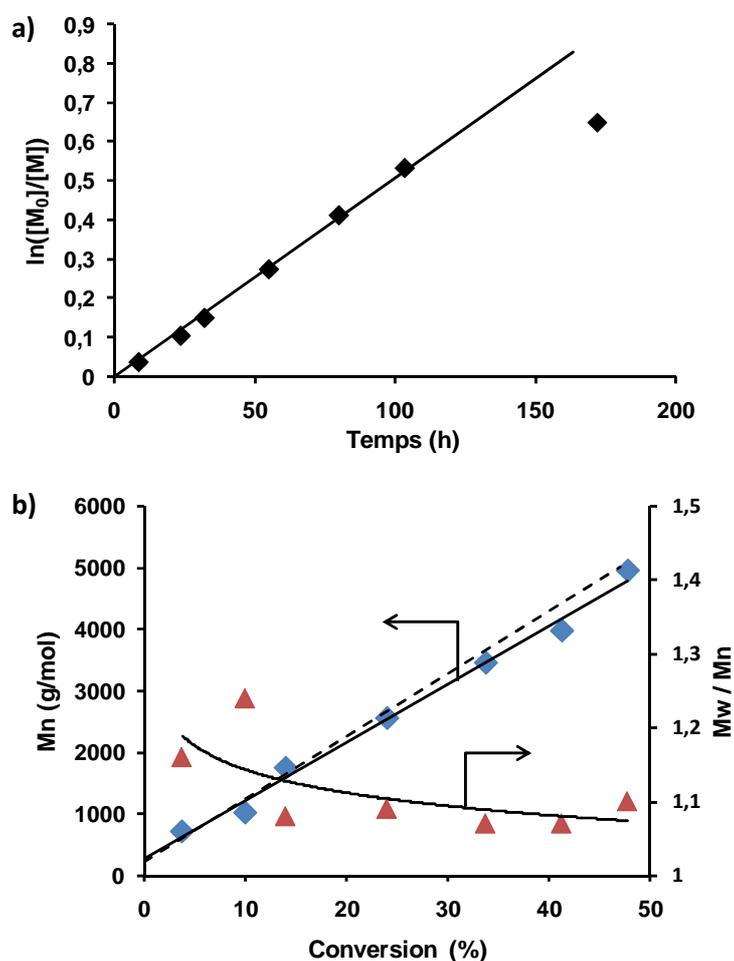


**Figure II.3 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 60°C dans le toluène ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.3 \text{ mol.L}^{-1}$ , PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:**(1)** = 1:1:50) : a) Ordre interne en monomère égal à 1 : pente =  $0.0988 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.99$  ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion du monomère.

Une étude cinétique a été réalisée à 30°C selon les paramètres de l'expérience 1 du tableau II.5 (figure II.4). La polymérisation est très lente et, après 172 heures de réaction, le taux de conversion du monomère est seulement de 48 %. On observe également une augmentation graduelle de la viscosité du milieu, suivie d'une « gélification » complète. Un tel comportement n'a pas été observé dans les expériences précédentes : ni dans le THF à la même température, ni dans le toluène à plus hautes températures. Il peut s'expliquer par le fait que le toluène n'est pas un très bon solvant pour le poly(**1**), en particulier à basse température. En parallèle, l'analyse de la cinétique de polymérisation (figure II. 4. a) montre que l'ordre interne en monomère est égal à 1 au cours des 100 premières heures, puis on observe une

perte de la linéarité. Néanmoins le caractère vivant de la polymérisation est conservé puisque la masse molaire du polymère croît linéairement avec la conversion et que l'indice de polymolécularité diminue avec la conversion pour atteindre des valeurs inférieures à 1,1 (cf. figure II. 4. b). Une constante de propagation de  $3,08 \times 10^{-5} \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$  a été déterminée sur l'intervalle de 0 à 105 h (0 à 48%).

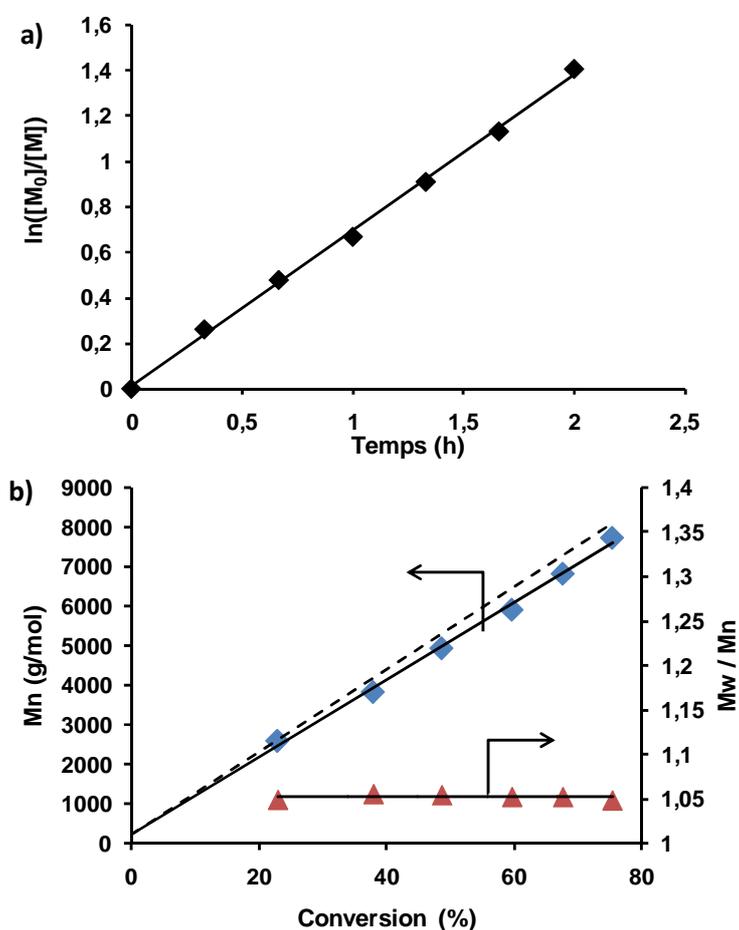
Une rapide comparaison avec la polymérisation dans le THF à la même température (41 % de conversion dans le THF après 137 h contre 41 % de conversion après 104 h), montre qu'à cette température également, les vitesses de polymérisation dans les 2 solvants sont très voisines.



**Figure II.4 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 30°C dans le toluène ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.3 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $\text{PhSH:Bu}^t\text{P}_4\text{:}(1) = 1:1:50$ ) : a) Ordre interne en monomère égal à 1 au cours des 100 premières heures : pente =  $0.0051 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.99$  ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion en monomère.

Une dernière étude cinétique a été réalisée à 100°C selon les conditions expérimentales de l'expérience 5 (figure II. 5). La polymérisation est quantitative au bout de deux heures. Toutes les caractéristiques d'une polymérisation anionique vivante ont été conservées : cinétique d'ordre 1 par rapport au monomère tout au long de la réaction (figure II. 5. a), masse molaire croissant linéairement avec le taux de conversion (figure II. 5. b) et distribution étroite des masses molaires.

Ceci prouve que les espèces actives carbanion malonate / contre-ion phosphazénium restent stables durant toute la polymérisation malgré une température plus élevée. Cette conclusion est renforcée par ailleurs par la stabilité des signaux correspondant à la base phosphazène en RMN  $^1\text{H}$ .



**Figure II.5 :** Polymérisation par ouverture de cycle de **(1)** à 100°C dans le toluène ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.3 \text{ mol.L}^{-1}$ , PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:**(1)** = 1:1:50) : a) Cinétique du premier ordre : pente =  $0.6856 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.99$  ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion en monomère.

### 2.3.2.c Obtention de polymères avec une masse molaire plus importante

Une expérience a été réalisée dans le toluène à 100°C en visant un degré de polymérisation de 200 (expérience 6, tableau II.5). Contrairement aux tentatives d'augmentation de la masse molaire effectuées dans le THF, la conversion a été totale et un polymère de masse molaire  $40,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  a été obtenu. La masse molaire déterminée par SEC-MALLS et par RMN  $^1\text{H}$  correspond parfaitement à la masse molaire théorique et la distribution des masses molaires est étroite. Il s'agit à ce jour du **polymère de plus grande taille** qui ait été synthétisé par polymérisation anionique de monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates.

### 2.3.3 Conclusions

La polymérisation du monomère (**1**) est possible en utilisant le THF ou le toluène comme solvant de réaction. Dans ces deux solvants, la polymérisation reste contrôlée sur l'ensemble des températures testées. Quelles que soient les conditions employées, les polymères obtenus présentent des distributions de masses étroites et les masses molaires obtenues sont égales aux masses molaires théoriques.

Contrairement à ce qui était attendu, la diminution de polarité du solvant, lors du passage du THF au toluène, n'entraîne pas de diminution de la constante de vitesse de polymérisation. Par conséquent dans le toluène, une augmentation modérée de la température permet de réduire considérablement le temps de réaction et ouvre ainsi la voie à la synthèse de polymères de masses molaires plus élevées que celles obtenues jusqu'à présent.

## 2.4 Obtention de polymères téléchéliques

La section précédente a montré qu'il était possible de contrôler parfaitement la taille des polymères synthétisés. Afin d'obtenir des macromolécules parfaitement définies, il est nécessaire de contrôler également les extrémités de chaîne. Tout d'abord différents systèmes d'amorçage, composés d'une espèce possédant un proton labile et de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ , ont été testés. Puis l'étape de terminaison à l'aide de différents agents électrophiles a été étudiée, une attention particulière a été portée au caractère quantitatif de celle-ci.

### 2.4.1 Etude de l'amorçage

Même si plusieurs bases « molles » sont connues pour ouvrir efficacement les cyclopropane-1,1-dicarboxylates (voir section II.2.2.1.a),<sup>14</sup> les amorçeurs utilisés jusqu'à présent pour la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates sont très peu nombreux : sels alcalins du thiophénol ou dialkyl malonates. Afin d'introduire une plus grande variété dans les extrémités de chaîne, il serait intéressant de pouvoir utiliser d'autres amorçeurs.

L'amorceur employé doit remplir deux critères :

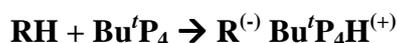
- **Régiosélectivité dans la réaction avec le monomère.**

Les monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates possèdent deux sites d'attaque possibles pour un nucléophile : le cyclopropane (ouverture de cycle par substitution nucléophile) et les carbonyles des fonctions ester (addition sur  $\text{C}=\text{O}$ ). Une régiosélectivité totale de l'attaque de l'amorceur sur le cyclopropane est donc impérative. En particulier, il est impossible d'employer les bases dures habituellement utilisées en polymérisation anionique, comme les organolithiens ou les réactifs de Grignard, puisque celles-ci attaqueraient préférentiellement les esters par rapport aux cyclopropanes.<sup>15</sup>

- **Efficacité et rapidité de l'amorçage.**

En outre la réaction de l'amorceur avec les cyclopropanes doit être quantitative et extrêmement rapide afin de pouvoir observer des polymérisations vivantes.

L'emploi de la base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> permet, d'après la littérature, de générer *in situ* et quantitativement un grand nombre de carbanions extrêmement réactifs qui sont de bons candidats à l'amorçage de la polymérisation de (**1**). L'équation globale de la réaction d'amorçage est décrite par la réaction :



où RH est une molécule acide capable de céder un proton à la base phosphazène.

Le paragraphe suivant présente donc différents essais de polymérisation utilisant des amorceurs possédant des fonctionnalités variées (cf. tableau II. 6). Les degrés de polymérisation visés dans cette partie sont faibles (DP = 25 ou 50) afin de pouvoir visualiser les extrémités de chaîne en RMN <sup>1</sup>H. Quelques polymérisations ont été terminées par utilisation d'une espèce carbonée électrophile (bromure de propargyle et bromure de benzyle) ; cet aspect de la réaction sera traité dans la section 2.4.2.

**Tableau II.6 :** Polymérisations du monomère (**1**) amorcées par différents amorceurs RH dans le THF à 60°C.

Exp	Amorceur	RH:Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub> :M <sub>0</sub>	Temps (h)	Conversion (%)	Mn th x 10 <sup>-3</sup>	Mn (x 10 <sup>-3</sup> )			IP
						SEC-RI	SEC-MALLS	RMN <sup>1</sup> H	
1 <sup>a</sup>	Thiophénol	1:1:25	17	99	5,3	4,2	5,6	5,8	1,07
2 <sup>b</sup>	Thiophénol	1:1:50	50	97	10,4	9,0	10,1	11,7	1,08
3 <sup>b</sup>	Phénol	1:1:50	44	100	10,7	8,5	-	10,7	1,07
4 <sup>b</sup>	Carbazole	1:1:25	24	99	5,5	4,0	6,0	6,1	1,06
5 <sup>b</sup>	« Précurseur » <sup>d</sup>	1:1:25	156	100	5,3	4,8	7,7	7,1	1,09
6 <sup>b</sup>	4,4'-Biphényldithiol	1:1:50	72	87	18,6	Courbe bimodale (voir texte)			
7 <sup>c</sup>	(HSC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> O	1:1:10	15	100	4,3	4,0	6,1	4,7	1,05
8 <sup>b</sup>	(HSC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> O	1:1:25	64	99	10,6	8,6	12,0	10,7	1,06

<sup>a</sup> réaction terminée par ajout de bromure de propargyle

<sup>b</sup> réaction terminée par ajout d'acide chlorhydrique

<sup>c</sup> réaction terminée par ajout de bromure de benzyle

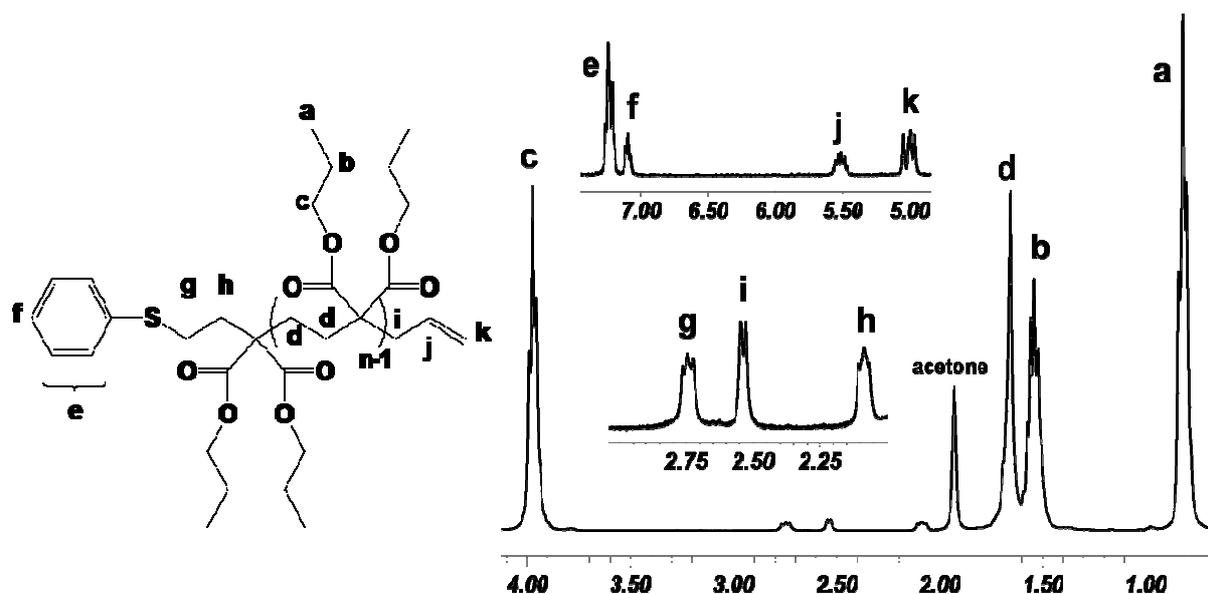
<sup>d</sup> précurseur = malonate de di *n*-propyle

### 2.4.1.a Fonctions thiol

Le choix des fonctions thiol pour amorcer la polymérisation de (1) se place dans la continuité des travaux réalisés par X. Tao au cours de sa thèse de doctorat.<sup>3</sup> Il a en effet été montré que le thiophénolate de sodium amorçait quantitativement la polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle,<sup>2</sup> du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diisopropyle<sup>16</sup> et de (1)<sup>4</sup>.

#### 2.4.1.a.a Amorceur monofonctionnel

Comme déjà décrit (sections 2.2 et 2.3), le thiophénol déprotoné par la base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> réagit de façon efficace avec (1) et amorce avec succès sa polymérisation. L'analyse du poly(1) obtenu au cours de l'essai n°1 en RMN du proton permet de retrouver la structure attendue en cas d'un amorçage quantitatif par le thiophénolate.



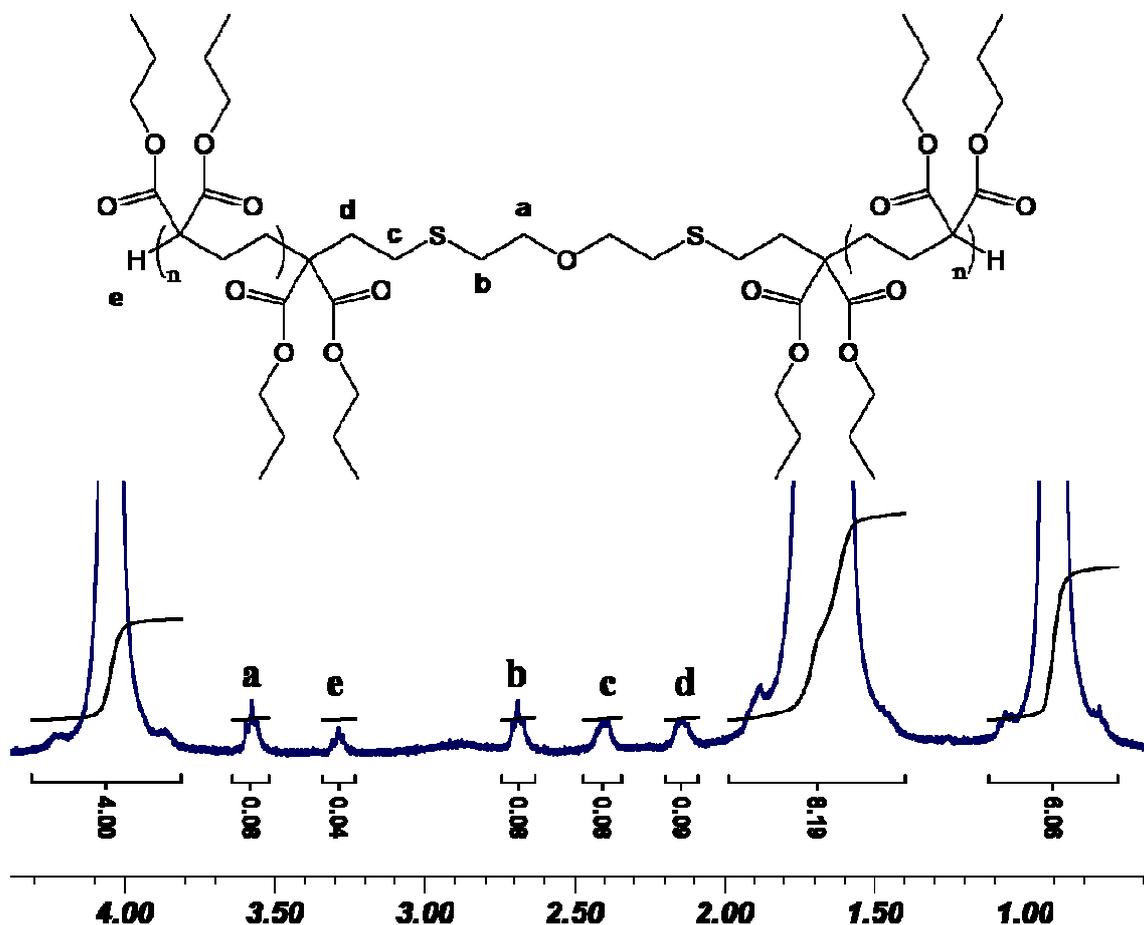
**Figure II.6 :** RMN <sup>1</sup>H du poly(1) amorcé par le thiophénolate de Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>H<sup>+</sup> et terminé par un groupement allyle (expérience 1, tableau II. 6), dans l'acétone-d<sub>6</sub> à la température ambiante.

#### 2.4.1.a.β Amorceur bifonctionnel

Dans les expériences n°7 et 8, un amorceur aliphatique bifonctionnel, l'éther de bis(2-mercaptoéthyle) O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH)<sub>2</sub>, a été utilisé avec succès pour polymériser (1). Dans chaque cas, l'amorçage est quantitatif, la conversion du monomère est totale et la distribution des masses molaires est étroite (IP inférieur à 1,1).

Si la polymérisation est vivante alors l'utilisation de l'éther de bis(2-mercaptoéthyle) comme amorceur bifonctionnel et l'acide chlorhydrique comme agent de terminaison conduit (figure II.7) à la présence d'une unité  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  au milieu de la chaîne polymère et d'une unité  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R})_2\text{H}-$  (R représente une unité ester de *n*-propyle) à chaque extrémité.

Une étude RMN ( $^1\text{H}$ -RMN et COSY) confirme cette hypothèse avec des signaux distincts pour les protons  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R})_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$  à respectivement 2,14 ; 2,40 ; 2,68 ; 3,39 et 3,57 ppm. Les intégrations correspondant à ces sous-unités et aux protons  $\text{COO}-\text{CH}_2$  appartenant aux esters présents sur chaque unité monomère confirme un amorçage quantitatif et une propagation bidirectionnelle à partir de l'amorceur.



**Figure II.7 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(1) amorcé par l'éther de bis(2-mercaptoéthyle) et terminé par HCl (expérience 7, tableau II. 6), dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

Un essai en utilisant le 4,4'-bisphényldithiol ( $\text{HS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SH}$ ) avec du  $\text{Bu}^i\text{P}_4$  en excès (2 moles de  $\text{Bu}^i\text{P}_4$  par mole de fonctions  $-\text{SH}$ ) comme système d'amorçage a également été réalisé dans le THF à  $60^\circ\text{C}$  (expérience 6, tableau II. 6). Le milieu réactionnel tout d'abord

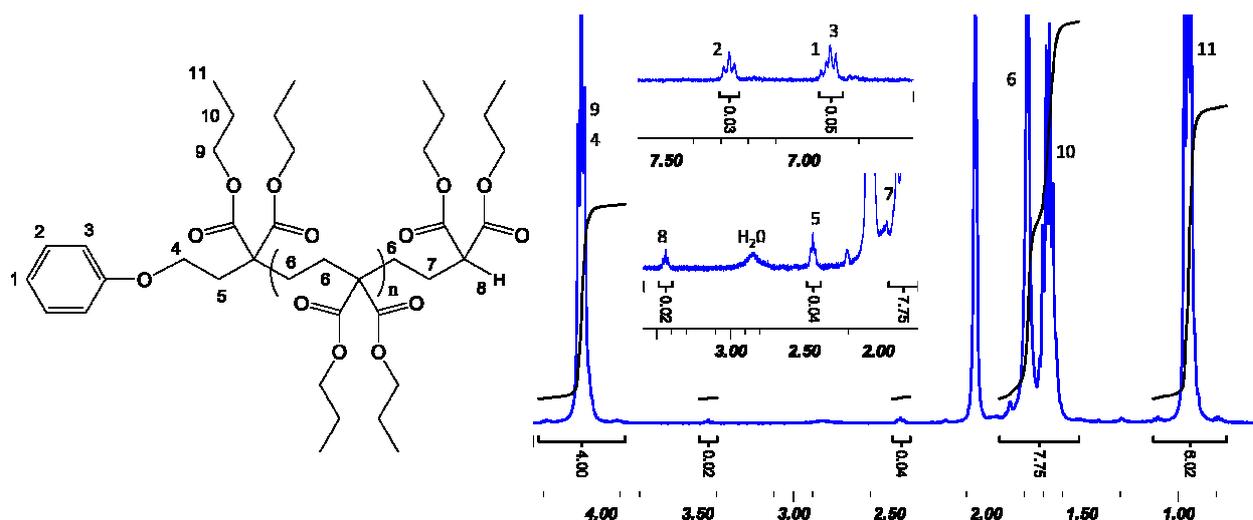
hétérogène s'est peu à peu homogénéisé. Après 72 h de réaction, le taux de conversion du monomère est de 87%.

Le polymère obtenu présente un chromatogramme bimodal en SEC. Deux distributions de Mn 8,8 et  $21,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  se chevauchent, la seconde courbe possédant une aire approximativement deux fois plus grande que la première. Cette distribution bimodale peut provenir d'une différence de réactivité entre les deux groupements thiolate de  $(^{\ominus})\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S}^{\ominus}$ . La conjugaison à travers le système  $\Pi$  implique une augmentation significative de la nucléophilie de l'un des groupes thiolate qui est activé par le fort pouvoir électro-donneur du second groupement thiolate. Après que la réaction de la première fonction thiolate se soit produite, la réactivité de la deuxième fonction thiolate diminue. On se retrouve donc dans une situation similaire à celle d'un système avec 2 amorceurs possédant des réactivités différentes.

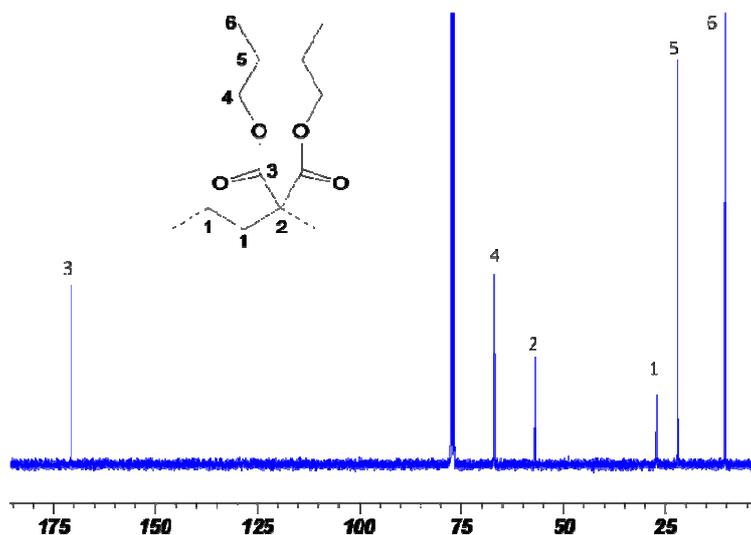
En conclusion, le  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  en association avec un thiol aromatique ou aliphatique amorce quantitativement et rapidement la polymérisation de **(1)**. Par rapport aux amorceurs classiques (utilisation de thiophénolates d'ions alcalins), de tels systèmes d'amorçage présentent l'avantage d'être générés *in situ*, ce qui facilite et réduit le nombre de manipulations (pas de synthèse préalable ni de problème de conservation de l'amorceur).

### 2.4.1.b Phénol

Une polymérisation du monomère **(1)** à  $60^\circ\text{C}$  dans le THF a été amorcée par le système phénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  (expérience 3, tableau II. 6). Le degré de polymérisation visé était de 50 unités monomères. Après 44 h de réaction, le taux de conversion du monomère déterminé par  $^1\text{H}$ -RMN est de 100 %. Comme précédemment le polymère obtenu a été isolé par précipitation dans le méthanol. Il présente un excellent indice de polymolécularité égal à 1,07 et les masses molaires déterminées par RMN  $^1\text{H}$  et par SEC-RI sont en parfait accord avec la masse molaire théorique. On peut donc en conclure que l'amorçage a été quantitatif et rapide.



**Figure II.8 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(1) amorcé par le système phénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 3, tableau II. 6), dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.



**Figure II.9 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(1) amorcé par le système phénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 3, tableau II. 6), dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

Un phénolate ( $^{\text{eau}}\text{pKa}$  phénol = 9,95)<sup>17</sup> étant plus basique et plus dur qu'un thiophénolate ( $^{\text{eau}}\text{pKa}$  thiophénol = 6,6), une attention particulière a été portée aux possibles réactions secondaires, en particulier à l'attaque des fonctions ester. Le polymère obtenu a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR-TF. Une analyse détaillée de ces spectres ne révèle pas de traces d'éventuelles réactions secondaires et le polymère possède une structure conforme à ce qui est obtenu dans le cas d'un amorçage par un phénolate. L'ensemble des signaux en RMN  $^1\text{H}$  a pu être attribué (cf. figure II. 8). Notamment les signaux correspondant aux extrémités phényle

sont présents entre 6.5 et 7.5 ppm et le triplet correspondant au proton terminal est visible à 3,44 ppm (voir aussi annexe II.2).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (figure II.9) contient 6 pics à 10,3 ; 21,8 ; 26,9 ; 56,8 ; 66,8 et 170,7 ppm. Ces signaux correspondent respectivement aux atomes de carbone du  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$  de la chaîne principale,  $\text{C}(\text{COOR})_2$ ,  $\text{COCH}_2$  et  $\text{CO}$ . Aucun autre pic, même de faible intensité, n'est visible sur le spectre.

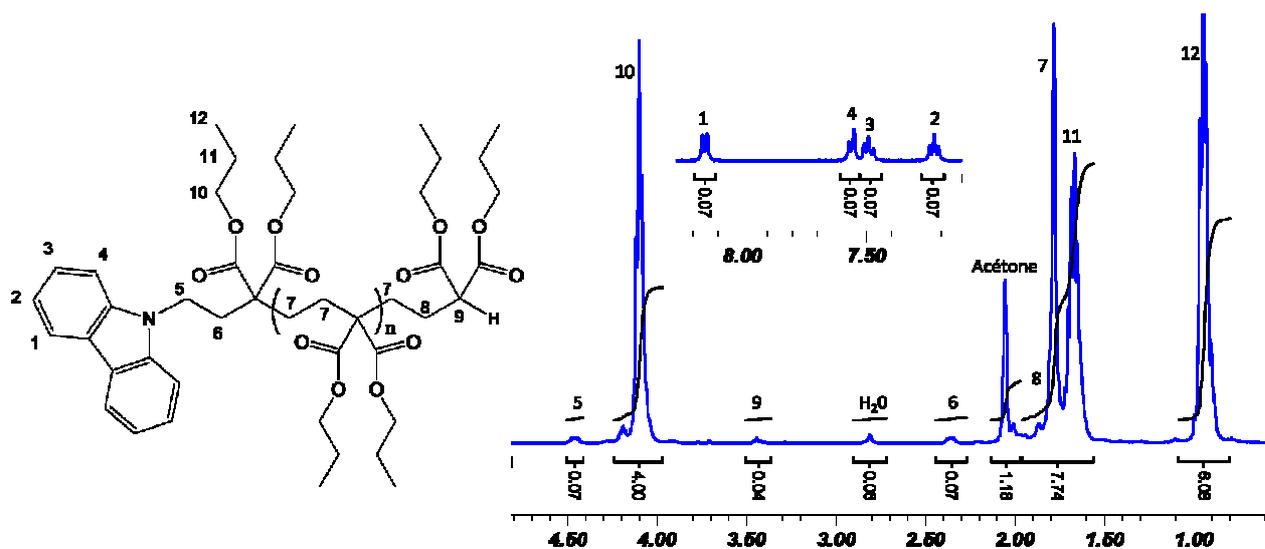
Il faut noter qu'il n'a pas été possible d'utiliser le bisphénol A comme amorceur. Celui-ci a été dissous dans le THF mais, lors de l'ajout de la base phosphazène  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ , une précipitation quasi instantanée a été observée. Une tentative de dissolution du bisphénol dans le toluène en présence de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  a également été effectuée à froid, puis à chaud ( $100^\circ\text{C}$ ) : un gonflement du solide a été observé, mais il n'y a pas eu dissolution.

### 2.4.1.c Carbazole

L'amorçage par un sel de carbazole présente l'avantage de fournir une extrémité de chaîne facilement détectable et dosable en UV. Un essai de polymérisation du monomère (**1**) en présence de carbazole a été réalisé à  $60^\circ\text{C}$  dans le THF (expérience 4, tableau II. 6). L'analyse RMN proton de la disparition du signal correspondant au cyclopropane a permis de déterminer un taux de conversion en monomère de 99% après 24 h de réaction. Le polymère obtenu par précipitation dans le méthanol présente un faible indice de polymolécularité (1,06) et sa masse molaire déterminée par SEC avec un détecteur RI et avec un détecteur à diffusion de la lumière à plusieurs angles correspond à la masse molaire théorique. L'analyse RMN de ce polymère permet de retrouver les signaux correspondant aux extrémités carbazole (figure II.10, voir aussi le spectre RMN COSY en annexe II.3). La masse molaire déterminée par RMN  $^1\text{H}$  en utilisant les signaux du carbazole est en très bon accord avec la valeur théorique. On peut donc en conclure que l'amorçage a été quantitatif. Le faible indice de polymolécularité indique de plus un amorçage rapide.

#### **Conclusion :**

A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de polymérisation anionique amorcée par une amine déprotonée par une base phosphazène.

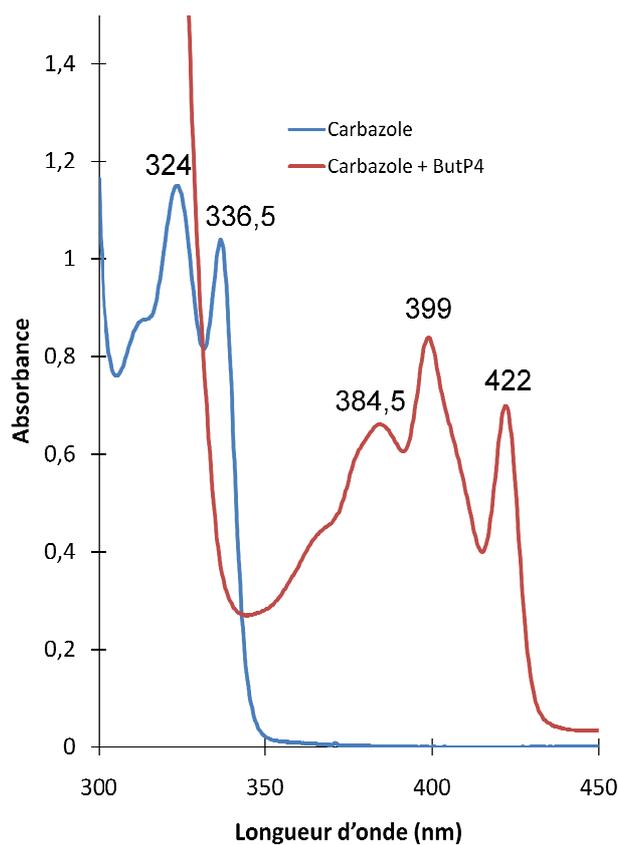


**Figure II.10 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système carbazole /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 4, tableau II. 6), dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

### Etude spectrophotométrique d'une solution de carbazole en présence de base phosphazène

Les distances inter-ioniques entre l'anion carbazyle et différents contre-ions notamment en présence de cryptand ont été étudiées au préalable et fournissent ainsi une référence pour l'étude du système carbazole /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ . En particulier il est possible de déterminer si la déprotonation du carbazole par la base phosphazène est quantitative et d'évaluer la distance entre l'anion formé et le contre-ion phosphazénium.

Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet et le visible d'une solution de carbazole à  $2,87 \cdot 10^{-4}$  mol.L $^{-1}$  dans le THF a été enregistré. Des maximums d'absorption sont observés à 324 et 337 nm. Lors de l'ajout de la base phosphazène dans un rapport molaire  $[\text{Bu}^t\text{P}_4] / [\text{carbazole}]$  égal à 1,4, on observe un déplacement bathochrome des maximums d'absorption à respectivement 399 et 422 nm. Ces valeurs sont semblables à celles observées pour des sels alcalins de carbazole complexés après l'addition de cryptand [2.2.2] (annexe II.4)<sup>18</sup> et correspondent aux valeurs extrapolées pour les ions libres. Ce déplacement se produit instantanément avec l'ajout de la base phosphazène. Le spectre UV de la solution de carbazole /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  a été refait tous les 2 jours durant 8 jours et n'a pas évolué au cours de cette période. La solution de carbazolyl phosphazénium est donc stable pendant au moins une semaine.



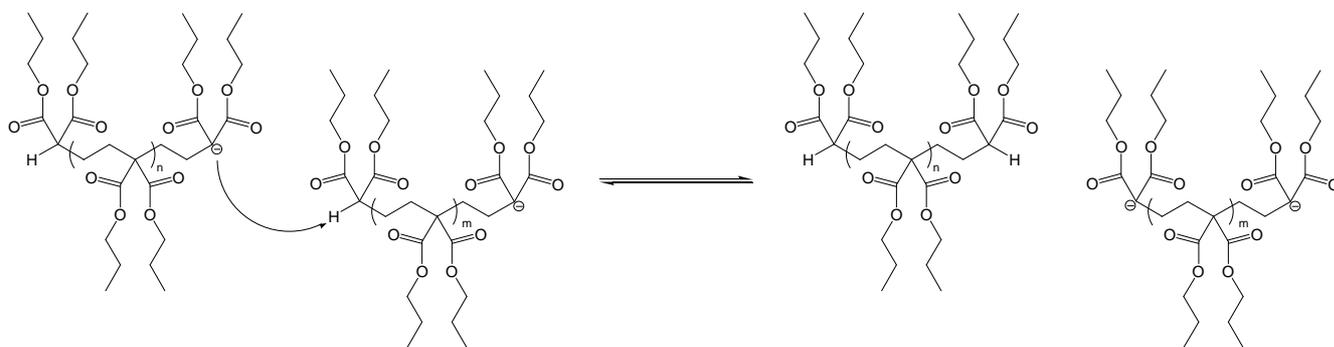
**Figure II.11 :** Spectre d'absorption dans l'UV et le visible d'une solution de carbazole à  $2,87 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$  dans le THF (courbe bleue) et de cette même solution après l'ajout de 1,4 équivalents de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ .

La déprotonation du carbazole par le  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  est donc totale et instantanée. De plus par analogie avec les travaux de S. Boileau et al,<sup>19</sup> on peut affirmer que le carbazyl phosphazénium se trouve dans le THF sous la forme d'ions libres en équilibre avec des paires d'ions dans lesquelles la distance interionique est importante. Cette distance est de l'ordre de celle, évaluée par conductivité, que l'on obtient avec le carbazyl potassium complexé par le [2.2.2], soit une valeur d'environ 5,8 Å. Il n'est donc pas surprenant d'observer une forte réactivité du carbazyle phosphazénium vis-à-vis du monomère (**1**).

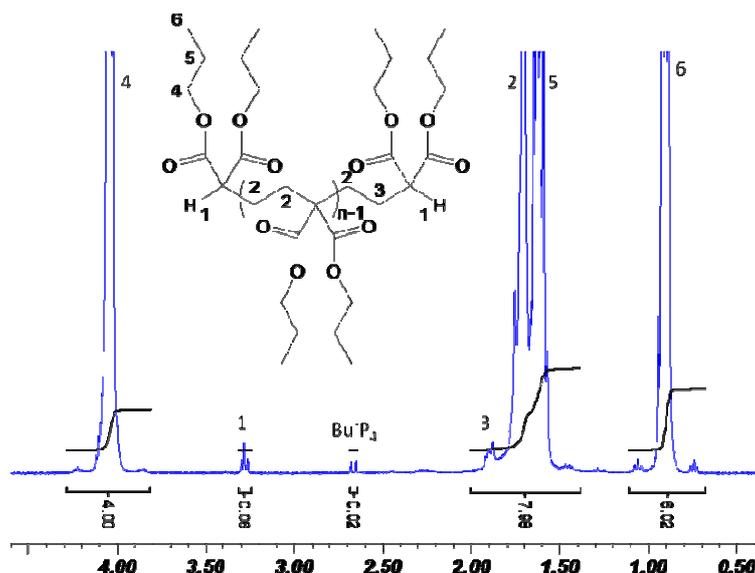
### 2.4.1.d Malonate de di-*n*-propyle

Une polymérisation du monomère (**1**) à 60°C dans le THF a été amorcée par le système malonate de di-*n*-propyle (**1p**) / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (expérience 5, tableau II. 6). Le degré de polymérisation visé était de 25 unités monomères.

Malgré la présence d'un deuxième proton acide sur l'amorceur pouvant donner lieu à des réactions de transfert entre les différentes chaînes de polymère (schéma II.6), le polymère obtenu possède un indice de polymolécularité de 1,09. Une explication à cette distribution de masses étroite serait que la vitesse d'établissement de l'équilibre entre les espèces protonées et les espèces actives est très supérieure à celle de la vitesse de polymérisation. Dans ce cas, chaque extrémité de chaîne aurait la même probabilité d'être sous forme déprotonée (équilibre entre espèces actives 50% et espèces dormantes 50%) et la croissance s'effectuerait à la même vitesse sur les deux extrémités du polymère. Cela impliquerait également qu'il serait possible de mettre la base phosphazène en défaut lors de l'amorçage par le thiophénol. Une autre explication serait que le transfert est très lent par rapport à la propagation (ce qui est peu probable dans le cas d'un équilibre acide-base).



**Schéma II.6** : Réaction de transfert entre les différentes chaînes de poly(**1**).



**Figure II.12 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(**1**) amorcé par le système di-*n*-propyl malonate /  $\text{Bu}^+\text{P}_4$  et terminé par HCl (expérience 5, tableau II. 6), dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du polymère (figure II.12 et annexe II.5) obtenu permet de distinguer un triplet à 3,28 ppm qui correspond aux protons situés aux extrémités de chaîne, ce qui permet de calculer la masse molaire du polymère. Un spectre HSQC montre une corrélation entre ce signal et un petit pic situé à 52,0 ppm sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  qui correspond donc au carbone en bout de chaîne. Les masses molaires déterminées par SEC et par RMN  $^1\text{H}$  sont en accord avec la masse théorique.

#### 2.4.1.e Conclusions sur l'étape d'amorçage

Plusieurs fonctions chimiques ont été testées avec succès pour amorcer la polymérisation de (**1**). Dans chaque cas, la déprotonation de l'amorceur a été quantitative et rapide ce qui a permis l'obtention de polymères possédant une distribution étroite des masses molaires. La génération in situ de l'espèce anionique par la base phosphazène apporte une simplification des manipulations. Elle permet d'éviter une étape préalable de synthèse de l'amorceur et les problèmes liés à sa conservation (comme par exemple dans le cas du thiophénolate de sodium qui s'oxyde en présence de dioxygène pour donner  $\text{PhSO}_3\text{Na}$ )<sup>3</sup>. L'utilisation d'amorceurs bifonctionnels ouvre la voie à la synthèse de copolymères triblocs ABA. Nous verrons également dans le chapitre sur la copolymérisation (chapitre 4) que l'utilisation d'un macro-amorceur est également possible.

## 2.4.2 Influence de l'agent de terminaison : introduction de fins de chaîne fonctionnels

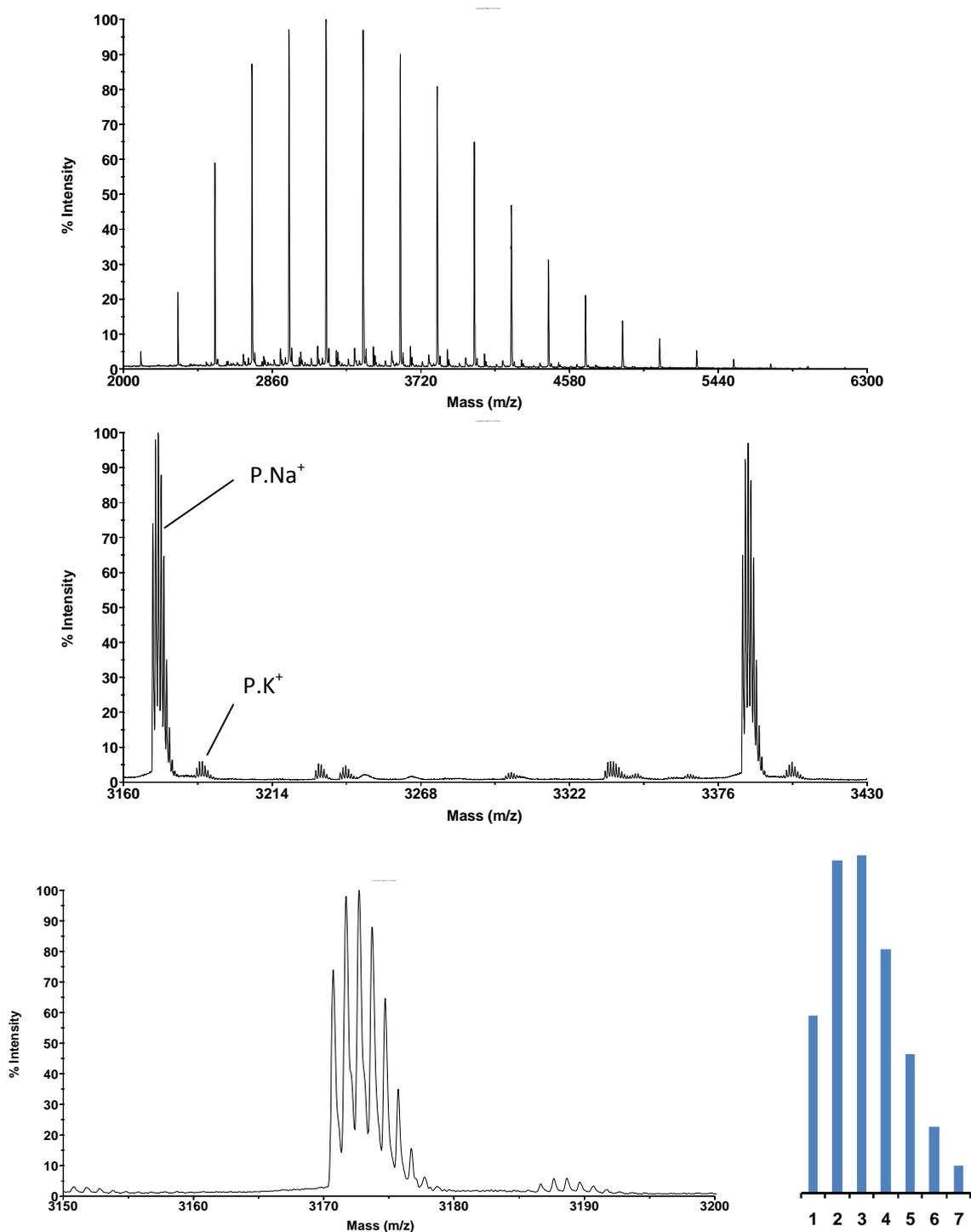
La grande majorité des polymérisations menées dans ce chapitre ou lors de thèses précédentes, ont été terminées par ajout d'acide chlorhydrique concentré (environ 20 équivalents molaires par rapport à la quantité d'amorceur introduite). La réaction acide-base qui en résulte introduit quantitativement un atome d'hydrogène comme groupement terminal comme on peut par exemple le voir sur la figure II. 7.

Il est cependant connu que le carbanion malonate est capable de réagir avec de nombreux électrophiles carbonés, comme notamment les halogénures d'alkyle. Cette réaction permet théoriquement d'introduire une grande variété de groupements en fin de chaîne. Afin de tester cette hypothèse, quelques essais ont été menés avec les bromures d'allyle, de propargyle et de benzyle. Les résultats sont résumés ci-dessous.

### 2.4.2.a Terminaison par le bromure d'allyle

Une réaction a été terminée par ajout d'un agent alkylant, le bromure d'allyle (40 équivalents molaires d'agent électrophile, 8 h de réaction à la température ambiante). L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  montre que le groupement allyle a été introduit quantitativement (figure II. 6).

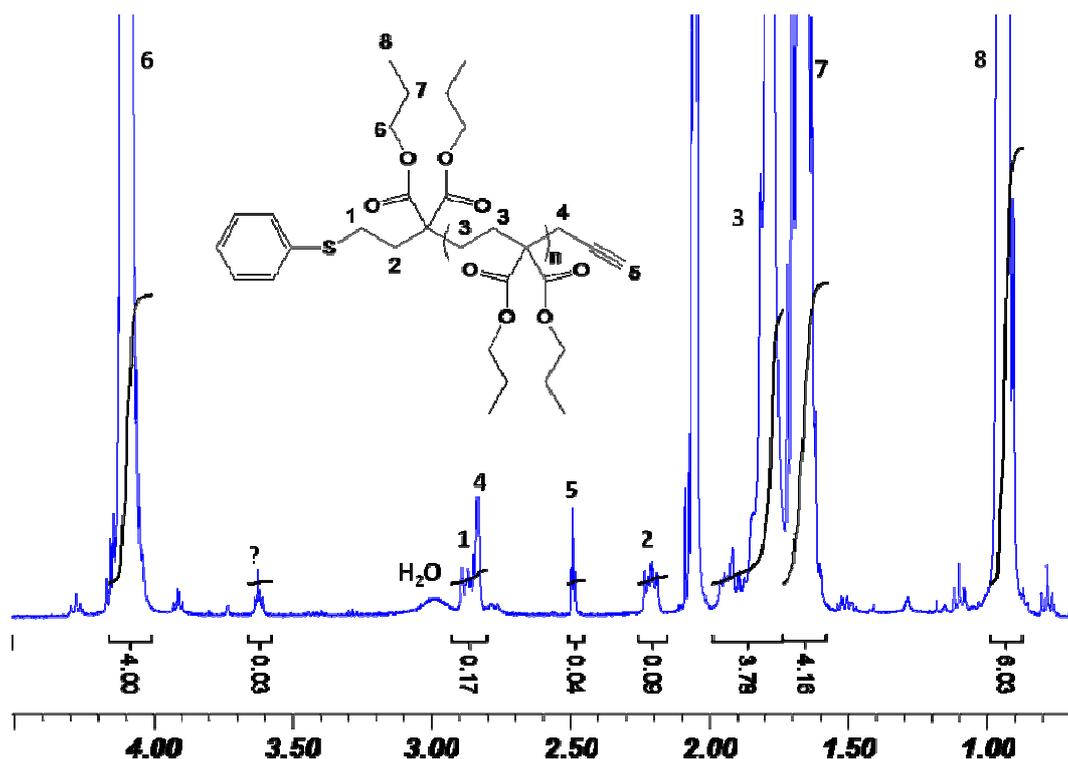
Une analyse MALDI-ToF du polymère (figure II.13) est cohérente avec la structure attendue qui possède un thiophényle et un allyle comme groupements terminaux. La distribution principale correspond à une cationisation par un ion sodium du polymère attendu. Une simulation isotopique est en accord avec la structure proposée. Comme attendu, la différence de masse entre les pics de la distribution principale est égale à la masse du motif de répétition. Cinq distributions très minoritaires dont les distributions isotopiques et les unités de répétition sont les mêmes que pour la distribution principale sont également présentes. L'une d'entre elles est due à l'ionisation par des ions potassium. Les autres distributions n'ont pas pu être attribuées mais elles ne sont pas compatibles avec des explications « simples » comme des polymères terminés par des protons, ou amorcés par  $\text{OH}^-$  ou encore par des anions  $\text{CH}(\text{COOR})_2^-$  présents comme impuretés.



**Figure II.13 :** Spectre MALDI-ToF du poly(1) amorcé par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et terminé par le bromure d'allyle (expérience 3, tableau II. 4). La simulation isotopique est présentée en bas à droite.

### 2.4.2.b Terminaison par le bromure de propargyle

Deux polymérisations du monomère (1) à 60°C dans le THF amorcées par le thiophénolate de phosphazénium ont été terminées par ajout de bromure de propargyle. Dans un premier cas (essai 4 tableau II. 4), le bromure de propargyle a été ajouté en léger excès par rapport aux extrémités carbanioniques et on a laissé la réaction se dérouler pendant 2 h. Après récupération du polymère, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  (figure II.14) a permis de retrouver les signaux caractéristiques du groupement propargyle : à 2,49 et 2,83 ppm pour respectivement  $-\text{C}\equiv\text{CH}$  et  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$ . Ces deux signaux sont couplés entre eux avec une constante de couplage de 0,6 ppm. Si l'on se fonde sur les intégrations de ces signaux par rapport au  $\text{CH}_2-\text{O}$  des groupements propyle, on obtient une masse molaire de  $5,6 \times 10^3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  qui correspond exactement à la masse molaire théorique et aux masses molaires obtenues par SEC-RI, SEC-ddl ou RMN  $^1\text{H}$  à l'aide du signal du thiophénol. Ceci confirme qu'il y a bien eu introduction quantitative des groupements propargyle en fin de chaîne.



**Figure II.14 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(1) amorcé par le système thiophénol /  $\text{Bu}^+\text{P}_4$  et terminé par un groupement propargyle (expérience 4, tableau II. 4), dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

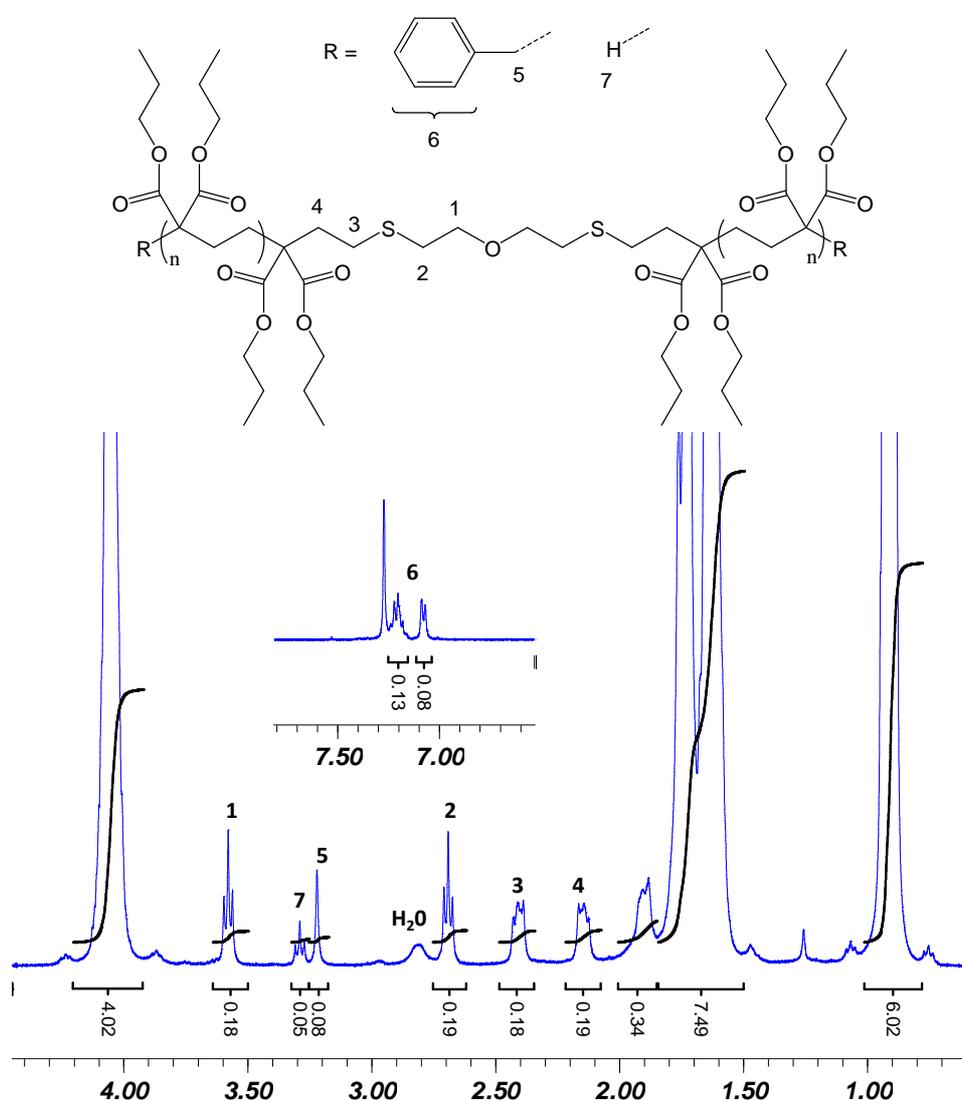
L'analyse MALDI-ToF du polymère confirme également que les pics correspondant à un amorçage par le thiophénolate de phosphazénium et une terminaison propargyle sont très majoritaires (Annexe II.6). Néanmoins, il est également possible de distinguer une distribution minoritaire correspondant à une terminaison par un proton. Il faut signaler de plus la présence sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un triplet à 3,62 ppm que l'on n'a pour l'instant pas pu identifier.

Dans le deuxième essai (essai 2, tableau II. 4), le bromure de propargyle est utilisé en fort excès (7 équivalents par rapport aux carbanions) et l'on a laissé la réaction se dérouler durant 2 h comme précédemment. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du polymère obtenu révèle cette fois que la totalité des fins de chaîne n'a pas réagi avec le bromure de propargyle, certaines chaînes étant terminées par un proton malonique (signal à 3,44 ppm dans l'acétone- $d_6$ ). Le rapport des intégrations des signaux correspondant aux protons maloniques et aux  $-\text{C}\equiv\text{CH}$  donne 82 % de groupements propargyle. Ce résultat est confirmé par une analyse MALDI-ToF dans laquelle on retrouve une population majoritaire correspondant à un amorçage par le thiophénolate de phosphazénium et une terminaison propargyle et une population correspondant à un amorçage par le thiophénolate de phosphazénium et une terminaison par un H. Il est paradoxal que l'augmentation de la quantité de bromure de propargyle introduite dans le milieu réactionnel ait conduit à de moins bons résultats, néanmoins plusieurs explications sont envisageables. Tout d'abord l'augmentation de la quantité de bromure de propargyle a pu entraîner dans le même temps l'augmentation de la quantité d'impuretés protiques présentes qui auraient réagi prioritairement avec les carbanions. Ou alors le bromure de propargyle possède un proton légèrement acide ( $\text{pK}_a$  environ égal à 25)<sup>20</sup> et le fait de l'avoir mis en excès a déplacé l'équilibre acide-base avec le carbanion malonique en faveur de la protonation de ce dernier.

### **2.4.2.c Terminaison par le bromure de benzyle**

Une polymérisation dans le THF à 60°C amorcée par l'éther de bis(mercaptoéthyle) a été terminée par l'ajout de bromure de benzyle (4 équivalents par mole d'amorceur, 5 h de réaction). L'attribution précise des pics correspondant aux extrémités de chaînes a été réalisée en RMN  $^1\text{H}$  grâce notamment à l'analyse du spectre 2D COSY (annexe II.7). L'amorçage par l'éther de bis(mercaptoéthyle) a l'avantage de ne pas présenter de protons aromatiques ce qui

permet de distinguer facilement les protons aromatiques du benzyle. L'analyse du rapport des intégrations des pics à 3,22 et 3,29 ppm, correspondant respectivement aux CH<sub>2</sub> du groupement benzyle et aux protons maloniques terminaux, a permis de déterminer que seulement 37 % des extrémités de chaîne ont été fonctionnalisées par le bromure de benzyle, les autres extrémités étant terminées par un proton (figure II. 15). La terminaison par le bromure de benzyle n'a donc pas été suffisamment efficace. Il est possible que la réaction entre le bromure de benzyle et le carbanion malonique soit lente et donc que le temps de réaction laissé à la terminaison ait été insuffisant.



**Figure II.15 :** RMN <sup>1</sup>H du poly(1) amorcé par le système éther de bis(mercaptoéthyle) / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et terminé par le bromure de benzyle (expérience 7, tableau II. 6), dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

### **2.4.2.e Conclusions sur l'étape de terminaison**

Nous avons donc obtenu des résultats prometteurs concernant l'introduction de fonctions aux extrémités de chaînes. En particulier les terminaisons par les bromures d'allyle et de propargyle, respectivement quantitative et quasi-quantitative, permettent de réaliser des réactions de modifications sur les fonctions allyle et propargyle en utilisant la « click chemistry » (addition thiol-ène, cycloaddition de Huisgen).

## **2.5 Conclusions générales**

Le système d'amorçage thiophénol / base phosphazène amorce efficacement la polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle. Le mécanisme de la polymérisation présente alors un caractère vivant que le solvant de réaction soit le THF ou le toluène et dans les conditions utilisées. La forte réactivité de ce système d'amorçage permet par ailleurs de travailler à des températures bien inférieures à celles utilisées jusqu'à présent.

De plus l'excellent contrôle sur la masse molaire est complété, par un très bon contrôle des extrémités de chaîne introduites lors des étapes d'amorçage et de terminaison. Il est donc possible de synthétiser des polymères parfaitement hétérotélchéliques.

- (1) Penelle, J.; Clarebout, G.; Balikdjian, I. *Polymer Bulletin* 1994, 32, 395-401.
- (2) Penelle, J.; Herion, H.; Xie, T.; Gorissen, P. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, 199, 1329-1336.
- (3) Xie, T. PhD Thesis, University of Massachusetts, Amherst, 2001.
- (4) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* 2001, 34, 5083-5089.
- (5) Penelle, J. In *Handbook of Ring-Opening Polymerization*; Dubois, P., Coulembier, O., Raquez, J.-M., Eds.; Wiley: 2009.
- (6) Pietzonka, T.; Seebach, D. *Angewandte Chemie-International Edition in English* 1993, 32, 716-717.
- (7) Boerner, H. G.; Heitz, W. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, 199, 1815-1820.
- (8) Zhang, L.; Nederberg, F.; Pratt, R. C.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L.; Wade, C. G. *Macromolecules* 2007, 40, 4154-4158.
- (9) Esswein, B.; Molenberg, A.; Moller, M. *Macromolecular Symposia* 1996, 107, 331-340.
- (10) Schlaad, H.; Kukula, H.; Rudloff, J.; Below, I. *Macromolecules* 2001, 34, 4302-4304.
- (11) Szwarc, M. *Carbanions Living Polymers and Electron Transfer Processes*; J. Wiley and Sons, 1968. p161.
- (12) C. Wohlfarth "Static Dielectric Constants of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures" (Supplement to IV/6 of Landolt-Börnstein Group IV Physical Chemistry)
- (13) C. Wohlfarth "Static Dielectric Constants of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures" (Supplement to IV/6 of Landolt-Börnstein Group IV Physical Chemistry)
- (14) Danishefsky, S. *Accounts of Chemical Research* 1979, 12, 66-72.
- (15) Stewart, J. M.; Westberg, H. H. *Journal of Organic Chemistry* 1965, 30, 1951.
- (16) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* 2000, 33, 4667-4672.
- (17) Merck Index, 13ème édition, 2001.
- (18) Vidal, B. Thèse de 3ème cycle, Université Paris 6, 1975.
- (19) Sigwalt, P.; Boileau, S. *Journal of Polymer Science Part C-Polymer Symposium* 1978, 51-64.
- (20) *Organic Chemistry*, Clayden J.; Warren, S.; Greeves, N.; Wothers, P., Oxford University Press, 2001.



## **Chapitre 3 : Généralisation de la polymérisation induite par le système thiophénol / phosphazène à d'autres fonctions sur les esters de cyclopropane-1,1-dicarboxylates**

Dans le chapitre précédent, nous avons montré qu'il était possible dans les conditions testées de polymériser le monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle à l'aide du système d'amorçage thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>. Dans ce chapitre nous allons voir qu'il est possible de polymériser d'autres monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates tout en conservant un excellent contrôle sur les masses molaires.

### **3.1 Polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthoxyéthyle (2) : vers des groupements latéraux plus polaires.**

#### **3.1.1 Synthèse du monomère**

Le monomère (2) a été obtenu en suivant un protocole similaire à celui utilisé pour la synthèse du monomère (1) (voir la partie expérimentale V). La synthèse et la purification ne présentent aucune difficulté notable. Le monomère obtenu est pur comme le montrent les analyses RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et l'analyse élémentaire ; en particulier on ne relève aucune trace du précurseur. Le rendement global est d'environ 50 %.

#### **3.1.2 Polymérisation de (2) : conservation du caractère vivant**

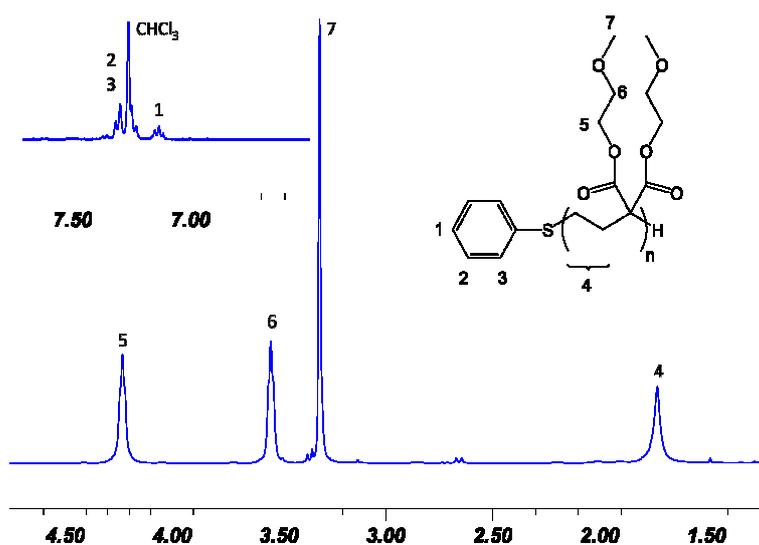
Les résultats de la polymérisation anionique par ouverture de cycle du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthoxyéthyle sont résumés dans le tableau II.7.

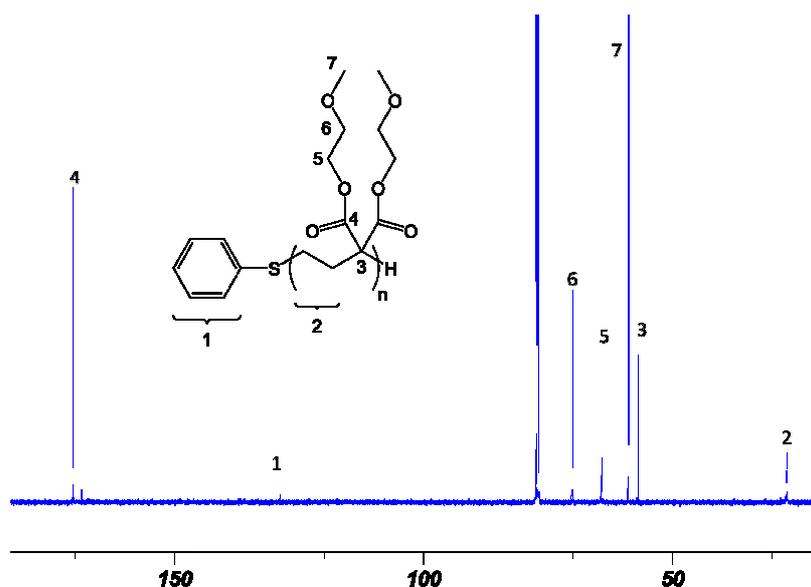
**Tableau II.7** : Polymérisation par ouverture de cycle du monomère (2) à 60°C dans le THF.<sup>a</sup>

N°	Temps (h)	Conversion (%)	Mn th x 10 <sup>-3</sup>	Mn (x 10 <sup>-3</sup> )			IP	
				SEC-RI	SEC-MALLS	RMN <sup>1</sup> H	SEC-RI	SEC-MALLS
1	59	95	11,7	12,2	11,6	11,3	1,07	1,04
2	48	80	9,9	10,7	8,5	11,0	1,08	1,07
3	30	50	6,1	4,7	-	6,1	1,05	-

<sup>a</sup> (2) / thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> = 50 / 1 / 1 ; 1 mL de THF pour 1g de (2).

Le milieu réactionnel reste homogène au cours de la polymérisation et aucune précipitation n'est observée. L'expérience 1 (Tableau II.7) montre clairement qu'il est possible d'obtenir des taux de conversion quasi-quantitatifs dans des temps de réaction certes importants (2-3 jours) mais qui restent raisonnables. Pour les trois expériences, le degré de polymérisation visé était de 50 mais les polymérisations ont été stoppées à des temps différents. Dans les trois cas, les masses molaires obtenues par différentes techniques d'analyse correspondent parfaitement aux masses molaires théoriques. Les distributions de masses molaires sont étroites, ce qui démontre un amorçage rapide. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du polymère de l'essai 1 sont représentés dans les figures II. 16 et II. 17. Les pics correspondant à la structure attendue sont visibles et ont pu être attribués. Hormis un doublet à 2,65 ppm correspondant à une très faible quantité de base phosphazène (≈ 0,2 % molaire), aucune impureté n'apparaît sur les spectres.

**Figure II.16** : RMN <sup>1</sup>H du poly(2) (essai 1, tableau II.7) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

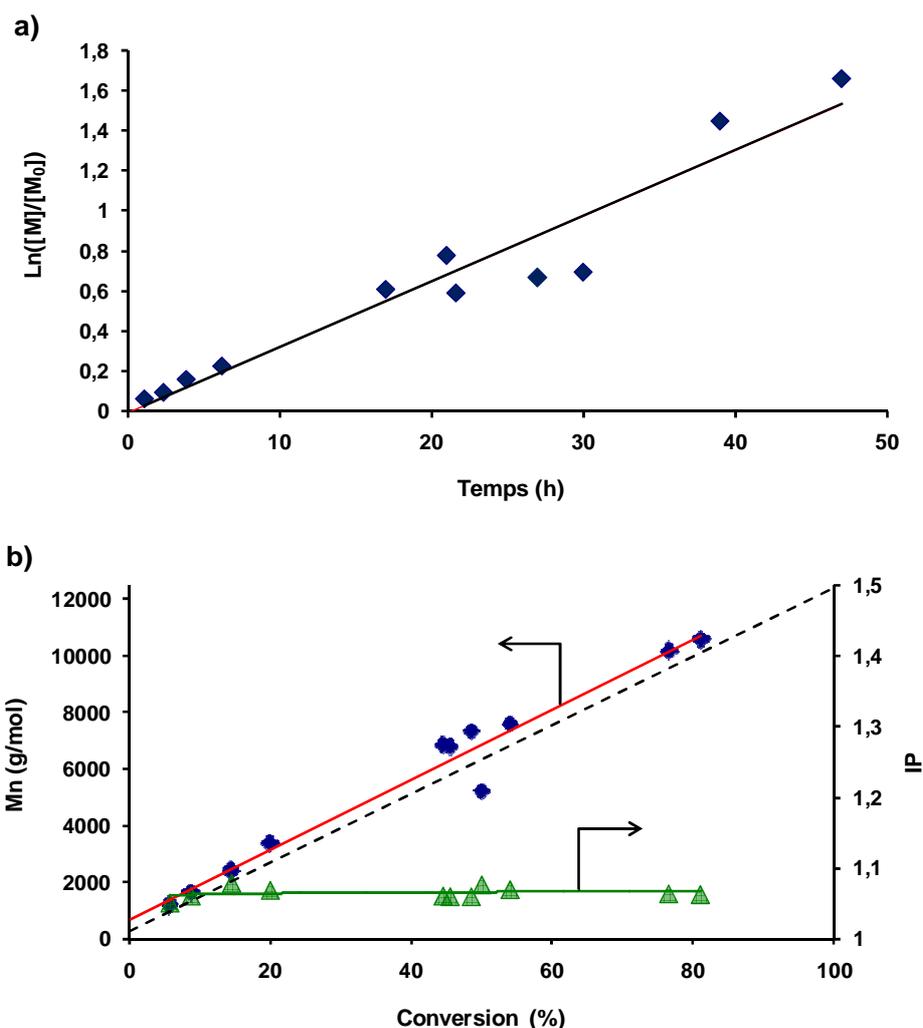


**Figure II.17 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(2) (essai 1, tableau II.7) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### 3.1.3 Influence du substituant sur la réactivité

Une étude cinétique a été réalisée avec ce monomère à  $60^\circ\text{C}$  dans le THF. Les résultats obtenus à partir de prélèvements réalisés au cours des essais 1 et 2 (tableau II.7) sont présentés sur la figure II.18. Ils sont très semblables à ceux obtenus avec le monomère « propyle » (1) (voir chapitre II.2). Une valeur de  $2,2 \times 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  pour la constante de propagation  $k_p$  a été calculée à partir de la droite de régression (figure II.18.a). Cette valeur est environ deux fois moins importante que pour le monomère (1) ce qui peut s'expliquer par le léger effet inductif introduit par l'atome d'oxygène en  $\gamma$  des l'ester.

La masse molaire, mesurée par SEC-RI avec un étalonnage polystyrène, augmente linéairement avec le taux de conversion (la droite de régression étant identique aux erreurs expérimentales près à la droite théorique pour un ordre interne en monomère égal à 1) et l'indice de polymolécularité reste inférieur à 1,1 tout au long de la polymérisation. Si l'on excepte deux points un peu en dehors de la droite de régression, la polymérisation peut être considérée comme étant d'ordre interne 1 en monomère tout au long de la conversion. Comme pour le monomère (1), la polymérisation anionique du monomère (2) présente donc les caractéristiques d'une polymérisation vivante.



**Figure II.18** : Polymérisation par ouverture de cycle de **(2)** à 60°C dans le THF ( $[I]_0 = 0.046 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[M]_0 = 2.05 \text{ mol.L}^{-1}$ , PhSH:Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>:(**1**) = 1:1:50) : a) Cinétique du premier ordre : pente =  $0.0329 \text{ h}^{-1}$ ,  $R^2 = 0.93$  ; b) Masse molaire moyenne en nombre mesurée par SEC-RI (carrés, les valeurs théoriques sont représentées par la ligne en pointillés) et indice de polymolécularité (triangles) en fonction du taux de conversion en monomère.

L'effet inductif de l'oxygène présent sur les substituants latéraux exerce déjà une influence non négligeable sur la cinétique de polymérisation même si **le caractère vivant** de celle-ci **est conservé**.

### **3.1.4 Caractérisations physico-chimiques du polymère**

Le polymère (2) est soluble dans le chloroforme, l'acétone, le DMSO et le THF mais est insoluble dans l'eau.

Sa décomposition thermique a été étudiée par analyse thermogravimétrique à l'air. La perte de masse s'effectue en une seule étape à partir d'environ 275°C pour arriver à une disparition totale de masse à environ 450°C. La décomposition thermique du poly(2) est donc semblable à celle du poly(1) même si elle commence 30°C plus bas.<sup>1</sup>

### **3.1.5 Conclusions**

Cette section présente les premiers exemples de polymérisation anionique par ouverture de cycle du monomère (2). Le léger effet inductif supplémentaire introduit par les O présents sur les substituants latéraux de (2) par rapport à (1) entraîne une diminution de la réactivité. Néanmoins une étude cinétique montre que la polymérisation conserve un caractère vivant et contrôlé dans les conditions testées.

## **3.2 Polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diallyle (3) : introduction de fonctions aisément modifiables par « Click Chemistry »**

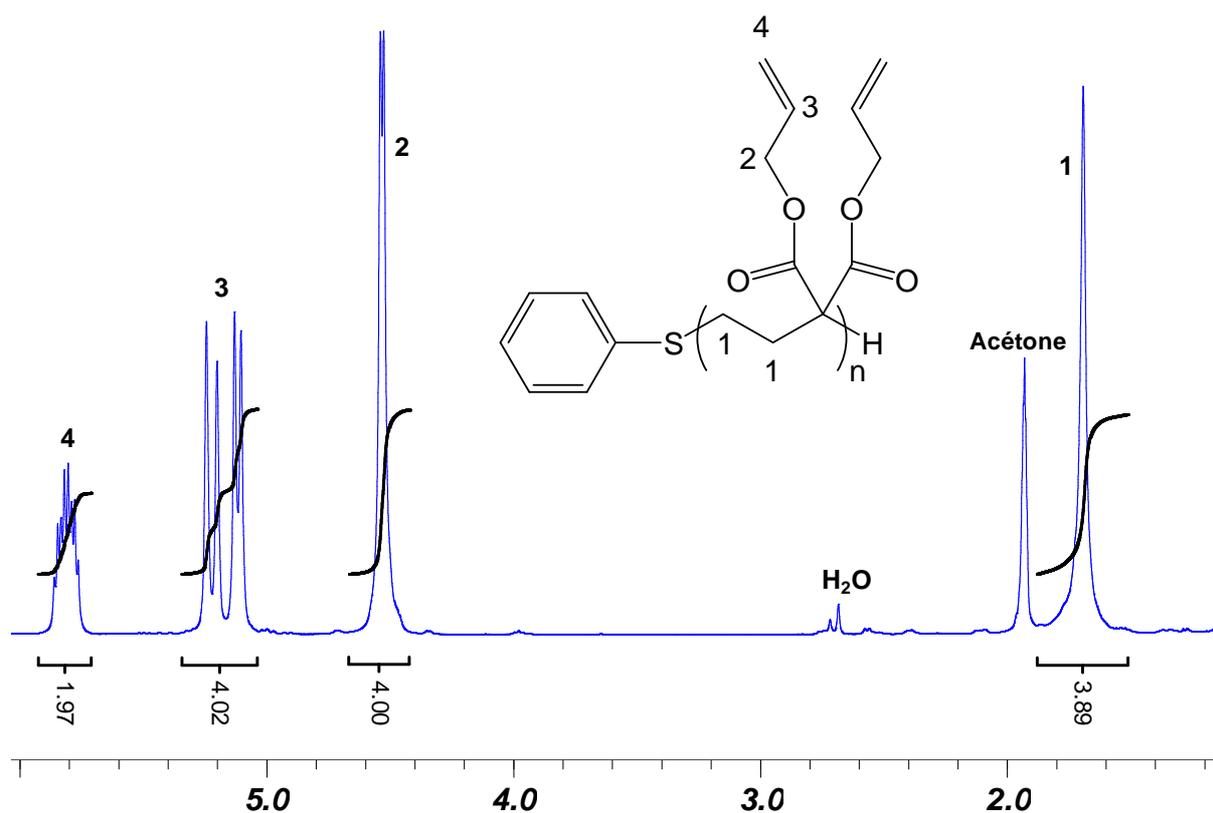
Le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diallyle (3) a également été synthétisé afin de pouvoir obtenir des polymères fonctionnalisables. En effet, les deux doubles liaisons C=C présentes sur (3) sont potentiellement inertes vis-à-vis de la réaction de polymérisation, mais peuvent réagir dans des réactions du type addition thiol-ène. La synthèse d'un polymère fonctionnalisable permet notamment d'envisager l'introduction de groupements possédant des protons labiles ce qui n'est pas possible par polymérisation anionique directe.

Le monomère **(3)** a été obtenu en suivant un protocole similaire à celui utilisé pour la synthèse du monomère **(1)** avec un rendement total de 50% sur les deux étapes. Sa pureté a été contrôlée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Il a ensuite été polymérisé dans le THF à  $60^\circ\text{C}$  en utilisant le thiophénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  comme système d'amorçage.

**Tableau II.8** : Polymérisation par ouverture de cycle du monomère **(3)** à  $60^\circ\text{C}$  dans le THF.

(3):PhSH:Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Temps (h)	Conversion (%)	Mn th x 10 <sup>-3</sup>	Mn (x 10 <sup>-3</sup> )		IP
				SEC-RI	RMN <sup>1</sup> H	
50:1:1	72	83	8,9	9,2	10,0	1,21

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du poly**(3)** est représenté dans la figure II.19 : on y retrouve les signaux attendus. Les masses molaires expérimentales sont en bon accord avec la masse théorique (tableau II.8). L'indice de polymolécularité reste correct (IP = 1,21) même s'il est légèrement supérieur à ceux des exemples précédents.



**Figure II.19** : RMN  $^1\text{H}$  du poly**(3)** dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

L'homopolymérisation du monomère **(3)** est donc possible sans que l'on ait pu identifier de réactions secondaires. L'introduction de substituants allyle étant connue pour augmenter la

vitesse des réactions SN2 d'environ deux ordres de grandeur par rapport aux substituants allyle,<sup>2</sup> il est particulièrement intéressant de constater que la réaction de Krapcho dont la première étape suit un mécanisme SN2, n'a pas été mise en évidence.

Il est donc possible d'obtenir un homopolymère fonctionnalisable par polymérisation directe du monomère **(3)**. Cela permet d'imaginer la synthèse d'une vaste gamme de polymères greffés par thiol – ène addition. Néanmoins un tel polymère présente une densité de fonctions extrêmement importante ; nous verrons dans le chapitre suivant (chapitre II.4) qu'il est possible de synthétiser des copolymères « statistiques » propyle – allyle et de moduler ainsi la densité en substituants fonctionnalisables et la position de ceux-ci sur la chaîne polymère.

#### **Remarque :**

Le monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate de dipropargyle a également été synthétisé avec une très bonne pureté. Une tentative de polymérisation sera effectuée dans le cadre d'un travail postdoctoral qui vient de démarrer. Néanmoins, le proton propargylique, faiblement acide ( $pK_a \approx 25$ ),<sup>3</sup> pourrait jouer le rôle d'agent de transfert et empêcher le bon déroulement de cette polymérisation. Dans ce cas, il serait nécessaire de passer par une étape de protection supplémentaire du monomère (silylation par le chlorure de triméthylsilane) suivie d'une déprotection sur le polymère obtenu.

### **3.3 Conclusion**

La polymérisation des monomères **(2)** et **(3)** suggère que l'utilisation du système d'amorçage thiophénol –  $Bu^iP_4$  peut être étendue à d'autres monomères de la famille des cyclopropane-1,1-dicarboxylates. D'autres exemples seront présentés dans la partie III (monomères porteurs de groupements éther-couronne).

Il serait intéressant de polymériser des monomères porteurs de substituants plus fragiles ou plus susceptibles d'induire des réactions parasites ainsi que des monomères dans lesquels des groupements amide tertiaire remplaceraient les groupements ester afin d'obtenir des polymères plus résistants envers les réactions d'hydrolyse, ceci permettrait d'augmenter la gamme des substituants sur les polymères.

- (1) Xie, T. PhD Thesis, University of Massachusetts, Amherst, 2001.
- (2) Advanced Organic Chemistry, 4ème édition, March, J., Wiley Interscience, 1992, p 342.
- (3) Organic Chemistry, Clayden, J.; Warren, S.; Greeves, N.; Wothers, P., Oxford University Press, 2001.

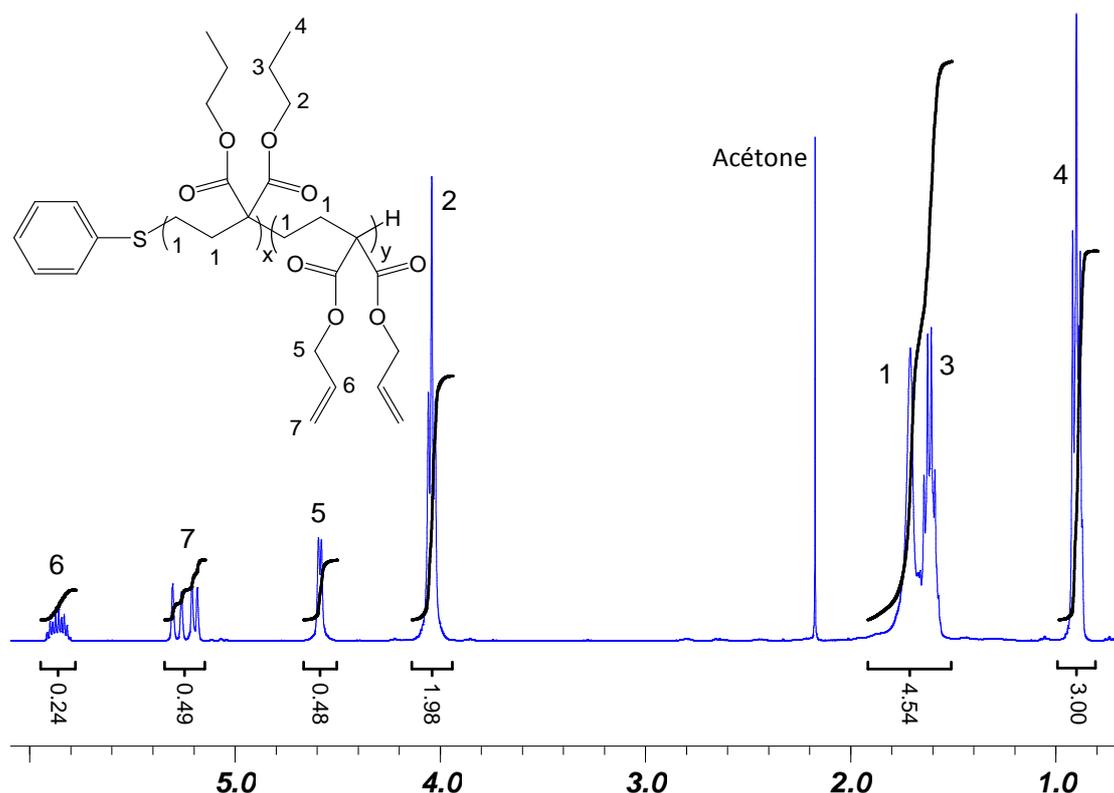
## **Chapitre 4 : Copolymérisation de cyclopropane-1,1-dicarboxylates par le système phosphazène / thiophénol**

Il n'a jamais été reporté dans la littérature de synthèses de copolymères par polymérisation anionique par ouverture de cycle de monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates. Ce chapitre présente trois essais de copolymérisations réalisées selon trois protocoles différents visant respectivement la synthèse d'un copolymère statistique, celle d'un copolymère triblocs ABA par copolymérisation séquentielle et celle d'un copolymère diblocs à partir d'un macro-amorceur préalablement synthétisé.

### **4.1 Synthèse de copolymères statistiques propyle – allyle**

La synthèse de copolymères statistiques propyle - allyle à partir des cyclopropane-1,1-dicarboxylates de di-*n*-propyle (**1**) et de diallyle (**3**) a été étudiée au cours du stage de master de D. Urayeneza. L'homopolymérisation de ces monomères a été présentée dans les chapitres 2 et 3. Il y a notamment été montré que leur différence de réactivité en homopolymérisation est faible.

Une copolymérisation pour laquelle la composition visée était de 20% en unités allyle et de 80% en unités propyle pour un degré de polymérisation total de 50 est présentée ici à titre d'exemple. Après 48 h de réaction à 60°C, le taux de conversion déterminé par RMN <sup>1</sup>H est de 95%. Après purification, la masse molaire du copolymère déterminée par SEC-RI (étalonnage polystyrène) est de 12,0 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup> et l'indice de polymolécularité est de 1,17. La masse molaire M<sub>n</sub> en accord avec la valeur théorique (en supposant que cette technique donne, comme pour les homopolymères, une estimation assez correcte du M<sub>n</sub> réel) et le faible indice de polymolécularité démontrent le bon déroulement de la copolymérisation et l'absence probable de réactions de terminaison ou de transfert. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du copolymère (figure II.20) permet de retrouver les signaux caractéristiques des groupements allyle et propyle et de déterminer une proportion de 19,5% de groupements allyle conforme à ce qui avait été placé au départ dans le mélange des monomères. Etant donné que la conversion est élevée, cette expérience ne permet pas de garantir le caractère strictement statistique de la copolymérisation.



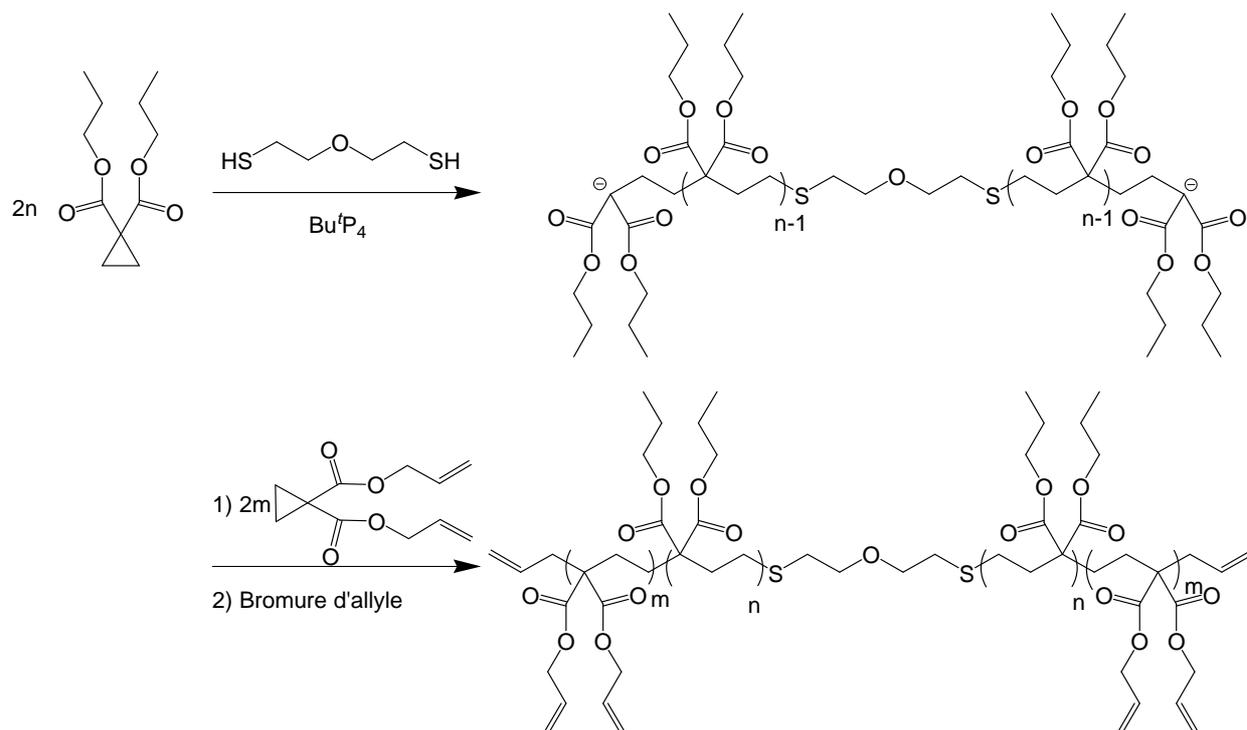
**Figure II.20 :** RMN  $^1\text{H}$  du copolymère statistique propyle-s-allyle amorcé par le système thiophénol – Bu $^i$ P $_4$  et terminé par l'acide chlorhydrique dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

En conclusion, la synthèse de copolymères « statistiques » à partir de monomères de la famille des cyclopropane-1,1-dicarboxylates est possible dans la mesure où les substituants placés sur l'ester n'affectent pas trop la vitesse de propagation. L'exemple présenté ci-dessus concerne les monomères (1) et (3) mais il semble raisonnable d'imaginer l'utilisation de monomères porteurs d'autres types de substituants.

## **4.2 Synthèse d'un copolymère triblocs ABA par copolymérisation séquentielle**

Un copolymère de type ABA poly(cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diallyle)-*b*-poly(cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle)-*b*-poly(cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diallyle) a été synthétisé par copolymérisation séquentielle en utilisant l'éther de bis(2-mercaptoéthyle), en présence d'une quantité stœchiométrique de Bu $^i$ P $_4$ , comme amorceur

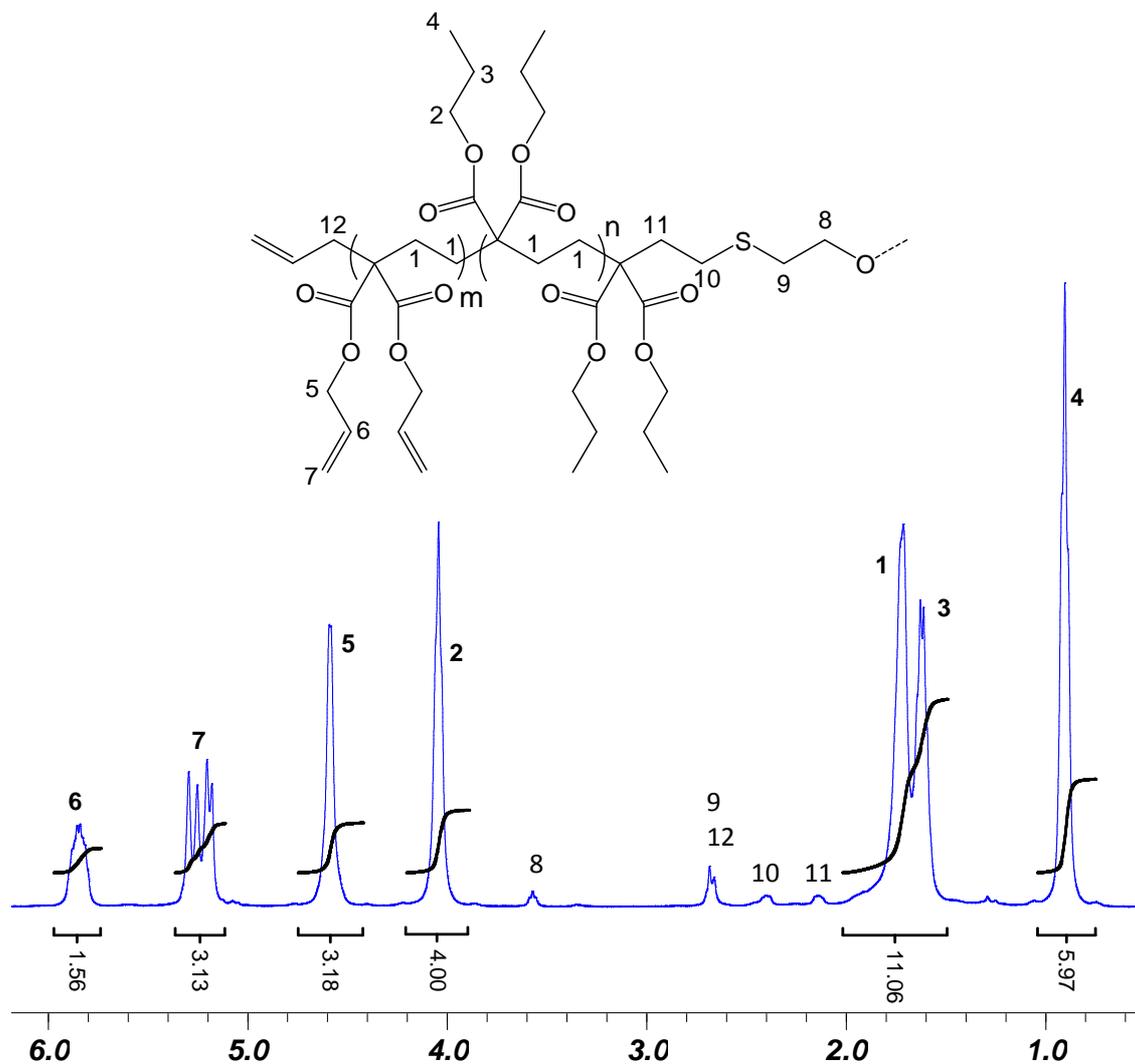
bifonctionnel (schéma II.7). La polymérisation du bloc propyle a été réalisée en premier (24 h de réaction à 60°C). Avant l'ajout du second monomère dans le tube de polymérisation, une RMN <sup>1</sup>H effectuée sur un prélèvement du milieu réactionnel a permis de vérifier que le taux de conversion du monomère était de 100%. Le taux de conversion après l'ajout du second monomère est de 99% après 24 h de réaction. Le polymère a été terminé (théoriquement aux deux extrémités) par ajout de bromure d'allyle. Une poudre blanche a été obtenue après précipitation dans le méthanol, avec un rendement global de 70%.



**Schéma II.7 :** Schéma réactionnel de la synthèse du copolymère ABA poly(3)-b-poly(1)-b-poly(3).

Le polymère obtenu a été analysé par RMN <sup>1</sup>H (figure II.21). On retrouve sur le spectre les pics caractéristiques des unités allyle à 4,58, 5,17 – 5,29 et 5,84 ppm et ceux des unités propyle à 0,90, 1,61 et 4,04 ppm. Aucune impureté ni aucun pic pouvant correspondre à d'éventuelles réactions secondaires ne peuvent être identifiés sur les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Les rapports entre les intégrations des signaux -COOCH<sub>2</sub>- des groupements propyle et allyle (respectivement à 4,04 et 4,58 ppm) et des protons de l'amorceur -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- (à 3,57 ppm) permet de déterminer un DP de 30 (2 x 15) pour le bloc poly(1) et un DP de 24 (2 x 12) pour les blocs poly(3) combinés. Le polymère est donc composé de 55,5% d'unités propyle et de 44,5% d'unités allyle, ce qui correspond parfaitement aux pourcentages théoriques (55% - 45%) déterminés à partir des quantités de monomères introduites dans le tube de

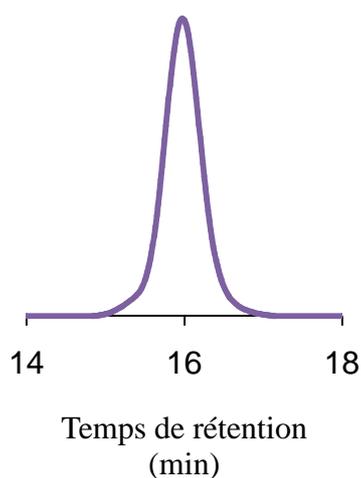
polymérisation. Ces pourcentages ont en outre été confirmés par RMN  $^{13}\text{C}$  quantitative. Enfin la masse molaire expérimentale de  $11,5 \times 10^3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  mesurée par RMN  $^1\text{H}$  est égale à la masse molaire théorique.



**Figure II.21 :** RMN  $^1\text{H}$  du copolymère à blocs ABA allyle-*b*-propyle-*b*-allyle amorcé par le système éther de bis(2-mercaptoéthyle) /  $\text{Bu}^1\text{P}_4$  et terminé par le bromure d'allyle, dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

Le polymère obtenu a été analysé par SEC dans le chloroforme (figure II.22). La distribution des masses molaires est étroite et ne présente ni épaulement ni traînée. L'indice de polymolécularité est excellent ( $\text{IP} = 1,10$ ). L'ensemble de ces résultats suggère fortement qu'il n'y a pas de réactions de terminaison au cours des différentes étapes de la polymérisation notamment lors de l'ajout du deuxième monomère. Il n'y a pas non plus de traces d'homopolymère. La propagation s'est bien effectuée de façon bidirectionnelle et les deux

extrémités réactives de chaque chaîne, après la synthèse du premier bloc, ont bien amorcé la polymérisation du deuxième monomère. La masse molaire moyenne en nombre obtenu par SEC avec un détecteur RI (étalonnage polystyrène) est de  $9,3 \times 10^3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , ce qui est en bon accord avec la masse molaire théorique (en supposant que cette technique donne, comme pour les homopolymères, une estimation assez correcte du  $M_n$  réel).

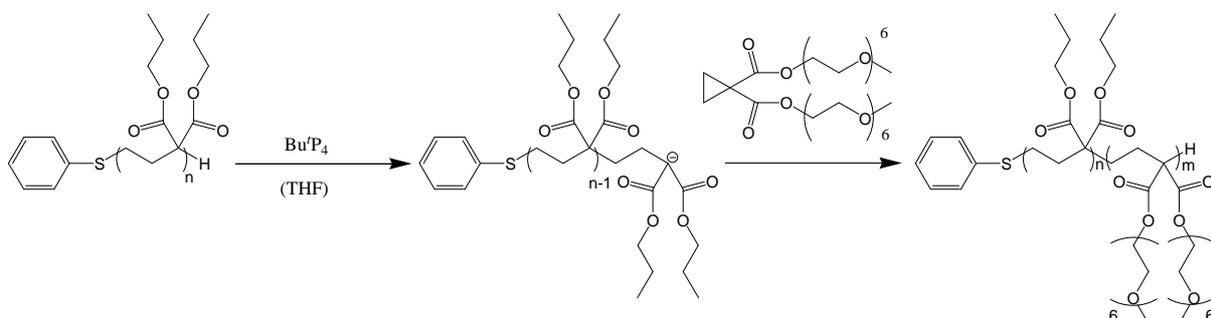


**Figure II.22 :** Chromatogramme SEC du copolymère à blocs ABA dans le chloroforme.

### **Conclusion :**

La synthèse de copolymères à blocs par voie séquentielle a été réalisée pour la première fois avec les monomères **(1)** et **(3)**. Cette méthode permet d'obtenir aisément des copolymères possédant une structure parfaitement définie avec un contrôle sur la composition et la masse molaire du copolymère.

### 4.3 Synthèse d'un copolymère diblocs à partir d'un macroamorceur poly(1)

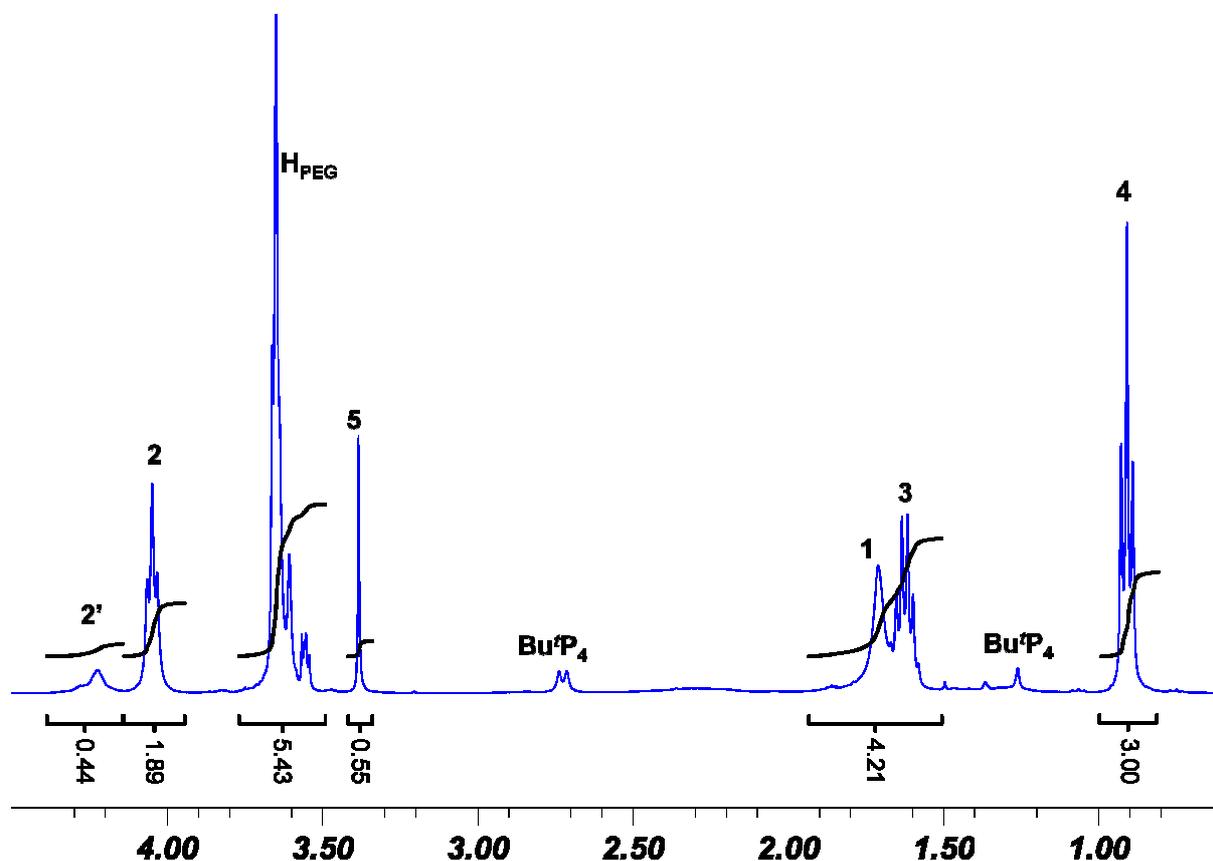


**Schéma II.8 :** Schéma réactionnel de la synthèse du copolymère AB poly(1)-*b*-poly(4) à 60°C dans le THF.

Les polymères à blocs sont normalement obtenus, lors de polymérisations ioniques, par ajout séquentiel de monomères sur un amorceur. La « mort » de chaînes actives par réactions parasites empêche l'obtention de copolymères purs, la réaction de désactivation n'étant pas réversible. L'idée, testée lors de cette expérience, est d'utiliser le proton acide terminal présent à une extrémité d'un poly(1) lorsque la polymérisation est terminée par l'ajout d'acide chlorhydrique concentré. Ce proton situé entre deux groupements électro-attracteurs ester ( $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{COOR})_2$ ) est en effet acide ( $\text{pK}_a \approx 18$ ).<sup>1</sup> Par addition de base phosphazène, il devrait être possible de réactiver l'extrémité de la chaîne poly(1) et d'amorcer la synthèse d'un bloc après ajout de monomère (schéma II.8).

Un poly(1) synthétisé préalablement (expérience 5, tableau II.4), terminé par HCl, purifié et caractérisé a été dissous dans du THF dans un tube à polymériser. Le tube a été purgé à l'argon et dans une boîte à gants, un fort excès de base phosphazène Bu<sup>+</sup>P<sub>4</sub> (9 équivalents par rapport au proton malonique) a été introduit afin d'assurer une déprotonation quantitative et rapide. Le monomère (4) porteur de groupements poly(oxyde d'éthylène (POE)) a ensuite été ajouté. La polymérisation s'est déroulée à 60°C dans le THF. Par prélèvement après 48 h de réaction, le taux de conversion en monomère a pu être déterminé par RMN <sup>1</sup>H et est d'environ 30%. Un nouveau prélèvement, effectué après 48 h de réaction supplémentaires, a indiqué que la conversion en monomère n'avait pas progressé. On a donc terminé la réaction par ajout d'HCl concentré.

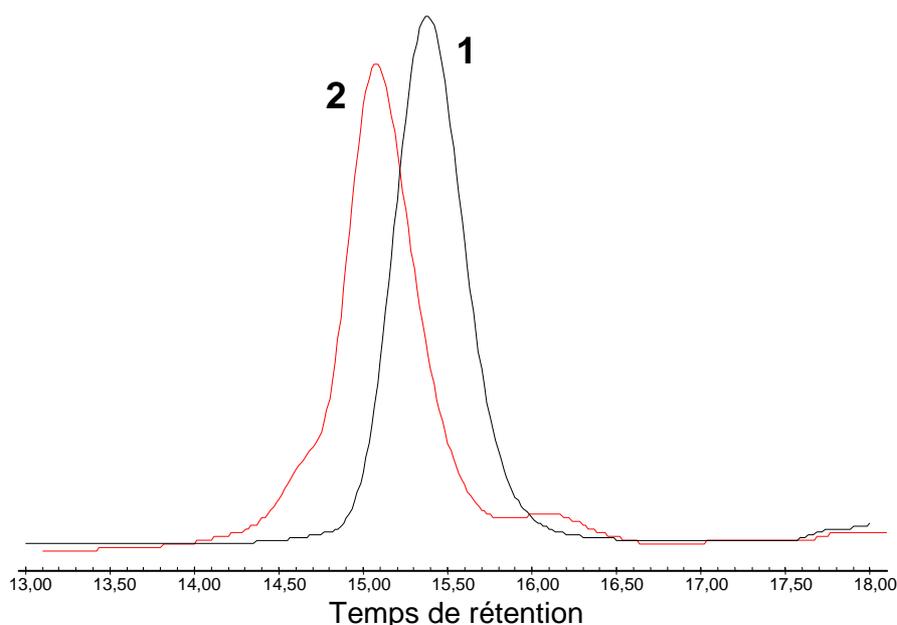
Le taux de conversion du monomère (4) est relativement faible, ce qui pourrait être dû à la présence d'impuretés protiques qui ont entraîné des réactions de terminaison. Le même problème de conversion partielle se retrouve lors de l'homopolymérisation de (4) qui a été étudiée séparément et qui est décrite au chapitre 1 de la partie III.



**Figure II.23 :** RMN  $^1\text{H}$  du copolymère à blocs AB propyle-*b*-allyle obtenu avec un macro-amorceur poly(1) (expérience 5, tableau II.4) et terminé par de l'acide chlorhydrique, dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

Comme précédemment, les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du copolymère purifié présentent les pics caractéristiques des unités *n*-propyle et des unités méthoxyPOE (cf. partie expérimentale et chapitre 1 de la partie III). Un degré de polymérisation de 10 a été calculé pour le bloc poly(4) à partir du rapport molaire de (1) et de (4) dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ . Le chromatogramme SEC du polymère purifié a été superposé à celui du polymère de départ (figure II.24). Le pic du copolymère à blocs a été déplacé vers les plus faibles volumes d'éluion par rapport à celui du polymère de départ. L'indice de polymolécularité reste stable en passant de 1,08 pour le macro-amorceur à 1,10 pour le copolymère. La masse molaire du copolymère est de  $15,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  pour une masse théorique de  $17,5 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ .

Néanmoins il subsiste un épaulement aux plus grands volumes d'élution (c'est-à-dire aux faibles masses) qui indique soit qu'une faible proportion du macro-amorceur de départ n'a pas été réactivée et qu'il subsiste donc de l'homopolymère poly(**1**), soit qu'un peu d'homopolymère poly(**4**) s'est formé. La masse molaire au pic de l'épaulement est de  $5,5 \times 10^3$  g.mol<sup>-1</sup>, ce qui renforce la deuxième hypothèse.



**Figure II.24 :** Superposition des chromatogrammes en SEC-RI du copolymère propyle-*b*-méthoxyPEG (courbe 2 rouge) et du macro-amorceur de départ (poly(**1**), courbe 1 noire).

En conclusion, la base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> est suffisamment forte pour déprotoner un poly(triméthylène-1,1-dicarboxylate) terminé par un proton malonique qui est ensuite utilisé comme macro-amorceur. Malgré le taux de conversion faible, le copolymère obtenu présente une distribution étroite des masses molaires. Il serait néanmoins intéressant de savoir s'il est nécessaire de travailler avec un excès de base phosphazène.

## 4.4 Conclusion

Des synthèses de copolymères à blocs ou statistiques ont été réalisées avec succès pour la première fois par polymérisation anionique par ouverture de cycle de monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates. La copolymérisation séquentielle et la copolymérisation

statistique permettent un excellent contrôle sur les compositions molaires des copolymères et sur leurs masses molaires. Ces deux méthodes présentent de nombreux avantages par rapport à l'utilisation d'un macro-amorceur. Elles sont en particulier plus faciles à réaliser car elles ne nécessitent pas la mise en œuvre d'étapes de traitements et de purifications intermédiaires.

Ces résultats montrent que la polymérisation des monomères dérivés de cyclopropanes ouvre la voie à l'obtention de polymères possédant des architectures complexes (copolymères en étoiles, polymères peignes, copolymères multi-blocs...). Il serait intéressant d'étudier la copolymérisation avec d'autres types de monomères (esters cycliques, oxyde d'éthylène...).

**Note :**

(1) Estimation se fondant sur les travaux de la thèse de J. A. Harrelson, Duke University, 1986.





**PARTIE III**

**DEVELOPPEMENT DE**

**PERMEABILISANTS MEMBRANAIRES**

**A BASE D'OLIGOMERES**

**FONCTIONNALISES**

# Chapitre 1 : Oligomères contenant des segments de type glyme

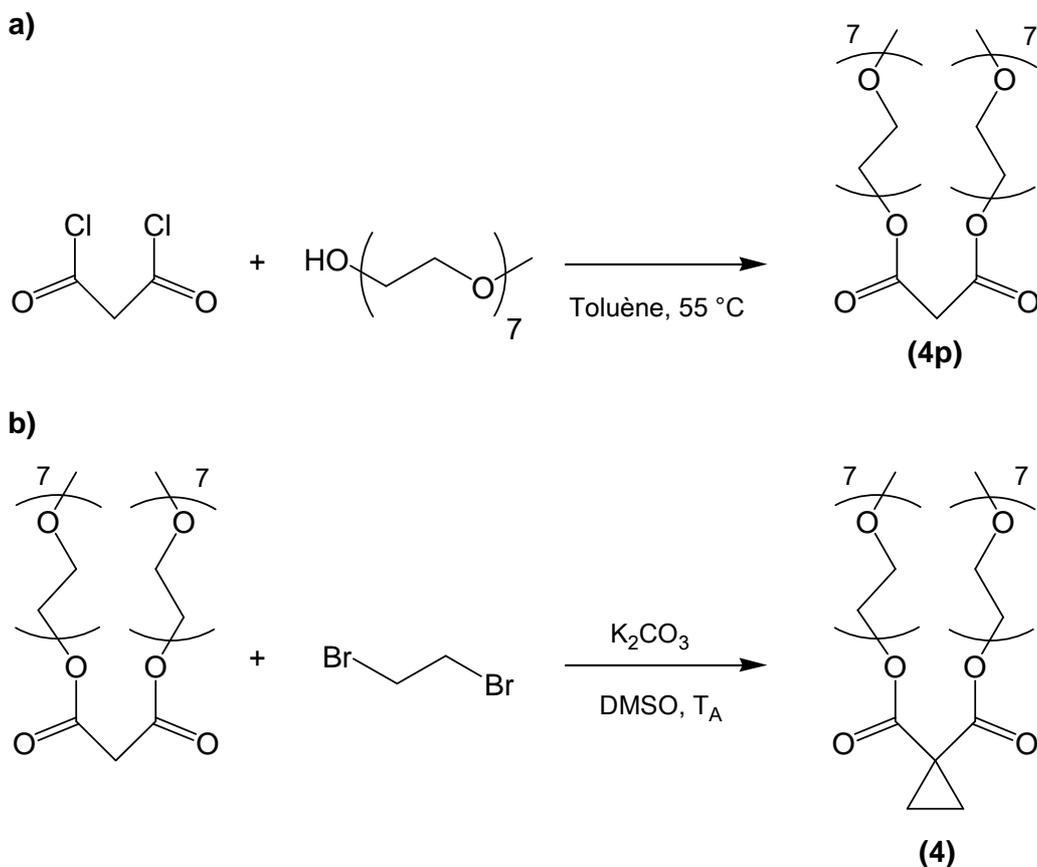
L'importante augmentation de réactivité obtenue avec le système d'amorçage thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> lors de la polymérisation des cyclopropane-1,1-dicarboxylates permet d'envisager de polymériser dans le THF des monomères porteurs de substituants volumineux à des températures modérées et dans des temps de réaction raisonnables. L'objectif de cette partie de la thèse est de synthétiser des polymères porteurs de substituants plus complexes avec l'objectif de mimer des fonctions biologiques. Un intérêt particulier est porté à la synthèse de polymères pouvant jouer le rôle de perméabilisants membranaires ou de canaux ioniques artificiels par la présence de groupements éther-couronne latéraux ou de substituants hydrophiles de type polyoxyde d'éthylène (POE).

## **1.1 Synthèse d'un polymère en peigne porteur de substituants poly(oxyde d'éthylène) : polymérisation du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de méthoxypoly(oxyde d'éthylène) (4)**

L'introduction de groupements POE sur des polymères est un moyen classique de les rendre solubles en phase aqueuse<sup>1</sup> afin de les utiliser par exemple comme agents dispersants, stabilisants, émulsifiants ou flocculants. C'est également un moyen couramment employé pour obtenir des polymères amphiphiles capables de former des micelles<sup>2,3</sup> ou des polymersomes<sup>4</sup> en vue d'applications biologiques<sup>5,6</sup>. Un monomère cyclopropane-1,1-dicarboxylate porteur de substituants glyme (**4**) a donc été synthétisé. Les essais de polymérisations réalisés avec celui-ci sont présentés dans ce chapitre.

Le précurseur (**4p**) puis le monomère (**4**) ont été synthétisés selon le schéma réactionnel (schéma III.1) en utilisant les protocoles décrits dans la partie expérimentale. Une distribution monomodale est obtenue en chromatographie d'exclusion stérique pour (**4p**) (IP = 1,23 alors que l'IP du méthoxyPEG de départ était de 1,24), ce qui démontre que sur chaque malonate les deux fonctions chlorure d'acyle ont été estérifiées. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de (**4**) sont

parfaitement compatibles avec la structure attendue et aucune trace de **(4p)** n'a pu être détectée (Annexe III.1).



**Schéma III.1 :** a) Synthèse du précurseur **(4p)** ; b) Synthèse du monomère **(4)**.

Dans un premier essai, 50 équivalents de monomère **(4)** ( $M_n = 796 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ont été mis en présence d'un équivalent de thiophénol et de 2 équivalents de  $\text{Bu}'\text{P}_4$  dans le THF. Après plusieurs jours de réaction à  $60^\circ\text{C}$ , les prélèvements effectués n'ont pas mis en évidence de polymérisation. 1 équivalent de thiophénol et 2 équivalents de base phosphazène ont alors été rajoutés au milieu réactionnel à l'aide d'une seringue Hamilton. Ces ajouts ont permis le démarrage des polymérisations. Celles-ci ont été terminées par ajout d'acide chlorhydrique après 100 à 160 h de réaction. Les polymères obtenus par cette méthode possèdent des masses molaires relatives, mesurées par chromatographie d'exclusion stérique dans le chloroforme (étalonnage polystyrène), comprises entre  $3,3$  et  $7,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  et des indices de polymolécularité allant de 1,14 à 1,57. Il est très probable que les problèmes de démarrage des polymérisations soient liés au fait que le monomère n'est pas totalement anhydre. En effet, **(4)** est porteur de substituants poly(oxyde d'éthylène) fortement hydrophiles. De plus, sa purification comprend une étape d'ultrafiltration dans l'eau au cours de laquelle les substituants poly(oxyde d'éthylène) vont capter des molécules d'eau qui seront par la suite

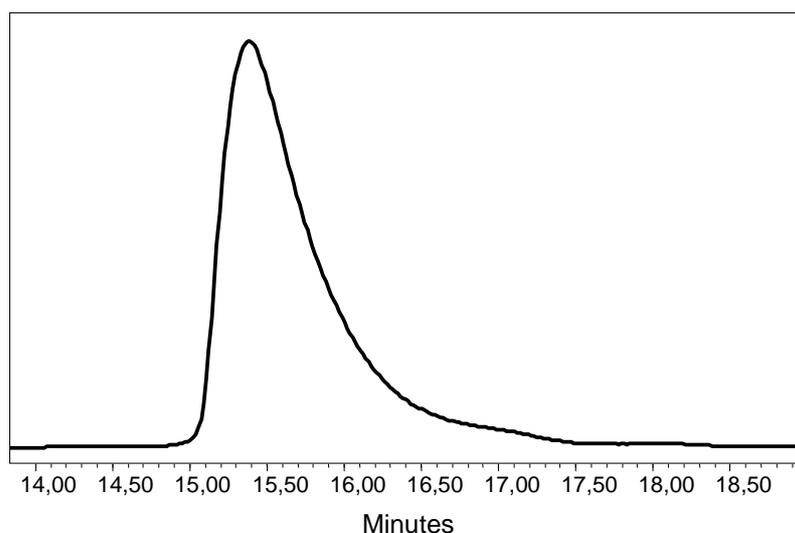
difficiles à éliminer. On peut également noter que la plupart des macromonomères du POE dans la série vinylique (méthacrylate, styrène) sont polymérisés par voie radicalaire, notamment pour éviter ce problème.

Des conditions plus drastiques de séchage de **(4)** ont été appliquées par la suite : dissolution dans du THF anhydre puis séchage sur tamis moléculaire de 3 Å et séchage par distillation azéotropique de toluène sous pression réduite. Deux autres réactions (tableau III.1) ont été réalisées avec le monomère **(4)** ainsi traité. Les polymérisations 1 et 2 démarrent directement et ne requièrent pas l'ajout postérieur de thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>. Comme cela était prévisible avec des monomères porteurs de substituants aussi volumineux, la réaction de polymérisation est lente et l'on observe un plafonnement des taux de conversion en polymère aux alentours de 70%. Les masses molaires déterminées par chromatographie d'exclusion stérique dans le chloroforme (avec un étalonnage polystyrène) sont très inférieures aux masses molaires théoriques. Les distributions massiques obtenues présentent des traînées vers les faibles masses molaires mais restent relativement étroites (figure III.1). Il est donc possible que le poly**(4)** s'adsorbe légèrement sur la colonne de polystyrène / divinylbenzène ce qui déplacerait son pic vers les plus grands volumes d'élution et contribuerait à minimiser sa masse molaire. De plus, le poly**(4)** possède une très forte densité de substituants latéraux POE ce qui entraîne une structure cylindrique très compacte et un volume hydrodynamique faible en comparaison d'un polymère linéaire de même masse molaire ce qui contribue également à la diminution des masses molaires relatives mesurées.

Les groupements thiophénol à une extrémité des macromolécules sont visibles en RMN <sup>1</sup>H, mais il n'a pas été possible d'intégrer leurs signaux avec suffisamment de précision et donc de déterminer la masse molaire du polymère en effectuant l'hypothèse que chaque chaîne a été amorcée par un thiophénolate. En effet, l'importance du signal des protons des groupements POE perturbe fortement la ligne de base du spectre et ne permet pas une intégration correcte des petits signaux.

**Tableau III.1 :** Polymérisations du monomère (4) amorcée par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> dans le THF à 60°C (1 mL de THF par g de (4)).

n°	Monomère:PhSH:Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub>	Temps (h)	Conversion (%)	Mn <sub>th</sub> (x 10 <sup>-3</sup> ) g.mol <sup>-1</sup>	DPn <sub>th</sub>	Mn (x 10 <sup>-3</sup> )	DPn	IP
						g.mol <sup>-1</sup> (SEC-RI)		
1	50:1:2	85	70	27,0	34	6,8	9	1,10
2	50:1:2	120	65	25,0	31	6,1	8	1,18



**Figure III.1 :** Chromatogramme d'exclusion stérique (signal du détecteur à indice de réfraction) dans le chloroforme d'un poly(4) (essai 2, tableau III.1).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H d'un poly(4) est représenté sur la figure III.2. Il est parfaitement compatible avec la structure attendue pour celui-ci. On constate néanmoins un important élargissement des signaux qui n'avait pas été observé jusque là sur des polymères obtenus avec des monomères de plus faibles masses molaires. Ceci démontre la perte de mobilité des chaînes polymères due à l'introduction de substituants volumineux. Ce phénomène affecte également le signal des protons de la chaîne alkyle dont la valeur de l'intégration, dans les conditions utilisées pour l'enregistrement du spectre, est légèrement inférieure à la valeur théorique.

La faible mobilité de la chaîne polymère est confirmée par le spectre RMN <sup>13</sup>C (figure III.3), dans lequel on note la disparition quasi complète, dans les conditions expérimentales d'enregistrement, des signaux correspondant aux carbones de la chaîne alkyle, aux carbonyles et aux carbones de la chaîne POE les plus proches des fonctions ester. Les signaux des autres carbones de la chaîne POE ne sont pas modifiés.

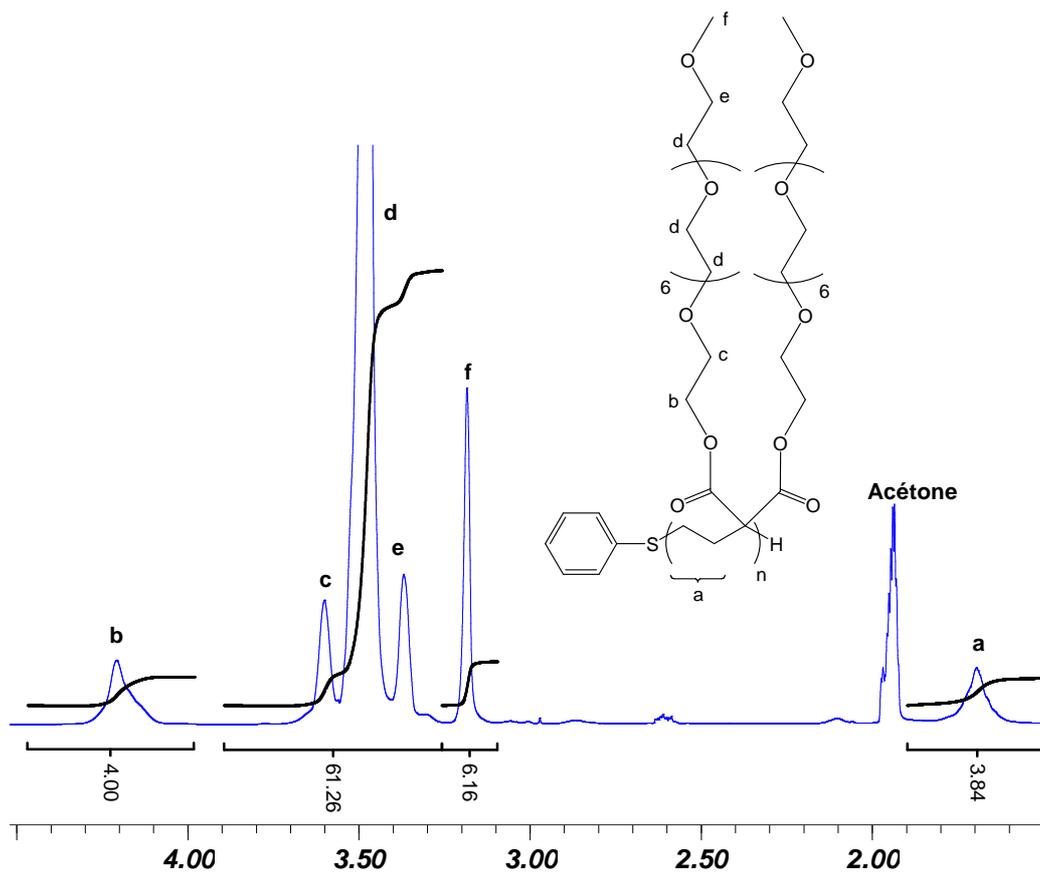


Figure III.2 : RMN  $^1\text{H}$  du poly(4) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

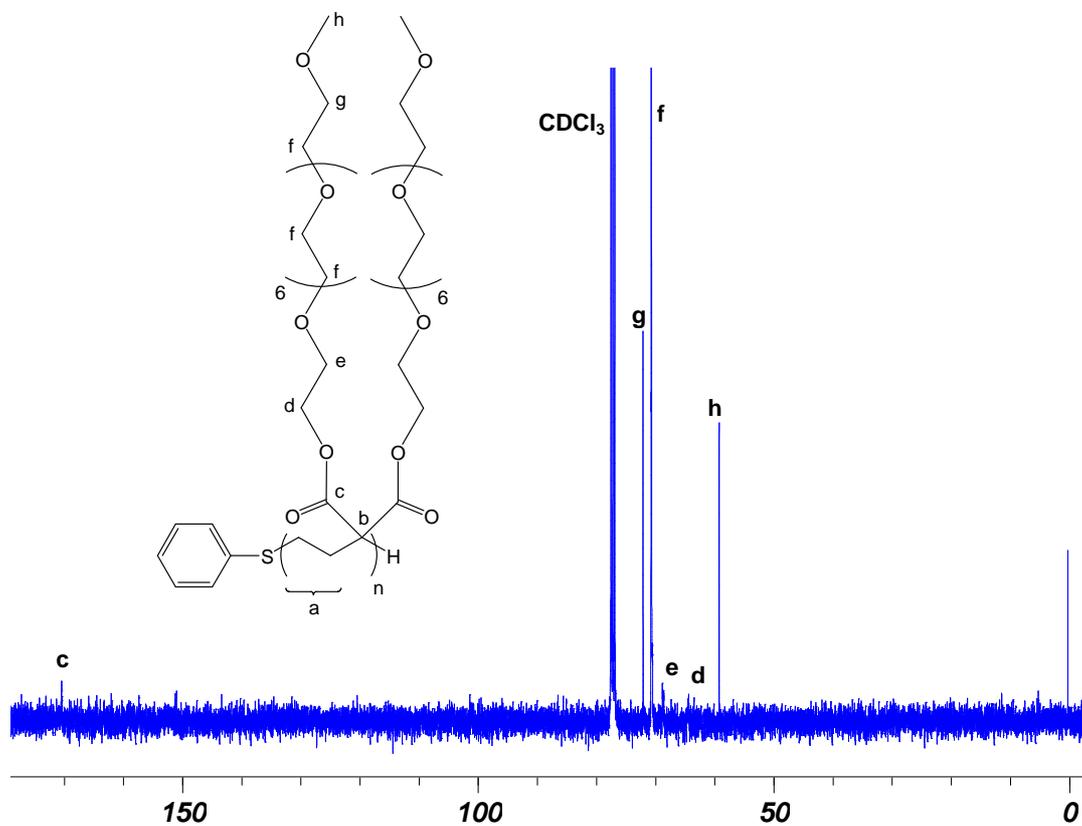


Figure III.3 : RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(4) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

Des tests de solubilité dans l'eau à 5, 25 et 70°C ont été réalisés sur le poly(**4**) de masse molaire  $6,1 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  (expérience 2, tableau III.1) jusqu'à une concentration massique de  $0,1 \text{ g.mL}^{-1}$ . A 25°C, le poly(**4**) est soluble sur l'ensemble de la gamme de concentrations testée même si la solution à  $0,1 \text{ g.mL}^{-1}$  est légèrement trouble. A 70°C, toutes les solutions de poly(**4**) sont limpides même la plus concentrée. A 5°C, les solutions deviennent troubles.

Les poly(**4**) synthétisés sont également solubles dans les solvants chlorés, l'acétone et le DMSO, mais sont insolubles dans les hydrocarbures tels que l'hexane.

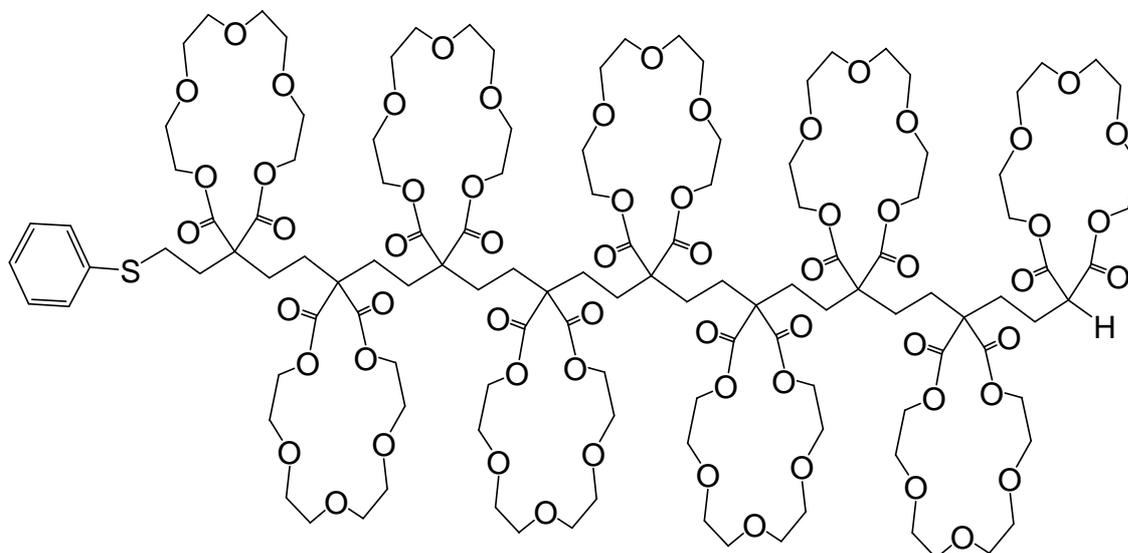
### **Conclusion :**

La polymérisation de (**4**) est possible et permet d'obtenir directement un polymère greffé poly(oxyde d'éthylène). La densité de greffage sur de tels polymères est très importante et doit conduire à une structure tubulaire amphiphile formée par des substituants POE latéraux hydrophiles répartis autour d'une chaîne centrale alkyle hydrophobe. Le poly(**4**) est le premier exemple d'un poly(triméthylène cyclopropane-1,1-dicarboxylate) soluble en phase aqueuse. Néanmoins la polymérisation n'est pas encore entièrement contrôlée ; l'hydrophilie du monomère (**4**) et son mode de purification rendent la phase de séchage particulièrement délicate et importante afin d'obtenir des résultats reproductibles. Le polymère obtenu doit être caractérisé de manière plus approfondie. Les résultats d'une copolymérisation de (**4**) avec (**1**) ont également été présentés dans le chapitre 4 de la partie II.

## **1.2 Obtention d'un nouveau type de poly(éther-ester)**

Nous avons polymérisé le monomère (**5**) dans le but de synthétiser un oligo éther-couronne avec une structure rigide et dont l'alignement des macrocycles formerait un double canal (schéma III.2). Par analogie avec la chimie des cyclopropane-1,1-dicarboxylates déjà étudiés, le mécanisme attendu pour une telle polymérisation passe par l'attaque nucléophile d'un thiophénolate sur le groupement cyclopropyle de (**5**) préférentiellement aux groupements carbonyle, l'ouverture du cyclopropyle pour former un carbanion malonique et une propagation par ouvertures successives des cyclopropanes. Cette polymérisation anionique par ouverture du cyclopropane devait conduire à l'obtention d'un polymère porteur de groupements éther-couronne latéraux des deux côtés d'une chaîne alkyle principale (schéma

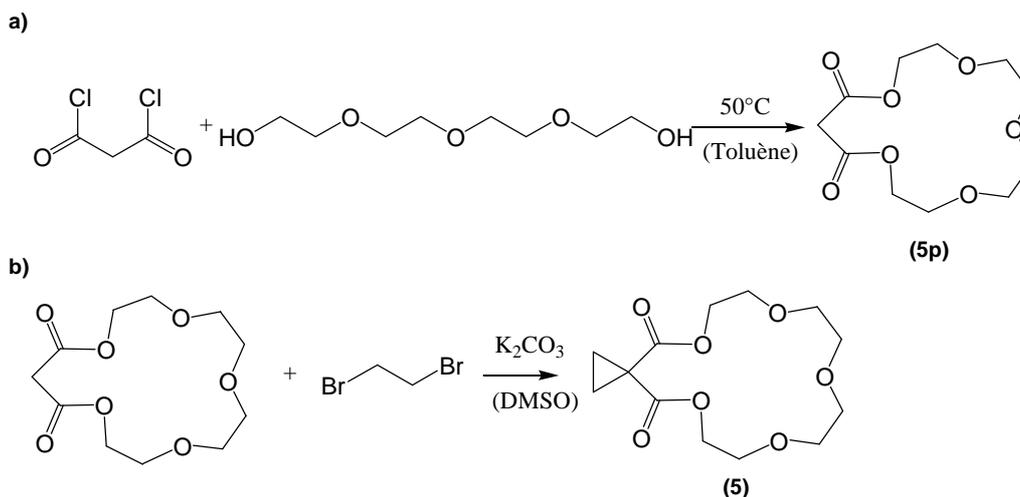
III.2). Ces groupements éther-couronne auraient ainsi formé deux canaux parallèles au squelette carboné, donnant ainsi naissance à une chaîne polymère possédant potentiellement des propriétés de transport ionique envers les ions alcalins tels que  $K^+$  et  $Na^+$ .



**Schéma III.2 :** Structure initialement attendue par la polymérisation par ouverture de cycle de (5).

### 1.2.1 Synthèse du monomère (5)

La synthèse de (5) a été effectuée en deux étapes en suivant les protocoles décrits dans la partie expérimentale (schéma III.3). La première étape consiste à former le macrocycle éther-couronne en faisant réagir du tétra éthylène glycol et du chlorure de malonyle. Cette réaction est réalisée à pseudo haute dilution afin de minimiser la formation d'oligomères linéaires et de favoriser la réaction de cyclisation intramoléculaire. Malgré cette précaution, l'analyse en chromatographie d'exclusion stérique révèle la présence d'un faible pourcentage de dimères et d'un très faible pourcentage de trimères. La purification par extraction à l'hexane permet de se débarrasser de ces oligomères et d'obtenir des cristaux blancs de précurseur malonique. La cyclopropanation de ce précurseur s'effectue de manière identique à celle de (1) ; seule la purification est différente et s'effectue par recristallisation dans le pentane pour conduire à des cristaux blancs. Le rendement final de ces deux étapes est de 34%. L'analyse élémentaire et les spectres RMN sont en accord avec la structure attendue.



**Schéma III.3 :** a) Synthèse du précurseur **(5p)** ; b) Synthèse du monomère **(5)**.

## 1.2.2 Polymérisation de **(5)** : obtention d'un nouveau type de poly(éther-ester)

Il est important de signaler qu'une très grande pureté du monomère **(5)** est primordiale pour obtenir des résultats fiables et reproductibles. En particulier, l'étape de purification par recristallisation dans le pentane qui conduit à l'obtention de cristaux parfaitement blancs est pour l'instant la technique qui s'est révélée la plus efficace. Plusieurs essais de polymérisation ont été réalisés avant l'introduction de ce protocole de purification : pour des conditions expérimentales identiques, elles présentent des résultats aléatoires et non-reproductibles, allant de l'absence totale de polymérisation à l'obtention de gels totalement insolubles en passant par l'obtention d'oligomères de masses molaires variées. Ces expériences ne seront donc pas discutées dans ce mémoire.

Le monomère **(5)** a été placé dans des conditions de polymérisation identiques à celles utilisées pour le monomère **(1)**, dans le THF à 60°C en présence de thiophénol et de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  (expériences 1 et 2, tableau III.2). Ces polymérisations ont conduit à l'obtention de gels insolubles dans tous les solvants testés (acétone, chloroforme, eau, solutions aqueuses de NaCl, éthanol, THF, toluène, hexane, DMSO, DMF...). De manière identique, une polymérisation dans le toluène à 50°C (expérience 4, tableau III.2) a conduit à l'obtention d'un précipité blanc totalement insoluble dans tous les solvants testés.

**Tableau III.2 :** Polymérisations de 1 g de **(5)** amorcées par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> dans 1mL de THF (expériences 1 à 3) ou 1 mL de toluène (expérience 4).

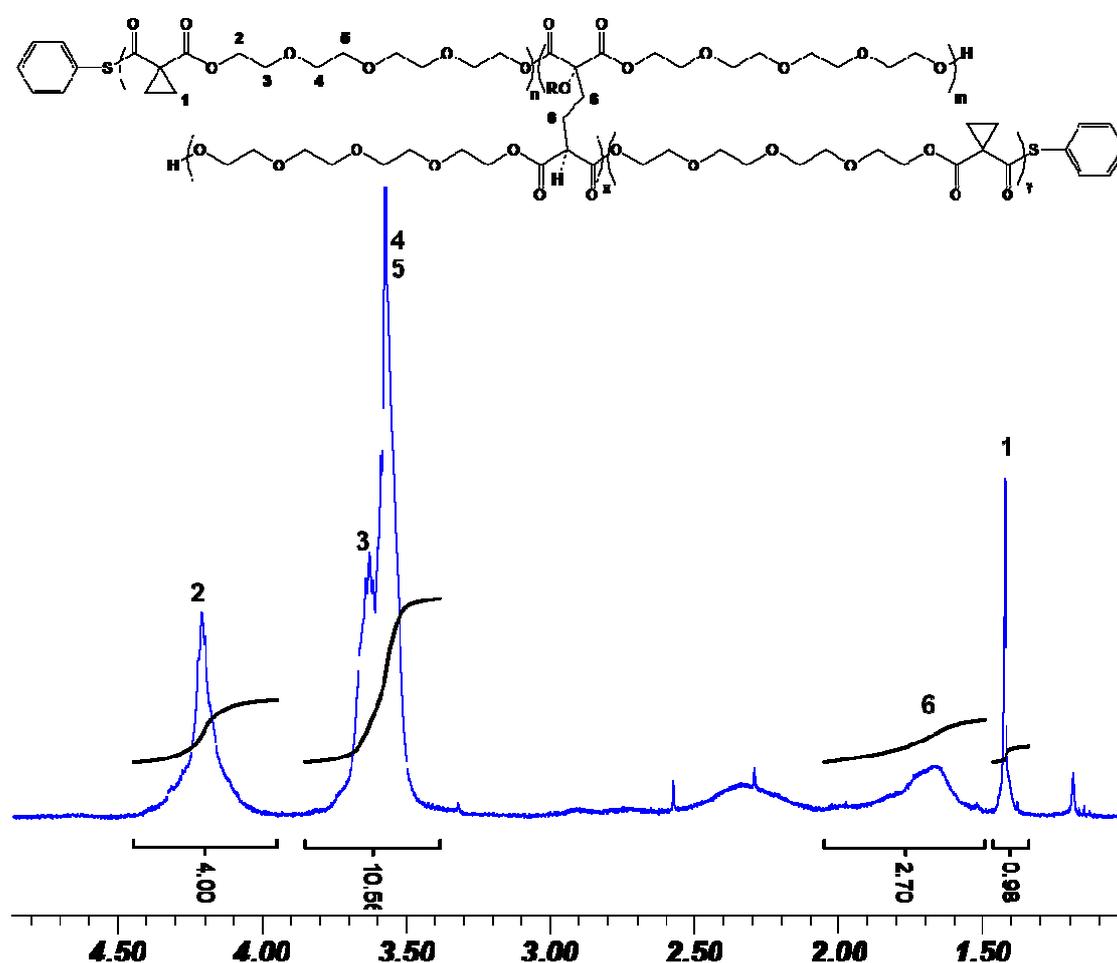
n°	n <sub>monomère</sub> : n <sub>SH</sub> : n <sub>ButP4</sub>	T (°C)	Temps (h)	Remarques
1	50:1:1	60	136	Obtention d'un gel
2	50:1:1	60	48	Obtention d'un gel
3	50:1:1	30	15	Obtention d'un « gel » partiellement soluble dans le THF
4	25:1:1	50	48	Précipitation d'un produit blanc insoluble

Remarque : les gels sont formés dans le THF, agent gonflant qui possède une forte affinité avec les éthers-couronne, alors que le toluène ne gonfle pas les substituants.

L'hypothèse la plus probable est une réticulation du polymère due à l'ouverture simultanée des groupements cyclopropyle et des groupements macrocycliques (figure III.4). La température de réaction a donc été diminuée afin de favoriser l'ouverture des cyclopropanes par rapport à celle des macrocycles. Une polymérisation dans le THF à 30°C a été réalisée (expérience 3, tableau III.2). Après 24 h, le milieu réactionnel a gélifié. Le gel a pu être solubilisé partiellement dans du THF et l'extractible purifié par précipitation dans le méthanol et par dialyse. Une analyse RMN <sup>1</sup>H dans le chloroforme a été réalisée (figure III.4). Sur ce spectre, on retrouve simultanément un signal large entre 1,50 et 1,90 ppm correspondant à des groupements -CH<sub>2</sub>- résultant de l'ouverture des cyclopropyles et un signal fin à 1,42 ppm correspondant à des groupements cyclopropyle n'ayant pas réagi. Ces groupements cyclopropyle appartiennent bien à la structure du polymère et ne proviennent pas d'un reste de monomère. En effet les autres signaux caractéristiques de **(5)** ont été modifiés et ne se retrouvent pas sur le spectre. Par exemple, le signal à 3,80 ppm correspondant aux COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- du monomère est déplacé à 3,65 ppm (des explications plus détaillées seront données plus loin dans ce chapitre). Un spectre COSY permet de confirmer cette interprétation : les protons du signal à 1,42 ppm sont couplés avec des carbones qui donnent un signal à 16,5 ppm en RMN <sup>13</sup>C (soit un déplacement identique à celui du monomère) tandis que les protons compris entre 1,50 et 1,90 ppm sont couplés aux carbones dont le signal est situé à 27 ppm (déplacement similaire à ceux obtenus pour les -CH<sub>2</sub>- de la chaîne principale des polymères de la partie II).

La structure obtenue en polymérisant **(5)** avec le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> comme amorceur est donc complexe. Les polymères réticulés obtenus résultent de l'ouverture du macrocycle éther-couronne et d'une ouverture partielle des cyclopropyles ce qui conduit à une réticulation progressive et à l'obtention de gels insolubles.

L'ouverture des macrocycles éther-couronne explique également pourquoi la pureté du monomère (5) prend une telle importance pour pouvoir observer une polymérisation. En effet l'ouverture du macrocycle entraîne la formation d'un alcoolate. Or une telle espèce est bien plus réactive qu'un carbanion malonate et va réagir avec la moindre impureté protique présente dans le milieu réactionnel, ce qui entraîne une terminaison prématurée. L'emploi d'une super base phosphazène semblant donc créer une espèce trop réactive, il a été décidé de changer d'amorceur et de revenir à un amorçage classique avec le thiophénolate de sodium dans le DMSO.



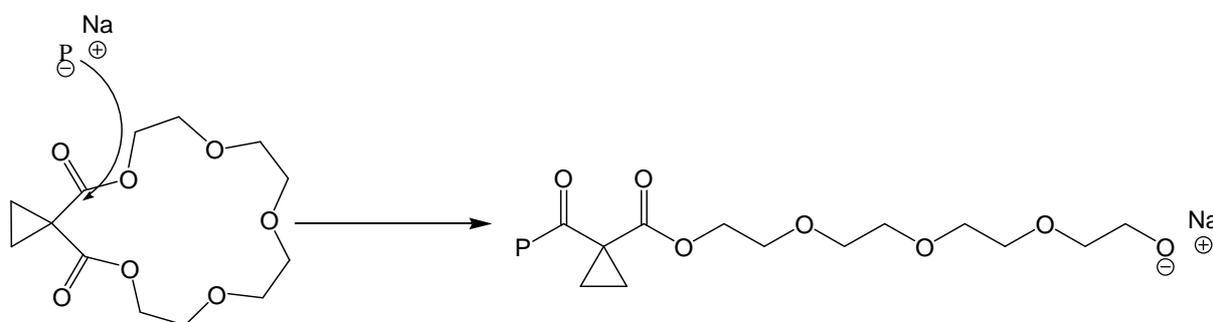
**Figure III.4 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(5) (essai 3, tableau III.2) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante. Au dessus du spectre : la structure moléculaire du gel obtenu.

**Tableau III.3 :** Polymérisations du monomère (5) amorcées par le thiophénolate de sodium dans le DMSO à 80°C.

n°	n <sub>amorceur</sub> : n <sub>monomère</sub>	V <sub>DMSO</sub> / 1 g (5)	Temps (min)	Remarque	Conversion RMN <sup>1</sup> H (%)	Mn <sub>th</sub> (x 10 <sup>-3</sup> )	Mn SEC-RI (x 10 <sup>-3</sup> )	IP SEC-RI
1 <sup>a</sup>	1 : 50	0,25	60	gélification	-	-	-	-
2	1 : 55	0,325	90	visqueux	44	7,0	50,5	2,1
3	1 : 50	0,25	50	visqueux	38	5,5	22,5	1,8
4	1 : 20	0,25	45	visqueux	47	2,7	18,9	1,7
5	1 : 6	0,27	23	visqueux	65	1,2	11,6	1,9
6	1 : 10	0,25	23	visqueux	52	1,5	9,5	1,5
7	1 : 10	0,26	13	visqueux	35	1,0	6,0	1,4

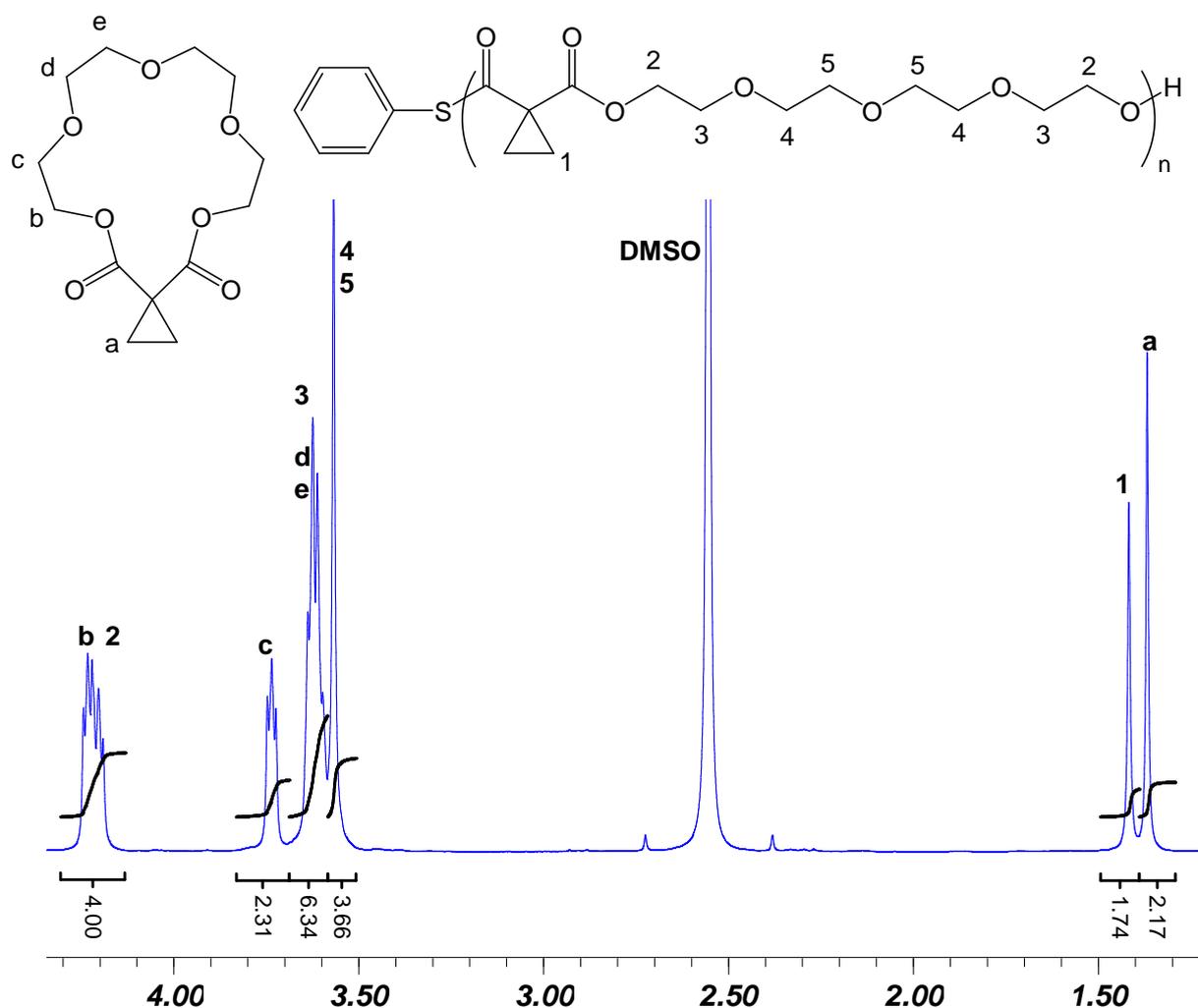
<sup>a</sup> température de réaction : 120°C.

Une première polymérisation a été réalisée à 120°C (expérience 1, tableau III.3). Au bout de seulement 60 minutes de réaction, il y a eu gélification du milieu réactionnel. Le gel n'a pu être que partiellement dissous dans du THF. Afin d'éviter de nouvelles gélifications, les expériences 2 à 7 (tableau III.3) ont été réalisées à 80°C. A cette température, la viscosité du milieu réactionnel augmente progressivement mais aucune gélification n'est observée. Malheureusement, les signaux observés sur les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C se révèlent incompatibles avec une polymérisation par ouverture de cycle des cyclopropanes et montrent la présence de cyclopropyles dans la structure des polymères obtenus. La polymérisation semble donc se produire par l'ouverture du macrocycle éther-couronne et non par ouverture du cyclopropane (schéma III.4).



**Schéma III.4 :** Proposition de mécanisme pour l'étape de propagation dans la polymérisation anionique par ouverture de cycle du monomère (5). P- représente une chaîne de polymère en croissance.

Une analyse quantitative des données spectroscopiques confirme ce résultat. Un exemple de spectre RMN  $^1\text{H}$  correspondant au milieu réactionnel est représenté sur la figure III.5. Sur ce spectre il est possible de distinguer les signaux appartenant aux molécules de monomère (identifiés par des lettres) de ceux appartenant aux chaînes de polymère en formation (identifiés par des chiffres). Tout d'abord, on constate que, contrairement à la polymérisation des monomères (1) à (4), il n'y a pas apparition aux alentours de 1,7 ppm d'un pic large correspondant à des groupements  $\text{CH}_2$  après l'ouverture de cyclopropyles. A la place, on observe la disparition progressive du signal à 1,44 ppm des  $\text{CH}_2$  des groupements cyclopropyle du monomère et l'apparition simultanée d'un signal tout aussi fin et très peu déplacé par rapport au précédent, à 1,49 ppm, qui correspond à des groupements cyclopropyle intacts. Les intégrations respectives de ces deux signaux permettent d'estimer le taux de conversion du monomère. Le multiplet, compris entre 3,67 et 3,71 ppm, correspondant aux quatre  $\text{CH}_2$  de l'éther-couronne les plus éloignés de la fonction ester sur le monomère est remplacé par un singulet à 3,64 ppm sur le polymère. Ce changement est très probablement dû à la perte de symétrie induite par la polymérisation. Le triplet à 3,81 ppm correspondant aux  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - du monomère disparaît peu à peu avec la conversion et est remplacé par un triplet à 3,70 ppm pour le polymère. La disparition de ce triplet de (5) permet également de déterminer la conversion du monomère ; la valeur obtenue par cette méthode est identique à celle obtenue par la méthode précédente. De même, le triplet à 4,31 ppm du  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - du monomère est très légèrement déplacé à 4,28 ppm dans le poly(5). Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  pour le même échantillon et les attributions de signaux correspondants sont présentés en annexe III.2.



**Figure III.5 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel lors de la synthèse du poly(5) (essai 2, tableau III.3) juste avant la terminaison par ajout d'acide chlorhydrique, dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

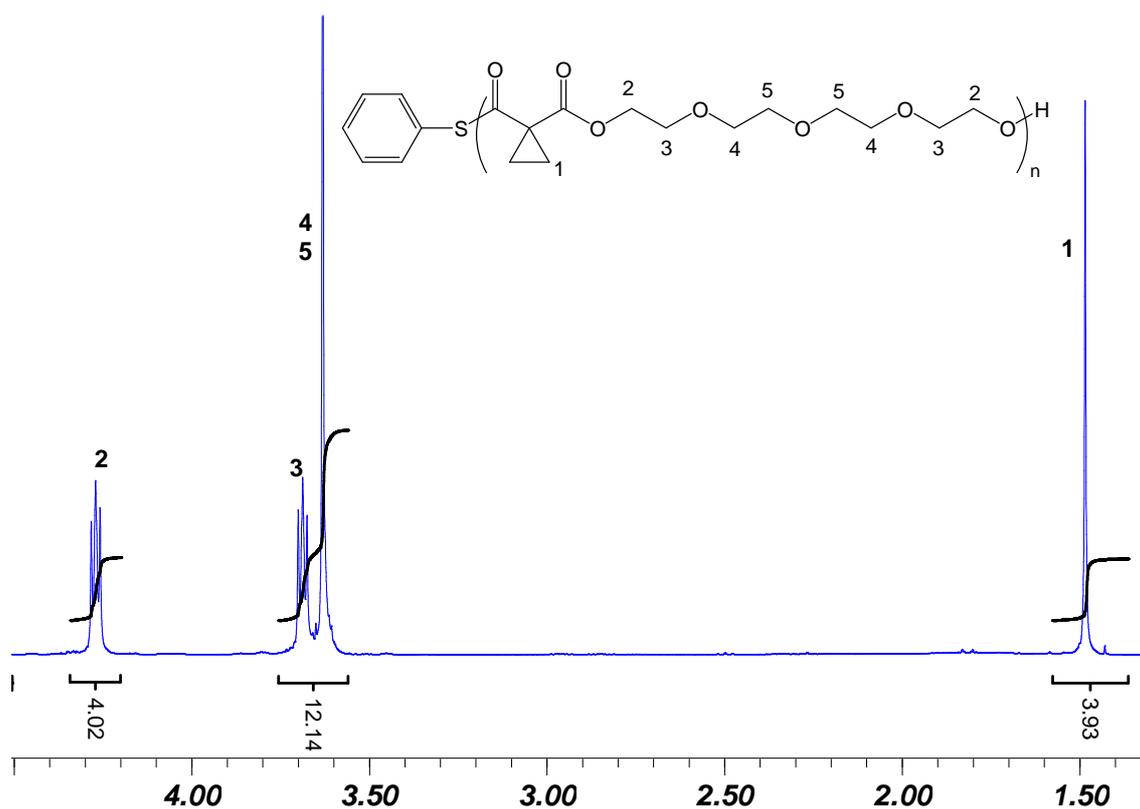
Après ajout d'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel, les polymères ont été purifiés par dialyse en phase aqueuse, puis lyophilisés. Les poly(5) ainsi obtenus sont des liquides visqueux dont la coloration varie de l'incolore au jaune pâle selon les échantillons. Ces polymères sont solubles dans le DMSO et les solvants chlorés, faiblement à très faiblement solubles dans l'eau (la solubilité diminuant fortement avec la masse molaire) et insolubles dans les alcanes. Ils ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR-TF et chromatographie d'exclusion stérique et présentent tous des spectres RMN semblables.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du poly(5) isolé et purifié (expérience 4, tableau III.3) sont présentés dans les figures III.6 et III.7. L'analyse de ces spectres RMN  $^1\text{H}$  confirme les interprétations effectuées préalablement sur le spectre du milieu réactionnel.

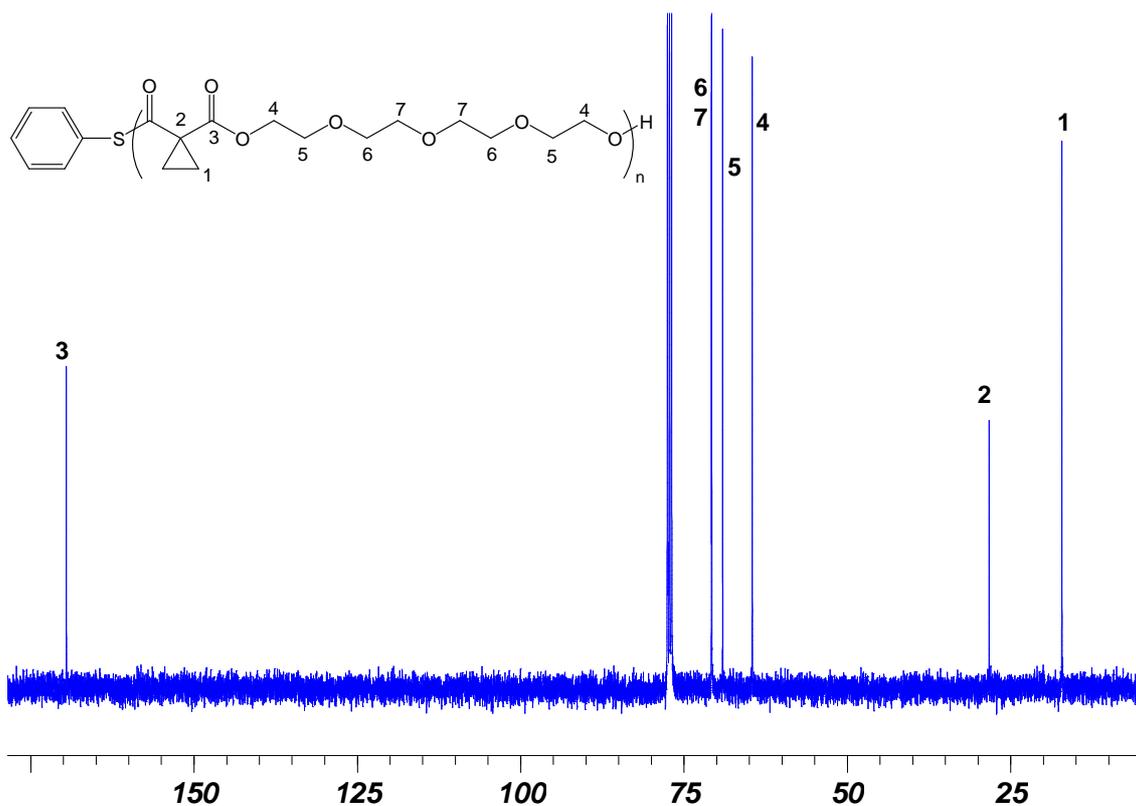
Aucun signal n'est détectable aux alentours de 1,7 ppm, ce qui tend à prouver l'absence d'ouverture des cyclopropanes. Tous les signaux visibles sur le spectre ont pu être attribués au poly(**5**) et aucune impureté structurale ne peut être identifiée. De plus, les rapports d'intégration des différents signaux concordent, aux erreurs expérimentales près, avec la structure du polymère proposée.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  est lui aussi en accord avec l'ouverture du macrocycle éther-couronne. Contrairement à ce qui se produit habituellement au cours d'une polymérisation par ouverture de cycle de cyclopropane-1,1-dicarboxylates,<sup>7-10</sup> le signal correspondant au  $\text{CH}_2$  des groupements cyclopropyle n'est pas déplacé (celui-ci conserve un déplacement chimique de 17 ppm soit une valeur identique à celle de (**5**)). De plus, la conservation des groupements cyclopropyle est prouvée de façon encore plus significative par le signal à 28 ppm qui correspond au carbone quaternaire situé entre les deux groupements carbonyle (Annexe III.3, figure A.12). L'ouverture des cyclopropyles aurait conduit à un déblindage très important de ce signal qui se situerait alors aux alentours de 60 ppm comme cela est observé lors de toutes les polymérisations de cyclopropane-1,1-dicarboxylates rapportées jusqu'ici. Enfin, les signaux des carbonyles se présentent sous la forme d'un pic unique à 169 ppm, ce qui indique un mode unique de polymérisation et montre l'absence de monomère résiduel. Les autres signaux de ce spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ont été attribués sur la figure III.7.

En conclusion, l'analyse des spectres RMN confirme bien une polymérisation par ouverture de l'éther-couronne qui conduit à la formation d'un poly(éther-ester) en maintenant l'intégrité des groupements cyclopropyle, ce qui conduit à la structure linéaire du poly(**5**) proposée dans le schéma III.4.

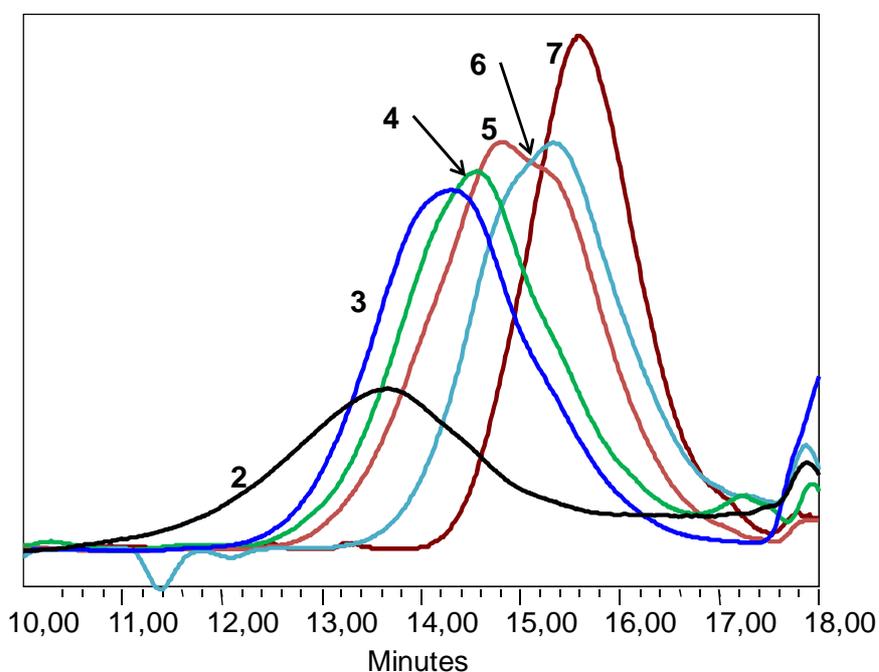


**Figure III.6 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du poly(5) (expérience 4, tableau III.3), dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.



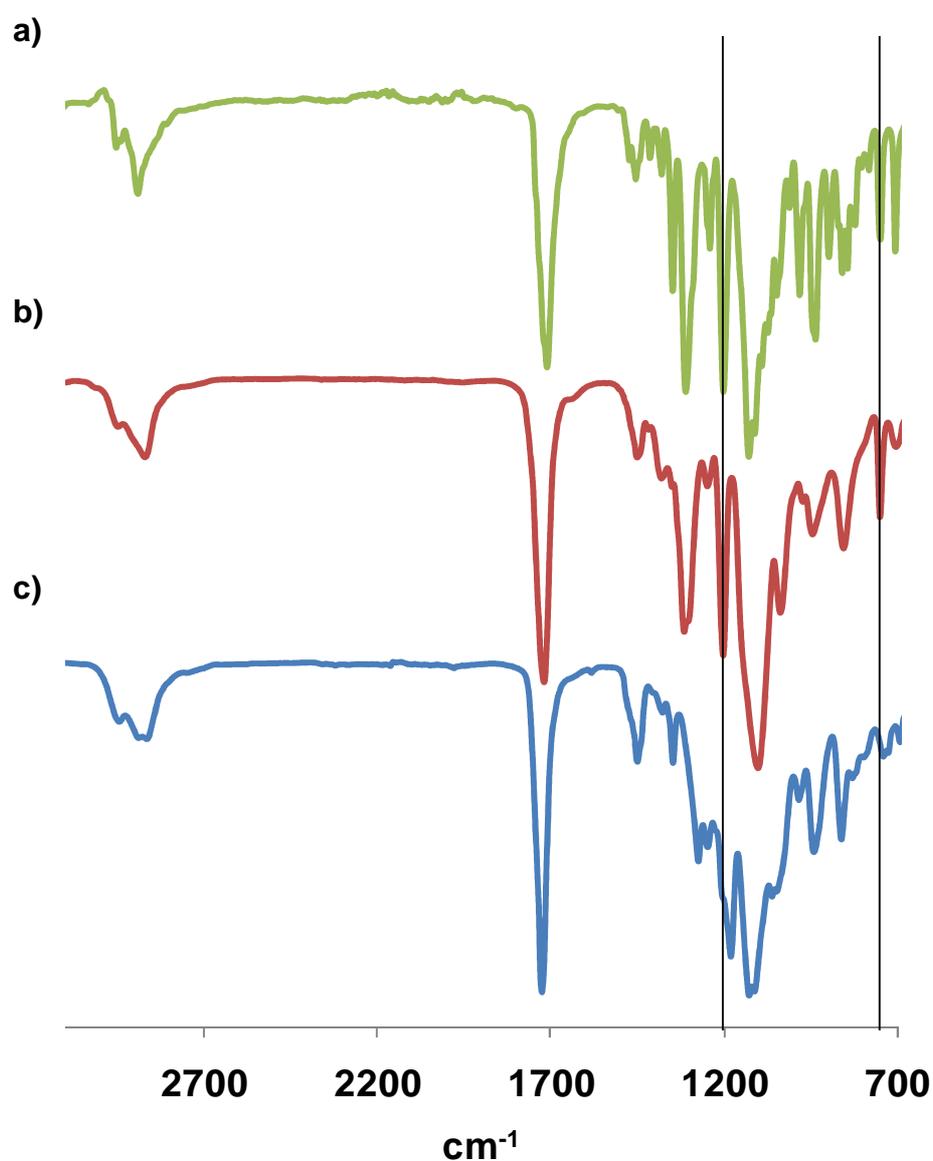
**Figure III.7 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(5) (expérience 4, tableau III.3), dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

En jouant sur les temps de réaction et les rapports [monomère] / [amorceur], il a été possible d'obtenir une gamme de polymères dont les masses molaires vont de 6,0 à 50,5 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup>, tout en conservant des taux de conversion raisonnables (tableau III.3). La valeur de l'indice de polymolécularité montre une tendance à augmenter en même temps que la masse molaire des poly(5) : elle est comprise entre 1,4 pour l'oligomère de plus faible masse molaire et 2,1 pour le polymère de plus grande masse molaire. Ces distributions de masses molaires relativement larges peuvent être expliquées de différentes manières : il est possible que la vitesse d'amorçage soit faible par rapport à la vitesse de propagation (très grande réactivité des alcoolates en comparaison de celles des carbanions maloniques) ou bien les espèces propageantes attaqueraient également des fonctions carbonyle sur les chaînes polymères (intra- et inter-moléculairement). A priori, l'obtention d'oligomères cycliques est également possible même si l'examen des chromatogrammes SEC (figure III.8) ne révèle pas l'existence de deux populations différentes de polymères (linéaires et cycliques) dans les échantillons. Les masses molaires relatives obtenues sont très supérieures aux masses molaires théoriques, souvent d'un ordre de grandeur (tableau III.3). Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce phénomène. Il est possible que l'amorçage soit faiblement efficace (taux d'efficacité compris entre 10 et 20%) ou que les réactions de transestérification soient particulièrement efficaces.



**Figure III.8 :** Chromatogrammes d'exclusion stérique (signal du détecteur à indice de réfraction) dans le chloroforme des poly(4) du tableau III.3.

Nous avons pu identifier sur le spectre infrarouge du monomère (**5**) des pics à 1203 et 750  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent à des vibrations des groupements cyclopropyle. Sur le spectre d'un poly(**5**) (figure III.9), ces pics sont toujours présents avec une intensité similaire à celle observée sur le monomère, ce qui confirme encore une fois que l'ouverture des cyclopropanes n'est pas le mécanisme mis en œuvre lors de la polymérisation. Au contraire, l'intensité de ces pics a fortement diminué sur le spectre correspondant au gel obtenu lors de la polymérisation de (**5**) amorcée par le thiophénol et  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ , ce qui prouve l'implication de l'ouverture des cyclopropanes dans l'obtention de gels réticulés.

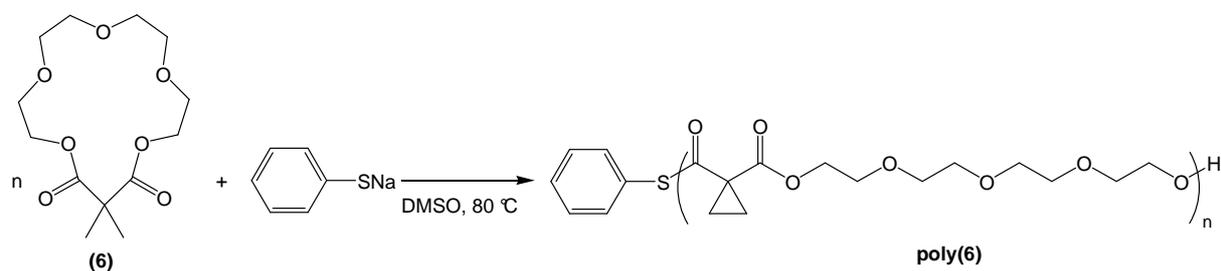


**Figure III.9** : a) Spectre IR du monomère (**5**) (courbe verte) ; b) d'un poly(**5**) (essai 4, tableau III.3 ; courbe rouge) ; c) d'un gel de (**5**) (courbe bleue).

## Conclusion :

Le monomère (5) présente à la fois un cycle cyclopropanique activé et une bislactone à 16 atomes. Dans le DMSO à 80°C, le thiophénolate de sodium ouvre préférentiellement la bislactone et laisse intacte le cycle cyclopropanique. Une ouverture concomitante des deux cycles du monomère (5) est observée avec le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> dans le THF à 60°C, ce qui conduit à la formation de gels. Il n'a pas été possible, malgré de nombreux essais en ce sens, d'identifier des conditions expérimentales permettant d'assurer majoritairement l'ouverture du cyclopropane. Bien que plusieurs exemples de polymérisation par ouverture de cycle de macrolactones,<sup>11</sup> soient décrits dans la littérature, nous n'avons pas identifié de monomère contenant la fonction malonate ou un segment d'oligo(oxyde d'éthylène) présentant ce genre de réactivité. L'ouverture de la bislactone conduit donc à un nouveau polymère de type alterné éther-ester contenant des segments POE liés par des unités malonate. Afin d'étudier ce type de mécanisme de polymérisation sans perturbation possible d'un second site réactif (cyclopropane), nous avons étudié la polymérisation de (6) dans lequel le cyclopropyle est remplacé par deux groupements méthyle. Les groupements méthyle empêchant de maintenir sur le monomère/polymère des groupements malonate –OOC-CH<sub>2</sub>-COO- porteurs de protons acides capables d'interférer avec la polymérisation.

### 1.3 Polymérisation de (6)



**Schéma III.5 :** Polymérisation de (6) amorcée par le thiophénolate de sodium dans le DMSO à 80°C.

Le monomère (6) (schéma III.5), synthétisé de manière analogue à (5), a été mis en présence de thiophénolate de sodium et de DMSO à respectivement 120°C et 130°C pendant respectivement 115 et 168 h (expériences 1 et 2, tableau III.4). Les taux de conversion du

monomère ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  à partir de la diminution progressive du triplet des  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - du monomère (6). Dans les deux cas, il y a bien eu polymérisation avec l'obtention de 2 oligomères de masses molaires respectives de 6,0 et 4,8 x 10<sup>3</sup> g.mol<sup>-1</sup> et d'indices de polymolécularité de 2,01 et 1,33.

Les analyses par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des polymères obtenus révèlent une structure compatible avec le poly(éther-ester) attendu. Les modifications et les déplacements de signaux observés entre le monomère (6) et les poly(6) sont similaires à ceux constatés dans le cas de (5) (voir les attributions sur les figures III.10 et III.11). Ces résultats confirment la possibilité de la polymérisation par ouverture de cycle de l'éther couronne par attaque nucléophile sur les groupements carbonyle.

**Tableau III.4 :** Polymérisations de (6) dans le DMSO amorcées par le thiophénolate de sodium.

Exp	$n_{\text{monomère}} : n_{\text{amorçeur}}$	T	Temps de réaction	Conversion	Mn th	Mn (x 10 <sup>-3</sup> )	IP
		(°C)	(h)	(%)	(x 10 <sup>-3</sup> )	SEC-RI	SEC-RI
1 <sup>a</sup>	1 : 0,02	120	115	≈ 80	11,6	6,0	2,01
2 <sup>b</sup>	1 : 0,028	130	168	≈ 42	4,4	4,8	1,31

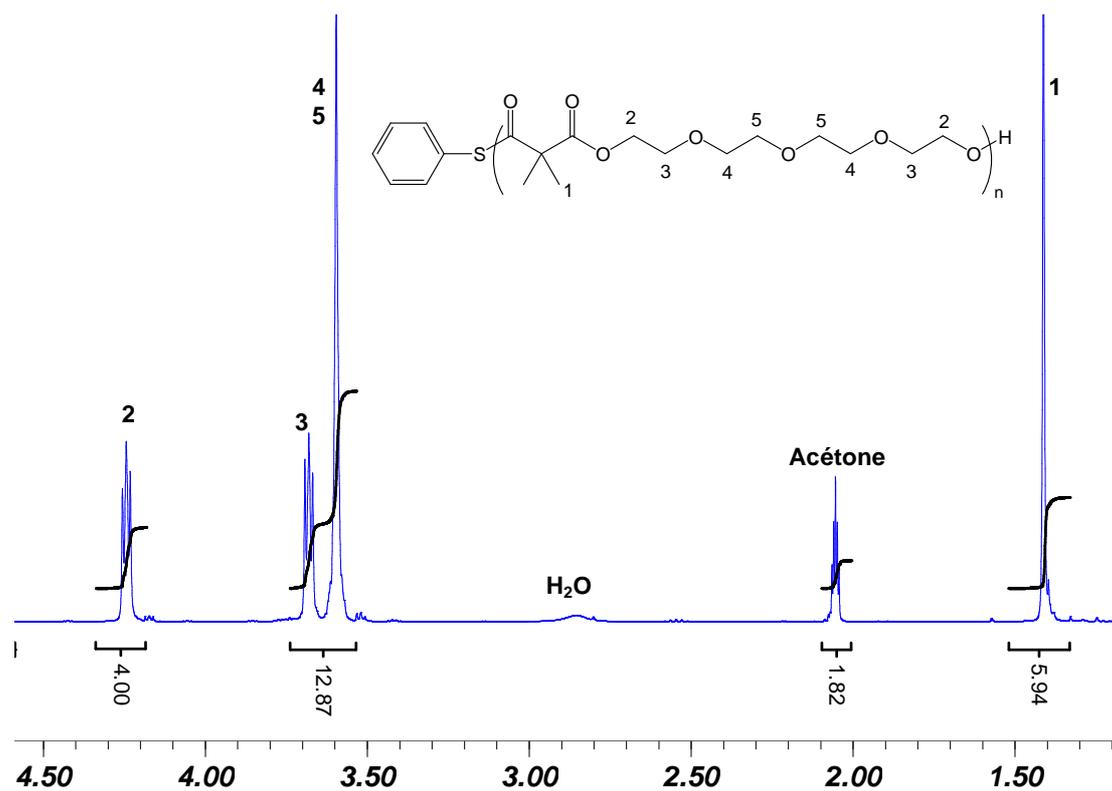
<sup>a</sup> 0,6 g de (6) pour 0,25 mL de DMSO.

<sup>b</sup> 1,72 g de (6) pour 0,5 mL de DMSO.

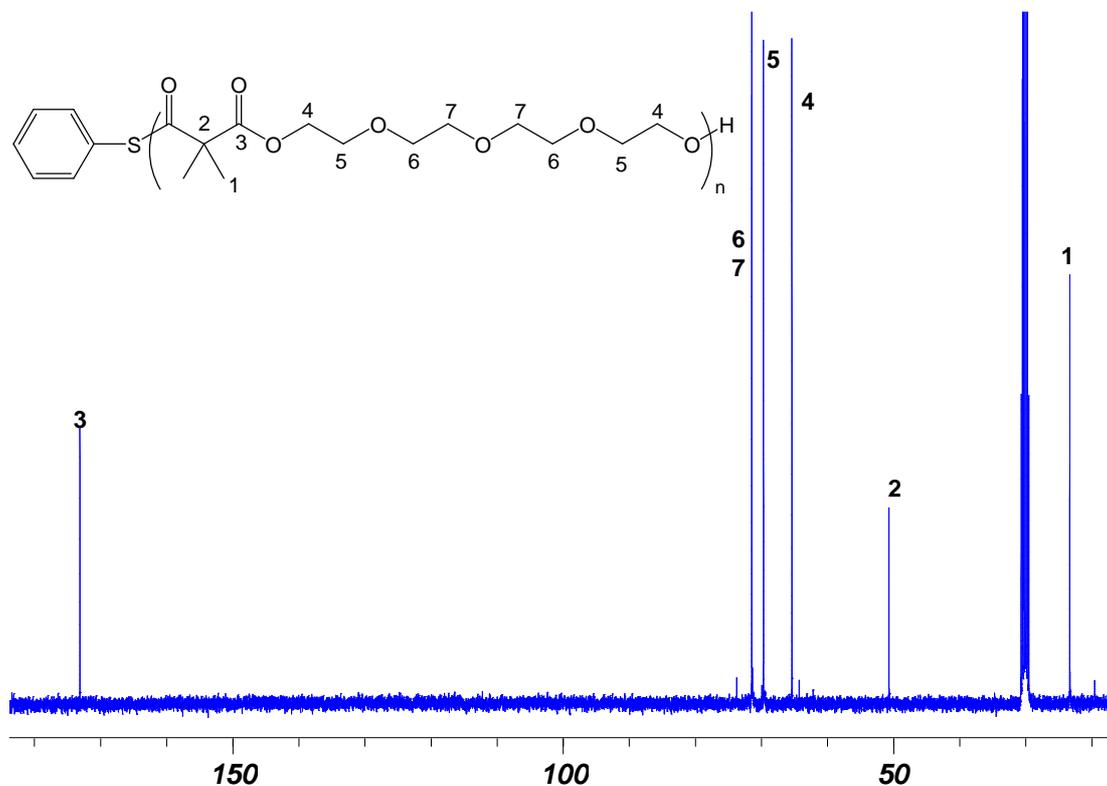
Quelques résultats préliminaires obtenus au cours du travail de E. Taylan sont également présentés dans le tableau III.5. Ces résultats montrent la possibilité d'amorcer par le système thiophénol – Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> la polymérisation par ouverture de cycle de (6) à 100°C dans le toluène. Avec ce système d'amorçage, les temps de réaction ont pu être considérablement réduits, mais les distributions de masses molaires sont plus larges qu'avec un amorçage avec le thiophénolate de sodium dans le DMSO à 120°C.

**Tableau III.5 :** Polymérisations de (6) dans le toluène (1 g de (6) pour 1 mL de toluène) à 100°C amorcées par le système thiophénol – Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>.

Exp	$n_{\text{monomère}} : n_{\text{SH}} : n_{\text{Bu}^t\text{P}_4}$	Temps de réaction	Conversion	Mn th	Mn (x 10 <sup>-3</sup> )	IP
		(h)	(%)	(x 10 <sup>-3</sup> )	SEC-RI	SEC-RI
3	25:1:2	6	87	6,3	6,3	2,34
4	25:1:2	1,3	86	6,2	5,5	3,14



**Figure III.10 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du poly(6) (expérience 2, tableau III.4), dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.



**Figure III.11 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(6) (expérience 2, tableau III.4), dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

Contrairement à ce qui se passait lors de la polymérisation de (5), les poly(6) ne présentent pas de masses molaires notablement supérieures aux masses molaires théoriques (en partant de l'hypothèse que les  $M_n$  expérimentaux, obtenus avec un étalonnage avec du polystyrène, correspondent bien aux  $M_n$  réels).

## **Conclusion**

La polymérisation de (6) confirme la polymérisation par ouverture du macrocycle observée avec (5). Néanmoins, le remplacement du groupement cyclopropyle par deux groupements méthyle rend la polymérisation beaucoup plus lente, il est donc probable que les tensions introduites par le cyclopropyle donne au monomère (5) une conformation particulièrement favorable à ce type de polymérisation.

## **1.4 Conclusions**

Le système thiophénol /  $Bu^iP_4$  a permis de polymériser le macromonomère (4) ce qui a conduit à l'obtention de polymères greffés poly(oxyde d'éthylène) solubles en phase aqueuse. Lors de l'application de ce système d'amorçage à la polymérisation du monomère (5), il y a eu ouverture concomitante du macrocycle et du cyclopropane activé. Le retour à l'utilisation du thiophénolate de sodium comme amorceur a permis d'effectuer des polymérisations uniquement par ouverture des bislactones et a conduit à l'obtention d'un nouveau polymère de type alterné éther-ester contenant des segments POE liés par des unités malonate.

Dans la partie IV, nous testerons les propriétés de perméabilisation membranaire de ces nouveaux polymères.

- (1) Ishizone, T.; Seki, A.; Hagiwara, M.; Han, S.; Yokoyama, H.; Oyane, A.; Deffieux, A.; Carlotti, S. *Macromolecules* **2008**, *41*, 2963-2967.
- (2) Ahmed, F.; Discher, D. E. *Journal of Controlled Release* **2004**, *96*, 37-53.
- (3) Riley, T.; Govender, T.; Stolnik, S.; Xiong, C. D.; Garnett, M. C.; Illum, L.; Davis, S. S. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* **1999**, *16*, 147-159.
- (4) Yang, J.; Pinol, R.; Gubellini, F.; Levy, D.; Albouy, P. A.; Keller, P.; Li, M. H. *Langmuir* **2006**, *22*, 7907-7911.
- (5) Gref, R.; Minamitake, Y.; Peracchia, M. T.; Trubetskoy, V.; Torchilin, V.; Langer, R. *Science* **1994**, *263*, 1600-1603.
- (6) Yokoyama, M. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* **1992**, *9*, 213-248.
- (7) Penelle, J.; Clarebout, G.; Balikdjian, I. *Polymer Bulletin* **1994**, *32*, 395-401.
- (8) Penelle, J.; Herion, H.; Xie, T.; Gorissen, P. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1998**, *199*, 1329-1336.
- (9) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4667-4672.
- (10) Xie, T. PhD Thesis, University of Massachusetts, Amherst, 2001.
- (11) Albertsson, A.-C.; Varma, I. K.; Srivastava, R. K. In *Handbook of Ring-Opening Polymerization*; Dubois, P., Coulembier, O., Raquez, J.-M., Eds.; Wiley: 2009.



## Chapitre 2 : Synthèse de canaux ioniques à partir de monomères cyclopropaniques porteurs de fonctions éther-couronne latérales

Nous avons vu dans le chapitre précédent, que la polymérisation d'un monomère éther couronne incluant des groupes carbonyle dans le macrocycle conduisait à la formation d'un poly(éther-ester) linéaire et non à l'oligo(éther-couronne) attendu.

Une seconde stratégie a donc été envisagée. Elle consiste à polymériser des monomères porteurs d'éthers-couronne séparés des fonctions ester par des **bras espaceurs**. La synthèse de ces monomères et leur polymérisation fait l'objet de ce chapitre.

### 2.1 Une famille de monomères éther-couronne

Quatre monomères différents porteurs de substituants éthers-couronne séparés des fonctions ester par un court bras espaceur ont été synthétisés (schéma III.6). Deux tailles de macrocycles ont été utilisées pour des raisons de spécificité de complexation des cations : le 15-Couronne-5 pour les cations  $\text{Na}^+$  et le 18-Couronne-6 pour les  $\text{K}^+$ . Les monomères synthétisés se répartissent en deux familles : les monomères **(10)** et **(11)**, **symétriques** et porteurs de deux groupements éther-couronne identiques, et les monomères **(8)** et **(9)**, **asymétriques** car possédant chacun un groupement éther-couronne et un groupement éthyle. Comme pour tous les monomères précédents, les synthèses se déroulent en deux étapes.

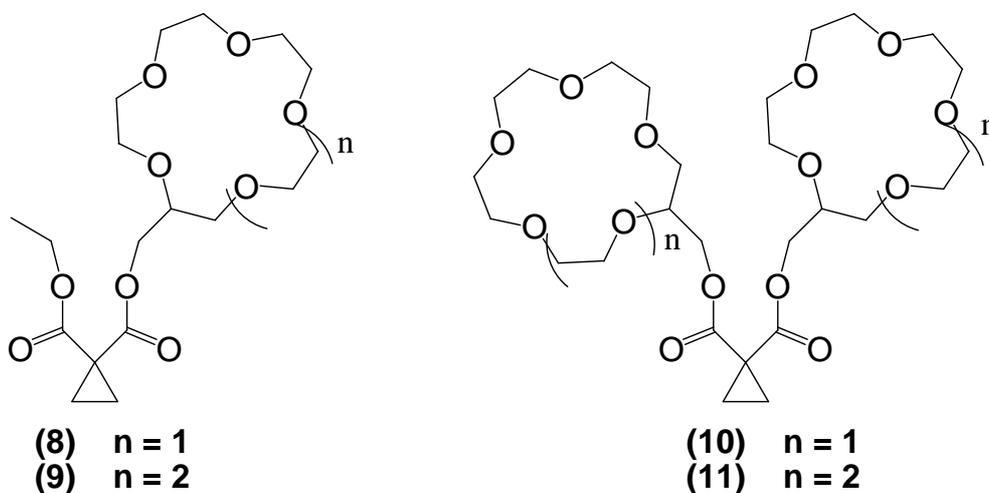


Schéma III.6 : Formules des monomères (8), (9), (10) et (11).

Les précurseurs maloniques ont été synthétisés à partir du dichlorure de malonyle pour **(10p)** et **(11p)** ou du chlorure de malonyle éthylique pour **(8p)** et **(9p)** et de l'hydroxyméthyl éther-couronne correspondant (2-hydroxyméthyl-15-couronne-5 pour **(8p)** et **(10p)** ou 2-hydroxyméthyl-18-couronne-6 pour **(9p)** et **(11p)**). Les synthèses de ces précurseurs ne posent pas de problème particulier et la pureté des molécules obtenues a été contrôlée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les spectres RMN de **(8p)** sont représentés sur les figures III.12 et III.13 tandis que les spectres de **(9p)**, **(10p)** et **(11p)** figurent dans les annexes III.4, III.5 et III.6. Pour l'ensemble de ces spectres, les signaux et les rapports d'intégration sont compatibles avec les structures attendues.

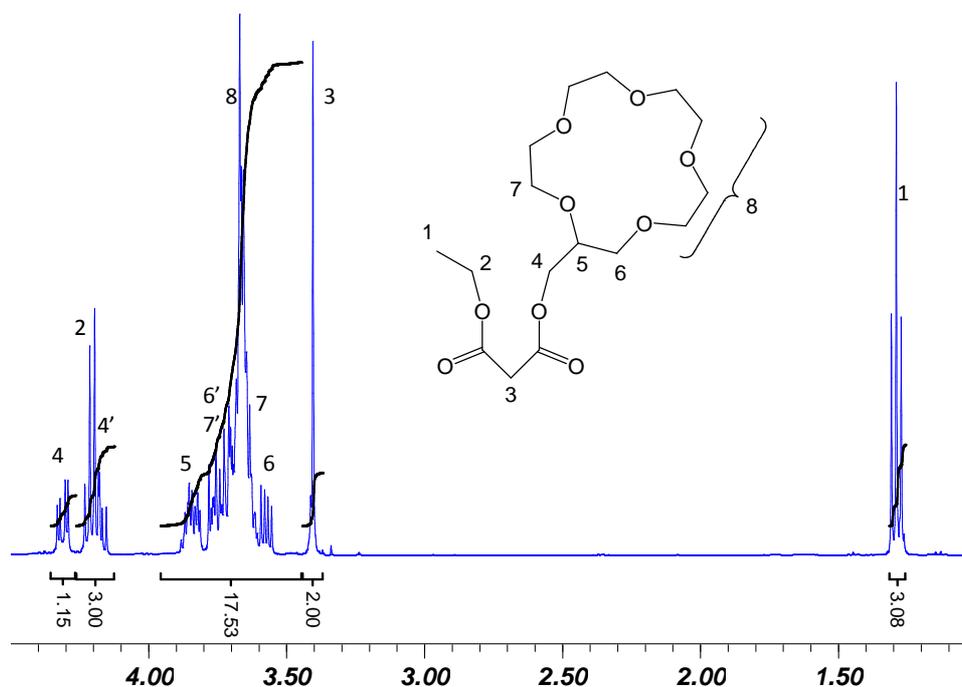
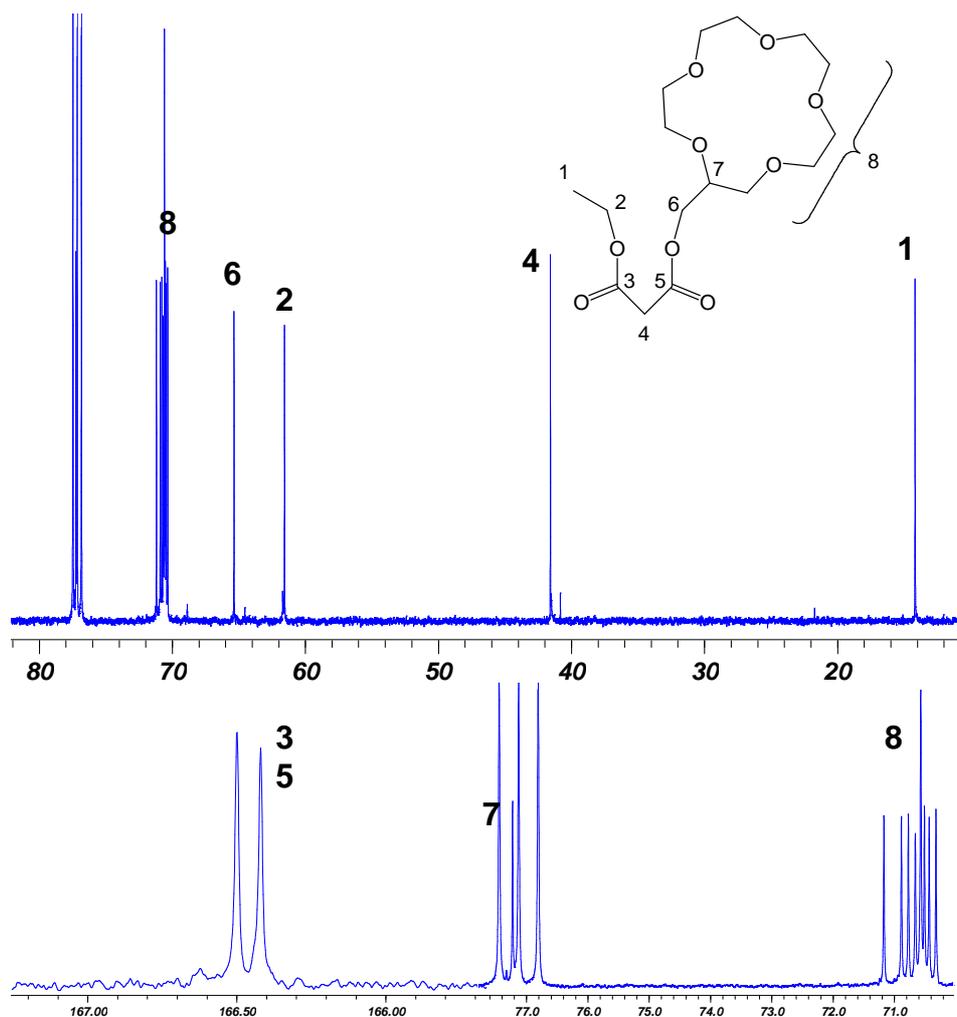


Figure III.12 : RMN  $^1\text{H}$  de **(8p)** dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.



**Figure III.13 :** RMN  $^{13}\text{C}$  de (**8p**) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

Les spectres RMN de (**8**) sont représentés sur les figures III.14 et III.15 tandis que les spectres de (**9**), (**10**) et (**11**) figurent dans les annexes III.7, III.8 et III.9. Les attributions des différents signaux sont indiquées sur les spectres par des numéros. Comme précédemment dans le cas des précurseurs, les signaux et les rapports d'intégration sont pleinement compatibles avec les structures attendues. En RMN  $^{13}\text{C}$ , le signal correspondant au CH de l'éther-couronne est situé dans les quatre cas sous le triplet du  $\text{CDCl}_3$  ; cette attribution a été confirmée par des spectres en deux dimensions HSQC.

Dans le cas de (**8**) et (**9**), les signaux caractéristiques des groupements éther-couronne, tout comme ceux des groupements éthyle sont bien visibles. En particulier, deux signaux distincts d'intensités similaires correspondant aux deux groupements carbonyle se situent aux environs de 169,5 ppm (figures III.15 et figure A.20). Aucun autre signal n'est visible dans cette zone. Ceci confirme bien que chaque fonction ester est substituée soit par un groupement éthyle soit par un groupement  $-\text{CH}_2$ -éther-couronne. Les rapports d'intégration en RMN  $^1\text{H}$  montrent de

plus que le nombre de groupements éthyle est identique aux erreurs expérimentales près, à celui des groupements –CH<sub>2</sub>-éther-couronne.

En RMN <sup>13</sup>C, dans le cas de **(10)** et **(11)**, un seul pic est observé dans la zone des groupements carbonyle (entre 150 et 190 ppm, figures A.22 et A.24). Ceci confirme que les groupements –CH<sub>2</sub>-éther-couronne sont les seuls présents dans ces monomères.

Une attention particulière a été portée à la disparition des protons maloniques caractéristiques des molécules de précurseur : **(9)**, **(10)** et **(11)** ne présentent pas de trace de ces signaux en RMN <sup>1</sup>H. Dans le cas de **(8)**, il reste une très faible quantité de précurseur (< 1%). Il a néanmoins été décidé d'utiliser ce monomère sans effectuer de nouvelle purification. Le pic caractéristique du DMSO à 2,62 ppm est également visible sur l'ensemble des spectres ; celui-ci sera éliminé par séchage sous vide secondaire à 55°C pendant une semaine. Enfin **(11)** n'ayant pas encore pu être purifié, les spectres RMN correspondants présentent encore des traces de plusieurs impuretés (figures A.23 et A.24) qui n'ont pas pu être identifiées.

En conclusion, une famille de monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates porteurs de groupements éther-couronne a été synthétisée. Outre la possibilité de faire varier la taille du macrocycle (trois tailles différentes pour les 2-hydroxyméthyl éthers-couronne sont disponibles commercialement), on peut obtenir des monomères mono- ou di-substitués par des éthers- couronne. Les premiers essais de polymérisation, réalisés avec les monomères asymétriques **(8)** et **(9)**, sont décrits dans le chapitre suivant.

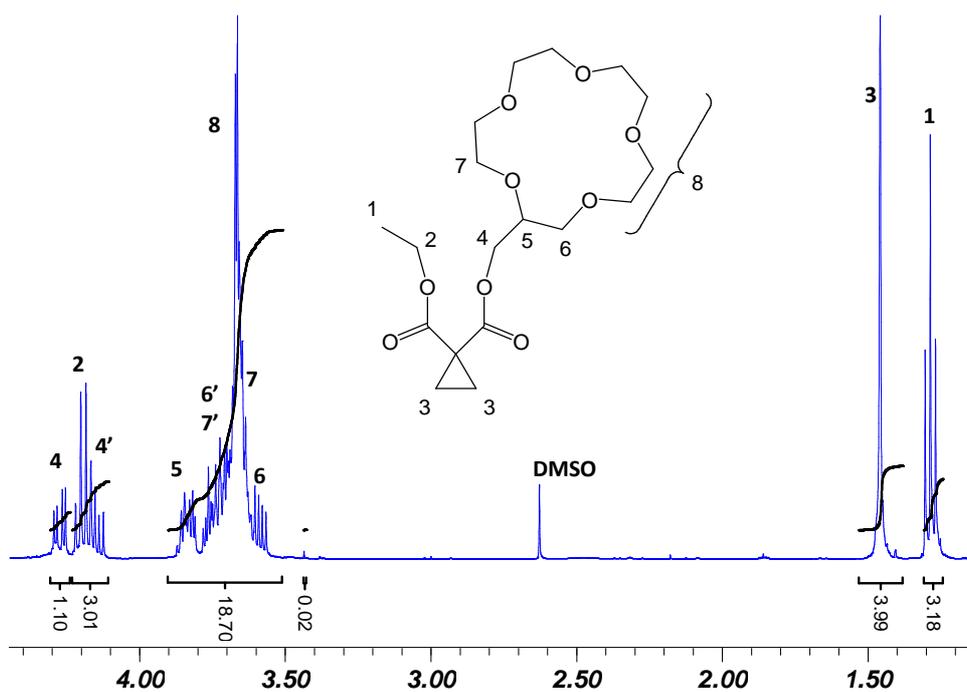


Figure III.14 : RMN  $^1\text{H}$  de **(8)** dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

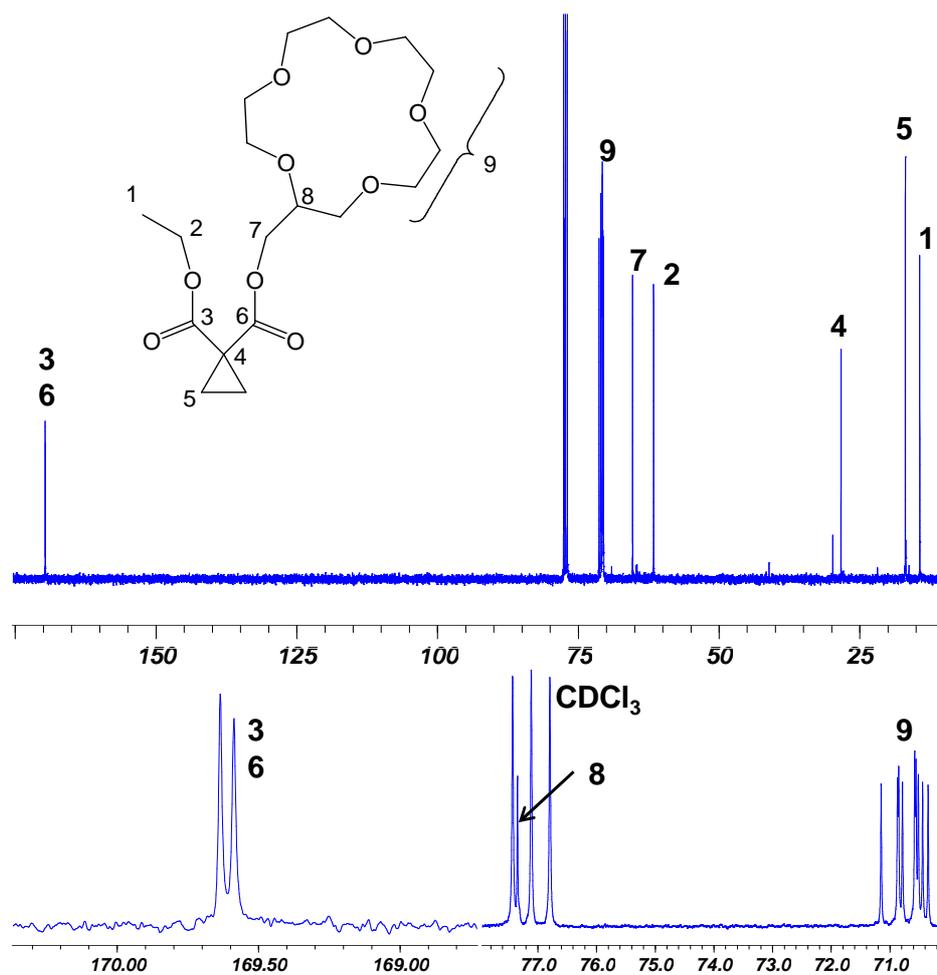


Figure III.15 : RMN  $^{13}\text{C}$  de **(8)** dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

## 2.2 Obtention de poly(éthers-couronne)

Des polymérisations préliminaires des deux monomères asymétriques (**8**) et (**9**) ont été réalisées avec succès à 60°C dans le THF (tableau III.6). Dans les deux cas, le taux de conversion du monomère déterminé par RMN <sup>1</sup>H est voisin de 80%. Ces taux de conversion sont évalués, comme pour les polymérisations précédentes, en mesurant la disparition progressive du signal correspondant aux protons des cyclopropyles.

**Tableau III.6** : Polymérisations de (**8**) et (**9**) dans le THF à 60°C. (1 mL de THF par gramme de monomère)

Monomère	T (°C)	Temps (h)	PhSH:Bu <sup>t</sup> P <sub>4</sub> :Monomère	Conversion (%)	M <sub>n</sub> th (x 10 <sup>-3</sup> ) g.mol <sup>-1</sup>	M <sub>n</sub> (RMN <sup>1</sup> H) (x 10 <sup>-3</sup> ) g.mol <sup>-1</sup>
<b>8</b>	60	116	1:2.5:40	80	14,5	17,5
<b>9</b>	60	120	1:2:50	80	18,0	25,2

### 2.2.1 Analyse de la structure moléculaire des polymères

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des poly(**8**) et poly(**9**) sont représentés sur les figures III.16, III.17, III.18 et III.19. Dans chaque cas, les signaux ont pu être attribués grâce aux spectres 2D COSY et HSQC représentés dans les annexes III.10 et III.11. Les signaux des spectres RMN et les rapports d'intégration sont entièrement compatibles avec les structures attendues (les attributions sont indiquées sur les spectres). Les signaux correspondant aux polymères présentent un fort élargissement par comparaison avec ceux des monomères de départ, ce qui s'explique par le fort encombrement stérique sur de telles structures et par la perte de mobilité qui s'en suit. Il est intéressant de noter que sur les spectres RMN <sup>13</sup>C, on retrouve bien un pic distinct pour chaque groupement carbonyle selon l'ester auquel il est relié.

Aucun signal correspondant à des réactions secondaires n'a été identifié sur les spectres RMN <sup>1</sup>H. Néanmoins, le poly(**8**) qui a été purifié par dialyse, contient encore une faible quantité de monomère de départ (≈ 2 % en masse). Le poly(**9**) qui a été purifié par précipitations dans l'éther diéthylique, contient une faible quantité de la base phosphazène (< 1% en masse). Les deux méthodes de purification sont néanmoins relativement efficaces. Une précipitation dans

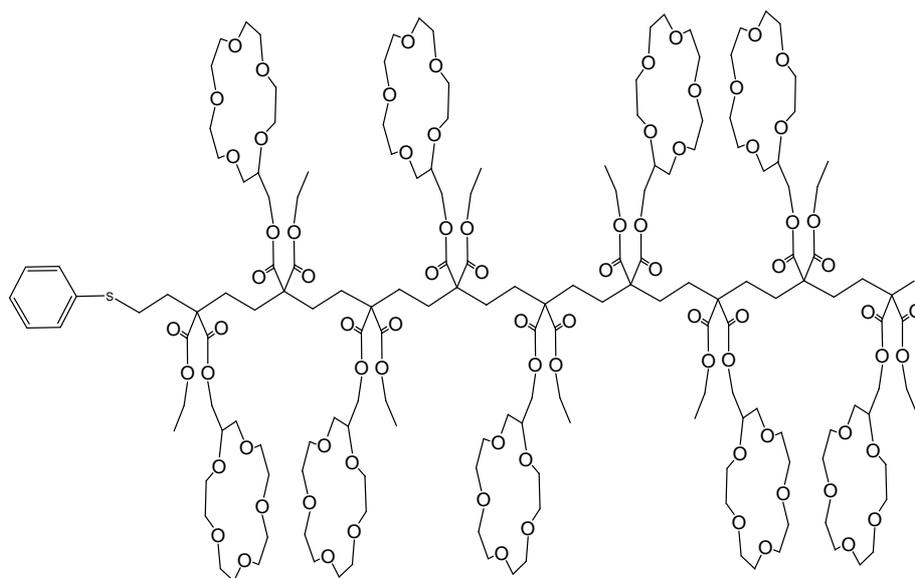
l'éther diéthylique suivie d'une dialyse devrait permettre d'obtenir des polymères parfaitement purs.

On notera enfin que les signaux sont trop larges en RMN  $^1\text{H}$  pour être exploités pour la détermination de la stéréochimie locale le long de la chaîne (tacticité). La distance très importante entre les carbonyles voisins explique l'absence d'effet de la tacticité sur les déplacements chimiques de ces carbones, contrairement à ce qui est observé par exemple pour les poly(méth)acrylates.

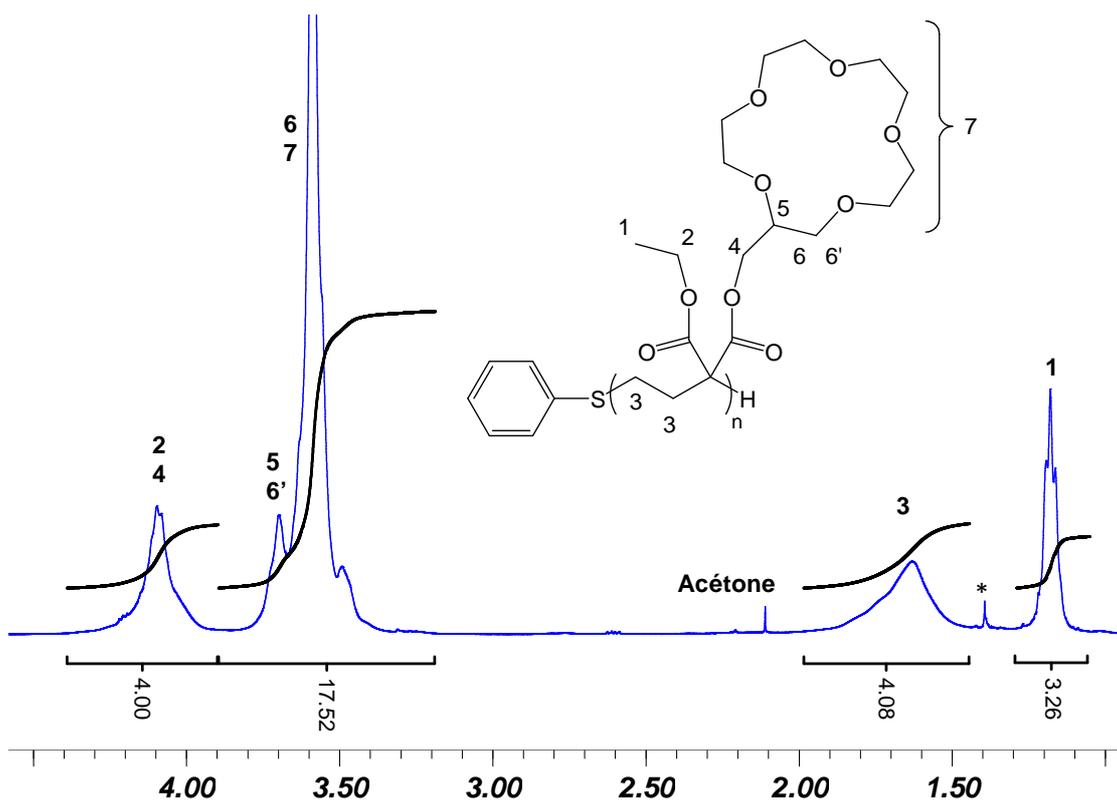
Remarque : La purification des polymères par dialyse entraîne une perte progressive de leur solubilité dans l'eau. Au fur et à mesure des purifications, le poly(8) est passé de l'état de liquide visqueux à celui de solide caoutchouteux.

### 2.2.2 Stéréochimie

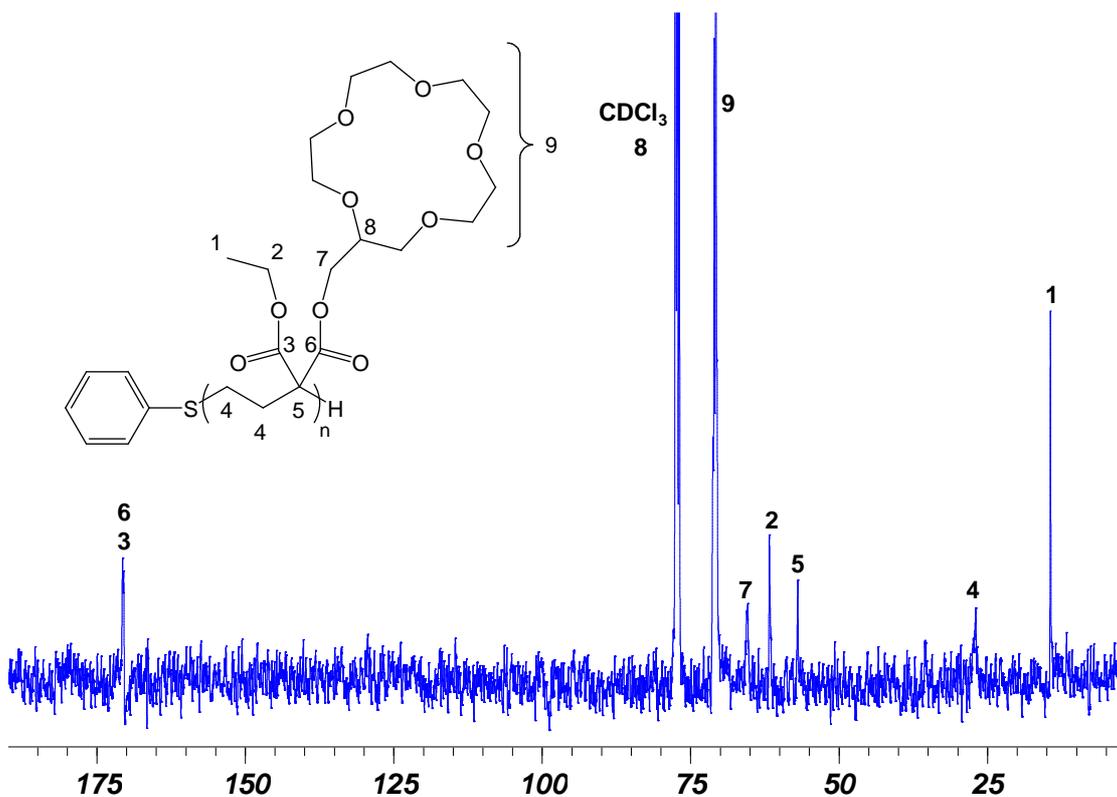
Les polymères obtenus présentent une structure atactique (schéma III.7) ; il est en effet peu probable que les substituants éther-couronne soient situés régulièrement le long de la chaîne alkyle. En effet, si comme pour les poly(triméthylène cyclopropane-1,1-dicarboxylates) précédents les substituants ester seront placés alternativement au dessus et en dessous de la chaîne alkyle, les groupements éther-couronne et éthyle auront la possibilité à chaque addition d'une unité monomère de se placer de deux façons différentes.



**Schéma III.7 :** Représentation schématique du poly(8).



**Figure III.16 :** RMN  $^1\text{H}$  du poly(8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante. \* représente le signal correspondant au cyclopropyle du monomère de départ.



**Figure III.17 :** RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

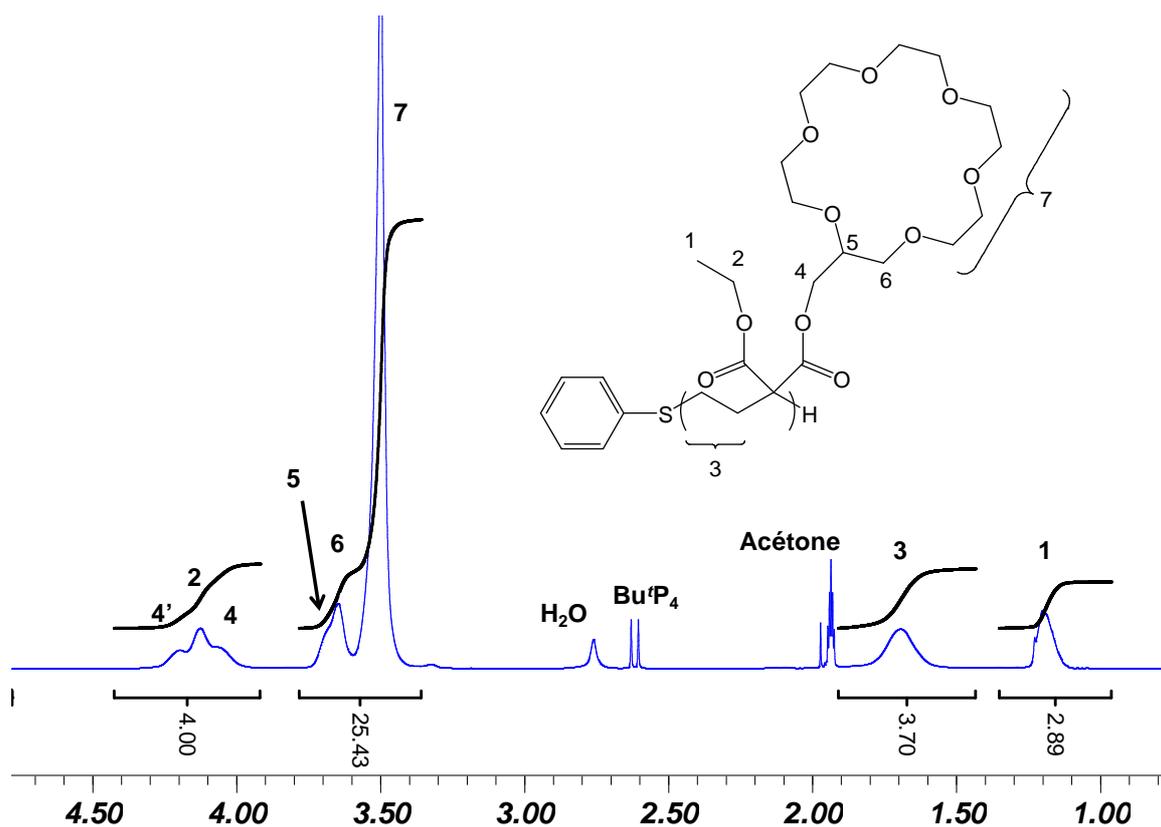


Figure III.18 : RMN  $^1\text{H}$  du poly(9) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

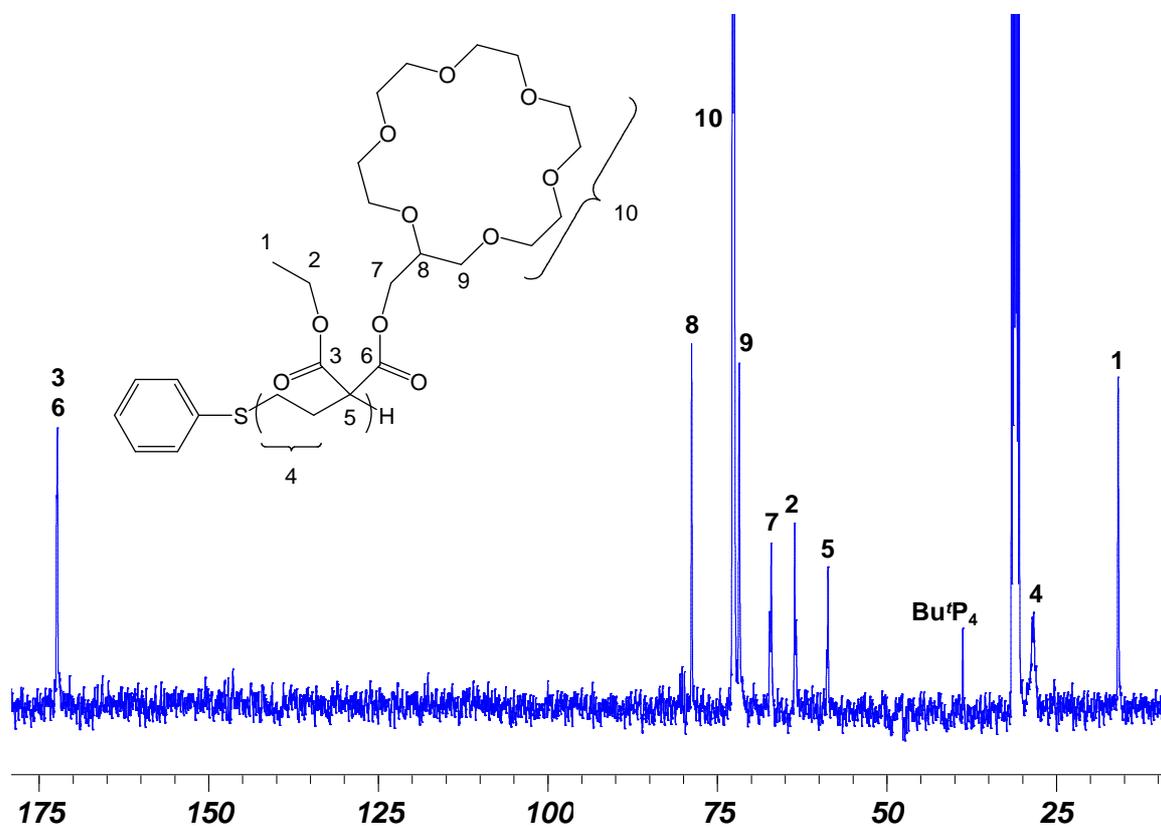
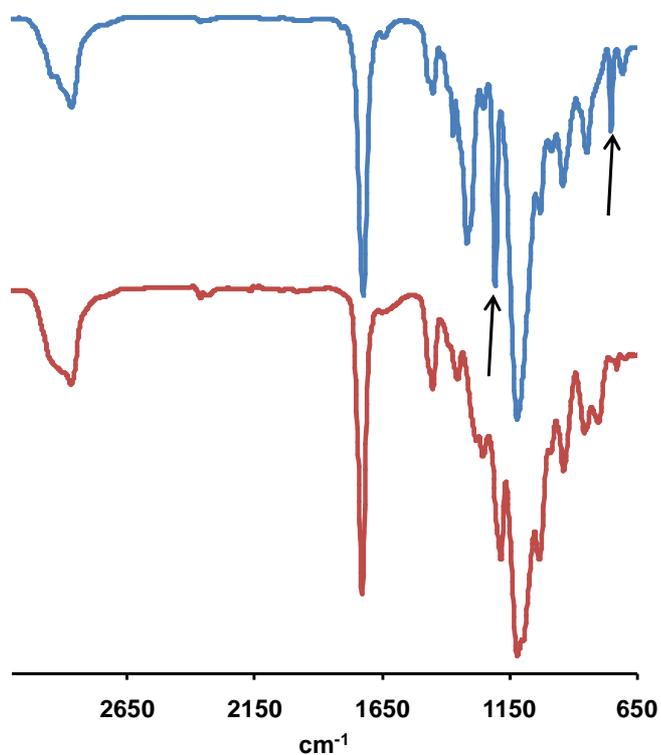
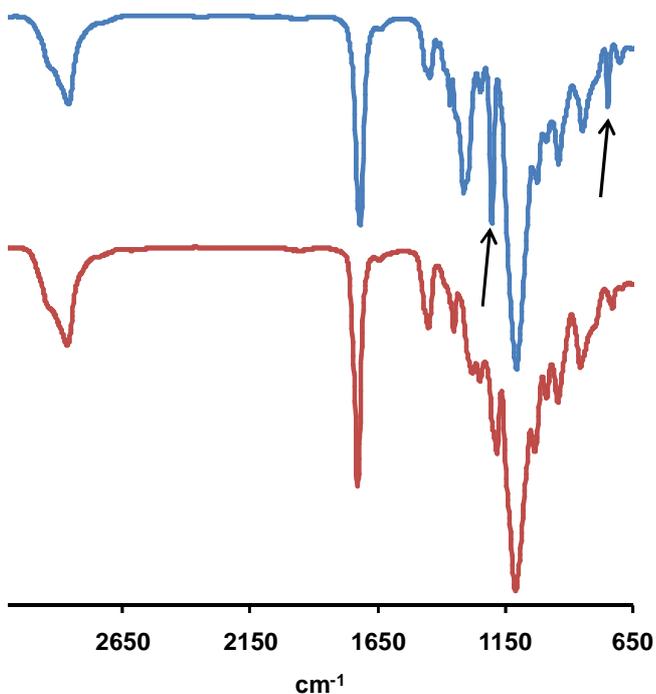


Figure III.19 : RMN  $^{13}\text{C}$  du poly(9) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

Les spectres IR des poly(**8**) et poly(**9**) (respectivement figures III.20 et III.21) confirment l'ouverture des groupements cyclopropyle avec la disparition des pics à 1205 et 750  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figure III.20** : Spectre IR du monomère (**8**) (courbe bleue) et du poly(**8**) (courbe rouge).



**Figure III.21** : Spectre IR du monomère (**9**) (courbe bleue) et du poly(**9**) (courbe rouge).

### 2.2.3 Masses molaires

Plusieurs indices supportent le caractère polymère des molécules obtenues : forte augmentation de la viscosité après la polymérisation (obtention d'un solide après purification dans le cas du poly(**8**)), modifications caractéristiques des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , disparition des pics des cyclopropyles en infrarouge, rétention des macromolécules dans les boudins de dialyse (seuil de percolation = 3500 Da).

Le poly(**9**) a été dissous dans du chloroforme et a été injecté en chromatographie d'exclusion stérique. Malheureusement aucun signal n'a été détecté en sortie de colonne. L'hypothèse la plus probable est que les éthers-couronne aient complexé des cations au cours des différentes étapes de la synthèse de (**9**) et que le poly(**9**) présente un comportement semblable à celui d'un polyélectrolyte et s'adsorbe sur la phase stationnaire de la colonne.

Les masses molaires des polymères ont donc été déterminées uniquement en RMN  $^1\text{H}$  en utilisant les rapports d'intégration entre les signaux aromatiques de l'extrémité thiolate et ceux des méthylènes en  $\alpha$  de l'oxygène des fonctions ester. Les  $M_n$  obtenus sont légèrement supérieurs (de respectivement 20 et 40 %) aux  $M_n$  théoriques.

## 2.3 Conclusions et perspectives

Afin d'obtenir des structures plus régulières, les monomères (**10**) et (**11**) seront bientôt polymérisés. Ces polymérisations devraient permettre d'obtenir des macromolécules dont les groupements éther-couronne formeraient quatre canaux parallèles le long de la chaîne alkyle. Les propriétés de complexation, de transport d'ions et de cytotoxicité de tous ces nouveaux poly(éthers-couronne) seront testées dans le futur. Il sera également possible de faire varier la taille des bras espaceurs ou d'utiliser des éthers-couronne dans lesquels les atomes d'oxygène seraient remplacés par des atomes d'azote afin de moduler les propriétés de complexation des cations.



## **PARTIE IV**

# **INTERACTIONS D'OLIGOMERES DE TYPE « GLYME » AVEC DES MEMBRANES BILIPIDIQUES NATURELLES ET ARTIFICIELLES**

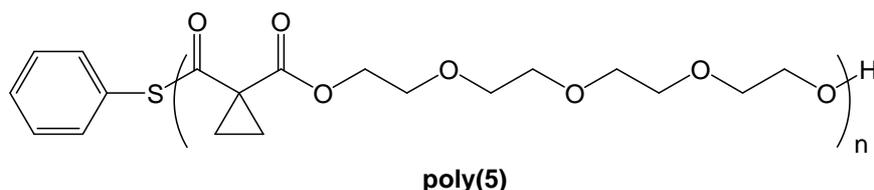
Les propriétés de perméabilisation des nouveaux poly(éther-ester)s (partie III, chapitre 1) ont été étudiées sur différents types de membranes phospholipidiques. Les résultats obtenus sont présentés dans cette partie. Le chapitre 1 décrit l'influence des oligomères sur des membranes planes lors d'expériences de conduction ionique à travers des bicouches lipidiques ou *Black Lipid Membrane* (BLM). Le chapitre 2 est consacré à l'étude de la perméabilisation des vésicules unilamellaires par des méthodes spectroscopiques. Enfin, le chapitre 3 présente les résultats de tests biologiques qui ont été effectués sur des véritables cellules mammaliennes.

## Chapitre 1 : Interactions du poly(éther-ester) poly(5) avec des membranes bilipidiques planes : étude par mesure de conductance

Les expériences de cette section ont été réalisées :

- à l'université d'Evry Val d'Essonne en collaboration avec L. Bacri de l'équipe « Matériaux Polymères aux Interfaces » (MPI) dirigée par L. Auvray (ICMPE-UMR 7182)
- à l'Institut de physiologie moléculaire et de génétique de l'Académie des sciences de Slovaquie (Bratislava) en collaboration avec le Dr K. Ondrias.

Dans ce chapitre, la capacité du poly(éther-ester) poly(5) à perméabiliser des membranes phospholipidiques planes (*Black Lipid Membrane* : BLM) et à former des canaux ioniques va être étudiée en réalisant des mesures de conductance ionique.



### 1.1 Mesures de conductance ionique sur les membranes bilipidiques planes : principe de l'expérience

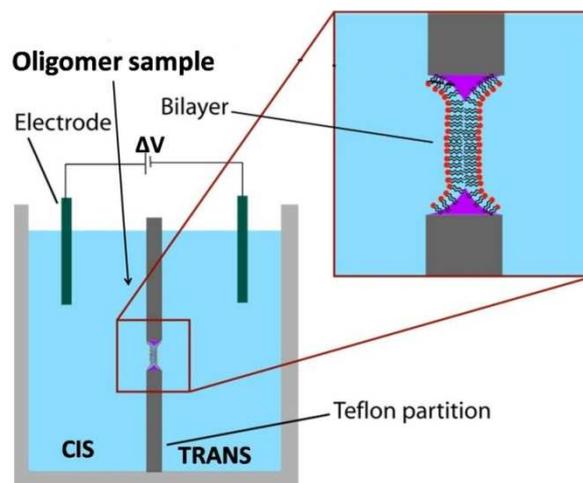
Le dispositif expérimental est constitué de deux cuves remplies de solutions aqueuses d'électrolytes qui communiquent par un très petit orifice de quelques micromètres de diamètre. A l'aide d'une solution de phospholipides, une membrane plane constituée d'une

bicouche lipidique est formée sur cet orifice (figure IV.1). L'application d'un potentiel électrique de part et d'autre de la membrane entraîne l'apparition d'un courant ionique qui la traverse. La mesure de ce courant en fonction du temps permet d'obtenir des informations sur la perméabilité de la membrane.

Les membranes phospholipidiques sont de très bons isolants électriques : leur résistance est de l'ordre de plusieurs gigaohms. Ainsi, en l'absence de canal ionique, des courants quasiment nuls sont observés. La membrane se comporte comme un condensateur (un isolant entre deux conducteurs) avec une capacité d'une dizaine de pico Farad.

Par contre, lorsqu'une membrane contient des canaux ioniques, l'application d'un potentiel transmembranaire entraîne l'apparition de courants ioniques caractéristiques de ces canaux et permet l'étude de la conductance ionique de ceux-ci.<sup>1</sup> En cas d'insertion et d'ouverture d'un canal ionique, on mesure l'apparition soudaine d'un courant de l'ordre du pico ou du nano-ampère. Lors d'une telle ouverture, un changement brusque de niveau de courant est observé ; la fermeture du canal ou son exclusion entraîne une chute rapide du courant et un retour abrupt à la ligne de base.

Cette technique permet d'étudier la perméabilité d'une membrane aux ions et le cas échéant l'observation individuelle de l'insertion d'un canal unique. Des études statistiques permettent de remonter aux propriétés d'un ensemble de canaux comme la probabilité d'ouverture, la dépendance de la conductance vis-à-vis du voltage appliqué ou la sélectivité du transport vis-à-vis de certains ions.



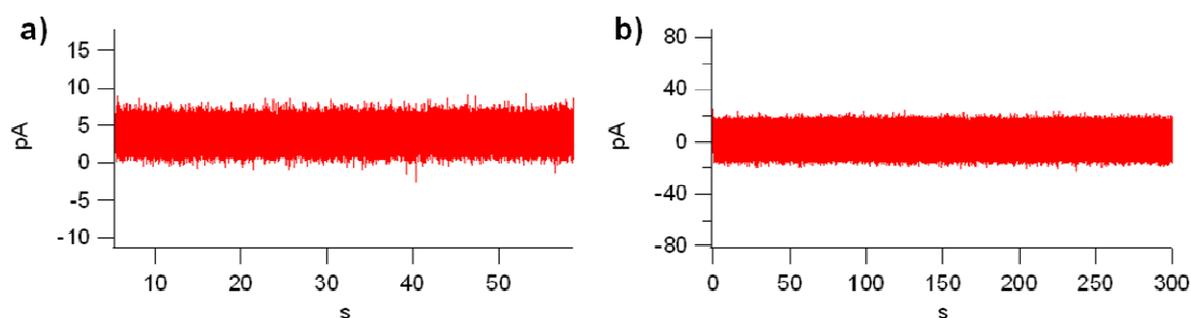
**Figure IV.1** : Représentation schématique d'un montage pour l'étude de la conductivité ionique à travers une « Black Lipid Membrane ».

## 1.2 Un poly(éther-ester) comme nouveau perméabilisant membranaire

### 1.2.1 Etude préliminaire

Les expériences de conductance sur les ions potassium ont été réalisées sur un poly(**5**) possédant les caractéristiques suivantes,  $M_n = 6,0 \times 10^3$  et  $M_w/M_n = 1,5$ . Comme mentionné dans l'introduction, ces expériences renseignent sur la perméabilité induite par les molécules insérées dans une membrane bilipidique plane en mesurant la conductance de celle-ci. Il faut mentionner que le poly(**5**) utilisé contenait encore une quantité non négligeable de monomères (20% massique), ce qui explique pourquoi une expérience de contrôle a été réalisée en présence de monomère uniquement.

En absence de polymère, aucun courant n'a été détecté (figure IV.2.a). De même aucun courant n'a pu être observé après deux heures de mesure quand la membrane était fabriquée en présence de monomère (**5**) (figure IV.2.b). En appliquant un potentiel de 100 mV, le courant moyen est nul avec une déviation standard de 10 pA causée par exemple par le bruit thermique. La fréquence des acquisitions est de 50 kHz. Les mesures sont filtrées par un filtre passe bas de fréquence de coupure 10 kHz.



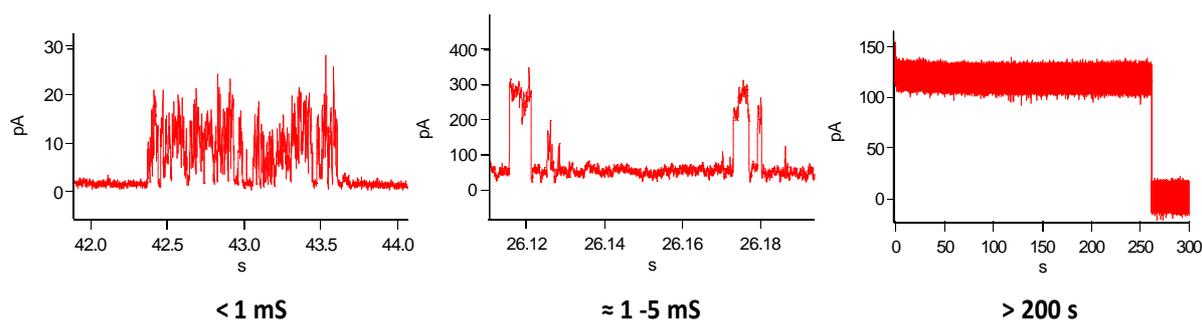
**Figure IV.2 :** a) Expérience de contrôle réalisée sur une membrane sans aucun ajout ; b) Expérience réalisée après ajout de 20  $\mu\text{L}$  d'une solution de monomère (**5**) à 1% dans du KCl à  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$  dans chaque compartiment, soit une concentration en monomère dans le milieu de  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$ .

De même, aucun signal de conduction n'a été observé quand le poly(éther-ester) poly(**5**) a été introduit en solution aqueuse en présence d'une membrane déjà en place. Ceci suggère que **l'insertion spontanée des poly(5) dans ce type de membrane est soit très lente, soit**

**impossible.** Au contraire, quand la membrane a été fabriquée en présence d'oligomères, des signaux qui montrent le **passage de courant** ont parfois pu être observés. Ces signaux étaient très divers et possédaient des temps de vie et des intensités très variables.

**Deux types de comportements majeurs ont pu être observés :**

La figure IV.3 représente des extraits de différents enregistrements réalisés dans les mêmes conditions mais sur des membranes différentes ; on y constate que **les temps d'ouverture des événements sont très variables**, de moins d'une milliseconde à des temps supérieurs à la centaine de secondes. Dans le cas d'événements inférieurs à la milliseconde, la trace de l'intensité du courant en fonction du temps apparaît comme une réponse oscillante et irrégulière ; il n'est alors pas possible de mesurer un courant stationnaire résultant de l'ouverture d'un canal ionique. Il est raisonnable de supposer que, dans ce cas, la **durée de vie de la structure active permettant le passage du courant est inférieure à 0,1 ms**. Une telle instabilité a déjà été observée par S. Matile et al.<sup>2</sup> dans le cas de polyols à squelettes rigides.



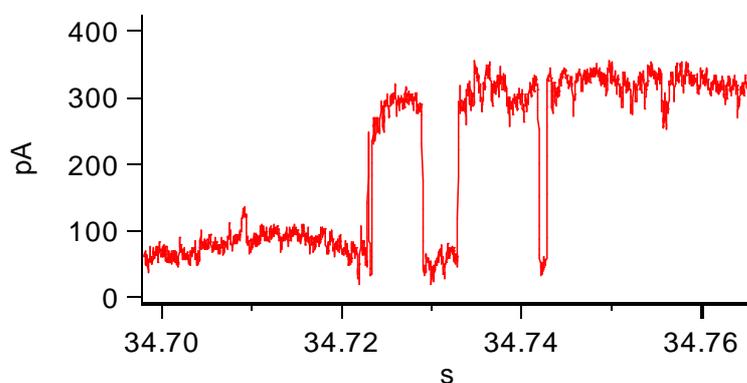
**Figure IV.3 :** Expériences de conductance sur une membrane plane bilipidique d'épaisseur égale à environ 6 nm ; enregistrements de l'intensité du courant qui traverse la membrane pour un voltage appliqué de 100 mV en présence d'oligomère (poly(5),  $M_n = 6 \times 10^3$  g.mol<sup>-1</sup>, IP = 1,5) à la concentration 80  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ . Les durées approximatives des temps de vie des signaux sont indiquées en dessous de chaque enregistrement.

Lorsque le temps d'ouverture est supérieur à quelques millisecondes, on observe un **signal régulier et discret** correspondant à un canal bien défini. Ce type de comportement a été observé à plusieurs reprises et présente des niveaux de courant très variables allant de quelques picoampères (figure IV.5.a) à plusieurs centaines de picoampères (figure IV.4). Si l'on fait l'hypothèse que les canaux sont des cylindres respectant la loi d'Ohm, il est possible de convertir ces courants mesurés en un diamètre apparent de canal à l'aide de la formule<sup>3</sup> :

$$D = \sqrt{\frac{4\varepsilon_0 \varepsilon g S}{\pi K C}} \quad (1)$$

dans laquelle  $\varepsilon_0$  est la permittivité du vide,  $\varepsilon$  la constante diélectrique de la membrane biologique ( $\approx 2$ ),  $g$  la conductance du canal,  $S$  la surface nominale du trou sur lequel est fabriquée la membrane,  $K$  la conductivité d'une solution de KCl à  $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$  ( $11,2 \text{ S.m}^{-1}$ ) et  $C$  est la capacité de la membrane.

Des **sauts de 250 pA** (figure IV.4) sont les plus importants qui aient été observés. Ils correspondent approximativement à des pores d'un **diamètre apparent de 2 nm**. Si un tel diamètre peut à première vue apparaître comme relativement important, il est cependant du même ordre de grandeur que celui, par exemple, de la protéine transmembranaire  $\alpha$ -hémolysine ( $d = 1,5 \text{ nm}$ ).<sup>4</sup>

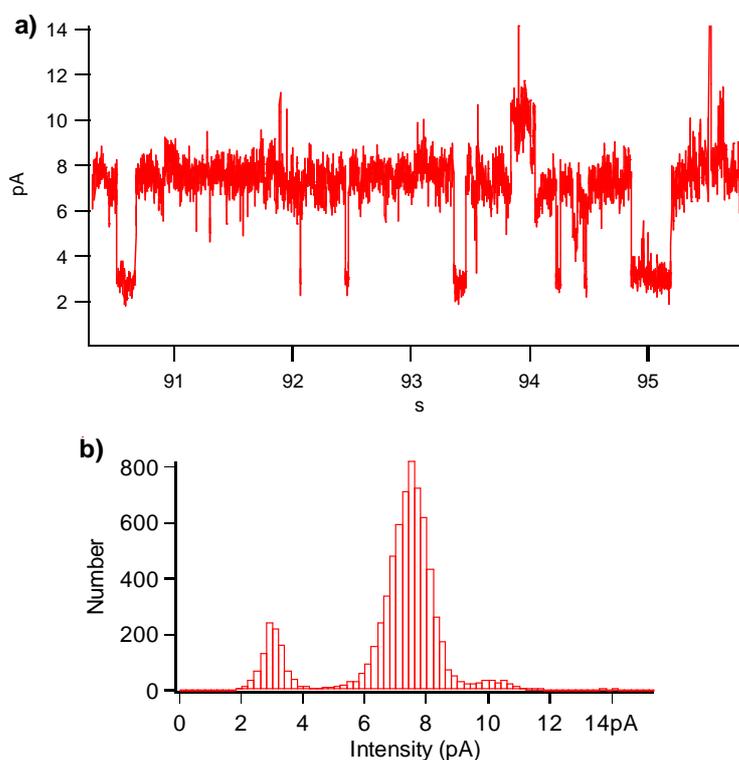


**Figure IV.4 :** Expérience de conductance sur une membrane plane bilipidique d'épaisseur égale à environ 6 nm ; enregistrement de l'intensité du courant qui traverse la membrane pour un voltage appliqué de 100 mV en présence d'oligomère (poly(5),  $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ,  $IP = 1,5$ ) à la concentration de  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$ .

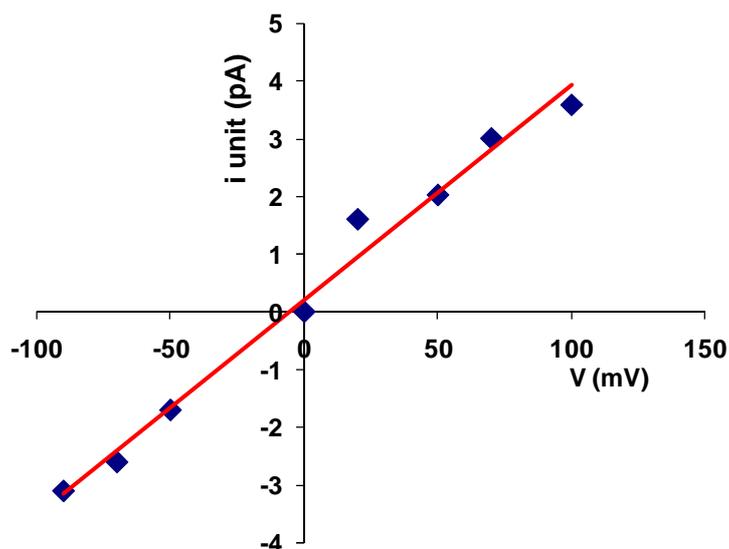
Lors de quelques enregistrements, il a été possible d'observer des **comportements se rapprochant de ceux d'un canal unique**. Un de ces enregistrements, dans lequel plusieurs sauts bien définis correspondant probablement à des ouvertures et des fermetures de canaux uniques ont été observés, a été étudié plus particulièrement (figure IV.5). Sous un potentiel de 100 mV, un histogramme de la valeur du courant mesurée a été réalisé (figure IV.5.b). On observe deux pics correspondant à des sauts de courant bien quantifiés. En effectuant une régression sur chaque pic avec une fonction gaussienne, le saut de courant unitaire a été estimé à 3,5 pA. Sur le graphique de la figure IV.6, on constate que le courant unitaire augmente linéairement avec le voltage appliqué ( $-100 \text{ mV} < \Delta V < 100 \text{ mV}$ ). Le canal associé

à ces phénomènes suit donc la loi d'Ohm. La pente associée à la droite de régression sur la figure IV.6 correspond à la conductance du canal observé (37 pS).

En émettant l'hypothèse que les canaux sont des cylindres homogènes et en utilisant la formule (1), on peut estimer le **diamètre interne apparent d'un canal à 0,15 nm**.



**Figure IV.5 :** a) Expérience de conductance sur une membrane plane bilipidique d'épaisseur égale à environ 6 nm ; enregistrement de l'intensité du courant qui traverse la membrane pour un voltage appliqué de 100 mV en présence d'oligomère (poly(5),  $M_n = 6 \times 10^3$  g.mol<sup>-1</sup>, IP = 1,5) à la concentration de 80  $\mu\text{mol.L}^{-1}$  ; b) Histogramme de la fréquence d'apparition des différents niveaux de conduction d'un canal ionique distinct.



**Figure IV.6 :** Courant unitaire en fonction du voltage appliqué entre les deux électrodes ; la pente de la droite de régression correspond à la conductance du canal.

Ces résultats montrent que le poly(éther-ester) poly(**5**) une fois incorporé dans la membrane, s'y maintient, et peut s'orienter de manière à générer un passage de courant au travers de celle-ci. Le transport a donc lieu par des pores plutôt que par des porteurs de charges (*carriers*). Ceci est confirmé par le fait que les plus petits canaux qui aient été enregistrés (figure IV.5) laissent passer un **flux d'ions de  $2,2 \times 10^7 \text{ ion.s}^{-1}$** , ce qui est bien plus rapide que les flux enregistrés pour n'importe quel *carrier*.

Il a été montré que de simple polyoxydes d'éthylène ne sont pas capables de perméabiliser les membranes,<sup>5,6</sup> tandis que des composés amphiphiles à base de polyéthers tels que les copolymères à blocs « pluroniques » sont capables de perméabiliser la membrane en formant des pores bien définis qui ont pu être observés lors d'expériences de BLM.<sup>5,7</sup> Des polymères amphiphiles statistiques à base de poly(acide acrylique) modifiés par des groupements hydrophobes peuvent également former des pores dans les membranes bilipidiques.<sup>4</sup> Par analogie, les capacités de perméation du poly(**5**) peuvent être attribuées à la nature hydrophobe des groupements cyclopropyle qui contrebalance la nature hydrophile des chaînes POE.

Sur l'ensemble des essais effectués, la taille des pores mesurée varie de 0,2 nm à 6,0 nm. La plus petite valeur peut correspondre à **l'insertion d'une chaîne polymère unique**, tandis que les valeurs plus élevées pourraient être attribuées à des pores formés par des **agrégats supramoléculaires de plusieurs molécules** en accord avec un mécanisme de type « barrel-

stove » ou par la génération de pores transitoires par un mécanisme de type « carpet ». Dans ce dernier cas, le pore apparaît à cause d'un changement important dans la courbure de la membrane.<sup>8</sup>

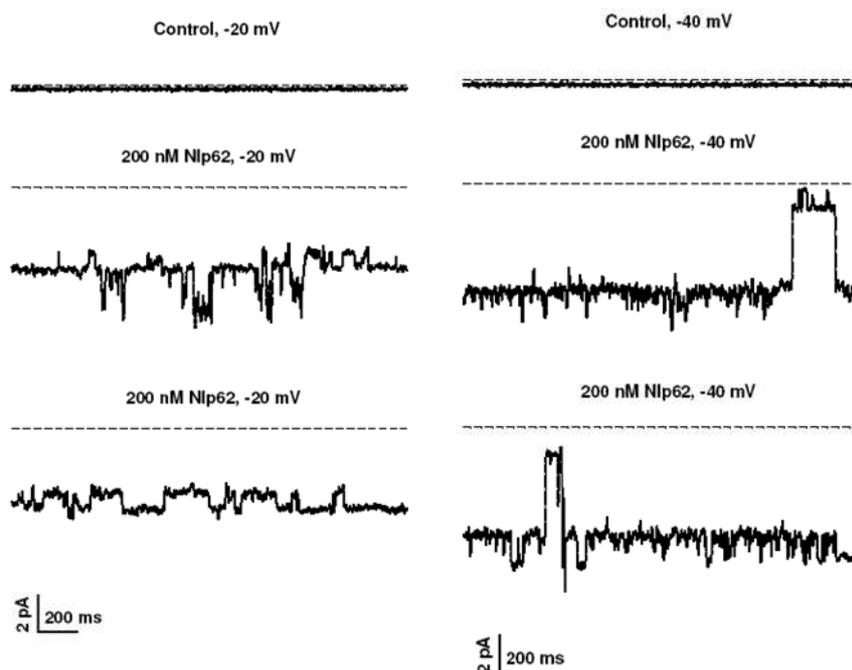
### 2.2.2 Observations de canaux ioniques uniques

Les conditions expérimentales utilisées lors de mon séjour à Bratislava sont différentes de celles des expériences précédentes. Afin de pouvoir observer le plus souvent possible des canaux uniques, les expériences ont été réalisées en travaillant avec des **concentrations en oligomères très inférieures à celles utilisées précédemment** ( $0,16 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$  contre  $80 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$  dans la section précédente) et un **potentiel transmembranaire appliqué plus faible**. De plus les solutions employées contenaient de l'Hepes (acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique), du Tris (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), de l'EGTA (acide éthylène glycol tétraacétique), du  $\text{CaCl}_2$  et du  $\text{MgCl}_2$  afin de se rapprocher des conditions physiologiques et notamment d'avoir un milieu tamponné à un pH de 7,4.

Lors de ces expériences, avant l'ajout de polymère, le courant traversant la membrane est quasiment nul et la membrane a une conductance de 0,5 pS (figure IV.8). Après l'application de 0,2  $\mu\text{L}$  d'une solution de poly(éther-ester) à  $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$  dans le DMSO directement sur la membrane, on note parfois (approximativement 1 fois sur 10) l'**apparition de sauts de courant caractéristiques de canaux ioniques**.

Un exemple de **canal ionique unique** formé par le poly(5) (expérience 7, tableau III.3,  $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ , IP = 1,4) incorporé dans la membrane bilipidique est présenté dans la figure IV.7. Des enregistrements du courant transmembranaire réalisés à différents voltages sont présentés dans les annexes IV.1 et IV.2.

Sur la figure IV.7, les tensions appliquées sont négatives : les courants mesurés également négatifs. L'inclusion de canaux se traduit par des sauts orientés « vers le bas ». Ce courant résulte principalement du passage de cations  $\text{K}^+$  à travers le canal. Un canal est ouvert la plupart du temps et se ferme occasionnellement en passant par différents sous-niveaux de conduction et parfois même en retournant à un courant nul.

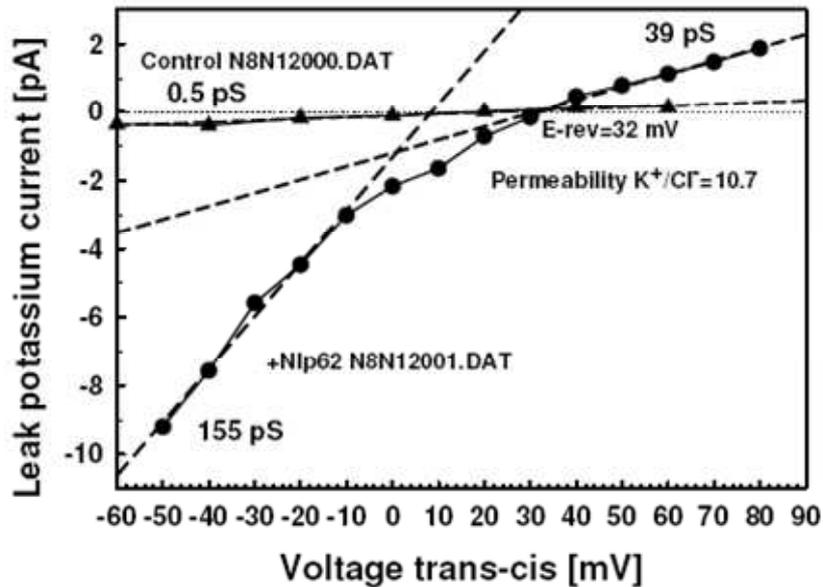


**Figure IV.7 :** Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(5) ( $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique. La ligne en pointillés représente un courant de 0 pA.

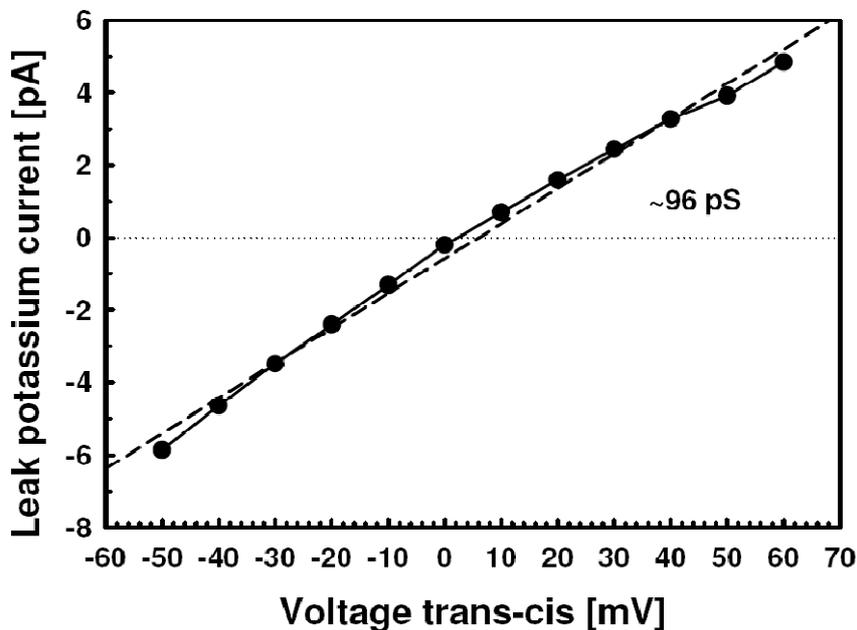
En supposant que le courant qui traverse la membrane est dû à un canal unique possédant des niveaux de conduction différents, le courant moyen passant le canal en fonction du potentiel appliqué est représenté sur la figure IV.8 avant et après l'ajout de poly(5) pour une concentration en KCl de  $250 \text{ mmol.L}^{-1}$  dans le compartiment cis et de  $50 \text{ mmol.L}^{-1}$  dans le compartiment trans (figure IV.1). Avant l'ajout de polymère, la conductance de la membrane est faible (0,5 pS).

Après l'ajout du polymère, la courbe obtenue est typique d'un canal ionique perméable à deux ions. Le canal observé a une conductance de 155 pS pour un potentiel appliqué compris entre -50 et -10 mV et une conductance de 39 pS entre +30 et +80 mV.

Le courant transmembranaire moyen est nul pour un voltage de 32 mV ( $E_{rev}$ ). **Le potentiel d'équilibre est non nul** ce qui signifie que les perméabilités du canal aux ions  $K^+$  et aux ions  $Cl^-$  ne sont pas identiques : le **canal est partiellement sélectif**. L'application de l'équation modifiée de Goldman-Hodgkin-Katz<sup>9</sup> permet d'obtenir le rapport des perméabilités du canal envers  $K^+$  et  $Cl^-$  ( $K^+ / Cl^- = 10,7$ ). **Le canal observé est 10 fois plus perméable aux cations  $K^+$  qu'aux anions  $Cl^-$ .**



**Figure IV.8 :** Courbe intensité-potential caractéristique du canal ionique observé lors de l'ajout d'un poly(éther-ester) de masse  $6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  (cercles pleins), et courbe intensité-potential obtenue avec la membrane phospholipidique avant ajout de polymère (triangles).  $[\text{KCl}]_{\text{Trans}} = 50 \text{ mmol.L}^{-1}$  ;  $[\text{KCl}]_{\text{Cis}} = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$ .



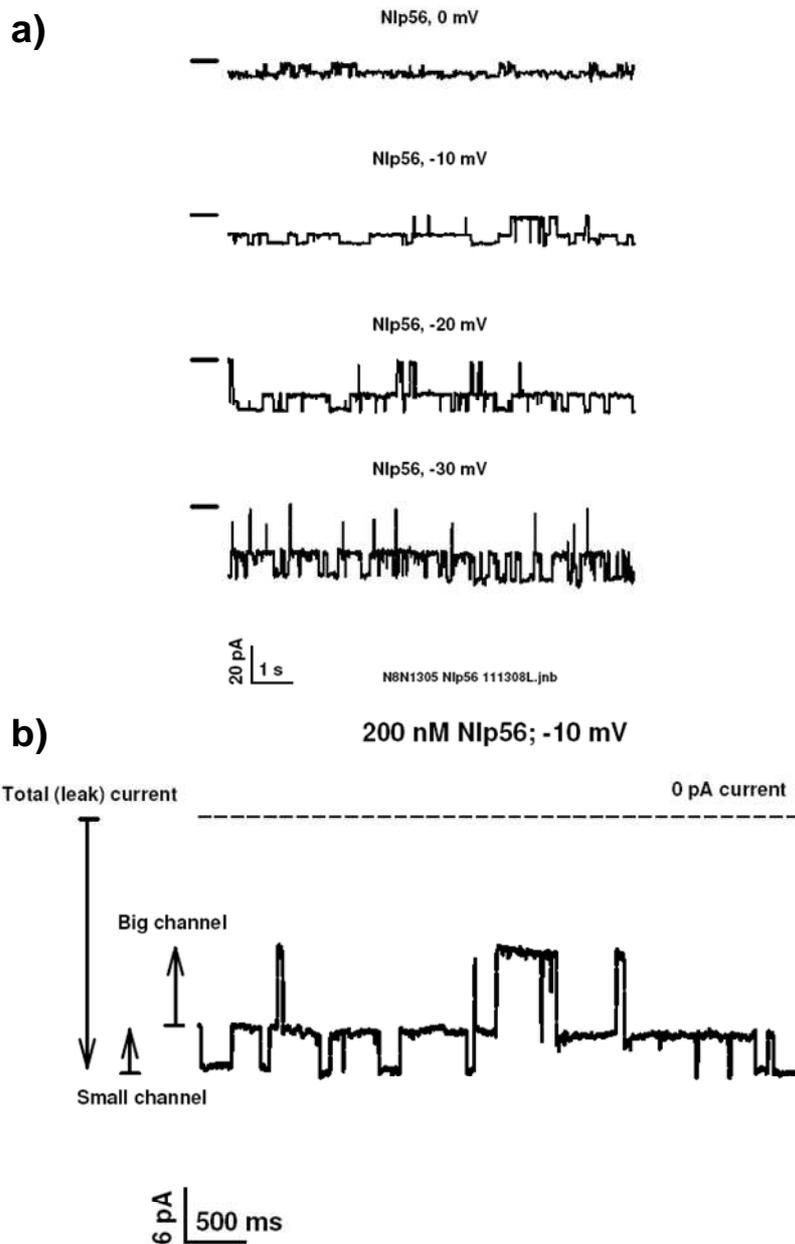
**Figure IV.9 :** Courbe intensité-potential caractéristique du canal ionique observé en présence d'un poly(éther-ester) de masse  $6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  (cercles pleins).  $[\text{KCl}]_{\text{Trans}} = [\text{KCl}]_{\text{Cis}} = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$ .

La concentration en KCl a ensuite été augmentée dans le compartiment trans à 250 mmol.L<sup>-1</sup>. Il n'y a donc plus de gradient de concentration entre les compartiments cis et trans. Un courant transmembranaire et des sauts de potentiels sont toujours observés. Le courant traversant un canal est représenté en fonction du voltage appliqué sur la figure IV.9. Le canal présente un comportement ohmique et sa conductance est approximativement de 96 pS. Puisque le canal observé est le même que précédemment, cette valeur de la conductance devrait être identique à celle trouvée entre -20 et -50 mV sur le graphique précédent. Ce changement de conductance indique un **changement de conformation du canal** observé.

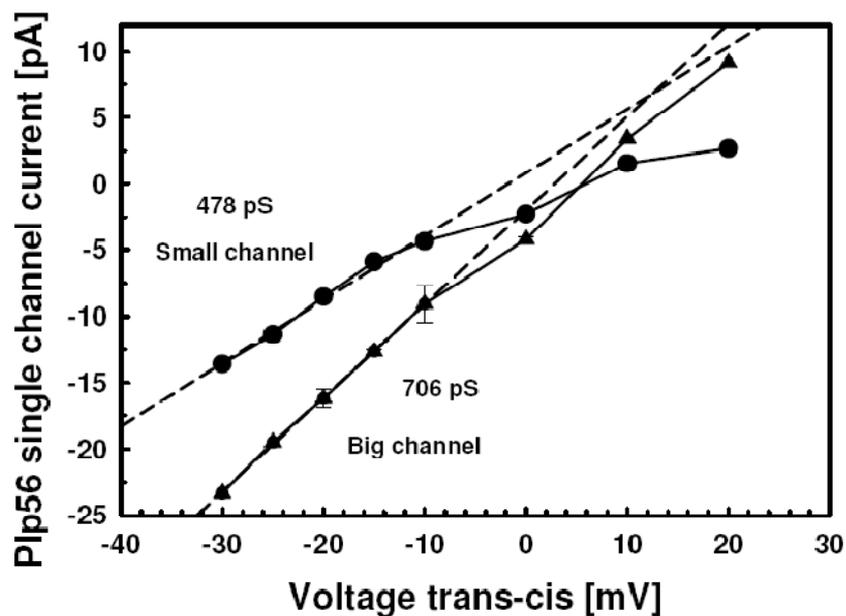
Un poly(5) possédant une masse molaire supérieure à celle du polymère précédent a également été mis en contact avec une membrane plane (expérience 5, tableau III.3,  $M_n = 11,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ). Des canaux ioniques « uniques » ont pu parfois être observés avec des sauts de courant extrêmement bien définis et des intensités supérieures au cas décrit précédemment (figure IV.10).

On constate qu'après l'ouverture ou la fermeture d'un canal ionique, il existe un temps de stabilisation du courant de 50 à 100 ms (figure IV.11). Un tel phénomène n'a, à notre connaissance jamais été mis en évidence pour des canaux biologiques naturels.

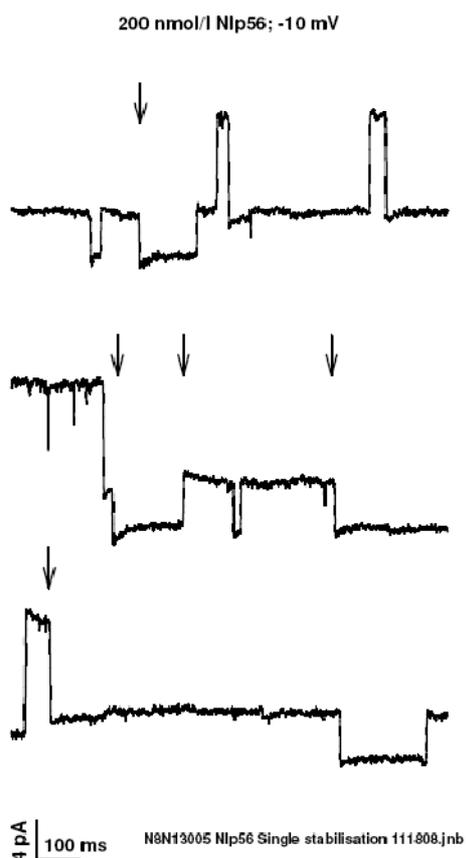
Le canal observé est principalement ouvert ; il se ferme parfois en deux sous-niveaux de conductance (figure IV.10.b) dont les conductances respectives sont de 478 pS (*small channel*) et 706 pS (*high channel*). On constate que le second niveau de conductance (*small channel*) s'ouvre uniquement lorsque le premier niveau de conductance est déjà ouvert (*big channel*), ce qui montre clairement que ces deux niveaux ne sont pas indépendants l'un de l'autre et qu'ils sont probablement dus au **changement de conformation d'un même canal**.



**Figure IV.10 :** a) Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(**5**) ( $M_n = 11,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique. La ligne en pointillés représente un courant de 0 pA. b) Agrandissement d'une partie de l'enregistrement pour un voltage imposé de -10 mV.



**Figure IV.11 :** Courbes intensité-potential caractéristiques des canaux ioniques observés en présence d'un poly(éther-ester) de masse  $12,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ .  $[\text{KCl}]_{\text{Cis}} = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$ ;  $[\text{KCl}]_{\text{Trans}} = 50 \text{ mmol.L}^{-1}$ .



**Figure IV.12 :** Agrandissement d'une partie de l'enregistrement de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(5) ( $M_n = 11,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique pour un voltage imposé de -10 mV.

### **1.3 Conclusion**

Le poly(éther-ester) poly(**5**) est capable de générer des pores dans les membranes bilipidiques. Néanmoins, il ne s'insère pas spontanément dans la membrane et il est nécessaire de fabriquer la membrane en présence de l'oligomère afin d'observer une perméabilisation de celle-ci.

Lorsqu'il est inséré dans une membrane, le poly(**5**) présente un comportement de type canal ionique. Les canaux observés semblent changer de conformations au cours du temps et présentent des caractéristiques variables (intensité et conductance)

Ces résultats préliminaires suggèrent que d'autres polymères du type poly(éther-ester) pourraient être considérés comme des perméabilisants membranaires potentiels.

Dans ce chapitre, on a utilisé l'une des deux approches principales pour étudier le transport transmembranaire et les canaux ioniques synthétiques<sup>1</sup> par des études sur des membranes bilipidiques planes. Dans le prochain chapitre, on utilisera la méthode alternative fondée sur des expériences sur des vésicules unilamellaires.

- (1) Fyles, T. M. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36*, 335-347.
- (2) Sakai, N.; Ni, C. Y.; Bezrukov, S. M.; Matile, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, *8*, 2743-2746.
- (3) Bacri, L.; Benkhaled, A.; Guegan, P.; Auvray, L. *Langmuir* **2005**, *21*, 5842-5846.
- (4) Vial, F.; Oukhaled, A. G.; Auvray, L.; Tribet, C. *Soft Matter* **2007**, *3*, 75-78.
- (5) Gau-Racine, J.; Lal, J.; Zeghal, M.; Auvray, L. *Journal of Physical Chemistry B* **2007**, *111*, 9900-9907.
- (6) Demina, T.; Grozdova, I.; Krylova, O.; Zhirnov, A.; Istratov, V.; Frey, H.; Kautz, H.; Melik-Nubarov, N. *Biochemistry* **2005**, *44*, 4042-4054.
- (7) Krylova, O. O.; Pohl, P. *Biochemistry* **2004**, *43*, 3696-3703.
- (8) Binder, W. H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, *47*, 3092-3095.
- (9) Hayman, K. A.; Spurway, T. D.; Ashley, R. H. *Journal of Membrane Biology* **1993**, *136*, 181-190.

## **Chapitre 2 : Interactions des poly(éther-esters) avec des vésicules bilipidiques : études spectroscopiques.**

*Les expériences de cette section ont été réalisées au cours d'un séjour dans le laboratoire du Professeur P. Balgavy à la Faculté de Pharmacie de l'Université Comenius de Bratislava, Slovaquie.*

Les études spectroscopiques réalisées sur des vésicules phospholipidiques et décrites dans ce chapitre avaient pour objectif de déterminer si les oligomères de poly(éther-ester) obtenus lors de cette thèse (voir partie III chapitre 1) peuvent s'insérer dans leurs membranes et les rendre perméables aux cations  $\text{Pr}^{3+}$  et  $\text{Na}^+$  sans entraîner leur destruction. Les méthodes utilisées permettent de caractériser simplement mais efficacement les propriétés de transport transmembranaire.

Pour atteindre cet objectif, certaines molécules ont été insérées dans des vésicules de faible diamètre (environ 50 nm) obtenues par l'extrusion au travers d'une membrane poreuse de suspensions de phosphatidylcholines extraites de jaunes d'œuf (EYPC).

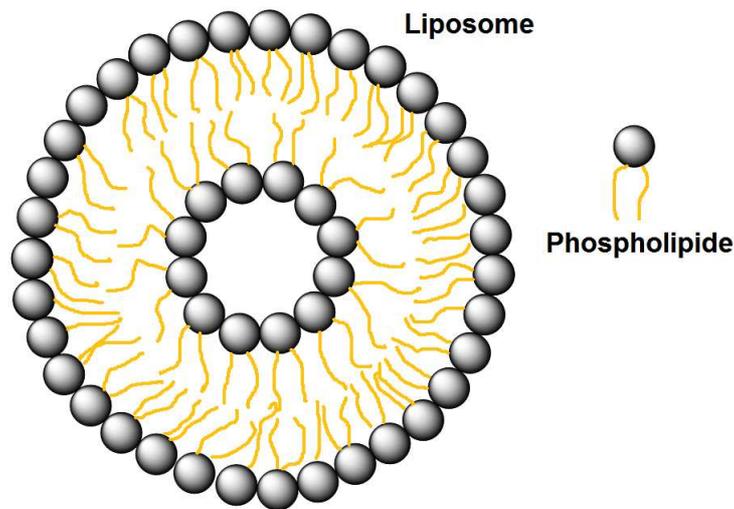
L'influence de poly(éther-ester) linéaires (poly(5) et poly(6)) ou d'un polymère greffé par des segments de poly(oxyde d'éthylène) (poly(6)) sera étudiée dans ce chapitre. L'étude du transport a été réalisée par deux techniques différentes : la RMN  $^{31}\text{P}$  couplée avec l'emploi du cation lanthanide  $\text{Pr}^{3+}$  comme agent de chélation et la RMN  $^{23}\text{Na}$  en présence de l'agent de chélation tripolyphosphate de dysprosium (III). Après un résumé des techniques de préparation des vésicules (section 1.1), on décrira dans ce chapitre ces deux techniques expérimentales et les résultats obtenus respectivement dans les sections 1.2 (RMN  $^{31}\text{P}$ ) et 1.3 (RMN  $^{23}\text{Na}$ ).

## **1.1 Fabrication de vésicules unilamellaires de diamètre défini**

### **1.1.1 Les vésicules**

#### **Description schématique**

On peut décrire les vésicules comme des petits sacs clos plus ou moins sphériques en suspension en phase aqueuse (figure IV.13). La paroi qui sépare leur espace interne du milieu externe est constituée par des lipides (ou d'autres molécules amphiphiles) associés en bicouche. Lorsqu'elles sont qualifiées d'unilamellaires les vésicules ne possèdent qu'une seule bicouche tandis que les vésicules plurilamellaires sont constituées de plusieurs bicouches superposées les unes aux autres. Les vésicules possèdent des tailles pouvant aller de quelques nanomètres à quelques centaines de micromètres suivant les techniques de préparation employées. Dans le cas de notre étude, les vésicules sont exclusivement unilamellaires, isostériques et possèdent des diamètres externes de l'ordre de 50 nm.



**Figure IV.13 :** Représentation schématique d'une vésicule et d'un phospholipide avec sa partie hydrophile (tête polaire) et sa queue hydrophobe.

#### **Utilisation comme biomembranes modèles**

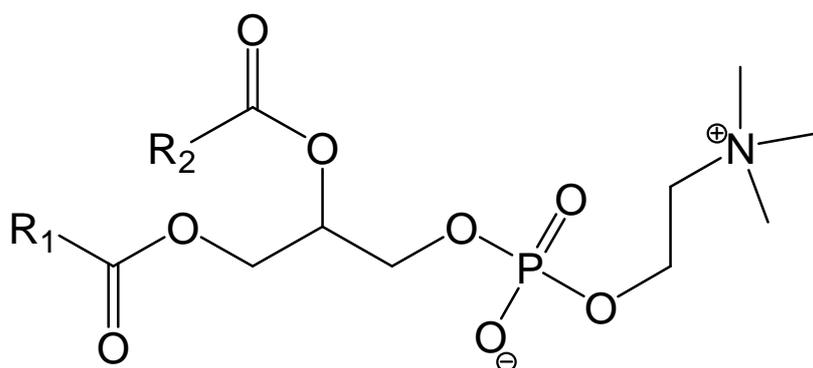
Les vésicules possèdent des structures proches des structures biologiques. Leurs membranes phospholipidiques présentent des propriétés physiques, telles que l'imperméabilité aux ions, similaires à celles des cellules naturelles. De plus, elles sont biocompatibles et peu coûteuses,

ce qui explique qu'elles soient couramment utilisées comme des modèles très simplifiés de ces dernières.

### 1.1.2 Obtention de vésicules unilamellaires par extrusion

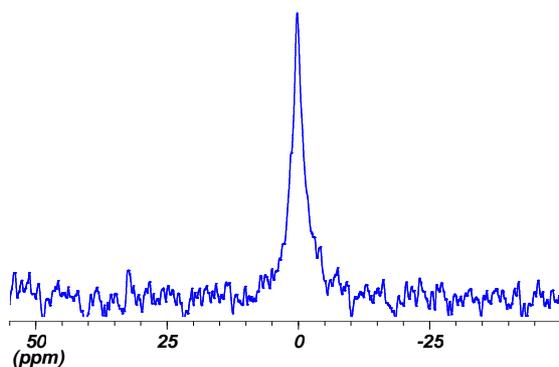
Un des techniques la plus simple et la plus couramment utilisée pour fabriquer des vésicules de taille bien définie est l'extrusion d'une suspension de lipides à travers une membrane possédant des pores de taille sub-micrométrique.<sup>1-3</sup> Cette méthode de préparation permet d'obtenir rapidement et facilement des vésicules isostériques et unilamellaires. La méthode d'extrusion que nous avons utilisée dérive de celle mise au point par R.C. MacDonald<sup>4</sup> (pour plus de précisions, se référer à la partie expérimentale).

Dans le cadre de cette étude, les phospholipides (EYPC, *egg yolk phosphatidylcholine*) utilisés sont un mélange de phosphatidylcholines (schéma IV.1) extraits des jaunes d'œuf et purifiés par chromatographie sur colonne d'alumine selon le protocole décrit par W. Singleton et al.<sup>5</sup> Il s'agit de molécules amphiphiles dans lesquelles un pont glycérol relie deux chaînes alkyle acylées hydrophobes avec une tête zwitterionique hydrophile. Ce sont les phospholipides les plus communs dans les membranes biologiques ; les liposomes qu'ils forment sont donc d'excellentes biomembranes modèles.<sup>6</sup>



**Schéma IV.1 :** Structure générale des phosphatidylcholines, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont des groupements alkyle saturés ou insaturés.

Le contrôle de la taille et de la polydispersité est un facteur important pour avoir une bonne résolution en RMN du phosphore. Un nombre important d'extrusions permet de diminuer la polydispersité et d'obtenir des tailles reproductibles (la taille des vésicules diminue avec le nombre d'extrusions pour atteindre une valeur plateau correspondant en gros à la grandeur des pores de la membrane).<sup>7</sup> C'est pourquoi le protocole que nous avons utilisé comprend 51 extrusions au travers d'une membrane avec des pores de 50 nm de diamètre. Les vésicules, ainsi obtenues, présentent un pic fin et symétrique en RMN  $^{31}\text{P}$  (figure IV.14), ce qui signifie qu'elles sont isostériques et de petite taille.<sup>8</sup> Des essais d'extrusion avec des membranes de porosité 200 nm ont donné des signaux moins bien définis et asymétriques. Dans toutes les expériences suivantes, les extrusions se feront donc sur des membranes en polycarbonate avec des pores de 50 nm de diamètre.



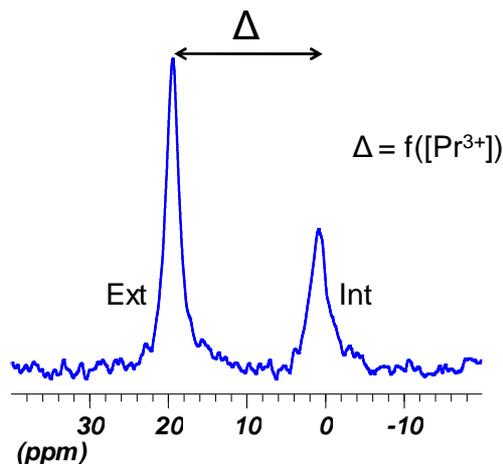
**Figure IV.14 :** Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  d'une solution d'EYPC après 51 extrusions sur une membrane de porosité 50 nm.

## 1.2 Etude du transport d'ions praséodyme à travers une membrane phospholipidique par RMN $^{31}\text{P}$

### 1.2.1 Description de la technique

La RMN du phosphore est une technique couramment utilisée dans l'étude des phospholipides et dans la caractérisation structurale des liposomes.<sup>9</sup>

Il est possible de séparer le signal correspondant aux atomes de phosphore situés sur la membrane interne des liposomes de ceux situés sur la membrane externe en ajoutant à la suspension de vésicules des ions paramagnétiques.<sup>10,11</sup> Les électrons célibataires des ions paramagnétiques produisent un champ magnétique local qui influence significativement les noyaux atomiques qui sont situés dans leur entourage. Quand ce champ microscopique s'additionne au champ magnétique du spectromètre, il peut augmenter son effet et changer considérablement (de plusieurs ppm) le déplacement chimique des noyaux voisins.<sup>11</sup> Avant ajout de  $\text{PrCl}_3$ , le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  de la solution de lipides présente un seul pic relativement fin. L'ajout dans le tube RMN d'une solution contenant des cations paramagnétiques  $\text{Pr}^{3+}$  provoque l'apparition d'un second pic sur le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  (figure IV.15). En effet, la membrane bilipidique est imperméable aux ions  $\text{Pr}^{3+}$  (de diamètre  $1,01 \text{ \AA}^{12}$ ).<sup>13</sup> Seuls les atomes de phosphore des têtes polaires des phospholipides situés sur la membrane **externe** des vésicules interagissent avec les cations paramagnétiques  $\text{Pr}^{3+}$ , ce qui provoque un déblindage de leur signal RMN  $^{31}\text{P}$ . A l'inverse, les atomes de phosphore de la membrane **interne** des vésicules, qui ne sont pas en contact direct avec les cations lanthanide, conservent le même déplacement chimique que précédemment. Les ions paramagnétiques sont utilisés depuis longtemps pour étudier la structure des phospholipides, des membranes bilipidiques et des liposomes.<sup>8,14-17</sup> Plusieurs études du transport à travers la membrane de ces cations lanthanide ont également été menées à l'aide de différents ionophores.<sup>18-20</sup> En effet, si un mécanisme permet aux ions paramagnétiques de traverser la membrane, on observera un déplacement de la position du signal des phosphores de la membrane interne. Ces derniers sont progressivement affectés par la présence accrue des cations  $\text{Pr}^{3+}$  à l'intérieur du liposome.

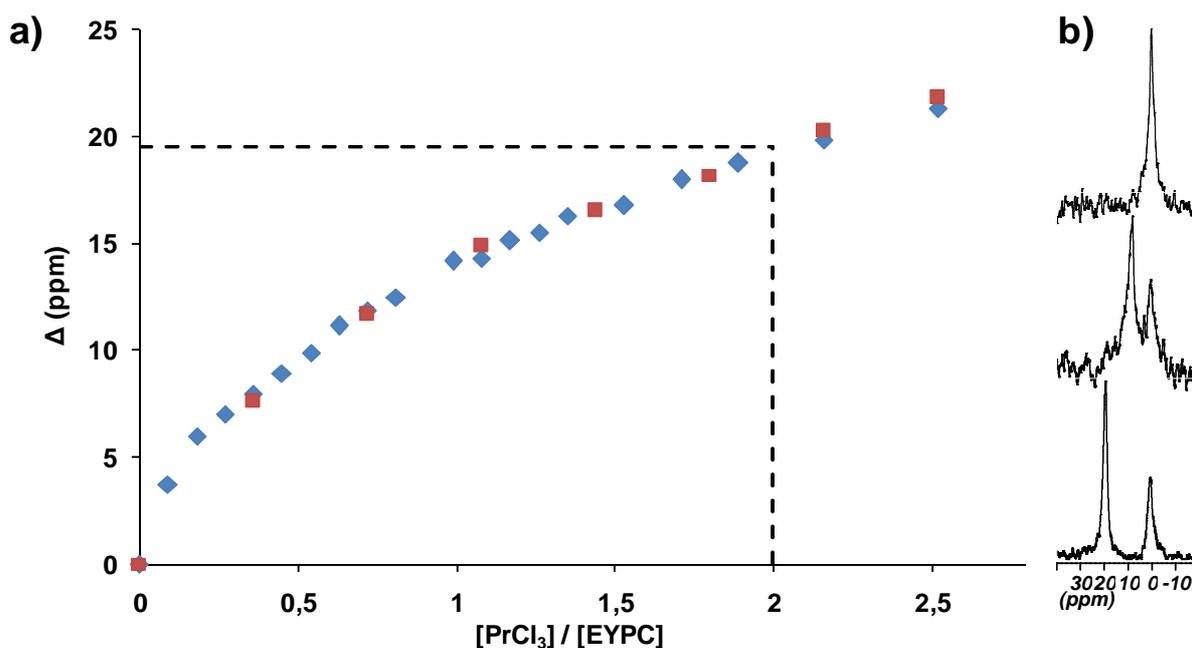


**Figure IV.15 :** Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  d'une solution de vésicules bilipidiques ( $d \approx 50$  nm) en présence de  $\text{PrCl}_3$ . Le pic correspondant aux atomes de phosphore sur la face interne de la membrane se situe aux alentours de 0 ppm. Le déplacement du signal RMN correspondant aux phosphores situés sur la face externe des vésicules est proportionnel à la quantité de  $\text{PrCl}_3$  ajoutée au milieu.

## 1.2.2 Etalonnage de la méthode

### 1.1.2.a Choix de la concentration en $\text{PrCl}_3$

Nous avons, dans un premier temps, déterminé expérimentalement la quantité minimale de  $\text{PrCl}_3$  à ajouter aux solutions de lipides pour obtenir une séparation complète des deux signaux avec un retour à la ligne de base. Pour cela, des ajouts successifs de 5  $\mu\text{L}$  d'une solution de  $\text{PrCl}_3$  à 0,2 mol.L $^{-1}$  ont été effectués dans un tube RMN contenant 0,5 mL d'une solution de vésicules ( $[\text{EYPC}] = 0,02$  mol.L $^{-1}$ ) obtenue après extrusion sur une membrane de porosité 50 nm et 50  $\mu\text{L}$  de  $\text{D}_2\text{O}$ . La distance séparant les sommets des 2 pics de phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\Delta$ , cf. figure IV.15) a été représentée en fonction du rapport  $[\text{PrCl}_3] / [\text{EYPC}]$  (figure IV.16). Un rapport molaire de 2 a été jugé suffisant pour effectuer les mesures (écart de presque 20 ppm).



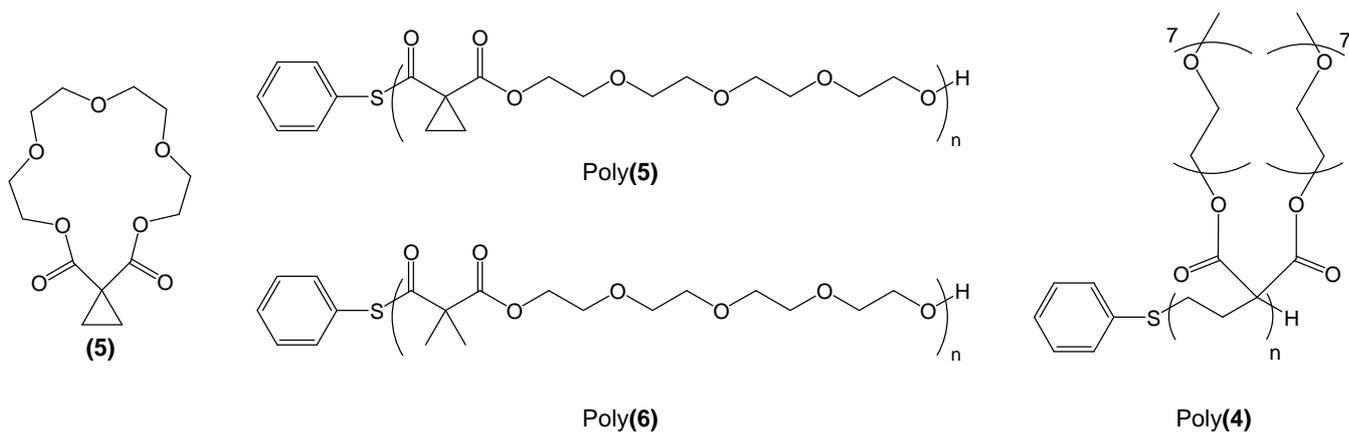
**Figure IV.16 :** a) Courbe représentant l'écart en ppm entre le pic RMN correspondant aux atomes de phosphore de la surface interne des vésicules et le pic des phosphores de la surface externe en fonction de la quantité de  $\text{PrCl}_3$  ajoutée. b) Spectre d'une solution de vésicules sans  $\text{PrCl}_3$  (en haut), avec un rapport  $[\text{PrCl}_3] / [\text{EYPC}] = 0,5$  (au milieu) et avec un rapport  $[\text{PrCl}_3] / [\text{EYPC}] = 1,9$  (en bas).

### 1.1.2.a Evolution d'une solution de vésicules en présence de $\text{Pr}^{3+}$

La stabilité d'une solution de vésicules en présence de  $\text{PrCl}_3$  a été étudiée au préalable. Sur une durée de 21 jours, aucune modification du spectre n'a été observée, la distance  $\Delta$  restant constante (figure IV.17, points expérimentaux représentés par des triangles). Ceci montre l'imperméabilité de la membrane vésiculaire aux cations  $\text{Pr}^{3+}$ . La stabilité des vésicules en solution est très favorisée par la présence des cations  $\text{Pr}^{3+}$  qui s'adsorbent à leur surface. Néanmoins la durée imprévue des expériences en présence de monomère éther-couronne (5) et des divers oligomères ne permet pas à ce blanc de couvrir l'intégralité du temps de ces expériences et même si le premier blanc réalisé présente une stabilité totale de  $\Delta$  (variation inférieure à 0,5 % sur 3 semaines), il devra être refait pour des durées plus importantes.

## 1.2.3 Influence de transporteurs transmembranaires amphiphiles sur la perméabilité des vésicules

### 1.2.3.a Mise en œuvre



**Schéma IV.2 :** Structures des molécules employées lors des tests sur les vésicules.

L'influence du monomère (5) et des oligomères poly(4), poly(5) et poly(6) synthétisés dans la partie III sur la perméabilité des vésicules bilipidiques a été étudiée. Étant donné la faible solubilité des oligomères poly(5) et poly(6), les suspensions de vésicules ont été préparées en présence des différentes molécules afin de forcer l'insertion de celles-ci dans les membranes bilipidiques. Pour cela une solution commune de phospholipides et de la molécule étudiée a été préparée dans le chloroforme. Le solvant a ensuite été évaporé sous flux d'azote afin d'obtenir un mélange des deux constituants. Celui-ci a été mis en solution aqueuse puis extrudé à travers des membranes poreuses. La préparation des échantillons est décrite de façon plus détaillée dans la partie expérimentale. Dans un souci de cohérence des mesures, le même protocole a été appliqué à (5) et au poly(4) même si ceux-ci sont solubles dans l'eau.

Les suspensions de vésicules obtenues ont été introduites dans des tubes RMN dans lesquels on a ajouté une solution de  $\text{PrCl}_3$  afin que le rapport  $[\text{PrCl}_3] / [\text{EYPC}]$  soit égal à 2. L'évolution des spectres RMN  $^{31}\text{P}$ , plus particulièrement la distance entre le signal correspondant à la face interne et celui correspondant à la face externe, a ensuite été suivi au cours du temps. Au début des mesures, la concentration en cations  $\text{Pr}^{3+}$  est nulle à l'intérieur des vésicules. Si les molécules présentes dans le milieu favorisent le transport

transmembranaire de  $\text{Pr}^{3+}$  ( $r_{\text{Pr}^{3+}} = 1,01 \text{ \AA}$ ),<sup>12</sup> alors la concentration intravésiculaire en  $\text{Pr}^{3+}$  augmentera progressivement pour finalement être égale à la concentration extravésiculaire. Dans le même temps, le pic correspondant aux phosphores de la face interne se déplacera progressivement vers les champs faibles pour rejoindre le signal des phosphores de la face externe. Simultanément, la concentration en  $\text{Pr}^{3+}$  diminuera dans le milieu extravésiculaire, néanmoins le rapport entre le volume intravésiculaire et le volume extravésiculaire est largement en faveur de ce dernier (environ 10 / 90). Le déplacement vers les champs forts du signal des phosphores de la face externe est donc beaucoup moins marqué.

Des vésicules ont été fabriquées en présence d'un ionophore **(5)** et de poly(éther-ester)s de nature et de taille différentes, poly**(5)** et poly**(6)**, et du poly**(4)**.

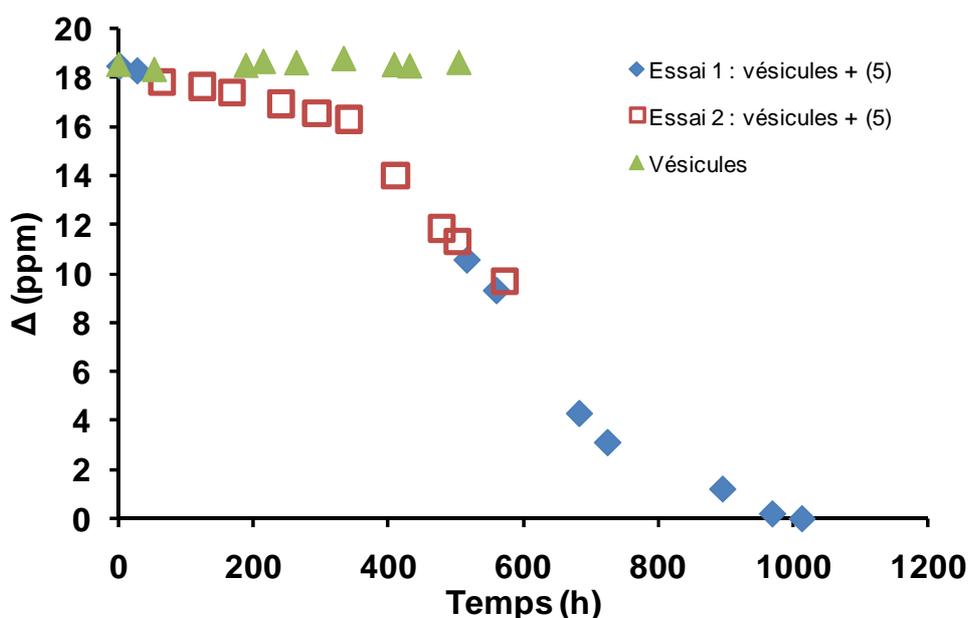
### **1.2.3.b En présence d'un ionophore de type éther-couronne (5)**

Les essais menés avec l'ionophore **(5)** montrent une diminution progressive de la distance  $\Delta$  (annexe IV.3). Cette évolution est extrêmement lente et se déroule sur six semaines. Un transport de  $\text{Pr}^{3+}$  au travers de la membrane des liposomes a donc bien lieu même si la vitesse de celui-ci est extrêmement faible.

On observe également un déplacement homogène du signal des phosphores de la face interne, c'est-à-dire que le pic se déplace dans son intégralité sans laisser de « traînées », ce qui signifie que le transport de  $\text{Pr}^{3+}$  a bien lieu simultanément sur l'ensemble des vésicules et pas seulement sur une partie d'entre elles.

Deux expériences ont été réalisées dans des conditions similaires et donnent des résultats reproductibles (figure IV.17). Après environ 42 jours, un seul pic est présent sur le spectre RMN  $^{31}\text{P}$ , ce qui indique que les concentrations en  $\text{Pr}^{3+}$  sont identiques à l'intérieur et à l'extérieur des vésicules. Le rapport entre l'aire du pic interne et celle du pic externe reste relativement constant au cours du temps ( $\approx 8\%$  de diminution), ce qui montre la stabilité de la grande majorité des vésicules et le fait qu'elles restent bien hermétiques au milieu extérieur (pas d'éclatement ou d'ouverture temporaire). Le transport de cations à travers une membrane bilipidique par une molécule contenant un motif éther-couronne a déjà été observé à plusieurs

reprises.<sup>21-23</sup> Ce résultat n'est donc pas surprenant, mais il permet de valider la technique utilisée et d'obtenir un point de référence. On notera que la vitesse de transport est très faible, en particulier si l'on prend en compte le fait que le milieu contient huit molécules de (5) par molécule de phospholipide (la quantité de (5) introduite a été choisie pour correspondre à la quantité d'unités monomères introduites par le poly(5) de masse  $12,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ).



**Figure IV.17 :** Distance entre les sommets des pics de phosphore en RMN <sup>31</sup>P en fonction du temps pour une solution de vésicules unilamellaires en présence de (5) ; Essai 1 : [EYPC] = 0,01865 mol.L<sup>-1</sup>, [(5)] = 0,1578 mol.L<sup>-1</sup>, [(5)] / [EYPC] = 8,4 ; Essai 2 : [EYPC] = 0,02073 mol.L<sup>-1</sup>, [(5)] = 0,1678 mol.L<sup>-1</sup>, [(5)] / [EYPC] = 8,1.

### 1.2.3.c Essais préliminaires en présence de poly(ester-éther)s de type poly(5) et poly(6) et en présence de poly(4)

Comme pour (5), des diminutions progressives et homogènes de la distance Δ sont observées en présence des poly(éther-ester)s poly(5) et poly(6). Un transport de Pr<sup>3+</sup> au travers de la membrane des liposomes a donc bien lieu même si la vitesse de celui-ci est extrêmement faible.

Pour un oligo(5) de masse  $6,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ , deux expériences ont été réalisées dans des conditions identiques (figure IV.18). Les résultats obtenus ne sont pas concordants. La vitesse du transport transmembranaire est nettement supérieure au cours de l'essai 1 par rapport à l'essai 2 durant lequel le phénomène de transport est moindre. Ceci pose un problème de reproductibilité quant à la quantité réelle d'oligomères insérés dans les vésicules. Il sera donc nécessaire d'optimiser la méthode employée et de réitérer ces expériences afin de pouvoir conclure sur la capacité réelle du poly(5) à perméabiliser les vésicules.

Dans les deux cas, le rapport de l'aire du pic de la surface externe sur l'aire du pic de la surface interne tend à diminuer légèrement avec le temps, ce qui implique un rapprochement de la valeur de l'aire de la surface interne par rapport à celle de la surface externe. Ceci pourrait être expliqué par des phénomènes de fusion de vésicules qui entraîneraient l'augmentation du diamètre moyen de celles-ci.

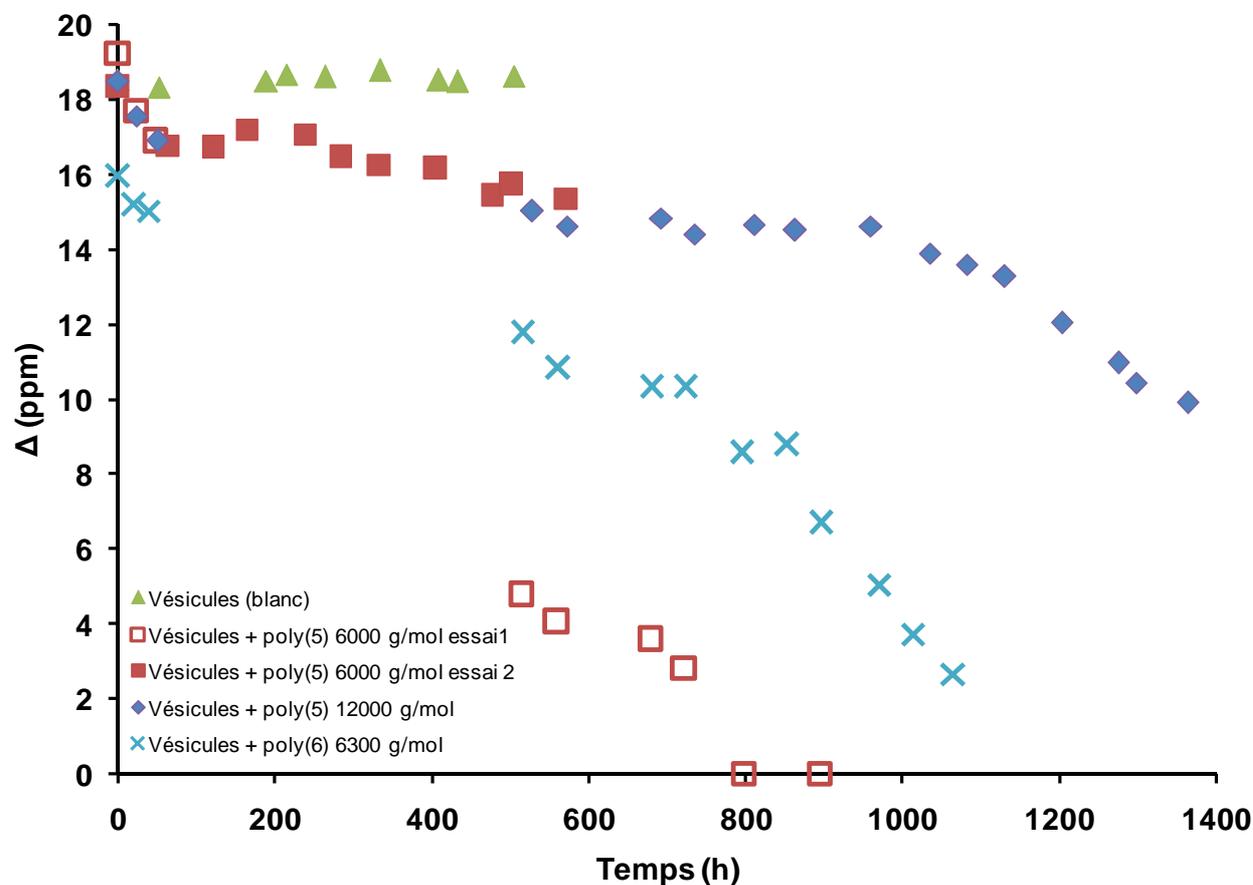
**Tous les oligo(éther-ester)s testés, poly(5) de  $M_n = 6,0 \times 10^3$  et  $12,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  et poly(6) de  $M_n = 6,3 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ , ont montré une diminution au cours du temps de la valeur de  $\Delta$  (figure IV.18).** Dans chaque cas, au bout de 3 semaines, les écarts avec le blanc sont significatifs : il y a donc eu passage de  $\text{Pr}^{3+}$  au travers de la membrane cellulaire.

Si qualitativement l'insertion et le transport transmembranaire sont prouvés, l'absence de reproductibilité constatée de ces expériences ne nous permet ni d'obtenir des résultats chiffrés, ni d'effectuer une étude comparative entre les différents oligomères, ni d'étudier l'influence de la masse molaire et de la nature des polymères

On peut tout de même constater que quel que soit le poly(éther-ester) employé la vitesse de transport est très faible, d'autant plus que les concentrations en oligomères utilisées sont très importantes et bien supérieures à ce qui est rencontré dans des applications biologiques. Cela implique soit des difficultés d'insertion des oligomères dans les membranes phospholipidiques soit une efficacité de transport de  $\text{Pr}^{3+}$  faible.

Un poly(4), de masse molaire  $6,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  dans lequel les segments glyme sont greffés sur une chaîne principale alkyle, semble ne pas avoir d'influence sur le transport de  $\text{Pr}^{3+}$  à travers la membrane bilipidique. Sur les deux essais aucun transport notable n'a pu être observé (figure IV.19). La chute rapide de la valeur de  $\Delta$  après environ 1450 h est très probablement due à une destruction des vésicules d'autant plus que dans le même temps, on

observe une augmentation de la valeur du rapport entre l'aire du signal externe et celle du signal interne, ce qui implique une diminution du nombre de têtes polaires des phospholipides en contact avec le milieu intra vésiculaire.

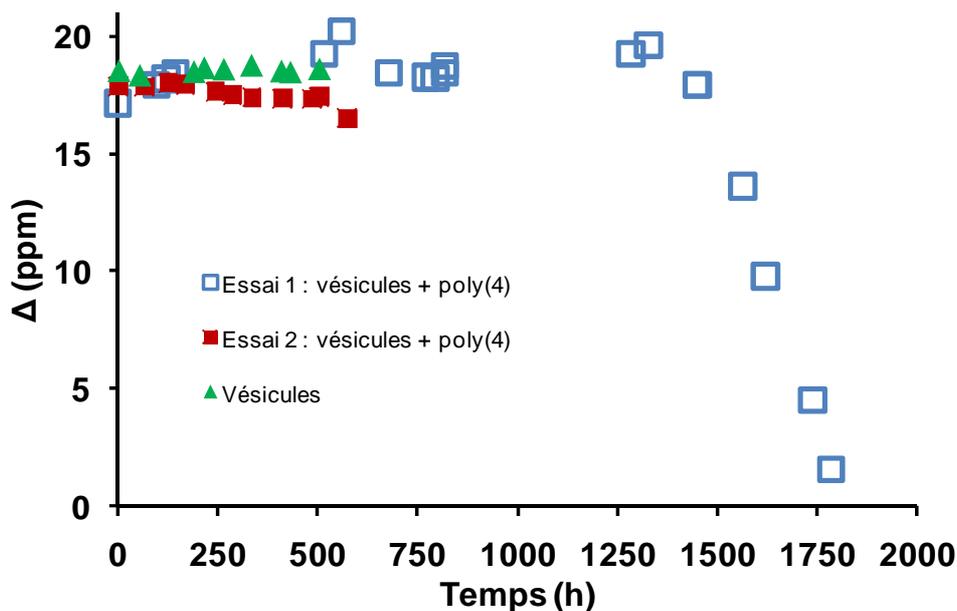


**Figure IV.18 :** Distance entre les sommets des pics de phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  en fonction du temps pour une solution de vésicules unilamellaires.

En présence d'un poly(5) ( $M_n = 6000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) : Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] = 0,003194 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] / [\text{EYPC}] = 0,16$  ; Essai 2 :  $[\text{EYPC}] = 0,01817 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] = 0,002776 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] / [\text{EYPC}] = 0,15$ .

En présence d'un poly(5) ( $M_n = 12000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ;  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] = 0,00128 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(5)] / [\text{EYPC}] = 0,065$ .

En présence d'un poly(6) ( $M_n = 6300 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ; Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(6)] = 0,00232 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(6)] / [\text{EYPC}] = 0,12$ .



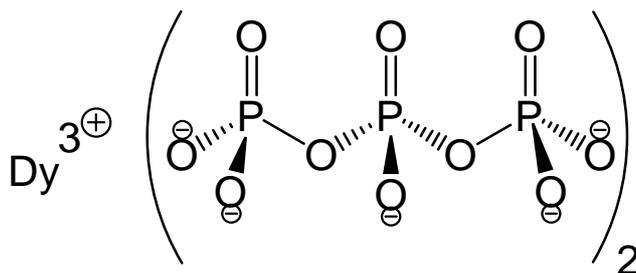
**Figure IV.19** : Distance entre les sommets des pics de phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  en fonction du temps pour une solution de vésicules unilamellaires en présence d'un poly(4) ( $M_n = 6000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) ; Essai 1 :  $[\text{EYPC}] = 0,01980 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] = 0,006172 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] / [\text{EYPC}] = 0,31$  ; Essai 2 :  $[\text{EYPC}] = 0,01817 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] = 0,002500 \text{ mol.L}^{-1}$ ,  $[\text{poly}(4)] / [\text{EYPC}] = 0,14$ .

**En conclusion**, ces expériences préliminaires semblent montrer qu'il y a incorporation de (5) et des oligomères poly(5) et poly(6) dans la membrane bilipidique et que ces oligomères permettent le transport des cations praseodymium au travers de cette membrane. Néanmoins l'absence de reproductibilité indique que la méthode employée n'est peut être pas adaptée à nos oligomères et que des efforts d'optimisation sont encore nécessaires.

### 1.3 Etude du transport de sodium au travers d'une membrane phospholipidique par RMN $^{23}\text{Na}$ en présence de poly(5)

#### Principe

L'utilisation de complexes du dysprosium(III) avec des tripolyphosphates ( $\text{Dy}(\text{P}_3\text{O}_{10})_2^{7-}$  ou  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$ ) comme moyen de discrimination des ions sodium intracellulaires et extracellulaires, a été introduite par R. Gupta en 1982.<sup>24</sup> Depuis, les complexes  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$  ont été très utilisés dans la caractérisation de cellules biologiques<sup>25</sup> et pour l'étude des canaux ioniques naturels et artificiels.<sup>26</sup> Ces complexes à base de dysprosium sont capables de déplacer les signaux RMN des métaux alcalins. L'ajout de ce réactif à une solution contenant des liposomes permet de distinguer les atomes de sodium du milieu extérieur de ceux situés à l'intérieur de la vésicule en créant une différence de déplacement en RMN  $^{23}\text{Na}$ . Les intégrations relatives de ces deux pics permettent de suivre l'évolution des pourcentages de sodium à l'intérieur et à l'extérieur des vésicules et de pouvoir ainsi réaliser des cinétiques de transport transmembranaire. Il est important de noter qu'il a été montré qu'aucun transport d'ions sodium ( $r_{\text{Na}^+} = 0,95 \text{ \AA}$ )<sup>27</sup> n'est observé au travers de la membrane bilipidique des vésicules si aucune molécule n'est ajoutée au milieu.<sup>26</sup> De même, le tripolyphosphate de dysprosium (III) n'est pas capable de franchir la membrane bilipidique et reste donc du côté où il a été introduit.



**Schéma IV.3 :** Formule chimique de l'agent de chélation, tripolyphosphate de dysprosium (III).

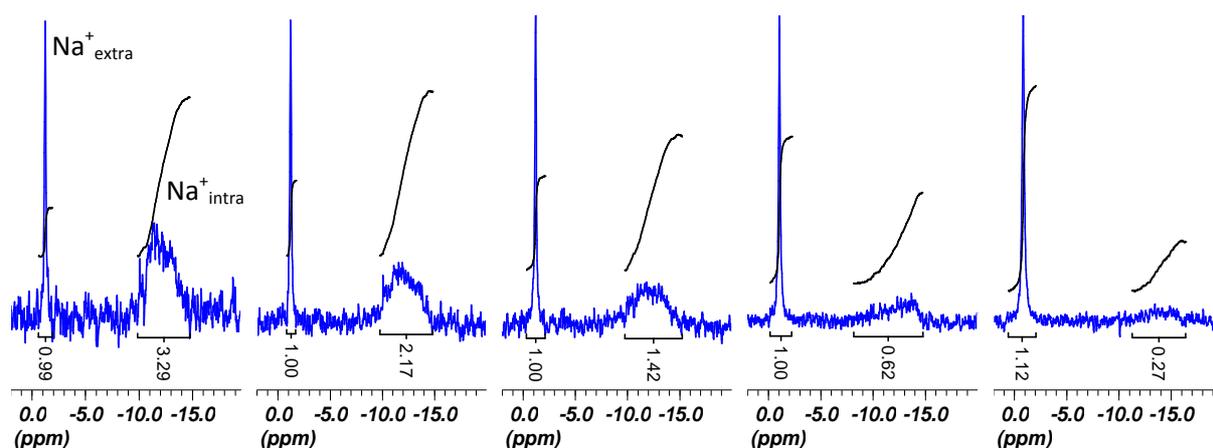
#### Protocole

Le protocole suivi est adapté de celui utilisé par A. Pechulis.<sup>26</sup> L'agent de chélation (*shift reagent*) est obtenu par réaction à la température ambiante du chlorure de dysprosium (III)

avec du tripolyphosphate de sodium. Si la synthèse est facile, elle présente néanmoins le désavantage d'obtenir du  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$  qui est déjà en présence de cations  $\text{Na}^+$ . Afin de travailler avec la meilleure résolution possible, l'agent de chélation et tous les ions sodium doivent se trouver du même côté de la membrane bilipidique, soit à l'extérieur soit à l'intérieur des vésicules. La solution d'agent de chélation (solution **1**) utilisée a donc été fabriquée en solubilisant différents sels dans les concentrations suivantes :  $[\text{NaCl}] = 18,76 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{K}_2\text{HPO}_4] = 0,64 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{KH}_2\text{PO}_4] = 0,14 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{DyCl}_3] = 2,7 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}] = 10,8 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{LiCl}] = 43,44 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $\text{pH} = 7,4$ .

L'agent de chélation peut être introduit soit à l'intérieur soit à l'extérieur des vésicules. Si l'on tient compte du fait que la majorité du volume d'un échantillon correspond au milieu extérieur des vésicules, il semble plus judicieux d'introduire le sodium et l'agent de chélation dans le milieu intra-vésiculaire. En effet, si le sodium était situé au départ de l'expérience dans le milieu extravésiculaire, le signal correspondant à celui-ci resterait ultra-majoritaire au cours du temps et la précision des observations serait faible.

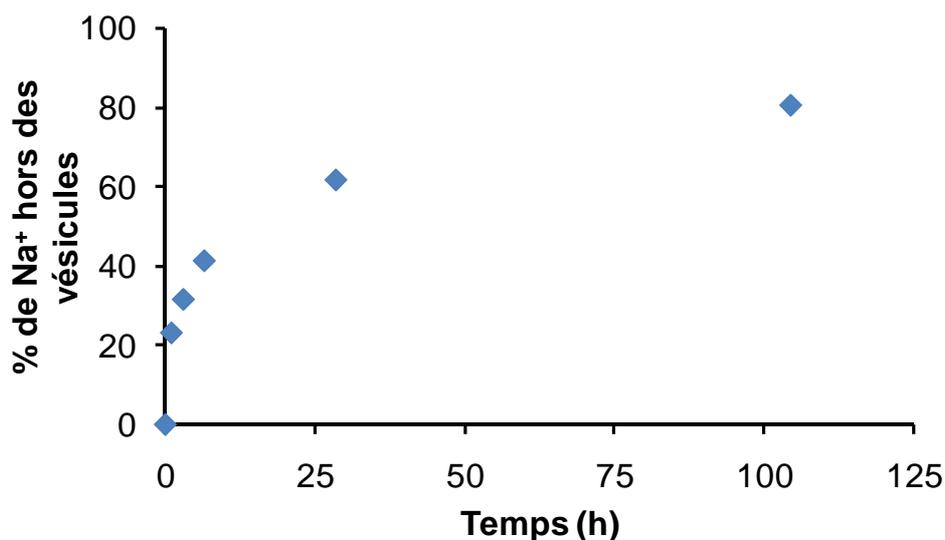
Une suspension de phospholipides et de poly(**5**) ( $M_n = 6,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  ;  $n_{\text{EYPC}} / n_{\text{poly}(\mathbf{5})} = 0,15$ ) dans la solution **1** a été extrudée sur des membranes en polycarbonate de porosité 50 nm. Afin d'éliminer le complexe de dysprosium (III) et le sodium du milieu extravésiculaire, la suspension obtenue a été dialysée pendant 12 h dans une solution tamponnée à  $\text{pH} = 7,4$  ( $[\text{K}_2\text{HPO}_4] = 0,64 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{KH}_2\text{PO}_4] = 0,14 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[\text{LiCl}] = 100 \text{ mmol.L}^{-1}$ , solution **2**). Puis on a introduit dans un tube RMN 0,5 mL de la solution dialysée, et 100  $\mu\text{L}$  de  $\text{D}_2\text{O}$  et des spectres RMN  $^{23}\text{Na}$  ont été enregistrés au cours du temps (figure IV.20).



**Figure IV.20** : Spectres RMN  $^{23}\text{Na}$  d'une solution de vésicules fabriquées en présence de poly(**5**) et de  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$  puis dialysée (de gauche à droite : 1h, 3h, 6h30, 28h30 et 104h30 après dialyse).

Sur le spectre de gauche (1h après dialyse, figure IV.20), deux signaux sont visibles : un pic fin à -1,2 ppm correspondant à du sodium extravésiculaire et un signal majoritaire mal défini situé entre -10 et -15 ppm pour le sodium intravésiculaire, ce qui implique que **le triphosphate de dysprosium (III) a bien été éliminé au cours de la dialyse**. On constate qu'au cours du temps, le signal correspondant au sodium intravésiculaire diminue progressivement tandis que celui correspondant au sodium extravésiculaire est en constante augmentation, le rapport signal du sodium externe sur signal du sodium interne augmente rapidement. Le pourcentage de sodium extravésiculaire, calculé à l'aide de l'intégration des signaux en RMN  $^{23}\text{Na}$ , en fonction du temps écoulé après l'arrêt de la dialyse est représenté sur la figure IV.21. Ce pourcentage augmente bien au cours du temps, ce qui signifie que **du sodium traverse la membrane bilipidique pour passer du milieu intravésiculaire vers le milieu extravésiculaire**. Le poly(5) perméabilise donc bien la membrane bilipidique. Ceci est confirmé par le déplacement progressif vers les champs forts du massif correspondant au sodium intravésiculaire ; la concentration en sodium diminuant progressivement au cours du temps tandis que celle du tripolyphosphate de dysprosium reste constante, le rapport  $[\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}] / [\text{Na}^+]$  augmente. Or, comme dans le cas du praseodyme, le déplacement des pics RMN augmente en même temps que ce rapport. On note par ailleurs que le signal correspondant au sodium extravésiculaire ne se déplace pas au cours du temps, ce qui confirme **l'imperméabilité de la vésicule aux complexes de dysprosium** et ceci malgré l'insertion de poly(5).

Le passage du sodium à travers la membrane en présence de poly(5) est donc beaucoup plus rapide que ce n'était le cas pour le praseodyme ce qui peut s'expliquer par les différences de charges de ces deux cations mais pas par des différences de diamètre ( $r_{\text{Pr}^{3+}} = 1,01 \text{ \AA}$  et  $r_{\text{Na}^+} = 0,95 \text{ \AA}$ ).<sup>12,27</sup> De grandes quantités d'ions  $\text{Na}^+$  intravésiculaires ont dû traverser la membrane au cours de la dialyse, ce qui a entraîné une forte perte de résolution (pics proches du bruit de fond). Il est donc nécessaire d'évaluer le temps de dialyse minimum à appliquer aux vésicules afin d'éliminer complètement les ions dysprosium tout en conservant un maximum d'ions sodium intravésiculaires. Néanmoins, quelles que soient les optimisations apportées à ce protocole, il ne sera jamais possible d'observer la phase initiale du passage transmembranaire des ions sodium, et d'en évaluer la vitesse initiale.



**Figure IV.21 :** Pourcentage des ions sodium extra vésiculaire en fonction du temps pour une solution de vésicules fabriquées en présence de poly(**5**) et de Dy(PPP)<sub>2</sub><sup>7-</sup> puis dialysée.

Remarque : afin de contourner le problème représenté par le temps de dialyse et d'observer la phase initiale du transport, 0,05 mL de la suspension de vésicules après extrusion n'ont pas été dialysés mais ont été dilués avec 0,5 mL de solution **2** et 50 µL de D<sub>2</sub>O, ceci afin d'obtenir des concentrations différentes en dysprosium à l'intérieur et à l'extérieur des vésicules. Puis une analyse par RMN <sup>23</sup>Na a été réalisée. Malheureusement un seul pic correspondant aux ions sodium extra vésiculaires a été détecté, ce qui n'a pas permis de poursuivre les mesures.

**En conclusion,** cette étude préliminaire par RMN <sup>23</sup>Na montre une nouvelle fois l'influence exercée par le poly(**5**) sur la perméabilité aux ions de membranes bilipidiques. Les macromolécules de poly(ester-éther) ainsi insérées dans les vésicules phospholipidiques perméabilisent la membrane et permettent ainsi un passage relativement rapide de cations Na<sup>+</sup>. Une étude cinétique n'est cependant pas possible, le temps nécessaire à l'obtention des liposomes chargés par les ions Na<sup>+</sup> (préparation + dialyse) s'avérant trop long pour permettre d'obtenir les points expérimentaux correspondant aux modifications les plus significatives du début du transport.

## **1.4 Conclusions**

Après les résultats obtenus sur des membranes phospholipidiques planes, les expériences de ce chapitre effectuées sur des vésicules confirment l'effet des oligomères de poly(éther-ester) sur la perméabilité des membranes phospholipidiques. C'est pourquoi, il a été décidé de tester l'impact de nos oligomères sur des cellules mammaliennes.

- (1) Hope, M. J.; Bally, M. B.; Webb, G.; Cullis, P. R. *Biochimica Et Biophysica Acta* **1985**, *812*, 55-65.
- (2) Szoka, F.; Olson, F.; Heath, T.; Vail, W.; Mayhew, E.; Papahadjopoulos, D. *Biochimica Et Biophysica Acta* **1980**, *601*, 559-571.
- (3) Mayer, L. D.; Hope, M. J.; Cullis, P. R. *Biochimica Et Biophysica Acta* **1986**, *858*, 161-168.
- (4) Macdonald, R. C.; Macdonald, R. I.; Menco, B. P. M.; Takeshita, K.; Subbarao, N. K.; Hu, L. R. *Biochimica Et Biophysica Acta* **1991**, *1061*, 297-303.
- (5) Singleton, W. S.; Gray, M. S.; Brown, M. L.; White, J. L. *Journal of the American Oil Chemists Society* **1965**, *42*, 53-&.
- (6) Sabin, J.; Prieto, G.; Messina, P. V.; Ruso, J. M.; Hidalgo-Alvarez, R.; Sarmiento, M. *Langmuir* **2005**, *21*, 10968-10975.
- (7) Frisken, B. J.; Asman, C.; Patty, P. J. *Langmuir* **2000**, *16*, 928-933.
- (8) Traikia, M.; Warschawski, D. E.; Recouvreur, M.; Cartaud, J.; Devaux, P. F. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* **2000**, *29*, 184-195.
- (9) Schiller, J.; Muller, M.; Fuchs, B.; Arnold, K.; Huster, D. *Current Analytical Chemistry* **2007**, *3*, 283-301.
- (10) Bystrov, V. F.; Dubrovin, Ni; Barsukov, L. I.; Bergelso, Ld *Chemistry and Physics of Lipids* **1971**, *6*, 343-&.
- (11) Bergelson, L. D.; Barsukov, L. I. *Science* **1977**, *197*, 224-230.
- (12) Casalot, A.; Durupthy, A. *Chimie Inorganique*; Hachette: Paris, 1993.
- (13) Fernande, Ms; Celis, H.; Montal, M. *Biochimica Et Biophysica Acta* **1973**, *323*, 600-605.
- (14) Bergelso, L.; Barsukov, L. I.; Dubrovin, Ni; Bystrov, V. F. *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1970**, *194*, 708.
- (15) Meyuhas, D.; Lichtenberg, D. *Biophysical Journal* **1996**, *71*, 2613-2622.
- (16) Cael, V.; Van der Heyden, A.; Champmartin, D.; Barzyk, W.; Rubini, P.; Rogalska, E. *Langmuir* **2003**, *19*, 8697-8708.
- (17) Frohlich, M.; Brecht, V.; Peschka-Suss, R. *Chemistry and Physics of Lipids* **2001**, *109*, 103-112.
- (18) Shastri, B. P.; Sankaram, M. B.; Easwaran, K. R. K. *Biochemistry* **1987**, *26*, 4925-4930.

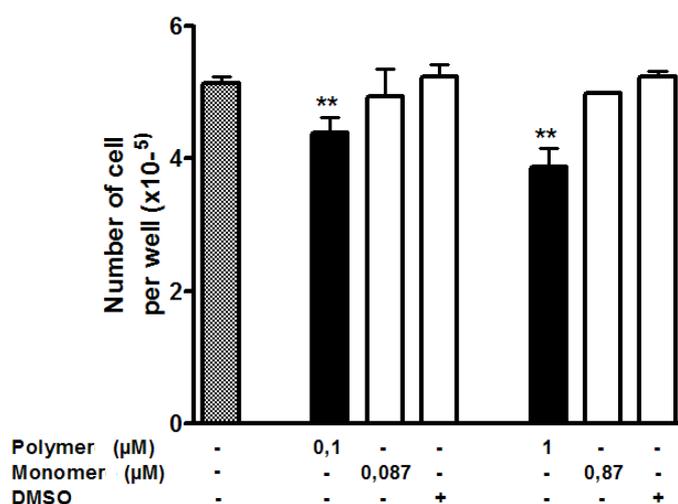
- (19) Hunt, G. R. A.; Tipping, L. R. H.; Belmont, M. R. *Biophysical Chemistry* **1978**, *8*, 341-355.
- (20) Grandjean, J.; Laszlo, P. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 3483-3487.
- (21) Szogyi, M.; Cserhati, T.; Tolgyesi, F. *Lipids* **1993**, *28*, 847-851.
- (22) Hamilton, R. T.; Kaler, E. W. *Journal of Membrane Science* **1990**, *54*, 259-269.
- (23) Hamidinia, S. A.; Steinbaugh, G. E.; Erdahl, W. L.; Taylor, R. W.; Pfeiffer, D. R. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, *100*, 403-412.
- (24) Gupta, R. K.; Gupta, P. *Journal of Magnetic Resonance* **1982**, *47*, 344-350.
- (25) Luciani, A. M.; Rosi, A.; Matarrese, P.; Arancia, G.; Guidoni, L.; Viti, V. *European Journal of Cell Biology* **2001**, *80*, 187-195.
- (26) Pechulis, A. D.; Thompson, R. J.; Fojtik, J. P.; Schwartz, H. M.; Lisek, C. A.; Frye, L. L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1997**, *5*, 1893-1901.
- (27) *Nature of the Chemical Bond*; 3<sup>ème</sup> ed.; Pauling, L., Ed.; Cornell University Press: Ithaca, 1960, p. 514.

## Chapitre 3 : Interactions du poly(éther-ester) poly(5) avec des cellules mammaliennes : étude de la cytotoxicité

*Les expériences de ce chapitre ont été réalisées par Damien Destouches du laboratoire de recherche Croissance, Réparation et Régénération Tissulaire (CRRET, UMR 7149) sous la supervision de J. Courty à l'université Paris 12 de Créteil.*

Le poly(éther-ester) a montré la capacité de perméabiliser les membranes biologiques aux cations inorganiques (voir chapitre 1 et 2 partie IV). Il nous a donc semblé intéressant d'entamer en collaboration avec des spécialistes de la biologie cellulaire, une étude préliminaire sur son interaction éventuelle avec des cellules mammaliennes.

A cet effet, des expériences dites de coloration avec du cristal violet (voir partie expérimentale) ont été réalisées pour étudier la capacité d'oligomères poly(5) légèrement contaminés par du monomère (5) ( $M_n = 11,0 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  ;  $M_w / M_n = 1,8$  ; %<sub>masse</sub> monomère = 13) à moduler la prolifération de cellules fibroblastiques murines NIH-3T3 (figure IV.22). Dans ces expériences le nombre de cellules a été déterminé en effectuant une coloration avec du cristal violet (violet de méthyle 10B) puis en effectuant des mesures d'absorbance. Des expériences de contrôle ont été réalisées avec du DMSO qui est le solvant dans lequel les oligomères ont dû être dissous faute de solubilité suffisante dans l'eau, ainsi qu'avec du monomère (5).



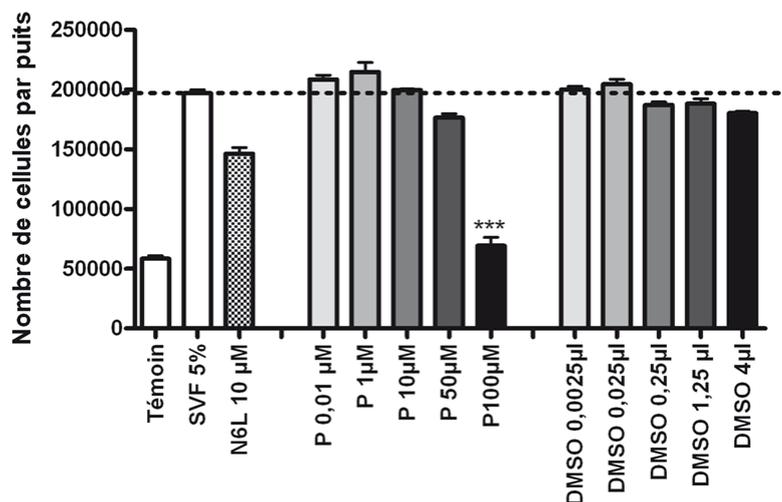
**Figure IV.22 :** Expériences de coloration avec du cristal violet sur des cellules fibroblastiques murines ; mesures effectuées après 3 jours d'incubation en présence de poly(5), de monomère

(5) ou de DMSO. Les étoiles correspondent aux valeurs obtenues par le test de Student : \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

On constate sur la figure IV.22 que si l'on effectue une comparaison entre un milieu cellulaire dans lequel aucun produit n'a été incorporé et un milieu de culture dans lequel on a rajouté du DMSO, on ne constate aucune différence notable dans le nombre de cellules après 3 jours d'incubation. La quantité de DMSO employée dans ces tests ne semble donc pas avoir d'impact sur la prolifération cellulaire.

Au contraire, l'ajout d'oligomères poly(5) entraîne, dans les mêmes conditions expérimentales, une inhibition de la prolifération cellulaire : les diminutions du nombre de cellules sont de 16% pour une solution de poly(5) à  $0,1 \mu\text{mol.L}^{-1}$  dans le DMSO et 30% pour une solution à  $1 \mu\text{mol.L}^{-1}$ . L'inhibition de la croissance cellulaire est donc être fonction de la quantité d'oligomère introduite. Il est intéressant de noter que l'ajout de monomère (5) dans les mêmes gammes de concentration n'a pas d'effet significatif sur la prolifération cellulaire, ce qui indique que l'inhibition est bien due au composé macromoléculaire.

D'autres tests ont également été réalisés avec un poly(5) pur (expérience n°5 du tableau III.3 :  $M_n = 11,6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$  ;  $M_w / M_n = 1,9$  ; %<sub>mass</sub> monomère = 0) sur des cellules humaines de carcinome mammaire MDA-MB 231 (figure IV.23).



**Figure IV.23 :** Effet d'un poly(5) (P) sur la prolifération de cellules MDA-MB 231. La barre « témoin » correspond à un milieu cellulaire dans lequel il n'y a pas eu d'ajout de sérum de veau fœtal (SVF). La barre «N6L » correspond à une expérience à une molécule anti-tumorale développée au CRRET.

Comme précédemment, les tests réalisés en présence de quantités croissantes de DMSO ont montré que celui-ci n'avait pas d'impact sur l'expérience dans la gamme de concentrations utilisée. Pour des concentrations allant de  $0,01 \mu\text{mol.L}^{-1}$  à  $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , le poly(5) n'a eu aucun effet significatif sur la prolifération cellulaire alors que pour une concentration de  $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , il a entraîné une forte diminution d'environ 65%. Cet effet est important, si on le compare à celui d'un anti-tumoral avéré développé au CRRET, même si l'activité cytotoxique du poly(éther-ester) doit être nuancée par la forte concentration en oligomères utilisée.

## **Conclusion**

Le nouveau type de poly(éther-ester) synthétisé dans la partie III induit une inhibition partielle de la prolifération cellulaire pour deux types de cellules différentes. Ce résultat est d'autant plus surprenant que la structure du poly(5) s'apparente fortement à celle du PEO, une molécule connue pour son innocuité biologique. La seule différence structurale avec le PEO est la présence à intervalles réguliers d'unités malonate. Il serait intéressant de modifier la structure de ces poly(éther-ester)s, en particulier la nature des groupements hydrophobes pendants et la longueur des segments PEO, et d'en étudier les effets sur la cytotoxicité.

Il est tentant de lier les effets biologiques mesurés ici avec les perméabilisations membranaires déterminées sur les vésicules et en BLM. Bien que ce lien ne puisse être exclu et méritera certainement d'être exploré plus en détail dans le futur, il convient cependant d'être prudent, beaucoup d'autres mécanismes peuvent être mis en jeu lors d'un phénomène aussi complexe que la toxicité cellulaire.



## **PARTIE V**

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

## **V.1 Matériel**

La solution de base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (1,0 mol.L<sup>-1</sup> en solution dans l'hexane, Fluka puis Aldrich), le thiophénol (≥ 99%, Aldrich), le chlorure de malonyle (99%, Fluka), le propan-1-ol (> 99%, Prolabo), le 1,2-dibromoéthane (99%, Aldrich), le diméthylsulfoxyde anhydre (≥ 99,9%, Aldrich), le carbonate de potassium anhydre (≥ 99,9%, Aldrich), le bis(2-mercaptoéthyl) éther (> 95%, Fluka), le biphényl-4,4'-dithiol (Lancaster Synthesis), le bromure de propargyle (80% dans le toluène, Aldrich), le bromure de benzyle (98%, Aldrich), l'acide chlorhydrique 35% (VWR Prolabo), le 2-méthoxyéthanol (> 99%, Acros), l'alcool allylique (99%, Aldrich), l'alcool propargylique (99%, Aldrich), le tétra éthylène glycol (99,5%, Acros Organics), l'iodure de méthyle (99,5%, Aldrich) ont été utilisés sans purification préalable.

Le carbazole (≥ 99%, Aldrich), le phénol (99%, Aldrich) et le bisphénol A (Merck) ont été purifiés par sublimation.

Le THF et le toluène ont été séchés sur benzophénone-sodium puis distillés sous atmosphère inerte et conservés sous azote dans une boîte à gants. Le bromure d'allyle (99%, Acros) a été distillé et conservé sous azote.

Le 1,4,7,10,13-pentaoxacyclohexadecane-14,16-dione a soit été synthétisé suivant le protocole décrit ci-après soit été acheté auprès de la société COMIPSO S.A et purifié après réception par recristallisation dans l'hexane.

Le poly(éthylène glycol – éther de méthyle) (M<sub>w</sub> = 350 g.mol<sup>-1</sup>) provient d'une ancienne bouteille de chez Aldrich-Chemie. Le réactif n'a pas nécessité de purification avant utilisation, sa pureté ayant été testée avant utilisation par RMN <sup>1</sup>H et chromatographie d'exclusion stérique.

## **V.2 Caractérisations**

**Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$**  ont été enregistrés dans le chloroforme, l'acétone- $\text{d}_6$ , le DMSO- $\text{d}_6$  ou le  $\text{D}_2\text{O}$  sur un spectromètre Bruker Avance II 400 MHz équipé d'une sonde BBFO 5 mm à température ambiante.

**Les analyses par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)** ont été réalisées dans le chloroforme ou le toluène ( $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) à la température ambiante avec une pompe Spectra Physics P100 et deux colonnes PLgel Polymer Laboratories ( $5 \mu\text{m}$  Mixte-C). Un réfractomètre interférométrique Wyatt Technology Optilab Rex et un photomètre à diffusion de lumière Wyatt Technology Minidawn ont été utilisés comme détecteurs. L'étalonnage des masses molaires a été effectuée à l'aide d'étalons polystyrène.

**Les analyses SEC-MALLS** ont été réalisées en accord avec une méthode préalablement validée pour cette classe de polymères.<sup>1</sup> Les mesures de  $\text{dn}/\text{dc}$  ont été effectuées selon une méthodologie décrite préalablement.<sup>2</sup>

**Les mesures MALDI-ToF** ont été effectuées à l'université d'Evry. Un spectromètre de masse MALDI-ToF (Applied Biosystems/MDS SCIEX, Foster City), équipé avec un laser azote ( $\lambda = 337 \text{ nm}$ ) a été utilisé en mode positive ion reflectron avec un potentiel d'accélération de + 25 kV. Les spectres de masse ont été enregistrés avec une intensité de laser réglée juste au dessus du seuil d'ionisation ( $3400 \text{ kW}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) afin d'éviter les fragmentations et d'améliorer la résolution. Pour chaque mesure,  $20 \mu\text{L}$  d'une solution de polymère à  $10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  dans le THF ont été mélangés avec une solution de matrice dithranol à  $10^{-1} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  dans le THF puis  $10 \mu\text{L}$  d'acétate de potassium à  $10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  dans le méthanol. Environ  $1 \mu\text{L}$  de ce mélange est déposé sur la plaque à échantillons et laissé évaporer sous atmosphère anhydre à la température ambiante. Typiquement 10 acquisitions correspondant à 50 tirs ont été accumulés pour chaque dépôt afin d'obtenir un spectre de masse représentatif.

**Les spectres IR-TF** ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre Bruker Tensor 27 DGTS en mode réflexion totale atténuée (ATR).

**Les analyses élémentaires** ont été effectuées au service de microanalyse de l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

### **V.3 Synthèse des amorceurs**

A l'exception du thiophénolate de sodium, tous les réactifs utilisés comme amorceurs sont des produits commerciaux qui n'ont pas été synthétisés au cours de cette thèse.

#### **Synthèse du thiophénolate de sodium**

Le thiophénolate de sodium (PhSNa) a été synthétisé suivant un protocole déjà décrit dans la littérature.<sup>3</sup> 2,00 g sodium métallique (0,087 mol) ont été ajoutés par petits morceaux dans 250 mL d'éther diéthylique anhydre. 10,70 g de thiophénol (0,097 mol) sont ensuite ajoutés en goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante jusqu'à disparition complète du sodium. Le précipité est filtré et lavé 5 fois avec 200 mL d'éther diéthylique anhydre. Le solide obtenu est séché sous vide durant 24 h. La poudre blanche obtenue (11,96 g, rendement = 92%) est stockée sous azote au réfrigérateur.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 6,39 (triplet, 1H) ; 6,64 (triplet, 2H) ; 6,99 (doublet, 2H).

## V.4 Synthèses des monomères

### V.4.1 Synthèses des précurseurs

#### V.4.1.a Synthèse du malonate de di-*n*-propyle (1p)

42,55 g de propan-1-ol (0,708 mol) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 25 g de chlorure de malonyle (0,177 mol) dans 100 mL de toluène à 55°C. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 48 h à la température ambiante. Puis le toluène et le propan-1-ol qui n'a pas réagi, sont évaporés à l'évaporateur rotatif et l'on obtient un liquide orange foncé. Le di-*n*-propyl malonate est purifié par distillation sous vide (à environ 12 mbar avec une température de bain d'huile d'environ 130°C). Le distillat obtenu est incolore et le rendement final est de 87 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 0,97 (triplet, 6H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,68 (sextuplet, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,39 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) et 4,12 (triplet, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 10,0 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 21,6 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 41,4 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 66,7 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) et 166,4 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF** (cm<sup>-1</sup>) : 2969 ; 1731 ; 1463 ; 1391 ; 1329 ; 1269 ; 1144 ; 1059 ; 985 ; 892 ; 683 ; 581.

#### V.4.1.b Synthèse du malonate de diméthoxyéthyle (2p)

Le malonate de diméthoxyéthyle a été synthétisé en utilisant le même mode opératoire que pour la synthèse du di-*n*-propylmalonate en substituant le propan-1-ol par du 2-méthoxyéthanol. Sa purification s'effectue par distillation sous vide (≈ 20 mbar, température du bain d'huile = 180°C). Le produit obtenu est un liquide incolore.

Rendement = 75%.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 3,38 (singulet, 6H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,47 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 3,61 (triplet, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 4,29 (triplet, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 41,2 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 58,9 (OCH<sub>3</sub>) ; 64,4 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 70,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 166,5 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**AE** (% (valeur théorique %)) : C = 48,79 (49,09) ; O = 42,62 (43,59) ; H = 7,56 (7,32).

### V.4.1.c Synthèse du malonate de diallyle (3p)

Même mode opératoire que pour les précurseurs précédents en utilisant le chlorure de malonyle et l'alcool allylique comme réactifs.

Le diallyle malonate est purifié par distillation sous vide (environ 12 mbar ; température du bain d'huile = environ 150°C). Le distillat est incolore.

Rendement final = 72%.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 3,44 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 4,65 (doublet, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,23 – 5,38 (multiplet, 4H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,84 -5,98 (multiplet, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 41,4 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 66,1 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 118,8 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 131,5 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 166,1 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm<sup>-1</sup>)** : 2890 ; 1731 ; 1453 ; 1373 ; 1271 ; 1125 ; 1037 ; 853 ; 582.

### V.4.1.d Synthèse du malonate de dipropargyle

Même mode opératoire que pour les précurseurs précédents en utilisant le chlorure de malonyle et l'alcool propargylique comme réactifs. La purification s'effectue par distillation sous vide (environ 12 mbar, température bain d'huile = 150°C) et le distillat obtenu est incolore.

Rendement final = 67%.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 2,59 (triplet, 2H, -CH<sub>2</sub>-C≡CH) ; 3,50 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 4,75 (doublet, 4H, -CH<sub>2</sub>-C≡CH).

### V.4.1.e Synthèse du malonate de di-méthoxy poly(oxyde d'éthylène) (4p)

Dans un ballon contenant 50 mL de toluène et 10,0 g de chlorure de malonyle (0,071 mol), on ajoute en goutte à goutte 99,3 g de poly(éthylène glycol éther de méthyle) de masse molaire égale à 350 g.mol<sup>-1</sup> (0,284 mol). On laisse réagir sous agitation et à 55°C pendant 3 jours. Après avoir stoppé la réaction, le toluène est évaporé sous vide et l'on obtient un liquide orange légèrement visqueux. On purifie cette huile en effectuant 5 extractions dichlorométhane / solution aqueuse de soude à 1 mol.L<sup>-1</sup>. Puis on effectue une filtration sur charbon actif du précurseur dissous dans le chloroforme. On obtient un liquide légèrement jaune.

Rendement = 53%.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 3,38 (singulet, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,45 (singulet, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 3,55 (triplet, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) ; 3,66 (massif,  $\approx 48\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 3,70 (triplet, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 4,30 (triplet, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 41,0 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 58,8 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 64,4 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 68,6 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 70,4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ; 71,7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) ; 166,2 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

#### V.4.1.f Synthèse du 1,4,7,10,13-pentaoxacyclohexadecane-14,16-diones (5p)

1,4,7,10,13-pentaoxacyclohexadecane-14,16-dione est synthétisé en adaptant légèrement un protocole sous pseudo haute dilution décrit par J. S. Bradshaw.<sup>4</sup>

Dans un ballon tricol de 2,5 L on introduit 900 mL de toluène anhydre, on effectue un balayage à l'azote et l'on chauffe à 50°C. 10,575 g de chlorure de malonyle (0,075 mol) dans 300 mL de toluène anhydre et 14,600 g de tétra éthylène glycol (0,751 mol) dans 300 mL de toluène anhydre sont ajoutés au milieu réactionnel en goutte à goutte à l'aide d'une pompe péristaltique en 6 heures. Puis on laisse le mélange réactionnel sous agitation à 55°C pendant 5 jours. Le toluène est ensuite évaporé sous vide et l'on obtient une huile brune visqueuse. On extrait ensuite cette huile avec 300 mL d'hexane à chaud. Lors du refroidissement de l'hexane, on observe la cristallisation du précurseur éther couronne. On répète cette extraction à l'hexane tant que des cristaux d'éther couronne sont obtenus. Les cristaux issus des différentes extractions sont rassemblés et sont recristallisés dans l'hexane pour conduire à 11,0 g (0,042 mol) de cristaux parfaitement blancs.

Rendement = 56%.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 3,44 (singulet, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 3,66 (singulet, 8H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 3,74 (triplet, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ) ; 4,32 (triplet, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 42,0 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 64,6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ) ; 68,7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ) ; 70,4 et 70,7 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 166,3 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

### V.4.1.g Synthèse des précurseurs (8p), (9p), (10p) et (11p)

#### Procédure générale

La synthèse des précurseurs (8p), (9p), (10p) et (11p) s'effectue par ajout en goutte à goutte d'une solution dans le toluène d'hydroxyméthyl éther couronne sur une solution de chlorure de malonyle ou de chlorure de méthyle malonyle dans le toluène. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 5 jours à 55°C. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur un fritté 3 ; le filtrat auquel on a rajouté du dichlorométhane est extrait 3 fois avec une solution basique puis lavé à 5 reprises avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. On obtient une huile brune qui est ensuite extraite à de nombreuses reprises par du pentane à chaud (une vingtaine de fois, jusqu'à un rendement nul de l'extraction) pour conduire à un liquide allant de incolore à jaune pale.

Le tableau V.1 récapitule les quantités de matière employées dans les différentes synthèses.

Tableau V.1 : Synthèses de (8p), (9p), (10p) et (11p).

	8p	9p	10p	11p
Chlorure de méthyle malonyle	0,7480 g (4,97 mmol)	1,0000 g (6,6 mmol)		
Chlorure de malonyle			0,5988 g (4,25 mmol)	0,3870 g (2,75 mmol)
Hydroxyméthyle de 15c5	1,1764 g (4,70 mmol)		2,1200 g (8,47 mmol)	
Hydroxyméthyle de 18c6		1,9500 g (6,6 mmol)		1,5920 g (5,40 mmol)
Toluène	4 mL	5,0 mL	4,0 mL	3,5 mL
Purifications	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extractions soude 1M / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></li><li>• Extractions au pentane</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extractions soude 1M / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></li><li>• Extractions au pentane</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extractions soude 1M / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></li><li>• Extractions au pentane</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extractions KOH 0,6M / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></li><li>• Extractions au pentane</li></ul>
Rendement (%)	1,37 g (R = 78%)	1,35 g (R = 50%)	1,82 g (R = 75%)	0,97 g (R = 54%)

#### Précurseur éthyl 15-couronne-5 malonate (8p)

On obtient un liquide incolore visqueux.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,28 (triplet, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,40 (singulet, 2H, CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 3,55 – 3,59 (quadruplet, 1H, CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-) ; 3,63 – 3,68 (massif, éther couronne) ; 3,71 – 3,78 (multiplet, éther couronne) ; 3,81 – 3,88 (multiplet, éther couronne) ;

4,15 – 4,23 (multiplet,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  +  $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 4,29 – 4,33 (multiplet,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 14,1 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 41,5 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 61,5 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 65,3 ( $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 70,31, 70,42, 70,50, 70,56, 70,65, 70,76, 70,87, 71,16 (éther couronne) ; 77,2 ( $-\text{CH}$ -éther couronne) ; 166,4 et 166,5 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 2867 ; 1731 ; 1450 ; 1256 ; 1123 ; 1031 ; 938 ; 844 ; 735.

### **Précurseur éthyl 18-couronne-6 malonate (9p)**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1,29 (triplet, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 3,40 (singulet, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 3,60 – 3,73 (massif, 25 H, éther couronne) ; 3,79 (triplet, 2H, éther couronne) ; 3,84 (multiplet, 1H, éther couronne) ; 4,18 – 4,23 (multiplet, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  +  $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 4,30 – 4,34 (multiplet,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 14,1 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 41,5 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 61,5 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 64,9 ( $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 69,96, 70,65, 70,69, 70,71, 70,78, 70,81, 70,86, 70,95 (éther couronne) ; 76,87 ( $-\text{CH}$ -éther couronne) ; 166,38 et 166,44 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

### **Précurseur di 15-couronne-5 malonate (10p)**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 3,43 (singulet, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 3,55 -3,59 (quadruplet, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2$ -) ; 3,62 – 3,70 (massif, 40 H, éther couronne) ; 3,72 – 3,79 (multiplet, éther couronne) ; 3,81 – 3,87 (multiplet, éther couronne) ; 4,16 – 4,20 (multiplet, 2H,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 4,19 – 4,23 (multiplet, 2H,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 41,2 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 65,3 ( $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 70,22 ; 70,30 ; 70,38 ; 70,44 ; 70,52 ; 70,64 ; 70,75 ; 71,04 (éther couronne) ; 77,1 ( $-\text{CH}$ -éther couronne) ; 166,2 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 2864 ; 1732 ; 1450 ; 1348 ; 1252 ; 1120 ; 937 ; 843.

### **Précurseur di 18-couronne-6 malonate (11p)**

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 3,43 (singulet, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 3,60 – 3,73 (massif, 40 H, éther couronne) ; 3,79 (triplet, 4H, éther couronne) ; 3,83 (multiplet, 2H, éther couronne) ; 4,17 – 4,22 (multiplet, 2H,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 4,29 – 4,33 (multiplet, 2H,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 41,3 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 65,0 (- $\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 69,94, 70,63, 70,68, 70,69, 70,77, 70,85, 70,93, 70,95 (éther couronne) ; 76,84 (- $\text{CH}$ -éther couronne) ; 166,3 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 2865 ; 1732 ; 1451 ; 1350 ; 1252 ; 1111 ; 945 ; 847.

## V.4.2 Synthèse des monomères

### V.4.2.a Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle (1)

Le monomère (1) est synthétisé suivant un protocole déjà décrit par J. Penelle.<sup>5</sup> Un mélange de malonate de di-*n*-propyle (28,9 g, 0,154 mol), 1,2-dibromoéthane (57,75 g, 0,307 mol), carbonate de potassium anhydre (127,5 g, 0,922 mol) et DMSO anhydre (172 mL) est agité vigoureusement pendant 3 jours à température ambiante. 150 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et la solution résultante est extraite avec 4 fois 75 mL d'éther diéthylique. L'éther est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est distillé sous vide (74°C/1,0 mm Hg). Le distillat (1) est un liquide incolore (28,0 g, rendement = 85 %). (1) est conservé sous azote.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 0,90 (triplet, 6H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,38 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 1,63 (sextuplet, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,05 (triplet, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 10,2 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 16,2 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 21,7 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 28,1 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 66,8 (COOCH<sub>2</sub>-) ; 169,7 (C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF** (cm<sup>-1</sup>) : 2968, 2882, 1721, 1463, 1393, 1318, 1203, 1127, 1057, 919, 752, 707.

### V.4.2.b Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthoxyéthyle (2)

Le protocole suivi est le même que pour la synthèse du monomère (1). Le produit obtenu est un liquide incolore qui est purifié par distillation sous vide (≈ 20 mBar, température du bain d'huile = 195°C).

Rendement final = 85%.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,48 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 3,37 (singulet, 6H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,60 (triplet, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 4,28 (triplet, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 16,8 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 28,0 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 58,9 (-OCH<sub>3</sub>) ; 64,3 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 70,2 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 169,5 (C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm-1)** : 2886, 1721, 1453, 1374, 1317, 1245, 1198, 1119, 1032, 973, 858, 752, 708.

**AE** (% (valeur théorique %)) : C = 53,28 (53,65) ; O = 38,53 (38,99) ; H = 7,59 (7,36).

### V.4.2.c Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diallyle (3)

Le protocole suivi est le même que pour la synthèse du monomère (1). Le produit obtenu est un liquide incolore qui est purifié par distillation sous vide (environ 12 mbar, température bain d'huile = 155°C).

Rendement final = 70%.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1,48 (singulet, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclopropyle) ; 4,64 (doublet, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 5,22 – 5,37 (multiplet, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 5,86 – 5,96 (multiplet, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 16,70 ( $\text{CH}_2$  cyclopropyle) ; 28,10 ( $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 65,9 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 118,2 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 131,8 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 169,3 ( $\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 3088, 3021, 2883, 1723, 1649,5 ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1447, 1420, 1367, 1314, 1198, 1124, 985, 929, 752.

### V.4.2.d Synthèse du cyclopropane-1,1-dicarboxylate de dipropargyle

Le protocole suivi est le même que pour la synthèse du monomère (1). Le produit obtenu est un liquide translucide très légèrement jaune qui est purifié par distillation sous vide (environ 12 mbar, température bain d'huile = 150°C).

Rendement final = 71%.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1,56 (singulet, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclopropyle) ; 2,53 (triplet, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ; 4,74 (multiplet, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 17,3 ( $\text{CH}_2$  cyclopropyle) ; 27,7 ( $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 52,9 ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ; 75,4 ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ; 77,2 ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ; 168,5 ( $\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

### V.4.2.e Synthèse du cycloprane-1,1-dicarboxylate de di-méthoxy poly(oxyde d'éthylène) (4)

La cyclopropanation s'effectue dans les mêmes conditions que pour le monomère (1).

Dans un ballon on introduit 5 g de précurseur MetPEG (0,0067 mol), 2,44 g de 1,2-dibromoéthane (0,0130 mol), 5,54 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0401 mol) et 9,0 mL de DMSO anhydre. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 jours. Le

mélange réactionnel est ensuite filtré sur un fritté de porosité 3 et rincé au dichlorométhane. On ajoute 200 mL d'eau distillé et on effectue une ultrafiltration sur une membrane de 100 Da. La solution après ultrafiltration est lyophilisée et l'on obtient un liquide visqueux très faiblement jaune que l'on sèche sous vide secondaire pendant une semaine.

Rendement = 40 %.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,42 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 3,31 (singulet, 6H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (triplet, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 3,58 (massif, ≈ 48H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 3,63 (triplet, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 4,21 (triplet, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 16,9 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 28,0 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 59,0 (OCH<sub>3</sub>) ; 64,4 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 68,9 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 70,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 71,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 169,5 (C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm<sup>-1</sup>)** : 2869, 1725, 1453, 1350, 1318, 1249, 1204, 1094, 945, 851, 752.

#### V.4.2.f Synthèse du monomère éther-couronne cyclopropane (5)

Un mélange de 1,4,7,10,13-pentaoxacyclohexadecane-14,16-dione (1) (1g, 0,0038 mol), 1,2-dibromoéthane (1,504 g, 0,008 mol), de carbonate de potassium anhydre (3,162 g, 0,00229 mol) et de DMSO (4 mL) est agité vigoureusement pendant 3 jours à température ambiante. 15 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et la phase aqueuse est extraite 5 fois par 10 mL d'éther diéthylique. Les phases étherées combinées entre elles sont séchées durant 12 h sur sulfate de magnésium anhydre. L'éther est évaporé et le résidu est recristallisé dans le pentane, séché durant 3 jours sous vide secondaire. Rendement = 60%.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,44 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 3,67 – 3,71 (quadruplet, 8H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) ; 3,81 (triplet, 4H, COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ; 4,31 (triplet, 4H, COO-CH<sub>2</sub>-).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 17,0 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 28,3 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 65,0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 68,9 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 70,3 et 70,9 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) ; 170,2 (C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm<sup>-1</sup>)** : 2892, 1712, 1312, 1203, 1130, 938.

**AE** (% (valeur théorique %)) : C = 54,30 (54,16) ; O = 38,67 (38,85) ; H = 7,12 (6,99).

**Point de fusion** = 45,5°C.

#### V.4.2.g Synthèse du monomère éther-couronne diméthyle (6)

Dans un ballon, on introduit 10,579 g de précurseur éthercouronne (0,0404 mol), 45,850 g d'iodure de méthyle (0,3230 mol), 55,7 g de  $K_2CO_3$  (0,4030 mol) et 45 mL de DMSO anhydre. On laisse réagir à température ambiante pendant 5 jours. On filtre le mélange réactionnel sur un fritté de porosité 3. On ajoute 400 mL de dichlorométhane au filtrat et l'on effectue 5 extractions avec 100 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Puis le dichlorométhane est évaporé à l'évaporateur rotatif. Après contrôle de la pureté, on redissout le monomère dans 100 mL de dichlorométhane et on réextrait 3 fois avec 100 mL d'une solution aqueuse de soude à  $1 \text{ mol.L}^{-1}$ . Après séchage sur sulfate de magnésium, le monomère est séché sous vide secondaire.

On obtient 7,5 g d'un liquide visqueux jaune très pâle (rendement = 65 %).

Les poly(6) sont quasiment insolubles dans l'eau.

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1,44 (singulet, 6H,  $-CH_3$ ) ; 3,64 (multiplet, 8H,  $O-CH_2-CH_2-O$ ) ; 3,74 (triplet, 4H,  $COO-CH_2-CH_2-$ ) ; 4,26 (triplet, 4H,  $COO-CH_2-$ ).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 22,9 ( $-CH_3$ ) ; 49,7 3 ( $(CH_3)_2C(CO_2R)_2$ ) ; 64,5 ( $COOCH_2CH_2O$ ) ; 68,7 ( $COOCH_2CH_2O$ ) ; 70,4 et 71,0 ( $O-CH_2-CH_2-O$ ) ; 172,8 ( $C(CO_2R)_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 2944, 2870, 1727, 1469, 1454, 1390, 1349, 1272, 1173, 1127, 1039, 984, 937, 862, 757, 696.

## V.4.2.h Synthèses de (8), (9), (10) et (11)

### Protocole général

Les synthèses des monomères s'effectuent selon le même protocole que pour (1). Les quantités de matière utilisées sont données dans le tableau V.2. La purification s'effectue tout d'abord par des extractions  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$  puis le produit jaune foncé récupéré par évaporation de la phase organique est extrait une vingtaine de fois au pentane à reflux.

Tableau V.2 : Synthèses de (8), (9), (10) et (11).

X =	(8)	(9)	(10)	(11)
Xp	1,3620 g (3,74 mmol)	1,3500 g (3,33 mmol)	1,7500 g (3,08 mmol)	0,9469 g (1,44 mmol)
1,2-dibromoéthane	1,4058 g (7,48 mmol)	1,3012 g (6,92 mmol)	1,1630 g (6,19 mmol)	0,5530 g (2,94 mmol)
$\text{K}_2\text{CO}_3$	3,1030 g (22,45 mmol)	2,74 g (19,82 mmol)	2,5549 g (18,48 mmol)	1,1970 g (8,60 mmol)
DMSO	3,9 mL	3,7 mL	5,0 mL	3,0 mL
Rendement	0,8 g (R = 55 %)	0,69 g (R = 48 %)	0,71 g (R = 39z %)	0,52 g (R = 53 %)

### Monomère éthyl 15-couronne-5 (8)

**Aspect :** liquide visqueux jaune pâle translucide.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1,28 (triplet, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 1,45 (singulet, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclopropyle) ; 3,56 -3,60 ; 3,63 – 3,78 ; 3,81 – 3,87 (multiplet, éther couronne) ; 4,12 – 4,22 (multiplet, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  +  $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 4,25 – 4,29 (multiplet, 1H,  $-\text{CH}_2$ -éther couronne).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 14,1 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 16,7 ( $\text{CH}_2$  cyclopropyle) ; 28,1 ( $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 61,4 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 65,2 ( $-\text{CH}_2$ -éther couronne) ; 70,34, 70,43, 70,51, 70,55, 70,57, 70,77, 70,84, 70,86, 71,14 (éther couronne) ; 77,3 ( $-\text{CH}$ -éther couronne) ; 169,58 et 169,63 ( $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ ) :** 2866 ; 1722 ; 1449 ; 1371 ; 1317 ; 1205 ; 1121 ; 940 ; 848 ; 752 ; 707.

### Monomère éthyl 18-couronne-6 (9)

**Aspect :** liquide visqueux jaune pâle translucide.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,28 (triplet dédoublé, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,46 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 3,62 – 3,73 (massif, 25 H, éther couronne) ; 3,78 – 3,86 (massif, 3H, éther couronne) ; 3,15 – 4,22 (multiplet, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>-éther couronne) ; 4,26 – 4,31 (multiplet, 1H, -CH<sub>2</sub>-éther couronne).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 14,1 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 16,6 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 28,1 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 61,4 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 64,8 (-CH<sub>2</sub>-éther couronne) ; 69,99, 70,64, 70,70, 70,79, 70,85, 70,93, 70,95, 71,05 (éther couronne) ; 77,0 (CH-éther couronne) ; 169,53 et 169,57 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm-1)** : 2867 ; 1722 ; 1450 ; 1371 ; 1318 ; 1206 ; 1111 ; 946 ; 853 ; 753 ; 706.

### **Monomère di 15-couronne-5 (10)**

**Aspect** : liquide visqueux jaune translucide.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,41 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 3,48 – 3,52 (multiplet, 2H, éther couronne) ; 3,54 – 3,70 (massif, 32H, éther couronne) ; 3,73 – 3,79 (multiplet, 4H, éther couronne) ; 4,04 – 4,09 (multiplet, 2H, -CH<sub>2</sub>-éther couronne) ; 4,17 – 4,22 (multiplet, 2H, -CH<sub>2</sub>-éther couronne).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 16,8 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 28,0 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 65,2 (-CH<sub>2</sub>-éther couronne) ; 70,33, 70,39, 70,46, 70,49, 70,51, 70,73, 70,77, 70,81, 71,11 (éther couronne) ; 77,3 (CH-éther couronne) ; 169,3 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm-1)** : 2863 ; 1726 ; 1450 ; 1298 ; 1251 ; 1205 ; 1117 ; 986 ; 936 ; 844 ; 752.

### **Monomère di 18-couronne-6 (11)**

**Aspect** : liquide visqueux jaune-orangé translucide.

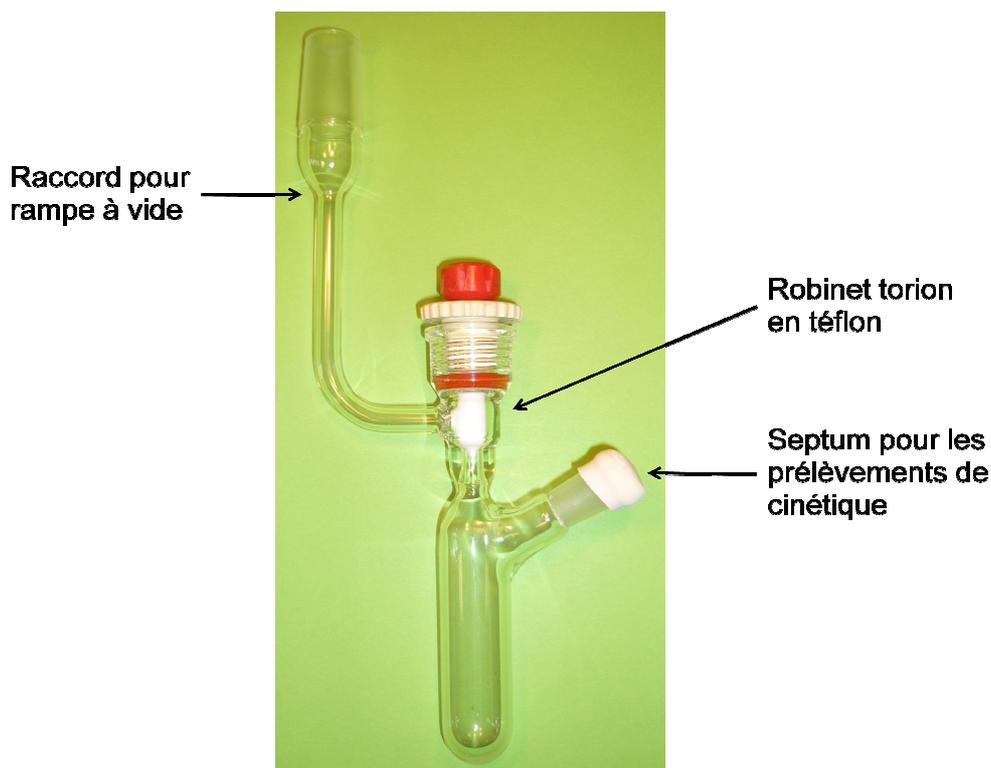
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 1,41 (singulet, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 3,55 – 3,66 (massif, 40H, éther couronne) ; 3,70 – 3,77 (multiplet, 6H, éther couronne) ; 4,06 – 4,11 (multiplet, 2H, -CH<sub>2</sub>-éther couronne) ; 4,18 – 4,23 (multiplet, 2H, -CH<sub>2</sub>-éther couronne).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 15,9 (CH<sub>2</sub> cyclopropyle) ; 27,0 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 63,8 (-CH<sub>2</sub>-éther couronne) ; 69,00, 69,63, 69,69, 69,78, 69,85, 69,94, 69,99 (éther couronne) ; 75,98 (CH-éther couronne) ; 168,25 (CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm-1)** : 2865 ; 1726 ; 1451 ; 1299 ; 1250 ; 1205 ; 1109 ; 990 ; 944 ; 848 ; 752.

## V.5 Synthèse des polymères

### V.5.1 Polymérisation de (1) amorcée par le système thiophénol / base phosphazène et terminée par HCl



**Figure V.1 :** photographie d'un tube de polymérisation.

Les polymérisations ont été réalisées en accord avec la procédure suivante. Le monomère (1) (2,15 g, 10,05 mmol) est introduit dans un tube de polymérisation (figure V.1) qui est ensuite adapté sur une rampe à vide secondaire possédant une entrée d'argon. Afin d'éliminer totalement l'air de l'intérieur du tube de polymérisation, 5 purges vide / argon successives sont réalisées. Puis afin de bien dégazer le monomère, le tube de polymérisation sous vide statique est plongé dans de l'azote liquide jusqu'à ce que le monomère passe à l'état solide ; le retour à l'état liquide s'effectue à la température ambiante et sous vide dynamique. L'étape précédente est répétée à 5 reprises. Le tube est finalement rempli d'argon, fermé hermétiquement avec un Rotaflo<sup>®</sup> et est introduit dans une boîte à gants. Le THF (2,2 mL), le thiophénol (20  $\mu$ L, 0,20 mmol) et la base phosphazène Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (200  $\mu$ L, 0,20 mmol), sont ajoutés successivement à la température ambiante. Le tube clos est sorti de la boîte à gants. Le

mélange réactionnel est ensuite agité à 60°C pendant 48 h. De petits échantillons du milieu réactionnel sont prélevés à travers un septum à différents temps de réaction et analysés par RMN  $^1\text{H}$ . La réaction est terminée par l'ajout d'une solution de HCl 12 mol.L $^{-1}$  (20 équivalents molaires par rapport à la quantité d'amorceur). Le polymère est ensuite dissous dans du chloroforme, précipité dans le méthanol et séché sous vide à 50°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (CDCl $_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 0,90 (triplet, 6H, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) ; 1,62 (sextuplet, 4H, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) ; 1,71 (singulet, 4H, -CH $_2$ CH $_2$ C(CO $_2$ R) $_2$ ) ; 4,05 (-CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (CDCl $_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 10,3 (-CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) ; 21,8 (-CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) ; 26,9 (-CH $_2$ CH $_2$ C(CO $_2$ R) $_2$ ) ; 56,8 ((CH $_2$ ) $_2$ C(CO $_2$ R) $_2$ ) ; 66,8 (-CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) ; 170,7 (C(CO $_2$ R) $_2$ ).

**IR-TF** (cm $^{-1}$ ) : 2969, 2880, 1728, 1460, 1380, 1275, 1176, 1161, 1057, 1039, 934, 795, 754, 723.

Les écarts par rapport à cette procédure générale (quantités relatives de réactifs, temps et températures de réaction) sont résumés dans les différents tableaux du chapitre 2 de la partie II. En particulier pour les expériences du paragraphe 2.3.2 le THF a été remplacé par le toluène. Dans les expériences du paragraphe 2.4.1, différents amorceurs (carbazole, phénol, bis-mercaptoéthyl éther, biphenyl-4,4'-dithiol, di-*n*-propyl malonate) ont été utilisés à la place du thiophénol. Et dans les expériences du paragraphe 2.4.2, les polymérisations ont été terminées par ajouts de différents agents électrophiles (bromure d'allyle, bromure de propargyle, bromure de benzyle).

## V.5.2 Polymérisation de (2)

En suivant le même protocole que pour la polymérisation de (1), on introduit dans un tube de polymérisation 2,00 g de monomère (2), 2,0 mL de THF, 17,0  $\mu\text{L}$  de thiophénol et 170  $\mu\text{L}$  de Bu $^t$ P $_4$ . On laisse le mélange sous agitation à 60°C pendant 72 h. La réaction est terminée par ajout d'acide chlorhydrique. Le polymère est purifié par précipitations dans le méthanol et séché à 50°C sous vide.

Aspect du polymère = poudre blanche.

**RMN  $^1\text{H}$**  (CDCl $_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 1,73 (singulet, 4H, CH $_2$  cyclopropyle) ; 3,31 (singulet, 6H, -OCH $_3$ ) ; 3,54 (triplet, 4H, -CH $_2$ CH $_2$ OCH $_3$ ) ; 4,23 (triplet, 4H, COOCH $_2$ CH $_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 26,8 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 56,7 ( $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 58,6 ( $-\text{OCH}_3$ ) ; 64,0 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ) ; 69,8 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) ; 170,4 ( $\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 2959 ; 2881 ; 2820 ; 1728 ; 1449 ; 1404 ; 1373 ; 1298 ; 1276 ; 1255 ; 1196 ; 1167 ; 1124 ; 1049 ; 1029 ; 986 ; 867 ; 839 ; 785 ; 722 ; 607.

### V.5.3 Polymérisation de (3)

En suivant le même protocole que pour la polymérisation de (1), on introduit dans un tube de polymérisation 1,4530 g de monomère (3), 1,5 mL de THF, 14,0  $\mu\text{L}$  de thiophénol et 140  $\mu\text{L}$  de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$ . On laisse le mélange sous agitation à 60°C pendant 72 h. La réaction est terminée par ajout d'acide chlorhydrique. Le polymère est purifié par précipitations dans le méthanol et séché à 50°C sous vide.

Rendement final = 58,5% (0,85 g de poudre blanche).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 1,73 (singulet, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 4,58 (doublet, 4H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 5,18 – 5,30 (multiplet, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 5,80 – 5,90 (multiplet, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 26,3 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 56,8 ( $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ) ; 66,1 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 119,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 131,7 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 170,1 ( $\text{C}(\text{CO}_2\text{R})_2$ ).

**IR-TF (cm $^{-1}$ )** : 2953 ; 1728 ; 1649 ; 1450 ; 1422 ; 1361 ; 1276 ; 1192 ; 1156 ; 1034 ; 990 ; 937 ; 793 ; 760 ; 723 ; 649.

### V.5.4 Copolymérisation statistique de (1) et (3)

Dans un tube de polymérisation on introduit un mélange de 0,8 g de monomère (1) (3,74 mmol) et de 0,2 g de monomère (3) (0,95 mmol). 5 cycles vide – argon et 5 cycles de congélation – décongélation sont effectués sur la rampe à vide. Puis dans la boîte à gants, on introduit à l'aide de seringues Hamilton 10,0  $\mu\text{L}$  de thiophénol (97,4  $\mu\text{mol}$ ), 113  $\mu\text{L}$  de  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  (113  $\mu\text{mol}$  soit 1,16 équivalents par rapport au thiophénol) et 1 mL de THF anhydre. La polymérisation reste sous agitation pendant 48h à 60°C puis est stoppée par l'ajout de quelques gouttes de HCl concentré. Le polymère est redissout dans le chloroforme puis précipité dans le méthanol. Après filtration et séchage, on obtient une poudre blanche.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 0,89 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,61 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,70 (singulet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 4,04 (triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,58 (doublet, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,18 -5,30 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,80 -5,91 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm<sup>-1</sup>)** : 2970 ; 2881 ; 1728 ; 1458 ; 1380 ; 1311 ; 1275 ; 1196 ; 1161 ; 1056 ; 1038 ; 995 ; 934 ; 794 ; 754 ; 723.

### V.5.5 Copolymérisation séquentielle de (1) et (3)

La procédure standard est utilisée pour lancer la polymérisation de 0,87 g de monomère (1) (4,065 mmol) dans 0,80 mL de THF amorcée par 16,0 μL de bis(2-mercaptoéthyle) éther (0,1355 mmol) et 280 μL de Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub>. Après 24 h de réaction à 60°C, 0,70 g de monomère 3 (3,333 mmol) dissous dans 0,7 mL de THF anhydre sont ajoutés dans le tube. On laisse la polymérisation se dérouler durant 24 h à 60°C. La réaction est terminée par ajout de 250 μL de bromure d'allyle (2,888 mmol). Le polymère est purifié par précipitation dans le méthanol et on obtient 1,10 g de poudre blanche (rendement = 70%).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = δ (ppm) = 0,90 (triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,61 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,71 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 4,04 (triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,58 (doublet, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,18 -5,30 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,80 -5,91 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 10,3 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 21,8 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 26,3 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 26,9 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>) ; 56,8 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 66,0 (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 66,8 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 118,9 (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 131,7 (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ; 170,0 (C(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) ; 170,7 (C(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm<sup>-1</sup>)** : 2970 ; 2881 ; 1728 ; 1650 ; 1451 ; 1380 ; 1310 ; 1275 ; 1195 ; 1162 ; 1057 ; 1037 ; 992 ; 933 ; 794 ; 755 ; 723.

### V.5.6 Polymérisation de (4) à partir d'un macroamorceur poly(1)

0,28 g d'homopolymère poly(1) (expérience 5, tableau II.4, 0,028 mmol) sont introduits dans le tube de polymérisation et mis à sécher sous vide secondaire pendant 3 jours. Dans la boîte à gants, on ajoute 0,65 g de monomère (4) (0,82 mmol) et 1,25 mL de THF anhydre. On agite pendant 5 minutes pour dissoudre le poly(1) puis on ajoute 250 μL de Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (0,250 mmol soit

9 équivalents par rapport au macro-amorceur). On laisse la polymérisation sous agitation pendant 96 h à 60°C. La réaction est terminée par l'ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Le copolymère est purifié par dialyse dans des boudins en cellulose régénérée avec un seuil de percolation de 1000 Da puis par précipitation dans le méthanol, dissolution dans le chloroforme et filtration sur charbon actif. Le copolymère obtenu se présente sous la forme d'un liquide jaune clair très visqueux. Une précipitation progressive est observée au cours du temps au réfrigérateur.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 0,90 (triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,62 (multiplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,71 (singulet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 3,38 (singulet, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,55 – 3,66 (massif, PEG) ; 4,05 (triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,22 (massif, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-PEG).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ (ppm) = 10,3 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 21,8 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 26,9 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 56,8 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>) ; 59,0 (-OCH<sub>3</sub>) ; 66,9 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 70,5 (PEG) ; 71,9 (PEG) ; 170,7 (C(CO<sub>2</sub>R)<sub>2</sub>).

**IR-TF (cm<sup>-1</sup>)** : 2879 ; 1730 ; 1457 ; 1277 ; 1178 ; 1104 ; 1058 ; 1038 ; 935 ; 796.

### V.5.7 Polymérisation de (8)

Dans un tube de polymérisation, on introduit 0,6050 g de monomère (8) (1,55 mmol), puis le tube est placé sous vide secondaire et à 50°C pendant une semaine. Dans une boîte à gants, on prépare une solution de 24 µL de thiophénol dans 3,6 mL de THF. 0,6 mL de la solution précédente (soit 0,039 mmol de thiophénol dans 0,6 mL de THF) et 100 µL de Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (0,1mmol) sont introduits dans le tube de polymérisation. Le milieu réactionnel devient instantanément orange. Le tube de polymérisation est placé sous agitation à 60°C pendant 5 jours. La réaction est stoppée par ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Le milieu réactionnel est dissous dans 5 mL d'acétone. Après ajout de 50 mL d'eau distillée, la solution devient laiteuse et est mise à dialyser pendant 2 jours dans un boudin en cellulose régénérée avec un seuil de percolation de 1000 Da (l'eau de dialyse est renouvelée toutes les 12 h). Après évaporation à l'évaporateur rotatif du contenu du boudin de dialyse, la pureté du polymère est contrôlée par RMN 1H : des signaux correspondant à la base phosphazène sont toujours visibles. Une seconde dialyse est donc réalisée dans un boudin en cellulose régénérée possédant un seuil de percolation de 3500 Da pendant une semaine (l'eau de dialyse est renouvelée toutes les 24 heures). L'eau contenue dans le boudin est évaporée à l'évaporateur

rotatif et le polymère obtenu est mis à sécher sur la rampe à vide secondaire pendant 2 semaines. On obtient 390 mg d'un solide caoutchouteux légèrement jaune.

Taux de conversion = 80%.

### V.5.8 Polymérisation de (9)

Dans un tube de polymérisation, on introduit 0,3460 g de (9) (0,80 mmol), puis le tube est placé sous vide secondaire et à 50°C pendant une semaine. Dans une boîte à gants, on prépare dans un pilulier une solution de 10 µL de thiophénol dans 3,0 mL de THF. 0,5 mL de la solution précédente (soit 0,016 mmol de thiophénol dans 0,6 mL de THF) et 33 µL de Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> (0,033 mmol) sont introduits dans le tube de polymérisation. Le milieu réactionnel devient instantanément jaune. Le tube est placé sous agitation à 60°C pendant 120 h. Peu à peu le milieu réactionnel devient orange et visqueux. La réaction est stoppée par ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué. Le milieu réactionnel est dissous dans 2 mL de chloroforme puis précipité dans 50 mL d'éther diéthylique à -94°C. Après retour à température ambiante, on obtient 160 mg d'un liquide visqueux incolore.

Taux de conversion = 80%.

## **V.6 Expériences de biophysique**

### **V.6.1 Mesures de conductance en BLM**

#### **Protocole expérimentale utilisé au MPI à Evry**

La membrane phospholipidique a été formée selon les techniques classiques sur une vaisselle perforée (Warner Instruments, Hamden, CT) et en utilisant un dispositif expérimental décrit le chapitre 1 de la partie III. La face extérieure du trou, de diamètre 150  $\mu\text{m}$ , a été recouvert par une goutte de 1,2-diphytanoyl-glycero-3-phosphocholine en solution à 1% dans le décane. Le décane s'est évaporé pendant 20 à 30 minutes de séchage à l'atmosphère ambiante. La vaisselle est introduite dans un appareil à deux chambres et les deux chambres sont remplies avec une solution de KCl à 1  $\text{mol.L}^{-1}$ . Une pipette trempée au préalable dans la solution de phospholipides est utilisée pour produire une bulle d'air pour « peindre » l'orifice. La formation de la bicouche est contrôlée par la mesure du courant entre les deux électrodes Ag-AgCl ; Une forte variation de la valeur du courant qui passe de la valeur de la saturation de l'amplificateur à un courant presque nul, indique la formation de la membrane. Entre 10 et 50  $\mu\text{L}$  d'une solution d'oligomères (10  $\text{mg.mL}^{-1}$  dans une solution de KCl à 1  $\text{mol.L}^{-1}$ ). Sont ajoutés dans les deux chambres. La membrane originale est alors détruite et une nouvelle membrane est reconstruite selon la procédure ci-dessus afin de permettre l'insertion des oligomères. L'intensité du courant au travers de la membrane est mesurée avec un amplificateur BLM 120. Les données sont filtrées à 10 kHz par un filtre à 5 sorties. La carte d'acquisition est un modèle 16 bit PCI-6014 (National Instrument, USA). La fréquence d'échantillonnage est ajustée à 50 kHz.

#### **Protocole expérimentale utilisé à Bratislava**

Le protocole utilisé à Bratislava est similaire à celui utilisé au MPI à Evry. Il existe néanmoins quelques différences.

La solution de phospholipides employée est une solution à 1% dans le décane de phosphatidylcholine et de phosphatidylethanolamine avec un rapport molaire 3 : 2.

La solution Cis a pour composition :  $[KCl] = 250 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[EGTA] = 0,3 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[CaCl_2] = 0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[MgCl_2] = 1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[Hepes] = 10,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[Tris] = 5,0 \text{ mmol.L}^{-1}$  (la solution est tamponnée à  $\text{pH} = 7,4$ ).

La solution Trans a pour composition initiale :  $[KCl] = 50 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[EGTA] = 0,3 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[CaCl_2] = 0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[MgCl_2] = 1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[Hepes] = 10,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ ,  $[Tris] = 5,0 \text{ mmol.L}^{-1}$  (la solution est tamponnée à  $\text{pH} = 7,4$ ).

## **V.6.2 Fabrication de vésicules**

### **V.6.2.a Extraction et purification de l'EYPC**

L'extraction et la purification de l'EYPC a été réalisée en suivant le protocole établi par W. Singleton et al.<sup>6</sup> Les extractions des phospholipides ont été réalisées avant mon arrivée dans le laboratoire de P. Balgavy. 25,0 g de phospholipides extraits ont été purifiés sur une colonne fabriquée à partir de 625 g d'alumine en suspension dans 0,7 L de chloroforme. Les phospholipides en solution dans le chloroforme (5% massique) sont déposés sur le haut de l'alumine puis adsorbé. 100 mL de chloroforme sont passé sur la colonne. Puis on remplace le chloroforme par le mélange chloroforme : méthanol, 9 : 1 massique. On récupère des fractions de 10 mL, le passage des phospholipides est contrôlé par chromatographie sur couche mince. Les fractions contenant l'EYPC sont réunies, le chloroforme est évaporé à l'évaporateur rotatif, puis sous cloche à vide. On obtient 14,32 g de phospholipides sous forme d'un solide blanc visqueux.

$$M_{\text{EYPC}} = 779,7 \text{ g.mol}^{-1}$$

### **V.6.2.b Fabrication des vésicules phospholipidiques**

Dans une fiole jaugée de 1 mL, on introduit 15,59 mg de EYPC et l'on complète avec de l'eau redistillée ( $[EYPC] = 0,02 \text{ mol.L}^{-1}$ ). Après agitation au vortex et sonification (la température du bain ne doit pas dépasser  $40^\circ\text{C}$ ), on obtient une suspension trouble. 0,5 mL de la suspension de lipide est ensuite extrudée 51 fois sur une membrane en polycarbonate

possédant des pores de 50 nm à l'aide de l'extrudeuse LiposoFast<sup>TM</sup>. Au final, on obtient une suspension de lipide légèrement trouble.

Dans notre cas les membranes utilisées sont des membranes minces poreuses de type « Nucléopore » en polycarbonate (épaisseur environ 10  $\mu\text{m}$ , taille des pores de 30 à 200 nm). Ces membranes ont été insérées dans un dispositif LiposoFast<sup>TM</sup> fabriqué par Avestin, Inc. (figure IV.2) dans lequel la membrane est maintenue entre deux joints toriques en caoutchouc qui sont eux-mêmes encastrés dans deux supports cylindriques en plastique. Ce dispositif est inspiré de celui mis au point par R.C. MacDonald.<sup>7</sup> La suspension de lipides est injectée à l'aide d'une seringue Hamilton puis est mise en contact avec la membrane par un canal métallique, traverse cette membrane, passe dans un canal métallique symétrique du premier puis est récupérée dans une autre seringue Hamilton. L'extrusion suivante se fait de façon similaire mais en sens inverse. Le protocole utilisé dans le laboratoire du Pr P. Balgavy comprend 51 extrusions successives de la suspension de lipides au travers d'une membrane calibrée. En effet un nombre important d'extrusions permet de diminuer la polydispersité et d'obtenir des tailles reproductibles (la taille des vésicules diminue avec le nombre d'extrusion pour atteindre une valeur plateau correspondant en gros à la grandeur des pores de la membrane).<sup>8</sup> Le nombre de 51 a été déterminé comme optimal par P. Balgavy et son équipe. Il est important que le nombre d'extrusions soit impair afin d'éviter la contamination de l'échantillon par des vésicules de plus grandes tailles et multilamellaires qui ne seraient pas passées à travers le filtre.

Lorsque l'on veut étudier l'influence d'une molécule sur des vésicules phospholipidiques, on réalise au préalable une solution dans le chloroforme contenant l'EYPC (à 0,02  $\text{g.mL}^{-1}$ ) et la « molécule d'intérêt » à la concentration nécessaire pour obtenir le rapport molaire voulu avec les phospholipides. Puis on laisse le chloroforme s'évaporer d'abord à pression ambiante puis sous vide secondaire. Le mélange EYPC / « molécule testée » obtenu est ensuite dissous dans de l'eau distillée ( $[\text{EYPC}] = 0,02 \text{ mol.L}^{-1}$ ) puis extrudé selon le protocole ci-dessus.



**Figure V.2 :** Photographie d'un dispositif d'extrusion : monté (en haut) et démonté (en bas) ; a) seringues Hamilton, b) corps métallique de serrage, c) parties en plastique permettant le maintien de la membrane, d) membrane poreuse. Les parties en plastique sont traversées de part en part par un canal métallique central (cf. flèches).

### V.6.3 Expériences de cytotoxicité

#### Protocole expérimental des expériences dites de coloration avec du cristal violet

Les cellules « Murine fibroblasts NIH-3T3 » et les cellules MDA-MB 231 (American Type Culture Collection, ATCC) ont été cultivées dans le milieu minimum essentiel de Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) dans lequel a été ajouté un sérum de veau foetal (Invitrogen, Cergy Pontoise, France). Ces cellules ont été positionnées sur un plateau contenant 24 puits ( $2 \times 10^4$  cellules par puit) et incubées à  $37^\circ\text{C}$  pendant 24 h dans une atmosphère avec un taux d'humidité de 7% afin d'obtenir une adhésion. Les cellules sont ensuite traitées avec la substance testée en solution dans le DMSO et remises à incuber à  $37^\circ\text{C}$  dans 7% de  $\text{CO}_2$ . Après 72 heures, les cellules ont été colorées avec du cristal violet (0,02% dans une solution

eau / éthanol (v / v) : 98 / 2) pendant 30 minutes à température ambiante. Ensuite elles ont été lavées trois fois avec un tampon phosphate (Phosphate Buffered Saline, PBS), séchées et le « cristal violet » a été solubilisé à l'aide de 100 µL d'une solution de Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) pendant une heure à température ambiante. La quantification des cellules est obtenue en mesurant l'absorbance à 595 nm avec un lecteur de plaque ELISA.

- (1) Xie, T.; Penelle, J.; Verraver, M. *Polymer* 2002, 43, 3973-3977.
- (2) Lee, H. C.; Chang, T. H. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 1995, 16, 640-643.
- (3) Penelle, J.; Herion, H.; Xie, T.; Gorissen, P. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, 199, 1329-1336.
- (4) Bradshaw, J. S.; Bishop, C. T.; Nielsen, S. F.; Asay, R. E.; Masihdas, D. R. K.; Flanders, E. D.; Hansen, L. D.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 1976, 2505-2508.
- (5) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* 2001, 34, 5083-5089.
- (6) Singleton, W. S.; Gray, M. S.; Brown, M. L.; White, J. L. *Journal of the American Oil Chemists Society* 1965, 42, 53-&.
- (7) Macdonald, R. C.; Macdonald, R. I.; Menco, B. P. M.; Takeshita, K.; Subbarao, N. K.; Hu, L. R. *Biochimica Et Biophysica Acta* 1991, 1061, 297-303.
- (8) Frisken, B. J.; Asman, C.; Patty, P. J. *Langmuir* 2000, 16, 928-933.

## Conclusion générale

Ce travail a tout d'abord conduit à l'amélioration d'une technique de polymérisation préexistante. La base phosphazène  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  associée avec différents composés possédant un proton labile a été utilisée avec succès pour **amorcer quantitativement** la polymérisation anionique par ouverture de cycle de monomères cyclopropane-1,1-dicarboxylates. Les études cinétiques menées sur un monomère modèle, le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de di-*n*-propyle, ont montré que la **polymérisation est vivante** dans les conditions testées. La **réactivité** de ces nouveaux systèmes est bien **plus importante** que celle obtenue précédemment avec des thiophénolates alcalins, ce qui permet l'obtention à des **températures modérées** de polymères de **masses molaires élevées**.

Des **polymères hétérotéléchéliques** bien définis, possédant des distributions de masses molaires très étroites ont été préparés en utilisant différents réactifs électrophiles comme agents de terminaison des extrémités carbanioniques des chaînes croissantes.

Grâce au caractère contrôlé et vivant de ces polymérisations, il a été possible de synthétiser avec un excellent contrôle sur les compositions et les masses molaires des **copolymères diblocs ou triblocs** par copolymérisation séquentielle ou par l'utilisation d'un macro-amorceur. La grande réactivité de ces systèmes d'amorçage a permis de polymériser des monomères porteurs de fonctions variées. Des polymères présentant des applications potentielles diverses ont ainsi pu être synthétisés comme par exemple des polymères amphiphiles ou des polymères fonctionnalisables par thiol-ène addition.

Outre leur apport en termes de réactivité, ces systèmes d'amorçage sont faciles à mettre en œuvre et ne présentent pas la moindre trace de cations métalliques ce qui les rend particulièrement attractif vis-à-vis d'éventuelles applications biologiques.

Une deuxième partie de ce travail de thèse a consisté à synthétiser des polymères pouvant jouer le rôle de perméabilisant membranaire et de canaux ioniques artificiels. Les synthèses de monomères cyclopropaniques symétriques ou asymétriques **porteurs de groupements éther-couronne** de tailles variables ont été réalisées. La polymérisation par ouverture de cycle des deux monomères asymétriques (**8**) et (**9**) a été effectuée avec succès en utilisant le système d'amorçage  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  / thiophénol. Les structures de ces deux polymères, porteurs tous les trois atomes de carbone d'un groupement éther-couronne, permettent d'envisager des

propriétés de canaux ioniques artificiels qui devront être confirmées par des études biophysiques sur des membranes bilipidiques modèles et biologiques.

Un monomère présentant à la fois un cycle cyclopropanique activé et une bislactone à 16 atomes a été synthétisé. Selon les conditions employées, sa polymérisation se déroule soit par ouverture concomitante des deux cycles, soit uniquement par ouverture de la bislactone. Dans le deuxième cas, un **nouveau polymère alterné éther-ester** dans lequel des segments poly(oxydes d'éthylène) sont liés par des unités malonate, a été obtenu. La polymérisation d'un monomère similaire dans lequel le groupement cyclopropyle a été remplacé par deux méthyles confirme ce résultat et ouvre la voie à la synthèse d'une nouvelle classe de poly(éther-ester)s.

Dans la dernière partie de ce travail, des études préliminaires de transport ionique sur des vésicules unilamellaires et des membranes planes phospholipidiques ont été réalisées avec des oligo(éther-ester)s.

Lorsqu'ils sont insérés dans les membranes, les polymères provoquent une **perméabilisation** de celles-ci en y générant des pores capables de laisser passer des ions tels que  $\text{Na}^+$  et  $\text{Pr}^{3+}$ .

Les études de conductance ionique sur des bicouches lipidiques (*black lipid membranes*) ont montré des comportements similaires à ceux des canaux ioniques naturels. Les mécanismes de formation et de fonctionnement de ces canaux artificiels sont encore inconnus et leur résolution nécessite des études complémentaires.

Enfin les expériences préliminaires de cytotoxicité menées sur des cellules mammaliennes ont conduit à des résultats très prometteurs en induisant une **inhibition partielle de la prolifération cellulaire**.

Ces expériences ont de plus permis la mise en place de collaborations entre des laboratoires possédant des spécialités différentes (chimie, biophysique et biologie).

La polymérisation des monomères **(10)** et **(11)** est actuellement en cours au laboratoire. Les propriétés de tous les polymères porteurs d'éthers-couronne (poly**(8)** à poly**(11)**) seront prochainement étudiées dans le cadre des collaborations mises en place au cours de cette thèse.

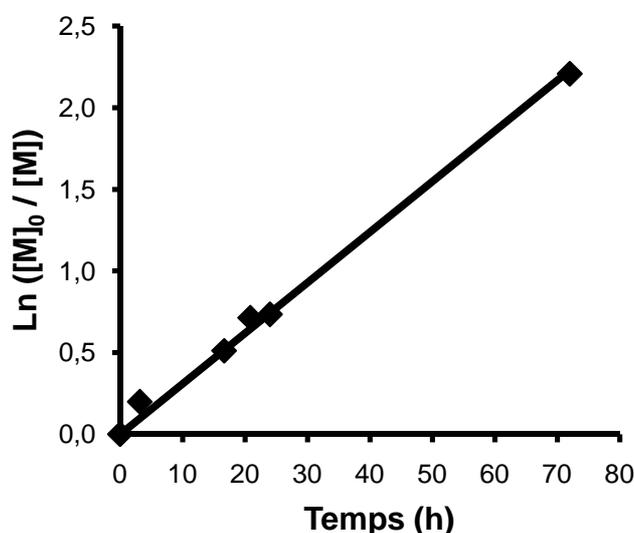
# **ANNEXES**

## Annexe II.1 : Polymérisation de (1) amorcée par le thiophénolate de sodium dans le DMSO

**Table A.1** Polymérisation par ouverture de cycle de (1) amorcée par le thiophénolate de sodium.

Temps (h)	Température (°C)	Conversion (%)	$\overline{M}_n$ (NMR)	$\overline{M}_n$ (SEC-RI)	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$ (SEC-RI)	$\overline{M}_{n,th}$	$f$
72	60	0	-	-	-	-	-
72	130	89	10000	9400	1,08	9300	0,99

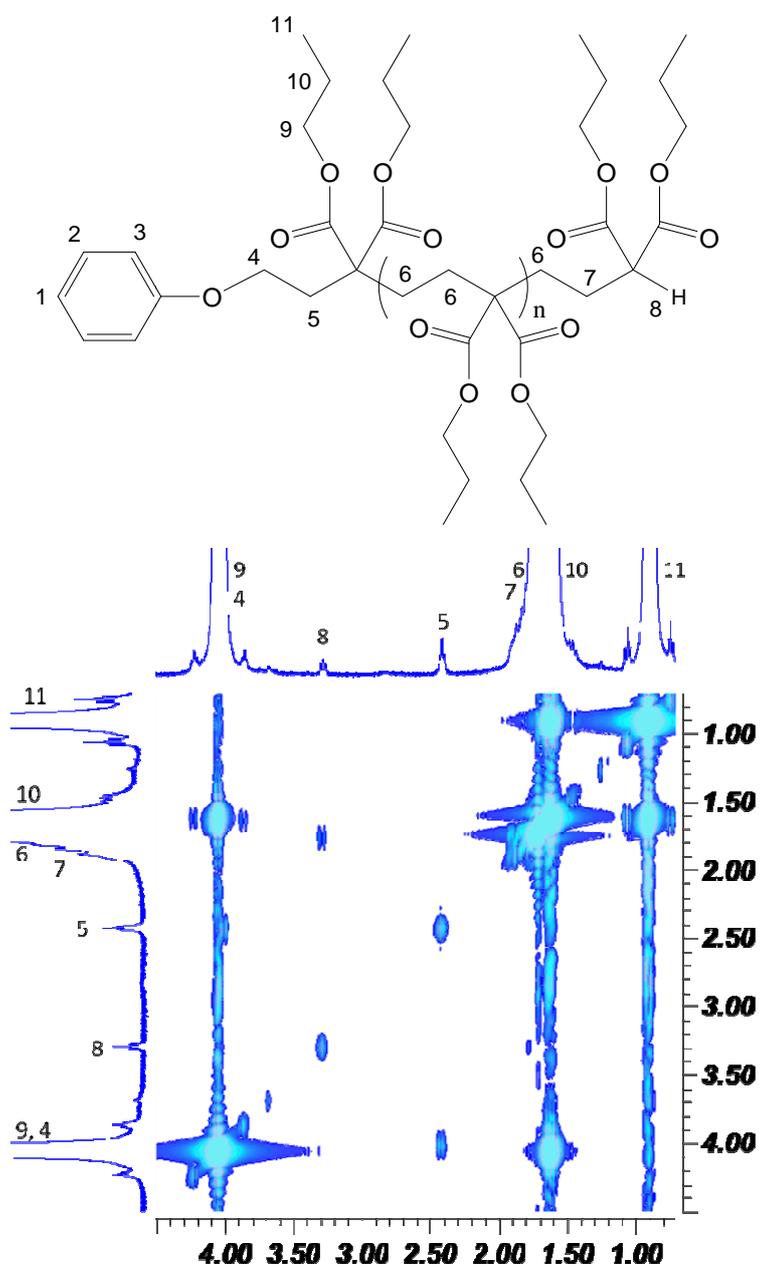
La procédure de polymérisation et de caractérisation des polymères a déjà été reportée<sup>4</sup> tout comme la synthèse du thiophénolate de sodium.<sup>2</sup> Afin de comparer la réactivité des bases phosphazènes avec la méthode d'amorçage traditionnelle, deux expériences supplémentaires ont été conduites (PhSNa / (1) = 1 / 50) (tableau A.1). La première réaction a été réalisée à 60°C et aucune polymérisation n'a pu être détectée. A 130°C en revanche, de bons taux de conversion ont pu être observés et une étude cinétique a permis de déterminer la constante de polymérisation  $k_p$  de  $2,0 \times 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  à partir de la droite de régression (figure A.1).



**Figure A.1** : Polymérisation de (1) à 130°C amorcée par le thiophénolate de sodium.  $[M_0] = 6,54 \text{ mmol}$  ; 1,4 mL de DMSO ; 2,0 mol % de thiophénolate.

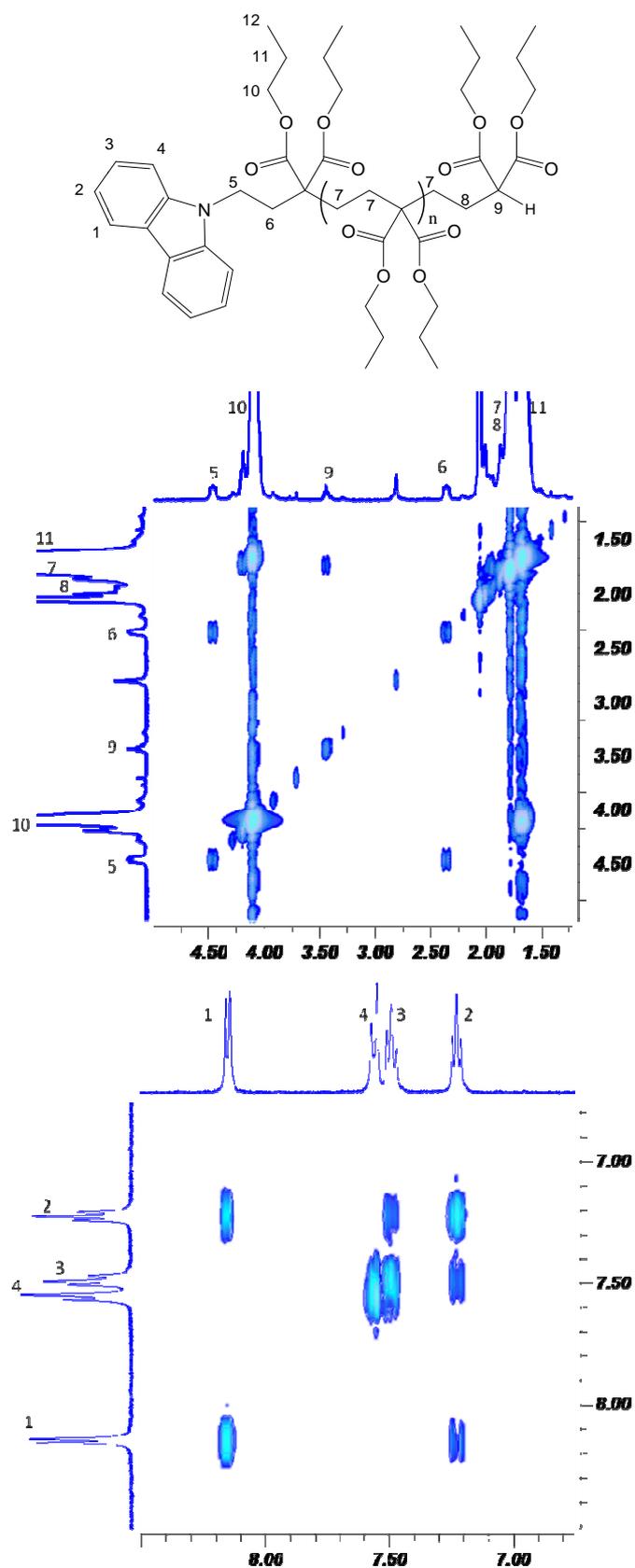
- (1) Penelle, J.; Xie, T. *Macromolecules* **2001**, *34*, 5083-5089.  
 (2) Penelle, J.; Herion, H.; Xie, T.; Gorissen, P. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1998**, *199*, 1329-1336.

## Annexe II.2 : Spectre RMN 2D du poly(1) amorcé par le phénol



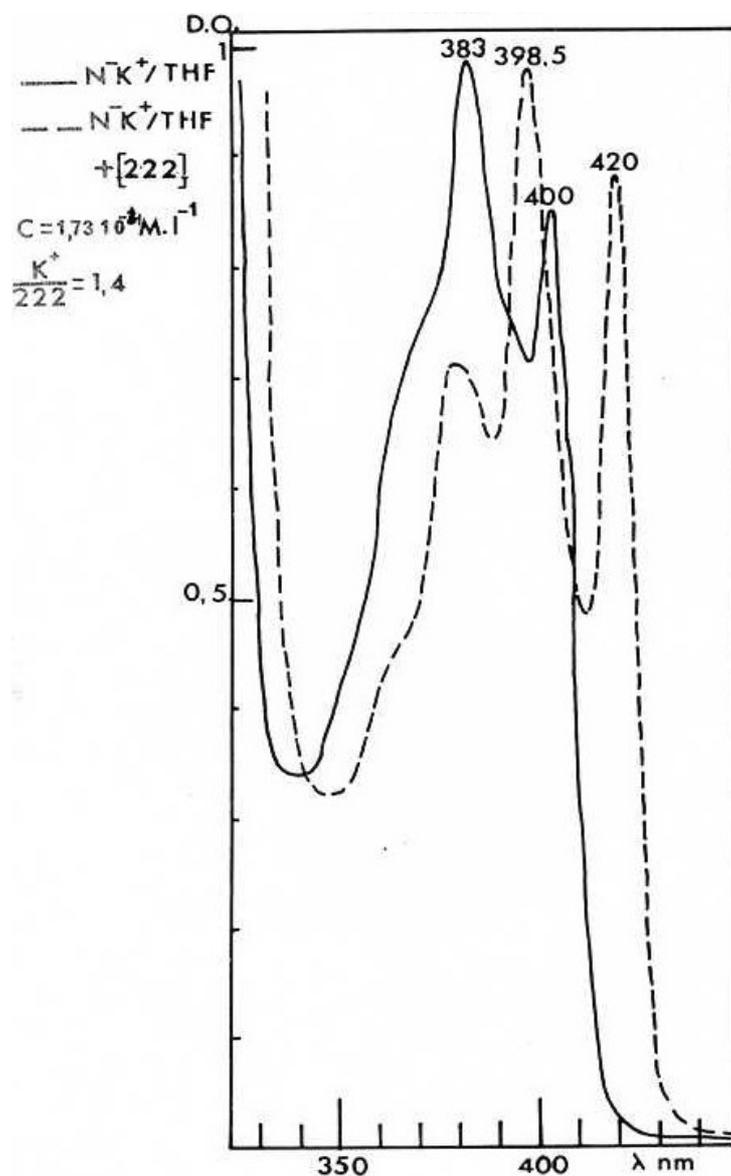
**Figure A.2** : Spectre RMN COSY d'un poly(1) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante. Amorçage = phénol /  $\text{Bu}^t\text{P}_4$  ; terminaison = acide chlorhydrique. (Source : Thèse de doctorat de B. Vidal, 1975)

### Annexe II.3 : Spectre RMN 2D du poly(1) amorcé par le carbazole



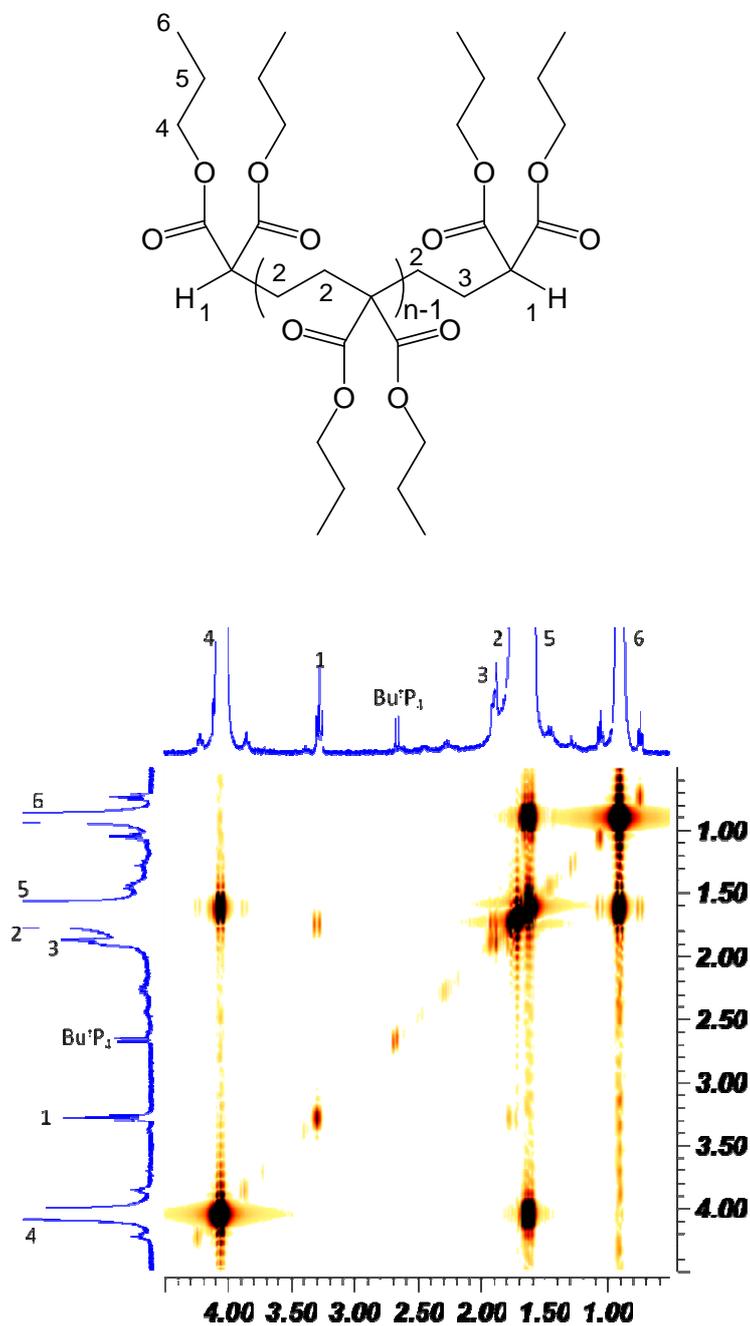
**Figure A.3 :** Spectres RMN COSY d'un poly(1) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante. Amorçage = carbazole / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> ; terminaison = acide chlorhydrique.

## Annexe II.4 : Spectres UV du carbazyl potassium



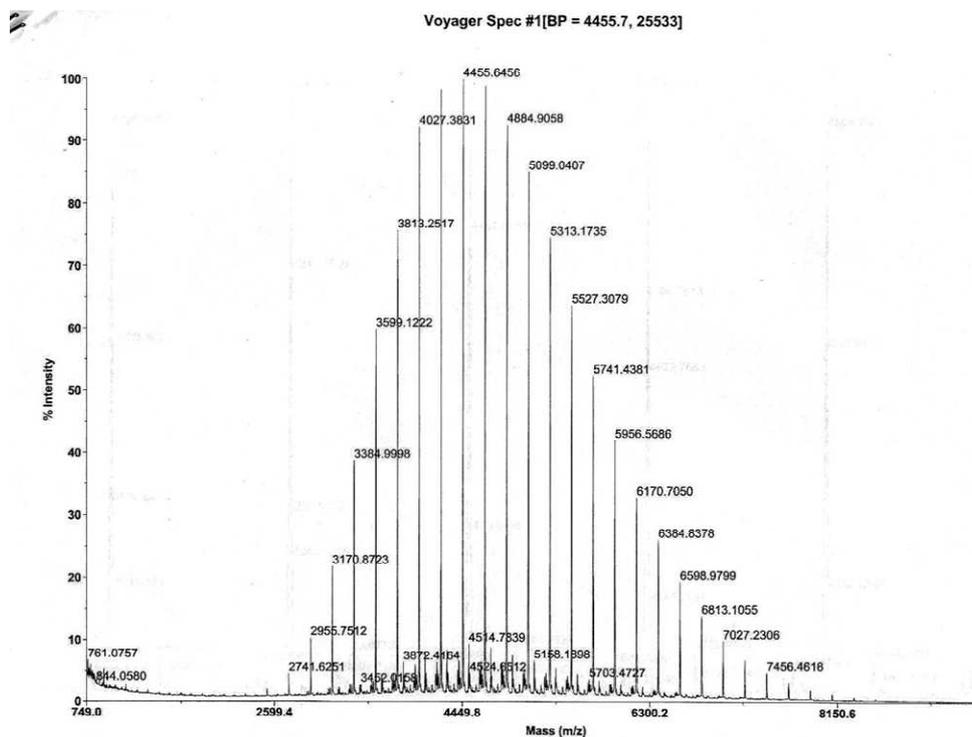
**Figure A.4 :** Spectre d'absorption dans l'UV et le visible d'une solution de carbazyl potassium à  $1,73 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$  dans le THF (courbe en trait plein) et de cette même solution après l'ajout de 1,4 équivalents de [222] (courbe en trait pointillés). Source : B. Vidal, Thèse de 3<sup>ème</sup> cycle, université Paris 6, 1975.

**Annexe II.5 :** Spectre RMN 2D du poly(**1**) amorcé par le malonate de di-*n*-propyle

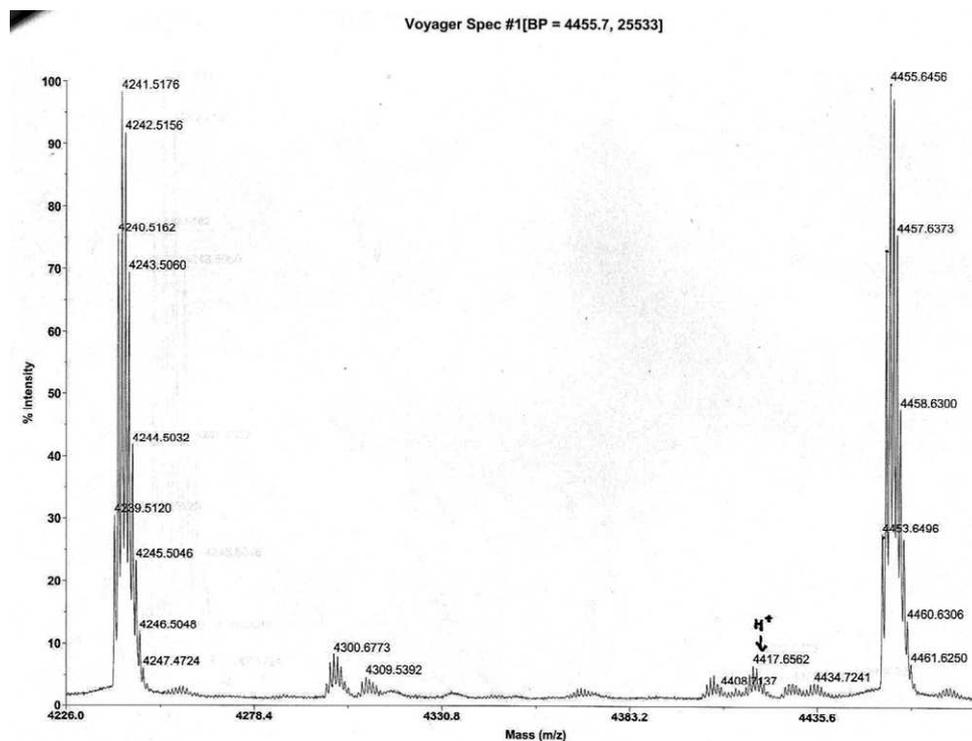


**Figure A.5 :** Spectres RMN COSY d'un poly(**1**) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante. Amorçage = malonate de di-*n*-propyle / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> ; terminaison = acide chlorhydrique.

## Annexe II.6 : Spectre MALDI-ToF



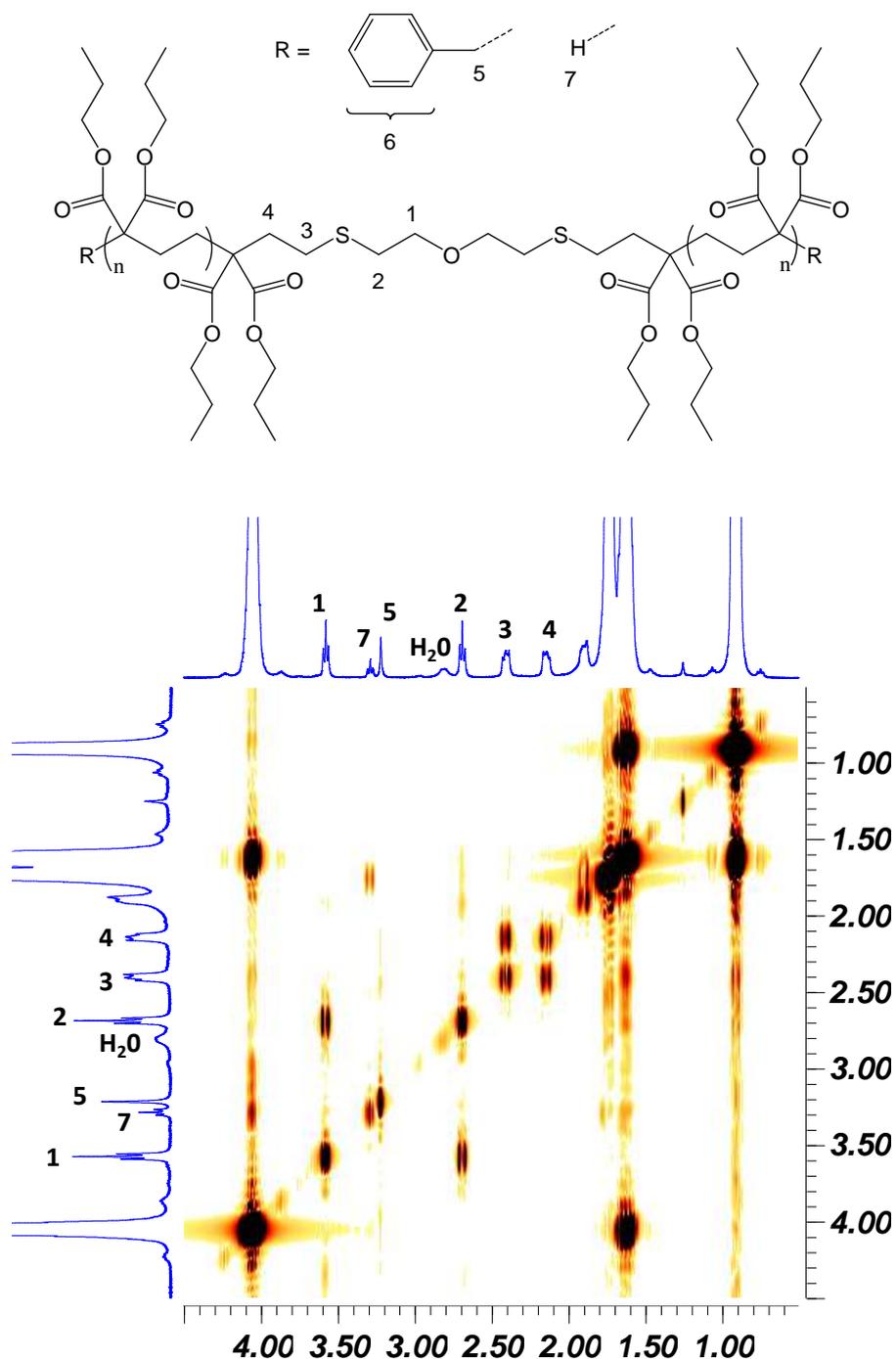
2009-03-11- NIP67- Dithranol+ acetate de sodium  
 D:\...2009-03-11- NIP 67- Dithranol\_0002.dat  
 Acquired: 16:51:00, March 11, 2009



2009-03-11- NIP67- Dithranol+ acetate de sodium  
 D:\...2009-03-11- NIP 67- Dithranol\_0002.dat  
 Acquired: 16:51:00, March 11, 2009

**Figure A.6 :** Spectre MALDI-ToF du poly(1) amorcé par le système thiophénol / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> et terminé par le bromure de propargyle.

**Annexe II.7 :** Spectre RMN 2D du poly(1) amorcé par l'éther de bismercaptoéthyle et terminé par le bromure de benzyle



**Figure A.7 :** Spectres RMN COSY d'un poly(1) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante. Amorçage = bismercaptoéthyléter / Bu<sup>t</sup>P<sub>4</sub> ; terminaison = bromure de benzyle.

### Annexe III.1 : Analyses RMN du monomère (4)

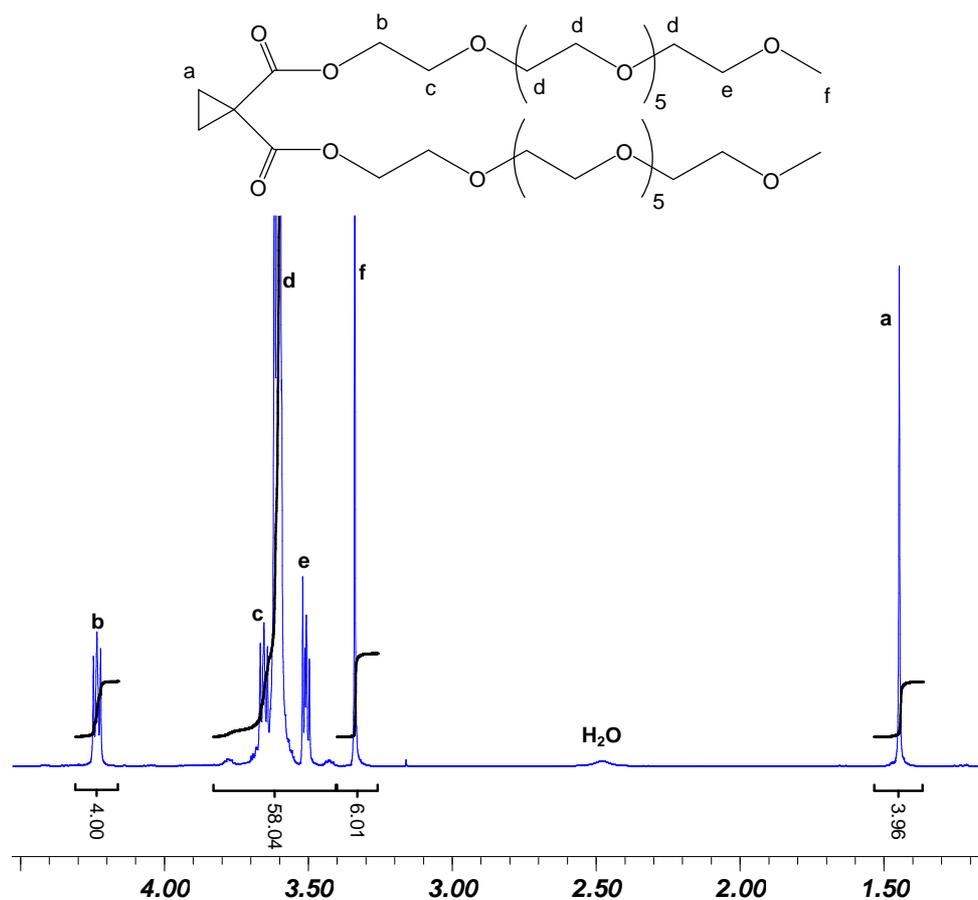


Figure A.8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du monomère (4) dans  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

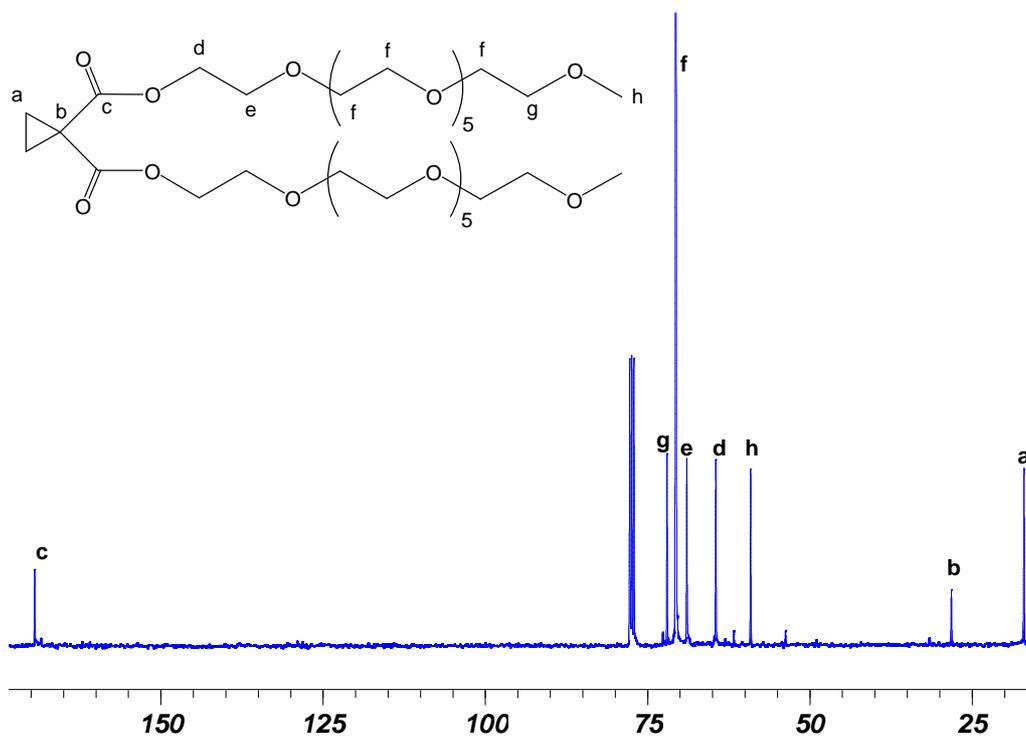
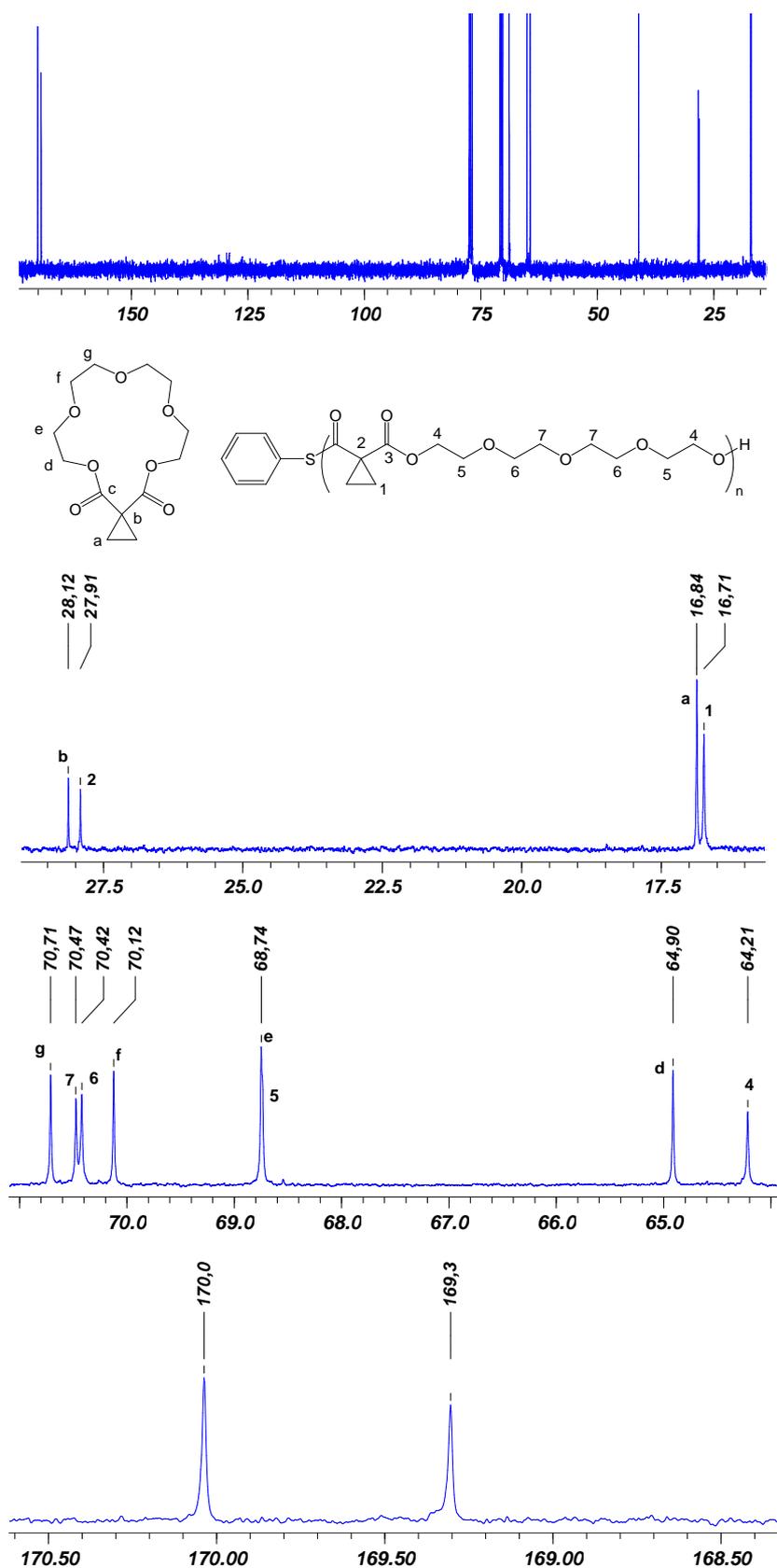


Figure A.9 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du monomère (4) dans  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

## Annexe III.2 : Synthèse du poly(5)



**Figure A.10 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du milieu réactionnel lors de la synthèse du poly(5) (expérience 2, tableau III.3) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.3 : Spectre RMN 2D du poly(5)

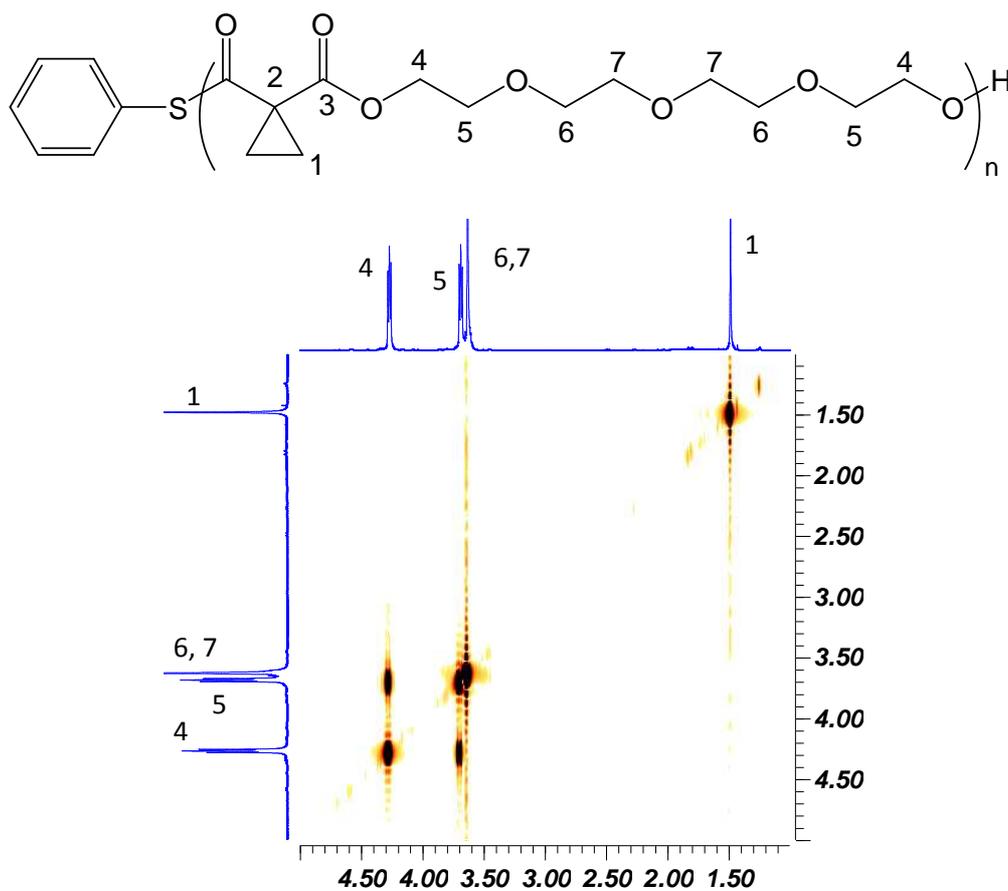


Figure A.11 : Spectre RMN COSY d'un poly(5) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante

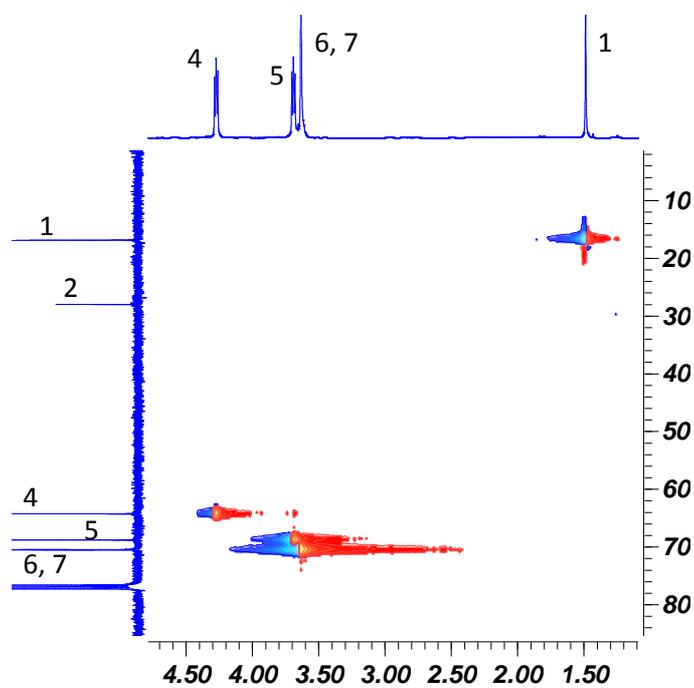


Figure A.12 : Spectre RMN HSQC d'un poly(5) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

### Annexe III.4 : Spectres RMN du précurseur (9p)

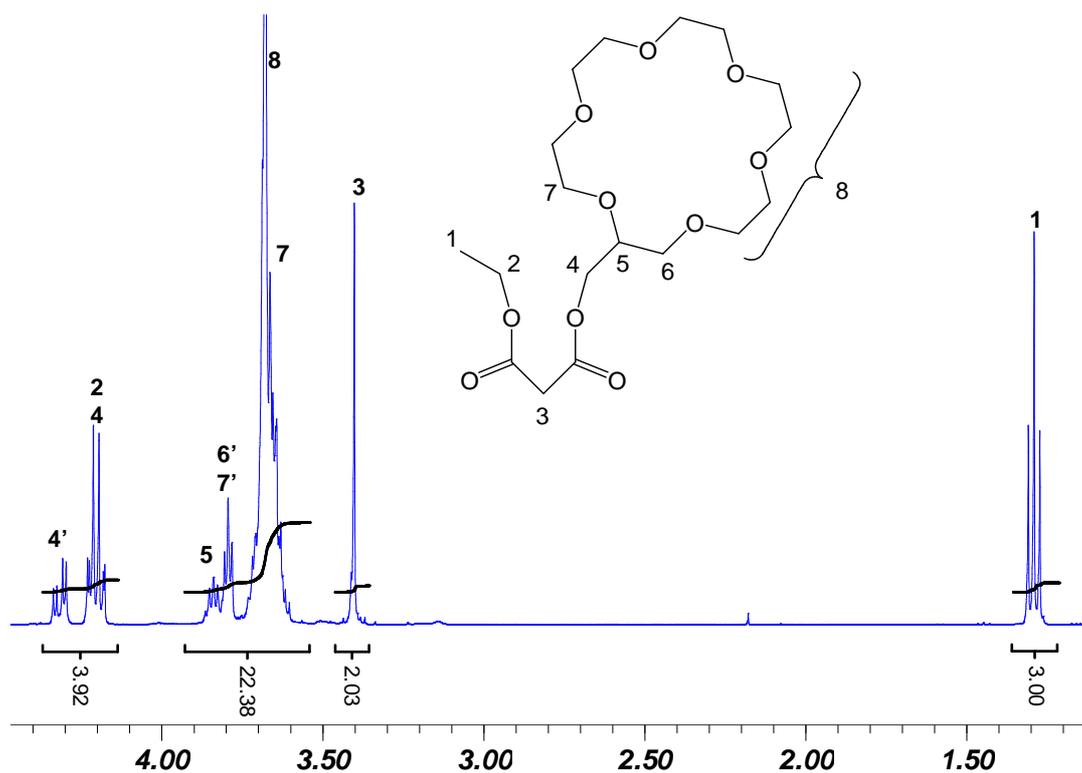


Figure A.13 : RMN  $^1\text{H}$  de (9p) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

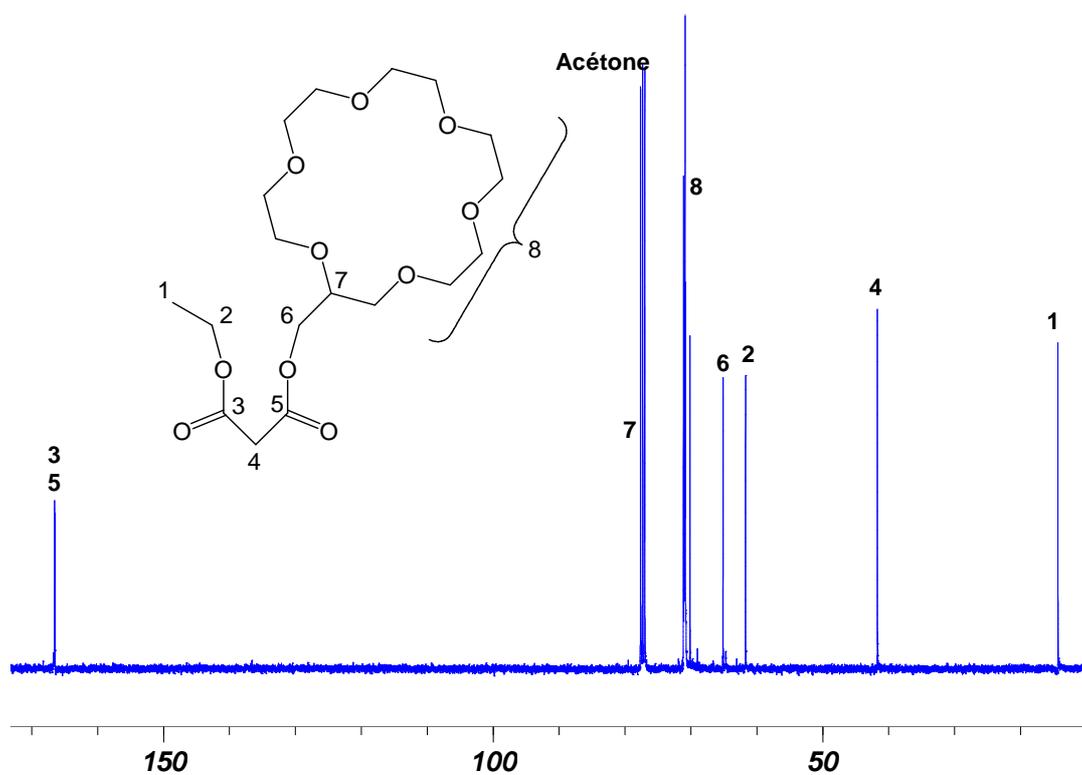


Figure A.14 : RMN  $^{13}\text{C}$  de (9p) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.5 : Spectres RMN du précurseur (10p)

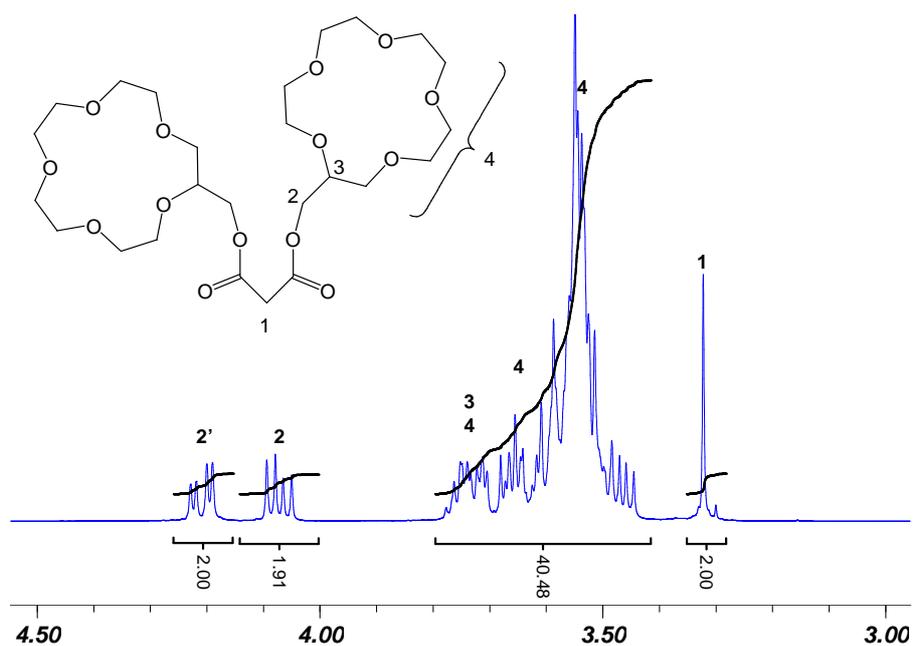


Figure A.15 : RMN  $^1\text{H}$  de (10p) dans l'acétone- $\text{d}_6$  à la température ambiante.

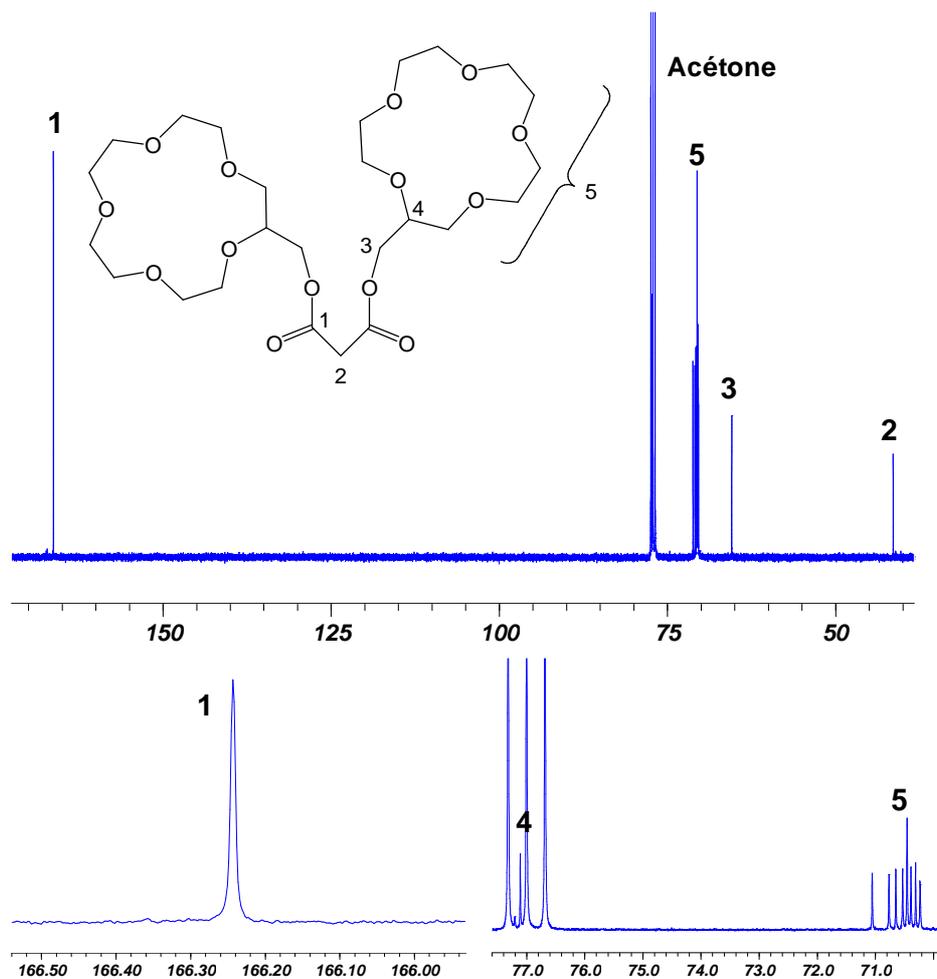


Figure A.16 : RMN  $^{13}\text{C}$  de (10p) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.6 : Spectres RMN du précurseur (11p)

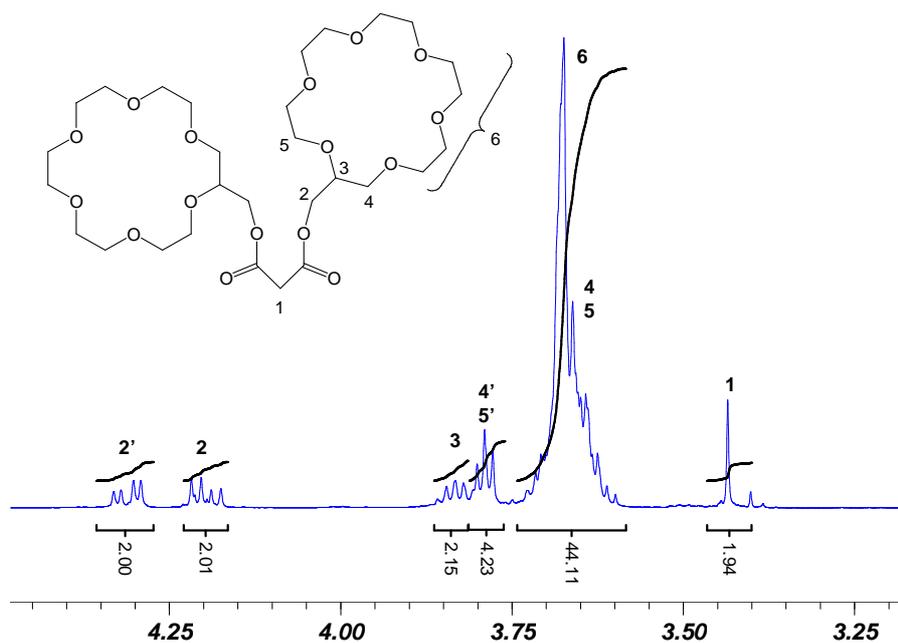


Figure A.17 : RMN  $^1\text{H}$  de (11p) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

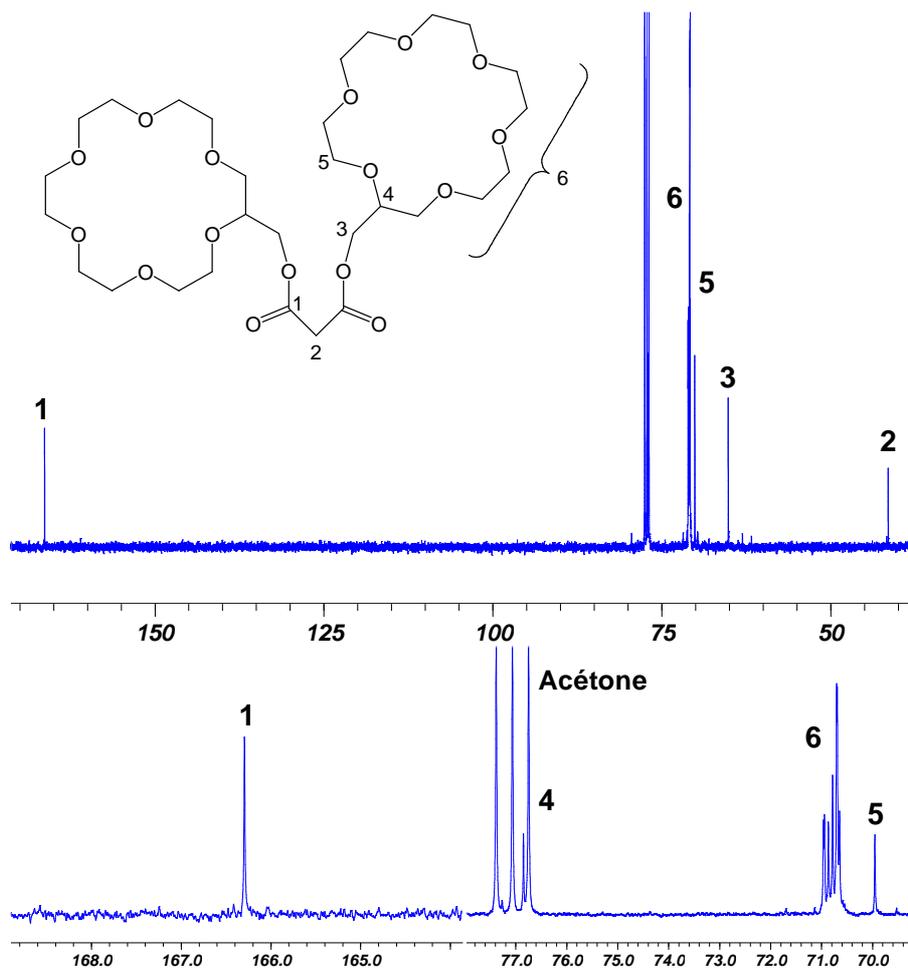


Figure A.18 : RMN  $^{13}\text{C}$  de (11p) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.7 : Spectres RMN de (9)

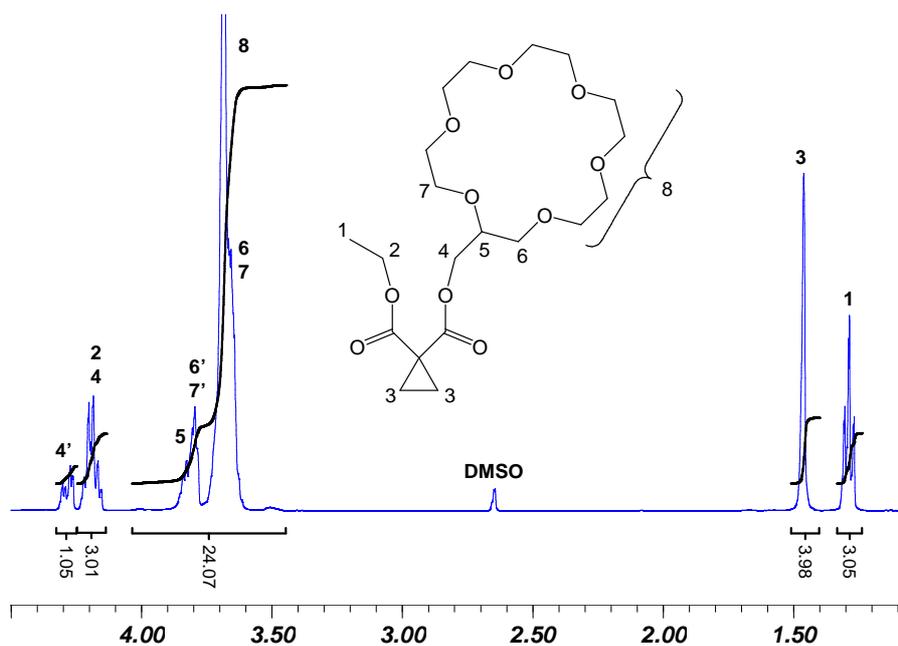


Figure A.19 : RMN  $^1\text{H}$  de (9) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

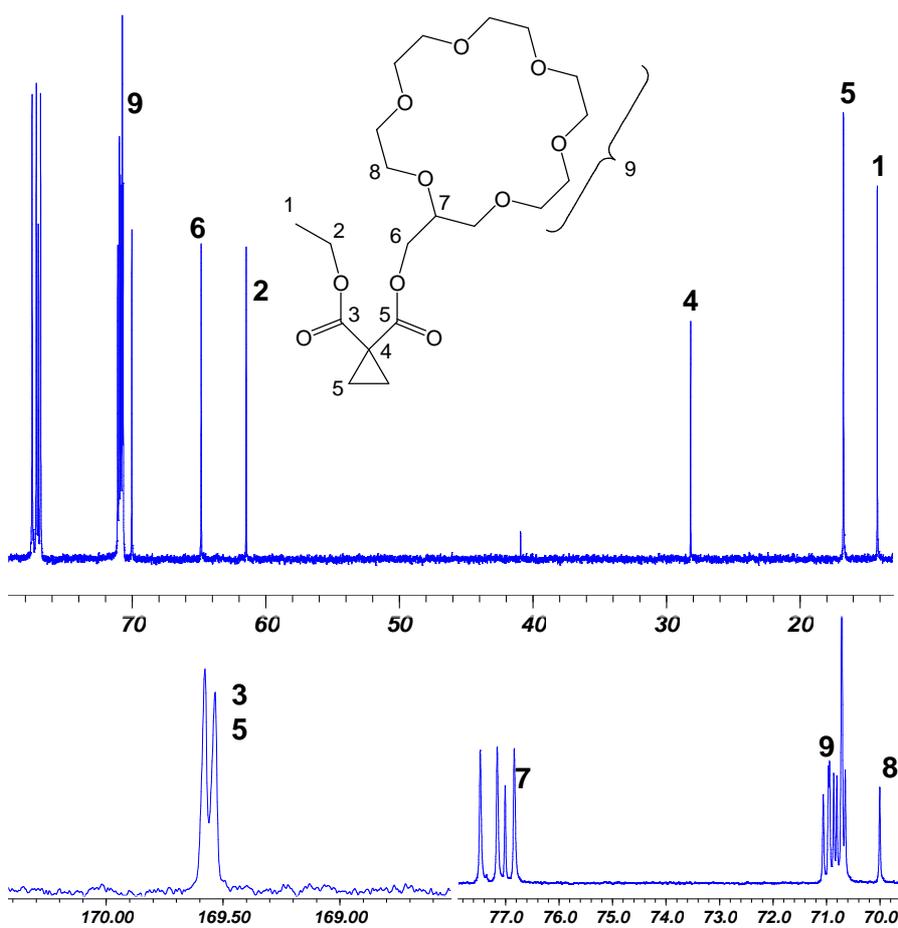


Figure A.20 : RMN  $^{13}\text{C}$  de (9) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.8 : Spectres RMN de (10)

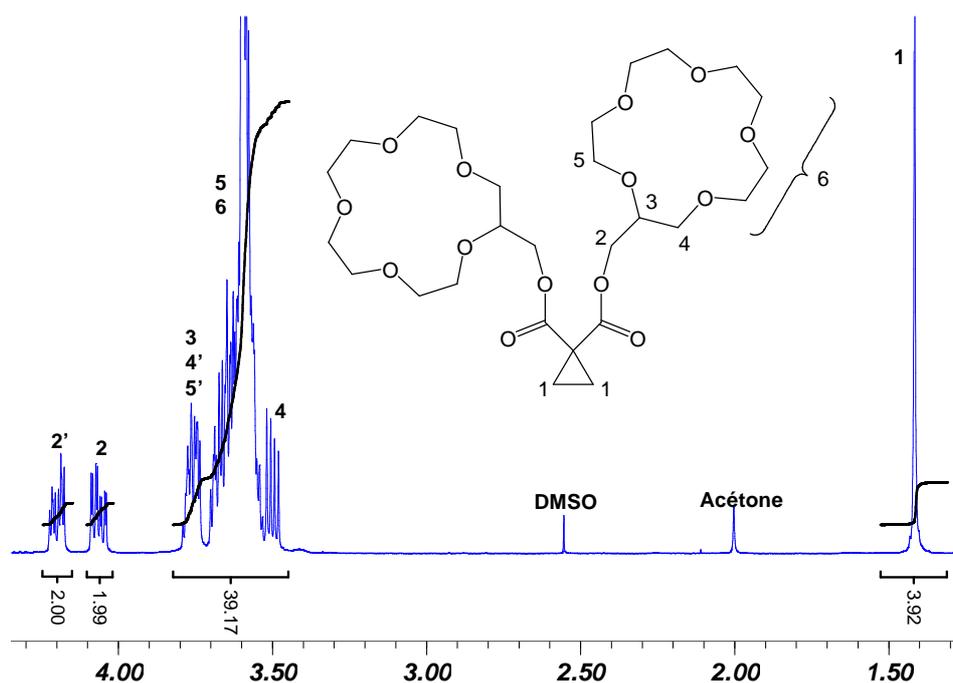


Figure A.21 : RMN  $^1\text{H}$  de (10) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

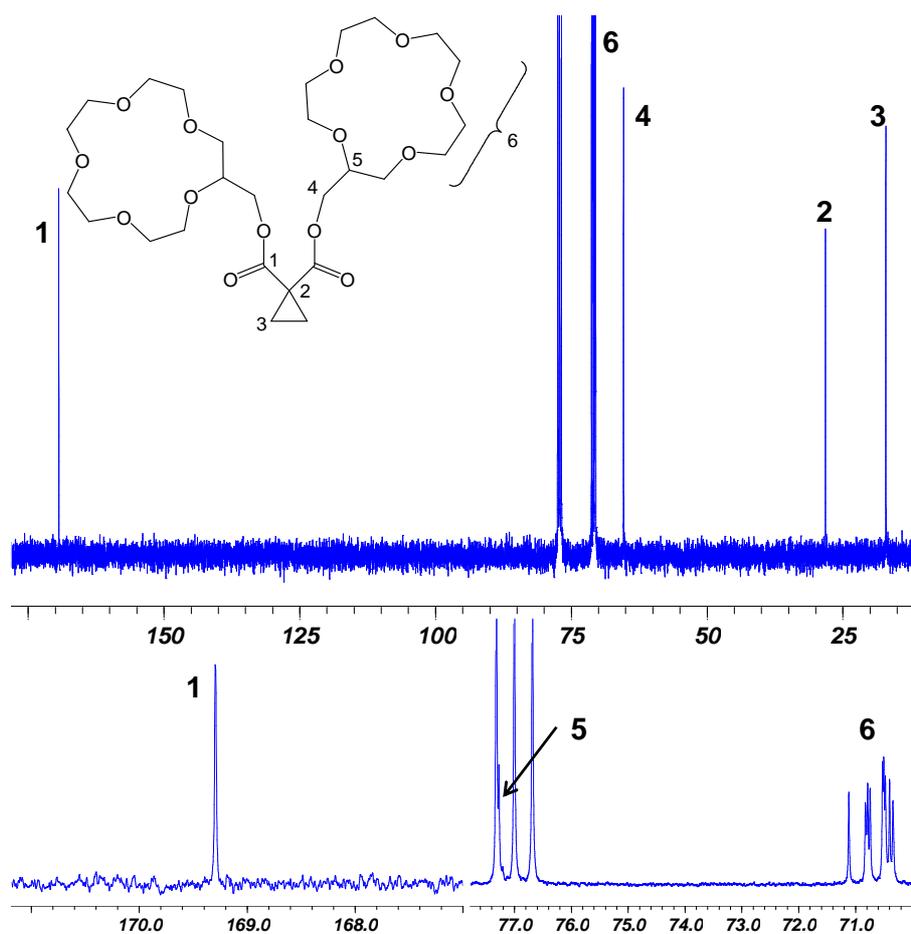


Figure A.22 : RMN  $^{13}\text{C}$  de (10) dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.9 : Spectres RMN de (11)

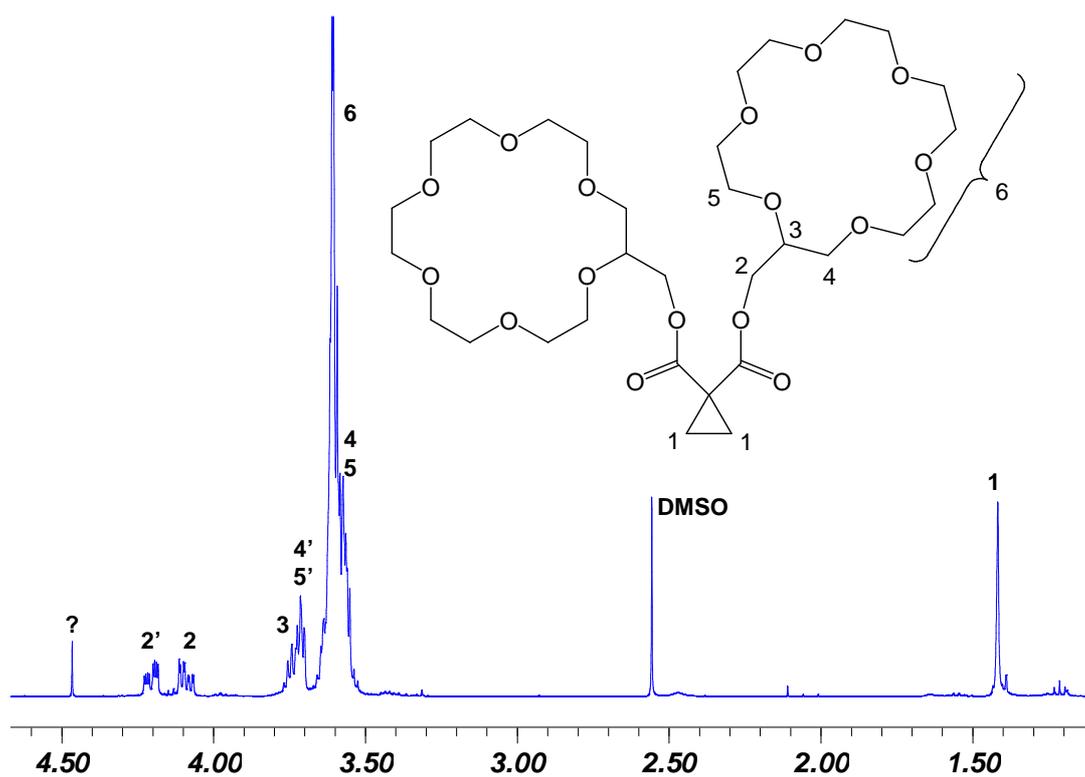


Figure A.23 : RMN  $^1\text{H}$  de (11) non purifié dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

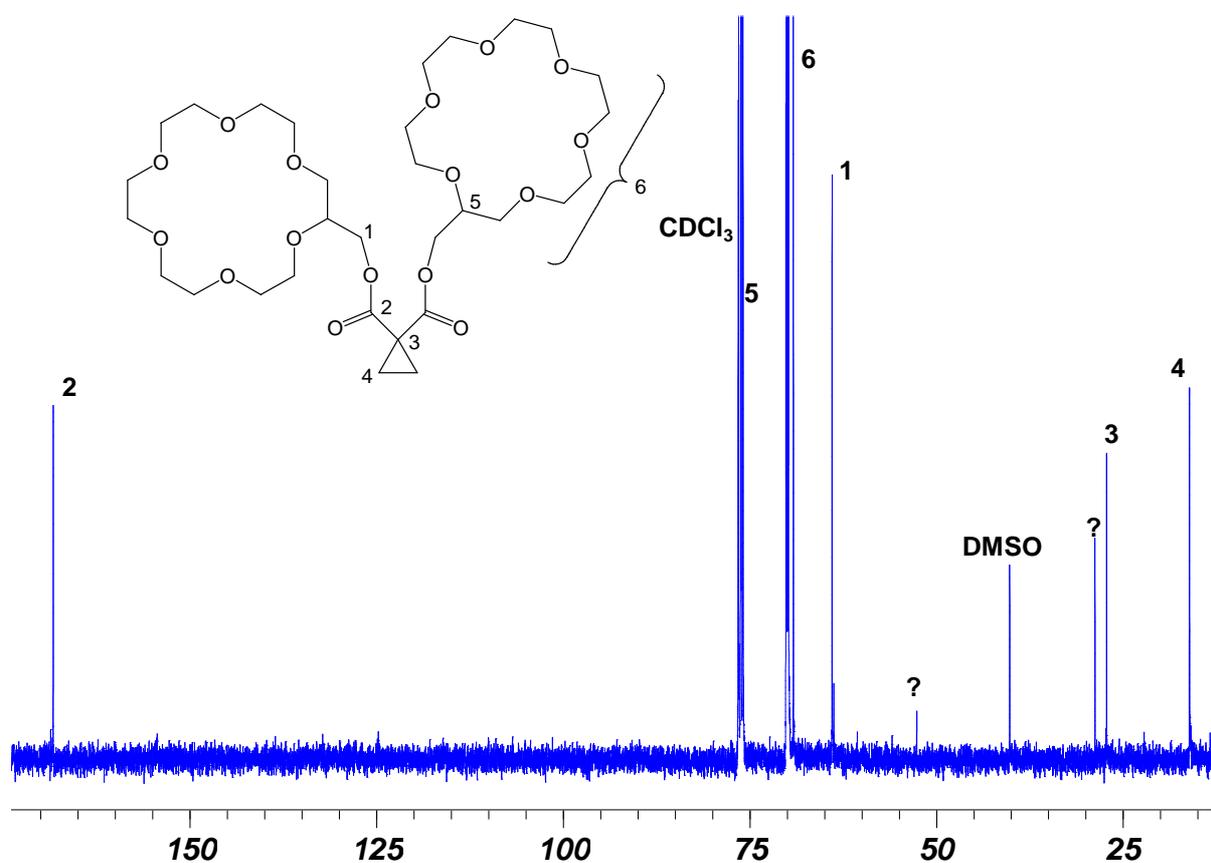
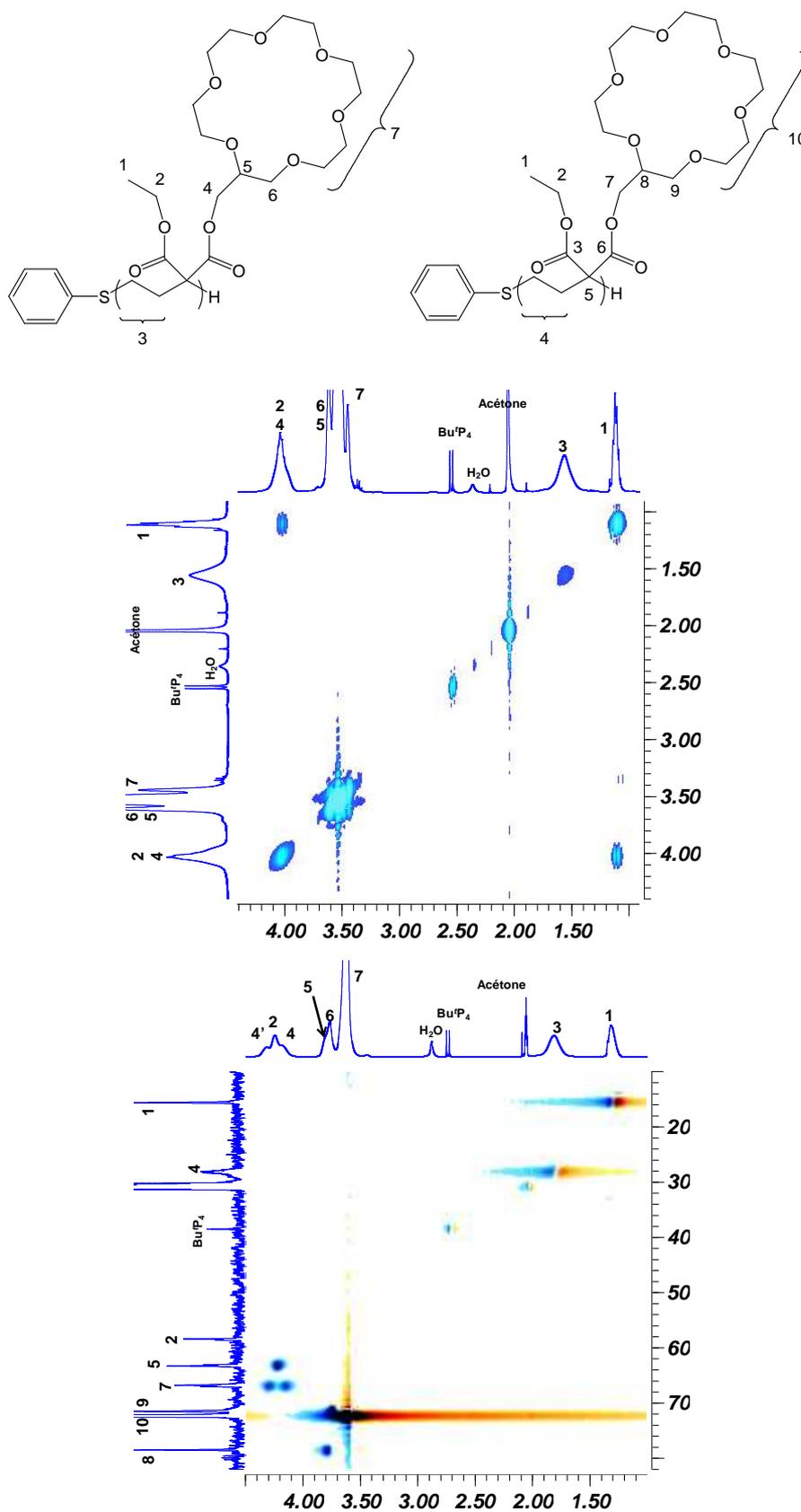


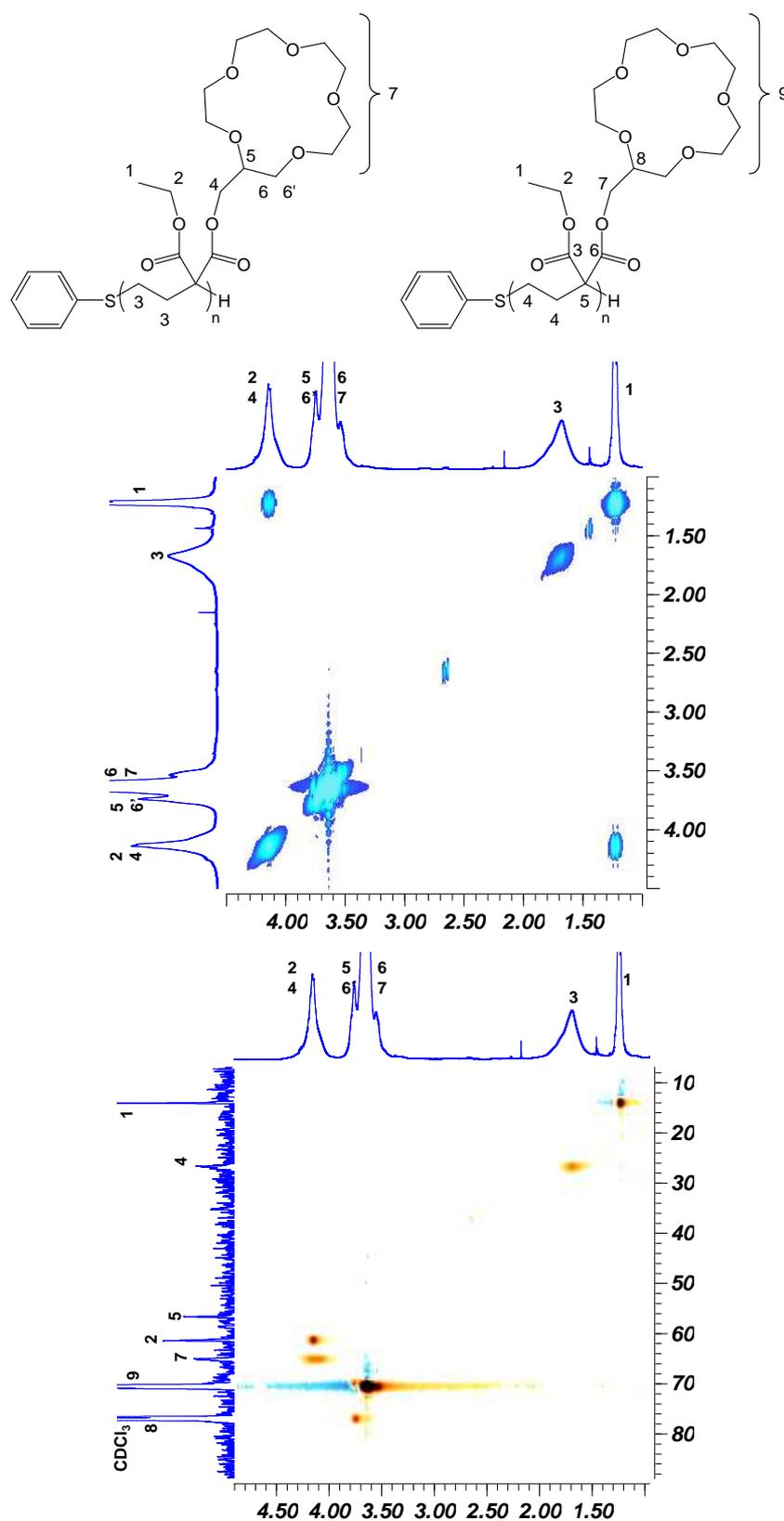
Figure A.24 : RMN  $^{13}\text{C}$  de (11) non purifié dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante.

### Annexe III.10 : Spectres RMN du poly(9)



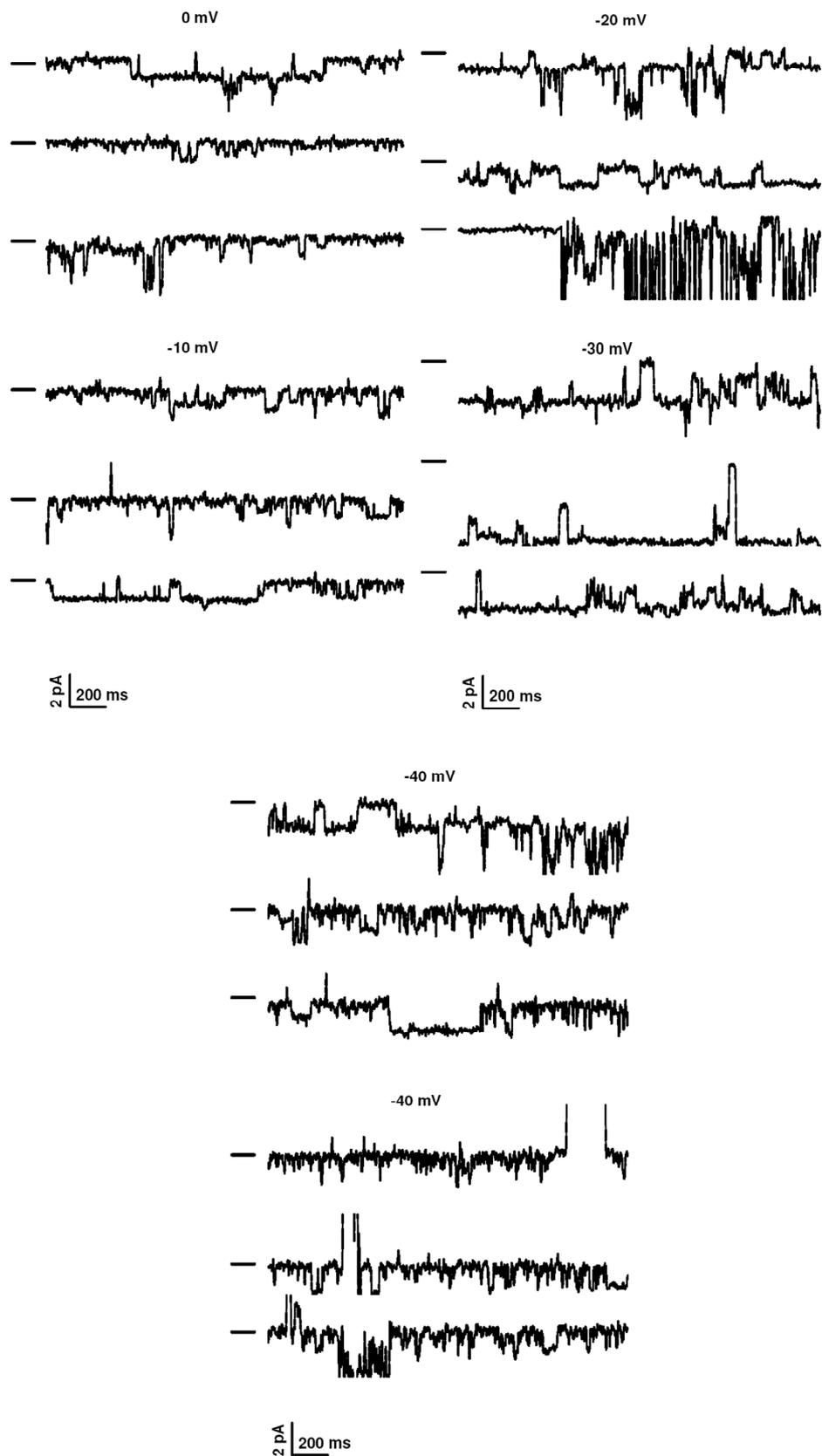
**Figure A.25 :** spectres RMN COSY et HSQC du poly(9) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

### Annexe III.11 : Spectres RMN du poly(8)



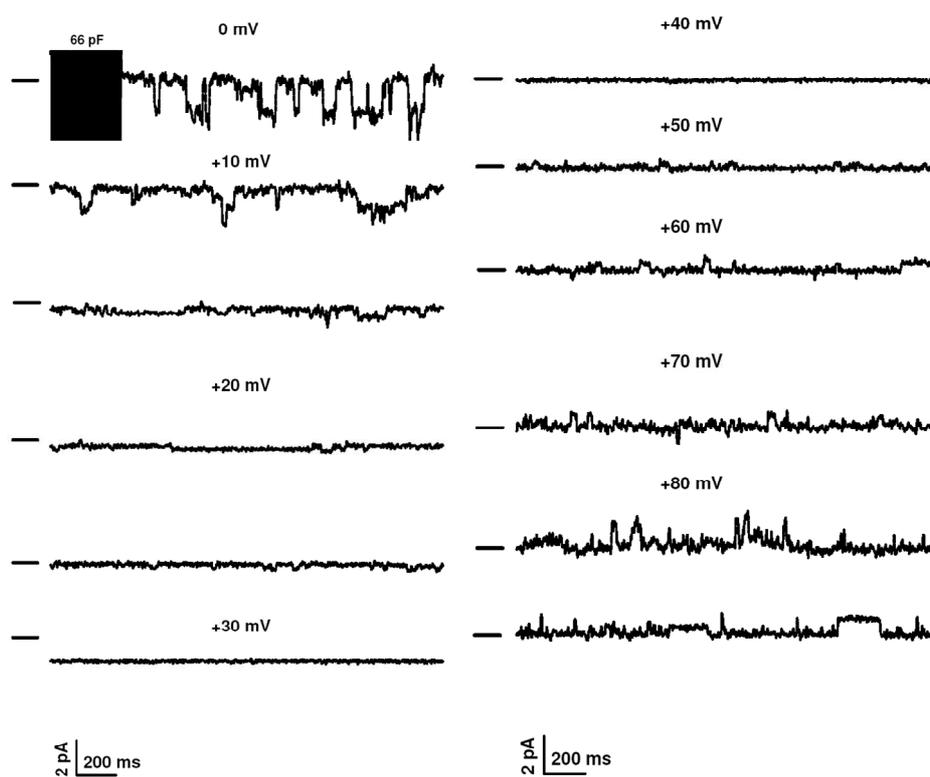
**Figure A.26 :** spectres RMN COSY et HSQC du poly(8) dans le CDCl<sub>3</sub> à la température ambiante.

## Annexe IV.1 : Enregistrements de canaux ioniques



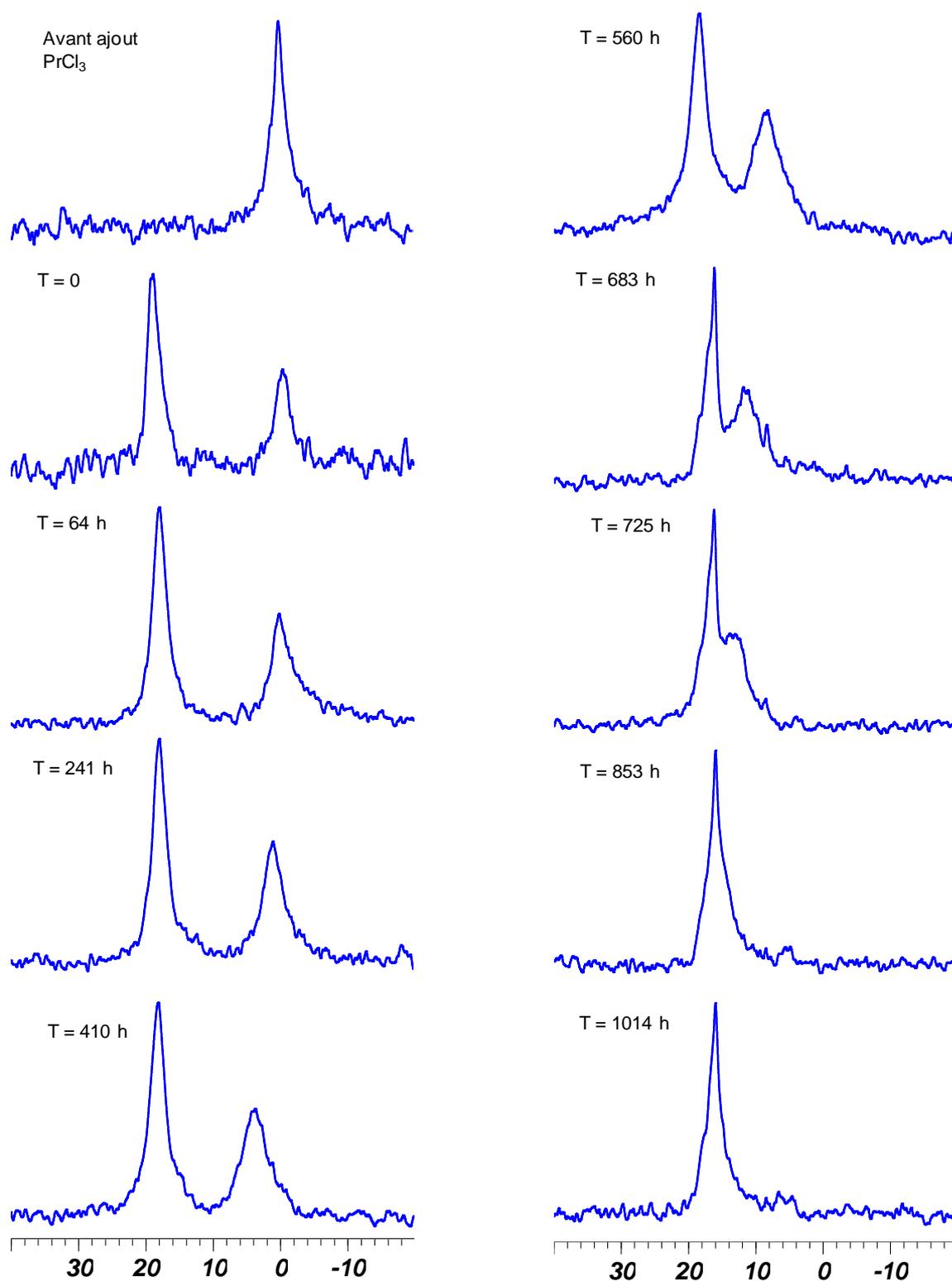
**Figure A.27** : Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(5) ( $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique.

## Annexe IV.2 : Enregistrement de canaux ioniques



**Figure A.28** : Enregistrements de canaux ioniques lors de l'incorporation d'un poly(5) ( $M_n = 6 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ ) dans une membrane bilipidique.

### Annexe IV.3 : Spectres RMN du poly



**Figure A.29 :** Evolution au cours du temps du spectre RMN  $^{31}\text{P}$  d'une suspension de vésicules fabriquée en présence de (5). Une solution de praseodyme a été rajoutée après extrusion ( $[\text{PrCl}_3]/[\text{EYPC}] = 2$ ).



